

Japanese Journal of Fertility and Sterility

January 1975

日本不妊学会雑誌

第 20 卷

第 1 号

昭和 50 年 1 月 1 日

— 目 次 —

原 著

- 妊孕性を基準とした Hysterosalpingography の Scoring
 開発とその臨床解析に関する研究……………杉 山 武・1
 男子不妊症の臨床的検討……………平野章治・他・11
 AIH にて男児を得た逆行性射精の 1 例……………勝岡洋治・他・18
 男性副性器分泌物と酵素 VI. 不妊患者精液酵素に及ぼす
 Pantethine の影響……………石部知行・23
 男性不妊症の治療 IV. 男性不妊症患者精液所見に及ぼす
 Pantethine の影響……………石部知行・他・27
 プロスタグランدين E₂, F_{2α} の家兔黄体に及ぼす影響の
 電子顕微鏡的観察について……………大島 清・他・30
 妊娠マウス黄体への Neuraminidase の影響……………岡村 均・他・37
 Radioimmunoassay による血中 Progesterone の測定——合成
 LH-RH 投与時の血中 Progesterone 動態——……………古橋信晃・他・41
 HMG 療法に於ける血中性ホルモンの測定と、それに基づく
 若干の考察……………青木孝允・他・47
 不妊症患者の Cornell Medical Index,
 特に妊娠成功前後におけるその変動について……………植村次雄・他・54
 関西支部集談会抄録……………60
 昭和49年度総会議事録……………64

CONTENTS

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Studies on Scoring of Hysterosalpingography Based on Pregnancy Rate and Analysis of the Results | <i>T. Sugiyama</i> | 1 |
| A Clinical Study on Male Infertility | <i>S. Hirano, M. Sawaki, M. Ohkawa & K. Kuroda</i> | 11 |
| A Case of Retrograde Ejaculation Obtaining a Boy by AIH | <i>Y. Katsuoka, M. Hagiwara, T. Fujioka, H. Tofukuji, T. Kobayashi & R. Iizuka</i> | 18 |
| Male Adnexal Organ Secretion and Enzymes VI. Effects of pantethine on the enzyme level of seminal fluid in infertile patients | <i>T. Ishibe</i> | 23 |
| Medical Treatment of Male Infertility IV. Effect of pantethine on the seminal fluid in infertile patients | <i>T. Ishibe, H. Nakano, T. Usui & N. Hiromoto</i> | 27 |
| Fine Structural Evidence of Luteolytic Effect of PGE ₂ and F _{2a} in Rabbit | <i>K. Oshima, M. Hayashi, Y. Nakai, K. Yoshida, T. Yanaihara & K. Matsumoto</i> | 30 |
| The Effect of Neuraminidase on the Corpus Luteum of the Pregnant Mouse. An Ultrastructural Study | <i>H. Okamura & G. J. Gasic</i> | 37 |
| A Radioimmunoassay of Progesterone. Serum Progesterone Concentrations after Synthetic LH-releasing Hormone (LH-RH) Administrations | <i>N. Furuhasi, I. Oohasi, T. Abe, K. Nakagawa & M. Hirano</i> | 41 |
| A Study on HMG Therapy by Measuring Sex Hormones in Blood | <i>T. Aoki, S. Kazeto & Y. Tomoda</i> | 47 |
| Changes in Cornell Medical Index of Sterile Women After Success in Pregnancy | <i>T. Uemura, J. Kooguchi, N. Suzuki, T. Ichikawa & Y. Shiojima</i> | 54 |

20周年記念祝賀会, 総会および 学術講演会予告 (第 1 回)

日本不妊学会20周年記念祝賀会, 第20回日本不妊学会総会および学術講演会は, 下記の要領により開催されますので, 多数御参加下さるよう, ご案内申し上げます.

会 期 昭和 50 年 10 月 2 日 (木), 3 日 (金), 4 日 (土)

会 場 仙台市民会館, 〒 980 仙台市桜ヶ岡公園 4 の 1

20周年記念祝賀会 外人特別講演, 外人一般講演, 祝賀講演

学術講演会 シンポジウム, 特別講演, 一般講演

演題申込締切 昭和 50 年 6 月 15 日 (当日消印有効)

演題申込資格 本会会員に限ります. 会員以外の方 (共同発表者を含む) は演題申込みと同時に 昭和 50 年度会費納入の上, 会員となつて下さい. 演題申込方法などについては次号でお知らせいたします.

第20回 日本不妊学会総会 会長

鈴 木 雅 洲

連絡先 仙台市星陵町 1 の 1

東北大学医学部産科婦人科学教室内

第20回日本不妊学会総会事務局

〒 980, TEL (0222) 74-1111 (代)

内線 292

In Memory of the late Professor KAKUICHI ANDO

by Professor A. Campos da Paz*

If a historic experience is to be considered rightfully outstanding, that should be of Japan's. Nothing more fascinating or disconcerting than the luminous trajectory of the Rising Sun. The great Yamato, divine and mysterious, whose imperial dynasty goes back to the legendary Jinmu-Tenno with its threatening volcanos and its cherry trees in blossom, its hieratic shoguns and its untameable samurais, a country which deliberately distanced itself from the world and the western civilization, prolonging the feudalism until the second half of the XIX century. What happened to this country?

Its poetry, translated in the subtle beauty of the "hai-ku", has not vanished, rather, the most accelerated quaternary technology of the modern world has risen beside it; its millenary traditions stand unviolated, but the Buddhist fatalism has given place to the most fulminating spirit of enterprise of our times; Mikado's mystics have not perished with the pomps of the monarchy, but the new superpower grows thanks to a formidable popular and democratic consensus which unites the State, the businessmen and the workers towards the goal of placing the country in the front line of progress; the cult of nature has not been lost, houses seem to emerge from colorful gardens, and a strong energy crepitates in offices and in factories. The land of ingenious toys is the same land of gigantic industries.

The martial spirit which so many times showed itself to the world in deeds of fantastic heroism became an adventurous and peaceful spirit, not less challenging, winning the West in electronics, in steel production, in naval industry and building its own, original, model of development. Japan is less an enigma than a lesson for all nations of the world. It shows how the mobilization of a laborious and subtle people, determined and patient people, can make miracles in the route of prosperity and development even under most adverse circumstances.

You have made the impressive revolution which the history of progress and technology tells us about; you came out from a conflict, hurt in the great battle, but soon you became one of the greatest nations of the world, stunning the West with your art, your unvanquishable capacity to work. Masters of a millenary culture, you know how to uphold with pride your traditions which have originated from the honorableness and lessons of your ancestors. I can see Japan sending the world a definitive message of optimism, waving to science its enterprise capacity, and I can see this so noble a people accomplishing each instant the miracle of multiplication.

If Christ multiplied bread, you, in this archipelago, multiply your example of humility and untiring activity. The philosophy of resignation belongs to you. You hold in your souls the foundations of a solid morale. You face life and death as two extremes of a same cycle. You are at the same time energy and contemplation, for even in times of intense distress you know how to keep yourselves in the attitude of the man who observes the facts sure they pass as the wind passes by.

If you believe in Nirvana, you will rather build the paradise in your earthly life by erecting an empire that appalls the world for its precision in planning. You have given the world one of the most eloquent examples of stoical philosophy: you have suffered the consequences of a war forgetting the present with the eyes turned to the future.

* Professor and Chairman-Dept. Obst. Gyn. and Fertil.-Medical School of Rio de Janeiro-Gama Filho University.

Founder-International Fertility Association.

Without being fatalist, you deem destiny as a telluric expression of unexplainable things.

This transformation however did not take place from one moment to the next, as if by magic, but, on the contrary, it was slowly prepared by those whose thought was integrated in the grandeur of this nation in the scope of raising it to the place which it indeed had the right to be.

I believe you will agree with me when I bring out, from the laborious complexity of this nation, in its sturdy desire to go up, the almost angelical figure, serene and filled with noble beauty of the late Emeritus Professor Kakuichi Ando.

There are predestinated lives which differentiate an epoch and lay down principles for their time, and, very rare were those, in the field of Gynecology and Obstetrics, that have influenced in such a striking manner his contemporaries as Kakuichi Ando.

During his long career as Professor, he was responsible for the education of numerous generations of Gynecologists and Obstetricians scattered today in different parts of Japan and abroad. Many of his direct disciples are today renowned Professors, occupying the position of Professor and Chairman of important Universities such as Kiyoshi Hashimoto who is also President of Japan Society of Obstetrics and Gynecology; Yukio Notake also President of Japanese Society of Fertility and Sterility; Masao Saeki, Kuniomi Osanai, Nobuo Ojima, Daigoro Sekiba, Akira Masaoka and so many others.

Looking at his life from every angle I do not even know in which aspect to delay myself: if in his probity in which he asserted himself by studying and teaching, or in the unrestrainable simplicity of his attitudes, or in the courage or resignation with which he knew how to face times of difficulties and hardships. There are in his life passages of tenderness, instants of poetry, phases of mystical action. From the little town in which he was born, Bungo Taketa, in Oita Prefecture, in 1885, until attaining the culmination of Professorship, Kakuichi Ando was a constant affirmation of himself. The resistance to the sufferings, the superiority in facing them, have shaped the moral basis of his personality. The financial failure of his father led the Ando family to extreme poverty, falling on the eldest brother's shoulders the responsibilities of feeding and education. He showed himself a loving son, a salutary brother. It is told that when he was in High School he walked more than 60 miles during a storm, in order to help a friend who was seriously ill. In this environment where humility, kindness, thriftiness, austerity, resignation and purity of sentiments prevailed, the personality of Doctor Kakuichi Ando was shaped. He, in 1911, 26 years of age, obtained the degree of Doctor in Medicine from the Kyoto Imperial University receiving as a gift a silver watch from Great Emperor Meiji.

In August 1914 when Europe opened the taps of blood, he began his teaching career as Professor of Obstetrics and Gynecology of the Okayama Medical College; in 1928 he took over as Director of the Okayama Medical College Hospital where he remained until 1934 when he was transferred to the Chairmanship of Keio University where in 1953 he received the Keio University Award for his pioneer work on artificial insemination. In this same year, in New York, when I was elected President of the International Fertility Association, I had the honor and the privilege to become friend to the man who at that time had become the tutelary figure of Japanese Medicine. Kakuichi Ando, for the dimensions of his personality, for his honesty of intent and sense of responsibility, for his dignifying example of professional in medicine and Professor during more than fifty years, he became one of the forerunners of the Japanese revolution, which later unrestrainably would start predestined to victory. The western technique, the lesson of other countries, science in its global aspect would be for him the core of Japanese evolution. Universalist, without being regionalist. The desire to assimilate the western knowledge predominated in his character side by side with the traditions of his home land: he loved Japanese traditional music, poetry, Kabuki plays, archery and other subtle arts of his people. There is no old or noble wine able to supplant the rice "sake" often made at this home. His love for the Japanese land was mirrored in

his pleasure in climbing the beautiful mountains which make this part of the world so beautiful and so picturesque. In him, complex formation of man and scientist, the universal does not overshadow the regional but, rather, they combine in a chemistry of filigrees. Kakuichi Ando was undoubtedly one of the mainstays that initiated the Japanese fecund transformation. His medical teachings were not confined only to his acting as Professor, on the contrary, his precepts reached the core of the Japanese elites leading them to the re-examination of positions long statically upheld. Indeed he assumed the position of authorized and respected leader pushing forward the era of change initiated in the Japanese medicine in 1870 when, during the Meiji Administration, the concepts of German medicine were introduced through Leopoldo Müller and Teodor Hoffman's mission. The empiricism which so far had ruled gave place to the scientific mentality whose pioneers were tutelary names such as: Shibasaburo Kitazato, Kiyoshi Shiga, Sahachiro Hata, Katsusaburo Yamagiwa, Umetaro Suzuki, Yoshio Kando and so many others to whose remembrance this Congress bows.

The astounding historic experience lived by Japan commencing from the zero mark, to its victorious reconstruction, is partly due to the role played by men of that kind. Kakuichi Ando was one of the links between Japan of the cherry trees, contemplative, scrupulous in its millenary workmanship, poetic Japan of the hai-ku; and the aggressive, dynamic Japan fiery as a volcano, winning its way in the world as a champion in science and technology—victorious Japan which invaded the markets of the world offering products which please everyone for their perfection and precision. These collective qualities are precisely those shaping Professor Ando's character, those which encouraged and conducted him in the Professorship or at home, beside his family, where he lived by the example and the edifying conduct.

Everywhere in the world while participating in Congresses and Scientific meetings, including in my city, Rio de Janeiro, he left the impression of a believer for whom science and ethical behavior took proportions of unremovable intentions.

He received many honors, Honorary Member of important Societies of Gynecology and Obstetrics in numerous countries. In the Presidency of the Japanese Society of Fertility and Sterility, during 13 years, he encouraged the studies in human reproduction and was the precursor of artificial insemination.

For his scientific works and his remarkable contributions in the fields of maternal welfare, family planning and reproductive biology he was decorated with the Second Order of Merit of the Rising Sun with Double Halos.

I will not delay myself in reading his curriculum vitae, for everything he was, everything he represented is marvelously synthesized in only one name: Kakuichi Ando.

Ladies and Gentlemen, in addressing you with these words in memory of Professor Ando, upon the invitation of the Organizing Committee of this Congress, constituted by eminent personalities of the Japanese medicine, presided over by one of its most outstanding masters, Professor Hasegawa and the Presidents of Honor, Ogino, Takahashi, Hirose, and Yamane, I wish to give thanks for the honor and privilege given to me in such a solemn moment.

A great writer in my country once said: "people do not die, they become enchanted".

Enchanted to all of us is the remembrance of Kakuichi Ando which is revived every moment in the serenity of his teachings, in the immortality of his work, in the edifying example of his life.

"Planting friendships, In time I build my Temple to Happiness."

安藤画一先生を憶う

名誉会員 藤 森 速 水

医学者には色々の型があるが、安藤先生は極めてユニークな存在であつて、直言すれば安藤型を身を以て終始示された人である。長い学究生活の間、国内に在つてはこの安藤型によつて多くの人人を指導され、海外に対しては、Prof. Ando の名により指導的立場に在つた方である。

先生の数々の輝しい業績を、茲に更めて御紹介する必要がない程、周知の所であり、その量は文字通り、汗牛充棟の表現が当てはまる。而もその数々の名著は先生自らの言の如く、著述報国の真意から出たもので、産婦人科医のみならず、日本の医師の悉くは先生の著書を座右に置いて診療に又研究に従事し得たのである。

不肖私は、先生の御高名を京大の大先輩として承つていたが、偶々、昭和5年京大産婦人科教室新館落成式の折、私が助手として先生を御案内申し上げた事が縁となつて、その後、学会で御目にかかる毎に親しく声をかけて戴き、時折音信さえ賜わるようになって光榮に思つていた。先生は、私だけでなく、若い者に対して率直に言葉をかけたり、激励される性格であつた。又私が最初に教を乞ひ、御批判を戴いたのは「帝王切開児の新産児黄疸」と「間脳レ線照射療法」で前者は昭和10年の「産科と婦人科」に、後者は安井修平先生の有名な宿題報告「脳下垂体、甲状腺レ線照射の治療的応用並に其作用機転に関する研究」を安藤先生が間脳の種々の自律神経中枢失調疾患の治療に応用されたのを私も追試し昭和14年の「産婦人科紀要」に発表したもので、私の未熟な卒直な意見に対し、懇切丁寧に御批判戴いた事は感謝に堪えない所である。

終戦後の混乱期、日本を救う一つの手段として産児制限の必要性を説かれ、殺精子剤を開発されこれを全国に普及され、私もその協力を求められた。然し、先生の産児制限論は無条件的ではなく、優秀な素質の子孫は積極的に増やすべきとして受胎調節を主張され、不妊症の研究から更に人

工授精の研究へと進められた。そして昭和30年8月関西にも、東京同様不妊研究会を設立するよう私に電話を下さつたので、私は関西の各大学の産婦人科、泌尿器科、畜産科の教室を歴訪して関西不妊研究会を設立した。そして昭和31年3月には日本不妊学会が設立され、先生は理事長に就任され、私は理事として協力申し上げることになつた。

先生の海外に於ける名声も更めて御紹介するまでもなく、数々の国から名誉会員の称号を与えられていた。私自身、海外出張の時、先生の御紹介状の御蔭で著名な学者例えばコロンビア大学の Taylor 教授、メキシコ市の R. Carlos D. Guerrero 教授等から歓待を受けた事は光榮に思つている。

先生は頑健で斗酒尚辞せずという程であつたが、或時「安藤先生が子宮筋腫になられた」という噂が飛んだ。私も心配し、男性の子宮筋腫とは聞いた事もないと思つて、早速、参上して御尋ねした所、「君、僕はシキュ、キンシュになつたよ」と言われたので私は驚いて「それは又どういうわけですか」と御尋ねした。すると、先生は「何、至急、禁酒で当分禁酒だよ」と大笑いされた。然しこのシキュ、キンシュも、間もなく解消し、再び、従来通り、宴会の時には熱燗の酒を嗜み、得意の黒田節を吟ぜられ益々活躍されるようになって、私も安心した。先生はこのような科学的ユーモアを時折言われ、厳格な御性格の中にもユーモラスな一面もあつた。先生の御活躍殊に著述の蔭には奥様の内助の功のあつた事を忘れてはならない。先生が深夜まで執筆されておられる時、奥様は先に就寝せず、必ず傍におられたという事を先生は私に洩らされた。これ程に先生御夫妻は仲睦じく産婦人科医の模範であつたのである。

私共は成るべく早い時期に国際不妊学会を日本へ招致して、先生を会長に推戴申し上げ度いと望んで、先生にも御意向を私自身も御伺ひしたが、

先生は「国際学会には費用がかかり 関係者に迷惑をかけるから」といつも固辞された。先生は他人に迷惑をかける事を極度に嫌われる立派な御性格であつた。

然し、先生に対する国際的信頼は愈々高まり1966年5月 Tel Aviv の第6回会議で1971年昭和46年第7回学会を安藤先生を会長として日本に開催に決定し、先生も御承諾された。所が残念ながら、昭和43年11月3日、心筋梗塞で氷眠された。

会長として内定された先生を失い私共は茫然自失したが、長谷川副理事長が理事長に就任し、安藤先生の後任として第7回国際不妊学会会長として、盛大に開催することができた。これ偏に、安藤先生の御霊の御加護の御蔭と感謝している。

先生の遺された業績は広く、深く且永遠に続く。私はヒポクラテスの“Vita brevis, Ars longa”を“Vita brevis, Ando longa”に置き換え、結びの言葉として追悼の文を結び度い。

日本不妊学会創立20周年を迎えて

名誉会員 長谷川敏雄

我が社団法人日本不妊学会が創立20周年を迎え、その機関誌日本不妊学会雑誌もまた創刊20周年記念号を発行するに当り、一言所懐を述べる機会を得たことは、私の喜びとするところである。

周知のように本会は故安藤画一教授が1953年(昭和28年)ニューヨークで開催された第1回世界不妊学会会議に出席、生殖生理、従つてまた不妊症の基礎的ないし臨床的研究の必要性を痛感され、帰来有志の者に呼びかけて賛意を得られた結果、昭和31年4月に創立されたものであり、関連学科たる産婦人科、泌尿器科および獣医畜産科等の諸学界に所属する人々を会員とし、医学的には不妊症を適宜治療することによつて人口の増殖に資する一面、優生学的見地から適正な家族計画を行つて国民資質の向上を計り、他方畜産学の面からは家畜の育成並びに品種の改良によつて国民栄養資源の増産に寄与し、両々相俟つて人類の繁栄並びに福祉に貢献することを本来の目的として極めて格調の高いものであつて、従つて斬新にしてユニークな学会といつてよい。とはいつても此種の学会の常として、創立当初は不定期的に同好の士が参集して意見を交換するという、謂わば同好会程度の極めて小規模なものに過ぎなかつたのであるが、その後漸次機構が拡大整備されて正式な

学術団体としての体系を備え、既に全国8ブロックに所属する会員凡そ2000名の多数を擁し、昭和46年には法人化によつてその基礎を鞏固たらしめた。社団法人日本不妊学会として世界不妊学会会議を誘致し、同年10月東京及び京都に於て第7回会議を主催して国際的にもその存在を誇示するに至り、一面その有力機関誌日本不妊学会雑誌もまた既に第20巻を数えるという一大会にまで発展して、今や学界に確固たる地歩を占めるに至つたことは、真に慶賀の至りである。このような驚異的發展が一に会員各位の協力支援によるものであることは勿論であるが、他面創立者故安藤教授の卓抜な洞察力、適切な指導に加うるに高い徳望に負うところが少くないのであつて、われら会員一同の感謝してやまぬところである。

さりながら何事によれ創立20周年は、これを人生に譬うれば謂わば漸く成人の域に達したというに過ぎず、更に生き長らえて有終の美を成し得るや否やは、一にかかつて今後世に処して誤りなきを得るや否やの点にあり、本会の命運もその例外であり得ぬことは言を俟たぬところで、われら会員一同創立者の遺志を体し、本会の生命をして永遠にして不朽のものたらしめるよう、更に一層の努力を払うべきであらう。

不妊学会・出生前余滴

北里研究所客員部長
前慶応義塾大学教授

野 嶽 幸 雄

今では一年の間に幾度も外遊する人も珍らしくなく、毎年何処かで関連のないでもない国際学会が幾つも開催されているが、少なくとも戦後数年間まではよほど特別の条件に恵まれてでもない限り生涯に何度も外国に出掛けるわけにはいかなかった筈である。恩師故安藤先生はそのような環境に恵まれた数少ない貴重な存在で戦前すでに数次に亘る見聞を積まれていた。そして折にふれ披露される外国事情、またいつも御同伴を欠かすことのなかつた奥様から承るエピソードの数々は教室員にとりこの上もなく楽しいものであり、また教訓に富むものであつた。度重なる先生御夫妻の御外遊の中でも、とり分け教室のみならず日本の産婦人科学界に後年大きな意義を持つことになつたのは、昭和13年(1938)アムステルダムにおける国際会議と昭和28年(1953)ニューヨークで開催された第1回 World Congress of Fertility and Sterility に日本から唯一人の代表として招かれての御出席であつたと思う。アムステルダムの会は“Nederlandse Gynaekologische Vereniging” 50週年を機会に開催されたのだが、このときに4年毎に世界会議を組織することが決議された。しかし翌年世界大戦が始まり実現に至らなかつたところ、1950年アメリカの学会のときに気運が再燃し準備が進められ、1954年 Geneve で始めて FIGO が結成されたというわけである。この銘記すべきアムステルダム行に同行を許されたのが私どもの先輩故松本寛助教授であつた。当時松本先生は勉学一辺倒の酒、煙草とは全然無縁の温厚篤実の士であつたが、帰朝されたときは流石の安藤先生も慨嘆されるほどの酒豪に変貌されていたことは今でも語りつがれている。しかし篤学に徹することではいささかも変りなく、広く見聞された新智識や、外国で購われた多数の学術書が種となつて

か、また深く鋭い安藤先生の慧眼と洞察と相俟つて、やがて教室の重要な研究テーマの基盤となるアイデアが次々に生まれてきた。外国書の保管には安藤先生は随分と厳重であつたし、割合気楽に借出しのできたのはやはり松生先生ぐらいではなかつたらうか。終戦そして灰燼に帰した病院本館の焼野原を洋書で重そうなりュックを背負い思案げに朝な夕なかよわれた松本先生の姿はその頃の学究の象徴であつた。その頃すでに松本寛、山口哲、高島達夫、少しおくれて村山茂らの諸氏のチームで人工授精は実施されていたし、頸管粘液の周期的な変化にも眼が注がれていた。人工授精でときに感染例の経験されることも当時としては止むを得ないことであつたし、村山君もその予防に苦勞し、筆者も培養試験を手伝わされたりした。外国雑誌は今では洪水のように氾濫しているが当時はなお日比谷の GHQ 図書館にたよらざるを得なかつた。BBT の登場についてもあまり知られていないことであるが、高島君の御令兄が進駐軍の軍医さんでたまたま“California Medicine”に掲載されていたのに気付かれたのがもとになり山口君の仕事となつたし、安藤先生の御世話で東芝系会社から婦人体温計が発売されることになつた。その頃は舌下で体温を計ることは日本の風習ではなかつたことで一部の学者からは不可能視されたこともあつた。昭和23年には木造ながら病院本館の新築が落成し、産婦人科外来の一隅に“家族計画相談所”の看板のかかげられたのは翌年の9月であつた。そして同年の8月には第1号の人工授精児、AIDによる女兒が出産している。その後の家族計画相談所の発展はマスコミの波にもつて周ねく知られる通りである。さて昭和28年5月から8月にかけて安藤先生御夫妻はニューヨークの第1回万国不妊学会出席をかね戦後

の欧米視察に赴かれたが、その頃人工授精児は AID 30例以上、AIH 20例位になっており、先生の発表ペーパーは人工授精を主としたものであつたらしい。しかしペーパーを読むことに先生は大変に苦勞されたことを奥様からも度々伺つた。国務省から島津総領事に「誰か安藤のペーパーを読んでやれ」と電話があつたこと、Mt. Sinai の大谷氏は「下手は読みな」、Sloan-Kettering 癌研の杉浦氏は「相手に了解しにくくても自分で読め」、会長のワイズマン氏は「私が読まして貰う」など大分もめた様であつたが、結局ストーン氏の代読となり、内容は好評で座長席にもつかれ国旗も挙がり目出度く上首尾に終つたのであつた。この会議の先生の印象としては頸管粘液のことが重大に扱われていたこと、しかし世界的会合としては期待したほどのことはなかつたらしい。結晶形成で有名な Campos da Paz と懇意になられたのはこの時であつた。奥様によると Campos さんもこのときは英語は大変不自由の様であつたが次回のときは人の違うほど流暢で驚かれたそうである。この御旅行で面談された知名学者には Papanicolaou, Hans Selye, Alexander Fleming, Zondek, Joliot Curie などが挙げられるので大きな収穫のほどが偲ばれるし学界にも大きな寄与となつた。またこの御旅行が誘引となつたかどうかは不詳であるが、翌年の3月にロックフェラー財団を介して Rochester 大学の Pommerenke 教授が交換教授として来朝された。このことも不妊学会誕生の動機の一つとなつた。教室には以前から毎週水曜に集談会が催される建前になつており、OB を含めての研修会、現役医局員の抄読や研究発表会、お産婆さんを対象とする公開研修会などが定期的に持たれた。ときに往々安藤先生独演会となることもあつたが、ニューヨークの万国不妊学会から帰朝されるや不妊に関する専門部会の必要を考えられそれから毎月第2水曜に不妊性研究を主としての二水検討会が始まつた。このいわば教室の私的な検討会も2回にして、Pommerenke 教授来朝を機会に発展的に解消し、広く泌尿器・獣医・畜産の各関連領域にも呼びかけ妊孕性に関する理論と実際の研究促進、研究者相互の協力・親睦を図ることを趣意とし不妊研究会を発足させることに

なつた。たまたま筆者の親戚には日本における馬の人工授精のパイオニアとして知られた当時日大教授の佐藤繁雄氏がおり、その高弟・星修三農林省薬事課長とも親しかつたので畜産・獣医関係との連絡は円滑に運んだ。その頃千葉の畜産試験場を見学し、始めて擬牝台に御目に掛つたり、1回の精液採量、牛5ml に対し豚200ml、馬60ml であるのに、その1回の採取精液による人工授精注入雌頭数は牛75頭、豚16頭、馬15頭であるというのも耳新しいことであつた。動物の人工授精の歴史は古く1780年には犬で試みられたが、近代的人工授精の基礎はソ連の Ivanov (1907) によつて築かれ、日本では石川日出鶴丸先生が Ivanov の研究室を訪問されたのが端緒で事の重要性を時の京大菊地総長を経て文部省、また馬匹改良に関係ある内閣諸省、大学、農林学校に紹介された。佐藤繁雄氏も石川先生、後年には Ivanov の指導をうけたと聞いている。

さてともかく関連各方面の代表的学者の賛同を得て第1回の不妊性研究会は昭和29年6月9日に慶応大学北里講堂で盛大に開催された。その間の事情は安藤先生も「日本不妊学会の沿革」として記録(産婦人科治療, Vol. 15, No. 3, p. 340, 1967)されており、その後今日に至るまでの発展の経緯は周知の通りである。なお当日 Pommerenke 教授は頸管粘液の精子受容性に就て講演された。また同氏は頸管粘液の抗菌性についても強い関心を持たれており、当時ペニシリンの微量定量法として普及していた溶連菌を使用しての一次元拡散法である重層法を紹介したところ非常な興味を示されたことを覚えている。米国人とは思えない静謐で優雅であつた Pommerenke 教授が任を終えて帰国するとき「自分は Student であつた」と残された言葉は意味深く記憶に残っている。惜しくもまた奇しくもソ連の宇宙飛行士カガーリン少佐の人間衛星が成功した年、昭和36年の11月21日が氏の死去の日であるが、心臓発作で薬瓶に手を差し延べたまま書齋に臥されていたと聞く。日本不妊学会の生い立ちに忘れ得ぬ人の1人である。随分と憶い出されるエピソードには事かかないが紙数もつきているので一応筆をおくことにする。

妊孕性を基準とした Hysterosalpingography の Scoring 開発とその臨床解析に関する研究

Studies on Scoring of Hysterosalpingography Based on Pregnancy Rate and Analysis of the Results

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (指導: 飯塚理八教授)

杉 山 武
Takeshi SUGIYAMA

Dept. of Obstet. & Gynec. School of Medicine, Keio University
(Dir: Prof. R. Iizuka)

女性不妊の検索において Hysterosalpingography (以後 H.S.G と略) は不可欠な検査であるが、妊孕性からみた H.S.G 像の読影は漠然と理解されている現状である。著者は当大学病院不妊外来患者 2000 例の H.S.G 像より妊娠成功群、不成功群の tubal patency, tubal condition, uterotubal junction, cavity を分類、10 の check point を抽出し妊孕性を基準とした H.S.G score card を作成した。以後 2 年間当院受診の不妊患者 2000 例の H.S.G に scoring をほどこし、follow up study において次の結果を得た。

1. 当院受診不妊患者の H.S.G score の平均は 5.9 点である。
2. 男性因子正常、有自然排卵群における妊娠成功例の H.S.G score の平均は 7.3 点であり、不成功例の 4.5 点と比較し判然とした差を認めた。また同群における妊娠率は H.S.G score と正比例し臨床応用への価値を認めた。
3. H.S.G score からみた妊孕性の限界は 3 点である。

I. 諸 論

女性不妊の morphological factor の検索として Hysterosalpingography (以後 H.S.G と略) は不可欠である。1909 年 Nemenow が Lugol 氏液を子宮腔に注入してその X 線像を造影し reproductive organ の検査を施行してから現在の Videocoder 付 X 線 Television 装置に到るまで撮影方法、造影剤の改良が急速におこなわれてきた。しかし妊孕性からみた H.S.G の読影は漠然と理解されている現状である。妊孕性を基準とした H.S.G 像の解析については 1954 年発行の Siegler の H.S.G に関する最初の著書以来現在に至るも全く言及されていない。著者は当大学病院不妊外来患者 2000 例の透視下撮影による H.S.G より妊娠成立をみた症例と、反復して artificial insemination with donor's semen (以後 A.I.D と略) をおこなうも妊娠成立をみない症例の H.S.G 像より tubal condition, uterotubal

junction, cavity 像を分類し、妊孕性を基準とした H.S.G の score card を作成した。以後 2 年間当大学病院初診の不妊患者全例の H.S.G にこの scoring をおこない、その妊娠成立過程を他の不妊因子との相関において follow up し H.S.G の示した score と妊孕性の限界とあわせてその score の妥当性を追求した。

低 score を示した症例に対しては観血的、非観血的治療による score の改善を試み、また妊娠成立群と妊娠非成立群における各 check point の score を分析し、作成した H.S.G の score card が臨床的に妊孕性を判定する基準となりうるか検討を加えた。

II. 研究対象及び方法

A. 対象: 慶応義塾大学病院不妊外来に児希望で来院する患者 4000 例の H.S.G film (score card 作成とその follow up を合わせて)

B. 撮影方法: videocoder 付 X 線 television 装置を

使用し70kV, 100mA, 0.4~0.5sec, 管球フィルム間距離60cm, 注入速度 5 ml/10sec 以内, 造影剤 Lipiodol UF にて撮影。

C. Check point 抽出と配点法: 妊娠例350例および反復せる A.I.D 不成功例と有自然排卵, 男性因子正常群の非妊娠例280例の tubal condition, uterotubal junction, cavity の分類と, 母集団に対する各々の妊娠例の比率を算出し, その比率に相対した H.S.G 像の減点法を作成。(作成過程の成績資料はⅢA項にて詳述)。

D. H.S.G score と妊孕性の解析: 1972年8月1日より不妊症の H.S.G 撮影者に scoring ほどこし1974年6月30日までの607例の score と妊孕性について他の不妊因子との相関を Hitac 8800/8700大型電子計算機にて解析。

III. 研究成績

A. Score card 作成過程

1. Tubal patency

著者は卵管疎通性を一定の圧力下で量 (ml) にて表現した。すなわち子宮腔容積をV, 卵管より腹腔内に造影剤が流出するときの造影剤の量をEとすると (E-V) が卵管疎通に必要な量ということになる。(E-V)の量と妊娠との相関は表1, 2に示す通りである。表1は2

表1 Tubal patency (E-V) ml

| | | | | | | | | |
|--------|------|----|------|------|------|------|------|------|
| Volume | -1.0 | ±0 | +1.0 | +2.0 | +3.0 | +4.0 | +5.0 | +6.0 |
| Cases | 22 | 54 | 114 | 38 | 18 | 16 | 6 | 0 |

E: Total volume on efflux from fimbria
V: Full volume of cavity

表2 Tubal patency と妊娠

| | |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| Bilateral good patency | 114 |
| Unilateral good patency with poor patency on the other side | 26 |
| Unilateral good patency with occlusion on the other side | 22 |
| Bilateral poor patency | 4 |
| Unilateral poor patency with occlusion on the other side | 4 |
| Bilateral occlusion | 0 |
| Total | 170 cases |

本の卵管を別個にみたものであり, 妊娠例数は+1 ml, ±0 ml (これは子宮腔を造影剤が満すと同時に卵管から腹腔内に造影剤が流出する例) +2 ml の順であり+3 ml 以上では低率で+6 ml 以上必要とした例では1例も妊娠を認めていない。したがって (E-V) が2 ml 以下を good patency, 3 ml 以上を poor patency としこれ

に occlusion を加え卵管疎通性を3種類に分類した。表2は個別別の good patency, poor patency, occlusion のそれぞれの組合せと妊娠との関連性を検討したものである。両側 good patency に妊娠例は高率であり, 片側 poor patency を示す症例では低率となり, 両側 poor patency の症例ではさらに低率となる。両側 occlusion では妊娠例を認めていない。この疎通性は卵管腔全体および uterotubal junction の機能とも関係し, 従つて uterotubal junction についても1つの check point をもうけた。

2. Uterotubal junction

uterotubal junction (以後 u.t.j と略) において陰影として表現される種々の形態を図1に示したが, これらの陰影の種々の組合せと妊娠例数を示したのが図2である。buldge (u.t.j において三角形に造影される膨らみ)の両端が切断されているいわゆる u.t.j の hypertonic な例では他の u.t.j の形態を示す例に比し妊娠例は (4/260=1.54%) と極めて低率である。したがって u.t.j においては buldge の両端に切断をみる例は減点の対象とした。

