

Japanese Journal of Fertility and Sterility

January 1976

日本不妊学会雑誌

第 21 卷

第 1 号

昭和 51 年 1 月 1 日

— 目 次 —

原 著

- Medroxyprogesterone acetate 投与における家兎卵巣の組織学的研究……山 田 博 夫・1
電気活動の面から見た性周期に伴う脳内諸部位の活動様式……真 中 幹 彦・9
ラットにおける実験的同種免疫性無排卵症
II. 同種卵巣免疫の卵胞発育動態に及ぼす影響……森 崇 英・他・23
冷凍療法による子宮腔部びらん治療後の妊娠……中 村 正 彦・他・28
不妊婦人の血中高 LH 持続群について……飯 田 和 質・他・33
LH-RH test による Clomiphene 療法の 排卵予測……高 口 二 郎・他・40
Clomiphene 治療無効な間脳・下垂体機能低下症に
対する合成 LH-RH を用いた新治療法について……石 丸 忠 之・他・47
Gonadotropin 単独欠損症……宮 川 勇 生・他・52
精子不動化抗体に関与するヒト精漿抗原の検索
2. 人乳抗原分析及び精漿人乳共通抗原について……香 山 浩 二・58
Oxytocin Bioassay by the Determination of Intra-Uterine
Pressure of the Rat……Toshi WATANABE and Yuzi SAKUMA・67
HMG・HCG 療法が不成功であつた第2度無月経患者の妊娠例……植 村 次 雄・他・75
ヒト精液中のリブ्रोースペプチドの代謝について……伊 藤 元 博・80
ヒト女性々器中の酸性グリコサミノグリカンの組成および分布について……大 城 正 道・86
昭和49年度不妊学会北海道地方部会……94
第19回日本不妊学会九州支部総会……96
第10回日本不妊学会北陸支部総会……105
昭和50年度日本不妊学会東北支部総会……110
第70回日本不妊学会関西支部集談会……112
第64回日本不妊学会関東地方部会……116
第65回日本不妊学会関東地方部会……120
第66回日本不妊学会関東地方部会……124
第67回日本不妊学会関東地方部会……128
第14回日本不妊学会中四国支部総会……131

第21回日本不妊学会および学術講演会予告(第1回)

第21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、多数ご参加下さるようご案内申し上げます。

会 期 昭和51年10月28日(木)、29日(金)

会 場 神戸文化ホール、〒650神戸市生田区楠町4丁目26

学 術 講 演 会 会長講演、特別講演、シンポジウムおよび一般講演など予定しております。

演題申込締切 昭和51年6月30日(当日消印有効)

演題申込資格 本会会員に限ります。会員以外の方(共同発表者を含む)は演題申込みと同時に昭和51年度会費納入の上、会員になつて下さい。演題申込み方法などについては次号でお知らせいたします。

第21回日本不妊学会総会会長

石 神 襄 次

連絡先 神戸市生田区楠町7丁目 13-14合併地

神戸大学医学部泌尿器科教室内

第21回日本不妊学会総会事務局

〒650, TEL (078) 341-7451 (代)

内線 389

(社) 日本不妊学会50年度第2回通常総会議事録

(理事会, 評議員会議事録)

日 時 昭和50年10月3日(金) 午後1時～午後1時40分
場 所 仙台市仙台市民会館
開会当時の会員数 2,443名
本日の出席会員数 1,630名(含委任状697通)

議事経過およびその結果

鈴木雅洲会長の開会の辞, 澤崎千秋理事長の挨拶があり引続き, 澤崎理事長は「本日の出席会員数は, 委任状を含め1,630名であり, 定款第28条に規定する定足数を充足し, 本通常総会は成立した」旨発言, ただちに定款第26条にもとづき澤崎理事長が議長となる。

議事録署名人, 林基之副理事長, 渡辺行正理事を選出, つぎの通り議案を順次討議した。

議 事

第1号議案 名誉会員推薦の件(定款第6条3項)

細則第26条に定められた如く, 各支部より選出の下記3名を名誉会員として一同承認

中部支部	小南吉男
中国四国支部	藤生太郎
九州支部	内野総二郎

第2号議案 次期総会, 学術講演会の開催地について(定款第5条)

51年度学術講演会及び総会

1. 会 長 石神襄次教授
神戸大学医学部泌尿器科
2. 会 期 昭和51年10月28, 29日(木, 金)
3. 会 場 神戸文化ホール

上記決定 石神教授よりご挨拶あり

第3号議案 次々期総会, 学術講演会の開催地について(定款第5条)

52年度学術講演会及び総会は九州支部に決定

1. 会 長 森 一 郎教授
鹿児島大学医学部産婦人科
森一郎教授よりご挨拶あり

第4号議案 日本医学会分科会入会及び会名変更の件(定款第1条)

分科会入会手続は過去3回したが, 学会名が理解されにくく, そのつど認可されなかつたため, 学会名称改名の話も再三出て居る。この件について多々意見もでて居るが, 適当な名称が思いあたらずため, 幹事会で前向き姿勢で検討する事に決定。

第5号議案 昭和50年度事業計画および予算について(定款第27条)

昭和49年度事業報告および収支決算並に昭和50年度事業計画および収支予算は, 昭和50年度第1回通常総会でご一同より承認を受けて居るが, 昭和50年度上半期の物価昂騰により経費上昇のため, 再度, 50年度事業計画および予算についてご検討戴きたいと, 理事長よりの依頼により木下佐代表幹事から色々と説明あり, 50年度は, 2,000,000円の赤字が予測され, 雑誌発行を一部中止するか, 賛助会員の増加を計る等努力してもなお補なえぬ場

合は建設基金を取りくずすのも止むを得ないだろうと種々意見が出され、建設基金一部を取りくずして事業を続行する事に決定。

第6号議案 会費値上げに関する件（定款第8条）

第5号議案で討議された如く50年度は乗越えられても今後の運営がむづかしく、ここでも種々討議の結果、昭和51年度より会費を4,000円値上げし、年額8,000円とする。

なお会員以外の雑誌購読料も会費値上が倍であるため、現在年額4,500円を9,000円に値上げするむね承認。

第7号議案 定款および施行細則一部変更の件（定款第41条）

新・定款第8条 1. 正会員 年額 8,000円

旧・定款第8条 1. 正会員 年額 4,000円

新・施行細則第16条 購読料年額 9,000円

旧・施行細則第16条 購読料年額 4,500円

上記決定

報告事項

1. 庶務報告が理事長より行われた。

前回総会で理事長に任命されてから規定にしたがい評議員選出、役員業務分担を行い、会務円滑を計るため常任幹事を置くことにした。代表幹事は木下佐氏に委任した。組織・渉外の部門を新設した。組織強化を計ると同時に賛助会員の増加策を検討した。20周年記念行事の準備を行つた。昨日この式典を行つた。

そして学会に功労のあつた方を13名表彰した。

会 員	東北支部	永 井 泰		
	関東支部	矢内原 啓太郎		
	中部支部	夏 目 操		
	関西支部	村 上 清	三 林 隆 吉	
	〃	小 島 秋	水 野 潤 二	
	九州支部	三 谷 靖	古 賀 康 八 郎	
会員外	高田穰,	Dr. Karl Junkman,	Dr. Jurgen Friebe,	
	芦 原 慶 子			

1. 渉外報告

1977年に第9回国際不妊学会がマイアミで行われる。

坂元教授が近くスペインで行われる欧州不妊学会の際予定されている国際学会の組織及び学術委員会に出席する事になり、本学会としてカンボス会長にメッセージを依頼したむね報告があつた。

以上をもつて、本日の議事全部終了し、澤崎理事長は閉会を宣し、散会した。

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

昭和50年10月3日

（社）日本不妊学会 50年度第2回通常総会

議 長	澤 崎 千 秋
議事録署名人	林 基 之
同	渡 辺 行 正

CONTENTS

A Histological Study on the Ovaries of Rabbits Receiving Medroxyprogesterone Acetate	<i>H. Yamada</i>	1
The Role of Limbic Forebrain Structures on the Electrical Activity Rhythm of the Brain with Special References to Their Dual Modes of Actions on Gonadotropin Release	<i>M. Manaka</i>	9
Experimental Alloimmune Ovulatory Disorder in the Rat. II Kinetic Studies of Follicle Development Induced by Immunization with Allogeneic Ovarian Tissue.....	<i>T. Mori, A. Suzuki, M. Kitagawa, T. Nishimura, & K. A. Lawrence</i>	23
Conceptions after Cryocauterization of the Broad Eroded Cervix	<i>M. Nakamura, M. Kashimura, A. Kurano, Y. Nagata & M. Kusuda</i>	28
Sterile Women with Persistently High LH Levels in the Blood	<i>K. Iida & S. Hashimoto</i>	33
LH-RH Test in Predicting Responses to Clomiphene	<i>J. Kooguchi, T. Uemura, N. Suzuki & Y. Shiojima</i>	40
A New Treatment with Synthetic LH-RH of Hypothalamus-Pituitary System Hypofunctions which Do not Respond to Clomiphene Therapy.....	<i>T. Ishimaru A. Mori T. Koike H. Tagawa & S. Miura</i>	47
Isolated Gonadotropin Deficiency —Report of a Case—.....	<i>I. Miyakawa, M. Ifuku, S. Inoue, S. Fujisaka & N. Mori</i>	52
Studies on Antigenicity of Human Seminal Plasma in Relation to Sperm Immobilizing Antibodies :		
2. Human Milk Antigens Common with Seminal Plasma and Sperm Immobilization by Their Corresponding Antibodies	<i>K. Koyama & S. Isojima</i>	58
Oxytocin bioassay by the Determination of Intra-Uterine pressure of the rat	<i>T. Watanabe & Y. Sakuma</i>	67
Pregnancy in Patients Failed to HMG-HCG Therapy.....	<i>T. Uemura, N. Suzuki, J. Kooguchi, S. Tsuchihashi, Y. Shiojima & H. Iwasaki</i>	75
Synthesis of Ribulose-Peptide in Human Seminal Fluid	<i>M. Ito</i>	80
Composition and Distribution of Acidic Glycosaminoglycans in Human Female Reproductive Organs	<i>M. Ohki</i>	86

Medroxyprogesterone acetate 投与における 家兎卵巣の組織学的研究

A Histological Study on the Ovaries of Rabbits Receiving Medroxyprogesterone Acetate

慈恵医大産婦人科

山 田 博 夫
Hiroo YAMADA

Department of Obstetrics and Gynecology, the Jikei
University, School of Medicine, Tokyo

排卵抑制に関しては Pincus の Progesterone 大量投与以来、臨床面においては研究つくされた感がある。しかし形態面については未解決の点が残されている。特に卵巣の変化、卵胞の動態、間質細胞の変化等について詳細な報告はみられない。今回 Medroxyprogesterone acetate の 10~30 mg/kg を家兎に投与し、また Gonadotropin 排卵処置および交尾排卵処置を試みその卵巣の形態学的変化を追求した。Medroxyprogesterone acetate 10mg/kg 投与群を除く全卵巣に黄体形成は認められない、20 mg/kg 投与群においては各型発育卵胞の増加、軽度間質腺細胞の肥大を認め、30mg/kg 投与群では IV~V 型卵胞に変性を認め、嚢状卵胞が出現し、特に間質腺細胞の肥大、充血が著明であつた。長期投与群では全卵胞数の減少、I~II 型卵胞を除く各型卵胞の変性を認め、卵巣は殆んど肥大した間質腺細胞によつて占められていた。卵巣の重量的変化は全例において殆んどみられていない。

緒 言

Progesterone の排卵阻止作用に着目し、これを臨床的に応用したのは Pincus 等 (1955) である。

当初 Pincus は Progesterone 大量 (1日300mg) 経口投与による排卵抑制の実験を試み、ホルモンによる排卵抑制の可能性を報じたのである。この実験は成功を収めるに至らなかったが、その後合成 gestagen の登場により、この領域は急速な発展をみるにいたり、それ以来排卵抑制剤はその効果の優秀性によつて、今日の経口避妊薬 (Pill) としてまたたく間に世界中に拡がり、1960年代には最良の排卵抑制法として、その使用者の急速な増加をみるに至つた。しかし、これらの排卵抑制剤の排卵阻止機構については、なお未解決の点が少なくなく、特に直接卵巣組織に及ぼす影響、すなわち卵胞の動態、卵巣間質の変化についてはあまり明らかな報告はみられていない。かかる観点より、著者は今回排卵抑制剤として Depo-Provera (Medroxyprogesterone acetate) を家

兎に投与し、各投与群における各型卵胞の動態および卵巣の間質の変化を組織学的に詳細に観察し、いささかの知見を得たので報告する。

検索方法と組織検査法及び卵胞の分類

A) 検索方法

使用家兎は成熟日本白色処女家兎 (初体重: 2000~3500gr) で、各々可及的一定条件のもとに家兎用固型飼料により完全隔離にて飼育した。

また使用薬剤は Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera, Upjohn 社)、ならびに PMS (セロトロピン, 帝国臓器) および H.C.G (ゴナドロピン, 持田製薬) を使用した。

使用薬剤の投与法は Medroxyprogesterone acetate 10mg/kg, 20mg/kg, 30mg/kg を各々2~3カ月に1回の割で家兎の背筋に注射し、投与期間は3~10カ月間である。

また20mg/kg 投与群および30mg/kg 投与群では投与

後 gonadotropin 排卵処置を施行した。これは当教室美馬の方法に準じ、PMS 20 単位を5日間および HCG 50 単位投与後、成熟卵胞の増加および VI 型卵胞の出現を認めた。その他、交尾排卵処置としては加藤¹⁾等の方法に従って交尾類似動作を施行した。これら各群の詳細については検索成績の項にて記述する。

B) 組織検査法

エーテル麻酔下で開腹し、摘出した卵巣は周囲組織、脂肪組織等を除去した後、直ちにカルノア固定を施行し、パラフィン包埋を行い、卵巣遊離縁より卵巣門に長軸に平行に $6 \sim 8 \mu$ の組織片を作成した。染色法は Hematoxyline Eosin 重染色、Van Gieson 染色、Azan-Mallory 染色、一部に組織化学として PAS 染色、Alucian blue 染色、Colloid Fe 染色等を施行した。

C) 家兎卵胞の形態学的分類

卵胞の形態学的分類に関しては人卵巣で川西(1965)、マウスの卵巣で Pederson (1970)、家兎の卵巣で Wal-lach (1970) が行っており、本実験では佐藤 (1973) の分類に従って I 型より VI 型に分類した。その分類を模式図で示すと図 1 の如くなる。

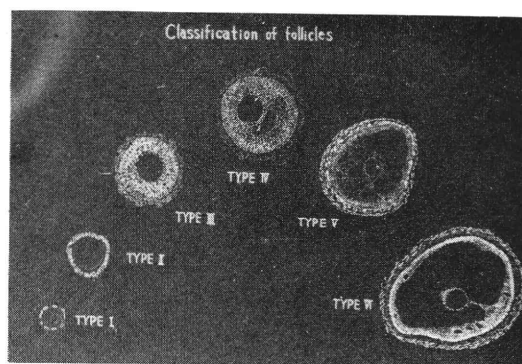


図 1

検査成績

1) 無処置群 (正常成熟家兎卵巣の組織所見)

正常成熟家兎の卵巣組織所見は教室佐藤が報告済みであるが、その概要を述べれば図 1 の如く、原始卵胞より排卵卵胞に至る VI 型の各發育段階の卵胞がみられ、またそれぞれの段階における閉鎖過程を推測されるいわゆる変性卵胞がみられる。間質所見では皮質は明瞭な層状構成を呈するものではなく、その区分が比較的容易のものもあるが、常に区分し得るとは限らず、特に髓質との境界は漸次移行する感があると報告している。なお血管には特別な血管壁の肥厚とか、髓質における特別な所見はみられない。

2) Medroxyprogesterone acetate 10mg/kg 投与群 (投与期間 3 ~ 4 カ月)

無処置群と比べ、軽度の成熟卵胞 III 型から VI 型卵胞の出現増加が認められる (表 1)。

間質の組織学的所見は全例に黄体形成および間質腺細胞の肥大を認め、一部の卵巣に嚢状卵胞、リンパ管様管腔の拡大、充血等を軽度に認めた。以上の所見より Medroxyprogesterone acetate 10mg/kg 投与では黄体形成を認め得るので本薬剤の排卵抑制としての目的は達せられていないという実験成績を得た (表 2)。

表 1 Depo-Provera (Medroxyprogesterone Acetate) 10 mg/kg (投与期間 3 ~ 4 カ月)

家兎番号		無処置群	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
卵胞型	I	++	+++	+++	+++	+++
	II	++	++	++	++	++
	III	++	+	++	+	++
	IV	+	+	++	+	+
	V	+	+	+	+	+
	VI	+	-	+	+	+

表 2 Depo-Provera (Medroxyprogesterone Acetate) 10 mg/kg (投与期間 3 ~ 4 カ月)

家兎番号		無処置群	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
組織所見	閉鎖卵胞	+	-	-	-	-
	嚢状卵胞	-	+	-	-	+
	リンパ管様管腔拡大	- ~ +	-	+	+	+
	充血	-	+	+	+	+
	黄体形成	-	++	+	++	++
	間質腺細胞肥大	-	++	++	++	++

表 3 Depo-Provera (Medroxyprogesterone Acetate) 20 mg/kg (投与期間 3 ~ 4 カ月)

使用薬剤	D.-P. 20mg/kg		D.-P. 20 mg/kg + Gonadotropin 排卵処置			D.-P. 20 mg/kg + 交尾排卵処置		
	No. 5	No. 6	No. 7	No. 8	No. 9	No. 10	No. 11	No. 12
卵胞型	I	++	++	++	++	++	++	++
	II	++	++	++	++	++	++	++
	III	++	+	++	+	++	+	++
	IV	+	+	++	++	++	+	++
	V	++	+	+	+	+	+	++
	VI	+	+	+	+	+	+	+

D.-P.: Depo-Provera

3) Medroxyprogesterone acetate 20mg/kg 投与群 (投与期間 3 ~ 4 カ月)

無処置群に比べ、成熟卵胞IV型からV型卵胞数の増加が認められる(表3)。

間質の組織学的所見は閉鎖卵胞の増加、嚢状卵胞の出現および軽度リンパ管様管腔の拡大、充血等が認められ、特に間質腺細胞の肥大が著明に認められ、黄体の形成はみられない(表4)。

表 4 Depo-Provera (Medroxyprogesterone Acetate) 20 mg/kg (投与期間 3 ~ 4 カ月)

使用薬剤	D.-P. 20 mg/kg		D.-P. 20 mg/kg + Gonadotro- pin 排卵処置			D.-P. 20 mg/kg + 交尾排 卵処置		
	No. 5	No. 6	No. 7	No. 8	No. 9	No. 10	No. 11	No. 12
組織所見								
閉鎖卵胞	+	-	+	+	+	-	-	+
嚢状卵胞	+	-	+	+	+	-	-	-
リンパ管様管腔 拡大	-	+	+	+	+	+	+	+
充 血	-	+	+	+	+	+	+	+
黄 体 形 成	-	-	-	-	-	-	-	-
間質腺細胞肥大	+	+	+	+	+	+	+	+

D.-P. : Depo-Provera

4) Medroxyprogesterone acetate 20mg/kg(投与期 間 3 ~ 4 カ月) 投与後 Gonadotropin 排卵処置および 交尾排卵処置群

卵胞の所見としてはIV型からV型卵胞の著明なる増加が認められる(表3)。

間質においては全例において間質腺細胞の肥大が著明であり、同じく全例に黄体の形成は全く認められていない。Gonadotropin 排卵処置群では特に嚢状卵胞、リンパ管様管腔の拡大、充血を認める。また、交尾排卵処置群では嚢状卵胞の出現は全く認められない(表4)。

5) Medroxyprogesterone acetate 30mg/kg 投与群 (投与期間 3 ~ 4 カ月)

無処置群に比べ、各型の卵胞数の増加を認める。間質においては閉鎖卵胞の増加、嚢状卵胞およびリンパ管様管腔の拡大、充血等がみられる。特に間質腺細胞の肥大が著明に認められるが、黄体形成はみられていない(表5)。

6) Medroxyprogesterone acetate 30mg/kg (投与 期間 3 ~ 4 カ月) 投与後 Gonadotropin 排卵処置および 交尾排卵処置群

卵胞の所見は上記と同じく各型卵胞数の増加、間質においては全例に著明なる間質腺細胞の肥大を認めるが、

表 5 Depo-Provera (Medroxyprogesterone Acetate) 30 mg/kg (投与期間 3 ~ 10 カ月)

使用薬剤	D.-P. 30 mg/kg		D.-P. 30 mg/kg + G. 排卵処置		D.-P. 30 mg/kg + 交尾排 卵処置		D.-P. 30 mg/kg (10 カ月)	
	No. 13	No. 14	No. 15	No. 16	No. 17	No. 18	No. 19	No. 20
家兎番号								
卵胞型								
I	+	+	+	+	+	+	+	+
II	+	+	+	+	+	+	+	+
III	+	+	+	+	+	+	+	+
IV	+	+	-	-	+	+	-	+
V	+	+	+	-	+	+	-	+
VI	+	+	-	+	+	+	+	+

D.-P. : Depo-Provera
G. : Gonadotropin

表 6 Depo-Provera (Medroxyprogesterone Acetate) 30 mg/kg (投与期間 3 ~ 10 カ月)

使用薬剤	D.-P. 30 mg/kg		D.-P. 30 mg/kg + G. 排卵処置		D.-P. 30 mg/kg + 交尾排 卵処置		D.-P. 30 mg/kg (10 カ月)	
	No. 13	No. 14	No. 15	No. 16	No. 17	No. 18	No. 19	No. 20
家兎番号								
組織所見								
閉鎖卵胞	+	+	+	+	+	-	-	+
嚢状卵胞	+	+	+	+	+	-	+	+
リンパ管様管腔 拡大	+	+	+	+	+	+	+	+
充 血	+	+	+	+	+	+	+	+
黄 体 形 成	-	-	-	-	-	-	-	-
間質腺細胞肥大	+	+	+	+	+	+	+	+

D.-P. : Depot-Provera
G. : Gonadotropin

黄体形成は全く認められない。閉鎖卵胞の増加、特に嚢状卵胞およびリンパ管様管腔の拡大、充血等が著明にみとめられる(表5、表6)。

7) Medroxyprogesterone acetate 30mg/kg 長期投 与群 (投与期間 3 ~ 10 カ月)

卵胞の所見は全卵胞数の減少、IV型からVI型卵胞の変性などが認められる。間質においては閉鎖卵胞の出現、嚢状卵胞、リンパ管様管腔の拡大および充血が認められ、著明なる間質腺細胞の肥大がみられる。しかし黄体形成は全例に認められていない(表5、表6)。

小 括

Medroxyprogesterone acetate 投与群および本剤投与後の各々の Gonadotropin 排卵処置群、交尾排卵処置群の卵巣の特徴的所見を比較検討すると、まず、Medroxyprogesterone acetate 投与群では、本剤の

10mg/kg については無処置群にくらべ発育、成熟卵胞は軽度の増加を認めるが、20~30 mg/kg 投与群では明らかに成熟卵胞IV型~V型卵胞数の増加を示している。30mg/kg の長期投与群では、逆に全卵胞数の減少、IV型からVI型卵胞の変性、あるいは消失の傾向が認められる。また間質においては、10mg/kg 投与群の全例において間質に黄体形成を2~3個認められた。さらに間質腺細胞の肥大を中等度に認め、閉鎖卵胞、嚢状卵胞はほとんどなく、リンパ管様管腔の拡大、充血も軽度認められる程度である。しかし20~30 mg/kg 投与群においては間質腺細胞の肥大を認めることは10mg/kg 投与群と同様であるが、さらに肥大は広範囲に著明であり、また閉鎖卵胞が特に増加していることも特徴的所見といえる。

しかし嚢状卵胞、あるいはリンパ管様管腔の拡大、充血等は軽度に認められる程度である。Medroxyprogesterone acetate (20~30mg/kg) 投与後の Gonadotropin 排卵処置群については各型発育、成熟卵胞は20mg/kg ではその数において増加するが、30mg/kg では成熟卵胞は変性または消失し、逆に著明な中等度の嚢状卵胞によつて占められている。また間質においてはリンパ管様管腔の拡大、充血等は顕著に認められている。

しかし、この群は全例において黄体の存在は認められなかった。

Medroxyprogesterone acetate (20~30mg/kg) 投与後の交尾排卵処置群については各型発育卵胞の動態およびその間質の特徴的所見については Medroxyprogesterone acetate を単独に使用した群とほとんど同様であるが、しかし変性卵胞である閉鎖卵胞が減少していることが異なる所見である。

さらに Medroxyprogesterone acetate 30 mg/kg の長期投与群では、各型発育卵胞の数の減少、IV型からV型の変性卵胞の出現、それに代る嚢状卵胞の増加、また著明かつ広範囲な間質腺細胞の肥大を認め、卵巣の白膜下にI型からII型の卵胞が中等度に層状配列を成しているのがみとめられる。

総括並びに考察

現在広く用いられているステロイド経口避妊薬の作用機構としてはその排卵抑制効果の他に、最近精子の頸管粘液内侵入に対する頸管レベルの効果、子宮内膜の変化に対する着床レベルでの効果、卵輸送の問題を含めた卵管レベルの効果等も注目されてきた。従つてステロイド避妊薬のもつべき作用は必ずしも排卵抑制効果のみではないといえる。

従来排卵機構と排卵抑制における病態は、主として内

分泌学的に追求されているものが多く、また治療面に関しても内分泌学的データに基づく機能形態面のみが重視されて、真の標的器官である卵巣自体の組織形態面については深く検討されていない感がある。

当教室ではこの点に着目し、すでに川西²⁾の人卵巣の卵胞動態に関する報告、田中³⁾の無排卵症における卵巣の形態学的研究があり、Pederson⁴⁾のマウスに関する卵胞の形態学的観察、家兎に関しては Wallach⁵⁾、石島等¹¹⁾の報告があり、また当教室渡辺他^{5,7)}、佐藤⁹⁾、平野⁹⁾、美馬¹⁰⁾等は家兎の排卵処置に対する卵巣の組織学的変化に関する一連の報告を行い、佐藤 (1973) はその発育環境により卵胞を分類し、過排卵処置における卵胞の動態および間質の変化について述べている。平野 (1973) も成熟家兎において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逐次的観察を行つている。美馬 (1975) も家兎卵胞の gonadotropin に対する各型発育過程卵胞の反応態度についての組織学的観察を行つており、いずれも gonadotropin の人工操作が卵胞ならびに間質に著しい変化を生ずることを報告している。上記の如く人工排卵処置における卵巣の組織学的変化については一連の研究がなされてきたが、排卵抑制に関してはいまなお明らかにされていない。

かかる観点にたち、排卵抑制剤を成熟家兎に投与し、その卵巣にいかなる組織学的反応が現われたかを試み、gonadotropin 排卵、過排卵卵巣との相違点について、無処置群をコントロールとして、4群の比較検討を行つた。

すなわち、肉眼的所見では Medroxyprogesterone acetate (M.A と略す) 投与群はその大いさにおいて無処置群に比し、やや肥大しているが、gonadotropin 排卵処置群では嚢状卵胞、出血卵胞の変化による明らかな卵巣の腫大を認め、過排卵処置群においては無処置群の約4~5倍の大いさを呈していた。

組織学的所見における卵胞の動態は表7、表8に示す如く gonadotropin (G.と記す) 排卵、過排卵処置群ではI~III型までの卵胞はその発育動態にほとんど変化をみとめないが、IV型~VI型までの成熟段階における卵胞数の減少を認め、過排卵群ではこの傾向が著明であり、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化がみられるのが特徴である。しかし、M.A. 投与群では無処置群に比し各型発育卵胞数の増加を認めている。

さらに変性卵胞においては、嚢状卵胞は、G. 過排卵処置群において最も変化が著明であり、卵胞は肥大しかつ顆粒膜、莢膜層は2~3層に菲薄となり、多量の卵胞液が卵胞腔内に充たされている。これに比し、M.A. 投

表 7

卵 胞 成 見	使 用 薬 剤	無処置群	Gonado- tropin 排 卵 処 置 群	Gonado- tropin 過 排 卵 処 置 群	Medro- xyproge- sterone acetate 投 与 群
卵 胞 の 種 類	I	++	++	++	+++
	II	++	++	++	+++
	III	+~++	+	+~++	++
	IV	+	+	-~+	+
	V	+	+	-~+	+~++
	VI	-~+	-	-~+	+

表 8

組 織 所 見	使 用 薬 剤	無処置群	Gonado- tropin 排 卵 処 置 群	Gonado- tropin 過 排 卵 処 置 群	Medro- xyproge- sterone acetate 投 与 群
閉鎖卵胞		+	++	++	++
嚢状卵胞		-	++	+++	-~+
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		-	+	+	+++

与群では、IV型~VI型由来と思われる軽度嚢状化した変性卵胞の様相を呈している。閉鎖卵胞は各処置群において同様に増加している。顆粒膜層はその配列が不規則、不明瞭であり、特に硝子膜はところどころ厚くなり凹凸不整に蛇行し、これは M.A. 群において明らかであった。類黄体細胞はやや膨大した核を有する明るく大きな細胞で黄体細胞に類似し、これは G. 各処置群に存在するが、無処置群、M.A. 群では全く認められなかった。類黄体血胞は上記の類黄体化した顆粒膜層を有する卵胞腔に血液が充満したいわゆる血胞を形成しているものであり、G. 投与群において出現し、特に過排卵群においてその変化の程度が顕著であった。出血卵胞においてはこれもまた G. 投与群にのみ認められる特徴である。肥大した嚢状卵胞の腔内は血液で充たされ、G. に対する卵巣の過敏なる反応を示し、過排卵群において著明に認められていた。排卵後の黄体形成は G. 過排卵群および M.A. 群の低単位投与群において認められているが、M.A. 20mg/kg 以上では全て存在せず、この単位において初めて排卵抑制効果が現われている。しかし M.A. 低単位投与群における排卵はこの薬剤によつて誘発され

たものか、あるいは自然排卵の結果であるかは推定の域をでない。さらに G. 排卵群において真の黄体は認めなかったが、排卵後と思われるVII型卵胞が、ある群に認められていることをここに明記しておく。

最後に間質における変化であるが、これは無処置群に比べ各投与群において明確にその特徴的变化を識別でき得るものである。すなわち、G. 投与群では大小の血管に拡大および充血を示し、髓質における血管周囲には壁の薄い、屈曲したリンパ管様管腔の拡大が網目状に存在し、また皮質髓質ともに浮腫が著明である。一方 M.A. 投与群においては間質の一部に軽度のみられる程度であった。次に間質腺細胞の肥大所見は M.A. 処置群において非常に著明である。特に高単位投与群ではほとんどの間質は肥大した腺細胞でしめられ、I~III型は白膜下に圧ばいされたごとく不規則な配列を呈している。しかし他方 G. 投与群ではこの変化は莖膜層ならびに血管周囲に集簇的に散在している等の特異的所見を呈している。

なお、人卵巣における排卵抑制剤投与の変化として W. P. Plate¹²⁾ (1967) は卵巣の組織学的変化の報告を述べている。それによると卵巣実質の線維化、Tunica albuginea の肥厚、卵巣皮質の線維化等の変化を、また沢崎¹³⁾、他は性ステロイド服用婦人の卵巣の組織学的検索を行い、新鮮黄体の欠如、Tunica albuginea の肥厚、閉鎖卵胞の増加をあげ、正常卵巣に比し灰白色を呈し、萎縮状であったと述べ、黄体ならびに閉鎖卵胞に関しては著者の検索とほぼ同様の結果を述べている。

また、松崎¹⁴⁾の報告によると、卵巣には黄体は認められず、卵巣被膜は薄く、原始卵胞が多数認められ、発育卵胞、成熟卵胞は認められないとし、著者の卵胞の動態の所見と異なることが報告されている。

すなわち家兎卵巣組織はホルモンの人為的操作により容易に変化を生ずるもので、また変化の種類はホルモンの質、量によりそれぞれ異つた所見を示すことが確認された。とくに注目されることは変化の共通基盤に間質の変化がみられる点である。この事実から推論されることは gonadotropin 誘発排卵においてもまた Medroxyprogesterone 排卵抑制においてもまず間質が反応を示し、この間質反応変化が卵胞の動態に影響を及ぼすものと考えられる。

結 語

1) Medroxyprogesterone acetate 10mg/kg 投与群においてのみ黄体の形成が明らかである。

2) Medroxyprogesterone acetate 20~30mg/kg 投与群において各型発育卵胞の動態は出現増加を認め、間

質腺細胞の肥大等の変化が著明に出現している。

3) Gonadotropin 排卵処置を試みると、リンパ管様管腔の拡大および充血を認めるが、黄体の形成、出血卵胞は全く認められない。また各型發育卵胞数の減少をきたす。

4) Medroxyprogesterone acetate 30 mg/kg 長期投与群では各型發育卵胞数の減少ならびにIV型からVI型の変性卵胞の出現をきたし、閉鎖卵胞、嚢状卵胞および間質腺細胞の肥大等の著明なる変化をきたす。

5) 肉眼的に卵巣の重量は平均 200 mg を示し、その変化はほとんどみられなかった。

稿を終るに臨み、本研究に直接御懇篤な御指導を賜っ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ると共に、御協力をいただいた教室員各位に厚い感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は第50回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会において発表した。

参考文献

- 1) 加藤浩, 堀川担: 家兎排卵機構と発情に関する研究, 日本獣医畜産大紀要, 1: 10, 1952.
- 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) 田中耀子: 無排卵症における卵巣の病理組織学的研究, 慈医誌, 87: 325, 1972.
- 4) Pederson, J. Reprod. Fertil, 21, 81, 1970.
- 5) Wallach, E.E and Noriga, C.: Effects of local steroids on follicular development and atresia in the Rabbit, Fertility and Sterility, 1970.
- 6) 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, 日不妊会誌, 14: 400, 1969a.
- 7) 渡辺行正他: 卵胞發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.
- 8) 佐藤彰吾: 家兎卵巣における卵胞の發育動態の組織学的研究, 日不妊会誌, 18: 47, 1973.
- 9) 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, 日産婦会誌, 25: 595, 1973.
- 10) 美馬博史: 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, 日不妊会誌, 20: 270, 1975.

- 11) 石島芳郎他: 過排卵処理による家兎卵巣の組織学的研究, 日不妊会誌, 15: 194, 1970.
- 12) Plate W. P.: Ovarian changes after long-term oral contraception. Acta Endocrinologica, 55: 71, 1967.
- 13) 沢崎千秋他: 日産婦誌, 16: 869, 1964.
- 14) 松崎日出夫: Oral-contraception に関する臨床的研究, 日不妊誌, 16: 267, 1971.

A Histological Study on the Ovaries of Rabbits Receiving Medroxyprogesterone Acetate

Hiroo Yamada

Department of Obstetrics and Gynecology,
the Jikei University, School of Medicine.

Studies on ovulation control give the impression of having been discussed fully in their clinical aspects, since great amounts of progesterone have been administered by Pincus. However, morphological problems are still unsettled, especially changes in the ovaries, dynamics of the follicles, changes of the interstitial cells and so on have not been reported in detail. In this experiment, medroxyprogesterone acetate ranging from 10 to 30 mg/kg was administered to rabbits, and gonadotropin and copulative ovulation were attempted. Morphological changes of the ovaries were researched as follows: Corpus luteum was not formed in any ovaries except those in the group to which 10 mg/kg of medroxyprogesterone acetate had been administered. An increase of growing follicles in each phase and a slight enlargement of the interstitial gland cells were observed in the 20 mg/kg group. In the 30 mg/kg group, degenerative follicles were observed in phases IV and V, and encysted follicles appeared. Marked enlargement and congestion of the interstitial gland cells were observed. In the group which had been administered for a long term, a decrease of the total number of follicles and degeneration of the follicles of each phase, except those of phase I-III, were observed. The ovaries were almost completely occupied by enlarged cells of the interstitial gland. No quantitative changes of the ovaries were seen in any rabbits.

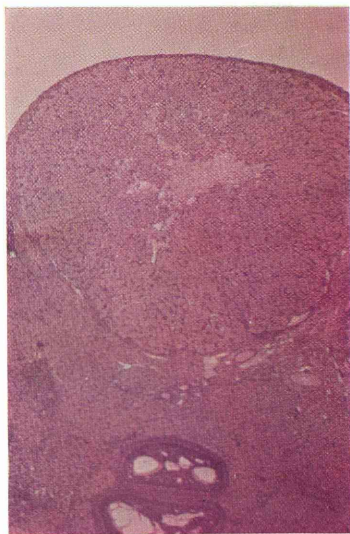


写真 1 処置群：黄体，H. E. 染色 (2×10)



写真 2 処置群：発育卵胞，アザン・マロリー染色 (4×10)

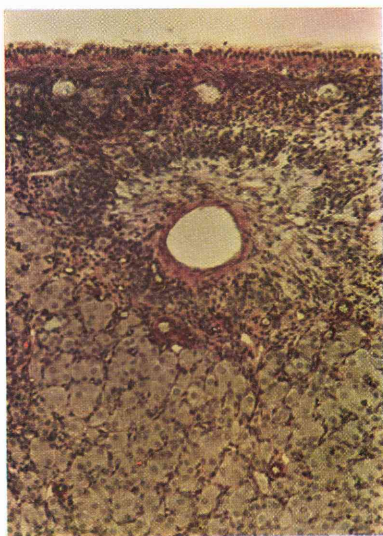


写真 3 処置群：間質腺細胞肥大，H. E. 染色 (4×10)

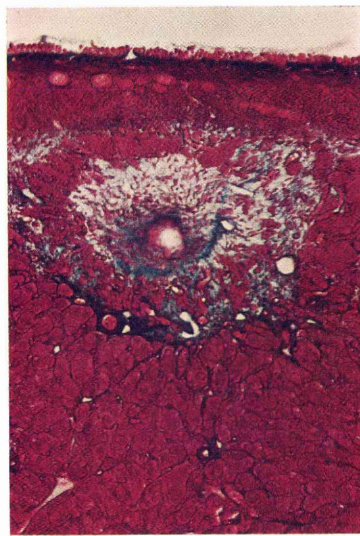


写真 4 処置群：閉鎖卵胞，アザン・マロリー染色 (4×10)

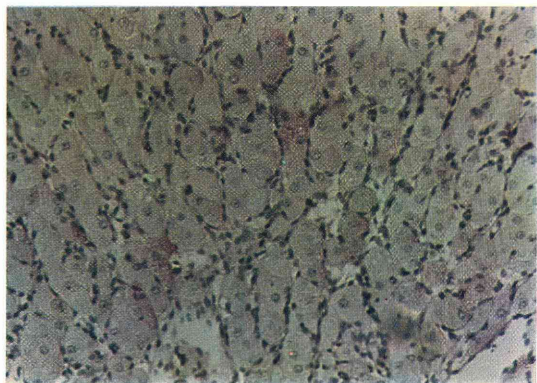


写真 5 処置群：黄体細胞，PAS 染色 (10×40)

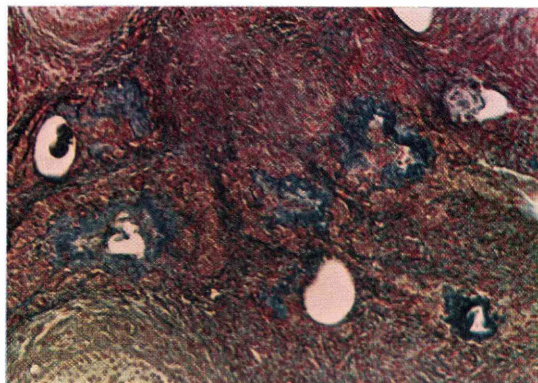


写真 6 処置群：閉鎖卵胞，アザン・マロリー染色 (10×10)

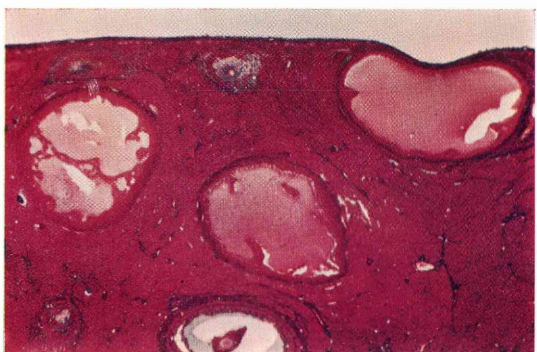


写真 7 処置群：嚢状卵胞，アザン・マロリー染色 (2×10)

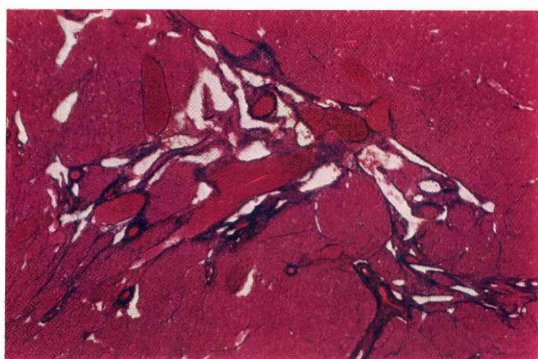


写真 8 処置群：充血，リンパ管様管腔拡大，アザン・マロリー染色 (10×10)

電気活動の面から見た性周期に伴う

脳内諸部位の活動様式

The Role of Limbic Forebrain Structures on the Electrical Activity Rhythm of the Brain with Special References to Their Dual Modes of Actions on Gonadotropin Release

横浜市立大学医学部第2生理学教室（指導：川上正澄教授）

真 中 幹 彦

Mikihiko MANAKA

Department of Physiology, Yokohama City University,
School of Medicine

著しい性ホルモン濃度変動を示す性周期各時期の脳内諸部位活動リズムを Wistar 系成熟雌ネズミについて独自の改良を加えた電極を用い多ニューロン発射活動 (MUA) 経時記録により検索した。実験は全て慢性無拘束下に行ない次の結果を得た。(1) 日内リズムと共に発情の進行に伴い視索前野 (MPO), 弓状核 (ARC), 扁桃核内側部 (m-AMYG) では MUA の上昇, 逆に扁桃核外側部, 海馬, 脳弓では MUA の下降が認められた。(2) MPO 上面の線維離断により MPO-ARC においてはより明瞭な日内リズムが観察された。(3) estradiol-17 β 投与は ARC の, progesterone 投与は海馬の MUA を上昇させた。(4) 血中 LH 放出に対する辺縁—視床下部系の活動と血中性ホルモン濃度との相関をみると 卵巣摘除後 estradiol benzoate 処置を受けた動物の m-AMYG 刺激は LH 放出を促進, 海馬刺激は逆に抑制した。従つて性周期に伴う視床下部活動リズムは辺縁系からの促進ならびに抑制の相反する両様の影響を受け, これが LH surge に関与することが示唆された。

序

自然界においては地球の公転および自転の運動に由来する季節変化および昼夜変化など種々の事象が規則正しく繰返されている。生命現象においても, 心の拍動, 覚醒と睡眠の生起, 繁殖周期など規則的な繰返しをもつ活動が多数観察される。地球上に存在する生物は全て変転する自然の影響から全く無縁のままに活動が続けうるとは考え難い。ところが生体には, 一定と考えられる環境下におかれても, 大きな変化を受けることなく保持される周期性機能の存在する¹⁻³⁾ ことも事実である。これは恐らく, 生物が進化発生の過程で長年にわたつて曝されてきた自然の周期に順応するようになった結果, 一つの恒常性維持機構として, 生体時計とも言うべき内因性自発周期を獲得したことによるものと思われる。近年この内因性自発周期はそれ自体狂いのない完全なものではな

く, これがいわゆる「同期化因子」^{4,5)} の作用によつて強制的に自然の周期に同期させられて完全な周期を発現するものと考えられるようになった。

この有力な「同期化因子」の一つに光があり, われわれが実験に頻用する雌ネズミは, 連日14時間照明, 10時間暗黒という規則的に繰返す光照射の条件下で, 4日あるいは5日の周期で排卵を規則的に繰返すことが知られている。周期性排卵の基本となる性機能については, Aschner⁶⁾ によつて視床下部の破壊が性腺の萎縮をきたすことが報告され, その後 Hohlweg と Junkmann⁷⁾ によつて, 末梢器官のみならず中枢神経を含めた視床下部, 下垂体, 性腺から成る閉鎖回路内における feedback 調節の概念が導入されるに及んで, 以後この方面の研究⁸⁻¹⁷⁾ は長足の進歩を遂げてきた。その結果, 現性周期は, feedback 系の要めとなる中枢神経機構によつて, 二元的に調節維持される¹⁸⁾ ことが想定されるようになって

た. すなわち視床下部内側底部による下垂体性 gonadotropin の基礎分泌調節¹⁹⁻²²⁾と, さらにこの上に周期的分泌を支配する機構の存在が視索前野²³⁻²⁹⁾および大脳辺縁系³⁰⁻³⁵⁾に考えられた. これらの部位の多くは下垂体性 gonadotropin 放出に対して促進的な作用を発揮しているが, 最近になって大脳辺縁系のうちには促進作用を有する扁桃核内側部の他に, 扁桃核外側部^{36,37)}海馬^{35,38)}脳弓³⁹⁾において抑制機能の存在が示唆されるようになった.

以上の観点から, 辺縁系には抑制および促進の相反する機能が存在し, これが feedback 機構の内部に組込まれ, gonadotropin 分泌の最終共通路と言われる視床下部弓状核—正中隆起部との間で如何なる機序によつて情報伝達が行われるのか興味深い問題である. そこで著者は雌ネズミについて, 無拘束の自然に近い状態で, 性周期に伴う脳内諸部位の電気活動を連続的に記録することによつて, 大脳辺縁系と視床下部弓状核—正中隆起部との間における性周期発現に対する関り合いを追求検討した.

実験方法及び材料

実験には体重200~300gのWistar系雌ネズミを総計119匹用いた. 実験動物は14時間照明(5:00~19:00), 10時間暗黒(19:00~5:00)の光照明条件下で, 固型飼料(オリエンタル酵母工業MF)によつて飼育した. 全実験期間を通して毎朝11:00以前に腔脂膏標本を採取し, 性周期を確認した.

多ニューロン発射活動(MUA)の記録は川上らの方法⁴⁰⁾に, さらに独自の改良を加えた方法⁴¹⁾で行つた. 外径0.45mmのステンレス鋼管に, 外径75 μ の絶縁ステンレス鋼線2本を封入し, 全体をエポキシライト樹脂系絶縁塗料(日本油脂エピコ No. 1500)で被覆したMUA記録用電極を作製し, 使用に先立ち先端を鋭利な刃物で切断することによつて先端の絶縁被膜を剝離した. 内部に封入した2本のステンレス鋼線から差動型増幅器の入力にMUAを誘導し, 外側のステンレス鋼管は増幅器のアース端子に接続した.

MUA記録にはMUA用増幅・積分器(三栄測器特製)を用い自動平衡型記録器(理科電器B-24改造)で記録し, 原波型は随時Oscilloscope(三栄測器BO-207)で観察した. 皮質脳波は頭蓋骨前頭部に左右対称に固定した木ネジから誘導し脳波計(三栄測器EB-102)で記録した. なお, 皮質脳波の徐波睡眠時を基準にMUAを比較検討した.

sodium pentobarbital (Nembutal) 25mg/kgの腹腔投与で動物を麻酔し, 脳定位固定装置(成茂科学)に固

定後, Albe-Fessard ら⁴²⁾の脳地図に従つて脳内諸部位に定位的に電極を植込んだ. 次いで電極の導出線をソケット(ITT MD1-9 SL1)に接続した後全体を, 歯科用即時重合樹脂(松風陶歯バイオリベース)で覆い絶縁固定した. 術後の回復を待つて動物を観察箱に入れ, 最低限8~14日間記録を行い, 各周期の記録が一致しない場合はさらに記録を継続し, 環境変化による影響を極力除くよう努めた.

脳内への estradiol benzoate 結晶(帝国臓器)の植込みには外径0.65mm および0.35mmのステンレス鋼管よりなる二重パイプを用い, 電極の場合と同様の方法で当該部位に刺入固定した. estradiol-17 β (200 μ g) および progesterone (2 mg)(帝国臓器)はゴマ油で溶解してそれぞれ皮下投与した.

扁桃核内側部あるいは海馬に同心刺激電極を植込んだ動物について, 両側の卵巣を摘除し, 1カ月経過後5 μ gの estradiol benzoate (帝国臓器)を皮下投与し, 投与後1, 2, 4日におけるそれぞれの部位の矩形波刺激(100 Hz, 0.1 m sec, 100 μ A, 30 sec on/off $\times$ 30)が血中LH, FSH, prolactin 濃度に及ぼす影響を検討した.

血液は軽い ether 麻酔下に心臓穿刺によつて採取した. 測定は Niswender らの方法⁴³⁾および NIAMD の指示に従つて行い, 濃度はそれぞれ NIH-LH-S 1, NIH-FSH-S 1, NIAMD-Rat-Prolactin-RP-1 によつて現わした.

全て実験は慢性無拘束の条件下で行つた. 実験終了後 MUA 記録電極および刺激電極に20 μ Aの直流を10秒間通電し, 3%赤血塩, 3%黄血塩混合液で脳を灌流し電極位置を染め出した. 次いで10%ホルマリン溶液で脳を灌流固定後凍結切片を作り, カルボールフクシン染色によつて電極およびパイプの位置を確認した.

結 果

視索前野(MPO). ほぼ1性周期を通じて午前中の活動レベルが低く, 午後にかけて上昇するMUAの日内変動が認められた(図1). これと類似の日内変動は後述のARC, PVA, m-AMYGにおいても認められた.

性周期を非発情の時期から順に追つていくと以下のようであつた. 非発情第1日においては, 全体に他の日々に比べてMUAレベルが低く, 類似の傾向はARC, PVA, m-AMYGにおいても観察された. 1:00頃迄は発情期から続いた高いレベルが観察されたが, その後活動レベルは1:30頃から低下を始め, 1性周期を通じて最低の活動レベルが深夜迄持続した. 非発情第2日に入ると0:00頃から12:00頃迄極めて緩かにMUAレベ

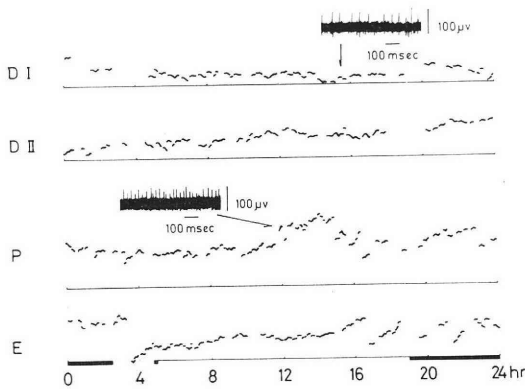


図 1 正常性周期に伴う MPO の MUA レベルの変動. 図中 2 カ所の矢印によって, その位置における積分前の MUA 原波型を示す. D I は非発情第 1 日, D II は非発情第 2 日, P は発情前期, E は発情期を現わす. 1 日の時刻は 24 時間制で現わした. 下線の太くなった部分は照明の消えている時間帯を示す.

ルの上昇が続いた. 次いで 12:00 頃から 18:00 頃迄はほぼ一定のレベルで経過したが, 20:00 を過ぎる頃から再び MUA レベルが緩かな上昇を示した. 以後この上昇した MUA レベルは殆んど変動することなく, 発情前期の 12:00 頃迄持続した. その後発情前期においては急激に MUA レベルが上昇して, いわゆる“critical period”に先立つ 12:00 頃から 14:00 頃の間 1 性周期を通じて最高の MUA レベルを記録した. 15:00 頃から MUA レベルは下降に転じたものの, その後も依然として高い位置に留まり, 午前中と同等か, むしろそれよりもわずかに高めの活動レベルが発情期の 3:30 頃迄続いた. 一方同時に記録をした発情前期における ARC の MUA レベルは, MPO の場合より約 1 時間遅れて 13:00 頃から大きく上昇して, 14:00 頃から 18:00 頃以後に 1 性周期を通じて最高のレベルに到達した. この事実から“critical period”の付近において MPO から ARC に対して周期的な働きかけの存在している可能性が推定される. 発情期に入ると, 前夜から続いた高い MUA レベルは 3:30 頃に至り突然最低のレベルへ下落し, 以後夜間に向けて緩かに上昇を続けた. 16:00 頃発情前期の午前中のレベル程度の高さ迄上昇したが, その後 MUA レベルは一定せず, 深夜迄小刻みな MUA レベルの上下が続いた.

辺縁系からの影響を遮断する目的で, 刃先の長さが 3 mm で長軸に沿って回転する L 型の刃を矢状静脈洞を破つて A 7.0, H 4.5 の正中に垂直に刺入し, MPO の上方で前方に 180°回転して, 図 2 に示す位置で, 脳弓および分界条を含む線維の離断 (MPO-roof cut)を試み, 同時に

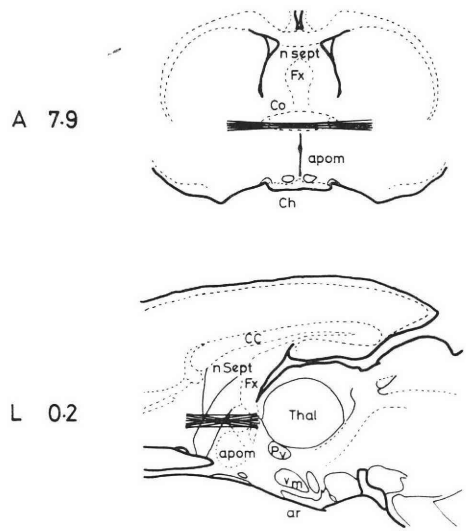


図 2 MPO-roof cut の位置

記録電極を植込んだ. この処置を施した動物は術後 10~15 日の間に正常と同様の規則正しい 4 日の性周期を回復した.

MPO の前方底部に記録電極が確認された例においては, 午前中に低く, 午後が高まる MUA レベルの日内変動が正常の例に比べてむしろ強く現われる傾向が認められたが, しばしば著明な一過性の急激なレベル変化が見られたことは正常の場合と異なる特徴であつた (図 3).

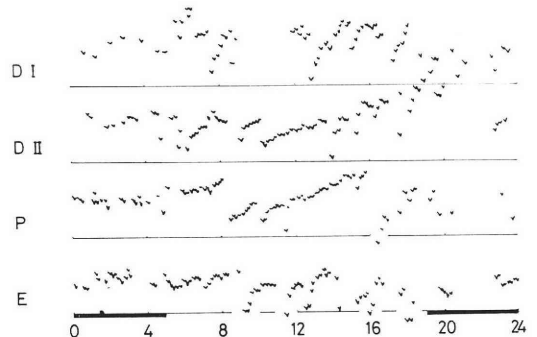


図 3 MPO-roof cut 後の性周期に伴う MPO の MUA レベルの変動

性周期に伴う MUA レベルの変動は次の通りであつた. 非発情第 1 日においては午前中から夕刻 18:00 頃迄高い MUA レベルが続き, その後低下した. 非発情第 2 日には 18:00 頃から 20:00 頃の間が特に高いレベルであつた. 発情前期においては午後の高い MUA レベルは 16:00 頃から下降に転じた. 発情期においてはむしろ午後に MUA レベルの下降する傾向が認められた.

視床下部弓状核—正中隆起部 (ARC). 部位によってリズムに著しい相違が認められたので, ここでは仮に前部, 中央部, 後部の別に分類して, それぞれの代表的な変動型を記載した.

i) ARC 中央部. 性周期のいずれの日においても午前から午後にかけて上昇する MUA レベルの日内変動が認められたことは MPO, PVA, m-AMYG の諸部位におけると同様であった. このような変動型は視床下部における LH-RF 含量⁴⁴⁾ および CRF 含量^{45, 46)} の日内変動型との間に明瞭な対応関係を推定させた (図 4).

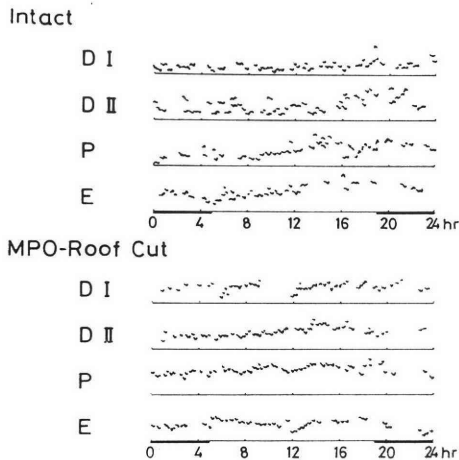


図 4 上図は正常, 下図は MPO-roof cut 後の性周期に伴う ARC の MUA レベルの変動.

1 性周期を通じての MUA レベルの変動は MPO の場合に類似しており, 発情の進行に伴って MUA レベルが上昇した. 非発情第 1 日においてはほぼ終日に渡って 1 性周期中の最低の活動レベルが続き, 深夜に至り漸く MUA レベルは緩徐な上昇を開始した. 非発情第 2 日においては時間の経過とともに MUA レベルが上昇し, 殊に 16:00 以後大きく上昇して, その後 22:00 頃迄の間に発情前期の“critical period”に次ぐ高いレベルに達した. これは m-AMYG が最高レベルに達してから約 7 時間後の出来事であった. その後深夜に活動レベルは一時低下して, 発情前期に入つても午前中はかなり低いレベルに留まっていたが, 時とともに上昇を続けて丁度“critical period”に当たる 14:00 頃から 16:00 頃までに 1 性周期を通じて最高のレベルを記録した. なおこの時 MPO においてはすでに 2 時間程度先行して最高レベルに達しており, ARC が最高レベルに達した時には MPO の MUA レベルは最早ピークを乗り越えて下降に転ずるところであった. ARC においては最高レベルを記録した後も直ちにレベルが低下することではなく, 高いレベルは深夜迄持続した. 従つて PVA

の場合のようにピーク到達後突如レベルが急降下して最低レベルに迄落込むということはなかつた. この高いレベルは発情期に入つて低くなり, 他の日々におけると同様, MUA レベルは午後に向けて上昇し 14:00 頃以後 20:00 近く迄かなり高いレベルを維持した後, 徐々に下降に移つた (図 5).

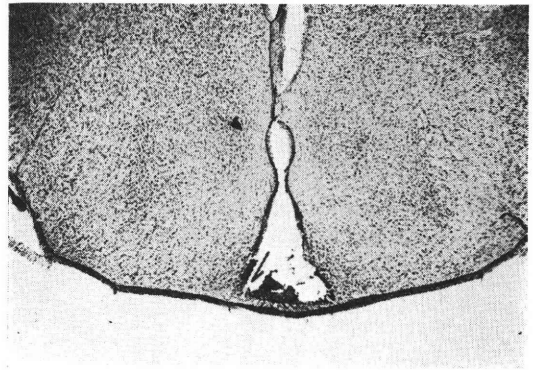


図 5 ARC の代表的記録部位

卵胞ホルモンとこの部位の MUA レベル変化との対応を見るため 4 日の陰脂膏性周期をもつ雌ネズミについて非発情第 1 日 10:00 に estradiol-17 β (200 μ g) を皮下投与した場合の局所の MUA 変化を調べたところ以下の結果を得た (図 6). 非発情第 1 日の投与によって, 約 30 分後から MUA レベルの上昇が始まり, 約 4 時間後の 14:00 頃最高レベルに達し, 以後 16 時間この高いレベルが続いた. この際陰脂膏性周期は 1 日促進した.

