

Japanese Journal of Fertility and Sterility

July 1975

日本不妊学会雑誌

第 20 卷

第 3 号

昭和 50 年 7 月 1 日

— 目 次 —

原 著

- クルドスコープ手技による卵巣の形態的分類とその排卵効果—
 とくに多嚢胞性卵巣について……………西 田 修 二… 1
 家兔卵胞のゴナドトロピンの反応態度についての組織学的観察……………美 馬 博 史…20
 卵管形成術症例の検討, とくにその予後について……………高 野 昇・他…33
 稀発排卵性不妊婦人に対する Cyclofenil の効果……………品 田 孝 夫・他…41
 着床期内膜の機能性形態異常について
 不妊患者における子宮内膜性因子の検討……………細 田 肇・他…45
 不妊患者の原因疾患および男性因子の
 診断と治療(第1報)……………林 敬 平・他…57
 ヒト不妊精液の生化学 III Glutamic pyruvic
 transaminase について……………石 部 知 行…61
 ヒト不妊精液の生化学 IV Glutamic oxaloacetic
 transaminase について……………石 部 知 行…65
 男子不妊症の研究 (第8報)男子不妊症患者精漿の
 生化学的所見について……………高 岸 秀 俊…69
 精子の性器内遊送と頸管因子 (第2報)不妊患者に対する
 Clomiphene および各種 Estrogen 剤併用の排卵におよぼす影響……………館 野 政 也…76
 片側卵巣摘出マウスにおける卵子の着床と妊娠に関する研究—II
 —過排卵反応について……………遠 藤 克・他…84
 習慣性流産における子宮X線像に関する研究
 —とくに妊娠予後との関係……………大 村 剛…92

20周年記念祝賀会，総会および 学術講演会予告（最終回）

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(市電，市民会館前下車)
 20周年記念祝賀会 祝賀講演，外人特別講演，外人招請講演
 学 術 講 演 会 I シンポジウム(1人15分)

1) 泌乳と生殖

- 司会 東京大学農学部 鈴木善祐
 東北大学産婦人科 高橋克幸
 (1) ラットの妊娠に伴なう脳内ゴナドトロピン分泌抑制系の活動について 横浜市大 第2生理 川上正澄
 真中幹彦
 (2) 中枢神経によるプロラクチン分泌支配と偽妊娠 岩手大学 農学部 兼松重任
 (3) ラットの妊娠期におけるホルモン分泌の変動と乳汁分泌開始 名古屋大学農学部 横山昭
 国立がんセンター 長沢弘
 (4) 妊娠・泌乳と乳癌 山形大学産婦人科 広井正彦
 (5) 泌乳と婦人の性機能 東北大学産婦人科 平野睦男
 (6) 乳汁分泌無月経症候群

2) 精神神経とリプロダクション(1人15分)

- 司会 秋田大学産婦人科 九嶋勝司
 鹿児島大学泌尿器科 岡元健一郎
 慶応大学産婦人科 飯塚理八
 鹿児島大学産婦人科 池田友信
 北海道大学産婦人科 菊川寛
 (1) 不妊症患者の心理 神戸大学泌尿器科 斎藤宗吾
 (2) 心身医学面からみた不妊症 東北大学泌尿器科 白井将文
 (3) 不妊の心身医学的管理 東北大学泌尿器科 木村行雄
 (4) 精神神経性男子性機能障害に関する検討
 (5) 自律神経と勃起ならびに造精機能
 (6) 射精と自律神経

II 教育講演(1人20分)

- (1) 下垂体と不妊症 神戸大学産婦人科 東条伸平
 (2) 卵巣と不妊症 大阪大学産婦人科 倉智敬一
 (3) プロスタグランジンと妊孕 東京大学産婦人科 坂元正一
 (4) 卵の培養と移植 北里大学畜産学科 豊田裕
 (5) 睪丸の自己免疫症 東京医歯大学病理学教室 嵯山茂雄
 (6) 男性避妊の現状 東京大学教養学部 毛利秀雄
 (7) 家畜における潜在的性細胞の利用と新しい技術への期待 京都大学畜産学科 西川義正

III 一般講演

理事会，評議員会 昭和50年10月2日(木) 午前 仙台市民会館

総懇親会および20周年記念祝賀パーティ 昭和50年10月2日(木) 夕刻 ホテル仙台プラザ

参加申込方法

- 1) 本学会4月号挿入の振替用紙裏面が申込書になっておりますので，各事項を御記入の上，参加費を払って登録して下さい。
- 2) 大学教室などに所属の方も必ず個人別にお申込み下さい。
- 3) 締切 昭和50年8月31日 締切りを延長しましたので早目にお申込み下さい。
- 4) 演題申込みは6月15日で締切りました。

宿 泊・観 光

本学会誌4月号に挿入されている用紙で早目に交通公社にお申込み下さい。

学 会 事 務 局

〒980 仙台市星陵町1の1

東北大学医学部産科婦人科学教室

第20回日本不妊学会総会事務局

(TEL. 0222-74-1111 内線 292)

第20回日本不妊学会会長 鈴木雅洲

20周年記念式典式次第（10月2日）

於仙台市民会館

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 1. 会長挨拶 | 午後2時～2時10分 |
| 2. 理事長挨拶 | 2時10分～2時25分 |
| 3. 来賓挨拶
(県知事, 東北大学学長, 県医師会会長, 市長) | 2時25分～2時45分 |
| 4. 記念講演
(篠田 糺, 宍戸仙太郎, 竹内三郎) | 2時45分～3時30分 |
| 5. 表彰式 | 3時30分～4時 |
| 6. 外人特別講演 | 4時～6時 |
| (1) Sheldon J. Segal (U.S.A.) | REPRODUCTIVE BIOLOGY |
| (2) Raul Blanco (ARGENTINA) | REPRODUCTION IN THE HUMAN |
| (3) Richard T. Mahoney (U.S.A.) | INDUSTRIAL-PUBLIC SECTOR
COLLABORATION IN FERTILITY
RESEARCH |
| (4) C. Schirren (WEST GERMANY) | THE MALE CLIMACTERIUM |

{式後ホテル仙台プラザに於て総懇親会および20周年
記念祝賀パーティがあります。多数御出席下さい。}

-
- 註：1) 出題者は全年会費納入の上会員になつて下さい。
2) 参加申込が遅れておりますから至急お申込下さい。

CONTENTS

The Morphological Classification of the Ovaries and Ovulation-Effects by Culdoscopic Technique especially in Polycystic Ovaries	<i>S. Nishida</i>	1
Histological Observation on the Reaction of the Folliculi of Rabbits to Gonadotropin	<i>H. Mima</i>	20
Prognostic Evaluation of the Tubal Plastic Operations in Our Clinic	<i>N. Takano & H. Takamizawa</i>	33
The Effect of Low Dosage of Cyclofenil on Oligoovulatory Sterile Women	<i>T. Shinada, Y. Yokota, M. Negishi & J. Nakamura</i>	41
Histopathological Study of the Endometrium in Uterine Sterility—Functional Abnormality of the Endometrium in Nidative Stage—	<i>H. Hosoda, T. Momoi, K. Kusuhara, M. Endo, M. Shinozuka & S. Hachiya</i>	45
Diagnosis and Treatment of the Male and Female Infertility—I. Causes of infertility	<i>K. Rin, R. Omori, S. Kitamura & N. Noi</i>	57
Studies on the Biochemistry of Infertile Human Seminal Plasma. III. Glutamic Pyruvic Transaminase	<i>T. Ishibe</i>	61
Studies on the Biochemistry of Infertile Human Seminal Plasma. IV. Glutamic Oxaloacetic Transaminase	<i>T. Ishibe</i>	65
Study on Male Infertility (VIII) Some Biochemical Analysis of Seminal Plasma from Male Infertile Patients	<i>H. Takagishi</i>	69
Intragenital Migration of Spermatozoa and the Cervical Factor (II) Effect of Clomiphene used Concurrently with Estrogens on Ovulation in Infertile Patients	<i>M. Tateno</i>	76
Studies of the Implanation of Ova and the Pregnancy in the Unilaterally Ovariectomized Mice—II. —Response to Superovulation—	<i>T. Endo, M. Tochigi & S. Nishikawa</i>	84
Radiological Studies on the Habitual Abortion and Prognosis of Pregnancy	<i>G. Ohmura</i>	92

クルドスコープ手技による卵巣の形態的分類と その排卵効果—とくに多嚢胞性卵巣について—

The Morphological Classification of the Ovaries and Ovulation- Effects by Culdoscopic Technique especially in Polycystic Ovaries

東邦大学医学部産婦人科教室 (主任: 林基之教授)

西 田 修 二

Shuji NISHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology School of Medicine, Toho University,
(Director: Prof. M. Hayashi)

排卵障害のうち、卵巣に起因する不妊症群を対象に、内視鏡(クルドスコープ、ラパロスコープ)による卵巣形態の観察、生検による組織診および合成 LH-RH テストを中心とする内分泌的検査より、卵巣機能の確かな診断を試み、合せて内視鏡手技による排卵効果について検討した。

1) 内視鏡による卵巣情報の正確な把握を目的とし、卵巣の表面の性状および大きさの観点より、当教室の分類法を呈示した。2) polycystic ovary (以下 PCO と略) について、a) PCO はその病態進行度より3型に類別、b) LH-RH テストにより、LH 放出持続、FSH 正常レベルを特徴とする良好反応および過剰反応を呈する群に内視鏡施行の結果、教室の分類法による PCO を100%に同定した。c) 卵胞を中心とした表面性状の観察により early stage PCO の存在を推論した。3) その他の形態群のうち atrophic type, hypoplasia, dysgenesis は卵巣原発型に属し、その LH-RH 反応パターンは LH 前値の高い過剰反応型で、FSH は高く、LH/FSH ratio 低値が特徴的であり、形態および生検による組織学的検索とよく相関した。4) 内視鏡手技による排卵効果: 生検よりはじまり楔状切除への手技的拡大により、とくに PCO 群に高い排卵率と妊娠移行例を経験した。本手技の臨床的有用性は卵巣形態の観察すなわち、診断と同時に患者への侵襲がきわめて少なく治療の可能な点にある。

緒 言

排卵障害部位が、間脳-下垂体-性腺系のうち、とくに、卵巣に起因する症例の検討に際し、その内分泌的背景の検索に平行して、直接情報を収集しうる卵巣形態の観察および生検による組織診が不可欠であることに異論はなく、この方法として内視鏡にまさる手技はないと考える。とくに PCO の内視鏡所見と内分泌動態の相関について検討をすすめ、その一部はすでに報告³¹⁾した。最近 Schally³⁵⁾(1971)らによるブタ下垂体からの LH-RH (FSH-RH)の単離、LH-RH の構造決定(Matuo³³⁾ 1971, Baba⁴⁾ 1971)に伴い、その合成が可能となり(Matuo²²⁾

1971)、さらに負荷反応パターンの解析により排卵障害部位の決定に飛躍的な進展をみるに至った。本邦でも諸家による多数の報告があり、なかでも排卵成績の良好な PCO が最近注目され、とくに本邦に分布する PCO の臨床像は、Stein & Leventhal⁴⁰⁾の提唱によるそれとはやや趣きを異にし、男性化徴候が少なく、内分泌的諸検査のうち、合成 LH-RHテスト、プレマリンテスト²⁶⁾、ゴナドトロピン負荷テスト¹⁾等に特有の反応パターンを呈する。一方男性化徴候の少ない臨床像を反映して、血中テストステロン、尿中 17KS、17OHCS の異常値を示す例は少なく、また一方クロミフェンへの反応性などより、その病態が次第に解明されつつある。今回著者は

主として PCO 群を中心に、あわせてその他の卵巣原発型排卵障害群を対象として、内視鏡による卵巣形態の観察所見と、合成 LH-RH 反応パターン等による内分泌動態の相関を詳細に検討し、さらに形態観察と同時点で施行したクルドスコープ手技による楔状切除により、PCO 群、normoplastic 群に、従来 PCO を対象とした開腹による楔状切除群に匹敵する高い排卵率と妊娠移行率を経験し、若干の知見をえたので報告する。

対 象

当科不妊外来を訪れた患者のうち、その不妊の原因が排卵障害にあり、かつ原則として卵巣レベルに起因する群を対象とし、卵管、その他の障害に起因する群は除外した。まず、対象群を臨床分類、すなわち、無排卵周期症（散発性無排卵周期症を含む）、第1度無月経、第2度無月経（原発性無月経を含む）に分類した。無排卵周期症は、基礎体温表上、高温相の持続が9日以内で、継続して4周期以上排卵の認められなかつた群とし、4周期以内で、排卵周期のある群を散発性無排卵周期症とした。無月経の分類は Schrank³⁴⁾、Kupperman¹⁴⁾、松本²¹⁾の方法に準じ、無排卵周期症（一部散発性無排卵周期症を含む）30例、第1度無月経32例、第2度無月経12例をその対象とした。

方 法

第1項 クルドスコープ手技について

a) 術前検査

- 1) 血液学的検査：白血球、ヘマトクリット値、出血時間、凝固時間、赤血球沈降速度。
- 2) 血液生化学検査：血清総蛋白、Na、K、クレアチニン、尿素窒素、総コレステロール。
- 3) 循環系の検査：血圧、心電図。
- 4) 呼吸機能検査：胸部X線撮影。
- 5) 肝機能検査：尿ウロビリノーゲンおよび、ビリルビン、血清ビリルビン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、LDH 等。
- 6) 腎機能検査：PSP。
- 7) その他：体重、身長測定。

b) 体位と麻酔

基礎麻酔としてアタラックス P 50mg、硫酸アトロピン0.5mg 筋注、体位は胸膝位とし、林、柴田式クルド台を使用、下肢、肩甲を固定後、顔面を側方へむけ、腹部への圧迫のないことに留意する。麻酔薬としてケタミン1 mg/kg one shot 静注導入後、ケタミン150 mg/5% ブドウ糖液250 ml にて持続点滴でコントロールし、一部ガス麻酔(G.O.N.)を併用した。

c) クルドスコープ手技

手術手技は当教室で開発したクルドスコープ2孔式手術法¹⁰⁾により、卵巣の形態的観察は Richard Wolf 社製クルドスコープおよび広角クルドスコープ（オリンパス社製）、一部に Wolf 社製前方斜視130°、内径11 mm ラパロスコープを併用、光源として Wolf 社製プロジェクター110V、150watt を使用した。生検に関しては Semm 生検鉗子を使用し、一部に Palmer 鉗子を用いた。写真撮影は Leica MDa によりフィルムはコダック社、エクタクローム X35 を使用した。

第2項 組織学的検査

組織学的検索においては culdoscopic microsurgery（2孔式手術法）により摂取した生検組織切片について行なつた。採取部位は可能な限りクルドスコープ所見に一致した部位を狙い、原則として生検操作の困難な dysgenesis の一部を除き全例に施行した。組織片は10%ホルマリン固定後、パラフィン包埋とし、染色法はヘマトキシリン、エオジン重染色法によつた。組織学的検査事項として採取切片について、白膜、皮質、卵胞、間質および一部髄質の血管性変化について検討した。

第3項 内分泌学的検査

LH-RH 負荷試験；合成 LH-RH(田辺製薬提供) 100 μg、一部200μg を生食10ml に稀釈後約1分間に静注法により負荷した。採取は負荷前30分、負荷後15分、30分、60分、120分、180分、に行い4°C 2時間静置後、遠沈分離、-20°C に凍結保存した。血中 LH、FSH 測定は2抗体法 radioimmunoassay により、第1ラジオアイソトープ研究所、HLH、HFSH キットを用い、比放射測定は、ウェルシ型シンチレーションカウンターによつた。負荷時期は原則として、月経または消退出血より14日目に行ない、前周期より排卵誘発剤投与をひかえた。一部にゴナドトロピン負荷テストを施行し、尿中エストロゲン測定は Brown-神戸川変法¹³⁾によつた。副腎皮質機能検査として、尿中17OHCS および17KS を測定し、甲状腺機能検査法として、I¹³¹ up-take、PBI、BMR、I¹²⁵ T₃、T₄ レジンスポンジ摂取率測定法を施行した。

第4項 染色体検査

染色体分析は末梢血リンパ球を用い、とくに dysgenesis および、primary hypoplasia を対象として染色体構成ならびに形態異常について検討した。

研究成績

第1節 内視鏡形態と臨床分類について

第1項 教室における内視鏡形態と臨床分類について教室における卵巣の内視鏡的形態を下記の如く6型7類に分類した。

- 1) normoplastic
- 2) PCO
- 3) cystic
- 4) atrophic
- 5) hypoplasia { (a) primary
(b) secondary
- 6) dysgenesis

1) normoplastic ; その大きさはほぼ正常大, 白色平滑な表面性状を呈する. しかし白膜の肥厚を思わせる硬い外観は伴わず, 表面に黄体形成, 卵胞の隆起等は認められない(写真1).

2) PCO (第2節第2項を参照) (写真2, 3, 4).

3) cystic ; 明らかに腫大した卵巣であり, 表面性状平滑, 柔かな外観を呈するものから, 実質性の硬い外観を呈するもの迄認められる. 著しく腫大した血性囊胞の隆起を表面に認めるものもある(写真5).

4) atrophic ; 形態的特徴をその表面性状の皺襞形成にもとめ, ほぼ正常大に近いものから, 扁平, 細長との変化に富み, その色調は黄白色を呈する(写真6).

5) hypoplasia ; 正常大より明らかに小さいことを必要条件とし, 表面性状より次の2型に類別した.

I型) primary hypoplasia ; 形態は扁平状を呈し, その色調も黄~白色調であり, 光沢のないのっぺりした外観を呈し, 萎縮型卵巣とは表面性状における観察において鑑別する(写真7).

II型) secondary hypoplasia ; resting state の様相を呈する表面性状をもち, pearly white に表現される色調は PCO (grade III) に類似するが, しかし形態的には明らかに小さく, その表面性状で白膜の肥厚をみる形態群である(写真8).

6) dysgenesis ; 索状, またはこん棒状の形態を呈する特異的な卵巣である. 卵胞, 黄体は認められない(写真9).

第2項 臨床分類と内視鏡形態との相関について

表1に示すごとく両側の卵巣形態が同一の群に限定すれば無排卵周期症群30例中11例(36.7%)にPCOの存在を認め, 次いで normoplastic 10例(33.3%)の順であり, 第1度無月経群では32例中PCO 13例(40.6%), normoplastic 13例(40.6%)であり, atrophic については両側性変化を呈した1例を認めたのみであった.

hypoplasia および dysgenesis に関しては第2度無月経に全ての分布をみた.

第2節 内視鏡的分類によるPCOとLH-RH反応パターンおよび組織像について

第1項 内視鏡的PCO群のLH-RH反応パターン

表1 The relationship between clinical diagnosis and culdoscopic findings

	A-C		G-1		G-2	
	bilat.	unilat.	bilat.	unilat.	bilat.	unilat.
normoplastic	10	3†	13	5	0	0
PCO	11	3	13	2	0	0
cystic	0	8	0	0	0	0
chocolate cyst	1	0	0	0	0	0
atrophic	0	1	1	3	0	0
hypoplasia, primary	0	0	0	0	1	2
secondary	0	0	0	0	5	0
dysgenesis	0	0	0	0	4	2
total	22	8*	27	5*	10	2*

A-C : anovulatory cycle

G-1 : 1st. grade amenorrhea

G-2 : 2nd. grade amenorrhea

bilat. : bilateral ovaries

unilat. : unilateral ovary

† one case had unilateral oophrectomy previously

* The total of unilateral ovaries is not equal to the No. of cases.

について

その反応パターンを4型に類別した. すなわちI型; 太線に代表される比較的高い前値から反応高値を持続する定型的過剰反応型(図1). II型; 太線に代表される

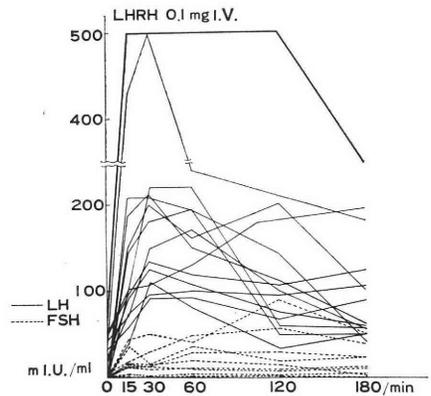


図1 LH-RH response pattern (type I) in PCO

比較的高いLH前値から急激なLH放出をみ, 以後漸次下降を示す過剰反応型(図2). III型; 太線に代表されるLH低値~比較的高い前値からの良好反応型(図3). IV型; 太線に代表されるLH低値~比較的高い前値からLHピークが60分, 120分にずれた過剰反応型に属すと考えられる型(図4). 一方FSHは全例において

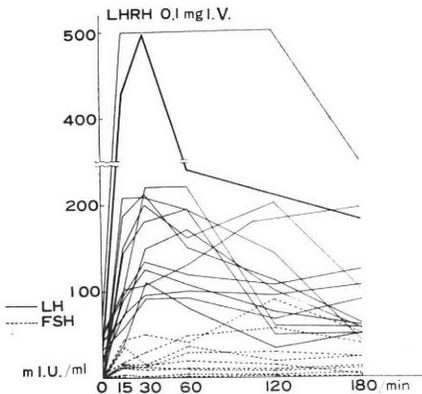


図2 LH-RH response pattern (type II) in PCO

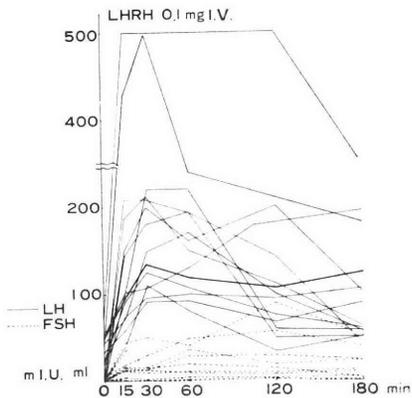


図3 LH-RH response pattern (type III) in PCO

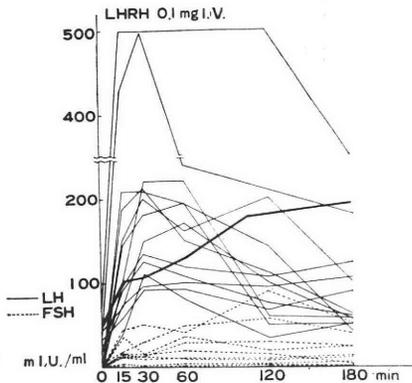


図4 LH-RH response pattern (type IV) in PCO

ほぼ正常値を示した。

第2項 PCO の内視鏡的形態分類
内視鏡観察による卵巣の表面性状およびその大きさより次の3型に分類した。

grade I (以下 gd. I と略す) ; 卵巣表面に隆起した小囊胞を有する卵巣で、柔かな外観を呈し、大きさほぼ正常大より、やや腫大の傾向を認めるもの迄分布する(写真2)。

grade II (以下 gd. II と略す) ; 表面性状、一部隆起した小囊胞を有し、表層下の囊胞透視可能であり、oyster 様の外観を呈するものから、血管分布をその表面に認めるもの迄ありその表面色調も pearly white, gray を呈し、やや腫大~中等度腫大した形態を有するもの(写真3)。

grade III (以下 gd. III と略す) ; 従来教室において Stein 型と表現した type であり、その表面平滑で、隆起する卵胞を欠き、幾つかの囊胞は透視可能であるが、その表面色調は、特徴的な pearly white なる光沢を有し、硬い外観を呈する群であり、正常大~腫大の傾向をみるが、大きさにおいて gd. II と明らかな有意差はない(写真4)。

第3項 PCO (gd. I, II, III) 各型と LH-RH 反応パターンとの相関について

各形態別に LH-RH 反応パターンを図5, 6, 7に示した。形態分類と反応パターンとの相関については表2に示した如く、その特徴は gd. I においてはIV型の存在を認めず、gd. II において反応パターン III型を17例中9例に認め、gd. III についてはI型~IV型迄の分布をみた。また PCO 群29例中 gd. II 17例(58.6%) 認め、次いで gd. III 7例 (24.1%), gd. I 5例 (17.2%) であった。

第4項 LH, FSH 分布について

1) resting level における LH, FSH 分布について
図8に resting level における LH, FSH 分布を

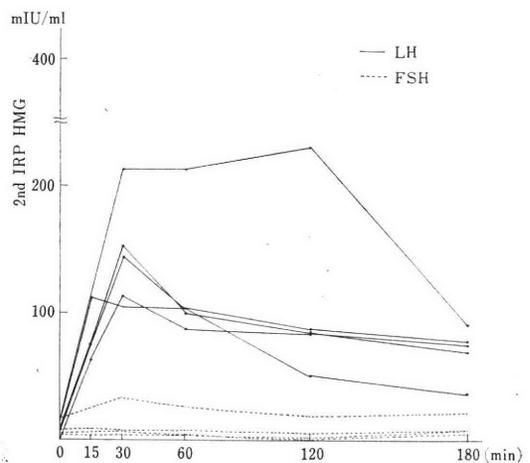


図5 LH-RH response pattern in PCO (grade I)

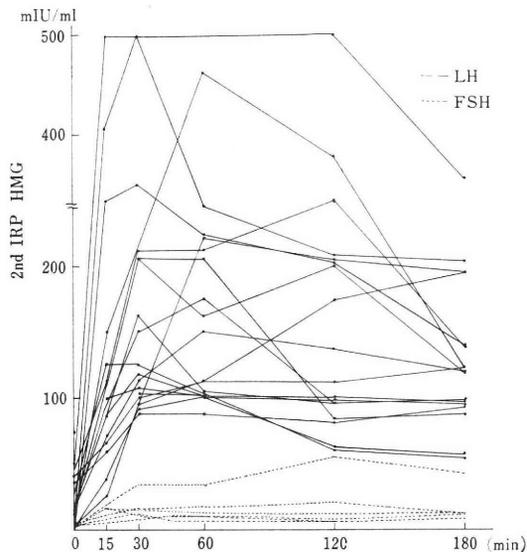


図 6 LH-RH response pattern in PCO (grade II)

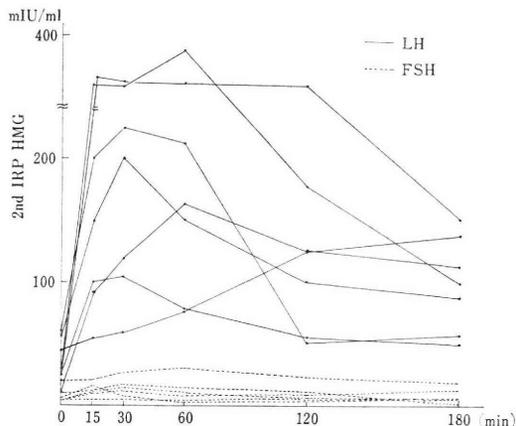


図 7 LH-RH response pattern in PCO (grade III)

表 2 The relationship between morphological classification and LH-RH response pattern in PCO

	type I	type II	type III	type IV
grade I (5)	1	1	3	0
grade II (17)	3	3	9	2
grade III (7)	2	2	2	1
total	6	6	14	3

示した。LH は低値より比較的高値迄の分布を認め、FSH は正常値を示した。

2) LH-RH 負荷後の LH/FSH ratio について

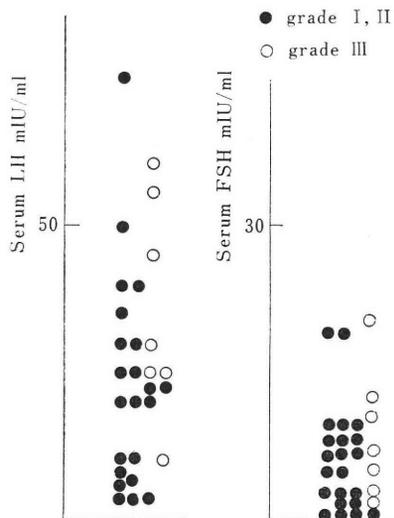


図 8 resting level LH, FSH in PCO

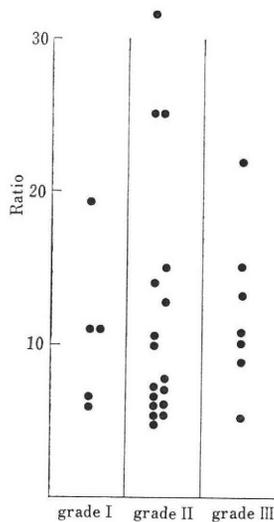


図 9 LH/FSH ratio in PCO

各 gd. 別にその ratio を示した (図 9)。gd. I; 5.8~11, gd. II; 5~25, gd. III; 3.8~15であった。

3) LH, FSH 増加率について (図 10)

gd. I: LH, 650~900%, FSH, 140~4500%,
gd. II: LH, 260~4400%, FSH, 200~700%,
gd. III: LH, 282~1500%, FSH, 164~570%
となつた。

第 5 項 生検による卵巣形態と組織変化について

gd. I, II に関しては病理組織像において明確な相違は認められず, gd. III に白膜の軽度肥厚, 皮質の線維化が認められた程度にとどまつた。また卵胞に関しては theca cell の増生と lutein 化の程度差について各型に

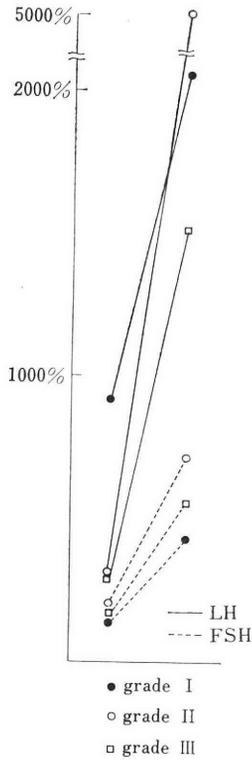


図10 LH, FSH increase rate in PCO

明確なる相違点は認められなかった。

第3節 PCO 以外の内視鏡の形態群 —atrophic, hypoplasia, dysgenesis における LH-RH 反応パターンおよび生検組織像について

第1項 LH-RH 反応パターンと内視鏡の形態との関係について

1) atrophic, LH については PCO に相似した持続放出型, しかし FSH は正常レベルより高値の分布をみる(図11).

2) secondary hypoplasia (以下 sec. hypoplasia と略); 1例を除いて LH, FSH 共に無反応および低反応を示した(図12).

3) primary hypoplasia および dysgenesis; LH, FSH 前値高く, LH-RH 負荷後 LH, FSH の放出持続する過剰反応を示した(図13).

第2項 生検手技による各形態の組織像

dysgenesis; 白膜, 皮質の fibrotic な変化を伴い, 卵胞要素は全く認められない(写真10).

primary hypoplasia; 白膜の肥厚, 皮質の fibrotic な変化を認め, 卵胞要素は全く存在せず, dysgenesis にみる組織像と相似の傾向を示す(写真11).

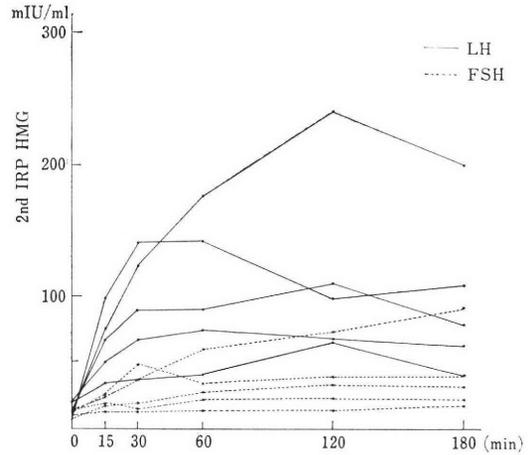


図11 LH-RH response pattern in atrophic ovaries

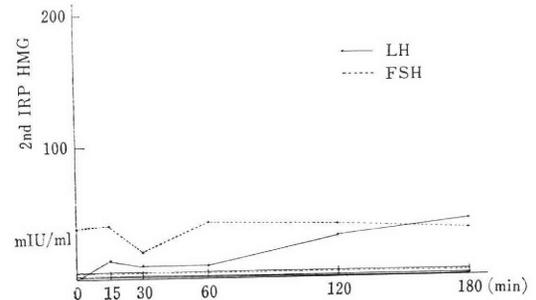


図12 LH-RH response pattern in secondary hypoplasia

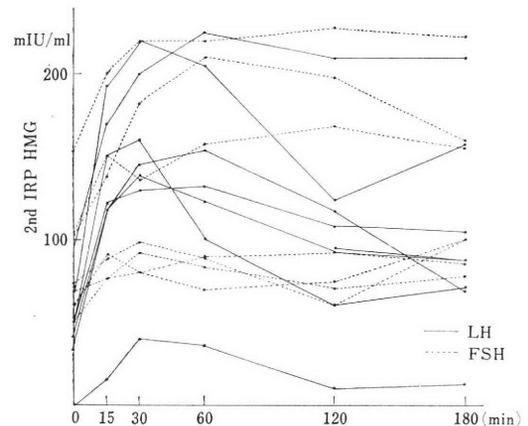


図13 LH-RH response pattern in dysgenesis and primary hypoplasia

sec. hypoplasia; 皮質は萎縮および fibrotic な変化を伴い, primordial follicle の存在および follicular cyst および, 線維化する atretic follicle の存在をみ

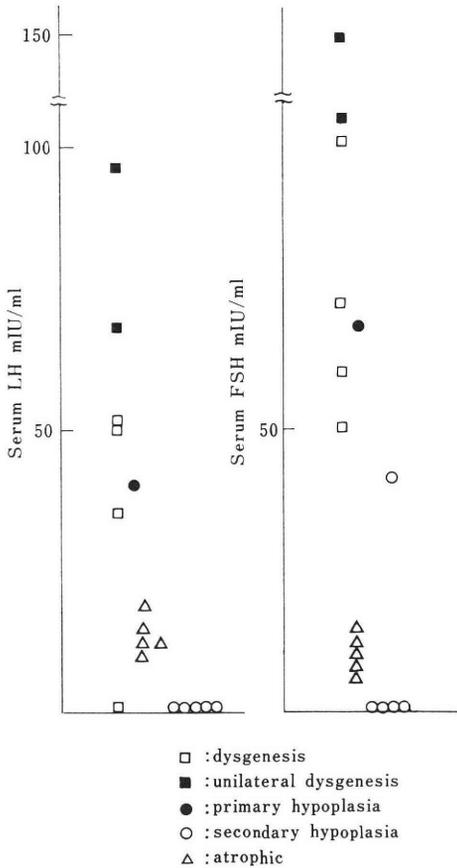


図14 resting level LH, FSH in other groups

るものもあつた(写真14).

atrophic; 白膜表面は波状を示し, 皮質の軽度萎縮およびstromal hyperplasia と血管硝子様変性を認めた(写真12, 13).

第3項 LH, FSH 分布について

1) resting level における LH, FSH

PCO 以外の形態群の resting level における LH, FSH 分布を図14に示した. 形態別には sec. hypoplasia において 5 例全例が LH; no detection で, FSH; 4 例が n.d., 1 例のみが 37mIU/ml を呈した. atrophic については LH; 12~20mIU/ml, FSH 4.1~12.7 mIU/ml の分布をみとめた. primary hypoplasia および dysgenesis については LH; n.d.~96 mIU/ml, FSH; 50~154 mIU/ml の分布を認め, 全例 FSH>LH なる結果を示した.

2) LH/FSH ratio (図15)

atrophic; 2.65~3.3, primary hypoplasia および dysgenesis; 0.5~1.84なる分布をみた.

3) LH, FSH 増加率について(図16)

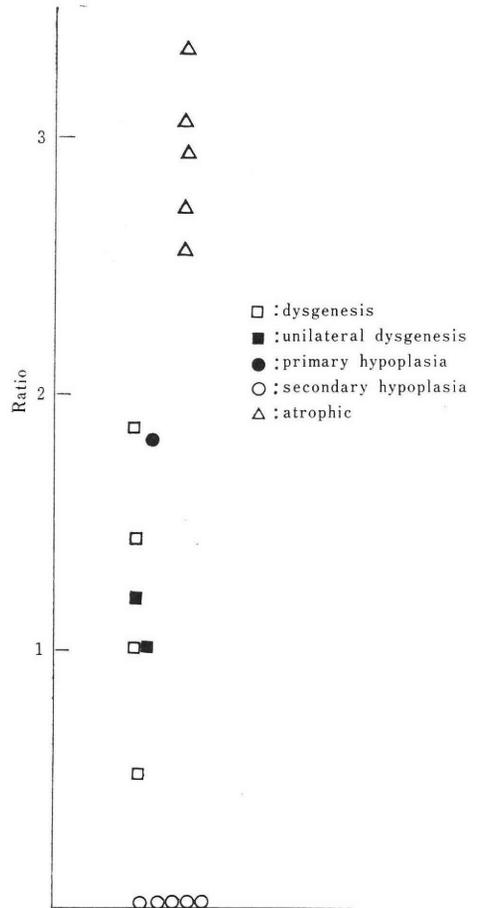


図15 LH/FSH ratio in other groups

各形態別に LH, FSH 増加率について示した. atrophic; LH 790~3200%, FSH 290~720%, primary hypoplasia および dysgenesis; LH 230~4000%, FSH 150~200%であつた.

第4節 クルドスコープ手技による排卵効果, とくに内視鏡の形態分類による PCO およびその他の形態群と LH-RH 反応パターンとの相関について

第1項 culdoscopic microsurgery による排卵誘発効果および持続期間

1) 無排卵周期症群にみるクルドスコープ手技による排卵効果を表3に, 第1度無月経群を表4に示した. 無排卵周期症群については楔状切除により10例中9例(90%), 生検施行例17例中13例(76.5%)に排卵周期回復を認めた. 第1度無月経群に関しては楔状切除, 12例中8例(66.7%), 生検施行例16例中5例(31.3%)に排卵効果をみた. 総じて無排卵周期症群, 第1度無月経群における排卵効果率は楔状切除, 22例中17例(77.3%), 生

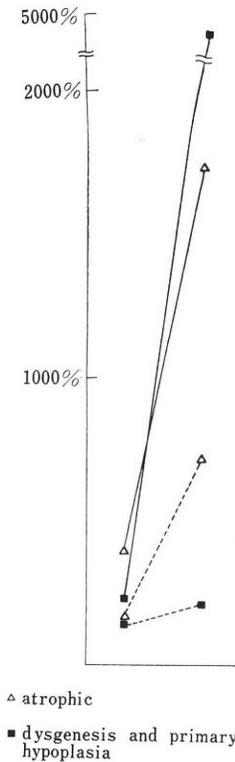


図16 LH, FSH increase rate in other groups

検33例中18例 (54%) であつた。

2) PCO 群におけるクルドスコーピー手技による排卵効果を表5に示した。手技別検討においては楔状切除14例中12例 (85.7%), 生検11例中8例 (72.2%) に排卵

周期の回復を認めた。

第2項 culdoscopic microsurgery による排卵周期回復例の効果持続期間および妊娠移行期間

表6に示す如く妊娠移行期間については2, 3周期目に9例の分布を認め、次いで7周期, 8周期の順であつた。排卵効果持続期間については3周期持続をみたもの5例, 2周期4例と、2~3周期に9例の分布を認め、次いで、4, 6, 7周期の順であり、最長11周期持続例も認められた。

第3項 妊娠移行例について (表7)

年齢, 不妊期間, 臨床分類, 内視鏡形態および排卵効果手技について示した。妊娠移行例19例中13例はPCOで, 6例は normoplastic の卵巣であつた。

第5節 その他の検査成績

対象とした74例については、染色体および甲状腺機能, 17KS, 17OHCS に関してはXO型を呈した Turner syndrome の1例を除いて他に異常は認められなかつた。

考 按

クルドスコープの臨床への導入の歴史は、Decker により始まり、本邦では林⁹⁾ (1954) がパイオニアとしてその有用性を報告し、以来卵巣, 卵管の形態および性状, 子宮ならびに周囲組織の同時観察の可能な本手技のもつ臨床的価値が、諸家により認識されるに至つた。

近年 Schally らによる LH-RH の構造決定, 合成の成功, さらに LH-RH 負荷試験による排卵障害部位の検討が可能となるに至り、その内分泌面の検索, とくに

表3 The effect of the culdoscopic microsurgery to induction of ovulation in anovulatory patients

	Regular cycle	Oligo-anovulatory cycle	Non-response	Induction of ovulation
Wedge resection ^b	9	1	0	90%
Biopsy	13	2	2	76.5%
Biopsy+incision	0	0	1	
Biopsy, incision with electric cauterization	1	0	0	

表4 The effect of the culdoscopic microsurgery to induction of ovulation in Ist. grade amenorrhoeic patients

	Regular cycle	Oligo-anovulatory cycle	Non-response	Induction of ovulation
Wedge resection	8	3	1	66.7%
Biopsy	5	6	5	31.3%
Biopsy+incision	1	0	3	
Biopsy, incision with electric cauterization	0	0	0	

表 5 The effect of the culdoscopic microsurgery to induction of ovulation in PCO

	Regular cycle	Oligo-anovulatory cycle	Non-response	Induction of ovulation
Wedge resection	12	0	2	85.7%
Biopsy	8	1	2	72.7%
Biopsy+incision	1	0	2	
Incision	1	0		

表 6 The duration of ovulatory cycles after culdoscopic ovarian microsurgery

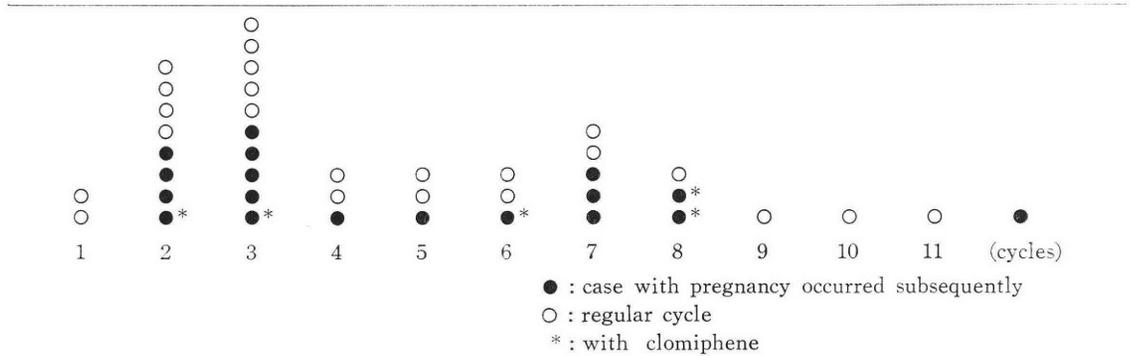


表 7 Pregnant cases with culdoscopic microsurgery

Name	Age	Duration of infertility	Clinical diagnosis	Culdoscopic findings	Technique	Clinical response	Other treatment
1		28	3.5	A-C	PCO	W	R.C.
2		31	6	A-C	PCO	W	R.C.
3		24	3	G-1	PCO	W	R.C.
4		22	6	G-1	PCO	W	R.C. with clomiphene
5		23	3	G-1	normoplastic	B	R.C. with clomiphene
6		26	2	A-C	normoplastic	B	R.C.
7		24	2	A-C	PCO	B	R.C.
8		23	3	A-C	normoplastic	Incision, B.	R.C.
9		24	2.1	A-C	normoplastic	Incision, B.	R.C.
10		28	1.5	G-1	PCO	B	R.C.
11		24	3.3	A-C	normoplastic	B	R.C.
12		23	2.3	A-C	PCO	W	R.C.
13		23	1.5	A-C	normoplastic	B	R.C.
14		26	2	G-1	PCO*	W	OA-C. with clomiphene
15		28	5	A-C	PCO	B	R.C.
16		26	4	G-1	PCO	W	R.C.
17		24	3	A-C	PCO	W	OA-C. with clomiphene
18		28	3	G-1	PCO	W	none with clomiphene
19		28	5	G-1	PCO*	W	R.C. with clomiphene

A-C: anovulatory cycle W: wedge resection G-1: 1st. grade amenorrhea
 R.C.: regular cycle B: biopsy OA-C: oligo-anovulatory cycle
 PCO*: polycystic ovary (grade III)

卵巣に起因する症例の情報収集手段として、内視鏡の適応が大きく close up され、諸家の注目を集め始めた。著者らも1800余例におよぶ内視鏡による卵巣形態の詳細な観察所見と、最近開発された卵巣機能検査成績との間に密接な相関を認めた。さらに技術的拡大により、診断

の領域より、治療への範疇に到達し、とくに著者らの提唱する early stage PCO 群に高い排卵率と妊娠移行率を経験した。

内視鏡による卵巣の形態分類について

内視鏡による卵巣形態の分類は、その明確な criteria

の設定が極めて重要であるにも拘わらず、未だ報告も少なく、従つて本邦でも統一見解のみられない現況にある。林⁹⁾(1961)はこの観点から、クルドスコーピーの立場より、卵巣を大きさ、形状、表面性状から7型に分類する試案を、引き続き田中⁴⁴⁾(1970)も形成不全、発育不全一高度、発育不全一軽度、非特異性、多嚢胞性、硬化嚢胞性、萎縮性、と7型に分類報告している。欧米においては Decker⁷⁾(1967)がクルドスコーピーによる形態分類を行ない、以来ラパロスコプ、クルドスコープ、チェリオスコープを使用、Stele⁴¹⁾ら(1970)、Black⁶⁾ら(1972)、Sykes⁴²⁾ら(1972)、Sharf³⁶⁾ら(1972)、Thoyer-Rozat⁴⁸⁾ら(1964)、Mintz²⁴⁾ら(1971)、Tescher⁴⁷⁾ら(1972)により卵巣の大きさ、形状、表面性状による分類が報告され、同時に生検を施行し、その組織像との対比を試みることに、形態と機能の相関を検討する傾向にある。いずれの報告者もその判定の基準を、大きさ、形状および表面性状において、そこで著者は最近開発された合成 LH-RH 負荷試験を中心とする内分泌学的諸検査を背景に、林⁹⁾の内視鏡による卵巣の形態分類を基本にその後症例の追加検討により6型7類の分類を設定した。田中⁴⁴⁾(1970)はその分類において形成不全、発育不全一高度を類別しているが、著者らの印象では形態と内分泌学および組織学的検索より、両者を明確に区分することは不可能であり、この観点よりあえて一範疇にとどめ、*dysgenesis* とした。硬化嚢胞性、多嚢胞性については著者らは、卵胞を中心とした観察より PCO *gd. I ~ III* なる分類を試み、また *hypoplasia* なる形態群についても、内分泌学的動態面および組織像より検討を加え、*primary, secondary* の類別の意義を認めた。

組織像との対比における内視鏡的 PCO の形態と分類およびその意義について

Stein & Leventhal⁴⁰⁾(1935)の提唱に始まり、その後欧米での報告例にみる PCO は多毛等の男性化徴候を主徴とし、無月経、卵巣腫大を合併する例が多い。しかし本邦における PCO の臨床像はすでに、諸家の報告にみる如く、男性化徴候は少なく、卵巣腫大の合併率はむしろ低く、その特異像が注目されてきた。著者らも現在までに内視鏡による卵巣形態、とくにその表面性状の観察から必ずしも腫大を伴わない PCO の存在を指摘しすでに報告¹¹⁾した。すなわち LH-RH 負荷試験、ゴナドトロピン負荷テストなどの内分泌諸検査施行の結果、PCO が推定されながら、内診により卵巣腫大の確認できない症例を多数経験した。これを *border line case* として内視鏡により、とくにその表面性状を詳細に観察したところ、卵胞を中心とした所見より、これが

一連の病態変化を呈するものではないかとの印象を強く受け、*stage* による分類を試みるに至り、*early stage PCO* として臨床的には排卵誘発成績の良好な群との知見をえた。次にこれに属する卵巣が、従来報告されてきた PCO と発生病理学上同一過程に属し、すなわち、卵巣機能低下の一連の動的変化と理解したい。楠田²⁰⁾(1974)も、内分泌動態面より PCO とは卵巣機能が失調し、低下して萎縮に至る過程の一断面を示すと提唱し、著者の PCO の進行度による分類の根拠も、発生病理上卵巣機能低下による一連の変化と理解する点にあり、この面での合致は甚だ興味深い。田中⁴⁵⁾(1970)は内視鏡所見で、表面平滑、隆起する卵胞を欠き、幾つかのシストを透見し、卵形また球形で、充実性の感じがあり、両側とも平常大またそれよりも大きい卵巣を PCO らしき卵巣と定義している。このような卵巣形態は著者らの分類では PCO *gd. III* に該当し、従来の定型的 PCO と考えられる。著者らの分類による *gd. I ~ II* 群はその病態上、卵巣機能低下初期変化群に属する *early stage PCO* と理解され、適当な治療により極めて高い排卵成績を示す。さらにこの点を具体的に証明する目的で、内分泌的諸検査に平行して生検による組織像による同定を試みた。本邦に分布する PCO の病理組織像について田中⁴⁵⁾(1970)は正常卵巣の組織像と対比して詳述しているが、一定基準の設定は困難であると結論し、また楠田²⁰⁾(1974)も PCO の組織像は正常周期婦人の卵巣とは本質的に異なる特異な所見はないとしながらも、従来 PCO に特徴的とされた組織学的変化すなわち、白膜の硬化肥厚、線維化、閉鎖卵胞の増加、顆粒膜細胞層の萎縮、内葉膜細胞層のルテイン化、新鮮黄体の欠如等は PCO 群に高度に認められると報告している。著者も生検組織片の検討において、まず手技的制約を受け、十分な情報量を提供する組織片の摂取が、困難なことより、形態と組織像の間に *clear cut* な相関はえられず、従つて白膜、皮質の線維化、卵胞における内葉膜細胞の増生などの変化について十分な吟味検討は行なえず、ただ *gd. III* に従来報告されている PCO の特徴的変化を認めたにとどまった。

診断における内視鏡施行の有用性および施行時期について

本邦の PCO の臨床症状、ひいてはその内分泌動態を含む病態が極めて多彩な *variation* をもち、これが PCO の組織像に反映して特徴的な所見を示さず、本邦の臨床家が明確な診断基準の設定に苦慮してきた原因はこの点にある。しかし最近の *radioimmunoassay* による血中の LH、FSH の測定簡易化、さらに LH-RH

の構造決定による合成の成功から研究室レベルより一挙に臨床検査室のレベルにまで普及し、とくに PCO における LH-RH 負荷後、その反応パターンに特徴があることが諸家²⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁸⁾²⁷⁾²⁸⁾により注目され、PCO の内分泌動態面の解析が急速に進められてきた。著者らも LH 前値正常レベルから LH-RH 負荷後、過剰反応型で、FSH は正常レベルに代表される、いわゆる PCO パターンを呈する群に内視鏡を施行し、形態的にも PCO を同定し、その成績をすでに報告³⁾¹³⁾した。

PCO の確定診断における内視鏡の重要性は諸家の注目を集めている。しかし診断の過程での内視鏡施行時期については報告者により多少のずれがある。楠田²⁰⁾(1974)はゲスターゲンテストののち、クロミフェン療法を施行、反応性の認められない群にゴナドトロピン療法を施行、排卵を認め、過剰反応を呈した群に開腹と同一レベルにおける位置づけとして内視鏡の診断面への導入を行ない、また青野⁹⁾(1974)はゲスターゲンテストののち、クロミフェン療法を行ない、反応の認められない群に、LH-RH テストを施行、LH; hyper-good, FSH; normo-good 群を対象に副腎抑制、卵巢刺激試験後に腹腔鏡を施行し、PCO を診断している。

当教室においては不妊検査項目中、内視鏡検査が routine 化され、従来の報告よりも高い位置づけがなされている。著者らはすでに内視鏡により、診断および同時に治療が可能な手技を開発し、侵襲度もかるく、全操作を15分以内に終了し、一日入院で翌日退院可能にした。特に early stage PCO (gd. I, II) の診断面における卵巢よりの直接情報収集および治療面にみる内視鏡手技による排卵効果などより、無排卵周期症、第1度無月経群を対象に LH-RH テストを施行し、その反応パターンより PCO の推定される症例にクロミフェンテストを行ない、反応の認められない群を内視鏡施行の対象としている。倉智¹⁷⁾(1974)はゲスターゲン療法後、第1度無月経を対象にクロミフェン投与試験を行ない、クロミフェン無効群(連続3周期の投与期間中に1回も排卵の認められないもの)は PCO の疑いが濃厚であるので、laparoscopy または culdoscopy によつて検査し、診断を確定するが、しかしその前に PMS-Premarin test を施行すればより望ましいと述べ、著者らとほぼ同格な内視鏡の位置づけをしている。著者らは LH-RH テストの導入以前に、内視鏡により PCO と診断された群に生検ないし楔状切除を施行し、術後高い排卵成績を経験した。当時はゴナドトロピン負荷テスト以外に、すぐれた内分泌検査法が存在しなかつたため、このような卵巢の内分泌動態の理論的背景の追求に苦慮した。しかし LH-RH テストの普及により、このような対象群の反応

パターンが、LH 持続放出、過剰反応型、FSH 正常レベルを示すことに気付き、これらの卵巢に改めて生検および楔状切除を施行した結果、75.9%の排卵率、44.8%の妊娠移行率の好成績を収め、十分な再現性が確認されたので、著者らはこれら対象群を early stage PCO と推論したわけである。排卵障害部位が卵巢に原因し、とくに排卵成績の良好な PCO 群である場合、内分泌的諸検査に続き、よりの確な診断を行なう上に望まれることは、卵巢よりの直接的情報収集であることに異論はない。著者らもこの観点より内視鏡の有用性を報告し、倉智¹⁶⁾ら(1974)は PCO 診断基準の中で、内視鏡により直視下に卵巢をみてその特徴を直接捉えることが唯一の確実な診断法であるとし、また楠田²⁰⁾(1974)も PCO の成因を卵巢機能不全から萎縮に至る過程を考え、これが特異的な疾患でないとする、よりの確な診断のためには内視鏡による検査が、小切開による開腹手技しかない指摘している。一方中村²⁷⁾(1973)は、内視鏡の施行は、術式の複雑性、術前診断の不可能性、予後推定の困難さを理由に、少くも PCO に関するかぎり、その意義を認めないと報告している。しかし著者らは次の諸点を論拠に意見を異にする。すなわち、内分泌検査のみで PCO を推定し、楔状切除を目的として開腹を決定することは妥当ではない。著者らの提唱する PCO gd. I ~ II. 群が臨床上第1度無月経のみならず、無排卵周期症群にも多数分布すること、加えて一日入院で内視鏡による形態観察に続き、開腹することなく、全く同一操作過程で卵巢への楔状切除を行ない、開腹による同術式に匹敵する排卵率および、妊娠移行率を経験している事実を根拠に、少くとも内分泌検査により PCO を疑う症例にはその確定診断として、内視鏡の適用を強く主張するものである。

PCO (gd. I~III) にみる反応パターンと LH, FSH 分布について

PCO の LH-RH 反応パターンが特異的であることについてはすでに多数の報告をみ、著者らも同様の結果をえ、さらに4型に類別したことは成績に示した。次いで PCO の病態像上その進行度に鑑み、内視鏡的観点より、gd. I より III に至る3型に分類呈示し、卵巢形態と機能の相関を検討した。その結果 PCO の進行度と反応パターンとの間に有意の相関はなく、しかしながら総じてその反応パターンより PCO を推定した群について内視鏡分類による PCO の同定率は100%であつた。これから、逆に PCO の複雑な内分泌動態の一面が示唆される。FSH に関しては前値正常レベルで、負荷後も正常範囲内に存在し、かつ LH/FSH ratio は gd. I ~ III において 3.8~25 と高値を特徴とし、これらが卵巢の atrophic, hypoplasia, dysgenesis に代表される卵巢原発型機能