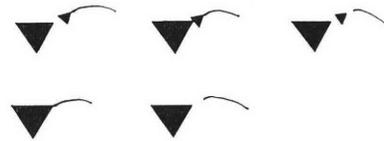
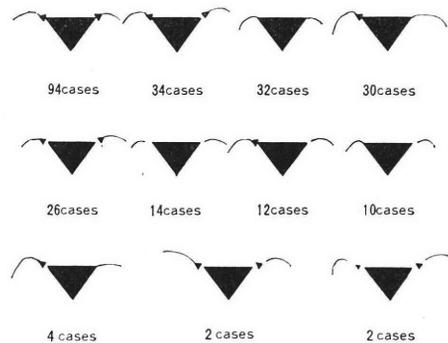


図1 Uterotubal shadow



total 260 cases

図2 Uterotubal shadow と妊娠

3. Tubal condition

卵管における形態的異常すなわち peritubal adhesion, perifimbrial adhesion (以後 p.t.a, p.f.a と略) hydro-salpinx, 卵管延長像 (以後 elongation とす) と妊娠との関係を表3に示した。両側卵管が正常である場合に妊

表 3 Tubal condition と妊娠

| | |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| Bilateral normal | 224 |
| Unilateral normal with P.F.A. on the other side | 32 |
| Unilateral normal with occlusion on the other side | 32 |
| Unilateral normal with elongation on the other side | 6 |
| Bilateral P.F.A. | 8 |
| Unilateral P.F.A. with occlusion on the other side | 4 |
| Unilateral P.F.A. with hydrosalpinx on the other side | 4 |
| Bilateral occlusion | 0 |
| Total | 310 cases |

妊娠例が多いのは当然であるが、一側正常で他側に異常のある場合には妊娠例数は p.f.a, occlusion, elongation の順であり、両側に異常のある場合には妊娠例数は極減しており、それは p.f.a, hydrosalpinx, occlusion の順である。すなわち卵管の形態異常に関する減点の対象の第1は hydrosalpinx であり次に p.f.a, p.t.a, elongation の順となる。

4. Cavity volume

子宮内容積と妊娠との相関を表4に示した。2 ml から 5 ml までに妊娠例は多く、87.7%を占めておりこの内特に 4 ml に最も高率に認める。6 ml 以上では妊娠例は全体の11.0%となり、6 ml から 8 ml の群は 2 ml から 5 ml の群の 1/8 である。さらに 9 ml 以上では妊娠

表 4 Cavity volume と妊娠

| | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Volume (ml) | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 9.0 |
| Cases | 2 | 10 | 38 | 50 | 30 | 12 | 2 | 2 | 0 |

Total 146 cases

を認めていない。また 2 ml 未満においては1.4%と極めて低率である。すなわち妊娠性に適した子宮内容積は 2 ml から 5 ml でありこれ以外の $V < 2 \text{ ml}$, $V > 8 \text{ ml}$, $8 \text{ ml} \geq V \geq 6 \text{ ml}$ をこの順で減点の対象とした。

5. Abnormality and anomaly of uterus

子宮内腔異常に関しては表5に示したが陰影欠損、内腔癒着は妊娠率10.6%, 10.4%とほぼ同率であり、さらに妊娠性は罹患部の面積よりもその位置に左右されている。すなわち妊娠率は子宮腔を3等分すると上部、中部、下部の順に低率である。したがって陰影欠損、内腔癒着は減点を同じとし、さらに上部、中部、下部とに分類して減点数を決定した。辺縁粗大不整はフィルム上 5 mm 以上の凹凸と基定したが妊娠率は 21.5%と他の内

表 5 子宮腔異常と妊娠

| | | | |
|-----------|-------|-----------------|------|
| | Cases | Pregnancy cases | % |
| Irregular | 307 | 66 | 21.5 |
| Adhesion | 48 | 5 | 10.4 |
| Defect | 85 | 9 | 10.6 |
| Anomaly | 93 | 14 | 15.1 |

腔異常群に比較して高率であり減点は最少とした。

子宮奇形に関しては、子宮底角度 $95^\circ \sim 140^\circ$ を弓状子宮、 95° 以内を双角子宮としたが、妊孕性は奇形の程度とは関係なくむしろ重複子宮が最も良好で次に弓状子宮、双角子宮の順である。したがって双角子宮、弓状子宮、重複子宮の順で減点した。

以上10の check point を基準として score card を作成した(表6)。

表 6 Score card

| | | | |
|---------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| NAME | ys | OUT PATIENT NO | H.S.G NO |
| HYSTEROSALPINGOGRAPHY | | 197 | ... |
| ___ th day BBT: Low, High | | E ___ ml | V ___ ml |
| CL ___ | | Lipiodol UF ___ ml | |
| IMPRESSION: | | Leakage ___ ml | |
| Dr. | | ATONY + - | |
| TUBE | | right | left |
| PATENCY | good $\leq 2 \text{ ml}$ | 5 | 5 |
| | poor $> 2 \text{ ml}$ | 4 | 4 |
| | occlusion | 0 | 0 |
| TUBAL CONDITION | hydrosalpinx | -3 | -3 |
| | p-t.a | -2 | -2 |
| | p-f.a | -2 | -2 |
| | elongation | -1 | -1 |
| UTEROTUBAL JUNCTION | double interruption | -1 | -1 |
| □ + □ = □ | | | |
| CAVITY | | | |
| AMOUNT (V ml) | $v > 8$ | -7 | $8 \geq v \geq 6$ |
| | | -4 | $v < 2$ |
| | | -8 | |
| DEFECT-ADHESION | upper | -5 | middle |
| | | -3 | lower |
| | | -2 | |
| ANOMALY | bicornuate | -6 | arcuate |
| | | -5 | duplex, etc |
| | | -3 | |
| IRREGULAR | | -1 | |
| PLAN: | | | □ |
| Dr. | | TOTAL SCORE | □ |

B. score の follow up 成績と妊孕性

1. 不妊患者全体の score 分布

不妊症の routine 検査を完了し、しかも当院にて 2 年間完全に follow up 可能であつた 607 例の H.S.G score の分布を図3に示した。607例の平均点は 5.9 点であり半数の50%は 6 点以下に分布し、0 点以下は全体の 10.9%を占めている。10点満点、すなわち子宮卵管像に全く減点を認め得ない例は全体の 20.3%を占め最も多い。次に H.S.G score と他の不妊因子、すなわち自然排卵の有無と男性因子の状態を比較した。表7に示すように自然排卵の有無と H.S.G score との間には著明な

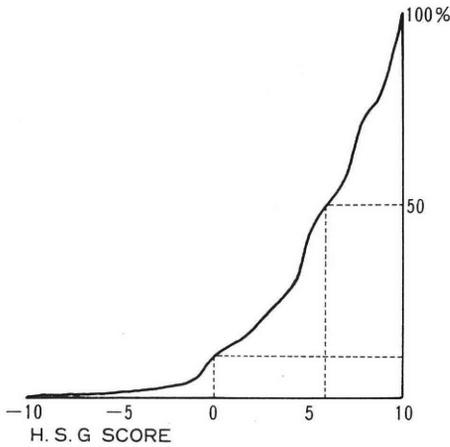


図 3 不妊患者 H.S.G score の累積度数分布

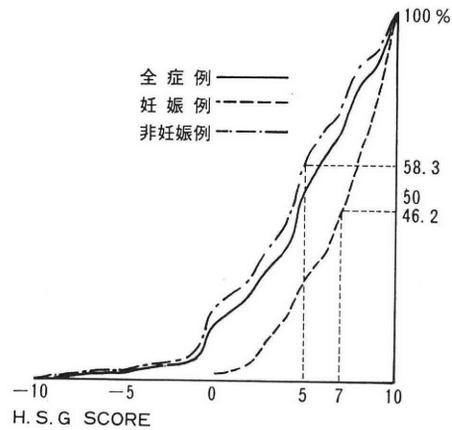


図 5 男性因子正常, 有自然排卵群の H.S.G score 累積度数分布

表 7 H.S.G. Score と自然排卵率

| H.S.G Score | -1以下 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-------------|------|------|-----|-----|-----|------|------|------|-----|------|------|------|
| 自然排卵率 | 96.4 | 97.4 | 100 | 100 | 100 | 96.7 | 97.7 | 98.0 | 100 | 92.7 | 88.4 | 93.4 |

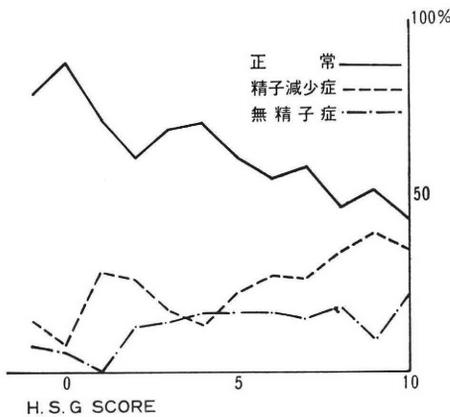


図 4 H.S.G score と男性因子

相関は認めないが 8, 9, 10点の高 score においては排卵率の平均値 (95.7%) を下まわっている。男性因子に関しては図 4 に示したごとく 0 点以下, すなわち妊孕性がほとんど無いと思われる症例においては正常 83.6% と高率であり, 高 score になるにつれ男性因子正常者は低率となり, 10点では 43.4% である。また精子減少症, 無精子症は高 score になるにつれ高率となる。すなわち低 score の症例では他の不妊因子は良好であり, 高 score になるにつれ他の不妊因子は不良となる。したがって低 score の症例においては子宮卵管の形態不良が不妊の原因となっており, 高 score の症例においては子宮卵管の形態以外が不妊の原因となっている。

2. 妊娠成功群, 不成功群の score 分布

対象 607 例より無排卵, 男性不妊, 黄体機能不全等の不妊因子を有する症例を除いた 327 例を母集団とし妊娠成功群, 不成功群の score 分布を比較した (図 5)。子宮卵管の形態以外の重要な不妊因子, 例えば排卵, 男性因子, 黄体機能が正常と判定された 327 例の score 分布は全対象 607 例の score 分布と比較して不良であり平均点は前者 5.1 点, 後者 5.9 点である。327 例中妊娠に成功したのは 68 例, 不成功 259 例であり, 平均点は前者 7.3 点, 後者 4.5 点と判然と差を認めている。妊娠成功群では半数以上の 53.8% が 7 点以上に分布し, 不成功群では 58.3% が 5 点以下に分布している。また累積度数分布曲線においても妊娠成功群は明らかに右方推移している。この

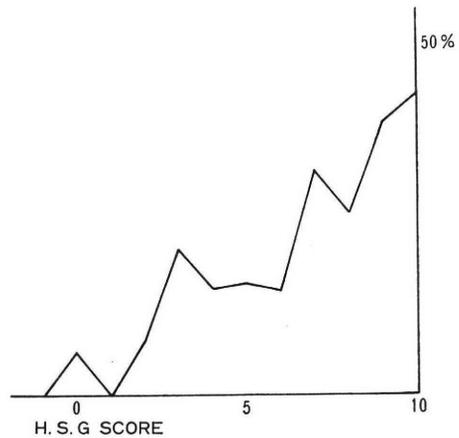


図 6 H.S.G score と妊娠率

ように妊娠成功群と不成功群の score 分布には明らかな差を認めた。また各 score における妊娠率を図 6 に示したが 0 点未満では妊娠例を認めず、0 点にて 6.1% であり高 score になるにつれ妊娠率は高率となり 10 点では 42.6% である。すなわち著者が作成した score card においては高 score になる程妊孕性が高いことを示している。

3. 不妊期間、年齢と score

607 例の不妊期間は 2 年から最高 16 年、平均 4.1 年である。各不妊期間の平均点を図 7 に示したが、2 年から 6 年までは差がなく全対象 607 例の平均点 5.9 点以上であるが、7 年以上では低値を示し不妊期間と score は反比例する傾向をみる。一方年齢は 22 歳から最高 42 歳、平均 29.7 歳である。各年齢の平均点は図 7 のごとく、32 歳までは全対象の平均点 5.9 点前後であるが、33 歳以上では年齢とともに低下する。すなわち H.S.G score は不妊期間と年齢各々に反比例する傾向を認めた。

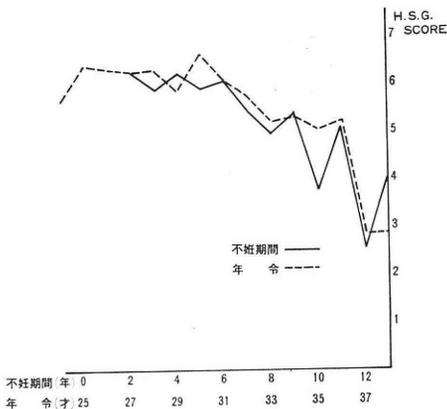


図 7 H.S.G score と不妊期間及び年齢

4. A.I.D 成功例、不成功例の score

scoring を行なった A.I.D 希望者 37 例中妊娠成功例は 20 例、不成功例 17 例であった。なお不成功例とは A.I.D 7 回以上施行するも妊娠成立しない症例である。37 例の平均点は 7.1 点と全対象 607 例の平均点 5.9 点に比較し高い。また妊娠成功群の平均点は 7.9 点、妊娠不成功群 6.1 点であった。この差は有自然排卵、男性因子正常群の妊娠例 7.3 点非妊娠例 4.5 点の差ほど著明ではない。これは A.I.D 希望者の H.S.G score が高 score に集中しているためと考える。

5. 合併症と score

(1) D & C と score

607 例中 D & C (cervical dilatation & curettage) の既往を有する者は 97 例、その平均点 6.2 点であり、既往

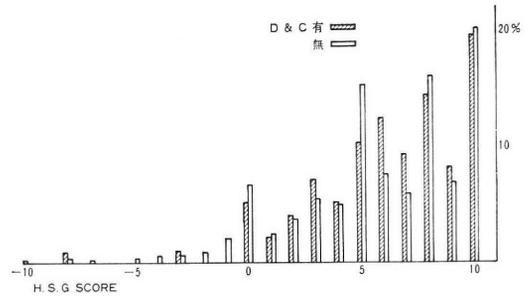


図 8 H.S.G score と D & C

のない者は 510 例、その平均点 5.8 点であった。両者の score 分布を図 8 に示したが D & C の既往の有無によって score 分布に差は認め得ない。しかし D & C 以前の H.S.G score は不明である。

(2) 婦人科的骨盤内手術と score

607 例中婦人科的骨盤内手術の既往を有する者は 35 例、その平均点 3.3 点である。これに対し手術の既往のない者は 572 例平均点 6.1 点であり両者の間には明らかに差を認める。婦人科的骨盤内手術の既往を有する者の score 分布を図 9 に示したが 5 点以下に高率に分布し、6 点以上の score には少ない。特に卵管において低値を示しているのが術後の症例の特徴である。

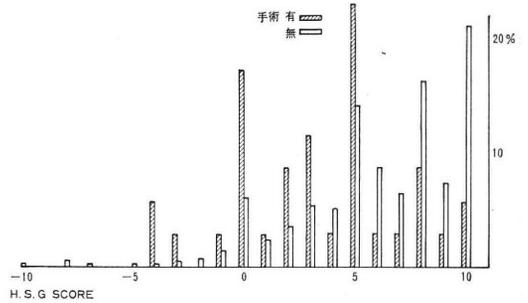


図 9 H.S.G score と婦人科的骨盤内手術

(3) 結核の既往と score

結核の入院治療の既往を有する者は 607 例中 28 例 (性器結核は 6 例)、平均 3.1 点であり既往を認め得ない例の平均点 6.0 に比較すると明らかに不良である。また 28 例中結核以外にて score を低下させる因子、すなわち子宮発育不全、子宮筋腫、子宮奇形等のある症例を除いた 21 例の平均点も 3.2 点と低値である。この結核の既往を有する 21 例と既往のない例との比較を図 10 に示したが、5 点以上では結核の既往の無い例が多く、4 点以下では結核の既往を有する例が多い。また 28 例中結核の定型的な像を示したのは 6 例であり、不妊検査中に活動性の結核を証明したのは 2 例であった。

(4) 子宮内膜症と score

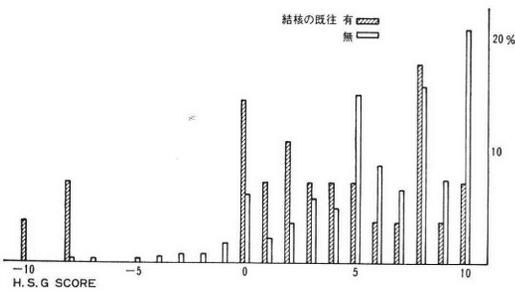


図 10 H.S.G score と結核の既往

表 8 子宮内膜症の H.S.G 所見

| | 一般の不妊患者 | 子宮内膜症 (C.S.E) の不妊患者 |
|---------|---------|---------------------|
| 両側疎通 | 73.0% | 75.6% |
| 1側疎通 | 20.0 | 22.0 |
| 両側閉鎖 | 7.0 | 2.4 |
| 卵管采周囲癒着 | 40.0% | 53.7% |
| 卵管周囲癒着 | 0.7 | 2.4 |
| 卵管溜水腫 | 6.0 | 9.8 |
| 骨盤腔内粗像 | 3.0 | 22.0 |

対象 607例中月経痛が強く Beecham の分類 I, II, IIIに相当する clinical suspected endometriosis (以後 c.s.e と略) 41例の H.S.G score は、一般不妊と同様の分布を示した。しかしその tubal condition においては差が認められる (表 8)。すなわち卵管疎通性については両側疎通、一側疎通はほぼ同率であるが、両側閉鎖例においては不妊患者全例の7.0%に比較し c.s.e では2.4%と低率である。一方 p.f.a, p.t.a, hydrosalpinx は c.s.e に高率であるのが特徴的である。c.s.e は不妊患者全例に比し卵管の完全閉鎖は少なく p.f.a, p.t.a, hydrosalpinx が高率であり結果として H.S.G score はほぼ同様な分布を示していると考える。

6. score と妊孕性の限界

対象607例中妊娠成立をみたのは 92例、15.2%であった。この 92 例中男性因子正常、有自然排卵群 327 例より妊娠成立をみたのが68例、男性不妊または無排卵 280 例より妊娠成立をみたのが24例であった。この妊娠例92例の平均点は7.2点であり半数以上の56.6%が7点以上の高 score に分布している (図11)。また2点以下の妊娠例は4例でありこれは全妊娠例の4.4%にすぎない。男性不妊、無排卵を除いた 327 例においても2点以下の妊娠例は4.4%である。すなわち3点未満の妊娠例は全妊娠例の5%以下であり、著者が作成した score card においては3点以上が妊孕性をそなえた H.S.G 像と考える。

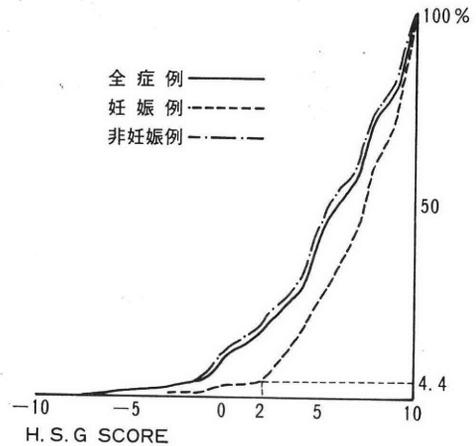


図 11 不妊患者 H.S.G score の累積度数分布

IV. 考 察

A. score card の臨床応用への評価

H.S.G の妊孕性に対する評価は子宮腔に関して 1971 年の「着床の研究」(第23回日本産婦人科学会総会宿題報告—飯塚)に言及されているが卵管を含めた総合的な評価はされていない。著者は score card 作成にあたり不妊症例の H.S.G の読影の集積より関連性を認めた10の check point すなわち tubal patency, hydrosalpinx, p.t.a, p.f.a, elongation, double interruption, cavity volume, defect, adhesion, anomaly, irregularity について retrospective study より減点率を定め、卵管と子宮の関連において配点を考慮した。また total score は10点満点とし妊孕性を認めない場合には0点以下となるように配慮した。この score card の実用性を評価するために tubal score, cavity score, total score に対する妊孕率の follow up study をおこなつて確認した。

1. tubal score

男性因子正常、有自然排卵、cavity score 0点、(すなわち子宮腔に異常を認めない症例)を母集団とした240例の各 tubal score における妊孕率を図12に示した。1点以下においては妊娠例を認めず、2点にて14.3%であり高 score になるにつれ妊孕率は高率となり10点では42.6%である。すなわち tubal score と妊孕性は正比例し tubal score の減点率および配点は適当と考える。

2. cavity score

cavity の面積と妊孕性の判定は H.S.G のフィルム面との拡大率の算出が困難で客観性に欠ける。したがって著者は cavity volume および形態について妊孕性を追求した。卵管に異常を認めない場合においても着床環境としての子宮内腔形態異常が妊孕性のすべてを決定する例もあり、したがって子宮内腔形態の分類と妊孕率を

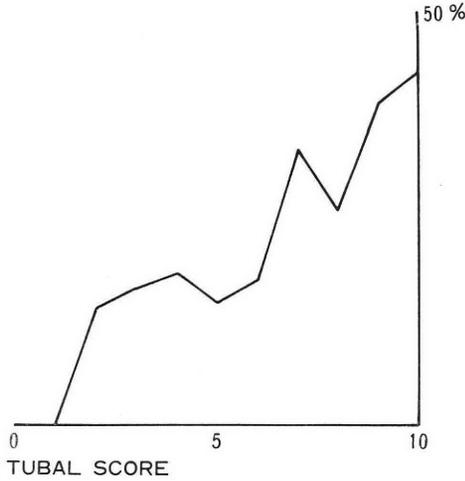


図 12 Tubal score と妊娠率

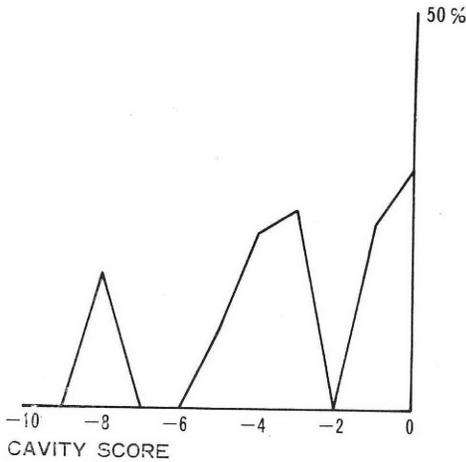


図 13 Cavity score と妊娠率

算出しそれによつて減点率を定めた。男性因子正常、有自然排卵、tubal score 6 点以上の194例を母集団とし各 cavity score における妊娠率を図13に示した。194例中 0 点、すなわち減点の対象とならない例は 142 例で大多数を占め妊娠率も31.0%と最高である。減点の対象は52例と少ないためか-2, -6, -7の各点では妊娠例を認めないが低 score ほど妊娠率は低下する傾向を認め cavity score は妊孕性を反映していると考え。

3. total score

男性因子正常、有自然排卵の327例を母集団とした各 total score と妊娠率の関係は図6に示したごとく、score と妊娠率は相関している。すなわち total score は妊孕性と正比例し、tubal score と cavity score の減点率の配分は follow up study の結果として適当と

考える。

B. score と妊孕性

3 点以上が妊孕性をそなえた H.S.G と考えるが3点未満において4例の妊娠を認めた。この4例中3例は一侧卵管のみ疎通である。片側のみ疎通性を示す症例の tubal score は5点以下となり、これから子宮腔の異常を減点すると両側疎通例に比し低 score となる。つまり一侧疎通例では両側疎通例に比し妊孕性の限界は低 score に評価される傾向をみる。また4例中2例は通気通水治療後の妊娠である。3点においては妊娠は6例であり、3例は通気通水治療後、1例は polyp 様陰影欠損があり curettage 後の妊娠であつた。すなわち3点以下の妊娠10例中6例は治療後の妊娠例である。無処置であればこれらの妊娠は困難であつたと思われこの点からも3点が妊孕性の限界と考える。

C. 低 score 例の対策

3点以下の低 score に対して観血的、非観血的治療をおこない score の改善を試みたが、従来治療効果の判定には H.S.G および描記式卵管通気法が用いられてきた。しかし描記式卵管通気法では不明確な場合もあり、また頻繁な生殖腺へのレントゲン撮影も好ましくない。著者は描記式卵管通気法にM・Eを応用し卵管音を量的に検出し電気信号の振幅および周波数パターン分類をおこない H.S.G および通気曲線と比較検討し、卵管の疎通状態のより正確な情報を得ようと試みた。すなわち下部腹壁左右にコンデンサーマイクを固定し卵管音を2チャンネルテープレコーダーに録音し、サウンドスペクトル分析器にて周波数分析をおこない、また X-Y レコ

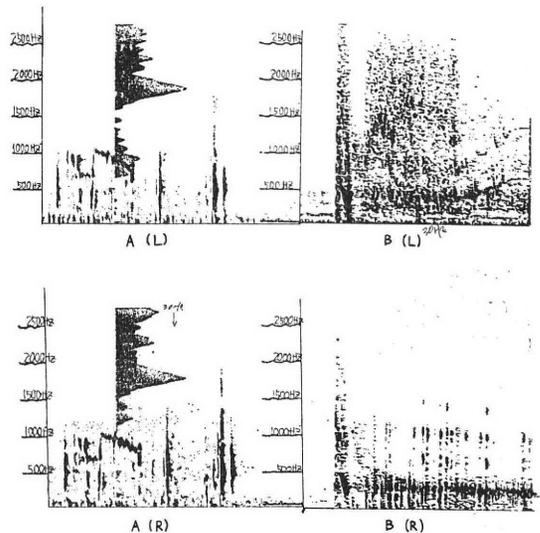


図 14 サウンドスペクトル分析器による卵管音の周波数分析

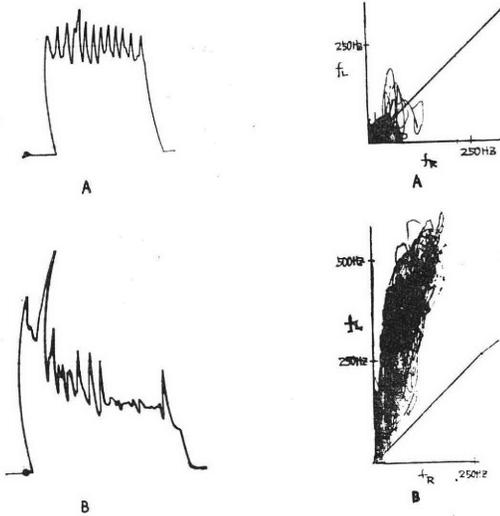


図 15 X-Y レコーダーによる卵管音の分析

ーダーにて卵管音の左右差をくらべた。サウンドスペクトル分析器による周波数分析の結果を図14に示した。(A)は H.S.G score 10点、通気曲線正常型の症例であるが左右差はほとんど認めない。(B)は左側卵管 poor patency, p.f.a, 右側卵管 elongation にて H.S.G score 6 点、通気曲線痙攣型の症例である。左側卵管音は広い周波数にわたって連続的に分布しているが、右側は高い周波数成分がなく間歇的な分布をしている。図15はこれらのデータの左右各々をゼロクロスカウンターに入れ基本周波数を X-Y レコーダーにより記録したものである。(A)は図14-A と同様に左右差を認めないが(B)においては図14-B 以上の差を認める。H.S.G 所見および通気曲線と合せ考えると癒着型、狭窄型の場合には高い周波数成分が多い。現在数種類のパターンに分類することを試み臨床を重ねている。

V. 結 論

透視下撮影における H.S.G 像の解析より妊孕性を基準とした H.S.G の score card を作成した。

その follow up study より次の結論を得た。

(1) 子宮内容積は 2 ml ~ 5 ml において妊娠例の 87.7% を占める。

(2) uterotubal junction に double interruption を有する H.S.G 像の妊孕性は極めて低い。

(3) 当大学病院における不妊患者の H.S.G score の平均は 5.9 点である。

(4) 男性因子正常、有自然排卵群における妊娠成功例の H.S.G score の平均は 7.3 点、不成功例 4.5 点と有意の差を認め、また妊娠率は H.S.G score と正比例す

る。

(5) 不妊期間、年齢と H.S.G score は反比例する。

(6) 婦人科的骨盤内手術の既往を有する症例の H.S.G score の平均は 3.3 点、既往の無い症例では 6.1 点であり、特に tubal condition の低下が特徴的である。

(7) clinical suspected endometriosis の H.S.G score は一般不妊例と同様な分布を示すが tubal condition において低 score を示す。

(8) H.S.G score からみた妊孕性の限界は 3 点である。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜わった恩師飯塚理八教授に謹んで深謝を捧げます。本研究の遂行に終始御指導いただいた河上征治講師ならびに家族計画相談所の諸兄姉に衷心より感謝いたします。なお本論文の要旨は第18回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) 飯塚理八、河上征治、前田宣紘、杉山武：不妊症の検査、産婦治療、27(4)：396、1973。
- 2) 河上征治、杉山武：妊孕性を基準とした H.S.G の Scoring について、日不妊誌、19(1)：19、1974。
- 3) Alvin M. Siegler: Hysterosalpingography, Hoeber Medical Division, 1967.
- 4) 貴家寛而：子宮卵管造影法の実際、金原出版、1966。
- 5) Alvin M. Siegler: Variations of the hysterosalpingogram in the fertile woman, Fertility and Sterility, 10(1)：29、1959。
- 6) Abner I. Weisman: The volumetric capacity of the human nulliparous uterus, Amer, J, Obstet, Gynec, 61：202、1951。
- 7) 飯塚理八：着床の研究、第23回産婦学会総会宿題報告、東京、1971。
- 8) 所博史：不妊要因としての子宮形態異常に関する研究、慶応医学、48(3)：181、1971。
- 9) 郭国鎮：不妊患者における子宮レ線像に関する研究、日不妊誌、14(2)：20、1969。
- 10) 山口龍二：子宮卵管造影像、産婦の実際、23(7)：703、1974。

Studies on scoring of hysterosalpingo-
graphy based on pregnancy rate
and analysis of the results

Takeshi Sugiyama

Dept. of Obstet. & Gynec.
School of Medicine, Keio University
(Dir. : Prof. R. Iizuka)

Hysterosalpingography is invaluable for the investigation of female sterility. However, we have not understood clearly about the objective check point of H.S.G based on female fertility.

Accordingly, I chose 10 check points from hysterosalpingogram and evaluated the pregnancy rate on each check point. The check points are as follows ;

1. tubal patency (good, poor, occlusion)
2. tubal conditions (hydrosalpinx, peritubal

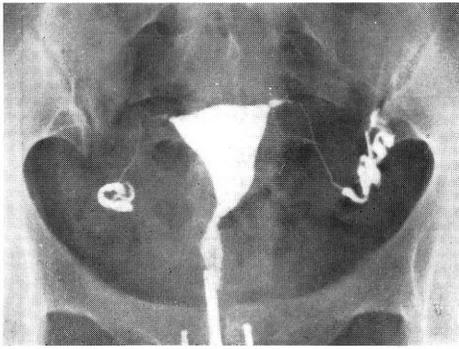
adhesion, perifimbrial adhesion, tubal elongation)

3. uterotubal junction (double interruption)
4. cavity (amount, defect, adhesion, anomaly, irregularity)

From these retrospective studies, I suggested the score card of H.S.G evaluating the female fertility. I recorded this score card for 2000 patients and followed up for 2 years. The results are as follows ;

1. The average score of our patients is noted to be 5.9.
2. In group of normospermia and spontaneous ovulation, average score in successful cases is noted to be 7.3 and in unsuccessful cases 4.5.
3. In same group, pregnancy rate is proportional to H.S.G score.
4. The lower limit of fertility on this score card is noted to be 3.

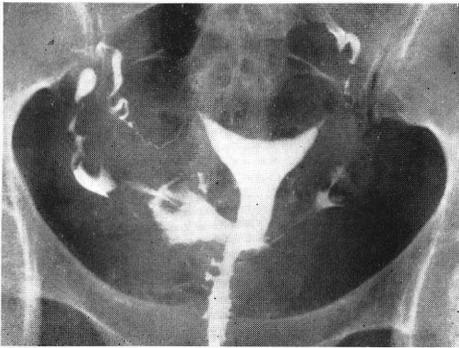
SCORING の実際



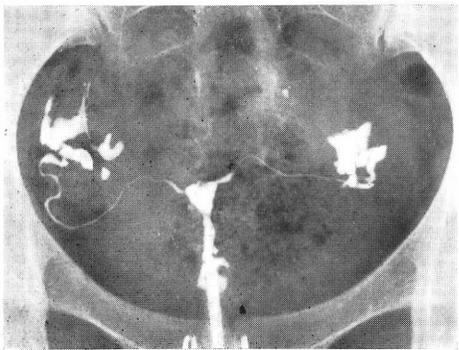
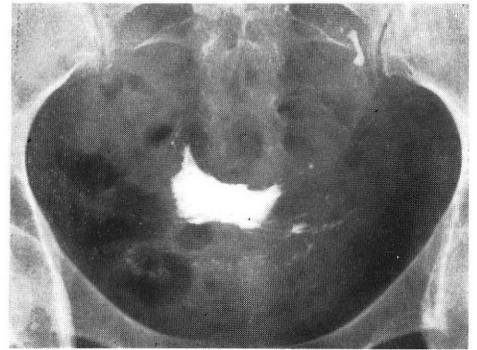
症例 1
減点対象なし
score 10



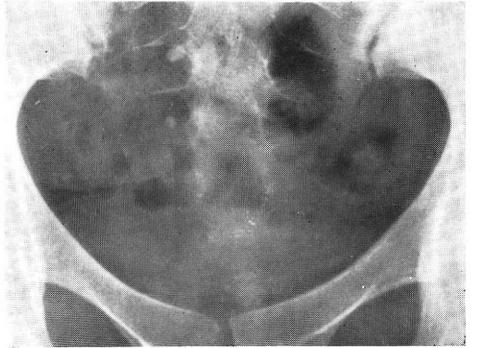
症例 2
左卵管
poor patency
p.f.a
score 7



症例 3
子宮發育不全
(V < 2 ml)
score 2



症例 4
両側卵管閉鎖
子宮上, 中部
defect
score -8



男子不妊症の臨床的検討

A Clinical Study on Male Infertility

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 黒田恭一教授)

平野章治 沢木勝

Shoji HIRANO Masaru SAWAKI

大川光央 黒田恭一

Mitsuo OHKAWA Kyoichi KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University.