MPO-roof cut を施した動物で電極が中央やや外側に位置していた例では, 正常と同様の午後に高まる MUA レベルの日内変動が認められたことは言う迄もなく, 発情の進行に伴って MUA レベルは上昇し, 発情前期の午後に最高レベルに到達したことも正常の場合と同様であった (図 4).

ii) ARC 前部. この部位における MUA レベルは後に述べる HPC, Fx, l-AMYG の抑制系ならびに m-RF の部位に多く見られる夜間に高く昼間に低くなる日内変動型を示した (図 7).

非発情第 1 日においては, 日内変動が最も明瞭に認められた. すなわち深夜から続いたほぼ最高に近い MUA レベルは 5:00 頃から徐々に低下を始めて 10:00 頃から 20:00 頃までに 1 性周期を通じて最低の MUA レベルまで低下した. 非発情第 2 日においては非発情第 1 日あるいは発情期におけるほどの著明な日内レベルの変動はなく, 5:00 頃から 12:00 頃迄の間, わずかに MUA レベルが低下した. 次いで MUA レベルは夜間に向けて軽度上昇を続けた. 発情前期においては全体

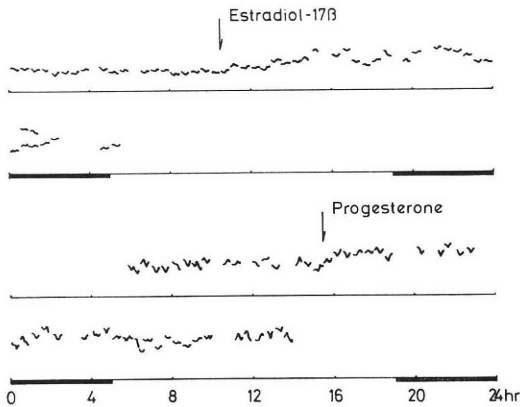


図 6 上は D I 10 : 00 における estradiol-17 β 投与の ARC の MUA に及ぼす影響. 下は D I 15 : 00 における progesterone 投与の HPC の MUA レベルに及ぼす影響

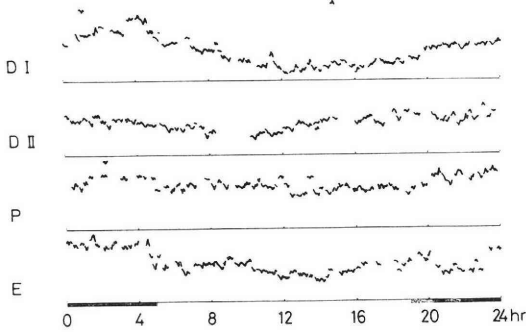


図 7 性周期に伴う ARC 前部の MUA レベルの変動

に MUA レベルが高かったが、昼間に低下する傾向もわずかながら認められた。これは HPC, Fx, l-AMYG が発情前期昼間に大幅な MUA レベルの低下を示したことと異なつた点で注目された。その後深夜から発情期の 5 : 00 頃迄の間 1 性周期を通じて最高のレベルを記録した。次いで昼間のレベル低下の時期が続き、20 : 00 頃から上昇に転じた。

iii) ARC 後部. A 5.2—5.4 の部位においては MUA レベルの大きな変動は殆んど認められず、わずかに非発情第 1 日の夜から非発情第 2 日の夕刻にかけて他のいずれの時期よりも軽度に低い MUA レベルが観察されたに留まつた (図 8)。

扁桃核内側部 (m-AMYG). 各性周期いずれの時期においても MUA レベルは午前中に低く午後に向けて上昇する MPO, ARC, PVA で観察された活動リズムに類似した日内変動の傾向が認められたが、ARC におけるほど明瞭な規則性はなかつた (図 9)。

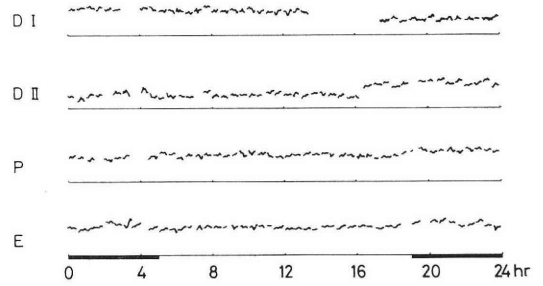


図 8 性周期に伴う ARC 後部の MUA レベルの変動

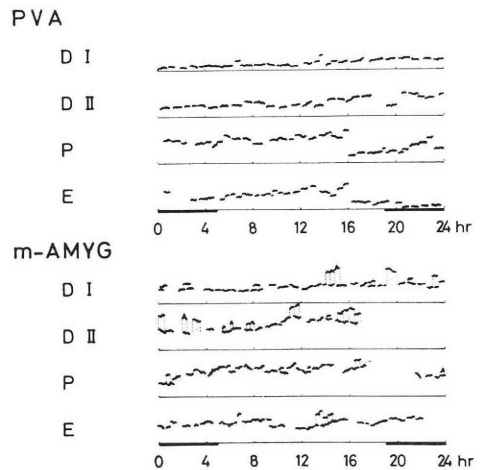


図 9 上図は性周期に伴う PVA の MUA レベルの変動. 下図は性周期に伴う m-AMYG の MUA レベルの変動

性周期に伴う変動を順に見ていくと、MUA レベルは非発情第 1 日の午前中は他のどの時期に比べても低く、12 : 00 頃から徐々に上昇を開始した。この活動レベルの上昇開始の時期は PVA におけるよりもわずかに早いか、ほぼ同じ位で、次いで相当遅れて MPO, ARC において上昇が開始されており、血中の estrogen 濃度上昇開始^{47,48)}とほぼ対応するかのように見えた。このことは m-AMYG が estrogen に高度の感受性を有する neuron をもち^{49,50)}、血中 estrogen 濃度の増加によつて LH および FSH の一過性大量放出の引き金を引く部位であることを考え併せると興味を惹かれる。このレベルは非発情第 2 日に入り、8 : 00 頃からさらに大きく上昇を始め、MPO, ARC の最高レベルに約 1 日先行して 11 : 00 頃から 17 : 00 過ぎ迄の間に 1 性周期を通じて最高のレベルに達した。これは非発情第 1 日から緩やかに上昇してきた血中 estrogen 濃度がさらに上昇速度を早めて発情前期における LH の一過性大量放出を引起すに至るその血中濃度の急速な増加の時期に一致してい

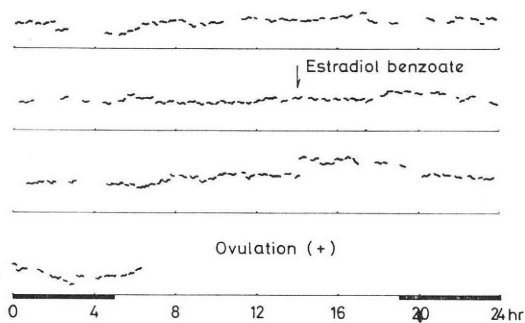


図 10 5日周期の DII における m-AMYG への estradiol benzoate 植込みの MUA に及ぼす影響

る。この時期に高いレベルを示した部位としては他に MPO ARC, PVA があつた。発情前期に入り活動レベルはわずかに低下したが、その後1:00頃から徐々に上昇が続き、MPO における最高レベルの発現に約8時間、ARC のそれに対して約10時間先行して4:00頃から17:00頃の間に最高レベルに接近するほどの活動レベルを示した。この高い活動レベルは、発情前期の21:00頃にはすでに低下して発情期へ続いた。発情期においては活動レベルの大きな変化はなく、前夜から続いた低いレベルが午前中一杯持続して、14:00頃から夜にかけて軽度の上昇傾向が認められた。

5日周期の動物においては非発情第2日の12:00の m-AMYG への estradiol 結晶植込みによって、翌日14:00頃から約3時間の MUA レベル上昇が観察され、排卵の一日促進することが認められた(図10)。この事実も m-AMYG 活動レベルの変化と血中 estrogen 濃度増減との対応を裏付けるものと思われる。

両側の卵巣を摘除後、約1カ月を経過した動物において m-AMYG 刺激の血中 gonadotropin 濃度に及ぼす効果は、estradiol benzoate 5 μ g 皮下投与4日後には LH 濃度が有意に上昇、FSH 濃度は3日後および4日後に有意に上昇、prolactin 濃度は4日後有意に減少した(図11)。

脳室周囲核前部(PVA). MPO, ARC, m-AMYG の諸部位に類似した午前中に低く、午後に高まる MUA レベルの日内変動を示した。発情の進行に伴い非発情第1日の午後から漸次 MUA レベルは上昇し、発情前期の午後16:00頃迄に1性周期を通じての最大レベルを記録した。その後急激にレベルが低下した(図9)。

扁桃核外側部(l-AMYG). MUA レベルは暗黒期に高く照射期間中に低いレベルの持続する日内変動型を示し、同じく辺縁系に属する HPC, Fx の後に述べる変化と極めてよく類似していた(図12)。このような光照

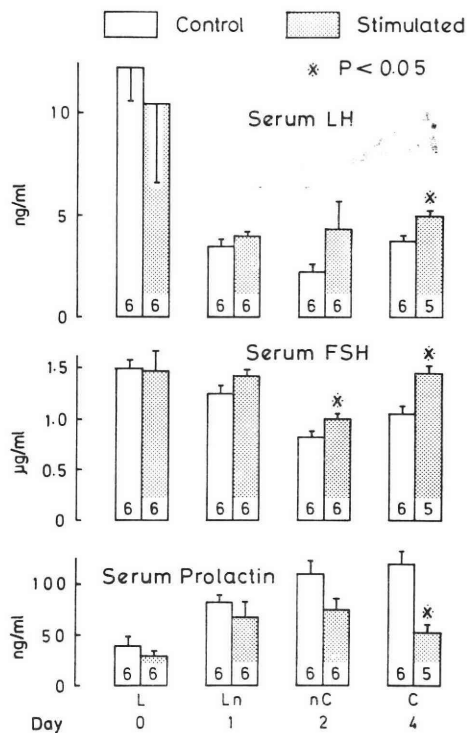


図 11 卵巣摘除、estradiol benzoate 処置ネズミにおける m-AMYG 刺激の血清 gonadotropin 濃度に及ぼす影響。Day 0 は estradiol benzoate 処置前の対照。次いで処置 1, 2, 4 日後を示す

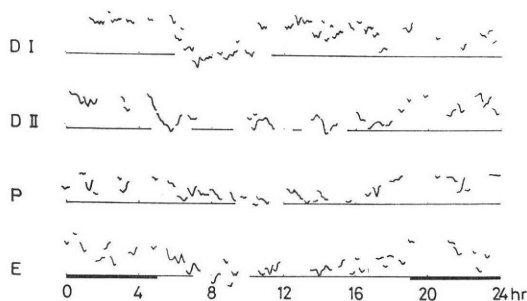


図 12 性周期に伴う l-AMYG の MUA レベルの変動

射と MUA 変動との時間的一致は必ずしも両者の対応関係を意味しない。すなわち短時間の光の点滅によって同様の MUA 変化を誘起することはできず、光と MUA との直接的な関係を示すとは考え難い。このことは類似の変化を示す他の部位においても同様であつた。

非発情第1日においては0:00頃から6:00頃の間の活動レベルが極めて高く、その後レベルは急激に低下したが、この日は他の日々に比べて低いレベルの持続が短

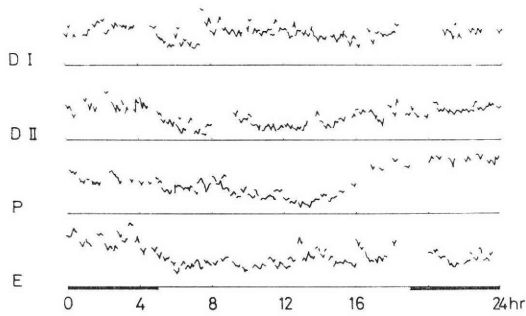


図 13 性周期に伴う HPC の MUA レベルの変動

く、早くも10:00過ぎには夜間へ続く高いレベルに移行した。18:00頃から軽度のレベル低下が認められた。非発情第2日に入ると0:00頃から5:00頃の間は前日と同様の高い MUA レベルが続き、その後急激に低下して18:00頃迄低いレベルが持続した。18:00頃から高いレベルへ移ったが、21:00頃から発情前期に向けて軽度にレベルが下降した。発情前期においては全体に他の時期に比べて活動レベルが低く、特に7:00頃から17:00頃迄極めて低い MUA レベルが続いたことは特徴的であった。次いで徐々に活動レベルは上昇して暗黒期の高いレベルとなった。このように 1-AMYG は HPC, Fx と並んで“critical period”を含む時間帯に低い活動レベルを示した。一方これと対照的に MPO, ARC, PVA, m-AMYG の諸部位がこの時間帯に極めて高い活動レベルを示したことは gonadotropin 放出に関する抑制系および促進系相互の調節という点から興味深い。発情期においてはほぼ前日に類似した活動レベルの変動が観察された。

海馬 (HPC). この部位における MUA レベルは前述した通り、同じ辺縁系のうちで gonadotropin 放出に関して同じく抑制機能をもつ 1-AMYG のそれに類似しており、暗黒期に高く、光照射期に低い日内変動を示した(図13, 14)。直接的なつながりのある Fx とその変動型の類似性が認められた。

非発情第1日においては、終日比較の高い MUA レベルが続き、他の時期に比べて変動は少なく、わずかに5:00頃から8:00頃の間は低いレベルを示したのみであった。この午前中の低下は 1-AMYG における方が遙かに著明であった。非発情第2日に入ると1:00頃から5:00頃の間は前夜よりもわずかに高い活動レベルを示したが、照明開始時刻の5:00頃から徐々に低下して6:00頃から15:00頃の間は低いレベルが持続した。その後は MUA レベルが緩かに上昇して18:00頃から非発情第1日の午後と同様の高いレベルとなつて発情前期へ続い

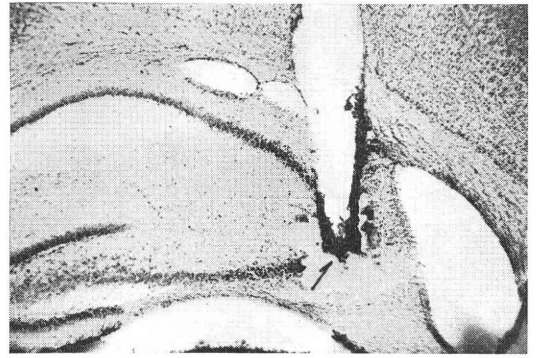


図 14 HPC の代表的記録部位

た。この MUA レベルは発情前期の8:00頃から低下して、12:00頃から“critical period”の終る16:00頃迄1性周期を通して最低のレベルが観察された。この活動レベルの低下は前述の 1-AMYG および後に述べる Fx の発情前期におけるそれと期を一にしており、この時期における gonadotropin 抑制諸領域の機能低下が示唆される。その後レベルは大きく上昇し、発情行動の盛んになる18:00頃から発情期の4:00頃迄全周期を通じて最高のレベルに達した。これは 1-AMYG, Fx と異なる点であった。発情期においては、前夜から続いた最高の活動レベルは4:00頃から低下して低いレベルとなつたが、13:00頃からは夜間に向けてわずかな上昇が認められた。

両側卵巣を摘除した動物における HPC の刺激は、estradiol benzoate (5 μ g) 皮下投与3日後および4日後に有意に血中 LH 濃度を減少させ、血中 FSH 濃度は投与前においては有意に上昇したものが、4日後は逆に有意に減少し、血中 prolaction 濃度は投与前および4日後において有意に減少した(図15)。

脳弓 (Fx). 背側および腹側のいずれの部位においても、夜間に高く昼間に低い MUA レベルの持続する HPC, 1-AMYG 類似の日内変動型が認められた(図16)。

性周期を通じての MUA レベルの変動は次のようであった。非発情第1日においては、終日高いレベルが続き、HPC における同じ時期の変化によく対応し、非発情第2日に近づくにつれてわずかではあるが漸次低下の傾向があつた。非発情第2日に入ると、前日からの MUA レベルは4:00頃からわずかな下降を続けたが、夜間19:00頃から軽度の上昇に転じた。発情前期においては、前夜のレベルはさらに上昇して0:00頃から5:00頃の間は1性周期を通じて最高のレベルに到達した。この点 HPC が発情前期の夜間から発情期にかけて最高の MUA レベルを示したことは異なつた。こ

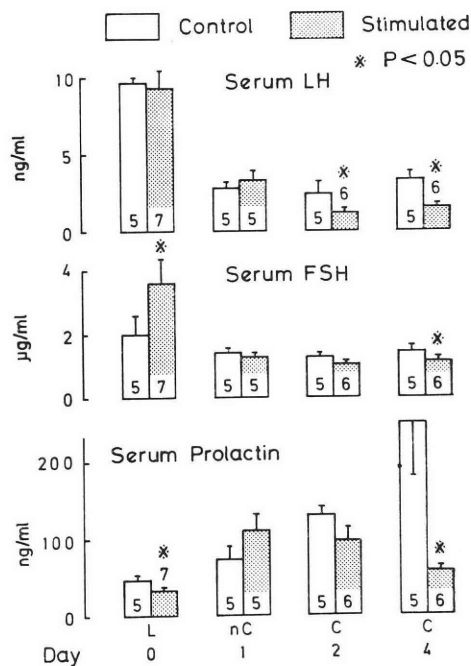


図 15 卵巣摘除, estradiol benzoate 処置ネズミにおける HPC 刺激の血清 gonadotropin 濃度に及ぼす影響

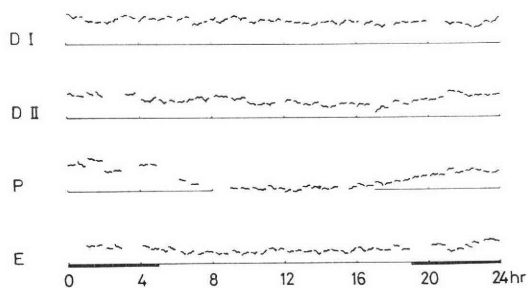


図 16 性周期に伴う Fx の MUA レベルの変動

の相違は Fx は HPC の活動を反映するだけでなく, Fx には HPC へ向かう求心性線維の走行もあるので, その求心性インパルスの影響もを受けていることに起因するものと考えられる. その後5:00頃から MUA レベルは一転して下降に移り, 9:00頃から17:00頃の“critical period”を含む時間帯に, 1性周期を通じて最低の MUA レベルを示した. このレベルは17:00頃から徐々に上昇に移り, 発情期へと続いた. 発情期においては5:00頃前夜の MUA レベルからわずかに下降して低いレベルが続き, その後16:00頃以後わずかに上昇の傾向を見せたが, 非発情第2日と並んで全体に MUA レベルは比較的低く, 変化に乏しかった.

扁桃核前部 (AAA). MUA レベルには, 規則的な日

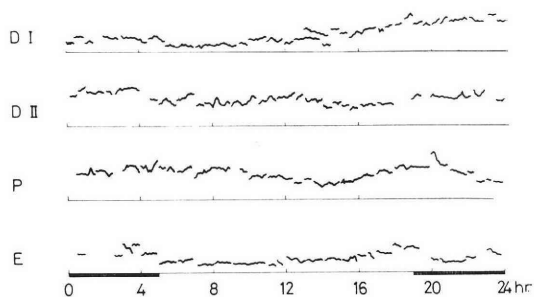


図 17 性周期に伴う AAA の MUA レベルの変動

内変動は殆んど認められなかったが, 強いていえば I-AMYG, HPC 等の抑制諸領域に似て照明時期にレベルの低下する傾向があった (図17).

性周期を順に追っていくと, 非発情第1日においては0:00頃から続いたかなり低い MUA レベルが5:00頃さらに低下して13:00頃迄1性周期中の最低の MUA レベルを示した. その後, レベルは深夜に向けて緩やかに上昇を続け, 23:00頃から非発情第2日の4:00頃迄の間1性周期中の最高レベルを記録した. 非発情第2日においては, 4:00を過ぎる頃軽度レベルが低下して, 以後終日比較的高いほぼ一定のレベルが持続し, このレベルはさらに, 発情前期の10:00頃迄続いた. 発情前期においては10:00頃からわずかに MUA レベルが低下して, “critical period”に入る14:00頃を最低として, 以後は緩やかな上昇に移り, 20:00頃以後約30分間はほぼ最高レベルに迄近づいた. その後 MUA レベルは下降に転じ, 発情期に入り5:00頃からさらにレベルが低下して非発情第1日に見られた最低レベルに接近した. この低いレベルは16:00頃からわずかの期間上昇を示したものの, その後も比較的低いレベルが持続した.

中脳部網様体 (m-RF). MUA レベルは I-AMYG, HPC の抑制諸部位の活動に類似した暗黒期に高く, 照明時期に低くなる日内変動が認められた (図18). この点ネズミは夜行性の動物であり, この部位の MUA レベルが, 活動の盛になる夜間の暗黒期において上昇を示した事実は, m-RF が上行性網様体賦活系⁵¹⁾の主要部位であることと, 何等かの関連を示すものと考えられる.

性周期に伴う変動は, 非発情第1日, 次いで非発情第2日においては他の日々に比べて全体に MUA レベルが高く, 非発情第1日0:00頃から3:00頃の間1性周期を通じての最大レベルを示した.

図19に MUA の主な記録部位を模式的に示す.

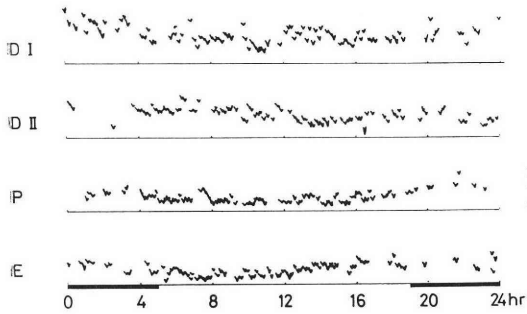


図 18 性周期に伴う m-RF の MUA レベルの変動

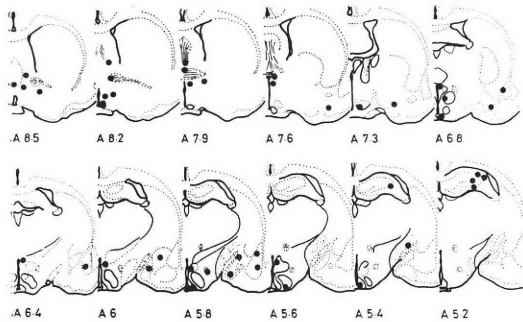


図 19 主な記録部位を示す模式図

考 察

脳内各部位の活動リズムは種々のホルモン類を始めとする多数の物質の血流を介した影響ならびに神経性活動が基本となる内因性リズムを修飾することによって形成されているものと考えられる。本実験においては、(a) 成熟雌ネズミ⁵²⁾や家兎^{53, 54, 55)}において性ホルモン投与が脳内諸部位の電気活動に容易に影響を及ぼし、排卵の時期を変化させること、(b) 雌ネズミが生直後における androgen 処置によって成長後大脳辺縁系の活動が大幅に変化を受けること⁵⁶⁾、(c) estrogen による同様の処置によっても、大脳辺縁系の活動が乱れ、無排卵性になること⁵⁷⁾、(d) 腔刺激あるいは、交尾に伴う妊娠によって脳内諸部位の電気活動が変化を受けること^{58, 59, 60, 61)}、以上の事実に基づいて、脳内諸部位の電気活動と性周期との対応に注目して以下の様な考察を行った。

MPO においては、発情の進行に伴って MUA レベルが上昇し、発情前期の午後に最高レベルに達した。ARC においては、前部・中央部・後部とそれぞれの部位によって、その活動リズムは異なり、中でも LH-RH が最も多量に含まれる中央底部⁶²⁾においては、MPO の活動に類似し、それに追従するような性周期に伴う著明な MUA レベルの変動が認められ、発情前期午後、い

わゆる“critical period”における MUA レベルの上昇は LH-RH 放出との関係を推測させた。4日周期のネズミにおいて、血中 estrogen 濃度が発情前期に次いで高いレベルになる非発情第2日の午後^{47, 48, 63, 64)}、あるいは発情前期の13:45に sodium pentobarbital 投与により自然排卵を阻止した後に MPO に電気刺激を与えると、刺激中から ARC の MUA レベルが上昇し、それが30分以上持続した例においては血中への LH 放出が促進し、翌日排卵が誘起されたが、それ以外の例では排卵が認められなかった⁶⁵⁾。この際視交叉後縁における線維の離断を受けた動物では、MPO の電気刺激が ARC の MUA 上昇あるいは排卵誘起に対して無効であったこと⁶⁶⁾が報告されている。従って排卵誘起に必要な上位中枢からのインパルスは ARC の活動を促すものと思われ、また発情前期においては MPO 刺激の ARC に対する促進効果閾値が最も低くなる⁶⁷⁾という事実と併せて、MPO および ARC の発情前期における MUA レベルの上昇は“critical period”における LH の一過性大量放出の時刻的变化によく対応する。ただし ARC の MUA レベルの上昇が MPO のそれより約2時間遅れることは、本実験のみからその原因機序については説明しえない。“critical period”においては MPO および ARC 局所への sodium pentobarbital 適用によって排卵が阻止されるが、この時 MPO の排卵阻止効果は“critical period”終了迄に処置された場合のみ発現するのに対して、ARC への注入による阻止効果は“critical period”を2時間経過した後においても有効である⁶⁸⁾という事実に関連するものと考えられる。

MPO-roof cut を施した動物においては、正常の場合に比べてより明確な MUA の24時間リズムが MPO において観察された。その理由は恐らく、この処置によって Fx および stria terminalis を含む辺縁系諸部位から、視床下部への経路が切断されたために、性周期に伴う辺縁系の影響から解放された結果によるものと思われる。さらに MPO は血中の estradiol よりも、むしろ血中 estrone に対する感受性が高く(川上、貴邑未発表)、しかも estrone は24時間の周期で血中に増減すること⁶⁹⁾が認められている。このような理由から MPO-roof cut によつて、本来局所に存在した固有の24時間周期⁷⁰⁾がより明確な形で現われてきたものであろう。

午前に MUA レベルが低く、午後に向けて高まる MUA レベルの変動を示す部位には先に述べた MPO、ARC 以外に PVA および m-AMYG があつた。これらの部位においては、非発情第1日から上昇を続けてきた MUA レベルが非発情第2日の11:00頃あ

るいは発情前期の“critical period”頃に頂点に達したことはすでに述べた通りである。m-AMYG と排卵との関係については、非発情第1日 20:00 の MPO-roof cut によつて主に辺縁系から視床下部への連絡経路を絶たれた4日周期の雌ネズミは正常の排卵を妨げられるが、発情前期 8:00 における同様の処置では最早排卵の阻止されないこと⁷¹⁾が報告されている。従つて MPO および ARC の活動は上記の処置によつて遮断された辺縁系からの影響を強く受けていることが示唆され、性周期に伴う血中性ホルモンの消長と辺縁系諸部位の MUA レベル変動との対応が注目される。m-AMYG は血中 estrogen に対して強度の感受性を有する部位^{49,50)}といわれている。非発情第1日の午後から始まる血中 estrogen の濃度上昇^{47,48)}に相前後して、m-AMYG の MUA レベルが上昇を開始して、MPO および ARC よりも約1日間先に m-AMYG の MUA レベルが最高に達すること、ならびに5日周期のネズミで非発情第2日の14:00に m-AMYG へ estradiol benzoate を植込むことによつて約1日後に ARC の MUA レベルが上昇し、排卵が1日促進したことは結果の項で述べた通りである。一方4日周期のネズミでは、非発情第2日に progesterone 処置をして排卵を1日遅延させた動物においても、m-AMYG に estradiol benzoate を植込むことにより LH の血中への放出が促進し、排卵が正常に復す⁷²⁾ことが報告されている。結果から明らかな如く、m-AMYG は LH 放出に促進的に作用しており、川上ら³⁵⁾は m-AMYG 刺激が ARC の MUA を上昇させ、LH 放出および排卵の誘起に有効であることを観察している。atropine で自然排卵を阻止した雌ネズミにおいても、m-AMYG 刺激によつて排卵を生ずること³⁴⁾が認められている。以上の事実から血中 estrogen 濃度の上昇およびそれに続く下垂体から血中への LH 一過性大量放出は m-AMYG の活動上昇と密接な関係にあり、m-AMYG は MPO および ARC に対して“critical period”の約1日前から賦活作用を及ぼし始めることが推測される。

HPC, Fx および l-AMYG においては gonadotropin 放出に関して促進的に働く m-AMYG, MPO, ARC の場合と異なつて、MUA レベルは昼間の照明時期に低く、夜間の暗黒期に高まる日内変動を示し、さらにその変動に重畳した形で全体の MUA レベルが発情の進行に伴つて減少の傾向を見せることが特徴的であつた。

HPC においては、progesterone の投与によつて MUA レベルの上昇が認められたこと、非発情第1日午後の MUA レベルがかなり高く、発情前期に最低のレベルを示したことおよび progesterone は HPC に

positive feedback をするという報告⁷³⁾から、性周期に伴う血中 progesterone 濃度の増減^{47,48)}と、HPC の MUA との対応が考えられる。

HPC, Fx および l-AMYG の3部位においてはそれぞれ非発情第1日の午前中に短期間の MUA レベルの低下が認められ、その後1~4時間以内に m-AMYG の MUA レベルの上昇が始まつた。一方 MPO および ARC においてはさらに8~10時間経過した後、すなわち非発情第1日の夜間遅くか、あるいは非発情第2日に入つてからはじめて上昇の兆しが見えたことは上記諸部位からの抑制が解け、ほぼ同時に m-AMYG の MPO および ARC に対する促進的な作用が表出し始めたものと思われる。これは非発情第1日においても MPO を直接刺激すれば LH 放出が誘起されるが、この効果は同時、あるいは先行する HPC の刺激によつて打ち消されるという報告³⁵⁾によつても支持される。発情前期に入ると、HPC, Fx, l-AMYG いずれの部位も“critical period”を含む時間帯に最低かそれに近い極めて低い MUA レベルを示したのに対して、m-AMYG はすでに非発情第2日から高い MUA レベルが続いており、MPO および ARC においては“critical period”の前後に最高のレベルを示したことは前述した通りである。このように抑制系諸部位と促進系諸部位の MUA レベルが性周期に伴つて互に対照的に逆の経過を辿ることは極めて興味深い。

estradiol benzoate を投与した両側卵巢摘除動物において、HPC 刺激が LH 放出を抑制したことは結果で述べた通りである。sodium pentobarbital によつて排卵を阻止されたネズミは m-AMYG³⁵⁾あるいは、MPO の刺激²⁸⁾によつて ARC の活動を上昇し、血中への LH 放出および排卵を回復する⁶⁵⁾。この MPO による LH 放出促進効果は HPC の刺激によつて阻止される³⁵⁾。“critical period”における l-AMYG 刺激が排卵性 gonadotropin 放出を抑制する³⁷⁾。逆に l-AMYG の破壊は持続的な LH 分泌を生起する⁷⁴⁾。5日周期のネズミにおいては、非発情第2日の Fx 切断によつて排卵が1日促進する³⁹⁾。以上の報告を本実験の結果と併せ考えると、以下の推測が可能である。すなわち非発情初期における HPC・Fx・l-AMYG の抑制諸領野の活動低下に伴つて、まず m-AMYG の活動が上昇を開始し、その後さらに抑制諸領野の活動が減ずるにつれて m-AMYG の活動が上昇する結果、MPO および ARC の促進諸領野の活動が徐々に上昇をして、辺縁系抑制領野の活動がほぼ最低になる“critical period”に至つて最高の活動水準に達して、排卵性 gonadotropin 放出の最後の関門を開くものと考えられる。

結 論

多ニューロン発射活動 (MUA) 記録により雌ネズミの 4 日の性周期に伴う脳内電気活動を慢性的に追求した。視索前野, 視床下部弓状核—正中隆起部, 扁桃核内側部 (m-AMYG) では午後が高まる MUA の日内リズムが認められ, さらに MUA は発情の進行に伴って上昇し, m-AMYG においては非発情第 2 日 (DII), それ以外の部位では発情前期 (P) の午後に最高レベルに達した。海馬 (HPC), 脳弓, 扁桃核外側部は暗黒期に高まる MUA の日内変動を示し, 発情の進行につれて MUA は減少し, P の午後に最低のレベルを示した。5 日周期のネズミで DII における estradiol benzoate (EB) の m-AMYG 植込みは排卵を 1 日促進した。卵巣摘除後 EB 処置をしたネズミにおける m-AMYG 刺激は血中 LH を上昇させ, HPC 刺激は逆に血中 LH を減少させた。

以上の事実から, 大脳辺縁系は視床下部底部に対し, 促進および抑制の相反する 2 様の影響を及ぼすことによつて, その活動リズム形成に関与していることが推論される。

稿を終るにあたり, 本研究の御指導, 御校閲を賜りました川上正澄教授に深く感謝いたします。また本研究の遂行にあたり終始適切な助言, 御鞭撻を賜りました瀬戸勝男, 寺沢瑩, 貴邑富久子, 佐藤やす子の諸先生, 並びに第 2 生理学教室の皆様篤く御礼申し上げます。

本研究の一部は, 第 52 回日本生理学会及び第 20 回日本不妊学会において発表した。

本研究は文部省科学研究費昭和 50 年度一般研究 (A) 「ゴナドトロピン放出因子調節に関与する神経伝達物質の作用様式について」の補助によつて行なわれた。

文 献

- 1) Aschoff, J. and Wever, R.: Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluss aller Zeitgeber. *Naturwissenschaften* 49: 337-342, 1962.
- 2) Aschoff, J., Gerecht, U. and Wever, R.: Desynchronization of human circadian rhythms. *Jap. J. Physiol.* 17: 450-457, 1967.
- 3) Richter, C. P.: Inborn nature of the rat's 24-hour clock. *J. Comp. Physiol. Psych.* 75: 1-4, 1971.
- 4) Aschoff, J.: Zeitgeber der tierischen Periodik. *Naturwissenschaften* 41: 49-56, 1954.
- 5) Halberg, F.: Physiologic 24-hour periodicity: General and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. *Z. Vitamin-, Hormone- und Fermentforsch.* 10: 225-296, 1959.
- 6) Aschner, B.: Über die Funktion der Hypophyse. *Pflügers Arch. für Physiol.* 146: 1-146, 1912.
- 7) Hohlweg, W. and Junkmann, K.: Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wochschr.* 11: 321-323, 1932.
- 8) Markee, J. E., Sawyer, C. H. and Hollinshead, W. H.: Activation of the anterior hypophysis by electrical stimulation in the rabbit. *Endocrinology* 38: 345-357, 1946.
- 9) Harris, G. W.: Neural control of the pituitary gland. *Physiol. Rev.* 28: 139-179, 1948.
- 10) Everett, J. W., Sawyer, C. H. and Markee, J. W.: A neurogenic timing factor in control of the ovulating discharge of luteinizing hormone in the cyclic rat. *Endocrinology* 44: 234-250, 1949.
- 11) Everett, J. W. and Sawyer, C. H.: A 24-hour periodicity in the "LH-release apparatus" of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinology* 47: 198-218, 1950.
- 12) Bogdanove, E. M. and Halmi, N. S.: Effects of hypothalamic lesions on subsequent propylthiouracil treatment of pituitary structure and function in the rat. *Endocrinology* 53: 274-292, 1953.
- 13) Moore, W. W., Nalbandov, A. V.: Neurogenic effects of uterine distention on the estrous cycle of the ewe. *Endocrinology* 53: 1-11, 1953.
- 14) Flerkó, B.: Zur Hypothalamischen Steuerung der gonadotropen Funktion der Hypophyse. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* 4: 475-492, 1954.
- 15) Sawyer, C. H., Markee, J. E.: Estrogen facilitation of release of pituitary ovulating hormone in the rabbit in response to vaginal stimulation. *Endocrinology* 65: 614-621, 1959.
- 16) Donovan, B. T., Traczyk, W.: Uterine distention and the vaginal cycle in the guinea-pig. *J. Physiol. (London)* 154: 50-51p, 1960.
- 17) Sawyer, C. H., Kawakami, M.: Interaction between the central nervous system and hormones influencing ovulation. in "Control of Ovulation" (ed. by C. A. Villée), Pergamon Press, Oxford 79-97, 1961.
- 18) Barraclough, C. A. and Gorski, R. A.: Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. *Endocrinology* 68: 68-79, 1961.
- 19) Bogdanove, E. M., Spirtos, B. N. and Halmi, N. S.: Further observations on pitui-

- tary structure and function in rats bearing hypothalamic lesions. *Endocrinology* 57: 302-315, 1955.
- 20) Critchlow, V.: Ovulation induced by hypothalamic stimulation in the anesthetized rat. *Am. J. Physiol.* 195: 171-174, 1958.
- 21) Flerkó, B.: Einfluss experimenteller Hypothalamusläsionen auf die Funktion des Sekretionsapparates im weiblichen Genitaltrakt. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* 3: 65-86, 1953.
- 22) Halász, B., Pupp, L. and Uhlarik, S.: Hypophysiotrophic area in the hypothalamus. *J. Endocr.* 25: 147-154, 1962.
- 23) Flerkó, B. and Bardos, V.: Pituitary hypertrophy after anterior hypothalamic lesion. *Acta Endocr. (Kbh.)*, 35: 375-380, 1960.
- 24) Everett, J. W.: The preoptic region of the brain and its relation to ovulation. in "Control of ovulation" (ed. by C.A. Villée), Pergamon Press, Oxford 101-121, 1961.
- 25) Halász, B. and Pupp, L.: Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophysiotrophic area. *Endocrinology* 77: 553-562, 1965.
- 26) Barraclough, C. A.: Modifications in the CNS regulation of reproduction after exposure of prepubertal rats to steroid hormones. *Recent Progr. Hormone Res.* 22: 503-539, 1966.
- 27) Halász, B. and Gorski, R. A.: Gonadotrophic hormone secretion in female rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus. *Endocrinology* 80: 608-622, 1967.
- 28) Kawakami, M., Terasawa, E., Seto, K. and Wakabayashi, K.: Effect of electrical stimulation of the medial preoptic area on hypothalamic multiple unit activity in relation to LH release. *Endocrinol. Japon.* 18: 13-21, 1971.
- 29) Kawakami, M. and Terasawa, E.: Further studies on sexual differentiation of the brain: Response to electrical stimulation in gonadectomized and estrogen primed rats. *Endocrinol. Japon.* 20: 595-607, 1973.
- 30) Koikegami, H., Yamada, T. and Usui, K.: Stimulation of amygdaloid nuclei and periamygdaloid cortex with special reference to its effects on uterine movements and ovulation. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.* 8: 7-31, 1954.
- 31) Bunn, J. P. and Everett, J. W.: Ovulation in persistent estrous rats after electrical stimulation of the brain. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 96: 369-371, 1957.
- 32) Shealy, C. N. and Peele, T. L.: Studies on amygdaloid nucleus of cat. *J. Neurophysiol.* 20: 125-139, 1957.
- 33) Hayward, J. N., Hilliard, J. and Sawyer, C. H.: Time of release of pituitary gonadotropin induced by electrical stimulation of the rabbit brain. *Endocrinology* 74: 108-113, 1964.
- 34) Velasco, M. E. and Taleisnik, S.: Release of gonadotropins induced by amygdaloid stimulation in the rat. *Endocrinology* 84: 132-139, 1969.
- 35) Kawakami, M., Terasawa, E., Kimura, F. and Wakabayashi, K.: Modulating effect of limbic structures on gonadotropin release. *Neuroendocrinology* 12: 1-16, 1973.
- 36) Eleftheriou, B. E. and Zolovick, A. J.: Effect of amygdaloid lesions on plasma and pituitary levels of luteinizing hormone. *J. Reprod. Fert.* 14: 33-37, 1967.
- 37) Kawakami, M. and Kimura, F.: Inhibition of ovulation in the rat by electrical stimulation of the lateral amygdala. *Endocrinol. Japon.* 22: 61-65, 1975.
- 38) Velasco, M. E. and Taleisnik, S.: Effect of hippocampal stimulation on the release of gonadotropin. *Endocrinology* 85: 1154-1159, 1969.
- 39) Kawakami, M. and Kimura, F.: Acute and chronic effects of the fornix section on cyclic gonadotropin secretion and ovulation in the rat. *Endocrinol. Japon.* 22: 43-48, 1975.
- 40) 川上正澄, 瓜谷富三: "Multiple Unit Activity の測定装置について" 脳機能と生殖 (I) 協同医書, 東京, 125-132, 1968.
- 41) 川上正澄: 生理学実験法「現代産婦人科大系」第5巻B2 実験法とデータ処理, 中山書店, 東京, 131-187, 1974.
- 42) Albe-Fessard, D., Stutinsky, F. and Libouban, S.: *Atlas Stereotaxique du Diencephale du Rat Blanc*. Editions du C.N.R.S., Paris, 1966.
- 43) Niswender, G. D., Midgley, A. R. Jr., Monroe, S. C. and Reichert, L. E. Jr.: Radioimmunoassay for rat luteinizing hormone with antiovine LH serum and ovine LH-¹³¹I. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 128: 807-814, 1968.
- 44) Ramirez, V. D. and Sawyer, C. H.: Fluctuation in hypothalamic LH-RF (Luteinizing hormone releasing factor) during the rat estrous cycle. *Endocrinology* 76: 282-289, 1965.
- 45) Hiroshige, T., Sakakura, M. and Itoh, S.: Diurnal variation of corticotropin-releasing activity in the rat hypothalamus. *Endocrinol. Japon.* 16: 465-469, 1969.

- 46) David-Nelson, M. A. and Brodish, A.: Evidence for a diurnal rhythm of corticotrophin-releasing factor (CRF) in the hypothalamus. *Endocrinology* 85 : 861-866, 1969.
- 47) Butcher, R. L., Collins, W. E. and Fugo, N. W.: Plasma concentration of LH, FSH, prolactin, progesterone and estradiol-17 β throughout the 4-day estrous cycle of the rat. *Endocrinology* 94 : 1704-1708, 1974.
- 48) Kalra, S. P. and Kalra, P. S.: Temporal interrelationships among circulation levels of estradiol, progesterone and LH during the rat estrous cycle: Effects of exogenous progesterone. *Endocrinology* 95 : 1711-1718, 1974.
- 49) Stumpf, W. E.: Estrogen-neurons and estrogen-neuron systems in the periventricular brain. *Amer. J. Anat.* 129 : 207-218, 1970.
- 50) Pfaff, D. W. and Keiner, M.: Estradiol-concentrating cells in the rat amygdala as part of a limbic hypothalamic hormone-sensitive system. in "The Neurobiology of the Amygdala" (ed. by Basil E. Eleftheriou) Plenum Press, New York 775-789, 1972.
- 51) Magoun, H. W.: An ascending reticular activating system in the brain stem. *Arch. Neurol. Psychiat.* 67 : 145-154, 1952.
- 52) Kawakami, M., Terasawa, E., Ibuki, T. and Manaka, M.: Effects of sex hormones and ovulation blocking steroids and drugs on electrical activity of the rat brain. in "Steroid Hormones and Brain Function" (ed. by C. H. Sawyer, and R. A. Gorski) Univ. of California Press, Los Angeles 79-93, 1971.
- 53) Kawakami, M. and Sawyer, C. H.: Effects of sex hormones and antifertility steroids on brain thresholds in the rabbit. *Endocrinology* 80 : 857-871, 1967.
- 54) 貴邑富久子: 辺縁諸核から視床下部への誘発電位に対するゴナドトロピンおよび卵巣ホルモンの影響, *日本生理誌*, 31 : 209-223, 1969.
- 55) 吉田三知: ウサギの卵巣機能における視索前野の役割, *日本内分泌誌*, 47 : 631-647, 1972.
- 56) Kawakami, M. and Terasawa, E.: A possible role of the hippocampus and the amygdala in the androgenized rat: Effect of electrical or electrochemical stimulation of the brain on gonadotropin secretion. *Endocrinol. Japon.* 19 : 349-358, 1972.
- 57) Kawakami, M., Kimura, F. and Seto, K.: Effects of electrical stimulation of the brain on serum and pituitary concentrations of gonadotropin in the estrogenized rat. *Endocrinol. Japon.* 20 : 59-66, 1973.
- 58) Manaka, M. and Kawakami, M.: Cervical stimulation and electrical changes in limbic hypothalamic structures in rats. *Excerpt. Med. ICS* 234a : 30, 1971.
- 59) Kawakami, M. and Kubo, K.: Neuro-correlate of limbic-hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the rat: Changes in limbic-hypothalamic unit activity induced by vaginal and electrical stimulation. *Neuroendocrinology* 7 : 65-89, 1971.
- 60) Kawakami, M. and Ibuki, T.: Multiple unit activity in the brain correlated with induction and maintenance of pseudopregnancy in rats. *Neuroendocrinology* 9 : 2-19, 1972.
- 61) 川上正澄, 真中幹彦: ラット妊娠に伴う脳内 gonadotropin 分泌調節系の活動について, 第 20 回不妊学会総会 (仙台) シンポジウム抄録, 1975.
- 62) Palkovits, M., Arimura, A., Brownstein, M., Schally, A. V. and Saavedra, J. M.: Luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) content of the hypothalamic nuclei in rat. *Endocrinology* 95 : 554-558, 1974.
- 63) Yoshinaga, K., Hawkins, R. A. and Stocker, J. F.: Estrogen secretion by the rat ovary in vivo during the estrous cycle and pregnancy. *Endocrinology* 85 : 103-112, 1969.
- 64) Brown-Grant, K., Exley, D. and Naftolin, F.: Peripheral Plasma oestradiol and luteinizing hormone concentration during the oestrous cycle of the rat. *J. Endocr.* 48 : 295-296, 1970.
- 65) Kawakami, M. and Terasawa, E.: Effect of electrical stimulation of the brain on ovulation during the estrous cycle in the rats. *Endocrinol. Japon.* 17 : 7-13, 1970.
- 66) 寺沢瑩: 排卵の中核機序に関する研究 (I) 連続発情ラットにおける排卵ホルモン放出時の脳活動に関する研究, *日本内分泌誌*, 46 : 1081-1096, 1971.
- 67) Kawakami, M., Terasawa, E., Kimura, F. and Kubo, K.: Correlated changes in gonadotropin release and electrical activity of the hypothalamus induced by electrical stimulation of the hippocampus in immature and mature rats. in "Hormones and Brain Function" *Adadémiai Kiadó, Budapest* 347-374, 1973.
- 68) 萩野信義: "性周期発来における positive feedback 作用の役割" 脳機能と生殖 (III) 協同医書, 東京, 122-132, 1969.
- 69) Horikoshi, H. and Suzuki, Y.: On circulating sex steroids during the estrous cycle and the early pseudopregnancy in the rat with special reference to its luteal activation. *Endocrinol. Japon.* 21 : 69-79, 1974.
- 70) Everett, J. W. and Sawyer, C. H.: A 24-hour periodicity in the "LH-release apparatus" of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinology* 47 : 198-218, 1950.

- 71) Kawakami, M. and Terasawa, E.: Acute effect of neural deafferentation on timing of gonadotropin secretion before proestrus in the female rat. *Endocrinol. Japon.* 19: 449-459, 1972.
- 72) Terasawa, E. and Kawakami, M.: Positive feedback sites of estrogen in the brain on ovulation: Possible role of the bed nucleus of stria terminalis and the amygdala. *Endocrinol. Japon.* 21: 51-60, 1974.
- 73) 川上正澄, 寺沢瑩, 齊藤英郎, 貴邑富久子, 石田孜郎: “辺縁一視床下部系と黄体形成ホルモンおよび性ホルモンのフィードバック調節” 脳機能と生殖 (II) 協同医書, 東京, 109-132, 1968.
- 74) Zolovick, A. J.: Effects of lesions and electrical stimulation of the amygdala on hypothalamic-hypophysial-regulation. in “The Neurobiology of the Amygdala” (ed. by Basil E. Eleftheriou), Plenum Press, New York 643-683, 1972.

The Role of Limbic Forebrain
Structures on the Electrical Activity
Rhythm of the Brain with Special
References to Their Dual Modes of
Actions on Gonadotropin Release

Mikihiko Manaka

Department of Physiology, Yokohama City
University, School of Medicine

Electrical activity of the brain was examined throughout the estrous cycle in the 4-day cycling female rat by means of recording integrated multiple unit activity (MUA). Circadian rhythmicity and that with estrous cycle were confirmed in many regions of the brain. 1) MUA level

was higher in the afternoon in medial preoptic area (MPO), arcuate-median eminence region (ARC) and medial amygdala (m-AMYG) throughout the cycle. MUA level increased with the course of the cycle and reached the maximum level around the critical period in MPO and ARC and on diestrus 2 (DII) in m-AMYG. 2) Higher MUA level was observed during the dark period in the lateral amygdala (l-AMYG), hippocampus (HPC) and fornix (Fx) throughout the cycle. MUA level decreased accompanying with the course of the cycle and the minimum level was observed around the critical period in l-AMYG, HPC and Fx. 3) Rather clear circadian rhythmicity was observed in the MPO and ARC of the MPO-roof cut rat. 4) ARC MUA was enhanced after estradiol-17 β administration and HPC MUA was facilitated after progesterone administration on diestrus 1. 5) Estradiol benzoate (EB) implantation into m-AMYG on DII facilitated ARC MUA in the following day and advanced ovulation by one day in 5-day cyclers. 6) Serum LH and FSH levels increased but prolactin level decreased after m-AMYG stimulation in the EB-primed-ovariectomized rat. LH, FSH and prolactin levels decreased after HPC stimulation. From these results, the following mechanisms in the brain are suggested. As the inhibitory action of HPC, Fx and l-AMYG begins to decrease with the progress of the estrous cycle, first m-AMYG activity starts to rise and then drive MPO-ARC activity. Thus ARC enhance its activity and pulls the trigger of ovulatory LH discharge at the critical period when inhibitory effects from limbic structures become lowest. Namely, limbic forebrain structures exert both inhibitory and facilitatory influences on basal hypothalamic regions to modulate their rhythmicities.

ラットにおける実験的同種免疫性無排卵症

II. 同種卵巣免疫の卵胞発育動態に及ぼす影響

Experimental Alloimmune Ovulatory Disorder in the Rat.

II Kinetic Studies of Follicle Development Induced by

Immunization with Allogeneic Ovarian Tissue.

京都大学医学部婦人科学産科学教室

森 崇英 鈴木 瞭 北川 道夫 西村 敏雄

Takahide MORI, Akira SUZUKI, Michio KITAGAWA, Toshio NISHIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto University,

School of Medicine, Kyoto, Japan.

K. A. Laurence

The Population Council, Bio-Medical Division, Rockefeller Univ. N. Y.

ヒト無排卵症の発生病理を生殖免疫学的立場から検討するため、第I報で報告した同種卵巣免疫による実験モデルについて卵胞の発育動態を解析し、病理組織的検討を加えた。

卵巣感作群、対照群各7例の卵巣について連続切片を作成し、原始卵胞から排卵前期卵胞に至る卵胞の発育段階を一定の基準に従って8型に分類、各型の卵胞数を算定することにより卵胞の発育動態を数量的に解析した。卵巣感作群については総計2454個の、対照群卵巣については2991個の卵胞を算え、卵胞数1000個当りの各型の卵胞数を求めて比較した結果、感作群では原始卵胞から一次卵胞への発育促進と、中卵胞群の減少が認められた。病理組織的には感作群卵巣において中卵胞群の閉鎖像と単核球の間質内浸潤像が認められた。

以上の成績から免疫処置により一次卵胞までの発育はむしろ促進されるが、中卵胞の発育は抑制されることが明らかとなった。

はじめに

ヒト無排卵症の発生病理を追求する目的から、ラットにおいて無排卵症の実験モデルを作ることを企て、卵巣の同種免疫処置により卵巣組織に特異な生物学的反応として、無排卵状態をきたし得ることはすでに報告した¹⁾。本論文では同種ラット卵巣による免疫処置の卵胞発育動態に及ぼす影響ならびに病理所見を中心に報告する。

実験材料と方法

実験動物、免疫材料、免疫方法の詳細は第I報に記載してあるので以下に略記する。

実験動物には Holzman 系成熟雌ラット (50% inbred) を使用し、卵巣感作群、対照群、ステロイド対照群の3群に分けて検討した。免疫材料には組織抗原とし

て卵巣の全ホモジネートと Freund's complete adjuvant とを混和して作成した懸濁液を用いた。免疫方法は背部皮内に少量づつ分割注射し、初回免疫後、10日目に第2回目の免疫を、さらに28日後に第3回目の免疫を施行した。

組織学的方法

最終免疫から7日目と21日目にそれぞれ半数の動物を殺し、血清のほか卵巣、子宮、肝、腎、副腎、脾、肺、胸腺、下垂体などの諸臓器を摘出した。1側の卵巣と下垂体を除く諸臓器は Boin 氏固定液にて固定、他側の卵巣は直ちに -20°C にて凍結保存し、下垂体は Zenker 氏液にて固定した。通常の方法に従ってパラフィンに包埋後、卵巣については厚さ 6μ の連続切片を作成し、その他の臓器については数枚の切片を作成した。Haematoxylin and Eosin 染色にてこれらの切片を染色した。なお連続切片は卵巣感作群、対照群のうちから autopsy

時に非発情を示した7匹を選び出しその卵巣について作成した。

卵胞発育動態の解析

原始卵胞から排卵前期卵胞に至る各段階の発育卵胞をマウス卵胞についての Pedersen and Peters²⁾の分類に準じて8型に分け、各型の卵胞数を算定することにより卵胞発育の動態を数量的に解析した。この場合、断面に卵細胞の核が認められた卵胞のみを数え、たとえ卵胞壁の構造が保存されている卵胞でも卵細胞の認められないものは閉鎖卵胞として除外した。ただし閉鎖過程にある卵胞でもその初期像を呈したものは算入した。8型の発育段階の卵胞とは次のように規定した(図1)。

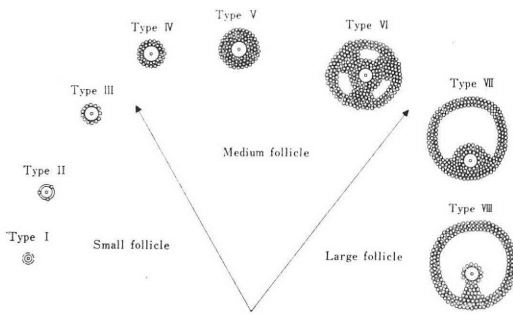


Fig. 1 Schematic presentation of a classification of follicles into different types according to the morphology in the largest section of each follicle

I型：原始卵胞に相当し、卵細胞が扁平な卵胞上皮細胞に囲まれているもの

II型：卵細胞を取り囲む卵胞上皮細胞の一部のみが顆

粒膜細胞に分化しているもので、原始卵胞と一次卵胞との中間的な発育段階にある卵胞と考えられるが、慣用的には原始卵胞とされているものの

III型：一次卵胞に相当し卵細胞を取り囲む卵胞上皮細胞が完全に顆粒膜細胞に分化しているもの。

I, II, III型を本論文では小卵胞 (small follicle) と表現した。

IV型：卵細胞を取り囲む顆粒膜細胞が2層になっているもの。

V型：卵細胞を取り囲む顆粒膜細胞が数層になっているが、まだ卵胞腔の形成をみないもの。IV, V型は従来から二次卵胞と呼ばれているものに相当する。

VI型：顆粒膜細胞層は数層となり、卵胞腔の形成はみられるが卵丘は未形成であるもの。従来から卵胞腔形成卵胞 (antrum-formed follicle) と呼ばれていたものに相当する。IV, V, VI型を本稿では中卵胞 (medium follicle) と表現した。

VII型：卵胞腔が1つに合一しているか卵丘未形成の卵胞あるいはすでに卵丘の形成された卵胞 (cumulus-formed follicle)。

VIII型：放射冠を形成する顆粒膜細胞と壁側顆粒膜細胞との間にくびれが生じ、あるいは卵胞の一部が卵巣表面から突出した排卵前期卵胞である。

VII, VIII型を本論文では大卵胞 (large follicle) と表現した。これらは従来から胞状卵胞、成熟卵胞、Graaf 卵胞、排卵前卵胞などと呼ばれていたものに相当する。

Table 1 Effect of immunization with allogeneic ovarian tissue on follicle development in the rat ovary

Type of follicle development	Sensitized group ^a		Control group ^a	
	No. of follicles counted	Differential counts per 1000 follicles	No. of follicles counted	Differential counts per 1000 follicles
I	1141	464.8	1755	586.6
II	897	365.4	563	188.1
III	230	93.7	244	81.6
IV	34	13.6	106	35.3
V	69	27.9	182	60.8
VI	39	16.1	94	31.4
VII	26	10.6	26	8.7
VIII	18	7.5	21	7.5
Total	2454	1000.0	2991	1000.0

^a Serial sections were made with ovaries from 7 animals showing diestrus at autopsy

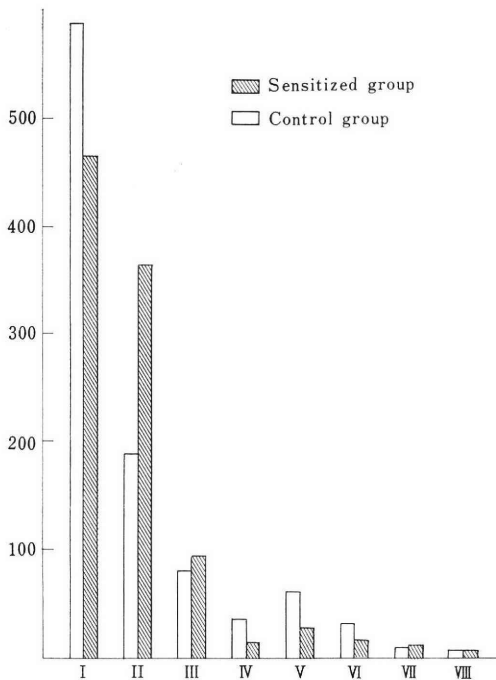


Fig. 2 Effect of immunization with allogeneic ovarian tissues on kinetics of follicle development. The number of follicles in each type is indicated per 1000 follicles counted in ovaries from the two groups of rats.