不全群との鑑別の point である。Jaymer⁴⁶⁾ (1962) は Stein-Leventhal syndrome における尿中 LH 値は無月経の期間および卵巣腫大との相関を有すとの見解を述べている。今回の成績において、著者らはその大きさによる観点より、むしろ卵胞を中心とした表面性状より分析を試み、合せて組織学的見地からも検討を加えた。各グループにおける LH 分布をみると gd. I については 25 mIU/ml と示した 1 例を除き、他は全例 10 mIU/ml 以下の分布を、gd. III については 1 例の 10 mIU/ml を示した以外 25 mIU/ml 以上の分布を、gd. II は 8 ~ 75 mIU/ml の広範囲なる分布を認めたことより、LH 前値と各形態群とはある種の相関を有すと考えられた。このことは LH 値を卵巣の大きさとの相関において論じた Jaymer らとは若干趣きを異にしており、著者らの印象よりすれば、むしろ卵胞を中心とした形態変化との間に相関性があると推定された。また LH-RH テストにおける LH 反応量は血中ゴナドトロピンの動態とよく相似し、逆に下垂体放出予備能が血中ゴナドトロピン動態によく反映するとする楠田⁴⁹⁾ (1974) の論点よりして、LH 前値と各反応パターンについて検討を加えたが、有意の相関性を示す結果はえられなかつた。

内視鏡形態分類による卵巣原発型およびそれ以外の排卵障害群の診断について

卵巣原発型と考えられる卵巣形態群は内視鏡による観察において明らかに判別可能であり、この範疇に含まれる群として、その形態的特徴より、dysgenesis および primary hypoplasia の存在が認められた。その LH-RH 反応パターンも全例において LH, FSH 前値はともに高値分布を認め、FSH > LH なる結果を示し、負荷後も LH, FSH とも放出持続する過剰反応型を呈し、LH/FSH ratio 0.5 ~ 1.84 の結果が示す如く、他の形態群とこの点で明確に鑑別可能である。また組織学的検索においても、白膜の肥厚、皮質の線維化、殊に卵胞要素に関しては西村⁵⁰⁾ (1970) の分類にみる完全欠如が特徴的な所見であり、明らかに形態と組織変化の一致を認めた。しかし primary hypoplasia と dysgenesis とは反応パターンおよび組織像において、鑑別は不可能であり、またこれらの範疇に 2 例の Slotnick³⁷⁾ (1972) の述べる片在性の dysgenesis および hypoplasia なる卵巣形態を有する unilateral streaked ovary syndrome の存在を認めた。

卵巣原発型以外の排卵障害群の診断については、卵巣形態の観察と同時に病理組織学的所見との同定が診断における意味をもつと考える。atrophic ではその LH-RH 反応パターンは成績に示した如く PCO に相似せる過剰反応を呈し、その反応パターンも variation に富み、

LH/FSH ratio も 2.6 ~ 3.3 の分布をみた。Zarate⁴⁹⁾ (1970) は両側の atrophic な卵巣形態を有し、特異な臨床症状を呈する premature menopause syndrome において直接卵巣機能における情報収集手段としての卵巣刺激試験および組織生検の有用性を述べ、また Starup³⁹⁾ (1973) も卵巣組織診の意義を認めている。今回著者らが経験した atrophic な卵巣形態群は片在性で、その臨床像においても、premature menopause syndrome とは若干のずれを認めざるをえない。しかし病理組織学的検索においては、Bigelow⁵¹⁾ (1958) が卵巣老化にとまなう組織変化のうち最も高率に認められるとした cortical stromal hyperplasia、また間質の軽度の atrophic, fibrotic な変化を程度差こそあれ認め、血管壁硝子様変化を比較的高率に認めた。西村⁵⁰⁾ (1970) は進行性病態なる観点より、atrophic, hypoplasia を同格に位置づけしている。著者らもこれらが終局的には退行変性過程の頂点に立つとする考えには異論はなく、白膜、皮質、間質における組織変化からしても十分に推論可能であるとする。hypoplasia における著者らの分類は Staemmler³⁸⁾ (1964) のそれとは若干のずれを認める。写真 14 に示したごとく、sec. hypoplasia に認められた組織変化では一時期機能を保持した事実が推定される卵胞形態像の存在したこと、および進行性病変における成因論的な背景からも反応パターンが全例低反応、無反応を呈したことは興味ある結果と考える。今回の成績において primary, secondary hypoplasia とは反応パターンより鑑別可能であり、さらに病理組織像との対比により一層明確となり、この点からも著者らの形態分類の意義を再確認した。

PCO におけるクルドスコーピー手技による排卵効果と妊娠移行について

内視鏡手技による排卵効果に関する報告は本邦には現在迄のところ認められない。しかしながら欧米では内視鏡による生検手技が排卵を惹起する現象についての報告は散見され、一部に Thoryer-Rozat⁴⁸⁾ (1964)、Neuwirth²⁹⁾ (1972) が生検操作より、手術操作へ手技を若干拡大し、排卵率の検討を行なっているに過ぎない。著者らも組織学的検索と平行して、内視鏡的排卵効果について各種手技より検討を加え、排卵率を指標とする治療効果の判定の結果、楔状切除優位であることを認め、その一部をすでに報告³²⁾した。対象例中 29 例の PCO 群については、手技面よりの検討で楔状切除 14 例中 12 例 (85.7%)、生検施行例 11 例中 8 例 (72.2%)、incision 施行例においても排卵周期の回復を認め、総計 29 例中 22 例 (75.8%) の排卵周期回復、13 例 (44.8%) の妊娠移行を認めた。これらの値を本邦における諸家の開腹手技

による楔状切除群の成績との比較検討を試みた。

従来開腹手技の対象となつた卵巣形態は gd. III に該当するものであらうと考え、この観点より排卵率について検討した。著者らの成績では gd. III 7 例中 4 例 (57.1%) の排卵率を認め、田中⁴³⁾(1964) 60%, (1970) 56.8%, 宮崎²⁵⁾(1971) 56%, 中村²⁷⁾(1973) 50%, 楠田²⁰⁾(1974) 77.8%との報告に比べ少数例ではあるが、ほぼ類似の結果をえた。stage による排卵率は gd. I, II 群 75%, gd. III 群 57.1%の成績にみるように著者らが病態進行度上 early stage と理解し、形態的にも初期変化群に属する gd. I, II は治療によく反応し、排卵率の高いことが実証された。

今後さらに手技上の検索に加え、内視鏡手技により反応の認められなかつた症例につき開腹手技との比較検討を行なう予定である。排卵効果持続期間および妊娠移行期間についても、PCO の開腹による楔状切除例を対象に、田中⁴³⁾(1964) は 2 カ月以内の排卵周期回復例 15 例中 7 例、3~6 カ月以内 2 例であり、有効例の全例が 6 カ月以内に排卵を認めたと述べ、宮崎²⁵⁾(1971) も 16 例中 9 例が 2 カ月以内に排卵を認め、なおクロミフェン併用により 4 例の排卵周期が回復したと報告している。

著者らはクルドスコピー各手技による排卵効果の持続期間を検討した結果、3 周期以内が 41 例中 11 例、4~6 周期が 6 例、7~11 周期が 6 例であり、効果持続期間について若干の低下を認めた。しかし妊娠移行例の分布をみると、3 周期以内に 19 例中 9 例、4~7 周期以内に 6 例の妊娠を認めたことも考え合せると、治療効果については満足すべき結果を得たと考える。以上の結論より対象とした early stage PCO (gd. I, II) において生検手技、すなわち 0.5~0.8 cm の小切片切除により 10 例中 7 例 (70%) の排卵効果をえた事実は PCO の早期診断、早期治療の重要性を示唆するものと考え。一方従来 PCO に対する楔状切除の奏効機序を Locus minoris の概念で説明するに際し、生検あるいは incision による排卵効果の存在は極めて興味深い現象と考える。

田中⁴³⁾(1964)、中村²⁷⁾(1973) の報告にみられる反応性の低下せる形態群の存在および西村³⁰⁾(1970) の病態の進行性変化、すなわち退行過程にある卵巣の存在、楠田²⁰⁾(1974) の卵巣機能低下の一断面を示すのが PCO であるとする推論、著者の提唱する形態面よりの病態進行度の可能性等、いずれも PCO の動態は静的なものではなく、常に動的であることを示唆するものであらう。この意味からも stage による適切な治療が予後成績を大きく左右すると考えられ、診断および治療が同時に可能な内視鏡の導入が今後大きく評価されるものと確信する。

内視鏡手技による組織切除量と排卵効果については、少くとも gd. I, II を対象とする場合、臨床分類とその形態的進行度との間に有意の相関はなく、したがって採取された組織片よりの情報収集上は切除量の異なることが望まれるにも拘らず、排卵を指標とする治療効果と切除量はそ必らずしも平行しないという成績をえた。そこで著者は小豆大の組織片採取による生検操作、乱切法により排卵を認めた事実を勘案して、切除創よりの排卵現象以外に卵巣の機械的刺激による cyclic center を含めての回復説を仮定し、今後組織切除量と排卵持続期間を検討する予定である。

PCO 以外の卵巣形態群の生検操作による排卵効果および妊娠移行について

PCO 以外の形態で排卵効果を認めた群は表 7 に示した如く、normoplastic 23 例中 8 例 (34.7%) のうち 6 例が妊娠に移行し、その他の形態群 22 例中 cystic および片側性 normoplastic の 6 例 (27.3%) が排卵した。normoplastic 群が生検施行により排卵周期確立の明らかな効果を認めた事実より、逆に臨床的に無排卵症中、normoplastic と判定した卵巣群が内視鏡による楔状切除の効果を期待しうる群であることを強調したい。今回の著者らの成績において、妊娠移行 19 例中 6 例 (31.6%) に normoplastic の卵巣形態群を認め、また排卵効果を認めた群の LH-RH 反応パターンが PCO 反応パターン IV 型に類似した反応を呈したことは興味ある知見であり、予後判定の一指標として注目したい。

手技上の 2, 3 の問題点

内視鏡手術手技において一番の問題点はその止血処置であらう。開腹手技と異なり、この点に一抹の不安を認めざるをえない。止血法に関しては内視鏡領域においては電気メスによる方法が主なるものであり、手術に際しても出血については最大の注意を払うべきである。しかし排卵効果を目的とした場合、著者らの経験では電気メスによる手術手技はその創面における壊死などの組織変化のためか、手技的検討の段階において、排卵率の低下の傾向が認められた。従つて楔状切除および生検では電気メスによる止血凝固法は一切使用していない。このため切除面積が最大である楔状切除後の出血が特に問題となるが、著者らは同手技施行後、特別な止血処置は行なわず、そのまま放置する方法をとつてきた。しかし現在迄、卵巣創面よりの出血による合併症の経験は 1 例も認めていない。また、6 カ月後の再検査にて術後創面を確認しえた 2 例では、癒痕、周囲癒着等の変化は認められなかつた。切創部位はクルドスコピーの場合、卵巣は後面からの観察となり、骨盤壁側、および卵巣門部は血管分布の豊富な部位であり、したがって手術操作に際して

は卵巣の子宮側部分、卵巣遊離縁側を対象とするように心掛るべきである。これらの点に注意すれば、楔状切除に際し、かなり広範囲の組織切除にも拘らずその為に術後出血増加の危険はない。また手術手技施行に際しては麻酔管理が大きな weight を占めることは開腹手技と何ら変りはない。

結 論

卵巣の内視鏡的観察によりその大きさ、形状、表面性状から内視鏡的形態分類案を設定した。

内視鏡による卵巣形態の分類

- a) normoplastic
- b) PCO
- c) cystic
- d) atrophic
- e) hypoplasia { primary
secondary
- f) dysgenesis

その形態的特徴より排卵障害部位が卵巣に起因すると考えられる群 PCO, atrophic, hypoplasia, dysgenesis について、その内分泌動態を主に合成 LH-RH 反応パターンより、又生検による病理組織学的に検討を加え下記の如き結果をえた。

I. PCO について

1) PCO については卵巣を中心とした内視鏡所見および生検による病理組織学的検索より、病態の進行度を加味して I ~ III 度に分類した。

2) LH-RH 反応パターンは良好反応または過剰反応を呈し、LH 放出持続および FSH 正常レベルが特徴的であり、類型別に定型的過剰反応型、過剰反応型、良好反応型、過剰反応型亜型の 4 型に分類した。

3) PCO の病理組織像において、白膜の肥厚、皮質の線維化、theca cell の増殖、lutein 化の増強傾向が認められた。

II. その他の形態群について

1) 内視鏡的形態分類 a) atrophic b) hypoplasia : primary, secondary c) dysgenesis の各型が認められた。

2) LH-RH 反応パターンについて、a) LH, FSH 前値高く、LH-RH 負荷後、LH, FSH の放出持続する過剰反応を呈した群に dysgenesis, primary hypoplasia を認めた。b) 低反応、無反応群に secondary hypoplasia の存在を認めた。c) LH に関しては PCO に相似せる持続放出型で、FSH は正常レベルより高値分布をみる反応型に atrophic type の存在を認めた。

3) 病理組織学的検索。白膜肥厚は secondary hypoplasia, dysgenesis に、皮質の線維化は primary,

secondary hypoplasia, dysgenesis に認め、卵巣は dysgenesis と primary hypoplasia には全く認めず、間質の血管硝子様変性および cortical stromal hyperplasia を atrophic type に特徴的に認めた。

III. クルドスコーピー手技による排卵効果

1) PCO について排卵周期回復 29 例中 22 例 (75.8%)、妊娠移行 29 例中 13 例 (44.8%) であり、normoplastic 23 例中 8 例 (34.7%) 妊娠移行例 23 例中 6 例 (26.0%) であつた。

2) PCO ならびに normoplastic type では内視鏡的手術操作による排卵効果の有用性を確認した。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜わつた恩師林基之教授に深甚の謝意を表すとともに、直接の御指導、御鞭撻を承つた平川舜博士、病理組織学的御指導を戴いた第 1 病理秋間道男講師、ご助言を戴いた本学第 1 解剖加藤守男教授、第 1 内科入江実教授、教室員各位に感謝致します。尚本研究は柴田直秀内視鏡研究室々長との共同研究の一部であり、研究途上での御指導並びに、御尽力に深く感謝致します。本研究の要旨は第 17, 18, 19, 不妊学会総会及び、1st International Congress of Gynecological Laparoscopists (ニューオーリンズ, 1973) に発表した。

文 献

- 1) 青野敏博：排卵障害の病態に関する内分泌学的研究、第 2 報ゴナドトロピン負荷試験と排卵誘発について、日産婦誌、18 : 517, 1966.
- 2) 青野敏博、南川淳之祐、河村憲一、三宅侃、衣笠隆之、正田常雄、宮崎正敏、寺川直樹、市位光、深田信之、辛川武久、佐久本哲郎、河野正規、谷沢修、松本圭史：排卵と FSH 及び LH の関係、ヒトの正常排卵機構と排卵障害の病態に於ける FSH, LH の意義、日産婦誌、25 : 945, 1973.
- 3) 青野敏博、正田常雄、三宅侃、衣笠隆之、塩路武徳、倉智敬一：排卵障害、ホと臨床、増刊号、22 : 153, 1974.
- 4) Baba, Y., Matsuo, H. and Schally, A.V. : Structure of the porcine LH and FSH-releasing hormone. II. Confirmation of the proposed structure by conventional sequential analyses, Biochem. Biophys. Res. Commun., 44 : 459, 1971.
- 5) Bigelow, B. : Comparison of ovarian and endometrial morphology spanning the menopause. Obst. Gynec. 11 : 487, 1958.
- 6) Black, W. P. and Govan, A. D. T. : Laparoscopy and ovarian biopsy for the assessment of secondary amenorrhea, Am. J. Obstet. Gynec., 15 : 739, 1972.
- 7) Decker, A. : Culdoscopy, 153, Davis, 1967.

- 8) 林基之: カルドスコピー (Culdoscopy), 産婦の世界, 6: 56, 1954.
- 9) 林基之, 木下佐, 相曾洋子, 田山二郎: Culdoscopy 815例の検討, 産婦の世界, 13: 773, 1961.
- 10) 林基之, 柴田直秀, 西田修二: Culdoscopic microsurgery, 臨床科学, 9: 449, 1973.
- 11) 林基之, 西田修二, 柴田直秀, 平川舜: 多嚢胞性卵巣の内視鏡所見, ホと臨床, 22: 797, 1974.
- 12) 飯塚理八, 中村幸雄, 清水謙一, 黒川博厚, 川村尚道: 多嚢胞性卵巣—主としてゴナドトロピン動態を中心として—, ホと臨床, 22: 803, 1974.
- 13) 神戸川明: 尿中 Estrogen の化学的測定に関する基礎的研究, 日内分泌誌, 37: 807, 1961.
- 14) Kupperman, H. S., Lefkovic, S. C.: Progesterone in problems of sterility diagnostic and therapeutic use, Fertil. Steril., 8: 131, 1957.
- 15) 倉智敬一, 青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 衣笠隆之, 三宅侃: 正常月経周期婦人および排卵障害婦人における LH-RH 負荷試験, ホと臨床, 21: 913, 1973.
- 16) 倉智敬一, 宮崎正敏: 多嚢胞性卵巣の病態と診断基準, ホに臨床, 22: 791, 1974.
- 17) 倉智敬一: 多嚢胞卵巣症候群, ホと臨床, 増刊号, 22: 165, 1974.
- 18) 中村正彦, 楠田雅彦, 熊本照史, 尾上敏一, 倉野彰比古, 永田行博, 滝一郎: 排卵障害症の病態生理に関する研究, 第25回日産婦総会講演要旨, 1973.
- 19) 楠田雅彦, 永田行博, 中村正彦, 尾上敏一: 正常性周期婦人における下垂体性ゴナドトロピン放出予備能: LH-Releasing Hormone への反応, 日産婦誌, 26: 975, 1974.
- 20) 楠田雅彦: 月経異常を伴う症候群—特に多嚢胞卵巣症候群について—, 産婦実録, 23: 275, 1974.
- 21) 松本清一: 月経異常に関する研究, 第14回日産婦総会宿題報告要旨, 1962.
- 22) Matuo, H., Arimura, A., Nair, R. M. G. and Schally, A. V.: Synthesis of the porcine LH-and FSH-releasing hormone by the solid-phase method, Biochem. Biophys. Res. Commun., 45: 822, 1971.
- 23) Matuo, H., Baba, Y., Nair, R. M. G., Arimura, A. and Schally, A. V.: Structure of the porcine LH-and FSH-releasing hormone. I. The proposed aminoacid sequence, Biochem. Biophys. Res. Commun., 43: 1334, 1971.
- 24) Mintz, M. et Brux, J.: La biopsie per-coelioscopique de l'ovaire dans les aménorrhées, spanioménorrhées et troubles ovulatoires, Etude critique de ses indications en fonction des suites proches et lointaines de 157 cas, C. R. Soc. Franc. Gyn., 41: 609, 1971.
- 25) 宮崎正敏: 多嚢胞性卵巣の臨床内分泌学的研究, 日産婦誌, 23, 963, 1971.
- 26) 三宅侃, 青野敏博, 衣笠隆之, 南川淳之祐, 河村憲一, 宮崎正敏, 谷沢修, 倉智敬一: Premarin の静脈内投与試験法による LH の変動, 日産婦誌, 26: 209, 1974.
- 27) 中村幸雄, 清水謙一, 黒川博厚, 齊藤薫, 小林俊文, 飯塚理八: Clomiphene 無効なる多嚢胞性卵巣 (PCO) 症例における LH-RH test の意義とその治療, 産婦の世界, 25: 1095, 1973.
- 28) 仲野良介: 卵巣の機能とゴナドトロピン, 第46回日内分泌総会シンポジウム講演要旨, 1973.
- 29) Neuwirth, R. S.: A method of bilateral ovarian biopsy at laparoscopy in infertility and chronic anovulation, Fertil. Steril., 23: 361, 1972.
- 30) 西村敏雄, 森崇英, 本橋亨, 北川道夫, 麻生武志: 無排卵症卵巣の形態分類に関する臨床内分泌学的研究, 日内分泌誌, 46: 79, 1970.
- 31) 西田修二, 林基之, 野口昭二, 平川舜, 中村博, 林晴男, 長岡貞雄, 黒沢忠彦: 多嚢胞卵巣の内分泌動態と内視鏡所見, 第18回日不妊総会講演要旨, 1973.
- 32) 西田修二, 林基之, 柴田直秀, 平川舜: 内視鏡手技による排卵効果, 第19回日不妊総会講演要旨, 1974.
- 33) Nishida, S., Hayashi, M., Shibata, N. and Nagaoka, S.: The relationship between the culdoscopic findings and the LH-RH test in polycystic ovaries, Gynecological Laparoscopy: 459, Symposia Specialists, 1974.
- 34) Schrank, P.: Über einen in der Allgemeinpraxis anwendbaren Amenorrhöetest, Zbl. Gynäk., 74: 1569, 1952.
- 35) Schally, A. V., Arimura, A., Baba, Y., Nair, R. M. G., Matsu, H., Redding, T. W., Debeljuk, L. and White, W. F.: Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone, Biochem. Biophys. Res. Commun., 43: 393, 1971.
- 36) Sharf, M., Israeli, I. and Graff, G.: The value of ovarian biopsy in the diagnosis and treatment of amenorrhea-related sterility, Obstet. Gynec., 39: 89, 1972.
- 37) Slotnick, E. A. and Goldfarb, A. F.: Unilateral streaked ovary syndrome, Obstet. Gynec., 39: 269, 1972.
- 38) Staemmler, H. J.: Die gestörte regelung der Ovarialfunktion Physiologie, experiment und Klinik, 259, Sprenger Verlag, Berlin, 1964.
- 39) Starup, J. and Sele, V.: Premature ovarian failure Acta. Obstet. Gynec. Scand., 52: 259, 1973.
- 40) Stein, I. F. and Leventhal, M. L.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, Am. J. Obstet. Gynec., 29: 181,

- 1935.
- 41) Steele, S. J., Beilby, J. O. W. and Papadaki, L.: Visualization and biopsy of the ovary in the investigation of amenorrhea, *Obstet. Gynec.*, 36: 899, 1970.
- 42) Sykes, D. W. and Ginsburg, J.: The use of laparoscopic ovarian biopsy to assess gonadal function, *Am. J. Obstet. Gynec.* 112: 408, 1972.
- 43) 田中良憲: 楔形切除術, *産婦の世界*, 16: 384, 1964.
- 44) 田中良憲: 人卵巣の形態と機能—無排卵性卵巣208例の内視鏡による形態的分類と治療に対する反応—, *産婦治療*, 24: 357, 1970.
- 45) 田中良憲: Polycystic ovary に関する病理組織学的研究—特に cirrhotico-cystic ovary との対比に於いて—, *日産婦学会中国四国地方会誌*, 119: 1, 1970.
- 46) Taymor, M. and Ruthbarnards, B. S.: Luteinizing hormone excretion in the polycystic ovary syndrome, *Fertil. Steril.*, 13: 501, 1962.
- 47) Tescher, M., Chassagnard, N. et Boury-Heyler, C.: Intérêt thérapeutique des biopsies d'ovaire Dans les stérilités par anovulation, *C. R. Soc. Franc. Gyn.*, 42: 327, 1974.
- 48) Thoyer-Rozat et M^{me} C. Gloup.: Résultats opératoires dans les anovulations. Place de labiopsie ovarienne, *Bull. Fed. Soc. Gyn. et Obst.*, 16: 13, 1964.
- 49) Zárate, A., Karchmer, S., Gómez, E. and Castelazo-Ayala, L.: Premature menopause, a clinical, histologic, and cytogenetic study, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 106: 110, 1970.

The morphological classification of the ovaries and ovulation-effects by culdoscopic technique, especially in polycystic ovaries

Shuji Nishida

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Toho University
(Director: Prof. M. Hayashi)

To examine the ovarian causes of ovulatory disorders, ovarian gross appearance was correlated with biopsy data and endocrinological status, especially of LH-RH response patterns.

Culdoscopy, by which biopsy specimen was corected, was undertaken to clarify the relationship between ovarian function and gross appearance.

Culdoscopic application for surgical induction of ovulation was also discussed. Ovaries were

classified as follows according to surface appearance and size.

- a) normoplastic
- b) cystic
- c) PCO
- d) atrophic
- e) hypoplasia < primary
secondary
- f) dysgenesis

I) Polycystic ovary (PCO)

1) PCO was subdivided into three grades from gross observation of follicular cysts consistent with pathological changes.

In patients with PCO, LH-discharge remained high, FSH level normal and response to LH-RH was relatively hyper-reactive and hyper-reactive, being classified according to response pattern;

Type I, stimulated level sustained high.

Type II, sharp response to LH-RH followed by rapid decline.

Type III, increased level remained longer.

Type IV, stimulated level increased dysrrhythmically.

The base line of LH levels were variable in any types.

2) Pathological findings in PCO

The thickening of the tunica albuginea and marked cortical stromal fibrosis and the theca hyperplasia were developed, luteinization was eminent in number. The pathological changes were compatible with the grades mentioned above in severity.

Associating the culdoscopic findings with histopathology, it was possible to detect a early stage PCO.

The morphological classification of other ovaries excluded from PCO during culdосcopy

- a) atrophic
- b) hypoplasia < primary
secondary
- c) dysgenesis

3) LH-RH response pattern in the cases other than PCO.

a) In patients with dysgenesis or primary hypoplasia, the base line level of LH and FSH were higher than in normal follicular phase and high level LH and FSH induced by LH-RH stimulation remained higher than those of other disorders.

b) Secondary hypoplasia of ovary was compatible with either low-poor or non-reactive pattern.

c) The patients with atrophic ovaries showed the LH-RH response pattern similar to those of PCO.

4) Pathology in dysgenesis and hypoplasia

The thickening of the tunica albuginea was

noted in secondary hypoplasia and dysgenesis.

The cortical stromal fibrosis occurred in primary and secondary hypoplasia as well as in dysgenesis.

Follicles were absent dysgenesis and primary hypoplasia.

Both stromal vascular changes and hyperplasia in cortex and stroma characterized atrophic type of ovary.

II) Induction of ovulation by culdoscopic technique.

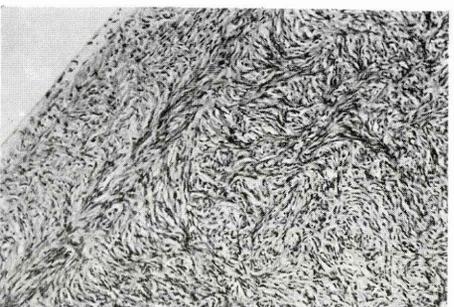
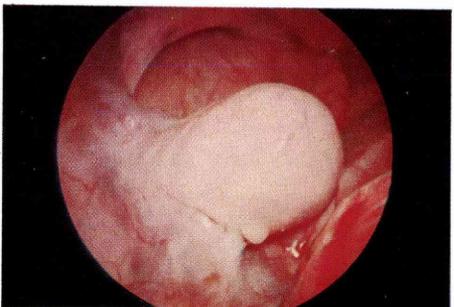
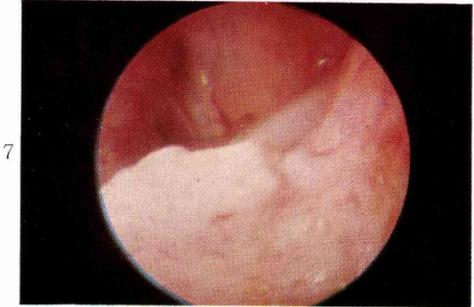
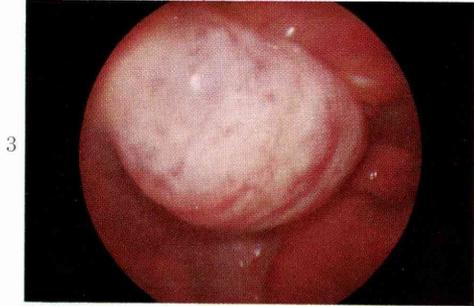
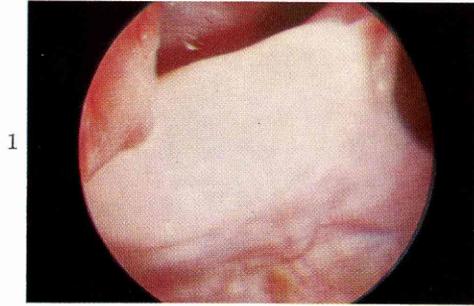
Among three instrumentations, namely, simple punch biopsy, multiple incision by Wolf endoscopic scissors, and wedge-sharp resection, and the last one was most effective for induction of

ovulation, and most useful in treating the patients-diagnosed as ovulatory disorders.

22 out of 29 patients with PCO were highly responsive to wedge-sharp resection and returned to ovulatory cycle, 13 of whom became pregnant. Of 23 patients with normoplastic type, eight patients returned to regular cycle, and six became pregnant.

The culdoscopic procedure reported here was very useful in diagnosis as well as in treatment of ovarian disorder, causing no surgical insult in particular. From the above results, the culdoscopic manipulation has been found highly effective and practical for an ovulatory patients with polycystic or normoplastic ovaries.

- | | | | | | |
|-------|---|------|----------------------|------|----------------|
| 写真 1 | normoplastic | 写真 2 | PCO (grade I) | 写真 3 | PCO (grade II) |
| 写真 4 | PCO (grade III) | 写真 5 | cystic | 写真 6 | atrophic |
| 写真 7 | primary hypoplasia | 写真 8 | secondary hypoplasia | 写真 9 | dysgenesis |
| 写真 10 | dysgenesis に認められた組織像であり、白膜は肥厚し、間質細胞はうずまき様に配列し、hyperplastic な傾向を示す。follicle の存在全く認められない。H-E ×100 | | | | |



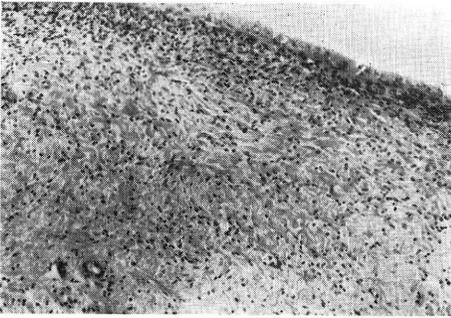


写真11 primary hypoplasia に認められた組織像であり皮質には彌漫性に膠原線維の増生があり、間質細胞は少なく卵胞要素は全く認められない。H-E×100

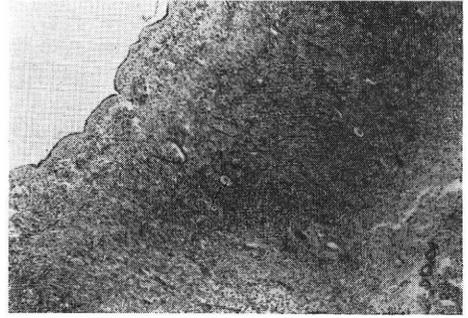


写真12 atrophic に認められた組織像であり白膜は波状を呈し、皮質は巣状に cortical stromal hypoplasia を認め primordial follicle の散在性の分布をみる。H-E×40

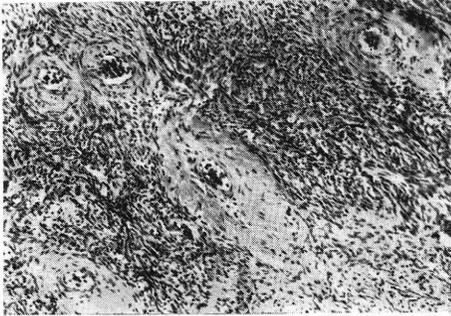


写真13、写真12 に認められた血管壁の硝子様変性 H-E×100

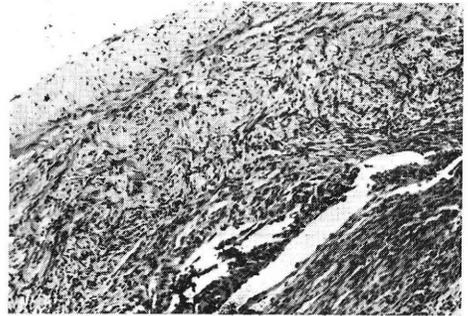


写真14 secondary hypoplasia に認められた組織像であり白膜の線維化及び、皮質の線維性萎縮と破壊された閉鎖卵胞を認める。H-E×100

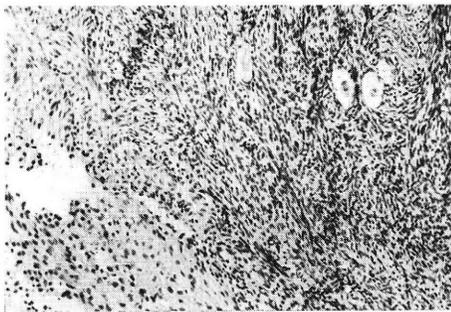


写真15 PCO (grade I) にみられた卵胞嚢胞像。H-E×100

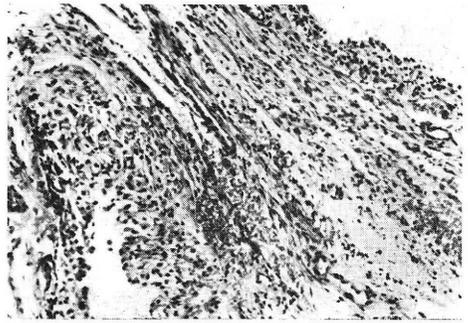
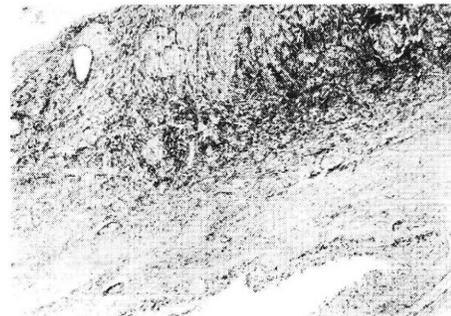
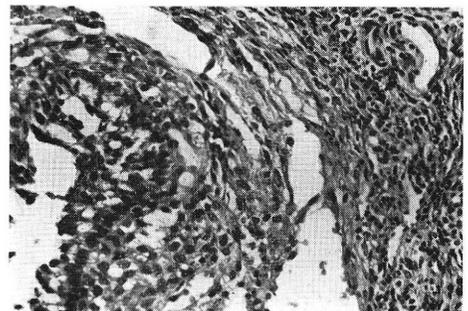


写真16 PCO (grade II) に認められた卵胞嚢胞像であり theca cell の増生が認められる。



×40

写真 17, 18 PCO (grade III) の組織像であり皮質の部分的な線維化との theca cell の増生と、lutein 化の傾向が認められた



×200

家兎卵胞のゴナドトロピンの反応態度に ついての組織学的観察

Histological Observation on the Reaction of the Folliculi of Rabbits to Gonadotropin

東京慈恵会医科大学産婦人科

美馬 博史

Hirofumi MIMA

Department of Obstetrics-Gynecology, The Jikei University
School of Medicine, Tokyo.

近年、ゴナドトロピン (G) による排卵、過排卵の研究については、多方面にわたり数多くの業績が認められているが、その詳細については更に検討を要する点があると考えられる。特に発育成熟過程における卵胞が、投与されたGにいかなる組織反応を示すかについては、殆んど検討されていない。よつて著者はこの点につき、投与単位を異にする3群のG反応卵胞の組織学的観察を行なった。

成績の要約：発育段階 (I～III型) 卵胞においては明らかな組織変化は認め難く、成熟 (IV～VI型) 卵胞においては投与処置をうけた段階でその殆んどが閉鎖卵胞、嚢状卵胞、出血卵胞、類黄体血胞等の各種の変性卵胞を来し、更に間質においては、リンパ管様管腔の拡大充血、間質腺細胞の肥大等の異常所見を認め、この事実は各卵胞の発育がG支配下においてきわめて鋭敏な反応を呈することを示している。G使用に際しその適性と量をいかに選定するかが、今後の課題と考えられる。

I. 緒言

排卵については従来より種々の薬剤が用いられ、ましてここ数年はクロミフェン、HMG等の出現により、一層注目をあびると共にその排卵成績の向上が追求されてきた感がある。しかしながら最近これらの排卵誘発に関してはその排卵成績のみでなく、その際の卵巣の形態、排卵された卵子の追求等をめぐり内分泌面だけではなく、病理形態学、遺伝学、発生学等多方面から検討されるに至ってきた。

さて、ゴナドトロピンによる排卵、過排卵についても多くの業績が認められ、教室平野¹⁾(1973)は特にゴナドトロピン過剰投与による過排卵及び反復過排卵において、正常卵胞動態に著しい変動の生ずることを報告している。かかる卵胞動態の変動は勿論ゴナドトロピンの作用が、排卵待期卵胞のみならず、更に幼若型の卵胞にもおよびためと考えられる。しかるに従来のかかる研究は

排卵のみを対象としたものが多く、各発育段階における卵胞のゴナドトロピン感受性に対しては殆んど追求されていない。

かかる観点より著者は低単位ゴナドトロピン投与における各卵胞型及び間質の変化を組織学的に詳細に観察すると共に無処置群並びに高単位ゴナドトロピン投与群と比較検討を試み、いささかの知見を得たので報告する。

II. 検索方法と検査法

A) 検索方法

使用家兎は幼若家兎生後20日より成熟家兎250日まで(体重600～3000g)の日本白色種処女家兎を使用し、各々可及的一定条件のもとに完全隔離にて飼育した。

また使用薬剤はPMS(セロトロピン、帝国臓器)並びにHCG(持田製薬)を使用した。

低単位ゴナドトロピンの皮下注射及び静脈注射における投与方法は図1に示す如くであるが、その各々の詳細

表 3

卵胞型	注射後日数										
	1日	2日	3日	4日	5日	6日					
	単位	↑				↑ (PMS (20IU.×5) HCG (25IU.))		↑ (PMS (20IU.×5) HCG (50IU.))			
						A	B	A	B		
卵胞の種類	I	#	#	+	+	#	#	+	#	+	
	II	#	#	#	#	#	+	#	+		
	III	+	+	#	#	+	#	+	+	+	
	IV	+	#	+	+	+	#	+	+	+	
	V	+	#	+	+	+	#	+	+	+	
	VI	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	VII	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

表 4

組織所見	注射後日数									
	1日	2日	3日	4日	5日	6日				
	単位	↑				↑ (PMS (20IU.×5) HCG (25IU.))		↑ (PMS (20IU.×5) HCG (50IU.))		
						A	B	A	B	
閉鎖卵胞	+	+	#	#	#	#	#	#	#	#
囊状卵胞	-	+	#	#	#	+	+	#	#	-
類黄体細胞	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
リンパ管様管腔拡大	-	+	-	-	#	+	-	+	-	-
充血	-	-	-	-	-	+	+	#	#	-
浮腫	-	-	-	-	-	+	-	#	#	-
出血卵胞	-	-	-	-	-	#	-	-	-	-
類黄体血胞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
黄体形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間質腺細胞肥大	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-

腺細胞の肥大が見られる。

PMS 20単位投与群においては、2日目でIV型、V型卵胞の増加を認め、3日目以後ではIII型卵胞の発現が増量し、HCG 50単位投与後に排卵後と思われるVII型卵胞の出現を見た(表3)。特にこの投与群では、囊状卵胞の発現と間質において充血、浮腫等の著明な変化が認められた(表4)。

PMS 30単位投与群では、表5の如く、IV型、V型の発現が4日目より著しく、HCG 50単位投与では相対的に各卵胞型の退行変性を認め、変性卵胞並びに間質における所見(表6)はPMS 20単位投与群に対し、囊状卵胞の増加を見るが、HCG 25単位投与後出血卵胞が出現し、間質内ではリンパ管様管腔の拡大が著明である。

(2) 静脈注射群

投与方法

上述の方法と同じく、PMS を3群に分け耳静脈より注射にて与えた。

卵巢所見

処置を受けた卵巢の肉眼的所見は、写真1に示す如くである。上段は無処置群、中段はG静注群、下段は高単位G投与群であり、明らかに卵巢の大きさの違いが認められる。その組織所見としてはPMS 10単位投与では

表 5

卵胞型	注射後日数										
	1日	2日	3日	4日	5日	6日					
	単位	↑				↑ (PMS (30IU.×5) HCG (25IU.))		↑ (PMS (30IU.×5) HCG (50IU.))			
						A	B	A	B		
卵胞の種類	I	+	+	+	#	#	+	+	#	#	
	II	#	#	+	+	+	+	+	+	+	
	III	+	+	+	+	+	-	+	+	+	
	IV	+	+	+	#	+	#	#	+	+	
	V	+	+	+	#	+	#	#	+	+	
	VI	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	VII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 6

組織所見	注射後日数									
	1日	2日	3日	4日	5日	6日				
	単位	↑				↑ (PMS (30IU.×5) HCG (25IU.))		↑ (PMS (30IU.×5) HCG (50IU.))		
						A	B	A	B	
閉鎖卵胞	+	+	#	#	#	#	#	#	#	#
囊状卵胞	-	-	#	+	#	+	#	+	+	+
類黄体細胞	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
リンパ管様管腔拡大	-	+	+	+	#	+	+	-	-	-
充血	-	+	+	+	#	+	+	-	-	-
浮腫	-	-	-	-	-	+	-	#	#	-
出血卵胞	-	-	-	-	-	+	#	-	-	-
類黄体血胞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
黄体形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間質腺細胞肥大	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-

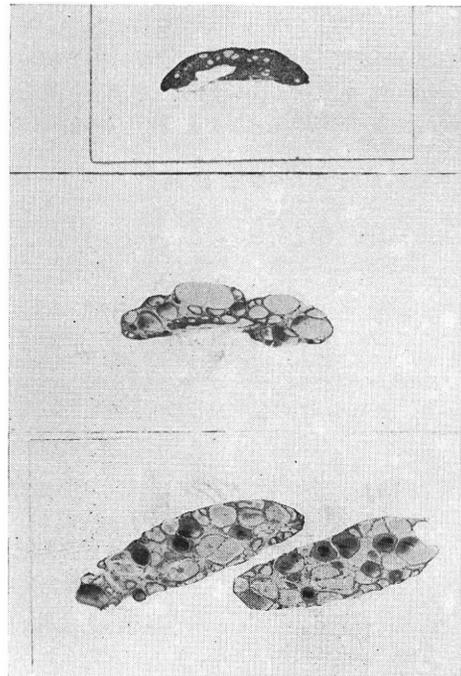


写真 1

表 7

卵 胞 の 種 類	注射後 日数 単位	無 処 置 群	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日			
			↑ ↑ ↑ ↑ ↑ PMS (10 I.U.)					{PMS (10 I.U.×5) {HCG (25 I.U.) A B		PMS (10 I.U.×5) HCG (50 I.U.) A B	
I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
VI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 8

組 織 所 見	注射後 日数 単位	無 処 置 群	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日			
			↑ ↑ ↑ ↑ ↑ PMS (10 I.U.)					{PMS (10 I.U.×5) {HCG (25 I.U.) A B		PMS (10 I.U.×5) HCG (50 I.U.) A B	
閉鎖卵胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
囊状卵胞	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
類黄体細胞	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
リンパ管様管腔拡大	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+
充血	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
浮腫	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
出血卵胞	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
類黄体血胞	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
黄体形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間質腺細胞肥大	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

表 9

卵 胞 の 種 類	注射後 日数 単位	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日			
		↑ ↑ ↑ ↑ ↑ PMS (20 I.U.)					{PMS (20 I.U.×5) {HCG (25 I.U.) A B		PMS (20 I.U.×5) HCG (50 I.U.) A B	
I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
VI	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
VII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 7 の示す如く各種卵胞型の発現は均一に認められる。変性卵胞所見 (表 8) は PMS 5 日間、並びに HCG 50 単位静注後に囊状卵胞及び類黄体化血胞の増加を認め、間質においては HCG 50 単位投与後リンパ管様管腔の拡大、浮腫、及び間質腺細胞の肥大を認めた。

PMS 20 単位投与群では PMS 3 日目で III 型卵胞の増

加を認めるが、HCG 25 単位、並びに 50 単位静注群では IV 型及び V 型の発現を認めない (表 9)。PMS 5 日間、並びに HCG 50 単位静注後において囊状卵胞、出血卵胞、類黄体血胞等の変性卵胞の増加を見る (表 10)。間質においても表 10 が示すが如く、HCG 25 単位、50 単位静注後にリンパ管様管腔の拡大、充血、浮腫、間質腺細胞

表 10

組織所見	注射後日数	1日	2日	3日	4日	5日	6日			
	単位	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ PMS (20 I.U.)					↑ {PMS (20 I.U. × 5) {HCG (25 I.U.)		↑ {PMS (20 I.U. × 5) {HCG (50 I.U.)	
		A	B	A	B					
閉鎖卵胞		+	+	+	+	+	+	+	+	+
囊状卵胞		+	+	++	++	+++	+	+	+++	+++
類黄体細胞		-	-	-	-	-	-	-	+	+
リンパ管様管腔拡大		-	-	-	+	+	++	-	+++	+
充血		-	-	-	-	+	+	+	++	-
浮腫		-	-	-	-	+	+	-	++	+
出血卵胞		-	-	-	-	-	-	-	++	+
類黄体血胞		-	-	-	-	-	-	-	++	-
黄体形成		-	-	-	-	-	-	-	-	-
間質腺細胞肥大		-	-	-	-	-	+	-	+	+

表 11

卵胞の種類	I	II	III	IV	V	VI	VII	注射後日数	1日	2日	3日	4日	5日	6日			
								単位	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ PMS (30 I.U.)					↑ {PMS (30 I.U. × 5) {HCG (25 I.U.)		↑ {PMS (30 I.U. × 5) {HCG (50 I.U.)	
									A	B	A	B					
									+	+	+	+	+	+	+	+	+
									+	+	+	+	+	+	+	+	+
									+	+	-	+	+	+	+	+	+
									+	-	-	-	+	+	+	-	-
									-	-	-	-	-	-	-	-	-
									-	-	-	-	-	-	-	-	-
									-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 12

組織所見	注射後日数	1日	2日	3日	4日	5日	6日			
	単位	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ PMS (30 I.U.)					↑ {PMS (30 I.U. × 5) {HCG (25 I.U.)		↑ {PMS (30 I.U. × 30) {HCG (50 I.U.)	
		A	B	A	B					
閉鎖卵胞		+	+	+	+	+	+	-	-	+
囊状卵胞		+	+	++	++	+	+++	+++	+	++
類黄体細胞		-	+	+	+	+	-	-	+	+
リンパ管様管腔拡大		-	+	+	+	+	++	++	+	++
充血		-	+	+	++	++	+	++	+	++
浮腫		-	-	+	++	+~++	+~++	+	-	+
出血卵胞		-	-	+	++	+++	+	+	+++	+
類黄体血胞		-	-	-	+	+	-	-	+	+
黄体形成		-	-	-	-	-	-	-	-	-
間質腺細胞肥大		-	-	-	+	+	+	+	++	+

の肥大等を呈している。

PMS 30単位投与群では、皮下注射群に比し、各種发育卵胞群の発現は減少している(表11)。閉鎖卵胞は皮下

注射群に比較すると著明に現われ、HCG 25単位、及び50単位静注後では逆に消失しており(表12)、特に PMS 5日間、及び HCG 投与群では、囊状卵胞、並びに出

表 13 幼若家兎卵巣における卵胞動態

生 後 種類	1 ヵ月 (日令 20, 30日)		2 ヵ月 (日令 40, 60日)		3 ヵ月		4 ヵ月		5 ヵ月		6 ヵ月	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
卵胞型												
I	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
II	卅	卅	卅	+	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅
III	+	+	+	+	+	+	卅	+	+	+	+	+
IV	±	±	+	+	+	+	+	卅	+	+	+	+
V	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
VI	-	-	-	±	±	±	+	±	+	+	+	+

A: 無処置群 B: 処置群

表 14 幼若家兎卵巣における高単位ゴナドトロピン処置に対する反応

生 後 種類	1 ヵ月 (日令 20, 30日)		2 ヵ月 (日令 40, 60日)		3 ヵ月		4 ヵ月		5 ヵ月		6 ヵ月	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
組織所見												
類黄体化血胞	-	-	-	+	-	+	-	卅	-	卅	-	±
出血卵胞	-	-	-	+	-	卅	-	卅	-	卅	-	+
囊状卵胞	-	-	-	+	-	+	±	+	±	卅	±	卅
黄体形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-
類黄体細胞	-	-	±	+	+	+	-	+	+	+	+	卅
リンパ管 様管腔拡大	-	-	-	卅	-	卅	-	卅	-	卅	-	卅
充 血	-	-	-	卅	-	卅	-	卅	-	卅	-	卅
閉鎖卵胞	-	-	±	+	+	+	卅	+	卅	+	卅	卅

A: 無処置群 B: 処置群

血卵胞が著明に認められる。間質においても、PMS 20 単位投与群と同じく、リンパ管様管腔の拡大、充血、浮腫、間質腺細胞の肥大等が見られた。

B. 高単位投与群

投与方法

この群においては、前 2 者と異り、幼若家兎から成熟家兎 (日令20日, 30日, 40日, 60日, 90日, 120日, 150日, 180日) に至るまでを対象に、PMS 40単位 5 日間静注後、6 日目に HCG 50単位を静注し、12時間後の卵巣を摘出検索した。

卵巣所見

卵胞の 6 型迄の型分類を中心に観察すると、表13の如くであるが、排卵期待卵胞即ち V, VI型が完全に出現しているのは日令120日以後である。しかしながら V 型のみは日令60日より発生を見た。又卵巣全体、即ち PMS, HCG 処理による卵胞及び間質の反応態度を要約すると、表14の如くなる。日令20日, 30日, 40日の幼若群においては全く反応を認められず、日令60日の群より、その各種所見が認められ、90日にて出血卵胞及び囊状卵胞等も著明になり始め、日令120日以後完全に各種所見が

そろうと思われる。

1) 日令20日, 30日, 40日

無処置群: 3 群共に卵胞型としては I ~ III 型迄であり、IV型即ち卵胞腔を生じているのは稀である。

処置群: 3 群で処置したのものにおいては、卵胞動態、間質共に殆んど変化は認められないが、卵胞の顆粒膜細胞に囲まれた内部が、対照群に比して Clear な感が認められる。卵胞自体の発育、又は変性は全く認められない。

2) 日令60日

無処置群: 卵胞動態としては V 型迄まで発生、即ちほぼ円形の卵胞にて、卵胞腔が存在し、IV型よりも卵丘における顆粒膜の増大が著明となる。しかしながら VI型はまだ出現していない。

処置群: 卵胞動態としては V 型迄が殆んどであるが、無処置群に比し VI 型の認められるものも稀にある。しかしながら、卵胞における変化は種々発現し、表14の如く、類黄体血胞、出血卵胞囊状卵胞、閉鎖卵胞等の変化が認められ、又間質においてもリンパ管様管腔の拡大、充血を認めた。

3) 日令90日

無処置群：日令60日に比してさほど差は認められずV型までが殆んどで、VI型が一部認められるものが存在した。

処置群：処置群においてもほぼ日令60日と同様であるが、やや出血卵胞の著明発現を見ている。尚日令60日、90日双方とも処置群において真の黄体形成は認められなかった。

4) 日令120日

無処置群：この日令120日群から成熟卵巣とほぼ同じ組織所見を示している。即ち卵巣重量からも、体積からも成熟家兔におけるものにはほぼ近い結果を得、また組織所見においても、顆粒膜細胞に囲まれたのみのI型から、卵胞及び卵胞腔の非常に大きくなったVI型迄全ての卵胞型が認められ、又排卵時期卵胞が完全に出現する。一方、日令90日までとは異なり、閉鎖におちいつている卵胞がかなり多く認められる。

処置群：処置したものにおいても、当然の事ながらI～VI型迄認められるが、出血卵胞、類黄体血胞、囊状卵胞等が発生し、尚かつそれらの卵胞が拡大して存在する為に、正常の發育過程を保っている卵胞は辺縁に、又は変性卵胞間の空隙に存在している。PMS・HCGにより生じた出血卵胞、類黄体血胞等は著明に認められるが、囊状卵胞の発生は日令150日以後に比してはやや少ない。間質においてはリンパ管様管腔の拡大は著明であり、血管の充血も認められた。しかしながら、この日令においても真黄体は認められず、従つて排卵はなかつたものと考えられる。

5) 日令150日、日令180日

無処置群：卵胞動態としては双方ともI～VI型迄認められるが、一方閉鎖卵胞が日令90日までに比して多く認められる。

処置群：類黄体血胞、出血卵胞等がより著明に発現、又囊状卵胞は特に日令150日以後に多くの発生を見た。又その他各種変化も表14の如く著明な発現を見た。

C. 小括

上記の低単位ゴナドトロピン皮下注射群、低単位ゴナドトロピン静注群、高単位ゴナドトロピン静注群の比較検討を試みると、写真1の如く、肉眼的にも明らかな卵巣の肥大、囊状卵胞、出血卵胞等の変化が認められる。

組織学的に低単位ゴナドトロピン皮下注射群と静注群を比較すると表15～17の如く、まず第一に各種發育卵胞の発現の増加は皮下注射群において特に認められるが、静注群においては殆んど平均的な発現を示している。又間質においては皮下注射群に比し、リンパ管様管腔の拡

大、充血、浮腫が著明であり(表18～20)、高単位ゴナドトロピン静注群程の変化はないにしても、どちらかというが高単位ゴナドトロピン静注群に近い変化が見られる。尚低単位ゴナドトロピン静注群においてはVII型と考えられる卵胞はなく、当然黄体形成も認められない。

低単位ゴナドトロピン皮下注射群と高単位ゴナドトロピン静注群を比較すると、各型卵胞数では高単位ゴナドトロピン静注群に殆んど変化がないのに対し、低単位ゴナドトロピン皮下注射群では明らかに増数が認められる。又各型の変性卵胞は高単位ゴナドトロピン静注群に比し、その変化は非常に軽度であるが、閉鎖卵胞、囊状卵胞、出血卵胞として認められる。更に間質においては、リンパ管様管腔の拡大、充血を認め、HCG 25単位投与後に初めて出血卵胞の出現、HCG 50単位投与後に特に間質腺細胞の肥大等を認めることは注目すべき点であると思われる。以上の所見は高単位ゴナドトロピン静注群がI型、II型を除く全卵胞に著しい変化をきたし、IV型以上の殆んど卵胞に処置を受けたその段階で出血卵胞、囊状卵胞、類黄体血胞等の強度の変性卵胞の所見を呈したのに対し、大きな相異点である。

また低単位及び高単位ゴナドトロピン各々の静注群を比較すると、各型卵胞数は前者がやや平均的增加を示すのに対し、後者の発現数にはほとんど変化が認められなかつた。変性卵胞並びに間質においては処置を受けた段階で両者共にほぼ同様の所見を呈したが、高単位ゴナドトロピン投与群の方がその変化の程度が著明であり、変性卵胞の発現数も増加している傾向を認めた。

IV. 考 案

卵巣の組織学的検索については R. Meyer (1911), Strassmann (1923) の研究以来、人、実験動物、家畜等の卵巣について数多くの報告を見る。特に無排卵症における排卵誘発の試みは以前よりなされているが、高単位ゴナドトロピン製剤の開発とその臨床応用によつて更に飛躍的な発展を遂げたと云つても過言ではない。Cole & Hant⁶⁾(1930), Cole⁷⁾(1937) の報告に代表されるが如く、F.S.H. 製剤である P.M.S. (Pregnant Mares Serum) 投与により卵胞が發育することが確認されたが、P.M.S. 単独では排卵が起りにくく、L.H. 製剤の代用として H.C.G (Human Chorionic Gonadotropin) を併用することが、Rydberg & Ostergard (1939) により始められ、その後 Hambleton (1945) により“ One two cyclic gonadotropin therapy ” と呼ばれて普及し、これが現在排卵誘発の基礎となつていたのである。しかしその排卵誘発率は必ずしも高くなく、又常に一定した成績が得られないという事実は否定出来ない。平野はそ

表 15

卵 胞 の 種 類	卵 胞 型	無 処 置 群	3 日		5 日		6 日							
			PMS 10×3		PMS 10×5		PMS 10×5 HCG 25				PMS 10×5 HCG 50			
							A		B		A		B	
			皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注
	I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	V	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	VI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	VII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

PMS. HCG : I.U.