(Director: Prof. K. Kuroda)

1965年1月より1973年12月までに金沢大学病院泌尿器科外来を受診した男子不妊主訴患者953例について臨床統計的検討を行なった。

- 1) 受診頻度は男子外来患者総数の9.3%を占め、また来院時年齢は30~34歳が、不妊期間は3年が最も多かった。
- 2) 既往歴、職業については特に有意の関係は認められなかった。
- 3) 乏精子症が最も多く、ついで無精子症、正常、精子無力症、死精子症の順であり、睪丸組織像については乏精子症は hypospermatogenesis、無精子症では germinal cell aplasia が多かった。
- 4) 睪丸容積については、正常、乏精子症、無精子症の順に有意の減少が認められた。
- 5) 造精機能障害が高度に認められる症例に、BMR の低下傾向、睪丸容積の減少、尿中ゴナドトロピン高値を示す傾向が認められた。

緒言

不妊症の要因の検索にあたって、男性側の不妊因子も重要視されるべきことは、多くの研究者により指摘されているところである。また精液検査の簡便さ、手軽さ、結果判定の迅速さ、安全さなどより不妊夫婦の治療に際して男性側の不妊因子の追求を速に行うべきである。ことも不妊症に携わる医師、ことに著者ら泌尿器科医の痛感するところである。さて不妊を主訴として当科を訪れた男子患者に対する1955年11月~1964年12月までの臨床統計的観察については、黒田ら²⁾によりすでに報告されている。今回われわれは、1965年1月より1973年12月までの9年間の不妊主訴患者についての臨床統計的検討を行なったので、その成績を報告する。

成績

1) 患者数

1965年1月~1973年12月の9年間に、金沢大学病院泌

尿器科外来を受診した不妊主訴患者総数は延べ953例(患者実数は937例)で、外来患者総数の5.9%、男子患者総数の9.3%を占めており、前回に比し著明な増加がみられた(表1)。なお性交障害が認められる症例は今回の検討対象より除外した。

2) 来院時年齢

来院時の年齢分布は、前回と同じく30~34歳が最も多く全体の約43.5%を占めており、25~29歳(35.1%)、35~39歳(13.8%)、40~44歳(2.6%)、20~24歳(1.8%)、45歳以上(0.2%)の順となつている。

3) 不妊期間と結婚時年齢

結婚より来院までの不妊期間は3年が最も多く(15.8%)、4年、6年、5年の順となつており、この4年間で全体の51.1%を占めた。今回10年以上は54例(5.8%)にみられ、前回(13.9%)より比率の上での減少が認められた(図1)。

患者の結婚時年齢は26、27、24、25歳の順で多く、24

表 1 不妊主訴患者数と男子外来患者の比率

| 年度別 | 外来患者 総数 | 男子外来 患者総数 | 不妊主訴 患者数 | 対男子患者 数比率(%) |
|------|------------|--------------|-------------|-----------------|
| 1965 | 1,578 | 1,078 | 78 | 7.2 |
| 1966 | 1,630 | 1,048 | 101 | 9.6 |
| 1967 | 1,689 | 1,069 | 137 | 12.8 |
| 1968 | 1,854 | 1,157 | 131 | 11.3 |
| 1969 | 1,811 | 1,155 | 123 | 10.6 |
| 1970 | 1,740 | 1,081 | 97 | 9.0 |
| 1971 | 1,821 | 1,130 | 98 | 8.7 |
| 1972 | 2,001 | 1,224 | 95 | 7.8 |
| 1973 | 2,019 | 1,255 | 93 | 7.4 |
| 計 | 16,143 | 10,197 | 953 | 9.3 |

表 2 既往歴と精液所見

| 既往歴 | 精液所見 | | |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| | 無精子症 | 乏精子症 | 正常 |
| 異常なし | 92 | 138 | 96 |
| 高熱疾患 | 45 | 54 | 23 |
| 耳下腺炎 (睾丸炎を合併) | 29 (1) | 36 (2) | 18 (0) |
| 淋疾 | 12 | 17 | 17 |
| 急性副睾丸炎 | 2 | 4 | 1 |
| 前立腺炎, 尿道炎 | 3 | 7 | 5 |
| 鼠径ヘルニア | 11 | 16 | 5 |
| 陰嚢水腫 | 4 | 9 | 0 |
| 停留睾丸 | 4 | 0 | 1 |
| 睾丸外傷 | 6 | 8 | 1 |
| 尿路・生殖器結核 | 6 | 3 | 0 |
| 肺結核 | 24 | 19 | 11 |
| 糖尿 | 3 | 1 | 0 |
| 開腹手術 | 59 | 76 | 44 |

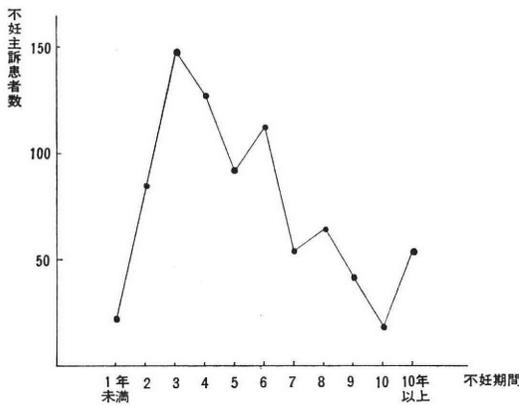


図 1 結婚より来院までの不妊期間

~27歳で全体の52.1%を占め, 30歳以上は 100 例 (10.7%) にみられた。

4) 職業

職業別分類では, 会社員, 公務員などのいわゆる頭脳労働者は 537例, 農, 林, 漁, 工, 職人, 船員, 運転手などのいわゆる肉体労働者は 376 例と数の上で若干の差が認められたが, 労働内容の多種多様さを合わせ, 特記すべき関係は見出すことは困難であった。

5) 既往歴

不妊主訴患者の既往歴では, 高熱疾患, 流行性耳下腺炎, 淋疾, 鼠径ヘルニア, 陰嚢水腫, 結核性疾患, 睾丸外傷などに注目し検討した。これらの疾患を精子数に異常が認められる精液所見異常群と精液所見正常群の間で比較検討したが, 特に有意の差は認められなかった (表 2)。なお精液所見異常群において, 特記すべき既往症のない症例は230例 (35.6%) であった。また不妊主訴患者の妻の既往歴について問診できた範囲内の検討では, 異常なし421例 (44.9%), 不明もしくは未診 237 例 (25.3%) であり, 婦人科的異常が認められた症例の内

表 3 泌尿器科医よりみた不妊夫婦

| 不妊夫婦 | | % |
|-------|-------|------|
| 夫, 異常 | 妻, 正常 | 58.2 |
| | 妻, 異常 | 16.5 |
| 夫, 正常 | 妻, 正常 | 11.8 |
| | 妻, 異常 | 13.5 |

訳は, 子宮後屈62例, 卵管狭窄 53 例, 子宮發育不全 47 例, 自然流産41例, 卵巣機能不全 27 例などの順であった。以上の結果より, 不妊夫婦を夫側からみた組合せで検討してみると表 3のごとくなる。すなわち夫に異常がある症例群ほど妻が正常である頻度が高くなっていることがうかがえる。

6) 精液検査

精液は最少限 5 日の禁欲期間の後, 用手法にて滅菌シャーレに採取させ, 室温放置後30分以上で一様に液化したものを試料に供した。精液所見に異常が認められたものについては, 再度 5 日以上禁欲期間の後検査を行ない, 両者のうち精子数の多い精液の所見をもつて診断ならびに治療方針の決定を行なった。著者らは $40 \times 10^6/ml$ 以下を乏精子症として取扱った。前回と同じく乏精子症が365例 (39.0%) と最も多く, ついで無精子症 280 例 (29.9%), 正常207例 (22.1%) の順となつている。なお精子数は $40 \times 10^6/ml$ 以上認められるが, 運動率が悪くかつ eosin に染色されない精子無力症と考えられる症例は 6 例認められた (表 4)。また精液量に関しては, 正常, 乏精子症, 無精子症の間に有意の差は認められな

表 4 精子数 (1 ml 中)

| 精液所見 | 患者数 | % |
|----------------------------|-----|-------|
| 無精子症 | 280 | 29.9 |
| 乏精子症 | 365 | 39.0 |
| (10×10 ⁶ 以下) | 174 | 18.6 |
| (10~20×10 ⁶) | 59 | 6.3 |
| (20~40×10 ⁶) | 132 | 14.1 |
| 正常 (40×10 ⁶ 以上) | 207 | 22.1 |
| 精子無力症 | 6 | 0.6 |
| 死精子症 | 2 | 0.2 |
| 採取不能 | 77 | 8.2 |
| 計 | 937 | 100.0 |

かつた。

人精液中の果糖は精囊腺より分泌され、男性ホルモン分泌の指標となりうる事が知られている。著者らも一部の症例について検討を行なった結果、精子数による果糖含有量の差は認められなかつたが、無精子症において高値 (500mg/dl 以上) を示す症例が 6 例に認められた (図 2)。

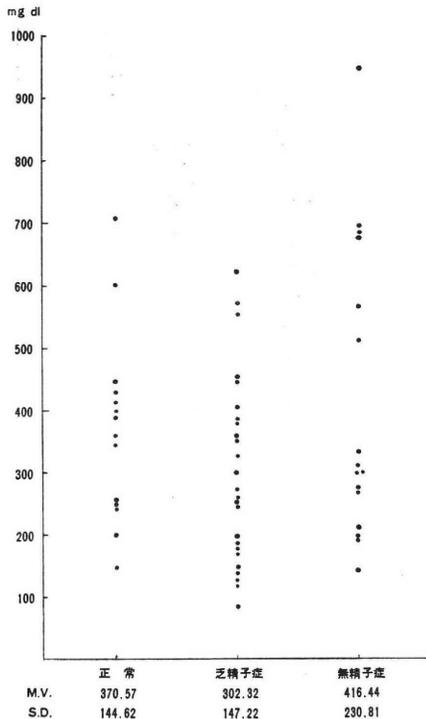


図 2 精液中果糖含有量と精子数

7) 睪丸容積

著者らは、不妊主訴患者は原則として陰囊外表より (睪丸生検者は、生検時直接に測定) 睪丸の長径 (a cm)、短径 (b cm)、厚径 (c cm) を計測している。われわれ

は睪丸を楕円形に近い物体とみなし、次式を用いて睪丸容積を概算した。

$$\text{睪丸容積 (ml)} = 4/3 \pi \times a/2 \times b/2 \times c/2$$

精子数 (表 4) にしたがひ、睪丸容積と乏精子症、無精子症との関連を検討した。正常と乏精子症、正常と無精子症、乏精子症と無精子症のいずれの間においても有意の差が認められた (P<0.05) (図 3)。すなわち睪丸容積の減少と精子数の減少に有意の関係が認められるという、これまでもいわれてきた成績を裏付ける結果であつた。

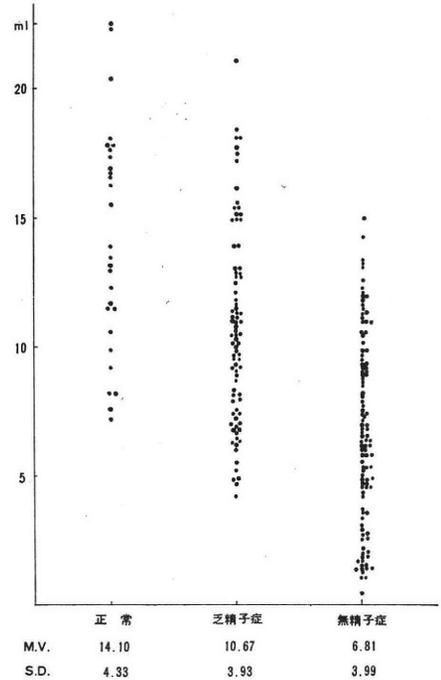


図 3 睪丸容積と精子数

8) 睪丸組織像

無精子症および高度乏精子症と診断された外来患者および入院患者 105 例について、Charny の方法³⁾にしたがひ、観血的に睪丸生検を行なった。得られた小豆大の睪丸組織片を Carnoy 液にて 30 分間固定後、paraffin 切片として hematoxylin-eosin 染色を施し、検鏡した。睪丸組織像の分類は Nelson の分類⁴⁾に準じて行なった (表 5)。これらの睪丸組織所見より、乏精子症と無精子症との関係を検討すると、両者間には明らかな差が認められ、推計学的処理でも確認された (P<0.05)。すなわち乏精子症における精細管の障害は軽度であり、無精子症ではその障害は高度になる傾向が認められた。なお乏精子症群の組織像で germinal cell aplasia や peritubular ないし tubular fibrosis がみられたが、これは生

表 5 睪丸組織像

| 睪丸組織像 | 乏精子症 | 無精子症 |
|------------------------------------------|------|------|
| normal | 13 | 8 |
| hypospermatogenesis | 17 | 13 |
| germinal cell arrest | 10 | 9 |
| germinal cell aplasia | 4 | 20 |
| peritubular fibrosis or tubular fibrosis | 3 | 8 |
| 計 | 47 | 58 |

検標本によつたためと考えられる。

9) 睪丸組織像と睪丸容積

上記分類による睪丸組織所見と睪丸容積との関係を検討した。その結果、睪丸容積の小さい症例ほど睪丸組織像における精細管の障害の程度が強いという有意の関係が認められた ($P < 0.01$) (図 4)。

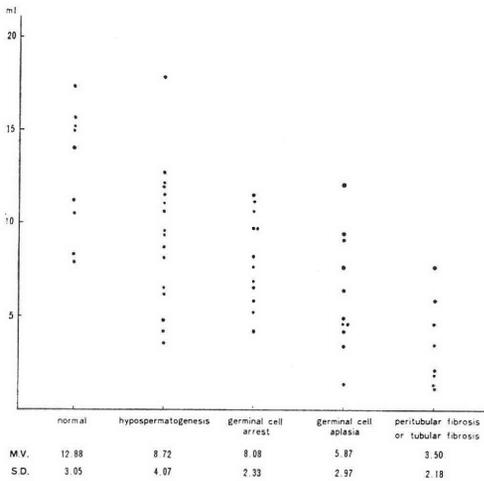


図 4 睪丸容積と睪丸組織像

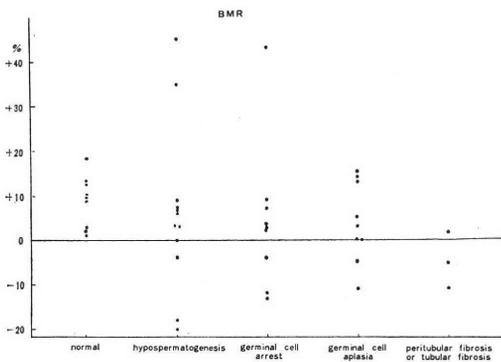


図 5 睪丸組織像と甲状腺機能 (I)

10) 睪丸組織像と甲状腺機能

主として入院患者について、禁ヨード食摂取下に甲状

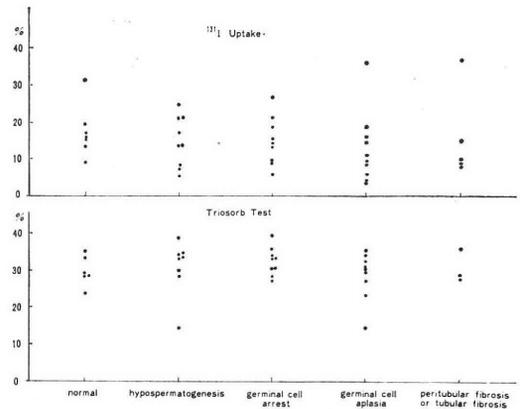


図 6 睪丸組織像と甲状腺機能 (II)

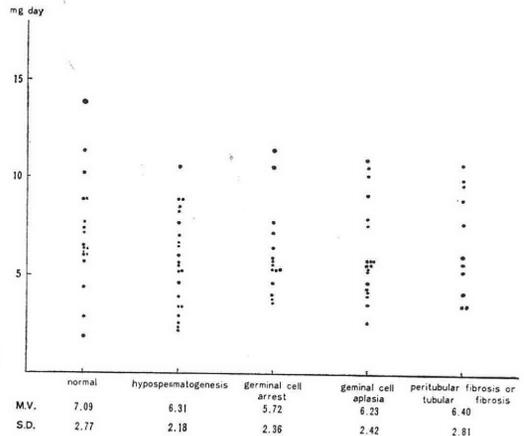


図 7 睪丸組織像と尿中17-KS 値

表 6 睪丸組織と尿中ゴナドトロピン値

| 尿中ゴナドトロピン (m.u.u./day) | normal | hypospermatogenesis | germinal cell arrest | germinal cell aplasia | peritubular fibrosis or tubular fibrosis |
|------------------------|--------|---------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| ~ 6 | 5 | 6 | 3 | 3 | 1 |
| 6~12 | 3 | 6 | 5 | 2 | 0 |
| 12~24 | 7 | 3 | 5 | 4 | 4 |
| 24~48 | 0 | 5 | 4 | 5 | 4 |
| 48~ | 1 | 2 | 1 | 5 | 3 |

腺機能を測定し、睪丸組織所見との関係について検討した。検討症例の多くが甲状腺機能は正常範囲内という成績が得られたが、基礎代謝率 (BMR) に限つていえば、BMR 9%以上の群と9%以下の群に分けての推計学的比較で、組織障害の高度の症例に低下傾向が認められた ($P < 0.05$) (図 5, 図 6)。

11) 睪丸組織像と尿中17 KS 値

睪丸組織像と尿中 17 KS 値との関係について検討した。しかし睪丸組織像による差は認められなかつた (図

7).

12) 睪丸組織像と尿中ゴナドトロピン値

睪丸組織所見と尿中ゴナドトロピン値の関係については、睪丸組織所見で障害の程度の強い症例に、高値を示す傾向が認められた(表6)。

考 按

不妊主訴患者が泌尿器科男子外来患者総数中で占める比率としては、外間⁵⁾の5.1%、白井⁶⁾の5.9%などの報告に比し、著者らの9.3%はかなり高率という。特に1967~1969年にかけての増加は男子不妊症に対する社会的啓蒙のためもあるだろうが、当科が福井県嶺南地方より新潟県糸魚川地区に至る広範な地域での男子不妊症を専門に扱った数少ない医療機関の一つであったことも大きく影響していると考えられ、その後の現在に至るまでの漸減傾向は、当科関連病院の診療の充実、ひいては男子不妊症治療の普及によるものと考えられる。なお表3は、逆に女子側からいえば、妻が産婦人科医で正常と診断されたのち、夫が泌尿器科医の門をたたくという、男子側の不妊症に対する認識の程度を表わしていると同時に、不妊症における男子側の責任の大きさを示しているものといえよう。

来院時年齢については、小松⁷⁾ら、外間⁵⁾、の報告とほぼ同様の傾向がみられ、30歳前後に多かつた。また不妊期間についても、小松⁷⁾、白井⁶⁾らの報告と同様3年が最も多かつた。結婚時年齢については、植松⁸⁾が男子の原発性不妊群の方が対照群に比しやや高く、0.9歳の有意の差を認めているが、著者らの成績では正常、乏精子症、無精子症の各群の間に有意の差は認められなかつた。

職業的因子として、従来より高熱下作業、X線業務、有機物質や重金属物質の取扱いなどが注目されているが、多くの報告者は病因的意義を有する職業を見出していない。また各病院を受診する患者の職業的構成、病院の地理的条件などを考え合わせると、より一層一般的傾向を述べる困難さは増すであろう。

既往歴については、精液所見異常群と正常群との間に有意の差は認められなかつた。著者らの成績は、男子不妊の直接的原因であると断定できる疾患はまれであるとの多くの報告にほぼ一致しており、男子不妊症において、既往歴はあまり重要な意義を有しないものと考えている。白井⁶⁾らによる流行性耳下腺炎に合併した睪丸炎後の造精機能障害の報告は印象的であるが、わずか1例の報告であり、著者らの検討でも、同疾患は多くの不妊症患者においては単なる既往にすぎないと考えられ、男子不妊症全体に占める割合は極めて低いものと思われる。

精液所見については、精子数はもちろんのこと、精子運動率、奇形率、精液量などが問題になるわけであるが、そのほか生化学的検索も大切であるとされている。Farris¹⁰⁾の精液量(ml)に1ml中における運動精子数を乗じた積で表わす妊孕係数、Hinglais¹¹⁾の精子濃度、正常形態精子の比率、精子運動率、精子活動指数より算出した妊孕係数など、より忠実な授精能力を示そうとする試みがなされているのは当然といえるし、重要なことである。

精液内生化学的成分で、果糖については男子不妊症との関係からいくつかの報告がみられる。志田¹²⁾は精子数と果糖含有量との間に相関関係はないとし、石神¹³⁾は果糖分解能の低下を無精子症に認めるが、果糖含有量は正常と大差なく、無精子症ではかえつて高値を示す症例があつたと報告している。今回の著者らの検討でも、男子不妊症と果糖含有量との間に有意の関係は認められず、むしろ無精子症で高値を示す症例が6例に認められた。精子の果糖分解と何らかの関係の有することも予想されるが、症例数も少く今後の検討にまちたい。そのほか蛋白質、脂質、クエン酸、ヒアルロニダーゼ、GOT、LDH、酸性・アルカリフォスファターゼ、金属イオン、プロスタグランディンなどが注目されているが¹⁴⁻¹⁶⁾、明確な結論はいまだでいていない。当科においても果糖以外に線溶能、カゼイン分解能、LAP¹⁷⁾、GOT、GPTなどについて検索を行なつてはいるが、精子数による差異は認められていない。

1961年、中村¹⁸⁾は睪丸模型を使つて睪丸容積を測定し、睪丸の発育は20歳前後で一応完成し50歳頃までplateauを保ち、正常成人男子の睪丸容積は14~16mlで、少なくとも11mlの容積をもつ睪丸なら機能的に正常と考えて差支えなく、また精細管の内径と睪丸容積とは比例することを報告している。市川¹⁹⁾も中村に準じた方法で睪丸容積および重量を測定し、精細管所見と明らかな相関関係があり、睪丸容積と組織の障害度とは比例すると報告しており、著者らの今回の成績とほぼ一致する。男子不妊症の診断にあたり、睪丸容積の重要性を示すものといえよう。

不妊症患者睪丸の組織像を検索することは、男子不妊症の研究および臨床上大きな意義を有していることはあらためて述べるまでもないことであるが、検索を十分に行なえる組織片を得る目的で著者らは観血的な睪丸生検法を採用している。しかしGordon²⁰⁾の睪丸生検後、その45%の症例に有意の精子数の減少が認められたとの報告にもみられるように、その副作用も問題となつている。ことに精嚢撮影を併施した症例では、術後一時的にせよかなりの精子数減少がみられることは、著者らもし

ばしば経験しているところである。これらの考えをもとに小松ら⁷⁾は睪丸の大きさ、硬度に異常が認められない症例に対しては生検を行なわないと述べているが、睪丸生検の術式およびその適応については再検討の時期にきているともいえよう。著者らは、触診上正常な睪丸については、現在までの多くの報告よりほぼその組織像は推定可能であり、必ずしも生検の要はないのではないかと考えている。次に睪丸組織像の分類であるが、必ずしも一定していない。今回著者らは Nelson⁴⁾の分類に準じて睪丸組織像を分類し、乏精子症では hypospermatogenesis が多く、無精子症では germinal cell aplasia が多いという結果を得た。これは前回報告した乏精子症には normal が多いとした成績と異なるが、Nelson, 小松らの成績ともほぼ一致し、今回の対象症例が前回のそれに比し多いことなどより、乏精子症では hypospermatogenesis が多いとする方が妥当であると考えられる。一方、従来の形態学的な分類法を定量的に評価しようとする試みは、美川²¹⁾の睪丸指数, Johnsen²²⁾の testicular biopsy count, 寺田²³⁾の germinal cell index などと数多くなされているが、今後の課題であろう。また、Stewart ら²⁴⁾の varicocelectomy によつて男子不妊症の治療成績を向上できるとする報告にみられるごとく、睪丸組織が循環障害、栄養障害を受けやすいことは衆知の事実であり、これと関連して血管、間質結合織の病変も診断、治療、予後判定に対して重要な意味を有している。今回の検討の中でも、精細管の障害度と血管、間質結合織の病変の程度とは平行する傾向がみられた。なお睪丸組織像と睪丸容積との関係については、前述した精液所見と睪丸容積との相関関係から考えても当然の結果といえよう。

甲状腺ホルモンは精母細胞より精子に至る分裂過程に重要な役割を果たすといわれており、男子不妊症について石神らは甲状腺機能は大部分で正常の下限を、また無精子症では明らかな機能不全を示すとしており、松下²⁶⁾は I^{131} 摂取率, triosorb test において睪丸組織像による甲状腺機能の差は認めず、今回 BMR において造精機能障害の高度のものに低値を示す傾向がみられたにとどまつた。radioimmunoassay による free thyroxin 測定を含めた検索も必要であろうと考えられる。

ところで、前回の報告では、無精子症に尿中ゴナドトロピン高値を示す傾向が認められ、今回も睪丸組織像との関係を調べたところ、ほぼ同様の傾向を認めることができ、ゴナドトロピンの高値は間質細胞機能低下と密接に関連していることが推測される。

そのほか、radioimmunoassay による FSH, LH, testosterone などの測定法の進歩はめざましいものがあ

り、著者らも男子不妊症患者について検索しているが、症例数がいまだ少ないので今回の報告では割愛した。

最後に男子不妊症の治療であるが、輸精路通過障害は別として、その大部分を占める造精機能障害について、著者らも HCG, androgen などのホルモン療法, vitamin E, B₁₂ の高単位療法, 細胞賦活剤など種々試みているが、その成績は悪く詳細は省略した。有効性に富んだ治療法の開発が待たれるところである。

結 語

1965年1月より1973年12月に至る最近9年間の不妊主訴患者延べ953例(実数937例)につき臨床統計的検討を行ない次の結論を得た。

- 1) 男子外来患者10,197例中、不妊主訴患者は953例でその占める割合は9.3%であつた。
- 2) 来院時年齢は30~34歳が最も多く、54.2%を占めた。
- 3) 結婚より来院までの不妊期間は3年を最高に4, 6, 5年とつづき、以上で不妊主訴患者の51.1%を占めた。
- 4) 既往歴、職業と男子不妊症との間には特に有意の関係は認められなかつた。
- 5) 精液所見では乏精子症が最も多く、ついで無精子症、正常、精子無力症、死精子症の順であつた。
- 6) 精液内果糖含有量は、正常、乏精子症、無精子症の間に有意の差は認められなかつたが、無精子症群中に高値を示す症例が6例認められた。
- 7) 睪丸容積を陰囊外表より計測概算し、正常、乏精子症、無精子症の順に容積の有意の減少が認められた。
- 8) 睪丸組織像は、乏精子症において hypospermatogenesis が多く、無精子症において germinal cell aplasia が多かつた。
- 9) 睪丸組織像における精細管障害の高度のものほど睪丸容積が小さいという有意の関係が認められた。
- 10) 甲状腺機能については、大部分正常範囲に属するが、BMR については造精機能障害の高度のものに若干の低下傾向が認められた。
- 11) 尿中17KS 値については精子数による差はなく、尿中ゴナドトロピン値については、造精機能障害の高度のものに高値を示す傾向が認められた。

本論文の要旨は、第19回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) 品川信良, 神正道: 日不妊会誌, 11, 244, 1966.
- 2) 黒田恭一, 島木彰, 美川郁夫, 松浦一: 日不妊

- 会誌, 12, 119, 1967.
- 3) Charny, C. W.: J.A.M.A., 115, 1429, 1940.
 - 4) Nelson, W. O.: J.A.M.A., 151, 449, 1953.
 - 5) 外間孝雄: 日不妊会誌, 13, 135, 1968.
 - 6) 白井将文: 臨泌, 26, 281, 1972.
 - 7) 小松洋輔, 友吉唯夫, 岡田洋一郎, 高山秀則: 日不妊会誌, 14, 346, 1969.
 - 8) 植村次雄, 鴻崎次夫, 塩島令儀, 鈴木直行, 吉川絹子: 日不妊会誌, 18, 188, 1973.
 - 9) 白井将文, 竹内睦男, 佐々木桂一: 日不妊会誌, 16, 14, 1971.
 - 10) Farris, E. J.: J. Urol., 61, 1099, 1949.
 - 11) Hinglais, H.: Press, Med., 62, 4, 1954.
 - 12) 志田圭三, 島崎淳, 古谷信雄, 田谷元佑: 日不妊会誌, 16, 217, 1971.
 - 13) 石神襄次, 森 昭, 林法信, 山本治, 福井一郎, 矢田文平, 原信二, 古玉宏, 谷村実一, 山口春雷, 西垣定雄, 長久謹三: 泌尿紀要, 9, 528, 1963.
 - 14) 志田圭三: 日本泌尿器科全書. Vol. 8, II, p. 275, 金原出版, 南江堂, 東京, 1961.
 - 15) 石部知行: 日不妊会誌, 18, 80, 1973.
 - 16) 河合義雄, 川端徳衛, 小貝克夫: 日不妊会誌, 18, 22, 1973.
 - 17) 久住治男, 宮崎公臣, 中務紀: 日不妊会誌, 14, 319, 1969.
 - 18) 中村亮: 日泌尿会誌, 52, 172, 1961.
 - 19) 市川篤二, 熊本悦明: ホと臨, 11, 129, 1963.
 - 20) Gordon, A. M.: Fertil. & Steril., 16, 522, 1965.
 - 21) 美川郁夫: 日泌尿会誌, 58, 637, 1967.
 - 22) Johnsen, S. G.: Acta. Endocrinol., 64, 193, 1970.
 - 23) 寺田雅生: 日泌尿会誌, 64, 930, 1973.
 - 24) Stewart, B. H and Montie, J. E.: J. Urol., 110, 216, 1973.
 - 25) 石津襄次, 森 昭, 山本治, 原信二: 日不妊会

誌, 7, 257, 1962.

- 26) 松下鈿三郎: 日泌尿会誌, 60, 777, 1969.

A Clinical Study on Male Infertility
Shoji Hirano, Masaru Sawaki, Mitsuo Ohkawa
and Kyoichi Kuroda

Department of Urology, School of Medicine,
 Kanazawa University,
 (Director: Prof. K. Kuroda)

A statistical analysis was performed on 953 cases who had visited our clinic with a chief complaint of male infertility from January 1965 to December 1973.

Their incidence was 9.3 per cent of all the male outpatients of our clinic.

Regarding the age at the time of their first visits, the patients of 30-34 year-old were the most numerous. And the patients who had passed through three years of sterile period were the most numerous.

It was not found that their occupations and past histories had relation to the male infertility.

On testicular histology, hypospermatogenesis was seen highly in the oligozoospermic patients and germinal cell aplasia in the azoospermic patients.

The testicular size was decreased in the oligozoospermic and azoospermic patients on the seminal findings, and in the patients who had deminished spermatogenesis on the testicular histologies.

The more spermatogenesis was impaired, the more the gonadotropin in the urine of the infertile male patients increased.

AIHにて男児を得た逆行性射精の1例

A Case of Retrograde Ejaculation Obtaining a Boy by AIH

*慶応義塾大学泌尿器科教室

勝岡 洋治* 萩原 正道 藤岡 俊夫

Yoji KATSUOKA Masamichi HAGIWARA TOSHIO FUJIOKA

東福寺 英之

Hideyuki TOFUKUJI

**同大学産婦人科教室

小林 俊文** 飯塚 理八

Toshifumi KOBAYASHI Rihachi IIZUKA

*Department of Urology, School of Medicine, Keio University.