実験成績

免疫処置の卵胞発育に及ぼす影響 (表 1, 図 2)

卵巣感作群の卵巣については総数2454個の卵胞を, 対照群の卵巣については2991個の卵胞を数え, I ~ VIII型の各型に属する卵胞数を表 1 に示した。また両群の比較を容易にするため, 卵胞数1000個当りの各型の卵胞数を図 2 に示した。

小卵胞群 (I, II, III型) についてみると I + II + III の総数は感作群で1000個当り927.5個, 対照群で856.3個と感作群でやや多いが有意に増加しているとはいえなかった。I型についてみると感作群 464.8 個に対し対照群 586.6個と感作群において減少している。これに対しII, III型とも感作群で増加しており, 殊にII型は感作群で約 2 倍の増数をきたしている。したがって小卵胞群の総数は不変であるが免疫処置によつてII型つまり原始卵胞から一次卵胞への中間型の数が増加しており, III型つまり一次卵胞の数も増加の傾向を示していることが観察された。

中卵胞群 (IV, V, VI型) についてみると感作群では 1000個当り57.9個, 対照群では 127.5 個であつて明らか

に感作群において有意の減少をきたしていた。つまりこれらの発育卵胞群の数は免疫処置によつて減少していた。

高度に発育した卵胞である大卵胞群 (VII, VIII型) については感作群と対照群との間に数の上での差は認められず, 免疫処置はこれらの成熟卵胞の数への直接の影響はうかがえなかった。

病理組織所見

感作群の卵巣では中卵胞群や大卵胞群の卵胞に顆粒膜細胞層の変性像を主とする卵胞の閉鎖像が著明に現われており, 殊に卵胞腔の形成に至つた大卵胞でこの所見が明瞭であつた (図 3)。

細胞反応をみると少数例において間質の脈管周辺部から卵胞の周辺にかけて単核細胞の浸潤が認められたが (図 4), 卵胞内にはこの種の細胞反応は認められなかった (図 5)。また時として黄体内に散在性に単核球や macrophage 様の遊走細胞が認められたが (図 6) 特に

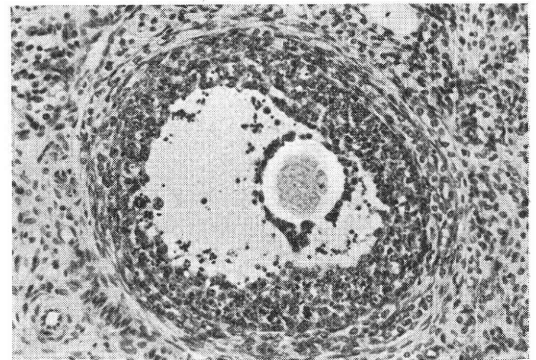


Fig. 3 Atretic changes of a large follicle in the ovary from a sensitized rat. Degeneration of granulosa cells is conspicuous. Haematoxylin and eosin $\times 160$.

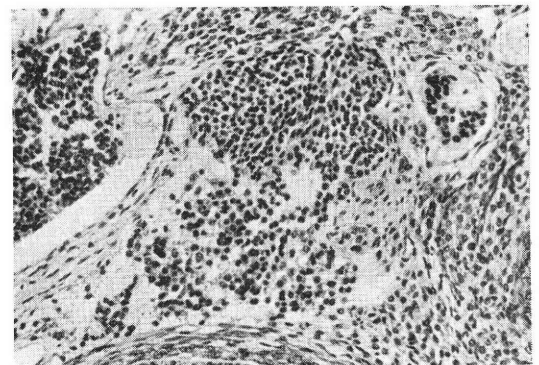


Fig. 4 Mononuclear cell infiltration into the stroma in the ovary from a sensitized rat. The cells migrate out of the lymph vessels. Haematoxylin and eosin $\times 160$.



Fig. 5 Mononuclear cell infiltration around a large follicle in the ovary from a sensitized rat. The cells do not invade into the follicle compartment. Haematoxylin and eosin $\times 25$.

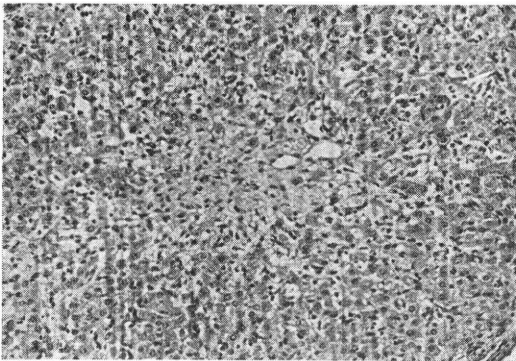


Fig. 6 Mononuclear cells present in a corpus luteum in the ovary from a sensitized rat. A small number of mononuclear cells are scattered in the corpus luteum. Haematoxylin and eosin $\times 160$.

意義を見出し得る程の所見ではなかつた。これらの細胞反応は感作群動物の卵巣のみに認められ、対照群やステロイド対照群の卵巣には認められなかつた。

摘出した他の臓器についても病理的検討を行つたが、肺に軽度の炎症性病変と、脾のヘモジデリン沈着を認めたのみで、これらは感作群や対照群に共通した所見であつた。

考 按

卵胞の発育動態に及ぼす免疫処置の影響をみると次の2点に要約される。すなわち1) II, III型卵胞数の相対的増加と2) IV, V, VI型卵胞数の相対的減少である。小卵胞(I, II, III型)全体の数は感作群と対照群との間で差はないが、同種卵巣による感作処置によつてその相対的な割合に変化が起りII, III型殊にII型の卵胞の占める割合が高くなつてゐる。これは原始卵胞から一次卵胞

への発育が促進された結果か、あるいは中卵胞への発育が抑制された結果かのいずれかである。もし後者ならI, II, III型卵胞の占める割合は対照群と同様であつてもよいが、実験結果は感作群でII, III型卵胞数の増加を示している。

原始卵胞から一次卵胞への発育は形態的にみると卵胞としての初期構造の完成である。Pedersen³⁾が成熟マウス卵胞の発育動態を flash-labelling による autoradiograph で解析した結果、小卵胞は non-growing follicle のプールを形成しており発育を開始していない inert の状態にある卵胞群であることが判明している。この卵胞群は gonadotropin には感受性がなく妊馬血清性ゴナドトロピンを投与しても発育を開始せず (Pfeiffer and Hooker⁴⁾)、抗ゴナドトロピン血清を投与しても閉鎖に陥入らない (Eshkol ら⁵⁾)。現在のところこれら不活性状態にある小卵胞がどのような機序で発育を開始するか全く不明である。卵巣による免疫処置がこれら小卵胞の活性化の前段階で卵胞の初期構造の完成に関与しているという今回の実験成績は gonadotropin とは無関係に小卵胞の発育が免疫学的な機序によつて control されていることを意味する重要な知見と考えられる。

中卵胞(IV, V, VI型)の数が相対的に減少している事実は病理組織的にこれらの卵胞の閉鎖像が著明であつたことから、閉鎖過程の促進によるものと解される。単核球の浸潤が直接卵胞内に及んでいるという所見はつかめなかつたので、この閉鎖過程に免疫学的機序が関与しているか否か、今回の成績からだけでは判断できない。前記 Pedersen³⁾によれば排卵に至る卵胞は前周期でV, VI型の発育段階に達している卵胞であると考えられているが、免疫処置によつて閉鎖像が著明に現われるのはこれらの排卵予備卵胞である。第I報で報告したように持続非発情を主とする性周期の乱れにはこれら排卵予備卵胞の閉鎖に起因するものであらう。

む す び

ヒト無排卵症の発生病理を生殖免疫学的立場から検討するためラットにおいて同種卵巣による免疫処置により作成した実験モデルにおいて、卵胞の発育動態を解析した。その結果、原始卵胞から一次卵胞への発育促進像と発育成熟卵胞における閉鎖過程の亢進がみられ、免疫処置との関連について考按した。

病理組織標本を御検討頂いた愛知癌センター、西塚泰章病理部長並びにニューヨーク市、Lenox Hill Hospital 病理部長 Dr. Sommers に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 森崇英, 鈴木瞭, 北川道夫, 西村敏雄, K. A. Laurence: ラットにおける実験的同種免疫性無排卵症 I. 同種卵巣免疫の発情周期に及ぼす影響, 日不妊誌, 20: 420, 1975.
- 2) Pedersen, T. and Peters, H.: Proposal for a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary, J. Reprod. Fert. 17: 555, 1968.
- 3) Pedersen, T.: Follicle kinetics in the ovary of the cyclic mouse, Acta Endocr. 64: 304, 1970.
- 4) Pfeiffer, C. A. and Hooker, C. W.: Early and late effects of daily treatment with pregnant mare serum upon the ovary of mice of the A strain. Anat. Rec. 84: 311, 1942.
- 5) Eshkol, A., Lunenfeld, B. and Peters, H.: Ovarian development in infant mice. Dependence on gonadotropic hormones. In Gonadotrophins and Ovarian Development pp. 246-258 Ed. by Butt, W. R., Crooke, A. C. and Ryle, M., E. and Ryle, M., E. and S. Livingstone, Edinburgh and London, 1970.

Experimental Alloimmune Ovulatory Disorder in the Rat.

II Kinetic Studies of Follicle Development Induced by Immunization with Allogeneic Ovarian Tissue

Takahide Mori, Akira Suzuki, Mthio Kitagawa and Toshio Nishimura

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

Kenneth A. Laurence

The Population Council, Bio-Medical Division
The Rockefeller University, New York,
N.Y. 10021, U.S.A.

Following our preceding report on experimental

alloimmune ovulatory disorder in the rat, kinetic studies of the effect of immunization with allogeneic ovarian tissue on follicle development and pathological findings are reported in the present communication.

Serial sections of 6 μ thickness were prepared with 7 ovaries each from sensitized and control groups of animals in diestrus phase at the time of autopsy. The stages of follicle development were classified into 8 types basically according to the criteria of Pedersen and Peters, covering from primordial to preovulatory follicle. Number of follicles in each developmental stage were counted among a total of 2454 follicles with the ovaries of the sensitized animals and 2991 follicles with those of the control animals. Kinetics of follicle growth was assessed in terms of the number of follicles in each stage per 1000 follicles counted in the two groups.

In ovaries from the sensitized animals, primordial follicles were reduced in number, whereas primary follicles and intermediate follicles between primordial and primary follicle were increased in number. Medium follicles tended to be decreased in number. Pathologically, atretic changes of medium and large follicles were conspicuous and mononuclear cell infiltration in the stroma was observed in a few instances of ovaries from the sensitized animals.

It was concluded that immunization with allogeneic ovarian tissue may have a growth-promoting effect on primordial follicles to primary follicles with a reverse effect on medium follicles as revealed by the pronounced atretic changes.

冷凍療法による子宮腔部びらん治療後の妊娠

Conceptions after Cryocauterization of the Broad Eroded Cervix

九州大学医学部産婦人科学教室（主任：滝一郎教授）

中村正彦 柏村正道 倉野彰比古

Masahiko NAKAMURA Masamichi KASHIMURA Akihiko KURANO

永田行博 楠田雅彦

Yukihiro NAGATA and Masahiko KUSUDA

Department of Obstetrics and Gynecology

Kyushu University School of Medicine

(Director: Prof. Ichiro Taki)

明確な不妊の原因が認められない婦人で、広範囲な子宮腔部びらんを有する22から37歳までの27例を対象とし、凍結療法による子宮腔部びらの治療を行った。その結果、治療直後から1年4カ月までの間に10例11周期の妊娠の成立をみた。凍結療法の前後に Huhner test を施行した5例について成績を比較したが、凍結療法後に改善あるいは悪化といった一定の傾向は認められなかった。凍結療法後に頸管粘液量が減少する例が多く、特に治療前にきわめて多かった例ではその減少が著明であった。凍結療法後に外子宮口の狭窄をきたした例はなかった。以上の結果から、広範囲な子宮腔部びらんを有する不妊婦人に対して、凍結療法は試みる価値のある治療方法と考える。

はじめに

不妊症治療に際して、常用される諸検査では異常が認められない不妊夫婦の取扱いには、われわれ臨床家はしばしば悩まされる。しかも外来を訪れる不妊婦人の中で、こういう患者の占める割合は大きく、これら unexplained infertility に対する系統的な治療法の確立が切望されている。一方、子宮腔部びらは、不妊婦人に限らず、日常しばしば見られ、しかも Huhner test でみても、びらんがあるために陰性の判定結果を招くという症例がほとんどないため、積極的治療は行われていないのが現状である。

われわれは最近、明確な原因が見当たらない長期不妊で広範囲な子宮腔部びらんを有する患者に対して冷凍療法によるびらの治療を試み、比較的短期間の間に10例の妊娠成立をみた。これらの例について、妊娠成立までに行った諸検査、治療を検討し、頸管因子について若干の考察を加えたので報告する。

治療対象並びに方法

九州大学医学部付属病院産婦人科外来を訪れた不妊婦人27名を対象とした(表1)。年齢は22~37歳で、原発不妊21例、続発不妊6例、不妊期間は2年から5年までのものが多いが、10年間不妊の1例もある。これらの不妊婦人の中、大半は当科不妊外来に通院中に種々の検査が施行されており、基礎体温表で見る限りほとんどの例が排卵が順調にあり、排卵障害を認める例でもその程度は軽く、全例が Clomid により排卵が誘発される程度のものであった。HSG 所見は双角子宮で Strassmann 氏手術を受けた1例を除き正常で、卵管の通過性は2例に狭窄を認めたが全例に保たれていた。Huhner test は全例に施行されてはいないが、施行した例はほとんど異常なく、黄体後期に行った子宮内膜組織診も、全て正常分泌期内膜像を呈し特に異常はなかった。精液検査も全例には行われていないが、1、2の例外を除けば異常なものほとんどであった。すなわち、これらの例は卵

Tab. 1 Subjects and clinical findings

Case(Age)	Infertility period	BBT(Ovulation)	HSG	Endomet. biopsy	Husband's sperm	Follow up
(27)	3y. 6m. (primary)	regular	normal	secretory	47×10 ⁶ , 85%	1y. 7m.
(31)	(primary)					
(30)	2y. 6m. (primary)	regular	normal	secretory	356×10 ⁶ , 87%	7m.
(27)	3y. 10m. (primary)	regular	normal	secretory		9m. pregnant
(23)	2y. 9m. (primary)	oligomenorrhea	normal	secretory	212×10 ⁶ , 93%	pregnant→abortion 9m. pregnant
(34)	5y. 4m. (second.)	regular	normal	secretory	34×10 ⁶ , 70%	2y. 1m.
(28)	3y. 9m. (primary)	sec. amenorrhea	normal	secretory	132×10 ⁶ , 84%	9m. pregnant
(35)	10y. (second.)					2m. pregnant
(32)	5y. (second.)					1y. 2m. pregnant
(29)	5y. 2m. (primary)	regular			52×10 ⁶ , 30% 76×10 ⁶ , 61%	1y. 6m.
(28)	(second.)	regular	uterus bicornis			1m. pregnant
(27)	3y. 9m. (primary)	regular	stenosis			1y. 5m.
(26)	2y. 5m. (primary)	oligomenorrhea	normal	secretory		1y. 4m. pregnant
(25)	1y. 8m. (primary)	oligomenorrhea	normal			10m. pregnant
(26)	(primary)					1y. 1m.
(30)	5y. (primary)					4m. pregnant
(28)	2y. 9m. (second.)	regular		secretory		
(37)	(second.)					
(28)	5y. 10m. (primary)	regular	normal	secretory		
(28)	2y. (primary)	oligomenorrhea	normal			9m.
(26)	2y. 4m. (primary)	regular		secretory		2m.
(33)	8y. 3m. (primary)	regular	stenosis			3m.
(29)	10m. (primary)	regular	normal			
(30)	3y. 4m. (primary)	regular			88×10 ⁶ , 60%	4m.
(22)	2y. 7m. (primary)	regular	normal	secretory	68×10 ⁶ , 70%	4m.
(26)	4y. (primary)	sec. amenorrhea	normal			5m. pregnant
(23)	1y. 6m. (primary)	regular	normal		46×10 ⁶ , 37% 50×10 ⁶ , 12%	5m.

* Pregnant case

(1974.11.)

巢因子, 男性因子に問題がある例はごく一部にあるが, ほとんどが広義に言つていわゆる説明のつかない機能性不妊患者に相当すると思われる。ただし, これらの例はいずれも広範囲の子宮腔部びらんを有し, 慢性頸管炎を合併した患者ばかりであり, その意味では機能性不妊症と断定するには問題があるかも知れない。

これらの患者に対して, 次のような装置を用いて凍結療法を行った。装置は凍結グローブ, フートスイッチ, コントロールボックス, ポンプ等より成り, 冷媒として笑気ガスを利用して, 最低温度は-70°C である。大部分の例は2分間の1回凍結を行い, びらん面の広さによつては間隔をおいて2回, 3回と凍結を追加した例もある。

成 績

(1) 妊娠の成立

27例中, 10例, 11周期の妊娠成立を認めた。27例の中

には follow up し得なかつたもの5例, follow up の期間が3カ月に満たないもの1例が含まれており, これらの例を除けば, 21例中10例すなわち47.6%の妊娠率となる。妊娠成立までの期間は最初の凍結療法後, 直後(治療周期)から10カ月までで, 平均7.2カ月であつた。10例の中, 原発不妊7例, 続発不妊3例で, 不妊期間は1年8カ月から10年までで, 平均4年3カ月であつた。

(2) Huhner test の変化

凍結療法の前後に Huhner test を施行した例は表2に示す如く5例である。表には凍結前後の Huhner test の際の強拡大顕微鏡下で, 頸管粘液中に観察し得た運動精子数と, 配偶者の精液検査の結果(精子数, 運動率)を示した。検査日の排卵日に対する適正な timing の相違あるいは配偶者の条件の相違などから, 各々1~2回の検査だけで比較することは無理であるが, このデータだけでは T.I. 例のように改善したと思われるものや, M.M. 例のようにむしろ悪くなったかと思われる例

Tab. 2 Huhner test before and after cryo-cauterization

Case (Age)	Motile sperm per H.P.F	Motile sperm per H.P.F. after cryo-cauterization	Sperm count
(27)	20~25	20~25	47×10 ⁶ , 85%
(30)	1~2	2~3	356×10 ⁶ , 68%
	7~10	0~1	
(23)	2~3	2~3	212×10 ⁶ , 93%
	2~3	2~3	
(34)	5~15	2	34×10 ⁶ , 70%
	0		
	0~1		
	0~5		
	10		
(28)	5~10	100	203×10 ⁶ ,
	5~10		

*Pregnant Case

もあるが、全体として一定の傾向は認められない。

(3) 頸管粘液量の変化

凍結療法の前後の頸管粘液の状態を表3に示した。頸管粘液量はほとんどの例で減少しており、わずかに1例だけ凍結療法後に増量したものがあつた。減少の程度は

Tab. 3 Cervical mucus before and after cryo-cauterization

Case (Age)	Before treatment		After treatment	
	Volume	Spinnbarkeit	Volume	Spinnbarkeit
(27)	0.25ml	15cm	0.2 ml	15cm
(30)	0.08ml	8cm	0.04ml	
(27)			0.2 ml	5cm
(23)	0.4 ml		0.1 ml	10cm
(34)	0.7 ml	30cm	0.5 ml	30cm
(28)	0.6 ml	25cm	0.4 ml	30cm
(25)			0.2 ml	10cm
(28)	0.8 ml	25cm	0.4 ml	15cm
(22)	0.1 ml	15cm	0.2 ml	17cm
(30)			0.05ml	5cm

*Pregnant Case

凍結療法前にきわめて量の多かった例ほど著明で、 $1/2 \sim 2/3$ 程度に減少した例が多かった。Spinnbarkeit は凍結前後で著明な差はなかった。

(4) 外子宮口の狭窄

外子宮口狭窄の定義はあいまいであるが、臨床的に生理痛をきたしたり、子宮溜血腫をきたしたようなものではなく、肉眼的に狭窄を認めたものも1例もなかった。

考 按

女性不妊症の診療の中、排卵障害の診断治療における近年の進歩は目覚ましく、排卵を誘発したり、排卵を誘

発できる見込みがないと判定することは、比較的容易となつた。今やいかにして排卵を誘発するかというよりも、誘発した排卵をいかにして妊娠に結びつけるかがむしろ大きな問題である。また外来を訪れる不妊患者の過半数は、排卵、卵管、子宮内膜、配偶者の精液等に何ら異常を認めない、いわゆる機能性不妊患者であることを考え合わせれば、これらの患者の系統的な治療方針の確立が切に望まれる。

頸管因子の障害による不妊は、全不妊夫婦の10~25%を占める¹⁾と言われるが、検査法が絶対的なものでなく、この数字は今後の検査法の進歩によりさらに増えるのではないと思われる。一般に頸管因子の検査として、Huhner test あるいは Miller-Kurzrok test がしばしば行われているが、これらのテストと精液検査について、われわれの施設で調べた成績を表4に示した。これをみても Huhner test が良くて妊娠したものが30%であるのに対して Huhner test 不良でも12%妊娠し

Tab. 4 Relations between Huhner test and other examinations

	Postcoital test (Huhner test)	
	good	poor
No. of cases	247	192
No. of pregnancy	74	23
Pregnancy rate	30%	12%
Seminal Examination		
Normal	68.2%	30.8%
Oligozoospermia	31.8%	59.0%
Azoospermia		10.2%
Miller-Kurzrok test		
good	21.2%	24.2%
poor	12.1%	42.5%

ており、さらに Huhner test 陽性者の31.8%は夫の精液検査で $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の精子減少症であり、また Huhner test と Miller-Kurzrok test の結果が一致しなかった例が約36% (12.1%+24.2%) の高率にあり、頸管因子の複雑性がうかがわれる。従つてどの検査結果をもつて頸管因子障害例と判定するかは大きな問題である。

小川ら²⁾ はいわゆる原因不明の不妊患者について、頸管粘液、Huhner test、精子不動化試験、Miller-Kurzrok test を行ない、これらの患者の中に、頸管粘液が不良なものが多く、さらにそのほとんどが Huhner test 陰性であつたと報告している。頸管因子の障害による不妊夫婦は意外と多く、絶対的な検査法がないことより、原因不明のいわゆる機能性不妊として看過されていることが多いのではないかと思われる。

われわれが今回対象とした27例を不妊因子の面から検討してみると、精液検査で精子減少症 ($34 \times 10^6/\text{ml}$) であった M.H. 例と、精子の運動率が不良 (37%, 12%) であった K.A. 例を除けば、他の25例は多少の問題はあつても、それ程妊娠し難いという例には相当しない。こういう例の取扱いにわれわれ臨床家は常に悩まされるわけで、頸管粘液検査や、Huhner test で異常がない場合でも、何回も同じような検査を繰返すか、卵管因子を疑って通水を試みたり、黄体機能不全を想定してホルモン療法をしたり、適応があると思わなくても AIH を試みたりする試行錯誤的な色彩が濃いのが現状である。

このような例の中、特に子宮腔部びらんが高度なものに対して、びらんの治療が頸管因子に何らかの好影響を及ぼすであろうと考えて、凍結治療を試みた。臨床的な効果の判定は、不妊症の治療効果の判定の持つ困難性、つまり自然妊娠もありうるため、本当に本治療が妊娠に直結したかどうかの判定ができないことからきわめて困難である。しかし、2～5年の不妊患者の約48%に治療後比較的早期に妊娠の成立をみたり、10年もの不妊期間がありながら凍結後2カ月目に妊娠する例などから考えて、単なる偶然とは考え難い。

不妊症と子宮腔部びらんの関係は、古くから多くの論議があり、腔部の焼灼についても賛否両論ある。古くは頸管狭窄、最近では頸管腺破壊により頸管粘液を減少させるという理由から、腔部の焼灼を不妊症の治療では禁忌としている人もあるが、Keyser³⁾は異常のない不妊夫婦に coital advice と子宮腔部の電気焼灼で早期に妊娠させ得たと報告している。われわれの今回の結果で、頸管粘液量が減少する傾向は確かに認められるようであるが、いわゆる“dry cervix”という状態までに至つた例はなく、頸管の狭窄は1例も認められなかった。従つて原因不明の不妊婦人で子宮腔部びらんの広範囲なものには、冷凍療法は試みて良い方法と考える。凍結療法の Huhner test に及ぼす影響を論じるには、今回凍結前後に Huhner test を行つた例が余りに少ないため詳しい考察はできないが、今回の結果だけからは一定の傾向はないと言わざるを得ない。ただ Giner⁴⁾らが指摘するように Huhner test の意義も疑問視されてきており、Moran⁵⁾は従来の Huhner test と fractional post-coital test の結果を比較し、従来 Huhner test で正常と判定した例の中で、fractional post-coital test で異常がみつき、治療によつて妊娠させ得た例を報告している。今回のように、個々の例で経過を追いたいような場合にはなおさら、もつと適確に頸管因子を反映する検査法の開発が望まれる。

ま と め

明確な不妊の原因が認められない婦人で、広範囲な子宮腔部びらんを有する22から37歳までの27例を対象とし、凍結療法による腔部びらんの治療を行った。

その結果、治療直後から1年4カ月までの間に(平均7.2カ月)10例、11周期の妊娠の成立をみた。これは経過追跡観察の不十分な6例を除くと対象21例の約48%に相当する。

凍結療法の前後に Huhner test を施行した5例について成績を比較したが、凍結療法後に改善あるいは悪化といった一定の傾向は認められなかった。

凍結療法後に頸管粘液量が減少する例が多く、特に治療前にきわめて多かつた例でその減少が著明であつた。

凍結療法後の外子宮口の狭窄は認められなかった。

以上の結果から凍結療法は前述のような不妊婦人には試みる価値のある治療方法と考えられる。

頸管因子の障害による不妊婦人は、従来の検査で見つからなかつたいわゆる機能性不妊婦人の中にもかなり存在すると考えられる。頸管因子をより適確に反映する検査法の開発が望まれる。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を頂いた滝一郎教授に謝意を表します。なお本論文は第19回日本不妊学会九州支部総会(第74回九州医師会医学会第9分科会)において発表した。

文 献

- 1) Israel, S. L.: Menstrual disorders and sterility. 5th ed. p. 427, Hoeber Medical Division, New York, 1967.
- 2) 小川誠, 佐治文隆, 若尾豊一, 根来孝夫, 都竹理, 蛸名勝忠: 日不妊会誌, 19: 28, 1974.
- 3) Keyser, H. H.: Fertil. and Steril. 21: 377, 1970.
- 4) Giner, J. Merino, G., Luna, J. and Aznar, R.: Fertil. and Steril, 25: 145, 1974.
- 5) Moran, J., Davajan, V. and Nakamura, R.: Int. J. of Fertil., 19: 93, 1974.

Conceptions after Cryocauterization of the Broad Eroded Cervix

**Masahiko Nakamura, Masamichi Kashimura
Akihiko Kurano, Yukihiro Nagata
and Masahiko Kusuda**

Department of Obstetrics and Gynecology
Kyushu University School of Medicine
(Director: Prof. Ichiro Taki)

Twenty-seven infertile women, aged from 22 to 37, were subjected to cervical cryocauterization. All of them were suffered from broad cervical erosion, but any specific causes of infertility were not detected in these cases by the routine examinations, such as basal body temperature (BBT), hysterosalpingography (HSG), postcoital test (Huhner test), endometrial biopsy, husband's seminal examination etc.

They were treated with a Cryomedi cryosurgi-

cal unit utilizing nitrous oxide as the refrigerant. A probe temperature of -70°C . was used for freezing. The probe was applied to the cervix with mild to moderate pressure for 120 seconds. Depending on the extent of the area involved, cryocauterization was repeated in some cases.

At 9 weeks after, cervixes were almost entirely healed. In many cases with abundant cervical mucus, it was decreased obviously after treatment. However, there was not so-called dry cervix, nor cervical stenosis in all cases. In five cases investigated, there were no definite tendency on postcoital test before and after cryocauterization.

Finally, ten women of twenty-seven (total 11 cases) conceived within 16 months after the treatment.

From these results, it can be concluded that the cryocauterization is worth to try for unexplained subfertile women with broad cervical erosion.

不妊婦人の血中高 LH 持続群について

Sterile Women with Persistently High LH Levels in the Blood

金沢大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 西田悦郎教授)

福井県立病院産婦人科 (院長: 小坂政一博士)

飯 田 和 質 橋 本 茂

Kazutada IIDA

Shigeru HASHIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Kanazawa

School of Medicine, Kanazawa (Director: Prof. Etsuro Nishida)

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukui Prefectural Hospital,

Fukui, (Director: Masakazu Kosaka)

- 1) 1973年10月より1年間における外来不妊患者の血中 LH, FSH を測定し, LH, FSH の正常, 高値, 低値より7型に分類して, 従来の臨床分類との関係をみた.
- 2) III型に分類した血中 FSH 正常で高 LH 持続群は159例の21例 (13.2%) にみられた.
- 3) 高 LH 持続群の LH-RF-test では, 1例を除く他の8例は High well response であった.
- 4) 血中 Estrogen 分画では, E₁ および E₂ は増加傾向にあり, E₃ は減少傾向にあった.
- 5) Progesterone は著変はなかった.
- 6) Testosterone は増加傾向にあり, 9例中の2例は100ng/dl をこえていた.
- 7) 9例の開腹所見と卵巢楔状切除手術による組織所見で, 9例中の8例に PCO を認めたが, 1例は両側癒着性卵巢で Cyst formation を認めなかった.
- 8) 術後半年の成績では8例中の6例に自然排卵があり, そのうち3例が妊娠に成功した.

緒 言

不妊症の治療において排卵障害の占める頻度は高く, その原因究明と治療には苦慮する事が多かった. 近年になつて Clomiphene, HMG, LH-RH 等の新薬の開発と, RIA 法による各種の血中ホルモンの微量測定が可能となつて急速に内分泌障害の診断と治療面に大きな進歩がみられた. LH 分泌異常に関しては, 五十嵐¹⁾が尿中 LH, FSH の測定から次の様に分類し報告している.

1) 高LH 症候群 (hyper-LH syndrome) または不応卵巢症候群 (LH resistant ovary syndrome), 2) 低 LH 症候群, 3) trigger LH 欠如症, 4) 黄体機能不全症. われわれは, すでに不妊患者における血中 LH, FSH の推移を報告²⁾したが, 今回, 約1年間における不妊患者の卵胞期における血中 LHFSH 値から7分類し, そのうち FSH が正常で, 高 LH 値持続群に

ついて, 各種の検査を行つたので報告する.

検査方法および対象

血中 LH および FSH の測定は, 第一ラジオアイソトープ研究所の RIA-Kit を用い, ウェル型シンチレーションカウンターを用いて2抗体法で測定した³⁾. LH-RH test は LH-RH 100 μ g 静注法で, 投与前, 投与後15分, 30分, 60分, 120分と血中濃度を RIA 法で測定した. 血中 Estrogen の各分画, 血中 Progesterone および血中 Testosterone は, 北里バイオケミカルラボラトリーズに依頼して測定した. 第1度および第2度無月経の分類は, Proluton 30mg 筋注による消褪出血の有無により第1度無月経を, Estrogen-Depot 10mg 筋注後10日目に Estrogen Depot と Progesterone Depot の混注を行い消褪出血の有無により決定した. 被検対象は1973年より1カ年間に当科外来に通院中の不妊患者

159名で、そのうち、血中 LH 高値持続例は21例であった。

検査成績

A. 不妊婦人の卵胞期における血中 LH-FSH による分類

外来不妊患者159例の卵胞期における血中 LH, FSH を測定し、7 分類して表 1 および図 1 に示した。1. LH 高値, FSH 高値群は 5 例 3.1% にみられ、第 2 度無月経 2 例, 原発性無月経 2 例および第 1 度無月経 1 例を認めた。2. LH 正常, FSH 高値群は 6 例 3.8% で、第 1 度無月経 2 例, 無排卵周期 1 例, 黄体機能不全 1 例およ

び正常排卵周期 2 例であった。3. LH 高値, FSH 正常群は 21 例 13.2% にみられ、図 1 の◎印で示した。臨床診断は第 1 度無月経 14 例, 無排卵周期 4 例, 第 2 度無月経 1 例および正常排卵周期 2 例であった。4. LH 低値, FSH 低値群は 5 例で、原発性無月経 3 例, 第 2 度無月経 1 例および無排卵周期 1 例の計 3.1% に認められた。5. LH 正常, FSH 低値群では 21 例 13.2% で、黄体機能不全 7 例, 第 1 度無月経 6 例, 無排卵周期 4 例, 第 2 度無月経 1 例および正常排卵周期 3 例であった。6. LH 低値, FSH 正常群は 4 例 2.5% にみられ、第 1 度無月経 2 例および第 2 度無月経 2 例であった。7. LH 正常, FSH 正常群は 61.0% にみられ、第 1 度無月経 15 例, 黄

表 1 不妊婦人の血中 LH 及び FSH 値(卵胞期)による分類 (159例)

型	名 称	血中 FSH	血中 LH	例 数	従来の分類との関係
I	高 FSH-LH 群	↑	↑	5	第 1 度無月経 1 続発性第 2 度無月経 2 原発性無月経 2
II	高 FSH 群	↑	n	6	正常排卵周期 2 黄体不全周期 1 無排卵周期 1 第 1 度無月経 2
III	高 LH 群	n	↑	21	正常排卵周期 2 無排卵周期 4 第 1 度無月経 14 第 2 度無月経 1
IV	低 FSH-LH 群	↓	↓	5	無排卵周期 1 続発性第 2 度無月経 1 原発性無月経 3 (腔欠損 1, その他 2)
V	低 FSH 群	↓	n	21	正常排卵周期 3 黄体機能不全 7 無排卵周期 4 第 1 度無月経 6 第 2 度無月経 1
VI	低 LH 群	n	↓	4	第 1 度無月経 2 第 2 度無月経 2
VII	正 常 群	n	n	79	正常排卵周期 42 黄体機能不全 21 無排卵周期 11 稀発月経 3 第 1 度無月経 15 第 2 度無月経 5

FSH 高値持続: 20mIU/ml 以上
FSH 低値持続: 5mIU/ml 未満

LH 高値持続: 25mIU/ml 以上
LH 低値持続: 5mIU/ml 未満

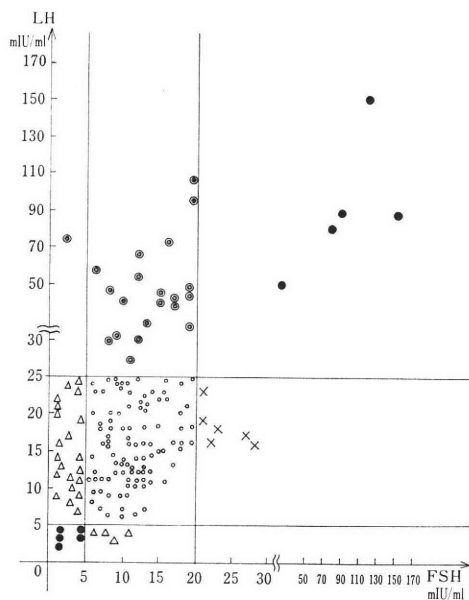


図 1 不妊婦人の血中 LH 値および FSH 値 (卵胞期) による分類 (159例)

体機能不全21例, 無排卵周期11例, 第2度無月経5例, 稀発月経3例および正常排卵周期42例の97例であった。

B. 女性不妊の血中高 LH 持続群の各種ホルモン値

LH 高値持続の21例の臨床診断と血中 LH 値および FSH 値を表2および表3に示した。また, 卵胞期における LH-RH test, 血中 Estrogen の各分画 (E_1 , E_2 , E_3), 血中 Progesterone, 血中 Testosterone の各値および周期中の最高の Cervical mucus (CM) 量は表2に示すごとくであった。

1. 高 LH 持続群の卵胞期における血中 LH および血中 FSH と CM 量

血中 LH は $30 \sim 108$ mIU/ml の範囲にあり, 血中 FSH は $2 \sim 20$ mIU/ml の範囲にあるもので, 第1度無月経と無排卵周期症が大半を占めているが, 21例中に正常排卵周期が2例に認められた。

9例の CM 量では, 50 mm^3 2例, 150 mm^3 1例, 他は 200 mm^3 以上であった。

2. 高 LH 持続群の卵胞期における LH-RH 反応

LH 高値例の9例に LH-RH test を卵胞期に行い下垂体機能検査を行った。その成績は図2に示すごとくであった。血中 LH の反応の最大値は, LH-RH 投与後30分に認められ, 頂値は $38 \sim 405$ mIU/ml であった。また, 各1例づつ, 弱反応と過剰反応を示したが, 大半は2.7倍から7.6倍の High well response であった。血中 FSH の反応の最大値は, 30分後に頂値が認められた例が3例あったが, 他の6例は LH-RH 投与60分後に

頂値があり, LH に比較して遅れて頂値が認められる傾向を示した。頂値は $12.0 \sim 25.5$ mIU/ml で前値との増加率は $1.3 \sim 3.1$ 倍であった。

3. 高 LH 持続群の卵胞期における血中ホルモン値

LH 高値例の卵胞期における血中 Estrogen の各分画, 血中 Progesterone, 血中 Testosterone 値は図3に示すごとくであった。 E_1 は $52.4 \sim 114$ pg/ml で増加傾向を示し, E_2 は2例は 42.1 と 46.0 pg/ml で増加傾向を示した。また, E_3 は2例は 24.6 pg/ml と 21.1 pg/ml の正常範囲であったが, 他の7例は $20.9 \sim 14.2$ pg/ml と減少傾向を示した。血中 Progesterone は1例に高値, 1例に低値のものがみられたが, 他は正常範囲で著変は認められなかった。血中 Testosterone は1例のみ正常範囲であったが, 4例に増加傾向を示し, 2例は 100 ng/dl 以上の高値を示したものが認められた。

C. 高 LH 持続群の開腹所見および卵巣組織所見

1. 高 LH 持続群の腹腔鏡所見

LH 高値例で clomiphene に効果のない症例に Laparoscopy を行い異常所見を発見したものは開腹し卵巣楔状切除術を行った。開腹手術の行った9例の卵巣所見は表4に示すごとくであった。9例中の8例は, 両側卵巣は多嚢胞卵巣 (PCO) を呈し, 平面平滑で鳩卵大から手拳大を呈していた。この8例中の6例は皮下に cyst を透視することができたが, 2例は被膜の肥厚が強く cyst の透視が不可能の所見であった。正常排卵周期の1例は癒着性卵巣で, 右卵巣は灰白色を呈し, 表面平滑で細小血管像が一部にあり cyst formation は認められなかった。また, 左卵巣も癒着し卵巣表面の一部に細小血管像がみられたが, 組織検査で白体も認められ排卵していると思われた。

2. 高 LH 持続群の卵巣組織所見

両側卵巣の楔状切除を行った組織診断の結果は表4に示すごとくであった。9例中の8例は bilateral polycystic ovary で被膜の肥厚も著明に認められ, 黄体は認められなかった。その1例の卵巣組織を写真1に示した。

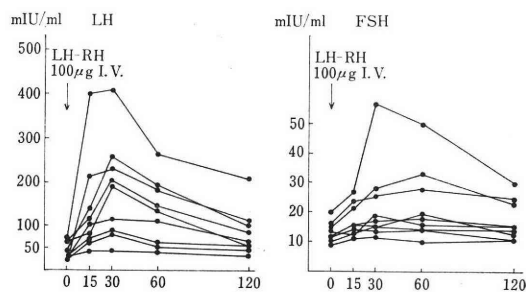


図 2 LH 高値例の LH-RH test

表 2 女性不妊の LH 高値例

No.	氏名	年齢	診 新 名	卵 胞 期 LH, FSH		LH-RH Test			血 中					CM (mm ²) 最高値
				mIU/ml	mIU/ml	分後	LH	FSH	E ₁ Pg/ml	E ₂ Pg/ml	E ₃ Pg/ml	Prog Pg/ml	Test. ng/dl	
1		23	第1度無月経	38	13	0	30	12	52.4	55.5	17.8	647.2	107	200
						65	72	15						
				30	12	30	81	17						
2		23	第1度無月経	52	5	0	73	16	114.1	97.5	14.2	582	62	250
						15	400	24						
				65	10	30	405	25.5						
3		24	第1度無月経	37	9	0	30	9	83.3	95.2	21.1		44	300
						15	102	11						
				41	8	30	119	12						
4		22	第1度無月経	48	19	0	30	13.5	57.8	46.0	14.8	938	68	150
						15	62	12.5						
				30	13.5	30	75	15						
5		29	第1度無月経	104	20	0	63	20	58.5	42.1	20.9	506.2	77	250
						15	74	27						
				108	20	30	181	62						
6		26	正常排卵周期	46	11	0	60	12	55.5	93.5	24.6	566.3	56	50
						15	118	15						
				46	8	30	200	15						
7		27	第2度無月経	40	15	0	40	15	77.2	56.5		352.1		50
						15	138	21.5						
				41	14	30	252	28						
8		22	無排卵周期	66	12	0	30	12.5	72.8	65.3	13.8	291.8	117	250
						15	35	14.5						
				43	20	30	38	14.5						
9		27	第1度無月経	46	15	0	31	10	55.0	116	19.5	450	66	200
						15	217	12						
				44	16	30	228	18						
						60	182	16						
						120	108	15						

正常排卵周期の両側癒着性卵巣の例は Cyst formation は認められず、全体に hypervascular ovary の所見で fibrotic な間質が認められ、その組織所見は写真 2 および 3 に示すごとくであつた。なお、左卵巣には白体が認められた。

考察および結語

Gonadotropin の分泌型による分類は五十嵐ら⁹⁾ が尿中 LH, FSH の測定より無月経患者について 1 型より 7 型に分類して報告している。

われわれは正常排卵周期も含めての外來不妊患者の血中 LH, FSH による分類を行つたが、従来の臨床分類との関係では、五十嵐の報告と多少相違がみられる。1

型および 2 型では、五十嵐は、第 1 度無月経、第 2 度無月経および持続無排卵をあげているが、われわれ成績でも第 1 度無月経、第 2 度無月経、無排卵周期が大半を占めていた。しかし、黄体機能不全 1 例と正常排卵周期 2 例も認められた。Ⅲ型の高 LH 持続群では、五十嵐の第 1、2 度型無月経および持続無排卵は同傾向であつたが、他に 2 例の正常排卵周期が認められた。Ⅳ型も、ほぼ同傾向であつたが、Ⅴ型では、五十嵐は第 2 度無月経のみをあげているが、われわれの成績では、第 1 度無月経、無排卵周期、黄体機能不全の例も認められた。Ⅵ型ではわれわれの場合第 2 度無月経にも認められ、血中 LH 正常、FSH 正常群をわれわれはⅦ型として報告したが、正常排卵周期、黄体機能不全、無排卵周期、第

表 3 女性不妊の LH 高値例

No.	氏名	年齢	診 断 名	卵 胞 期	
				LH mIU/ml	FSH mIU/ml
10		23	無 排 卵 周 期	96	20
11		24	無 排 卵 周 期	57	6
12		26	第 1 度 無 月 経	42	17
13		25	第 1 度 無 月 経	74	2
14		37	第 1 度 無 月 経	30	8
15		25	第 1 度 無 月 経	37	18.5
16		25	第 1 度 無 月 経	44	19.5
17		29	第 1 度 無 月 経	39	13
18		19	第 1 度 無 月 経	32	9
19		28	第 1 度 無 月 経	27	10.5
20		30	正 常 排 卵 周 期	41	17
21		26	無 排 卵 周 期	53.5	11.5

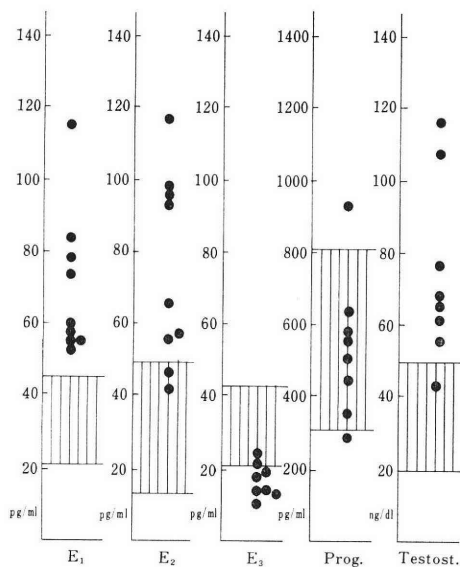


図 3 LH 高値例の血中ホルモン値 (卵胞期)

1, 2 度無月経の各型がみられた。Kupperman 方式と卵胞期における血中 LH-FSH の測定によって、下垂体、卵巢、子宮系における異常を推定できるが、さらに、LH-RH test により詳細な異常の分類が行われている。LH-RH test についての報告は多いが、水口⁴⁾は LH-RH 100 μ g 筋注による分類で、間脳性無月経は low well response, 下垂体性無月経は low poor response, 卵巢性無月経は high well response と分類している。われわれの高 LH 持続群における LH-RH test では 1 例に response の弱い例を認めたが、他は、high well response であった。血中の Estrogen については、E₁ および E₂ はむしろ増加傾向にあったが E₃ が減少傾向

にあつた点が注目され、Testosterone も増加傾向を示したが 100ng/dl 以上を呈したものは 2 例のみであった。PCO における血中 Androgen については Lloyd & Kobayashi⁹⁾は欧米では平均 116ng/dl に対し、本邦の報告では倉智⁶⁾は 58 $\pm$ 35ng/dl であったとし、Hyperandrogenism は日本人の場合は軽度であると報告している。視床下部からの LH-RH か下垂体前葉に運ばれ LH 生成が刺激されるが、LH-RH や LH 分泌も卵巢から分泌される Steroid feed back の control をうけている。宮崎⁷⁾は、PCO の場合に Androgen を Estrogen に転換する aromatizing enzyme の障害について、欧米型では、Estrogen の低値と Androgen の高値が報告されているが、本邦婦人の場合には、Androgen の上昇は軽度であり、HMG の投与後により DHA が高値を示す症例はみられなく、Estrogen は正常群に比較して著しい増量反応がみられたと報告し、日本人の PCO では、aromatization の決定的障害は存在しないのではないかと述べている。血中 LH 高値と PCO の関係では、Yen⁸⁾は PCO では血中 LH は高値を示し、FSH は正常かむしろ低値を示すとし、倉智⁹⁾は Clomiphene 無効例で Premarin test して排卵のないものは PCO であると述べている。また、前田¹⁰⁾は PCO では尿中 LH は高値を示す症例より低値を呈した症例が多かったと報告している。PCO の成因は、先天異常説、副腎の Steroid 代謝異常説、卵巢の Aromatizing Enzyme の異常説と Goldzieher¹¹⁾のいわゆる GRF の上位中枢である周期中枢を考え、この周期中枢の障害が GRF の律動的分泌を失わせて、Gonadatropin の持続的分泌をきたし、この刺激で卵巢が嚢胞化するという説がある。われわれは以前に¹²⁾、Stein-Lebenthal Syndrome の卵巢楔状切除例を報告しているが、今回の 9 例の開腹所見で 8 例が PCO の所見であつたことは、高 LH 持続群に PCO が多いことを示しているが、1 例に Cyst formation を認めない癒着性卵巢で、正常排卵周期の場合に高 LH 持続例がみられた。このことは、LH 高値持続は間脳性のみの原因によるものか、一部には卵巢性原因で起る場合もあるのか興味ある問題で、今後も症例を重ねてみたいと思つている。また、卵巢楔状切除後の半年を経た 8 例の成績では、2 例は自然排卵は認められなかつたが、6 例に自然排卵を認め、そのうち 3 例が妊娠に成功し妊娠を継続している。

終りに、御指導を頂きました西田悦郎教授に深謝致します。

本論文の要旨は、1974年10月11日第19回日本不妊学会総会で発表した。

表 4 LH 高値例の卵巣所見

No.	氏名	年齢	臨床診断	開 腹 所 見	組 織 診 断
1		23	第 1 度 無月経	両側, 多嚢胞卵巣 鶏卵大, 表面灰白色滑平 皮下に多数の Cysts を透視す	Bilateral polycystic ovary 皮質の線維性肥厚 右卵巣: 黄体(-) 白体(-), 左卵巣: 白体(+)
2		23	第 1 度 無月経	鳩卵大卵巣 皮下に Cysts を透視する	Bilateral old corpus luteum cysts 両側共嚢胞状変化は白体に起っており, 排卵 後形成の白体も認める
3		24	第 1 度 無月経	両側, 多嚢胞卵巣 鶏卵大, 表面灰白色滑平 皮下に多数の Cysts, hyper-vascular である	Bilateral polycystic ovary 被膜肥厚中等度 黄体(-) 白体(-)
4		22	第 1 度 無月経	両側多嚢胞卵巣 鶏卵大, 表面灰白色滑平 皮下に多数の Cysts あり	Bilateral polycystic ovary 皮質線維化している 黄体(-) 白体(-)
5		29	第 1 度 無月経	両側多嚢胞卵巣 鶏卵大, 表面灰白色滑平 皮質は肥厚す	Bilateral polycystic ovary 皮質は線維性肥厚 黄体(-) 白体(-)
6		26	正常排 卵周期	右癒着性卵巣で表面滑平 灰白色, 細小血管あり 左癒着性卵巣	Cyst formation は認めない 全体に hypervascular ovary 表層部では fibritic な間質 白体(+)
7		28	第 2 度 無月経	両側多嚢胞卵巣 皮質の線維性肥厚	Bilateral polycystic ovary 被膜肥厚著明 黄体(-) 白体(-)
8		26	第 1 度 無月経	両側多嚢胞卵巣 手拳大表面平滑 多房性, 漿液性内容物	Bilateral polycystic ovary 黄体(-) 白体(-)
9		27	第 1 度 無月経	両側 多嚢胞卵巣 鶏卵大表面灰白色滑平 皮下に Cysts を透視する	Bilateral polycystic ovary 黄体(-) 白体(-)

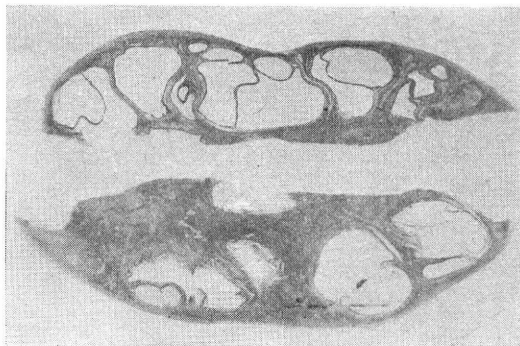


写真 1 症例 1 の卵巣組織. Bilateral polycystic ovary



写真 2 症例 6 の卵巣組織. Cyst formation を認めない.

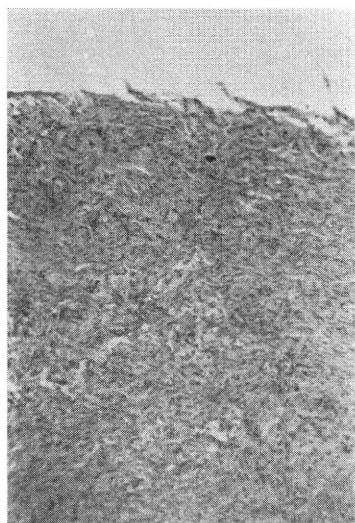


写真 3 症例 6 の卵巣組織。被膜の肥厚をみとめる。

参考文献

- 1) 正十嵐正雄：「脳下垂体性ゴナドトロピン分泌に関する研究」第19回日本産科婦人科学会宿題報告要旨(1967)。
- 2) 飯田和質，橋本茂，本江卓：日不妊会誌，19：329，1974。
- 3) 吉本祥生，森寺邦三郎，井村裕夫：ホと臨床，21：753，1973。
- 4) 水口弘司，森宏之，田村貴，坂元正一：ホと臨床，21：365，1973。
- 5) Lloyd, C. W., J. Lobotsky, E. J., Segre, Kobayashi, M. L. Taymor, and R. E. Batt: J. clin. Endocrinol. 26: 314, 1966.
- 6) Kurachi, K., M. Miyazaki, S. Mizutani and K. Matsumoto: Acta Endocrinol. 68: 293, 1971.
- 7) 宮崎正敏，青野敏晴，倉智敬一：ホと臨床，22：813，1974。
- 8) Yen, S. S. C., P. Vela, and J. Rankin: J. clin. Endocrinol. 30: 485, 1970.
- 9) 倉智敬一：日産婦誌，26：791，1974。
- 10) 前田明成：日産婦誌，24：221，1972。
- 11) Goldzieher, J. W. & L. R. Axelrod; Fertil. & Steril., 14: 631, 1963.
- 12) 飯田和質，中田寛治，名越和美：北陸産婦誌，1：41，1959。

Sterile women with persistently high LH levels in the blood

Kazutada Iida and Shigeru Hashimoto

Department of Obstetrics and Gynecology,
(Director: Prof. Etsuro Nishida)

School of Medicine, Kanazawa University,
Kanazawa, Japan

and

Department of Obstetrics and Gynecology,
Fukui Prefectural Hospital,

(Director: Masakazu Kosaka)

Fukui, Japan

1) LH and FSH levels in the blood of sterile outpatients were measured during the one year period since October, 1973, classed to 7 types in terms of normal, high, and low levels, and compared with the conventional clinical classification.

2) Twenty-one (13.2%) of 159 such patients were classed to the group of type III with normal FSH level but persistently high LH level in the blood.

3) The LH-RF test on patients with persistently high LH levels proved 8 of them to be of high well response, except for one.

4) Fractionation of the blood estrogen revealed that E₁ and E₂ fractions tended to increase, but E₃ fraction tended to decrease.

5) No marked variations in progesterone level were observed.

6) Testosterone level in the blood tended to be elevated, exceeding 100 ng/dl in two out of nine patients.

7) Intra-operative findings in laparotomy on, and histologic findings of the specimens collected by wedge resection of the ovary from, nine patients revealed that there was a PCO in eight patients out of the nine, while the one patient had bilateral adhesive ovaries without cyst formation.

8) The findings half a year after operation indicated that spontaneous ovulation occurred in six out of the eight patients, and three of them conceived.