表 16

卵 胞 の 種 類	卵 胞 型	無 処 置 群	3 日		5 日		6 日							
			PMS 20×3		PMS 20×5		PMS 20×5 HCG 25				PMS 20×5 HCG 50			
							A		B		A		B	
			皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注
	I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	V	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	VI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	VII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

PMS. HCG : I.U.

表 17

卵 胞 の 種 類	卵 胞 型	無 処 置 群	3 日		5 日		6 日							
			PMS 30×3		PMS 30×5		PMS 30×5 HCG 25				PMS 30×5 HCG 50			
							A		B		A		B	
			皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注
	I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	IV	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
	V	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	
	VI	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
	VII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

PMS. HCG : I.U.

表 18

組織 所見	注射後日数 單位	無 処 置 群	3 日		5 日		6 日							
			PMS 10×3		PMS 10×5		PMS 10×5 HCG 25				PMS 10×5 HCG 50			
							A		B		A		B	
			皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注
閉鎖卵胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
囊状卵胞	-	+	+	-	⊕	+	+	-	+	+	⊕	-	+	
類黄体細胞	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+	
リンパ管様管腔拡大	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	⊕	+	+	
充血	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	
浮腫	-	-	-	-	-	-	+	-	+	⊕	+	+	-	
出血卵胞	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	
類黄体血胞	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	⊕	
黄体形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
間質腺細胞肥大	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	

PMS. HCG : I.U.

表 19

組織 所見	注射後日数 單位	3 日		5 日		6 日							
		PMS 20×3		PMS 20×5		PMS 20×5 HCG 25				PMS 20×5 HCG 50			
						A		B		A		B	
		皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注
閉鎖卵胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
囊状卵胞	+	+	+	⊕	+	+	+	+	+	+	⊕	-	⊕
類黄体細胞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
リンパ管様管腔拡大	-	-	+	+	+	+	-	⊕~⊕	+	⊕	⊕	-	+
充血	-	-	-	+	+	+	+	+	+	⊕	⊕	-	-
浮腫	-	-	-	+	+	+	-	+	+	⊕	⊕	+	+
出血卵胞	-	-	-	-	+	-	-	-	-	⊕	⊕	-	+
類黄体血胞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕	⊕	-	-
黄体形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊖	-	-
間質腺細胞肥大	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	⊕	+

PMS. HCG : I.U.

の理由として種々の推測は可能であるが、その最大の原因は従来ゴナドトロピンの標的臓器である卵巢自体の反応性を適確に予測することが極めて困難であったこと、即ちいかなる卵巢にどのような方法でどのようなゴナドトロピンを投与すれば最も副作用が少なく、より効果的な排卵誘発が得られるかという点に関する認識が十分ではなかつたことに由ると指摘しており、PMS, HCG 順次投与法により人で排卵誘発が可能になつたとはいえ、Rydberg, Hamblen 等の方法は画一的投与であり、ある者には過剰刺激となつて卵巢肥大、破裂、多胎妊娠を

きたし、又ある者には投与量の不足で無効に終ることが判明し、投与の基準をいかに選択するかについてはいまだに未解決の部分が非常に多いと云える。尚又従来無排卵症における間脳、下垂体卵巢系の病態は、主として内分泌学的に追求され、従つて治療面においても内分泌データに基く機能面のみが重視され、真の標的器官である卵巢自体の組織形態面については深く注視されていない。

かかる観点にたち、既に当教室においては、ゴナドトロピン投与時の卵巢の形態学的変化に注目し、渡辺他⁸⁾

表 20

組織所見		注射後日数		3日		5日		6日							
		単位		PMS 30×3		PMS 30×5		PMS 30×5 HCG 25				PMS 30×5 HCG 50			
								A		B		A		B	
		皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注	皮下注	静注
閉鎖卵胞	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+		
囊状卵胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
類黄体細胞	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+		
リンパ管様管腔拡大	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+		
充血	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+		
浮腫	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+		
出血卵胞	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+		
類黄体血胞	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+		
黄体形成	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
間質腺細胞肥大	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+		

PMS. HCG : I.U.

(1969a), 渡辺他⁹⁾(1969b), 佐藤(1973), 平野(1973)等は家兎過排卵処置に対する卵巣の変化に関する一連の報告を行い, まず佐藤(1973)は成熟家兎卵巣における卵胞の發育動態の組織学的研究を行い, その發育環により卵胞をI型よりVI型まで分類し, 更に過排卵処置としてPMS 40単位を5日間皮下注射し, 6日目にHCG 50単位を静注して12時間後の卵巣所見についての卵胞及び間質の動態を述べている。

平野(1973)は成熟家兎で, PMS 40単位5日間皮下注射後6日目にHCG 50単位静注後の過排卵処置卵巣とその修復過程につき, 主として卵胞の動態を中心に遂週的観察を行なっている。石島他¹⁰⁾(1970)は過排卵処置による家兎卵巣の組織学的研究として, 成熟家兎を使用し, PMSを40単位5日間投与後その最終日に0.1mlのestradiolを筋注し, 最終注射時間を0時間とし, その後12時間おきに72時間までの卵巣を摘出して卵巣の形態的变化につき詳細に述べている。しかしいずれの研究を見ても成熟家兎を使用しているもので, 幼若時期から成熟期迄の卵巣における組織所見を追求したものは殆んどなく, 又合わせてPMS, HCG処置をほどこしたものの組織所見については殆んど観察されていない。投与方法においてもいずれも著者の実験の高単位ゴナドトロピン投与群に相当するものであつて, 低単位ゴナドトロピン投与方法による組織所見を検索し, その動態を中心に高単位ゴナドトロピン投与群との比較検討を行つている研究はないと思われる。

今井, 西野, 笹本¹¹⁾¹²⁾(1960, 1961)は, PMS及びHCGを用えて, いろいろな条件下における幼若マウス

卵巣の組織学的所見について報告し, その後笹本(1962)は更に, 排卵を誘起するのに最適な両ホルモンの使用方法につき報告し, 今井他¹³⁾(1965)はPMS 2.5単位単独投与群とPMS投与後54時間を経てHCGを追注した併用群との比較検討を行なっている。それによると1) PMS 2.5単位単独投与だけでは, 排卵が誘起されることは稀であり, 又閉鎖黄体の形成も行なわれない。2) PMS量が少なければ, 大量使用の場合にくらべ, 發育卵胞がより早く変性に陥る傾向にある。これに関して著者の成績においては, PMS単独投与群においては, 何れの段階においても排卵誘発は認められず, 又大量使用群の方がより早く変性に陥る傾向を認めた。

正常家兎卵巣の成熟過程を見ると日令40日まではIII型卵胞であるのに, 日令60日から排卵待期卵胞であるV型の存在を認め, かつ又PMS・HCG処理に対し, 出血卵胞, 囊状卵胞等の発生を認め, 間質においても, リンパ管様管腔の拡大, 充血等の反応態度を認めた。従つて日令60日以後は組織学的にPrematurityと認められる。しかしながら, 組織学的面, 重量の面, 体積の面から考えると, 日令120日以後が, ほぼ成熟期卵巣と考えられる。即ち組織学的にはI~VI型迄の卵胞の存在を認め, 反応態度においてもいわゆる成熟とされる日令180日以後のものと同様で, 各種卵胞の発生, 間質における充血等も著明に認められる。

高単位ゴナドトロピン投与群では, 各種發育卵胞において佐藤(1973), 平野(1973)が指摘している如く, 無処置群に比しIV~VI型卵胞数に減少傾向が見られず, 著者の成績でも, 殆んど変化がなく, また低単位ゴナドト

ロピン静注群においてもその傾向が見られた。しかしその反面低単位ゴナドトロピン皮下注射群においては明らかに卵胞数の増加傾向が見られ、特に PMS 20単位5日間投与後、6日目より HCG 50単位の12時間後の摘出卵巣にⅦ型と思われる排卵卵胞が出現したことは注目すべきものである。変性卵胞所見及び間質における変化は、石島、石田(1970)、佐藤(1973)、平野(1973)とほぼ同様の所見が高単位ゴナドトロピン投与群に認められたが、著者の低単位ゴナドトロピン静注群においても、発現時期に差を認めるが、その投与方法の各段階でほぼ同様の変化を認めた。低単位ゴナドトロピン皮下注射群においては、その変化が殆んど軽度で、閉鎖卵胞、嚢状卵胞、出血卵胞、リンパ管様管腔の拡大、充血等がみられるが、HCG 25単位投与後出血卵胞の出現、HCG 50単位投与後に特に間質腺細胞の肥大がはじめて認められた。

以上、著者の実験成績より考察される事は、卵巣に対するゴナドトロピン作用は卵胞の発育成熟段階により異なるという事で、ある発育段階に達した卵胞は処置を受けた段階で上記各種の変化を起すと考えられる。このことはゴナドトロピンはその標的器官特に卵胞に常に発育促進的に作用するものではなく、卵胞はその発育段階(各型)により夫々 Gonadotropic response を異にすると思惟される。従つてゴナドトロピンの臨床応用においては、単なる卵胞成育面のみを思考せず、卵胞型により、種々の変性卵胞の生ずることに注目すべきである。日本在来白色種家兎(幼若家兎後20日より成熟家兎250日まで)を使用し、低単位ゴナドトロピン皮下注射群、低単位ゴナドトロピン静注群、高単位ゴナドトロピン静注群に分け、過排卵処置を行い、各々の卵巣の形態学的変化を観察し、その比較検討を試み、更に幼若時期から成熟時期迄の卵巣における組織学的所見を追求し、次の如き成績を得た。

1) 発育卵胞においては、無処置群に比し、低単位ゴナドトロピン皮下注射群でⅢ型からⅤ型卵胞の増加が認められ、低単位ゴナドトロピン静注群においてⅢ型、Ⅳ型の卵胞に軽度増加が認められるが、Ⅴ型及びⅥ型卵胞はむしろ減少傾向にある。高単位ゴナドトロピン静注群においては変化を認めなかつた。

2) 変性卵胞及び間質においては、低単位ゴナドトロピン皮下注射群ではその変化は他群に比し軽度で、閉鎖卵胞、嚢状卵胞、出血卵胞、リンパ管様管腔の拡大、充血、間質腺細胞の肥大等として認められたが、その発現も HCG 25単位投与後に出血卵胞、HCG 50単位投与後に間質腺細胞の肥大が初めて認められた。低単位ゴナドトロピン静注群においては、その変化が皮下注射群に

比しては強いが、どちらかと云うと高単位ゴナドトロピン静注群の変化に近く、処置を受けたその段階で、出血卵胞、嚢状卵胞、類黄体血胞等の強度の変性卵胞所見を呈し、又間質の変化においても同様に強度の変性所見が得られた。

3) 正常家兎卵巣の成熟過程においては、重量の面、体積の面、組織学的面から考えると、日令120日以後から成熟卵胞とされる日令180日のものと全く同一の所見が得られた。

稿を終るに臨み、本研究に直接御懇篤な御指導を賜つた恩師渡辺行正教授並びに御助言をいただいた蜂屋祥一教授、阪口耀子講師に深甚なる謝意を表すと共に、御協力をいただいた教室員各位に厚く感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は第17および18回日本不妊学会総会、第64回日本不妊学会関東地方部会において発表された。

文 献

- 1) 平野靖雄：過排卵及び反復過排卵処置によつて惹起された家兎卵巣の形態学的観察について、日不妊誌、25(7)：595, 1973.
- 2) 川西工：卵巣周期に於ける卵胞の動態に関する組織学的研究、慈医誌、79：191, 1965.
- 3) Pederson, T.: Determination of follicle growth rate in the ovary of the immature mouse. *J. Reprod. Fertil.* 21: 81, 1970.
- 4) Wallach, E. E. and Noriega, C.: Effect of local steroids on follicular development and atresia in the rabbit, *Fertil. Steril.* 21: 253, 1970.
- 5) 佐藤彰吾：家兎卵巣における卵胞の発育動態の組織学的研究、日不妊誌、18(2)：47, 1973.
- 6) Cole, H. H. and Hart, G. H.: The potency of blood serum of mares in progressive stages of pregnancy in effecting the sexual maturity of the immature rat. *Am. J. Physiol.*, 93: 57, 1930.
- 7) Cole, H. H.: Superfecundity in rats treated with mare gonadotropic hormone. *Am. J. Physiol.*, 119: 704, 1937.
- 8) 渡辺行正他：ゴナドトロピン過排卵及び反復排卵における家兎卵巣の組織学的所見について、日不妊誌、14：400, 1969a.
- 9) 渡辺行正他：卵胞発育環よりみた排卵動態の諸相(家兎を中心に第2報)、日産婦会誌、21：978, 1969b.
- 10) 石島芳郎、石田一夫：過排卵処理による家兎卵巣の組織学的研究、日不妊誌、15(3)：194, 1970.
- 11) 今井倭武、西野芳隆、笹本修司：性腺刺激ホルモン(PMS及びHCG)投与幼若マウス卵巣の組織学的研究(第1報)(上)、獣医畜産新報、292:

- 1338, 1960a.
- 12) 今井倭武, 西野芳隆, 笹本修司: 性腺刺激ホルモン (PMS 及び HCG) 投与幼若マウス卵巣の組織学的研究 (第 1 報) (下), 獣医畜産新報, 294: 9, 1961.
- 13) 今井倭武, 笹本修司, 鈴木俊郎: 性腺刺激ホルモン (PMS 及び HCG) 投与幼若マウス卵巣の組織学的研究 (第 2 報), 家畜繁殖誌, 10(4): 114, 1965.

Histological observation on the reaction of folliculi of rabbits to gonadotropin

Hirofumi Mima

Department of Obstetrics-Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

The various studies of ovulation and hyperovulation by gonadotropin have been contributed in recent medical literatures. However, their details are vague and considered to be required

the further examinations. There are rarely any investigations of the tissue reaction, especially of the growing folliculi administered gonadotropin. Therefore, the author observed histologically the folliculi reaction by gonadotropin on three groups with different administrative doses.

Summary of results: The gonadotropin produced little or no measurable alteration of the follicular tissue during the growing phase (pattern I to III). On giving the agent to ripe folliculi (pattern IV to VI), most of them were resulted in degenerative folliculi such as obstructive folliculi, vesicular folliculi, hemorrhagic folliculi, corpusluteum-like bloody folliculi and so on. Furthermore, abnormal findings such as the dilatation and congestion of the lymphatic-vessels-like canal space, the hypertrophy of the stromal gland cell and so on were seen on the stroma. This fact indicates that the growth of each follicle is capable of very sensitive reaction under the management of gonadotropin. It is presumed how to choose the administrative aptitude and quantity of gonadotropin is considered as a future problem.

美馬論文付図説明

- 写真 1. 無処置群: 生後 1 ヶ月, H.E. 染色 (10×10)
- 写真 2. 処置群: 発育卵胞 (I~IV型) H.E. 染色 (4×10)
- 写真 3. 処置群: VII型卵胞, H.E. 染色 (4×10)
- 写真 4. 処置群: 閉鎖卵胞, アザン・マロリー染色 (4×10)
- 写真 5. 処置群: 嚢状卵胞, ワン・ギーソン染色 (2×10)
- 写真 6. 処置群: リンパ管様管腔の拡大, 充血, 浮腫. H.E. 染色 (4×10)
- 写真 7. 処置群: 出血卵胞, H.E. 染色 (2×10)
- 写真 8. 処置群: 類黄体血胞, H.E. 染色 (2×10)

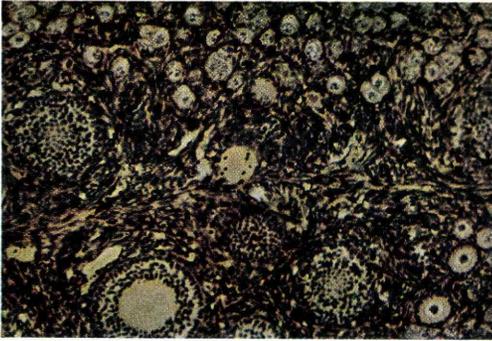


写真 1

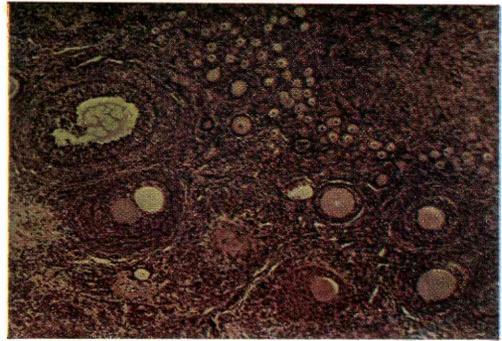


写真 2

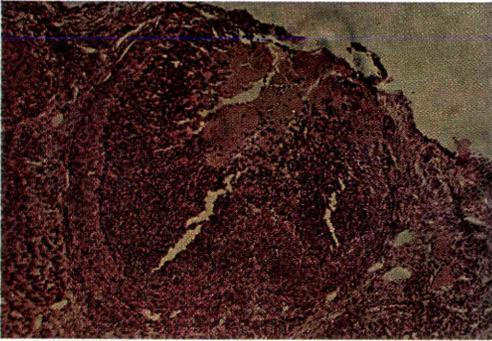


写真 3

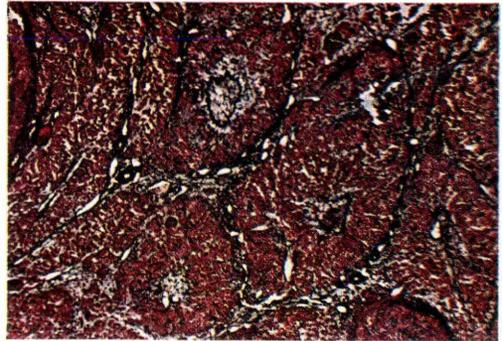


写真 4

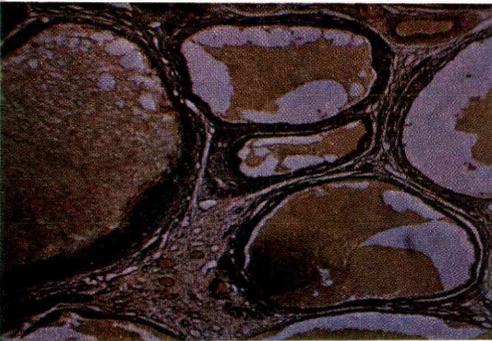


写真 5



写真 6

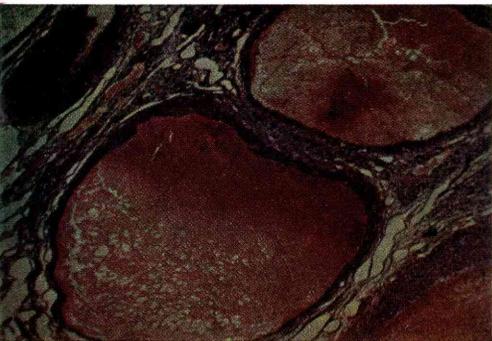


写真 7

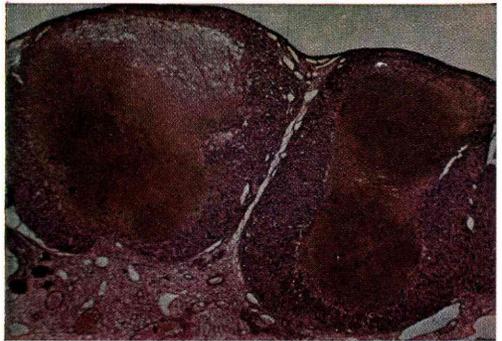


写真 8

卵管形成術症例の検討

とくにその予後について

Prognostic Evaluation of the Tubal Plastic Operations in Our Clinic

千葉大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 高見沢裕吉教授)

高野 昇 高見沢 裕吉

Noboru TAKANO Hiroyoshi TAKAMIZAWA

Depart. of Obstetrics and Gynecology, Chiba University School of Medicine
(Director: Prof. Hiroyoshi Takamizawa)

1967~1973年の7年間に70例の卵管形成術を行なった。1年以上の疎通性回復率は97卵管中42卵管43.3%であった。妊娠例は70例中13例18.6%で、満期分娩8例、流産1例、子宮外妊娠1例、現在妊娠中3例である。この70例中44例に卵管の一部を採取することができたが、このうち術後妊娠を期待することができた37例の病理組織像を中心として開腹所見、術式、手術の卵管への侵襲程度等から予後の検討を行なった。術式別では剝離術が比較的予後良好で、端々吻合術例では切除範囲の大小に関係なく妊娠がみられた。1cm以上卵管切除での開口術例ではとくに不成功例が多く、移植術は4例と少ないが、3例に疎通性が長期に維持されてはいたが妊娠はみられなかった。術式のみならず手術の侵襲程度も予後に大きな影響をもっていることが解った。また卵管の一部病理組織像からは粘膜上皮、上皮下結合組織、筋層いずれかの層に正常を全く逸脱した状態が一つでも存在した症例は現在までの観察では妊娠を認めていない。

はじめに

女性不妊症の中で難治といわれている卵管閉塞症の治療法として、人工卵管、体外授精、卵管移植(他人の)等があるが、これらについて多くの専門家が数多くの研究を行なってきた。しかしいまだ臨床応用されていない現在では、卵管閉塞症の治療としては存在する卵管を最高に利用して、その機能を最大限に回復させることができるかどうかにかかっている。実際に卵管閉塞症の治療は、その疎通性を回復させることが第一であることはいうまでもないが、疎通性が回復されても妊娠に結びつかない症例が多いのが現実である。

卵管は卵、あるいは精子の通路としての役割、すなわち疎通性に注意がむけられ、卵管の機能面、いわゆる卵管環境(Tubal environment)については比較的軽視されてきた傾向がある。このような卵管環境問題をも含めて、最近数年間に教室で行なつた卵管形成術症例につ

いて、採取することができた卵管の一部組織像を中心として、開腹所見、術式、手術の卵管への侵襲程度等からその予後の検討を行なったので報告する。

1. 研究対象ならびに研究方法

1967~1973年の7年間に当教室で行なつた卵管形成術は70例である。全例術後最低6カ月以上の経過を観察することができた。卵管結紮術を受けその復元手術を希望した7例を除いて、すべて術前に通気、通水治療を行なったが改善が認められなかった症例である。70例の初診時平均年齢は30.2才、最低22才、最高39才で、不妊期間平均4.6年(卵管結紮術後の復元手術例を除く)、不妊期間の最低は2年で最高は15年であった。この70例中3例は夫精液に異常(精子減少症)を認めたが、すべて自然授精可能範囲のものであつた。また2例に稀発排卵のものがみられたが、そのほかはとくに検査上異常を認めなかった。

開腹所見についてはその主なものをあげて分類したが、癒着については程度を強度卅, 中等度卅, 軽度+, なし-, の4段階に分けて検討し, 術式の卵管への侵襲程度については, 卵管を1cm以上(>1cm), 1cm以内(<1cm)切除して行なつたものに分けて検討した。

開口術, 開窓術, 吻合術あるいは移植術例44例から卵管の一部を採取することができたが, とくに44例中術後妊娠を期待することができた37例について各種染色(ヘマトキシリン, エオジン染色, PAS染色, アザンマロリー染色, アルシヤンブルー染色, ワンギーソン染色等)を行なつて病理組織像と予後との関連について, 粘膜上皮, 上皮下結合組織, 筋層の3層に分け, それぞれについて表1に示したような項目について検討したが, そ

表1 病型分類

I. 粘膜層	
A. 粘膜上皮	{ 剝離~破壊 配列の乱れ 線毛の減少, 消失 粘液の減少, 消失
B. 上皮下結合組織	{ 遊走細胞の出現 肥厚の程度
II. 筋層	{ 遊走細胞の出現 層の厚さの異常 その他

(以上の変化程度をIより順にII, IIIと強度とし,)
(I, II, IIIの3段階に分類)

-
- α ……いずれの層もIの変化のみ
 - β ……いずれかの層にIIの変化一つのみ
 - γ ……IIの変化が2つ以上, IIIの変化が
いずれかにあるもの

の程度をI, II, IIIと3段階に分け, Iは殆んど正常といえるもの, IIIは変化が強度で全く機能の存在を認めないもの, IIはその中間的なものとした。IIIについては例えば写真1, 2のように粘膜上皮が重層扁平上皮に変化して全く本来の粘膜上皮の姿がみられなくなつたもの, 写真3のように粘膜上皮の剝離がみられたもの, また上皮下結合組織, 筋層の構造が著明に変化を受け, 本来の機能を期待できないもの(写真4, 5)をそれぞれIIIに属するものとした。また表1に示したように, いずれの層もI程度の変化のみをαグループ, II程度の変化がいずれかの層に1つ存在するものをβグループ, γグループはII 2つ, あるいはIIIの変化がいずれかの層に存在するもの, この3グループに分けて観察を行なつてみた。

なお手術は月経終了後から7日以内に行なうのを原則とした。手術終了時カナマイシン1g, デキサ・シエロ

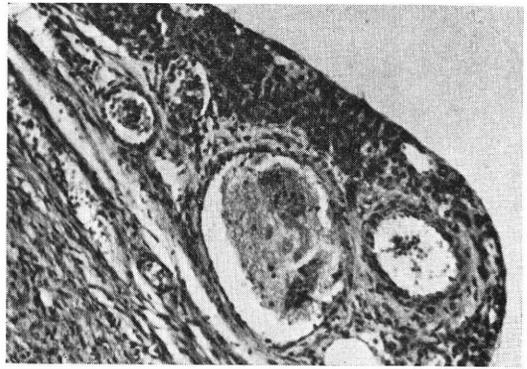


写真1 (症例25)

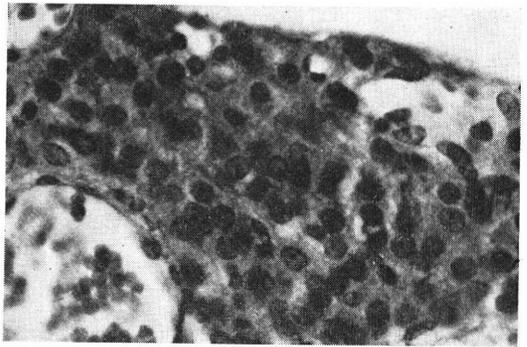


写真2 (症例25)

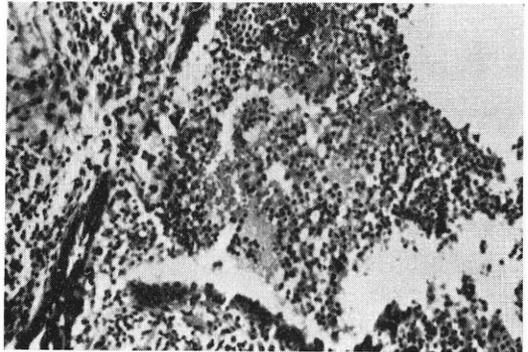


写真3 (症例8)



写真4 (症例35)

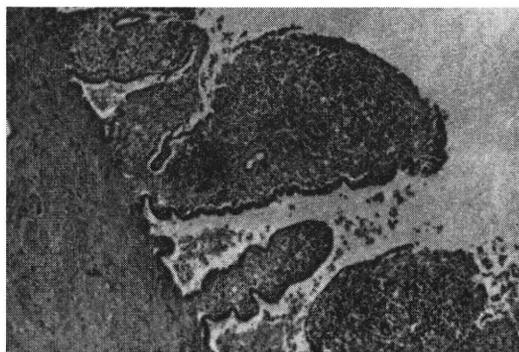


写真 5 (症例 7)

ゾン 2 ~ 3 mg, ウロキナーゼ 1000 単位を 20cc の生理的食塩水に溶解, 頸管カニューレで術後癒着防止ならびに疎通性の確認を含めて注入した. 術後経過良好の場合, 術後 4 ないし 5 日目より通気, 通水治療を行ない, 術後数ヶ月間は月 1 回月経終了後通気, 通水治療を, また半年毎に子宮卵管造影術を行なうのを原則として最低 2 年間(妊娠した場合は除き) 予後追行を行なった.

2. 成績

70 例中 13 例 18.6% に妊娠の成立を認めている. その術式ならびに予後の内訳は表 2 のようである. 満期分娩 8 例, 流産 1 例, 子宮外妊娠 1 例(腹腔妊娠)¹⁾, 妊娠継続中 3 例で開口, 剝離術の 1 例に外妊がみられている. 術式別では吻合術 12 例中 5 例 41.7% に妊娠がみられ最も高率で, 剝離術 19 例中 6 例 37.5%, 開口術 32 例中 2 例 6.3% に妊娠がみられているが, 移植術例では妊娠が認められていない.

1. 開腹時所見とその予後

開腹所見についてその主なものをあげ分類したのが表 3 である. 軽度のもので含めると 70 例中 63 例 90.0% と高率に癒着がみられた. 強度癒着がみられた症例 13 例の中には 4 回開腹手術を受けたもの 1 例, 結核の既往歴を持ったもの 2 例, 子宮内膜症 3 例等が含まれている. この症例群の中 8 例 61.5% は本来の目的である卵管形成術を行うことができず, 止むなく卵管を摘出しなければならなかった. 癒着の強い症例程疎通性の回復は悪く, 強度 卅の症例 13 例中 3 例 23.1%, 中等度 卅は 30 例中 16 例 53.3%, 軽度 + は 20 例中 12 例 60.0% とその程度に応じて半年以上の疎通性回復率が減少する傾向がみられた. しかし開腹所見で癒着が主たる病変で卵管の変化少く, 術式も卵管剝離術のみの例では妊娠成功例が多く, 術後妊娠を期待することができた.

卵巣腫瘍は 11 例 15.7% にみられたが, 機械的圧迫による閉塞あるいは軽度の癒着による閉塞で, 卵管そのものの変化が少ないためか 3 例 27.2% に妊娠, 11 例中 9 例

表 2 卵管形成術術式とその予後

術式	例数	%	妊娠例
一側剝離術	6	8.6	2(33.3%) 正常分娩 2
一側開口術	13	18.6	
一側吻合術	6(4)	8.6	2(33.3%) 正常分娩 1 流産 1
一側移植術	2	2.9	
開口術+剝離術	4	5.7	1(25.0%) 外妊 1
開口術+移植術	2(1)	2.8	
開口術+吻合術	1	1.4	
両側剝離術	9	12.9	3(33.3%) 正常分娩 2 妊娠中 1
両側開口術	12(1)	17.2	1(8.3%) 正常分娩 1
両側移植術	0		
両側吻合術	5(4)	7.1	3(60.0%) 正常分娩 2 妊娠中 1
無処置(筋腫核出術を含む)	5	7.1	1(20.0%) 妊娠中 1
手術不能	5	7.1	
計	70(10)		13 18.6%

() 血管縫合器(中山式)応用例

表 3 開腹所見とその予後 (70 例)

開腹所見	例数	術後 6 カ月以上疎通性を保った例数 (%)		妊娠例
		例数	%	
癒着	63 (90.0%)	卅 (13)	3(23.1%)	1 (7.7%)
		卍 (30)	16(53.3%)	4(13.3%)
		+ (20)	1(260.0%)	2(10.0%)
		- (7)	6(85.7%)	1(14.3%)
卵巣腫瘍	11 (15.7%)	一側 (8) ⁷ 両側 (3) ²	> (81.8%)	3(27.2%)
子宮内膜症	10(14.3%)		7(70.0%)	3(30.0%)
卵管水腫	9(12.9%)		7(77.8%)	0
卵管萎縮	8(11.4%)		4(50.0%)	2(25.0%)
卵管腫脹	5(7.1%)		1(20.0%)	0
子宮筋腫	5(7.1%)		3(60.0%)	1(20.0%)
結核	4(5.7%)		1(25.0%)	0
炎症	3(4.3%)		0	0
結節性卵管炎	3(4.3%)		2(66.7%)	1(33.3%)
腹水	3(4.3%)		2(66.7%)	0
卵管溜膿腫	2(2.9%)		1(50.0%)	1(50.0%)

(重複あり)

81.8% の高率に術後 6 カ月以上卵管疎通性が維持されていた.

子宮内膜症によるものが 10 例 14.3% にみられ, この症例中癒着の強度のもの 3 例で 1 例は止むなく片側摘出しなければならなかった. しかし子宮内膜症が主たる病変のものでは術後, 偽妊娠療法ならびに通気, 通水治療に

表 4 術式ならびに手術侵襲程度とその予後

	例数	手術侵襲程度	例数	術後疎通性維持期間				疎通性回復率 (1年以上)	妊娠例
				3カ月以内	6カ月以内	12カ月以内	12カ月以上		
剥離術	28 27.5%	卍 卍 +	5 16 7	1 2①	2② 4(2)	1 2	2 9① 4②	18/26 69.2%	1 2 2(17.9%)
開口術	膨大部 36 35.3%	>1cm	26	12	10	3	1	8/44 18.2%	1 (2.3%)
		<1cm	10	1	2②	3	4		
	峡部 3 2.9%		3	2		1			
開窓法	5 4.9%	>1cm	2	1	1				
		<1cm	3	1	1		1		
端々吻合法	17 16.7%	>1cm	14	3	6(1)	4②	1	6/16	2
		<1cm	3	1①	2②			37.5%	2(23.5%)
移植術	4 3.9%	>1cm	2				2	3/4	
		<1cm	2		3	1	1	75.0%	(0.0%)
無処置	9 8.8%				3① (2)		6	7/7 100.0%	1 (11.1%)

計 102卵管

(註) ○妊娠例；() 現在疎通性あるもの；卍強度癒着，卍中等度癒着，+軽度癒着；>1cm, <1cm 1cm 以上以内の卵管切除での手術例。

より術後再開塞を予防して、10例中7例70.0%に最低6カ月以上疎通性を維持させることができ、3例30.0%に妊娠の成立を認めている。

卵管水腫は9例12.8%で、7例77.8%と比較的高率に術後疎通性の回復に成功してはいるが、妊娠例はみられなかった。

卵管の萎縮しているものが8例11.4%にみられたが、この中4例は卵管結紮術を受けたもので、とくにこの中の1例は広範囲に萎縮して糸状を呈していた。8例中2例25.0%に妊娠をみているがいずれも卵管結紮術後の復元手術症例であつた。

卵管が腫脹していたもの、結核性的変化を示したもの、あるいは炎症のみられた症例等卵管そのものに異常が認められた症例は予後不良の傾向がみられた。

2. 術式ならびに手術侵襲程度とその予後

卵管形成術術式にさらに卵管への手術侵襲程度を加えて、予後を検討してみたのが表4である。70例102卵管に対して形成術を行なつたが、1年未満の5例を除き、なお早期妊娠例を1年以上疎通性があつたものとする、97卵管中42卵管43.3%に1年以上の疎通性の回復がみられた。

剥離術のみを行なつた26卵管中18卵管69.2%の高率に1年以上の疎通性回復率がみられ、妊娠例は5例17.9%

に認められた。これに反し開口術では44卵管中妊娠例を含めて1年以上疎通性が維持されていたものは8例18.2%に過ぎず、妊娠例は1例(2.3%)のみであつた。端々吻合術では血管縫合器を応用するようになってから妊娠率も疎通性回復率も良くなつたが、血管縫合器応用前の症例も含め、術後1年以上疎通性のあるものは17例中6例35.3%、血管縫合器応用では8例中4例50.0%に妊娠の成立がみられている。移植術例では4卵管中3例75.0%に1年以上疎通性の回復がみられているが妊娠は1例もみられていない。

卵巢部分切除あるいは筋腫核出術を行ない、卵管にはほとんど手術侵襲のなかつた例では5例中妊娠例1例20.0%、7例中全例に1年以上の疎通性がみられている。以上は術式別による妊娠率、疎通性回復率である。これに卵管への手術侵襲程度を加えて検討してみると、膨大部での開口術で卵管切除1cm以内での開口術の方が術後疎通性維持期間もながく、1例ではあるが妊娠成功例もみられた。1cm以上切除しての開口術例では不成功例といえるものが多く、比較的早期の閉塞例が多くみられた。残存卵管が半分以下になつてしまつた、いわゆる峡部開口術3例は全例予後不良であつた。端々吻合例で卵管1cm以上切除、1cm以内切除例とも妊娠の成立がみられ、卵管中間部での切除の大小に差がない

表 5 卵管形成術症例の病型分類とその予後(37例)

症 例	I		II	術後疎通性維持期間			
	A	B		3カ月	6カ月	9カ月	12カ月
				→	→	→	→
3	III		II				x
6	I	I	II				→
8	II	III	III	x			
9	III		I	x			
10	II	I	I			x	
11	I	II	II				→
12	I	II	II			x	
21	II	II	I	x			
22	II	I	I	→	Ⓢ		
23	I	II	I	→	→	Ⓢ	
26	II	I	I	x			
27	I	II	I				→ Ⓢ
28	I	II	I	x			
31	I	II	II			x	
32	I	I-II	I			x	
33	I	I	I				→
34	I	I	I				→
37	I-II	II	I			x	
38	I	I-II	I				→
39	I	I	II			x	
40	I	I	I			x	
41	II	II	II				→
42	II	II	II				→
43	II	II	II	x			
44	I	I	I				→ Ⓢ
45	I	I	I	x			
49	I	I	I	→	Ⓢ		
52	II	II	II	x			
53	I	I	II				→
55	I	II	II	x			
56	I	I	II				→
57	I	II	II				→
58	I	I	I				→
59	I	I	II				→ Ⓢ
68	II	I	II				→
69	II	II	II	x			
70	I	II	I				→

Ⓢ：妊娠例，——x 閉塞，→ 現在疎通性あるもの

傾向がみられた。

卵管移植術例は4例のみで判然とはいえないが、現在の所、切除範囲の大小に関係なく、疎通性回復率も良好ではあつたが妊娠例をみていない。

3. 卵管病理組織像と予後

70例中37例について、卵管病理組織像とその予後を檢

表 6 卵管形成術症例の病型分類とその予後(37例)

例数	疎通性維持期間			疎通性維持期間1年以上 %	妊娠例
	6カ月以内	1年以内	1年以上		
7	2 ^①	3 ^{①(1)}	2	5 71.4%	1
14	4 ^②	6 ^{①(2)}	4 ^①	9 64.3%	4
16	7	6 ⁽²⁾	3	5 31.3%	0

○ 妊娠例，() 現在疎通性あるもの

討した。粘膜上皮，上皮結合組織，筋層の3層に分け、それぞれについて表1に示したような項目について検討を加え、個々の症例について術後経過を簡単に図示したのが表5である。37例中6例16.2%に妊娠の成立を認めているが、6例ともIIIの強度の変化がいずれの層にもみられなかつた。8例に1年以上の疎通性回復がみられているが、症例6，42はそれぞれ39才，38才で、症例6は肺結核の既往歴があり、症例11は術後稀発排卵がみられた。症例33，34，38は膨大部開口術例でそれぞれ開腹時癒着強く、とくに症例38は術後腹腔鏡にて卵管疎通性を確認することができたが、卵巣は再度癒着のため確認することができなかった。また症例41，53は移植術例である。

これら卵管の組織学的変化とその予後について表6のように、変化の程度に応じてα，β，γの3グループに分類してみると、妊娠例はα，βのグループにみられ、γのグループには妊娠例はみられなかつた。また組織学的に変化の軽度なものを、術後疎通性維持期間もながい傾向がみられている。αグループの7例中5例71.4%，βグループは14例中9例64.3%，γグループは16例中5例31.3%と、半年以上疎通性のあるものの症例がα，β，γグループの順に減少する傾向がみられた。

3. 考 按

近年ポリエチレン管²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾の応用や最近 Mulligan⁹⁾によつて考案されたシリコン樹脂性の卵管采部癒着防止装具 (silicon hood)，Shirodkar¹⁰⁾考案の両側子宮角部閉塞に対する卵管移植用の特殊な型のステンレススチール装具，また著者の端々吻合術への血管縫合器¹¹⁾の応用等術式の改良ならびに術後管理の改善によつて疎通性の回復が長期にわたつて維持されるようになってきた。卵管閉塞症に対してはまず疎通性の回復が第一であるが、疎通性の回復に成功しても本来の目的である妊娠に結びつかない症例が多くみられる。術式そのもの、あるいは手術の卵管への侵襲程度も予後に大きな影

響をもつが、それにもまして卵管そのものの病理組織学的変化が予後決定に重大な影響をもっている。しかしその詳細については未だ解明されていない。最近内視鏡、微速度映画撮影、電子顕微鏡(透過型, 走査型), 組織化学, ホルモン分析あるいは化学的微量定量法の発達等によつて, 卵管の病態生理について検討が行われるようになってきたが, 未だ充分とはいえず, この卵管環境異常が妊娠に如何に影響するかは今後の詳細な研究にまたねばならない。実際には症例経験を積み重ね, 検討を繰り返かえし, 今後に期待する以外にないであろう。この環境異常を術前に把握して, 手術の適否を決定する満足な方法はないが, 現在行なっている術前検査を駆使して, できる限り詳細な検討を行ない, 林¹²⁾らがいうように救命手術でないため活動性結核や感染症のあるものは除外し, また著者らの経験¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾では約6割の高率に開腹経験者が居り, 開腹を必要とした原因や頻回の開腹経験者にはとくに注意を払い, 無意味な手術の強行, 逆に簡単に機能の復元をはかれるような症例の見落しのないように慎重な症例選択が必要である。

術後の疎通性回復率については, 1年以上の疎通性回復率は著者らの経験では97卵管中42卵管43.3%で, 鈴木¹⁶⁾の13例中40%の回復率とほぼ同率を示し, 江口¹⁷⁾の79卵管中53.2%より低く, 坂倉¹⁸⁾の術後6カ月以内の回復率34.0%よりは良好であつた。また妊娠率については70例中13例18.6%で, 江口¹⁷⁾の81例中15例18.5%とほとんど同率を示しているが, Siegler & Hellman¹⁹⁾らのアンケート調査による報告2,285例中妊娠例513例22.5%よりは低率で, 関本²⁰⁾の36例中5例14.3%よりは高い値を示している。

術式別妊娠率は江口¹⁷⁾は剝離術8例中3例37.5%に認めもつともよい成績を示し, 開口術は37例中6例16.2%で, 移植術は22例中4例18.2%の妊娠率で, 疎通性回復結果と同様に両者に優劣がなかつたと報告している。著者らの症例では表4の如く, 疎通性回復率は剝離術が26例中18例69.2%, 移植術は4例中3例75.0%と高率を示し, 次いで端々吻合術の16例中6例37.5%で, 開口術例は44例中8例で18.2%と低率であつた。しかし妊娠例は端々吻合術の17例中4例23.5%ともつとも良い成績で, 剝離術28例中5例17.9%の順で, 文献的²¹⁾には一般に開口術, 剝離術に比較して移植術あるいは吻合術の成績が劣るとされているが, 著者らの成績では吻合術に妊娠例が多くみられ, 次いで剝離術の順であつた。端々吻合術に妊娠例が多く認められたのは卵管不妊術後の症例が多く炎症性反応がないことと, 血管縫合器応用による結果と考えられる。貴家²²⁾らは実験的に家兎卵管に機械的侵襲を加えて, 卵の採取率を検討し, 卵管への侵襲の少な

いものほどその率が高いとの結論を出している。卵管への侵襲程度とその予後との関係については著者らの経験でも, 卵管への手術侵襲の少ない剝離術が比較的予後良好であつた。膨大部1cm以内切除での開口術では1cm以上切除例に比べ疎通性維持期間もながい症例が多く, 妊娠例もみられた。しかし全体として開口術例では卵管そのものの変化が強い症例が多いためか, 他の術式に比べ成功例が少ない傾向がみられた。端々吻合例では表5のように卵管中間部の切除範囲の大小にかかわらず妊娠がみられていることは興味のある事実であつた。例数が少ないが移植例では長期に疎通性があつても妊娠例がみられなかつた著者らの経験から, 卵管采の存在と同時に卵管間質部の存在が妊娠成立のために重要な意義をもっていることを示唆しているようである。以上のように術式ならびに手術の卵管への侵襲程度も予後に大きな影響のあることが理解できた。

術式の改良によつて疎通性が長期に維持されても妊娠をみない, 逆に術後早期に再閉塞を来してしまうことについては, 術式の改良や術後処置の改善のみによつて解決される問題でなく, これには限界が考えられた。林²³⁾は60例の卵管形成術症例の中37例について, 摘出卵管の組織学的ならびに細菌学的検査を行なつて, 卵管閉塞症の成因については卵管自体の病変によるほかに癒着, 卵巣腫瘍, 筋腫などによるものが案外多いことを指摘, さらに結核性炎症を25%に, しかも生菌を検出, これが術後不良の原因の一端であると報告している。著者らの経験では4例に組織学的に結核性の病変を認めているが1例も生菌を証明することができなかつた。卵巣腫瘍11例中妊娠3例27.2%, 筋腫5例中妊娠1例20%にみられ, このような単純な機械的な原因による閉塞あるいは軽度の癒着によるような症例は予後良好で積極的に卵管形成術を行うべき症例といえよう。江口¹⁷⁾は積極的に手術療法を行なつた卵管閉塞症例81例をもとに詳細な検討を行い, 炎症性組織反応のなかつたのは23.6%とわずかで, 結核性卵管炎(潜在性)が21.0%も発見され, 粘膜腔の通過性回復は必ずしも妊娠に結びつかない点から炎症卵管筋層の機能解明こそ今後のもつとも重要な課題であると報告している。さらに正常妊娠例は18.5%, 満期分娩8例(9.9%)で, そのほとんどが卵管に炎症性反応がなく, 不妊手術後の復元手術例の妊娠経験から, 手術療法の限界とその可能性との間に微妙な関連を示すものであると述べている。著者らの37例についての検討では全く炎症性組織反応がみられなかつたのは7例18.9%と江口¹⁷⁾の報告よりさらに少なかつた。粘膜上皮, 上皮下組織, 筋層の3層について病理組織学的変化の程度を分類検討した所, 妊娠成立した症例には1例もいずれの層

にも強度の変化が認められなかった。また端々吻合術例での妊娠例4例中3例は不妊手術後の症例であることを考えあわせると、江口¹⁷⁾の報告にもみられるように、卵管環境異常改善に限度があり、手術療法の限界があるように考えられた。

4. 総括

(1) 1967~1973年の7年間に70例の卵管形成術を行なった。1年以上の疎通性回復率は97卵管中42卵管43.3%で、満期分娩8例、流産1例、子宮外妊娠1例、妊娠継続中3例計13例18.6%に妊娠の成立を認めた。

(2) 開腹所見で癒着がみられたものは、軽度のものまで含めると63例90.0%の高頻度に認められた。子宮内膜症によるものは比較的予後良好であった。

卵管そのものに異常所見のみられたものは予後悪く、とくに結核性の変化のあるものは予後不良であった。

(3) 術式ならびに手術の卵管への侵襲程度とその予後については、剝離術が19例中妊娠6例37.5%と予後良好で、開口術例では卵管1cm以内切除での開口術例に疎通性維持期間もながく、妊娠例もみられてはいるが、全体として病理組織学的に異常例が多いためか予後不良であった。端々吻合術例では切除範囲の大小に関係なく、全体として卵管が短くなつても卵管采、間質部が正常に近い場合には妊娠の成立が認められ、12例中妊娠5例41.7%ともつとも良い成績であった。これは卵管不妊手術後の復元手術例が多く、炎症性反応が少かつたことと血管縫合器応用の効果によるものと考えられる。移植術は4例と少ないが3例75.0%に疎通性が長期に維持されていたが妊娠例を認めていない。

(4) 70例中一部卵管組織を採取し得た37例の組織像から予後を検討した結果、卵管の粘膜上皮、上皮結合組織、筋層の3層のいずれかの層1つでも正常の状態を全く逸脱した状態が存在する場合、現在までの観察では妊娠例を認めていない。

おわりに

以上卵管形成術症例70例について、とくに病理組織像を中心として開腹所見、術式、手術の卵管への侵襲程度等から卵管形成術後の予後を検討し、ある程度その予後を推測することができた。さらに症例経験を重ね検討を続けたいと考えている。

本論文の要旨は第16回、第17回日本不妊学会総会に発表した。

文 献

- 1) 高野昇, 大久保綜也: 卵管形成術後に発生した腹腔妊娠の1例, 産婦人科の実際, 23, 999,

- 1974.
- 2) 坂倉啓夫, 荒井信造: 卵管形成術にポリエチレン管の応用, 臨床産婦, 8, 581, 1954.
- 3) Castallo, M. A.: Experimental recanalization of the Fallopian tubes in the Macacus Rhesus monkey, Fertility & Sterility, 1, 435, 1950.
- 4) Hellman, L. M.: The use of polyethylene in human tubal plastic operations, Fertility & Sterility, 2, 498, 1951.
- 5) Castallo, M. A., Wainer, A. S.: Polyethylene intubated salpingoplasty, Am. J. Obst. & Gynec. 66, 385, 1953.
- 6) Andrews, M. C., Andrews, W. C.: Plastic reconstruction of the Fallopian tubes using polyethylene catheters, Am. J. Obst. & Gynec. 70, 1232, 1955.
- 7) Topkins, P. T., Frenkel, D. A. and Siegler, A. M.: Polyethylene tubing in salpingoplastic operations, Fertility & Sterility, 7, 232, 1956.
- 8) 林基之, 北江博敏, 吉田貞一: ポリエチレン管による卵管整形術, 産婦進歩, 6, 298, 1954.
- 9) Mulligan, W. J.: Results of salpingostomy, Int. J. Fertil, 11, 424, 1966.
- 10) Shirodkar, V. N.: Plastic surgery of Fallopian tubes, West, J. Surg. 69: 253, 1961.
- 11) 高野昇, 川島裕, 田巻勇次: 卵管形成術への血管縫合器応用について, 臨床産婦, 28, 145, 1974.
- 12) 林基之: 卵管形成術の要約, 産科と婦人科, 4, 165, 1973.
- 13) 森島邦夫: 子宮卵管造影術を中心とした不妊症の統計的観察, 千葉医学会誌, 35, 179, 1959.
- 14) 高野昇他: 最近の教室における不妊外来の統計的観察, 第15回日本不妊学会総会講演抄録集.
- 15) 高野昇: 卵管形成術, 卵管吻合術ならびに卵管移植術について, 産婦の実際, 23, 935, 1974.
- 16) 鈴木秋悦他: 卵管障害の治療, 臨床産婦, 26, 107, 1972.
- 17) 江口貞雄: 卵管閉塞症に関する臨床的ならびに病理学的考察, 日不妊会誌, 4, 49, 1959.
- 18) 坂倉啓夫: 不妊性の研究, 第13回日本産婦人科学会総会宿題報告要旨(1961).
- 19) Siegler, A. M. and Hellman, L. M.: Tubal plastic surgery, report of a survey, 7, 170, 1956.
- 20) 関本昭治: 不妊患者の妊娠成功例の検討, 特に卵管不妊例について, 日不妊会誌, 12, 50, 1967.
- 21) 現代産婦人科学大系, 9巻, 不妊症, 避妊, 128, 中山書店, 1970.
- 22) 貴家寛而他: 卵管の病態生理, 日不妊会誌, 5, 303, 1960.
- 23) 林基之, 江口貞雄, 百瀬和夫: 卵管閉塞症の病理的研究, 主として卵管形成手術例を中心として, 産婦の世界, 10, 1714, 1958.

Prognostic evaluation of the tubal plastic operations in our clinic

Noboru Takano and Hiroyoshi Takamizawa

Department of Obstetrics and Gynecology
Chiba University School of Medicine
(Director: Prof. H. Takamizawa)

Tubal plastic operations were performed for 70 cases in our clinic in the past 7 years. Out of 97 oviducts operated in the past 7 years (1967-1973), 42 revealed postoperative patency (43.3%) for more than one year.

Successful postoperative outcomes were obtained in 13 cases (18.6%); 8 cases of full term delivery, one case of abortion, one case of ectopic pregnancy and 3 cases now in pregnancy.

Histological specimen of oviduct was taken in 44 out of 70 cases during operation. Prognosis

of tubal plastic operation was discussed with regards to histopathological findings, laparotomy findings, anamnesis, kinds and extents of operative procedures, in 37 cases in which postoperative pregnancy were expected. Relatively favourable prognosis was shown in the group of salpingolysis and end to end anastomosis, while poorer results were given in the group of salpingostomy with tubal excision of more than 1 cm. Tubal implantation was attempted in only four cases. Long term patency was secured in three cases, which, however, did not reveal any successful sign of pregnancy. Extents, as well as kinds, of operative procedures seem to give decisive effects on prognosis. Histological examination indicated that no success of plastic operation can be expected, if any pathological findings were detected in any one layer of oviduct, whether mucosal, submucosal or muscular.