**Department of Obstetrics and Gynecology, School of
Medicine, Keio University.

本例は34歳の男子で、結婚3年になるが、不妊である。Orgasmに達するも精液の射出をみない。Onanie後の排尿は、乳白色混濁を呈し、多数の精子がみられ、逆行性射精と診断した。膀胱より得られた材料は、200回転5分間で、尿成分と分離後、精子運動率55%、精子数 500×10^3 を得て、子宮腔内法にてAIH施行した。Spermatozoaの不活性化は、HeterotonicityとAcidityに影響されるので、特別の前処置を必要とする。われわれは、Hotchkiss法を応用した。

5周期目に妊娠に成功、正常分娩にて成熟男児(体重3650g)を出産し、1カ月を経た現在、母子共に健康である。

緒言

無精子症の一型としての逆行性射精は、實際上、男子不妊症の原因となりうる。逆行性射精に対して根治的治療が期待できない現在、子供が熱望される場合、配偶者間人工受精(Artificial Insemination with Husband, AIH)を最後の手段とする。最近、われわれ、AIHにて男児を得た逆行性射精の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

I. 症例

34歳

主訴、不妊

家族歴、特別のことなし。

既往歴、21歳時、胃潰瘍にて胃切除、外傷はない。

現病歴、夢精および成人後、自慰行為の経験はあるが、Orgasmに達するも外尿道口より精液の射出をみず、精液なるものを知らない。3年前に結婚し、性生活

は正常で現在にいたるが、不妊である。なお、妻は婦人科的に正常であつた。

現症、体格栄養中等度、胸腹部に異常なく、外性器、前立腺ともに異常はない。神経学的にも異常をみとめない。

検査所見、尿所見、淡黄褐色清澄、酸性、蛋白(±)、糖(-)、沈渣に異常はない。培養陰性、血液学的所見、正常、血液ワ氏反応陰性、理学的所見も正常であつた。

内視鏡所見。膀胱内景には異常はないが、後部尿道粘膜に限局性の発赤、浮腫がみられた。精阜肥大が軽度みられ、Schram現象が認められそ。

レ線所見。膀胱造影上、膀胱底の下垂はみられないが、頸部の開大像がみられる。尿道造影上、異常はないが、精囊腺が重なつて造影されており、右精囊腺の左側偏位がみられる(図1、2)。

精液検査、Onanie後のカテーテル尿、あるいは自排尿は、乳白色混濁尿で、精子が多数みられ、運動率5%であつた。5% Glucose-Ringer液で前処置後、1500回転、

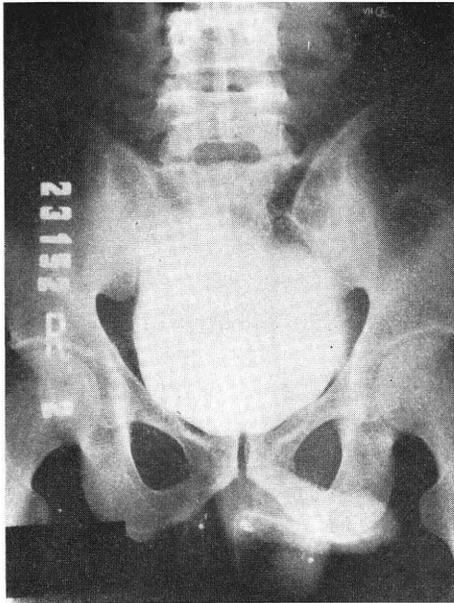


図 1

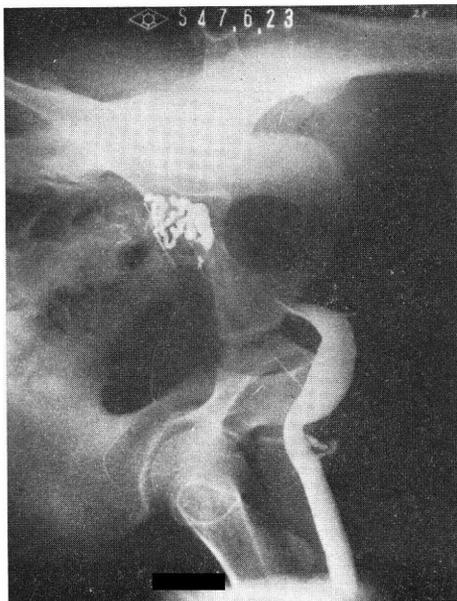


図 2

5 分間遠沈後の沈渣では精子数約 500×10^5 、運動率 30%、奇形率 20% 以下で、PH は 6.0 であつた。200 回転では運動率 55% が得られた。

AIH の方法と経過、妻側の妊孕性について、あらかじめ、H S.G. Kymoinsufflation (描記式通気法) で卵管の疎通性を確かめ、その他、高温期子宮内膜診、月経血 TB 培養等 Routine 検査を施行、いずれも異常のな

いことを確認した。妻の基礎体温、頸管粘液検査から排卵日を推定し、AIH 施行日を決定した。夫には 7 日間の禁欲を命じ、Nitrofurantoin 200 mg/日を内服させ、当日前夜より水分制限を命じた。Hotchkiss 法にて膀胱内精液を採取し、200 回転、5 分間遠沈で、沈渣物 0.5 ml を子宮腔内法にて AIH を行つた。AIH 施行日に排卵促進の意味を含めて HCG 300 I.U. を筋注し、感染予防のために抗生剤を 2 日間投与した。AIH は 1 周期に 1 回行ない、5 周期目に妊娠に成功した。以後の経過は順調で、昭和 49 年 6 月 14 日正常分娩にて成熟男児 (体重 3650g) を出産した。

II. 考 案

男子不妊症の中で逆行性射精 (以下 RE と略す) が原因となるのは極くまれなことである。1862 年 Schultz が最初に記載したこの現象は精液が膀胱内へ射出されることを意味するのであつて、一見正常にみえる性行為は可能である。RE を理解するためには正常射精および膀

表 1 Gesicherte retrograde Ejakulation und ihre Ursache

I. Innervationsstörungen

- a) aufgrund selbständiger Krankheiten:
 - multiple Sklerose (Doepfmer)
 - diabetische Neuropathie (Greene u. Mitarb.) (Ellenberg und Weber)
- b) iatrogene:
 - lumbale Sympathektomie (Rose)
 - abdominoperineale Rektumresektion (Goligher)
- c) Traumen:
 - Querschnittslähmung (Munro u. Mitarb.)
 - Commotio (Doepfmer)

II. Störungen im Bereiche des Blasensphinters oder der Urethra

- a) angeboren:
 - Mißbildung mit Hodendystopie (Doepfmer)
- b) transurethrale Prostataktomie (Potts, Rieser)
- transurethral operierte Myelozele (Rose)
- c) Traumatisation:
 - traumatische Schädigung der Pars prostatica urethrae (Schirren u. Mitarb.)
 - Harnröhrenabriß (Doepfmer)

III. mechanisches Hindernis:

- intraurethral liegender lateraler Prostatalappen (Hotchkiss u. Mitarb.)
- Prostatahypertrophie (Doepfmer)
- ausgeprägte Phimose (Doepfmer)

VI. keine organische Ursache:

Doepfmer, Günther

脱生理についての理解が必要である。宍戸²⁾らの考えによれば、射精現象は、Transportation (辜丸より射精管への精子の輸送)、Emission (精液の後部尿道への排出)、およびEjaculation (外尿道口からの精液の射出)の3つの現象の合目的な結びつきとしてとらえられる。この3つの現象の合目的な結びつき、すなわち正常な射精現象は、下位脊髄の射精中枢により、下腹神経、陰部神経そしておそらく骨盤神経を介して統合され、さらにこれは高位中枢の調節を受けているといわれる。陰部神経を介した性的刺激は、高位中枢を興奮させ、その興奮は、胸腰髄の射精中枢に伝えられ、さらにこの中枢からの遠心性刺激は、交感神経系(下腹神経)を介して、辜丸、精管、精囊腺および前立腺などの運動を促進させるという³⁾。また、宍戸らは、下腹神経の電気的刺激により、精管内容の移送が増加することを確認している。Simeone⁴⁾は、下腹神経の切断により、精管内の精子の移送が著明で減退するといっている。性的刺激が高じ、Orgasmに達すれば、これらの副性器の平滑筋は強力な収縮を起こし、精液が後部尿道へ排出される。これがEmissionである。木村⁵⁾は、犬を用いた実験により

Emissionが下腹神経の電気的刺激により起こることを確かめている。このように後部尿道に排出された精液が、さらに外尿道口より射出される。すなわち、Ejaculationが起こるためには、Emissionを引きつづいて起こる会陰、尿道周囲筋群の律動的収縮が必要であるといわれる⁶⁾。さらに、木村によれば、この会陰、尿道周囲筋群の律動的収縮は、下腹神経の刺激状態のもとに、後部尿道内圧を上昇させることより、反射的に起こるといふ。また、この反射は、陰部神経の切除により消失したという。後部尿道に排出された精液が、後部尿道内圧を高めるためには、内尿道口が閉鎖していることが必要である。射精時内尿道口が閉鎖していることは、レ線学的に認められており⁷⁾、この内尿道口閉鎖は下腹神経に支配されている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。この内尿道口の閉鎖が、機能的、もしくは器質的に障害されたとき、REとなると理解されている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。REの病因分類にVon H. J. Vogt¹⁾の表を示す(表1)。REの頻度は器質的障害において、特にTUR後には、高頻度にみられるが、前立腺疾患、膀胱頸部疾患の性質上、高年齢層に属し、日常的に、問題がない。しかし、若年者では、性生活、家

表2 本邦における逆行性射精症例

| No. | 報告者 | 年度 | 年齢 | 発症時期 | 尿道膀胱鏡所見 | 膀胱尿道レ線所見 | 治療 | 効果 | AIH 施行 |
|---------|-----|------|----|------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|----|-------------|
| 1 | 森 | 1958 | 32 | 6年前(?) | 不明 | 尿道狭窄 | ブジー | - | - |
| 2 | " | " | 29 | 3年前(?) | 正常 | 正常 | 不明 | 不明 | - |
| 3 | 梶田 | 1960 | 23 | onanie 後 | シュラーム現象 精阜肥大 | 膀胱底部下垂 頸部開大 | サイアジン内服 | - | - |
| 4 | 林 | " | 28 | 3カ月前 | シュラーム現象 | 頸部開大(?) | 不明 | 不明 | - |
| 5 | 田坂 | " | 27 | 胸腰部交感神経 節剔除術後 | 不明 | 不明 | " | - | - |
| 6 | 山本 | 1964 | 24 | onanie 後 | シュラーム現象 | 精阜上部の短縮と 拡張像、頸部開大 | " | 不明 | - |
| 7 | 小川 | 1966 | 19 | onanie 後 | 精阜肥大 | 頸部開大 膀胱底部下垂 | ブジー 硝酸銀注入 | + | - |
| 8 | " | " | 27 | 脊椎分離症 手術後 | シュラーム現象 精阜肥大 | 頸部開大 | ブジー、硫酸石 炭酸重鉛注入 | + | - |
| 9 | 三軒 | 1967 | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | - |
| 10 | " | " | " | " | " | " | " | " | - |
| 11 | 白井 | 1968 | 27 | 4年前 | 精阜発赤腫脹 | 後部尿道開大 | 膀胱頸部縫縮術 | + | - |
| 12 | 外間 | " | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | 不明 | - |
| 13 | 白石 | 1971 | 30 | onanie 後 | シュラーム現象 精阜発赤浮腫 | 頸部開大(?) | ブジー 硝酸銀注入 | - | + |
| 14 | 著者 | 1973 | 22 | " | 後部尿道発赤 浮腫 | 尿道狭窄 | ブジー | + | - |
| * 15 | " | " | 34 | " | シュラーム現象 精阜肥大 後部尿道発赤浮腫 | 頸部開大 | - | - | + |
| 16 | " | 1974 | 29 | 糖尿病発症後 | シュラーム現象 精阜肥大 | 膀胱底部下垂 | 糖尿病治療中 | | 近日中 施行予定 |

* 印は本症例

族計画の上から問題は深刻である。本邦例につき、若年者の RE の集計をしてみると、16例を数える(表2)。¹³⁾
14)15)16)17)18)19)20)21)22)23)

本症の診断は、精液が外尿道口より射出されないことより容易であり、射精後の排尿では、乳白色混濁尿を呈し、多数の精子をみとめられれば、确实となる。さらに、本症に特有な所見として、内視鏡的には、精阜肥大、後部尿道の炎症像、シュラム現象が観察され、尿道膀胱撮影では、膀胱頸部の開大、膀胱底の下垂が上げられている⁹⁾²⁴⁾。本症の根治的治療、すなわち生理的閉鎖機構を招来するような方法は期待できないが、本邦では、小川¹⁸⁾¹⁹⁾らのプジー、および硝酸銀注入、白井²¹⁾らの膀胱頸部縫縮術の成功例の報告がある。最後の手段として、AIH が注目されている。Fischer & Coats²⁵⁾以来、この方法は頻繁に行なわれるようになり、Hotchkiss, Pinto & Kleegman²⁴⁾, Schellen²⁶⁾, Walter & Kaufman²⁷⁾, Rieser²⁸⁾, Doepfmer²⁹⁾, Tayler & Schotton³⁰⁾, Calise³¹⁾らの AIH による妊娠成功例をみる。本邦では、白石らの²³⁾1例だけである。本症における AIH 操作について、Hotchkiss²⁴⁾らは、次のような処置を行っている。

- 1) 施行前6時間位水分摂取を制し、尿量の減少を計る。
- 2) 導尿にて膀胱を空虚にしたのち、Glucose-Ringer液180mlで洗浄を行なう。
- 3) 洗浄が完全に行なわれ膀胱が空虚になつた所で、同液2mlを注入する。
- 4) 直ちに Onanie を行なわしめる。
- 5) 膀胱内容物を自排出させる。不能ならばカテーテルで採取する。

内容物は精液と、Glucose-Ringer液、いくらかの尿との混合物であり、以上の処置をくりかえし行なう必要がある。

得られた材料は、子宮腔内法にて注入する。Spermatozoa の不活性は、尿の高張か低張かにより、または acidity に影響されるといわれる²⁴⁾。Walter²⁷⁾らは、遠心分離は motility を低下させるので、静置させるだけで十分であると述べているが、われわれの経験では、遠沈による motility の低下率は5%内外であり、100~200回転/分が適当と考えている。また、彼等は、重曹によるアルカリ化は微量では効果少なく、多量ではむしろ motility は低下していたと述べている。本例はアルカリ化の必要をみとめなかつた。

結 語

逆行性射精例に AIH を行ない男児を得たので文献的

考察を加え、報告した。なお、AIH 成功例は本邦2例目である。

(本論文の要旨は、日本泌尿器科学会347回東京地方会にて発表した。)

文 献

- 1) Vogt, H. J.: Münchener Med, 1; 776, 1971.
- 2) 宍戸仙太郎: 日泌尿会誌, 16; 846, 1970.
- 3) Rieser, C.: Fertility & Sterility, 12; 488, 1961.
- 4) Simeone, F. A.: Amer, J, physiol, 103; 582, 1933.
- 5) 木村行雄: 日泌尿会誌, 61; 284, 1970.
- 6) Ellenberg, M. & Weber, H.: Ann, Intern Med, 65; 1237, 1966.
- 7) Mitsuya, H., Asai, J., Suyama, K., Ushida, J. and Hosoe, K.: J, Urol 83; 86, 1960.
- 8) 木村行雄, 宮田宏洋, 安達国昭: 日泌尿会誌, 62; 877, 1971.
- 9) 安達国昭: 日泌尿会誌, 64; 484, 1973.
- 10) Green, L. F. Kelalis, B. P.: J. Urol, 98; 693, 1967.
- 11) Ochsner, M. G. & Burns, E. & Henry, H. H.: J, Urol, 104; 596, 1970.
- 12) Leiter, E. & Brender, H.: J, Urol, 98; 375, 1967.
- 13) 森 昭: 泌紀要, 4; 552, 1958.
- 14) 梶田一之: 日泌尿会誌, 50; 70, 1959.
- 15) 林法信: 日泌尿会誌, 51; 1312, 1960.
- 16) 田坂純雄: 日泌尿会誌, 51; 1312, 1960.
- 17) 山本巖・他: 日泌尿会誌, 55; 326, 1964.
- 18) 小川正見: 日不妊会誌, 11; 67, 1966.
- 19) 小川正見・他: 日不妊会誌, 11; 67, 1966.
- 20) 三軒久義・他: 日不妊会誌, 12; 138, 1967.
- 21) 白井将文・他: 日不妊会誌, 13; 85, 1968.
- 22) 外間孝雄: 日不妊会誌, 13; 135, 1968.
- 23) 白石祐逸・他: 臨泌, 25; 823, 1971.
- 24) Hotchkiss, R. S: et al.: Fertility & Sterility, 6; 37, 1955.
- 25) Fischer, I. C. & Coats, E. E.: Obstet & Gynec, 4; 352, 1954.
- 26) Schellen, A. M. C. M.: Artificial insemination in the human. Elsevier publishing
- 27) Walters, D. & Kaufman, M. S.: Amer, J. Obstet & Gynec, 78; 274, 1959.
- 28) Rieser, C.: Fertility & Sterility, 12; 488, 1961.
- 29) Doepfmer, R.: Berufsdermatose 12: 173, 1964 および 14: 72, 1966.
- 30) Jayler, C. M. & Schotton, D. M.: Studies on Fertility, Blackwell Scientific publications, Oxford, 1955.
- 31) Calire, M.: Int, J. Fertility, 3; 320, 1958.

A Case of Retrograde Ejaculation
Obtaining a Boy by AIH

**Yoji Katsuoka, Masamichi Hagiwara,
Toshio Fujioka and Hideyuki Tofukuji**

Department of Urology, School
of Medicine, Keio University.

Toshifumi Kobayashi and Rihachi Iizuka

Department of Obstetrics and
Gynecology, School of Medicine,
Keio University.

A 34 year old male visited our urology clinic
with the chief complaint of male sterility after 3

years of marriage for no emission after orgasm. The diagnosis of retrograde ejaculation was established since numerous sperms were identified in the white cloudy urine obtained after masturbation. The sperms, used for AIH by direct injection into the uterine cavity, were isolated from the urine, directly from the bladder, by rotating 200 r.p.m. for 5 minutes, having a sperm count of 500×10^5 and motility of 55%.

Hotchkiss method was followed for the special treatment to avoid the influence to the inactivity of sperm from heterotonicity and acidity.

Wife became pregnant after the 5th cycle of AIH and delivered a mature baby boy weighing 3650 g by normal delivery. Mother and son are in good condition one month after birth.

男性副性器分泌物と酵素

VI. 不妊患者精液酵素に及ぼす Pantethine の影響

Male Adnexal Organ Secretion and Enzymes

VI. Effects of pantethine on the enzyme level of seminal fluid in infertile patients

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

石 部 知 行

Tomoyuki ISHIBE

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. H. Nihira)

対照25例を含む原発性男性不妊症53例に対し Pantethine を一日180mg 宛4カ月間にわたり経口投与し、精液中の2・3の酵素値に対する影響を検討し、次の成績を得た。

1. パラツキは大きい、LDH 値の増大するものが多くみられた。
2. LDH-V およびX分画に対する効果は少なかった。
3. ALP, LAP, TAP, GOT および GPT に対する効果は少なかった。

今日まで男性不妊症の治療にもつとも広く用いられてきたものは男性ホルモン、性腺刺激ホルモンであるが、長期間のホルモン剤投与によつて肝障害をきたすことはよく知られた所で、同時に、はね返りが起らずそのまま無精子症に移行してしまう症例も時に報告されてきた⁷⁾。

今回不妊男子に対し代謝促進剤とみられる Pantethine を使用し、精漿中酵素値の変動を経時的に追及したので、その成績をここに報告する。

研究対象ならびに方法

広島大学医学部付属病院泌尿器科において3年以上の不妊を主訴として昭和44年4月より48年末にいたる4年9カ月間に来院した原発性不妊患者53例を対象とした。この際性腺機能不全、睪丸萎縮、性器奇形や内分泌異常を認めるものは除いた。これらの不妊患者のうち28例に対しては1日180mg 宛 Pantethine (Pantosin, 第一製薬) を連日、4カ月間にわたつて経口投与し、残る25例に対しては placebo を1日6錠宛同様経口投与した。

測定した酵素としては乳酸脱水素酵素 (LDH), LDH-

V およびX分画、アルカリ性フォスファターゼ (ALP), ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP), 酸性フォスファターゼ (TAP), トランスアミナーゼ (GOT および GPT) であり、その測定方法および検体の採取方法はすべて前報¹⁾ に示した通りとした。治療前値に対し30%以上の変動をもつて増加、不変および減少の3群に分け、その成績を比較した。

成 績

1. LDH

投薬終了時点で Pantosin 投与群では28例中8例で増加、5例で低下したのに対し、対照群では25例中2例で増加、減少したもの2例と、治療群でやや増加するものが多くみられた。

2. LDH-V 分画

Pantosin 投与群と対照群との間に明らかな差をみとめなかつた。

3. LDH-X 分画

Pantosin 投与に伴う変動は少なく、対照群に対し

表 1 精液中酵素値に対する Pantethine (Pantosin) の影響

| Group | Months after start of the treatment | Total | | | Azoospermia | | | Oligozospermia | | | Normozospermia | | | |
|-------|-------------------------------------|-------------------------|----|----|-------------|----|----|----------------|----|----|----------------|---|---|---|
| | | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | |
| LDH | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Less than 30% | 22 | 21 | 23 | 9 | 8 | 8 | 9 | 10 | 11 | 4 | 3 | 4 |
| | | More than 30% decreased | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 5 | 8 | 3 | 2 | 3 | 1 | 2 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | Less than 30% | 19 | 15 | 21 | 7 | 5 | 7 | 11 | 9 | 13 | 1 | 1 | 1 |
| | | More than 30% decreased | 4 | 5 | 4 | 0 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| LDH-V | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Less than 30% | 22 | 22 | 22 | 8 | 8 | 8 | 10 | 10 | 11 | 4 | 4 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 3 | 3 | 5 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 |
| | | Less than 30% | 22 | 17 | 19 | 7 | 5 | 6 | 12 | 11 | 11 | 3 | 1 | 2 |
| | | More than 30% decreased | 3 | 8 | 4 | 2 | 4 | 2 | 1 | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| LDH-X | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 1 | 3 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | | Less than 30% | 24 | 21 | 20 | 10 | 10 | 9 | 11 | 9 | 9 | 3 | 2 | 2 |
| | | More than 30% decreased | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 5 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | Less than 30% | 22 | 22 | 25 | 8 | 8 | 8 | 12 | 12 | 14 | 2 | 2 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALP | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 2 | 3 | 5 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | Less than 30% | 23 | 22 | 20 | 9 | 8 | 8 | 11 | 11 | 10 | 3 | 3 | 2 |
| | | More than 30% decreased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 2 | 9 | 5 | 1 | 4 | 3 | 0 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | Less than 30% | 21 | 12 | 18 | 8 | 3 | 5 | 12 | 7 | 10 | 1 | 2 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 5 | 7 | 5 | 0 | 2 | 1 | 4 | 5 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| LAP | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| | | Less than 30% | 21 | 20 | 23 | 8 | 8 | 9 | 11 | 9 | 11 | 2 | 3 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 3 | 4 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | | Less than 30% | 21 | 22 | 25 | 8 | 8 | 8 | 12 | 12 | 14 | 1 | 2 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 4 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |

表 1 の つづき

| Group | Months after start of the treatment | Total | | | Azoospermia | | | Oligozospermia | | | Normozospermia | | | |
|-------|-------------------------------------|-------------------------|----|----|-------------|----|----|----------------|----|----|----------------|---|---|---|
| | | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | 2' | 4 | 6 | |
| TAP | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 4 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | Less than 30% | 21 | 20 | 21 | 9 | 8 | 8 | 9 | 9 | 10 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 4 | 7 | 6 | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| | | Less than 30% | 19 | 15 | 19 | 7 | 4 | 5 | 10 | 9 | 11 | 2 | 2 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 5 | 6 | 3 | 1 | 3 | 1 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| GOT | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 0 | 2 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | | Less than 30% | 24 | 21 | 21 | 10 | 8 | 8 | 10 | 10 | 11 | 4 | 3 | 2 |
| | | More than 30% decreased | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 2 | 5 | 3 | 0 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | Less than 30% | 24 | 21 | 24 | 9 | 7 | 7 | 13 | 11 | 14 | 2 | 3 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| GPT | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 1 | 3 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | | Less than 30% | 24 | 22 | 21 | 10 | 9 | 9 | 10 | 10 | 10 | 4 | 3 | 2 |
| | | More than 30% decreased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 3 | 4 | 3 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | | Less than 30% | 22 | 22 | 24 | 9 | 7 | 8 | 11 | 13 | 13 | 2 | 2 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |

明らかな差をみとめなかつた。

4. ALP

治療開始 4 カ月目でみると Pantosin 投与例では 28 例中 9 例に増加がみられたが、減少したものが 7 例あり、対照例に比しバラツキが大きく、一定の傾向を認めなかつた。

5. LAP

対照群と同様 Pantosin 投与に伴う変動は少なかつた。

6. TAP

Pantosin 投与群では対照群に比し増加するものがやや多いが、減少するものも多く、一定の傾向はみられなかつた。

7. GOT および GPT

治療に伴う一定の傾向はみられなかつた。

考 按

Pantosin は CoA 不可欠構成因子で、Co A を介して体内でのアセチル化に関与し、TCA cycle でピルビン酸の酸化分解に関与することが知られて、ある種酸化還元酵素に対する影響が推定されるとともに、副腎皮質に対する刺激作用^{1,4)}も推定されてきたが、男性不妊症患者精漿中酵素値に対する影響を検討した報告はない。

ヒト精液中の LDH は男性ホルモンレベルに依存性を有し、精子数の減少に応じてその値が低下することが知られてきた。Pantosin 投与によつて LDH 値の上昇をみるものが多く、これは精子の媒質として LDH の面からの効果が期待できる成績である。

LDH アイソザイムについて不妊精液では V 分画の高いこと、また X 分画の低いことが知られてきたが、この面への Pantosin の効果は少ないといえる成績であつ

た。

精漿中 ALP が不妊と密接な関係にあり⁶⁾、精子数の少ないもので低いことが知られている。自験例では対照に比し増加するものがやや多いという成績にとどまつた。

LAP の精漿中での意義は明らかではないが、蛋白分解作用を有し、卵との結合においてなんらかの役割を果していると思われる。しかし Pantosin 投与に伴なう一定の傾向はみられず、この面への効果は期待できなかった。

TAP は主として前立腺に由来し、性ホルモンによつてすみやかにその値の変動することが知られてきた。Pantosin 投与によつて一定の変化を示さず、Pantosin の副腎皮質刺激の結果起るであろう性ホルモン分泌増加、それにもとづく精漿中 TAP 値の増加は 1 日 180mg といつた量では期待できないといえる。

トランスアミナーゼ値も精漿の良否を決める指標の 1 つとして用いられてきた⁵⁾ が、今回の投与量では明らかな効果を示さなかつた。

結 語

男性不妊症 28 例に対し Pantethine を投与し、精液中の 2・3 の酵素値に対する影響を検討し、次の成績を得た。

1. バラツキは大きい、LDH 値の増大するものが多くみられた。
2. LDH-V および X 分画に対する効果は少なかつた。
3. ALP, LAP, TAP, GOT および GPT 値に対する効果は少なかつた。

文 献

- 1) 石部知行他：日不妊会誌, 15 : 229, 1970.
- 2) 宝来善次他：臨床と研究, 43 : 1642, 1966.
- 3) 宮沢慎二他：臨床と研究, 43 : 1233, 1966.
- 4) 中村恒雄：新薬と臨床, 15 : 779, 1966.
- 5) Pova, H. Jr. 他：Experientia, 16 : 199, 1960.
- 6) Reid, J. T. 他：Amer. J. Physiol., 153 : 235, 1948.
- 7) Schirren, C. : Urologe, 7 : 179, 1968.

Male Adnexal Organ Secretion and Enzymes

VI. Effects of pantethine on the enzyme level of seminal fluid in infertile patients

Tomoyuki Ishibe

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director : Prof. H. Nihira)

With 53 infertile males but for 25 served as control, a study was carried out for the purpose to evaluate the effects of pantethine (Pantosin, Daiichi) treatment on the changes of enzyme level in seminal plasma. The results thus obtained can be summarized as follows.

1. Increased LDH level was observed in many cases, but was failed to show any significant change to the control.
2. Alterations of level in LDH-V, LDH-X, ALP, LAP, TAP, GOT and GPT all failed to show any obvious change in their behavior.

男性不妊症の治療

IV. 男性不妊症患者精液所見に及ぼす Pantethine の影響

Medical Treatment of Male Infertility

IV. Effect of pantethine on the seminal fluid in infertile patients

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

石部 知行 中野 博

Tomoyuki ISHIBE Hiroshi NAKANO

碓井 亜 広本 宣彦

Tsuguru USUI Nobuhiko HIROMOTO

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. H. Nihira)

対照 25 例を含む原発性男性不妊症患者 53 例を対象とし Pantethine (Pantosin) 1 日 180 mg を 3 分のう
え 4 カ月間連日経口投与し、精液所見に対する影響を検討し、精液量、精子濃度および精子活動性に改善の
みられることを明らかにした。

男性不妊症に対する治療薬として男性ホルモン、性腺刺激ホルモン、ビタミン、アミノ酸製剤といったものが広く用いられてきた。生体内アセチル化を行なう CoA の重要な構成因子である Pantethine は今日まで主として脂質代謝の改善、血液疾患、肝疾患の治療に使用されてきた。

今回著者らは Pantethine 投与に伴なう精液所見の変動を検討したので、その成績をここに報告する。

研究対象および方法

昭和44年4月より48年末にいたる4年9カ月間に広島大学医学部付属病院泌尿器科を訪れた不妊期間3年以上の原発性男性不妊症患者53例に対し毎日 Pantethine 180mg (Pantosin, 第一製薬, 6錠) または placebo (1日, 6錠) を1日3分のうえ4カ月間経口投与した。症例の選択は無作為的に行ない前者が28例、後者が25例である。正、乏および無精子症の分類は前報に示した通りであり、治療開始後6カ月にわたり2カ月毎に4~6日の禁欲の後、精液検査を行なった。採取後30分放置のうえ、その量、精子濃度、運動率 (Eosin 染色)、活動性 (卍, 卅, +, -)、奇形率 (Giemsa 染色) および粘稠度 (卅, +, -) を検討した。効果の判定は測定上

のバラツキを考慮し、活動性、粘稠度については明らかな差のあつたものを、またこれ以外の指標については治療前値に対し30%以上の変動をもつて、変動ありとし、増加、減少および変動なしの3つに分け、その効果を判定した。

研究成績

1. 精液量

Pantosin 投与群では増加したものが治療終了時点で28例中9例にみられ、対照群のそれに比し明らかに増加するものが多くみられた。他方減少をきたしたものは治療終了時点で4例にみられたが、対照群との間に明らかな差をみとめなかつた。

2. 精子濃度

治療終了時点で Pantosin 投与群では27例中10例に増加がみられ、対照群の24例中1例に比し明らかに増加するものが多くみられた。他方減少したのも対照群で24例中4例、また治療群では27例中6例とかなりの割合にみられたが、両群間に明らかな差を認めなかつた。

3. 運動率

治療終了時点で対照群が24例中2例で増加したのに対し、治療群では27例中7例に増加がみられ、この変化は

表 1 精液所見に対する Pantethine (Pantosin) の影響

| Group | Months after start of the treatment | Total | | | Azoospermia | | | Oligozospermia | | | Normozospermia | | | |
|----------|-------------------------------------|-------------------------|----|----|-------------|----|----|----------------|----|----|----------------|---|---|---|
| | | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | |
| Volume | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Less than 30% | 21 | 23 | 21 | 9 | 10 | 7 | 9 | 10 | 10 | 3 | 3 | 4 |
| | | More than 30% decreased | 4 | 2 | 3 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 4 | 9 | 8 | 0 | 2 | 1 | 3 | 6 | 7 | 1 | 1 | 0 |
| | | Less than 30% | 20 | 15 | 18 | 7 | 5 | 7 | 12 | 9 | 8 | 1 | 1 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Density | Control | Case | 24 | 24 | 24 | 9 | 9 | 9 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | Less than 30% | 19 | 19 | 20 | 8 | 8 | 8 | 9 | 9 | 9 | 2 | 2 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| | Treated | Case | 27 | 27 | 27 | 8 | 8 | 8 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 5 | 10 | 7 | 0 | 1 | 1 | 5 | 9 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| | | Less than 30% | 17 | 11 | 18 | 6 | 6 | 5 | 9 | 5 | 10 | 2 | 1 | 2 |
| | | More than 30% decreased | 5 | 6 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Motility | Control | Case | 24 | 24 | 24 | 9 | 9 | 9 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | Less than 30% | 21 | 22 | 22 | 8 | 8 | 9 | 11 | 11 | 10 | 2 | 3 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Treated | Case | 27 | 27 | 27 | 8 | 8 | 8 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 4 | 7 | 10 | 0 | 0 | 1 | 4 | 6 | 8 | 0 | 1 | 1 |
| | | Less than 30% | 21 | 19 | 16 | 8 | 8 | 7 | 10 | 9 | 7 | 3 | 2 | 2 |
| | | More than 30% decreased | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Activity | Control | Case | 24 | 24 | 24 | 9 | 9 | 9 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | Increased | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| | | Indefinitely | 22 | 22 | 19 | 8 | 7 | 8 | 10 | 11 | 8 | 4 | 4 | 3 |
| | | Decreased | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | Case | 27 | 27 | 27 | 8 | 8 | 8 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | Increased | 6 | 10 | 7 | 0 | 2 | 1 | 6 | 7 | 5 | 0 | 1 | 1 |
| | | Indefinitely | 21 | 17 | 20 | 8 | 6 | 7 | 10 | 9 | 11 | 3 | 2 | 2 |
| | | Decreased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anomaly | Control | Case | 24 | 24 | 24 | 9 | 9 | 9 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | More than 30% increased | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | Less than 30% | 21 | 20 | 19 | 9 | 9 | 8 | 10 | 9 | 8 | 2 | 2 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 3 | 3 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| | Treated | Case | 27 | 27 | 27 | 8 | 8 | 8 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | More than 30% increased | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | Less than 30% | 24 | 20 | 23 | 8 | 7 | 8 | 13 | 11 | 12 | 3 | 2 | 3 |
| | | More than 30% decreased | 3 | 6 | 4 | 0 | 1 | 0 | 3 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 |

表 1 のつづき

| Group | Months after start of the treatment | Total | | | Azoospermia | | | Oligozoospermia | | | Normozoospermia | | | |
|-----------|-------------------------------------|--------------|----|----|-------------|----|----|-----------------|----|----|-----------------|---|---|---|
| | | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | 2 | 4 | 6 | |
| Viscosity | Control | Case | 25 | 25 | 25 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 | 4 | 4 | 4 |
| | | Increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Indefinitely | 24 | 24 | 22 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 9 | 4 | 4 | 4 |
| | | Decreased | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | Case | 28 | 28 | 28 | 9 | 9 | 9 | 16 | 16 | 16 | 3 | 3 | 3 |
| | | Increased | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Indefinitely | 26 | 25 | 25 | 9 | 9 | 9 | 14 | 13 | 13 | 3 | 3 | 3 |
| | | Decreased | 2 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 |

乏精子症群でより著明にみられた。また治療中止後 2 カ月目にも治療群では 27 例中 10 例で運動率の改善がみられた。

4. 活動性

治療終了時点で対照群が 24 例中 2 例で改善を示したのに対し、Pantethine 投与群では 27 例中 10 例で改善がみられ、乏精子症群で改善を示すものが多くみられた。

5. 奇形率

対照群では治療終了時点で 24 例中 3 例、また Pantethine 投与群では 27 例中 6 例に改善をみたが、両群間に明らかな差があるとはいえなかつた。

6. 粘稠度

Pantethine 投与群、対照群の間に全経過を通じて明らかな差を認めなかつた。

考 察

Pantethine は *Lactobacillus bulgaricus* の新成長因子の 1 つで、したがって CoA の構成成分であり、CoA 前駆体としての Pantethine 酸の意義は大きく、生体の新陳代謝にとって必須であり、ステロイド、脂肪酸などの生体必須物質の合成と同時に蛋白、脂肪、炭水化物の代謝にも関与している。

今日まで男性不妊症の治療に男性ホルモン、性腺刺激ホルモン剤と同時に各種のビタミン、アミノ酸製剤が広く用いられてきた。前者は後者に比し明らかに臨床上的効果が大きい。副作用の点で使用が時に制限され、また後者は副作用は少ないが、なお満足すべき臨床効果を示すものではなく、率丸ないし副腎に対し働き性ホルモンの分泌を賦活するとされる²⁾ Pantethine を臨床に用いた報告もない。

自験例ではなお多くの検討が必要で、副腎、脳下垂体機能の亢進による二次的な副腎皮質機能の亢進¹⁾、そのエネルギー代謝促進作用以外に明らかな理由をつけ難いが、精液量、精子濃度を除く精子運動率、活動性に改善

のみられたことは、このような症例、特に乏精子症に対する治療剤の 1 つとして、ホルモン剤にみられるような副作用のないことからみて試みるべき薬剤の 1 つと思われる。

副作用として下痢、嘔気などがあげられるが、自験例では 4 カ月間の投薬によつて自覚的な副作用は全く経験しなかつた。

結 果

広島大学医学部付属病院泌尿器科で経験した対照 25 例を含む原発性男性不妊症患者 53 例を対象とし Pantethine (Pantethine, 第一製薬) 1 日 180 mg を 3 分のうえ 4 カ月間連日経口投与し、精液所見に対する影響を検討し、精液量、精子濃度および精子活動性に改善のみられることを明らかにした。

文 献

- 1) 宝来善次他：臨床と研究，43：1642，1966.
- 2) 中村恒雄：新薬と臨床，15：779，1966.

Medical Treatment of Male Infertility

IV. Effect of pantethine on the seminal fluid in infertile patients

Tomoyuki Ishibe, Hiroshi Nakano, Tsuguru Usui and Nobuhiko Hiromoto

Dep. Urology, Hiroshima Univ. School of Medicine (Dir. Prof. H. Nihira)

At the Urological Department of the Hiroshima University Hospital, 60 mg of pantethine (Pantethine, Daiichi) three times daily for 4 months was administered orally to the 53 infertile males but for 25 served as control. With the treatment, improvement of sperm activity and motility were observed in many cases. But no definite effects were obtained in other semen qualities.

プロスタグランدين E₂, F_{2α}の家兎黄体に及ぼす 影響の電子顕微鏡的観察について

Fine Structural Evidence of Luteolytic Effect of PGE₂ and F_{2α} in Rabbit

京都大学霊長類研究所

大 島 清 林 基 治¹⁾
Kiyoshi OSHIMA Motoharu HAYASHI

昭和大学解剖学教室

中 井 康 光²⁾
Yasumitsu NAKAI

自治医科大学産婦人科教室

吉 田 浩 介³⁾
Kosuke YOSHIDA

帝京大学産婦人科教室

矢 内 原 巧⁴⁾
Takumi YANAIHARA

小野薬品研究室

松 本 公 一 郎⁵⁾
Kimiichiro MATSUMOTO

1) Department of Physiology, Primate Research Institute, Kyoto University

2) Dept. of Anatomy, School of Med. Showa Univ.