LH-RH test による Clomiphene 療法の排卵予測

LH-RH Test in Predicting Responses to Clomiphene

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

高 口 二 郎 植 村 次 雄

Jiro KOOGUCHI Tsuguo UEMURA

鈴 木 直 行 塩 島 令 儀

Naoyuki SUZUKI Yoshinori SHIOJIMA

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

clomiphene 療法は排卵障害の治療に広く用いられているが、無効の例も少なくない。そこで排卵障害婦人55名に clomiphene 療法を施行し、それに先立ち LH-RH test を行つて排卵の予測を試みた。LH-RH に対する下垂体性ゴナドトロピンの反応性と排卵誘発成績との関連性を検討したところ、興味ある知見を得た。

排卵誘発成績と密接な関係にあるのは LH-RH 投与後の LH 値と LH/FSH であり、この両者から排卵成績を検討すると、

- 1) 投与後 LH/FSH 8倍以上で、投与後 LH 値100miu/ml 以上では17例全例排卵し、100miu/ml 未満では5例全例無効であつた。
- 2) 投与後LH/FSH 2～8倍で、投与後 LH 値100miu/ml 以上では8例中5例排卵し、100miu/ml 未満では11例中2例排卵した。
- 3) 投与後 LH/FSH 2倍未満では、14例全例無効であつた。

LH-RH 投与後の LH 値と LH/FSH から排卵の予測がかなりの確にできると思われる。

はじめに

clomiphene による排卵の誘発は奏効率も高く、現在最も広く排卵障害の治療に用いられている。しかし、第2度無月経の如く従来治療の困難なものに排卵が誘発されることがある反面、無排卵周期症や第1度無月経のように比較的治療の容易な場合でも、本療法が無効のことがある。従つて clomiphene 療法に先立ち治療効果の予測ができれば臨床的に極めて有意義である。

clomiphene の排卵誘発作用機序は未だ完全に解明されていないが、間脳に作用するという説が有力である。すなわち clomiphene の効果は間脳一下垂体系の機能と関係が深いと考えられる。そこで、間脳一下垂体機能をあらわすと言われる LH-RH test (2回採血法による)を行い、その反応性と、clomiphene 排卵誘発成績との関連性を検討したところ、興味ある知見が得られたので報告する。

研究方法及び研究対象

LH-RH test (2回採血法)

正常周期婦人および排卵障害婦人45名の、月経または消退出血開始後7～14日に、LH-RH 100 μ g を1回筋肉内投与し、投与前および投与後15分、30分、60分、120分、24時間に採血し、血中 LH, FSH を RIA (第1ラジオアイソトープ研究所製キット使用)にて測定した。

投与後血中 LH の経時的変動は図1に示す如く、投与後15分から上昇し、大部分の例は投与後30分で最高値を示し以後減少した。血中 FSH の経時的変動は図2に示す如く、最高値は30～120分と遅れるものもあるが、LH に比べ上昇は少なく、30分値で大略の傾向を知ることができる。そこで LH-RH に対する反応性は、投与前および投与後30分の血中 LH, FSH 値で判定できると思われ、今回われわれは、この2回採血法による

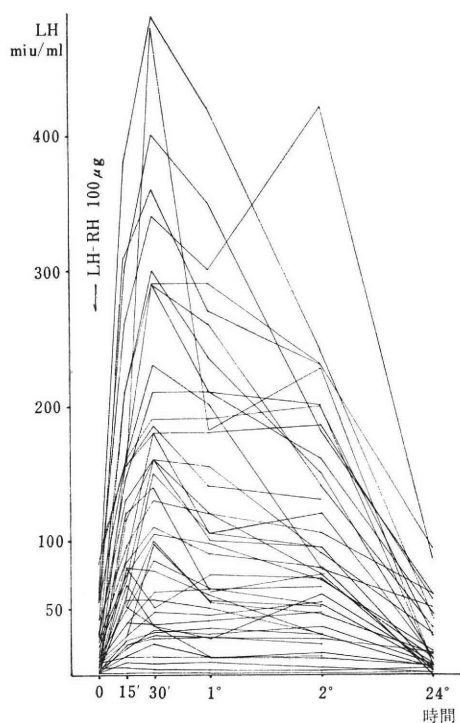


図 1 LH-RH 投与による血中 LH 値の経時的パターン

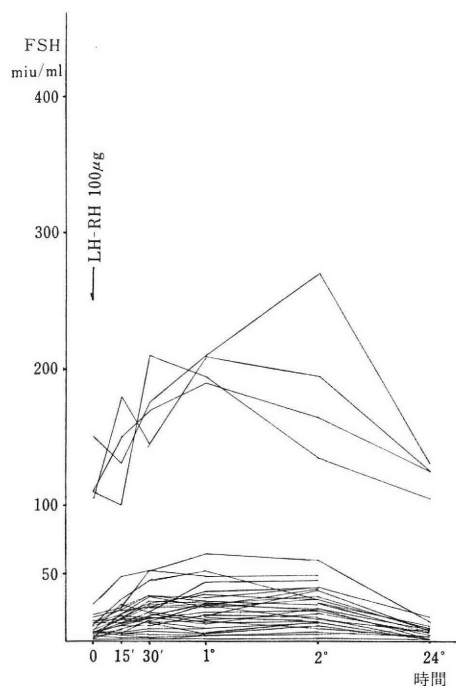


図 2 LH-RH 投与による血中 FSH 値の経時的パターン

LH-RH test を行つた。

研究対象は、当科不妊外来を受診した排卵障害婦人55名で、臨床的診断は、無排卵周期症13名、第1度無月経22名、第2度無月経20名である。第1度と第2度の判定は17- α hydroxyprogesterone capronate 110mg 筋注による消退出血の有無で行つた。

clomiphene 療法に先立ち LH-RH test (2回採血法) を施行した。

clomiphene 療法は1日50mg 5日間をもつて1クールとし、消退出血開始5日目より2クール投与した。排卵の見られない場合は、100~150mg に増量した。排卵の有無は基礎体温、月経発来の有無、妊娠の成立などによって判定した。

成 績

対象55名中、排卵成功例24名、無効例31名の投与前後の血中 LH, FSH は、図3, 4の如くであつた。この成績をもとに以下の如き検討を加えた。

1) LH 上昇率と排卵誘発成績

LH 上昇率と clomiphene 療法排卵誘発成績との関係は図5の如くである。この図の下段は上昇率別にみた排卵成功例、無効例の例数を示し、上段はそれを排卵率で示してある。

上昇率が高くなるに従い、排卵率も高くなり、上昇率8~15倍で最高となるが、15倍以上では却つて低下する。また、上昇率2倍未満では排卵例なく、8倍以上では27例中16例(57.1%)が排卵したが、必ずしも高率の

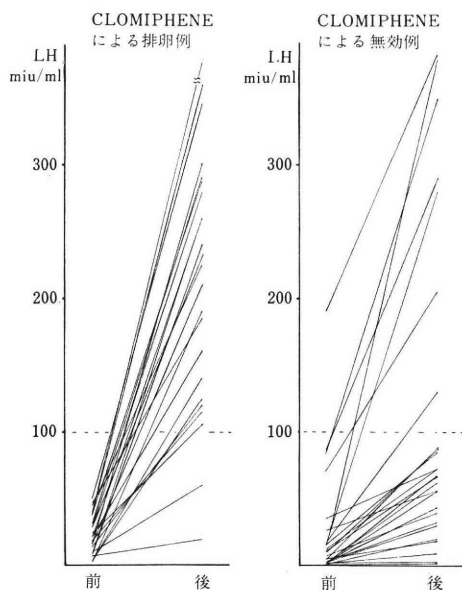


図 3 LH-RH 投与前後の血中 LH 値

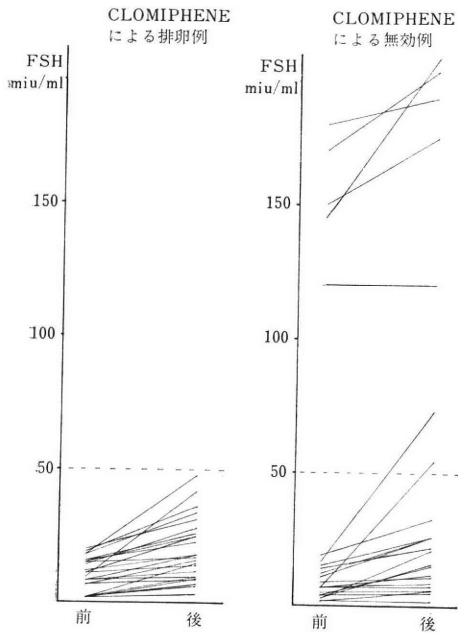


図 4 LH-RH 投与前後の血中 FSH 値

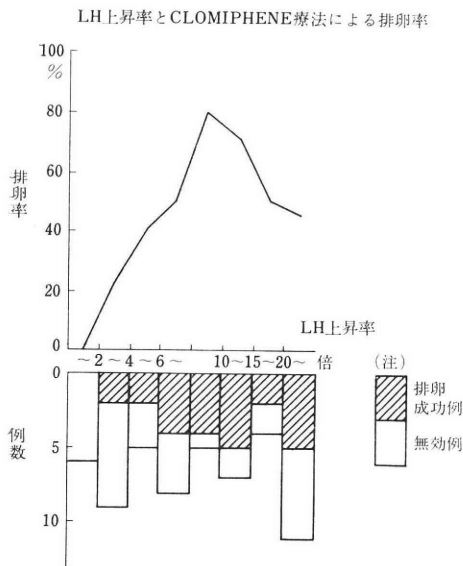


図 5 LH 上昇率と Clomiphene 療法による排卵率

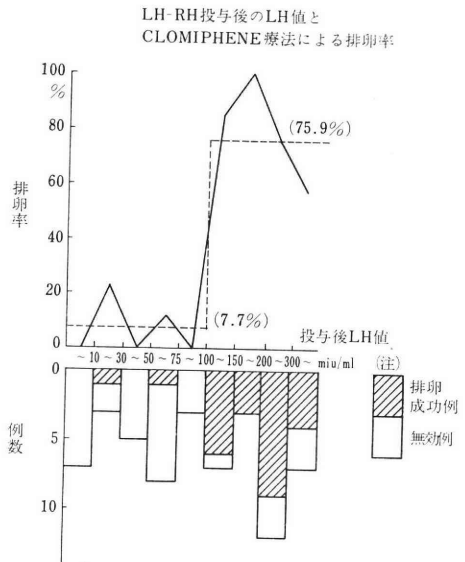


図 6 LH-RH 投与後の LH 値と Clomiphene 療法による排卵率

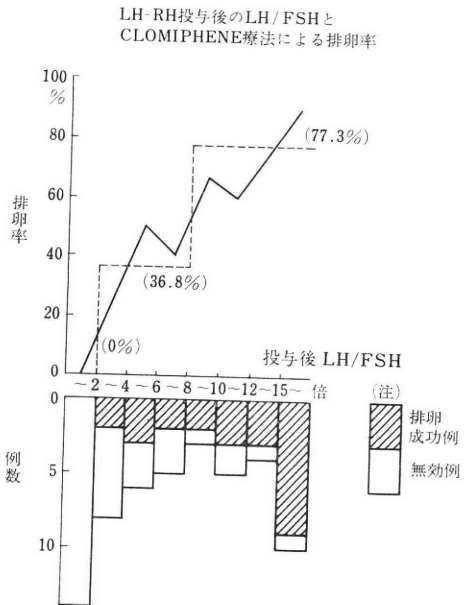


図 7 LH-RH 投与後の LH/FSH と Clomiphene 療法による排卵率

排卵率とはいえない。

2) 投与後 LH 値と排卵誘発成績

LH-RH 投与後の LH 値別に排卵誘発成績をみると、図 6 の如くであり、100 miu/ml を境にして排卵率に大きな差が認められる。すなわち、投与後 LH 値 100 miu/ml 未満では 26 例中 2 例 (7.7%) のみ排卵をみたが、100 miu/ml 以上では 29 例中 22 例 (75.9%) と高率

に排卵が認められた。

3) 投与後 LH/FSH と排卵誘発成績

投与後の LH/FSH と排卵誘発成績との関係は図 7 の如くである。

投与後 LH/FSH 2 倍未満では排卵例がなく、比が高くなるに従い、排卵率も高くなっている。殊に投与後 LH/FSH 8 倍以上では 22 例中 17 例 (77.3%) が排卵し

た。

4) 投与後 FSH 値および FSH 上昇率

同様に投与後の FSH 値およびその上昇率についても検討を行ったが、排卵との関連性はみられなかった。

5) 投与後 LH 値と LH/FSH からみた clomiphene 排卵誘発成績

以上から LH-RH 投与後の LH 値, LH/FSH が排卵誘発成績と密接な関係があることが明らかとなった。

そこで LH-RH 投与後の LH 値と LH/FSH 両者と clomiphene 排卵誘発成績の関係を示したのが図 8 であ

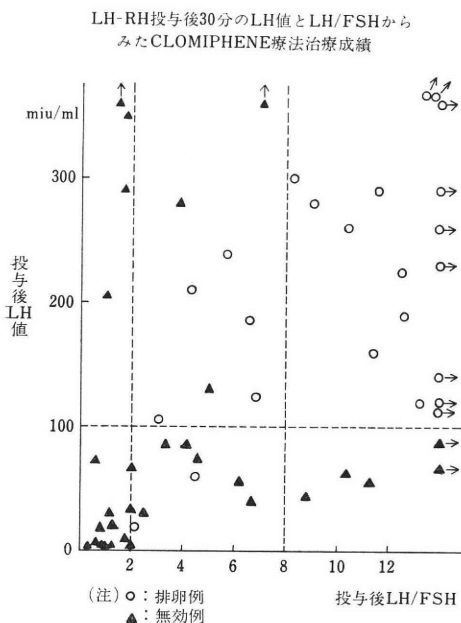


図 8 LH-RH 投与後 30 分の LH 値と LH/FSH からみた Clomiphene 療法の成績

る。X軸に投与後 LH/FSH, Y軸に投与後 LH 値をとり、排卵例は○印、無効例は▲印で記した。図から分るように、

(1) 投与後 LH/FSH 8 倍以上で、投与後 LH 値 100 mIU/ml 以上の領域では、17 例全例が排卵し、LH 値 100 mIU/ml 未満の領域では 5 例全例が clomiphene 無効であった。

(2) 投与後 LH/FSH 2 ~ 8 倍で、投与後 LH 値 100 mIU/ml 以上の領域では、8 例中 5 例 (62.5%) が排卵している。なお無効の 3 例はその後の開腹で卵巣は sclerocystic であった。投与後 LH 値 100 mIU/ml 未満の領域では、11 例中 2 例 (18.2%) が排卵した。

(3) 投与後 LH/FSH 2 倍未満では、投与後の LH 値に関係なく、14 例全例が clomiphene 無効であった。

考 按

当教室における clomiphene 療法の排卵誘発成績は表 1 に示すが、従来言われている如く、無排卵周期症、第 1 度無月経では本療法の奏効率が高く、第 2 度無月経では低い排卵率を示している。しかしながら前者の中にもそれぞれ 14.3 %, 32.7 % の無効例があるし、また、後者の中にも排卵奏効率が 5.7 % ある。全国 14 大学集計¹⁾でも、無排卵周期症の 14.6 %, 第 1 度無月経の 31.0 % は clomiphene 無効であり、また第 2 度無月経でも 7.5 % に排卵が見られており、われわれの成績とほぼ同様であった。

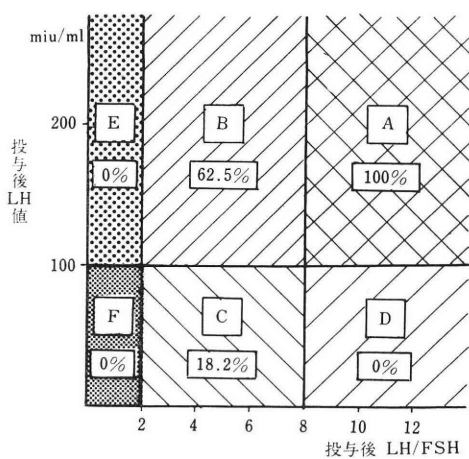
表 1 当教室における clomiphene 排卵誘発成績

臨床的分類	投与 症例数	排卵 症例数	率 (%)	投与 周期数	排卵 周期数	率 (%)
散発性無排卵周期症	14	12	85.7	24	15	62.5
持続性無排卵周期症	35	30	85.7	84	46	54.8
第 1 度無月経	52	35	67.3	136	66	48.5
第 2 度無月経	35	2	5.7	78	6	7.7
計	136	79	58.1	322	133	41.3

このように従来行われている臨床的な分類からもある程度、本療法の効果は推測できるが、個々の症例においてさらに的確に効果の予測ができれば臨床的に極めて好都合である。

clomiphene の排卵誘発機序は未だ完全に解明されていないが、倉智は次のように説明している²⁾。すなわち、anti-estrogen である clomiphene が視床下部の estrogen receptor に対して競合的に結合し、その結果生体の中枢は恰も estrogen が低下したかの如く錯覚して、gonadotropin の分泌亢進がおこる。この gonadotropin 分泌亢進によつて卵胞の成熟がおこり、estrogen 分泌が漸次増加し、一定閾値を超えた estrogen が二次的に視床下部-下垂体系に positive feedback 作用を発揮し、排卵に必要な量の LH 放出を惹起し排卵が誘発されると述べている。また同時に、卵巣に直接作用して steroidogenesis や gonadotropin に対する感受性を亢進させるという意見³⁾⁴⁾もある。

いずれにしても視床下部-下垂体系の機能が、clomiphene の排卵誘発に関係すると考えられ、LH-RH に対する反応性と本剤による排卵には関連性があると思われるので、われわれは 2 回採血法による LH-RH test によつて排卵誘発成績を検討し、排卵の予測を試みた。



(註) %は排卵誘発率を表わす

図9 LH-RH test による clomiphene 療法の排卵予測

その結果, clomiphene 療法による排卵誘発率と密接な関係があるのは, LH-RH 投与後の LH 値, LH/FSH であることが分り, 図8の如き結果を得た. さらにこれを簡潔にすると図9の如くであり, A領域では17例中全例排卵(排卵率100%)し, B領域では8例中5例(62.5%), C領域では11例中2例(18.2%)が排卵した. D領域5例, E領域4例, F領域10例はいずれも全例無効(0%)であった.

従来 LH 前値が重視されているが, 前値と LH-RH に対する反応性から, この区分をみると, 前値が低く反応良好な例は, A, B, C, D 領域にあり, 殊に反応の良いのは A, B 中でもA領域であり, 前値が高く反応良好な例はE領域一部F領域に属し, また, 前値が低く反応不良の例はF領域に属した.

倉智⁹⁾は LH-RH test から前値が低く反応良好なも

のを間脳不全型と判定し, それらの排卵障害婦人が clomiphene の適応であると述べ, clomiphene 有効例は, この間脳不全型の中でも軽症の例のみであろうと報告している.

また, 齊藤¹⁰⁾は LH-RH test から clomiphene 有効例は, LH 前値が正常か高く, 投与後の LH 最高値が高いものに多く, さらに投与後 LH/FSH も重要であると述べている.

排卵障害婦人における LH-RH 投与後の LH/FSH は, 血中 Estradiol と密接な関係にあると植村¹¹⁾が報告しており, また, 投与後 LH 値は下垂体前葉機能を反映していると考えられるので, これらを指標とすることにより, かなりの確に視床下部-下垂体-卵巢系の機能を把握することができると考えられる. 従つてこれらを指標として clomiphene の排卵誘発の予測を試みたところ, かなりの確な予測が可能であった.

また, 図8を従来の臨床的分類で書き改めたものが図10である. A領域では, 無排卵周期症, 第1度無月経はもちろん, 第2度無月経でも100%排卵した. B領域では無排卵周期症で100%, 第1度無月経で50%排卵したが第2度無月経では無効であり, またC領域では, 無排卵周期症, 第2度無月経で有効のことがあつた. EおよびF領域の症例はすべて第2度無月経で, clomiphene は無効であつた. すなわち, clomiphene 療法の適応とされている無排卵周期症や第1度無月経で排卵しない例は大部分 C, D 領域に属する例であり, 一方, clomiphene 無効とされている第2度無月経で排卵する例は LH-RH に対する反応性が良好な症例であつた.

以上の様に, LH-RH に対する反応性と共に従来の臨床的分類をも考慮すればさらに的確に排卵の予測が可能である.

2回採血法については過去に, Isurugi ら¹²⁾の投与前

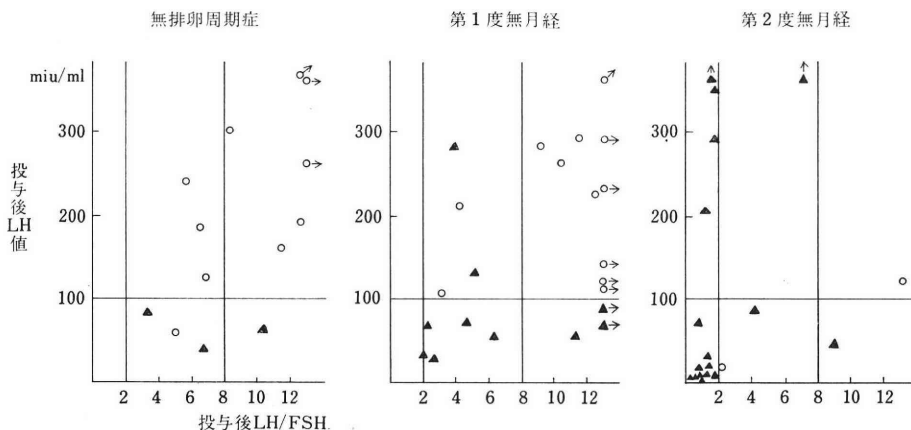


図 10

および投与後30分の採血, Kulkarni ら⁹⁾の投与前および投与後20分における採血などが報告されている。

今回、われわれは投与前および投与後30分の2回採血により、clomiphene 排卵誘発成績を検討したが、LH-RH 投与後の LH 値および LH/FSH が治療効果の予測に有用であることが明らかとなった。すなわち、2回採血しなくても、投与後30分1回採血で十分であり、患者に対する負担や経済的な面からも簡便で、臨床的に極めて有用な方法であると考えられる。

ま と め

- 1) 排卵障害婦人に LH-RH test を施行し、その反応性から clomiphene 療法の排卵誘発成績を検討した。
- 2) LH-RH 投与後の LH 値と LH/FSH が最も排卵と密接な関係にあった。
- 3) これらを指標として、治療効果の予測がかなりの確にできる。
- 4) 1回採血法でも十分であり臨床的に有用である。
- 5) 臨床的分類をも考慮すれば、さらに的確に排卵の予測が可能である。

稿を終るに臨み LH-RH の提供を受けた 持田製薬に深謝致します。

本論文要旨の一部は、第19回日本不妊学会総会(1974. 10. 11. 金沢)及び第48回関東連合地方部会総会(1974. 6. 9. 東京)において発表した。

文 献

- 1) 鈴木雅洲：排卵，316，医学の世界社，1969。
- 2) 倉智敬一：間脳下垂体性腺系の内分泌機能検査，産と婦，41：953，1974。
- 3) 関光倫，斉藤実，高柳博海，吉原暉文，白石真人：clomid 投与時の尿中 Hormone 動態（特に FSH 及び LH），産婦治療，18：208，1969。
- 4) 小林文彦，三宅有：clomiphene citrate のラット下垂体卵巣系に対する作用，日内分泌誌，43：858，1967。
- 5) 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，ホルモンと臨，21：913，1973。
- 6) 斉藤幹，熊坂高弘，西望，加藤広英，矢追良正，小山嵩夫，大蔵健義，古屋徳夫，長岡成郎，有村章，Schally, A. V.：自然排卵および LH-RH による誘発排卵をめぐる gonadotropin, estrogen の動態について，日産婦誌，25：955，1973。
- 7) 植村次雄，高口二郎，鈴木直行，塩島令儀：排卵障害婦人の血中 estradiol 濃度からみた LH-RH に対する LH 及び FSH の反応，日内分泌誌，51：644，1975。

- 8) Koichiro Isurugi, Katsumi Wakabayashi, Keiko Fukutani, Hisao Takayasu, Bun'ichi Tamaoki, Masanori Okada: Responses of serum LH and FSH levels to synthetic LH-RH in various forms of testicular disorders, JCE & M 37: 533, 1973.
- 9) Kulkarni, P. N. A. A. Simpson, S. C. MacLeod: LH response to LH-RH and its relationship to 17β -estradiol in ovariectomized rats and anovulatory women, JCE & M 39: 352, 1974.

LH-RH test in predicting responses to clomiphene

Jiro Kooguchi, Tsuguo Uemura,
Naoyuki Suzuki and
Yoshinori Shiojima

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

Clomiphene has been used generally to induce ovulation of anovulatory women. Clomiphene is considered to act on the hypothalamic-pituitary axis principally. The LH-RH test clarifies the function of the hypothalamic-pituitary axis in adult anovulatory women. So that, we investigate the usefulness of the LH-RH test in predicting patient's response to clomiphene for induction of ovulation.

We studied 55 anovulatory patients who were treated with clomiphene. Serum levels of LH and FSH were determined before and at 30 minutes after intramuscular administration of 100 μ g LH-RH. LH and FSH levels in the serum were measured by the double antibody method of radioimmunoassay.

There was a correlation between LH increase per cent and responses to clomiphene, but no correlation between FSH increase per cent and responses to clomiphene, between FSH levels after the injection and responses to clomiphene. LH levels at 30 minutes after the injection and ratios of LH to FSH (LH/FSH) are closely related with responses to clomiphene.

1) In the group that exhibited increment of LH/FSH being over eight-fold after the injection (22 cases), ovulation could be induced by clomiphene in patients who showed LH levels exceeding 100 mIU/ml after the injection, but ovulation could not be induced in patients who showed LH levels under 100 mIU/ml after the injection.

2) In the group that exhibited increment of LH/FSH being two-fold to eight-fold after the injection (19 cases), ovulation could be induced

in 62.5 per cent of patients who showed LH levels exceeding 100 mIU/ml after the injection, in 18.2 per cent of patients who showed LH levels under 100 mIU/ml after the injection.

3) In 14 patients who exhibited increment of LH/FSH being under two-fold after the injection (14 cases), ovulation could not induced.

Preliminary evidence proved a positive correlation between LH/FSH following administra-

tion of LH-RH and circulating estradiol levels in anovulatory women. So that, high ratios of LH/FSH suggest to be high estradiol levels in anovulatory women. On the other hand, high LH levels after the injection suggest to keep a function on the hypothalamic pituitary axis.

Therefore, present data demonstrate the usefulness of the LH-RH test in predicting a patient's response to clomiphene.

Clomiphene 治療無効な間脳・下垂体機能低下症に 対する合成 LH-RH を用いた新治療法について

A New Treatment with Synthetic LH-RH of Hypothalamus-Pituitary System Hypofunctions which Do not Respond to Clomiphene Therapy

長崎大学産科婦人科学教室 (主任: 山辺徹教授)

石丸 忠之 森 淳 躬 小池 敏 明
Tadayuki ISHIMARU Atsumi MORI Toshiaki KOIKE

田 川 博 之 三 浦 清 巒
Hiroyuki TAGAWA Seiran MIURA

Dept. of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki
University School of Medicine

clomiphene 治療無効な無排卵症婦人に対して、合成 LH-RH が治療剤としての意義を有するかどうかを検討した。〔対象と方法〕8名の続発性無月経患者を対象とした。4名(第1度無月経)の患者には clomid + estrogen 剤+合成 LH-RH (C.E.R.)を用いて排卵誘発を試み、他の4名(第2度無月経)には、合成 LH-RH の連日筋肉内投与(RH 治療)を施行した。〔成績および考察〕① C.E.R. について: C.E.R. 施行により2例の排卵誘発に成功した。C.E.R. は外因性E剤の投与により、人為的に多量の estrogen surge を作り出し、そのために内因性の LH-RH の放出および下垂体の反応性亢進をもたらす。LH の分泌増加をきたし、LH/FSH の増大をもたらす。② RH 治療について: RH 治療後全例において、下垂体の反応性は亢進し、しかもその亢進状態はかなりの長期間維持されていた。したがって今後 RH 治療は間脳-下垂体機能低下症に対する新しい治療法の1つとなりうるものと思われる。

緒 言

合成 LH-RH は無月経婦人の障害部位の検索や無排卵症に対する排卵誘発剤として利用され、それらについての研究は数多く報告されている。しかしながら、それらに関する報告をみると、診断薬としての使用価値は大変高いものであるが、治療薬としての使用価値は、診断薬の場合と比較すると、多少劣っているように思われる。そこで私どもは合成 LH-RH の治療剤としての意義を検討するために、無排卵症婦人について合成 LH-RH を種々の形で投与した結果、排卵誘発剤および下垂体機能亢進剤としての応用価値を認める成績を得たので、ここに報告する。

対象と方法

sexovid, clomid および gonadotropin 療法 (PMS-HCG, HMG-HCG) を施行するも排卵が認められなかった続発性無月経婦人8名を対象とした。8名のうち4名は第1度無月経患者であり、残りの4名は第2度無月経患者である。第1度無月経患者4名には clomid + estrogen 製剤+合成 LH-RH (以下 C.E.R. と略) による排卵誘発を試みた(表1)。C.E.R. の投与方法は clomid を5日間投与し、投与開始後10ないし11日目に estrogen 剤 (E剤) として estradiol valerate (Progynon depot 10mg) を筋注し、さらに E剤投与後2日目と3日目に各々合成 LH-RH 200 μ g を筋注した(図

表1 {Clomid+Estrogen 製剤+合成 LH-RH} (C.E.R.)による治療

症例	clomid 単独治療		C. E. R	
	clomid の量	排卵の有無	clomid の量	排卵の有無
I	250mg, 500mg 750mg	(-)	500mg	(-)
II	250mg, 500mg 750mg	(-)	500mg	(-)
III	250mg, 500mg	(-)	250mg	(+)
IV	250mg	(-)	250mg	(+)

1). そして C.E.R. 治療中の血中 LH, FSH, estradiol, progesterone を測定し, C.E.R. の作用機序を検討した. 次に第2度無月経患者4名について, 合成 LH-RH の長期連日投与 (RH 治療と略) を行つた. まず RH 治療開始前に合成 LH-RH 200 μ g を筋注ならびに400 μ g~800 μ g を点滴静注し, 注射前, 注射後30分, 60分, 120分および180分に各々採血し, 血中 LH を測

定した. その後合成 LH-RH, 100 μ g/日を20~30日間, 連日筋注し (RH 治療), RH 治療後1日目, 7日目および21日目に合成 LH-RH, 200 μ g を筋注し, 各時期の血中 LH 値を RH 治療開始前と同じ要領で測定した (図2). そして合成 LH-RH 投与時の LH の最大反応値ならびに血中 estradiol 値の成績から, RH 治療による下垂体の機能亢進の有無と作用機序を検討した.

なお血中 LH, FSH, estradiol および progesterone はすべて radioimmunoassay により測定した.

成績および考案

1. C.E.R. について

私どもの考案した C.E.R. 法はE剤を負荷することにより, 十分な gonadotropin surge を人為的に作り出そうとするものである. E剤の大量衝撃投与は内因性 LH-RH に対する感受性を亢進させ, 著明な LH の放出を促す (図3, 左半分). またE剤を負荷しない時および負荷後48時間目に各々合成 LH-RH を投与し, LH の

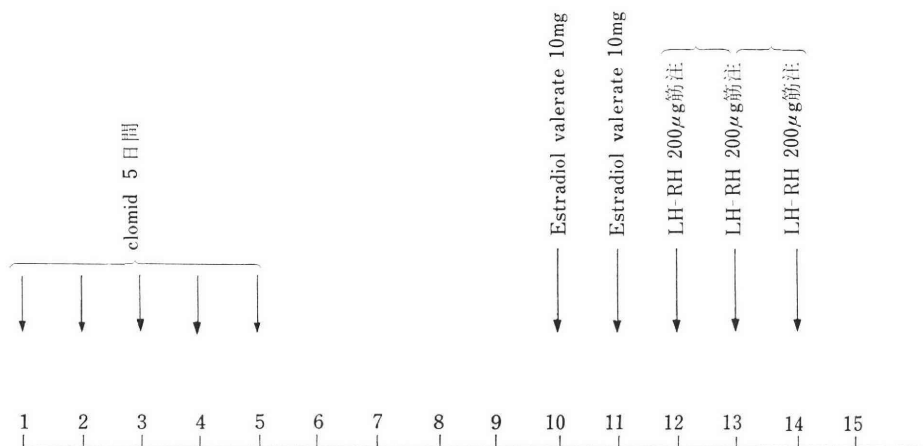


図1 {Clomid+E剤+合成 LH-RH} (C.E.R.) の投与方法

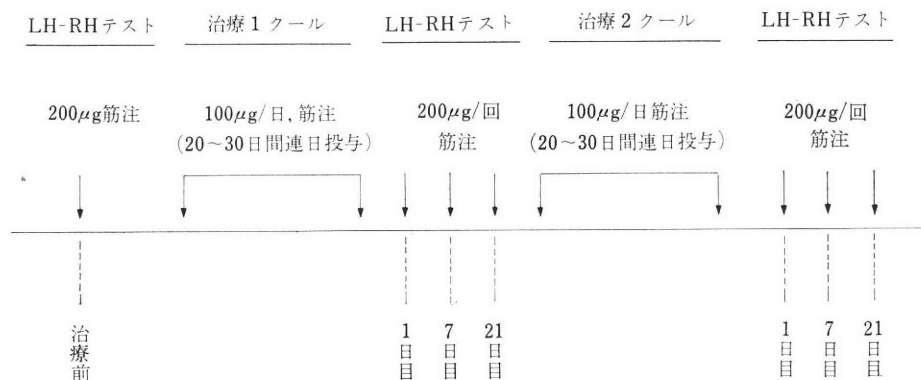


図2 合成 LH-RH の長期連日投与スケジュール

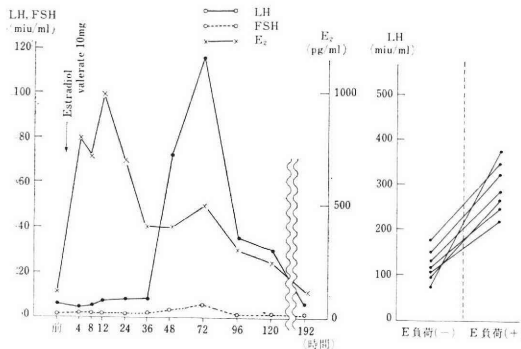


図 3 E 剤投与後の血中 E_2 , LH および FSH の推移

合成 LH-RH 投与後の LH 最大反応値

図 3 E 剤投与後の間脳一下垂体の反応

最大反応値の変化をみると、E 剤負荷後の反応値は、負荷しない場合に比して、明らかな高値を示した（図 3，右半分）。以上のことからわかるように、E 剤の大量衝撃投与は内因性の LH-RH の放出と下垂体の反応性亢進をもたらす。そこで E 剤を投与後 48～72 時間目に合成 LH-RH を投与すれば、計画的に、より多量の gonadotropin surge を得ることが可能となるので、これを排卵誘発に応用すれば理論的には適切な排卵誘発法となるものと考えたわけである。

ところで実際に C.E.R. 法を用いてみると、clomid 単独投与で排卵しなかった 4 症例のうち、2 例の排卵誘発に成功した（表 1）。なおこの 2 例の C.E.R. 法に用いた clomid 量は、clomid 単独投与の場合と同量かあるいはそれ以下の量であった。したがってこの 2 例の排卵誘発には、E+RH が大きな役割を果たしたものと推察される。そこで C.E.R. により排卵した症例の各種ホルモンを連日測定することにより、C.E.R. の作用機序を検討した。C.E.R. 法におけるホルモン動態では、まず clomid 投与中に gonadotropin の initial peak が見られる。そして外因性 E 剤の投与により血中 estradiol 値は 1000 pg/ml と非常に高値（estrogen surge）を示している。そしてその後、合成 LH-RH の投与による LH の急上昇（LH surge）が起こり、同時に血中 progesterone の上昇が見られ、BBT も高温相を示した（図 4）。一方 C.E.R. による排卵誘発不成功例のホルモン動態をみると、外因性 E 剤の投与により、血中 estradiol の peak 値は、排卵例のそれと変らぬ値を示しているが、合成 LH-RH 投与による LH surge の値は排卵例のそれと比較すると明らかに低値を示していた（図 5）。C.E.R. による排卵成功例と不成功例のホルモン動態を検討してみると、成功例においては、E 剤に対

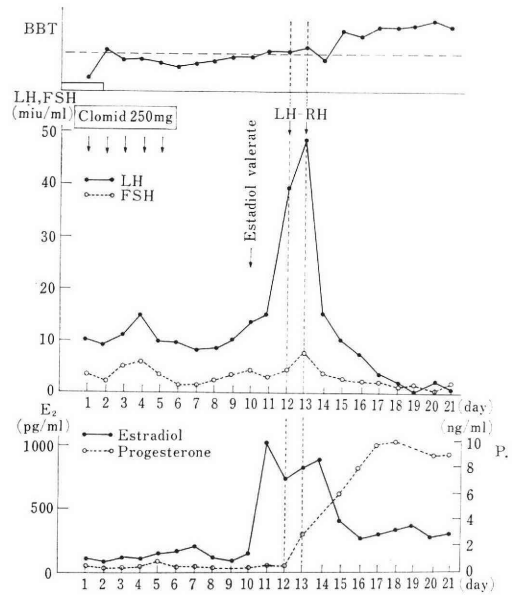


図 4 (Clomid+E 剤+合成 LH-RH) による排卵誘発成功例のホルモン動態（症例Ⅲ）

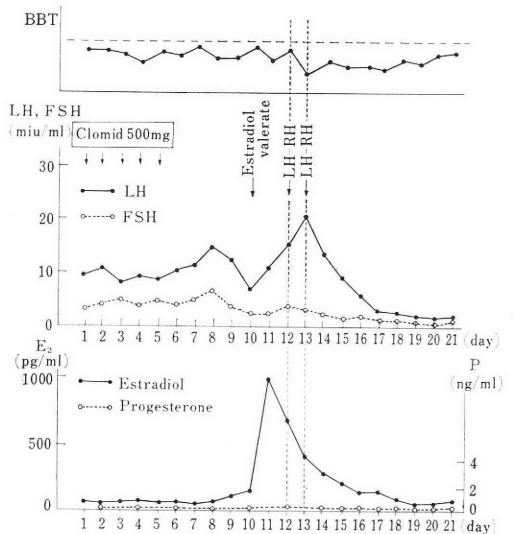


図 5 (Clomid+E 剤+合成 LH-RH) による排卵誘発不成功例のホルモン動態（症例Ⅰ）

する間脳一下垂体の反応は良好であるのに反し、不成功例のそれは不良であった。そして合成 LH-RH 投与時にみられた gonadotropin surge の LH/FSH をみると排卵成功例は不成功例に比して明らかに高値を示し、LH の増加が著明なもの程、排卵する傾向を示していた（表 2）。以上の結果から、C.E.R. の排卵機序を考察してみると、clomid 単独投与で排卵しなかった症例の中には、卵胞は成熟ないしは成熟に近い状態にまで發育するが、その後の estrogen surge の量的不足により、下

表2 {Clomid+E剤+合成 LH-RH} (C.E.R) 投与による排卵(+)群と排卵(-)群の検討

症 例	C. E. R. に よる排卵の 有無	E 剤に対する間脳一下垂体の反応	LH/FSH
		$\left\{ \begin{array}{l} \text{(E 剤負荷後 48 時間目に合成 LH-RH を投与した際の LH の最大反応値)} \\ \text{(E 剤負荷しない時に合成 LH-RH を投与した際の LH の最大反応値)} \end{array} \right\}$	$\left(\begin{array}{l} \text{C.E.R. 施行周期中に} \\ \text{おける gonadotropin} \\ \text{surge の LH/FSH} \end{array} \right)$
I	—	1.0 倍	4.6
II	—	1.2 倍	5.0
III	+	2.8 倍	10.4
IV	+(※)	3.0 倍	65.0

※ 妊娠

垂体からの十分な LH surge が起らないために排卵し得ないものが存在すると思われる。かかる症例に対して、外因性に E 剤を投与し、人工的により十分な量の estrogen surge を作つてやると、内因性の LH-RH の放出および下垂体の反応性亢進がもたらされ、十分な量の LH surge が惹起され、排卵に結びつくのではないかと想像される。しかしながら間脳一下垂体の estrogen feed back 機構に障害がある症例では、外因性に estrogen を負荷しても、estrogen に対する間脳一下垂体の反応が低下しているために C.E.R. は無効であると思われる。以上述べたごとく C.E.R. は clomid 単独の場合よりも、より強力な排卵誘発作用を有しているが、その他にも、clomid 単独投与の場合に比して優れた点を有している。それは、clomid 単独の場合では、頸管粘液の分泌不全傾向が認められ、このことが妊娠率を低下させているわけであるが、C.E.R. 法は E 剤添加により頸管粘液は増加し、妊娠への可能性を高めることも優れた長所と思われる。

2. 合成 LH-RH の長期連日投与 (RH 治療) について

合成 LH-RH を連日投与し、投与開始前、投与終了後 1 日目、7 日目および 21 日目に合成 LH-RH を投与し、LH の最大反応値を比較してみた。RH 治療後の 1 日目、7 日目および 21 日目の最大反応値は、症例 1 の 21 日目の値を除くと、いずれも治療前の値より高値を示

していた。そして RH 治療後、7 日目の最大反応値が 1 日目および 21 日目よりも、より高値を示していたが、21 日目でも下垂体はまだかなりの反応性を維持していた (表 3)。また RH 治療中および後の血中 estradiol 値は治療前の値と比較して、有意の増減を示さなかった。以上のことより、合成 LH-RH の連日投与は下垂体の反応性を亢進させ、LH の分泌能を高めるものと推察される。そして RH 治療中は、毎日かなりの LH が分泌されていること、さらにまた RH 治療後かなりの期間を経た時期においても、LH 分泌能の亢進がみられ、下垂体は治療前に比し、より多量の LH を含有していること、などを考えあわせると、合成 LH-RH は単に分泌能のみならず、合成能にも関与しているものと考えられる。そして合成 LH-RH の gonadotropin 合成能を血中 estradiol 値の動態から推察すると、性腺よりのステロイドの分泌が間脳一下垂体系に作用して、gonadotropin の合成を司するという系は考え難く、合成 LH-RH 自身が直接下垂体へ作用し、gonadotropin の合成を司るのではないと思われる。

以上合成 LH-RH の連日下垂体刺激は、下垂体機能を亢進させ、gonadotropin の合成を促すものと推察され、今後間脳一下垂体機能低下症の新しい治療法の 1 つになりうる可能性を有しているものと思われる。しかしながら、合成 LH-RH を長期間に亘つて投与すれば、総量としてかなりの量が投与されたことになり、したが

表3 合成 LH-RH 長期刺激療法による成績

症 例	合成 LH-RH 連日投与期間	合成 LH-RH テスト時の LH の最大反応値 (mIU/ml)				
		治 療 前		治 療 終 了 後 1 日 目 (筋 注)	治 療 終 了 後 7 日 目 (筋 注)	治 療 終 了 後 21 日 目 (筋 注)
		筋 注	静 注			
1	20日間	1.95↓	19.6		22.0	12.8
2	30日間	1.95↓	10.7	25.2	27.0	
3	20日間	5.2	13.5	20.5	37.5	29.0
4	20日間	18.5	—	30.0	41.0	

って抗 LH-RH の産生や副作用などの問題が起ることも十分考慮に入れる必要があり、今後 RH 治療に際しては慎重な態度がのぞまれる。

ま と め

合成 LH-RH の治療剤としての意義について検討した結果、clomid+estrogen 剤+合成 LH-RH による排卵誘発が clomid 単独投与による排卵誘発よりもすぐれていること、また合成 LH-RH の長期連日投与が下垂体機能を亢進させ、今後間脳一下垂体機能低下症に対し、新しい治療法の 1 つとなりうる可能性をもつこと、などの成績を得た。

(山辺徹教授の御指導ならびに御校閲に 対し心から感謝します。なお本論文の要旨は第19回日本不妊学会九州支部総会において発表した。)

A New Treatment with Synthetic LH-RH of Hypothalamus-Pituitary System Hypofunctions which do not Respond to Clomiphene Therapy

Tadayuki Ishimaru, Atsumi Mori,
Toshiaki Koike, Hiroyuki Tagawa
and Seiran Miura

Dept. of Obstetrics and Gynecology,
Nagasaki University School
of Medicine

A new treatment with synthetic LH-RH (hereinafter abbreviated as RH) was utilized in 8 cases of hypofunctions of the hypothalamus-pituitary system which did not respond at all to clomiphene therapy.

To group of I grade amenorrhea, Clomiphene+estrogen+RH (hereinafter abbreviated as CER) was administered, while for group of II grade amenorrhea, long-term treatment (hereinafter abbreviated as "therapy") with RH was applied. The reaction mechanisms of CER and "therapy" were investigated. Ovulation was successfully induced with CER in 2 out of 4 cases.

1) CER was found to extend the time of LH surge and induce increase in LH/FSH, creating the E surge and gonadotropin surge both of which are characteristic for spontaneous ovulation cycle.

2) The prolonged "therapy" with RH enhances the reactivity of the pituitary. It also was suggested that the synthetic LH-RH has the capability of synthesizing LH in the pituitary.

Gonadotropin 単独欠損症

Isolated Gonadotropin Deficiency —Report of a Case—

熊本大学医学部産科婦人科学教室（主任：前山昌男教授）

宮 川 勇 生 井 福 正 規 井 上 悟
Isao MIYAKAWA Masaki IFUKU Satoru INOUE

Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto
University Medical School, Kumamoto, Japan
(Director; Prof. Masao Maeyama)

宮崎医科大学産科婦人科学教室（主任：森憲正教授）

藤 崎 俊 一 森 憲 正
Syun'ichi FUJISAKI Norimasa MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical
College of Miyazaki, Japan
(Director; Prof. Norimasa Mori)

Gonadotropin (GT) 単独欠損症の症例を報告し、文献的考察を加えた。

症例は原発無月経を主訴とした23歳の未婚婦人で、両親は血族結婚（いとこ）であつた。身長157cm、体重45kg、乳房、皮下脂肪、外陰の發育は悪く、また恥毛の発毛状態は不良で、典型的な宦官体型であつた。嗅覚には異常はないが、karyotype は46, XX Gs+であつた。

LH-RH test (100 μ g, 400 μ g, および clomiphene citrate 投与後400 μ g 筋注法) では、LH, FSH の有意の増加は認められなかったが、hMG の投与で尿中 estrogen, karyopicnotic index の上昇が認められた。また、他の tropic hormone は正常であつた。骨年齢は16歳相当であつた。

さらに、試験開腹では、子宮はきわめて小さく、また卵巣は示指頭大であつたが（右：20 $\times$ 17mm, 左：24 $\times$ 12mm）、組織学的に原始卵胞の存在を認めた。

本症例は GT 単独欠損症の定義を満足するが、LH-RH 連続投与後の LH-RH test を行っていないので、その障害部位が視床下部あるいは下垂体のいずれであるか決定し得なかつた。

緒 言

Gonadotropin (GT) をはじめとする各種の下垂体前葉ホルモンは、Schally や Guillemin の研究により、視床下部から分泌されるそれぞれの releasing hormone (RH) や inhibiting hormone (IH) によつて調節されていることが明らかにされてきたが、これらのホルモン分泌に関与する下垂体、下垂体門脈、あるいは視床下部の RH, IH 産生細胞は、解剖学的に極めて狭い

範囲に存在するため、下垂体や視床下部の疾患では、多くの場合、2種類以上のホルモン異常としての臨床症状を呈する。

しかし、稀に、臨床的に1種類のホルモンだけが欠損していると考えられる病態が報告されていたが、内分泌学的検査が十分でないため明確な病態の把握ができなかつた。

近年、radioimmunoassay (RIA) による微量の血中ホルモンの測定が可能となり、下垂体前葉ホルモン、

RH や IH のホルモン動態がしだいに明らかにされ、さらに、RH 投与試験により、1 種類の前葉ホルモンのみが欠損している病態の存在が確認されてきた¹⁾。

血中 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) の測定を行つた成績より、GT 単独欠損症と診断した報告は、Odell (1966) の報告²⁾をはじめいくつか散見されるが、男性での報告が多く^{3)・6)}、女性での報告は比較的少なく、さらに、LH-RH 投与試験を加え障害部位についての検討がなされた報告は少ない。

われわれは、各種の内分泌学的検査を行い、GT 単独欠損症と考えられる症例を経験したのでその症例を報告し、文献的考察を行った。

症 例

症例： ██████████ 未婚、事務員。

主訴：無月経

家族歴：両親はいとこ同志の結婚

生殖機能			
♂ 69歳	— 男	44歳	子供 2 人
	— 男	37歳	2 人
	— 女	36歳	3 人
	— 男	33歳	2 人
	— 女	30歳	2 人
♀ 64歳	— 女	27歳	月経整順（結婚後、まもないため子供はいない）
	— 女	症例	

既往歴：※ 4～6 歳にかけて胃腸炎（？）による高熱のため 3 回程入院治療を受けた。

※ 18 歳虫垂切除術

※ 知能：中学卒業後は私立の商業高校に進学、成績はクラスで下位に近かった。

現病歴：生来、一度も月経の発来がなく、また乳房の発育、恥毛、腋毛、脂肪沈着などの第二性徴がとぼしいため、昭和 49 年 1 月 28 日当科外来を受診、精査のため入院した。

入院時所見：

※ 全身所見：身長 157.3cm、体重 45.0kg、

span 160cm、血液型 A、Rh (+)

webbed neck (—), cubitus valgus (—), shield-

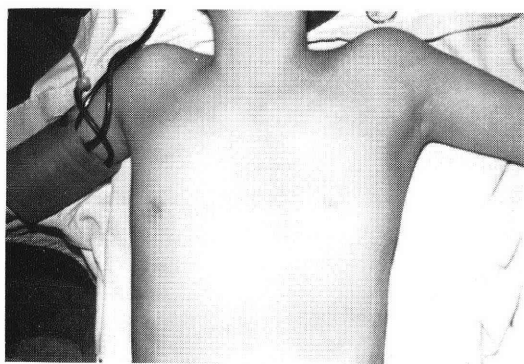
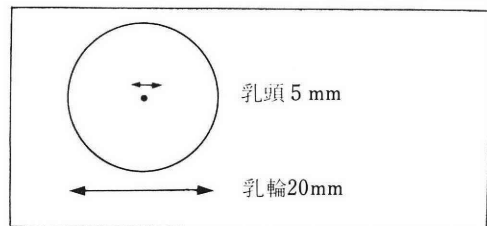


写真 1

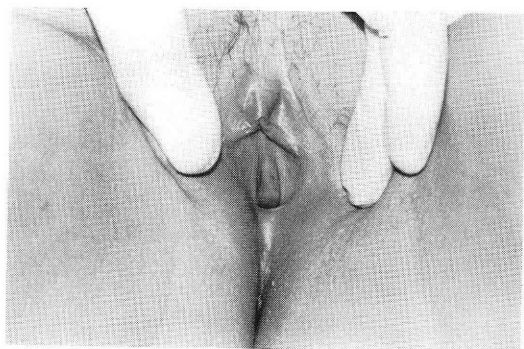


写真 2

like chest (—), epicanthus (—), 乳房は男性型腋毛は認められず、また皮下脂肪の沈着不良 (写真 1)。

※ 局所所見：恥毛の発育状態は極めて不良、陰核、小陰唇、大陰唇の発育も未発育で悪い (写真 2)。陰は約 6 cm で示指をやつと挿入できる程度であり、子宮腔部

LH-RH TEST

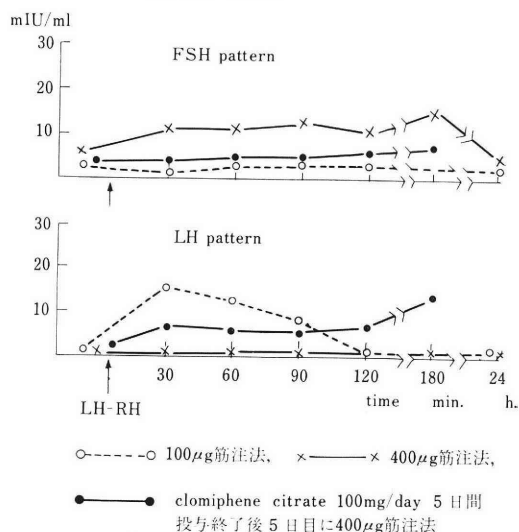


図 1 LH-RH THST

は示指頭大で小さく、外子宮口は点状に認められるが、いずれも発育不全状態である。

直腸診では、子宮はきわめて小さく、両側付属器には異常所見を触知し得ない。

※検査所見：

○基礎体温 低温一相性

○progesterone 投与試験 陰性

○estrogen-progesterone 投与試験 陰性

○下垂体性腺系

1) 下垂体予備能試験 (LH-RH 投与試験) (図1)

	前	30	60	90	120	180分後	24時間後
イ) LH-RH 100 μ g 筋注法	{FSH 2.1 LH <0.98	0.98 15.3	2.8 13.7	3.5 9.0	2.1 <0.98		1.6 <0.98
ロ) LH-RH 400 μ g 筋注法	{FSH 6.9 LH <0.98	11.7 <0.98	11.8 <0.98	14.8 <0.98	11.0 <0.98	15.6 <0.98	4.8 <0.98
ハ) clomiphene citrate 100mg/day 5日間投与終了後5日目にLH- RH 400 μ g 筋注法	{FSH 2.0 LH 3.9	3.5 6.3	4.4 6.4	5.3 6.3	6.3 7.2	8.9 13.3	

2) hMG 投与試験 (hMG 150IU/day 5日間投与)

	M.I.	頸管粘液 量 結晶形成	尿中 estrogen	血中 estradiol	血中 progesterone
前	100/0/0	採取不能 (-)	2.3~11.9 μ g/day	<25pg/ml	<0.8ng/ml
HMG 150IU→		" (-)	8.4		<0.8
→		" (-)			
→		" (-)	17.4	30.0	<0.8
→		" (-)			
→		" (-)	20.1	40.0	<0.8
後	8/58/34	きわめて 少量 (++)	34.6 52.8		<0.8

○下垂体副腎系

- 1) 17 OHCS 8.7~15.1 mg/day, 17 KS 3.1~6.6 mg/day
- 2) Metopirone test (Metopirone 3g/day) normal response
- 3) ACTH test (ACTH 25 IU 8時間点滴法) normal response
- 4) Dexamethasone test (Dexamethasone 2 mg/day, 3日間投与) normal response

○甲状腺系

- 1) 基礎代謝率 +7%
- 2) ^{131}I up-take 3h. 5.7%
24h. 0.7%

3) T_3 (トリオソープテスト) 23.2%

4) T_3 (サイオバック3) 110.9%

○成長ホルモン

下垂体予備能試験 (インシュリン投与法) (図2)

	前	30	60	90	120分後
hGH	1.2	1.5	9.2	7.8	5.1 (ng/ml)
血糖	112	64	100	104	120 (mg/dl)

○Prolactin

1) 下垂体予備能試験 (TRH 500 μ g 投与試験)

前	15	30	45	60	120分後
6.3	18.5	12.0	7.8	6.5	0.5 (ng/ml)

2) 安静時

6.3~15.2ng/ml

○トルコ鞍撮影：正常

○耳鼻科学的検査：anosmia (-)

○眼科学的検査：v.d.=0.1 (1.0 $\times$ -3.0D)

v.s.=0.05 (1.5 $\times$ -3.5D)

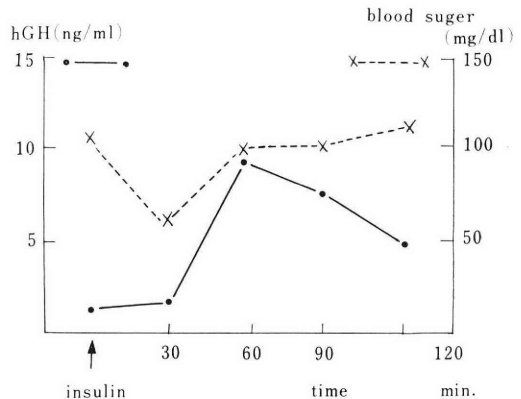


図2 Growth hormone

視野、眼底、眼球運動、正常

○脳波 slightly abnormal EEG

○骨年齢：16歳相当

○I.P.：正常

○血糖 (トレン G50g 投与法)

	前	30	60	90	120	180分後
血糖	87	128	84	117	109	81 (mg/dl)
尿糖	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

○細胞遺伝学的検査:

sex chromatin 陽性

chromosome constitution 46, XXGs+ (写真3)

○開腹所見: 子宮はわずかな肉状の塊 (rudimentary) として認められる。左右卵管は長さ 70 mm 以上で形態は正常であるがいくらか hypoplastic である。

右卵巢は20×17mm, 左卵巢は24×12mm で、灰白色

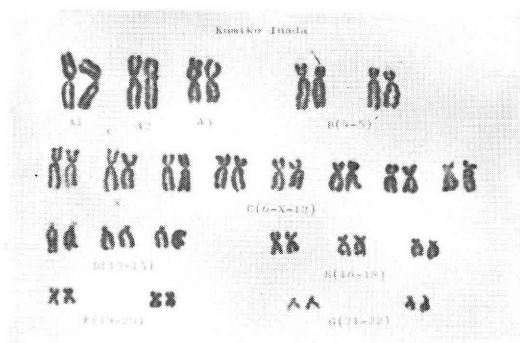


写真 3

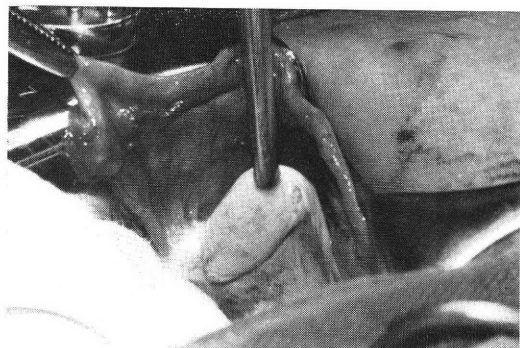


写真 4

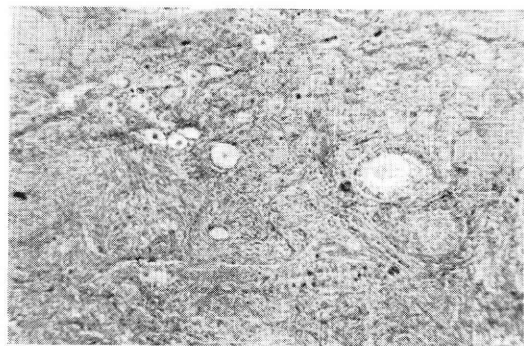


写真 5

の示指頭大の大きさで、割を入れると少量の卵胞液を排出した (写真4)。

○卵巢の組織学的所見

右卵巢には、原始卵胞が比較的多く存在し、一部に hMG の効果のためか发育卵巣が認められた。左卵巢では原始卵胞が認められるが少なかった (写真5)。

考 案

近年, RIA の開発や, RH の合成により, 下垂体前葉ホルモンの動態が明らかにされ, 前葉ホルモンの1種類だけが選択的に欠如した病態を示す前葉ホルモン単独欠損症 (isolated deficiencies of anterior pituitary hormone) の存在が確認されてきた。

前葉ホルモン単独欠損症は、病的にみて単一のものではなく、症候群ないしは疾患群の一症状とみなされ、GT 単独欠損症においても、特殊な症候群として anosmia を伴った Kallmann 症候群⁷⁾, Laurence-Moon-Biedl 症候群, Rud 症候群などが含まれる⁸⁾。

GT 単独欠損症は、発生学的には家族性遺伝性のものと、散発性のものがあるが、後者は多くの場合 Sheehan 症候群の回復期にみられるように、汎下垂体機能低下症の不全型とも考えられている。

また、発生機序に関して、井村らは、視床下部に原因が考えられるものには、①RH 産生ニューロンの hypoplasia, ②RH の合成障害, ③生物学的活性のない RH の合成, ④RH の放出障害, また下垂体に原因が考えられるものでは、GT の同じような分泌機構の障害をあげている⁹⁾。

GT 単独欠損症の診断は、以前は臨床症状を中心に診断され、推測の域を出なかったが、Odell (1966) が FSH, LH の測定を行つた症例を報告²⁾して、さらに LH-RH 投与試験が臨床にとり入れられてからは、診断も明確となつてきた。

GT 単独欠損症の診断基準は、本症例にみられるように、原発無月経、第二性徴の欠如、ないしは低下、骨年齢の遅延、eunuchoid 体型、他の tropic hormone 分泌が正常であることなどが必須の条件であるが、Schally が LH-RH が10個のアミノ酸からなる peptide であることを明らかにし、LH-RH が合成されてからは、その診断基準の中心は LH-RH 投与試験による FSH, LH の動態である⁹⁾。

もちろん、GT 単独欠損症では、FSH, LH の base line は低値であるが、正常人では日内変動で時に感度以下のこともあり、また、特に FSH 単独欠損症 (Rabin, 1972)¹⁰⁾, LH 単独欠損症 (Faïman, 1968) の報告⁶⁾もみられ、これらの症例では、いずれかが 5 m IU/

ml 以上の正常値を示すこともあり、さらに LH-RH 投与試験が必要となる。

さらに、LH-RH 投与試験では、正常に近い反応を示す症例もあり¹¹⁾、これらの症例では視床下部に原因を求めることができるが、多くの症例において、低反応ないし無反応である。しかしこの結果からすぐに下垂体に障害があるとは断定し得ない。なぜなら、長期間にわたり、RH の刺激がないため、下垂体の LH-RH に対する反応低下が予想されるからである。

したがって、最近では、LH-RH の連続投与や、clomiphene citrate により一定期間下垂体を刺激したのち、LH-RH 投与試験を行い、反応性を判定する検査法が行われるようになってきた¹²⁾。それらの報告によれば、GT 単独欠損症の多くがその障害部位を視床下部に求めることができるとされている⁶⁾¹³⁾。

われわれの症例での LH-RH 投与試験 (100 μ g 筋注法, 400 μ g 筋注法, clomiphene citrate 100mg/day 5 日間投与終了後 5 日目に LH-RH 400 μ g 筋注法) では、下垂体 GT 放出の低下がうかがわれる成績が得られたが、前述の如く、むしろ下垂体の LH-RH に対する反応性の低下の可能性も大きいと考えられることより、これだけの成績では、その障害部位を断定するには十分といえないものとする。

HMG (Humogen) 150 IU 5 日間投与による 卵巣刺激試験では、25pg/ml 以下であつた血中 estradiol 値は、30ないし40pg/ml とわずかであるが上昇が認められた。一方、尿中 total estrogen 値は、hMG 投与前 2.3 ないし11.9 μ g/day であつたが、投与後、経過とともに上昇し、投与開始後 8 日目 (投与終了後 3 日目) には、52.8 μ g/day と明らかな増加を認め、また 頸管粘液はきわめてわずかであるがそのシダ葉結晶形成は著明な陽性を示した。

試験開腹による卵巣所見は左右とも示指頭大の大きさで、その組織学的所見でも primordial follicle が認められ、hMG 投与試験後のためと考えられる発育卵胞の存在を証明し得たことより、卵巣は思春期までは順調に発育しているものと推測される。

染色体分析では、46, XXGs+ と診断したが、原発無月経において常染色体に異常を認める報告はきわめて少く¹⁴⁾、興味深く、血族の染色体については、現在検索中である。

GT 単独欠損症の診断名は、あたかも下垂体での GT そのものの分泌が障害されているように解釈され易い。しかし、視床下部の LH-RH の測定も可能となりつつあり、また LH-RH の連続投与後あるいは clomiphene citrate 投与後の LH-RH 投与試験により、下垂

体での GT 分泌障害と視床下部での RH 分泌障害が区別できるようになったので、今後は gonadotropin (FSH, LH) 単独欠損症, gonadotropin releasing hormone 単独欠損症の名称が適当であろうと思われる。

なお、本症例では、総合的検査成績により十分、GT 単独欠損症の診断基準を満足し得るものと考えられる。さらに LH-RH 投与試験や、clomiphene citrate 投与後の LH-RH 投与試験の成績からは、その障害部位として下垂体が疑われたが、LH-RH 連続投与後の LH-RH 投与試験が行われていないため、その障害部位を視床下部、下垂体のいずれであるか断定することは困難であつた。

結 語

LH-RH 投与試験をはじめとする各種の内分泌学的検査成績により、GT 単独欠損症と診断した23歳の症例を報告し、文献的考察を加えた。

(稿を終るにあたり、前山昌男教授の御校閲に感謝致します。また、御協力いただきました本学体質医学研究所、小児科学教室伊達鏞二先生に御礼申し上げます。)

参 考 文 献

- 1) 井村裕夫、宮井潔：下垂体「基礎と臨床」、下垂体前葉機能低下症—とくに前葉ホルモン単独欠損症—、(熊原雄一、岡田義昭) p. 283, 1974.
- 2) Odell, W. D.: Isolated deficiencies of anterior pituitary hormones., JAMA, 197 : 1006, 1966.
- 3) Hashimoto, T., Miyai, K., Izumi, K. and Kumahara, Y.: Isolated gonadotropin deficiency with response to luteinizing-hormone-releasing hormone., N Engl J Med, 287 : 1059, 1972.
- 4) Boyar, R. M., et al.: Studies of endocrine function in "Isolated" gonadotropin deficiency., J Clin Endocrinol Metab, 36 : 64, 1973.
- 5) Bell, J., et al.: Heterogeneity of gonadotropin response to LHRH in hypogonadotropic hypogonadism., J Clin Endocrinol 36 : 791, 1973.
- 6) 井村裕夫、他：下垂体前葉ホルモン単独欠損症、臨床科学, 10 : 33, 1974.
- 7) Antaki, A., Somma, M., Wyman, H. and Compenhout, J. V.: Hypothalamic pituitary function in the olfacto-genital syndrome, J Clin Endocrinol Metab, 38 : 1083, 1974.
- 8) 赤嶺康夫：ゴナドトロピン単独欠損症の障害部位、医学のあゆみ, 91 : 244, 1974.
- 9) 井村裕夫、他：TRH, LH-RH の臨床、代謝, 1974年臨時増刊号, 11 : 427, 1974.
- 10) Rabin, D. et al.: Isolated deficiency of

- follicle-stimulating hormone, N Engl J Med, 287 : 1313, 1972.
- 11) Marshall, J. C. et al.: Brit. Med. J. 4 : 643, 1972.
 - 12) Zárate, A. et al.: Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in two brothers with hypogonadotropic hypogonadism and anosmia., J Clin Endocrinol Metab, 36 : 612, 1973.
 - 13) Spitz, I. M. et al.: Isolated gonadotropin deficiency. N Engl J Med, 290 : 10, 1974.
 - 14) 鈴木雅洲: 染色体異常の臨床, p. 122, 診断と治療社, 東京, 1973.