稀発排卵性不妊婦人に対する Cyclofenil の効果

The Effect of Low Dosage of Cyclofenil on Oligoovulatory Sterile Women

群馬大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 五十嵐正雄教授)

品田 孝夫 横田 佳昌
Takao SHINADA Yoshimasa YOKOTA
根岸 正勝 中村 淳
Masakatsu NEGISHI Jun NAKAMURA

Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Gunma
University, Maebashi, Japan
(Director: Prof. Dr. M. Igarashi)

当科不妊外来に通院する不妊症の検査で異常の認められない不妊婦人21例に排卵誘発剤である cyclofenil の少量 (100mg/日) を月経周期の第5日目から9日目までの5日間投与して卵胞期の長さの変化、黄体機能、妊娠に対する効果を検討した。上述のような cyclofenil 投与により排卵抑制や卵胞期の延長は1例も認められなかった。稀発月経の傾向のある元来卵胞期の長い婦人14例では cyclofenil 投与より卵胞期の短縮した症例が9例あり、卵胞発育過程の改善が認められた。また黄体期の長さは cyclofenil 治療により延長した症例が14例中7例あり、治療周期に妊娠成立するものが14例中3例あつた。また黄体期の血中 progesterone 値は4例中3例で上昇する傾向が認められた。これに対し卵胞期の長さが正常な厳密な意味での排卵性機能性不妊症と考えられる症例7例では cyclofenil 投与により何ら変化が認められなかった。以上のことは少量の cyclofenil の卵胞期投与が稀発月経の傾向のある婦人では卵胞発育過程に刺激的に作用し、卵胞発育障害の改善、正期正常排卵を起こし、それに続く黄体機能を亢進させた結果によるものと考えられる。

I 緒 言

不妊症に対する諸検査で、異常の認められない不妊夫婦の割合は比較的多いものである。これらの不妊症患者の基礎体温表をみると卵胞期の長い稀発月経の傾向のあるものがしばしばみられる。一方正常な卵の産生のためには排卵が正期に生ずる必要があると云われ、とくに Graaf 卵胞の破裂が遅れる場合は、黄体機能が不完全であったり、排卵された卵が過成熟であつたりして妊娠成立に障害を来す可能性があるといわれている¹⁾。

Boutselius 等 (1972)²⁾によると、少量の結合型 estrogen や排卵誘発剤である clomiphene の少量卵胞期投与により排卵時期をきわめて一定に限局出来るといふ。そこで私共は排卵のある不妊婦人に排卵誘発剤である cyclofenil を少量投与して、排卵日の変化、黄体機能、妊娠に対する効果を検討した。

II 研究対象および方法

対象は当科不妊外来に通院する不妊症の検査で異常の認められない排卵のある不妊婦人21例である。これらの婦人に2カ月以上ホルモン療法を行わず、他の薬剤のないことを確かめてから、cyclofenil (sexovid) を月経周期の第5日目から9日目までの5日間1日100mg 投与した。血中の progesterone の測定は radioimmunoassay³⁾によつた。

III 結 果

1) 卵胞期の長さに対する影響

表1に治療前の卵胞期の長さの順に21症例を並べ、これらの症例に cyclofenil を投与した際の卵胞期の長さの変化を示す。尚治療前の月経周期 (卵胞期の長さ) の変動が激しい婦人はこの実験から除いてある。表1に示

表 1 Cyclofenil 投与による卵胞期および黄体期の長さの変動

症 例	年 齢 (歳)	治療前の卵胞期の長さ(日)	治療周期の卵胞期の長さの変化(日)	治療前の黄体期の長さ(日)	治療周期の黄体期の長さの変化(日)
1)	(26)	34	0	11	0
2)	(27)	28	-12	13	妊 娠
3)	(25)	28	-12	12	妊 娠
4)	(32)	24	0	12	0
5)	(26)	22	- 2	11	1
6)	(29)	22	- 3	14	0
7)	(23)	22	- 4	11	妊 娠
8)	(29)	20	- 4	12	4
9)	(25)	20	0	12	2
10)	(33)	19	- 4	13	1
11)	(31)	19	- 4	13	2
12)	(36)	19	- 4	11	0
13)	(27)	17	0	11	2
14)	(34)	17	- 3	15	1
15)	(27)	16	- 2	14	1
16)	(30)	15	- 1	15	- 2
17)	(30)	15	- 2	13	2
18)	(28)	14	0	12	3
19)	(29)	14	1	15	0
20)	(27)	13	2	12	1
21)	(35)	13	- 1	15	2
平均±SD			-2.6±3.4 P<0.01		1.1±1.4 P<0.01

* 12) の症例のみ続発不妊症で、のこり全症例は原発不妊症

表 2 Cyclofenil 投与による卵胞期および黄体期の長さの変化と妊娠

治療前卵胞期の長さ	例数	卵胞期の長さの変化 ¹⁾			黄体期の長さの変化 ¹⁾			妊 娠 例	
		短縮	不変	延長	短縮	不変	延長		
17日以上	14	9	5	0	0	4	7	3	1
16日以下	7	0	7	0	1	1	5	0	1

¹⁾ 短縮および延長の判定は卵胞期については3日以上また黄体期については1日以上ある場合とした

す様に cyclofenil 投与により卵胞期の短縮する症例が21例中14例にみとめられ、個々の症例の卵胞期の長さの変動を推計学的に処理すると $t=3.44$ となり有意の差 ($p<0.01$) が認められた。この傾向は治療前の卵胞期の長さの長い症例に多い。そこで治療前の卵胞期の長さにより2群に分けて観察した。即ち表2に示す様に治療前周期の卵胞期の長さが17日以上あるもの14例と、16日以下

下のもの7例である。この表の卵胞期の長さの変化の判定は治療前周期より3日以上短縮したものを短縮とし、2日以下の変動を不変、3日以上延長したものを延長とした。結果は表2の様に卵胞期の長い症例では14例中9例において表1の値から計算して平均約3.6日間の短縮が認められ、残りの5例は2日以内の変動を示し不変であった。卵胞期の延長したものは1例も認められなかつた。これに対し卵胞期の長さが16日以下の症例7例においては、短縮、延長共に1例も認められず、全例が卵胞期の長さは不変であった。また21症例の全例において排卵抑制は認められなかつた。

2) 妊娠成立に対する効果(表2)

卵胞期の長い婦人14例中、本剤投与により治療周期に妊娠したものが3例、治療次周期に妊娠したものが1例認められた。これら妊娠例においては皆著明に卵胞期の短縮が認められた。図1に示す様に症例2では12日間、症例3では12日間および症例7では4日間の卵胞期の短縮が認められた。卵胞期の長さが16日以下の婦人では治療周期の妊娠は認められず、治療次周期に1例認められた。

3) 黄体機能に対する効果

黄体機能の指標には血中の progesterone 値を用いた。卵胞期が17日以上ある婦人4例について、治療前および治療周期の黄体期に血中 progesterone を測定した。結果は図2に示す。4例のうち1例(A.N. 33才)は治療前周期に比べ治療周期の黄体期の progesterone 値に変化は認められなかつたが、他の3例では progesterone 値の増加の傾向が認められた。

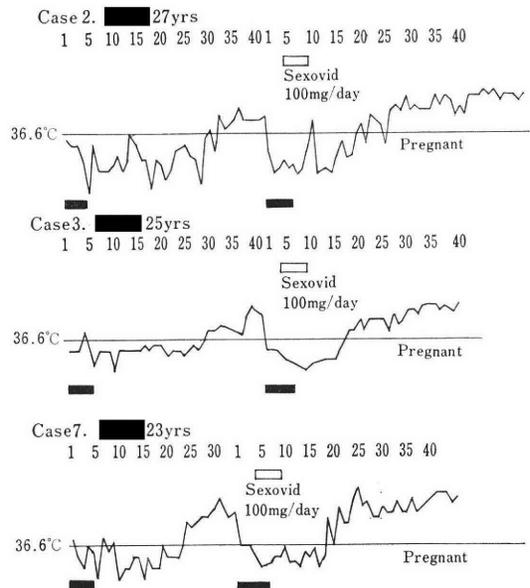


図 1 Cyclofenil 投与周期妊娠例の基礎体温

IV 考 按

不妊症治療の上で何ら不妊原因の発見出来ない、いわゆる 排卵性機能性不妊患者に対しては決定的な治療法がなく、したがって妊娠率も比較的低い。今回私共はこれらの広義の排卵性機能性不妊婦人、卵胞期の長さが長い(17日以上) 婦人14例と短い婦人(16日以下)の7例の計21例に対し、少量の cyclofenil を1日100mg 月経周期の第5日目から9日目迄の5日間投与し、卵胞期の長い稀発月経の傾向のある婦人では14例中9例(64%)に卵胞期の短縮が認められ、この内3例に妊娠が成立した。しかも妊娠例では3例共 cyclofenil 投与により明らかな卵胞期の短縮が認められた。これに対し元来卵胞期の短い婦人7例では変化が認められなかつた。このことは稀発月経の傾向のある婦人では卵胞の発育に何らかの障害があり、これが cyclofenil 投与により改善された可能性が考えられる。

Hisaw (1947)⁴⁾によれば卵胞発育は4期に分けられ、第1期は卵胞の大きさに変化の生ずる前の時期で gonadotropin の刺激なしに発育するが、第2、3および4期は卵胞が大きさを増して発育し排卵前の成熟卵胞になる迄の時期で gonadotropin が必要である。この gonadotropin の分泌に対しては逆に卵巣 steroid hormone の feedback control が必要である。即ち正常な卵胞発育過程には gonadotropin 分泌と卵巣 steroid hormone 分泌のバランスのとれた feedback 機構が必要である。Boutselius 等(1972)²⁾によれば少量の clomid (50mg/日) や premarin (0.1mg/日) の卵胞期初期の投与により月経周期の第16日を中心に排卵時期をきわめて一定に限局出来るといい、この作用機序として、これらの薬剤が FSH 分泌を促したためと推論している。私共の卵胞期の長い婦人に対する cyclofenil 投与の卵胞期短縮現象も gonadotropin 分泌に何らかの影響を及ぼすことにより、gonadotropin と卵巣 steroid hormone の feedback 制御機構に対する刺激効果の結果による可能性が考えられる。

稀発月経の傾向の見られる卵胞期の長い不妊婦人では gonadotropin 分泌と steroid hormone 分泌との feedback 制御機構がうまく行われず、両者の分泌のバランスがちぐはぐになり、排卵が正期に生じなくなる。その結果卵の卵胞内での過成熟が生じたり、逆に未熟卵の排卵が引き起こされるといわれる²⁾。これらの過熟卵や未熟卵の排卵ではほとんど受精着床出来ない⁵⁾が、たまたま受精着床したとき(特に過熟卵で時に受精する)は種々の異常妊娠、即ち流産、子宮外妊娠、前置胎盤、癒着胎盤、胞状奇胎等の原因なることがあるといわれる⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

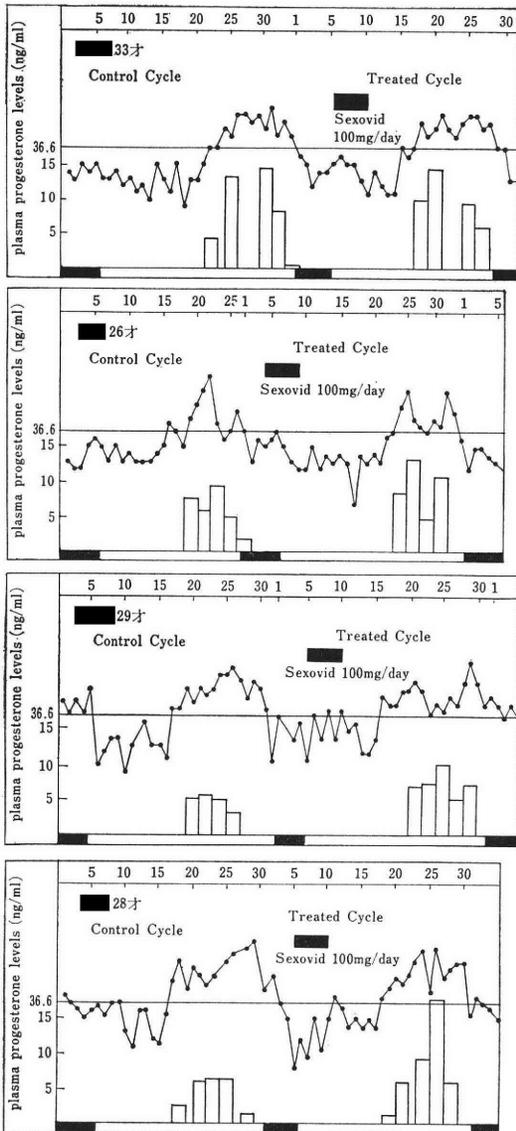


図 2 黄体期血中 progesteron 値 に対する cyclofenil の効果

また黄体期の長さの変動については表1に示す。妊娠例を除き,sexovid を投与した周期の黄体期の長さは,治療前に比べ平均1.1日の延長が認められ 個々の症例の差をとって推計学的に処理すると $t=3.33$ となり,有意の差($p<0.01$)が認められた。これを治療前の卵胞期の長さによって2群に分けて,治療中に妊娠した例を黄体期の延長したのものに入れると,治療前卵胞期の長さが17日以上のもは14例中10例で黄体期の延長,4例は不変で,短縮したものはなかつた。また治療前卵胞期が16日以内のもは治療周期の黄体期が延長したもの7例中5例,不変1例,短縮1例であつた(表2)。

このことは月経異常の生じやすい15才以前や35才以後の婦人の妊娠では胎児異常を生じやすく、その原因は正常卵の正期排卵が少ないためという報告によつても裏付けられる⁹⁾。ラットの動物実験においては卵の過熟と胎児の染色体異常¹⁰⁾や胎児異常¹¹⁾等の異常妊娠との相関のあることが証明されている。Hertig(1967)¹²⁾によれば排卵性周期をもつ既婚成熟婦人であつても、正常卵を正期に排卵し、受精して正常妊娠につらなるものは20~30%にすぎず、のこりの70~80%の卵は異常である、そしてこの異常卵は成熟卵が正期の排卵時期を過ぎて排卵する場合に多く、受精しにくく、かりに受精しても月経と區別出来ないきわめて早期の流産に終ることが多いという。Bonachera (1956)¹³⁾は原発不妊婦人の月経時の内膜検査を行なつた結果2.5%に妊娠性変化が認められることから、月経ときわめて早期の流産とはほとんど區別出来ないといつている。DeMoraes-Ruehsen 等 (1969)¹⁴⁾によれば黄体機能不全患者の内膜診では時々妊娠性変化が認められるという。

卵胞期の cyclofenil 投与により卵胞期の短縮に続き黄体機能の改善や妊娠が認められた。このことから黄体機能も正常な機能を發揮するためには正常正期排卵が必要と考えられる。これは遅発排卵の際黄体機能不全が多かつたり、きわめて早期の流産を生ずる可能性を示唆する報告⁷⁾と一致する結果である。実際排卵性周期をもつ不妊婦人の卵胞期に clomid を投与し、卵胞期の estrogen 分泌亢進の他に、黄体期の estrogen および progesterone 分泌の亢進を認めている報告¹⁰⁾もある。

以上のことから、稀発月経の傾向にある卵胞期の長い婦人では卵胞發育排卵過程がスムーズに行われていないことが考えられ、これらの婦人に対して、卵胞期初期に少量の cyclofenil を投与することは有効な方法と考えられる。

本論文の要旨は第18回日本不妊学会学術総会にて発表した。五十嵐正雄教授の御校閲を深謝します。

文 献

- 1) Arrata, W. S. M. and Iffy, L.: *Obstet. Gynec. Survey.* 26: 675-689, 1971.
- 2) Boutselis, J. G., Dickey, R. D. and Vorys, N.: *Am J. Obstet. Gynec.* 112: 171-177, 1972.
- 3) Thorneycroft, I. H. and Stone, S. C.: *Contraception.* 5: 129-146, 1972.
- 4) Hisaw, F. L.: *Physiol. Rev.* 23: 95-119, 1947,
- 5) Fugo, N. W. and Butcher, R. L.: *J. Rep-*

rod. Med. 4: 75-76, 1970.

- 6) Iffy, L.: *Manitoba Med. Rev.* 44: 271-277, 1964.
- 7) Iffy, L.: *Obstet. Gynec.* 26: 490-498, 1965.
- 8) Iffy, L.: *J. Obst. Gynec. Commonw.* 68: 441-450, 1961.
- 9) Iffy, L.: *Proc. Royal Society Med.* 56: 1098-1100, 1963.
- 10) Butcher, R. L. and Fugo, N. W.: *Fertil. and Steril.* 18: 298-302, 1967.
- 11) Butcher, R. L., Blue, J. D. and Fugo, N. W.: *Fertil. Steril* 20: 223-231, 1969.
- 12) Hertig, A. T.: *Comparative Aspects of Reproductive Failure*, Ed by Benirschke, K., p 11-41, Spring-Verlag. New York., 1967.
- 13) Bonachera, E. M. and Botella-Llusia, J.: *Ann. Obst. Gynec.* 78: 34-42, 1956.
- 14) DeMoraes-Ruehsen, M., Jonse, G. S. Burnett, L. S. and Baramki, T. A.: *Am. J. Obstet. Gynec.* 103: 1059-1077, 1969.
- 15) Jones, G. S. and Madrigal-Castro, V.: *Fertil, Steril.* 21: 1-13, 1970.
- 16) Robertson, D. M., Mester, J. and Kellie, A. E.: *Acta Endocrinol.* 68: 523-533, 1971.

The effect of low dosage of cyclofenil on oligoovulatory sterile women

Takao Shinada, Yoshimasa Yokota,
Masakatsu Negishi and
Jun Nakamura

Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Japan
(Director: Prof. Dr. M. Igarashi)

21 ovulatory sterile women, mostly having delayed ovulation, were administered with 100 mg of cyclofenil for 5 days 5th through 9th of the menstrual cycle.

Shortening of the follicular phase in 9, prolongation of luteal phase in 7 and establishment of pregnancy in 3 were observed, respectively in the cyclofenil-treated sterile 14 women with delayed ovulation. No effects were observed in the cyclofenil-treated 7 sterile women without delayed ovulation. Suppression of ovulation and the other side effects were not observed.

It is suggested that the low-dosage therapy of cyclofenil has stimulatory effect on follicular development, and as the result, provokes normal ovulation and normal luteal function in the women with delayed ovulation.

着床期内膜の機能性形態異常について

不妊患者における子宮内膜性因子の検討

Histopathological Study of the Endometrium in Uterine Sterility
—Functional Abnormality of the Endometrium in Nidative Stage—

東京慈恵会医科大学産婦人科教室

細田 肇 桃井 俊美 楠原 浩一
Hajime HOSODA Toshiyoshi MOMOI Koichi KUSUHARA
遠藤 守 篠塚 正一 蜂屋 祥一
Mamoru ENDO Masakazu SHINOZUKA Shoichi HACHIYA

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University
School of Medicine

子宮性不妊患者23例を対象として、着床期内膜診の異常を4型に分類し、増殖期内膜診及び卵胞期 E. と黄体期 Pd. BBT から、各型の臨床像と成立機序について検討した。

増殖期診は BBT 低温相日数・E 値とよく相関を示した。異常例のうち、遅延型6例は E. 低く、低温相短く、促進型2例はさらに E. が低く、低温相は長日型を示した。

着床期内膜診のうち、同時異相型は7例で、低温相長く、E. Pd. 共に低く、卵巢機能の低下によると考えられた。偏在混合型5例は E. 低く、増殖期診異常例が多く、BBT 高温相が長いことから、内膜の剝脱・再生機序の異常に困ると考えられた。分離異相型は5例で、低温相短く、E. 低く、Pd. がほぼ正常であることから Estrogen Priming の欠如によると考えられた。分泌不全型は2例で、Pd. E. 共に高く、特に E. が著明に高いことや BBT 上推定排卵日が不明瞭な型であることから、Pd. よりも E. が内膜に対し優位に作用したと考えられた。

緒言

子宮内膜が卵巣性ステロイドの標的臓器であることは、その機能が妊卵の着床・発育に関与する点において初めて意義がある事は言をまたない。しかし不妊因子として子宮内膜にその原因を求める段階になると多くの問題点が露呈されてくる。すなわち、どのような機能・形態異常があれば不妊・不育の原因になるのかといったことでも、排卵障害や卵管疎通異常のように確然とした判定は下し難いことは周知の事実である。

そこで、不妊症研究の歴史的変遷の中でも最も熾烈に、かつ長期に亘り、今なお問題とされてきたものが子宮内膜性不妊の研究であるといつても過言ではない。

不妊症と内膜異常との関係については、Wilson &

Kurzrock⁴¹⁾, Vaczy & Scipiades⁴²⁾ らにより不妊症患者に分泌期内膜異常が多く、不妊因子として存在することが報告された。その後、Palmer³⁾, Foss²⁾, Gold & Cohen²⁾他⁴⁰⁾により基礎体温が非定型的二相性であるものや尿中黄体ホルモンが低いものに内膜異常が多いことが報告されている。

このような内膜異常の研究は、当然のことながら内分泌的には殊に卵巣における黄体機能不全症研究の一環として、BBT 高温相や尿中黄体ホルモンの追求となり、形態的には典型的な内膜異常像を捉えるために分泌期の一定時期における内膜診が検索方法となつていた。しかし、着床期内膜が妊卵の着床・保持・発育にどのような直接的なかかわりあいをもつかが目され、不妊症内膜の側からする分析が、蜂屋³⁾21), 杉本³⁴⁾35), 飯塚⁵²⁾らに

より研究されるようになった。

今回、我々は蜂屋^{9,10}の定義した機能性内膜異常の5型分類について、卵巣ホルモンとの相関を考え、増殖期・分泌期内膜診の組織像を中心として、尿中の卵胞期中期エストロゲンおよび黄体期中期プレグナンジオールの測定値、BBT パターンの分析から着床期内膜異常の形成機序について検討を行なった。

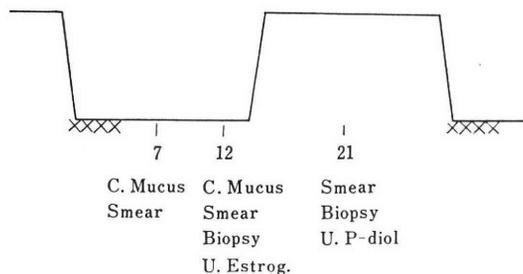
検索方法

1. 対象及び検索法

当病院産婦人科不妊外来を受診した患者のうち、不妊の原因として臨床的に器質的異常を認めず、かつ基礎体温二相性を示した妊娠既往のない23名を対象とし、図1

図 1

Program of Examination



の如く諸検査を施行した。月経開始後10日目頃の24時間蓄尿により、総エストロゲン (E) を測定し翌11日目に子宮内膜前壁の一掻き掻爬診 (前期診) を施行、さらに同一周期にて BBT 上の推定排卵日から5~6日目に得た24時間蓄尿から、Eならびにプレグナンジオール (Pd) を測定、翌日子宮内膜全掻爬診 (後期診) を施行した。なおこれらの検査の後に器質的異常や配偶者の精子異常などのあるものは除外し、いわゆる原発性子宮性不妊と考えられるものについてのみ検討した。

2. 内膜組織診の診断基準

前期診の日付け診断基準は、Rock, et al⁴³, Noyes, et al¹¹や蜂屋^{9,10,12}らの基準に従い、月経期以後の増殖期内膜を3期に分類した(表1)。頸管腺の混合するときには腺細胞や核の所見・分泌所見を指標として診断した。診断結果を正常・遅延・促進の3型に分類し、BBT 上の推定排卵日を基準に逆算し、±2日以内の所見であるものを正常型とした。

後期診の日付診断は Noyes, et al¹¹を基礎にした蜂屋^{9,10,12}の基準に従い、異常内膜像については機能性形態異常(蜂屋)の分類に従った(表2)。日付け診断に際し、月経周期日数の多様性を考慮し、BBT 上の推定排

表 1 低温相後半期の日付診断基準

排卵前日数	-9~-7	-6~-4	-3~-1
月経周期	5~7	8~10	11~13
腺腔	やや拡大	狭小	拡張 軽度迂曲
腺上皮	単層又は偽重層	単層	偽重層
腺核分割	(-)	(±)	(+)
間質浮腫	(±)	(-)	(+)
間質細胞	やや肥大	線維形成	分割
細胞浸潤	(±)	(-)	(-)
被覆上皮表層	不整	平滑	平滑

表 2 着床期子宮内膜の機能性形態異常 (蜂屋 1959)

- 1 同時性異相型 腺と間質が共に月経周期日に一致せず、日付診の不一致のもの。
- 2 分離性異相型 腺と間質とが分泌性変化で離反し、分離を起こし、間質が先行し腺が遅れるものが多い。
- 3 偏在性混合型 分泌性変化の未熟な内膜が一定のスペースを持って混在し、ホルモン感受性の部分的欠損と考えられるもの。
- 4 孤立性混合型 正常の分泌性腺管の間に挟まれて分泌不全腺管が孤立して存在するもので、偶発的に発生する傾向が強い。
- 5 分泌不全型 腺上皮が形態的には正常に近いにもかかわらず、分泌物のみ欠く変化である。

卵日を中心として順算し、その所見が1日以内のものを正常型とした。

3. 基礎体温の分類について

基礎体温 (BBT) 表のパターンを低温相日数と低温相から高温相への移行様式、及び高温相日数の三つの面から分析し、それぞれ分類・定義した。

a. 低温相日数

低温相の開始日を36°C以下である出血第1日とした。低温相期間中に36°C以上になるものもあつたが、短日であることを条件に、その意義について再検討を要するものとし、今回は低温相の期間だけを取上げた。

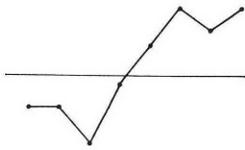
低温相最終日は、明らかな陥落のあつた場合にはその日を、陥落不明瞭な場合には36°C以下の最終日を推定排卵日として定めた。

従来、BBTの分類は高温相を主体として分類されていたが、今回は BBT 二相性における低温相日数がEの内膜に対する作用時間を示すものとして捉えることを目的とするため、次の如く定義した。

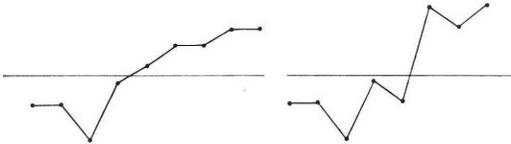
- ① 平均型 12~16日以内のもの

図 2 BBT 低温相から高温相への移行様式

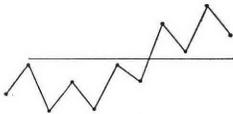
a. 起立型：2日以内に高温相へ



b. 漸高型：3日以上要するもの



c. 不定型：推定排卵日不明瞭なもの



② 短日型 11日以下のもの

③ 長日型 17日以上のもの

b. 低温相から高温相への移行様式

排卵前後の黄体ホルモン分泌の指標の一つとして、これを BBT 上から推定しようと移行様式を観察し、推定排卵日から高温相に達するまでの経過を次の3つの様式にまとめた(図2).

① 起立型 2日以内に高温相に至るもの

② 漸高型 3日以上を要するもの

③ 不定型 3日以上要し、かつ排卵日の推定が困難なもの

c. 高温相日数

36°C 以上を示した最初の日を第0日とし、次の月経が開始する前日を最終日とした。また、高温相は36°C 以上の日が少なくとも3日連続して示すものとし、その結果、以下二型に分類した。

① 短日型 9日以内のもの

② 平均型 10日以上のもの

なお、高温相の形態について、上下動の温度差があるものなども検討したが、今回は除外した。

4. 尿中ホルモン測定法

前・後期診施行前日の24時間蓄尿から、総エストロゲン(E)を Brown-神戸川変法、プレグナンジオール(Pd)を Klopffer-神戸川変法により定量した¹⁴⁻¹⁵⁾。

検索結果

全検索例23例について内膜診の結果を中心に BBT、および尿中Eや Pd 値との関係について検討した(表

表 3 内膜診の結果：()は前期診で日付診上促進像を示した例数

後期診 \ 前期診	正 常	異 常	計
	正 常	15	
正 常	3	1	4
同 時 異 相	5	2 (1)	7
偏 在 混 合	2	3 (1)	5
分 離 異 相	4	1	5
分 泌 不 全	1	1	2

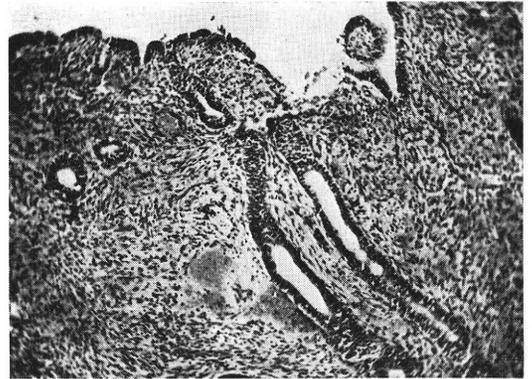


Fig. 1 増殖期早期 (P 71-2810, No. 8-15)

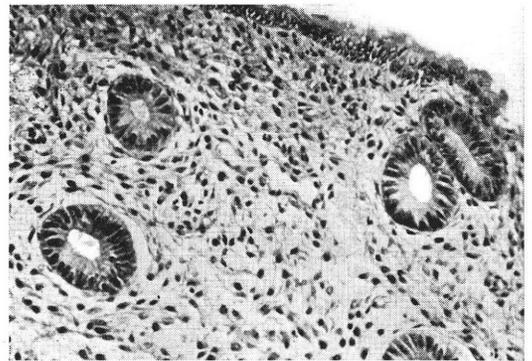


Fig. 2 増殖期中期 (P 72-789, No. 1-21)

3).

1. 前期診について (Fig. 1, 2, 3, 4)

a. 組織診断結果

日付け診断を最終月経からの日数を基準に判定すると、正常9例・異常14例で、一方推定排卵日を基準にすると正常15例・異常8例であつた。前期診同様、後期診についても推定排卵日を基準に診断する方が、周期の個人差や多様性等から、最終月経を基準とするよりも合理的であると解釈し、我々は推定排卵日を中心に診断した。その結果、前期診異常8例中、促進型2例、遅延型6例であつた。



Fig. 3 増殖期後期 (71-3773, No. 1-16)
腺腔拡大し、偽重層も見られる

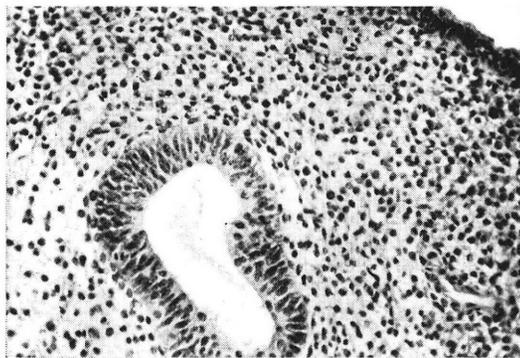


Fig. 4 Fig. 1 の拡大像 (P 71-3773, No. 1-17)
間質細胞が丸くなっている

表 4 前期診と尿中 E 及び BBT 低温相との関係

前期診	尿中 E 平均値	E 測定例数	BBT 低温相日数		
			短日型	平均型	長日型
正 常	34.35	15	1	12	2
異 常	23.41	8	4	2	2
(遅 延 促 進	24.59	6	4	2	0
	19.91	2	0	0	2
	30.54	23	5	14	4

b. 前期診と尿中エストロゲン (E)

月経周期でのエストロゲンは、子宮内膜の再生・増殖を促進させると考えられているが、前期診結果と前期診施行前日尿で定量した E 値とを検討した (表 4)。

前期診正常例の平均 E 値は 34.35 μg/日 で、異常例は 23.81 μg/日 と低く、そのうち促進例は興味あることに 19.91 μg/日 と最も低い値を示した。

c. BBT 低温相日数について

前期診と BBT 低温相日数との関係を検討した (表

4)。

前期診正常型 15 例中、低温相日数平均型が 12 例で最も多く、また遅延型 6 例中 4 例が短日型で、促進型では 2 例共に低温相日数長日型であり、各々特徴を示した。

d. 小括

前期診の診断と尿中 E および低温相日数との関係を検討すると、当然ながら、前期診正常例では E 値平均 34.35 μg/日 で、しかも低温相日数平均型が多かった。一方、前期診異常例は正常例より E 値が低く、低温相日数にも異常を示す例が多かった。つまり前期診遅延型では E 値 24.59 μg/日 で低温相短日型が、また促進型では E 値 19.91 μg/日 で最も低いが、期間では長日型が偏在してみられた。

2. 後期診について (Fig. 5 a, b, 6, 7)

a. 組織診断の結果

後期診の日付診断が正常であつたものは 4 例で、異常は 19 例であつた。異常例について表 2 に示す機能性内膜異常に従い分類すると表 5 の如くなつた。同時異相型が 7 例で最も多く、孤立性混合型はなかつた。

b. 尿中プレグナンジオール (Pd) との関係

後期診正常例 2 例の平均 Pd 値は 2.55mg/日 であつた。異常例では同時異相型 7 例が 1.49mg/日 で最も低く、分離異相型 3 例が 2.65mg/日 で高く、3 例の偏在混合型の平均値は 3.15mg/日 であつたが、症例による値の差が大きい傾向を示した (表 5)。

c. BBT について

後期診各型の診断結果と、BBT 上の低温相から高温相への移行様式および高温相日数との関係を検討した (表 5)。

後期診正常例では全例が移行様式・起立型で高温相・平均型であつた。異常例のうち同時異相型では 7 例中 6 例に移行型の異常がみられ、漸高型 5 例、不定型 1 例であり、高温相日数、短日型 4 例であつた。偏在混合型では移行様式・高温相日数共に異常を示し、漸高型が 5 例中 4 例、高温相・短日型が全例であつた。分離性異相型では移行様式との相関を認めず、一方、高温相日数平均型が多く、5 例中 4 例であつた。分泌不全型では僅か 2 例であつたが、共に移行様式は不定型で高温相日数・平均型であつた。

d. 前期診との関係 (表 6)

後期診所見がどのような前期診の環境の下に成り立っているかを捉えるため、後期診各型各々について前期診診断所見と尿中 E 値との関係を検討した。

後期診正常例では前期診・正常型 3 例・遅延型 1 例であり、促進型がなかつたことが特異的である。同時性異相型例では前期診・正常型が 5 例で多く、促進型・遅延



Fig. 5a 偏在混合型(未熟部)
P72-478(121-14)

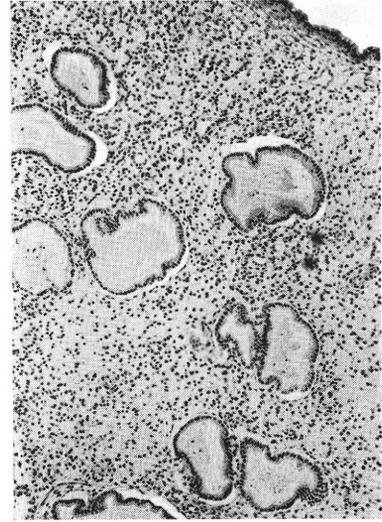


Fig. 5b 偏在混合型(熟成部)
P72-478(121-13)

高温相 8 日目採取の同一標本を比較した

- a. 腺腔の拡張は弱く、腺上皮はまだ円柱状で、5 日目の所見を示す。
- b. 腺腔拡大し、腺上皮は立方形となり、腺腔内分泌物陽性、間質には浮腫を認め、8 日の所見を示す

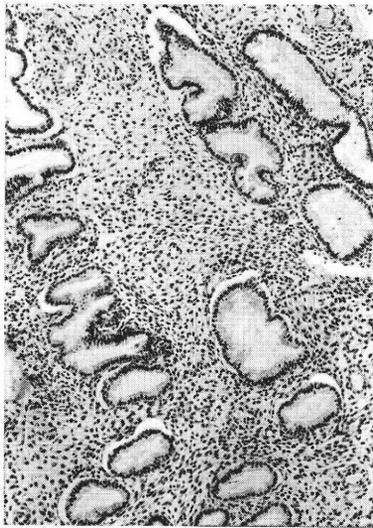


Fig. 6 分離異相型 (P 72-1072, 121-6)
高温 8 日目採取。腺腔の拡大弱く、分泌やや乏しく、間質の細動脈周囲に脱落膜様変化を認め、腺が 5~6 日、間質が 9~10 日の所見を示す

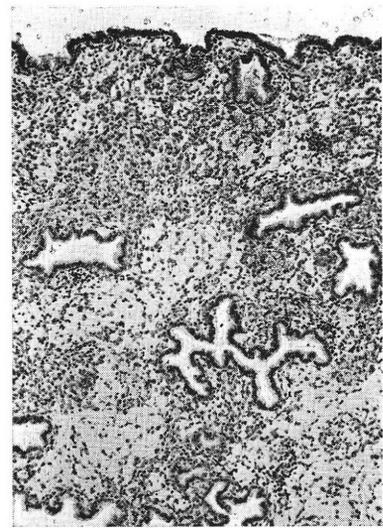


Fig. 7 分泌不全型 (P 73-102, 122-12)
高温 7 日目採取、腺の異常な分泌と腔の萎縮状所見を示し、腔内分泌物少なく、間質の局所的浮腫を認める

型が各 1 例あり、尿中 E 値 21.60 μ g/日でやや低値を示したが、BBT 低温相日数に短日型はなかつたことが特異的である。偏在性混合型では前期診正常型 2 例、促進型 1 例、遅延型 2 例で、E 値は後期診正常型に比較的近いが、高温相平均型はみられなかつた。分離性異相型では前期診正常型 4 例・遅延型 1 例で、正常型が多いにも拘らず、E 値は低く、BBT 低温相に長日型がないことが

特徴的である。分泌不全型では前期診正常型・遅延型各 1 例で、E 値が他の各型のいずれよりも顕著な高値を示したが、BBT 低温相で長日型がなかつた。

e. 小括

前期診と後期診の診断結果と内膜診施行前日尿で定量した E (前期診前日尿) と Pd (後期診前日尿) との相関性をみるため図に示した(図 3)。

表 5 後期診と尿中 Pd 値及び BBT との関係

後 期 診	尿中 Pd 平均値 mg/日	Pd 測定 例 数	移行様式			高温相 日 数	
			起立 型	漸高 型	不定 型	短日	平均
正 常	2.55	2	4	—	—	—	4
同時異相	1.49	7	1	5	1	4	3
偏在混合	3.15	3	1	4	—	5	—
分離異相	2.65	3	3	2	—	1	4
分泌不全	3.56	2	—	—	2	—	2
異 常	2.71	15	5	11	3	10	9

表 6 後期診と尿中 E 及び BBT 低温相の関係

後 期 診	尿 中 E 値		BBT 低温相		
	平 均 μg/日	測 定 数	短日型	平均型	長日型
正 常	31.75	4	1	3	0
同時異相	26.60	7	0	4	3
偏在混合	29.60	5	1	3	1
分離異相	28.95	5	2	3	0
分泌不全	70.60	2	1	1	0
異 常	30.29	19	4	11	4

図 3

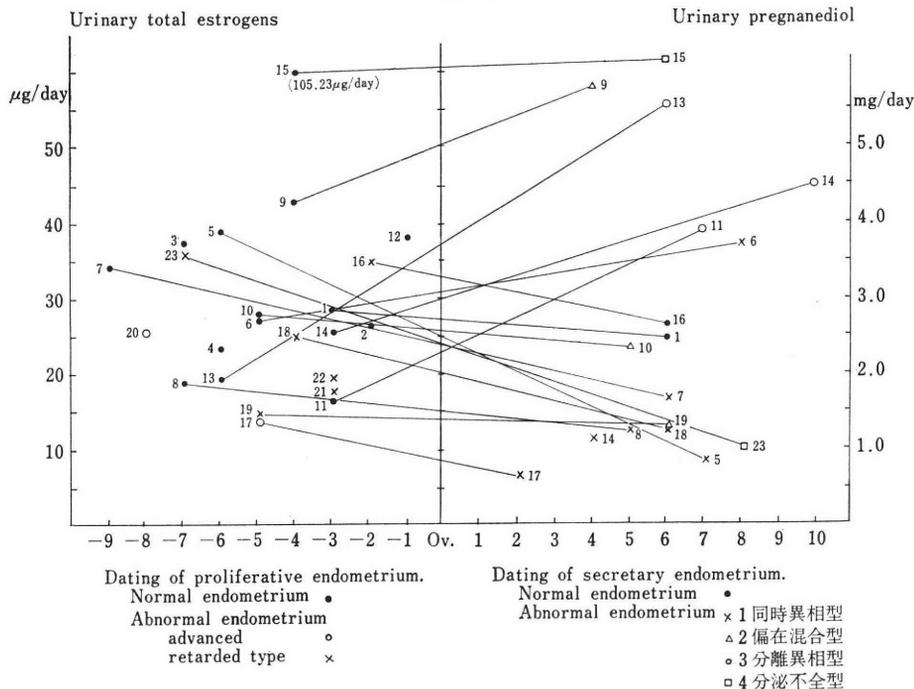


表 7 内膜診と BBT パターン及び尿中ホルモンとの関係

着床期内膜像	増殖期内膜診	BBT 低温相	BBT 移行様式	BBT 高温相	卵 胞 期 E	黄 体 期 Pd
正 常 型	正 常	平 均 型	起 立 型	平 均 型	正 常	正 常
同時性異相型	正 常	長日又は平均	漸 高 型	短日又は平均	低 値	低 値
偏在性混合型	異常又は正常	平 均 型	漸 高 型	短 日 型	正 常	正 常
分離性異相型	正 常 ?	短日又は平均	起立又は漸高	平均又は短日	やや低値	正 常
分泌不全型	異常又は正常	平均又は短日	不 定 型	平 均 型	高 値	高 値

後期診正常型は図のはぼ中央に、同時異相型は右中央から左下方に傾斜した線に、分離異相型は反対に右やや下方から左上方に移行する線に、それぞれ一定の傾向を認めた。しかし、偏在混合型については分泌不全型同様

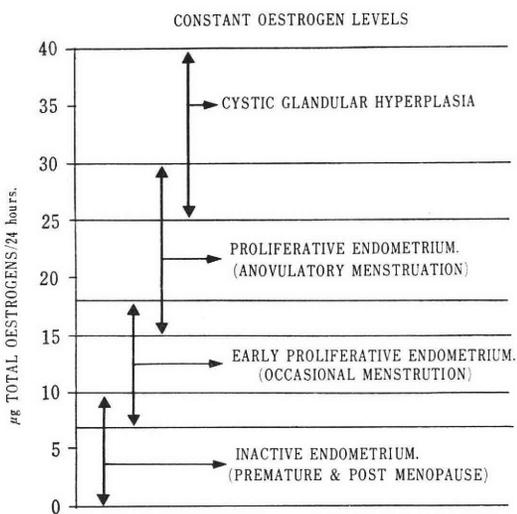
これらの関係は明らかでなかつた。

また BBT パターンについても比較すると、表 7 の如く なる。

表 8 不妊症患者における分泌期異常内膜の出現頻度

Noyes ¹⁸⁾ (1959)	13.5%
河合・池沢 ²⁹⁾ (1958)	11.0%
Kantor & Harrel ⁴⁴⁾ (1953)	26 %
渡辺 ²⁴⁾ (1960)	37 %
国本 ¹⁶⁾ (1963)	31.7%
Gillam ⁴³⁾ (1955)	46 %
Grant ⁶⁷⁾ (1953)	41 %
Tyler ⁹⁾ (1953)	43 %
蜂屋 ⁸⁾ (1959)	44.4%
杉本 ³⁴⁾ (1968)	47.1%
Hughes, et al ⁴⁵⁾ (1950)	58 %
小畑, 他 ⁴⁶⁾ (1973)	69.5%
本報告 (1975)	60.9%
Glass & Lazarus ⁴⁸⁾ (1954)	66 %

図 4 Esrogen と内膜 (Brown)



すなわち同時性異相型ではE値が極端な低値を示し、また低温相日数が長日型・平均型と長い傾向を示し、Pd値も低値であつた。一方、やや低いE値を示す分離異相型では低温相・短日型または平均型と短い傾向を示し、E値が低値であるのに対し、Pd値がほぼ正常値を示していることが特徴的である。

考 察

不妊症内膜の研究は前述した様に、すでに1949年 Vaczy⁴²⁾, Palmer¹⁾らが分泌期内膜異常と不妊症の関連について報告しているが、1950年 Noyes, Hertig, Rock¹¹⁾らにより内膜日付診断基準が確立されて以来、各種の内膜異常像が報告されるようになった。

Noyes らは子宮内膜の日付診断に際し、性周期の標準を28日、月経開始日を第1日目として診断しようとし

たのに対し、黄体機能不全症や不妊症等の月経周期の多様性から、Foss²⁾や国本¹⁶⁾らは BBT 上の推定排卵日を基準に日付診断を行ない、より正確な分泌期内膜の診断が得られることを報告した。

我々が行なつた今回の結果では、月経開始日を基準とした場合で正常内膜例は23例中、前期診9例・後期診2例であつたのに対し、推定排卵日を中心とした場合では前期診15例・後期診4例と多く、Foss や国本らと同様な結果を得た。

月経周期異常を伴なうことが多い機能性不妊の内膜日付診は、増殖期・分泌期共に BBT 上の推定排卵日を基準として診断した方が理論的にも正確であると考えられる³⁴⁾。

1. 増殖期内膜診について

今回、我々は分泌期内膜異常の形成機序を明らかにするため、所謂 Estrogen Priming の役割を把握する手掛りとして増殖期内膜診を観察すると同時に、その背景となる尿中Eや BBT 低温相などについて検討した。

増殖期内膜の日付診の基準は、Noyes らが月経期・早期・中期・後期の4期に分類したが、木下¹⁷⁾らの報告した子宮内膜再成機序所見等を参考に内膜所見として表1の如く、腺迂曲度・拡張度・細胞形態・核の形態・間質細胞・被覆上皮の形態を指標に加え、4期に分類した。

分泌期内膜と増殖期内膜の関連性については岡村¹⁸⁾らが不妊症患者49例について報告しており、増殖期内膜診正常・異常はほぼ同数で、異常例中遅延像が多く、促進例は少なかつたと報告している。今回の成績では日付診上、正常例が多い結果となつている。しかし、異常例については遅延例の方が促進例より多く、岡村らの報告と一致した。

増殖期内膜とEとの関係については、これまで子宮内膜の研究対象の主な時期が分泌期を中心とする機能性形態異常であつた関係から、黄体ホルモンや BBT 異常と分泌期内膜との関係についての検討はなされてきたが、増殖期内膜や尿中Eを関連させて追求した報告は極めて少ない。この点について、すでに表4に示した我々の成績を考察すると、増殖期内膜正常型に比べ、異常型はEが低く、とりわけ促進型が最低のE値を示し、遅延型は正常型と促進型間のE値を示した。

我々のE測定結果と増殖期内膜所見とは、一見予想しなかつた結果となつた観があるが、元来、内膜増殖と機能分化はEの量および作用日数の集積によつてもたらされたものであり、かつまた、増殖期のE活性は排卵期前に急激な上昇があり、その上昇の度合いには相当の個人差があるため、予め、排卵日を推定した上で施行する One-day assay で内膜像を予測する事は非常に困難

性があると思われる。ただ注目すべきは卵の発育に伴う E の分泌が結果として E の蓄積効果を経過的に内膜に投影し、その後惹起される黄体形成後の分泌期内膜診との対比において E 活性が意味を有する事であろう。

もう 1 つの問題点として、子宮内膜のホルモン感受性がある。しかしこれは臨床内分泌学的に極めて難解な点であり、今後の検索にまつところが大きい。

次に、増殖期について BBT の低温相日数、すなわち、E の作用期間の分析を検討した。これまでの BBT の検討は分泌期内膜や黄体ホルモンと関連してなされており、高温相の分析が主体をなしていたため、低温相に関する報告はほとんど皆無といつてよい。そこで我々は内膜増殖期像と尿中 E の作用期間の関係を明らかにしようと BBT 低温相日数を検討した。低温相日数は高温相と同様、卵巢機能の一部を反映しており、低温相日数は卵胞成熟の速度と成熟に伴ない分泌される E の作用期間としてとらえられよう。表 4 に示した様に、増殖期内膜診正常型では低温相・平均型が多いのに対し、異常例中促進型では低温相・長日型が全例、遅延型では短日型が多い結果となった。

これらの結果から、増殖期内膜像と尿中 E および BBT 低温相日数との間に相関があることが推測される。前述した様に増殖期内膜に対する E の作用は、E の量と作用する時間により決定されるが、正常な発育には少なくとも 12 日以上低温相日数と排卵前 4 日頃の尿中 E でおよそ $15\mu\text{g}/\text{日}$ 以上²⁰⁾あることが必要条件と考えられる。一方、内膜像の遅延型において低温相短日型で E 値がさほどの低値を示さなかつたのは、卵胞の成熟が早く、内膜への E の作用時間が短いため遅延内膜像を形成したと考えられ、反対に促進型にて低温相長日型で E 値が顕著に低いことは、内膜成熟には十分な E が産生されており、ただ排卵までの卵胞成熟が遅く、日付診が推定排卵日を基準としているため促進内膜像として観察されたと考える。

内膜増殖に対する E の量的問題については、すでに Brown¹⁹⁻²⁰⁾が持続的 E の投与により観察報告している。図 4 に示した通り、 $7\sim 18\mu\text{g}/\text{日}$ の E 値では早期増殖期変化を、 $15\sim 30\mu\text{g}/\text{日}$ では後期増殖期変化を、 $25\sim 40\mu\text{g}/\text{日}$ では腺のう胞性増殖症性変化をそれぞれ示すことを報告した。今回の E の最低値が $19.91\mu\text{g}/\text{日}$ で促進型内膜増殖像であつたことから、また Brown らの報告をみても、二相性周期を示す機能性不妊患者では内膜が増殖・発育するには十分の E が分泌されていると考えられる。しかし、今回の成績から二相性周期下の内膜の成熟度は E の量的因子よりも作用する時間的因子により決定されると考えられる。すなわち、臨床的には BBT 低温相と

して反映される卵胞成熟の期間が内膜成熟度の判定の指標となると推測された。

2. 着床期内膜診について

子宮内膜の生理的意義は妊卵の着床・発育にあり、その合目的性に沿つて一定の形態・機能の変化が起り、構造や代謝に具現されてくる事は既に述べてきた如くである。

その意味から、この一定のパターンから外れた構造、代謝を示す内膜は妊卵の着床・発育に不適と考えられ、内膜性不妊のグループの下に一括されて研究の対象となつてきた。

不妊症内膜の研究は妊卵着床に不適な状態にある異常内膜がどのような構造・代謝を示し、かつ、それが如何なる背景の下に惹起されるか捉えることを目的に、組織学的な内膜形態異常の解明、内分泌環境の検索、BBT パターンの分析等が報告されてきた。

1949年、Palmer²¹⁾は分泌期内膜異常と尿中 Pd の低下のあるものを黄体機能不全として定義し、両者の相関を記載した。その後 Gold & Cohen²²⁾が BBT 高温相の短いものを加え、不妊との関係を指摘した。このような黄体機能不全と不妊症の関係については、Foss²³⁾、Gillam⁴⁻⁵⁾、Frost²²⁾ & Grant⁶⁾、Kopfler²³⁾、渡辺²⁵⁾、国本¹⁶⁾らにより報告され、そこでの内膜異常が妊卵の着床障害因子となることを推測した。しかし、分泌期内膜の採取時期をはじめ、その形態や用語の定義が各報告者により異なり混乱していたため、1959年蜂屋⁸⁻¹⁰⁾は分泌期のうち特に着床期内膜を検討し、機能性形態異常として 5 型に分類、定義した。そしてこの各型が不妊症内膜診に於いて、明らかに多いことを報告し、改めて内膜異常の重要性を指摘した。

これまで報告された不妊症内膜診における分泌期内膜異常の形態像を検討してみると、Frost²¹⁻²²⁾らの Abnormal secretion phase は偏在混合型、Gillam⁴⁻⁵⁾の Inadequate secretion phase endometrium は孤立性混合型、Glass²⁶⁾らの Secretory hypoplasia は分離性異相型、河合²⁷⁻³⁰⁾の Atypische Sekretionsphase は分泌不全型等に一致すると考えられる。

分泌期内膜異常の出現頻度については報告者により定義は異なるが、表 8 の如く、最高 70% 弱から最低 10% 弱まで大きな差があり、今回の結果が 60.87% であることは、原発性子宮性不妊症に限つていることを考慮すれば特に高率ではないと思われる。

今回尿中 Pd の定量は内膜診施行前日 24 時間尿を用いて測定したが、分泌期内膜異常と Pd との関係については、既に述べたように黄体機能不全症の研究として報告されてきた。つまり、Glass²⁶⁾、Vanderckhore³¹⁾、渡辺

(久)²⁴⁾²⁵⁾らは内膜発育異常と BBT, 尿中 Pd の 3 者が相関し, Pd は低値であると報告し, さらに国本¹⁶⁾は機能性不妊と診断した 101 例について, 黄体機能不全として尿中 Pd が 1.0mg/日以下のものでは分泌期内膜異常が推定できるとした。

確かに今回の成績でも, 表 6 に示した様に後期診正常型に比べ, 同時性異相型は最も例数も多く, Pd 値は低値を示したが, 分離異相型では明らかに正常型よりも高値であり, 腺と間質の成熟度に差が見られ, 間質にくらべ腺が遅れる分離性異相型は単に内膜全体(腺・間質共)に遅れを示す同時性異相型とは内膜像の形成機序が異なっていることを物語っているといえよう。

このような観点から改めて国本¹⁶⁾らの成績を検討すると, 尿中 Pd がさほど低値でないものや 5 mg/日以上のもにも内膜異常例が含まれており, BBT にて IV 型(高温相への移行が緩徐で, かつ高温相日数の短い型)に多い事実は注目に値する。また河合²⁷⁻³⁰⁾は非定型的分泌期内膜像を定義し, 組織所見上, 腺腔拡張し腔辺縁の凹凸減少を伴ない, Pd 値の低くない異常像を報告している。既に述べた如くこの非定型的分泌像は今回の分泌不全型の 1 つに相当すると考えられるが, 内膜採取時期の点で問題が残ることはあつても, 今回の成績でも分泌不全型の Pd 値は平均 3.56mg/日と正常例平均値にくらべ, 必ずしも低値を示していない点では一致している。

後期診各型と Pd 値を検討することにより, Pd 値が低い分泌期異常内膜として腺・間質の遅延を示した同時異相型, Pd 値が必ずしも低値を示さない異常内膜として分泌不全型, Pd 値が正常に近い値を示す異常像として腺と間質の成熟度に差が見られる分離性異相型等の各型の特異的な Pd 値との関係が明らかとなつた。しかし偏在混合型では Pd 値 3.15mg/日であつたが症例も少なく, Pd 値の各症例毎の差が大きいことから, 今後の検討をまちたい。

分泌期内膜異常と BBT の相関性については, 報告者の多くが BBT パターンの異常殊に高温相日数の短いものに内膜異常が多いことを認めている。Gillam⁴⁻⁵⁾, 渡辺²⁴⁻²⁹⁾, 松本³²⁾, 大倉³⁴⁾, らの BBT 分類のいずれもが, 高温相を中心にしたものであり, 内膜異常との相関を報告している。Palmer¹⁾は高温相日数 8 日以内では不妊であるとし, natural contraception と呼んだ。また, Gillam⁴⁻⁵⁾, Leonidas³⁶⁾, Grant⁶⁻⁷⁾, 国本¹⁶⁾, 岡村¹⁸⁾らは BBT と分泌期内膜・Pd 値とが相関することを指摘したが, 一方, Magallon et al⁴⁰⁾や杉本³⁴⁾らは否定的見解を示している。杉本は BBT 高温相 12 日以内の松本分類 V 型でも日付診正常例は 33.3%であり, BBT 各型と内膜発育の遅延・促進についても日付け診について

も相関は見られなかつたとしている。

今回の成績では, 高温相日数短日型が偏在混合型では全例に, 同時異相型の多くに見られ, 反対に分離異相型や不全型に少ないことが特徴的であり, 分泌期内膜異常像と各型との間には相関性があると考えられる。

次に BBT 上の低温相最終日から高温相への移行様式については, 既に Kopfler²³⁾, Brickenridge²⁷⁾, Cooperman³⁵⁾, Tyler³⁹⁾らが注目し, 移行様式の緩徐な型や階段状の型, 排卵日の不明瞭な型には不妊症であることが多いとしている。Tyler³⁹⁾は緩徐な移行様式では Pd 低値例が多いとしている。今回の成績からは, 後期診正常例では全例, 2 日以内に移行する起立型を示し, 同時異相型や偏在混合型では緩徐な上昇を示す漸高型が多く, 分泌不全型では 2 例とも不定型であり, 分離異相型では起立型と漸高型の間に明らかな差は認められない。

着床期内膜診異常例全体としてみた時, 19 例のうち移行様式が正常と思われる起立型は 5 例であり, 11 例に漸高型・不定型などの異常な移行様式を認め, 一方, 高温相日数については, 短日型が 10 例, 平均型が 9 例で相関性は明らかではなかつたが, 内膜診各型についてみた時には, 着床期内膜診と BBT 移行様式・高温相日数との間にはそれぞれ相関性が認められたと考える。

排卵後における早期黄体形成, ならびに黄体ホルモン分泌に LH の果たす役割は大きく, 現在これらの関係についての検討を行なっているが, 検索方法で述べた如く, 本研究では排卵後 7 日目を中心とする Pd 値の測定のみ行なつたので, BBT の高温相への立ち上りにおける黄体ホルモンの変動は予想し得ない。しかし, BBT の上昇は生理学的に黄体ホルモンの分泌を推定させるものであることから, 漸高型または不定型における黄体ホルモンの分泌異常は容易に推定され得るところである。

以上の成績から, 着床期における機能性内膜形態異常の成立機序を前期診の成績と連繋させて, これを各型別にまとめると表 7 の如くになつた。

i) 同時性異相型

低温相長く, 卵胞期 E 低く, 卵胞成熟が緩徐であることを思わせるが, 増殖期内膜診では正常に発育し, Estrogen Priming の欠如はないと考えられる。しかし, 高温相への移行は緩徐な漸高型が多く, Pd も低く, 卵胞成熟と同様排卵後の黄体形成も緩徐であると考えられ, 結果として黄体ホルモン分泌不全にもとづく内膜の腺・間質共に分泌期遅延像を示すものと推測される。

ii) 偏在性混合型

低温相日数平均型で E 値は正常分泌期診よりやや低値で, 増殖期内膜診は異常型(遅延型)を示すことが多い。卵胞成熟の異常は著明ではないと思われる。この型では

低温相から高温相への移行が緩徐であり、高温相も短日型で、また Pd 値に変動が大きく、黄体機能不全も考えられるが、同時に本型にみられる分泌期内膜像の不均等な成熟は、内膜剝脱再生機転の不均等性に起因するものも無視し得ないと思われる。

iii) 分離異相型

低温相平均型又は短日型で、E 値は最も低く、増殖期内膜診では正常型を示すものが多いが、遅延型を示すこともある。卵胞成熟が早く、内膜増殖が不十分なまま排卵期に至るため、Estrogen Priming の欠如を生ずると推測される。BBT 移行様式は起立型のことが多く、高温相日数もほぼ平均型であり、Pd 値は極めて高く、黄体形成も速やかであると考えられる。しかし Estrogen Priming の欠如により、黄体ホルモンに対する内膜の反応で腺と間質とが分離し、分泌性変化に差が発現したものと考えられる。この Estrogen Priming 欠如による黄体ホルモン作用時内膜については、既に渡辺⁴⁷⁾が腺・間質の分泌性変化の Splitting として報告しているが、今回の成績を示唆しているものと思われる。

iv) 分泌不全型

低温相日数平均型または短日型であるが、尿中 E が極めて高く、増殖期像に異常は認められない。しかし低温相から高温相への移行様式は推定排卵日の不明な不安定な型であり、同時に高温相も短かいが、Pd 値は比較的高い。これらの事実から活発な卵巣機能の働きの下に、E が Pd よりも、量的には共に十分であつても、優位に作用していると考えられ、BBT パターンに表われているものと考えられる。そのために腺の異常な分泌性変化や間質の浮腫像として組織所見に発現するものと考えられる。

結 論

我々は既に妊卵着床期における子宮内膜の組織学的異常を機能性形態異常として 5 型に分類定義したが、今回はこれら各型が如何なる機序によつて形成されるかを説明するため、BBT 並に排卵前の内膜診と E 値、そして着床期内膜診と Pd 値の結果から検討した。

着床期内膜の機能性形態異常は、卵巣ステロイドの微妙な変化によつて成立すると考えられるが、今回の結果から、次の 3 点が明らかとなつた。

1) 子宮内膜の分泌性変化を遂げるには十分な増殖期における Estrogen Priming が必要であり、これが欠如する際には、内膜腺と間質の分泌性変化に日付診上の差が見られる内膜像を形成する。この Estrogen Priming にて問題となるのは、少くも排卵性周期を持つ子宮性不妊患者では内膜に対する Estrogen の量よりも、作用している時間が重要である。これは臨床的に BBT

上の低温相日数として示され、11日以下の例に明らかとなるものが推測された。

2) 次に分泌期内膜異常像を示す原因の一つとして、排卵後の黄体ホルモンの分泌低下によるものがあり、組織所見からは腺と間質とが共に発育段階の遅延を認める。臨床的には BBT 上低温相日数が長く、卵胞・黄体ホルモン共に低く全体的な卵巣機能の低下が推測された。下垂体機能の低下によるものと考えられた。

3) また、排卵前の卵胞ホルモンが優位に作用し、排卵後の黄体ホルモンよりも内膜に対し強く影響するため、日付診上の内膜の生理的变化では見られない分泌像を示すものがある。これは黄体ホルモン作用としての卵胞ホルモン抑制が十分でなく、腺腔の膨化、分泌物の欠如を示したと考えられた。この場合、定量した Pd は低値を示さず、むしろやや高値であるに拘らず、一方 Estrogen は高値を示し、BBT にて、排卵日推定の決定が困難な不定形を示した。

以上我々は着床期機能性形態異常内膜のうち、3型について、これらが卵巣機能に基づいたものであることを明らかにした。今後、これらの異常内膜がどのような形で着床を阻害するのか、またどのような治療法が合理的であるのか、例数を重ね検討する必要があると考えている。

なお、本報告要旨は、第17、18回日本不妊学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Palmer, R.: *Obstet. & Gynec.* 4: 1, 1949.
- 2) Foss, B. A., Horne, H. W. & Hertig, A. J.: *Fertil. & Steril.* 9: 193, 1958.
- 3) Gold, J. J. & Cohen, M. R.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 71: 691, 1958.
- 4) Gillam, J. S.: *Fertil. & Steril.* 4: 1, 1955.
- 5) Gillam, J. S.: *Fertil. & Steril.* 6: 18, 1955.
- 6) Grant, A.: *Fertil. & Steril.* 4: 169, 1953.
- 7) Grant, A.: *Int. J. Fertil.* 4: 315, 1959.
- 8) 蜂屋祥一: 日産婦臨床大会講演抄録集, 54, 1959.
- 9) 蜂屋祥一: 現代産婦人科学大系, 7A: 145, 1972, 中山書店.
- 10) 蜂屋祥一, 中谷正己, 細田肇: 産婦の実際, 22: 6, 1973.
- 11) Noyes, R. W., Hertig, A. & Rock, J.: *Fertil. & Steril.* 1: 3, 1950.
- 12) 樋口一成: 図説産婦人科病理学, 1971, 医学書院.
- 13) Noyes, R. W.: *A.J.O.G.*, 77: 929, 1959.
- 14) 神戸川明: 総合臨床, 16: 935, 1967.
- 15) 神戸川明: ホルモンと臨床, 8: 864, 1961.
- 16) 国本恵吉: 日不妊誌, 8: 4, 1963.