3) Dept. of Ob. & Gyn. School of Med, Jichi Medical Coll.

4) Dept. of Ob. & Gyn. School of Med, Teikyo Univ.

5) Research Center, Ono Pharmaceutical Co. Ltd.

HCG で偽妊娠を起こさせた30羽の家兎を6群に分け、PGF_{2α} 250μg/kg, PGE₂-CD 500 μg/kg を投与した群と生理的食塩水を投与した対照群を作った。最終投与の翌日に動物を殺し、子宮重量を測定し、摘出した卵巣は直ちに光顕および電顕用に固定した。肉眼的には PGF_{2α} 投与群に著しい黄体の退縮が認められた。光顕的観察では PGF_{2α} の投与群の黄体の顆粒膜細胞の空胞化を主徴とする退縮が著明で卵胞膜細胞の変化は僅少であつた。PGE₂ 投与群では F_{2α} 群ほどの著変はなく若干の黄体退縮所見を認めるにすぎなかつた。電顕的には、1) 滑面小胞体の膨化変形、数的減少および脂肪滴との種々な形での密着状態および、2) 脂肪滴の変形、増加が著しい変化で、これは E₂, F_{2α} 投与の両群に認められた。リボソームや粗面小胞体はむしろ減少の傾向を示した。以上の結果から PGE₂, F_{2α} とも黄体のステロイド生成の酵素系を阻害することが推定される。血清 LH 量の平均値は実験群では一般に上昇しているが、統計的には F_{2α} 10日間投与群に有意に高かつた。

Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) がほとんどの実験動物、例えばラット¹⁾、ハムスター²⁾、モルモット⁴⁾、ヒツジ⁵⁾、アカゲザル^{6,7)} などで黄体退縮を誘起することが証明さ

れている。PGF_{2α} は、また偽妊娠を起こさせたウサギに投与して黄体退縮作用を持つことが証明されている⁸⁾。また PGE₂ が F_{2α} ほどではないにしても、ラット、ハ

ムスターなどで黄体を退縮させることが Labhsetwar⁹⁾ によつて報告されている。これら PG の黄体退縮作用は黄体の大きさ、末梢血中 Progestin や LH、子宮一卵巣血液流量などの測定や PG の催流産効果作用によつて判定されているものがほとんどで、黄体の形態的、とりわけその微細構造的変化を報告した例は極めて少ない。

最近 Okamura ら¹⁰⁾が、偽妊娠を起させたラットに PGF_{2α} を投与して、その時の黄体の電顕像を観察し、脂肪滴の蓄積・滑面小胞体の減少、リポリームや粗面小胞体の増加などの所見のあることを報告したがこれは注目に値する。

本研究の目的は HCG の投与によつて偽妊娠と黄体形成を起こさせたウサギに PGF_{2α} と PGE₂ を投与して、その黄体の変化を光顕および電顕的に観察し、ラジオイムノアッセイ法によつて測定した血中 LH 量と比較し、PG の黄体退縮機序に考察を加えようとするものである。

研究対象および方法

30羽の若年成熟家兎を使用した。プロトコールは表 1 に示すごとく、I、II、IV、V の 4 つの実験群と、III、VI の 2 つの対照群とに分けた。HCG 25 mu(マウスユニット)/kg の静脈内注射後家兎は偽妊娠状態となるが、その 5 日目から対照群には生理的食塩水を、実験群には PGF_{2α} または PGE₂ を 1 日 3 回腹腔内に投与した。PG は小野薬品から提供を受けたもので、PGE₂ は通称 Stable-PGE₂ といわれるもので、詳しくは Prostaglandin E₂ cyclodextrin clathrate compound である。各群は 5 羽の家兎で構成され、I 群には PGF_{2α} 250 μg/kg、II 群には PGE₂ 500 μg/kg、III 群には生理的食塩水を 1 ml/kg それぞれ 10 日間投与し、投与 11 日目に実験殺した。IV、V、VI の各群には、PGF_{2α} PGE₂ 生理的食塩水を I、II、III 群と同量投与し、投与期間は 5 日間で 6 日目に実験殺した。実験殺は瀉血で行ない、その際視床下部、下

表 2

| Group | I | II | III | IV | V | VI |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lutein cells | | | | | | |
| Granulosa lut. cells | | | | | | |
| Shrinkage of the cells | ± | — | — | ± | — | — |
| Pyknosis of the nuclei | ± | — | — | — | — | — |
| Vacuolization | ++ | ± | — | ++ | ± | ± |
| Vasculature | + | + | + | + | + | + |
| Fibroblasts | + | + | + | + | + | + |
| Theca lut. cells | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Shrinkage of cells | — | — | — | — | — | — |
| Pyknosis of the nuclei | ± | — | — | — | — | — |
| Vacuolization | + | ± | — | ± | ± | — |
| Vasculature | + | ++ | + | + | + | + |
| Fibroblasts | + | + | + | + | + | + |
| Corp. albicans | + | ± | ± | — | ± | ± |
| Developing follicles | + | + | + | + | + | + |
| Primordial follicles | ++ | + | + | + | + | + |
| Atretic follicles | + | + | + | + | + | + |

垂体、卵巣を光顕および電顕的観察のために摘除した。

光顕的観察のために、細割した卵巣は、Bouin 氏液で固定後、ヘマトキシリン染色を行ない卵巣の組織像を 7 種に分類した (表 2)。

電顕材料としての各群の黄体は細割後、氷温の Millonig の磷酸液で緩衝された 2% glutaraldehyde 中で 2 時間固定後、後固定は同じく Millonig の磷酸緩衝液で緩衝された氷温の osmium tetroxide 中で 1 時間行なつた。固定組織はエタノールで脱水後 EPON 812 で包埋した。切片は Porter-Blum microtome 上でガラスナイフで作製し、2% uranyl acetate と lead hydroxide 液で二重染色し、日立 HU-12 型の電子顕微鏡で観察した。

結 果

肉眼的観察によると黄体の著明な減少は I、IV 群、つ

表 1

| Group | No. | HCG (iv) | Compound and dose (3 times/day, i.p.) | Treatment period (days) | Corpus luteum | Uterine weight (g) |
|-------|-----|----------|---------------------------------------|-------------------------|---------------|--------------------|
| I | 5 | 25 mu/kg | PGF _{2α} 250 μg/kg | 10 | ± | 13.8±1.3 |
| II | 5 | | Stable-PGE ₂ 500 μg/kg | | ++ | 28.9±2.1* |
| III | 5 | | Saline 1ml/kg | | ++ | 12.2±1.8 |
| IV | 5 | | PGF _{2α} 250 μg/kg | 5 | ± | 16.0±2.1 |
| V | 5 | | Stable-PGE ₂ 500 μg/kg | | +++ | 21.2±3.0 |
| VI | 5 | | Saline 1ml/kg | | +++ | 24.3±6.3 |

* Significance (P<0.01) from Group III

まり PGF_{2α} 投与群にみられた(表1). 子宮重量の著増はⅢ群の対照に比較すると PGE₂ を10日間投与したⅡ群に有意の差でみられた. 表2に示したように, 対照群に比べるとⅠ, Ⅳ群の F_{2α} の投与群の黄体には光顕的には顆粒膜細胞退縮の所見がいちじるしく莢膜細胞の変化はそれほどでもない. Ⅱ, Ⅴの PGE₂ 投与群の顆粒膜細胞の退縮傾向はⅠ, Ⅳ群ほど著明ではない. corpora albicantia, developing follicle, primordial follicles, atretic follicle などには各群とも変化は認められない. 莢膜細胞の著明な活性は各群に共通な所見であった.

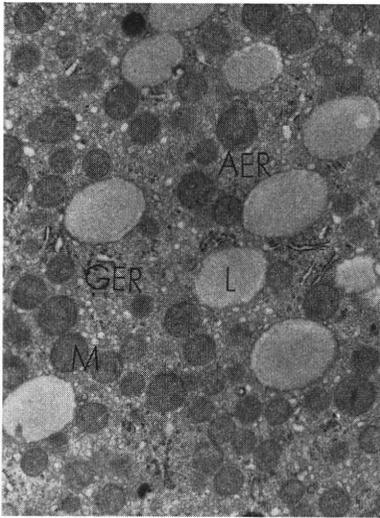


図1 対照群(第Ⅱ群)の黄体細胞. 小胞状又は管状の滑面小胞体(AER)が多数認められ, ミトコンドリア(M)の間を縫って粗面小胞体(GER)が散見できる. 少数のリボソームと脂肪滴(L)が認められる. 倍率17,000

黄体の電顕像では PGF_{2α} の10日間投与および5日間投与群の間には所見の差はみられなかつた. 対照のⅢ, Ⅵ群(1図)と比較すると, リボソームの数に著変はないが滑面小胞体の変化は極めて著明で数の減少と形状の多様化が目立つ. ほとんどすべての滑面小胞体が大小さまざまに空胞化し, 形も不揃いで増大した cisterna を形成している(図2~4). また図5・6にもみられるように, 変形空胞化した滑面小胞体が脂肪滴と融合している像が各所にみられる. 時には図7のように拡大した滑面小胞体が脂肪滴と区別できなくなるような所見をみることもある. 脂肪滴もいちじるしく増加し形も不整となつている(図2). ある黄体細胞などは, ほとんど全面が脂肪滴と滑面小胞体で占められている. ミトコンドリアやゴルジ器官の所見は各群の間に差はみられ

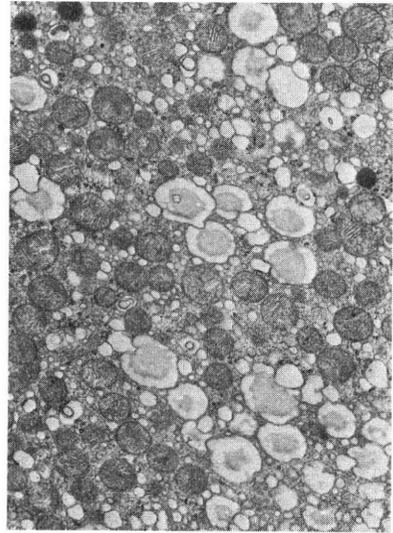


図2 実験第Ⅰ群(PGF_{2α} の10日間投与)の黄体細胞. 滑面小胞体が種々の形状と大きさを示し, そのほとんどが電子密度に欠ける. 不整形の脂肪滴の著増が認められ, 脂肪滴は対照群に比較するとより不整形で大きさは小さくなつている. 多数のミトコンドリアが認められる. 倍率16,000

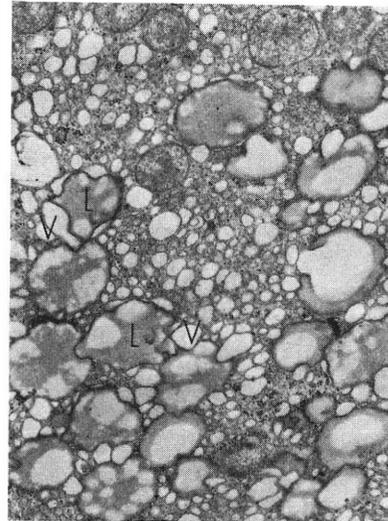


図3 実験第Ⅱ群(PGE₂ 10日間投与)の黄体細胞. 脂肪滴(L)は不整形を示し, そのうちのあつものは滑面小胞体の電子密度の粗な小胞(V)と密接し融合しているように見える. リボソームが小胞体, 脂肪滴, ミトコンドリアの間にちらばつている. 倍率27,000

ない. 電顕的には PGE₂ 投与群も PGF_{2α} 投与群と類似した像を示し, やはり滑面小胞体が減少し, 脂肪滴が著増する所見を示す.

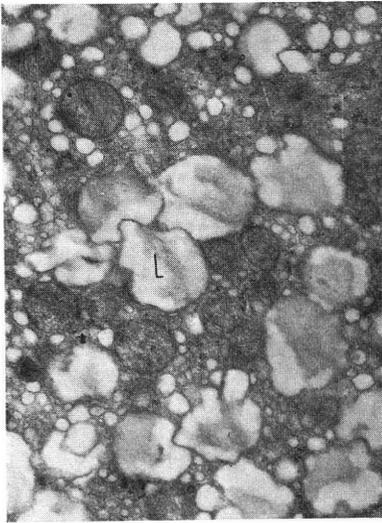


図 4 PGF_{2α} の10日間投与した実験群の黄体細胞.
倍率27,000

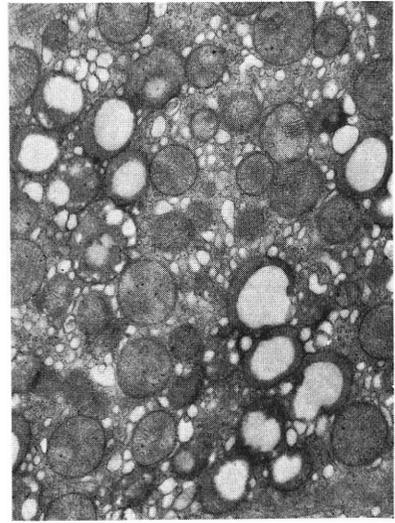
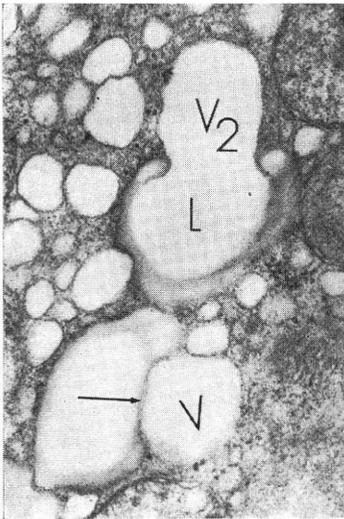
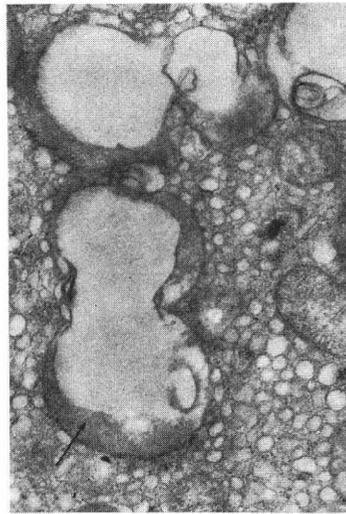


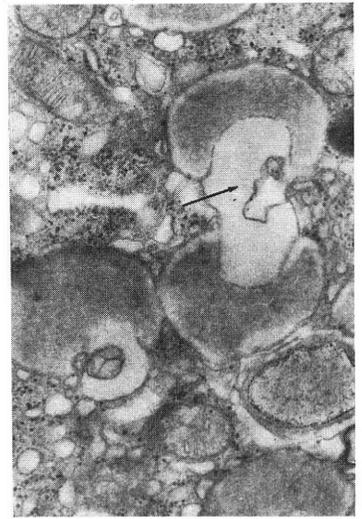
図 5 第IV群(PGF_{2α} の5日間投与)の黄体細胞.滑
面小胞体と脂肪滴とがお互に密着した像がみ
られる. 倍率12,000.



a



b



c

- 図 6 (a) 第 I 群 (PGF_{2α} 10日間投与) の黄体細胞. 脂肪滴と増大した小胞体 (V) が矢印のごとく密接に融合した像がみられる. 大型の小胞 (V₂) 内腔が脂肪滴 (L) とつながっている.
- 図 6 (b) 第 II 群 (PGE₂ 10日間投与) の黄体細胞. 2 個の脂肪滴が密着し, 他の 2 個の脂肪滴が低電子密度の中心部分につながっている. 脂肪滴の表面に電子密度の高い膜様構造が認められる (矢印). 倍率24,000.
- 図 6 (c) 図 6 (b) と同じ動物の黄体細胞. 2 個の脂肪滴の間に低電子密度の大型小胞様構造が認められる (矢印). この小胞様構造が滑面小胞体起源か, 又は脂肪滴の内容の流出したものであるかどうかは不明.

各群のウサギを実験殺のため瀉血時, 採取した血液中の LH 量を Radioimmunoassay 法で測定した. 結果は表 3 に示してある. 各群の平均血中 LH 量は対照群に比較して一般に上昇を示しているが, 統計的に処理すると, I 群つまり PGF_{2α} を10日間投与した群のみ優

位の差で LH 量が高値を示す.

考 察

光学顕微鏡的には PGF_{2α} を投与した群の黄体顆粒膜細胞の空胞化がいちじるしく PGE₂ 投与群に比較して

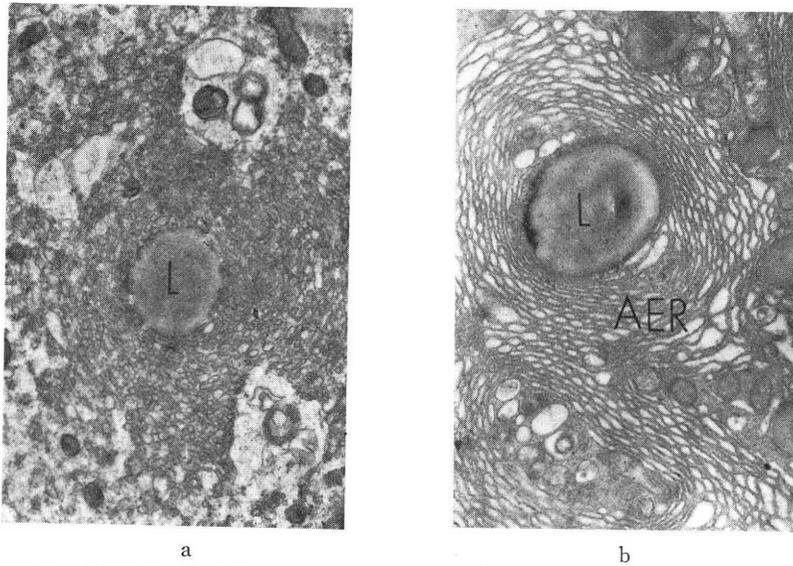


図 7 (a) 対照群の黄体細胞の細胞質. 滑面小胞体が脂肪滴 (L) を囲んでラセン状になり, 窓状の内腔を形成し, かつ小胞の集積が認められる. 形が大き目の若干オスミウム好性の脂肪滴が中心部に存在する. 倍率15,000.
 図 7 (b) PGE₂, 10回投与群の黄体細胞質. 脂肪滴の中心部をめぐってラセン状を形成している. 滑面小胞体 (AER) は周辺部から配列の不整を認める. 少数の小胞と層板構造を持った無構造の低電子密度の部分が滑面小胞体のラセン状を形成した周辺部に認められる. 滑面小胞体の変性した部分がラセン状を形成しているものと思われる. 倍率5,000.

表 3 Effect of PGF_{2α} and Stable-PGE₂ on the LH concentration in the pseudopregnant rabbit serum

| Group | I | II | III | IV | V | VI |
|-----------|---------------|---------------|-----|----------------|--------------|--------------|
| MEAN±S.E. | 232.64±99.531 | 115.00±70.627 | 0 | 351.32±290.012 | 96.00±74.887 | 38.66±38.660 |
| P | <0.05 | <0.2 N.S. | | <0.4 N.S. | <0.6 N.S. | |

* N.S. : No significance

その退縮効果が著明で, 肉眼的所見と良く一致した (表 1, 表 2), しかしながら電子顕微鏡的観察では PGF_{2α}, E₂ 投与群の間に所見の差は見られなかった. 電顕的観察で対照群と比較して PG 投与群の黄体細胞に認められた著明な変化は, 1) 脂肪滴の著増, 2) 滑面小胞体の変形, 内腔の拡張, 増大, 3) 脂肪滴との密着, 融合化, 4) 滑面小胞体の著減, 粗面小胞体の減数などである. Okamura ら¹⁰⁾ がラット黄体で見た著明な変化と若干異なる所見が認められたわけである. 脂肪滴の著増は同じ所見であるが, ラットでは粗面小胞体が増えていたし, 本実験で著明に認められた滑面小胞体変形, 空胞化, 脂肪滴との融合の所見は記載されていないが, 全般的にみて PG が脂肪滴, 滑面小胞体に大きい影響を与えているという点では, 所見は一致している. 脂肪滴の著増は内容物の素材といわれるコレステロールが十分に活用されていないことを示すであろう. また, 滑面小胞体の減少は当然ステロイド生成の低下を示し,

PG が直接, あるいは間接にステロイド生成の酵素系に作用して Steroidogenesis を低下させ黄体の退縮を招来せしめたものと推測される. しかし, これはあくまでも推測の域を出ないもので, それを直接証明するためには組織化学的に酵素系の変動を測定する必要がある. また, PG の黄体への作用が中枢を介するものか, あるいは直接的なものかは本研究の結果のみでは何ともいえない. 同時にサンプリングした視床下部, 下垂体の形態的变化を現在電顕的に観察中で, これを第 2 報として報告する予定である.

血中 LH 量は表 3 に示すごとく, 全般的には平均値は対照群と比較して上昇している. 統計的には PGF_{2α}, 10日間投与群が有意の差で高い. これも PG が Steroidogenesis の低下を招来してそれが中枢への負のフィードバックになるのか, 中枢へ直接作用して LH 量を高めたかは現在のところ結論を出すことはできない. しかしながら, 電顕像で見られたごとく, 変形, 膨化し

た滑面小胞体と脂肪滴との融合密着像は、その両者が Steroidgenesis 低下に際して示す特異的な現象である訳で、そのいずれかが PG の影響でその一方に融合して行くのか、電顕的に極めて珍しい像であるので、今後この方面の解析を進めたいと思つている。

文 献

- 1) Pharriss, B. B., and Wyngarden, L. J.: The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the progesterone content of ovaries from pseudopregnant rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130, 92, 1969.
- 2) Johnston, J. O. and Hunter, K. K.: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ mode of action in pregnant hamsters. Physiologist, 13, 235, 1970.
- 3) Gutknecht, G. D., Wyngarden, L. J. and Pharriss, B. B.: The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on ovarian and plasma progesterone levels in the pregnant hamster. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 136, 1151, 1971.
- 4) Blatchley, F. R. and Donovan, B. T.: Luteolytic effect of prostaglandin in the guinea pig. Nature, Lond., 221, 1065, 1969.
- 5) McCracken, J. A., Glew, M. E. & Scaramuzzi, R. J.: Corpus luteum regression induced by prostaglandin $F_{2\alpha}$. J. clin. Endocr. Metab. 30, 544, 1970.
- 6) Kirton, K. T., B. B. Pharriss and A. D. Forbes.: Luteolytic effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in primates. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 314, 1970.
- 7) Kirton, K. T., Wyngarden, L. J. and Forbes, A. D.: Effects of prostaglandins on luteal cell function in vivo. Proc. Int. Congr. Horm. Steroid, 3rd, Hamburg, Germany.
- 8) Gutknecht, G. D., Duncan, G. W. and Wyngarden, L. J.: Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on ovarian blood flow in the rabbit as measured by hydrogen desaturation. Physiologist, 13, 214, 1970.
- 9) Labhsetwar, A. P.: Prostaglandin E_2 : evidence for luteolytic effects. Prostaglandin, 2, 23-31, 1972.
- 10) Okamura, H., S-L Yang, K. H. Wright, and E. Waliach.: The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the corpus luteum of the pregnant rat. An ultrastructural study, Fertility and Sterility, 23, 7, 475, 1972.

Fine structural evidence of luteolytic effect of PGE_2 and $F_{2\alpha}$ in rabbit

Kiyoshi Ohshima and Motoharu Hayashi

Department of Physiology Primate Research Institute Kyoto University

Yasumitsu Nakai

Dept. of Anatomy School of Med.
Showa Univ.

Kosuke Yoshida

Dep. of Obst. & Gyn. School of Med.
Jichi Medical Coll.

Takumi Yanaihara

Dept. of Obst. & Gyn. School of Med.
Teikyo Univ.

Kochichiro Matsumoto

Research Center, Ono Pharmaceutical Co. Ltd.

Many investigators have proved luteolytic effects of prostaglandins in most species of laboratory animals, however, fine structural observation in this field is very few. We studied light- and electron-microscopically the corpora lutea in HCG-induced pseudopregnant rabbits, then luteolytic effects of PGE_2 and $F_{2\alpha}$ were compared.

In this study, 30 adult rabbits were used. Four experimental groups (I, II, IV and V) and two control groups (III and VI) were performed. Saline, $PGF_{2\alpha}$ and stable- PGE_2 were intraperitoneally administered thrice daily in rabbits on 5 consecutive days of pseudopregnancy induced by intravenous injection of 25 μ (mouse unit)/kg HCG. Stable PGE_2 indicates prostaglandin $E_2.\beta$ cyclodextrin clathrate compound kindly supplied by the Ono Pharmaceutical Co. Ltd. Each group includes five rabbits. Animals of group I, II and III were injected with 250 μ g/kg of $PGF_{2\alpha}$, with 500 μ g/kg stable- PGE_2 , and 1 ml/kg of saline, respectively, for 10 days, and they were sacrificed on day 11. Animals of group IV, V and VI were administered for 5 days with same dose of the three compounds as already mentioned, and they were killed on day 5.

By visual observations, marked diminution of number of corpus luteum were seen in group I and IV. Significant increase of uterine weight was only observed in group II in comparison with control group III. By light microscopic studies which HE staining method were employed, group I and IV, both treated with $PGF_{2\alpha}$ showed definite sign of regression of the granulosa lutein cells as compared with those of the control, but regression of the theca lutein cells were undeter-

mined or at largest very slight. Group II and V, both treated with the stable PGE₂ showed minimal evidence of regression of the granulosa lutein cells as well as the theca lutein cells. No remarkable difference was discerned in corpora albicantia, developing follicles, primordial follicles, and atretic follicles among each group.

Of electronmicroscopical study, corpora lutea of all groups were cut into small pieces and fixed for 2 hours at 4°C in 2% glutaraldehyde buffered with 0.1 M Millonig's phosphate, rinsed in 0.1 M buffer for 5 min. and postfixed at 4°C for 1 hour in 2% osmium tetroxide buffered with 0.2 M phosphate. Fixed tissues were dehydrated in ethanol and embedded in Epon 812. Sections were cut with glass knives on a Porter-Blum microtome and stained in lead hydroxide. A Hitachi HU-12 electron microscope was used for microscopy. The important results from electronmicroscopical studies were :

1) marked increase in number, vascularization, and deformation of agranular endoplasmic reticulum, 2) significant increase in number and deformation of lipid droplets, 3) accumulation of cholesterol compounds, and 4) slight increase in number of ribosome and granular endoplasmic reticulum in both groups treated PGE₂ and F_{2α}.

Mean value of LH content of peripheral serum in experimental rabbits generally increased compared with control. However, that of only group I treated with PGF_{2α} for 10 days was statistically high.

From those fine structural findings, it can be suggested that both PGE₂ and F_{2α} may inhibit enzymatic system of steroidgenesis in corpus luteum, and it can be also suggested from lightmicroscopical studies that luteolytic effect on corpus luteum of PGF_{2α} may be slightly stronger than that of PGE₂.

妊娠マウス黄体への Neuraminidase の影響

The Effect of Neuraminidase on the Corpus Luteum of the
Pregnant Mouse. An Ultrastructural Study.

京都大学医学部婦人科産科学教室 (主任: 西村敏雄教授)

岡 村 均

Hitoshi OKAMURA

ペンシルバニア大学病理学教室

Gabriel J. Gasic

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kyoto
University,

Department of Pathology, School of Medicine, University of Pennsylvania,
Philadelphia, Pennsylvania, USA

sialic acid に特異的に作用する neuraminidase を着床期の妊娠マウスに投与することにより妊娠を100%障害しうることが報告されているが、その作用機序については、本酵素の妊卵脱着膜への直接作用と黄体を介しての間接作用が考えられる。本報告では妊娠マウスに neuraminidase 投与を行つた際の妊娠黄体の変化を電子顕微鏡的に検討した。妊娠第4, 6日の2日間、本酵素投与を受けたマウスの黄体細胞は、1) 多数の電子密度の低い脂肪滴の存在、2) 多数の lysosomal granules の出現、3) smooth endoplasmic reticulum の減少といった luteolysis を示唆する所見を示したが、mitochondria には変化は認められなかつた。neuraminidase 投与によりマウス妊娠黄体細胞に認められた luteolysis はやはり luteotrophic factors が inactivate された結果と考えられるが、軽度であり、本作用のみに妊娠障害の作用機序を求めるのは困難で妊卵脱着膜への直接作用が考慮されるべきである。

緒 言

sialic acid に特異的に作用する neuraminidase を妊娠初期着床期のマウスに投与することにより、妊娠継続を100%障害しうることが、一方この作用は progesterone の同時投与により消失することが近年報告されている¹⁾。その作用機序については、この時期の妊卵および脱着膜の細胞表面に neuraminidase が直接作用して妊卵の implantation を妨げる可能性と、sialic acid に富んだ gonadotropins に作用して、その luteotrophic な作用を阻害して妊娠継続を妨げる可能性が示唆されている。本報告では neuraminidase 投与を受けた妊娠マウスの黄体細胞を超微形態学的に観察し、本酵素の妊娠マウスにおける黄体への作用を検討した。

実験材料および方法

性成熟雌 CF1 にマウスの estrus cycle に 3 IU の PMS を、さらに48時間後 5 IU の HCG をそれぞれ腹腔内に注射して排卵を誘発し、HCG 投与8時間後 CAF1 雄マウスと mate させ copulation plug を認めた翌朝を妊娠第1日とした。妊娠第4日と第6日に75単位の neuraminidase (Vibrio cholerae neuraminidase, Behringwerke, Marburg/Lahn, Germany) を1日1回静脈内に投与し、対照群は溶媒を同様に投与した。妊娠第7日にマウスを開腹し、卵巢から妊娠黄体を1個ずつ核出して細切し5% glutaraldehyde in 0.1M phosphate buffer (pH 7.4) にて2時間固定し、さらに1% osmium tetroxide solution にて1.5時間後固定を行つた。

試料は uranyl acetate solution にて en block 染色後、上昇エタノール系および propylene oxide で脱水し Epon 812 に包埋した。超薄切片は Portor-Blum 2 B ultramicrotome にガラスナイフを用いて作製し lead citrate solution 染色後²⁾、Hitachi HU-11D にて加速電圧 75KV で観察した。

実験結果

妊娠第7日目のマウス黄体細胞は、核小体をもつた緊満な核、lamellar および tubular cristae をもつた多数の mitochondria、よく発達した Golgi 装置、smooth endoplasmic reticulum の存在、少数の電子密度の高い小脂肪滴といった微細構造を示しており (Fig. 1, 2) lysosomal granules はほとんど観察されない。

妊娠第4および第6日の2日間 neuraminidase 投与を受けたマウスの黄体細胞は上記の対照群黄体細胞に比し、多数の電子密度の低い脂肪滴の存在 (Fig. 3),

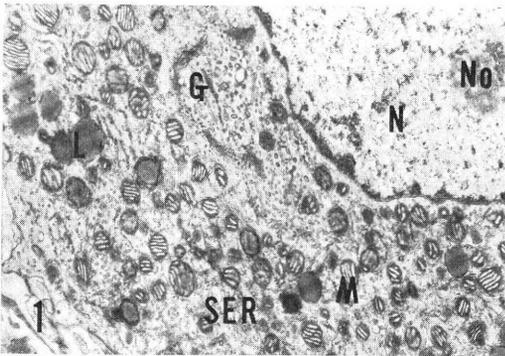


Fig. 1 対照群妊娠第7日マウス黄体細胞。
核小体 (No) をもつた緊満した核 (N)、よく発達した Golgi 装置 (G)、多数の mitochondria (M)、smooth endoplasmic reticulum (SER)、少数の脂肪滴 (L) が認められる。7000×

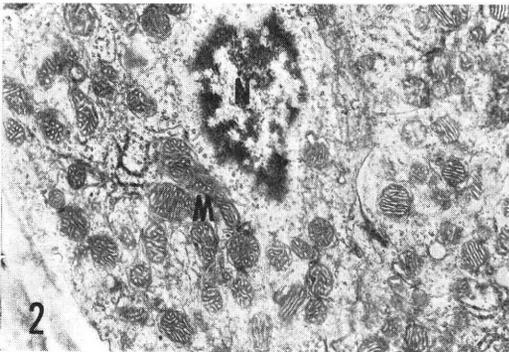


Fig. 2 同じく対照群マウス黄体細胞。
mitochondria (M) は大型で tubular cristae をもつたものも認められる。7000×

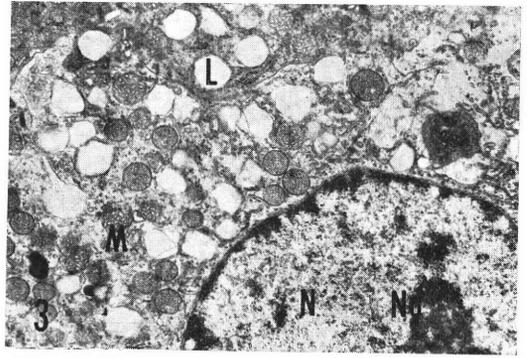


Fig. 3 Neuraminidase 投与群妊娠第7日マウス黄体細胞。
核小体 (No) をもつた核 (N) は緊満しており mitochondria も tubular cristae をもっている。電子密度の低い脂肪滴 (L) が多数認められ SER は殆んど認められない。7000×

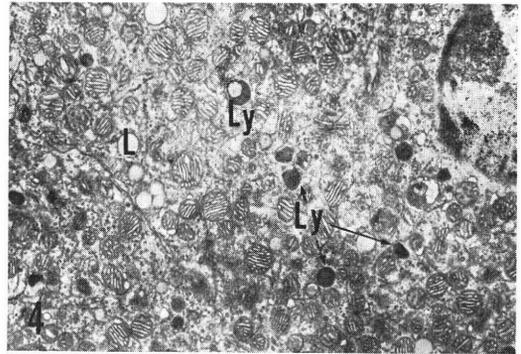


Fig. 4 同じく neuraminidase 投与群マウス黄体細胞。
Lysosomal granules (Ly) が多数認められる。7000×

多数の lysosomal granules の出現 (Fig. 4) および smooth endoplasmic reticulum の減少 (Fig. 3, 4) といった点で差異を示しているが、核や mitochondria の状態には変化が認められない。

考案

対照群の妊娠第7日目のマウス黄体細胞は、その mitochondria の形状は同時期のラット妊娠黄体細胞に比しやや均一に近いが、やはり活発なステロイド産生細胞に特徴的な微細構造を示している。これに比し、neuraminidase 投与を受けたマウス黄体細胞は、1) smooth endoplasmic reticulum の減少、2) 多数の電子密度の低い脂肪滴の蓄積、3) lysosomal granules の出現といった luteolysis に特徴的な微細構造を示しているが³⁾⁻⁵⁾、mitochondria に関しては luteolysis を

示唆する変化は認められない。neuraminidase は一応 luteolytic な作用をもつが、その作用は prostaglandin $F_{2\alpha}$ ⁸⁾ や cyanoketone⁹⁾ の場合ほど強いとは考えられない。sialic acid に富んだ HCG^{6,7)}, human pituitary LH⁹⁾, ovine FSH や PMS⁹⁾ は neuraminidase で処理することにより、生物学的活性が低下することが観察されており、マウス妊娠初期に luteotrophic である gonadotropins 中にも sialic acid が豊富に存在すると考えられる。したがって neuraminidase の妊娠マウスにおける luteolytic な作用はこの gonadotropins の luteotrophic effect を inactivate した結果に基づくものと推測される。このことは sterols を多く含むとされる電子密度の低い脂肪滴が細胞内に蓄積しているという、gonadotropins の活性低下を示唆する超微形態学的所見とよく一致する。一方 neuraminidase が trophoblast に存在して、その immunologic rejection を防ぎ trophoblast と decidua の接合に役立つと考えられる glycoprotein¹⁰⁾ に作用してその生物学的機能を失わせ、これが妊娠継続を妨げた結果、trophoblast に由来する luteotrophic factors が減少して間接的に luteolysis が起る可能性も考えられるが、ラットでは妊娠のこの時期の luteotrophic factors はほとんど pituitary origin であり、これをマウスも同様と仮定すればこの間接的 luteolysis の可能性は少ないものといえる。このことは後述する Beer らの結果からも明らかである。

初期妊娠マウスに投与された neuraminidase は、この時期に luteotrophic factors であると考えられる pituitary gonadotropins の生物学的活性を減弱させることによつて luteal function を低下させると考えられるが、実際この作用だけで流産を惹起できるほど黄体機能を低下させるかどうかは問題であり、その trophoblast-decidual junction への作用を介して流産作用をもつ可能性も示唆されている。最近の Beer & Gasic の data¹¹⁾によれば neuraminidase 投与により流産を起した場合でも plasma progesterone の低下は軽度であり、この観点からは neuraminidase は luteolytic でなく直接 trophoblast-decidua に作用して流産を起すものと考えられている。微細構造上観察された黄体細胞の luteolysis と Beer らの plasma progesterone 値との間にはあきらかに相違があるが、これは電子顕微鏡的観察が軽度な黄体機能低下を黄体そのものの変化で捕え得たものという解釈は可能である。neuraminidase の妊娠障害作用は主としてその trophoblast-decidua への作用によるものであろうが、本報告において示された妊娠黄体への障害作用もやはり考慮されるべきであらう。このことは本酵素による妊娠障害が同時に投与された progesterone

で block されることから示唆されている。

(御校欄いただいた西村敏雄教授に感謝いたします。)

文 献

- 1) Gasic, G. J. and Gasic, T. B.: Total suppression of pregnancy in mice by post-coital administration of neuraminidase. Proc. Nat. Acad. Sci. 67: 763, 1970.
- 2) Venable, J. H. and Coggeshall, R.: A simplified lead citrate stain for use in electron microscopy. J. Cell Biol. 25: 407, 1965.
- 3) Okamura, H., Yang, S-L, Wright, K. H. and Wallach, E. E.: The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the corpus luteum of the pregnant rat. An ultrastructural study. Fertil. Steril. 23: 475, 1972.
- 4) Okamura, H., Yoshida, Y. and Nishimura, T.: Effects of luteolytic agents on the corpus luteum of pregnant rats. J. Clin. Electron Microscopy 6: 288, 1973.
- 5) 岡村均, 吉田吉信: Cyanoketone によるラット初期妊娠黄体の微細構造の変化. 日産婦誌, 26: 113, 1974.
- 6) Van Hall, E. V., Vaitukaitis, J. L. and Ross, G. T.: Immunological and biological activity of HCG following progressive desialylation. Endocrinology 88: 456, 1971.
- 7) Yaginuma, T.: Uptake of neuraminidase or heat-treated human chorionic gonadotropin by the ovary. Amer. J. Obstet. Gynec. 112: 1037, 1972.
- 8) Braunstein, G. D., Reichert Jr, L. E., Van Hall, E. V., Vaitukaitis, J. L. and Ross, G. T.: The effects of desialylation on the biologic and immunologic activity of human pituitary luteinizing hormone. Biochem. Biophys. Res. Comm. 42: 962, 1971.
- 9) Yang, W. H. and Papkoff, H.: Effect of desialylation on ovulation-inducing activity of ovine interstitial cell-stimulating hormone, ovine follicle-stimulating hormone, pregnant mare's serum gonadotropin, and human chorionic gonadotropin in the hamster. Fertil. Steril. 24: 633, 1973.
- 10) Wynn, R. M.: Ultrastructural development of the human decidua. Amer. J. Obstet. Gynec. 118: 652, 1974.
- 11) Madhwa Raj, H. G. and Moudgal, N. R.: Hormonal control of gestation in the intact rat. Endocrinology 86: 874, 1970.
- 12) Beer, A. E. and Gasic, G. J.: personal communication

The effect of neuraminidase on the
corpus luteum of the pregnant mouse.
An ultrastructural study.