Isolated Gonadotropin Deficiency

—Report of a Case—

**Isao Miyakawa, Masaki Ifuku
and Satoru Inoue**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kumamoto University Medical
School, Kumamoto, Japan
(Director; Prof. Masao Maeyama)

Syunichi Fujisaki and Norimasa Mori

Department of Obstetrics and Gynecology,
Medical College of Miyazaki, Japan
(Director; Prof. Norimasa Mori)

In recent years, it has become possible to evaluate the pituitary precisely by using hormones that release pituitary hormones.

The application of LH-RH has facilitated the differentiation of hypopituitarism due to either a

hypothalamic disorder or pituitary failure.

In this paper, a case diagnosed as isolated gonadotropin deficiency by the administration of LH-RH was reported.

A 23 year-old woman was first seen at the Kumamoto University Hospital for primary amenorrhea.

There was no family history of reproductive disorders and the past history was noncontributory, but her parents were consanguine.

Physical examination showed a eunuchoid patient, her height being 157.3 cm and her span 160 cm. She had poor breast development, axillary and pubic hair were scanty.

Olfactory acuity was normal. Karyotype was 46, XXGs+.

Other tropic hormones of pituitary except gonadotropin were normal.

By injection of 150 I.U. human menopausal gonadotropin (hMG) every day for 5 days, urinary estrogen was increased and karyopicnotic index of vaginal smear was elevated.

However, no significant increases of FSH and LH were shown after the administration of LH-RH.

The results were shown below.

At laparotomy, the uterus was found to be very hypoplastic and the ovaries were small (right; 20×17 mm, left; 24×12 mm).

But, the histologic examination showed many primordial follicles.

Clinical and laboratory findings shown here lead to diagnosis of isolated gonadotropin deficiency.

after the administration of LH-RH

		before	30	60	90	120	180 min.	24 hrs.
1) LH-RH	FSH	2.1	0.98	2.8	3.5	2.1		1.6
100 µg I.M.	LH	<0.98	15.3	13.3	9.0	<0.98		<0.98
2) LH-RH	FSH	6.9	11.7	11.8	14.8	11.0	15.6	4.8
400 µg I.M.	LH	<0.98	<0.98	<0.98	<0.98	<0.98	<0.98	<0.98
3) LH-RH 400 µg I.M.	FSH	2.0	3.5	4.4	5.3	6.3	8.9	
after the administration of clomiphene citrate	LH	3.9	6.3	6.4	6.3	7.2	13.3	mIU/ml

精子不動化抗体に関与するヒト精漿抗原の検索

2. 人乳抗原分析及び精漿人乳共通抗原について

Studies on Antigenicity of Human Seminal Plasma in Relation to Sperm Immobilizing Antibodies

2. Human Milk Antigens Common with Seminal Plasma and Sperm Immobilization by Their Corresponding Antibodies.

兵庫医科大学産婦人科学教室

香 山 浩 二 磯 島 晋 三
Koji KOYAMA Shinzo ISOJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Medical College.

すでに本誌第19巻2号に発表したヒト精漿抗原分析により、精漿抗原群の中には人血清とか腎臓・肝臓などに含まれる somatic antigen とは交叉を示さないで、人乳蛋白とのみ交叉反応を示す抗原が少なくとも2種類存在することが解つたので、人乳蛋白抗原および抗人乳血清を用いてこれら2種類の精漿人乳共通抗原と精子附着抗原の関係を検討した。人乳蛋白抗原分析を行つたところ精漿抗原とのみ交叉反応を示す成分が2種類存在し、1つは lactoferrin であり、他方はこれと全く抗原性を異にしたわれわれが新に見出した抗原であることがわかつた。またこれら2つの成分は共に精子に附着した精子附着抗原として、対応する抗体によつて補体の存在下で明らかに精子不動化作用を示した。これら2つの共通抗原成分は、人乳蛋白を硫酸塩析によつて分離した後、Sephadex G-100, DEAE-cellulose column および polyacrylamide gel で分画することにより分離抽出が可能であることが判明した。

緒 言

人精子抗原に関しては、すでに Weil¹⁻³⁾らにより、精子細胞の表現している抗原性は全て精子細胞表面に吸着している精漿抗原、すなわち精子附着抗原 (Sperm Coating Antigen) によるものであると報告されており、同様の事実が家兎精子⁴⁾についても証明されている。精漿成分の中には血清成分、前立腺分泌液、精囊分泌液など多種成分が混在しているが、中でも精子附着抗原となつている抗原成分は主に精囊分泌液由来の抗原成分であることが、Weil らによつて証明された。

また、もともと乳汁に見出された鉄含有蛋白である lactoferrin が、やはり精子附着抗原として、精漿中に存在することが Hekman and Rümke⁵⁾によつて実証された。著者ら⁶⁾もすでに発表した如く、ヒト精漿抗原

を分析した結果、多少の個人差はあるが、精漿蛋白中には少なくとも13種類の抗原成分が存在し、この中、血清抗原、肝臓腎臓などの可溶性抗原とは全く抗原性を交叉しない成分は6種存在することが明らかになつたが、この中で2種の抗原成分は人乳蛋白とのみ抗原性を交叉し、他の4種が精漿特異抗原と考えられた。また、精漿抗原群の中のこれら2種の精漿人乳共通抗原および4種の精漿特異抗原は精子の附着抗原となつており、これらに対する抗体によつて精子の運動性は障害され不動化することが明らかになつた。

他方、臨床的に原因不明不妊婦人の中には明らかに抗精子抗体を保有している者があり、この抗精子抗体が精子抗原のいかなる成分に対して産生されてくるかは非常に興味のあるところであるが、未だ結論を得るに至つていない^{7,8)}。精子不動化抗体保有不妊婦人の血清を精漿

抗原で吸収すると、大部分の患者血清において精子不動化作用が消失するところから、不妊婦人血中精子不動化抗体が精漿抗原に対して産生されている可能性が強く、精子不動化抗体産生機序を解明するためにはどうしても精漿抗原の解明が必要となってくるわけであるが、今回は特に精漿抗原群の中でも精漿人乳共通抗原成分について抗精漿抗体および抗人乳抗体を用いて人乳抗原について検討を加えてみた。

実験方法

1. 人乳蛋白 (Human Milk Protein: HM) の抽出法:

ブルーした人乳(血液型O型産褥婦人)1,000mlを14,000×G 30分間遠沈し、最上層の脂肪層および沈澱せる不溶成分を除去した後、硫酸 ($(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$) を飽和するまで加え、4°C で一夜放置する。沈澱蛋白を14,000×G 30分間遠沈分離し、さらに飽和硫酸で3回洗浄した後、硼酸緩衝生食水 (BBS: 0.01 M, pH 8.6) にて溶解し、溶液中の硫酸は BBS を外液として透析除去し不溶性成分を遠沈除去した後、その上清を人乳蛋白として実験に用いた。また一部は純水で透析した後凍結乾燥して保存した。

2. 抗人乳血清 (anti-HM) の作成

蛋白濃度20mg/ml に調整した人乳蛋白溶液に 等量の complete Freund's adjuvant を混合して emulsion とし、これを1家兎当たり 2 ml を足趾および背皮内に0.1 ml ずつ分割注射した。3週間後同様の注射を行い、さらに2週間後より booster として隔日に計5回抗原溶液のみを1家兎当たり 1 ml (prot. 20mg) 腹腔内に注射し、最終注射より1週間後、心臓穿刺により全採血を行い、血清分離した後、56°C 30分間加温非働化して-20°C に分注保存した。

3. 抗血清の吸収法

anti-HM 10 ml に正常ヒト血清 (Normal human serum NHS) を凍結乾燥した後、その600mg を加えて 37°C で60分間 incubate し、4°C で一夜放置後7,700×G 30分間遠沈してその上清をヒト血清吸収抗人乳血清 (anti-HM abs ẽ NHS) として実験に用いた。吸収が完全であるか否かは、ゲル内沈降反応により確認した。同様の吸収操作によって順次ヒト肝臓抗原 (抗血清 1 ml 当たり prot. 60mg) および精漿抗原 (抗血清 1 ml 当たり prot. 60mg) で吸収し、精漿抗原との抗原の共通性について検討した。なお、ヒト肝臓抗原 (Human Liver: HuL)* としては肝組織を細切後、ホモゲナイズし超音波処理した後その遠沈上清を凍結乾燥して

用いた。精漿抗原 (Human azoospermic semen HAS) は HM と同様の方法によって分離抽出したものをを用いた。

4. 抗精漿血清 (anti-HAS) の作成および吸収法: anti-HAS は精漿蛋白抗原 (8.9mg/ml) 1 ml に等量の complete Freund's adjuvant を加えて家兎を免疫して作成した。注射方法は anti-HM 作成の場合と同様であり、また抗血清の吸収法も上記の方法と同様に NHS および HuL で順次吸収してゆき、吸収の完全性についてはゲル内沈降反応で確認した後実験に用いた。

5. 人乳蛋白の分画

硫酸塩析法にて採取した人乳蛋白 (HM) を Sephadex G-100 column, DEAE-cellulose column および polyacrylamide gel を用いた disc-electrophoresis 法で順次分画してゆき、各分画の抗原性をゲル内沈降反応および免疫電気泳動法で検討しながら、精漿人乳共通抗原の分離精製を試みた。本法の詳細についてはすでに発表した精漿抗原分析実験⁹⁾ のところで述べたので省略するが、添加した蛋白量などは実験結果の項に記録する。

6. Lactoferrin (LF) 分離抽出⁹⁾

Blanc and Isliker⁹⁾の方法に準じて人乳中より lactoferrin の分離を行った。その概略を述べると、人乳 (O型) 100ml を 900×G で20分間遠心して脂肪成分を除去した後、この脱脂乳をさらに104,500×G で45分間超遠心によりカゼイン成分を沈澱除去し、その上清を凍結乾燥した後、再溶解によって濃縮後、pH 7.9 の下で 0.31% になるようにリパノールを加えて沈澱蛋白 (albumine, α -globulin) を除去する。リパノール沈澱後、その上清液に活性炭を15mg/ml の割合で加えて低温で一夜振盪させ、活性炭吸着成分 (リパノール, β_2 , γ -globulin) を20,000×G 60分間遠心して除去した後、さらにその上清に低温下で pH 6.8 として冷エタノールを25% 濃度迄加え沈澱してくる蛋白 (γ -globulin) を除去する。最後に残った上清よりアルコールを除去した後、凍結乾燥し、0.005 M pH 7.4 の 磷酸緩衝液に再溶解して DEAE-cellulose column (2.5×40cm) を0.05 M, pH 4.5 の 磷酸緩衝液を用いて通した後、NaCl を用いた continuous gradient elution を行い、その第2番目の分画を purified lactoterrin として実験に用いた。

7. anti HM による精子不動化試験

各吸収段階における anti-HM 0.25ml (56°C 30分間で非働化したもの) と10%非働化正常家兎血清添加生食水で洗浄せるヒト精子浮遊液 (40×10⁶/ml) 0.025ml およびモルモット血清 (Mayer 法(50%溶血単位)で補体価が200 C, H₅₀ 前後のもの(0.05ml)を加えて32°C で60

* 交通事故死せる人の肝組織

分間反応させた後、精子の運動率を測定した。対照実験として必ず抗血清の代わりに非働化正常家兎血清を用いたもの、およびモルモット血清（補体）の代わりに非働化モルモット血清（補体活性なし）を加えたものを行い、対照群の精子運動率に比べて実験群のそれが $1/2$ 以下に低下した場合を精子不動化作用ありと判定する。抗血清の精子不動化作用力価については何倍希釈まで精子不動化作用があるかを測定し、その希釈倍数でもって表現した。

8. anti-HM の洗浄ヒト精子細胞への結合

各吸収段階の anti-HM を用いてまず抗血清と洗浄ヒト精子細胞を反応させ、反応後十分に洗浄した後、さらに ^{125}I を標識した山羊抗家兎 γ -グロブリン血清の 7S- γ -グロブリンと反応させ洗浄後沈澱精子細胞の放射能を scintillation counter で測定することにより、anti-HM の精子細胞への結合率を検討した。対照実験として正常家兎血清 (Normal rabbit serum-NRS) および正常ヒト血清を家兎に免疫して作成した家兎抗ヒト血清 (anti normal human serum: anti-NHS) を高 γ -グロブリン血漿の対照として用いた。本実験法についてもその詳細は前回に報告したので省略する。

実験結果

1. 人乳蛋白より精漿人乳共通抗原の分離

HM (130mg/ml) 10ml を Sephadex G-100 column ($2.5 \times 120\text{cm}$) にて分画を行うと、図 1 の如く 3 つの分画に分れてきた。各分画に含まれる精漿人乳共通抗原の存在を検討する為に、Fr. A, B, C (20mg/ml) をそれぞれ正常ヒト血清および肝臓抗原で吸収した抗精漿血清 (anti-HAS abs. $\bar{c}$ NHS & HuL) と免疫電気泳動法で反応させてみると、図 2 および写真 1 に示す如く Fr. A は anti-HAS abs. $\bar{c}$ NHS & HuL に対して 1 本、

Fractionation of HM on Sephadex G 100 column.

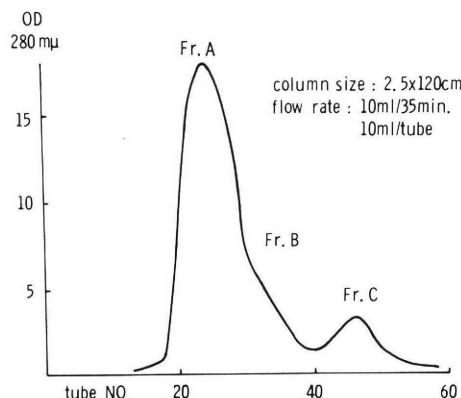


図 1

Immunoelectrophoresis of Fr. A, Fr. B and Fr. C from HM.

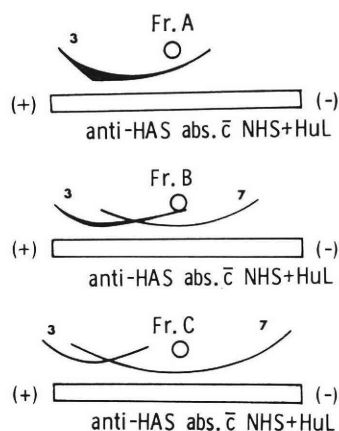


図 2

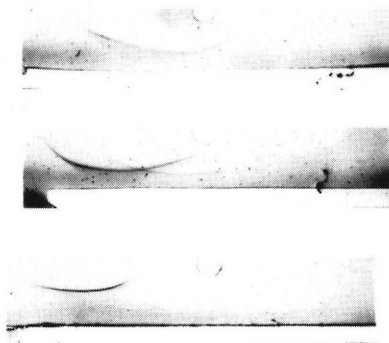


写真 1

Fr. B と C は各 2 本の沈降線を形成し、また Fr. A の沈降線は Fr. B, C の陽極側に泳動する沈降線と同じ抗原性であった。理解しやすい為に各沈降線に番号をつけて、陽極側のものを No. 3、他のものを No. 7 とすると、No. 3 の沈降線は lactoferrin によるものであることが purified lactoferrin 分画を用いて比較検討した結果明らかとなった。このように人乳中には確かに血清とか肝臓などの組織抗原とは抗原性を交叉しないで精漿とのみ抗原性を交叉する成分が含まれており、1 つは従来からいわれていた lactoferrin と同じ抗原性を示すものであり、他のもう一つの精漿人乳共通抗原はわれわれが初めて見出したものであり lactoferrin とは全く抗原性を異にする成分である。Sephadex G-100 分画の Fr. B (64mg/ml, 2.5ml) をさらに DEAE-cellulose column ($2.5 \times 35\text{cm}$) で分画すると、図 3 の如く 6 つの分画に分れ、各分画の抗原性を精漿人乳共通抗原について検討してみると、Fr. 1 には共通抗原性を示す成分はなく、Fr. 2, 3, 4 は lactoferrin とのみ交叉性を

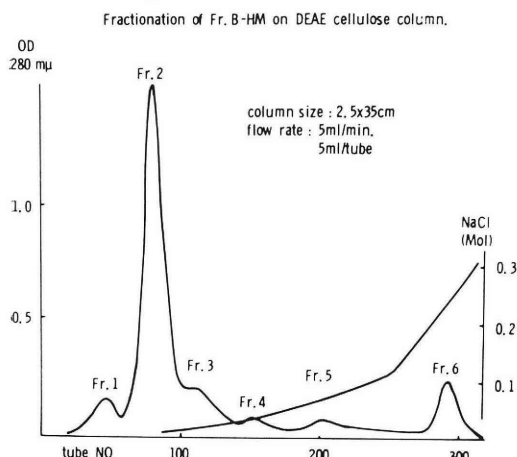


図 3

Immunoelectrophoresis of Fr.2, Fr.5 and Fr.6 from HM against anti-HAS absorbed with NHS and HuL.

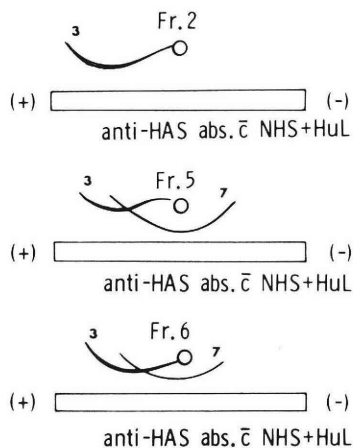


図 4

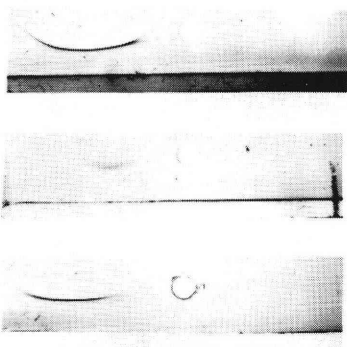
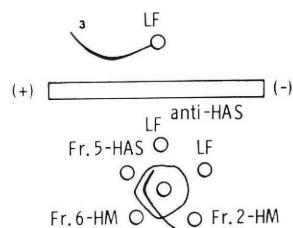


写真 2

示し, Fr. 5 と 6 は lactoferrin および 他 の われ われ が 新 た に 見 出 し た 新 共 通 抗 原 と も 交 叉 性 を 示 し た (図 4 お

よび写真2. 蛋白量は Fr. 2 : 2.1mg/ml, Fr. 5 : 1.3 mg/ml, Fr. 6 : 1.8mg/ml). Fr. 2 と Fr. 6 の 抗 原 性 を lactoferrin (LF : 0.8mg/ml) および 精 漿 蛋 白 の DEAE-cellulose 分 画 で 得 た も の で 2 つ の 精 漿 人 乳 共 通 抗 原 成 分 を 含 有 す る Fr. 5-HAS (蛋白量 : 1.2mg/ml)⁶⁾ と, ゲル内沈降反応で比較したものが図5および写真3で

Immunoelectrophoresis and agar gel diffusion of lactoferrin (LF).



anti-HAS abs. c̄
NHS+HuL

図 5

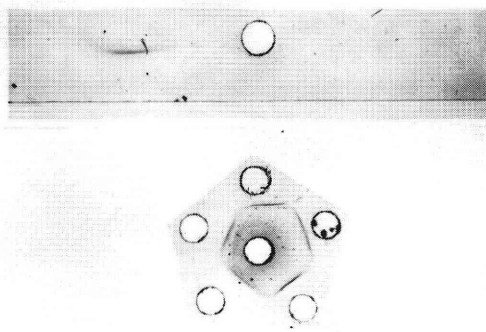


写真 3

あるが, anti-HAS abs. c̄ NHS & HuL に対し LF, Fr. 2-HM, Fr. 6-HM および Fr. 5-HAS は 完 全 に 融 合 し た 1 本 の 沈 降 線 を 形 成 し, ま た 2 つ の 精 漿 人 乳 共 通 抗 原 成 分 を 含 ん で い る Fr. 6-HM と Fr. 5-HAS は LF の 沈 降 線 と は 全 く 異 った 別 個 の 沈 降 線 を 形 成 し, こ れ ら は 互 い に 完 全 に 融 合 を 示 し た. こ の 結 果 は 前 回 に 報 告 し た 精 漿 抗 原 分 析 実 験 の 際 に 見 出 さ れ た 精 漿 蛋 白 中 に 含 ま れ る 2 種 類 の 精 漿 人 乳 共 通 抗 原 が, 今 回 の 人 乳 蛋 白 より 分 画 さ れ た 2 種 類 の 共 通 抗 原 成 分 と 互 い に 全 く 同 じ 抗 原 性 を 有 し て い る こ と を 示 し て い る. Fr. 6-HM 分 画 を さ ら に disc-electrophoresis に よ り 分 画 す る と, 図 6 お よ び 写 真 4 に 示 し た 如 く, 少 な く と も 4 本 の band に 分 れ, 各 band を 分 離 抽 出 し て 免 疫 電 気 泳 動 を 行 っ て み る と, No. 3 と No. 7 の 成 分 は 完 全 に 分 離 す る こ と が で き た が, No. 7 成 分 の 中 に は な お No. 2 の 沈 降

Disc-electrophoresis and immunoelectrophoresis of Fr.6-HM.

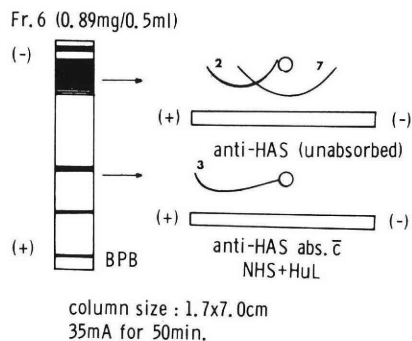


図 6

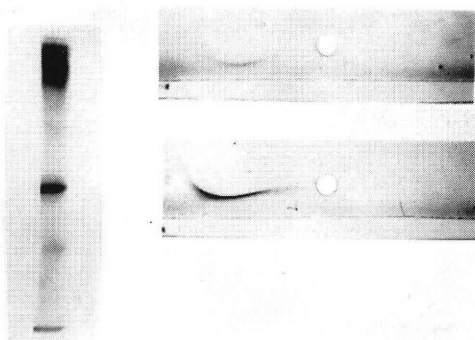


写真 4

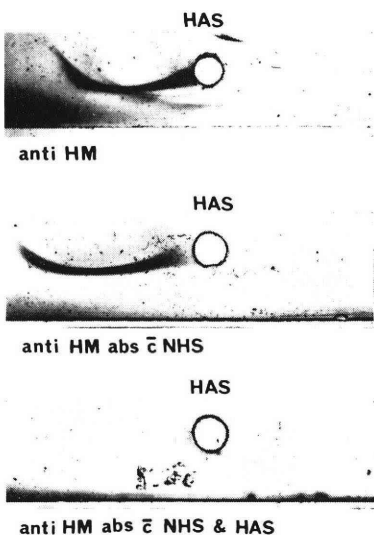
線で示す血清成分が混入していた。

2. 抗人乳血清による精子不動化試験

図7の免疫電気泳動に示すように、最初に作成した anti-HM は NHS で吸収後は HAS に対して1本の LF に相当する沈降線しか形成せず、この抗血清中には2つの精漿人乳抗原の内の LF に対する抗体しか産生されていなかったことを示しており、この原因の1つとして HM 中に含まれる LF (No. 3) と第2の共通抗原 (No. 7) の量的な差の為である可能性もあるので、ついで2つの精漿人乳共通抗原成分を含んでいることが明らかとなった HM の Sephadex G-100 分画の Fr. C-HM を用いて家兎を免疫して anti-Fr. C-HM 血清を作成した。家兎の免疫方法は anti HM 作成時と同じで、抗原 Fr. C-HM (20mg/ml) 1ml と complete Freund's adjuvant 1ml の emulsion を注射して作製した。その結果は図8の免疫電気泳動像で示すように、NHS 吸収後も HAS に対して2本の沈降線を形成するが、これをさらに LF のみを含有する Sephadex G-100分画の Fr. A-HM で吸収すると、LF に対する沈降線は消失し、第2の共通抗原成分 (No. 7) に対する沈降線のみが残った。これをさらに HAS で吸収すると当然のことながらもはや HAS に対しては全く沈降線を形成せず、精漿人乳共通抗原に対する抗体が完全に除去されたことを示している。Anti-HM の精子不動化作用を見てみると、図7に示す如く25倍に稀釈しても対照に比べて明らかに精子の運動性を障害して

Immunoelectrophoresis and SIT by anti HM γ -G before and after absorption

with NHS & HAS



dilution of anti HM	sperm test	motility control
1 : 5	0 (%)	52 (%)
1 : 25	16	56
1 : 125	34	44
1 : 625	48	54
1 : 5	0	56
1 : 25	16	50
1 : 125	28	52
1 : 625	46	48
1 : 5	48	50
1 : 25	48	52
1 : 125	50	48
1 : 625	44	56

図 7

Immunoelectrophoresis and SIT by anti FrC-HM- γ -G before and after absorption
with NHS, FrA-HM & HAS

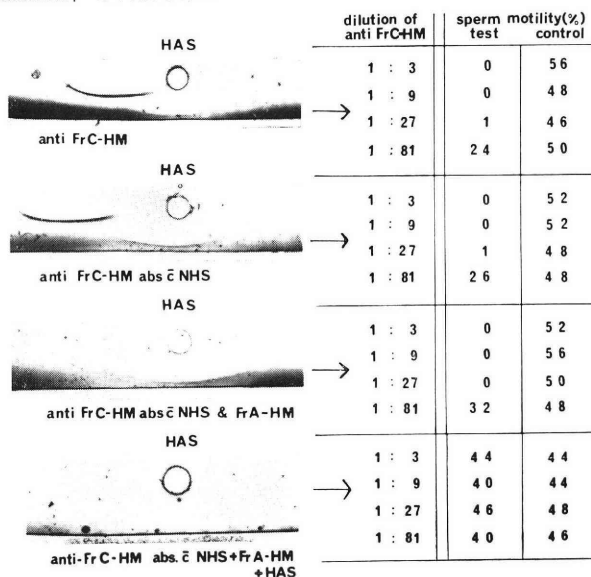


図 8

おり、この作用は NHS で吸収後も殆んど変化しないが、HAS で吸収後は完全に消失した。この anti-HM 中には LF に対する抗体しかできていないことより考えて、抗 LF 抗体が精子不動化作用を有していることを示している。また図 8 の anti Fr. C-HM 血清を用いた実験においても、anti Fr. C-HM abs. NHS & Fr. A-HM は第 2 の新共通抗原 (No. 7) に対する抗体のみを含んでいるが、これもまた強い精子不動化作用を示しており、われわれの見出した第 2 の新共通抗原 (No. 7) に対する抗体もまた強い精子不動化作用を有しているものと考えられる。図 8 の結果においては、anti Fr. C-HM を Fr. A-HM で吸収して抗 LF 抗体を除去した後も、精子不動化作用が吸収前に比べて全く低下していないように見えるが、これは 3 倍稀釈の抗血清でしか実験を行っていない為で、図 7 の anti-HM を用いた実験より明らかなように抗 LF 抗体も強い精子不動化作用を有するものである。

3. anti-HM および anti Fr. C-HM 血清のヒト精子細胞への結合

精漿中に含まれる精漿人乳共通抗原成分が精子細胞に吸着されて、いわゆる精子附着抗原となつているとすると、これらの共通抗原に対する抗体を含んでいる anti-HM および anti Fr. C-HM 血清中の抗体 (γ -グロブリン) は洗浄精子細胞に特異的に結合を示す筈である。 ^{125}I を標識した抗家兎 γ -グロブリン 血清を指標として anti-HM と anti Fr. C-HM の精子への結合率を見た

のが表 1 および表 2 である。anti-HM は正常家兎血清 (NRS) に比べて 4.49 倍の結合率を示し、これを NHS で吸収して血清成分に対する抗体を除去しても殆んど結合率の低下は見られないが、HAS 吸収により抗 LF 抗体を除去するとその結合率は著しく低下しコントロールレベルとなつた。NRS の結合率を差し引いた残りの未吸収抗血清の結合率を 100% とおいて計算すると NHS 吸収後は 91.5%、HAS 吸収後は 7.2% となる。この結果は明らかに抗 LF 抗体が特異的に洗浄精子細胞に結合したことを示しており、このことは反対に LF と同じ抗原 (No. 3) が精子細胞に存在することを示している。anti Fr. C-HM を用いた実験においても同様に未

表 1 Binding of anti-HM to human spermatozoa before and after absorptirn.

Antiserum added to spermatozoa	Ratio of binding of anti-HM to NRS	Binding		
		%	net %	ratio
Anti-HM	4.49	6.07	4.72	100.0
Anti-HM abs NHS	4.19	5.67	4.32	91.5
Anti-HM abs NHS+HAS	1.25	1.69	0.34	7.2
Anti-NHS	1.35	1.83	0.48	10.2
NRS	1.00	1.35	0.00	0.0

表1 Binding of anti-Fr. C-HM to human spermatozoa before and after absorption.

Antiserum added to spermatozoa	Ratio of binding of anti-Fr. C-HM to NRS	binding		
		%	net %	ratio
Anti-Fr. C-HM	5.74	7.94	6.55	100.0
Anti-Fr. C-HM abs c̄ NHS	5.38	7.46	6.07	92.7
Anti-Fr. C-HM abs c̄ NHS+Fr. A-HM	2.76	3.82	2.43	37.1
Anti-Fr. C-HM abs c̄ NHS+Fr. A-HM+HAS	1.54	2.13	0.74	11.3
Anti-NHS	1.26	1.74	0.35	5.4
NRS	1.00	1.39	0.00	0.0

吸収抗血清の結合率を100%とすると、NHS 吸収後は92.7%, Fr. A-HM 吸収後は37.1%となり、さらにHASで第2の共通抗原(No. 7)に対する抗体を吸収すると11.3%まで低下した。anti Fr. C-HM abs. c̄ NHS & Fr. A-HM 血清の37.1%という結合率は対照のanti NHSより有意に高い結合率を示しており、第2の精漿人乳共通抗原もまた精子の付着抗原となり得ることを示している。

考 察

Hekman and Rümke⁵⁾のヒト精漿抗原分析実験により、精漿中には鉄含有蛋白で人乳中に存在する lactoferrin (LF)と同じ抗原物質が含まれていることが証明され、このLFが精子細胞に強く吸着しており、いわゆる精子附着抗原(Sperm Coating Antigen)となつてゐることが明らかにされた。われわれの無精子症患者精液(HAS)の抗原分析⁶⁾によつても、精漿抗原群の中には血清成分および肝臓・腎臓などに含まれる somatic antigenを除いてもなお少なくとも6種類の抗原成分が存在し、この内の2つの抗原成分は人乳抗原のみ交叉性を示し、2種類の精漿人乳共通抗原が存在する可能性を示した。今回の人乳抗原分析の結果からも精漿人乳共通抗原として確かに2つの抗原成分が存在し、1つはHekmanらのいうようにLFと同じ抗原性を有し、他はLFとは全く抗原性を異にしたところのわれわれが新しく見出した精漿人乳共通抗原成分であつた。Roberts and Beottcher¹⁰⁾らもヒト精子附着抗原の検索を行つて、精子附着抗原としてLFと同じ抗原性を示す物質が存在するが、その物理化学的性質はLFとは異な

つており、むしろ血清中の transferrin と同じ性質を示したとして彼等はこの精子附着抗原物質を Scaferrin と呼ぶことを提唱している。われわれの HAS と HM の分析結果を比較してみると、HAS 中に含まれる LF 様成分は DEAE-cellulose 分画において NaCl 濃度 0.25M 附近にのみ溶出してきたが、HM 中の LF は同様の分画方法によつても NaCl 濃度 0.01 M 以下のところから NaCl 濃度 0.25M 附近に至る非常に広い範囲にわたり溶出されてきた。このことより HM 中に含まれる LF は抗原性は同じでも、物理化学的性質が多少異つている可能性を示しており、酵素における isoenzyme の如きパターンかもしれない興味深い。LF は人乳とか精漿のみでなく、唾液腺などにも分泌されていることが解つており、異なつた臓器から産生される LF がたとえ抗原性が同じであつてもその物理化学的性質も同じである必要はない訳である。非常に興味のある事実は、HM に対する抗血清 anti-HM によりヒト精子細胞の運動性が補体の共存下で障害を受けるということであつて、この anti-HM の精子不動化作用を分析してみると、anti-HM 中に含まれる LF およびわれわれの新たに見出した第2の精漿人乳共通抗原(No. 7)に対する抗体が精子不動化作用を有していることが判明した。この事実からも LF および第2の共通抗原が精子細胞膜に存在していることが想定できるが、さらに抗体の精子細胞への結合を isotopic antiglobulin technique¹¹⁾¹²⁾によつて検討してみると、anti-HM は対照の NRS に比べて約4倍の結合率を示し、これを順次吸収していくと NHS で吸収して抗血清成分抗体を除去しても殆んど結合率に変化はないが、HAS で吸収して抗 LF 抗体成分を除去するとその結合率は著しく低下し、対照レベルの結合しか示さなくなつた。このことは精漿抗原群の中でも精漿人乳共通抗原の LF が精子細胞表面に sperm coating antigen として存在しており、従つてこれに対応する抗体が精子細胞に特異的に結合したことを示している。また anti Fr. C-HM 血清を用いた実験によつても LF および第2の精漿人乳共通抗原に対する抗体は特異的な精子結合を示し、これら2つの抗原成分は共に sperm coating antigen となつてゐることが判明した。anti-HM および anti Fr. C-HM の精子への結合が NRS に比べて高い理由として、抗血清においては免疫 γ -グロブリンが増加している為(hyper γ -globulinemia)ではないかという危惧もあるかもしれないが、この為に hyper γ -globulinemia の対照として anti-NHS 血清を用いて同様の実験を行つてみたが、anti-NHS の精子への結合は、NRS に比べても殆んど同程度であり、hyper γ -globulinemia による非特異的な

精子への結合でないことは明らかである。

われわれが新たに見出した第2の精漿人乳共通抗原の生物学的意義に関しては今後の究明を待たねばならないが、LF に関してはすでに Blanc and Isliker⁹⁾, Tourville et al.¹³⁾, Butler¹⁴⁾ らによりかなり詳細な研究が行われており、LF は人乳中だけではなく、唾液腺、耳下腺、気管分泌液などにも証明されている。LF は各種の外分泌腺臓器において産生されているものと考えられるが、決して循環血液中には存在しないものであり、もしこれらの外分泌腺臓器に炎症などが起こって LF 成分が多量に循環血液中に入ってくるような場合には LF に対して生体が反応を起こさないとも限らない。従って LF を多量に含んでいる乳腺などにおいては、乳腺炎などに合併していわゆる auto-immune disease と同じ機序により抗 LF 抗体が産生されてくる可能性もあり、これが不妊症の原因となり得るとすれば臨床的に大変興味深いことになってくる訳である。われわれの原因不明不妊婦人患者血中より見出した精子不動化抗体について検討した結果¹⁵⁾¹⁶⁾によると、これら不妊婦人の血中精子不動化抗体は洗浄ヒト精子細胞または無精子症患者精液によつて完全に吸収されるが肝臓・腎臓などの組織抗原あるいは人乳蛋白抗原によつては決して吸収されず、臨床的に見出される精子不動化抗体の中には精漿人乳共通抗原に対する抗体は検出することができなかった。従つて現時点においては、精漿人乳共通抗原である LF および第2の共通抗原に対する抗体によつて不妊症が発生してくる可能性はないと考えているが、これら共通抗原に対する異種抗体（家兎抗血清）を用いて明らかに精子の運動性が障害されたという事実は注目に値する。

結 語

ヒト精漿抗原分析に引続いて、精漿人乳共通抗原に焦点をあわせて人乳抗原の分析ならびに精子附着抗原との関係を検討した。

1. 人乳蛋白には血清成分や肝抽出抗原とは交叉反応を示さないで、精漿蛋白とのみ交叉性を示す抗原成分が少なくとも2種類存在した。

2. 2種類の精漿人乳共通抗原成分の分離精製を試み、硫酸塩析、Sephadex G-100分画、DEAE-cellulose分画および Disc-electrophoresis 分画法により両者が分離抽出可能であることが解つた。

3. 2種類の精漿人乳共通抗原の内、一方は lactoferrin と同じ抗原物質であり、他は lactoferrin とは全く抗原性を異にした抗原成分であり、われわれが新たに見出したものである。

4. 抗人乳血清を用いた精子不動化試験により明らか

に抗人乳血清は精子不動化作用を有しており、この精子不動化作用は、抗人乳血清に含まれる抗 lactoferrin 抗体ならびに第2の共通抗原に対する抗体によるものであることが判明した。

5. isotopic antiglobulin technique により、2種類の精漿人乳共通抗原は共に精子附着抗原となつていることが解つた。

文 献

- 1) Weil, A. J., Kotsevalov, O. and Wilson, L.: Antigens of human seminal plasma. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 92: 606, 1956.
- 2) Weil, A. J. and Rodenburg, J. M.: Immunological differentiation of human testicular (spermatocele) and seminal spermatozoa. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 105: 43, 1960.
- 3) Weil, A. J. and Rodenburg, J. M.: The seminal vesicle as the source of the spermatozoa-coating antigen of seminal plasma. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 109: 567, 1962.
- 4) Weil, A. J. and Finkler, A. E.: Antigens of rabbit semen. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 98: 794, 1958.
- 5) Hekman, A. and Rümke, P.: The antigens of human seminal plasma with special reference to lactoferrin as a spermatozoa-coating antigen. Fertil. and Steril. 20: 32, 1969.
- 6) 香山浩二, 磯島晋三, 土屋邦男: 精子不動化抗体に関するヒト精漿抗原の検索. 1. 精漿抗原分析並びに精子附着抗原について, 日本不妊誌, 19: 91, 1974.
- 7) Isojima, S., Li, T. S. and Ashitaka, Y.: Immunological analysis of sperm-immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility. Am. J. Obst. Gynec. 101: 677, 1968.
- 8) Isojima, S., Tsuchiya, K., Koyama, K., Tanaka, T., Naka, O. and Adachi, H.: Further studies on sperm-immobilizing antibody found in sera of unexplained cases of sterility in women. Am. J. Obst. Gynec. 112: 199, 1972.
- 9) Blanc, B. and Isliker, H.: Isolament et caracterisation de la protein ronge siclerophile du lait maternel, la lactotransferrin. Bull. Soc. Clin. Biol. (Paris). 43: 929, 1961.
- 10) Roberts, T. K. and Boettcher, B.: Identification of human sperm-coating antigen. J. Reprod. Fert. 18: 347, 1969.
- 11) Sparko, F. L., Ting, C. C., Hammond, W. G. and Huberman, R. B.: An isotopic antiglobulin technique for measuring antibodies to all surface antigens. J. Immun.

- 102 : 842, 1969.
- 12) Erickson, R. P.: An antiglobulin test for the detection of surface antigens of mouse spermatozoa. *J. Reprod. Fert.* 28 : 109, 1972.
 - 13) Tourville, D. R., Adler, R. H., Bienenstock, J. and Tomasi, T. B. The human secretory immunoglobulin system: immunohistological lactoferrin in normal human tissues. *J. Exp. Med.* 129 : 411, 1969.
 - 14) Butler, J. E.: The occurrence of immunoglobulin fragments, two types of lactoferrin and a lactoferrin-IgG₂ complex in bovine colostrum and milk whey. *Biochimica et Biophysica Acta* 295 : 341, 1973.
 - 15) Isojima, S., Li, T. S and Ashitaka, Y.: Immunologic analysis of sperm-immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 101 : 677, 1968.
 - 16) Isojima, S., Tsuchiya, K., Koyama, K., Tanaka, C., Naka, O. and Adachi, H.: Further studies on sperm-immobilizing antibody, found in sera of unexplained cases of sterility in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112 : 199, 1972.

Studies on antigenicity of human seminal plasma in relation to sperm immobilizing antibodies

2. Human milk antigens common with seminal plasma and sperm immobilization by their corresponding antibodies.

Koji Koyama and Shinzo Isojima

Department of Obstetrics and Gynecology,
Hyogo Medical College.

Previously we reported the analytical results of human seminal plasma demonstrating four antigens specific to seminal plasma and two antigens common with human milk. The antisera against corresponding antigens could immobilize human spermatozoa in the presence of complement. As the next step, human milk (HM)

protein was analyzed to clarify the relationship of common antigens with human milk in seminal plasma and sperm immobilizing activity of corresponding antibodies. HM protein was obtained by salting out with saturation by ammonium sulfate after removing the fat in HM and fractionated stepwisely by Sephadex G-100, DEAE-cellulose and disc-electrophoresis with polyacrylamide gels. Each fraction obtained was analysed immunoelectrophoretically using rabbit anti-human azoospermic semen (anti-HAS) which was absorbed with normal human serum (NHS) and human liver (HuL). HM clearly showed 2 precipitin bands to anti-HAS absorbed with NHS and HuL and these two antigenic components could completely be separated by the above three steps of fractionations. One of these was shown to be lactoferrin and the other was a new antigen which was discovered by us.

Anti-HM prepared by immunization of rabbits with HM showed a single band to HAS, which was corresponded to lactoferrin, after absorptions with NHS and HuL. However, antiserum to fraction C of HM which was obtained by fractionating HM through Sephadex G-100 column and contained higher concentration of our new common antigen with seminal plasma (anti-Fr. c-HM), showed two bands to HAS by immunoelectrophoresis after absorption with NHS and HuL. When this antiserum was further absorbed with lactoferrin fraction of HM, a single band was remained, which was due to our new antigen. Both anti-HM and anti-Fr. C-HM possessed the strong sperm immobilizing activities with complement. These activities did not drop after absorption with NHS and HuL, but was completely removed by further absorption with HAS. After absorption of anti-Fr. C-HM with NHS, HuL and lactoferrin fraction of HM, it still possessed the definite sperm immobilizing activity.

As anti-HM and anti-Fr. C-HM did bind on washed human spermatozoa by isotopic antiglobulin technique, it was demonstrated that both lactoferrin and our new antigen could adhere on spermatozoa as the sperm coating antigens.

This study was aided by the Population Council N.Y. (Grant Nos. M. 72.028 C, M. 73.77, M. 74.88)

OXYTOCIN BIOASSAY BY THE DETERMINATION OF INTRA-UTERINE PRESSURE OF THE RAT

Toshi WATANABE and Yuji SAKUMA

Department of Veterinary Physiology, College of Agriculture and
Veterinary Medicine, Nihon University, 34-1, Shimouma
3-chome, Setagaya-ku, Tokyo, Japan 154

Abstracts: For the bioassay of oxytocin, a transducer led by the cannula from a uterine horn of rats was devised to determine the change of intra-uterine pressure expressed as mm H₂O.

Rats employed for the assay were those primiparous, ovariectomized and treated with estradiol after ovariectomy. Simultaneous recording of electrohysterogram (EHG) led from the same portion of uterus was also attempted. Oxytocin to be assayed was injected into the jugular vein.

1. When an intact rat having a regular estrous cycle was used at either the second or the fourth stage of the cycle, responses of intra-uterine pressure by the injection of oxytocin were obscured by own hormonal actions of the rat and good relations to the oxytocin dose were not observed.

2. Rats were then ovariectomized and subjected to the test 24 hours after the injection of estradiol. By this treatment a good correlation between intra-uterine pressure and oxytocin doses was reached. However, when both nulliparous and primiparous rats were compared the latter indicated better correlations to the oxytocin doses, such a treated primiparous rat therefore being employed as an established method thereafter. It was found that as small amount as 50 microunits of oxytocin could be assayed by this determination system, especially by the response of intra-uterine pressure.

3. In order to testify the constant responsiveness of intra-uterine pressure to the oxytocin the same amount of oxytocin was injected, separately, 5 times to the same rat. Doses tested were 0.5 units (u), 0.25 u, 0.12 u and 0.06 u of oxytocin, respectively. The average ranges of pressure responsiveness to each dose were within 100 ± 3.19 to 9.96% in terms of standard deviation.

4. EHG (electrohysterogram) showed a diphasic spike of 10 to 120 micro-volts lasting 11 to 35 seconds with the frequency of 0.7 to 1.6-second intervals without the oxytocin, whereas it was a polyphasic spike, an increased and a prolonged burst with the oxytocin injection. Quantitative correlation of EHG to the oxytocin dose was however not established so far.

Introduction

For the oxytocin assay, those methods such as to measure the contractivity of isolated uterus, to determine the milk ejection, to see the lowering of blood pressure of chicken, to use isolated duck lungs and so on, are usually employed. The radioimmunoassay of oxytocin does not seem to be succeeded

so far.

A new device to determine the intra-uterine pressure of rats by a transducer connected with a small cannula from a uterine horn was equipped by the authors. This paper deals with the possibility of the device for the oxytocin assay. The condition of rats to be employed in connection with the device was also examined. In addition

simultaneous recording of electrohysterogram (EHG) was attempted and checked.

Materials and Methods

Animals.

An adult Wistar-Imamichi strain of rats was used, which had been reared under the room temperature of $23 \pm 1^\circ\text{C}$ with 55–65% humidity, and under the control of light-dark system, 14-hour and 10-hour each. They were fed ad libitum with Nihon-Clea solid feed, CE 2.

Vaginal smears were taken at 11.40 AM daily and checked. Animals showing at least 3 successive 4-day regular cycles were employed.

Experiments were carried out on various conditions of animals which consisted respectively of intact nulliparous, ovariectomized of it and that 24 hours after the injection of 2-microgram estradiol benzoate following ovariectomy. The last condition was applied to the primiparous rats which were finally used for the present study.

Oxytocins.

One, posterior pituitary standard, obtained from National Institute of Hygienic Science, and the other, synthesized, obtained from Teikoku Zoki Co. Ltd. were used. After oxytocin was injected intrajugularly to the primiparous rat ovariectomized and treated with estradiol, the response of intra-uterine pressure was determined. Quantitative study was carried out in four groups, in each of which four decreasing doses by 2 fold were tested, five rats being used for each dose.

Response range of the uterine pressure to the same oxytocin dose was also determined in the same animal to confirm the constancy of the reaction. Each animal was tested five times at appropriate intervals and four oxytocin doses were checked.

Apparatuses and procedures.

Animals were anesthetized with an intra-abdominal injection of 100 mg of urethane per 100 g of body weight and after the abdominal section a polyethylene tube of 1 mm diameter filled with Ringer solution was inserted into and ligated at the base of one uterine horn and connected with the

transducer via amplitude so that the intra-uterine pressure could be recorded on the running paper as was shown in Fig. 1. Transducer was a product of Toyo Sokki Co. Ltd. which has a maximal calibration of 1000 mm H₂O/10 V, the relation between calibration and amplitude being shown as in Table 1. Pre and main amplifier and

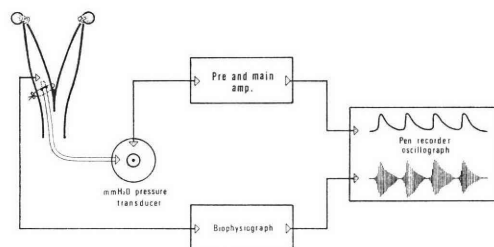


Fig. 1 Schematic drawing of the apparatus system

Table 1. Relationship of calibration and amplitude

Attenuator number	mm H ₂ O/V/cm*	mm H ₂ O/0.5V/cm*
100	0.5	1.0
50	1.0	2.5
25	2.0	5.0
10	5.0	10.0
5	10.0	25.0
2.5	20.0	50.0

* mm H₂O/V or 0.5V/cm indicates magnifications of H₂O pressure in 1 or 0.5 volt per 1 cm.

recorder (ink writing oscillograph, Rectiholy 8S) were of San-ei Sokki Co. Ltd.. Electrohysterogram (EHG) led from the same portion of the uterine horn by monopolar system was also recorded with the Biophysigraph 180 System (San-ei Sokki Co. Ltd.) as shown in Fig. 1.

Results

1. Effect of estrous cycle, ovariectomy and estradiol injection on the intra-uterine pressure

Determinations were first made in normal rats at the second stage or the fourth stage of estrous cycles. As was shown in Fig. 2, both the intra-uterine pressure and EHG

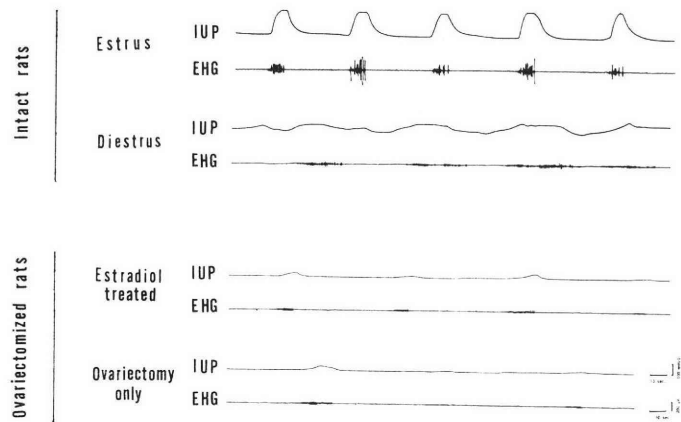


Fig. 2 Representation of intra-uterine pressure (IUP) and electrohysterogram (EHG) in rats, each intact, ovariectomized and treated with estradiol after ovariectomy.

indicated a periodic and distinct change during the second stage and irregular and obscure change during the fourth stage. Since those naturally occurring movements of the uterus could disturb the oxytocin assay rats were ovariectomized and tested, in which little change of intra-uterine pressure and EHG was observed (Fig. 2). Again, to increase the sensitivity of uterus to the oxytocin the ovariectomized rats were injected 2 micrograms of estradiol benzoate and subjected to the determination 24 hours thereafter. Little change of the uterine pressure and EHG was also observed (Fig. 2) and the sensitivity to the oxytocin was greater in estradiol-treated rats than not-treated ones¹⁾.

2. Assay of oxytocin

Comparison was then made between nulliparous and primiparous rats after ovariectomized and injected with 2 micrograms of estradiol. Responses of uterine pressure in the nulliparous rats corresponding to the oxytocin doses of 0.5, 0.25, 0.12 and 0.06 units were presented in Table 2 and Fig. 3,

and the responses to the corresponding doses of oxytocin in the primiparous rats were presented in Table 3 and Fig. 4. It was found that primiparous rats were more sensitive than nulliparous ones. Primiparous rats after ovariectomized and treated with estradiol were, therefore, employed in the present study. In Fig. 5, an example of response patterns both of intra-uterine pressure and EHG to various amounts of oxytocin were presented.

Quantitative determination was carried out in four groups, in each of which four decreasing doses by 2 folds were tested. In group 1 oxytocin dose ranged 100 to 12 milliunits, group 2 from 12 to 1.5 milliunits, group 3 from 1.6 to 0.2 milliunits and group 4 from 200 to 50 microunits, respectively. Table 4 shows the dose-response relation in group 1, Table 5 shows that in group 2, Table 6 in group 3, and Table 7 in group 4, respectively. It was found that responses were well correlated to the dose injected and as small amount as 50 microunits of oxytocin could be assayed.

Table 2. Responses of intra-uterine pressure to the oxytocin dose in nulliparous rats

		Dose of oxytocin injected (oxytocin unit)			
		0.50	0.25	0.12	0.06
Intra-uterine pressure (mm H ₂ O)	Mean±S.D.	252±9.0	196±11.4	146±11.4	98±12.0
	Range	240~260	180~210	130~160	85~115

Note ; 5 rats each, ovariectomized and treated with estradiol, were used.

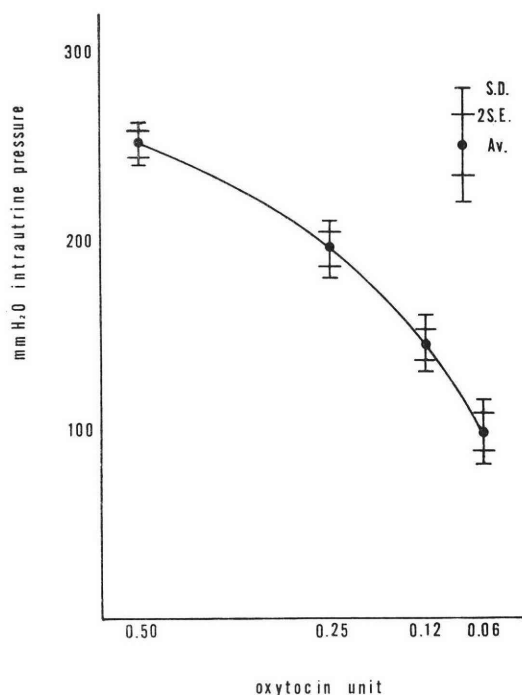


Fig. 3 Responses of intra-uterine pressure to the oxytocin doses in nulliparous rats, ovariectomized and treated with estradiol.

Abbreviations are as follows: Av.=average; 2S.E.=standard error of the mean ($2 \times \frac{\text{S.D.}}{\sqrt{N}}$); S.D.=standard deviation.

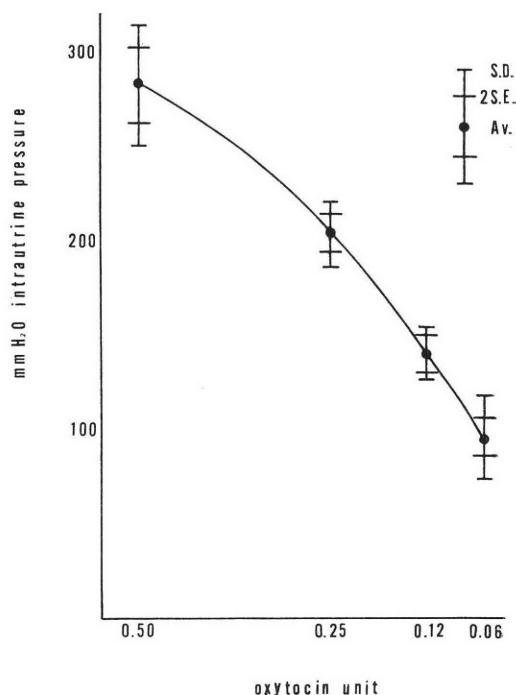


Fig. 4 Responses of intra-uterine pressure to the oxytocin doses in primiparous rats, ovariectomized and treated with estradiol.

Abbreviations are as follows: Av.=average; 2S.E.=standard error of the mean ($2 \times \frac{\text{S.D.}}{\sqrt{N}}$); S.D.=standard deviation.

Table 3. Responses of intra-uterine pressure to the oxytocin dose in primiparous rats

		Dose of oxytocin injected (oxytocin unit)			
		0.50	0.25	0.12	0.06
Intra-uterine pressure (mm H ₂ O)	Mean±S.D.	282±21.9	205±10.0	138±9.7	97±13.5
	Range	250~305	185~220	125~155	75~110

Note; 5 rats each, ovariectomized and treated with estradiol, were used.

3. Constancy of responses of intra-uterine pressure to the oxytocin doses

In order to confirm the constancy of responses to oxytocin doses, 0.5, 0.25, 0.12 and 0.06 units were respectively checked in the same rat, which received same doses of oxytocin 5 times at appropriate intervals. Response ranges were found within 100 ± 3.19 to 9.96% in terms of standard deviation as seen in Table 8.

4. Electrohysterogram (EHG)

Precise representation of EHG and intra-

uterine pressure in a primiparous rat, ovariectomized and treated with estradiol is presented in Fig. 6, in which EHG indicated mainly diphasic action potential of 10 to 120 micro-volts with the burst duration of 11 to 35 seconds and with the spike frequency of 0.7 to 1.6 seconds.

In Fig. 7, the EHG after the oxytocin injection is presented in which polyphasic discharges with increased amplitude and prolonged duration were seen. It merits, however, further study because it was not

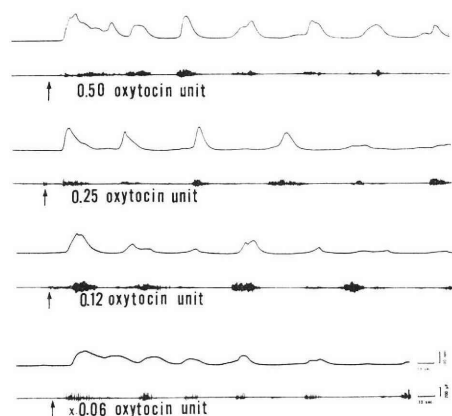


Fig. 5 Representative patterns of intra-uterine pressure and electrohysterogram to various doses of oxytocin in primiparous rats, ovariectomized and treated with estradiol.

proved for EHG to response quantitatively to the oxytocin doses. Nevertheless, determination of EHG would be worth while which will be discussed later.

Discussion

Sensitivity of oxytocin bioassay by the usual method employed varies greatly, for example, it is 100 milliunits (mu) by the measurement of blood pressure of chickens²⁾, 2 to 4 mu with the isolated uterus of rats³⁾, 0.5 to 2 mu with the superfusion of isolated uterus of the same animal⁴⁾. Methods by the milk ejection were widely used and it is 5 mu in the rabbits when oxytocin is injected intravenously⁵⁾ and when injected intraartery it is 0.5 to 1.0 mu⁶⁾. By the mammary arterial injection it is 0.2 mu in guinea pigs⁷⁾, and it is 5 microunits by the same injection in the rat⁸⁾. When the strip of rat mammary gland is used 5 microunits could be assayed⁹⁾. Radioimmunoassay of oxytocin has not been succeeded¹⁰⁻¹¹⁾.

By the present method devised by the authors 50 microunits of oxytocin have been able to be assayed. Although it is less sensitive as compared with that of arterial injection to the rat mammary gland⁸⁾ the

Table 4. Responses of intra-uterine pressure to the oxytocin dose in primiparous rats

		Dose of oxytocin injected (milliunit)			
		100.0	50.0	25.0	12.0
Intra-uterine pressure (mm H ₂ O)	Mean $\pm$ S.D.	98.2 $\pm$ 10.2	70.8 $\pm$ 8.8	52.0 $\pm$ 10.3	37.8 $\pm$ 5.2
	Range	85~110	60~84	45~69	30~43

Note ; 5 rats each, ovariectomized and treated with estradiol, were used.

Table 5. Responses of intra-uterine pressure to the oxytocin dose in primiparous rats

		Dose of oxytocin injected (milliunit)			
		12.0	6.0	3.0	1.5
Intra-uterine pressure (mm H ₂ O)	Mean $\pm$ S.D.	43.4 $\pm$ 6.5	32.4 $\pm$ 5.9	24.2 $\pm$ 3.7	17.2 $\pm$ 3.7
	Range	37~50	27~40	19~29	13~23

Note ; 5 rats each, ovariectomized and treated with estradiol, were used.