- 17) 木下英夫：慈恵医誌，87：266，1972.
- 18) 岡村泰，岡田博夫，半藤保他：日不妊誌，12：22，1967.
- 19) Brown, J. B.: Acta Endocr. (Suppl), 31：29，1957.
- 20) Brown, J. B., et al: J. Obstet. & Gynec. Brit. Emp, 66：177，1959.
- 21) 蜂屋祥一他：産婦の実際，15：890，1966.
- 22) Frost, I. F.: Fertil. & Steril, 4：327，1953.
- 23) Kopfler, E.: Zeitsch. f. Geburtsh, 155：58，1960.
- 24) 渡辺久雄：ホルモンと臨床，8：41，1960.
- 25) 渡辺久雄：産婦の世界，10：2，1958.
- 26) Glass, S. J., Miller, W. & Rosenblum, G.: Fertil. & Steril, 6：4，1955.
- 27) 河合信秀：産婦の実際，13：4，1964.
- 28) 河合信秀：臨床病理，8：113，1960.
- 29) 河合信秀，池沢紀郎：臨婦産，12：675，1958.
- 30) 池沢紀郎：日不妊誌，7：49，1962.
- 31) Vanderkerhove, D.: Ann. d'endocrinol, 18：815，1957.
- 32) 松本清一：第14回日産婦総会，宿題報告抄録，1962.
- 33) 大倉千代松：日産婦誌，6：905，1954.
- 34) 杉本修他：産婦の治療，16：13，1968.
- 35) 杉本修：産婦の世界，18：1215，1966.
- 36) Leonidas, E. G. et al.: Fertil. & Steril, 16：549，1965.
- 37) Pommerenke, W. T. et al.: Ann. of N. Y. Acad. Sci. 54：786，1952.
- 38) Cooperman, N. R.: A. J. O. G. 57：701，1949.
- 39) Tyler, E. T.: California Med. 81：13，1954.
- 40) Magallon, E. et al.: J. Clin. Endocrinol., 10：348 & 511，1950.
- 41) Wilson, L., & Kurzrock, R.: A. J. O. G., 36：302，1938.
- 42) Vaczy, L., Scipiades, E.: Gynaecologia (Basel), 128：260，1949.
- 43) Rock, J. & Bartlett, M. K.: J. A. M. A., 108：2022，1937.
- 44) Kantor, H. I. & Harrel, D. G.: A. J. O. G., 65：602，1953.
- 45) Hughes, E. C., et al.: A. J. O. G., 60：575，1950.
- 46) 小畑義他：日不妊会誌，18：44，1973.
- 47) 渡辺陽一：産婦の世界，13：3，1961.
- 48) Glass, S.J., & Lazarus, M. L.: J.A.M.A., 154：908，1954.
- 49) Tyler, E. T.: J.A.M.A., 153：1351，1953.
- 50) 飯塚理八：第23回日産婦総会宿題報告，1971.

Histopathological study of the
endometrium in uterine
sterility
—Functional abnormality of the
endometrium in nidative
stage—

**Hajime Hosoda, Toshiyoshi Momoi,
Koichi Kusahara, Mamoru Endo,
Masakazu Shinozuka and
Shoichi Hachiya**

Department of Obstetrics and Gynecology,
The Jikei University School
of Medicine

In order to elucidate how abnormality of secretory endometrium is concerned in disturbance of nidation and in sterility, the endometrium in nidation has been studied. Functional abnormalities are classified into 4 types and their clinical patterns and mechanism of formation were examined on 23 cases of uterine sterility without distinct organic abnormality. Determination of urinary estrogen activity (E) and endometrial biopsy at the proliferative stage were performed on approximately 11 th day of menstrual cycle, followed by determination of pregnanediol activity (Pd) and endometrial biopsy at the nidation stage on about 7 th day since ovulation estimated with BBT in the same menstrual cycle. Furthermore, BBT patterns were classified according to term in the low and high temperature phases and to type of shifting from the low temperature phase to the high temperature one, and the examinations of the endometrial biopsy were carried out.

The results obtained are summarized as follows:

1) The endometrial biopsy at the proliferative stage revealed 15 normal and 8 abnormal subjects, which is well correlated with the numbers of BBT low temperature days and E values. In the normal cases E value was measured to be 34.45 $\mu\text{g}/\text{day}$ on the average. It was 23.41 $\mu\text{g}/\text{day}$ in the abnormal ones, of which 6 cases showed delayed endometrium with E value of 24.59 $\mu\text{g}/\text{day}$ and most of them belonged to short type of low temperature phase without long type. Two cases of advanced type belonged to the long type of low temperature days with E value of 19.91 $\mu\text{g}/\text{day}$.

2) The endometrial biopsy at the nidation stage revealed 19 abnormal and 3 normal cases with average Pd values 2.71 and 2.55 $\mu\text{g}/\text{day}$, respectively.

a) Concurrent splitting type was found in 7 cases, most of which showed long term of low temperature days with lower E and Pd values than normal ones, suggesting the delayed type due to hypofunction of the ovary.

b) Separated splitting type was found in 5 cases with short type of low temperature phase and low E values but little abnormal findings in the biopsy at the proliferative stage. They showed the highest Pd values and no abnormality in high temperature phase, suggesting independent secretory changes in the gland and the stroma due to lack of estrogen priming.

c) Localized mixed type was found in 5 cases, most of which showed abnormalities in the

biopsy at the proliferative stage with low E values, suggesting the cause from abnormal regeneration of the endometrium. Further, the long type of low temperature phase indicated possible abnormality in shedding and regeneration of the endometrium.

d) Insufficient secretory type was found in 2 cases with somewhat high Pd levels and remarkably high E values. They did not demonstrate distinct ovulatory day in BBT, suggesting possible predominancy of E over Pd even at the nidation stage and presumably resulting in abnormal finding, i.e., lack of secretion in the gland cavity, increasing of stromal edema, etc.

不妊患者の原因疾患及び男性因子 の診断と治療 (第1報)

Diagnosis and Treatment of the Male and Female Infertility—I. Causes of infertility

関東通信病院産婦人科

林 敬 平 大 森 亮 英

Keihei RIN Ryoei ÔMORI

北 村 進 司 野 井 信 夫

Shinji KITAMURA Nobuo NOI

Department Obstetrics and Gynecology, Kanto Teishin Hospital

不妊を主訴として外来を訪れた107例の夫婦について、原発性不妊群と続発性不妊群とに分けて、主に検査成績及び治療成績の面から検討を加え、更に統計的観察を行ない、次の様な知見を得た。即ち、

- (1) 原発性と続発性の比率は78.5% : 21.0%と前者の方が約3.5倍多く、年齢分布は前者は24才、後者は28才にピークが見られる。
- (2) 不妊期間は両群共2年未満のものもつとも多く、夫々24.3%、及び12.2%である。
- (3) BBT はⅡ型に属するものが約50%ある。
- (4) HSG にみる両側疎通は59% : 18.2%、疎通障害は22.4% : 0.4%、結核性疾患は疎通障害率が高く、特に原発群において著明である。
- (5) 無精子症は両群で約23.4%、要治療群の 30×10^6 以下は約46.7%である。
- (6) 妊娠例は62.5% : 30%であり、うち満期産は73%である。

I. 緒 言

挙児希望及び月経異常を主訴として外来を訪れる不妊患者は、各教室の統計を見ても年々増加の傾向にある。これは不妊診療に於ける検査、治療法の急速な進歩による治療成績の向上、一方その結果として患者の認識が高まって来た為と思われる。不妊の原因は多種、多様であり、各科に亘る知識及び長期の系統的な検査や治療が必要である。実際の診療に於いても十分に訴えを聞き、夫をまじえて納得が行く迄説明し、信頼関係を保持し乍ら出来るだけ夫婦の協力を得る様にならなければならない。この様な方針のもとに診療して得た治療成績について検討を加え、更に統計的観察を行ない、若干の知見を得たので、ここにその一部を報告する。

II. 不妊患者の年齢分布

図1は初診時の年齢分布を示したものであるが、不妊外来を訪れた患者107例の内、原発性不妊は78.5%、続

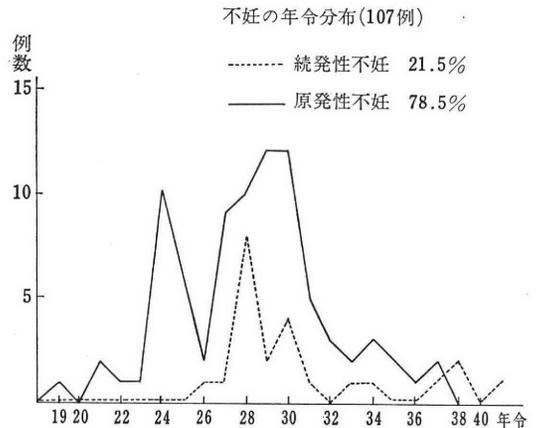


図1 年 令

発性不妊は21.5%であり、夫々24才及び29~30才、又続発性不妊に於いては28才にピークが見られるが、年齢層は19才から42才に迄亘っている。

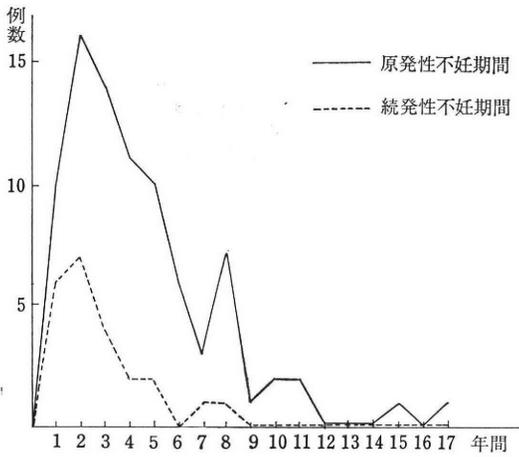


図2 不妊期間

III. 不妊期間

不妊期間は図2に示す様に、原発性不妊、続発性不妊共に2年未満のものもつとも多く、夫々24.3%、及び12.2%である。最高は17年の原発性不妊であつた。5年未満で見ると夫々57%、及び19.6%で計76.6%となり、過半数を占めている。

IV. BBT による型別分類

表1に示すI~VII型迄の分類は、松本の提唱によるもので、原発性不妊及び続発性不妊は共に同じ様な傾向を示し、II型に属するものが不妊主訴患者の約50%あつた。V型以上の症例は別個に治療して居るので、此の統計の中には含まれて居ない。

V. 子宮卵管造影法にみる疎通性障害(及び既往歴との関係)

子宮卵管造影術は原則として、月経終了後1週間以内に施行し、その結果は表2に示す通り、原発性不妊に於いて両側共疎通性をもつて居るものは59%、一側のみ疎通は13%、両側閉鎖は9.4%であり、一方続発性不妊に於いては両側疎通は18.2%、一側疎通0.3%、両側閉鎖は0.1%と大体同じ様な傾向を示して居る。然し既往歴別に見た場合、結核性疾患による原発性不妊は明らかに多い。又両方を通じて結核性疾患、腹膜炎、開腹術の既往歴を有するものに不妊及び疎通障害の頻度が高い(表3)。

VI. 男性因子

精液検査は、原則として1週間禁欲後来院させ、用手法にて滅菌シャーレに採取し、液化後直ちに検査を施行したものであるが、検査の結果、状態の悪いものに就いては、一定期間を置いて、数回検査を繰返し行なつて居

表1 B.B.T.による型別分類

B.B.T. 型	I	II	III	IV	V	VI	VII	計
原発性不妊	9.35%	38.32%	26.17%	3.74%	0	0.93%	0	74.77%
続発性不妊	3.74%	11.21%	6.54%	0	0	0	0	25.23%

表2 子宮卵管造影術にみる疎通性障害

	両側疎通	一側疎通	両側閉鎖
原発性不妊	59.0%	13.0%	9.4%
続発性不妊	18.2%	0.3%	0.1%

表3 既往歴と卵管疎通性

既往歴	疎通性		両側疎通		一側疎通		両側閉鎖	
	原発	続発	原発	続発	原発	続発	原発	続発
肺 結 核	7	5	4	3	0	1	3	1
肺以外の結核	6	0	3	0	2	0	1	0
肋 膜 炎	2	0	0	0	0	0	2	0
腹 膜 炎	4	2	3	2	0	0	1	0
虫 垂 炎	19	6	16	4	0	1	3	1
子宮後屈の手術	3	3	3	3	0	0	0	0
子宮筋腫の手術	0	2	0	2	0	0	0	0
腎 炎	1	1	1	1	0	0	0	0
開 腹 術	1	2	0	2	0	0	1	0
卵巣嚢腫の手術	2	2	1	2	1	0	0	0
そ の 他	5	2	5	1	0	0	0	1

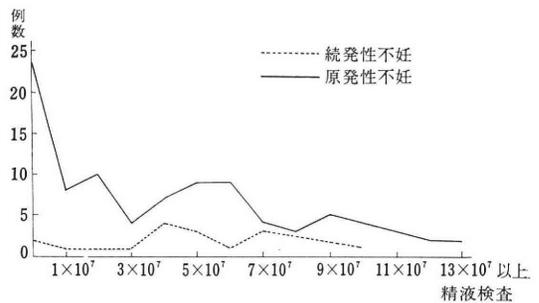


図3 精液検査

る。検査成績の内、精子濃度を例にとつて見ると、図3に示す様に、50~60x10⁶ 辺りを境界として見た場合、明らかに異常、即ち精子減少症を示すものが多く、これは特に原発性不妊に於いて著明である。表4はそれを%で示したものであるが、無精子症は両方で全症例中の約23%もあり、50x10⁶以下の精子減少症の人は原発性不妊57%、続発性不妊12.4%計約70%になつている。また要治療群の30x10⁶以下の場合でも、原発性不妊42.1%、続発性不妊4.7%計約47%、即ち不妊症の場合、男性因子が約50%の割合を占めて居る点も注目したい。

表 4 精液検査 (精子数の分布 %)

精子数	0	10 ⁷	2×10 ⁷	3×10 ⁷	4×10 ⁷	5×10 ⁷	6×10 ⁷	7×10 ⁷	8×10 ⁷	9×10 ⁷	10×10 ⁷	11×10 ⁷	12×10 ⁷	12×10 ⁷ 以上
原 発 不 妊	21.5	7.5	9.4	3.7	6.5	8.4	8.4	3.7	2.8	4.7	/	/	1.9	1.9
続 発 不 妊	1.9	0.9	0.9	0.9	3.7	3.7	2.8	0.9	2.8	/	0.9	/	/	/

表 5 治療経過

	妊 娠	継 続 中	中 止 例
原 発 性 不 妊	25(62.5)	2(5.0)	57(85.1)
続 発 性 不 妊	12(30.0)	1(2.5)	10(14.9)

() 内%

表 6 妊娠例の経過

妊 娠	満 期 産	早 産	流 産	子 宮 外 妊 娠
37	27	1	5	3

VII. 治療経過

予定された検査及び治療を終了せずに通院を中止した症例を除外し、一通りの予定された検査及び治療を終了した症例をまとめたものが表 5 である。妊娠成功例は原発性不妊62.5%、続発性不妊に於いては30%であった。以上の如く不妊症の治療には、辛抱強い診療と受診の必要性が痛感される。

この妊娠例は37例で、その予後は表 6 の如く、満期産は27例(73%)、早産 1 例 (2.7%)、流産 5 例 (13.5%)、子宮外妊娠 3 例 (8.1%) である。子宮外妊娠の8.1%は、正常婦人の妊娠統計より若干高い様であるが、特に有意差と云う程のものではないと思われる。なお症例中妊娠 8 カ月で心不全を併発、不幸な転帰をとつた 1 例があり、この苦い経験から妊娠を希望していても不妊治療に当つては慎重に考えることの必要を感じた。

VIII. 妊娠例の治療別

充分な頸管粘液量及びシダ状結晶を得られなかつた14例に対しホルモン療法、又は排卵誘発を行なつた結果、6例に改善が見られ、全例妊娠に成功して居る。又子宮卵管造影法 (HSG) は全例に施行して居るが、その内、所謂 HSG 後妊娠をしたものが107例中11例に認められる。卵管疎通性障害を有するもの内、13例に通水を行い、9例に疎通性回復が見られ、3例が妊娠した。通水を行なつても疎通しない3例に対し、卵管形成術を施行後、HSG にて2例の疎通性回復を見、内1例が妊娠した。AIH は10例に施行し、4例が成功して居る。

男性因子の要治療例の内、15例に治療し、12例に改善が見られ、うち5例が妊娠に成功して居る。その他、子

第 7 表 妊娠例の治療別

	例数	全症例に対する %	治療成功例	妊娠例	%
1 ホルモン療法 排 卵 誘 発	14	13.10	6	6	100.00
2 HSG	107	100.00	11	11	100.00
3 通 水	13	12.15	9	3	33.33
4 卵 管 形 成 術	3	2.80	2	1	50.00
5 AIH	10	9.35	4	4	100.00
6 男性側の治療	15	14.02	12	5	41.67
7 その他 (アレ キササンダー)	5	4.67	5	0	0.00

宮後屈、双角子宮等の手術を施行したものが5例あるが、未だ妊娠を見ない(表 7)。

IX. 考 案

総外来患者¹⁾に対する不妊患者の比率は、昭和32年2.1%、昭和36年2.9%、昭和41年3.8%、昭和45年3.5%と漸増の傾向を示して居る。これを他の報告例と比較すると田中²⁾30.4%、坂倉³⁾19.9~27.3%、林⁴⁾12.8%、楠田⁵⁾10.9%、西村⁶⁾8.8%、岡村⁷⁾8.5%、本田⁸⁾7.0%、赤須⁹⁾5.7%、品川¹⁰⁾、野田¹¹⁾、新野¹²⁾らは4%、館野¹³⁾2.0%、石橋¹⁴⁾、庄司¹⁵⁾、久世¹⁶⁾、井下田¹⁷⁾、中村¹⁸⁾らは2%以下となつて居る。以上の%の開きは病院の性格の差によるものであろう。

女性因子として、卵巣因子、卵管因子、内膜因子、頸管因子等があるが、村上¹⁹⁾は卵巣因子のみを主な不妊原因とする患者の治療成績を検討し、昭和40年迄の妊娠率が48.8%であるのに対し、昭和41年から44年迄の妊娠率は65.7%となつて居り、優れた排卵誘発剤が使用されるようになってから明らかに妊娠率が上昇して居ることを指摘して居る。卵管因子の内、結核性疾患は疎通障害率が非常に高く、通水その他疎通性改善の為の治療が無効に終るものが殆んどで、不妊ことに原発性不妊における結核性疾患の既往の重大さを表わして居る。

X. 結 語

(1) 不妊患者の年齢分布

原発性不妊と続発性不妊の比率は78.5% : 21.0%と前者の方が約3.5倍多く、年齢分布も前者は24才、後者は28才にピークが見られ、夫々異なるパターンを示して居

る。

(2) 不妊期間

両群共1年以上2年未満のものもつとも多く、夫々24.3%、及び12.2%である。

(3) BBT による型別分類

両群共同様の傾向を示し、II型に属するものが約50%あつた。

(4) 子宮卵管造影法にみる疎通性障害及び既往歴との関係

両側疎通は59% : 18.2%、疎通障害は22.4% : 0.4%であるが、結核性疾患は疎通障害率が高く、特に原発群に於いて著明である。

(5) 男性因子

無精子症は両群で約23.4%、要治療群の 30×10^6 以下は約46.7%である。

(6) 治療経過及び予後

妊娠例は62.5% : 30%であり、内満期産は73%である。

(7) 子宮内膜組織診及び月経血の結核菌培養は、何れも異常を認めなかつた。

稿を終るに当り、御快闘を賜つた街風喜雄部長及び協力して下さつた医局員に深謝致します。

尚本論文の要旨は昭和48年5月10日第61回日本不妊学会関東地方部会に於いて発表した。

文 献

- 1) 関東通信病院紀要Ⅲ, 366頁, 昭和47年.
- 2) 田中哲郎ほか: 日不妊会誌, 9 : 254, 1964.
- 3) 坂倉哲夫: 不妊性の研究, 第13回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨, 1961.
- 4) 林基之ほか: 日不妊会誌, 6 : 142, 1961.
- 5) 楠田雅彦ほか: 日不妊会誌, 14 : 95, 1969.
- 6) 西村敏雄ほか: 日不妊会誌, 12 : 26, 1967.
- 7) 岡村泰ほか: 日不妊会誌, 10 : 196, 1965.
- 8) 本田精也: 日不妊会誌, 5 : 65, 1960.
- 9) 赤須文男ほか: 日不妊会誌, 12 : 35, 1967.
- 10) 品川信良ほか: 日不妊会誌, 5 : 59, 1960.
- 11) 野田克己: 日不妊会誌, 5 : 193, 1960.
- 12) 新野香逸: 日不妊会誌, 7 : 241, 1962.
- 13) 館野政也: 日不妊会誌, 14 : 105, 1969.

14) 石橋享規ほか: 日不妊会誌, 7 : 79, 1962.

15) 庄司忠ほか: 産と婦, 22 : 623, 1955.

16) 久世栄一ほか: 日不妊会誌, 5 : 99, 1960.

17) 井下田純: 日不妊会誌, 6 : 175, 1961.

18) 中村靖彦: 産と婦, 28 : 913, 1961.

19) 村上旭: 産婦の進歩, 22 : 397, 1970.

The statistical study of sterile patients —the first report—

Keihei Rin, Shinji Kitamura, Ryouei Omori
and Nobuo Noi

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kanto Teishin Hospital

The following findings classified into the primary sterility group and the secondary sterility group were obtained from the statistical study on the results of examination and therapy of 107 married couples who visited our hospital with the chief complaint of sterility.

1) The ratio of the primary sterility group to the secondary sterility group was 78.5% : 21.0%. The former group was about 3.5 times much than the latter group. The peak of the age distribution was 24 years of age in the former group, while 28 years of age in the latter group.

2) The sterile duration of less than 2 years were observed in 24.3% and 12.2%, respectively,

3) The II type of BBT was observed in about 50%.

4) By HSG, the bilateral patency was observed in 59% and 18.2%, and the disturbance of patency was 22.4% and 0.4%, respectively. Tuberculous patients showed high incidence of the disturbance of patency especially in the primary sterility group.

5) Azoospermia was observed in about 23.4% in both groups, and the patients with less than 30×10^6 sperma who needed therapy was about 46.7%.

6) The patients who experienced pregnancy were 62.5% and 30%, respectively. Among them the full term delivery was 73%.

ヒト不妊精液の生化学

III. Glutamic pyruvic transaminase について

Studies on the Biochemistry of Infertile Human Seminal Plasma. III. Glutamic Pyruvic Transaminase

広島大学医学部附属泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

石 部 知 行

Tomoyuki ISHIBE

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

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した男子不妊症患者252例について精漿中 GPT 値を測定し、次の成績を得た。

1. 不妊患者精漿中には多量の GPT が含まれ、精子濃度との間に相関を認めた。
2. 精漿中 glutamic oxaloacetic transaminase, lactic dehydrogenase isoenzyme V 分画値との間に相関を認めた。
3. 季節によって精漿中 GPT 値は変動し、夏期に高い値を示すことが多かった。

Phosphatase, lactic dehydrogenase といった酵素がヒト精漿中に存在することは古くより知られ、これが副性器、特に前立腺に由来することが明らかにされてきた。またヒト前立腺および精漿中にも多量の transaminase が存在し¹⁾男性ホルモンレベルによって変動することが知られてきた²⁾が、その報告の多くが glutamic oxaloacetic transaminase を対象としたもので、glutamic pyruvic transaminase (GPT) についての報告は少ない。

今回比較的多数の不妊患者について精漿中 GPT 値が 2・3 の精液所見に対しどのような関係にあるかを明らかにすることともに、四季に伴う変動を検討したので、その成績をここに報告する。

対象ならびに方法

広島大学医学部附属病院泌尿器科で1965年4月より1973年12月までの8年9カ月間に経験し、不妊期間3年以上を経過した、治療中でない原発性男子不妊患者252例を前報³⁾に示した条件を除いて対象とし、これを前報³⁾と同様精子数に応じて3群に分けた。それぞれの症例数はN群82例、O群182例、A群88例の計252例である。

試料の採取法、標本の作製ならびに測定までの条件は前報³⁾の通りである。GPT の測定は Reitman-Frankel 法⁴⁾に準じ、島津 QV-50光電比色計にて比色定量し、Karmen unit/ml(Ku) で示した。

得られた GPT 値と精液中有形成分、精漿中酵素値との関係をもるとともに、四季に伴う GPT 値の変動を前報³⁾と同様に検討した。

成 績

I. 精漿中 GPT 値と精液中各種示標との関係

a) 精子濃度と GPT 値 (Table 1)

N群は平均38ku/ml ともっとも高い値を示し、この値はO群の33ku/ml ならびにA群の31ku/ml に対し極めて有意 ($p < 0.01$) に高かった。O群はA群に比しやや高いが、その差は有意ではなかった。

b) 精液量、精子濃度および運動率との関係 (Table 2)

N, OおよびA群のいずれもそれぞれについてみた場合、精液量、精子数、運動率の何れの示標とも有意の相関をみとめなかつたが、全体としてみた場合、精子濃度との間に有意 ($p < 0.05$) の相関がみられた。しかし運

Table 1 Glutamic pyruvic transaminase level in infertile human seminal plasma with reference to spermatozoal density

Group	No. of cases	Average age	Glutamic pyruvic transaminase level#	
			Mean±S.E.	Range
Normospermia	82	32.5 ^{Yrs.}	38.37±1.48	20~75
Oligospermia	182	33.6	32.92±0.97	12~67
Azoospermia	88	31.3	31.02±4.95	14~86

Note: #; Levels for GPT are given as Karmen units/ml

Table 2 Correlative coefficient of glutamic pyruvic transaminase level in infertile human seminal plasma to semen quality

GPT level in seminal plasma to	Azoospermia		Oligospermia		Normospermia		Total	
	No. of cases	r=						
Motility of sperm			106	0.0685	57	0.2057	163	0.1277
Density of sperm			106	0.0148	57	0.1910	163	0.1580*
Volume of semen	43	0.2233	106	0.0035	57	0.0364	206	0.0944

Note: *; P<0.05

Table 3 Correlative coefficient of glutamic pyruvic transaminase level to other enzymes in infertile human seminal plasma

GPT in seminal plasma to	No. of cases	r=
Lactic dehydrogenase	70	0.1426
Lactic dehydrogenase isoenzyme V fraction	95	-0.2581*
Acid phosphatase	60	0.2321
Glutamic oxaloacetic transaminase	65	0.2512*

Note: *; p<0.05

Table 4 Glutamic pyruvic transaminase level in infertile human seminal plasma with reference to season

Season	Azoospermia			Oligospermia			Normospermia		
	No. of cases	Average age	Mean±S.E.	No. of cases	Average age	Mean±S.E.	No. of cases	Average age	Mean±S.E.
Spring	26	31.5 ^{Yrs.}	35.46±2.14	30	34.7 ^{Yrs.}	39.67±1.32	40	32.7 ^{Yrs.}	40.45±2.64
Summer	6	31.7	56.33±10.49	21	34.2	40.80±3.14	16	31.4	35.50±2.58
Autumn	38	31.5	23.53±1.33	76	32.5	27.21±1.67	8	29.3	38.75±3.82
Winter	18	30.4	32.00±2.80	55	34.6	34.25±1.30	18	34.3	36.11±1.81

動率、精液量との間には有意の相関をみとめなかつた。

c) 精漿中 2・3 の酵素値との関係 (Table 3)

Glutamic oxaloacetic transaminase および lactic dehydrogenase isoenzyme V 分画値との間に有意 (p<0.05) の相関を認めたが、これ以外の lactic dehydrogenase, acid phosphatase 値などとの間に有意の相関を証明できなかつた。

II. 四季と精漿中 GPT 値との関係 (Table 4)

A群では夏期にもつとも高く、この値は秋、春および冬期に対し有意(p<0.01)に高かつた。O群でも夏期にもつとも高く、秋(p<0.01)および冬期(p<0.05)に対し有意に高かつた。N群では春期がもつとも高く、夏および冬期に対し有意(p<0.05)に高かつた。

考 按

Transaminase は多くの組織中に存在し、特に前立腺

に多く含まれていることが Eliasson⁹⁾により報告され、この前立腺内 transaminase が去勢により低下、男性ホルモンにより増加するとされてきた²⁾。

精液所見と精漿中 GPT 値との関係についての報告をみると、牛について Flipse⁵⁾は精子濃度との間に有意の相関のあることを明らかにしたのに対し、Hankiewicz⁶⁾は無関係であるとした。その後ヒト精液について Povo⁹⁾は glutamic oxaloacetic transaminase 値については精子濃度との間に有意の相関がみられたが、GPT 値については相関なしとし、Rätz und Matteus¹²⁾は相関があるととした。自験例では N 群は他の O 群および A 群に対し有意に高い値を示し、全体として精子濃度との間に正の相関 ($p < 0.05$) がみられた。

運動率との関係で病的精子の増加に伴って GPT 値が高くなることが知られてきた¹²⁾。自験例では有意ではなかったが、運動性の高い場合低い GPT 値を示しており、精子運動性に対するクエン酸サイクルの関与の少ないことが推定され、Schirren¹⁰⁾のクエン酸量は精子の代謝にとってはつきりした影響を及ぼさないとした意見に一致した。

男性ホルモンレベルによつて transaminase 値の変動することからみれば²⁾、精漿中 acid phosphatase, lactic dehydrogenase 値などとの相関は勿論、精液量、尿中ステロイド値との相関が推定されるが、自験例ではこれを明らかにできなかつた。Rätz und Matteus¹²⁾は transaminase 値の性ホルモンレベルに対する反応が fructose のそれに比し弱いことがその原因であるとしたが、自験例では acid phosphatase, fructose 値などと同様 N 群で高く、症例数を増せばこれら酵素値との間にも相関が期待できると思われる。他方 Kipping⁸⁾がのべるように蛋白含有量との関係で検討すればよりよい相関が期待できるかも知れず、今後この面からの検討も必要と思われる。

今日まで四季に伴なう性機能の変動、血中性ホルモンレベルの変動といったことがある種動物で明らかにされてきたが、ヒト精液でこれを明らかにしたものはない。自験例でみる限り多数例での平均であるが、四季に伴なう GPT 値の変動があり、夏期に高い値を示すものが多く、glutamic oxaloacetic transaminase 値の変動と必ずしも一致しなかつた。この理由は明らかではないが、両者が相補つて働いているものと考えられ、なお今後広い面からの検討が必要と思われる。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した男子不妊症患者 252 例について精漿中 GPT 値を測定し、次の成

績を得た。

1. 不妊患者精漿中には多量の GPT が含まれ、精子濃度との間に相関を認めた。

2. 精漿中 glutamic oxaloacetic transaminase, lactic dehydrogenase isoenzyme V 分画値との間に相関を認めた。

3. 季節によつて精漿中 GPT 値は変動し、夏期に高い値を示すことが多かつた。

(終るにあたり恩師仁平教授の御指導、御校閲を感謝致します。)

文 献

- 1) Awapara, J.: *Endocrinology*, 51: 75 (1952).
- 2) Awapara, J.: *cit. by Povo, Invest. Urol.*, 2: 1 (1964).
- 3) Barron, E. S. G. and Huggins, C.: *J. Urol.*, 55: 75 (1946).
- 4) Eliasson, R.: *J. Reprod. Fert.*, 11: 281 (1966).
- 5) Flipse, R. J.: *J. Dairy Sci.*, 43: 773 (1960).
- 6) Hankiewicz, J., Hankiewicz, K., Hanus, S. und Szaflarski, J.: *Enzymologia*, 28: 100 (1964).
- 7) Ishibe, T.: *Jap. J. Fert. Steril.*, 18: 18 (1973).
- 8) Kipping, D.: *Z. Haut-Geschl. Krht.*, 45: 201 (1970).
- 9) Povo, H. Jr.: *Invest. Urol.*, 2: 1 (1964).
- 10) Schirren, C.: *Arch. Klin. Exp. Derm.*, 213: 740 (1961).
- 11) Sigma Co. Ld.: *Technical Bulletin* 505, St. Louis, (1968).
- 12) Rätz, K. H. und Matteus, A.: *Andrologie*, 4: 355 (1972).

Studies on the biochemistry of infertile human seminal plasma

III. Glutamic pyruvic transaminase

Tomoyuki Ishibe

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

GPT level in series of 252 seminal plasma having 3 or more years duration of infertility was determined.

1. High amount of GPT was found in seminal plasma in patients with infertility and the level found in normospermic seminal plasma was statistically significantly higher than that in azoospermic and oligospermic one.

2. GPT level was statistically significantly

correlated with density of the sperm, and with lactic dehydrogenase isoenzyme V fraction and glutamic oxaloacetic transaminase levels in semi-

nal plasma.

3. Change of GPT level as related to season was observed, in generally higher in summer.

ヒト不妊精液の生化学

IV. Glutamic oxaloacetic transaminase について

Studies on the Biochemistry of Infertile Human Seminal Plasma. IV. Glutamic Oxaloacetic Transaminase

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, Hiroshima
(Director: Prof. H. Nihira.)

広島大学医学部附属病院泌尿器科において経験した男子不妊症患者379例について精漿中 GOT 値を測定し、次の成績を得た。

1. 不妊患者精漿中には多量の GOT が含まれ、精子濃度、運動性との間に相関を認めた。
2. 精漿中 acid phosphatase および glutamic pyruvic transaminase 値との間に相関を認めた。
3. 季節によつて精漿中 GOT 値は変動し、一般に冬に高く、夏に低い値を示した。

主として副性腺に由来する精液中に大量の transaminase の含まれていることが Awapara¹⁾によつて報告され、その後ヒト前立腺、副睾丸、睾丸などにも多量の transaminase の存在することが明らかにされたが^{8,10)}、なおその報告は少なく^{3,4,6,9,12,13)}、その多くが精子濃度または精子運動性との関係を論じたものである。

本論文では多数の不妊症患者精漿中 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) 値を測定し、精子濃度、精子運動性などの関係を検討するとともに、四季に伴う変動、精漿中他酵素値との関係について検討したので、ここにその成績を報告する。

対象ならびに方法

広島大学医学部附属病院泌尿器科で1965年4月より1973年12月までの8年9ヶ月間に経験した不妊期間3年以上を経過した治療中でない原発性男子不妊患者379例を前報に示した条件を除いて対象とし、これを前報と同様精子数に応じて3群に分けた。それぞれの症例数はN群84例、O群175例、A群120例であり、それぞれの平均年齢は32.1 (R=24~37) 才、33.1 (R=27~37) 才および31.3 (R=26~37) 才であった。

試料の採取法、標本の作製ならびに測定までの条件は

前報の通りである。GOT 測定は Reitman-Frankel 法に準じ、島津 QV-50 光電比色計で比色定量し、Karmen unit/ml (ku) で示した。

得られた GOT 値と精液中有形成分、精漿中酵素値との関係をみるとともに、四季に伴う GOT 値の変動を前報と同様に検討した。

成 績

I. 精漿中 GOT 値と精漿中各種示標との関係

a) 精子濃度と GOT 値 (Table 1)

N群は平均325 ku を示しもつとも高く、O群、A群の順に低い値を示し、A群の値はN ($p < 0.01$) およびO ($p < 0.05$) 群のそれに対し有意に低かつた。

b) 精液量、精子濃度および運動率との関係 (Table 2)

N、OおよびA群の何れもそれぞれの群についてみると精液量、精子濃度、運動率の何れとも有意の相関を認めなかつたが、全体としてみた場合運動率および精子濃度と GOT 値の間に有意 ($p < 0.01$) の相関を認めた。

c) 精漿中 2, 3 の酵素値との関係 (Table 3)

Acid phosphatase および glutamic pyruvic transaminase 値との間に有意 ($p < 0.05$) の相関を認めたが、

Table 1 Glutamic oxaloacetic transaminase level in infertile human seminal plasma with reference to spermatozoal density

Group	No. of cases	Average age	Glutamic oxaloacetic transaminase level#	
			Mean±S.E.	Range
Normosperima	84	32.1 ^{Yrs.}	325.14±6.63	180~470
Oligospermia	175	33.1	291.30±4.84	180~484
Azoospermia	120	31.3	263.65±5.54	140~396

Note: #; Levels for GPT are given as Karmen units/ml

Table 2 Correlative coefficient of glutamic oxaloacetic transaminase level in infertile human seminal plasma to semen quality

GOT level in seminal plasma to	Azoospermia		Oligospermia		Normospermia		Total	
	No. of cases	r=						
Motility of sperm			111	0.1851	57	0.1522	168	0.2990**
Density of sperm			111	0.1838	57	0.0069	168	0.2325**
Volume of semen	63	0.1763	111	0.0875	57	0.2035	231	0.1096

Note: **; $p < 0.01$

Table 3 Correlative coefficient of glutamic oxaloacetic transaminase level to other enzymes in infertile human seminal plasma

GOT in seminal plasma to	No. of cases	r=
Lactic dehydrogenase	64	0.0951
Lactic dehydrogenase isoenzyme V fraction	95	-0.1653
Acid phosphatase	62	0.2745*
Glutamic pyruvic transaminase	65	0.2512*

Note: *; $p < 0.05$

Table 4 Glutamic oxaloacetic transaminase level in infertile human seminal plasma with reference to season

Season	Azoospermia			Oligospermia			Normospermia		
	No. of cases	Average age	Mean±S.E.	No. of cases	Average age	Mean±S.E.	No. of cases	Average age	Mean±S.E.
Spring	48	31.5 ^{Yrs.}	284.71± 5.53	33	34.2 ^{Yrs.}	310.06±11.85	40	31.8 ^{Yrs.}	315.35± 7.35
Summer	26	30.6	243.85±11.76	34	32.2	262.59± 9.74	12	30.2	287.67±23.45
Autumn	20	32.4	203.40± 8.47	48	32.5	295.79± 9.16	17	32.8	338.50±18.41
Winter	26	30.9	290.92±14.38	60	33.4	293.97± 8.27	16	33.9	364.38±11.48

lactic dehydrogenase 値との間に有意の相関を認めなかつた。

II. 四季と精漿中 GOT 値との関係 (Table 4)

全体としてみた場合冬期に高いものが多く、夏期に低い傾向を示した。すなわち A 群では冬期に対し春、夏期 ($p < 0.01$) および秋期 ($p < 0.05$) のいずれも有意に低い値を示した。N 群についてみると冬期は夏および秋期

に対し有意 ($p < 0.05$) に高く、春期も同様夏および秋期に対し有意 ($p < 0.05$) に高い値を示した。しかし O 群における GOT 値の変動は有意でなかつた。

考 按

精漿中に高濃度の遊離アミノ酸が含まれ、このアミノ酸をオキザロ酢酸に転換する過程で、transaminase の

関与していることが推定されてきた^{9,13)}。その由来については副性腺,特に前立腺が中心的役割を果たすと考えられており^{4,8)},その一部が精子に由来する^{5,12)}。前立腺における脱アミノ化は transamination によつてのみ行なわれ,transaminase の存在によつてアミノ酸は精子に悪影響を及ぼすと考えられているアンモニアを遊離することなく,組織内アミノ酸および蛋白代謝の調節を行なうとともに,さらに keto 酸を経て糖質,脂質代謝にも関係する。この他 Barron and Huggins³⁾によると前立腺内でのクエン酸合成に必要なオキサロ酢酸の供給源でもある。

不妊精液中の GOT 値について Eliasson⁴⁾は平均320 Sigma-Frankel unit/ml を示すとしたが,自験例はこれに一致するもので,ヒト精漿中に多量の GOT が存在するという先人の報告^{6,8,10,11,12)}を支持した。

精子濃度と GOT 値の関係について Jöel & Herzberg^{8,10)}はA群でその値が低いとし,自験例でも同様3群全体としてみた場合精子濃度と GOT 値との間に有意な相関がみられ,またO群とA群を除く各群間にも有意の差がみられた。

精子運動性との関係について Gregoire^ら⁶⁾は GOT 値との間に関係なく,精子エネルギー代謝に関係なしとした。他方 Pumpianski^ら^{4,12)}は運動性の低いものでは GOT 値も低いとしたが,自験例でもこれに一致する成績が得られた。

精子量は主として性ホルモンレベルによつて支配され, Awapara^ら^{2,11)}は去勢によつて前立腺内 transaminase 値の低下が,また男性ホルモンによつてその増加があることを明らかにしたが, Jöel & Herzberg⁸⁾は 辜丸機能との間になんらの関係もないとした。一方自験例では GOT 値と精液量との間に有意の相関はみられなかった。

主として前立腺に由来する精漿中酵素としては GOT を始めとし lactic dehydrogenase, phosphatase, leucine aminopeptidase などがあると考えられ, Eliasson⁴⁾は acid phosphatase 値との間に平行関係があるとしたが,自験例でもこれを支持した。

今日まで,ある種動物では性機能の四季に伴う変動が推定されてきたが,ヒト精液でこれを明らかにしたものはない。自験例からみる限り不特定多数症例の平均値であるが, GOT 値についても四季に伴う変動がみられ,冬期に高い値を示すものが多くみられた。しかし glutamic pyruvic transaminase 値の変動とは必ずしも一致せず,その変動が相互の作用を相補うものであるにしてもなお今後の検討が必要と思われる。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科において経験した男子不妊症患者379例について精漿中 GOT 値を測定し,次の成績を得た。

1. 不妊患者精漿中には多量の GOT が含まれ,精子濃度,運動性との間に相関を認めた。
2. 精漿中 acid phosphatase および glutamic pyruvic transaminase 値との間に相関を認めた。
3. 季節によつて精漿中 GOT 値は変動し,一般に冬に高く,夏に低い値を示した。

(終るにあたり恩師仁平寛己教授の御指導,御校閲を感謝致します。)

文 献

- 1) Awapara, J.: J. biol. Chem., 194 : 497 (1952).
- 2) Awapara, J.: Endocrinology, 51 : 75 (1952).
- 3) Barron, G. E. S. and Huggins, C.: J. Urol., 55 : 385 (1946).
- 4) Eliasson, R.: J. Reprod. Fertil., 14 : 387 (1967).
- 5) Flipse, R. J.: J. Dairy Sci., 43 : 773 (1960).
- 6) Gregoire, A. T., Rakoff, A. E. and Word, K.: Int. J. Fertil. 6 : 73 (1961).
- 7) Hankiewicz, J., Hankiewicz, K., Hanus, S. und Szafarski, J.: Enzymologia, 28 : 100 (1964).
- 8) Jöel, A. and Herzberg, M.: J. Reprod. Fertil., 10 : 185 (1965).
- 9) Mann, T.: Biochemistry of the semen and of the male reproductive tract. Methuen Co. Ltd., London (1964).
- 10) Povia, H. Jr. and Villela, G. C.: Experimentia, 16 : 199 (1960).
- 11) Povia, H. Jr.: Invest. Urol., 2 : 1 (1964).
- 12) Pumpianski, R. and Sharon, A.: Int. J. Fertil., 10 : 253 (1965).
- 13) Searcy, R. L., Craig, R. G. and Bergquist, L. M.: Lancet, i : 1413 (1962).

Studies on the biochemistry of infertile human seminal plasma

IV. Glutamic oxaloacetic transaminase

Tomoyuki Ishibe

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

GOT level in series of 379 seminal plasma

having 3 or more years duration of infertility was determined.

1. High amount of GOT was found in seminal plasma in patients with infertility and the level was statistically significantly correlated

with density and motility of the sperm and with GPT level in seminal plasma.

2. Change of GOT level as related to season was observed, in geneally higher in winter and lower in summer.

男子不妊症の研究 (第8報)

男子不妊症患者精漿の生化学的所見について

Study on Male Infertility (VIII) Some Biochemical Analysis of Seminal Plasma from Male Infertile Patients

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 百瀬剛一教授)

高 岸 秀 俊

Hidetoshi TAKAGISHI

Department Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. G. Momose)

比較的多数の男子不妊症患者の精漿中 Na, K, Ca, Mg, 酸フォスファターゼ, 果糖, クエン酸, GOT, コレステロール含有量を測定し, その精子濃度および精子運動率との関係を検討した. 精子濃度と相関性のあつた物質は, 酸フォスファターゼ, 果糖, クエン酸, GOT で, 精子運動率と相関性のあつたものは K, Ca, 果糖であつた. これらの意義について論ずるとともに, 男子不妊症の病因追究および治療に対し, 精漿成分の分析が有意義であると結論した.

I 緒 言

男子不妊症の原因の多くが造精機能障害にあることは周知の事実であるが, fertility に及ぼす副性器の役割も決して無視することは出来ない. こうした点より主として副性器の分泌液より構成される精液中諸成分の検討が十分なされる必要がある. 男子不妊症患者の精液の生化学的所見については従来より諸家の報告があるが, いずれも症例数が十分でなく, 未だ男子不妊症の診断, 治療に対する十分な示標となり得る因子として一致した成績をみたものは少ない現状である. 例えば精子の運動性は, いろいろな要因により影響を受けると云われ, 犬, 牛, 馬等の動物では, 温度, 光, 紫外線, 希釈, 走性, 化学物質等による影響が観察されているが, 人についての報告は少ない.

そこで著者は今回比較的多数の症例につき精漿中 Na, K, Ca, Mg, 酸フォスファターゼ, 果糖, クエン酸, GOT, コレステロールなどを測定し, 精子濃度および精子運動率との関連性につき統計学的処理を行なつて検討を加え, 若干の知見を得たので報告する.

II 対象ならびに実験方法

千葉大学医学部附属病院泌尿器科外来へ不妊を主訴として来院した患者220例を対象とした. 精液の採取は5日間以上禁欲後, 用手法により行ない, 室温下に液化均一になるまで放置後, 精液量, 精子数, 精子運動率, 精子形態, 精子活性等を測定した. 表1の如く, まず患者を精子数によつて, 正常精子数とされている $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上をN群, 精子数が $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の減精子症例をO群, 全く精子を欠く無精子症例をA群の3群に分け, 更に妊娠可能とされている軽度減精子症例 $20 \sim 40 \times 10^6/$

Table 1 Classification of the different group by number of spermatozoa

Group	Spermatozoa per ml
N	over 40×10^6
O	under $1 \sim 40 \times 10^6$
O-I	$20 \sim 40 \times 10^6$
O-II	$1 \sim 20 \times 10^6$
O-III	under 1×10^6
A	zero

Table 2 Natrium, potassium, calcium, magnesium, citric acid & cholesterol contents of infertile human seminal plasma with reference to spermatozoal density.

	Na mEq/L	K mEq/L	Ca mg/dl	Mg mg/dl	Citric acid mg/dl	Cholesterol mg/dl
Normospermia						
No.	37	37	24	28	32	31
Mean±S.D.	123.4±13.1	29.6±6.0	36.88±9.21	15.12±3.43	786.2±104.8	53.9±14.3
Range	111 - 148	13 - 37	14.8 - 50.0	2.6 - 22.9	268 ± 1201	24 - 107
Oligospermia						
No.	157	157	77	121	131	130
Mean±S.D.	123.1±11.4	31.5±8.6	38.84±14.34	11.81±4.48	652.9±144.3	52.7±16.8
Range	102 - 146	14 - 56	15.8 - 57.0	2.5 - 33.2	224 - 1087	21 - 106
Oligospermia-I						
No.	39	39	-	34	33	32
Mean±S.D.	122.2± 9.3	32.7±9.0	-	13.74±4.06	752.4±120.5	52.6±14.2
Range	102 - 138	14 - 54	-	4.0 - 33.2	262 - 1008	27 - 107
Oligospermia-II						
No.	73	73	-	71	60	60
Mean±S.D.	123.6±12.3	29.3±8.6	-	11.23±5.23	687.7±118.4	54.5±17.3
Range	107 - 146	16 - 56	-	2.5 - 25.9	284 - 1084	31 - 104
Oligospermia-III						
No.	45	45	-	16	38	38
Mean±S.D.	123.2±11.9	31.2±8.5	-	11.43±2.08	509.1± 98.8	49.2±13.5
Range	113 - 137	19 - 47	-	4.0 - 24.6	274 - 897	24 - 112
Azospermia						
No.	26	26	16	25	22	22
Mean±S.D.	119.3±14.2	31.8±7.2	39.92±8.63	14.62±4.23	448.3± 96.4	58.5±13.1
Range	105 - 138	19 - 78	20.5-69.5	4.0 - 24.0	216 - 891	24 - 107
Total No.	220	220	117	172	186	183

ml を O I 群, 中等度減精子症 $1 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ を O II 群, 重症度減精子症 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下を O III 群に分け検討した. N および O 群については精子運動率と精漿内各成分量との間の相関係数を算出し検討を加えた.