Hitoshi Okamura

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Kyoto University.

Gabriel J. Gasic

Department of Pathology, School of Medicine,
University of Pennsylvania, Philadelphia,
Pennsylvania, USA

Recently it was reported that administration of *Vibrio cholerae* neuraminidase (VCN) on pregnant mice around the time of implantation produced complete suppression of pregnancy and this effect of VCN on pregnancy disappeared by concomitant treatment of mice with progesterone. It was suggested that VCN might influence adhesion of the ova to the endometrial surface, decidualization, or supporting processes of the nidated egg, or it might affect the luteal function dependent on sialic-acid-rich gonadotropins at this stage of gestation. In this report, the lutein cells of pregnant mice treated with VCN were examined with electronmicroscopy to study the effect of VCN on corpora lutea.

Virgin mature CF#1 mice in their estrus cycle were induced to ovulate by an intraperitoneal injection of 3 IU of PMS followed 48 hr later by 5 IU of HCG and mated. The morning next to the presence of a copulation plug was designated Day 1 of pregnancy. On Day 4 and 6, 75 units of VCN (Behringwerke, Marburg/Lahn, Germany)/day/mouse was injected intravenously. On Day 7, mice were sacrificed and corpora lutea were excised from ovaries. Slices of corpora lutea were fixed in 5% glutaraldehyde solution in 0.1 M phosphate buffer (ph 7.4) followed by 1% osmium tetroxide solution. Tissues were stained by uranyl acetate solution and dehydrated in

a series of graded ethanol and propylene oxide, then embedded in Epon 812. Ultrathin sections were prepared with a glass-knife on Portor-Blum 2B ultramicrotome and examined with a Hitachi HU-11D at 75 KV.

Lutein cells of pregnant corpora lutea obtained from mice on Day 7 of gestation showed large nuclei with prominent nucleoli, a number of mitochondria with lamellar or tubular cristae, well-developed Golgi apparatus, smooth endoplasmic reticulum and few small lipid droplets of high electron density, which are characteristic for active steroid-producing cells. A large amount of lipid droplets of low electron density, lysosomal granules and reduced smooth endoplasmic reticulum are observed in the lutein cells of pregnant corpora lutea treated with VCN, though no changes were observed on mitochondria and nuclei after VCN-treatment.

Ultrastructurally, the lutein cells obtained from VCN-treated mice showed mild signs of luteolysis. This luteolytic effect of VCN is less than those of prostaglandin $F_{2\alpha}$ or cyanoketone on the basis of ultrastructural observations of lutein cells. This effect of VCN seems to be mediated by its inactivating action on pituitary gonadotropins which are supposed to be luteotrophic factors at this stage of gestation. Recently only very slight decrease on plasma progesterone levels was observed after interruption of pregnancy in mice treated with VCN, and its action of suppression of pregnancy was indicated through its effect on fertilized ova and decidua. Our present observation of mild luteolysis in corpora lutea is not agreed with the observation on plasma progesterone value. This might indicate that ultrastructure of lutein cells is more sensitive to detect luteolysis than the peripheral plasma progesterone levels. Though the main mechanism of interruption of pregnancy by VCN seems to be its effects on ova and decidua, its effect on luteal function might also be taken into consideration.

Radioimmunoassay による血中 progesterone の 測定—合成 LH-RH 投与時の血中 progesterone 動態—

A Radioimmunoassay of Progesterone. Serum Progesterone Concentrations
after Synthetic LH-releasing Hormone (LH-RH) Administrations

東北大学医学部産婦人科学教室 (主任: 鈴木雅洲教授)

古橋 信晃 大橋 一夫 安部 徹良
Nobuaki FURUHASI Ichio OOHASI Teturo ABE
中川 公夫 平野 睦男
Kimio NAKAGAWA Mutuo HIRANO

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku Univ., School of Medicine.
(Director: Professor M. Suzuki.)

血中 progesterone の radioimmunoassay は1971年に Abraham が発表して以来、急速な進歩をとげた。われわれは今回、progesterone-3-oxime-BSA による抗血清を使用し、chromatography 操作を除いた血中 progesterone の radioimmunoassay について検討した。またこの方法によつて、合成 LH-RH 投与時の血中 progesterone 動態 (特に経時の変化) について検討した。その結果、一部の症例では合成 LH-RH 投与後、血中 LH 値の上昇する15分から30分にかけて、すでに卵巣レベルでのステロイドホルモン分泌が促進されたと思われる成績を示したが、血中 FSH, LH 値と血中 progesterone 値の間に、一定した関係は認められなかった。

はじめに

血中 progesterone (以下Pと略記) の radioimmunoassay (以下RIAと略記) は、1971年 Abraham¹⁾ が発表して以来、急速な進歩をとげた。われわれは今回、牧野²⁾、吉田ら³⁾の方法に準じたRIAによつて、内因性ゴナドトロピンに対する卵巣の反応性を見る目的で、合成 LH-RH 投与時の血中P動態について検討した。

対 象

対象は当科ホルモンクリニック受診の婦人である。これらの婦人より合成 LH-RH 投与前および投与後一定時間において静脈血を採血し、血清を分離後-20°C にて測定まで凍結保存した。

測定方法

1. 血中 progesterone 測定
1) 抽出およびRIA. 図1に示すごとく、牧野²⁾、吉田ら³⁾の方法に準じて行つた。抽出は被検血清0.2ml を回収率補正の目的で1,000dpm の progesterone-1 α , 2 α -³H (以下 P-³H と略記) が加えてある遠沈管に入れ、エーテルで1回抽出した。その後水洗し、よく混和して、3,000rpm で5分間遠心し、その上清を他の遠沈管にうつし、窒素ガススプレーで乾固した。その乾固物をメタノールに溶解し、assay 用と recovery 用に分取した。RIA は assay 用に分取したものに10,000dpm P-³H を加え、窒素ガススプレーで乾固した。ついで P-3-oxime-BSA に対する抗血清を稀釈したものを0.25ml 加え、

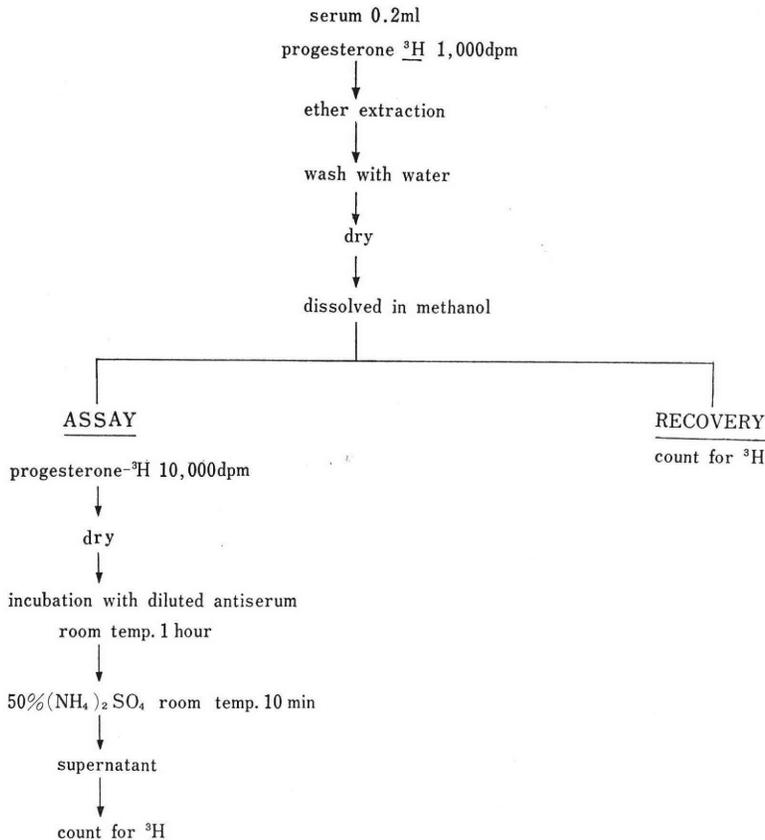


図 1 Progesterone direct assay procedure

混和後室温で10分間放置したのち3,000 rpm で10分間遠沈し、Free と Bound に分離した。その上清0.2 ml をカウンティングバイアルにとり、12ml のジオキサンシンチレーターを加えて、液体シンチレーションカウンターにてトリチウムの cpm を測定した。抗血清を使用して作製した標準曲線を図2に示す。また抗血清を使用して incubation の温度と時間による差を検討したが、図3に示すごとく4°C と室温、および1時間~24時間まで大差なかった。

2) 本法の精度および再現性、(イ) 精度; 正常男子血清0.05ml と精製水0.1ml とに各々P純品を20~500pg 加えて、前述した全操作を行って測定すると、20pg 以上の濃度であると、その変動係数は20%以下となった。(ロ) 再現性; 同一婦人3人について、同一検体を6回測定すると卵胞期婦人518.5±85.7 pg/ml (mean±S.D. 以下同様)、黄体期1087.5±204.3pg/ml、黄体晚期891.5±131.9pg/ml となり、またその間の変動数も20%以下であった。なお、本法の Water-blank は6±2.2pg/ml (mean±S.D. N=6) で recovery は約80%であった。

2. 血中 LH, FSH 測定

2抗体法によるRIAで行い、StandardにはLER-907および2nd-IRP-HMGを使用した。したがって測定値は前者を用いた場合は ng/ml、後者を用いた場合には mIU/ml で表わした。

結 果

合成 LH-RH 100 μ g/10ml を6人の婦人に静注または筋注し、その投与前および投与後、RIAにより一定時間ごとに血中 FSH, LH およびPを測定した。

症例1 (図4) N. S. 43歳、正常月経周期(卵胞期)。合成 LH-RH 100 μ g 静注によって血中Pは血中 LH とほぼ同時に15分で上昇し、その後30分でほぼ投与前値にもどり、120分後に再び上昇した。この120分での上昇の意味は不明である。

症例2 (図5) S.S. 24歳、原発無月経。

合成 LH-RH 100 μ g 静注による LH 上昇は著明であったが、血中Pは投与後15分でやや上昇し、その後低下した。血中Pは LH の増量と平行した変動は示さなかったが、24時間後には投与前のほぼ2倍に上昇した。

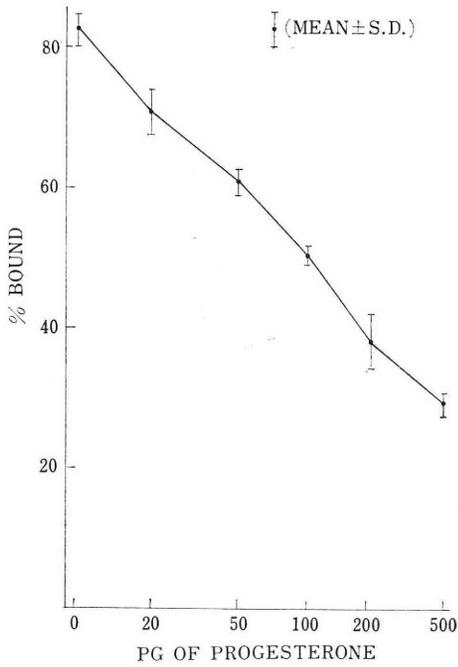


図 2 Standard curve of progesterone

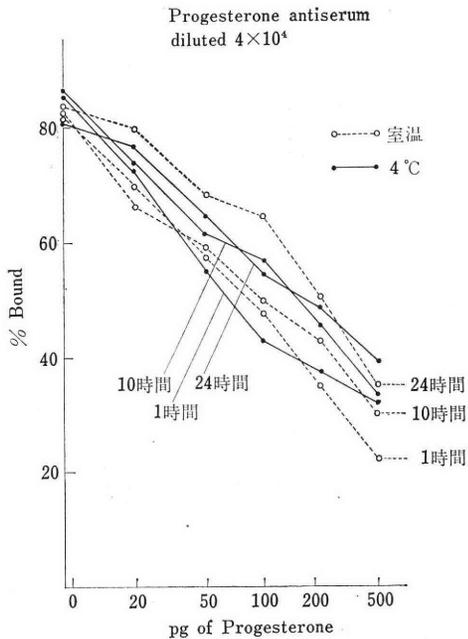


図 3 室温と4°Cにおける incubation time についての検討

症例 3 (図 6) Y.H. 27歳, 第 I 度無月経.

合成 LH-RH 100 μ g 筋注により LH, FSH は共に反応を示した. P は LH の peak に一致して投与前の 5 倍に増量した.

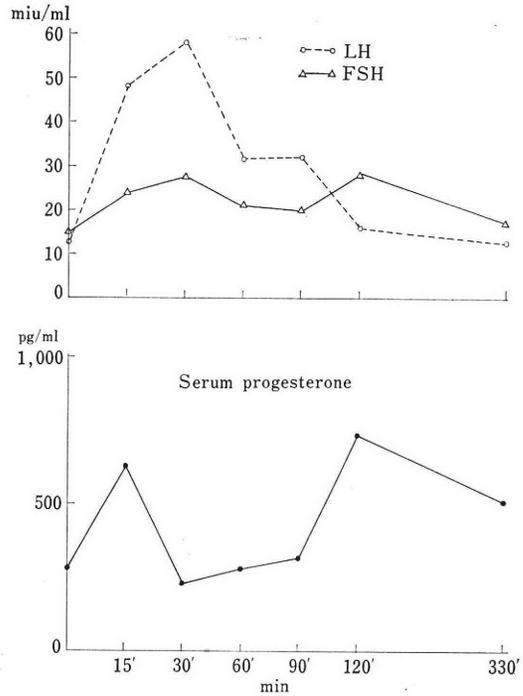


図 4 Serum LH, FSH and progesterone levels after administration of LH-RH; N.S. 43y Normal (follicular phase)

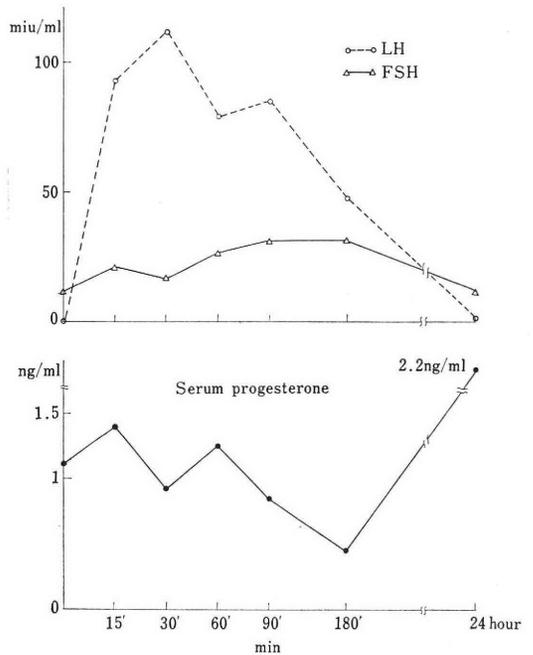


図 5 Serum LH, FSH and progesterone levels after administration of LH-RH; S.S. 24y Primary amenorrhea

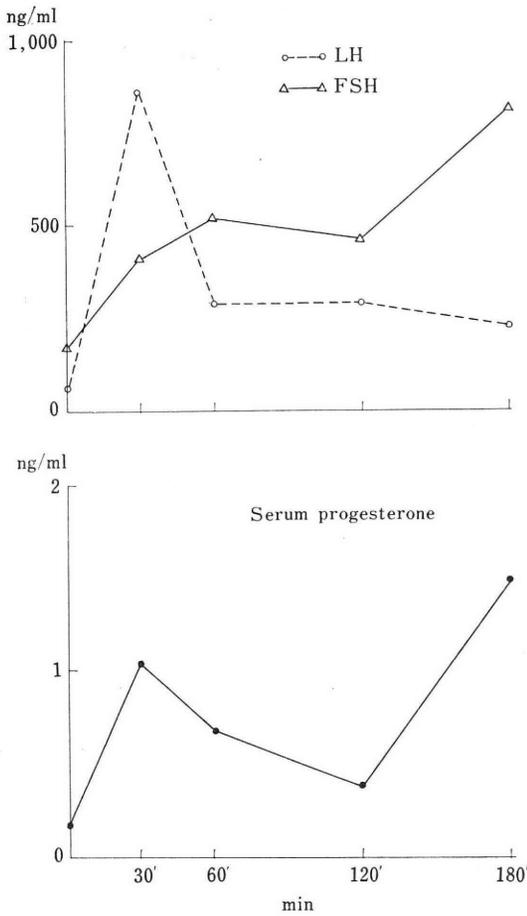


図 6 Serum LH, FSH and progesterone levels after administration of LH-RH; Y.H. 27 y. Secondary amenorrhea 1 st grade

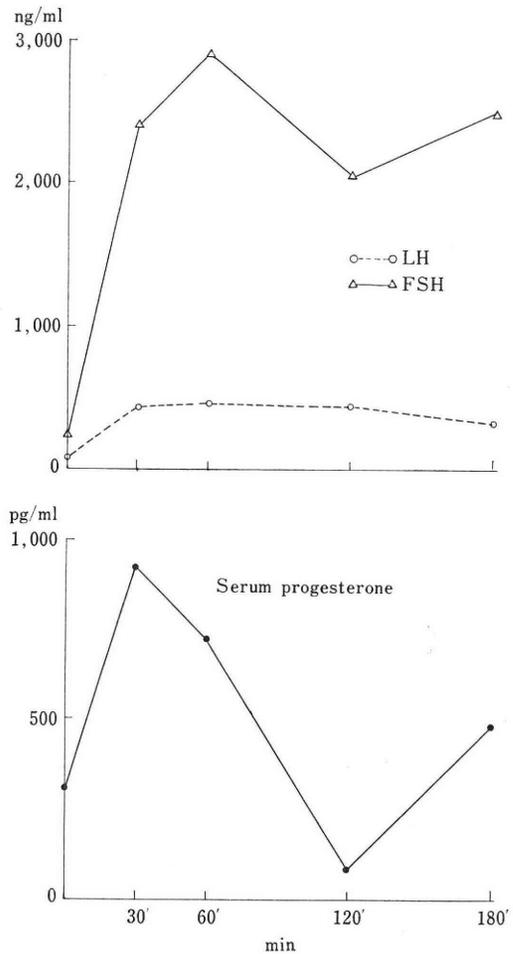


図 7 Serum LH, FSH and progesterone levels after administration of LH-RH; T.O. 28 y. Amenorrhea 1 st grade

症例 4 (図 7) T.O. 28歳, 第 I 度無月経.

合成 LH-RH 100 μ g 筋注により FSH が著明に変動し, また LH も反応を示した. P も LH peak に達する 30分から60分でかなりの増量を示し, 120分で急減した.

症例 5 (図 8) K.H. 17歳, 第 2 度無月経.

合成 LH-RH 100 μ g 筋注によつて LH は 120分で, また FSH は 60分で peak を示し, P も投与後 30分で上昇し, 60分から 180分ではほぼ一定値を示した.

症例 6 (図 9) M.S. 22歳, Fröhlich Syndrome.

合成 LH-RH 100 μ g 筋注により LH, FSH ともに反応を示した. P は 30分で peak を示し, 投与前値のほぼ 2 倍に上昇していた.

考 按

血中 P の RIA は 1971年に Abraham¹⁾ が発表して以来多くの報告がみられる. また RIA の簡易化, 精度を

上げるためには, 使用する抗血清の感度と特異性が問題になることも周知の事実である. 現在までに報告された主な抗体は, 11-deoxycortisol の 21-Hemisuccinate-HSA¹⁾, P-3-oxime BSA^{2,3,4)}, P-6-oxime BSA⁵⁾, 11 α -Hydroxy progesterone-Hemisuccinate-BSA^{5,6,7)}等がある. われわれが今回使用した P-3-oxime-BSA (帝臓・神戸川, 牧野氏より提供) については, すでにその特異性の高いことが報告されており²⁾³⁾, それによつて Sephadex-LH-20 microcolumn 操作を除いた, いわゆる direct assay³⁾に準じた方法で今回の RIA を行つた. 同様に 11 α -Hydroxy progesterone-Hemisuccinate-BSA を使用しクロマトグラフィー操作を除いた測定法の報告もある⁵⁾⁶⁾⁷⁾. また最近になつて progesterone-RIA-Kit (CIS Kit) の使用経験も報告⁸⁾されており, ますます簡易化がすすみ, さらにこれらホルモン動態について検討が行われていくものと思われる. また合成 LH-RH 投

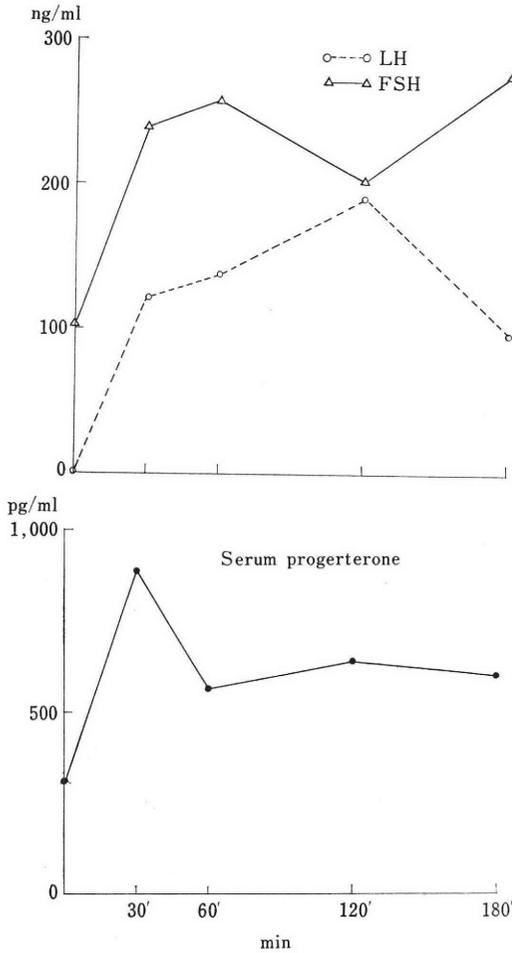


図 8 Serum LH, FSH and progesterone levels after administration of LH-RH; K.H. 17 y. Amenorrhea 2nd grade

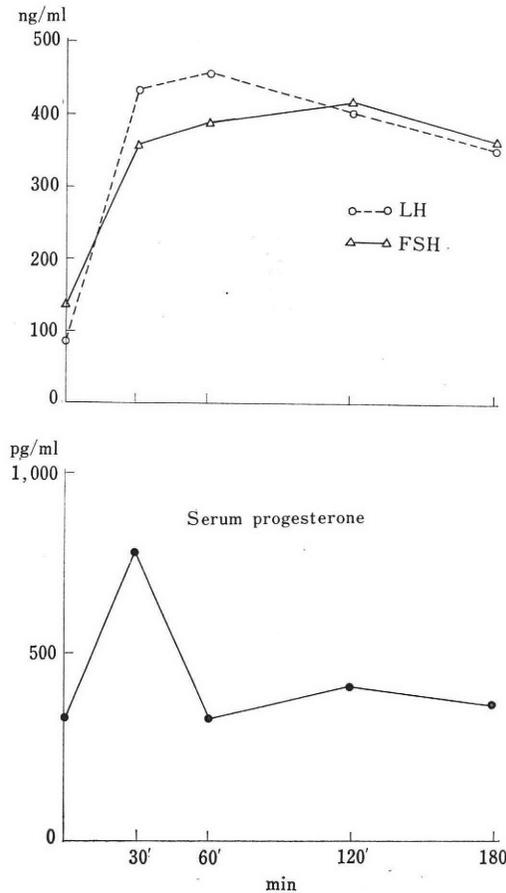


図 9 Serum LH, FSH and progesterone levels after administration of LH-RH; M.S. 22 y. Fröhlich Syndrome

与時 (LH-RH 試験) の血中 P 測定については、本邦でもいくつか報告がある。倉野ら⁹⁾は血中 P を CPBA 法で測定し、黄体初期では血中 LH は合成 LH-RH 注射後 30 分で上昇、P は 60 分、120 分で注射前値に比して約 2 ng/ml の上昇を示し、黄体晚期では LH、P とともに著明なうごきがなく、LH の反応量と P の反応量には一定の傾向が認められなかつたとしている。矢内原ら¹⁰⁾は合成 LH-RH 投与後の卵巣静脈血中 P を測定し、卵胞期には末梢血中のゴナドトロピンが上昇しても、卵巣静脈血中の P はほとんど変化せず、P の一時的低下を示すものもあつたが、黄体期には速やかに増加したとし、また沖永ら¹¹⁾は同様の実験より、黄体期では卵巣静脈血中 P は合成 LH-RH 投与後 15 分で peak になり、末梢血中では 45 分で peak になつたとしている。われわれの症例 N.S. でも 15 分、120 分で P は上昇したが、その意味については説明困難である。正常月経周期婦人の LH-RH

試験時に血中 P は黄体期にのみ反応を示し、そのことから排卵障害を示す婦人では血中 P を測定する意義はないとするもの¹²⁾もある。われわれの症例でも一部の症例では、血中 LH の上昇する 15 分から 30 分にかけて、すでに卵巣レベルでのステロイドホルモン分泌が促進されたと思われる成績を示した症例もあるが、血中 FSH、LH と P の間に一定した関係は認められなかつた。第 I 度無月経、無排卵周期症に対する LH-RH 試験時の血中 P については、LH は 15 分~30 分で peak、P は 15 分で低下とするもの⁹⁾、また LH-RH 負荷前後ともに著明な変化なしとするもの¹³⁾などが報告されている。また第 1 度、第 2 度無月経では LH-RH 試験時に血中 17 α -OHP、P とともに血中 FSH、LH と相関はなかつた¹⁴⁾とするものもあり、これらのことから LH-RH 試験時の血中 P 測定の意義について疑問視されているものと思われるが、内因性ゴナドトロピンに対する卵巣の反応性については、さらに検討を要するものと思われる。

結 語

血中 progesterone の RIA による測定法について検討した。また合成 LH-RH 投与時の血中 P 動態について自験例の検討とともに文献の考察を試みた。血中 P の RIA に関しては、この direct assay で臨床的应用は十分であると思われた。合成 LH-RH 投与時の血中 P 測定 (特に経時的測定) に関しては、その意義について疑問視するものもあり、今後さらに検討を要するものと思われた。

(稿を終るにのぞみ、御指導、御校閲をいただいた恩師、鈴木雅洲教授に深謝いたします。また血中 progesterone の radioimmunoassay に対し、終始御懇篤なる御指導、御助言をいただきました帝国臓器：神戸川明、牧野拓雄両先生に深謝いたします。なお本論文の要旨は第18回日本不妊学会総会、1973、名古屋にて発表した。)

文 献

- 1) G. E. Abraham, R. Swerdloff, D. Tulchinsky, and W. D. Odell: Radioimmunoassay of plasma progesterone, *J. Clin. Endocri. Metab.*, 32: 619, 1971.
- 2) 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの radioimmunoassay, *日内分泌誌*, 49: 623, 1973.
- 3) 吉田孝雄, 田根培, 向井久晴, 野田正和, 高木繁夫, 牧野拓雄, 神戸川明: 性ステロイドホルモンの radioimmunoassay (その5)-progesterone の radioimmunoassay, *ホと臨床*, 21: 979, 1973.
- 4) S. Furuyama and C. A. Nugent: A radioimmunoassay for plasma progesterone, *Steroids*, 17: 663, 1971.
- 5) H. R. Lindner, E. Perel, A. Friedlander and A. Zeitlin: Specificity of antibodies to ovarian hormones in relation to the site of attachment of the steroid hapten to the peptide carrier, *Steroids*, 19: 357, 1972.
- 6) G. O. deVillia, K. Roberts, W. G. Wiest, G. Mikhail and G. Flickinger: A specific radioimmunoassay of plasma progesterone, *J. Clin. Endocri. Metab.*, 35: 458, 1972.
- 7) J. M. Spieler, R. L. Webb, R. J. Saldarini, and J. A. Coppola: A radioimmunoassay for progesterone, *Steroids*: 19, 751, 1972.
- 8) 細木秀美, 小川紀雄: progesterone radioimmuno-assay-kit (CIS kit) を用いた血中 progesterone 測定法の検討, *ホと臨床*, 22: 435, 1974.
- 9) 倉野彰比古ら: 合成 LH-RH 投与時における血中 gonadotropin および progesterone の動態. 第46回日本内分泌学会総会抄録, p. 381, 1973.

- 10) 矢内原巧ら: 合成 LH-RH 投与に対するひと下垂体—卵巣系の反応に関する研究, 第21回日本内分泌学会東部々会講演要旨集, p. 20, 1973.
- 11) 沖永荘一ら: 合成 LH-RH 投与と卵巣ステロイドホルモン分泌について, 第26回日産婦総会学術講演集, p. 86, 1974.
- 12) 石塚直隆, 嶋川映巳: 卵巣機能検査, *臨床科学*, 9: 88, 1973.
- 13) 津田知輝ら: 排卵障害婦人の間脳, 下垂体, 卵巣系の内分泌および形態学的検討, 第47回日本内分泌学会総会講演集, p. 151, 1974.
- 14) 小林巖ら: 血中 17α -Hydroxy progesterone の動態について, 特に LH-RH 投与後の動態を中心として, 第20回日本内分泌学会西部々会講演抄録, p. 91, 1972.

A radioimmunoassay of progesterone.

—Serum progesterone concentrations after synthetic LH-releasing hormone (LH-RH) administrations—

Nobuaki Furuhashi, Ichio Oohasi, Teturo Abe, Kimio Nakagawa and Mutuo Hirano

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku Univ., School of Medicine
(Director: Professor M. Suzuki)

A method is described for determination of progesterone in peripheral venous serum using an antiserum to progesterone-3-carboxymethyl-oxime-bovin serum albumin (BSA) and without chromatography. The lowest level of progesterone which may be determined was 20 pg/ml serum. The concentration (mean \pm S.D., pg/ml) in the follicular phase was 518.5 ± 85.7 , in the early luteal phase was 1087.5 ± 204.3 and in the late luteal phase was 891.5 ± 131.9 in the women. The water blank of this radioimmunoassay was 6 ± 2.2 (pg/ml, mean \pm S.D., N=6) and the recovery rate of progesterone- ^3H was about 80%.

The serum FSH and LH were determined by a heterologous double-antibody radioimmunoassay.

Then, responses of serum FSH, LH and progesterone to a synthetic LH-releasing hormone (LH-RH) were examined in 6 women.

In some women, serum progesterone was released after from 15 min. to 30 min., synchronized with elevation of LH after administration of LH-RH, but there was no distinct correlation between the concentrations of FSH, LH and progesterone in serum.