Table 6. Responses of intra-uterine pressure to the oxytocin dose in primiparous rats

		Dose of oxytocin injected (microunit)			
		1600	800	400	200
Intra-uterine pressure (mm H ₂ O)	Mean $\pm$ S.D.	21.8 $\pm$ 3.8	15.0 $\pm$ 2.6	9.8 $\pm$ 1.0	5.2 $\pm$ 1.5
	Range	16~26	11~18	8~14	3~7

Note ; 5 rats each, ovariectomized and treated with estradiol, were used.

Table 7. Responses of intra-uterine pressure to the oxytocin dose in primiparous rats

		Dose of oxytocin injected (microunit)		
		200	100	50
Intra-uterine pressure (mm H ₂ O)	Mean±S.D.	8.4±2.3	5.0±1.5	2.4±1.1
	Range	6~12	3~7	1~5

Nots ; 5 rats each, ovariectomized and treated were estradiol, were used.

Table 8. Responses of intra-uterine pressure to the same doses of oxytocin in the same rats

Injection times		Doses of oxytocin injected (oxytocin unit)			
		0.50	0.25	0.12	0.06
1	mm H ₂ O	310	155	165	50
2	mm H ₂ O	305	165	140	55
3	mm H ₂ O	290	155	140	65
4	mm H ₂ O	295	150	145	60
5	mm H ₂ O	315	150	150	55
Average	mm H ₂ O±S.D.	303±10.3	155±6.1	148±10.3	56±5.7
	Per cent±S.D.	100± 3.19	100±3.91	100± 6.78	100±9.96
Range	mm H ₂ O	290~315	150~165	140~165	50~65

Note ; Rats were primiparous, ovariectomized and treated with estradiol.

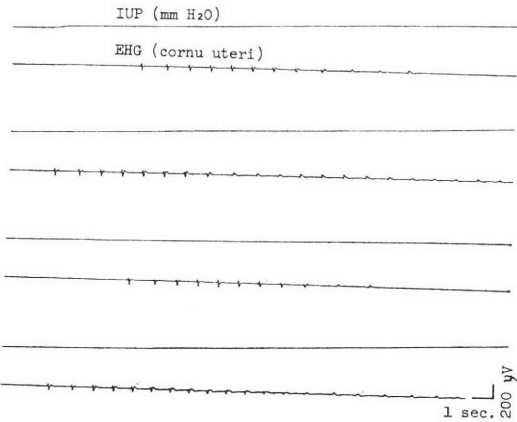


Fig. 6 Electrohysterogram in a primiparous rat, ovariectomized and treated with estradiol.

method might be very useful for the practical application. In addition, the sensitivity would be more increased by improving the transducer system, as well as amplifier and recorder from the view point of electrical engineering. If the transducer scale is calibrated to 500 mm H₂O/V/cm instead of the present 1000 mm H₂O/V/cm it might

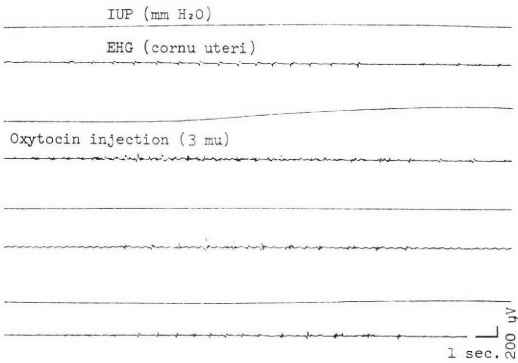


Fig. 7 Electrohysterogram after the oxytocin injection in a primiparous rat ovariectomized and treated with estradiol.

detect less oxytocin. By increasing the gain of recorder it would also be improved and 2.5 mV/cm of recorder gain is being tested at present.

Concerning the technique of other methods arterial injection into guinea pigs and rats especially into a mammary artery must require some skilfulness. In those animals

conditions would be also affected by the stages after parturition, developmental stages of mammary gland, milk amount secreted and so on. The present method to determine the intra-uterine pressure is relatively easy but is also disturbed by the physiological estrous cycle in the intact animal which has been studied in detail and reported by the authors^{1,12-17}. However, by the ovariectomy and estradiol treatment stabler and more constant responses were achieved. Direct injection of oxytocin into the uterus artery might be expected to increase the sensitivity more.

Since it has been known that oxytocin injection causes the uterus simultaneous electrical changes together with its contraction¹⁸⁻²², attempt to determine and record the electrohysterogram (EHG) was made. Although direct correlation of EHG with the oxytocin dose was not established recording of EHG together with the determination of intra-uterine pressure is advantageous, especially in such a case that when repeated assay in the same animal is desired, it can be checked from the EHG whether the influence of previously injected oxytocin is removed from the body or not. Because the determination of electrical phenomena of mammary gland is not possible, measurement of the EHG would be a matter of interesting.

A practical application of the present method to cattle, dog and rats will be reported in the near future.

References

- 1) Watanabe, T., Satoh, K. and Sakuma, Y.: Assay of Oxytocin by the Intra-Uterine Pressure Using Response a Transducer. Proceedings of the Meeting of the Tokyo Vet. Zootech. Sci.: 2, 1972.
- 2) Coon, J. M.: Arch. Int. Pharmacodyn., 62(79): 546-548, Pharmacopeia of the United State (16), 1960.
- 3) Heller, H., Pickering, B. T., Maetz, J. and Morel, F.: Pharmacological Characterization of the Oxytocic Peptides in the Pituitary of a Marine Teleost Fish (*Pollachius Virems*). Nature, 191: 670-671, 1961.
- 4) Goddum, J. H.: The Technique of Superfusion. Brit. J. Pharmacol., 8: 321-326, 1953.
- 5) Van Dyke, H. B., Adamsons, K. Jr. and Engel, S. L.: Aspects of the Biochemistry and Physiology of the Neurohypophyseal Hormones. Recent Prog. Hormone Res., 11: 1-41, 1955.
- 6) Yoshida, H.: Posterior Pituitary Hormones (Kumahara, Y. and Tarui, S. Editors): 214-222, Igakushoin Co., Tokyo, Jap., 1969.
- 7) Tindal, J. S. and Yokoyama, A.: Assay of Oxytocin by the Milk-Ejection Response in the Anesthetized Lactating Guinea Pig. Endocrinol., 71: 196-202, 1962.
- 8) Clark, B. J. and Rocha Silva, M. Jr.: An Afferent Pathway for the Selective Release of Vasopressin in Response to Carotid Occlusion and Haemorrhage in the Cat. J. Physiol., 191: 529-542, 1967.
- 9) Ryden, G. and Sjöholm, I.: Assay of Oxytocin by Rat Mammary Gland in Vitro. Brit. J. Pharmacol., 19: 136-142, 1962.
- 10) Charlotte, R. and Edwin, A. P.: Methods in Investigative and Diagnostic Endocrinology. Part 2 A (Berson, S. A. and Yalow, R. S. Editors): 704-707, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, London. and American Elsevier Publishing Co. INC., New York, 1973.
- 11) Yoshida, H.: Radioimmunoassay (Irie, H. Editor): 202-216, Kodansha Co., Tokyo, Jap., 1974.
- 12) Watanabe, T., Satoh, K., Sakuma, Y. and Sugawa, Y.: Assay of Oxytocin by the Intra-Uterine Pressure Response in the Anesthetized Rat (I). Proceeding of 75th Meeting of the Jap. Soc. of Vet. Sci.: 165, 1973.
- 13) Sakuma, Y., Watanabe, T., Endo, T., Hirano, K. and Ishijima, Y.: Experimental Studies on Uterine Motility. I. The Relationship of Spontaneous Motility and Estrous Cycle of the Excised Uterus in Rats. Jap. J. Fert. & Ster., 13(2): 44-48, 1968.
- 14) Sakuma, Y., Watanabe, T., Endo, T., Hirano, K. and Ishijima, Y.: Experimental Studies on Uterine Motility. II. Effects of Adrenalin, Acetylcholine and Oxytocin on Spontaneous Motility of the Excised Uterus in Rats. Jap. J. Fert. & Ster., 13(3): 30-34, 1968.
- 15) Watanabe, T.: Studies on Uterine Motility in Rats. I. Effects of Load on the Spontaneous Motility of Excised Uterus at Several Stages of Estrous Cycle. Jap. J. Animal Reprod., 17(2): 61-67, 1971.
- 16) Watanabe, T.: Studies on Uterine Motility in Rats. II. Effects of Adrenalin, Acetylcholine and Oxytocin on the Spontaneous

- Motility of the Excised Uterus of Rats. Jap. J. Animal Reprod., 18(1): 1-5, 1972.
- 17) Watanabe, T., Kaseda, M. and Ishikawa, T.: A New Approach to Record Uterine Contraction Using a Light Transducer. Proceedings of 74th Meeting of the Jap. Soc. of Vet. Sci.: 258, 1972.
 - 18) Bozler, E.: Electric Stimulation and Conduction of Excitation in Smooth Muscle. Am. J. Physiol., 122: 614-623, 1938.
 - 19) Bozler, E.: Influence of Estrone on the Electric Characteristics and the Motility of Uterine Muscle. Endocrinol., 29: 225-227, 1941.
 - 20) Bulbring, E.: Correlation between Membrane Potential, Spike Discharge and Tension in Smooth Muscle. J. Physiol., 128: 200-221, 1955.
 - 21) Marshall, J. M. and Csapo, A. I.: The effects of Calcium Deficiency and Oxytocin on the Membrane Activity of Uterine Muscle, as Measured by the "Sucrose Gap" Method. The Biol. Bull., 117: 419, 1959.
 - 22) Ichijo, M. and Ujie, Y.: Studies on the Effect of Oxytocic Drugs on Automatic Electric Action Potential in the Rat Uterus. Jap. J. Fert. & Ster., 5(2): 34-40, 1960.

ラットの子宮内圧測定法による oxytocin assay に関する研究

渡部 敏・佐久間勇次

日本大学農獣医学部家畜生理学研究室

ラットを用いて子宮内圧反応を Transducer (mm

H₂O) に誘導して oxytocin の投与量と子宮内圧反応から oxytocin assay を試みた。さらに oxytocin の投与によって生ずる子宮内圧反応と子宮筋の電気現象を同時に記録した electrohysterogram (EHG) を観察して子宮筋中への oxytocin の蓄積の有無を判定した。Ⅱ期およびⅣ期の無処置ラットにおける oxytocin 投与量と子宮内圧反応の関係は、子宮の周期的変化による影響が大きく一定の成績は得られなかった。そこで卵巣を除去してから estradiol 2 microgram を投与して 24 時間後の未産および経産ラットの試験成績を比較してみると経産ラットでは、oxytocin 投与量と子宮内圧反応の関係はより優れた相関関係を示した。次に同一量の oxytocin を 5 回反復注射して再現性試験を行つた結果、子宮内圧反応の変動範囲は $100 \pm 3.19 \sim 9.96\%$ で比較的安定した成績が得られた。この子宮内圧測定法による oxytocin assay 量の限界は 50 microunit であった。さらに oxytocin のラット体内への蓄積を避ける目的で EHG を観察した。再現性試験でも明らかなように、この子宮内圧測定法は oxytocin を連続的にしかも容易に頸静脈内注射することが出来ることから注射の間隔によっては子宮筋中への oxytocin の蓄積が考えられるので、子宮筋の電気的变化が oxytocin 注射前の状態にもどつた後、次の oxytocin を注射して子宮筋に対する oxytocin の蓄積を EHG から判定した。その結果、oxytocin 投与前においては、子宮内反応は小さくしかも一定し EHG は disphasic を主体とする spike を示した。これに対し oxytocin 投与後の EHG は子宮内圧の上昇に先がけて burst 放電を示し polyphasic となり amplitude は増大し burst duration は延長した。このことは oxytocin assay 法として一般に用いられている射乳法では、現在のところ乳腺からの電気的变化を観察し得ないことと比較してこの子宮内圧測定法による oxytocin の assay はよりよい方法であると考えられる。

HMG・HCG 療法が不成功であった

第2度無月経患者の妊娠例

Pregnancy in Patients Failed to HMG-HCG Therapy

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

植村次雄 鈴木直行 高口二郎
Tsuguo UEMURA Naoyuki SUZUKI Jiro KOOGUCHI

土橋招一 塩島令儀
Shoichi TSUCHIHASHI Yoshinori SHIOJIMA

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

筑波大学臨床医学系産婦人科

岩崎寛和
Hirokazu IWASAKI

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

HMG・HCG 療法を施行するも排卵に成功しなかつた第2度無月経患者がその後、病態の改善により、1例は clomiphene で、他の1例は自然排卵により、妊娠分娩した2例を経験した。症例1は血中 LH, FSH および estradiol 値共に低く、LH・RH に対する LH の反応も少ない症例であり、HMG・HCG 療法後3カ月で散発性無排卵周期症となり、clomiphene で排卵、妊娠した。症例2は尿中 gonadotropin 値ほぼ正常、尿中 estrogen 値の低い症例で、卵巣は atrophic の形態を示し、組織所見では極めて少数の原始卵胞が散見されるのみであつた。HMG・HCG 療法後3年して、自然に排卵し、妊娠した。

病態改善の原因については明らかでないが、これらの症例はわずかながら HMG に対する反応を示した症例であり、このような症例では将来、病態が改善する可能性があることを示しており、これらについて、若干の考察を試みた。

はじめに

clomiphene, HMG などの開発により、排卵障害に対する治療成績は向上してきている。特に HMG は従来、治療がかなり困難であつた第2度無月経例に対してすぐれた治療効果を示し、使用される機会も多くなつてきている。しかし、一方、HMG・HCG 療法によつて、排卵誘発に成功しなかつた場合に如何に対処するかということも現在の1つの問題点となつている。

今回、われわれは種々な治療法に加えて、HMG・

HCG 療法を施行するも、排卵誘発に成功せず、その後、1例は clomiphene で、他は自然排卵で妊娠した2例を経験したので報告する。

症 例

症例1. 24歳、第2度無月経。病歴および検査所見は表1に示す如くである。初潮14歳、22歳の時6カ月間食事制限をし、52kgの体重が43kgまで減少、23歳(1969年9月)より無月経となり、ホルモン注射を受けないと月経が発来しなくなつた。1970年5月当科受診、来院

表 1

Case 1

24-year-old
 grvida 1, para 0
 41 kg, 162 cm
 menarche 14-year-old
 marriage 26-year-old
 [diagnosis] secondary amenorrhea (2nd grade)
 (1970.5.)

[clinical examination]

BBT monophasic
 cervical mucus 0ml
 endometrium Q.N.S.
 estrogen effect 0/0/85/15
 BMR -29%
 PBI 7.57/dl
¹³¹I uptake normal
 T₃ 18.4%
 T₄ 9.1μg/dl
 sella turcica X-P normal
 17KS 3.4mg/day
 17 OHCS 9.4mg/day
 urine estrogen 21.2μg/day
 urine gonadotropin 5HMGU/day
 serum estradiol 28pg/ml
 serum LH under 2mIU/ml
 serum FSH 8mIU/ml
 30min after administration of LH-RH
 serum LH 3mIU/ml
 serum FSH 10mIU/ml

[treatment]

Kaufmann (2times), ovulation(-) (1970.9.)
 (1971.7.)
 1-triiodothyronine, ovulation(-) (1972.2.)
 clomiphene (50mg×5), ovulation(-)
 (1972.7.)
 HMG+HCG, ovulation(-) (1972.9.)
 Kaufmann, ovulation(-) (1972.11.)
 4 months later
 menstruation(+) (1973.5.)
 ovulation(+) without treatment (1973.6.)
 "occasionally anovulatory cycle"
 clomiphene (50mg×5), ovulation(+) (1974.5.)
 conception
 premature delivery (2220g) (1975.1.)

時、身長162cm 体重41kg、るいそう型の体格であり、その後体重は一時37.5kgまで減つたが、妊娠成功前後には再び41kgに戻っている。特に、食欲不振を訴えることなく、Cornell Medical Index はⅢ領域に属するも、明朗な性格であった。

検査所見はBBT 1相性、頸管粘液は認められず、子宮内膜は試験内膜診で採取しえず、甲状腺機能検査ではT₃の低下が認められた。トルコ鞍 X-P は正常、17

KS, 17OHCS はほぼ正常範囲であり、尿中 estrogen 値は正常なるも、血中 estradiol 値は低値を示し、尿中 gonadotropin 値は正常なるも、血中 LH 値は2 mIU/ml 以下と低値であり、hypogonadotropic hypogonadism のパターンを呈していた。LH-RH 投与後30分の LH 値は3 mIU/ml と低く、pituitary lesion type と考えられた。

治療はまず Kaufmann 療法を2クール施行、その後、甲状腺剤投与、clomiphene 療法を行うも排卵誘発に成功せず、HMG・HCG 療法を施行した。HMG 150 iu を11日間投与中および投与後共に頸管粘液は殆んど認められず、HCG 3,000 iu 3日間投与後、1日目に少量の出血を認めるも排卵は認められなかった。そこで、腹腔鏡検査をすすめたが、患者は希望せず、Kaufmann 療法施行後、再度、HMG・HCG 療法を施行する予定であったが、4カ月後月経が自然に発来し、散発性無排卵周期の状態となり、clomiphene 投与後の排卵で妊娠、妊娠38週2日目に骨盤位で2,200gのSFDの男児を出産した。

症例2. 28歳、第2度無月経の既婚婦人で病歴および諸検査所見は表2に示した。体重64kg、身長162.5cmとやや肥満体であり、初潮18歳、以後3カ月に1度少量の出血があり、1968年10月以後無月経となり、ホルモン剤を服用しないと月経が発来しなくなった。1969年5月初診。

検査所見ではBBT 1相性、頸管粘液極めてわずかなり、子宮内膜は採取しえず、甲状腺および副腎機能は共にほぼ正常、尿中 estrogen 値は低く、尿中 gonadotropin 値は正常で、normogonadotropic hypogonadism のパターンを示した。

治療はKaufmann 療法、clomiphene 療法、PMS-HCG 療法を試みたが排卵誘発しえず、そこで、HMG-HCG 療法を施行した。HMG150 iu 10日間投与したところ、頸管粘液0.05 ml、やや混濁、牽糸性5 cm、羊歯状結晶(+)であり、HCG 3,000 iu 3日間投与後僅かな出血らしきものを認めるのみで排卵は認められなかった。

そこで、卵巣形態を調べるため、腹腔鏡検査を施行したところ、卵巣は小さく、黄白色、卵胞は認められず、凹凸のある、田中の分類¹⁾では atrophic と診断される形態を示していた。開腹してみると、左右の卵巣共に幼女のそれを思わせる如き、未熟な低形成性の卵巣の外観像であり、その大きさは右、2.3×1.0×0.4 cm、左、2.3×0.8×0.5 cm (写真1)であった。その組織所見では卵巣白膜はやや厚く、皮質は波状ないし渦状に交錯する紡錘形の密な皮質細胞からなり、この中に著しく扁平化した一層の卵胞上皮細胞によつて囲まれた極めて少数

表 2

Case 2

28-year-old
 gravida 0, para 0
 64kg, 162.5cm
 menarche 18-year-old
 marriage 27-year-old
 [diagnosis] secondary amenorrhea (2nd grade)
 (1969.5.)

[clinical examination]

BBT monophasic
 cervical mucus scant
 endometrium Q.N.S.
 thyroid function normal
 17KS 8.2mg/day
 17OHCS 7.5mg/day
 urine estrogen 12.2 μ g/day
 urine gonadotropin 10HMGU/day

[treatment]

Kaufmann, ovulation(-) (1969. 6.)
 clomiphene(50mg $\times$ 5), ovulation(-)
 (1969.11.)
 clomiphene(100mg $\times$ 5), ovulation(-)
 (1969.12.)
 PMS+HCG, ovulation(-) (1970. 2.)
 HMG+HCG, ovulation(-) (1970. 5.)
 laparoscopic finding: atrophic

3 years later

ovulation(+) without treatment
 conception
 full-term delivery (3380 g)
 cesarean section (1975. 3.)

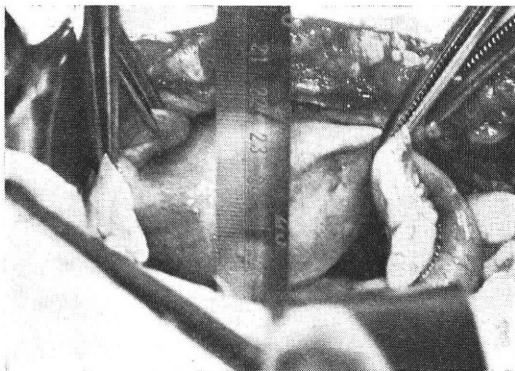


写真 1 症例 2 の開腹時

の原始卵胞が散見されるが、胞状卵胞や白体等は全く認めることはできない(写真 2, 3)。

その後、もう一度、HMG・HCG 療法をすすめるも来院せず、それから 3 年後、3 カ月に 1 度程度の月経様出血があり、1974 年 7 月無月経、乳房緊満、高温相持続を主訴として来院、妊娠であることが認められた。妊娠経過は順調であり、ほぼ妊娠 40 週と思われる頃、軟産道

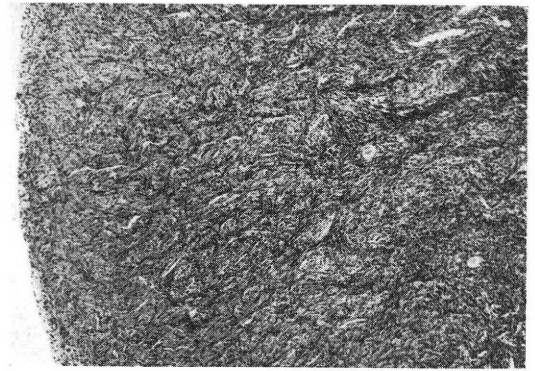


写真 2 症例 2 の卵巢組織

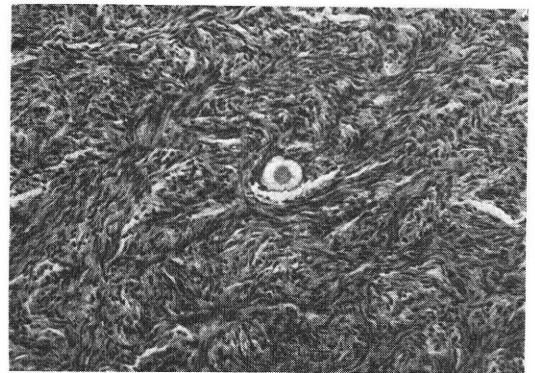


写真 3 症例 2 の卵巢組織

強靱、胎児切迫仮死のため帝王切開術を施行、3,380 g の男児を出産した。その際の卵巢所見はやや大きさを増してはいるものの、以前とほぼ同様な atrophic の状態を呈していた。

考 按

HMG・HCG 療法は各種排卵誘発法の中でも優秀なものであり、hypogonadotropic の重症排卵障害婦人にすぐれた治療効果を示している。この HMG・HCG 療法の HMG 投与方法については種々報告されているが、一般に HMG 150iu を 5~12 日間連日投与し、頸管粘液量が 0.3ml 以上、羊歯状結晶(+)になったら、HCG 3,000 iu を 3~5 日間投与する方法が行われている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。今回の症例はこの投与方法で HMG を投与し、排卵しえなかつたものである。

このような HMG・HCG 療法が不成功であつた場合、治療中の卵巢の反応の程度を検討することが重要であるが、症例 1 では頸管粘液量は殆んど増量せず、症例 2 では 0.05ml 程度認められるのみであり、両者共、治療後、僅かの出血が認められ、HMG に対する卵巢の反応は極めて軽度であると考えられる。

また、卵巣の肉眼的形態および組織所見を得ることが治療方針を決定するのに役立つが、症例1では腹腔鏡検査を患者が希望せず、症例2では肉眼的形態は atrophic であった。

無排卵卵巣の肉眼的形態分類については表3に示す如く、東条⁷⁾や田中¹¹⁾の分類などがある。東条⁷⁾によると、atrophic type のものは原始卵胞を全く欠くものと、ごくわずかしみられいものがあり、まれに治療により排卵誘発しうるものもあると述べている。田中¹¹⁾は

表 3

OVARIAN MORPHOLOGY OF ANOVULATORY WOMEN	
polycystic type	polycystic
sclerotic type	sclerocystic
normoplastic type	nonspecific
hypoplastic type	hypoplasia-mild
	hypoplasia-severe
atrophic type	atrophic
streak type	dysgenesis
(Tojo)	(Tanaka)

HMG を含めて、いずれの排卵誘発も atrophic のものには無効のことが多く、妊娠に対する予後も悪いと述べている。

症例2の組織所見では極めて少数の原始卵胞を散見するが、胞状卵胞や白体等は全く認めることはできなかった。

沢崎⁶⁾は強度萎縮卵巣で組織学的にみて、原始卵胞のみで、发育卵胞、黄体、白体の認められない続発性第2度無月経例が HMG による療法で排卵したと報告している。しかしながら、卵胞はその发育段階により、それぞれ gonadotropic response を異にし⁸⁾、gonadotropin は卵胞の发育成熟から排卵に至る全過程を支配調節しているのではなく、卵胞腔が形成され始める以前の卵胞は gonadotropin の感受性を有しない⁹⁾ともいわれ、一般には原始卵胞のみの卵巣は排卵誘発がかなり困難であると考えられている¹⁰⁾。

理論的には gonadotropin 値の高いもの以外は gonadotropin 療法の対象となりうるが、この卵巣組織を内分泌学的に検索した西村の報告⁹⁾によると、卵胞要素の数はかなり存在するが发育段階は極めて低く、せいぜい2次卵胞に達している程度の低发育型 (poor development) では gonadotropin は正常値または低値であり、卵胞要素は存在するが、その数は極めて少なく、发育卵胞の存在しない不完全欠如型 (relative defect) では gonadotropin 高値または正常値を示すと述べてい

る。

ところで、HMG・HCG 療法に不成功であったものには以上述べた如く、卵巣の反応性、卵巣の形態所見を参考にすると共に、表4に示す如き、HMG の投与形式を検討して治療が行われている。しかし、今回報告した症例はこのようなことを行うことなく、症例1は3カ月後病態が自然に改善し、散発性無排卵周期症となり、clomiphene 投与後排卵、妊娠した。症例2は卵巣の肉眼的、組織学的形態から、かなり排卵誘発が困難であると思われたが、3年後、自然排卵し、妊娠した。

表 4

HMG・HCG 療法不成功例に対して

〔I〕 HMG 投与形式の検討

- 1) HMG 投与量を増す
- 2) carry over effect を期待する
- 3) HMG 含有 LH/FSH を検討する
- 4) clomiphene を併用する

〔II〕 Kaufmann 療法など

どのような原因でこのような改善が生じたかは明らかでないが、症例1では食事制限による体重減少後、無月経となり、体重がやや増加後、卵巣機能の改善がみられている。急激な体重減少においても卵巣機能は低下する¹¹⁾といわれているが、卵巣機能の改善に体重の増加が関与しているかもしれない。また、HMG・HCG 療法、clomiphene 療法などは排卵誘発を目的としているが、仮りに排卵がなくても hormonal な interrelation の改善に有効に働く可能性がある。従つて、排卵を一次効果とするならば、このような刺激作用あるいは delayed reaction は二次効果といえるのであるが、HMG・HCG 療法で不成功であった今回の症例がその後、病態が改善したのに、このような delayed reaction の関与も考えられる。事実、HMG・HCG 療法により、排卵不成功であったにもかかわらず、少数例では次回同量の投与で排卵に成功することから、HMG は carry over effect (繰り越し効果) を有することが認められている¹²⁾が、これも1種の delayed reaction とも考えられる。

いずれにしろ、これらの2症例は HMG・HCG 療法により排卵に成功しなかつたが、HMG に極めてわずかなではあるが反応が認められたものであり、このように、たとえ、わずかでも反応するような症例は、将来、病態の改善する可能性があることを示している。

以上、HMG・HCG 療法で排卵不成功の第2度無月経の症例がその後、病態の改善により、HMG・HCG 療法によらず排卵、妊娠するという興味ある臨床経過を経験したので報告した。

本研究に当り、組織検索に御協力を賜りました本学第 1 病理学教室、永岡貞男助教授に感謝致します。

尚、本論文の要旨は第 67 回日本不妊学会関東地方会 (川崎市) で発表した。

文 献

- 1) 田中良憲：人卵巣の形態と機能，産婦治療，21：357，1970.
- 2) 鈴木雅洲：排卵，第 21 回日産婦学会総会特別講演要旨，1969.
- 3) 新家薫：HMG (Humegon) による排卵誘発，産婦の実際，20：694，1971.
- 4) 西村敏雄，杉本修，森崇英，池谷東彦，本橋享，麻生武志：不妊診療の問題点 (Ⅷ) 無排卵症の系統的診断法，産と婦，37：609，1970.
- 5) 東条伸平，林要，鷺尾元夫：無排卵症に対する Human menopausal gonadotropin (Pergonal) 療法，産と婦，37：373，1970.
- 6) 沢崎千秋，高木繁夫，石束嘉男，前田勇，野村隆二，田根培：HMG による人の排卵の誘発について，産と婦，36：814，1969.
- 7) 東条伸平，福西秀信，鷺尾元夫，古結一郎：無排卵性卵巣の形態と機能，産婦治療，23：90，1971.
- 8) 美馬博史：家兎のゴナドトロピンの反応態度についての組織学的観察，日不妊会誌，20：270，1975.
- 9) 西村敏雄，森崇英，本橋享，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，46：86，1970.
- 10) 小林隆他：ディスカッション，Human Menopausal Gonadotropin (HMG) による排卵誘発に関する臨床大会 (Ⅰ)，産と婦，36：949，1969.
- 11) 河上征治，高俊昭，松本茂，印出秀二：女性の肥りすぎ，やせすぎと生殖機能，産婦世界，24：1003，1972.
- 12) 野嶽幸雄，飯塚理八，白井英一郎，仁科進弘，小林俊文，中村幸雄，大西武夫，大野虎之進：漸減式投与法による HMG 排卵誘発，産婦世界，19：1163，1967.

Pregnancy in patients failed to HMG-HCG therapy

**Tsuguo Uemura, Naoyuki Suzuki,
Jiro Kooguchi, Shoichi Tsuchihashi
and Yoshinori Shiojima**

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

Hirokazu Iwasaki

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

This is the report of 2 patients with secondary amenorrhea (2nd grade) who failed to ovulate with HMG-HCG, but later, ovulated spontaneously, conceived and delivered.

Case 1 was a 24-year old woman who had been suffering from 2nd grade amenorrhea 8 months. Her serum levels of LH and FSH were extremely low and showed minimal responses to the administration of LH-RH. The serum estradiol level was low too. Ovulation could not be induced by Kaufmann therapy, 1-triiodothyronine, clomiphene and HMG-HCG (HMG 150 iu×11). Three months later, she ovulated occasionally and conceived after clomiphene therapy.

Cases 2 was a 28-year-old woman who had been suffering from 2nd grade amenorrhea. Her urine gonadotropin was normal level and urine level of estrogen was low. Ovulation could not be induced by Kaufmann therapy, clomiphene, PMS-HCG and HMG-HCG (HMG 150 iu×10).

Macroscopic features of both ovaries revealed as atrophic. Thickened germinal epithel, marked fibrosis and a few primordial follicles were observed microscopically. About 3 years later, she ovulated spontaneously and succeeded in pregnancy.

These cases suggested that even such a severe ovarian failure as failed to induce ovulation by HMG-HCG but showed a little response to HMG, was improved spontaneously. So that, it is useful to check the condition of the severe ovarian failure at intervals in expectation of improvement.

ヒト精液中のリブロースペプチドの代謝について

Synthesis of Ribulose-Peptide in Human Seminal Fluid

東邦大学医学部産婦人科教室（主任：林基之教授）

伊 藤 元 博

Motohiro ITO

Dept. Obst. & Gynec., Toho Univ. School of Med., Tokyo

(Director: Prof. Motoyuki Hayashi)

柳沢、天野、長岡、林らの研究によつて受精鶏卵、ヒト精液、ヒト卵胞液、魚卵などの中にD型リブロースを含むペプチド性の物質が存在し、この物質が生殖細胞に普遍的に存在するものであり、また他の体組織にはみられない特殊のものであることが明らかにされた。前記研究者達によつてこの物質はリブロースペプチドと命名された。

著者はヒト精液中の本物質に含まれるD型リブロースの代謝的由来を調べる目的で、放射性Dグルコースすなわちグルコース-1- ^{14}C およびグルコース-6- ^{14}C をヒト精液と共に孵置して、 ^{14}C のリブロースペプチドへの取り込みを検索したところ、グルコース-6- ^{14}C からの取り込みがグルコース-1- ^{14}C のそれよりも多く、その比率は1.7:1であつた。この事實は、DグルコースからリブロースペプチドのDリブロースへの代謝経路としてグルコース-6-リン酸 $\rightarrow$ 6-ホスフォグルコネート $\rightarrow$ リブロース-5-リン酸の系を経るものであることを推定せしめるものである。また ^{14}C 活性の本物質の構成アミノ酸への取り込みもみられた。

I. 緒 言

精子の機能である授精能力と運動能力に大きな関連性をもつといわれる物質代謝は、Mann¹⁾をはじめ、Flipse²⁾, Wu³⁾, McKenzie⁴⁾, Witters⁴⁾らによつて研究されてきた。しかし、現在のところ授精能力と物質代謝との関連性については、運動能力と代謝との関連性に比べてあまりわかつておらず、今後の研究にまつところが多い。

柳沢および天野^{5,6)}らは孵置48時間迄の受精鶏卵卵黄および胚芽部分より全く新しい酸可溶性分画に属するリン酸化合物を抽出分離した。この物質はリン酸を含むペプチド部分とリブロースを含むペプチド部分とからなり、リン酸を含む部分は受精卵にのみ存在することから、発生初期における物質代謝に関係する物質であろうと推定し、比較生化学的意味から、人卵胞液⁷⁾、ヒト精液⁸⁾においても同様分析がこころみられ、受精鶏卵の場合ときわめて類似のD型リブロースを含むペプチドを分離精製することができ、このものをリブロースペプチドと命名した。

今回、リブロースペプチドに含まれるDリブロース

の代謝的由来を調べる目的で、グルコース-1- ^{14}C およびグルコース-6- ^{14}C をヒト精液と共に孵置して、 ^{14}C のリブロースペプチドへの取り込みを検索した結果、一部その生成経路が判明したので報告する。

II. 実験方法および材料

(1) 分析方法

1) 定量

ペントースは Mejbbaum 法⁹⁾によつて行つた。

2) 糖反応

濾紙上での糖反応としては、塩酸アニシジン法¹⁰⁾、アンスロン、リン酸法¹¹⁾を行い、溶液についての糖反応はオルシン反応¹²⁾を行つた。

3) 試料中に含まれる糖成分の分離

試料2.5 ml を Rosevear らの方法¹³⁾に従つて、Dowex 50 $\times$ 2 (H⁺型) (200 $\sim$ 400メッシュ) 3 ml と混じて封管し、105 $^{\circ}\text{C}$ 、66時間加水分解し、濾液を凍結乾燥により濃縮したものを糖試料とした。

4) 糖のペーパークロマトグラフィー

下記の展開剤を用いて展開した。

i) n-ブタノール：酢酸：水

(4 : 1 : 2 v/v) 室温で24時間展開。

ii) n-ブタノール : アセトン : 水

(5 : 5 : 2 v/v) 室温で10時間展開。

5) アミノ酸組成

試料 2 ml を 6 N 塩酸で、105°C、24時間封管中で加水分解し、日立 K.L.A. II 型アミノ酸自動分析装置を用いて行った。

(2) 放射活性値測定

カラムクロマトグラフィーによつて分離精製した試料、Dowex 50 水解した試料、ペーパークロマトグラフィーによつて精製した試料およびアミノ酸の放射活性値は、トルエンとエタノール (2 : 1) の溶液 1 l 中に PPO 5 g、ジメチル POPOP 0.3 g 含むシンチレーターを用い、島津 LIQUID SCINTILLATION COUNTER LSG-R で測定した。放射活性値は d.p.m. であらわした。

(3) 使用した精液の採取および処理

本実験に使用したヒト精液は、20歳前後の健康人より用手的に採取したもので、精子数は $60 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率 60% 以上の正常精液を用いた。採取した精液は各個人ごとに等量に分け、採取後 2 時間以内に一方にグルコース-1- ^{14}C 、0.005 mci、他方にグルコース-6- ^{14}C 、0.005 mci 加え、光を遮断し 1 時間室温にて放置した。グルコース- ^{14}C を加え放置した精液に 10% トリクロール酢酸を等量加え良く攪拌し、除蛋白後、3,000 r.p.m. で 3 分から 5 分遠心分離し、生じた上清に 1% フェノールフタレンを 1 滴加え、10% 水酸化カリウムを 1 滴づつその変色点迄添加した。この混合液に 25% の酢酸バリウム 0.5 ml と 4 容の 98% 冷エタノールを加え、 -20°C にて 1 昼夜以上冷凍庫に貯蔵した。トリクロール酢酸添加より以上の過程は低温下でできるだけ迅速に行う。生じた沈殿物は「バリウム不溶分画」と「バリウム溶エタノール不溶分画」を含んだ沈殿物で、十分攪拌した後、等量の冷水で 3 回抽出し、濾液は合して IR-CG-120 (H^+ 型) と混合し、約 1 分間混和後ガラスフィルターを通じて、AG₃X 4 A 中に濾過流注させた。さらにそれから得られた濾液を Dowex 1 (OH 型) (200~400 メッシュ) のカラム (10×60 mm) に吸着させ、0.1 M アンモニア水と 0.3 M 乳酸アンモン 1 : 10 の混合液を 100 ml の混合槽に向う濃度勾配法を用いてクロマトグラフィーを行った。1 時間 60 ml の流速で溶出させ 3 ml づつ分画採取した。クロマトグラフィーの全行程は 4°C の低温下で行った。

なお 1 回の行程で使用した精液量は各々 12 ml で、10 人の健康男子より採取した。

また、濃度勾配法により得られた溶液を各試験管ごと

に各々 0.1 ml づつ用い放射活性値を測定し、ペントース量は溶液 0.5 ml にオルチノール液 2 ml を加え測定した。

(4) 使用したグルコース- ^{14}C 製品および調製

グルコース-1- ^{14}C は第一化薬の Spec. Act. 8.0 mci/mM で、容量 0.1 mci の freeze-dried solid を、グルコース-6- ^{14}C は同社の Spec. Act. 4.79 mci/mM で、容量 0.1 mci の freeze-dried solid を用いた。

調製は生理食塩水 1 ml を加え溶解し、マイクロシリンジで 0.05 ml (0.005 mci) 取り精液中に注入した。

III. 実験成績

1) カラムクロマトグラフィーによる分離精製 (図 1)

実験方法で述べた如く、各試験管の放射活性およびペントースを測定した結果を図 1 に示す。溶出液量 10 本目から 15 本目までの間にペントース陽性部分が出現し、これに一致して放射活性が認められている。この部分が長岡⁸⁾の報告したリブローズペプチド分画である。この分画を集めて 15 倍量の冷アセトンを加えて 1 昼夜冷暗所に放置すると、白色絮状の沈殿が生じる。これを遠心分離し、その沈殿物を少量の冷水に溶かして次の分析実験を行った。

2) リブローズペプチドのペーパークロマトグラフィー (表 1) とオートラジオグラフィー (図 2)

放射性 D-グルコースからリブローズペプチドへ取り込みが行われていることは、図 1 で示される如くペントース陽性部分と放射活性とが一致して出現してきたことから示唆されたが、さらにこの事実を確認する意味で、ペーパークロマトグラフィーによる分離を行い、前述のアセトン処理にて生じた沈殿の一部を用いて、i) ii) の展開溶媒で展開させ、展開後はオートラジオグラフィー、糖反応、ニンヒドリン反応等を試みた。これら 2 系の展開溶媒では、いずれも単一スポットで放射活性、糖反応、ニンヒドリン反応は完全に一致した。表 1 はペーパークロマトグラフィーによる R_f 値および呈色試薬による呈色色調である。R_f 値は溶媒 i) で各々 0.47、溶媒 ii) で 0.56 を示し、濾紙上での糖反応であるアニシジン試薬による呈色は桃赤色¹⁴⁾で、アンスロン、リン酸反応による呈色は暗紫色を呈し、既知リブローズによく一致した。アミノ基の反応を示すニンヒドリン反応ではいずれも陽性を示した。図 2 は i) の溶媒で展開して得られたペーパークロマトグラフィーのオートラジオグラムである。露出時間は約 50 日間行なった。同上の図にみられるスポットは一つでこれは前述の糖反応、ニンヒドリン反応と完全に一致した。以上の結果よりカラムクロマトグラフィーによつて分離したリブローズペ

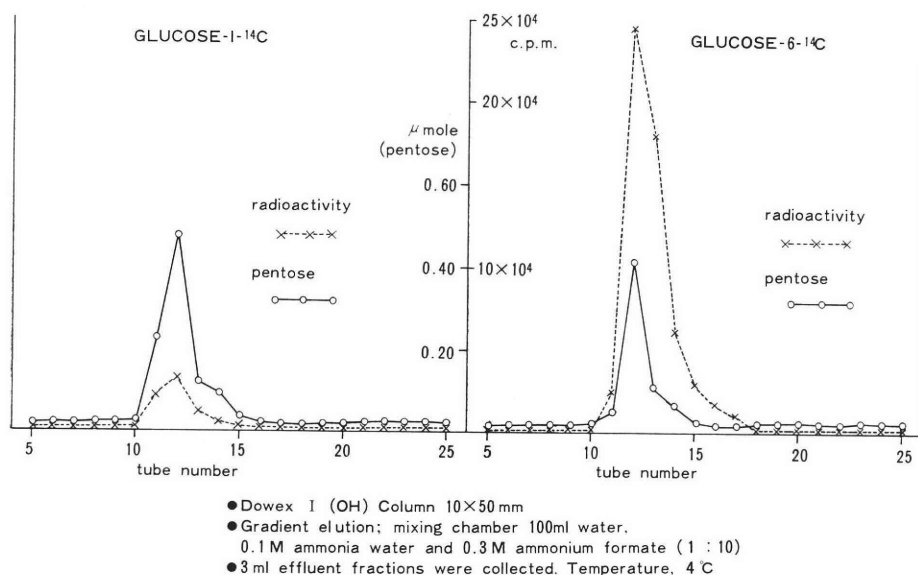


図1 Chromatographic isolation of the radioactive ribulose-peptide in human seminal fluid incorporated from glucose-1- ^{14}C and glucose-6- ^{14}C

表1 RF value and color reaction on paper chromatogram

Labeled	RF Value				Ninhydrin-R	O-Anisidine-R	Anthrone-phosphoric acid
	n-Butanol	4	n-Butanol	5			
Glucose	Acetic acid	1	Acetone	5	Positive	Pink	Purple
	Water	2	Water	2			
G-1- ^{14}C	0.47		0.56		Positive	Pink	Purple
G-6- ^{14}C	0.47		0.56		Positive	Pink	Purple

プタイドは放射性 D-グルコースより取り込みが行われていることが明らかになった。

3) 遊離糖への取り込み

次に、放射性 D-グルコースがリブロース部分に取り込まれるのか、ペプチド部分に取り込まれるのかを検索する為に、前述の Rosevear の方法によりイオン交換樹脂により試料を水解し遊離糖とし、このものが真の遊離糖であるかどうかを確認する為にさらに ii) の展開溶媒を用いてペーパークロマトグラフィーを作製、リブロースを分離精製した。その放射活性値とリブロース量を測定し、リブロース 1 μ mole 当りの ^{14}C の取り込みを比較したところ、グルコース-1- ^{14}C は 68,633 d.p.m./ μ mole, グルコース-6- ^{14}C は 115,849 d.p.m./ μ mole で、その比は 1:1.7 であった (表 2)。

4) アミノ酸への取り込み (表 3)

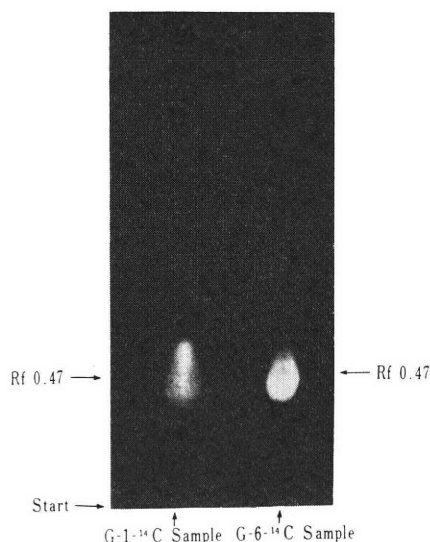
カラムクロマトグラフィーで流出された物質がニンヒドリン反応陽性であるため、試料を 6 N 塩酸で 105°C, 24 時間封管中で水解後、カラムクロマトグラフィーを用

いてアミノ酸分析を行ない、その種類と放射活性を調べた。アミノ酸は長岡⁹⁾らと同様 13 種に分析され、グルコース-1- ^{14}C およびグルコース-6- ^{14}C のいずれにおいても総てのアミノ酸に放射活性が認められた。

IV. 考 按

精液に関する生化学的研究、殊に物質代謝における研究は Mann¹⁾を中心として広くなされ、それ以後精子本来の目的である授精能の研究¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾が近年ますます盛んに行われているが、物質代謝と運動との関連に比べるといまだ不明な点がかなりある。

今回、著者は、柳沢、天野、林、長岡らの一連の生殖関係材料より分離したリブロースペプチドが、精子機能と如何なる関連性を持つかという探索の一助として、その代謝経路を調べた。正常ヒト精液と共にグルコース-1- ^{14}C およびグルコース-6- ^{14}C を孵置して、トリクロール酢酸より抽出し、これよりバリウム不溶、バリウム溶エタノール不溶分画を集め、この中からペントースを指標として得られる物質を Dowex 1 (OH 型) カラ



Radioautogram showing incorporation of ^{14}C -glucose into D-ribulose-peptide of Human seminal fluid

図 2 Developed by n-butanol, acetic acid, water 4 : 1 : 2

表 2 Conversion of ^{14}C -glucoses to the ribulose

	from Glucose-1- ^{14}C	from Glucose-6- ^{14}C
d.p.m. / ribulose μ mole	68,633	115,849

表 3 Incorporation of ^{14}C from glucose- ^{14}C into amino acids components of ribulose-peptide by human seminal fluid

Amino Acids	G-1- ^{14}C		G-6- ^{14}C	
	d.p.m.	%	d.p.m.	%
Lysine	2760	15.8	852	11.6
Histidine	1000	5.7	696	9.4
Arginine	5520	31.6	1500	20.4
Aspartic Acid	1575	9.0	816	11.1
Threonine	1067	6.1	500	6.8
Serine	829	4.7	448	6.1
Glutamic Acid	1039	6.0	672	9.1
Proline	341	2.0	—	—
Glycine	1394	8.0	912	12.4
Alanine	363	2.0	246	3.3
Valine	820	4.7	240	3.3
Isoleucine	385	2.2	256	3.5
Leucine	365	2.1	230	3.1

ムクロマトグラフィーより求めた。ペントース陽性部分は10本目から15本目に出現し、これに一致して放射性を認め、放射性 D-グルコースのリブロースペプチドへの取り込みを明らかにした。さらに、ペーパークロマトグラフィーおよびオートラジオグラフィーを使用してこの事実を確認した。

次に Dowex 50×2 (H⁺型) で加水分解後、ペーパークロマトグラフィーで分離精製したリブロース 1 μ mole 当りの ^{14}C の取り込みを比較したところ、グルコース-1- ^{14}C とグルコース-6- ^{14}C の活性値はそれぞれ 68,633 d.p.m./ μ mole, 115,849 d.p.m./ μ mole でその比率は 1 : 1.7 であつた。グルコース-6- ^{14}C からの取り込みが多いというこの事実は、リブロースペプチド中に含まれるリブロースは、グルコースがグルコース-6-リン酸および6-ホスホグルコネートを経て、第1位の炭素が脱炭酸され、リブロース-5-リン酸となり、第6位の炭素がそのまま残るペントースサイクルを経て生合成されたものと考えられる (図3)。

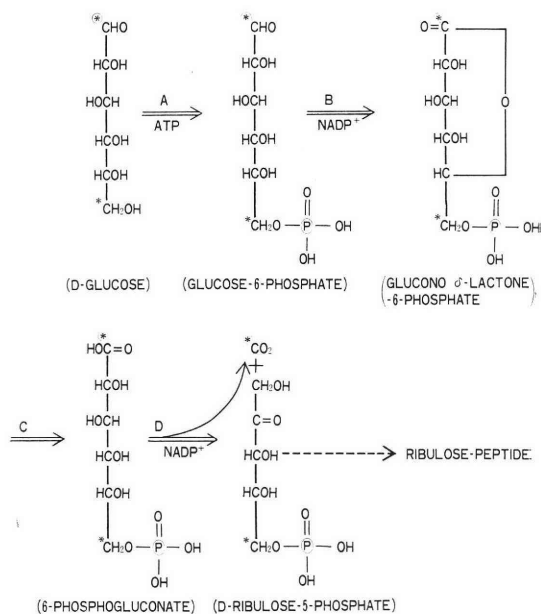


図 3

グルコース-1- ^{14}C から D-リブロースへの放射活性がみられるのは解置時間が1時間という割合に長い時間であるので、代謝面での randomisation が起るのは当然のことであると考えられる。従つて本実験をさらに詳しくするためにはもつと早期の経時の変化を観察する必要があると思うが、D-リブロースが通るであろう代謝経路の推定の為には本実験の結果で十分であると考えられる。

従来、哺乳類精子が糖をペントースモノホスフェート側路を介して利用できるかどうかは判然としなかつた

が、鶏卵、ヒト卵胞液、ヒト精液、魚卵等の生殖細胞より分離精製されたリブロースが、今回の実験で主にこの経路を介してグルコースより生成されていることが明らかにした。

塩酸水解によつて13種のアミノ酸が分析されたが、総てのアミノ酸に放射活性が認められた。殊に必須アミノ酸に活性が認められたことは興味ある知見と思われる。精子におけるアミノ酸代謝の研究は飯田¹⁸⁾、Flipse⁵⁾、Dietz、Flipse¹⁹⁾らによつて行われているが、精子機能との関連はあまりわかっていない。

本実験は、受精鶏卵、ヒト卵胞液、ヒト精液、魚卵等の生殖組織に普遍的に存在するリブロースペプチドが受精、発生あるいは精子完成過程に如何なる役割を持っているかという問題を生理、生化学的機構から解明していく目的で行われた。

今後の問題としてリブロースよりリブロースペプチドへの生成経路を探索したい。また今度の実験では、リブロースは、グルコースよりペントースサイクルを経て生合成されることが判明したが、さらにアミノ酸よりリブロースペプチドへの糖代謝経路も検索する必要があると思われる。

V. 結 論

1. ヒト精液と共にグルコース-1-¹⁴C およびグルコース-6-¹⁴C を孵置して、¹⁴C のリブロースペプチド中のD-リブロースへの取り込みをみたところ、グルコース-1-¹⁴C とグルコース-6-¹⁴C からの取り込みの比率は1 : 1.7であつた。

2. グルコース-6-¹⁴C からの取り込みが多いことは、リブロースペプチドに含まれるリブロースは、グルコースがグルコース-6-リン酸および6-ホスフォグルコネートを経て第1位の炭素が脱炭酸されリブロース-5-リン酸となり、第6位の炭素がそのまま残るペントースサイクルを経て生合成されていると考えられる。

3. 酸水解により13種のアミノ酸が検出され、総てのアミノ酸に活性が見られた。殊に必須アミノ酸に活性が見られたことは興味ある現象である。

終りに臨み、本研究に際して御指導ならびに御鞭撻下さり、また本稿を御校閲下さった林基之教授、生化学教室柳沢勇教授に感謝致します。尚本研究は、生化学教室天野久夫助教授との共同研究の一部であり、共同研究途上で、御指導および御尽力に心から感謝致します。また御援助を頂いた長岡貞雄博士に謝意を表します。

本研究の要旨は、第19回日本不妊学会、International Conference of Andrology (Detroit) において発表した。

また、本研究の一部は昭和49年度東邦大学プロジェクト研究助成金の援助を受けた。

文 献

- 1) Mann, T.: Biochemistry of semen and of the male reproductive tract. Methuen, London. 1964.
- 2) Flipse R. J.: Metabolism of Bovine Semen. J. Dairy Sci, 38, 782, 1955.
- 3) uS. H. W, F. F. Mc Kenzie: J. Dairy Sci, 42, 110, 1959.
- 4) Witters W. L.: J. Anim. Sci. 25, 348, 1966.
- 5) 天野久夫: 生化学, 42: 68, 1970.
- 6) Amano, H. et al: First Annual Meeting Society for the Study of Reproduction Abstract papers II: 1968.
- 7) 林晴男: 日本不妊学会雑誌, 16: 2, 1971.
- 8) 長岡貞雄: 日本不妊学会雑誌, 18: 2, 1973.
- 9) Mejbbaum, W.: Z. Phisol. Chem. 258: 117, 1939.
- 10) Mukhjei, S, Srivastava, H. C. Nature. 169: 330, 1952.
- 11) Dreywood R.: Ind. Eng. Chem. Ana. Ed. 18: 499, 1946.
- 12) Bial, M.: Dent. Med. Wochschr. 29: 477, 1903.
- 13) Rosevear, J. W., Smith, E.: J. Biol. Chem. 236: 425, 1961.
- 14) 水島, 赤堀編: 蛋白質化学II, 371, 共立出版, 1954.
- 15) Austin, C. R.: Observations on the Penetration of the sperm into the mammalian egg. Aust. J. SCI. Res. B. 4: 581, 1952.
- 16) Austin, C. R.: The capacitation of mammalian sperm. Nature. 170: 326, 1952.
- 17) Chang, M. C.: Fertilizing capacity of spermatozoa deposited in to the fallopian tubes. Nature. 168: 697, 1951.
- 18) 飯田勲: 静大農報, 7, 21, 1957.
- 19) Dietz, R. W. R. J. Flipse: J. Dairy Sci, 48: 806, 1965.

Synthesis of Ribulose-Peptide in Human Seminal Fluid

Motohiro Ito

Department of Obstetrics and Gynecology,
Toho University, School of Medicine
Tokyo, Japan
(Director; Prof. Motoyuki Hayashi)

A peptide containing D-ribulose was found in reproductive tissues such as the human seminal fluid, human follicular fluid, chick embryo and fish egg. This new compound was referred to as ribulose-peptide. This compound may play

an important role in biochemical embryogenesis because it was found exclusively in fertilized eggs and was absent in unfertilized eggs. In order to study metabolism of this compound a synthetic pathway of D-ribulose from glucose was analysed in seminal fluids obtained from 10 healthy adults. The seminal fluid of each persons was divided into two equal parts and each one was incubated with 0.005 mci of glucose-1- ^{14}C or glucose-6- ^{14}C at room temperature for one hour. The rate of incorporation of the radioactivity into the ribulose from glucose-6- ^{14}C was higher than glucose-

1- ^{14}C . This suggests that the ribulose might be converted from glucose through a pathway of glucose $\rightarrow$ glucose-6-phosphate $\rightarrow$ 6-phosphogluconolactone $\rightarrow$ 6-phosphogluconate $\rightarrow$ ribulose-5-phosphate and incorporated into ribulose-peptide through a still unknown pathway. Incorporation of the radioactivity was also found in all amino acids which were detected in the acid hydrolysate of the reprecipitant. These were lysine, histidine, arginine, aspartic acid, threonine, serine, glutamic acid, proline, glycine, alanine, valine, isoleucine and leucine.