また, 精液を3,000回転, 15分間遠沈して精漿を得, 可及的速やかに, 一部は氷冷保管後にその含有成分を測定した. 即ち, 1) Na, K は日立205の蛍光光電計, 2) Ca, Mg は日立207の原子吸光計により, 3) 酸性フォスファターゼは, Bessy-Lowry 法¹⁾, 4) Glutamic Oxaloacetic Transaminase は, ヤトロン社の血清 GOT 測定キットを用いて, Reitman-Frankel 法, 5) クエン酸は, Speck 氏法²⁾, 6) 果糖は, T. Mann 氏法, 7) 総コレステロールは, Van Boetzelae & Zondag 氏法³⁾にて測定した.

III 実験成績

各群についての精漿中各成分の平均値と標準偏差および範囲については, 表2, 3に示すとおりであり, 各成

分の含有量と精子運動率との相関係数は表4に示してある.

1) 精漿中 Na

精漿中 Na は, 血清 Na よりやや低く, N群123.4 mEq/L, O群123.1mEq/L, A群119.3mqE/L と各群間に有意差を認めず, 運動率の間にも, N群の相関係数 $r=0.0086$, O群0.0053と相関性を認めなかつた.

2) 精漿中 K

精漿中 K は, 血清 K の約6~10倍値で, N群29.6mEq/L, O群31.5mEq/L, A群31.8mEq/L と各群間に有意差を認めないが, 運動率との関係では, 全検体を運動率別に3群に分け比較すると, 運動率50%以上群, 50%以下群, ゼロ群の順に低く, 運動率50%以上群29.3mEq/L は, 50%以下群32.1mEq/L ならびにゼロ群42.5mEq/L に対して有意差が認められ, 又50%以下群の値も, ゼロ群の値に比して, 有意の差があつた(表5). 又精子数の多い N, OI, 群はそれぞれ $r=-0.1342$, $r=-0.2562$ で相関性を認めないが, 精子数の少ない O II, O III 群は,

Table 3 Fructose content, acid phosphatase and G.O.T. levels of infertile human seminal plasma with reference to spermatozoal density.

	Acid phosphatase B.L.U.	G.O.T. K.U.	Fructose mg/dl
Normospermia			
No.	30	29	30
Mean±S.D.	48496.6±10626.1	310.2±100.1	248.4± 68.4
Range	18720 - 142740	126 - 670	117 - 289
Oligospermia			
No.	127	77	91
Mean±S.D.	40502.7±14423.4	265.4±114.0	205.1± 96.9
Range	11876 - 131390	58 - 460	117 - 324
Oligospermia-I			
No.	32	-	-
Mean±S.D.	4328.61±10083.7	-	-
Range	15250 - 122150	-	-
Oligospermia-II			
No.	58	-	-
Mean±S.D.	40543.6±12096.2	-	-
Range	11876 - 131390	-	-
Oligospermia-III			
No.	37	-	-
Mean±S.D.	37648.0±10064.3	-	-
Range	12870 - 108575	-	-
Azospemia			
No.	22	21	21
Mean±S.D.	35928.9± 9295.6	196.4± 56.2	201.2± 31.2
Range	10530 - 112320	91 - 282	66 - 516
Total No.	179	127	142
*Azospemia-I		Azospemia-II	
No.	15	No.	6
Mean±S.D.	150.1±84.6	Mean±S.D.	402.3±74.7
Range	66 - 148	Range	315 - 516

$r = -0.2351$, $r = -0.2963$ で p 0.05以下にて負の相関が認められた。

3) 精漿中 Ca

精漿中 Ca は、N群36.88mg/dl、O群38.84mg/dl、A群39.92mg/dlと各群に有意差を見ず、運動率とは、N群の $r = -0.1856$ 、O I群の $r = -0.1438$ と相関を認めなかつたが、O II群+O III群は、 $r = -0.2754$ と p 0.05以下にて負の相関性を認めた。

4) 精漿中 Mg

精漿中 Mg は、N群が15.12mg/dlと、もっとも高い値を示し、O群11.81mg/dlとは有意差を認めるも、A群14.62mg/dlとは有意差を認めなかつた。運動率とは、N群 $r = 0.1406$ 、O群 $r = 0.0982$ と2群共に相関を認めなかつた。

5) 精漿中酸フォスファターゼ

精漿中酸フォスファターゼはN群、O群、A群の順に値が高く、N群48,496.6B.L.U.は、O群40,502.7B.L.U.ならびに、A群35,928.9B.L.U.に対して有意に高く、又O群の値もA群に比し、有意の差があつた。運動率は、N群 $r = 0.1314$ 、O群 $r = 0.0923$ で2群共相関性を認めなかつた。

6) 精漿中クエン酸

精漿中クエン酸は、N群、O群、A群の順に高く、N群786.2mg/dlはO群652.9mg/dlならびにA群448.3mg/dlに比し有意に高く、又O群の値は、A群に比し、有意差を認めた。運動率とは、N群 $r = 0.0143$ 、O群 $r = 0.0025$ と相関を認めなかつた。

Table 4 Correlative coefficient of natrium, potassium, calcium, magnesium, citric acid, fructose, and cholesterol contents and acid phosphatase & G.O.T. levels of infertile human seminal plasma to motility of sperm.

	Normospermia		Oligospermia		Total
	No.	r=	No.	r=	No.
Na	35	0.0086	157	0.0053	192
K	37	-0.1342	157	*	194
Ca	24	-0.1856	77	**	101
Mg	28	0.1406	121	0.0982	149
Acid Phosphatase	30	0.3142	127	0.0923	157
Citric acid	32	0.0143	131	0.0025	163
G.O.T.	29	0.2436	77	0.0738	106
Fructose	30	-0.3652	91	-0.1986	121
Cholesterol	31	0.0162	130	0.0084	160

* Oligospermia-I No. 39 r=0.2562
 Oligospermia-II No. 73 r=-0.2351 (p<0.05)
 Oligospermia-III No. 45 r=-0.2963 (p<0.05)
 ** Oligospermia-I No. 21 r=-0.1438
 Oligospermia-II + III No. 56 r=-0.2754 (p<0.05)

Table 5 Relationship between motility and potassium content in infertile human seminal plasma

Group	No.	mEq/L/	Mean±S.D.	Range
Over 50%G.	112	29.3±9.4		13~47
Under 50%G.	85	32.1±8.2		14~47
Zero G.	13	42.5±2.1		22~56
Total	210			

7) 精漿中 GOT

精漿中 GOT は血清中の約10倍量含まれ、N群、A群、O群の順に高く、N群310.2K.U. は、O群の265.4 K.U. ならびにA群の196.4K.U. に対して有意に高く、又O群の値はA群に比して有意の差があつた。運動率とは、N群 r=0.2436、O群0.0738と2群共に相関性を認めなかつた。

8) 精漿中果糖

精漿中果糖は、N群、O群、A群の順に高く、N群 248.4mg/dl はO群205.1mg/dl ならびにA群201.2mg/dl に対して有意差を認めるも、O群の値とA群の値には有意差を見なかつたが、A群中、睾丸生検等により著明な造精機能障害が判明したA I群とその他のA II群に分けると、A I群とO群とは有意差を認めた。運動率については、N群 r=0.3652、O群 r=-0.1986と2群共に p. 0.05以下にて負の相関を認めた。

9) 精漿中コレステロール

精漿中コレステロールはN群53.9mg/dl、O群52.7mg/dl、A群58.5mg/dl と各群間に有意差を認めなかつた。

運動率は、N群 r=0.0162、O群0.0084と相関を認めなかつた。

IV 考 按

1) 精子濃度について

一般に無機イオンは、精液の浸透圧の維持に関与し、又精子の代謝能を調節しているとも言われているが、各イオンの働きについて一致した意見は少ない。Ruhe et al.(1970)⁹⁾は特に Cystic fibrosis 無精子症患者精漿において、Na, K, Ca の濃度が高いと報告しているが、精子形成作用に関連する因子との相関性については述べていない。むしろ著者の成績のごとく、また Bondani et al.(1973)¹⁰⁾が精漿中 Na, K, Ca, Mg の濃度は正常精子数群と異常精子数群との間に差がないと述べているように、これら無機イオンの精漿中濃度と精子濃度との間に関連性がないとみるべきであろう。志田ら(1971)¹¹⁾の42例の男子不妊症における精子濃度別の各群で、精漿中酸フォスファターゼ、クエン酸含有量に差をみなかつたとの報告もあるが、三矢(1957)¹²⁾によれば正常、乏精子症、無精子症群の順に精液中クエン酸量が減少している。人精液中の酸フォスファターゼおよびクエン酸は主として前立腺に由来し、平川(1965)¹³⁾は犬においてクエン酸合成が男性ホルモンより支配を受けていることを観察し、Eliasson(1968)¹⁴⁾も酸フォスファターゼは前立腺の生理と分泌能を忠実に示すもので、人の酸フォスファターゼ分泌は男性ホルモンより変動するとした。また

志田ら(1969)¹⁰⁾によれば、ラット前立腺腹葉のクエン酸量は加齢により低下すると云われ、こうした点よりみれば精漿中酸フォスファターゼ、クエン酸が精子濃度と関連をもつことも十分考えられる。著者の成績と同様、石部(1973)¹¹⁾や Robach, J. & Holmoka, J.(1961)¹²⁾もそれぞれ人精漿、人精液中の酸フォスファターゼは normospermia 群でもつとも高く、oligospermia 群、azospermia 群の順に低下したと報告している。

精漿中 GOT については Pova & Villela(1960)¹³⁾が、精液中 GOT については志田ら(1971)⁶⁾が正常、減精子症、無精子症の順に有意の差で減少したと報告しているが、著者の成績も同様の結果であった。

精液中果糖については古くより種々の報告があり、これが精囊腺由来であり Androgen 活性を反映するものとされてきた。精子数の多少と精液中果糖含有量との関係については、Moon & Bunge(1968)¹⁴⁾、Harvey(1948)¹⁵⁾、志田ら(1971)⁶⁾および精漿中果糖含有量との関係について、Gregoire & Moren(1973)¹⁶⁾らはこの両者に相関はみられないと報告し、また Moon et al.(1970)¹⁷⁾は血中テストステロンと精液中果糖量とは必ずしも相関せずテストステロン量が低値であっても果糖含有量は正常の場合もあると述べている。しかし精子数により精液中果糖量に差をみたとの Das & Roy(1971)¹⁸⁾の報告もあり、著者の成績でも差を認めており、この問題については更に検討する必要がある。精囊腺由来の果糖は血液中のグルコースよりグルコース-1-リン酸、グルコース-6-リン酸、フルクトース-6-リン酸を経由して生成されるので、血糖値の影響も無視出来ず、また実際に牛にブドウ糖を静注して、精液の果糖値が上昇した報告、精管切断により果糖値が下がる Das & Roy(1971)¹⁸⁾の報告及び正木ら(1970)¹⁹⁾によると、ヤギの精囊組織、前立腺、Bulbo-Urethral Gland 精囊液、Bulo-Urethral 液中の果糖が必ずしも比例関係にないと云う報告などからも、血糖値の影響や他の因子も考慮する必要がある。

精漿中総コレステロール値は、著者の成績によれば精子濃度と有意差を認めなかつたが Moon & Bunge(1968)²⁰⁾も同様の報告をしている。さらに彼等は前立腺炎罹患時にはこれが上昇したという。精液中コレステロールの意義については志田ら(1971)⁶⁾も述べているごとく単なる排泄過程のものと考えるのが妥当と思われる。著者の成績によれば、測定した精漿中諸成分のうち酸フォスファターゼ、果糖、クエン酸、GOT が精子濃度と相関関係を有することになる。この点諸家の報告と異なる点もあるが、GOT についてはともかく、他の物質は男性ホルモンとの関連が考えられるものであることは興味

深い。

2) 精子運動率について

体液バランスの中心となる Na, K は酸、塩基平衡、浸透圧効果に影響を与えるので、精子の代謝及び運動性に変化を及ぼし易いと考えられる。事実 Salisbury & Lodge(1963)²¹⁾によると精漿上体における精子の代謝能抑制因子の1つに高K濃度をあげている。又 Schlenk & Kahmann(1938)²²⁾がニジマスで精子が稀釈により運動を始めるのはKイオンの濃度が下がるためであると考えた。Scott et al.(1963)²³⁾によると、めん羊の精漿上体のK濃度は $191.1 \pm 5.65 \text{mg/dl}$ に対して輸精管内のK濃度は $113.1 \pm 8.4 \text{mg/dl}$ であつたといひ、K濃度と精子運動能力は反比例の関係にある。著者の成績によれば、精子運動が強く抑制された場合には高K濃度であつて、人においても精漿中高K濃度が精子運動抑制因子の1つであると推測出来ると思われる。Naについては O'sheara(1964)²⁴⁾が、Na はKの働きをおさえると述べ、又 Salisbury & Graves(1963)²⁵⁾もクエン酸-重曹-緩衝液を含む稀釈液のKとNaの比を3:1にすると、牛の射出精液が丁度精漿上体精子と同じような低い代謝能を示すようになることを報告しているようにNa自体が影響を与えると云うよりは他のイオン、とくにKとの関連性で考慮すべきものであろう。著者の成績でも精漿中Naと精子運動性との間には相関がみられなかった。

Mg は一般に精子の運動性や生存に対して保護的に、Ca はどちらかというと有害に働くことが報告されているが、その他解糖系などのいろいろな酵素作用や構造の維持などに関係していると云われている。実際犬精子で、Mg, Ca の保護効果が報ぜられている。酸フォスファターゼについて石部ら(1973)¹¹⁾は、運動率と有意の相関性をみたと報告しているが、著者の成績では、酸フォスファターゼおよびクエン酸共に相関性を認めず、志田ら(1971)⁶⁾も著者と同様の結果を得ている。尿中ステロイド排泄値より検討し、前立腺機能が男性ホルモンレベルのみにより支配されるものでなく、季節による精漿中酸フォスファターゼ値の変動、前立腺炎及び精囊腺炎罹患患者の精漿中酸フォスファターゼ活性が低下する等と云われ、前立腺機能の多様性も考慮しなければならず、前立腺を支配する神経及血管系に影響を与える因子の影響も検討する必要があると思われる。

精液中 GOT について志田ら(1971)⁶⁾は、精子運動率との間に相関を認めていないが、これは著者の成績と一致している。精子の果糖分解の割合と運動性との間にかなり高い正の相関性を認めるものがあり、精子の運動性と果糖量との間に相関を認める著者の成績と異なり、志田ら(1971)⁶⁾、Gregoire & Moran(1973)¹⁶⁾はこれを

否定している。精液中果糖が精子の運動代謝エネルギー源となるものとすれば相関があってもよいと考えられる。宮尾(1966)²⁰⁾は、人精子の運動率の低下に伴ない、精漿中総コレステロールは増加の傾向にあるとしているが、著者はこの関係を認め得ず、前述のごとく精漿中コレステロールは単なる排泄過程のものと考えたい。

著者の成績で精子運動率と関係のあった精漿中成分は K, Ca, 果糖であるが、Kが運動抑制的に働いている可能性は可成り高く、果糖もエネルギー源として働いているように思われる。しかしこの点についても前述のごとく種々の異論もあり、なお確定的とはいえない。Caについてはさらに検討を加えたいと考える。

上記のごとく精子濃度、精子運動率と精液中の成分との関係については多くの異なった成績が報告されており、著者の成績は可成り多数の症例に基づいているとは云え、なお検討の余地がある。これは男子不妊症自体が種々の病因によつてひきおこされた病態であつて、精子数や精子運動率のみで分類してしまうことにも問題がある。したがつてむしろ将来においては精液中成分の差による分類が提唱され、病因別分類と治療に資することになる可能性が大きい。現在の段階ではこうした提唱を行なうことが出来ないが、男子不妊症を解明する一手段として精液中成分の分析が有意義であると考えよう。

(尚本論文の要旨は、第18回日本不妊学会総会で発表された。

終りに御指導、御校閲を戴いた百瀬剛一教授、この研究に特に御助力を戴いた片山喬講師、諸検査に御協力を戴いた佐藤良子氏に深謝する。)

参考文献

- 1) 金井泉：臨床検査法提要，第24版，VIII-70，金原出版，昭和43年。
- 2) Speck, J. F. Moulder, J. W., and Evans, Jr. E. A.: Biochemistry of the malaria parasite V. Mechanism of pyruvate oxidation in the malaria parasite, *J. Biol. Chem.* 164: 119, 1964.
- 3) 伊藤晴夫：男子不妊症の研究(第4報) プロスタグランジンとくに男子不妊症との関係について，*日不妊会誌*，13(1)：33, 1968.
- 4) Rule, A. H., Kopito, L. & Schwachman, H.: Chmical analysis of ejaculates from patients with cystic fibrosis, *Fertil. & Steril.* 21: 515, 1970.
- 5) Bondani, A., Aspeitia, E., Aznar, R., Gomez-Arzapalo, E., Pascual, C. & Giner, J.: Correlation between sperm motility and electrolyte composition of seminal fluids in normal and infertile man, *Fertil. & Steril.*

- 24: 150, 1973.
- 6) 志田圭三，島崎淳，古谷信雄，田谷元佑：男子不妊症の精液内化学的成分の研究，*日不妊会誌*，16(3)：217, 1971.
- 7) 三矢辰雄：男性附属性腺の生態病理，*日泌会誌*，48：419, 1957.
- 8) 平川十春：前立腺分泌液のクエン酸代謝，*泌尿紀要*，11(8)：717, 1965.
- 9) Eliasson, R.: Biochemical analyses of human semen in the study of the physiology and pathophysiology of the male accessory genital glands, *Fertil. & Steril.* 19(3)：344, 1968.
- 10) 志田圭三，島崎淳：シンポジウム I，加令と内分泌，2. 雌性性機能と加令，*日内分泌誌*，45(7)：712, 1969.
- 11) 石部知行，仁平寛己：ヒト不妊精液の生化学 II. Acid Phosphatase について，*日不妊会誌*，18(2)：80, 1973.
- 12) Robach, J. and Homolka, J.: Acid phosphatase in the ejaculate of men with disturbances of somatosexualdevelopment, *Fertil. & Steril.* 12: 368, 1961.
- 13) Povia, Jr. H. and Villela, G. G.: Transaminase in seminal plasma of man, *Experimentia* 16: 199, 1960.
- 14) Moon, K. H. and Bunge, R. G.: Observations on the biochemistry of human semen I. Fructose, *Fertil. & Steril.* 19(2)：186, 1968.
- 15) Harvey, C.: Relation between the volume and fructose contents of human semen, *Nature* 162: 812, 1948.
- 16) Gregoire, A. T. and Moran, M. J.: The enzyme activity, protein and fructose content of normal, oligospermic, postvasectomy and infertile azoospermic men, *Fertil. & Steril.* 24(3)：208, 1973.
- 17) Moon, K. H., Osborn, R. H., Yannone, M. E. & Bunge, R. G.: Relationship of testosterone to human seminal fructose, *Invest. Uro.* 7(6)：478, 1970.
- 18) Das, R. P. and Roy, S.: Biochemical studies with human semen I. A correlative study of some constituents with the count and motility of spermatozoa, *J. Reprod. Fert.* 27: 291, 1971.
- 19) 正木淳二，富塚常夫，栢田博司：ヤギの副生殖腺における果糖およびクエン酸の分布，*畜産試験場研究報告*，第23号，47, 1970.
- 20) Moon, K. H. and Bunge, R. G.: Observations on the biochemistry of human semen 4. Cholesterol, *Fertil. & Steril* 21(1)：80, 1970.
- 21) 西川義正監修，飯田勲編，正木淳二：哺乳動物の精子，第1版，242頁，学窓社，昭和47年。
- 22) 西川義正監修，飯田勲編，毛利秀雄：哺乳動物

- の精子, 第1版, 280頁, 学窓社, 昭和47年.
- 23) Scott, T. W., Rales, R. G., Wallace, J. C. & White, I. G.: Composition of ram epididymale and testicular fluid and the biosynthesis of glycerylphosphorylcholine, *J. Reprod. Fert.* 6: 49, 1963.
 - 24) O'sheara, T. & Wales, R. G.: Effects of potassium on ram spermatozoa during chilling to and storage at 5°C, *J. Reprod. Fert.* 8: 121, 1964.
 - 25) Salisbury, G. W. & Graves, C. N.: Substrate free epididymale-like bovine spermatozoa, *J. Reprod. Fert.* 6: 351, 1963.
 - 26) 宮尾尚敬: 雄性副性器と脂質, III. 不妊に於ける精漿中の Cholesterol に就いて, *泌尿紀要*, 12(5): 435, 1966.

Study on male infertility (VIII)
Some biochemical analysis of seminal
plasma from male infertile patients

Hidetoshi Takagishi

Department of Urology, School of Medicine,
Chiba University
(Director: Prof. G. Momose)

The concentrations of natrium, potassium, calcium, magnesium, fructose, citric acid, cholesterol, acid phosphatase and G.O.T. (glutamic oxaloacetic transaminase) were measured in seminal plasma from patients of male infertility.

Some relationship were observed between citric acid, fructose contents and sperm density, and also the levels of acid phosphatase and G.O.T. demonstrated correlation with sperm density.

The contents of potassium, calcium and fructose show correlation with sperm motility.

精子の性器内遊送と頸管因子 (第2報)

“不妊患者に対する Clomiphene および各種
Estrogen 剤併用の排卵に及ぼす影響”

Intragenital Migration of Spermatozoa and the Cervical Factor (II) “Effect of Clomiphene used Concurrently with Estrogens on Ovulation in Infertile Patients”

富山県立中央病院産婦人科 (院長: 岡本肇博士)
金沢大学医学部産婦人科学教室 (主任: 西田悦郎教授)

館 野 政 也
Masaya TATENO

Dept. of Obstetrics and Gynecology, Toyama Prefectural Central Hospital

Clomiphene による排卵誘発成功例でも妊娠しない48例, 86周期について各種 Estrogen 剤を併用し C.M. の好条件を作り出す際の排卵におよぼす影響を比較検討した結果次の成績が得られた。(1) 女性性器内精子の運動率は C.M. の量, Spinnbarkeit, ferning の増加率とよく一致し, 各種 Estrogen の中で premarin 2.5mg/day 使用の場合が C.M. を好条件とする。(2) しかし排卵抑制作用は premarin が最高で 2.5mg/day の使用では抑制率は43%, ET 2 mg/day では16.1%, Mestranol 40 γ /day では18.1%で ET が最低であった。(3) 卵胞期延長作用は ET 使用の場合は殆んど認められないが, Mestranol では僅かに, premarin では著明に認められた。(4) したがって不満足ながら排卵を抑制することなく C.M. を好条件にできる Estrogen 剤とその量は, 今回の実験からは ET 2 mg/day 使用の場合と云える。(5) 妊娠率は ET 2 mg/day 使用の場合は22例中4例 (18.2%), premarin 20mg one shot の場合は18例中1例 (5.6%), Mestranol 40 γ /day の場合は11例中1例 (9.1%) であった。

緒 言

最近 clomiphene や H.M.G., 更には LH-RH, FSH-RH の発見, Radiomunoassay による微量 HCG の定量が可能になるにつれ, 無排卵の原因療法が行われるようになり, 不妊の治療法が大きく前進したことは事実である。不妊の治療においては次の原因を分析することが必要であるがしかしその原因が判明したとしても妊娠の目的を100%達成することは不可能であつて, 治療に用いる薬剤の副作用面にも細心の注意を払わないと, 治療そのものが障害となり得ることもある。例えば無排卵を原因とする不妊婦人に clomiphene を投与することによって排卵の目的を高率に達することは可能になつたが,

その antiestrogenic activity によつて派生する頸管粘液(以下 C.M. と略)の精子に対する悪条件による妊娠率の向上が望めないなどがその代表的なものである。これは少量の gestagen を避妊の目的で連用する, いわゆる Minipill の作用機序即ち排卵を抑制することなく, 精子の上行を頸管のレベルで阻止し受精を防止しようとする理論からすれば clomiphene によつて排卵誘発率と平行して妊娠率が向上しないという現象がよく説明できるものと思う。即ち妊娠率を高めるためには排卵前から排卵期にかけて精子の運動性と貫通性を高めるために Estrogen の影響で C.M. の増量と粘稠性の低下がみられるが clomiphene 使用例でも C.M. を精子の上行に

とつて好都合のように改善させるために、今回 Mini-pill の作用機序にヒントを得て、clomiphene によつて排卵はあるが妊娠しない例を集め、これらの患者に C.M. 増量作用のある Estrogen 剤を投与し、排卵を抑制することなく C.M. の量や Spinnbarkeit の増加をきたす Estrogen 剤の種類を決定し更にその使用量に検討を加え、殊に LH, FSH, BBT など即ち排卵におよぼす影響について観察し、更にこれら患者について postcoital test を行ない、精子の上行と運動性についても検討を加えたので、以下それらの成績について記述する。

研究対象

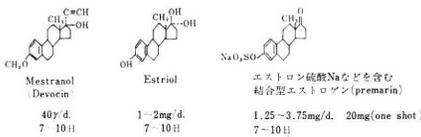
研究対象としては表 1 の如く clomiphene の使用により排卵はあるが妊娠しない例で、主としてその原因を

表 1

研究対象

Clomiphene → Ovulation (+) → pregnancy (-)
 Ovulation時 Cervical mucus ↓↓↓の例
 総数48例 (86cycle) を対象

投与 Estrogen



Postcoital test 判定基準 Huhner test

Huhner test	
sperm 1視野(400×)	6↑, motile sperm 60%↑…(+)
Cervical mucus	++~+++
volume	300mg↑
spinnbarkeit	10cm↑
ferning	-: 結晶(-), +: 非定形結晶 +: 定形の羊歯状結晶 ++: 結晶核
Endometrial aspirate	motile sperm(+)...(+)

C.M. の悪条件に求めることのできる48例とし、clomiphene 50~150mg/d. 5日間の投与に引きつづき、Estriol (以下 ET と略) 1~2 mg/d., 7~10日間、Mestranol (Devocin) 40γ/d. 7~10日間および premarin 1.25~3.75mg/d. 7~10日間を 86周期について投与し C.M. の性状について観察し更に postcoital test における性器内精子の状態について観察した。

頸管粘液検査法¹⁾

a) 粘液量の測定

綿球で外子宮口周辺を軽く拭きとり、1 ml のツベルクリン用注射器で吸引し、器内の気泡を押し出し、mg で表示した。

b) Spinnbarkeit の測定

C.M. の全量を Slide glass 上に圧出しその一部をピンセットでつまみ上方へ引き上げ糸を引いた粘液の切れるまでの長さを測定する。同様の測定を3回行ないその平均値をとり cm で表示した。

c) ferning の検査

C.M. の一部を slide glass 上で乾燥し鏡検した。ferning の本態は NaCl を主体とする無機塩類の結晶であるが、ferning の全然認められないものを(-)、樹枝状、つる状、コケ状、星状などの非定形結晶又は部分的定形結晶の認められた場合を(+), ほぼ全面にわたり羊歯状定形結晶(周辺部は一部非定形的結晶であつても)の認められる場合を(++)として、(++)に更に加えて屋根瓦状に積み重つて厚みのある十字架状の即ち結晶核、正方形(凝結晶核)、塊状(大結晶塊)のある場合を(+++)として表示した。

d) 排卵の有無の判定

C.M. による排卵の有無の判定は確定診断となるか否かの議論は別として今回、C.M. の量が 300 mg 以上、ferning ++~+++, Spinnbarkeit 10cm 以上の場合を一応排卵のある症例としてとり扱つた。

postcoital test (表 2)

a) C.M. の性状と精子の上行との関連をみる目的で postcoital test 即ち Sims-Huhner test を行なつた。

表 2 postcoital test (原則として coitus 後 6 時間以内) (禁欲 4 日)

1 Smear test

Smear Index (松枝・杉本法) Weigert Shorr 染色

$$S. I. = \frac{A + \frac{B}{2} + \frac{1}{2}}{D + \frac{1}{5} + \frac{A+B}{10}} - 5$$

Sperm の検査 (数, 運動性, 運動率, 奇型)

2 Cervical mucus 採取

Volume, Spinnbarkeit, ferning test

鏡検 (×400・10~15視野平均)

Sperm. 数, 運動性, 率, (Huhner test)

6コ/1視野↑の sperm 存在, 運動率 60% ↑ …(+)

3 Endometrial aspiration (子宮腔内精子検査)

5% Glucose 2~3 ml. 人工授精針で

→ 子宮腔内 4~5 回 排出・吸引

→ 遠心, 1500 r.p.m. 10分

→ 沈渣

→ 鏡検 (×400) 50視野の sperm 1/10 として表示。

4 開 腹

5% G. で卵管洗滌 → 遠心 → 沈渣 → 鏡検 (Sperm)
 腹腔液

予め夫の精液検査を行なつた上で BBT, LH, FSH, C. M. の検査を行い、排卵日近くに最低4日間禁欲の上起床前に性交させ6時間以内に来院させ検査を行なつた。即ち先ずツベルクリン注射器で後陰門蓋部の腔内容を吸引し更に子宮腔部を軽く清拭の上、C.M. の全量採取し、C.M. の検査後頸管内精子についてその数と運動性を検査した。即ち C.M. の一滴を Slide glass にとり400倍で鏡検し10~15視野について精子数、運動精子数を算出し一視野の平均値を算出した。一視野における前進運動をつづける活発な精子数6ヶ以上、運動率60%以上を Huhner test 陽性とした。

b) Endometrial aspiration

次に子宮内精子について検査するために人工授精針を用いて5% glucose 2~3 ml で子宮腔内を2~3回洗滌し、即ち排出吸引をくり返し1500r.p.m. で10分間遠心しその沈査について同じく400倍で鏡検し、約50視野を観察し、その1/10即ち5視野中の精子数と運動率について観察した。運動精子の認められない場合を陰性とした。

c) 卵管内および腹腔内精子

更に開腹の機会があった症例について性交後6時間以内に開腹し、5% glucose で卵管を洗滌し更に腹腔液(Douglas 窩液)を採取し1500r.p.m. で10分間遠心し Endometrial aspiration (以下 EA と略)と同様にし観察した。

Radioimmunoassay による LH, FSH の測定²⁾。LH, FSH の測定は第1ラジオアイソトープ研究所の LH および FSH キットを用いて、即ち表3の如く、例えば LH は LH 抗体に対する RH-¹²⁵I と検体中の LH の競合的な反応を利用した二抗体法 Radioimmunoassay の原理にもとづくヒト血中 LH 濃度測定用のキットを用いて測定した。

成績

postcoital test における C.M. の性状と性器内精子との関係についてみると表4の如くで、先ず C.M. の量と C.M. 内における運動精子数との関係についてみると、両者は明らかな相関を示している。EA 内においてもほぼ同様である。Spinnbarkeit, ferning と運動精子数との関係も C.M. の場合とほぼ同様である。即ち C.M. および子宮内における精子の運動は C.M. の量、Spinnbarkeit および ferning の好条件と良く相関を示している。又、400倍で鏡検した一視野中の運動精子数6ヶ以上、運動率60%以上のいわゆる Huhner test 陽性率および E.A. 内における精子の存在例と運動率との関係は表5の如く、やはり C.M. の量、Spinnbartet

表3 測操作法手順

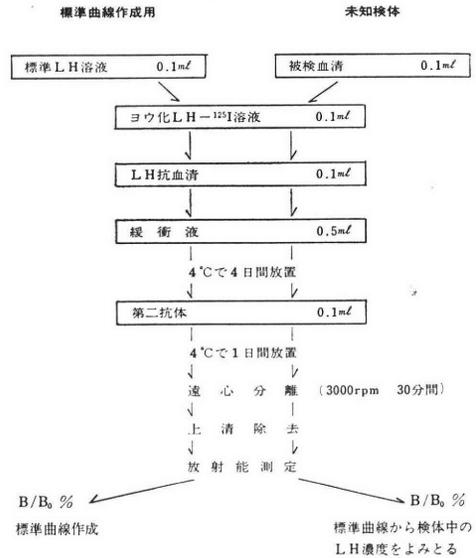


表4 C.M. の性状と性器内精子 (Postcoital test による)

Volume と Sperm	C.M. 内の sperm		E.A. 内の sperm	
	数 (M ± S.E.)	運動率 % (M ± S.E.)	数 (M ± S.E.)	運動率 % (M ± S.E.)
300 mg ↑ (36例)	24.4 ± 5.78	60.7 ± 4.17	2 ± 0.28	70.1 ± 5.85
299~100 mg (27例)	25.7 ± 4.0	35.3 ± 6.49	1 ± 0.17	35.2 ± 9.18
99 mg ↓ (9例)	29.8 ± 13.42	27.5 ± 9.93	0.3 ± 0.16	22.2 ± 13.86
Spinnbarkeit と Sperm				
10 cm ↑ (35例)	23.5 ± 5.93	59.0 ± 4.56	2 ± 0.29	65.0 ± 6.48
10 cm 未満 (36例)	33.9 ± 7.28	35.7 ± 5.23	0.9 ± 0.13	41.7 ± 7.98
Ferning と Sperm				
(卅)~(卅) (41例)	22.3 ± 3.85	58.8 ± 4.24	2 ± 0.24	71.3 ± 5.83
(+)~(-) (33例)	26.6 ± 5.42	29.3 ± 5.47	0.7 ± 0.14	27.3 ± 7.46

および ferning とよく一致を示している。これらの関係を図示するこ図1の如くである。即ち C.M. の性状と精子の上行とは極めて密接な関係を示していることが明確で、C.M. の量 300mg 以上、Spinnbarkeit 10cm 以上、ferning 卅~卅の群に精子の高運動率がみられ、したがって妊娠の成立には C.M. の好条件が必要ではないかと考える。そこで clomiphene の使用によつて一般に C.M. は減少するが、この欠点を是正する目的で

表 5 C.M. の性状と性器内精子 (Coitus 後 6 時間以内における postcoital test による)

C.M. の volume と sperm	C.M. 内の sperm		Endometrial aspirate 内の sperm	
	数 6 以上 の例 (%)	運動率 60% 以上の例 (%)	sperm 存在例 (%)	運動 sperm 存在例 (%)
300 mg 以上 (36例)	27 (75)	23 (63.9)	33 (91.7)	31 (86.1)
299~100 mg (27例)	20 (74.1)	10 (37)	17 (63)	10 (37)
99 mg 以下 (9例)	6 (66.7)	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)
C.M. の Spinnbarkeit と sperm				
10 cm 以上 (35例)	27 (77.1)	24 (68.6)	31 (88.6)	28 (80)
10 cm 未満 (36例)	27 (75.0)	11 (30.5)	23 (63.9)	16 (44.4)
C.M. の ferning と sperm				
(卅)~(卅)	30 (73.2)	26 (63.4)	39 (95.1)	34 (82.9)
(+)~(-)	23 (69.7)	9 (27.3)	17 (51.5)	10 (30.3)

C.M. の性状と性器内精子

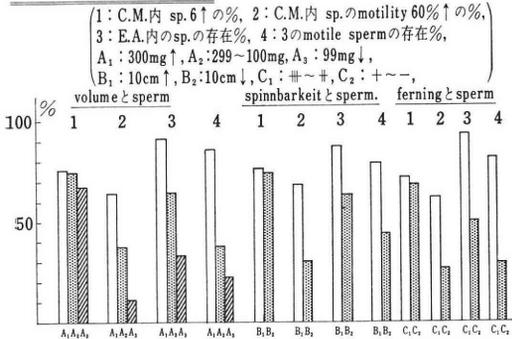


図 1

各種 Estrogen 剤の投与法 (clomiphene に後続)

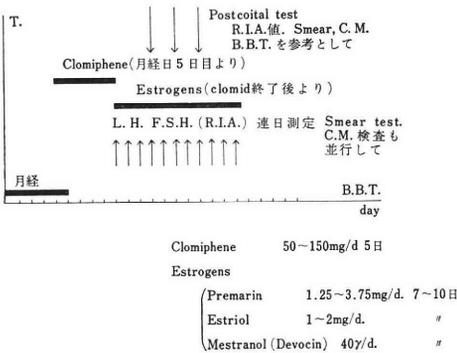


図 2

表 6 各種 Estrogen 剤の C.M. におよぼす影響

Drugs	例	C.M. 300 mg ↑ の例 (%)	Spinnbarkeit 10cm ↑ の例 (%)	ferning ↑ の例 (%)
Premarin 2.5 mg/d.	7	7 (100)	7 (100)	7 (100)
Premarin 1.25 mg/d.	10	4 (40)	3 (30)	5 (50)
Premarin 3.75 mg/d.	4	4 (100)	3 (75)	4 (100)
Premarin 20 mg one shot.	7	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (28.6)
E.T. 2mg/d.	31	17 (54.8)	17 (54.8)	17 (54.8)
Devocin 40γ/d.	11	6 (54.5)	7 (63.6)	5 (45.5)

即ち C.M. の好条件を作り出すために著者は各種 Estrogen 剤を投与した。その投与方法は図 2 の如く clomiphene に引きつづき Estrogen 剤を投与し連日 L. H. FSH を Radioimmunoassay で測定しそれと平行して C.M., BBT, Smear Index を検査し, C.M. が 0.2~0.3ml になった時点で postcoital test を行なつた。一般に Estrogen 剤の投与によつて排卵は抑制されるが, C.M. の好条件をつくり妊娠率を高めるためには排卵を抑制しない Estrogen 剤の投与量および種類の決定が重要である。即ち Estrogen 剤投与中の排卵の有無を見る目的で C.M. の検査とは別に LH, FSH を上記の如く測定した。即ち各種 Estrogen 剤の C.M. におよぼす影響は表 6 の如く premarin 投与の場合 C.M. の好条件が最も期待できる。次いで ET, Mestranol の順である。しかしながら各種 Estrogen 剤の排卵抑制に対する作用をみると表 7 の如く C.M. に対する作用とは逆に premarin 投与によつて排卵抑制が高率にみられ, premarin 3.75mg/d. の使用では 4 例中 3 例 (75%), 2.5 mg/d. では 7 例中 3 例 (42.9%), 1.25 mg/d. の場合でも 10 例中 6 例 (60%) に排卵抑制が認められ, C.M. の改善に対しては好都合な premarin も排卵を高率に抑制するという結果がでた。しかし ET 2 mg/d. の使用では排卵抑制は 31 例中 5 例 (16.1%), Mestranol 40γ/d. の使用では 11 例中 2 例 (18.1%) と低く, ET 2 mg/d. 使用の場合が排卵抑制は最低であつた。したがって理想的

表 7 各種 Estrogen 剤と排卵抑制

	ET 2 mg/d.	Devocin 40γ/d.	Premarin		
			3.75 mg/d.	2.5 mg/d.	1.25 mg/d.
投与例	31	11	4	7	10
排 卵 抑制例	5	2	3	3	6
%	16.1	18.1	75	42.9	60

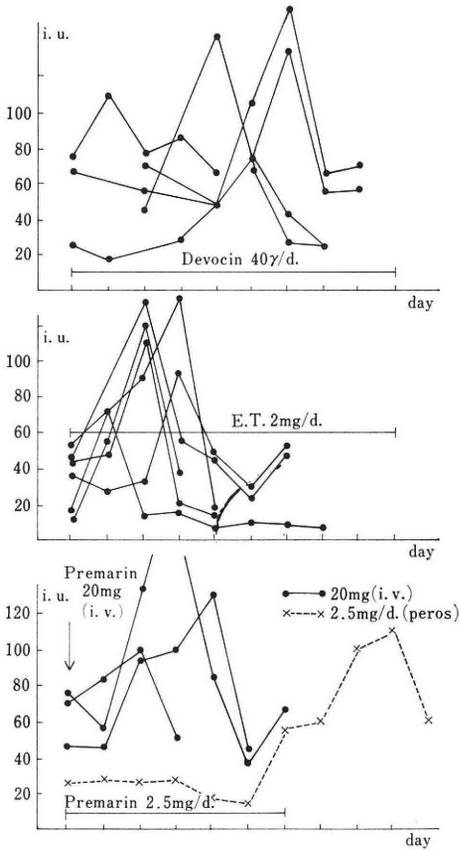


図3 各種 Estrogen 剤投与例の血清 LH の変動

とは断定し難いが、性器内精子が運動性を保ちしかも排卵を抑制しない Estrogen 剤は今回の成績からは ET 2 mg/d. 次いで Mestranol 40γ/d. の使用が妥当のようである。次に各種 Estrogen と血清 L.H. レベルについてみると図3のように ET 投与中 LH peak が比較的早期にみられるが、Mestranol ではその peak がややおくれ、premarin 20mg one shot の場合でも投与後2~3日して peak が現われ、2.5mg/d. 投与の場合にはその peak がはるかにおくれ、血清 L.H. レベルからみると premarin 2.5mg/d. 投与の場合には下垂体抑制が著明で Mestranol 40γ/d. 投与でもやや抑制がみられ、E.T. 2 mg/d. 投与の場合は殆んど抑制がみられない。次に、BBT, LH, Smear Index の面から各種 Estrogen 剤と排卵との関係をもと図4の如く、先ず premarin 1.25mg/d., 2.5mg/d. および 3.75mg/d. のいずれにおいても投与期間中 BBT は高温を示さない。しかしながら C.M. は300mg 以上と増量を示している。また、ET 2 mg/d. の場合には図5の如く、投与期間中に BBT は高温となり、その時期の LH は160i.u. と peak を

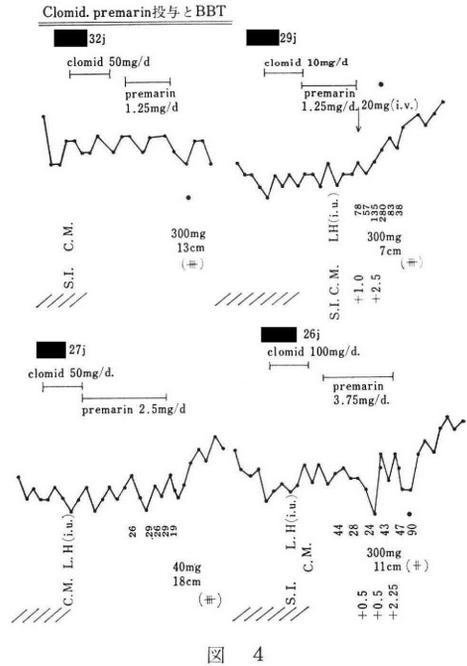


図 4

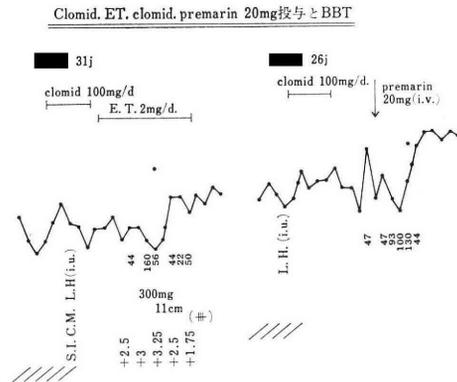


図 5

示し C.M. の量 300 mg 以上、Spinnbarkeit 11.0cm, ferning 卍を示し排卵の徴候を示していた。又、premarin 20mg one shot 投与の場合には図4、図5からもみられるように、BBT の高温化は2~3日に起ることが明らかであり、C.M. 血清 LH などの排卵徴候も BBT の高温と一致してみられた。次に Mestranol 40γ/d. の場合についてみると図6の如く、投与期間中の BBT の高温、LH peak、C.M. の増量などはみられるが ET 2 mg/d. の場合に比しこれら排卵徴候の出現がずれておそくなっている。即ち卵胞期がわずかに延長している。以上のことから排卵を抑制することなく、C.M. を好条件にする作用が3者の中では ET が最も良く更にその量は 2 mg/d. が妥当のようである。次に各種 Estrogen 剤の投与による卵胞期の変化を BBT の面より

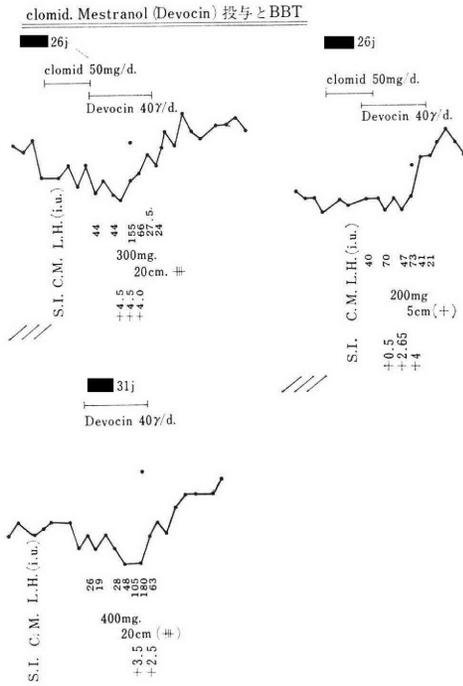


図 6

表 8
各種EstrogenとBBT低温期

Estrogen	Control (clomid alone)	Mestranol 407/d.	E.T. 2mg/d.	Premarin 1.25mg/d.	Premarin 2.5mg/d.
例 数	15	10	14	5	6
BBT低温日数 M±S.D.	15.5±1.6	17.8±2.0	15.9±1.4	18.0±1.7	20.3±1.1

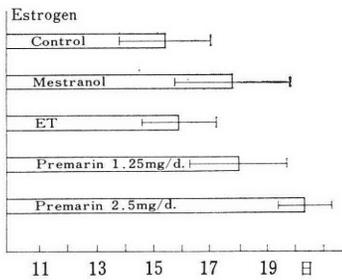


表 9 Estrogen 剤を使用したために妊娠したと思われる例

Drug 投与	総 数	妊 娠 例	妊 娠 率 (%)
E.T. 2 mg/d.	22	4	18.2
Premarin (20 mg one shot)	18	1	5.6
Mestranol 40 7/d.	11	1	9.1

みると表 8 の如く、対照群の clomiphene 単独投与の場合の卵胞期は 15.5 ± 1.6 日、Mestranol 407/d. の場合は 17.8 ± 2.0 日と延長を示し、ET 2 mg/d. の場合には 15.9 ± 1.4 日と対照群との間に差はないが、premarin 1.25mg/d. の場合には 18.0 ± 1.7 日、2.5mg/d. の場合には 20.3 ± 1.1 日と卵胞期が著るしく延長している。したがって排卵抑制のみられない Estrogen 剤としては ET. が最も良い。次に今回 Estrogen 剤を投与したために妊娠したと思われる症例は表 9 の如く 86 周期の治療で 6 例であり、うち ET 使用例は 22 例中 4 例 (18.2%)、premarin 20mg one shot の場合は 18 例中 1 例 (5.6%)、Mestranol 使用例では 11 例中 1 例 (9.1%) で ET 投与の場合の妊娠率が最も高率であった。

考 按

不妊原因としての無排卵に対する治療法は一段と進歩し、Kaufmann 法から clomiphene, HMG-HCG, 更には LH-RH が合成され臨床応用されるに至り、排卵誘発成功率は極めて高くなり、また Radioimmunoassay の普及によりこの方面における進歩はめざましいものがある。一方このように排卵誘発の面では格段の進歩をみせている反面、妊娠率は従来に比して著るしく高率になったとは云えず、殊に antiestrogenic activity のある clomiphene 使用の場合には排卵率と妊娠率は必ずしも平行関係にあるとは云えない⁹⁾。さてこの原因として頸管因子がとりあげられ、clomiphene の投与によつて C.M. が増加せず精子の上行に不利な環境ができあがることを著者は経験しており、これが妊娠率を余り高めていない原因であろう⁴⁾⁵⁾⁶⁾。実際、clomiphene による誘発排卵率は一般に 70~75% とされているが妊娠率は 11~50% とまちまちである。小川⁷⁾は不妊婦人の頸管因子について研究を行い、C.M. 不良例では Huhner test が当然のことながら高率に陰性であるが、C.M. が正常な場合は高率に陽性であるとし不妊婦人の中には C.M. の不良例が多いことを指摘している。又、C.M. が正常で Huhner test が陰性であった 8 例について精子不動化試験を行なつたところ全例が陰性であったとしているが磯島、香山、都竹⁸⁻¹¹⁾は C.M. 内に精子不動化抗体を認めている。又排卵期のメス性器内における精子の上行は良好であるが黄体期では子宮への精子の前進は完全に抑制されていたとしている。また不動精子は性交後 4 時間以内に頸管で破壊され上行せず、したがって C.M. は精子に対して一種の barrier となつていることを指摘しているものもある¹²⁾。西村¹³⁾¹⁴⁾は家兎で腔内に射精された精子の 1/40 が頸管通過、その 1/8 が子宮卵管接合部に、更にその 1/100 が卵管内に、更にその 1/4 が受精部位に

認められたとし精子は子宮頸部では精子自身の運動性によつて上昇するが Estrogen の投与によつてその上昇は容易となり受精部位に到達するが、この部における精子数は極めて少く、殊に卵管部位の精子を回収することは技術的に困難であるとしている。次に William ら¹⁵⁾は精子の上行と C.M. との関係について Estrogen 投与は C.M. の clarity, profuseness を上昇させ、精子の貫通を容易にするが C.M. は異常精子の性器内上行に対して、上行阻止的に即ち Filter として作用する可能性を示している。以上の如く C.M. と sperm 上行とは密接な関係があり、したがつて排卵誘発には秀れた効果を發揮する clomiphene も元來 antiestrogenic activity を有するために C.M. の悪化を招来しそのために妊娠率が上昇しないことが考えられ、この C.M. の悪化を防止し、しかも排卵を障害しない Estrogen 剤の投与量と投与方法の研究がまたれている。

Sharf ら¹⁶⁾は clomiphene 治療中精子の貫通のみられない41例を対象として Quinestrol を併用し、41例中28例(68.2%)に C.M. の量的質的改善を、29例(70.7%)に排卵を8例(21.9%)に妊娠をみ、この8例の妊娠例は長期不妊例で clomiphene 治療のみでは妊娠しなかつた例で、clomiphene, Quinestrol 併用は妊娠率を高めるとしている。又、Quinestrol の50 μ g/d. の連用では排卵は抑制されないとしている。Insler ら¹⁷⁾も頸管腺におよぼす clomiphene の抑制効果を大量の estrogen の投与によつて防止することが可能で clomiphene のみの投与によつて妊娠しない例に estrogen との combination therapy を施行することによつて排卵率に影響を与えず妊娠率を高めるとしているが、著者の成績では estrogen の種類により又投与量によつて排卵は抑制され更に BBT により卵胞期の延長を認めており、一律に論ずることはできないと思う。次に田島¹⁸⁾は clomiphene の100~150 mg/d. を Quinestrol 50 μ g/d. および Epimestrol 5 mg/d. と併用し、clomiphene, Quinestrol 療法は clomiphene で C.M. の障害された黄体機能不全等の卵巣機能障害の軽症例に適し、clomiphene, Epimestrol 療法は C.M. の改善よりはむしろ、FSH, LH の増加に意味があり clomiphene のみで排卵しない重症例に適しているとしている。又、Huang ら¹⁹⁾は血清 FSH, LH におよぼす Epimestrol の効果について Epimestrol による排卵成功例中の治療前の gonadotropin は normal 又は低値で治療後 FSH, LH は有意に増加し、Epimestrol は臨床的には Ovulatory inducer として有効であるとしている。Seki ら²⁰⁾も clomiphene, Epimestrol 療法について排卵誘発という点では第1度無月経患者に対しては有効で、Quinestrol は C.

M. の改善にのみ役立つが時々排卵を抑制するとしている。とにかく clomiphene 単独治療によつて排卵はあるが妊娠しない例に Estrogen 剤を併用し妊娠率を高めたとする報告はみられるが現在までの報告は Quinestrol, Epimestrol のみについてであり両者とも現在発売されておらず、今回著者は市販されている premarin, Mestranol および ET などを使用し頸管粘液、post-coital test, 排卵などに対する影響について種々検討を加えた。

(欄筆するに当り終始御指導をいただいた恩師赤須文男前教授、西田教授に深謝し研究面で御協力を得た大志摩、舌野朝本学士に感謝する。尚本論文の要旨は1974年10月金沢市において開かれた第19回日本不妊学会総会におけるシンポジウム、精子の性器内移送の部で発表した)。

参考文献

- 1) 水野潤二：頸管粘液検査法，産婦人科臨床検査法の実地手引，赤須文男編，p. 395，診断と治療社，1964。
- 2) 吉本祥生，森寺邦三郎，井村裕夫：“Radioimmunoassay kit による血中 LH, FSH の測定ならびに臨床的検討”，ホと臨，21：753，1973。
- 3) Jones: G. S., R. D. Maffezzoli, C. A. Strott, G. T. Ross & G. Kaplan, “Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene induced ovulation”. Am. J. Obst. & Gynec., 108: 847, 1970.
- 4) 館野政也：精子の性器内移送と頸管因子，第19回日本不妊学会総会シンポジウム，1974。
- 5) 館野政也：精子の性器移送と頸管因子，Sexual medicine 2: 14, 1975。
- 6) 館野政也：不妊患者に対する clomiphene および各種 Estrogen 剤投与の頸管粘液におよぼす影響，日不妊会誌 20: 89, 1975。
- 7) 小川誠，佐治文隆，若尾豊一他：不妊婦人の頸管因子，日不妊会誌，19: 23, 1974。
- 8) 磯島普三：妊孕現象に関する免疫学的研究，第23回日産婦総会宿題報告要旨，1971。
- 9) 香山浩二，磯島普三：Reproduction と免疫，産婦の世界，24: 増刊号，婦人科編，374, 1972。
- 10) 香山浩二，磯島普三，土屋邦男：精子不動化抗体に関するヒト精漿抗原の検索，日不妊会誌，19: 91, 1974。
- 11) 都竹理：不妊症と免疫，臨床科学，8: 533, 1972。
- 12) Jaszczak, S. & E. S. E. Hafez Sperm migration through the uterine cervix in the macaque during the menstrual cycle. Am. J. Obst. & Gynec., 115: 1070, 1973。
- 13) 西村敏雄，真鍋幸夫：Reproductive physiology に関する基礎的問題，I. 雌性器内における上昇速度およびその上昇機構，産婦治療，16:

- 204, 1968.
- 14) 西村敏雄, 真鍋幸夫: Reproductive physiology に関する基礎的問題, II. 雌性器各部位における精子の上昇”, 産婦治療, 16: 443, 1968.
 - 15) William, H. P. & E. Steinberger, In vivo survival of spermatozoa in cervical mucus. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 88: 439, 1964.
 - 16) Sharf, M., Graff, G. & T. Kuzminsky, Quinestrol therapy in hypomucorrhea due to clomiphene. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 110: 423, 1971.
 - 17) Insler, V., Zakut, H. & M. Serr, Cycle pattern and pregnancy rate following combined clomiphene-estrogen therapy. *Obst. & Gynec.*, 41: 602, 1973.
 - 18) 田島朝信: clomiphene citrate と併用した Quinestrol および Epimestrol の血清 FSH, LH, およびその他の内分泌環境におよぼす影響, 日産婦誌, 26: 601, 1974.
 - 19) Huang, K. E., M. Seki, K. Seki & H. R. Maeda, Effect of Epimestrol on serum F. S. H. and L.H. in infertile women, *Acta Obst. et Gynec. Jap.*, 20: 8, 1973.
 - 20) Seki, M. & R. Maeda, H., Combined therapy with clomid and Epimestrol, *Act Obst. et Gynec. Jap.*, 19: 125, 1972.