HMG 療法に於ける血中性ホルモンの測定と、 それに基づく若干の考察

A Study on HMG Therapy by Measuring Sex Hormones in Blood

愛知県総合保健センター

青木 孝允

Takayoshi AOKI

名古屋第一赤十字病院

風戸 貞之

Sadayuki KAZETO

名古屋大学産婦人科学教室

友田 豊

Yutaka TOMODA

Dept. of Gynec., Aichi Prefectural Center of Health Care, Nagoya

Dept. of Obst. & Gynec., First Red Cross Hospital of Nagoya

Dept. of Obst. & Gynec., School of Medicine, Nagoya University

Pergonal あるいは Humegon 2 アンプルをイヌ (体重7.8~10.2kg) に皮下投与すると、2~3時間後に血中 FSH は最高値16~54mIU/ml に達し、以後漸減して24時間後には平均7.5 mIU/ml となった。LH は3~12時間後に最高値11~33mIU/ml を示した。2製剤の間には、血中 FSH および LH の推移に関して有意の差はなかった。一方 Pergonal をヒトに応用した場合にも、動物実験の場合と同様の血中 FSH の増加を認めた。また血中性ホルモンを測定することにより排卵障害の実態、とりわけ血中 gonadotropin 濃度と卵巣の反応性の相互関係をより詳細に把握することができる。われわれの基礎的ならびに臨床的研究の結果を考察すれば、HMG 療法において、HMG の投与量は症例毎に個別的に定められるべきものとする。

1958年 Gemzell ら¹⁾によつて Human Pituitary Gonadotropin (HPG) が無排卵症の治療に応用されて以来、HPG あるいは Human Menopausal Gonadotropin (HMG) の排卵誘発に対する有効性については数多くの報告がなされた。しかしながら同時に、HPG および HMG の極めて強力な対卵巣作用の為に、使用方法の如何によつては卵巣腫大、多胎妊娠等の副作用が高率に出現することも明らかとなり、こうした hyperstimulation syndrome を防ぎつつ、一方で如何に効果的に排卵および妊娠に導くかということが、その後の研究者にとつて重要な課題となつた。今日では、卵巣の HMG に対する反応性を estrogen 分泌を指標として連日注意深く観察し、個々の患者に適した dose と duration を選択す

ることによつて hyperstimulation の危険を最小に止めることができるものと考えられており、この目的に沿つた種々の HMG 投与方式も考案されている。estrogen monitoring としては、頸管粘液の量および性状を参考とする方法が汎用されており、施設によつては smear index、尿中 total estrogen の測定を行つているところもある。近年 radioimmunoassay (RIA) の方法が急速に普及し、体液中に含まれる微量物質の測定が比較的容易に行い得るようになった。本論文では、HMG を動物ならびにヒトに投与した場合の血中 human-FSH (以下単に FSH)、human-LH (以下単に LH)、estradiol (以下略して E₂)、progesterone (以下略して P) の変動を RIA を用いて測定し、この面から HMG 療法に対して

若干の考察を試みた。

実験方法

1. 動物実験

HMG をイヌ——Beagle 種、雄、生後7カ月、体重7.8~10.2kg——に投与し、血中 FSH および LH の変動を追跡した。15頭のイヌのうち、5頭はその血清が FSH あるいは LH 測定系に影響することを認めた為予め除外し、残りを5頭宛の2群に分けて実験を行った。HMG 製剤としては Pergonal (1アンプル中 FSH, LH として各75IU 含有)を用い、Humegon と比較した。

実験①：第1群に Humegon 2アンプル、第2群に Pergonal 2アンプルを動物毎に皮下投与した。HMG 投与前および投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 12, 24 時間に浅腕静脈より2ml 宛採血し、自然凝固後血清を分離して FSH, LH の測定に供した。

実験②：実験①から15日間経過した時点で、前回とは逆に第1群に Pergonal 2アンプル、第2群に Humegon 2アンプル投与し、同様の実験を行った。

2. 臨床使用例

排卵誘発を目的として Pergonal を投与した排卵障害患者のうち、血中 FSH, LH, E₂, P の変動を追跡した2例(3周期)について示す。これら性ホルモンの測定は、Pergonal 投与当日は経時的に、翌日からは1日1回採血し、自然凝固後分離した血清を用いて行った。

3. Radioimmunoassay

血清中 FSH, LH の測定には、第一ラジオアイソトープ研究所より市販されている RIA kit を用いた。この kit の様式は2抗体法で、FSH, LH 共に 500~1.95 mIU/ml の範囲で測定が可能である。血清中 E₂, P の測定は、これらをまず ethyl ether で抽出したのち、CIS 製の RIA kit を用いて測定した。

実験結果

実験①：図1は HMG をイヌに投与した場合の血中 FSH の推移を示したものである。投与後次第に FSH の濃度は上昇し、2~3時間後に最高値を示すものが多く(16~54mIU/ml)、以後漸減するが、24時間後にもなお平均7.5mIU/ml の活性が認められた。FSH の変動パターンには多少の個体差がみられたが、全体的には類似の傾向を示した。また Pergonal と Humegon の比較では、Pergonal の方が血中濃度がより高く、peak に達する時間も幾分遅れる傾向にあつたが、後に述べる実験②の結果(図3)と対比して考えてみると、その差は動物群による差と考える方が妥当と思われる。図2は血中 LH の推移を示したものであるが、LH 値の peak は

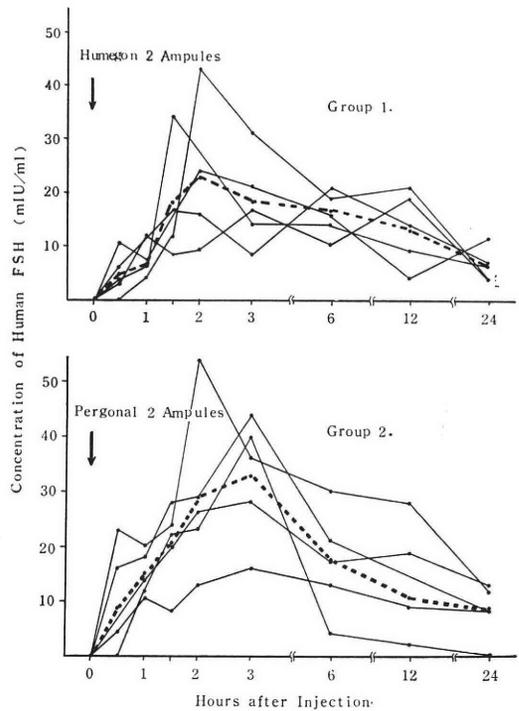


図1 HMG をイヌに投与した時の血中 h-FSH の推移——実験①

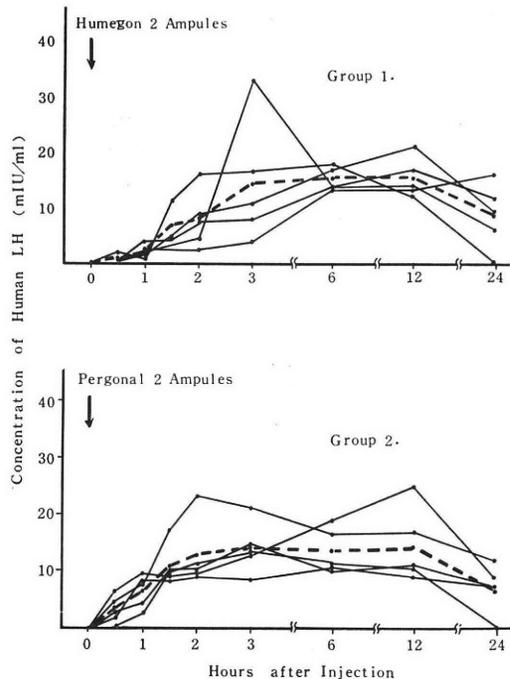


図2 HMG をイヌに投与した時の血中 h-LH の推移——実験①

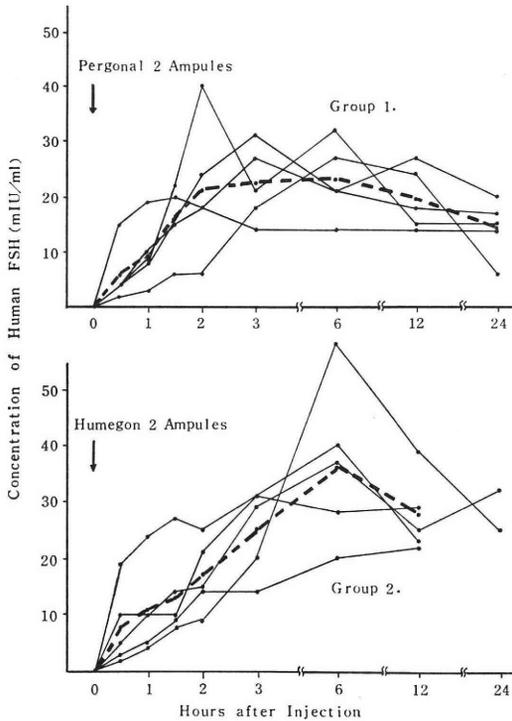


図 3 イヌ血中 h-FSH の推移——実験②

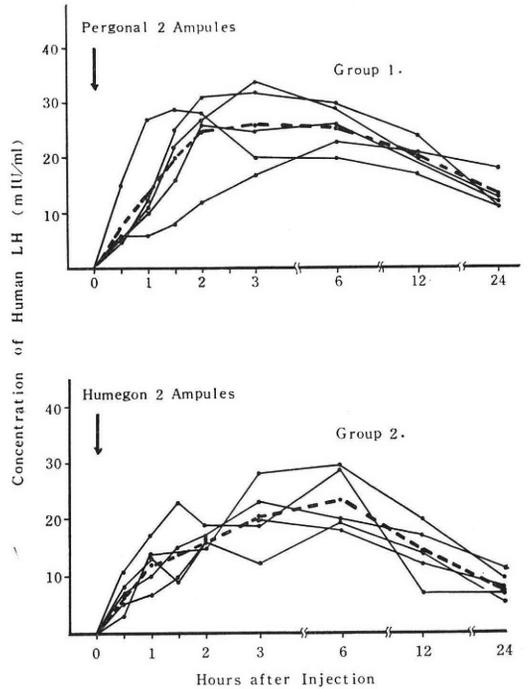


図 4 イヌ血中 h-LH の推移——実験②

HMG 投与後 3~12時間辺りに幅広く散在した。個体別の最高値は11~33mIU/ml であり、24時間後の平均活性は8.0mIU/ml であつた。Pergonal と Humegon の間には血中 LH に関して有意の差を認めなかつた。

実験②：血中 FSH の変動は、図 3 に示すように 2~6 時間後に最高値を示すものが多かつた。しかし実験①の場合に比べると、一般的に高値を示す時期が遅い傾向にあり、12~24時間後において依然高い値をとるものもあつた。個体別の最高値は20~59 mIU/ml の範囲にあり、24時間後の平均値は18.4mIU/ml であつた。LH の変動については、図 4 に示すごとく 3~6 時間後に最高

濃度に達するものが多く、その値は20~32mIU/ml であつた。また実験①に比較すると値は全般にやや高く、かつ活性が持続する傾向にあつた。

HMG を投与した全例の結果を製剤別に集計して表 1 に示す。この結果からは、FSH および LH の血中濃度に関して Pergonal と Humegon の間には推計学的に有意差を認めなかつた ($P < 0.05$)。次に臨床例について述べる。

症例①：患者は28歳、続発性無月経ならびに不妊を主訴として受診。内診所見、子宮卵管造影、精液検査に異常を認めず。Clomid 療法は不成功であつた。HMG 投

表 1 Pergonal 及び Humegon をイヌに投与した時の血中 h-FSH 並びに h-LH の推移

| Time (hour) | | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 6 | 12 | 24 | |
|-------------|---------------|----------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| | | h-FSH (mIU/ml) | 0 | 9.1 | 12.4 | 18.0 | 25.1 | 27.5 | 20.0 | 19.3 | |
| Pergonal | 0 | 7.8 | 5.4 | 6.9 | 13.7 | 10.3 | 8.4 | 6.6 | 5.8 | SD | |
| | Humegon | 0 | 7.1 | 9.3 | 15.5 | 19.7 | 21.7 | 26.5 | 20.6 | 12.9 | Mean |
| Humegon | 0 | 5.4 | 6.2 | 9.1 | 10.4 | 8.4 | 14.9 | 9.9 | 4.2 | SD | |
| | h-LH (mIU/ml) | 0 | 5.2 | 9.8 | 15.4 | 18.7 | 19.8 | 19.6 | 17.1 | 9.9 | Mean |
| Pergonal | 0 | 4.0 | 6.8 | 7.7 | 9.0 | 8.4 | 7.4 | 5.9 | 5.0 | SD | |
| | Humegon | 0 | 3.6 | 7.0 | 11.1 | 12.1 | 17.3 | 19.3 | 14.9 | 8.6 | Mean |
| Humegon | 0 | 4.0 | 6.1 | 6.4 | 6.0 | 9.1 | 5.6 | 4.1 | 4.5 | SD | |

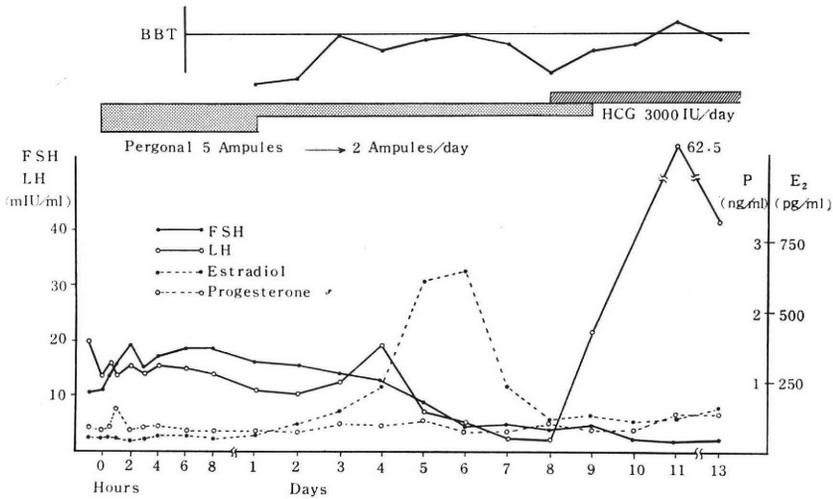


図 5 症例①に於ける血中性ホルモンの変動

与第1日は5アンプル筋注し、第2日から第9日まで連日2アンプル使用した時点で、頸管粘液の状態から成熟卵胞の存在が推測されたのでHCG投与に切り換えたが、排卵は誘発されなかった。図5はその際の血中FSH、LH、E₂、Pの変動を示したものである。HMG投与前の血中 gonadotropin および E₂ の値は正常であつた。HMG投与第3日より急速にE₂値は上昇し、第7日には650pg/mlに達し、その後下降するが、採血を打ち切るまでの10日間は100~250pg/mlのレベルを維持した。一方FSHは、HMGの投与によつて一旦増加するが、E₂値の上昇に呼応するかのごとく次第に減少し、HMG投与前の値よりも低くなつた。LHはE₂のかなり増量した第5日に小さいpeakを示したが、以後極めて低値となり、HCG投与と共に高いHCG値の中

に埋没して不明となつた。HMG投与に由来すると思われる血中FSHの上昇は、HMG5アンプル投与2時間後に8.0mIU/mlであつた。P値は終始0.7ng/ml以下に止まつた。

症例②：26歳、1回経妊(胎状奇胎)後無月経となつた。gestagen test (-)。Clomid治療に反応せず。Pergonal2アンプル11日間、さらに3アンプルに増量して5日間投与したが排卵を起し得なかった。その際の血中 gonadotropin の動きを図6に示す。HMG投与前の gonadotropin 値はFSH、LH共に極めて低く、投与後次第に上昇し、13日目にはFSH41mIU/ml、LH22mIU/mlに達した。しかし頸管粘液は増量せず、HCGを投与するには至らなかつた。HMG中止後 gonadotropin 値は次第に下降し、1週間後にはFSH7.0mIU/

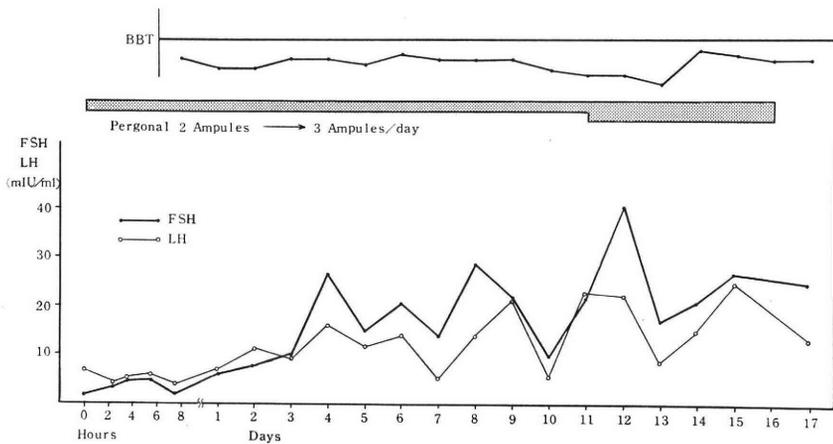


図 6 症例②第1コースに於ける血中性ホルモンの変動

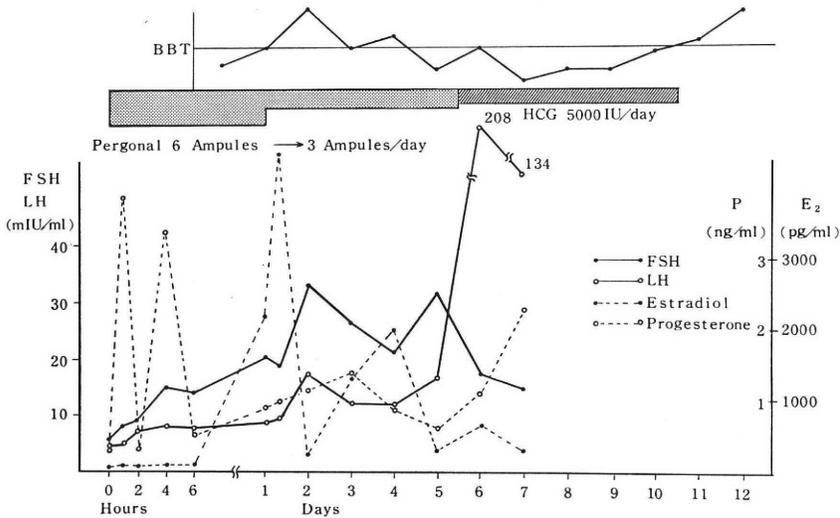


図 7 症例②第コースに於ける血中性ホルモンの変動

ml, LH 7.0mIU/ml となつた。第1日の経時的追跡の結果については、HMG 2 アンプル投与で3時間半後に FSH が3.1mIU/ml 増加した。この患者には、その後経口 Kaufmann 療法3周期、Clomid 療法2コース (いずれも不成功) 施行したのち、約5週間の無月経期間を置いて再度 HMG 投与を試みた。今回は第1日に Pergonal 6 アンプル使用し、第2日より連日3アンプル筋注、第7日に頸管粘液の状態が良好となつた為 HCG 投与に切り換えた結果、第12日に BBT は高温となり排卵が誘発されたことが推定された。高温相は12日間持続した。なお内診上卵巣の腫大は認められなかつた。図7は、その際の血中ホルモンの変動を示したものである。注目すべきは HMG 投与前の E₂ 値がすでに80pg/ml と比較的高いことで、翌日午後には4,500pg/ml と生理的状态では見られない非常な高値を示した。HCG 投与時の E₂ 値は625pg/ml であつた。P 値については HMG 投与第2日午後1.0ng/ml となり、第3、4日もそれぞれ1.2、1.4ng/ml と卵胞期としては比較的高い値をとり、第8日には2.3ng/ml となつた。また経時的測定において、HMG 投与後1時間および4時間の P 値が3.9、3.4ng/ml と一時的に高くなっている点も注目される。一方 FSH は、HMG 投与前5.7mIU/ml であつたものが、投与後4時間で15.0mIU/ml に上昇した。その後第3日より HMG の投与を打ち切るまで21~33 mIU/ml のレベルを維持した。LH は FSH と平行した動きを示した。

考 察

排卵障害患者に HMG を投与する場合、hyperstim-

ulation を起さず、しかも最大の効果をあげるには如何なる投与方法をとるべきかという問題については、2つの主要な factor を考慮しなければならない。すなわち第1には投与された HMG の体内における推移であり、第2には卵巣の HMG に対する感受性である。第1の点について究明する為、われわれはイヌに HMG 製剤を投与し、血中 FSH, LH の濃度を経時的に追跡した。その結果、実験①において2アンプル/7.8~10.2 kg の HMG 投与により、FSH については2時間後平均26mIU/ml、3時間後平均26mIU/ml となり、以後漸減して24時間後の平均値は7.5mIU/ml であつた。LH については3時間後14.2mIU/ml、6時間後14.5mIU/ml、24時間後8.0mIU/ml の平均活性を示した。これらの結果を FSH の最高血中濃度の点で臨床使用例と比較してみると、症例①では5アンプル投与で2時間後に8.0mIU/ml、症例②では2アンプル投与で3時間半後に3.1mIU/ml、6アンプル投与で4時間後に9.3mIU/ml の血中増加を認めており、投与量を単位体重当りに換算すれば両者の結果は極めてよく一致する。青野ら²⁾ は Sheehan 症候群患者等に Pergonal を投与した成績を報告しているが、FSH については3アンプル筋注後8時間で平均6.8mIU/ml の上昇がみられたとしており、われわれの結果はこれに比べると、peak の出現時期がやや早く、値については近似である。次に臨床例における gonadotropin の経日的変動をみると、症例①においては E₂ の増量に伴つて FSH は明らかに減少を示し、HMG 投与前値よりも低くなり、HMG の投与を中止するとさらに値は低くなつた。LH については、E₂ 値が232pg/ml まで上昇した第5日に小さい peak を示し、

以後減少して HMG 投与前値よりも低くなつた。これに反し症例②においては、第1、第2コース共に HMG 投与後 FSH, LH は次第に増加し、数日後から投与を中止するまで FSH は 20~40 mIU/ml, LH は 10~25 mIU/ml 程度の値をとり、以後次第に下降した。この場合、FSH と LH の変動には密接な synchronism が認められた。以上のような gonadotropin の変動状態については、内因性 gonadotropin が比較的高い場合には、estrogen による negative あるいは positive feedback の効果が、逆に内因性 gonadotropin が低い場合には投与した gonadotropin 自体の変動が、測定値に著明に反映するのではないかと考えられる。われわれが動物実験から得た知見の一つとして、投与された gonadotropin の血中推移が動物の個体によつて相当開きがあることをあげなければならない。これは図1~4では表現できなかったが、例えば実験①で FSH の peak が遅く出現するものは LH の peak も遅く、さらに実験②に際しても同様の傾向を示したというような事実である。このような HMG の代謝過程における個体差は、ヒトの場合にも当然予測されることである。また実験①と②の結果を比較してみると、両者は大筋において一致しているものの、実験②では gonadotropin の活性が明らかに遅れて出現している。この一因としてわれわれは、HMG がイヌに対して異種蛋白であることから、HMG に対する抗体が産生されて、これが2回目の実験に何らかの影響を及ぼしたのではないかと推察している。われわれは cross-over method によつて動物の個体差による影響をできるだけ排除し、2つの HMG 製剤の比較を試みたのであるが、Pergonal と Humegon の間には FSH および LH の血中濃度に関して有意の差は認められなかつた。

次に第2のポイントである卵巣の感受性について考えてみたい。この点について Marshall ら³⁾は次のように述べている。すなわち卵巣の HMG に対する感受性については個人差が著しいが、一旦 threshold dose を越えれば臨床診断の結果とは関係なく同様の反応を期待することができる。いい換えると、排卵を起すに必要な最少量—first ovulatory dose (FOD)—をまず定め、実際に投与する量の FOD に対する比—relative dose—をもつて投与量を表わせば、卵巣の反応との間に完全な dose response relationship が成り立つ、排卵率あるいは卵巣腫大を招く率も relative dose によつて決まるとしている。また Melmed ら⁴⁾は、通常の HMG 量では反応しない hyposensitive ovary に対し、場合によつては Pergonal 1日6アンプルまで増量し、総計 75~168 アンプル投与することによつて高率に排卵を起し得

たとし、このような例には大量の HMG による priming が必要であるとしている。以上のような観点からわれわれの症例を眺めてみると、症例①においては、卵巣は明らかに HMG に反応して estrogen を分泌しているにもかかわらず排卵に至っていない。この原因については、HCG 投与の時期をも含め、排卵機構に関与する各種ホルモンの量的あるいは時期的不適合が考えられる。また症例②の第1コースでは、血中 gonadotropin 値が正常月経周期婦人のそれに匹敵、ないしそれを上回る程度にまで達しているにもかかわらず、頸管粘液量が全く増加しなかつたことは、これがいわゆる hyposensitive ovary であり、排卵を起すにはさらに多量の HMG を投与すべきであつたと思われる。ところが約1年後に同一患者に HMG 療法を試みた際には、HMG 投与前すでに E₂ 値が可成り高く、第1コースと同程度の血中 gonadotropin 濃度で容易に排卵に至っていることは、卵巣の threshold dose が一定したものではなく、治療あるいはその他の原因によつて変化し得るものであることを示唆している。このようにみえてくると、当然 HMG の投与形式は画一的であつてはならず、卵巣の反応状態によつては時に大量投与も辞すべきではないと考えられる。かかる場合には特に注意深く内診を行い、同時に estrogen monitoring を怠らないことが肝要であらう。

文 献

- 1) Gemzell, C. A., Diczfalusy, E., and Tillinger, K. G.: Clinical effects of human pituitary follicle-stimulating hormone, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 18: 333, 1958.
- 2) 青野敏博, 博川淳之祐, 倉智敬一: 排卵障害とホルモン療法, 産婦人科治療, 27: 52, 1973.
- 3) Marshall, J. R., Jacobson, A., and Hammond, C. B.: Dose response relationships of ovulation induction with human menopausal gonadotropin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 106, 1969.
- 4) Melmed, H., Mashiach, S., Insler, V., Lunenfeld, B., and Rabau, E.: Response of the hyposensitive ovary to massive stimulation with human gonadotrophins, *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 76: 437, 1969.

A study on HMG therapy by
measuring sex hormones
in blood

Takayoshi Aoki

Dept. of Gynec., Aichi Prefectural Center
of Health Care, Nagoya

Sadayuki Kazeto

Dept. of Obst. & Gynec., First Red
Cross Hospital of Nagoya

Yutaka Tomoda

Dept. of Obst. & Gynec., School of
Medicine, Nagoya University

Following the administration of 2 ampoules
each of PERGONAL or HUMEGON to dogs

(7.8-10.2 kg), human FSH concentration in serum increased and reached to a maximum of 16-54 mIU/ml in 2-3 hours and then decreased gradually to 7.5 mIU/ml in 24 hours. Human LH concentration in serum showed a maximum of 11-33 mIU/ml in 3-12 hours. With respect to the gonadotropin values in serum, no statistical difference was seen between the two medicaments. While PERGONAL was administered to anovulatory women, comparable results were obtained as to the changes of serum FSH concentration. By measuring sex hormones in blood in HMG-treated patients, more details of the relationship between gonadotropin level and ovarian response could be known in ovulation induction. Our data strongly suggest the necessity of choosing an individual dose and duration of HMG therapy.

不妊症患者の Cornell Medical Index

特に妊娠成功前後におけるその変動について

Changes in Cornell Medical Index of Sterile Women After Success in Pregnancy

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

植村 次雄 高口 二郎 鈴木 直行
Tsuguo UEMURA Jiroo KOOGUCHI Naoyuki SUZUKI
市川 宝 塩 島 令儀
Takara ICHIKAWA Yoshinori SHIOJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City
University, School of Medicine

不妊症患者の Cornell Medical Index (CMI) を調査し、さらに、妊娠に成功した不妊症患者の妊娠前後における CMI の変動および分娩後の変化を検討した。

対象は不妊症患者402名であり、妊娠に成功したのはそのうちの67名である。

CMI のⅢ、Ⅳ領域の割合は対照群で11.0%であるのに対して、不妊群で23.3%と有意に高率であった。妊娠成功前後における CMI の変動をみると、Ⅲ、Ⅳ領域の割合は妊娠後約 1/2 に減少し、これを各区分別愁訴数でみると、すべての区分で減少がみられた。なお、産後も追跡しえた改善例の80%は産後も再び悪化することはなかつた。

以上の事実より、不妊症患者には神経症傾向を示すものの割合が対照に比して有意に多く、妊娠成功により、その割合が著しく減少することが認められた。そこで、これに対する若干の精神身体医学的考察を加えてみた。

はじめに

不妊症患者の診療に当つて、単に身体面よりのみならず、精神面を含めて、すなわち、精神身体医学的見地よりの診療の必要性が強調されてきている。

精神身体医学の分野における検査法の1つとして、よく用いられるものに Cornell Medical Index (CMI) がある。これは1949年 Cornell 大学の Brodman ら¹⁾によつて考案されたもので、心身両面の自覚症状を調査することを目的とした質問紙法である。調査項目は表1のごとく身体的自覚症12区分、精神的自覚症6区分に分けられている。

われわれは不妊症患者にこの CMI を施行し、さらに妊娠に成功した不妊症患者の妊娠前後における CMI の変動およびその分娩後の変化を追求して、不妊症患者の

精神身体医学的考察を試み、若干の知見を得たので報告する。

研究方法

対象は横浜市立大学医学部病院および横浜市立市民病院の産婦人科外来を受診した不妊期間1年以上の不妊症患者402名であり、CMI 検査は不妊症諸検査施行前に行い、妊娠に成功した67名については妊娠確定後の妊娠初期に、23名については産後も CMI を再検した。対照には妊娠悪阻のない妊娠初期の妊婦109名を選んだ。

CMI の判別には図1のごとき深町の判別図²⁾を用いた。すなわち、C (循環系統)、I (疲れやすさ)、J (既往症の頻度) の自覚症を縦軸に、精神的自覚症の総和を横軸にとり、I 領域は正常、II 領域は準正常、III 領域は神経症的、IV 領域は神経症と判定した。

表 1 CMI (Cornell Medical Index)

| | | | |
|--------|-------------|--|-----|
| 身体的自覚症 | | | |
| A | 目 と 耳 | | 10 |
| B | 呼 吸 器 系 | | 21 |
| C | 心 臓 脈 管 系 | | 14 |
| D | 消 化 器 系 | | 28 |
| E | 筋 肉 骨 格 系 | | 10 |
| F | 皮 膚 | | 9 |
| G | 神 経 系 | | 19 |
| H | 泌 尿 生 殖 器 系 | | 13 |
| I | 疲 勞 度 | | 7 |
| J | 疾 病 頻 度 | | 9 |
| K | 既 往 症 | | 15 |
| L | 習 慣 | | 7 |
| 計 | | | 162 |
| 精神的自覚症 | | | |
| M | 不 適 応 | | 12 |
| N | 抑 う つ | | 6 |
| O | 不 安 | | 9 |
| P | 過 敏 | | 6 |
| Q | 怒 り | | 9 |
| R | 緊 張 | | 9 |
| 計 | | | 51 |

表 2 CMI of sterile women

| | Sterile women | Control |
|-------|------------------------------------|------------------------------------|
| I | 157 (39.0%) | 68 (62.4%) |
| II | 151 (37.8%) | 29 (26.6%) |
| III | 85 (21.1%) | 12 (11.0%) |
| IV | 9 (2.2%) ^{>94} (23.3%) | 0 (0.0%) ^{>12} (11.0%) |
| Total | 402 (100.0%) | 109 (100.0%) |

ば同程度であり、続発不妊を最終妊娠経過により区分してみると、最終妊娠が自然流産、正常産のものはいずれも17.4%であり、人工流産のものはこれより約 1.6倍多く、28.6%であった。

iii) 不妊期間と CMI

不妊期間の長さが不妊症患者に如何に影響しているかをみたが、その結果は1年以上2年未満の132名ではIII, IV領域の割合は22.0%, 2年以上3年未満の103名で25.2%, 3年以上4年未満の68名で22.1%, 4年以上5年未満の37名で27.0%, 5年以上の62名で22.6%と、いずれも22%から27%であり、差がみられなかつた。

iv) 受診年齢と CMI

不妊症患者の年齢別にIII, IV領域の割合をみてもみると、24歳までの34名で17.7%, 29歳までの227名で22.5%, 34歳までの111名で25.5% に対して35歳以上の30名では40.0%と有意に高率を示した。

v) 不妊原因と CMI

不妊原因別に CMI のIII, IV領域の割合を比較してみると、卵管因子 (34名) が47.1%と高率であり、次いで炎症 (70名) の25.7%, 卵巣因子 (98名) の25.5%, 男性因子 (69名) の24.6%, 子宮因子 (9名) の22.2%, 検査中 (129名) の20.2%, 頸管因子 (70名) の11.4%の順であり、患者自身に直接原因のない男性因子のものも24.6%と高率を示していた。

vi) CMI 領域別妊娠率

CMI 領域別の妊娠成功率について検討してみると、妊娠成功数は98名であり、各領域別の妊娠率は表3に示

神経症判別図

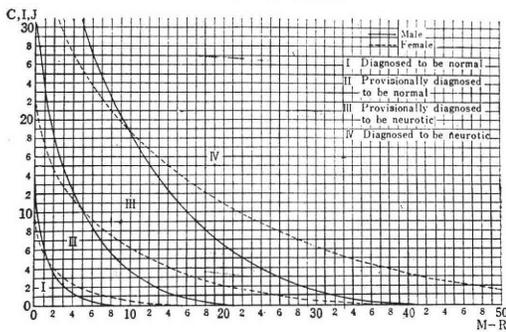


図 1

研究成績

〔I〕 不妊症患者における CMI

i) 不妊症患者の CMI III, IV領域の割合

不妊症患者402名の CMI についてみると、表2のごとくであり、III, IV領域の割合は23.3%である。対照の11.0%の約 2.2倍高率で、有意水準0.01で有意差が認められた。

ii) 既往妊娠と CMI

既往妊娠と CMI との関係についてみると、原発不妊でIII, IV領域の割合は24.0%、続発不妊では22.2%とほ

表 3 Relationship of outcome of pregnancy to CMI

| | No. of patients | No. of success in pregnancy |
|-------|-----------------|-----------------------------|
| I | 157 | 41 (26.1%) |
| II | 151 | 33 (21.9%) |
| III | 85 | 22 (25.9%) |
| IV | 9 | 2 (22.2%) |
| Total | 402 | 98 (24.4%) |

すごとくで、21.9%から26.1%であり、各領域共ほぼ同程度の妊娠成功率であった。また、不妊症患者全体のⅢ、Ⅳ領域の割合が23.3%であり、妊娠成功者のⅢ、Ⅳ領域の割合も24.5%で、両者はほぼ同率であった。

〔B〕 妊娠成功前後における CMI の変動

次に、妊娠に成功した67名について、妊娠成功前後の CMI の変動について検討した。

i) 妊娠成功前後における CMI 各領域分布の変動

妊娠に成功した67名について、妊娠成功前後の CMI の各領域分布についてみると、表4のごとくである。Ⅲ、Ⅳ領域の割合は25.4%から、17.9%と約 3/4 に減少

表 4 Changes of CMI after success in pregnancy

| | Before | After pregnancy |
|-------|-----------------------|-----------------------|
| I | 26(38.8%) | 30(44.8%) |
| II | 24(35.8%) | 25(37.3%) |
| III | 15(22.4%) | 11(16.4%) |
| IV | 2(3.0%) > 17 (25.4%) | 1(1.5%) > 12 (17.9%) |
| Total | 67(100.0%) | 67(100.0%) |