ヒト女性々器中の酸性グリコサミノグリカンの 組成および分布について

Composition and Distribution of Acidic Glycosaminoglycans in Human Female Reproductive Organs

東邦大学医学部産婦人科教室（主任：林基之教授）

大 城 正 道
Masamichi OHKI

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

近年酸性グリコサミノグリカン（以下 AGAG と略）の分画法が急速に進展したので、これらの生化学的手法を組合せ、ヒト女性性器中の AGAG の分離、同定をおこない以下の知見を得た。

1) 増殖期における女性性器組織中の AGAG 量は、卵管、子宮頸部、子宮体部の順に多く、旁結合組織、膈壁、卵管間膜がこれにつぎ、卵巣は比較的少なかった。

一方分泌期においては AGAG 含量は増殖期のそれと比べ、ほとんど変わらないかやや減少しており、従来組織化学的な所見でえられたような両期における著しい変化は認められなかった。

2) AGAG をヒアルロン酸（以下 HA と略）と含硫 AGAG とに分画し、全 AGAG に対する HA の存在比を調べた結果、卵管、旁結合組織、卵管間膜、子宮体部、子宮頸部では高く、卵巣ではきわめて低かった。

3) 従来コンドロイチン硫酸（以下 ChS と略）異性体、特にコンドロイチン硫酸 A（以下 ChS-A と略）、コンドロイチン硫酸 C（以下 ChS-C と略）に関しては詳細な検討がなされていなかったが、chondroitinase 法を用いてそれらの存在比を決定することができた。

4) 上記の結果および電気泳動法の結果から各組織の AGAG 組成は、コンドロイチン硫酸 B（以下 ChS-B と略）が主成分で、ヘパラン硫酸（以下 HS と略）、HA、ChS-A がこれにつぎ、ChS-C はわずかしかな存在しないことが明らかとなり、組織により HS、HA、ChS-A の存在比に差異があることが見出された。

結 論

AGAG は結合組織を構成する基質成分の一つであり、一般に特定の蛋白と結合してプロテオグリカン（以下 PG と略）として存在する。PG のもつ重要な生理作用はアニオンとしての特性やその水和力のため細胞外液の容量調節や水分、電解質代謝に関するものである。さらに PG は、化骨、石灰化、線維化、創傷治癒に関与するのみならず滑剤としての役割を果している。近年老化さらに疾病時における生体変化が、AGAG をはじめとする結合組織構成成分の量的および質的変動と密接に関係することが漸次明瞭になりつつある。

産婦人科領域においても妊娠、分娩時の AGAG の変動について、主として組織化学的な研究が活発に行われてきた^{1,2)}。最近では生化学的研究もしばしばみられるようになったが、性器組織の特定部位のみを用いた報告が多く、しかもラット、モルモットなど実験動物の雌性組織などが用いられ、ヒトを対象とした実験例は比較的少ない。しかも初期の生化学的研究は、AGAG の変動の指標としてグルコサミン、ガラクトサミンが用いられているが、これらは必ずしも AGAG のみの動態を反映しているものとはいえない³⁾。組織化学的には、AGAG のメタクロマジーによる変化や、酵素消化法に

よる検討がおこなわれているが、これらの手法のみでは決定的な結論をうることは困難である。

最近 AGAG の分離、精製法が急速に進展し、各種クロマトグラフィー、電気泳動法あるいは酵素法による微量分析の技術が確立されてきたので、これらの方法を組み合わせて、広くヒト女性生殖器組織の AGAG の分離、同定を行い、従来化学的にはつきりしていなかった ChS 異性体についても再検討し、女性生殖器における AGAG の機能、役割を追求するための基礎的研究をおこなった結果について報告する。

実験方法

1) 実験材料

東邦大学産婦人科で鷺卵大以下の子宮筋腫で手術的に摘出したもの、および同大学法医学教室の剖検例（死後 6 時間以内）のものを凍結保存後使用した。年齢は 20 歳から 45 歳の範囲のものをを用いた。性周期の判定は組織学的に行った。

2) 試料の調製

上記試料を、子宮壁、卵管峡部、卵管膨大部、卵巣、子宮頸部、腔壁、旁結合組織、卵管間膜にそれぞれ分けて切り出し、それらをさらに細切して、アセトン中に投入し、これをホモジェナイザーにかけて磨砕後、アセトン中に 1 昼夜放置した。このようにしてえられたホモジネートについて、さらにアセトンで 2 回、クロロホルム：メタノール（1：1 v/v）で 3 回脱脂、脱水処理をおこない、減圧除湿器中で恒量となる迄十分減圧乾燥後、秤量し乾燥重量を測定した。

3) 粗 AGAG の分離方法

このようにしてえた乾燥組織は、プロナーゼ E（科研 K.K. 製）と共に 0.05 M Tris buffer - 0.01 M CaCl_2 , pH 7.9 中で 24 hr 消化をおこない、さらにプロナーゼ E を加え、計 48 hr 消化させた。反応終了後トリクロル酢酸を加え、4 °C で 1 昼夜放置して除タンパクを行い、12500 r.p.m., 30 min で遠心分離した。その上清はビスキングチューブに入れ、流水で 2 日間、さらに蒸留水で 2 日間透析した。ついで減圧下蒸発乾固した残渣は 0.04 M NaCl にといた後、1 % Cetylpyridinium chloride（以下 CPC と略）を加えて、AGAG を CP-Complex として分離した。分離された沈澱物は 4 M NaCl に溶解したエタノールを終濃度 75% として脱 CPC 後、粗 AGAG をえた。その一部について Bitter-Muir の方法⁴⁾でウロン酸を定量し、各組織の AGAG 含量の指標とした。操作方を Fig. 1 に示す。

4) ウロン酸の定量

硫酸ボレート試薬 5 ml をとり、これに試料 0.5 ml を

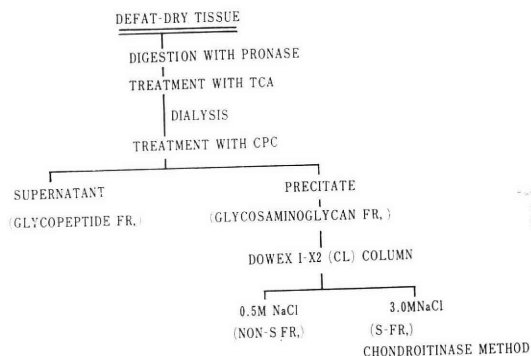


Fig 1 Preparation of acidic glycosaminoglycans from adult female reproductive organs

加え、水冷攪拌後、沸騰水浴中で 10 min 加熱した後、5 min 間流水にて冷却した。これにカルパズール溶液 0.1 ml を加え、水冷攪拌し、沸騰水浴中で 15 min 加熱し再び流水にて冷却した。これを分光光度計を用い 530 nm の波長で測定した。盲検液として蒸留水 0.5 ml を用い同様の操作をおこなった。標準液としては、0.5 ml 中にウロン酸 5 μg , 10 μg , 15 μg , 20 μg を含む各溶液を用い標準曲線を作製した。

5) セルロース・アセテート膜電気泳動による AGAG の分離、同定

Seno らの方法⁵⁾に準じて行なった。すなわちウロン酸を定量した残りの試料を減圧で蒸発乾固し、さらに少量の再蒸留水にとかし、電気泳動の試料を作成した。

0.5 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ の試料（標準品は、HA, ChS-A, ChS-B, ChS-C の混合液を用いた）を 6 × 22 cm のセルロース・アセテート膜（Separax）の端から 1 cm, 下方から 1 cm の所に 0.5 cm 幅、0.5 cm 間隔に標準品と試料を交互に spot し、0.2 M 酢酸 Ca (pH 7.25) で 1 mA/cm, 3 hr 泳動した後、0.1 % alcian blue 0.1 % 酢酸溶液で 5 min 間染色し、流水中で洗い風乾した。

6) HS の分離、同定

前述の方法では、ChS と HS の分離が必ずしも明確でなかったため、セルロース・アセテート膜で 0.1 % 酢酸バリウムを用いた電気泳動を行なった。まず HS の有無を調べ、さらにこの試料を chondroitinase A, B, C を用いて消化分解後、HS の証明をおこなった。

7) 二次元電気泳動法による AGAG の分離

セルロース・アセテート膜二次元電気泳動は Hata らの方法⁶⁾に準じて行なった。すなわち 10 × 10 cm のセルロース・アセテート膜を使用し、標準品は、HA, HS, ChS-A, ChS-B, ChS-C の 5 種類を 0.5 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ になるように調製した混合液を用いた。試料も同様 0.5 $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ になるように希釈しておき、最初の泳動は上下 2 カ所に

標準品を2 μ l, 0.5 cm 幅に spot した. また試料は下から20 cm の所に標準品の3~4倍量を同様に spot して, 0.1 M pyridine 0.47 M formic acid, pH 3 の buffer で1 mA/cm, 25 min 間泳動を行つた. 上下の標準品の部分のみ切り取り, 0.1% alcian blue 0.1%酢酸で染色する. 2回目の泳動は左右2カ所に標準品を第1回目と同様 spot して, 0.1 M barium acetate, pH 8 の buffer を用いて1 mA/cm, 4.5 hr 泳動を行い, 0.1% alcian blue 0.1%酢酸溶液で染色し, 流水中で洗って風乾した.

8) HA と含硫 AGAG との分離, 定量

Schiller の方法⁷⁾に準じて行つた. すなわち陰イオン交換樹脂 Dowex 1 $\times$ 2 (cl 型) を用い蒸留水で水洗した後, 試料を流し込み0.5 M NaCl と 3 M NaCl でそれぞれ段階的に溶出し両分画をえた. 0.5 M NaCl 分画は HA が, 3 M NaCl 分画には含硫 AGAG が含まれることを電気泳動で確認後, 両分画について Elson-Morgan の変法⁹⁾に準じて, ヘキソサミンの定量を行つた. すなわち試料0.3 ml に4 N HCl 0.3 ml を加え, 標準品も同様に調製し, 沸騰水浴中で16 hr 加熱した後流水にて冷却した. 0.4 ml の2 M Na₂CO₃ を加え, さらに1.5 M Na₂CO₃ 中に2%に acetyl acetone を溶かした液0.5 ml を加えた後, 沸騰水浴中で20 min 加熱し再び流水にて冷却, 1 ml エタノールを加える. これに0.5 ml Ehrlich 試薬を添加し, 15 min 後に分光光度計530 nm で比色定量した.

9) ペロナル緩衝液電気泳動法による HS, ChS, HA の分離とデンストメトリーによる定量

セルロース・アセテート膜, 電解質液としてペロナル buffer を用い, 0.4 mA/cm, 30 min 泳動後1% alcian blue で染色した. 分離された ChS, HS, HA はデンストメーターを用いて含有率を調べ相対存在比を算出した.

10) chondroitinase 法による ChS 異性体の分別定量 Yamagata らの方法¹⁰⁾に準じて chondroitinase A, B, C, と chondroitinase A, C. と chondro-4-sulfatase, chondro-6-sulfatase を組合せて, ChS 異性体の分別を行い, 定量は Morgan-Elson 変法¹⁰⁾を用いた. 標準品として用いた ChS 異性体および酵素類はいずれも生化学工業 K.K. 製品を使用した.

実験成績

1) ヒト女性性器組織中の全 AGAG の含量

Table 1 から明らかなように, 増殖期における各組織中の全 AGAG は, 卵管峡部, 子宮頸部, 子宮壁, 卵管膨大部の順に多く含まれ, 旁結合組織, 膈壁がこれにつ

Table 1 Total uronic acid content of adult female reproductive organs (proliferative phase)

	uronic acid (mean $\pm$ S. E)
Oviduct (Isthmus) (11)	185.98 $\pm$ 15.29
Cervix (10)	173.27 $\pm$ 15.62
Uterus (7)	166.17 $\pm$ 11.73
Oviduct (Ampulla) (9)	156.83 $\pm$ 3.92
Parametrium (6)	126.27 $\pm$ 7.32
Vagina (6)	125.77 $\pm$ 18.12
Mesosalpinx (6)	117.92 $\pm$ 9.96
Ovary (9)	112.78 $\pm$ 13.90

Results were expressed as μ g of uronic acid per 100mg of dried tissue.

Figures in parentheses indicate the number of analyses.

Table 2 Total uronic acid content of adult female reproductive organs (secretory phase)

	uronic acid (mean)
Oviduct (Isthmus) (2)	152.55
Cervix (2)	224.27
Uterus (2)	138.02
Oviduct (Ampulla) (2)	109.48
Parametrium (2)	125.09
Vagina (2)	132.19
Mesosalpinx (2)	117.04
Ovary (2)	89.39

Results were expressed as μ g of uronic acid per 100mg of dried tissue.

Figures in parentheses indicate the number of analyses.

ぎ, 卵管間膜, 卵巣では比較的少なかった.

分泌期の組織については, 増殖期ほどの例数がえられなかったが, Table 2 に示すように, 特に著しい含量変化はみられず, 子宮頸部以外は殆んど変らないかやや減少の傾向がみとめられた.

2) 一次元電気泳動法による AGAG の分離, 同定

Fig. 2 に示されるように, Seno らの方法¹¹⁾による電気泳動の結果は, いずれの組織においても, ChS-A はきわめて少く, ChS-C は殆んど認められなかった. HA, 特に ChS-B はかなり存在することが認められたが, ChS-B と HS の分離が本法では必ずしも明確ではなかった. 0.1 M 酢酸バリウムを用いた電気泳動を行い, HS の存在を認めた. このクロマトグラムを Fig. 3 に示す.

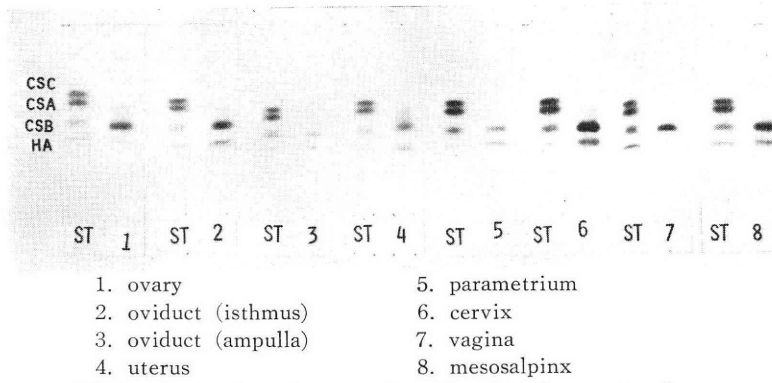


Fig 2. Electrophoretic separation of acidic glycosaminoglycans
(adult female reproductive organs)

electrophoresis system ; 0.2 M Ca-acetate, pH 7.25 1mA/cm, 3 hr.

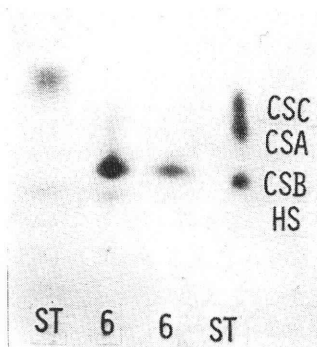


Fig. 3. Electrophoretic separation of heparan sulphate (cervix)

electrophoresis system ; 0.1 M barium acetate, pH 8.0 1mA/cm, 4.5 hr

3) 二次元電気泳動法による AGAG の分離, 同定
一次元電気泳動によって, HA, ChS-A, ChS-B, HS
の存在が推定されたが, さらに含硫 AGAG について,
二次元電気泳動法により, 分離, 同定をおこなった. そ
の卵巣および卵管の二次元電気泳動パターンを Fig. 4
に示す. 他の組織についても全く同じようなパターンを
示した.

その結果, ChS-B, ChS-A のほか, HS の存在を確認
することができたが, この場合も ChS-C は殆んど認め
られなかった.

4) HA と含硫 AGAG の存在比

HA と含硫 AGAG (ChS-A, ChS-B, HS) を分別す
るため, Dowex 1 × 2 (cl 型) イオン交換クロマトグ

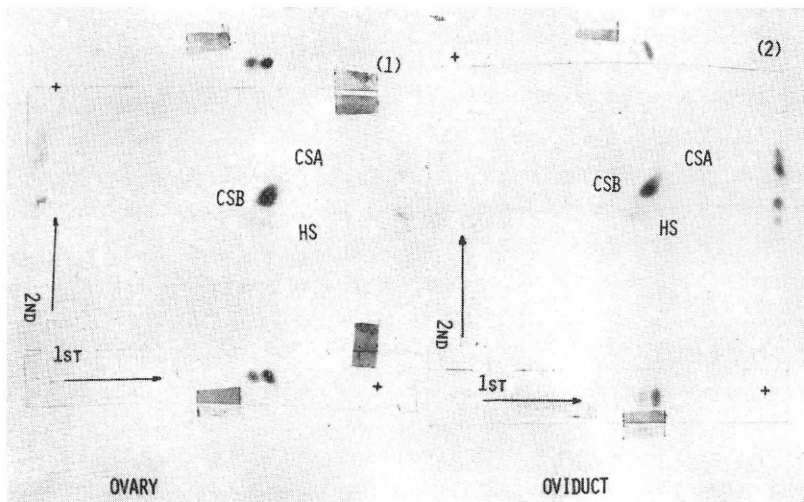


Fig. 4. Two-dimensional electrophoresis patterns of acidic glycosaminoglycans
(adult female reproductive organs)

electrophoresis system ; 0.1 M pyridine-0.47 M formic acid, pH 3, at 1mA/cm
for 25 min in the first dimension and 0.1 M Barium acetate, pH 8, at 1mA/cm
for 4.5 hr in the second.

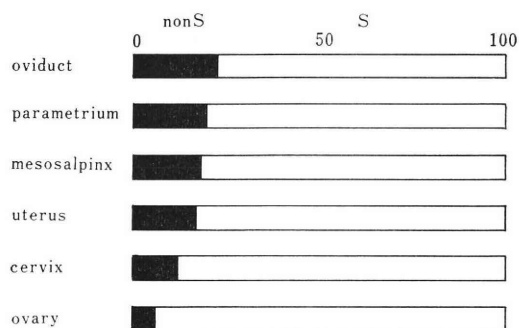


Fig. 5. Relative proportion of HA and sulfated glycosaminoglycans.

Fraction of glycosaminoglycans was carried out by the method of Schiller et al.

Table 3 Relative proportions of the alcian positive electrophoretic fractions

	per cent total alcian blue positive material		
	HA	HS	ChS
Uterus	9.1	34.0	56.9
Oviduct (Isthmus)	22.6	24.8	52.6
Oviduct (Ampulla)	17.7	22.2	60.1
Ovary	4.7	28.6	66.7
Cervix	10.9	13.0	76.1
Parametrium	17.4	20.8	61.8
Mesosalphinx	13.5	24.1	62.5

Electrophoresis on cellulose acetate in 0.1M veronal buffer, 0.4mA/cm, 30min. Glycosaminoglycans were stained with the Fuji densitometer FD-AIV.

ラフ法を用いて検討した。その結果は、Fig. 5に示す如く、全 AGAG に対する HA の比は卵管が最も多く約 22%を占め、次いで旁結合組織、卵管間膜の順で、とくに卵巣では極めて少なく約4.7%であった。

5) ペロナール緩衝液のクロマトグラフィーによる HS, ChS, HA の分離による存在比

Table 3 に示すように全 AGAG に対する HA の割合は Schiller らの方法⁷⁾によつてえられた結果とよく一致しているが、子宮に関しては異なつた値がえられた。いずれも増殖期の子宮を用いているが、年齢とか子宮筋腫、剖検例において差はなかつた。

また ChS に関しては子宮頸部が最も多く全 AGAG の約76%を占めていたが、最も少ない卵管峡部においても約52%であり、ヒト女性性器中の主 AGAG である

Tabl 4 Relative proportion of chondroitin sulphate isomers

	chondroitin sulphate(%)		
	A	B	C
Oviduct	14.3	80.4	5.3
Cervix	20.2	77.3	2.5
Uterus	9.7	84.2	6.1
Parametrium	13.4	81.3	5.3
Mesosalphinx	8.3	86.6	5.1
Ovary	16.2	79.8	4.0

Chondroitin sulfate isomers were analyzed by the chondroitinase method.

ことが明らかとなつた。

HS に関しては、子宮では全 AGAG の34%を占めているほか全女性性器中のすべての部位に含まれていた。

6) chondroitinase 法による ChS 異性体の分別定量

Yamagata らによつて開発された chondroitinase 法⁹⁾を用い ChS 異性体の分別定量をおこなつた。結果は Table 4 に示す如く、各組織中の ChS の約80%が ChS-B であり、ChS-A は最も高い子宮頸部でも20%、子宮壁および卵管間膜では10%以下であつた。

一方 ChS-C は、いずれの組織においても数%以下の微量成分であり、これはセルロース・アセテート膜電気泳動法によつてえられた結果とほぼ一致した。

これらの結果を総合すると、ヒト女性性器中の主 AGAG は、いずれの組織でも ChS-B であることが明らかとなり、HS, HA, ChS-B の存在比は組織によつて差異のあることが示された。

考 按

産婦人科領域における結合組織の研究は、妊娠、分娩などに関連して、AGAG, コラーゲン, エラスチンの量的および質的変動に関するものが多く、中でも AGAG に関する研究が最も多い^{1,2)}。最近、さらに子宮および子宮頸部の酸性構造タンパクの研究^{11,12)}も進展してきた。

また卵着床および卵発育のための重要な組織である子宮内膜についての研究、特に性周期による AGAG の変動等の研究も多くなされている^{3,13,14,15,16,17)}。

雌性性器における結合組織は、機能的にみると脈管系と同様、水分の保留など生体にとつてきわめて重要であり、特に妊娠時における子宮の拡大、妊娠、分娩時における子宮頸部の軟化に大きな役割を果しているものと考えられ、これに関する多くの研究が報告^{3,18)}されてい

る。妊娠に伴う子宮頸部の AGAG の主な変化は、HA の増大によるとの報告が多いが、一方では、AG AG 含量に特別の差異がないとの報告^{15,19)}もあり、必ずしも一致した見解に達していない。このようにヒト女性性器の AGAG の組成、含量変化については多数の報告があるが、いずれも断片的にすぎず、明らかな生理的意義を結論づけるには至っていない。

そこで著者は、最近急速な進展を遂げた生化学的手法を用いて、ヒト女性性器の結合組織に含まれている AG AG の分布を検討した。

ヒト女性性器結合組織中の全 AGAG 含量は、増殖期の材料では、卵管、子宮頸部、子宮壁に比較的多く認められた。とくに卵管峡部は ³⁵S を用いた in vitro AG AG 合成系²⁵⁾としても用いられており、AGAG 代謝の活発な組織の一つであるので、含量の多いことは AG AG のもつ生理作用の上からも妥当と思われる。分泌期の試料については例数が少なく、統計的処置はできなかったが、子宮頸部がややウロン酸含量が多い以外は殆んど増殖期のそれと変わらないか、やや減少していた。

子宮頸部、子宮体部はいずれも、妊娠、分娩に直接関連し、また非妊時においても性周期、すなわち性ホルモンの顕著な支配を受ける標的器官であり、その周期的現象は主として Estrogen および Progesteron により制御されている。

佐賀¹³⁾は正常性機能を有するヒト子宮内膜の AGAG に関する組織化学的研究を行い、その結果、間質 AG AG は増殖期全般にわたり著明に出現するが、間質浮腫の著明な分泌初、中期に消失し、後期に再び出現すると報告している。

今回増殖期、分泌期の各組織について検討をおこなったが、子宮頸部を除き、子宮壁、卵管、旁結合組織、卵管間膜、卵巣のいずれにおいても殆んど変わらないか、やや減少を示した程度で著しい変化はみられなかった。

1957年 Zachariae²¹⁾は、卵胞液に多量の AGAG が含まれていることを ³⁵S を用いて明らかにし、AGAG が排卵機序に重要な役割を演じていると報告している。今回えられた結果では、卵巣中の AGAG 量が最も少なかったが、卵巣内 AGAG の排卵機構への役割と関連してさらに機能面からの検討が望まれる。

各組織中の AGAG をさらに分画すると、いずれの組織においても ChS-B を主成分とし、HS, HA, ChS-A がこれにつぎ、ChS-C の含量はきわめて少なかった。ヒト材料では、すでに羊膜中の AGAG について、木村ら²²⁾により組織化学的および生化学的に証明されているが、これらのうち、HA が全 AGAG の 60 % を占めることを明らかにしている。

また一般の結合組織とは異なる extraembryonal mesenchyme からできた臍帯中には、Weissman ら²³⁾によれば、HA, ChS-C の存在が確認され、とくに、HA は乾燥重量 100 g 中 2 g も含まれている。これらの結果と今回えた成績とは、AGAG 相互の分布に大きな差異があり、組織、臓器別およびそれらの機能との関連を考え併せ興味ある事実である。

すでにヒト子宮組織においては、Loewi ら¹⁵⁾により、閉経前、閉経後、分娩後 (2 日、4 日) および子宮筋腫によつて摘出された子宮を用いて調べられている。この報告においても ChS-B は 42~45 % を占め、次いで HS が 10~13.6 % を占めており、残りの AGAG は主として ChS A/C であるが ChS-A, ChS-C に関し同定はできなかったと述べ、HA に関してはきわめて微量と報告している。

今回の実験においても、ChS-B が主成分であり他の ChS は、主として ChS-A によることを chondroitinase 法を用いて明らかにした。

また McKay²⁴⁾および Wislowski²⁵⁾らは、子宮の AG AG は、睾丸 hyaluronidase によつて消化されないことから、メタクロマジーは HA 由来ではないと報告している。しかし佐賀¹³⁾は増殖期全期および分泌期後期に出現する間質の alcian blue 陽性物質は hyaluronidase によつて完全に消化されたとしており、このような観察は、著者および Loewi らの生化学的分析による ChS-B が主成分である実験結果とは一致しないので、今後組織内における AGAG の存在状態についても精査する必要があると考えられる。

このように、今回使用した各種の生化学的方法を組合わせることにより、従来きわめて断片的な報告しかみられなかった AGAG の分布について、かなり明瞭な結果をうることができた。

いずれの組織においてもとくに特徴的なパターンを有するものは見出されず、ケラト硫酸のような AGAG の存在も確認することはできなかった。

今回は例数の関係から aging による変動はしらべられなかった。

結 論

ヒト女性性器中の AGAG の組成および分布を明らかにするため、イオン交換クロマトグラフ法、電気泳動法、酵素消化法などを併用して下記の結果を得た。

1) ウロン酸量は、卵管、子宮頸部、子宮壁の順に多く、旁結合組織、腔壁、卵管間膜がこれにつぎ、卵巣では比較的少なかった。一方分泌期においても殆んど変わらないか、やや減少を示すに過ぎず、著しい変化はみられ

なかつた。

2) AGAG を, HA と硫酸基を含む AGAG とに分け, 存在比を見たが卵管, 旁結合組織, 卵管間膜, 子宮壁, 子宮頸部では高く, 卵巣では極めて低かつた。

3) 各組織における, AGAG は ChS-B を主成分とし, HS, HA, ChS-A がこれにつぎ, ChS-C は痕跡程度しか存在しないことが明らかとなり, 組織により HS, HA, ChS-A の存在比にはかなり差異のあることが見出された。

以上の成績はヒト内性器に含有される AGAG が生殖生理学上, 重要な要素であることを示すものである。

稿を終わるにあたり, 御指導, 御校閲を賜わった恩師林基之教授, 並びに東京薬科大学生化学教室森陽教授, 法医学教室伊藤順通教授に深甚の謝意を表するとともに, 御助言をいただいた平川舜博士, 教室員各位, 東京薬科大学生化学教室各位に深く感謝致します。

なお本研究は第5回日本結合組織研究会, 金沢(1973)で発表した。

文 献

- 1) 吉崎宏: ムコ多糖実験法 (II) (編集, 吉沢, 長谷川) 産婦人科領域と酸性ムコ多糖, p. 273-280, 昭和48年, 南江堂. 東京.
- 2) 石神襄次: 総合多糖類科学 (上) (編集, 原田, 小泉) 受精と多糖類, p. 598-608, 昭和48年, 講談社. 東京.
- 3) 真島喜久司: 妊娠子宮頸部軟化因子に関する研究, 特に酸性ムコ多糖類について, 日産婦誌, 23: 831(1971).
- 4) Bitter, T., Muir, H.: A modified uronic acid carbazole reaction, Anal. Biochem, 4: 330(1962).
- 5) Seno, N., Anno, K., Kondo, K., Nagase, S., Saito, S.: Improved method for electrophoretic separation and rapid quantitation of isometric chondroitin sulfates on cellulose acetate strips. Anal. Biochem., 37: 197(1970).
- 6) Hata, I. & Nagai, Y.: A rapid and micro-method for separation of acidic glycosaminoglycans by two-dimensional electrophoresis, Anal. Bioch., 45: 462(1972).
- 7) Schiller, S., Solver, G. A., Dorfman, A.: A method for the separation of acid mucopolysaccharides: Its application to isolation of heparin from the skin of rats, J. Biol. Chem., 236: 983(1961).
- 8) Gatt, R., Berman, E. R.: A rapid procedure for the estimation of amino sugars on a micro scale. Anal. Biochem., 15: 167(1966).
- 9) Yamagata, T., Saito, H., Habuchi, O., Su-

- zuki, S.: Purification and properties of bacterial chondroitinases and chondrosulfatases. J. Biol. chem., 243: 1525(1968).
- 10) Strominger, J. L., Park, J. J., Thompson, R. E.: Composition of the cell wall of staphylococcus aureus: Its relation to the mechanism of action of penicillin, J. Biol. Chem 234: 3263(1959).
- 11) Gröschel-Stewart, U., Hermann, U., Schwalm, H.: "Groundsubstance" resembling amyloid extracted from the cervical portion of human cervix uteri, Br. J. exp. Path. 54: 192(1973).
- 12) Karube, M., Kanke, Y., Mori, Y., Hirakawa, S. & Hayashi, M.: Increase of structural glycoprotein during dilatation of human cervix in pregnancy at term. Endocrinol. Jap, 22: 445(1975).
- 13) 佐賀正彦: 雌性性器における酸性ムコ多糖体に関する研究, 産婦の世界, 19: 863(1967).
- 14) Likar, I. N., Likar, L. T., Taylor, H. E.: Hyaluronic acid in the uterine wall of the Guinea Pig. during the sexual cycle. Nature, 190: 1118(1961).
- 15) Loewi, G., Consden, R.: Acid mucopolysaccharides of the human uterus. Nature, 195: 148(1962).
- 16) 安田貢: 家兎雌性性器におけるムコ多糖類, 特に代謝と組織化学的考察, 日不妊誌, 11: 49(1966).
- 17) 大川了汎: 人の子宮頸部酸性多糖体の生化学的研究, 日産婦誌, 21: 1309(1969).
- 18) 遠藤文雄: 人子宮頸部のムコ多糖体に関する研究, 産婦の世界, 21: 375(1969).
- 19) Buchingham, T. C., Selden, R., Danforth, D. N.: Connective tissue changes in the cervix during pregnancy and labor. Ann New York Acad. Sic, 97: 773(1962).
- 20) Suzuki, S. & Strominger, J. L.: Enzymatic sulfation of mucopolysaccharides in hen oviduct, J. Biol. Chem., 235: 257(1960).
- 21) Zachariae, F.: Studies on the mechanism of ovulation. Acta endocrinol, 26: 215(1957).
- 22) 木村篤, 長井靖, 鶴見膠: ヒト羊膜中の酸性ムコ多糖体について. 生化学, 37: 81(1965).
- 23) Weissman, B., Rapport, M. M., Linkar, A., Meyer, K.: Isolation of the aldobionic acid of umbilical cord hyaluronic acid. J. Biol. Chem., 205: 205(1963).
- 24) McKay, D. G.: Metachromasia in the endometrium. Am. J. Obst. & Gynec., 59: 875(1950).
- 25) Wisloki, G. B., Bunting, H., Dempsey, E. W.: In Engles "menstruation and its di-

sorder" p. 23, Charles C. Thomas, Springfield (1952).

Composition and Distribution of Acidic Glycosaminoglycans in Human Female Reproductive Organs

Masamichi OHKI

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

The composition and distribution of acid glycosaminoglycans in human female reproductive organs were examined using biochemical methods.

Oviduct in proliferative phase had highest uronic acid content, followed then in turn by

cervix, uterus, parametrium, vagina, mesosalpinx and ovary.

On the other hand, there were no remarkable difference in secretory phase in contrast with the concentration of glycosaminoglycans in proliferative phase. The glycosaminoglycans from various reproductive organs were identified chemically using one dimensional and two-dimensional electrophoresis with enzyme digestion method and ion-exchange chromatography.

Chondroitin sulfate isomers were also analyzed from these results that a main acidic glycosaminoglycan in human female reproductive organs was chondroitin-sulfate B.

The possible significance of these findings is discussed compared with histochemical data previously reported by other workers.

昭和49年度不妊学会北海道地方部会

日 時 昭和49年12月14日 (土)

特別講演

初期発生異常

美 甘 和 哉(旭川医大生物学)

1. 外傷性子宮腔内癒着症の検討

○田中昭一・西島 毅・岡部泰樹
福島道夫・光部啓一・水元修治
(札幌医大産婦)

妊娠に関連した子宮内操作によつて生ずる外傷性子宮腔内癒着症は月経異常や不妊などの原因となる。昭和43年1月より49年11月までに不妊、月経異常などを主訴として不妊外来を受診した655名に HSG を施行し、子宮腔内癒着症14例が見られたので報告する。14例の先行妊娠は正常分娩後が2例、自然流産後が10例、人工中絶後が2例であつた。経血量の減少は8例が訴えたが、無月経は見られなかつた。子宮内操作の回数は1回が7例と最も多く、最高8回という1例もあつた。本症の治療法としては子宮内癒着剝離術、IUD 挿入などがある。14例中 IUD を使用したもの9例で、子宮内癒着剝離術後挿入した。剝離術のみ1例、経過観察中4例である。IUD 挿入9例中、現在も挿入中の5例を除く4例中2例が妊娠している。妊娠例は満期産したもの1例、妊娠中1例である。

2. 睪丸機能不全症例における Leydig 細胞の形態的検討

○木村正一・寺田雅生・熊本悦明
(札幌医大泌尿器)

正常睪丸における Leydig 細胞の定量的評価および形態学的変化についての研究は古くから行われているが、睪丸機能不全症例における検討は十分ではない。

今回睪丸機能不全症例を中心とした Leydig 細胞の形態的变化について検討したので報告する。

3. 家兎着床前胞胚液中の Progesterone について

藤本征一郎・田中俊誠・有賀 敏
松田正二, K. Sundaram(北大産婦)

家兎着床前胞胚液の生化学的研究は、蛋白質、ミネラ

ル、酵素、アミノ酸などについて広汎になされてきた。1966年、Huff & Eik-Nes が、家兎胞胚に acetate から Cholesterol および Pregnenolon を合成する能力のあることを発表し、1972年、Seamark & Lutwak-Mann は、胞胚液中の Progesterone を測定し、必ずしも胞胚に合成能があるかどうかは不明であると報告している。交配後3日目に両側卵巣を除去し medroxyprogesterone を投与して妊娠を継続させた去勢群と、Sham operation の非去勢群の胞胚を妊娠6日目に採取し、胞胚液中の Progesterone を RIA で測定した。去勢群においては胞胚液および血中の Progesterone は極端な低値を示し、また、非去勢群においても、血中 Progesterone が胞胚液中のものより高値を示した。さらに、子宮腔内液 (flushing 液中) にも比較的高濃度の Progesterone を証明した。

4. マウス精上皮 Cycle の Stage 発現頻度の推計学的検討—特に左右精巣、部位による差について

宋 文恭・○石川 恒・井上忠恕
(北大獣医)
千 葉 敏 郎(京大霊長類研)

精上皮 Cycle の Stage 発現頻度に関し、同一個体の左右精巣および精巣の部位による差の有無については未だ統一した見解がだされていない。今回われわれは30匹のマウスを用いて、左右精巣および部位による差を検討した。

供試材料は生後50~60日齢の交配に供したことのない DD 系マウスの精巣である。頸椎脱臼により殺処分後直ちに Bouin 液で固定し、200 μ の間隔で厚さ10 μ の連続切片を作成し、型通りの H.E. 染色を行つた。Stage は Ortavant らの8 Stage に分類した。8 Stage の発現頻度を8変量として判別関数法により分析したところ、左右精巣の判別値の差は著しく有意と認められた。一方、精巣を上、中および下部の3つに分けた場合の3群間の差についても同様な分析を行つた。その結果、部位によつて有意の差が認められ、特に中部 VS 上部の判別値の差と中部 VS 下部のそれはいずれも上部 VS 下部のそれより大きかつた。

5. 生殖器奇形及び性染色体キメラを有する雄牛の 1 例

○三宅陽一・山中晴道・出口栄三郎
石川 恒(北大獣医)

尿道下裂を思わせるような生殖器の奇形をもち、かつ性染色体のキメラを有する雄牛(ホルスタイン系種)の興味ある 1 例を認めた。症例雄牛は本年 5 月、雄双児として生れた。同腹の雄は外見的に正常と思われたが、本例は皮下精巢、陰茎形成不全を示し、会陰部に開口が認められ、ここから排尿していた。剖検所見では精巢、精管膨大部、精のう、前立腺、尿道球腺および肥大した陰核様の陰茎が認められた。本例ならびに同腹の雄について白血球培養法による染色体検査を行った結果、性染色体のキメラ(本例 $XX/XY=17:1$ 、同腹の雄牛 $XX/XY=6:1$) が認められた。

6. 牛凍結精子の融解温度条件と精子頭帽の形態変化について

平尾和義・向井竜洋(酪農大)

哺乳動物精子の頭部先端に頭帽が存在することは古くから知られているが、その機能については未だ不明な点が多い。通常種雄牛センターにおいて人工授精に供される精液中の形態異常精子のなかでは、奇形のほか頭帽に異常をもつ精子の出現が意外に多いものがあり、精液性状検査項目として考慮されねばならないが、その検査は比較的煩雑で、日常業務のなかでは実施困難な面がある。今回演者らは生精子の頭帽検査法として、Welles-Awa 染色法を採取直後の新鮮精液ならびに異なつた融

解温度条件下の凍結保存精液について試み、凍融温度条件が精子頭帽に与える影響について比較検討し、若干の考察を加えたので、その概要について報告する。

7. 妊娠馬尿中エストロゲンと血中プロゲステロンの消長について

佐藤 邦忠・三宅 勝(帯広大)
吉 川 友 喜(十勝種畜牧場)
神戸川明・牧野拓雄(帝国臓器)

妊娠馬について RIA 法により血中プロゲステロンと Amberlite-XAD による尿中エストロゲンの消長を調べ、早期妊娠診断ならびに流産警戒期の把握などを目的とした。材料は農林省十勝種畜牧場繋養中の雌馬の静脈血あるいは尿である。血中 P. の測定は血清 $0.025\sim 0.1$ ml について牧野変法 RIA 法により、尿中 E 測定は尿 $0.5\sim 2$ ml について「E₃-キット」法(帝国臓器)によつて行つた。尿中 E について、1. 個体間日内変動の最大は $100\sim 275\mu\text{g/ml}$ で、最少変動は午前 7 時の材料であつた。2. 妊娠 80~300 日の間で尿中 E 測定は可能であつた。140~180 日目に最高値 ($238\mu\text{g/ml}$) であり、240 日頃より低下の傾向を認めた。3. 尿中 E の主体はエストロンであつた。血中 P について、1. 発情期と黄体期の平均値は 0.967 と $8.430\mu\text{g/ml}$ であつた。2. 妊娠中 120 日目頃に最低値 ($6.35\mu\text{g/ml}$) を示し、225 日目に最高値 ($22.548\mu\text{g/ml}$) を示し、その後妊娠末期にかけ減少の傾向が認められた。

以上のことから尿中 E、血中 P の消長を知ることによつて、流産の防止あるいは妊娠異常の予知なども可能と考へる。

第19回日本不妊学会九州支部総会

日 時 昭和49年12月15日 (日)

1. 当科不妊外来 3 年間における原因別考察

宇津宮隆史・立山浩道・山田滋彦
梶原健伯・村上利樹

(九州大温研産婦)

1971年1月から1973年12月末までの3年間に挙児を希望して来院した552例について、1974年10月31日現在での原因別分析を行った。

初診時年齢は、続発不妊より原発不妊に若い層が多く、また、原発、続発ともに、ピークは26～30歳にみられた。しかし、続発不妊で、36歳以上の症例が22/220例もあった。不妊期間についてみると、続発不妊では早い時期に来院する傾向があり、とくに前回妊娠で生児を得ていない症例が早く来院していた。しかし、続発不妊で6年以上不妊例が36/220例もみられた。続発不妊の最終妊娠は、自然流産39.1%、人工流産30.9%の順で、流産例のみで70.0%を占めた。既往歴についてみると、特に著変のない例が40.2%、虫垂切除術37%、付属器切除術5.6%、結核4.9%などが多く、全体的にみると、下腹部疾患の既往例が比較的多くみられた。

BBTの保存できた406例についてみると、62.3%がほとんど正常型を示し、黄体機能不全型が13.5%、無排卵型が24.1%であった。続発不妊の中に無排卵例が18.7%もあったことは興味深い。さらに、無排卵例を臨床病型別に分類すると、第Ⅰ度無月経が39.8%で最も多く、次に散発性無排卵症の32.7%であった。

男性因子について検索し得た308例では、乏精子症、無精子症を合せた異常例は、原発不妊で23.4%、続発不妊で14.4%であった。

Huhnerテストを行った310例では、異常例が、原発不妊で46.4%、続発不妊で43.6%みられ、この中から精液異常が発見されることが多かった。

卵管通過性については、描記式通水法、HSG-TVによる355例の検索による結果、両側閉塞例は原発不妊に多く16.7%を占め、通過不良例も含めると、原発不妊で26.8%、続発不妊で19.7%、計24.0%が異常例であった。

2. 我が教室における不妊外来の臨床統計

三浦清巒・田川博之・石丸忠之
加瀬泰昭・平島直信・高村慎一
○森 淳躬・小池敏明・大谷勝美
(長崎大産婦)

46, 47, 48年度の不妊外来新患数は237名で全外来の3.8%であった。内わけは、原発不妊146名続発不妊91名で、それぞれ平均年齢は原発26.5歳、続発29.6歳であった。性周期別に分類すると無月経38例、無排卵周期8例、排卵周期不整19例、黄体機能不全32例、正常周期128例、その他12例であった。不妊因子別に分けると、ホルモン因子18.1%、卵管因子12.2%、子宮因子8.4%、男性因子12.7%、機能性不妊23.2%となつた。次に排卵誘発成績をみると、無排卵周期症で61.4%、Ⅰ度無月経で26.1%、Ⅱ度無月経で22.7%の誘発率であった。誘発法別では、clomid+E+LHRHが77.8%と最も良く、以下clomid 54.7%、ゴナドトロピン25.0%の順であった。3年間の妊娠成立例は26例で、不妊期間の平均は3.1年であった。治療開始より妊娠確認まで、1年以内が最も多く、治療に長い期間かかる例は、それだけ不妊因子が複雑で治療困難であった。26名中、流産4例、満期産14例、妊娠中4例、不明4例である。

3. 当科不妊外来における妊娠例の検討

○村上利樹・立山浩道・山田滋彦
梶原健伯・宇津宮隆史

(九州大温研産婦)

当科不妊外来において、昭和46～49年に、挙児希望を主訴として来院した552例の患者で、昭和49年10月31日現在での妊娠例127例について報告した。原発および続発不妊での妊娠率は、それぞれ、21.7%、25.0%であった。初診時年齢で妊娠率を見ると、30歳以下で初診した例に明らかに妊娠率が高かった。初診までの不妊期間を見ると、妊娠例は4年未満が大部分で、不妊期間が長くなると、妊娠率も低下した。不妊期間1年以下と5年以上の症例を比較したが、妊娠例に関しては、その診断において、差異は認められなかった。BBTの型分類での妊娠率は、排卵性不妊群22.7%、無排卵性不妊群

42.9%であった。排卵性では、正常群と黄体機能不全群の間に認められなかった。排卵障害例では、散発性無排卵周期症 (OAC) 56.3%, 持続性無排卵周期症 (PAC) 15.3%, 第 I 度無月経 56.3%, 第 II 度無月経 14.3% の妊娠率を示した。その有効療法を見ると、OAC では clomid より妊娠 8 例, Gestagen 剤による妊娠 3 例, その他 7 例, PAC では Clomid による 2 例, 第 I 度無月経では Clomid (+HCG) による 18 例, Gestagen 剤, HMG-HCG による妊娠各 1 例, 第 II 度無月経では, Clomid+HCG による 2 例であった。総括すると, Clomid による妊娠例が 30 例と多く, これは無排卵症に対する first choice として Clomid を用いていることが関係していると考えられる。卵管通過異常群では, 16.9% の妊娠率で, 通水, HSG 周期の妊娠例, 通水を数回くりかえした後の妊娠例, Salpingolysis+通水の妊娠例などがあつた。精液異常群では 10.8%, 疑異常を除くと, 6.6% と低い妊娠率で, Huhner Test 周期, Vitamin E を投与した例, 治療を加えなかつた例などの妊娠例があつた。Huhner Test 異常例では, 16.4% の妊娠率で, AIH や Estrogen 投与例などの妊娠例があつた。

4. 当科不妊外来における最近 2 年間の妊娠例の検討

中村元一・尾上敏一・中村正彦
永田行博・楠田雅彦(九大産婦)

われわれは、過去、当教室不妊外来における妊娠成功例につきいくつかの知見を発表してきた。今回は、昭和 47 年 10 月より、現在までの妊娠成功例 118 例につき、種々の観点より検討を加えたので報告する。特に、機能性不妊症を中心として検討した。妊娠成功例の初診時年齢分布では、若いもの程、妊娠率の良い傾向がみられた。治療前の臨床症型では、無月経、無排卵周期症などの排卵障害例と、黄体機能不全症などの非排卵障害例が相半ばしていた。この中で、無月経 2 度で、5 例妊娠した事が注目される。原発不妊と続発不妊の割合は、約 3 : 2 であつたが、妊娠率は、続発不妊に高かつた。妊娠周期の治療内容では、ゴナドトロピン、クロミッド等の排卵誘発法が全体の 3 分の 2 以上を占めた。非排卵障害例においては、無治療例が 28 例で最も多く、通水又は HSG の 11 例, Huhner テスト周期妊娠 7 例等が、これに続いた。妊娠後経過では、分娩 38.1% 妊娠中 26.3%, 流産 17.0% その他 2.5%, 不明 16.5% であり、流産率は、諸家の報告通り、やや高かつた。流産の時期は、妊娠前期に多く、特に変つた傾向は見られなかつた。臨床症型と妊娠後経過の関係では、正常基礎体温例に 30.2% の高率な流産例を見たが、その多くが過去に原因不明の自

然流産を経験した続発不妊例であつた事によると思われる。生児獲得例においては、正常婦人に比べ、生下時体重に著明な差はなかつた。男、女児の比率では、やや男児が多く、体重も男児に 3000 gr 以上の児が多い傾向が見られた。clomid 妊娠の臨床症型では、無月経 I 度、持続性無排卵症等に高い妊娠率を示した。尚、従来の報告では、clomid 妊娠の流産率は高率であるが、今回われわれの症例では 10.4% とかなり低い値を示した。妊娠初期における安静、gestagen 投与等の予防的処置が効果的であつたと思われる。

質問 池田友信(鹿大産婦)

女性の原因性不妊の治療成績は、患者の年齢分布によって左右される。25 歳以前の婦人で不妊期間 2 年以上を不妊症として治療を開始すると、放置していても妊娠する可能性のある患者がかなり入つてくることが考えられる。年齢を区分して、不妊期間を段階的に設けて不妊症を定義する妥当性について意見をききたい。当科では確固たる根拠からではないが、25 歳までは不妊期間 3 年以上、26~30 歳では 2 年以上、31 歳以上では 1.5 年以上不妊期間があれば、原発不妊として検査・治療を開始している。

解答 楠田雅彦(九大産婦)

不妊症を定義するのに不妊期間を定めることは、統計的処理をする時に大切であるが、最も妊娠性に富む 2~3 年間を無駄に過すという点で治療面とのジレンマに悩むのが共通した問題であろう。FIGO では 2 年、アメリカ不妊学会では 1 年間 (?), 日本では最近 2 年間という線に落つているようだ。年齢別による不妊症の定義は今後検討に値すると思う。

質問 石丸忠之(長大産婦)

clomid+HCG 療法の際の HCG の投与量および投与方法について。

解答 中村元一(九大産婦)

clomid+HCG 療法における HCG 投与は、clomid 投与終了後 5~7 日目に 5,000~10,000IU/回筋注する。

追加 楠田雅彦(九大産婦)

HCG 3000IU 筋注で 60 分後には 80~110m IU/ml に達する。5,000~10,000IU の筋注では過量にすぎて排卵阻止的に働くと考ええる。

5. 不妊症治療過程における「治療中止」の効果

池田友信・武田信豊(鹿大産婦)

Kaufman や Holmstorm 法を数周期くり返したのち放置すると、無排卵の婦人にしばしば自然排卵をおこすことができるが、一般には第 1 度無月経など軽症の場合に限られている。

新大病院への移転のため、われわれは不妊クリニックで治療中の患者を十分に納得させたうえ、昭和49年6月下旬から9月上旬までの2カ月半クリニックを閉鎖した。ところがこの間に、過去長期にわたって、あらゆる排卵誘発法に抵抗し、1度も排卵をみなかった2名に自然排卵を示唆するBBT変化と月経の発来がみられ、また長期間妊娠しなかった婦人2名が妊娠していた。これらのことは単なる偶然の出来事かもしれないが、特殊な条件下でやむなく行われた「治療の中止」の影響を心身医学的観点から調べてみたところ、興味ある結果をえた。すなわち、一定期間の検査や治療を行った患者に気分転換をはかり、治療結果の経過をみるために一定の間、「治療の中止」を行うことがあるが、今回の病院移転によるクリニック閉鎖のような特殊な事情下における「治療の中止」の場合と比較すると、患者の心理的反応にはかなりの相違があることを知った。以上のことからみて、長期間の治療にもかかわらず効果がみられなかった患者には、一定期間、治療の中止をはかることも必要ではあるが、この際、特に「治療の中止」の心理面におよぼす影響を考慮する必要があるものと思われる。

質問 永田行博(九大産婦)

PMS+HCG および HMG+HCG 療法でも排卵の起らなかった症例がなされた2カ月半の休診で排卵が起ったのか。G療法は直接卵巣を刺激するのであるから、上位中枢の影響はもつとも少ないと考えられるが、卵巣の所見はどうか。

追加 石丸忠之(長大産婦)

第Ⅱ度無月経患者で開腹し、卵巣は hypoplastic であり、その後 HMG+HCG 療法を施行し、治療施行周期には排卵せず、この治療終了後より患者の治療を打ち切ったところ、HMG+HCG 後の次周期より自然排卵し、妊娠した。この例も治療中止の影響による心理的な作用があつたのかもしれない。

6. プロスタグランディンの卵管運動に及ぼす影響 (ヒト摘出卵管による観察)

是永迪夫・松岡幸一郎・山田滋彦
立山浩道・門田 徹(九大温研)

当科外来患者で通水を行ったものについて、prostaglandin (PG) の作用を検討したが、その作用部位として子宮、卵管が考えられる。ところで PG の卵管運動への作用については多くの報告があるが、その作用機序に関しては定説がない。すなわちホルモンを介しての間接作用、支配神経への作用、神経筋伝達機構への作用、平滑筋への直接作用などが考えられている。また卵管の主たる支配神経である交感神経系と PG の interaction

は興味ある問題である。今回われわれはヒト摘出卵管を用い、PG の卵管平滑筋に対する作用を isometric な方法で記録した。PG 濃度はおのおの 2×10^{-7} g/ml が使用された。その結果 PGF_{2α} は部位および noradrenaline の反応形態にかかわらず、収縮をもたらした。PG E₁, E₂ の作用は不定であつた。又 PG E₂ については、用量、作用、部位別にもその作用を観察した。PG E₂ は低濃度では弛緩、高濃度では収縮をもたらす傾向にあり、同一人の卵管でも同一濃度で膨大部には弛緩、峡部は収縮をもたらす傾向にあつた。一方 PG の卵管平滑筋に対する作用は、α-, B blocker の前処置で影響をうけなかった。PG の卵管運動への作用（とくに通水曲線におよぼす作用）については、神経系に対する作用、用量を考慮に入れて観察をつづけたい。

7. プロスタグランディンの卵管運動に及ぼす影響 (描記式卵管通水による観察)

山田滋彦・是永迪夫・松岡幸一郎
立山浩道・門田 徹
(九大温研産婦)

卵管運動に対するプロスタグランディンの影響を検討し、診断、治療への応用の可能性を研究する目的で、描記式卵管通水検査時に PG E₁, E₂, F_{2α} の静注、子宮内注入および E₂ 内服を行い、波形ならびに注入圧の変化を分析した。当科不妊外来を訪れた150例について PG E₁, E₂ 各 5 μg, F_{2α} 50 μg を1分間に静注および子宮内 one shot 注入、通水液混入 (5×10^{-8} g/ml) ならびに E₂ カプセル 0.5 mg 内服などを行い、通水曲線の波形、注入圧に及ぼす影響をしらべた。注入圧は PGE₁ 群で静注、子宮内 one shot 注入、通水液混入とも約80%以上が上昇、PGE₂ 群で90%以上が下降、PGF_{2α} 群で100%が上昇した。E₂ カプセル内服群(通水施行1時間前に1錠)では対照群と比べて低圧を示した。この時の平均注入圧下降は 75.6 ± 43.4 mmHg であつた。また PGE₁, E₂ 投与による卵管通水圧と腹腔鏡による卵管疎通性の変化を見ると、HSG-TV で通過障害でも、腹腔鏡を見ながら E₂ 投与で通水を行うと疎通性良好となり、正確な診断が出来た。この時の投与前の平均注入圧は 185.0 ± 16.8 mmHg, E₂ 投与で 145.5 ± 21.6 mmHg, E₁ 投与で 169.0 ± 24.8 mmHg であつた。また卵管疎通検査時に鎮痙剤として用いるブスコパンと PGE₂ の影響を13例について検討すると、ブスコパンより PGE₂ の方が著効を呈した。この時の平均注入圧を比べると、投与前 144.6 ± 44.9 mmHg, Buscopan で 129.6 ± 47.3 mmHg, PGE₂ で 78.3 ± 38.2 mmHg であつた。in vitro と比べると、E群において相違があつたが、これは量の

違いや神経因子などの生体反応が関与していると思われる。不妊症における卵管因子を検索するにあたって、事前に E_2 を投与することにより機能的卵管障害等がより正確に診断され、また治療に効果的に応用し得る可能性が示唆された。

質問 森 憲 正(熊大産婦)

1. PG の作用が in vitro と in vivo で異なることについて、

2. PG の作用を通気、通水法で検討したさいにみられる変化は卵管に対する作用か、それとも子宮に対する作用か、

3. PGE_2 内服時の作用の検討で、検査前、後投与の時間的關係はどうか？

解答 山 田 滋 彦(九大温研産婦)

1. in vivo と in vitro の相違は量的問題や神経支配などが関与していると思う。

2. PG の影響は通水によるものでは卵管因子と思う。

3. E_2 内服時間は通水をはじめる 1 時間前に 1 カプセル 0.5mg である。

追加 門 田 徹(九大温研産婦)

通水曲線に及ぼす PG 群の影響が卵管そのものに対するものか、子宮筋に対する作用も関与しているものかを検討するために、通水と同時に腹腔鏡的観察を行い、通水圧の低下は卵管疎通を反映しているものであることを確かめている。なお今後子宮内圧、通水圧の同時記録などにより、生体における PG 群の子宮・卵管に及ぼす影響を検討してみたい。

8. 子宮頸管内膜の走査型電子顕微鏡的観察

白石裕基・安達宣武・立山浩道

門田 徹(九大温研産婦)

正常月経周期を示す成熟婦人の子宮頸管内膜被覆上皮細胞の部位別差異ならびに分泌周期と関連した周期形態学的推移につき観察した。走査型電子顕微鏡による観察時、被覆上皮細胞を被う頸管粘液が観察の障害となるので今後、粘液除去法を改善したうえで、周期形態学的推移について再検討を要すると思う。

正常子宮頸管被覆上皮細胞は、無線毛細胞と、線毛細胞の 2 種類より構成されていた。内子宮口近辺では、他の部位に比べて、線毛細胞が多かった。頸管中心部では、線毛細胞は少なく、無線毛細胞が多数認められた。移行帯では、頸管側と腔部側に明らかに異った形態をとる被覆上皮の存在が認められた。線毛細胞は全周期を通じて認められ、微細表面構造上、著明な周期性変化は認められなかった。一方、子宮頸管中心部における無線毛

細胞には、排卵期を中心として、microvilli の分布状態、細胞遊離面の突出度などに形態学的推移の存在することが十分に考えられた。

質問 杉 森 甫(九大産婦)

1. 線毛細胞に変化は認められないか？

2. 頸管腺の細胞も表面の細胞と同様の形態的变化を示すものか？

解答 白 石 裕 基(九大温研産婦)

1. 周期的な変化、主体は無線毛細胞にあるかと考える。

2. 表面上皮と腺上皮細胞間には微細表面構造上の差異はあまりないように思う。形態学的には両者の間には多少のズレが存在するようで、この点に関しては樹脂切断法等の方法を用いて資料断面の観察を行う必要がある。

9. gonadotropin 単独欠損症がうたがわれる 1 症例

○宮川勇生・井福正規・井上 悟

藤崎俊一・森 憲正・前山昌男

(熊大産婦)

内分泌機能を control する中枢の視床下部や下垂体は、解剖学的にきわめてせまい範囲に存在するため、その機能不全は Sheehan's syndrome にみられる如く、多くの場合 2 種以上の機能低下として現われる。近年、各種の視床下部、下垂体の微量ホルモンの radioimmunoassay が可能となり、ACTH, TSH, GH の単独欠損症の報告とともに、少数例ではあるが gonadotropin 単独欠損症の報告がみられる。今回、23 歳 9 カ月の原発無月経の症例に各種ホルモン検査、染色体分析、LH-RH 負荷試験、FSH 刺激試験、試験開腹を行い、gonadotropin 単独欠損症が強く疑われる成績を得た。

追加 楠 田 雅 彦(九大産婦鹿)

われわれも同様の症例を 3 例経験した。HMG にもかなり反応するらしいので、LH-RH 連続投与による下垂体機能の改善や、HMG による強力な卵巣刺激療法によって、かなり良い治療効果、あわよくば妊娠までも期待できるのではないかと思う。

質問 岡 元 健 一 郎(鹿大泌尿器)

1. 男性では特異性低 G 性類宦官症はしばしばみられるが女性では少ないものか？

2. 男性では生殖能力、性交能力、男性体格の獲得に G 剤および男性ホルモン投与を行うが、女性の場合の治療方法はどうか？

10. ハイゴナビスによる 男子尿中 gonadotropin 測定法の基礎的検討

岡元健一郎・中山 健・抽木省一
(鹿大泌尿器)

59例の内分泌的正常男子の尿中Gをハイゴナビス Kitで測定した。正常男子の尿中Gは HCG 25 iu/L, LH 62.5 iu/L 以下である。本測定法は鋭敏で、10歳以下の男児でも測定可能である。1日全尿と随時尿で測定値に大差はない。内分泌異常例では相応した異常高値を示し、臨床的に有用である。

11. HCG の排卵現象に与える影響

三浦清巒・田川博之・石丸忠之
加瀬泰昭・高村慎一・○河野前宣
森 淳躬・山辺 徹(長崎大産婦)

HCG の排卵現象や卵胞および黄体期に及ぼす影響に関して絨毛性腫瘍内容排出術後(以下術後と略)のホルモン動態を調べた。絨毛性腫瘍内容排出前にみられる、又は術後の HCG 下降期に見られる FSH は HCG の干渉によつて出現するもので、HCG および Steroid の下降の途中より(再)上昇してくる FSH は下垂体性のもので、これが排卵現象へと結びつくが、FSH の上昇開始は HCG 1000 m iu/ml 以下で起こった。しかし排卵は HCG 1000 m iu/ml 以下でしか起こらず、LH レベル到達前に19例中8例(42%)に排卵を見た。この事は HCG がかなり高値時に排卵を起こしたことを示すが、他の機関より術後経過観察中、破奇か絨腫を疑われ入院してきた4症例で、HCG が11~180, 130~160, 20~90, 25~60 m iu/ml の間を変動している状態で B.B.T. 2相性を呈した例で、BBT. の2相化パターンは松本の分類でⅢ'やC型が多く、HCG の不穏状態を呈し、卵胞期日数は平均15日と正常婦人のそれと差なく、高温持続日数は平均17日となった。数例の周期を除いて延長傾向にあった。また、これらを正常男子に、HCG 5000 iu 筋注した時の血中パターンと比較すると、これら HCG 低温持続分泌例は、HCG 5000 iu 隔日投与した場合とほぼ同一状態にあると考えた。HCG が10000 m iu/ml 以下になると FSH の上昇開始が見られ、1000 m iu/ml 以下 LH レベル到達前に42%に排卵を見た。血中 HCG が 180 m iu/ml 以下低単位持続分泌状態では排卵現象は抑制されない。よつて HCG は卵胞に対して弱い刺激しか与えず、少くとも間接的には FSH 分泌を抑制しないと推定される。HCG は黄体の存続作用を持つもののそれには限度がある。絨腫より分泌された HCG と正常胎盤よりの HCG とは当然生物学的作用が

異なる。

質問

梶 原 健 伯(九大産婦)

低 HCG 分泌状態が持続性にあつて排卵が生じた4症例の BBT 高温持続日数が平均17日と正常群と比較して延長しているが、この黄体期での血中 progesterone は?正常婦人の黄体期に外因性に HCG 3,000または5,000 IU×5回投与した結果、高温相の延長と血中 prog. のかなりの増量をもたらしたことより、内因性 HCG と外因性 HCG の luteotropic 作用が同じかどうか。

解答

石 丸 忠 之(長大産婦)

4症例についての E₂P は測定していない。黄体機能不全症に対して5,000 IU 筋注した際は、ほとんどの例で Steroidogenesis の増強がみとめられたことから、絨腫よりの HCG と正常胎盤よりの HCG との生物学的作用の違いを考慮しなければならない。

追加

楠 田 雅 彦(九大産婦)

一定量の HCG (LH) は排卵を阻害するというが、1つのペプチドホルモンの量を排卵現象と結びつけて考えることは大変困難かつ時には危険と思う。病的な HCG と病的な黄体との相関、病的な中枢、卵巣系における HCG の意義という点に限定して考えるべきであろう。また排卵のみならず、正常黄体に正常な HCG が作用した時の態度は当然別のもと考えねばならない。

12. 無排卵症における卵巣の形態学的変化とホルモン動態について

三浦清巒・中山正博・○石丸忠之
森 淳躬・小池敏明・山辺 徹
(長大産婦)