Intragenital migration of spermatozoa
and the cervical factor (II)
“Effect of clomiphene used concurrently with estrogens on ovulation
in infertile patients”

M. Tateno

Dept. of Obstetrics and Gynecology,
Toyama Prefectural Central
Hospital

Different estrogens were each administered con-

currently with clomiphene citrate during 86 menstrual cycles in 48 cases of infertility compatible with ovulation provoked by the latter chemical in order to increase cervical mucus and thus create a favorable condition for the ascending travel of spermatozoa. A comparative appraisal was then made on the effect of the combination regimens on ovulation by means of radioimmunoassay, measurement of BBT and smear tests. The results obtained are as follow:

(1) The rate of spermatozoal movement in female genitalia corresponded well to the volume of cervical mucus secreted and the increase in spinnbarkeit and ferning. The condition of cervical mucus was more favorable with premarin, 2.5 mg/day, than with estriol or mestranol.

(2) Of the estrogens evaluated, premarin had the most, and ET the least, marked inhibitory effect on ovulation, the rate of inhibition being 43% with 2.5 mg/day of premarin, 16.1% with 2 mg/day of ET and 18.1% with 40 μ /day of mestranol.

(3) ET caused little prolongation of the follicular phase, which was prolonged slightly with mestranol and markedly with premarin.

(4) In as much as our present study was concerned, therefore, ET given in daily dose of 2 mg was the very one which, although to an unsatisfactory extent, can ensure a favorable condition of cervical mucus without inhibiting ovulation.

(5) Gestation occurred in 4 (18.2%) of 22 cases receiving ET 2 mg/day, in 1 (5.6%) of 18 cases given 20 mg premarin in a single shot and in 1 (9.1%) of 11 cases on mestranol 40 μ /day.

片側卵巢摘出マウスにおける卵子の 着床と妊娠に関する研究—II

—過排卵反応について—

Studies on the Implantation of Ova and the Pregnancy
in the Unilaterally Ovariectomized Mice—II.
—Response to Superovulation—

日本大学医学部公衆衛生学教室

遠藤 克 栃木 明人 西川 眞八
Tuyoshi ENDO Meijin TOCHIGI Shinhachi NISHIKAWA
(Dept. of Public Health, School of Medicine, Nihon University)

日本大学農獣医学部家畜生理学教室

佐久間 勇次
Yuzi SAKUMA

(Lab. of Animal Physiology, College of Agriculture and Veterinary
Medicine, Nihon University)

前報にひきつづき、片側卵巢摘出マウスにおける性ホルモンに対する感受性を明らかにする目的で、CF#1系マウスを用いて、片側卵巢摘出マウスに過排卵処置を施し、性腺刺激ホルモンに対する反応性について、排卵数および卵巢、子宮、下垂体の重量について比較検討した。

その結果、排卵数は片側卵巢摘出マウスと対照とした正常マウスは、ともにPMSの投与量の増加に伴って増加したが、片側卵巢摘出マウスはPMS 10 IU(平均排卵数24.4個)まで、正常マウスはPMS 15 IU(平均排卵数44.1個)まで増加し、それ以上になると排卵数はかえって減少した。

卵巢重量は、片側卵巢摘出および正常マウスともPMSの投与量に伴って重量増加が認められた。また、残存右側卵巢の重量は、正常マウスの右側に比べ116~136%でやや肥大していた。

子宮、下垂体および副腎の重量には差は認められなかった。

以上のように、片側卵巢を摘出したマウスの性腺刺激ホルモンに対する感受性は、正常マウスと異なっていることが認められた。

緒言

著者らは、前報¹⁾において片側の卵巢を摘出したマウスの排卵および妊娠現象など、生殖能力の再現性について5系統のマウスを用いて検討し、その結果、排卵数および着床胎児数は正常マウスに近い成績が認められたが、その代償作用の程度にはマウスの系統によつて差があると報告した。この代償作用については、マウス、ラ

ット、ハムスターおよび家兎などについて検討されており、残存卵巢からの排卵現象および卵巢重量の増加などについて同様の成績が報告²⁻⁹⁾されている。一方、婦人における片側卵巢摘出後の残存卵巢の代償作用については、まだ、充分明らかにされてはいないが⁹⁾、内分泌作用には大きな変動は認められないと報告されている¹⁰⁾。

著者らは、片側卵巢摘出マウスに関する一連の研究として、今回は、前の実験によつて代償作用があると認め

られたマウスが、外因性のホルモンに対してどのような反応を示すかについて、性腺刺激ホルモンを用いて、その感受性を検討する目的で、片側の卵巣を摘出したマウスおよび対照とした正常マウスに過排卵処置を行ない、それぞれの排卵数および卵巣、子宮、下垂体、副腎の重量を測定し、片側卵巣摘出マウスが、性腺刺激ホルモンに対してどのような反応性を示すかについて試験を行なったので、その成績を報告する。

実験材料および方法

供試マウスは、当教室で自家繁殖した CF#1 系の成熟未産マウス（生後 60~70 日令、体重 27~33 g）を用い、マウスはアルミケージに 5 匹ずつ収容し、飼料はラット・マウス繁殖用固型飼料を用い、水とともに自由摂取とし 不断に 給与した。飼育中の 照明時間は 14 時間とし、温度は 22±2°C、湿度は 55±5% とした。

マウスは、ネブタール麻酔下で固定開腹し、左側卵巣のうを切開し卵巣を摘出した。その後、10 日以後に過排卵処置を行なった。なお、片側の 卵巣を 摘出する側は、左右卵巣から排卵される卵子数が統計学的に左右差が認められないことから¹⁴⁾、便宜的にすべて左側卵巣を摘出することにした。

処置方法は、片側卵巣摘出マウスおよび正常マウスはともに、PMS 1~50 IU (1, 5, 10, 15, 20, 30 および 50

IU) を皮下注射し、48 時間後に HCG 5 IU を皮下注射して同系統の雄マウスと交配させた。その後、24 時間後に 自殺開腹して、左側卵巣の摘出が完全であることを確認したマウスについて、排卵数（卵管内卵子数）および卵巣、子宮、下垂体、副腎の重量をそれぞれ記録した。なお、PMS は (Primantoron, Schering) を、HCG は (Primogonyl, Schering) を用いた。

試験成績

片側卵巣摘出マウスおよび正常マウスについて、過排卵処置を行なった成績はつぎの通りである。

(1) 排卵数

片側卵巣摘出マウスおよび正常マウスの排卵数を比較すると、Table 1 に示す通りである。

無処置の正常マウスの排卵数は、左右卵巣を合計した平均が 12.3 個であるのに対して、摘出マウスでは右側卵巣だけの平均が 12.3 個であり、正常マウスと同値の排卵数であった。

つぎに過排卵処置したものは、PMS 1 IU 区において正常マウスで平均 13.1 個に対し、摘出マウスで平均 12.9 個、PMS 5 IU 区において正常マウスで平均 16.3 個に対し、摘出マウスで平均 13.7 個、PMS 10 IU 区において正常マウスで平均 30.1 個に対し摘出マウスで平均 24.4 個、PMS 15 IU 区において正常マウスで平均 44.1 個に

Table 1 Comparison of the number of ovulated ova by the various dosage of PMS in the unilaterally ovariectomized and normal mice

Experiment groups PMS dose	Normal mice			ULO mice	
	No. of females	Right Mean±SD	Total Mean±SD	No. of females	Mean±SD
Control	20	6.0±2.87	12.3± 2.25	20	12.3+ 2.08 _{oo}
PMS 1 IU HCG 5 IU	21	6.1±3.71	13.1± 6.47	21	12.9± 3.55 _{oo}
PMS 5 IU HCG 5 IU	22	7.5±3.67	16.3± 7.90	23	13.7± 4.28 _{oo}
PMS 10 IU HCG 5 IU	22	15.5±8.11	30.1±12.28	21	24.4± 9.44 _o
PMS 15 IU HCG 5 IU	22	23.1±6.36	44.1±10.77	21	19.4±10.18 _{***}
PMS 20 IU HCG 5 IU	21	17.0±9.96	32.6±16.34	23	18.1±13.84 _{**}
PMS 30 IU HCG 5 IU	23	7.3±9.12	14.3±14.29	23	11.0±12.01
PMS 50 IU HCG 5 IU	24	3.8±3.80	7.8± 8.12	23	5.8± 6.16

* : 0.01<P<0.05, ** : 0.001<P<0.01, *** : P<0.001

* : Comparison with the both side in normal mice

o : Comparison with the right side in normal mice

Right: Right side in normal mice, Total: Both side in normal mice

ULO: Unilaterally ovariectomized mice

対し摘出マウスで平均19.4個、PMS 20 IU 区において正常マウスで平均32.6個に対し、摘出マウスで平均18.1個、PMS 30 IU 区において正常マウスで平均14.3個に対し、摘出マウスで平均11.0個、PMS 50 IU 区において正常マウスで平均7.8個に対し、摘出マウスで平均5.8個であった。

つぎに、片側卵巣摘出マウスおよび正常マウスにおける PMS の投与量と排卵数との関係をグラフに示すと Fig. 1 の通りである。

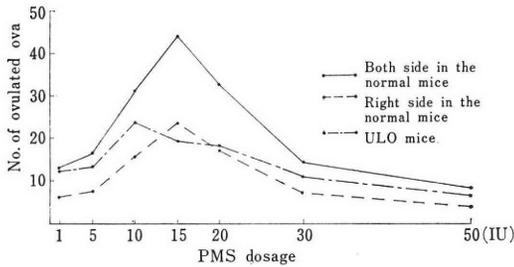


Fig. 1 Relationship between the number of the ovulated ova and the various dosage of PMS

正常マウスの排卵数は、PMS の投与量の増加とともに PMS 15 IU 区までほぼ直線的に増加し、その後、PMS 30 IU 区まで急激な減少を示し、さらに PMS 50 IU 区まではゆるやかな減少傾向を示した。片側卵巣摘出マウスにおいては、正常マウスと同様に PMS 10 IU 区まで直線的に増加し、その後、PMS 50 IU 区までは正常マウスの減少傾向とは異なりゆるやかな減少傾向を示した。また、両群の排卵数は、無処置区においては同様な値を示したが、過排卵処置した片側卵巣摘出マウスの右側卵巣だけの排卵数は全投与区において正常マウスの左右合計した排卵数よりも低値を示し、PMS 15 IU および 20 IU 区においては有意な差が認められた。

PMS の各投与量における正常マウスの右側および左右合計の排卵数に対する片側卵巣摘出マウスの排卵数の割合は Table 2 に示す通りである。

正常マウスの右側卵巣だけの排卵数との比較を%で示すと、無処置群の205.0%に対し、過排卵処置群の PMS 1 IU で211.5%、PMS 5 IU で182.7%、PMS 10 IU で157.4%、PMS 15 IU で84.0%、PMS 20 IU で0.65%、PMS 30 IU で150.7%、PMS 50 IU で152.6%であり、片側卵巣摘出マウスの右側卵巣の排卵数は、PMS 5 IU までは正常マウスの右側卵巣からの排卵数の約2倍近い値が認められたが、PMS 10 IU では約1.6倍であり、PMS 15 IU では約0.8倍であつて正常マウスの右側の排卵数よりも低値を示し、その後また増加して PMS 50 IU では約1.5倍であつた。また、左右合計との比較

Table 2 Comparison of the ratio of the number of ovulated ova in unilaterally ovariectomized and normal mice

	Right (%)	Total (%)
Control	205.0	100.0
PMS 1 IU HCG 5 IU	211.5	98.5
PMS 5 IU HCG 5 IU	182.7	84.1
PMS 10 IU HCG 5 IU	157.4	81.1
PMS 15 IU HCG 5 IU	84.0	44.0
PMS 20 IU HCG 5 IU	106.5	55.5
PMS 30 IU HCG 5 IU	150.7	76.9
PMS 50 IU HCG 5 IU	152.6	74.4

Right: The ULO mice was compared with the right side in normal mice.

Total: The ULO mice was compared with the both side in normal mice.

では、片側卵巣摘出マウスの右側卵巣の排卵数は、正常マウスの左右合計した排卵数の44.0~98.5%の範囲であつた。

以上の結果から、最も多くの排卵を誘起させる PMS の投与量は、片側卵巣摘出マウスでは10 IU であり、正常マウスでは15 IU であつて、片側卵巣摘出マウスの右側卵巣だけでは正常マウスと同等の排卵数を得ることは出来ないことを知つた。

(2) 卵巣重量

過排卵処置した片側卵巣摘出マウスおよび正常マウスの卵巣重量を比較すると Table 3 に示す通りである。

無処置の正常マウスで左右卵巣の合計は平均15.7mg に対し、摘出マウスの右側卵巣の平均は9.3mg であつて摘出マウスが有意に低かつた。つぎに、過排卵処置したものでは、PMS 1 IU 区の正常マウスで平均18.5mg に対し摘出マウスで平均11.5mg、PMS 5 IU 区の正常マウスで平均20.3mg に対し摘出マウスで平均13.3mg、PMS 10 IU 区の正常マウスで平均23.3mg に対し摘出マウスで平均16.9mg、PMS 15 IU 区の正常マウスで平均30.7mg に対し摘出マウスで平均18.7mg、PMS 20 IU 区の正常マウスで平均29.4mg に対し摘出マウスで平均20.4mg、PMS 30 IU 区の正常マウスで平均33.9mg に対し摘出マウスで平均22.1mg、PMS 50 IU 区の正常マウスで平均35.1mg に対し摘出マウスで平均23.7mg であり、片側卵巣摘出マウスはいずれも正常マウスよりも低値を示した。

Table 3 Comparison of the ovarian weight by the various dosage of PMS in the unilaterally ovariectomized and normal mice.

Experiment groups PMS dose	Normal mice (mg)		ULO mice (mg)
	Right Mean±SD	Total Mean±SD	Mean±SD
Control	8.23±1.993	15.74±3.684	9.27±2.880***
PMS 1 IU HCG 5 IU	9.52±1.841	18.46±3.080	11.50±2.259***
PMS 5 IU HCG 5 IU	10.50±2.560	20.34±4.689	13.25±2.713***
PMS 10 IU HCG 5 IU	12.41±3.237	23.30±5.143	16.92±3.169***
PMS 15 IU HCG 5 IU	16.18±3.695	30.67±7.160	18.72±3.650***
PMS 20 IU HCG 5 IU	15.89±3.356	29.40±5.670	20.35±7.770***
PMS 30 IU HCG 5 IU	17.77±3.844	33.88±6.806	22.11±5.274***
PMS 50 IU HCG 5 IU	18.12±4.893	35.08±9.078	23.67±5.530***

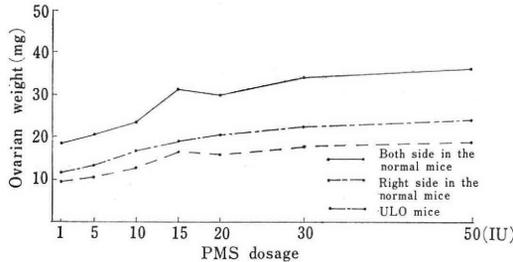


Fig. 2 Relationship between the ovarian weight and the various dosage of PMS

つぎに、PMS の投与量と卵巣重量との関係をグラフで示すと Fig. 2 の通りである。

正常マウスおよび片側卵巣摘出マウスとも、PMS の投与量の増加にともない PMS 50IU までゆるやかな増加を示した。また、正常マウスと片側卵巣摘出マウスの差は PMS の投与量の増加にともなって増大する傾向を示した。

PMS の各投与量における片側卵巣摘出マウスの残存卵巣重量を正常マウスの右側および左右合計の卵巣重量に対する百分率で示すと Table 4 の通りである。

片側卵巣摘出マウスの残存卵巣重量を正常マウスの右側の卵巣重量との比較を%で示すと、無処置群の112.6%に対し過排卵処置群の PMS 1 IU で120.8%、PMS 5 IU で126.2%、PMS 10IU で136.3%、PMS 15IU で115.7%、PMS 20IU で128.1%、PMS 30IU で124.4%、PMS 50IU で130.6%であり、PMS の投与量を 1 IU から50IU に増量しても、正常マウスの右側の卵巣重量に対し、片側卵巣摘出マウスの残存右側卵巣重量は

Table 4 Comparison of the ratio of the ovarian weight in the unilaterally ovariectomized and normal mice

	Right (%)	Total (%)
Control	112.6	59.0
PMS 1 IU HCG 5 IU	120.8	62.3
PMS 5 IU HCG 5 IU	126.2	65.1
PMS 10 IU HCG 5 IU	136.3	72.6
PMS 15 IU HCG 5 IU	115.7	61.0
PMS 20 IU HCG 5 IU	128.1	69.2
PMS 30 IU HCG 5 IU	124.4	65.3
PMS 50 IU HCG 5 IU	130.6	67.5

Right: The ULO mice was compared with the right side in normal mice.

Total: The ULO mice was compared with the both side in normal mice.

115.7~136.3%の範囲であり、また、左右合計との比較では61.0~72.6%の範囲であつた。

(3) 子宮重量

過排卵処置した片側卵巣摘出マウスおよび正常マウスの子宮重量を比較すると Table 5 に示す通りである。

子宮重量は、PMS の投与量による大きな変動は認められず、正常マウスで103.9~127.9mg、摘出マウスで99.2~137.8mg の範囲であり、PMS 1 IU および30 IU を除いた区において、摘出マウスの子宮重量がわずかに

Table 5 Comparison of the uterine weight by the various dosage of PMS in the unilaterally ovariectomized and the normal mice

Experiment groups PMS dose	Normal mice (mg)			ULO mice (mg)		
	Left Mean±SD	Right Mean±SD	Total Mean±SD	Left Mean±SD	Right Mean±SD	Total Mean±SD
Control	57.16±11.246	61.81±12.399	119.07±22.626	68.00±11.518	68.83±11.731	136.83±22.373
PMS 1 IU HCG 5 IU	56.50±15.662	56.93±15.467	113.43±30.571	52.22±16.192	55.59±16.084	107.81±31.692
PMS 5 IU HCG 5 IU	62.63±16.232	65.29±16.819	127.91±32.229	62.82±15.298	65.17±16.109	127.99±30.408
PMS 10 IU HCG 5 IU	50.56±14.092	53.29±13.319	103.85±26.308	59.23±14.744	59.71±11.370	118.94±25.472
PMS 15 IU HCG 5 IU	61.03±12.360	62.63±14.547	123.65±26.092	68.25±15.237	67.61±14.151	135.87±28.956
PMS 20 IU HCG 5 IU	58.68± 9.049	62.82±11.639	121.47±20.001	70.61±25.411	67.24±16.759	137.84±41.289
PMS 30 IU HCG 5 IU	52.43±10.028	53.46±12.522	105.89±22.003	49.93± 8.617	49.30± 9.152	99.23±16.927
PMS 50 IU HCG 5 IU	51.67±10.133	51.64±10.232	104.44±19.604	55.76±14.950	56.53±14.804	111.85±20.101

Left: Left uterine weight, Right: Right uterine weight, Total: Weight of both uterus.

Table 6 Comparison of the adrenal and the pituitary weight by the various dosage of PMS in the unilaterally ovariectomized and the normal mice.

Experiment groups PMS dose	Pituitary (mg)		Adrenal glands (mg)	
	Normal mice Mean±SD	ULO mice Mean±SD	Normal mice Mean±SD	ULO mice Mean±SD
Control	2.75±0.952	3.27±0.788	14.22±3.255	12.69±2.095
PMS 1 IU HCG 5 IU	3.19±0.551	2.75±0.575	13.11±2.230	12.75±2.419
PMS 5 IU HCG 5 IU	3.32±0.827	2.98±0.662	13.36±2.657	13.57±2.988
PMS 10 IU HCG 5 IU	2.70±0.613	3.07±0.614	12.53±2.222	12.55±2.490
PMS 15 IU HCG 5 IU	3.17±0.540	3.13±0.536	13.02±2.075	13.48±2.090
PMS 20 IU HCG 5 IU	3.18±0.524	3.15±0.525	13.83±3.285	13.59±2.588
PMS 30 IU HCG 5 IU	2.72±0.476	3.15±0.432	10.84±2.265	10.76±1.576
PMS 50 IU HCG 5 IU	2.55±0.554	2.85±0.599	10.81±2.129	10.29±2.132

高い値を示したが、両群の間には有意差が認められなかった。また、片側卵巣摘出マウスの子宮重量の左右差は認められなかった。

(4) 下垂体および副腎重量

過排卵処置した片側卵巣摘出マウスおよび正常マウス
の下垂体および副腎の重量は Table 6 に示す通りである。

下垂体重量は、PMS の投与量による変動は認められず、正常マウスで2.6~3.3mg, 摘出マウスで2.8~3.3mg
の範囲であり、両群の間に差は認められなかった。

副腎重量は、PMS の投与量による変動は認められず、
正常マウスで10.8~14.2mg, 摘出マウスで10.3~13.6
mg の範囲であり、投与量および両群間に差は認められ
なかったが、正常マウスおよび片側卵巣摘出マウスは、
ともに PMS 30 IU と 50 IU で他の投与区に比較して
若干低値を示した。

以上のように、下垂体および副腎の重量は、片側卵巣
摘出および過排卵処置によつて重量として測定しうる変
動は示さないものと考えられる。

考 察

片側の卵巣を摘出した動物の生殖機能に関する研究は、これまでに数多く報告^{2-8, 12-19)}されており、片側の卵巣を摘出したものの残存卵巣から、正常動物に近い排卵数が得られること、また、残存卵巣に代償性の肥大が認められることなどが明らかにされている。これらに関して著者らは、前報²⁾において5系統のマウスを用いて片側卵巣摘出後の生殖機能の再現性について検討し、生殖機能には大きな相異は認められないが、その代償作用の程度にはマウスの系統によつて差があることを報告した。この代償作用に関して、前報に引き続き片側卵巣摘出マウスに対する外因性ホルモンの反応性について検討を試みた。

本実験において、正常マウスおよび片側卵巣摘出マウスの排卵数は同数であつて、代償性の排卵があることを明らかに認めたが、このことは、前報において片側卵巣摘出マウスの黄体数が正常マウスと同等であつたことと良く一致している。

片側卵巣摘出後の内分泌環境については、Richard (1965)⁴⁾らによると片側卵巣摘出によつて Gonadotropin が増加すると報告しており、また、ハムスターにおいても性周期の第1日に片側の卵巣を摘出したものでは、第2日および第3日目に下垂体からの FSH に上昇が認められ、これによつて代償性の排卵が起こると報告されている²⁰⁾。さらにまた、婦人において片側卵巣摘出後の内分泌環境には、大きな変動は認められなかつたと報告されている¹⁰⁾。このように、代償性の排卵は片側卵巣摘出によつて卵巣・下垂体系の feed-back 機構の順応の結果、FSH の分泌が増加することによつて起こるものと考えられる。

このように、片側卵巣摘出後の動物における内分泌環境については次第に明らかにされつつあるが、外部から投与された外因性のホルモンに対する反応性についてはほとんど検討されていない。

本実験においては、これらの点を明らかにするとともに、投与されたホルモンに対する残存卵巣の許容性の限界などについても検討した。その結果、過排卵処置に伴う排卵数の増加は、正常マウスにおいては PMS 15 IU まで、片側卵巣摘出マウスでは PMS 10 IU まで投与量の増加に伴つて直線的に排卵数が増加することが認められた。また、片側卵巣摘出マウスにおいて PMS 1 IU および PMS 5 IU で、正常な無処置マウスのほぼ2倍の排卵数があることを認めた。このことから、PMS 5 IU までは右側だけの残存卵巣で正常マウスにおける両側卵巣と同等の働きがあることが認められた。

その後、PMS の投与量の増加に伴つて正常マウスでは、PMS 30 IU まで急激な減少を示したのに対し、片側卵巣摘出マウスではゆるやかな減少傾向を示したが、著者(1972)²¹⁾らは ICR 系のマウスで試験を行ない同様の結果を得ている。この PMS の投与量の増加に伴う排卵数の減少については、PMS の過剰投与によつて卵胞が閉鎖性の黄体に変化するためであると報告している。

本実験で、PMS 15~30 IU において片側卵巣摘出マウスの排卵数の減少傾向が、正常マウスの減少傾向と異なつているのは、卵巣のホルモンに対する Capacity の差によるものと考えられ、この Capacity の差は、残存卵巣の代償作用によるものと考えられる。さらに PMS の投与量がより過剰になると、卵巣のもつ Capacity よりもホルモンの作用がより大きくなるために、正常マウスと片側卵巣摘出マウスが同様の減少傾向を示したのと考えられる。また、片側卵巣摘出マウスの排卵数は、PMS 15 IU 区を除いた全区において、正常マウスの右側卵巣からの排卵数を大きく上回つており、この傾向は、卵巣重量においても同様であり、残存卵巣重量は全区において正常マウスの右側の卵巣重量よりも高値を示した。

これらのことから、残存卵巣の外因性ホルモンに対する感受性は、正常マウスの片側の卵巣よりも高いものと考えられる。さらに、片側卵巣摘出マウスの自然排卵数が、PMS 7.5 IU 投与時における正常マウスの右側卵巣からの排卵数と同等であつたことから判断すると、片側卵巣摘出マウスは、常に過排卵処置を受けているのと同様な状態にあるのではないかと考えられる。また、最も多くの排卵数が得られる PMS の投与量は、正常マウスの 15 IU と片側卵巣摘出マウスの 10 IU とで 5 IU の差があつたが、正常マウスの右側卵巣からの排卵数と、残存卵巣からの排卵数はほぼ同等であつた。このことから、ホルモンに対して1個の卵巣が示す反応性は、卵巣を最大限に反応させた場合は同等であることが認められ、また、残存卵巣における代償性は、ある限られた範囲内においてのみ認められるものと考えられる。

残存卵巣重量は、PMS の投与量とともに増加し肥大の程度は、正常マウスの右側卵巣の116~136%であつた。著者らが、前報で報告した残存卵巣重量より低かつたが、先の報告は、妊娠第15日目のものであるため重量の増加程度に差が生じたものと思われる。

子宮重量については、左右の卵巣が左右の子宮を個々に支配するのではないかという観点から、子宮を左右に分割して測定を行なつたが、片側卵巣摘出マウスにおける左右差は認められなかつた。また、左右合計の子宮重

量は、片側卵巢摘出マウスの方が正常マウスよりも若干高い値を示す傾向がみられた。片側去勢後の子宮重量については、Richard(1965)⁴⁾らがラットで、片側去勢後第4日、第8日および第12日に子宮重量の増加を認めている。この子宮重量の変化にも、排卵数の増加と同様に Gonadotropin の増加が関与しているものと考えられる。

下垂体の重量の変動に関して、片側去勢ラットの下垂体前葉の重量は、正常ラットよりも高値を示すと報告⁴⁾されているが、本実験では、一定した増加傾向および差は認められなかつた。しかし、無処置区において片側卵巢摘出マウスの下垂体前葉が、正常マウスよりも高値を示したことは、下垂体からの FSH の放出増加に伴う組織の肥大の結果ではないかと推察される。これらのことから、下垂体重量の差については、本実験の結果からは明らかに出来なかつたが、片側卵巢摘出によつて若干の増加があるのではないかと考えられる。

副腎重量は、片側卵巢摘出による内分泌環境の変動に伴つて変化するのではないかという想定のもとに測定したものであるが、各 PMS の投与量において正常マウスと片側卵巢摘出マウスとの間に差は認められなかつた。しかし、片側去勢ラットの副腎重量は、正常ラットよりも高値を示すと報告⁴⁾されているが、本実験の供試動物はマウスであり、副腎重量そのものが小さいこと、また、卵巢摘出から測定までの期間が短く15日余りであることなどから有意な差がみられなかつたものと考えられる。また、両群の副腎重量がともにPMS 30および50 IU で減少を示したことは、PMS の過剰投与により卵巢下垂体系の feed-back 機構が抑制されたため、副腎に作用するホルモン系にも抑制的に作用した結果ではないかと考えられる。

以上のように、片側の卵巢を摘出したマウスの残存卵巢の外因性の性腺刺激ホルモンに対する感受性は、正常マウスにおける感受性と比較して明らかに差があることが認められ、また、正常マウスの右側の卵巢に比べ高い感受性があることを知つた。

要 約

片側卵巢摘出マウスおよび正常マウスに過排卵処置を施し、排卵数、卵巢重量および子宮重量等について比較検討を行ない、つぎのような成績を得た。

1) 片側卵巢摘出および正常マウスの自然排卵数は、ともに12.3個であつた。過排卵処置したものは、PMS の投与量の増加とともに排卵数は増加し、片側卵巢摘出マウスでPMS 10 IU (平均24.4個)、正常マウスで PMS 15 IU (平均44.1個) で最も排卵数が多く、PMS をそれ

以上投与するとともに排卵数はかえつて減少することが認められた。

2) 卵巢重量は、PMS の投与量の増加に伴つて増加したが、片側卵巢摘出マウスの残存卵巢重量は、正常マウスの右側卵巢に比べ116~136%の増加であつた。

3) 子宮、下垂体および副腎の重量は、とくに大きな差は認められなかつた。

以上のように、片側卵巢摘出マウスにおける外因性の性腺刺激ホルモンに対する残存卵巢の感受性は、正常マウスに比較して明らかに反応の程度に差があることが認められた。

本論文の要旨は第19回日本不妊学会総会において発表された。

文 献

- 1) 遠藤克, 栃木明人, 西川眞八, 佐久間勇次: 片側卵巢摘出マウスにおける卵子の着床と妊娠に関する研究—I, 系統差について. 日不妊誌, 20: 130, 1975.
- 2) Carmichael, E. S. and Marshall, F. H. A.: On the occurrence of compensatory hypertrophy in the ovary. *J. Physiol. Lond.*, 36: 431, 1908.
- 3) Arai, H.: On the cause of the hypertrophy of the surviving ovary after semispaying (albino rat) and the number of ova in it, *Amer. J. Anat.*, 28: 59, 1920.
- 4) Richard, A. E., Albert, F. P., Deann, L. P. and Robert, C. J.: On the mechanism of ovarian hypertrophy following hemicastration in rats. *Endocrinology*, 76: 97, 1965.
- 5) Welschen, R.: Compensatory ovarian growth and compensatory ovulation after unilateral ovariectomy in rats with an ovarian autograft in the region of the portal vein. *Acta Endocrinologica*, 65: 509, 1970.
- 6) Gerall, A. A. and Dunlap, J. L.: Evidence that the ovaries of the neonatal rat secrete active substances, *J. Endocr.*, 50: 529, 1971.
- 7) McLaren, A.: Regulation of ovulation rate after removal of one ovary in mice. *Pro. Soc. Exp. Biol.*, B 116/1004: 316, 1966.
- 8) 豊田裕: ラットにおける排卵数の決定機構に関する研究, II. 片側卵巢摘出後の排卵数について. 家畜繁殖研究会誌, 8: 4, 1962.
- 9) Harold, S., Warner, N. S. and Kaplan, A. L.: Some observations on external migration of the ovum and compensatory hypertrophy of the residual ovary. *Obstetrics and Gynecology*, 7: 322, 1956.
- 10) 赤山紀昭, 金丸英彦, 成川守彦, 勝信昭, 馬淵義也, 一戸喜兵衛: 1側卵巢と生殖機能, 第18回日本不妊学会総会抄録集, 1973.

- 11) 猪貴義, 吉川早紀男, 保谷毅, 佐久間勇次: マウスの系統間における排卵数と産子数との関係. 実験動物, 18: 47, 1969.
- 12) McLaren, A.: Mechanism of ovarian compensation following unilateral ovariectomy in mice. *J. Reprod. Fert.*, 6: 321, 1963b.
- 13) Greenwald, G. S.: The effects of unilateral ovariectomy on follicular maturation in the hamster. *Endocrinology*, 66: 89, 1960.
- 14) Greenwald, G. S.: Quantitative study of follicular development in the ovary of the intact or unilaterally ovariectomized hamster. *J. Reprod. Fert.*, 2: 351, 1961.
- 15) Benson, B. Sorrentino, S. and Evans, J. S.: Increase in serum FSH following unilateral ovariectomy in the rat. *Endocrinology*, 84: 369, 1969.
- 16) 佐久間勇次, 石島芳郎: 片側卵巣と他側卵管摘出家兎における卵子の腹腔内移行の実験的研究. 家畜繁殖研究会誌, 14: 17, 1968.
- 17) 佐久間勇次, 石島芳郎, 石田一夫: 片側の卵巣と他側の生殖管を摘出した家兎における卵子の腹腔内移行および妊娠分娩に関する研究. 家畜繁殖研究会誌, 10(3): 69, 1964.
- 18) 石島芳郎, 下村孝英, 平林忠: ラット卵子の子宮内転移に関する研究 I. 農学集報, 12(3, 4): 79, 1968.
- 19) 青木ひかる, 石島芳郎, 平林忠: ゴールデンハムスター卵子の子宮内転移の実験的研究. 農学集報, 18(3, 4): 211, 1974.
- 20) Grady, K. L. and Greenwald, G. S.: Studies on interactions between the ovary and pituitary follicle-stimulating hormone in the golden hamster. *J. Endocr.*, 40: 85, 1968.
- 21) 遠藤克, 西川眞八, 伊藤雅夫, 佐久間勇次: ICR 系マウスの過排卵と過剰妊娠に関する研究. 日不妊誌, 18(2): 149, 1972.

tion about the difference of mice strain under the same title. Continuously from the last experiment, the present studies were made to make clear the effect on the unilaterally ovariectomized mice by the administration of gonadotropin.

The mice used were CF#1 strain. After the normal and unilaterally ovariectomized mice were received the treatment of superovulation using PMS and HCG, those mice were observed about the number of the ovulated ova, and the weight of ovary, uterus, pituitary and adrenal.

The results obtained were as follows;

The number of the ovulated ova in either unilaterally ovariectomized or normal mice was increased by the increased dosage of PMS. However, the dosage showed the maximum number of the ovulated ova was not equal between these mice, and the dosage of PMS was 10 IU in the unilaterally ovariectomized mice and 15 IU in the normal mice. Subsequently the number of ovulated ova by the further dosage of PMS decreased in these mice, and then there were different patterns of the decrease between these mice.

Ovarian weight in these mice was increased by the administration of the increased dosage of PMS, but the ratio of the ovarian weight in the unilaterally ovariectomized mice compared with the right side ovary in the normal mice was from 116 to 136%.

In each of the various dosage of PMS, there was no statistically significant difference of the weight of uterus, pituitary and adrenal between these mice.

As the result, it was distinctly shown that the response of the unilaterally ovariectomized mice to the exogenous gonadotropin was different from the normal mice.

Studies on the implantation of ova
and the pregnancy in the unilaterally
ovariectomized mice—II
—Response to superovulation—

**Tuyoshi Endo, Meijin Tochigi
and Shinhachi Nishikawa**

(Dept. of Public Health, School of
Medicine, Nihon University)

Yuzi Sakuma

(Lab. of Animal Physiology, College of
Agriculture and Veterinary Medicine,
Nihon University)

We already reported the studies on the observa-

習慣性流産における子宮X線像に関する研究

——とくに妊娠予後との関係——

Radiological Studies on the Habitual Abortion and Prognosis of Pregnancy

東邦大学医学部産婦人科学教室（主任：林 基之教授）

大 村 剛
Gho OHMURA

Dept. Obstet. Gynec. Tōhō Univ. School of Medicine, Tokyo Japan.
(Director: M. Hayashi)

習慣性流産 311例について、子宮卵管造影法により子宮を形態的に分類し、子宮像と妊娠予後の関連性を求め、さらに卵管疎通性について追求し、以下の結果を得た。

- 1) 子宮X線像による分類では、 $\frac{2}{3}$ 強が異常子宮像であり、正常子宮26.7%、外傷性子宮腔癒着症 18%、子宮奇形12.9%、発育不全子宮11.9%、頸管無力症10.3%、その他が計20.2%であった。
 - 2) 流産型では、初期型49.9%、不定期型39.5%、中期型 7.7%、不明 2.9%であった。
 - 3) 正常子宮では初期および不定期型、脈管像および発育不全子宮では初期優位型、アトニー群、外傷性子宮腔癒着症および子宮奇形では不定期優位型、子宮筋腫 および頸管無力症では中期優位型の3群に分けられる。
 - 4) 妊娠予後については、アトニー群、発育不全子宮、頸管無力症、正常子宮、外傷性子宮腔癒着症、子宮奇形、子宮筋腫の順で満期分娩率が高かった。
 - 5) 卵管疎通障害が28%もあり、なかでも両側卵管閉塞を示したものは7.4%で、ことに辺縁微細不正、脈管像、発育不全子宮に両側閉塞が多かった。
- 以上により2回以上流産を反復した症例では早い時期に子宮X線像を分析し、的確な診断のもとに適当な治療を実施すべきものと考える。

はじめに

子宮は妊卵の着床から分娩に至つてはじめて、その機能が最大限に発揮される。その形態的異常による機能障害、すなわち不妊、流産について古くから幾多の考察がなされてきた。しかしながらその詳細については他の生命現象と同じく十分納得のいく説明はなされていない。したがって膨大な研究データをいかに臨床に応用するか迷うものである。

不妊および流産に対する臨床的検索および治療では macroscopic morphology によるところが大で、なかでも子宮卵管造影法の screening test としての地位は、すでにゆるぎないものとなつている。今回、習慣性流産について子宮卵管造影法から分類、考察する機会を得て、若干の興味ある知見を得たので報告する。

対象ならびに方法

昭和39年1月1日より昭和48年12月31日までの10年間に東邦大学産婦人科外来を受診した新患者数は46,179名であり、このうち2回以上の連続流産を主訴とした習慣性流産は400名であり、0.87%の頻度となる。これに対して子宮卵管造影法を施行しえたのは311例で、実施率は77.8%となる。

これら311例について子宮X線像を形態的に検討分類し、さらに妊娠予後の関係を明らかにするために、カルテによる調査および郵送によるアンケート調査を試みた。しかしながら、恰かも住居標示変更直後であったことと、移動の激しい若年夫婦が対象であったために、311例中回答のあつたものは107例34.4%の回収率にとどまつた。

既往流産については妊娠反応、子宮内容物所見などから確認すべきであるが、個々の症例については実施困難であり、患者の言にしたがって判定せざるを得なかつた。妊娠月数についても稽留流産の型である場合、妊娠 4 カ月といつても実際には 3 カ月頃すでに死滅していたものもあるが、この確定も困難である。

なお 2 回自然流産の既往でも、今回は連続して 2 回以上自然流産したものを対象とし、流産—分娩—流産というように、間に分娩を介在するものは除外した。また胎状奇胎、子宮外妊娠も流産として扱っていない。

子宮卵管造影法は月経終了から 4～5 日頃の増殖初期から増殖中期に施行した。手技は目盛り付きガラス管をつけた頸管カニューレを用い、注入量と注入圧を測定しながら行なう百瀬らの方法によつた。子宮 X 線像の判定基準は各型の項目で詳細に触れる。

成 績

1) 年齢別分布 (図 1)

27歳にピークがあり、21歳から43歳まで広く分布していた。20歳台前半30名 9.6%、20歳台後半が最多で 136名43.8%、30歳台前半 101名32.5%、30歳台後半39名12.5%、40歳台前半5名 1.6%であつた。

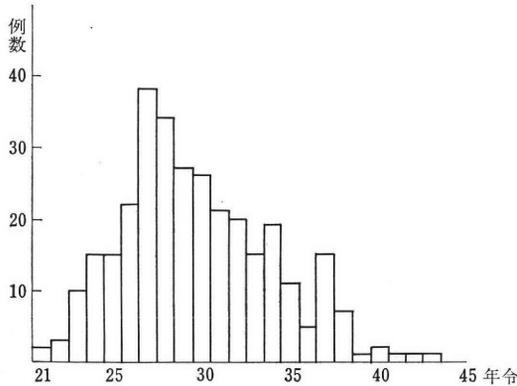


図 1 年齢別分布

2) 流産の時期による分類 (図 2)

流産反復を妊娠 3 カ月までの初期型、妊娠 4～7 カ月の中期型、そのいずれにもわたつて流産する不定期型に分類すると、約半数の 155例49.9%が初期型で、純粹の中期型は少なく 24例 7.7%で、不定期型が 123例39.5%を占めている。

3) 流産回数による分類 (図 3)

2 回が 171例 55%、3 回が 82例 26.4%、4 回が 29例 9.3%、5 回が 16例 5.1%、6 回以上は 13例 4.2%で、最多流産回数は 9 回 33 歳の双角単頸子宮であつた。

4) 子宮 X 線像による分類 (図 4)

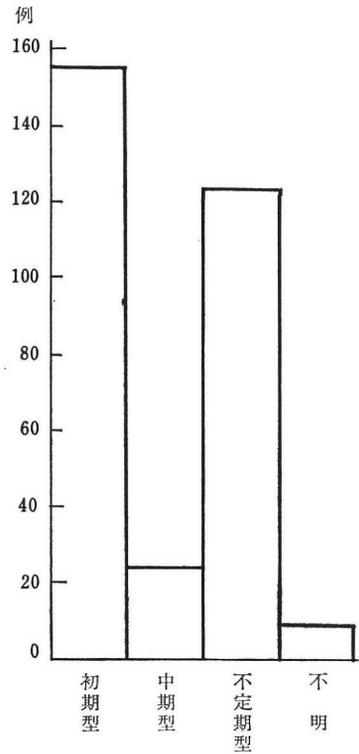


図 2 流産型による分類

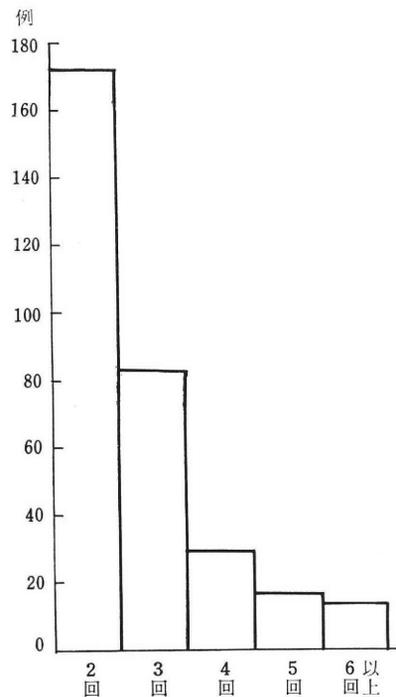


図 3 流産回数による分類

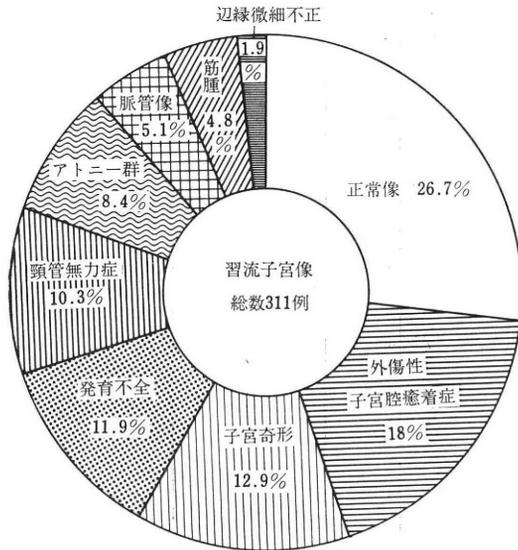


図4 習慣流産における子宮X線像

子宮X線像が2つ以上の変化を合併しているときは、より高度の異常の群に分類した。頻度の高いものから、正常子宮83例26.7%、外傷性子宮腔癒着症56例18.0%、子宮奇形40例12.9%、子宮發育不全37例11.9%、頸管無力症32例10.3%、弛緩状子宮、辺縁粗大不正およびポリープ状増生はアトニー群として一括し、これは26例 8.4%、脈管像16例 5.1%、子宮筋腫15例 4.8%、辺縁微細不正6例 1.9%であつた。

5) 子宮X線像と流産時期との関連性(表1, 図5)

正常子宮では初期流産が多く、47例56.7%、不定期流産28例33.7%、純粹の中期流産は2例で2.4%であつた。發育不全子宮では初期流産がさらに多く27例73%、不定期流産9例24.3%、中期流産1例で2.7%であり、外傷性子宮腔癒着症では不定期流産が比較的多く28例50%、初期流産23例41.1%、中期流産4例 7.1%であり、アトニー群では不定期流産13例50%、初期流産10例38.5%、中期流産3例11.5%で子宮奇形と共に外傷性子宮腔癒着症とよく似た傾向を示した。

表1 子宮像と流産時期

時期	子宮像	正 常	發育不全	内腔癒着	子宮奇形	筋腫	アトニー群	微細不正	脈管	頸管無力	計
初期		47	27	23	16	6	10	6	11	9	155
中期		2	1	4	3	4	3	0	0	7	24
不定期		28	9	28	20	5	13	0	4	16	123
不明		6	0	1	1	0	0	0	1	0	9
計		83	37	56	40	15	26	6	16	32	311

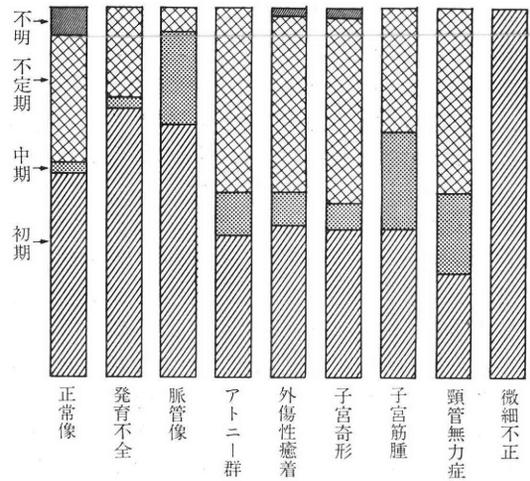


図5 子宮像と流産時期

頸管無力症では不定期流産16例50%、初期流産9例28.2%、中期流産が比較的高率で7例21.8%であり、子宮奇形では不定期流産20例50%、初期流産16例40%、中

表2 子宮像と流産回数

子宮像	正常子宮	發育不全	内腔癒着	子宮奇形	筋腫	脈管像	アトニー群	微細不正	頸管無力	計
2回	49	23	22	20	10	8	16	5	18	171
3回	19	7	22	14	4	6	6	1	3	82
4回	9	1	5	3	1	1	3	0	6	29
5回	4	4	4	1	0	0	1	0	2	16
6回以上	2	2	3	2	0	1	0	0	3	13
計	83	37	56	40	15	16	26	6	32	311

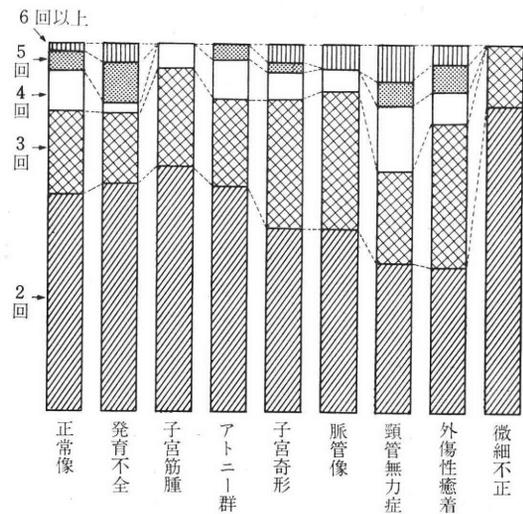


図6 子宮像と流産回数

表 3 妊 娠 予 後

子宮像	総 数	予 後 追 跡	妊 娠	分 娩	流 産	順 調	予 後 不 明	外 妊	妊 娠 率 (%)	分 娩 率 (%)
正常子宮像	83	32	28	19	1	1	7	0	87.5	67.9
發育不全	37	18	12	9	1	0	1	1	66.7	75.0
脈管像	16	7	6	1	4	0	1	0	85.7	16.7
アトニー群	26	13	12	9	1	1	1	0	92.3	75.0
子宮腔癒着	56	29	27	15	4	1	7	0	93.1	55.6
子宮奇形	40	21	20	11	5	1	3	0	95.2	55.0
子宮筋腫	15	11	9	2	3	0	4	0	81.8	22.2
頸管無力症	32	19	16	11	2	1	2	0	84.2	68.8
微細不正	6	4	2	0	0	0	1	1	50.0	0.0
計	311	154	132	77	21	5	27	2	85.7	58.3

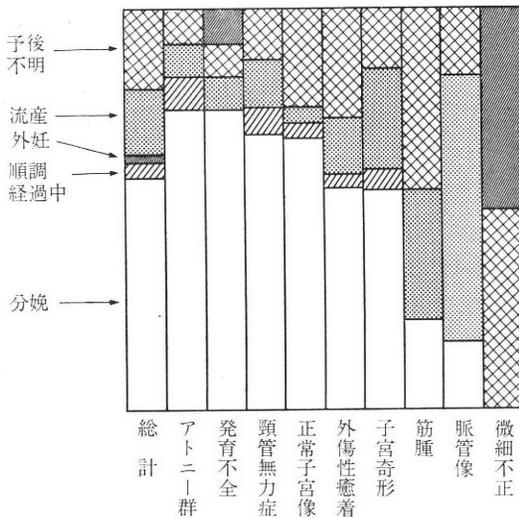


図 7 子宮 X 線像と妊娠予後

期流産 3 例 7.5% であり、子宮筋腫では初期流産 6 例 40%、不定期流産 5 例 33.3%、中期流産 4 例 26.7% であった。脈管像では、初期流産 11 例 68.8%、不定期流産 4 例 25%、中期流産 0 で、辺縁微細不正像では 6 例全例が初期流産であった。

以上より正常子宮では初期および不定期型、脈管像および發育不全子宮は初期優位型、アトニー群、外傷性子宮腔癒着症、奇形子宮では不定期優位型、子宮筋腫および頸管無力症では中期優位型と分類可能のように思われた。

6) 子宮 X 線像と流産回数との関連性 (表 2, 図 6)

流産回数が 2 回以上のものは正常子宮では 83 例中 49 例 59.0%、發育不全子宮では 37 例中 23 例 62.2%、子宮筋腫では 15 例中 10 例 66.7%、アトニー群 26 例中 16 例 61.5% であった。

外傷性子宮腔癒着症では 56 例中 22 例 39.2%、子宮奇形

では 40 例中 20 例 50%、頸管無力症では 32 例中 18 例 56.3% であり、これら 3 者では流産回数が比較的多くなる傾向がみられた。

7) 子宮 X 線像と妊娠予後 (表 3, 図 7)

311 例に対しカルテの調査および郵送によるアンケートを求め、主な治療方法と妊娠予後を検索したが、前記のような理由により回収率は 34.4% にとどまった。カルテによる予後追跡可能のものは 47 例で、アンケートの回収された 107 例に加えて 154 例中妊娠の判明したものは 132 例で 85.7% の妊娠率となる。うち満期産は 77 例で、予後追跡できた 154 例に対し 50%、総妊娠 132 例に対しては 58.3% となった。

流産に終わったものは 21 例で 154 例に対し 13.6%、132 例に対し 15.9% となり、依然として高い流産率であった。なお順調に妊娠が継続しているものは 5 例、妊娠の予後不明のものは 27 例、子宮外妊娠 2 例 (いずれも反復外妊) であり、辺縁微細不正像の卵管妊娠、發育不全子宮の間質部妊娠であった。

妊娠率の内訳を各子宮像についてみると、子宮筋腫 81.8%、子宮奇形 95.2%、頸管無力症 84.2%、正常子宮像 87.5%、發育不全子宮 66.7%、脈管像 85.7%、アトニー群 92.3%、外傷性子宮腔癒着症 93.1%、辺縁微細不正 50% で、發育不全子宮、辺縁微細不正像では妊娠率が低かった。

満期産生児獲得率をみると、發育不全子宮 75%、アトニー群 75%、頸管無力症 68.8%、正常子宮 67.9%、外傷性子宮腔癒着症 55.6%、子宮奇形 55% であり、生児獲得率の低いものは子宮筋腫 22.2%、脈管像 16.7%、辺縁微細不正 0 であった。

辺縁微細不正像では例数が少なく、子宮筋腫では予後不明のものが 44.4% もあり、これらの数値はおよその傾

表 4 原発及び続発習慣性流産の子宮X線像分類と満期産

原 発, 続 発 例数	原 発 性		続 発 性	
	子宮像	満期産	子宮像	満期産
子宮像				
正常子宮像	73	19	10	0
子宮腔癒着	41	12	15	3
子宮奇形	33	9	7	2
發育不全子宮	29	8	8	1
頸管無力症	25	8	7	3
アトニー群	18	6	8	3
子宮筋腫	14	2	1	0
脈管像	12	1	4	0
辺縁微細不正	6	0	0	0
計	251	65	60	12

向を示すにすぎないように思われる。

8) 原発および続発習慣性流産と子宮X線像 (表4)

習慣性流産を先行満期産のない原発習慣性流産, 先行満期産のある続発習慣性流産に分けると, 前者が圧倒的に多く 251例80.7%を占め, 続発習慣性流産は60例19.3%であり, ほぼ4:1の割合となる。

原発習慣性流産の子宮X線像を分類すると, 正常子宮73例29.1%, 外傷性子宮腔癒着症41例16.3%, 子宮奇形33例13.1%, 發育不全子宮29例11.6%, 頸管無力症25例10%, アトニー群18例 7.2%, 子宮筋腫14例 5.6%, 脈管像12例 4.8%, 辺縁微細不正6例 2.4%であった。

続発習慣性流産では, 多いものから外傷性子宮腔癒着症が高率で15例25%を占め, 次いで正常子宮10例16.7%, 發育不全子宮, アトニー群が同数で各々8例13.3%, 子宮奇形, 頸管無力症も同数で各々7例11.7%, 脈管像4例 6.7%, 子宮筋腫1例 1.7%, 辺縁微細不正は0であった。

原発および続発習慣性流産の多寡を各子宮像についてみると, 特に子宮筋腫では15例中14例93.3%と原発性が多く, 他の子宮像についてもすべて原発性が多かった。

満期産について比較してみると, 頸管無力症とアトニー群では続発性習慣性流産に満期産が多く, 他の子宮像では脈管像を除いて全例原発性の方が多かった。正常子宮像では続発性習慣性流産に満期産が0となっているのは, 予後を追跡しえなかつたものが多く7例で, 2例は両側卵管閉塞で, 1例は妊娠していないためであろう。満期産については, 続発性習慣性流産は例数が少なく, およその傾向を示すにすぎない。

9) 習慣性流産の治療と妊娠予後 (表5)