した。しかし、妊娠成功直後には妊娠悪阻により、種々の愁訴が増加するため、これを除外して検討する必要があると考えられる。そこで、CMI 48'項目 (はきけがあつたり、はいたりしますか) の愁訴を妊娠後に訴えた症例を除外した44例についてみると、表5のごとく、Ⅲ、Ⅳ領域の割合は27.2%から15.9%と約 3/5 に減少した。

表 5 Changes of CMI 48' (-) after success in pregnancy

| | Before | After pregnancy |
|-------|-----------------------|----------------------|
| I | 20(45.5%) | 24(54.5%) |
| II | 12(27.3%) | 13(29.5%) |
| III | 10(22.7%) | 6(13.6%) |
| IV | 2(4.5%) > 12 (27.2%) | 1(2.3%) > 7 (15.9%) |
| Total | 44(100.0%) | 44(100.0%) |

以後、妊娠前後の比較検討は48'項目の愁訴のない44例についておこなつた。

ii) 妊娠前の各領域からみた CMI の変動

妊娠前の CMI 各領域別に検討してみると、図2のごとくである。Ⅳ領域では50%の改善、Ⅲ領域でも約60%の改善、Ⅱ領域で約55%の改善と、Ⅳ、Ⅲ、Ⅱの各領域で50%以上の改善がみとめられ、増悪したのはⅡ領域に10%弱認められるにすぎない。

iii) 妊娠前後における区別愁訴数の変動

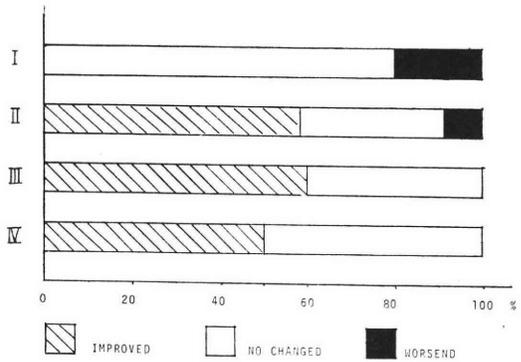


図 2 Changes of CMI after success in pregnancy 48' (-)

各愁訴区分別に平均愁訴数の変動を検討してみると、妊娠成功後すべての区分で愁訴数の減少がみられ、なかでもN区分(抑うつ)で50%以上の減少がみられた。30%以上減少がみられたのは、A(目と耳)、B(呼吸器系)、C(心臓脈管系)、E(筋肉骨格系)、O(不安)、R(緊張)の各区分であった。

これを CMI 改善例のみについて比較してみると、図3のごとく、全区分の愁訴数減少がさらに著明に認められる。50%以上減少した区分はA(目と耳)、C(心臓脈管系)、G(神経系)、I(疲労度)、J(疾病頻度)、N

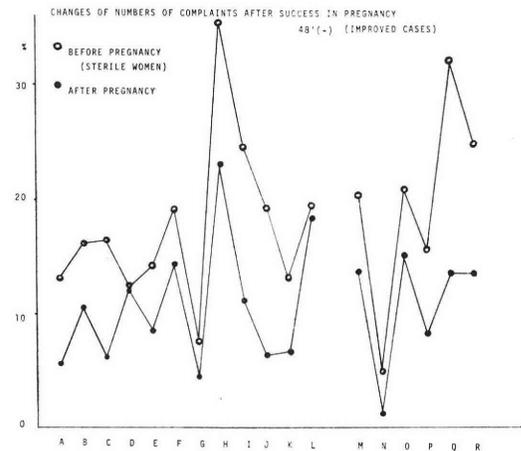


図 3

(抑うつ)、Q(怒り)、R(緊張)の各区分であった。

iv) 妊娠後および分娩後の CMI の変動

このように、妊娠後 CMI は約50%の症例で改善がみられる。しかし、これらの変動は妊娠という生理的、内分泌的变化などによる影響であるとも考えられるので、分娩後における変化まで追求してみた。

分娩1カ月後まで追求しえた改善例5例についてみる

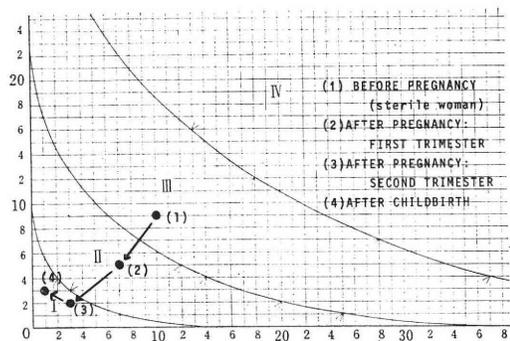


図 4

と、分娩後再び悪化したのは 1 例にすぎず、その他は改善されたままの状態であつた。その内の 1 例を図示したのが図 4 である。

考 按

CMI は心身両面にわたる愁訴を調査することを目的としたテストであり、情緒障害の評価の有力な手がかりになる³⁾といわれている。患者の心理的面の診断にはこの 1 つの方法のみではそれなりの限界があることも十分心得て使用すべきであるが、この CMI が簡便かつ実用的であるため、精神身体医学の領域で広く使用されるようになってきている²⁾。今回、われわれはこの CMI を用いて、不妊症患者に対して、精神、身体両面からの考察を試みた。

CMI の対照群として、同じ外来患者で妊娠悪阻のない妊婦 109 名を選んだところ、Ⅲ、Ⅳ領域の割合は 11.0% であり、一方、402 名の不妊症患者ではⅢ、Ⅳ領域の割合は 23.3% で、不妊症患者に神経症傾向を示すものの割合が対照群に比して有意に多いことが認められた。正常婦人の CMI、Ⅲ、Ⅳ領域の比率は調査対照の違いなどからかなりの相違がみられるが、坂倉ら⁴⁾は女子学生 91 名のうち 10%、村田⁵⁾は銀行員 3,092 名のうち 14.0% と報告しており、これらはわれわれの対照とほぼ同率である。

そこで、不妊症患者の不妊期間、受診年齢、既往妊娠、不妊原因と CMI との関係について検討してみた。不妊期間の長さや CMI、Ⅲ、Ⅳ領域の比率との間に相関関係は認められなかつた。年齢についてみると、Ⅲ、Ⅳ領域の割合は 35 歳以上で 40% と有意に高率であり、高齢であることがあせりなどの心理的影響を患者に及ぼしているとも考えられる。既往妊娠では最終妊娠が人工流産であつたものに神経症傾向のものが多く、人工流産をしたことに対する後悔などが心理的負担となつているのかもしれない。不妊原因別にⅢ、Ⅳ領域の割合をみると、卵管因子に高率であり、この理由にはつきりしないが、最終

妊娠が人工流産であつたものの割合が多いこと、子宮内膜症による月経困難症の症例が含まれていることなどが関与しているのかもしれない。卵巣因子についてみると、Ⅲ、Ⅳ領域の割合は 98 例中 25.5% であり、月経異常の程度とⅢ、Ⅳ領域との間に関係は認められなかつたが、九嶋ら⁶⁾は無排卵月経 28 例中 71%、続発無月経 60 例中 48%、村田⁵⁾は月経異常 440 例中 27.9% で月経周期異常が進むにつれて、頻度が高くなると述べている。卵管因子と頸管因子を除く他の不妊因子ではほぼ同程度の割合であり、女性側に直接不妊原因のない男性不妊例においても 24.6% と高率を示していた。

このように神経症傾向のみられる不妊症患者が妊娠に成功するとどのようになるかを CMI を用いて検討してみたところ、妊娠成功後約 50% の症例で CMI の改善が認められ、Ⅲ、Ⅳ領域の比率も 27.2% から 15.9% と約 3/5 に減少した。少数例ではあるが分娩後も追跡したところ、再び妊娠前の状態に戻る例が少ないことから、不妊症患者が妊娠に成功後は精神的、身体的愁訴が減少し、神経症傾向が改善されることが認められた。

悲しみ、恐怖、不安、激情などの情動的要因によつて、機能障害を示す心因性不妊の存在することが明らかにされ、その後、心因性に不妊が起つていると推測される多くの臨床的事実があげられている⁷⁾。そして、この心因性不妊の機能障害としては卵巣機能異常、卵管攣縮、固有卵巣索の痙攣性収縮、子宮運動の亢進、卵の着床障害、頸管粘液の分泌減少、腔の攣縮による精子の逆流、男性の機能的妊娠障害等が指摘されている⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

したがつて、この原因となつている心因を取り除くことが妊孕性を高め妊娠に導くと考えられ、特に原因の明らかでない機能的に不妊に対して精神療法などがおこなわれてきている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

また、貴家¹²⁾は結婚しても子供ができないというあせりが大きな負担となり、劣等感、敗北感にまで進展することも稀ではないと述べ、藤森¹³⁾は不妊患者の異常なまでの真剣な悩みと、挙児に対する熱望は驚くばかりで、門外漢には到底計り知れない心理状態を示す場合もあると述べ、不妊に対するあせりが心因性不妊の原因となる場合も考えられると述べている。東条ら¹⁴⁾は不妊という事実が患者に及ぼす精神的肉体的負担は健全な性生活を営む上にかなりの障害となつていると報告しており、西村ら¹⁵⁾は不妊婦人における frigidity はむしろ不妊であるという複雑な精神的コンプレックスを心因として発現したと考えるのが妥当であるといつている。これらの報告は不妊という事実が不妊症患者にはかり知れない精神的負担を課しており、また、そのことが心因性不妊の原因となる場合もありうることを示唆してい

る。

これらのことを考え併せると、今回のデータにみられた妊娠成功後の CMI の著明なる改善には不妊の事実に対する精神的負担の消失ということが関与しているのかもしれない。一方、機能障害の原因となつて心因が診療の過程あるいは何らかの原因で除去されたために妊娠に成功したとも考えられる。

今回は CMI という 1 つの質問紙法によるテストのデータであるので、今後、さらにいくつかの心理テストなどの検査を組合せ施行することにより、この点をより一層明確にしていきたいと思う。

まとめ

不妊症患者の CMI について検討し、さらに妊娠に成功した不妊症患者の妊娠前後における CMI の変動について追求し、次のごとき結果を得た。

(1) 不妊症患者では対照に比して、CMI, III, IV 領域の割合は有意に多い。

(2) CMI の領域別の妊娠成功率はほぼ同率であつた。

(3) 妊娠成功後、III, IV 領域の割合は約 $\frac{2}{3}$ に減少し、IV, III, II の各領域で 50% 以上に CMI の改善が認められた。また、区分別愁訴数でも、全区分で減少が認められた。

(4) 妊娠成功後に CMI が改善した症例の 80% は産後に再び悪化することはなかつた。

これらの事実より、不妊症患者には神経症傾向を示すものの割合が有意に多く、その割合は妊娠成功により著しく減少すると考えられる。そこで、これに対する若干の考察を加えてみた。

本論文の 1 部は昭和 48 年 7 月、第 14 回日本精神身体医学学会総会（東京）及び昭和 48 年 10 月、第 18 回日本不妊学会総会（名古屋）で報告した。

文 献

- 1) Brodman, K., Erdman, A. J., Lorge, I. Jr. and Wolff, H. G.: The Cornell Medical Index: An adjunct to medical interview, J. A. M. A., 140: 530, 1949.
- 2) 金久卓也, 深町建: コーネル, メディカル, インデックス, その解説と資料, p. 21, 三京房, 京都, 1972.
- 3) Brodman, K., Erdman, A. J., Lorge, I. Jr. and Wolff, H. G.: The Cornell Medical Index-Health Questionnaire (III): The evaluation of emotional disturbances, J. Clin. Psychol., 8: 119, 1952.
- 4) 坂倉啓夫, 岩淵庄之助, 村田高明: 不妊症の心身医学的研究, 精身医, 7: 226, 1967.

- 5) 村田高明: 月経周期異常の精神身体医学的研究, とくに無排卵, 無月経における自律神経失調について, 日不妊会誌, 15: 262, 1970.
- 6) 九嶋勝司, 長谷川直義, 村井憲男: 月経異常の心身医学的研究, 精身医, 9: 259, 1969.
- 7) 長谷川直義: 女性不妊症の心身医学的療法, 産婦世界, 23: 29, 1971.
- 8) De Watteville, H.: Psychologic factors in the treatment of sterility, Fertil & Steril, 8: 12, 1957.
- 9) Kelley, K.: Sterility in the female with special reference to psychic factors, Part I: A review of the literature, Psychosom. Med. 4: 211, 1942.
- 10) Rutherford, R. N., Banks, A. L., Coburn, W. A., Zaffiro, F. H. and Williams, J.: The treatment of psychologic factors in anovulation, Fertil & Steril, 12: 55, 1961.
- 11) Uemura, T., Suzuki, N. and Ichikawa, T.: Psychosomatic treatment for sterility. Fertility and Sterility, Proceeding of the VII World Congress, 1971; p. 969, Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
- 12) 貴家寛而; 不妊婦人の心理, 特にその絶望的な場合, 産婦世界, 15: 951, 1963.
- 13) 藤森速水, 杉本修一; 不妊 Clinic における Psychosomatic disease の問題点, 産婦世界, 15: 947, 1963.
- 14) 東条伸平, 猪原照夫: 不妊婦人の性生活について, 日不妊会誌, 8: 152, 1963.
- 15) 西村敏雄, 東条伸平: 不妊クリニックにおける Psychosomatics の必要性について, 産婦世界, 15: 943, 1963.

Changes in Cornell Medical Index of sterile women after succes in pregnancy

Tsuguo Uemura, Jiuro Kooguchi,
Naoyuki Suzuki, Takara Ichikawa
and Yoshinori Shiojima

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yokohama City University,
School of Medicine

Sterile women were investigated viewing from psychosomatic aspects using Cornell Medical Index (CMI) test before and after pregnancy.

In CMI test, the III and IV regions (diagnosed or provisionally diagnosed to be neurotic) were found about 23.3% of sterile women (420 cases). The incidence of these types was over two times as high as that of fertile women.

In CMI test applied after pregnancy (67 cases), the percentages of the III and IV regions decreas-

ed from 27.2% to 15.9% ; a decrease was shown in numbers of complaints at all sections of CMI test. Four of 5 cases which showed the improvement in CMI test after success in pregnancy, re-

mained in the same regions after childbirth as following pregnancy.

Some discussions based on psychosomatic aspects with relation to sterile women were done.

第 67 回 日本不妊学会関西支部集談会

日 時 1974 年 1 月 19 日 (土) 午後 2 時より

場 所 関西医科大学専門部舎 2 階 第 1 講堂

1. 人卵巣表面の微細構造

田中正明・榎木 勇(関西医大産婦人科)

人卵巣表面を走査電子顕微鏡にて観察した。開腹時に得られた資料を glutaraldehyde-osmium 二重固定, ethanol 脱水, iso-amyl acetate 置換後, Freon 13 法による臨界点乾燥法を行ない, 炭素・金の二重蒸着後観察した。

卵巣門に近い表層部では大きな皺状構造がみられたが, 個々の細胞は明らかではない。

卵巣自由縁では溝状ないしは類円型で境界の鮮明な陥凹が処々に見られ, その底部には下層と思われる細胞表面があり, microvilli を伴っている。

成熟卵胞近辺では大小の細胞が群をなし, 所々に広大な陥凹部が認められる。大小種々の細胞の遊離縁は半球上に膨隆し, その表面は microvilli の密生するもの, 比較的平滑なもの, cilia 様の突起を有するものなど種々である。この microvilli は卵管内膜や子宮体部内膜に見出されたものとは甚だ異なり繊細である。陥凹部にはかかる細胞構造は明らかでなかつた。

2. 自然流産の予後について

○竹口尚道・井上武文・榎木 勇
(関西医大産婦人科)

自然流産の頻度は, わが国においては年代により著しい変化がみられ, ことに妊娠第 4 月より第 7 月の死産率は戦後における産科学の進歩と, 生活環境の改善にもかかわらず, 増加の傾向にある。

自然流産, ことに妊娠初期におけるその頻度も同様であろうと思われる。

さらに死産率は地方によつて異なり, 一般に関東地方は低く, 北日本の一部, 中国の一部および九州地方では高率であり, 医学的社会的背景に問題があることが推察された。

わが教室における 1970 年 (1 月～8 月) の流産例は 79 例で, 全妊娠の 6.65%, 産科入院患者の 11.63% であり,

初期流産は 58 例で全妊婦の 4.88%, 産科入院患者の 8.59% であつた。

流産の臨床病態は, 甚だ複雑であるが, 一応流産と診断されたもののうち, 疼痛を主訴としたものの子後は良好で, 出血を主症状としたものは流産に終るものが比較的多かつた。

3. 当科不妊クリニックを訪ずれ, 妊娠に成功した患者の統計的観察

○若尾豊一・佐治文隆・小川 誠
根来孝夫・都竹 理・倉智敬一
(大阪大産婦人科)

抄録未着

質問 藤 森 速 水(至誠会関西病院)
妊娠成功例の中に, 卵管の通過性が不確実なものがある。

卵管造影や Rubin test が通過性を改善したとも考えられるが, このほかに卵管の神経性スパズムのため, HSG や Rubin test では通過性が不確実なことがあり, このような症例に対しては卵管のスパズムを弛緩させる手段, 例えば Buscopan を注射すると卵管の通過性が良好となることがある。

回答 若 尾 豊 一(阪大)

Hysterosalpingography および Rubin Test 等により, HSG で狭窄型の卵管に改善がみられる場合もある。

質問 下 村 虎 男(北野病院)

一見 Oligospermie と考えた例が間もなく妊娠した経験は私ももっている。Oligospermie の診断は 1 回の検査で決定するのではなく, さらに検査をくりかえした後下すべきものと考え。

泌尿科の先生方の意見も併せて伺い度い。

質問 石 神 襄 次(神戸大泌尿器科)

精子数の測定は, 禁欲期間, 採取方法によつてかなり変動がみられる。

精子数 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下で妊娠成功の 3 例がみられる

が、AIH 成功 3 例との関係は如何？。

回答 佐 治 文 隆

精子数 $10 \times 10^6/ml$ 以下で妊娠した 3 例中 1 例は AIH によるものであるが、他の 2 例は Oligozoospermia に対する治療の結果、精子数が改善し、妊娠したのではないかと思われる。

質問 井 上 武 文(関西医大産婦人科)

BBT 正常の例に Clomid を投与されているが、何を指標とするのか？

Clomid の antiestrogenic 作用で C.M. は却つて減少の症例が多くなるが、その点は如何。

回答 若 尾 豊 一(大阪大)

BBT が二相性であるにもかかわらず clomid, estriol, premalin 等のホルモン療法を行つた理由。BBT が二相性であつても低温相が長いもの、高温相への移行が徐々であるもの等は排卵までに卵が aging を起していることが考えられる。このような aging の起つた卵は受精しても分裂を起しにくいとか、着床しにくいというような説もあるので premalin, clomid を用い排卵期の control を行つた。

また、頸管粘液不良例に対して少量の estriol の使用は排卵を妨げることなく頸管粘液を改善するので、このような症例に対して estriol を用いた。

追加 仲 野 良 介(神戸大産婦人科)

排卵時期のコントロールには clomid よりもむしろ premalin, LH-RH などを用いる方が適当と考えられる。理由は clomid 投与の際の排卵時期がそれ程一定しないのと、clomid の抗エストロゲン作用により妊娠率は余り高くないと考えられるからである。

4. 排卵障害分類の一試法

浜田和孝・田中文平・須川 信
(大阪市大産婦人科)

排卵障害の成因は、視床下部、下垂体、卵巢の異常が交錯し、原因の解明は簡単ではない。われわれは排卵障害患者の血清中 LH, FSH (単位 miu/ml) を測定し、LH/FSH 比を求めたところ、臨床分類との間に密接な関連性を見出した。すなわち LH/FSH 比 1.0 以上群は、希発月経、無排卵周期症、続発性 1 度無月経が大多数を占め、LH-RH test により下垂体は良好な反応を示した、比 1.0 以下群は続発性 2 度無月経、原発性無月経が大多数を占め、FSH 高値は卵巢不全、LH-RH test により下垂体不全が診断できた。排卵誘発剤 clomid による排卵成功率は、比 1.0 以下 20%、1.0~3.0 : 80%、3.0 以上 63% であつた。clomid 使用法は①単独投与法(消退性

出血後 5 日目より 5 日間 50~100 mg 投与) および②連続投与法 (clomid のみを約 30 日間隔で 100mg 5 日間投与) を用いているが、比 1.0~3.0 群では、単独投与法が 70% に有効、比 3.0 以上群では、単独投与法は 10%、連続投与法は 67% に有効であつた。

質問 樫 木 勇(関西医大産婦人科)

LH/FSH 高値の症例では高エストロゲン型と思われるが、これにクロミッドの効果が高いと考えてよいか。

回答 浜 田 和 孝(大阪市大)

その通りである。

5. 経口避妊薬使用時の下垂体機能についての検討

○池田 良・市川文雄・森田勝巳
出馬淳名・浜田春次郎
(大阪医大産婦人科)

今回われわれは、norgestrel と ethinyl-estradiol の合剤服用患者の下垂体機能検査の 1 つとして LH-RH test を行い、服用継続の可否について検討した。対象は当科外来における服用者のうち 11 名で、服用期間は 2 週間から 5 年の間にあり、方法は、LH-RH を 100 μg i.v. に投与し、血中の LH, FSH の反応を Radioimmunoassay にて測定した。その結果、1 周期内において服用初期の LH-RH test の response が服用終了時に比し明らかで、response curve より下垂体機能を知るためには、次回服用開始直前に test を行うのが適切との結果をえた。また、下垂体機能は、相対的に抑制がみられ、年齢差などよりむしろ個体差がみられ、経口避妊薬の投与期間は、個々について下垂体機能を検査して決めていくのが適当と考えられる。

服用中止後の機能回復も重要な問題であるが、この点については現在検討中である。

質問 藤 森 速 水(至誠会関西病院)

卵巢に対する経口避妊薬の影響についてうかがいた。オランダのグローニンゲン大学の B. S. Ten Berge 名誉教授が昨年 J. Fertil. 18 : 57~63 に、Pill 使用者の卵巢の血管に、若干の率で退行性変化の起る症例がある故、若年女性に Pill を使用してはならないと報告している。

それ故 Pill の使用は慎重な注意を要すると思う。

質問 田 中 文 平(大阪市大産婦人科)

産褥期における回復と比較し、この Data をどのように考えるか。

回答 池 田 良(大阪医大産婦人科)

尿中エストロゲン、17 KS, OHCS その他のホルモン測定を行い、抑制的な傾向がみられている。卵巢の形

態学的検査は行っていない。今後、この点について検討を行いたいと思う。

経口避妊薬中止後の下垂体機能の回復については、現在検討中である。

追加 浜田春次郎(大阪医大産婦人科)

名古屋における昨年の学会において尿中ホルモン(エストロゲン)等の状況から長期内服者には低値が認められ、卵巣に対して経口避妊薬の影響が認められた。今回はさらに下垂体機能について検討した。

Pill は価値はあるものであるが、連続使用の場合には慎重であることが望ましい。

今回は経口避妊薬内服を継続したものについて検討したわけで、内服を中止したあとの状況については今後の研究にまきたい。

6. Galactorrhea-Amenorrhea の一例

橋場信之・川口吉永・鷺尾元夫
仲野良介・林 要・東条伸平
(神戸大産婦人科)

28歳の nullipara で続発性無月経と galactorrhea を主訴として来院した。

26歳で無月経となり、27歳より乳汁分泌をきたした。視力障害、頭痛等はなく経口避妊薬、phenothiazine 等の服用経験はない。

視力障害、末端肥大、多毛等は認めず、carotid-angiography, pneumoencephalogram では異常は認めなかつたが、トルコ鞍の軽度平血状拡大がみられた。甲状腺、副腎皮質機能は正常、血中 FSH, LH 値は低値であり、尿中エストロゲンも低値を示したが、これは gonadotropin 負荷試験の成績や卵巣の組織所見より gonadotropin 低下による二次的なものと考えられる。血中 prolactin は非常な高値を示し、CB-154, L-DOPA, TRH, クロールプロマジンに対する prolactin の反応は悪かつたが、CB-154 投与後4日目にかんりの低値を示したので、CB-154 と clomid を併用した所、排卵が認められた。本症例は hyperprolactinemia を伴う無排卵症であり、下垂体腫瘍の存在も否定できず、follow up が必要と考えられる。

質問 浜田和孝(大阪市大産婦人科)

clomid 投与後の gonadotropin 値を投与開始後9日目に測定されているが、それ以降の gonadotropin は測定されたか。

回答 橋場信之(神戸大産婦人科)

clomid 投与後9日以後の gonadotropin の測定はしていない。なお、CB-154 投与前の clomid 療法では

withdrawal bleeding もなかつた。

乳汁分泌は圧迫した時にのみ認められ、多量ではない。乳汁の分析は行なっていない。

質問 浜田春次郎(大阪医大産婦人科)

経口避妊薬を長期内服せるものに Galactorrhea-Amenorrhea が起る場合があり、これに Clomiphen 療法をした報告が見られる。

質問 榎木 勇(関西医大産婦人科)

胃切除や胆のう切除などの術後にみられる galactorrhea の機転も hyperprolactinemia によるものか。

回答、追加 仲野良介(戸大産婦人科)

ヒトプロラクチンの測定が可能となつたことから、今後 Hyperprolactinemia を伴う無排卵症の原因究明がさらに進められるものと考えられる。

7. 人工妊娠中絶とその後の妊娠における胎芽の発生状態

谷村孝・西村秀雄
(京大解剖)

人工妊娠中絶の後障害としてその後の妊娠に関し種々論じられているが、十分な臨床調査は少ない。そこで本教室に蒐集されたヒト胎芽中、子宮内容除去術または子宮摘出術で得られた約5,000例(Streeter の発生段階8~23, 18~52日齢)について母の人工妊娠中絶歴と胎芽の子宮内死亡または奇形との関連を調査した。また子宮外妊娠例についても同様な調査を行なつた。

この時期に認められた外表奇形は2.14%であるが、過去の人工妊娠中絶回数と奇形の頻度の間に有意の関係は認められなかつた。一方、子宮内死亡は中絶歴の多いもの程少なかつた。この逆相関は切迫流産手術例では著明であつたが、妊娠中性器出血のなかつた群では認められなかつた。外妊例では母体年齢、分娩回数および自然流産数を対応させた子宮内生存正常胎芽群にくらべ中絶回数が若干少なかつた。すなわち、過去の中絶歴に、その後の妊娠における胎芽の発生に対する明らかな有害作用は認められなかつた。

質問 林 要(神戸大産婦人科)

rodents を用い、実験的に卵管妊娠を induce しようとしても非常に困難であるが、ヒトの場合、比較的しばしばみられるその理由について。

回答 谷村 孝(京大解剖)

動物実験の成績をヒトに適用することは極めてむずかしい問題で、とくに生殖生理、発生生物学の領域ではそうである。このためにサルが広く利用されるようになると、その間隙が少しずつでも埋められるようになるのではないかと思う。

8. 家兎受精卵のラット生殖器管内における生存性
IV. 各種ホルモン投与の影響

○角田幸生・植野庸子・入谷 明
西川義正(京大畜産)

目的：第65回本集談会でラット生殖器管内に移植された家兎受精卵は移植部位および移植卵齢にかかわらず初期胚盤胞期までは発育するがそれ以降の発育はみられないことを報告した。本実験では2, 3の点よりこの原因を検討した。結果：①家兎受精卵を移植したラット血清と家兎卵巣間でオクテロニーおよび免疫電気泳動を行な

つたが沈降線は全くみられず、また同ラット血清は家兎受精卵に有害作用を示さなかつた。②ラット生殖器管内で家兎胚盤胞が増大しない原因として、ラット生殖器管液中の栄養分の不足ないし欠除が体外培養の結果推察された。③各種ホルモン処置去勢ラット子宮に移植された家兎受精卵の発育はホルモン処置により大きく相違した。特にホルモン無処置区およびP処置後移植日にE処置をした区で胚盤胞の増大がみられた。④E投与量によつてもラット子宮に移植された家兎受精卵の発育は相違した。特にE投与量が5~10 μ gの時、胚盤胞の増大が著しく、さらに体外での発育がみられた。

(社) 日本不妊学会第 2 回通常総会議事録

日 時 昭和 49 年 10 月 11 日(金)午後 1 時 30 分～ 2 時
 場 所 金 沢 市 観 光 会 館(金沢市)
 開会当時の会員数 2,280 名
 当日の出席会員数 1,682 名(含委任状 934)

議事経過およびその結果

黒田会長開会の挨拶があり、続いて長谷川理事長の挨拶、引続き長谷川理事長は、「本日の出席会員数は委任状を含め1,682名であり、定款第28条に規定する定足数を充足し、本通常総会は成立する」旨発言、ただし定款第26条にもとづき長谷川理事長が議長となるべきであるが、黒田会長に議長として進行係を依頼、全員承認の上、議事録署名人、林基之理事、松本清一理事を選出、つぎの通り議案を順次討議した。

議 事

第 1 号議案 名誉会員推選の件(細則第25条)

黒田会長より議長を引受けた由挨拶あり、去る10月10日の理事会において各支部より推選された方々につき検討の結果、下記10名を名誉会員候補として決定した旨報告して審議を求め、一同承認。

| | | |
|-------|-----------|-------------------------|
| 北海道支部 | 小 川 玄 一 | |
| 〃 | 明 石 勝 英 | |
| 〃 | 牧 野 佐 二 郎 | (細則第27条)テルアビブで特別講演を行った。 |
| 東北支部 | 篠 田 紘 | |
| 関東支部 | 長 谷 川 敏 雄 | |
| 〃 | 石 川 正 臣 | |
| 〃 | 赤 須 文 男 | |
| 〃 | 市 川 篤 二 | |
| 関西支部 | 藤 森 速 水 | |
| 九州支部 | 重 松 俊 | |

第 2 号議案 社団法人日本不妊学会役員改選に関する件(定款第13条)

1. 次期監事候補者として理事会より推せんされた下記 3 名について審議の結果原案通り、全員承認。
 産婦人科 森 山 豊(東芝中央病院院長)
 畜産学部 梅 津 元 昌(日本獣医畜産大学学長)
 泌尿器科 落 合 京 一 郎(再 任)
2. 理事改選期にあたり、幹事会の意見を持つて理事会において検討協議した。各支部会員数により理事人数を決定し、なお全会員中産婦人科、80%強、畜産、10%弱、泌尿器科、10%強、10:5:5対比になるが、その時期のポストの人数により柔軟性を持たせることにした。長谷川理事長が辞意を表明され、今度名誉会員になり、今度の選出について説明あり、全員承認。

| 理事氏名 | 就任年月日 | 摘 要 |
|-----------|-------------|-----|
| 沢 崎 千 秋 | 昭和49年12月26日 | 重 任 |
| 林 基 之 | 〃 | 〃 |
| 西 川 義 正 | 〃 | 〃 |
| 石 神 襄 次 | 〃 | 〃 |
| 小 林 隆 | 〃 | 〃 |
| 野 嶽 幸 雄 | 〃 | 〃 |
| 高 嶺 浩 | 〃 | 〃 |
| 百 瀬 剛 一 | 〃 | 〃 |
| 松 本 清 一 | 〃 | 〃 |
| 高 井 修 道 | 〃 | 新 任 |
| 渡 辺 行 正 | 〃 | 〃 |
| 清 水 寛 一 | 〃 | 重 任 |
| 渡 辺 金 三 郎 | 〃 | 〃 |
| 西 村 敏 雄 | 〃 | 新 任 |
| 松 田 正 二 | 〃 | 〃 |
| 鈴 木 雅 洲 | 〃 | 重 任 |
| 黒 田 恭 一 | 〃 | 〃 |
| 足 立 春 雄 | 〃 | 〃 |
| 滝 一 郎 | 〃 | 〃 |
| 門 田 徹 | 〃 | 新 任 |

第 3 号議案 次期及次々期会長および学術講演会開催地について(定款第 5 条)

50年度、51年度支部設立順から、東北支部、関西支部にあつており、東北大学医学部産婦人科教授鈴木雅洲理事及び神戸大学医学部泌尿器科教授石神襄次理事より受諾の挨拶があり、全員賛成、決定の詳細はおつて報告。

1. 50年度 東北支部

会 長 鈴 木 雅 洲
場 所 仙 台 市

2. 51年度 関西支部

会 長 石 神 襄 次
場 所 神 戸 市

第 4 号議案 評議員改選に関する件

(定款第19条)

定款第19条を読み上げ、55名を各支部会員数により配分する案。現在数は50名であるが、各支部増員希望も含め、次期は55名に増員する。支部ごとに評議員数を、新、旧読み上げ、審議の上全員承認。

| 支 部 名 | 現在評議員数 | 次期評議員数 |
|-------|--------|--------|
| 北 海 道 | 4 | 5 |
| 東 北 | 4 | 4 |
| 関 東 | 16 | 16 |
| 中 部 | 4 | 5 |
| 北 陸 | 4 | 4 |

| | | |
|-------|-----|-----|
| 関 西 | 6 | 8 |
| 中国四国 | 5 | 5 |
| 九 州 | 7 | 8 |
| <hr/> | | |
| 合 計 | 50名 | 55名 |

その他

一、創立20周年記念の件

雑誌20巻1号を20周年記念号として安藤画一先生追悼号にする。総会の折は何か特別の企画をすべきか、記念講演、外人招請など討議された。記念号については一同承認。

以上をもつて議案の審議を終了し、本会議を閉会した。

以上の議決事項を証するため、この議事録を作成し、定款第30条にもとづき議長ならびに、本日出席者代表2名の議事録署名人において署名押印する。

昭和49年10月11日

(社) 日本不妊学会第2回通常総会

議 長 黒 田 恭 一
 議事録署名人 林 基 之
 " 松 本 清 一

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録（題名、著者名、所属を含む）を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

- 例1. Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy, Amer, J, Obstet, Gynec. 25 : 104, 1933
 2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博: 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4 : 13, 1959
 3. 中島精, 中村正六, 角田英昭: 人工妊娠中絶と妊孕性, 日不妊誌, 2(4) : 38, 1957
- b. 単行本の場合
著者名：題名、巻数：頁数、発行所、年次
- 例1. Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F.: Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2 : p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965
 9. 原稿の採否、掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する。掲載は、原則として受付順による。
 10. 特別掲載を希望する場合は、受付順序によらず、すみやかに論文を掲載する。この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する。
 11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。(但し、特に費用を要した場合は、その一部を著者負担とすることがある)
それ以上を必要とする場合は、原稿に総別刷部数を朱書すること。30部をこす分についての実費は著者負担とする。
 12. 投稿先および諸費用の送付先は、東京都大田区大森西7丁目5の22
社団法人 日本不妊学会 事務所宛とする。

日本不妊学会雑誌 20巻1号

昭和49年12月25日印刷

昭和50年1月1日発行

編集兼
発行者 芦原慶子

印刷者 中村清雄
東京都品川区上大崎3-12-15

印刷所 一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3-12-15

発行所 日本不妊学会
東京都大田区

大森西7丁目5番22号
Tel(762)4151内線3581

振替口座番号 東京 93207