習慣性流産に対する系統的治療は, 十分に行われていないのが現状であるが, 主な治療法と妊娠予後を検討してみた。

i) 外傷性子宮腔癒着症に対しては, 静脈麻酔下に子宮内全面搔爬を施行し, 子宮内避妊リングを挿入し再癒着を防止すると共に, 子宮内膜の再生をはかるべく Estrogen depot を1~2回筋注した。今回の調査では15例に対し施行され, 9例の妊娠中5例の満期産があり, 2例は流産に終り, 順調経過中1例, 妊娠の予後不明1名, 全面搔爬後の予後不明3例, 妊娠しないもの3例であった。

ii) 頸管無力症に対する頸管縫縮術は9例の妊娠に対して施行され, 全例が満期産を得ている。

iii) 奇形子宮に対する子宮形成手術は Strassmann氏手術に代表されるが, 6例に対して施行され, 4例の妊娠中, 双角単頸子宮の2例が満期産, 双角単頸子宮, 双角双頸子宮の各1例は流産に終つた。1例は術後予後不明で, 他の1例は妊娠をみていない。

iv) 子宮筋腫核出術は8例に対して施行され, いずれも妊娠したが満期産は1例のみで, 3例が流産に終り, 4例は妊娠の予後不明であった。

10) 卵管疎通性について (表6, 図8, 9)

不妊診療に際して, 続発性不妊のなかには既往に流産を繰り返していた症例があることはよく経験することで, 今回, 流産反復後に不妊となる原因として, 卵管因子にのみ限定して検索し, 以下の結果が得られた。

両側卵管の疎通性の維持されていたものは222例71.4

表 5 習慣性流産における手術療法と妊娠予後

手術	手術例数	妊 娠 予 後						治子 療後 不明	妊 娠 せ ず
		妊 娠	分 娩	流 産	順 調	妊 娠 予 後 不 明	妊 娠 予 後 不 明		
Strassmann 手術	6	4	双単 2	双単 1 双双 1	0	0	0	0	
頸管縫縮術	9	9	9	0	0	0	0	0	
子宮内全面搔爬	15	9	5	2	1	1	3	3	
筋腫核出術	8	8	1	3	0	4	0	0	

註) 双単: 双角単頸子宮, 双双: 双角双頸子宮

表 6 子宮X線像と卵管疎通性

() 子宮外妊娠 両 1: 反復外妊 1 例

子宮像	疎通性 (%)						
	両側通	一側通	両側閉	一側癒 一側閉	両側癒	不 明	外妊計
正 常 子 宮 像	79.6	9.6(1)	9.6(5) ^{両 1}	1.2(1)	0	0	(7)
発 育 不 全 子 宮	70.3	13.5(1)	10.8(3) ^{両 1}	5.4(1)	0	0	(5)
子 宮 腔 癒 着	73.2	21.4(1)	1.8	1.8	1.8	0	(1)
子 宮 奇 形	82.5	15.0(2)	2.5	0	0	0	(2)
頸 管 無 力 症	75.0	21.9(1)	0	3.1	0	0	(1)
ア ト ニ ー 群	57.6	34.6(1)	3.9(1)	3.9	0	0	(2)
子 宮 筋 腫	53.4	33.3	0	0	0	13.3	(0)
脈 管 像	50.0	18.7	31.3(2)	0	0	0	(2)
辺 縁 微 細 不 正	16.7	0	66.6(2)	16.7(1)	0	0	(3)
計	71.4	17.7(7)	7.4(13)	2.6(3)	0.3	0.6	(23)

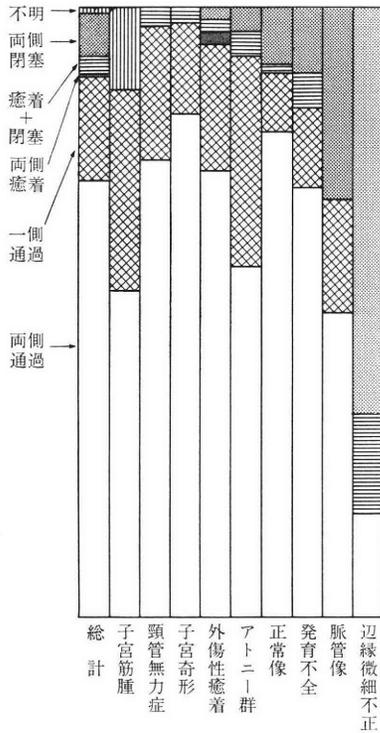


図 8 子宮X線像と卵管疎通性

%、これに対し疎通性の障害されていたものは計87例28%にも及んでいた。疎通障害の内訳は、両側卵管閉塞が23例 7.4%、一側のみ通過55例17.7%、一側閉塞一側癒着 8例2.6%、両側癒着 1例0.3%であった。

両側卵管通過では多いものから、子宮奇形82.5%、正常子宮像79.6%、頸管無力症75%、外傷性子宮腔癒着症70.3%、子宮筋腫 53.4%、脈管像 50%、辺縁微細不正 16.7%であった。

両側閉塞では多いものから辺縁微細不正66.6%、脈管

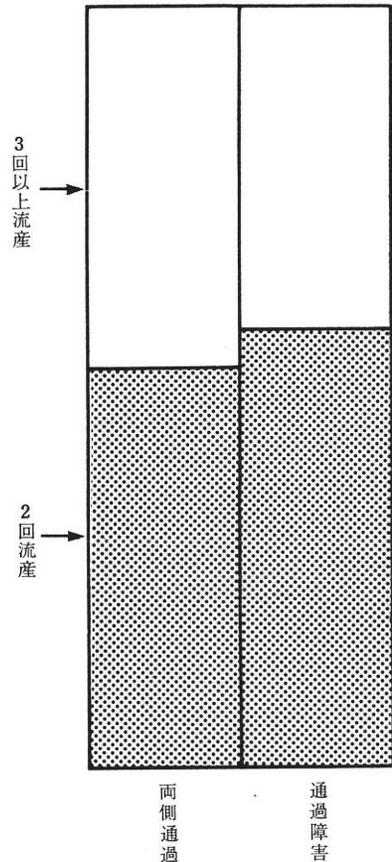


図 9 流産回数と卵管疎通性

像31.3%、発育不全子宮10.8%、正常子宮像 9.6%、アトニー群 3.9%、子宮奇形 2.5%、外傷性子宮腔癒着症 1.8%であり、子宮筋腫、頸管無力症では両側閉塞を示すものはなかった。

一側のみ通過を示すものでは、多いものから、アト

ニー群34.6%, 子宮筋腫33.3%, 頸管無力症21.9%, 外傷性子宮腔癒着症21.4%, 脈管像18.7%に子宮奇形15.0%, 發育不全子宮13.5%, 正常子宮像 9.6%であり, 辺縁微細不正にはなかつた。

一側癒着一側閉塞を示すものでは, 多いものから辺縁微細不正16.7%, 發育不全子宮 5.4%, アトニー群 3.9%, 頸管無力症 3.1%, 外傷性子宮腔癒着症 1.8%, 正常子宮像 1.2%であり, 子宮筋腫, 子宮奇形, 脈管像にはなかつた。両側癒着は外傷性子宮腔癒着症にだけ 1.8%にみられた。

流産回数の卵管疎通性におよぼす影響を検索したところ, 両側通過群では2回流産は222例中117例52.7%, 3回以上の流産では105例47.3%で流産回数が少ない程両側通過が特に多いという結論はえられなかつた。疎通障害群87例中, 2回流産は50例57.5%, 3回以上の流産は37例42.5%であり, 卵管疎通障害を示すものに流産回数(3回以上)が多いもの程多くなるという結果は得られず, 逆に2回の流産が15%多く, 従つて卵管疎通障害は, 流産回数とは必ずしも関係がないという結論を得た。

卵管疎通性の検討中, 子宮外妊娠による卵管閉塞が一側閉塞55例中10例18.2%, 両側閉塞23例中13例56.5%の計23例含まれており, 卵管通過障害の87例中23例26.4%が子宮外妊娠によるものであることが判明した。習慣性流産 311例に対して 7.4%の発生頻度となる。

観点をかえて子宮外妊娠に先行する疾患および妊娠経過を検索すると, 胸部結核罹患中に2回自然流産し, 引き続いた子宮外妊娠1例, 虫垂炎1例, 虫垂炎に起因する腹膜炎1例, 初回から子宮外妊娠であつたもの1例, 人工妊娠中絶術3例, 正常分娩1例, 自然流産14例で, この内訳は1回流産3例, 2回流産8例, 3回流産3例であつた。従つて純然たる習慣性流産後に子宮外妊娠に到つたものは11例であり, 習慣性流産 311例に対し 3.5%の発生頻度となる。

各子宮像と子宮外妊娠の既往の関係を検索すると, 正常子宮像 83例中7例 8.4%, 發育不全子宮 37例中11例 29.7%, 外傷性子宮腔癒着症56例中1例 1.8%, 子宮奇形40例中2例 5%で双角単頸子宮1例, 弓状子宮1例であつた。頸管無力症では32例中1例 3.1%, アトニー群 26例中2例 7.7%, 脈管像16例中2例12.5%, 辺縁微細不正 6例中3例50%にもあつた。

子宮筋腫には子宮外妊娠の既往のあるものはなく, 辺縁微細不正像, 發育不全子宮, 脈管像に子宮外妊娠の発生頻度が高かつた。

考 按

習慣性流産の原因としては, i) 母体側の原因とし

て, 梅毒, 結核, 糖尿病, 血液疾患, 心疾患, 肝疾患などの全身的疾患と, 性器ことに子宮の奇形, 發育不全, 筋腫, 頸管裂傷, 子宮頸部弛緩症などがあげられ, ii) 胎児側原因として, 妊卵の異常, なかでも染色体異常, 細菌毒素による胎児の早期死亡, 絨毛, 胎盤の異常, iii) その他, 免疫学的異常などがあげられる。

原因がかくも複雑多岐にわたるため, 実地診療に際して, どこから, なにを重点的に行うか困惑することも少くない。そこで子宮卵管造影法を行つて, 形態的変化の有無, 種類を調べ, これによりさらに諸検査をすすめて, 治療方針を定めることが合理的と思われる。

1) 習慣性流産の定義と頻度

習慣性流産とは疾病の国際分類によると, 3回以上連続して流産せるものと定義されているが, 松本(1961)らの集計にあるように, 1回流産後2回目妊娠において生児を得る率は70.8%であるのに対して, 2回流産後3回目妊娠で生児を得る率は38.9%に急落し, 以下3回流産後は4回目妊娠で23.1%, 4回流産後は5回目妊娠で12.3%しか生児が得られないとしている。

また Mac-Naughton(1964)は, 初妊で流産した133例を10年間または4回妊娠まで追跡し, 27例20.3%が2回目も流産し, そのうち12例44.4%が3回目も流産し, 7例は4回目も流産したこともあげ, 2回反復流産した例は, abortion prone group として扱うべきことを提唱した。

また流産の原因として近年染色体異常など胎児側要因も重視されるようになったが, 流産が反復する場合は, 胎児側因子が反復する可能性は少ないものとされるので, まず母体側因子が追求されるべきであろう。すなわち連続2回流産した場合には, なるべく早期に原因を追求し, 正しい方針のもとに治療を開始すべきものと考えらる。

2) 習慣性流産の子宮X線像(表7)

習慣性流産の原因は前述のごとく複雑多岐にわたるため系統的研究は少なく, 比較的少数例の検討が報告されているにすぎない, 例えば Halbrecht 95例(1953), 渡辺68例(1957), 半田56例(1959), Palmer 333例(1965), Schönfeld 125例(1967), Zwinger 400例(1974)などの報告がある。

正常子宮像については Halbrecht 20.0%, 渡辺20.6%, 半田15.4%, Palmer 25.5%, Schönfeld 13.6%, Zwinger 15.5%と述べ, 今回の集計でも 26.7%にすぎなかつた。これらは対象とした患者の違いや, 判定基準の差によるものと考えられるが, いずれにしても $\frac{1}{4}$ 強に異常子宮形態を認めたことは注目すべき事実であろう。

子宮の形態異常, すなわち流産の原因に直結しないに

表 7 習慣性流産の子宮 X 線像

報 告 者	Halbrecht	渡 辺	半 田	Palmer	Schönfeld	Zwinger	大 村
年 度	1953	1957	1959	1965	1967	1974	1975
子宮像 例 数	95例	68例	56例	333例	125例	400例	311例
正 常 子 宮 像	20.0	20.6	15.4	25.5	13.6	15.5	26.7
外傷性子宮腔癒着	27.4		1.3	5.4	15.2	15.5	18.0
子 宮 奇 形	42.1	13.2	16.7	19.2	14.4	32.3	12.9
発 育 不 全 子 宮	4.2			11.7	39.2	14.5	11.9
頸 管 無 力 症		51.4	38.4	34.2	17.6	22.3	10.3
子 宮 筋 腫	6.3	5.9	1.3				4.8
そ の 他			6.4				15.4

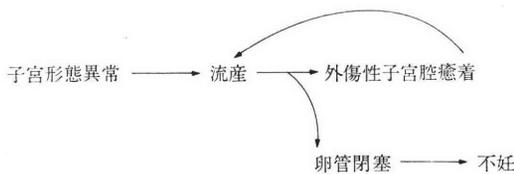


図 10

しても、このような変化が性器系の機能障害の一表現とも考えられ、図10のような悪循環が成立すると思われる。以下主な子宮の形態的異常と習慣性流産の関係について考察してみた。

i) 外傷性子宮腔癒着症と習慣性流産

外傷性子宮腔癒着症については、Fritsch (1894) が分娩後出血に対する掻爬後の完全閉塞例を、Veit(1895) は流産後掻爬到続発した部分閉塞例を報告し、Hald は子宮 X 線像による診断法を導入した。同年 Asherman は無月経を呈する症例のうち、ホルモン療法が無効で、内子宮口付近の閉塞を除去後、月経の発来をみた症例を Amenorrhoea traumatica として発表し、さらに 1950 年子宮体部の外傷性癒着の臨床像、子宮 X 線所見、病因、治療について詳細に報告し、以来本症は Asherman Syndrome として知られるようになった。

外傷性子宮腔癒着症の子宮 X 線像による診断は、辺縁および中心性の輪廓鮮鋭かつ不規則な陰影欠損像で、造影剤の注入量や圧によってその形が変化せず、子宮内操作などの既往を参考にする。

症状として Klein (1973) は、頸峡部の閉塞では続発性無月経、腰痛、月経困難症をあげ、無月経はホルモン療法に無効で不妊であり、Haematometra, Haematosalpinx を呈する。子宮体部の部分癒着では、過少月経、月経困難症ないし無症状で、習慣性流産の形をとり、子宮内胎児死亡、癒着胎盤、前置胎盤などの異常妊娠となると述べている。

頻度については、Bass (1927) は1500例の流産の既往のあるもののうち20例の頸峡部狭窄があったと報告、Asherman は10年間に 250例の体部癒着と100例の外傷性無月経を報告し、Siegler は 468例の造影法中5例、Sweeny は2500例の造影法で29例、Dmowsky (1969) は 1.5%で、習慣性流産および反復掻爬したものでは39%の高頻度にあるという。Eriksen は産後2カ月以内に掻爬を受けたもののうち20~25%の Asherman Syndrome を報告している。

わが国では林 (1961) らの報告後、本症に対する発表も多くなっており、仲村は妊娠を経験した1254例の造影法で67例 5.3%に癒着症を認めているが、先行妊娠の内訳は流産後が最多で 8.9%、経膈分娩の 3.8%、人工妊娠中絶の 3.7%、帝切後の 3.4%、子宮外妊娠後の 0.7%をあげている。また疾患別では続発不妊 3.8%、習慣性流産16%、下腹腫瘍1.5%、月経異常 46.7%であったという。

習慣性流産における頻度では、Halbrecht 27.4%、Palmer 5.4%、Schönfeld 15.2%、Zwinger 15.5%に本症を認めている。今回の集計では 311例中56例18%の本症を見いだしたが、他の子宮像との合併をみると、子宮奇形11、頸管無力症5、發育不全子宮3、アトニー群2、子宮筋腫1などであり、本症が他の異常子宮像にも合併していることが見いだされた。

ii) 子宮奇形と習慣性流産

子宮奇形と妊娠に関しては、不妊症、流早産、斜位、横位、骨盤位などの胎位異常、分娩異常について種々の考察がなされており、産婦人科医の興味を中心となつてゐる。発生学的にみると、胎生6~7週頃、中腎の近くに発生した一對の Müller 氏管は Wolff 氏管にそつて下降増殖し、10 週頃泌尿生殖洞に達し、Müller 氏結節として盲端に終つている。Müller 氏管の上方は融合せず、下半が融合し全体が Y 字型を呈し、上方が卵管に、

下方は隔壁が消失し全体が肥大して子宮に分化し、盲端が開口し、隔壁が消失して腔になる。この分化の途上で種々の子宮奇形が起こりうる。

Foerster 以来、Winkel, Kermauer, Kaufman, Kerr, Bland, Delee & Greenhill, Tayler, Way, Goldsmann らが種々の分類基準を発表しているが、Jarcho の分類が汎用されている。

診断基準に関しては、子宮X線像は性器の内腔の形態を知ることではできても、漿膜側からの観察は開腹または laparoscope による直接視診が必要である。しかし全例について実施することは不可能であり、子宮底部の形態から、これが内方に彎曲するものを弓状子宮とし、子宮腔が左右に分かれているとき、その隔壁が鋭角のものを中隔または亜中隔子宮とし、鈍角のものを双角子宮とした。

妊娠時の子宮形態の異常、胎位の異常から子宮奇形の発見される率は高いとされており、Hay (1958) は胎盤用手剝離時に、両側子宮角のポケット徴候 (bilateral pocketing sign) から子宮奇形が診断されるとし、Jarcho (1946) は不妊、流産があるときまづ子宮奇形存在を疑うべきで、さらに子宮卵管造影法はその診断に有用であると述べている。

子宮奇形の頻度は、Heinen は1957~1963年の7年間に入院10,412例中33例 0.3%、三谷 (1969) は40,000の分娩中 0.128%、木村は一般外来36,785例中0.14%としている。郭 (1969) は 1,643例の不妊患者中子宮卵管造影法で 4.1%、百瀬ら(1974) は昭和47~48年の1.5年間の新患 5,356例中 6.1%に子宮奇形をみている。

習慣性流産を対象とした官川(1963) は 404 例中 42 例10.5%、Halbrecht は95例中40例42.1%、渡辺は68例中 13.2%、半田は56例中16.7%、Palmer は 333 例中 19.2%、Schönfeld は 125例中14.4%、Zwinger は 400 例中32.3%に子宮奇形を認めている。今回の集計では、311例中子宮奇形は12.9%であつた。

種類別頻度では、弓状子宮52.5%、双角子宮42.5%、中隔子宮 2.5%、重複子宮 2.5%であり、貴家 (1964) は弓状子宮53.5%、双角子宮47%、中隔子宮14.7%、重複子宮 2.3%をあげており、中隔子宮がやや少ないが、これとほぼ同様の結果が得られた。しかしながら細かい分類は診断根拠が明瞭ではないので、あまり意味はないと思われる。

子宮奇形の流産率は Way (1947) 26%、Fenton & Singh 26%、Jarcho 44%、三谷 34%と述べ、一方自然流産率は Hay (1958) 7%、Baker 5.6%と述べ、子宮奇形の流産率がとくに高いことが知られている。

その原因としては、Wertheim は子宮壁の発育が薄弱

で、妊娠にともなつて発達できず、早期に流産するといひ、Menge および Öttinger は子宮角における粘膜炎の発育が不完全で、脱落膜の形成が不十分で、これが筋層に侵入し、その過剰刺激で子宮収縮が起こるため流産するという。

iii) 発育不全子宮と習慣性流産

発育不全の特徴は Kurzrock によれば、頸管が円錐形で、子宮体は小さく、頸管より短かく、過度の前屈をとまうことが多く、子宮腔は狭く、月経異常が高率であるとされている。子宮内膜の組織学的検索では河合 (1964) は atypische Sekretionsphase を呈するものが少なくないといひ、高松は腺上皮と間質細胞の発育のアンバランス、分泌期内膜細胞の分泌能の低下、緻密層の形成不全をあげ、渡辺 (1962) は性周期との不一致、内膜の発育不全が妊卵の着床、発育に障害的に働くと述べ、また子宮内膜における glycogen の不足も着床した妊卵の発育に不利になるといふ。

子宮X線像による発育不全子宮の診断においては、きわめて高度の発育不全、いわゆる痕跡の子宮から、ごく軽度で正常子宮に近いものまであらゆる移行型があるうへ、子宮の位置によつてX線像の拡大率が異なるので、X線写真で大小を論ずるには慎重でなければならない。造影剤が2~3 ml しか注入できなかつたり、4~5 ml で腹腔内に大量に流入していれば、発育不全子宮としてよい。

飯塚は子宮腔を実測し、6~4 cm を小型子宮、4 cm 以下を発育不全子宮としている。Schönfeld は Hypoplasie は子宮体頸の比は正常と変りないが全体として小さくみえるものであるとし、Infantile Uterus は頸が長く、体部が小さいものであるといふ。また Palmer は、単純型、奇形型、細長型の3型に分類している。

このように発育不全子宮の診断基準は報告者により若干の差があるが、その頻度は Halbrecht 4.2%、Schönfeld 39.2%、Palmer は 3 回以上の流産群では 16.7%、2 回以上の流産群では 11.7%、Zwinger は 14.5% と述べている。今回の集計では 11.9% で、Palmer とほぼ同じ頻度が得られた。

iv) 頸管無力症と習慣性流産

Palmer が頸管無力症の存在を報告して以来、Lash (1950, 1953) は頸管の括約作用の欠陥は頸管前壁が分娩時などの際、外傷を受け非薄化することが、その本体であるととした。一方 Shirodkar (1955) は形態的变化なしに、機能的に変化するものであるとした。

Youssef (1958) は inferior isthmic sphincter が組織的内子宮口、superior isthmic sphincter が解剖学的内子宮口にあたり、この間にある頸峡部が障害される

と、子宮 X 線像で種々の形態的变化となり、流早産、月経異常の原因とのべている。

1950年代、頸管括約作用の形態的因子にのみとられていたころ、Danforce (1947) は結合織の働きが頸部の緊縛作用に対して、相当の要因となることを主張し、現在分娩時の頸管軟化因子として脚光をあびている。強靱な Collagen fibre が糖蛋白をはじめとする種々の Subunit に分解されることによつて軟化し、頸部の筋層は子宮筋の収縮によつて牽上され、拡大してくる。頸管無力症においても、早期に Collagen fibre が分解されることが考えられ、大川 (1969) は頸管無力症においても糖蛋白の増加していることを報告し、本症においては結合織物の概念が導入されてきている。

頸管無力症の診断は、妊娠経過中では、分娩時における頸管軟化とは異なり、子宮収縮による下腹痛をともなわずに頸管が無力性に拡大する点にあり、内子宮口が一指通ずるものを診断根拠にしていることが多い。

非妊時においては、Youssef は isthmography と称し、峽部の形態を写し、その拡大像を診断根拠にしている。また子宮ゾンデが容易に子宮腔に入り、頸管内で左右に自由に動かし得る場合や、Palmer は Hegar の 8 号が容易に挿入し得る場合、本症と診断している。

本研究では子宮卵管造影法の際に、頸管カニューレが容易に頸管内に埋没し、子宮腔に達する場合、頸峽部の拡大像と共に頸管無力症と診断した。

Lash (1950) は Baloon を子宮腔内に挿入し、頸峽部拡大による Funnel cervix (煙突状頸管) を診断根拠とし、Mann は同じく Baloon により内圧一定下の頸峽部の内径を測定し、腔内に脱出するまでに要する錘の重量により頸管無力症を診断している。

渡辺 (1973) は非妊時における本症の診断法として Baloon を頸管内に装置し、これを拡張するに要する内圧の高さによつて頸管無力症を診断する子宮頸緊張度計を考案し、他の診断方法と緊張度計との優劣を比較し、次回妊娠時の本症診断との一致率を述べ、既往の妊娠経過のみによるものでは 50%、Hegar 氏頸管拡張によるものでは 80%、子宮卵管造影法による峽部拡大像によるものでは 82%、緊張度計によるものでは 90% であつたと報告している。

習慣性流産における頸管無力症の頻度に関しては、その存在を早くから提唱していた Palmer は 34.2% の高頻度を報告しており、Schönfeld は 16.7%、Zwinger は 22.9% と述べている。渡辺は 51.4% の高頻度を、半田は 31.4% と報告したが、今回の集計では 10.3% にすぎなかつた。

頸管無力症の子宮体部の形態をみると、弓状子宮 2、

外傷性子宮腔癒着症 3、脈管像 1、癒着症 + 脈管像 2、ポリープ状増生 1、アトニー 1、辺縁微細不正 1 であつた。ほぼ 1/3 に子宮体部の形態的变化をともなっていることになり、注意を要することと思われた。

v) 子宮筋腫と習慣性流産

子宮筋腫が流産を起す原因として、川上 (1966) は、① 子宮腔の狭窄、変形が妊卵に機械的圧迫を加える、② 子宮壁の伸展性が障害されるため妊卵の發育増大に並行できない、③ 子宮筋の収縮がたえず起つている、④ 粘膜下筋腫では脱落膜の發育が不十分であるなどをあげている。

子宮卵管造影法による診断では子宮容量の増加、内腔欠損像、子宮像の変形などから子宮壁の腫瘤形成が推定され、既往症、内診所見を参考にして下される。山元は子宮筋腫の發生部位を子宮 X 線像から推定し、子宮腔が①半月形のもの、②拡大延長するものでは多発性漿膜下筋腫、③正三角形または底部が横に延長するものでは、底部發生の壁内筋腫または漿膜下筋腫、④皿状あるいは椀状のものは底部より發生の粘膜下ないし壁内求心性發育筋腫、⑤子宮下部のみの拡大延長は峽部筋腫、⑥子宮壁の拡張は筋腫様子宮であると述べている。

Palmer は粘膜下筋腫は子宮造影法で発見され易いが、造影法では見逃がされ易い壁内筋腫および漿膜下筋腫でさえ妊娠すると急速に増大し、流産の原因となると述べている。

小島は筋腫の發生部位と流産の関係をしらべ、子宮体部筋腫の方が頸部筋腫に比べ流産率が高く、粘膜下筋腫では脱落膜形成障害による流産が、筋腫内發育筋腫では子宮腔の狭小化により妊卵の發育障害もたらされ流産すると述べている。漿膜下筋腫では妊卵の發育障害によるよりも、有茎筋腫が捻捻転を起こして流産となることがあるという。

頻度に関しては、婦人の剖検所見においては 15~25% の高率に子宮筋腫がみられ、妊娠子宮と子宮筋腫の合併は 1% 位とされている。筋腫合併妊娠の流産率は、Gainey 12.3%、Schauta 20%、Tash 38%、小島 15.4% と述べ、一般婦人の流産 10% に比べやや高い頻度である。

習慣性流産における子宮筋腫の頻度は、Palmer、Schönfeld、Zwinger は筋腫について記載がなく、Halbrecht 6.3%、渡辺 5.9%、半田 1.3% とのべ、今回の集計では 4.8% で、ほぼ同様の頻度であつた。

3) 習慣性流産における手術療法と妊娠予後

子宮における妊卵保持機能の障害は流産となり、流産因子が一個体に存続すれば、習慣性流産となる。妊卵保持機構は脱落膜一絨毛関係に集約されるが、發育不全子

宮、子宮奇形、子宮筋腫、外傷性子宮腔癒着症において、これがどのように乱れているか明らかではない。しかしこのような子宮の形態的变化が連続流産因子として意義があることは明らかであり、これに対し種々の手術療法が考案され、その効果についても報告されている。そこで子宮卵管造影法と手術療法および妊娠予後を追跡したものについて、他の報告者の成績と比較してみた。

a) 正常子宮像における治療と妊娠予後

正常子宮83例中予後を追跡したものは33例で、妊娠28例84.8%、満期産19例67.9%であった。このうちには染色体異常、内分泌的因子、免疫学的因子、トキソプラズマ症、リステリヤ症などが高率に含まれている可能性があり、個々の原因を探究し、これに対する治療が必要であると思われるが、治療法として確立されたものは殆んどない。今回の集計でもトキソプラズマ症の1例が抗生剤内服により満期産を得ているのみで、みるべき治療法はない。切迫流産に対する安静、ホルモン投与で5例の満期産があることは、内分泌因子の関与を示唆するが、例数が少ないので結論的なことはいえない。

b) 發育不全子宮

37例中予後を追跡したものは18例であり、満期産は妊娠12例中9例で、妊娠率は最低の66.7%であったが満期産率は75%でアトニー群と共に最良であった。

Palmer は不妊と流産を含めた97例の發育不全子宮で12例15%が原発不妊で、9例11.6%が満期産、7例9%が早産、42例55%が2～4カ月の流産、17例が1回以上の流産のあと妊娠分娩に到つたといひ、流産し易いことを物語っている。さらに發育不全子宮は反復流産の原因となり、細長型發育不全、単純型發育不全、奇形發育不全の順に妊娠予後は悪いと述べている。Müller氏管の融合と子宮の發育の相関を考えると、ホルモンに対する子宮の感受性の低さとの関係から發育不全子宮を分類すれば、頸体部共に小さい単純型發育不全子宮、体部のみの感受性の低い細長型發育不全子宮、融合不全と感受性の低さの両者に原因する奇形發育不全子宮という分類の仕方は納得できるものである。

かくのごとき観点から子宮發育不全の治療に際しては、①下垂体卵巣機能の低下のあるもの、②低下のないものに分けて実施する必要があるものと思われる。東条はKaufman療法に次いで系統的性腺刺激ホルモン療法を行ない、さらにKaufman療法の無効な infantile uterus に対しては偽妊娠療法が良いと述べている。

今回の集計で妊娠率が低かつたことは、下垂体卵巣機能の低下を示唆し、發育不全子宮の治療に対しては、性機能全体の低下が背景にあることを考慮しながら実施することが肝要であると思われた。

c) 外傷性子宮腔癒着症

本症に対する治療の根本は癒着の除去と再癒着の防止にあるが、われわれは子宮内全面搔爬後太田リングを挿入し、エストロゲン単独投与および抗生剤を使用している。15例に対し癒着剝離が施行され9例60%が妊娠し、そのうち5例55.6%が満期産、2例22.2%が流産に終わっている。

Comminos (1971) は140例中81例57.8%が妊娠し、そのうち73例90.1%が満期産、8例9.9%が流産したと報告しており、これに比べやや満期産率が低いようであるが、術後のエストロゲン投与の期間がComminosは2～4カ月と述べており、この差によるのかも知れない。対象の数の少ないこともあり、さらに例数を重ねて検討したい。

なお本症は子宮奇形、發育不全子宮、頸管無力症に合併することもあり、総合的な治療が必要なこともあるので注意を要する。

d) 子宮奇形の治療と妊娠予後

子宮奇形による流産の治療法に関しては、P. Strassmann (1907) が隔壁切開による手術的内腔癒合法を報告後、Jones and Jones (1953) は隔壁そのものを切除して内腔を単一化する変法を発表し、その成績の良効なることが知られている。最近 Buttram (1974) は隔壁を中心に子宮を左右に切半し、両半分に分割された隔壁に縦切開を入れ、内腔を別々に作るように縫合し、子宮腔を拡大、単一化せしむる方法を発表している。

E. Strassmann (1952) は世界における Strassmann氏手術128例において、総妊娠回数83例中71例85.5%の満期産を得ており、山本 (1965) は満期産について術前3.2%が、術後82%に向上したと報告している。今回の集計では6例に対し本手術が行われ、4例66.7%に妊娠し、このうち2例50%の満期産、2例50%の流産で、症例が少なく結論的なことはいえないが、保存療法が無効な場合には試みるべき方法であろう。

e) 頸管無力症の治療と妊娠予後

頸管無力症に対する治療法は、現在は頸管縫縮術が主力であり、非妊時に行うものと妊娠時に行う2つの術式があり、前者はLash, Palmerに代表され、頸部の解剖学的欠陥が本症の成因であるという立場に立ち、損傷部の切除縫合を行うもので、後者はShirodkar, McDonaldに代表され、生理学的欠陥が本症の成因であるという観点に立ち、当初Shirodkarは内子宮口部位を大腿筋膜、その後グロカン糸を用いて縫縮し括約作用に代行させた。McDonaldはmidcervixを巾着縫合し、Badenは子宮口の閉鎖術Bridge tracheloplastyを発表した。非妊時に行うLash法は頸管狭窄から不妊につながる例

もあり、余り行われていない。

当科における頸管縫縮術は 15 例に対し行われ、11 例 73.3%の満期産、2 例の流産がある。斉藤 (1971) は 79 例の Shirodkar 法により 66 例 (83.3%) に生児をえ、13 例の失敗例を報告し、Weingold (1968) は 47 例中 35 例 74.6%の生児獲得率を報告しており、当科の成績でも同様の効果を得ている。

f) 子宮筋腫の治療と妊娠予後

習慣性流産における子宮筋腫の治療にあたっては妊娠中の筋腫核出術と、非妊時の核出術の 2 通りあるが、妊娠中の核出術の妊娠予後についての成績は一定せず、非妊時に行う核出術後の生児獲得率も習慣性流産を対象とした報告は少なく、本症に対しては一定の方針がないといつてよい。

当科においては非妊時 8 例に筋腫核出術が施行され、全例が妊娠したが満期産は 1 例のみで、3 例が流産に終っている。術後予後不良の印象を受けるが、4 例が妊娠予後不明であり、結論的なことはいえない。

4) 習慣性流産における卵管疎通性

卵管閉塞の原因として炎症の占める頻度は高いとされており、習慣性流産においても度重なる子宮内操作に関連した感染の機会は、卵管にもおよび急性、慢性の卵管炎の結果、卵管の狭窄、閉塞、癒着をきたし不妊症となり、通過性は残存していても受精卵の移送障害が起こり、子宮外妊娠になると思われる。

3 回以上の習慣性流産を対象とした松本 (1961) によると、一側閉塞 8.8%、両側閉塞 7.1%の計 15.9%の卵管疎通障害があり、今回の集計ではこれよりやや多い 28%の頻度であった。不妊症における 30~40%に比べると低率ではあるが、流産を反復するうちに不妊症へ移行する性格を持つことが示唆された。

事実来院時の主訴を検討すると、最終流産から 2 年以上の不妊を訴えたものは、両側閉塞 23 例中 19 例、一側閉塞 63 例中 28 例あり、計 47 例 15.1%が卵管疎通障害による続発不妊であることが判明した。

習慣性流産において卵管閉塞を起こす原因を検索すると、子宮内操作が直接卵管閉塞を起こす要因であるとすれば、流産回数が増加すると共に子宮内操作数が増えるわけで、流産回数と卵管閉塞は相関関係にあることが想定されるが、今回の集計では 2 回流産群と 3 回以上流産群の間に卵管疎通障害の頻度に大差なかった。したがって、従来いわれている卵管閉塞の要因として炎症機転を導入すると、炎症は子宮内操作回数に関係なく、いつ起つてもよいわけであり、子宮内操作の増加と卵管閉塞率は必ずしも並行しないことになる。また卵管の炎症に起因するといわれている子宮外妊娠が既往において

7.4%にあり、2 回以上の流産後子宮外妊娠になったものは 3.5%にあり、子宮外妊娠による卵管閉塞を経て不妊症に至るものもあることが判明した(図 10)。

結 論

311 例の 2 回以上連続流産例につき子宮卵管造影法により分析し、妊娠予後との関係を検討し、以下の結論を得た。

1) 習慣性流産では 27 歳にピークがあり、21 歳から 43 歳に広く分布していた。

2) 子宮 X 線像による分類では、2%強に異常子宮像が認められ、とくに外傷性子宮腔癒着症、子宮奇形、發育不全子宮、頸管無力症が高率であった。

3) 正常子宮像では初期および不定期型、脈管像および發育不全子宮は初期優位型、アトニー群、外傷性子宮腔癒着症および子宮奇形は不定期優位型、子宮筋腫および頸管無力症では中期優位型と分類可能のようであった。

4) 妊娠予後では、發育不全子宮、アトニー群、頸管無力症、正常子宮、外傷性子宮腔癒着症、子宮奇形、子宮筋腫の順に良好であった。

5) 卵管疎通障害が 28%にもあり、なかでも両側閉塞は 23 例 7.4%にあり、習慣性流産から不妊へ移行するものもあることが判明した。

以上複雑多岐にわたる習慣性流産における連続流産因子のうち母体側の原因として、異常子宮形態によるものが多いことが判明した。従つて 2 回以上流産を繰り返す症例では、早期に子宮 X 線像を分析し、適当な治療を施す必要があると思われた。また外傷性癒着症は、新たに連続流産因子を付与することになり、習慣性流産の悲劇的な終末像ともいべき卵管閉塞による不妊の問題と共に、習慣性流産を扱う上で留意すべき点で、これらの予防に最大限の努力を払うべきであろう。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜った恩師林基之教授に謹んで謝意を捧げます。直接御指導御鞭撻下さつた百瀬和夫助教授に衷心より感謝いたします。又教室員並びに放射線科技師各位の協力に感謝します。なお本論文の要旨は昭和 49 年 10 月、第 19 回日本不妊学会総会で発表した。

参 考 文 献

- 1) Asherman J. G.: Amenorrhoea traumatica (Atretica). J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 55: 23, 1948.
- 2) Asherman J. G.: Traumatic intra-uterine adhesions. J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 57:

- 892, 1950.
- 3) Asherman J. G.: Traumatic intra-uterine adhesions and their effects on fertility. *Int. J. Fertil.* 1, 2: 49, 1957.
 - 4) W.F. Baden and E.E. Baden: Cervical incompetence: Repair during pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.*, 74: 241, 1957.
 - 5) Buttram V. C.: Surgical correction of the septate uterus. *Fertil. Steril.* 25: 373, 1974.
 - 6) Dmowski W. P.: Asherman's syndrome and risk of placenta accreta. *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.*, 34: 288, 1969.
 - 7) Danforce D. N.: The fibrous nature of the cervix, and its relation to the isthmic segment in gravid and nongravid uteri. *Am. J. Obst. Gynec.*, 53: 541, 1947.
 - 8) Comminos A. C. et al.: 140 cases of uterine adhesions: result of treatment. *Fertil. Steril. Proceedings of the 7th World Congress on Fertil. Steril. Japan*, 757. 1972.
 - 9) T. Goldsman: Diagnostico de las malformaciones uterinas. en establecimiento Grafico La Docta Argentina, 1966.
 - 10) W. S. Baker et al.: Congenital anomalies of the uterus associated with pregnancy., *Am. J. Obst. Gynec.*, 66: 580, 1953.
 - 11) Halbrecht I.: Infertility (Habitual abortion) and pseudosterility. *Fertil. Steril.*, 4: 272, 1953.
 - 12) Hay D.: The diagnosis and significance of minor degrees of uterine abnormality in relation to pregnancy. *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.*, 65: 557, 1958.
 - 13) Jarcho J.: Malformations of the uterus. *Am. J. Surg.*, 71: 106, 1946.
 - 14) H.W. Jones and G.E. Jones: Double uterus as an etiological factor in repeated abortion: Indications for surgical repair, *Am. J. Obst. Gynec.*, 65: 325, 1953.
 - 15) H.W. Jones and G.E. Jones: Reproductive difficulties in double uterus. *Am. J. Obst. Gynec.*, 72: 865, 1959.
 - 16) Klein S. M., Asherman's syndrome: A critique and current review. *Fertil. Steril.*, 24: 722, 1973.
 - 17) A.F. Lash and S.R. Lash: Habitual abortion: The incompetent internal os of the cervix. *Am. J. Obst. Gynec.* 59: 68, 1950.
 - 18) Mann E. C.: Habitual abortion, *Am. J. Obst. Gynec.*, 77: 706, 1959.
 - 19) McDonald I. A.: Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.*, 64: 346, 1957.
 - 20) Palmer R.: L'hystérogaphie dans l'abortement récidivant. *Acta Obst. et Gynec. Scand.*, 44: 126, 1965.
 - 21) F. E. Rubovits and A. F. Lash: Habitual abortion: A radiographic technique to demonstrate the incompetent internal os of the cervix. *Am. J. Obst. Gynec.*, 66: 269, 1953.
 - 22) Shirodkar V. N.: A new method of operative treatment for habitual abortion in the second trimester of pregnancy. The anti-septics, 52: 299, 1955.
 - 23) Schönfeld u. a.: Hystero-graphische Befunde bei Frauen mit wiederholten Spontanabortus. *Zbl. Gynäk.*, 25: 909, 1967.
 - 24) Strassmann P.: Die operative Vereinigung eines dopplten Uterus. *Zbl. Gynäk.* 43: 1322, 1907.
 - 25) Strassmann E.: Plastic unification of double uterus. *Am. J. Obst. Gynec.*, 64: 25, 1952.
 - 26) Way S.: The influence of failure of fusion of the Müllerian ducts on pregnancy and labor. *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.*, 52: 325, 1945.
 - 27) Way S.: A further contribution to the study of the influence of failure of Müllerian ducts fusion on pregnancy and labour. *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.*, 54: 469, 1947.
 - 28) Weingold A. B.: Cervical incompetency: A therapeutic enigma. *Fertil. Steril.*, 19: 244, 1968.
 - 29) Youssef A. F.: The uterine isthmus and its sphincter mechanism: A radiographic study. *Am. J. Obst. Gynec.*, 75: 1305, 1958.
 - 30) Zwinger A.: Možnosti hystero-grafie diagnostice habituálníhoho potráčení žen. *Cs. Gynecologie.* 39: 41, 1974.
 - 31) 池沢紀郎: 不妊症子宮内膜に関する研究, 日不妊誌, 7: 49, 1962.
 - 32) 大川了汎: 人の子宮頸部酸性多糖体の生化学的研究, 産婦誌, 21: 1309, 1969.
 - 33) 郭国鎮: 不妊患者における子宮X線像に関する研究, 日不妊誌, 14: 84, 1969.
 - 34) 貴家寛而: 日本産婦全書10/2, 1964, 金原出版.
 - 35) 河合信秀: 子宮内膜機能不全, 特に非典型的分泌期像と不妊症について, 産婦実際, 13: 301, 1964.
 - 36) 川上 博: 子宮筋腫患者の妊娠と分娩, 産婦世界, 18: 1098, 1966.
 - 37) 木下佐ら: 受精卵着床について, 産婦実際, 13: 313, 1959.
 - 38) 小島 秋: 妊娠, 分娩と子宮筋腫, 産婦治療, 18: 536, 1969.
 - 39) 斉藤 幹: 頸管無力症の手術療法, 産婦実際, 20: 849, 1971.
 - 40) 杉本修ら: 習慣性流産による不育症, 産婦実際, 22: 361, 1973.
 - 41) 東条伸平: 流産の原因としての子宮發育不全とその治療, 産婦実際, 12: 660, 1963.

- 42) 仲村健一：外傷性子宮腔癒着症に関する研究，日不妊誌，16：347，1971.
- 43) 林 基之：妊娠成立機序に関する臨床的並びに基礎的研究，第13回日産婦総会宿題報告，1961.
- 44) 半田博美：習慣性流早産に関する統計的並びに病理学的観察，特に習慣性流早産と子宮内膜の“Fibrosis”との関係に就いて，日産婦誌，11：767，1959.
- 45) 平敷好惟：不妊診療における子宮内全面癒着の意義，とくに子宮X線像との関係，日不妊誌，19：258，1974.
- 46) 官川 統：習慣性流早産に対する外科的療法の適応と術式選択について，産婦實際，12：675，1963.
- 47) 松本裕太郎：習慣流早産に関する臨床的知見，日不妊誌，6：53，1961.
- 48) 百瀬和夫他：外傷性子宮腔癒着症，産婦實際，16：731，1967.
- 49) 百瀬和夫他：外傷性子宮腔癒着症，産婦實際，22，289，1973.
- 50) 百瀬和夫：子宮内膜症と不妊，日医事新報，No. 2637：11，1974.
- 51) 百瀬和夫他：中規模病院における不妊外来—大学不妊クリニックとの比較，日不妊誌，19：33，1974.
- 52) 崎間麗孝：子宮卵管造影法における注入圧曲線に関する研究，日不妊誌，9：173，1964.
- 53) 三谷茂他：生殖器の奇形ならびに發育不全による流早産，産婦實際，18：1109，1966.
- 54) 山本浩他：習慣性流早産の原因と思われる奇形子宮の手術療法，日不妊誌，10：100，1965.
- 55) 渡辺金三郎他：子宮卵管造影所見よりみた習慣性流早産患者の統計的観察，産と婦，3：790，1957.
- 56) 渡辺金三郎：習慣性流早産の成因とその治療に関する研究，第14回日産婦総会宿題報告，1962.
- 57) 渡辺金三郎：頸管無力症の治療，産と婦，40：123，1973.
- 58) 山元清一：子宮腔よりみた子宮筋腫の種々相，産と婦，19：283，1952.

Radiological studies on the habitual abortion and prognosis of pregnancy

Gho Ohmura

Dept. Obstet. Gynec., Toho Univ. School
of Medicine, Tokyo, Japan.
(Director: M. Hayashi)

The hysterosalpingographies were taken in 311 cases among 400 habitual abortions from Jan. 1st 1964 to Dec. 31 1973, who had successively 2 or more repeated abortions, and the prognoses of pregnancies were investigated in conjugation with hystero-grams.

1) Abnormal hystero-grams were found in 228 (73.3%), in which intrauterine adhesion: 56 (18%), uterine malformations: 40 (12.9%), uterine hypoplasia: 37 (11.9%), cervical incompetency: 32 (10.3%), atonic group: 26 (8.4%), intravasation: 16 (5.1%), myoma: 15 (4.8%), and finely irregular contour: 6 (1.9%) were involved.

2) The hystero-grams were classified into three types of abortions by the duration of gestation. Type 1: first trimester predominant, Type 2: second trimester predominant, Type 3: unfixed type of gestation period. According to above classification, normal hystero-gram belongs to type 1 and 3, uterine hypoplasia and intravasation belong to type 1, atonic group, intrauterine adhesion and uterine malformations belong to type 3, myoma and cervical incompetency belong to type 2.

3) The prognosis of pregnancy was investigated and its sequel is followed. Prgnancy: 133, fullterm delivery: 77, abortion: 23, on the way to term: 5, unknown: 27. The term delivery rate was in uterine hypoplasia: (9/12) 75%, cervical incompetency: (11/16) 68.8%, traumatic intrauterine adhesion: (15/27) 55.6%, uterine malformations: (11/20), 55.0%, normal hystero-gram: (19/28) 67.9%.

4) The rate of deteriorate tubal patency was (87) 28%, including bilateral tubal obstructions (23) 7.4%, unilateral obstruction (55) 17.7%, unilateral obstruction with adhesion of another side (8) 2.6% and bilateral adhesions (1) 0.3%.

Conclusively it must be emphasized that in repeated abortion it is essential to take hystero-salpingography and make a plan of treatment, and thus to prevent further abortion and sterility due to tubal obstruction.

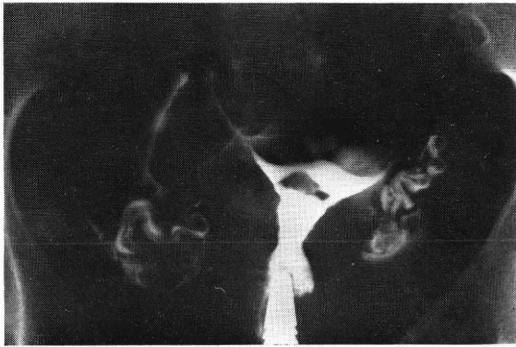


写真1 外傷性子宮腔癒着症：中心性鮮鋭不規則陰影欠損像，連続4回初期流産型

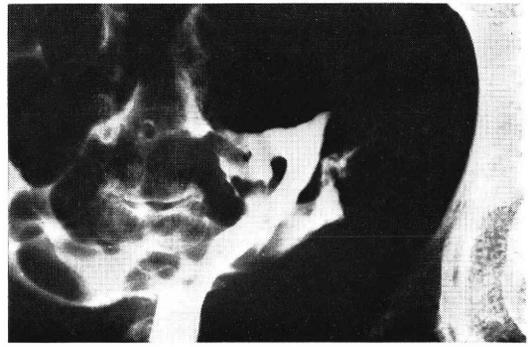


写真2 外傷性子宮腔癒着症：中心及び辺縁の陰影欠損像 連続3回不定期流産型 子宮内全面搔爬後妊娠，現在妊娠10カ月順調経過中

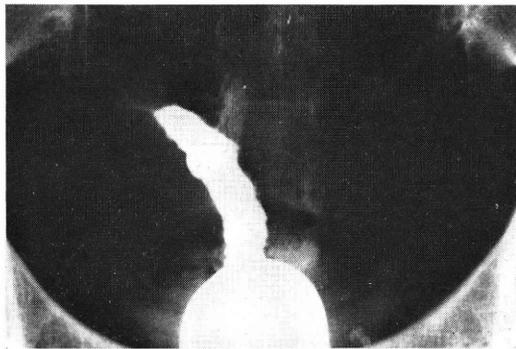


写真3 外傷性子宮腔癒着症：内子宮口部位の閉塞，全面搔爬後妊娠するも6カ月で流産

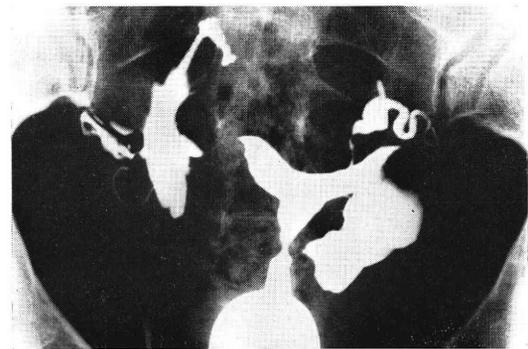


写真4 弓状子宮：連続4回初期流産型，特別の治療もなく妊娠，順調経過中



写真5 双角単頸子宮：左子宮角外傷性辺縁不正，連続2回初期流産型

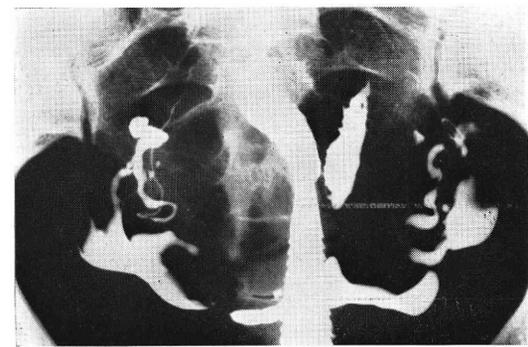


写真6 双角単頸子宮：左側子宮腔隔壁に外傷性辺縁不正，連続2回不定期流産型

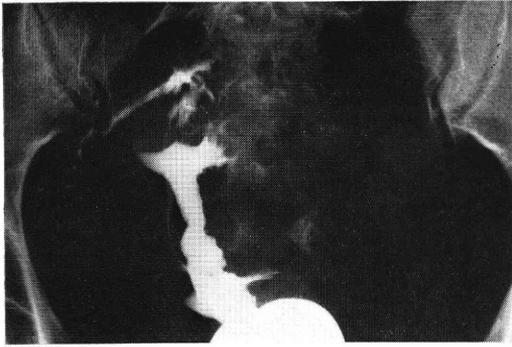


写真7 發育不全子宮：連続3回初期流産型

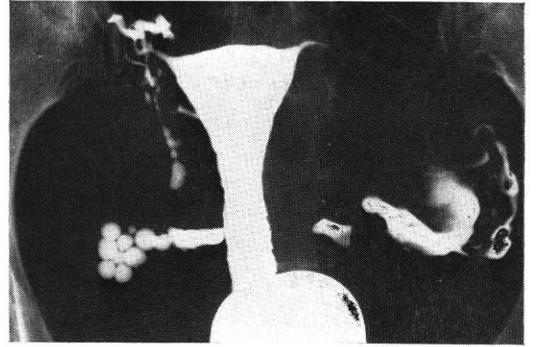


写真8 頸管無力症：Funnel Cervix. 頸峡部拡大. 連続2回不定期流産型. 頸管縫縮術後満期産

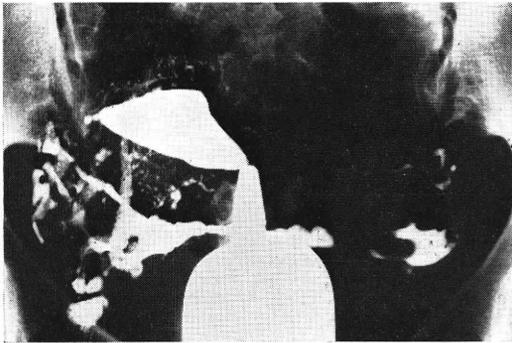


写真9 脈管像：連続2回初期流産型. 子宮卵管造影法後妊娠したが2カ月で流産

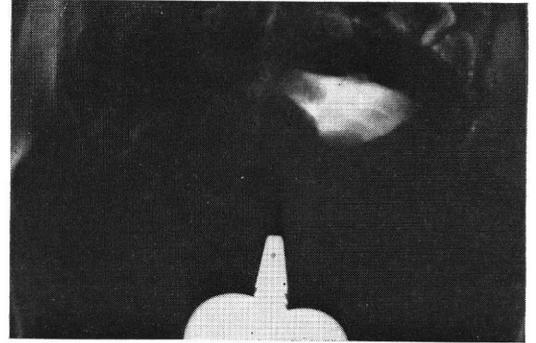


写真10 子宮内膜ポリープ状増生：連続3回初期流産型. 筋腫核出術と全面搔爬後順調経過中

International Federation of Fertility Societies

Fédération internationale des sociétés de fertilité

Federación internacional de las sociedades de fertilidad

Officers and Executive
Committee Members :

President :

A. Campos da Paz, M.D.
Av. N. S. de Copacabana, 664/607
BRAZIL

Vice-President :

R. Palmer, M.D.
87 Bd. Berthier
Paris XVII.^o
FRANCE

Secretary General :

A. F. Mendizábal, M.D.
San Martin de Tours, 2916, 1. B
Buenos Aires
ARCENTNA

Associate Secretaries :

P. C. Steptoe, M.D.
63 Union Street West
Oldham, Lanes
ENGLAND

G. H. Mossaadegh, M.D.
Iranian Natl.-Fertility Assoc.
Nadjmich Hospital
Teheran
IRAN

Treasuer :

A Ingelman-Sundberg, M.D.
Dept. Ob. Gyn-Sabbatsberg
S-113 82 Stockholm, 6 SWEDEN
International Federation of Fertility Societies
Postal Cheque Account 35 25 00-3
S. 105 06 Stockholm

Associate Treasurer :

W. C. Andrews, M.D.
The American Fertility Society

903 Medical Tower
Norfolk, Virginia
USA

Chairman Scientific Program Committee :

S. J. Behrman, M.D.
Dept. Ob. Cyn
Univ. of Michigan
Ann Arbor, Mich. 48104
USA

I. Halbrecht
Tel Aviv University
Medical School
Hasharom Hospital
Petah Tiqua
ISRAEL

M. Hayashi, M.D.
Toho University
School of Medicine
II-I West 6
Omori-Otaku
Tokyo
JAPAN

C. L. Jhaveri, M.D.
224 Lady Hardinge Rd.
Matunga-Bombay 16
INDIA

K. Semm, M.D.
Hegewlschstrasse 4
Kiel
W. CERMANY

H. de Watteville
6. Rue Charles Bonnet
1200 Geneve
SWITZERLAND

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3号

昭和50年6月25日印刷

昭和50年7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