第Ⅰ度無月経3例、第Ⅱ度無月経6例、機能出血1例、計10例について、卵巣楔状切除術(術後)を施行し、術前および術後の血中 LH, FSH, テストステロン、尿中エストロゲン、17KS 6分画を測定し、同時に合成 LH-RH テストを行い、さらに polycystic ovary, Stein-Levental ovary を持った患者(なお以後 PCO, SLO と略)に premarin test を施行した。10例の卵巣の組織学的分類は PCO 3例、SLO 2例、hypoplastic ovary 2例、atrophic, streak, normoplastic ovary が各々1例づつであつた。PCO+SLO 群をA群、normoplastic ovary を除く他の群をB群とする。合成 LH-RH テストの成績から両群を鑑別すると、FSH response において明らかな差がみとめられ、LH response では両群の鑑別は困難であつた。B群の特徴的所見は合成 LH-RH テストにおいて、FSH response が high-good response であり、FSH の resting level も極め

て高値である事、末梢ステロイドでは尿中エストロゲンが低値である事等である。この様な hyper FSH の状態は、エストロゲンの分泌不良によりもたらされたものと推察された。一方A群の特徴は LH response は good-high good response であり、LH の resting level も高値を示し、尿中エストロゲンも高値であることがあり、他のステロイドホルモンにおいてはA群とB群の差は明らかでなかった。A群について術前および術後7日目頃のホルモン動態は、末梢ステロイドはすべて術後減少し、同時に LH も減少したが、FSH は不変であった。なお SLO の1例について、術後1カ月間のホルモン測定した結果、ステロイドは術後1カ月間は術前と比較して減少しているにも拘わらず、Gonadotropin (LH) は一旦減少するが、術後10日すぎると術前と全く変らぬ変動ある持続性高値を示した。又 premarin test でも術前術後はほとんど差はなかった。以上の事から、楔状切除による末梢ステロイドの変化は、間脳一下垂体の機能や反応性に対し、それ程強い影響は与えず、仮りに影響あるとしても、それは一過性で極く短期間にすぎないものと思われた。

質問 永田行博(九大産婦)

PCO と第2度無月経の内分泌学的検査による差を示されたが、PCO と第1度無月経の差は如何か。

解答 石丸忠之(長大産婦)

PCO と Stein-Leventhal Syndrome の間に Steroid および合成 LH-RH テスト成績等について検討したところ明らかな差はみとめられなかった。

追加 楠田雅彦(九大産婦)

PCO と Stein-Leventhal Ovary をはつきりわけけることは困難と思う。確かに Stein らの criteria を満足させるような症例もごく少数あるが、形態的、内分泌的に本質的な相違は認め難く、移行型も多いのである。PCO を広く解釈し、これが advance した型が Stein 型となり、さらにすすむと Scleroatrophic となり、大きさはむしろ小さくなり、結局は Sclero-micro-polycystic atrophic となる。臨床的に第2度無月経を呈する。次に PCO の楔切は中枢障害に drastic な変化を与えるものでなく、1カ月前後でもとに戻るという意見には賛成で、vicious cycle が再建される1~2カ月以内に妊娠するよう補助的手段をとることは必要と思う。

卵巣の形態分類とホルモン値の相関値について、hypo~Streak ovary の LH-RH に対する反応は hig-good であるとしているが、dysgenesis が hig level で good response を示すというが妥当である。ovary の hypogenesis とは gonadotropin の低下による性腺の發育不

全と考える。hypoplastic ovary というのはすべて hypogonadotropism で LH-RH には no~poor response で、gonad は streak に近く組織中には多数の原始卵胞が含まれているものである。

13. 重症無排卵症に対する合成 LH-RH の応用について

三浦清繼・田川博之・石丸忠之
森 淳躬・〇小池敏明

(長崎大産婦)

合成 LH-RH の治療面での応用について、次の2法を検討した。①clomid+Estradiol valerate (以下E剤と略)+合成 LH-RH による排卵誘発、②下垂体性無月経患者に対する合成 LH-RH の連日(20~30日)投与。①clomid 単独投与で排卵させ得なかった第Ⅰ度および第Ⅱ度無月経患者に対し消退出血後5日目より clomid を投与し、さらに clomid 服用開始日から数えて11日目にE剤10mg 13日目および14日目に合成 LH-RH を1日200 μ g 投与した。この結果8例中5例の排卵誘発に成功した。clomid 単独投与無効例に clomid の投与量は同じでもその後にE剤+合成 LH-RH を追加して排卵させ得たことは次のように考察される。clomid 単独では十分な Gonadotropine surge をもたらすことが出来なかった症例に、E剤を添加することにより、内因性の LH-RH 放出と下垂体の反応性亢進がもたらされ、この時期に timing よく LH-RH が投与されたため、十分な Gonadotropine surge が惹起され排卵に結びついたものと考えられる。又E剤負荷により clomid のもつ抗 Estrogen 作用による頸管粘液分泌不全傾向を改善せしめることも妊娠への可能性を高めるものとして意義のあることと思われる。②下垂体性無月経患者治療への応用は次のように行つた。合成 LH-RH を1日100 μ g 20~30日間連続投与し、これを1クールとし1カ月後さらにもう1クール追加した。この結果 LH の resting level は治療前と比較して1クール目では平均2.1倍、2クール目では2.5倍の増加を見た。さらに治療前後に LH-RH テストを施行し、LH の最大反応値を検討すると、下垂体の反応性は治療後7日目に最も亢進し、21日目でも治療前と比較し明らかに良好であった。LH-RH 連日投与により毎日かなりの LH の放出があることを考えると、合成 LH-RH が単に分泌能だけでなく合成能にも関与していることを示唆するものと思われる。以上より合成 LH-RH は重症無排卵症の診断法に有用であるばかりでなく、治療剤としても応用価値のあるものと思われる。

14. 血中ホルモン値よりみたヒト黄体機能

○梶原健伯・立山浩道・村上利樹
宇津宮隆史・門田 徹

(九州大温研産婦)

血中 progesterone (prog.), estradiol (E_2) の動態は黄体機能をもつとも良く反映する parameter である。われわれは、種々な状態での黄体機能の検索を RIA による血中 prog., E_2 値より観察した。BBT 高温持続日数と黄体機能, LH-RH 投与による黄体の反応動態, 並びに妊娠黄体とくに切迫流産の HCG 療法時の steroidogenesis について報告する。正常黄体期の Prog. 値は排卵後 6 日から 9 日の間で 11ng/ml 前後の値を示すヤマ型のパターンで、高温相 11 日以下の short luteal ではほとんどの症例が 10ng/ml 以下であった。高温持続日数と着床期の Prog. との関係も非常に良く相関があつた。 E_2 値も Prog. 値と同様な傾向で、排卵後 6 日から 10 日の間で約 150pg/ml の値を示し、ピーク値は 7 日で $182 \pm 49.8\text{pg/ml}$, 8 日で $185 \pm 73\text{pg/ml}$ であつた。short luteal 群では大部分が正常平均値以下の値であつたが、Prog. ほどの著明な差はなく黄体機能の示標としては E_2 よりも Prog. の方が適していた。

排卵性不妊婦人 10 例に LH-RH $100\mu\text{g}$ 筋注し、2 時間後までの Prog, E_2 に対する影響を観察したが、early luteal, mid-luteal phase では両ホルモンの一過性的の上昇や下降を示し、一定の傾向を見出せなかつた。late luteal では Prog. の上昇はかなり立ち、% increase 346% と最大のものがあつた。 E_2 も同様な傾向にあつたが、著明ではなかつた。妊娠 7~13 週の切迫流産 5 例に HCG 3000 または 5000 IU を 2 日に 1 回の割で投与して、投与後 6, 12, 24, 48 時間後と約 5 回採血し、Prog, E_2 の動態をみたが、HCG が効を奏したと思われる症例においても、妊娠黄体での steroidogenesis の著明な増大はなく、Prog. は $12 \sim 15\text{ng/ml}$, E_2 は約 400pg/ml 前後であり、切迫流産における HCG 療法のメカニズムでの luteotropic 作用や絨毛への刺激作用についての説に否定的な結果を得た。

質問 石 丸 忠 之(長大産婦)

合成 LH-RH を投与して、血中 E_2 , P を測定したところ、ほとんど変化はなかつた。合成 LH-RH 1 回投与は卵巣の賦活テストとなりうるかどうか。

質問 倉 野 彰 比 古(九大産婦)

黄体期を 3 つに分けて LH-RH を投与すると late luteal phase の LH の増加が最も低い、それにもかかわらず progesterone 値のかなり著明な上昇がみられる例があるのはどういうわけか。

解答

梶 原 健 伯(九大温研産婦)

1. 短時間内での内因性 LH による luteotropic 作用はほとんどなく、もし卵巣(黄体)の反応性を期待するならば LH 分泌を長時間持続作用させると性ホルモン分泌増大があるのかもしれない。

2. たしかに LH の反応性が最も低い late luteal phase で Progesterone が % increase で 330 % と最大のものがあつたが、この理由については不明である。

3. Short luteal phase としたのは BBT 高温相が 11 日以下のものである。

15. Clomid と HCG 併用例の検討

○倉野彰比古・津田知輝・尾上敏一
中村 正彦・永田行博・楠田雅彦
(九大産婦)

Clomid は排卵率が高いことから排卵誘発剤として広く使用されているが、第 2 度無月経にはほとんど無効である。一方 Clomid 無効例に対しては Gonadotropin による排卵誘発が試みられているが、これにも種々の問題点がある。clomid 無効例や、使用中で無効になった例に対して、clomid と HCG を併用して排卵誘発を計り、若干の検討を行つた。対象は無排卵周期症 22 例、第 1 度無月経症 31 例、第 2 度無月経症 22 例の計 75 例であり、併用の方法は、消退出血開始 5 日目より clomid を 1 日 $50 \sim 150\text{mg}$ を 5 日間投与し、投与終了後約 1 週間後に HCG $5,000 \sim 10,000$ 単位を 1 回筋注し、Clomid 単独投与時の排卵成績と比較検討した。各症例型とも Clomid 単独投与時よりも HCG を併用した場合の方が良い排卵誘発率を得、その周期に合計 7 例の妊娠例を得た。また第 2 度無月経症でも $12 \sim 13\%$ の排卵率を得たことは注目に値する。併用した HCG の量の多少による排卵率の差はみられなかつた。内分泌環境からみると、いわゆる normogonadotropic の状態の症例で排卵率が比較的良好であり、高 LH または低 LH 群の排卵率が低く、LH-RH に対する反応の悪い群では排卵率が低かつた。Clomid-HCG interval は 7~8 日で排卵例が多くみられ、HCG 投与時の頸管粘液量が増加しているものは排卵率が高かつたが、排卵例だけをみると、粘液量が 0.1ml 以下のものが約 42% を占めた。HCG を投与して排卵までの期間をみると排卵した例の約 70% は HCG 投与後 48 時間以内に排卵しているようであつた。以上の成績より Clomid と HCG を併用することにより排卵率のかなりの改善がみられ、排卵のタイミングを計るという意味からも HCG 併用は有用であり、HCG の黄体刺激作用も期待出来、特に重篤な副作用も認められなかつたことから、この併用療法は無排卵性不妊症治

療の一手段となることが示唆された。

質問 秦 喜 八 郎(県立宮崎産婦)

1. HCG 投与を clomid 投与終了後1週間目とされている根拠は。

2. clomid 投与後の HCG 投与を頸管粘液等を指標として個別的投与を行えば、一津投与よりも排卵誘発成績が良くなると思われるか。

解答 倉 野 彰 比 古(九大産婦)

クロミッド単独投与時の排卵はクロミッド投与終了後約1週間で起る頻度が最も高いので、原則としてクロミッド投与終了後1週間目 HCG を投与した。その時の頸管粘液量の状態、排卵との関係を報告した。個別的に HCG 投与時期を変えれば排卵成績は良くなると思う。

16. 卵巣機能不全症に対する cyclofenil の臨床的効果の検討

○丸木陽子・熊本有宏・白川光一
(福岡大産婦)

当科、不妊内分泌外来の患者の中で卵巣機能不全のあるもの43名、105周期に cyclofenil (Sexovid) を投与し、その臨床効果について検討した。投与対象は主として第1度無月経、持続性無排卵周期、散発性無排卵周期などの排卵障害患者であるが、第2度無月経、黄体機能不全、卵胞成熟遅延の患者の一部にも使用した。投与量は月経(消退性出血)5日目より600mg/日、5日間投与を原則としたが軽症例には300mg/日を投与した。

排卵率は周期数にして第1度無月経16%、持続性無排卵周期では38.1%、散発性無排卵周期は75%であったが、第2度無月経では排卵例をみなかつた。妊娠は11例あつたが、本剤使用周期における直接妊娠は5例であり、使用症例の11.6%であった。本剤投与開始よりBBT 上昇までの日数はほぼ11日目より20日頃まで広く分布したが平均日数は16日であり、これは正常排卵周期婦人のそれと比べやや遅かつた。頸管粘液は投与開始後7~17日の間に増量するが、排卵例は無排卵例に比し増加が大きくまた直接妊娠例は全て0.2ml 以上の増加を示した。BBT の高温持続日数の平均は11.5日であったが、黄体機能不全例の約半数が12日以上的高温持続を示しており、本剤が黄体機能不全の改善にも有効であることが推測される。

本剤の反復投与効果については一定した結果を得なかつたが、排卵成功例についてはその後の投与で排卵するものが明らかに多かつた。副作用については特記すべきものはほとんど無く、本剤投与開始後8~11日目頃より数日間のごく少量の出血を認めることがあり(16.2%)、とくに排卵不成功例により多く認められたことは注目に

値する。

質問 中 村 正 彦(九大産婦)

clomid の成績と比較し、直接妊娠率および頸管粘液量について差があるか?

解答 丸 木 陽 子(福大産婦)

1. 単独使用に於ける妊娠率は本剤の反復効果が clomid に比べて良いことも考えあわせて、Sexovid の方が clomid よりいく分良いと思う。

2. CM の増加については明らかに本剤の方が clomid に比して良好である。

17. 子宮腔部びらん治療後の妊娠

○中村正彦・柏村正道・倉野彰比古
永田行博・楠田雅彦(九大産婦)

不妊症の診療のうち、無排卵性不妊の診断治療の進歩はめざましい。しかし排卵誘発を得た無排卵性不妊婦人および排卵性不妊婦人のうち卵管因子や男性因子の障害を除きたいいわゆる機能性不妊婦人を妊娠まで導くには、まだ数多くの問題が残されている。外来を訪れる不妊婦人の大半はこれらいわゆる機能性不妊婦人であり、一日も早く治療方針の確立が望まれる。

最近これらの不妊婦人のなかで、特に広範囲の子宮腔部びらんがある27例に冷凍手術による治療を試み、その後9例10周期の妊娠成立をみた。凍結は大部分の例で2分間1回行つた。対象の27例は22~37歳、原発不妊21例、続発不妊6例で、不妊期間は2、3年から5年までが多かつた。妊娠の成立時期は直後から1年4カ月後までで、特に一定の傾向は認められなかつた。凍結前後にHuhner Test を行つた4例について前後の成績を比較してみたが、個々の例では良くなつた或いは悪くなつたと思われるものもあり、全体として一定の傾向はなかつた。しかし臨床的には、長期間の治療にもかかわらず妊娠成立をみなかつたものが、凍結後短期間のうちに妊娠した例もあり、凍結療法はこのような患者にとつて試みて良い治療法の一つと言えると思う。

子宮腔部の焼灼は不妊症の領域では、外子宮口の狭窄を来す、或いは頸管腺を破壊して頸管粘液を減少させ、いわゆる dry-cervix にするという理由から禁忌にあげているものもある。27例では外子宮口の狭窄も dry-cervix も認められなかつた。凍結療法は主に頸管因子に影響があると思われるが、従来の Huhner test のみでなく頸管因子を追求する新しい検査法の開発も望まれる。

質問 金 岡 毅(福大産婦)

電気凝固を行つて好成績を得たことがある。1. その機序、2. 習慣性流産に対して用いるか否か。

18. 不妊因子としての子宮奇形に対する手術療法

○楠田雅彦・清川博文(九州大産婦)

子宮奇形には種々の型や程度があり、疾患としての表現型も多様である。われわれは最近5年間に経験した19例の種々子宮奇形の中の12例に Strassmann 手術を施行し、良好な結果を得たのでそれらの概要を報告し、併せて本症に対する手術療法の意義について考察した。

19例中、流産の反復あるいは不妊を訴え、挙児を希望して手術の対象となつたものは11例であり、1例は未婚婦人ではあるが多嚢胞卵巣の手術の際に双角子宮が発見されて成形手術を施行した。残り7例は分離重複子宮、副角子宮溜血腫そのほかが含まれており、この中3例は慎重な管理によつて満期まで維持せしめ得た。なおこの中の1例は初回妊娠であつた。

手術術式はすべて Strassmann 法で、Jones や Tompkins の楔状切除法はこれまで施行していない。縫合は

0-0 腸線で2層に行つた。術後3カ月目に子宮卵管造影術を施行し、単一化の程度を観察し、6カ月間は避妊するように指導した。3カ月後のヒステログラムでは全例において子宮底部に多少の陥凹が認められ、完全な内腔形態を示していなかつたが、7例がまもなく妊娠し、6例は満期に帝切により分娩した。1例は流産に終わつたがその後の経過は不明である。また6例の中2例は術後2回目の分娩をそれぞれ帝切、経腔的に終了している。帝切時の所見や、妊娠、分娩の経過から考えて、手術後の避妊期間は6カ月で十分であり、4カ月で妊娠した例も順調に経過した。分娩様式は、年齢、産道の状態にもよるが、はじめから帝切に走る必要はなく、まず経腔分娩に期待して良いと判断される。

以上から、双角単頸子宮、中隔子宮で、卵管や卵巣因子、男性因子に異常を認めない不妊婦人には積極的に手術療法を施行すべきものと考ええる。

第10回日本不妊学会北陸支部総会

日 場 昭和49年12月21日 (土)

1. myotonic dystrophy 男子 3 症例の性腺機能

高野 学・三崎俊光・宮崎公臣
久住治男(金沢大泌尿器)
嵯峨 孝・上田操(金沢大 2 内)

神経学的所見より myotonic dystrophy と診断された男子 3 症例に対して睾丸生検および Radioimmunoassay 法により FSH, LH の測定を行った。症例 1 は 34 歳, 両側の睾丸は萎縮し, 生検で精細管は硝子化しており, 造精機能は認められず, 間質細胞は著明に増加し一部集団を形成していた。FSH は 100m IU/ml, LH は 85m IU/ml であった。症例 2 は 25 歳, 両側の睾丸は萎縮し, 生検で大部分の精細管は硝子化しているが, 一部には造精機能が認められ, 基底膜の肥厚が認められた。間質細胞の一部は結節様増生を成していた。FSH は 54 m IU/ml, LH は 41m IU/ml であった。症例 3 は 16 歳, 両側睾丸は大きさ, 硬度とも正常で, 生検では大部分の精細管には造精機能が認められるが一部は硝子化していた。間質細胞はほぼ正常の分布であった。FSH は 34m IU/ml, LH 17.5m IU/ml であった。

質問 大 川 光 央(金沢大)

myotonic dystrophy が女子に発症した場合の性腺機能について

解答 高 野 学(金沢大)

文献的には月経過多症, 月経過少症を示し, 結婚した女性の 1/3 は不妊となるが, 卵巣に組織学的に変化は認められないとされている。

2. 精子の性器内移送と頸管因子 (第 3 報) 精子の性器内運動におよぼす postcoital time

館 野 政 也(富山県立中央産婦)

精子の性器内移送と頸管因子に関する研究の一環として postcoital test における腔内, 頸管内, 子宮内および一部卵管内における精子の状態を観察し, 少数例ながら postcoital time と検査成績について次の如き結論を得た。

1. 腔内における精子の運動率は性交後 1 時間をすぎると著明に低下し, 4 時間以上過ぎると殆んど 0 に近くなる。

2. 頸管粘液内では精子の運動率は腔内の場合に比して時間に左右されることは少く, むしろ性交後 2 時間以上経過した群に運動率が高く, 性交後 6 時間以内の Test で十分である。また, 頸管粘液内における精子は postcoital time よりは頸管粘液の条件に左右されるところが大きい。

3. Endometrial aspiration 内における精子の状態も頸管粘液内におけると全く同様の傾向を示す。

4. 以上より postcoital test としての意義は腔内における精子の観察では意味がないように思われる。

質問 久 住 治 男(金沢大)

性器内精子運動に対する粘液内関与因子について。

解答 館 野 政 也(富山県立中央)

生化学的な変化や条件が関与していると思う。

3. AIH 施行例について

金 和 子・久保 忠・石多 茂
飯田和貞(福井県立産婦)

福井県立病院産婦人科外来における 1973 年 10 月以後 1 年間の AIH 施行例の適応と妊娠例について検討した。

1. 1 年間の不妊を主訴として来院した患者は 102 例で, そのうち挙子希望を除くと 94 例であった。AIH 対象は 22 例で実施例は 14 例であった。2. この 14 例について適応因子別にみると, 精子減少症 6 例, 精子運動率不良 4 例, Huhner Test (－) 2 例, 頸管粘液不良 4 例, 卵管因子 2 例, 機能性不妊 4 例であった。3. 実施例について適応要因を男女別にみると, 男女両性因子によるもの 4 例, 男性因子によるもの 3 例, 女性因子によるもの 3 例, 機能性不妊 4 例であった。4. 精液不良 7 例の精液所見では再検すると検査値にかなりの変動がみられたので反復検査が必要である。5. 男性が 2170×10^4 の oligozoospermia で女性が無排卵周期症の 1 例にクロミッド併用による AIH で妊娠成立をみた。

質問 山 田 光 興(金沢大産婦)

外来にて AIH を施行する際, 必ず精液所見を記述しているが, 同一人の精子の数および運動性などの所見に日時によりかなり変動がある。だいたいどの程度の変動がみられるのか。

解答 久 住 治 男(金沢大)

正常人の精液所見を連続的に見ると、精液採取の interval の短い (24時間以内) ものでは量と共に精子数の顕著な低下が認められる。

質問 館野政也 (富山県立中央)

1. 頸管因子の中で頸管粘液何 ml 以下を不良とされたか?

2. 卵管因子が AIH の適応というがその理由は?

解答 金 和 子 (福井県立産婦)

1. 0.2ml 以下を対象としている。

2. 不妊因子として記載した。

追加 館野政也 (富山県立中央)

AIH のあと下腹痛があるというのは精液の全部を子宮腔内に入れるため起こるので、0.2ml 位を子宮腔内に入れ、残りは後陰門蓋に入れる。

質問 久住治男 (金沢大泌尿器)

AIH 妊娠例が、その後、性交により妊娠した例はないか。

解答 金 和 子 (福井県立産婦)

そのような経験例はない。

質問 黒田恭一 (金沢大泌尿器)

妊娠可能の限界については、精子の数、運動率など種々の因子が影響するが、精子数については如何に考えておられるか。

解答 金 和 子 (福井県立産婦)

妊娠限界は NI で $5000 \times 10^4/\text{ml}$, AIH $300 \times 10^4/\text{ml}$ と考える。

質問 上野宏郁 (金沢大産婦)

1. 機能性不妊症 4 例の性生活は如何?

2. 人工授精の際、精子の運動性を高める方法 (薬剤) は?

3. AIH 施行直後に激しい下腹痛を訴える症例を時々経験するが、その時の処置は?

解答 金 和 子 (福井県立産婦)

1. 性生活には異常を認めない。また来院後は必ず BBT をとらせ排卵日に合わせて性交指導を行っている。

2. とくに考えていない。

3. その経験はない。

質問 大川光央 (金沢大泌尿器)

対象とされた Oligozoospermia の患者の中で、Vitamin 投与にて精液所見の著明な改善がみられた症例があつたが、投与された Vitamin 剤の種類、投与期間について。

解答 金 和 子 (福井県立産婦)

Vitamin EⅢにビタメジンⅢを14日間投与した。

4. AIH の2例

大崎勝三・山田光興 (金沢大産婦)

主たる不妊原因が、psychogenic な夫婦間の性生活にあると思われる例を経験したので、若干の検討を加えて報告する。

症例 1. 23歳, 原発性不妊. 2年.

初経16歳. 昭和47年11月初診. 子宮やや小, BBT 散発性無排卵症, H.S.G.: 異常なし. 精液検査は正常. Huhner test は1回目は異常なく, 2回目は, 少数の精子を腔内に認めた. Clomid 投与で排卵を認め, 経過観察していたが, 妊娠成立しなかつた. 49年6月性生活の悩みを話した. 夫が半年来 erection して coitus を行うも ejaculation しないというので AIH を行い, 妊娠成立した. その後性生活の悩みは解消した.

症例 2. 33歳. 原発不妊 8年. 49年5月受診. 以前に4年間不妊検査治療を受け, 異常なしと云われていた. 初診時内外性器, H.S.G. 異常なし. BBT: 散発性無排卵症. 精液検査は正常範囲内. Huhner test: 異常なし.

clomid にて排卵を認め経過をみていたが, 49年9月性生活の悩みを話す. 結婚来性生活が月に1回で夫が全く無関心〜消極的である. AIH を教えると夫は非常に協力的であり, 11, 12月と2回 AIH を行い, 経過観察中である.

以上症例 1 は夫が妻の熱意及びストレスのためと思われる ejaculation 不能に陥つた例であり, 症例 2 は夫の非協力及び性生活に不満がみられる例であつた.

不妊原因は多く, 種々の検査, 治療法の発展がみられるが, なお満足すべき結果をあげていない. 精神的な因子にも注目する必要性がある.

5. 子宮内膜症の保存手術と術後妊娠率

高邑昌輔・松田 稔 (国立金沢産婦)

過去13年10カ月間に64例の子宮内膜症保存手術例を経験した. その間の子宮内膜症の総数は382例で, 保存手術例はその16.8%にあたる. 主訴は不妊の他, 月経痛, 下腹痛, 腰痛, 性交痛などの痛みである. 保存手術としては病変部切除が主体であるが, それに癒着子宮及び癒着附属器の可動化, Cotte 手術などが併用される. 合併疾患には, 筋腫10例, 卵巣の病変10例, 慢性炎症4例が認められた. Follow up 可能例は64例中51例で, 追跡期間は約半数が術後5年以上である. 術後妊娠したものは21例で, 全不妊例に対し42.9%の妊娠率であるが, 追跡例のみについてみれば妊娠率は53.8%となる.

痛みについて、術後の改善状態をみると、手術の有効例は68.1%、再発は22.7%（追跡期間が長くなるほど再発率の高くなることは本症の性格上、止むを得ないと考えられる）、無効は9.1%であった。

術後の妊娠率や痛みの程度は病変蔓延度と関係ありと考えられるので、本症例を1度から4度に分類したところ、蔓延度の軽度のものほど術後妊娠率の良好なことが判明した。また蔓延度と痛みの関係においても同様の傾向を認めた。したがって、不妊患者はなるべく早く受診することがすすめられ、疑わしい場合は腹腔鏡なども活用して早期に診断、治療することが大切と考える。

質問 山田 光 興(金沢大産婦)

子宮内膜症に保存的手術を行った場合、術後に外妊を発生した例はないか、

解答 高 邑 昌 輔(国立金沢産婦)

内膜症の保存手術後に外妊を起した経験はない。骨盤内の Ectopic endometrium (術前) に Ectopy が起こったという報告があり、われわれの1例の経験と合せて、むしろ術前の方が外妊が起こり易いと思う。

質問 館 野 政 也(富山県立中央)

帝切の場合に卵巣、ダグラス窩に Endometriosis 様所見あり、病的にみると Endometriosis の診断がついてくるが retrospective に症状をしらべると殆んどない場合が多い。本症の場合臨床症状は何%位にでるのであろうか。

解答 高 邑 昌 輔(国立金沢産婦)

蔓延度で1乃至2度の初期というごく早期の Pelvic Endometriosis であろうと思う。また帯下の主訴で来院し、pelvic Endometriosis と診断される症例もないことはないが、Endometriosis に特有の症状のない Endometriosis は grade のすすんだものは少ないと思う。

質問 上 野 宏 郁(金沢大産婦)

Endometriosis による不妊症の手術療法の成績は内分泌療法と比較して如何か？

解答 高 邑 昌 輔(国立金沢産婦)

保存手術療法だけのものと、保存手術のさい特に蔓延度の強いものに術後療法として gestagen 療法を併用したものとする。手術療法とホルモン療法、それぞれ単独治療後の妊娠率は比較していない。

質問 宮 越 洋 二(福井愛育産婦)

不妊症で子宮内膜症のある場合、HSG 等で卵管の通過性が良好なる場合でも手術の適応するか？

解答 高 邑 昌 輔(国立金沢産婦)

子宮内膜症の特徴の1つは卵管疎通性があることと云われている。術後妊娠を望む場合、疎通性のある時期に行わないと成績が悪くなる。

質問 栗 野 利 春(福井県立産婦)

Endometriosis の蔓延度の診断、分類はどのような検査によるか。

解答 高 邑 昌 輔(国立金沢産婦)

子宮内膜症を1度から4度に分類する。各 Stage について、さらに細分するが、詳しくは開腹所見による。内診所見でも1度を除けば分類はほぼ可能である。

6. 精子の性器内移迷と頸管因子(第1報)不妊患者に対する Clomiphene および各種 Estrogen 剤併用の頸管粘液におよぼす影響

館 野 政 也(富山県立中央産婦)

clomiphene citrate 投与により排卵するが妊娠しにくい例で頸管粘液に悪条件を認めることが多い。これを改善するために、各種 estrogen 剤を投与し、粘液の性状、精子の上行などにおよぼす影響を比較検討した。

1. 女性性器内精子の運動率は頸管粘液量、Spinnbarkeit および ferning の増加率とよく一致していた。

2. clomiphene citrate 投与によつて悪化した頸管粘液の性状を改善するためには、premarin 2.5 mg/day の投与が最良であつたが、高率に排卵を抑制する。ET 2 mg/day, Mestranol 40 γ /day の投与は粘液増量作用では premarin に劣るが、排卵抑制作用は軽度であつた。

3. 排卵を抑制することなく頸管粘液を好条件にできるエストロゲン剤とその量は ET 2 mg/day と云える。

4. 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%)であつた。

質問 飯 田 和 質(福井県立)

1. 頸管内及び子宮腔内における精子の奇形率は？

2. 精液の2分画採取法における各分画の性状について。

解答 館 野 政 也(富山県立中央)

1. 頸管粘液内に奇形精子は殆んどない。おそらく頸管粘液は barrier となつているのであろう。子宮内には奇形は全然みられず運動性も前進運動のみである。

2. 今回の報告はすべて自然性交で AIH などは含まれていない。

7. 精子の性器内移送と頸管因子(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(富山県立中央産婦)

clomiphene citrate 投与によつて排卵はあるが妊娠しない例, 48例, 86周期について各種エストロゲン剤を併用し頸管粘液を増量させ, 精子の上行に対して好条件を作り出したが, 更に Radioimmunoassay, BBT, Smear test などから排卵におよぼす影響を比較検討した.

1. premarin, Estriol, Mestranol の中で premarin 2.5mg/day 使用の場合が頸管粘液の条件を最良とする.

2. 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 2mg/day では16.1%, Mestranol 40 μ /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.

8. 当院における原発性無月経と染色体殊に姉妹にみられた睾丸性女性化症候群

館野政也・大志摩敦朗・舌野 徹
朝本明弘(富山県立中央産婦)
本田幸子・林美貴子

(富山県立衛生研究所病理部)

原発性無月経の原因として, 染色体異常が close up されてきた. 染色体研究の方法も, 従来の形態的な染色体分析から, 分染法が発達し, より確実にできるようになった. 原発性無月経患者の染色体分析の結果について, 特に姉妹の睾丸性女性化症候群と思われる症例について報告する.

原発性無月経で染色体分析を行つた例は7例あり, 染色体異常は3例42.9%であり, 原発性無月経患者の染色体分析の必要性を痛感した.

性染色体異常のさいに問題になるのは性の決定であるが, 患者が幼小の場合には, 3歳位までに性を決定することが, 社会的, 心理的に要求される. しかし, 今回の2症例は共に思春期以後のものであり, 現在の外観的な性を持続させればよいので, この点余り問題はなかった. 未分化性腺の悪性化の問題については開腹の上, 睾丸摘除などの処置が必要であろうと考えている.

9. 血中 LH および FSH 値よりみた Dopamine および Serotonin の意義

浮田俊彦・桑原惣隆(金沢医大産婦)

間脳一下垂体一性腺系の排卵の中枢支配機構における Monoamine の意義についての一連の研究を行つてゐるが今回は Radioimmunoassay により視床下部内代表的 Neurotransmitter と考えられる Dopamine 及び Serotonin の下垂体 LH 及び FSH 分泌に及ぼす効果を観察した. 4日型の順調なる性周期を示す生後80日以降の Sprague Dawley 系雌ラットを用い, Proestrus 10時に Monoamine releaser である Reserpine を投与し, 一旦, 排卵抑制状態にした後, 排卵に対する中枢からの Trigger の生ずる Critical hours に一致する15時に Dopamine 及び Serotonin を投与し, 翌日 Estrus 10時に排卵誘発効果を検すると共に下垂体及び血中 LH 及び FSH を Radioimmunoassay で測定した. Reserpin (1mg/kg) を投与する事により生理的に認められる排卵はブロックされ, 血中 LH 値は対照より軽度増加しているが血中 FSH 値は低下している. 下垂体 LH 及び FSH 濃度は著明に減少しており, 両者の産生能力を障害せるものと考えられる. Reserpine 前処置後の Dopamine (1mg/kg) 投与群では Estrus 10時における排卵誘発は認められず, 血中 LH および FSH 値は Reserpine 群に比較して低値であり, 下垂体 LH 濃度は有意に増加していたが FSH 濃度は減少していた. このことは Dopamine が下垂体 LH 合成に特異的に作用することを示唆するものと思われる. 次いで Reserpine 前処置後の Serotonin (1mg/kg) 投与群では Dopamine 群と同様の傾向を認めたが下垂体 LH 合成に対する作用はやや減弱していた. 以上の結果より Dopamine および Serotonin は Reserpine 処置ラットの下垂体において LH 合成促進効果を示すことを認めた. この作用は, これら Monoamine の直接効果なのか間接効果なのかは今後の研究課題であろう.

質問 館 野 政 也(富山県立中央)

Dopamine の作用部位は? 例えば in vitro の実験で視床下部がないと LH は増加しないという文献があるがこの報告では下垂体の感をうける.

解答 浮 田 俊 彦(金沢医大産婦)

全血採取, 下垂体採取で実験している. Dopamine の分布は, ほぼ全身と思うが, 特に著しい部位は, 間脳, 下垂体, 第三脳室等と考える.

10. 不妊症における血中 LH, FSH の連続測定と LH-RH test について

宮 越 洋 二(福井愛育産婦)

不妊および月経異常の患者を対象として血中の FSH と LH を Radioimmunoassay にて経日的に測定し、また無月経の症例における LH-RH test を検討した。正常月経周期を有する 4 例の血中 FSH, LH を経日的に測定したところ、FSH は卵胞期前半においてやや高値を示し、卵胞期後半に向つて低値となり、排卵期には LH の peak と一致した時期に peak を認めた。黄体期には月経前期に向かつて漸次高値となる傾向が認められた。4 例とも卵胞期は黄体期よりわずかながら高値を示した。LH は排卵期には 4 例とも 80~140m IU/ml の peak 値を示した。卵胞期と黄体期の値を比較すると、2 例は卵胞期に比べて黄体期に低値を示したが、他の 2 例は両期ともほぼ同値を示した。第 1 度無月経の症例では LH, FSH とともに正常値ではあるが、多峰性の変化を示し、排卵性の peak を認めなかつた。黄体機能不全の 2 例の中、1 例は正常月経周期と同様な pattern を示したが、Short luteal phase を示した 1 例は卵胞期における LH が正常例に比べて低値で、排卵期における FSH の peak を認めなかつた。また LH peak 後 7 日目の尿中 pregnandiol 値は 1.26mg/d と低値であつた。無排卵周期症に clomid 50 mg/日、5 日間投与した症例について検討したところ、clomid 内服中、FSH, LH とともに一過性の小さな peak を示し、漸次減少した後、投与 12 日目に FSH, LH とともに最大の peak を示し、LH は特に 300m IU/ml ときわめて高値であつた。次に卵胞期における LH/FSH 値を検討したところ、Short luteal phase を呈した 2 例の中、1 例は正常例に

比べて FSH 値は正常だが LH 値は低値のため LH/FSH 値は低値であつた。次に無月経の 3 例について LH-RH test (LH-RH 200 μ g 筋注)を行つた。第 1 度無月経の 1 例および第 2 度無月経の 1 例はともに low well response type で間脳性無月経であることを認めたが、第 2 度無月経で神経性食慾不振症の症例では low poor response type で、下垂体性無月経であることを認めた。

11. Monoamine oxidase のヒト胎盤絨毛における局在について

友田 明・桑原惣隆(金沢医大産婦)

ヒト胎盤および初期絨毛組織中の Monoamine oxidase 活性の存在およびその生理的意義を解明すべく種々臨床症状の異なる患者より採取した胎盤および絨毛組織中の Monoamine oxidase 活性を Glenner らの方法を用いて検索した。胎盤あるいは初期絨毛組織中の Monoamine oxidase 活性は主として絨毛上皮細胞層に局在し、feto-placental circulation 中の monoamine 類の代謝に関与する一方、母体からの monoamine 類に対する barrier となつているものと考えられ、異常妊娠時には、その活性が低下し monoamine 類の変化を来した特有の臨床病態をもたらすものとする。

質問 館 野 政 也(富山県立中央)
MAO 活性と胎児発育とは関連性があるか?

解答 友 田 明(金沢医大産婦)

MAO-inhibitor の投与(7~10 日間連日)により胎児の発育が停止したとの報告がみられるが、その作用機序については解明されていない。可能性としては、Feto-placental circulation or function の異常をきたすものと推定される。

昭和50年度日本不妊学会東北支部総会

期 日 昭和50年7月17日(木) 午後3~6時

1. Gonadal dysgenesis の1例

和田裕一・斎藤 晃・星合 晃
中川公夫(東北大産婦)

19歳、戸籍上女子。陰欠損を主訴として受診。諸検査の後、人工造陰術を受けた。染色体 46 XY, クロマチンテスト陰性。体型は女性型で、身長 171 cm, 翼状頸、外反肘等の体型異常はない。外性器は女性型で陰核肥大も認められないが、陰は浅く盲端となっていた。開腹時の検索では、未発達の子宮と正常卵管が認められたが、性腺は確認されなかった。血中ホルモンは LH 139.8 mIU/ml, FSH 135.8 mIU/ml と高値を示し、E₂ 11pg/ml と低く、Testosterone は 111.0 ng/dl で成人女子と男子正常値の中間を示した。また LH, FSH は LH-RH 負荷に反応したが、E₂, Testosterone は H.C.G 負荷に反応を示さなかった。尿中ホルモンは Estrogen 14 µg/day, Pregnanediol 0.2 mg/day, 17KS 3.4 mg/day といずれも低値を示した。以上各所見より、Pure gonadal dysgenesis, あるいは testicular feminization の1例と考えられた。

2. 新しい迅速妊娠診断薬の臨床応用

桜田信義・高橋克幸(東北大産婦)

プレグノスチセックはプレグノスチコン・プラノテストと原理は同じであるが、反応に必要な試薬類は全てガラススライド上に乾燥付着させてある。1枚のスライドにヒト胎盤性性腺刺激ホルモンで免疫した家兎抗血清と、着色ラテックス懸濁液が滴下乾燥されており、各々に被検尿、蒸留水を滴下攪拌した後、両者を混合し凝集抑制反応の有無をみる。本品は 3000 IU/l HCG に測定感度を調整しており、それ以上の HCG で凝集が起こらず、この時、妊娠反応陽性と判断する。正常妊娠、切迫流産の他、異常妊娠例についても、定性および定量試験を行ったが、プレグノスチコン・プラノテストと同一の測定結果を得た。この妊娠診断薬は省力化に役立ち、かつ定性、再現性が高く、プレグノスチコン・プラノテストに比較し充分実用性の高いものである。

3. 妊娠末期ラット視床下部の prolactin 分泌促進作用(第2報)

若井貞子・高橋克幸・中川公夫
平野陸男・鈴木雅洲
(東北大産婦)

前回、妊娠末期ラット視床下部抽出物に prolactin 放出活性を認めたことを報告したが、今回、その中の活性因子に関し更に検討を加えた。以前は否定的であった TRH のラット prolactin 放出作用が最近肯定的となってきたため、産褥ラットについて TRH の作用を検討した。

妊娠末期ラット視床下部抽出物は前回同様、sonic oscillator により cell-free にした組織の microsome fraction を S-I とし実験に供した。また、妊娠末期ラット大脳皮質抽出物 B-I と正常雌非妊娠ラット視床下部抽出物 C-I を同様にして得た。S-I については 100°C 15分加熱後 2,000 r.p.m. 15分遠心し、上清を boiled S-I とした。各抽出物は産後 48—60 時間の産褥授乳ラットおよび卵巣摘出後 estrogen-progesterone 前処置のラットに筋注し、1, 2, 4 時間後の血中および下垂体中 prolactin 値を double antibody radioimmunoassay で測定した。

S-I 投与後、産褥ラットの血中 prolactin 値は次第に増加し 4 時間後には、対照群(B-I 投与群)の 3 倍の値となった。卵巣摘出ラットの血中 prolactin 値は S-I 投与 1 時間後に対照群の 2 倍に上昇した後減少した。下垂体値に有意の変動はなかった。一方、C-I 投与群は血中値の減少と下垂体値の増加を示し、一般にいわれている PIF 作用が認められた。従って S-I 中の因子は C-I 中のものとは異質のものと思われ、PRF の存在が推察される。boiled S-I を産褥ラットに投与したが、血中、下垂体中値共無処理群に比較し有意の変動はみられなかった。このことから S-I 中の活性因子は heat-stable で比較的低分子の polypeptide であろうと思われる。また、合成 TRH を 2 日間 1 日 1 回 100 µg、産褥ラットに投与し、2 日目の投与 15 分後の血中 prolactin を測定したところ、投与前値と比べ有意差はないが若干の増加を示した。しかし生理的には ng 単位でしか TRH

は存在しないので、S-I 中の活性因子が TRH である可能性は薄いと考えられる。

4. 無排卵症婦人の卵巣の病理組織学的検討

鈴木敬吾・平野睦男・東岩井久
鈴木雅洲(東北大産婦)

無排卵症は卵形成から排卵にいたる卵巣機能が非生理的に失われた状態を経括した名称であり、症候論的にも病因論的にも多彩な内容を持つている。近年、間脳下垂体性腺系の内分泌学的動態の解明は著しく進歩し、治療面でも clomid や HMG などの排卵誘発剤の出現以来、内分泌性不妊婦人の多くが妊娠出来るようになった。しかし、無排卵症における卵巣自体の組織学的研究は一部特殊な疾患や症候群については詳しい検索が行われているが、無排卵症全般についての総括的研究は殆んどされていない。このような見地から、無排卵症婦人の卵巣の病理組織学的実態を検索し、組織分類を行うと共に、排卵障害の程度および卵巣楔状切除術後排卵との関連について検討した。

その結果、無排卵症卵巣を 1) 非特異型、2) PCO、3) 硬化型、4) 萎縮型、5) 發育不全型、6) 形成不全型、7) 無形成型の 7 型に分類した。組織型と排卵障害の程度との関係は無排卵周期症では 10 例全例が PCO、第 1 度無月経は非特異型 2 例、PCO 4 例および硬化型 2 例であった。続発第 2 度無月経では發育不全型、無形成型以外の各型がみられ、原発第 2 度無月経では發育不全型 3 例、無形成型 5 例であった。

卵巣楔状切除術後排卵は非特異型では 7 例中 6 例 (85.7%)、PCO では 19 例中 15 例 (78.9%)、硬化型では 6 例中 2 例 (33.3%) であった。萎縮型、發育不全型および無形成型では術後排卵はみられなかった。同一組織型でも排卵障害の程度が軽い方が術後の排卵率は高かった。卵巣楔状切除術後の排卵の有無と卵巣組織所見の関係では、排卵例では顆粒膜および内夾膜の肥厚、ルテイン化が著明であり、無排卵例では皮質の硬化性変化および薄層化が著明であった。

5. 精子運動率と Kallikrein

光川史郎・石井延久・白井将文
(東北大泌尿器)

乏精子症患者の精液に Kallikrein を加えた in vitro の実験で精子運動率が対照 (生食) と比して著明に増加することを観察した。特に 0.01~0.1 Ku/ml Kallikrein 濃度で、精子運動率の増加が大であった。また Kallikrein を加えた時、運動率の増加とともに動きの速い精子が増加するのが観察され、これを運動能という数値で

表現し、対照と比較した所、Kallikrein 濃度を加えた方が運動能の増加がみられた。

6. 最近当科で経験した射精障害言例

木村行雄・木崎 徳・伊勢和久
(東北大泌尿器)

最近の 4 年 6 カ月間に射精障害を主訴として来院した 39 例について検査、加療した成績を報告する。これら 39 例は、いずれも正常な勃起があり、性交可能なもので、陰茎、睪丸、副睪丸、前立腺に理学的に異常を認めなかった。これらは ejaculation, orgasm ともないもの (A 群)、orgasm はあるが、ejaculation のないもの (B 群)、ejaculation, orgasm ともあるが、射精の起こるまでの時間に異常のあるもの (C 群)、ejaculation はあるが orgasm のないもの (D 群) の 4 群に分け、これらについて神経学的検査、X 線検査、膀胱内圧曲線を記録し、それぞれの原因について究明をはかった。A 群では原因となつた基礎疾患を除くと、高位自律神経中枢の異常によると考えられ、B 群では逆行性射精によるものと考えられた。また C 群では精神的未熟によると考えられ、D 群では原因は不明であった。治療は A および D 群では COMT 阻害剤が有効であった。B 群では内尿道口の縫縮術が有効であったが、C 群では有効な治療法は得られなかった。

7. In vitro における犬睪丸組織の HCG 投与による testosterone 産生について

白井将文・光川史郎・石井延久
(東北大泌尿器)
中 村 護(東北大放射線)
米 沢 健 三(東北大薬剤部)

Gonadotropin の radioreceptor assay, 特に In vitro bioassay を行う前準備としていくつかの基礎的実験を行った。実験材料として雄成熟犬の睪丸組織を使用した。先ず睪丸組織中に含まれる testosterone 量は個々の犬でかなりの差がみられたが、いずれも radioimmunoassay で測定可能な範囲で、組織中の testosterone と血中の testosterone 量はほぼ平行関係にあった。次に HCG を投与した場合の犬睪丸組織の testosterone 産生能を検討したが、1 m IU/ml の濃度の HCG の添加で最も良く反応して testosterone を産生することが判った。incubation の条件は 37°C、medium としては Krebs-Ringer 液で十分であり、CO₂ incubator や shaker 等を使用しなくても 4 時間の incubation で、HCG 添加群は対照群に比して testosterone の産生が著明であることが判った。

第70回日本不妊学会関西支部集談会

昭和50年1月11日 (土)

1. ラット卵巣中のカテプシン B₁ 活性について

岡崎武志・岡村 均・西村敏雄
(京都大産婦)

卵胞破裂の機序を理解するの一助として、卵胞壁の collagenase 活性を測定した。酸性蛋白分解酵素の1つである cathepsin B₁ が collagenase 活性を有していることが明らかにされているので、ラット卵巣中の本酵素活性について若干の検討を試みた。本酵素は SH 剤によって特異的に活性化されることが知られているが、ラット卵巣中の本酵素もヨード酢酸、p-CMB など SH 阻害剤によって活性が低下し、mercaptoethanol, cysteine など SH 剤の添加により活性は約2倍に上昇した。至適 pH は6.0であった。次に、PMS および HCG 投与により排卵を誘発したラットの卵巣を用い、cathepsin B₁ と酸性蛋白分解酵素“cathepsin”との活性を排卵時を中心に経時的に測定した。“cathepsin”は HCG 投与後27時間まで著しい活性変動がみられなかったが、cathepsin B₁ は HCG 投与27時間後に活性が約半分に低下していた。

2. 本学不妊クリニックにおける妊娠例の検討

市川文雄・森田勝己・杉本 修
(大阪医大産婦)

調査の対象は1972~73年の2年間に当科不妊クリニックに来院せる患者である。外来総数10466名中、挙児希望を主訴として来院した数は487名で、このうち実際に不妊症として取扱った者は232名である。原発、続発不妊は共に従来から多く採用されている3年以上とした。これら不妊患者の妊娠成功例と非成功例について初診時年齢、結婚年齢、初潮年齢、月経の性状、主要な不妊因子である卵管疎通性の有無、精液所見、排卵障害の程度、並びに不妊因子の重複度、既往手術、既往疾患のみられるものと HSG による卵管疎通性との関係について調べ、更に不妊群の妊娠成功例については、その治療成績、年齢別妊娠率、治療期間について調べた。その結果原発不妊群においては続発不妊群と異なり他の不妊因子と思えるものが関与し、原発不妊群の妊娠成功率が続発不妊群の妊娠成功率より低率となつている。

質問

浅井 賢(西宮市)

続発不妊の場合、HSG において体部の辺縁像の異常等(例えば子宮腔内一部癒着症等)の占める率はどうか？
子宮内膜組織検査成績はどうか？

質問

下村 虎男(北野病院産婦)

1) 原発不妊を結婚後3年間とされているがこの期間の避妊期間をどう取扱うか。

2) 続発不妊については前回の妊娠が分娩、流産、人工中絶など結果の如何をとわず3年間と定義するのか。

質問

佐治 文隆(大阪大産婦)

1) 不妊婦人においては頸管粘液の悪い例が多いと思われるがこの点についての検討をされたか？

2) in vivo 乃至 in vitro での sperm penetration test の成績はどうか？

解答

市川 文雄(大阪医大産婦)

1. HSG による所見のうち疎通性についてのみの検討で子宮体部のX線像については検討していない。

2. 避妊中止後3年以上を不妊とした。続発不妊についても妊娠中絶術後、分娩後避妊期間を考慮した3年以上とした。

3. 主要な不妊の3因子についてのみの検討で頸管因子、精子免疫等は省略した。

3. 造精機能障害に対するカリクレインの応用

守殿貞夫・谷風三郎・石神襄次
(神戸大泌尿器)

カリクレインは種々の細胞における DNA 合成の賦活作用、増殖および修復の促進ならびに血管拡張作用がある。このカリクレインを31例の乏精子症の治療に応用した。投与方法はカリクレイン・デポー2~4×40 Ku/週を筋注、またカリクレイン錠剤群はカリクレイン錠600 Ku/日を投与した。この結果、デポー群では精子数の増加をみとめたもの56.5%、精子運動率の改善をみとめたもの52.9%であった。なお1例は妊娠に成功し、精子死滅症の1例で運動性の発現をみた。錠剤群の臨床効果はデポー群に比し不良であった。カリクレインはアルギニンをふくみ、これが男性不妊の治療に有効であるとの報告がある。今後、この両物質間の関連性についてさらに追究する予定である。

質問 須 川 信(大阪市大産婦)

1. Oligospermia が男性不妊因子と考えるときの判定基準と、その治療において効果ありと臨床的に判断する場合の基準は?

2. Oligospermia と motility との関連は?

解答 守 殿 貞 夫(神戸大泌尿器)

精子数の自然妊娠可能限界は4500万/ml とされている。精子形成過程への薬剤の作用機転は複雑な問題で、今後の課題と考える。

運動精子の活動度のみですべてが解決される問題ではない。

追加 友 吉 唯 夫(京都大泌尿器)

精子の数と運動率の関係であるが、乏精子症の原因の一つである精索静脈瘤においては低運動率をほぼ必発的に伴っている。その治療により精子数の改善と同時に運動能の改善をみとめることが多い。しかし1視野数箇という過少精子がすべて活発に運動していることもあり、精子の運動が精巣のほか副睾丸をはじめとする副性器もふくめ多くの因子が関与しているので、単純に解析できない点がある。また妊娠のためには女性性器内での運動能が重視されねばならない。

4. 特別講演

林 基 之(東邦大産婦)

1974年11月11~14日まで、アメリカで開催された婦人科内視鏡学会の報告と合せて、東邦大学産婦人科教室において新しく作製した「クルドスコープによる小手術」(16mm, 有声, カラー)を供覧した。

5. hysteroscopic sterilization and contraception (映画16mm)

杉 本 修(大阪医大産婦)

6. 我が教室における原発性無月経

田中文平・浜田和孝・本田慎伸
塩出 進・山田文夫・須川 信
(大阪市大産婦)

過去3年間に当科外来を訪れた原発性無月経患者31名の病因分析を試みた。13例は腔閉鎖などの性器器質異常であつたが、残り18例に対し染色体検査, LH-RH テスト, 副腎機能, 甲状腺機能などを検索した。その結果, 染色体異常5例, 卵巢機能異常3例, 下垂体機能異常3例, 視床下部機能異常5例, 副腎性器症候群1例, 甲状腺機能異常1例であつた。血清中ゴナドトロピンは全例, FSH が LH より優位であり, LH-RH テストの反応性は、各群において特有のパターンを示した。副腎機

能は副腎性器症候群を除き、ほぼ正常と考えられ、甲状腺機能は全てのケースでやや低下している傾向があつた。甲状腺機能低下症によると考えられた症例は、甲状腺末投与により、第2度無月経から第1度無月経にかわつた。検査法の発達で早期に正確な診断が可能になり、積極的治療法の確立が期待できる。

質問 仲 野 良 介(神戸大産婦)

原発性無月経を呈した3例の下垂体障害についてその確定診断と診断の根拠は?

解答 田 中 文 平(大阪市大)

3症例とも、内科との共観にて検索した。明らかな汎下垂体機能低下と思われる症例は少なく、LH-RH 100 μ g 筋注による下垂体反応不全を根拠に下垂体性と考えた。最近の LH-RH 連続刺激法や大量刺激法は行っていない。各症例とも異なる時期に2回は行っているので下垂体機能低下はあるが、その原因は不明である。

7. 治療困難であつた無排卵症の1症例

宮崎義彦・小辻文和・橋場信之
仲野良介(神戸大産婦)

症例, 20歳, 初潮15歳, 月経周期60~90日型, 19歳より無月経となり当科受診。プロゲステロン投与では消退性出血はなく、エストロゲン・プロゲステロンの混合投与により消退性出血を認め、第II度無月経と判定した。障害部位をさらに追求すべく、ゴナドトロピン負荷試験, LRF 負荷試験を行つた。ゴナドトロピン負荷試験では、尿中総エストロゲンの反応は低反応であり、LRF 負荷試験により血清 LH は良好な反応パターンを示した。この様にして、卵巣性無排卵症との疑診を下したが、さらに卵巣生検を施行したところ、組織学的に resting でない卵胞成分が認められ、以後強力なゴナドトロピン療法を施行したところ、妊娠、分娩に至つた。この例は、一般的な内分泌学的診断スケジュールでその障害部位を判定することの限界性と、卵巣生検が果たす役割の重要性を示したものと考えられる。

質問 杉 本 修(大阪医大)

ovarian biopsy は wedge resection によつたか? 排卵, 妊娠はその後に行つた GT 療法によると考えてよいか?

質問 須 川 信(大阪市大)

Gonadotropin の負荷において, estrogen の分泌上昇が著明でない type (Type IV) の中にも, G 療法が有効である例を呈示されたと理解する。それを判断する上で, ovarian biopsy の意義を取り上げられたのか?

質問 浜 田 和 孝(大阪市大産婦)

hypergonadotropic hypogonadism の疑いで開腹したという発表では血清中 LH が高く FSH は正常レベルにあるという印象を受けた。一般に hypergonadotropic hypogonadism の症例では FSH 高値とされているのでこの様な症例には Gonadotropin 負荷試験の反復或は FSH の連続刺激による estrogen の値を検索すれば開腹術は不要と思う。

解答 宮崎義彦(神戸大)

Ovarian biopsy は wedge resection であった。その後、自然排卵はなく、約30日目より PMS-HCG 療法、HMG-HCG 療法を計3回行つた。PMS-HCG 療法の2回目にて排卵、妊娠に至つた。

解答 仲野良介(神戸大産婦)

1. 卵巣に対するゴナドトロピン負荷試験による尿中エストロゲンの反応型と卵巣の形態、特に卵胞の発育状態とはある程度までの相関が見られることはすでに報告した。

2. FSH はほぼ正常値で、LH が異常高値を示した。一般に卵巣性無排卵症では FSH が高値を示す例が多いが、このように LH が高値を示すような例も時に見受けられる。

3. 内分泌学的検査による体液中のホルモンレベルのみから内分泌環境を考察し、診断を下すという最近の内分泌学の動向に対するアンチテーゼとして target organ の biopsy の重要性を指摘したいと思う。

8. 第 VIII 回国際不妊学会報告

磯島晋三(兵庫大産婦)

9. 透明帯除去ラット卵子の体外受精

丹羽皓二・*Chang, M.C.・西川義正
(京大農、*ウースタ実験生物研)

7.8-11.3×10⁶個/ml (concentrated form) あるいは 0.6-0.8×10⁶個/ml (diluted form) の濃度で約7時間前培養された精巣上体精子を用いて Intact および透明帯除去ラット卵子に受精し、11-14時間後に受精の成否を検査した。concentrated form で前培養された精子は Intact な卵子には侵入しなかつたが、透明帯除去卵子では58%のものに精子侵入が認められた。一方、diluted form で前培養された精子は透明帯の有無にかかわらずほとんどすべての卵子に侵入した。diluted form で30-50時間前培養された精子を受精した結果、受精後3-4時間目までは透明帯の有無にかかわらず精子は卵子に侵入しなかつたが、5-7時間目では18-80%の Intact 卵子および81-100%の透明帯除去卵子に精子侵入が認められた。これらの結果から、ラット精子は卵黄

膜通過のためにも capacitation を必要とするが、透明帯通過のために必要なそれとの間に質的あるいは時間的な相違のあることが推察される。

10. 母児間の移植抗原の不適合と不妊並びに流早産

佐治文隆・小川 誠・若尾豊一
根来孝夫・都竹理(大阪大産婦)

母児間の移植抗原の不適合が妊娠に及ぼす影響についてマウスを用いて実験的に解明する事を試みた。①C3H/He マウスに発生した myeloma を用いて C57BL/6J 雌マウスを免疫し、C3H/He の移植抗原に対する強力な細胞性抗体を産生させた。②この C57BL/6J 雌マウスと C3H/He 雄マウスを mating させ、その妊娠率、胎仔数等を検討したところ、胎仔数の減少をきたしたが、出産仔は正常であつた。③免疫された C57BL/6J マウスの妊娠中の免疫能を ⁵¹Cr-releasing test を用いて測定したところ、妊娠前に比べやや低下したが、なお高値を保つていた。④②で生じた胎仔数の減少が精子の子宮卵管内侵入、受精、受精卵の卵割、着床及びその後の妊娠経過の何れの段階で起こつたのかについて、精子の運動性、受精能或いは着床直前の子宮腔より回収した受精卵の状態を検討した結果、胞胚までは著明な減少を認めなかつた。以上の事実から流早産は着床以後の段階で起こり、これには胎盤の免疫学的 barrier としての機能が関与していると考えられる。

質問 須川 佑(大阪市大)

異種に対する認識がリ球にあり、それが妊娠現象の中でも不変であると云われたが、リ球自身の機能と、そのリ球が母体中に存在している状態、とくに妊卵着床周囲部での in situ の機能とは別だと考える。

解答 佐治文隆(大阪大)

1. 今回の ⁵¹Cr-releasing test では培養液中に妊娠血清を添加していない。妊娠血清添加時に関しては現在検討中である。なお今回の ⁵¹Cr-releasing test において妊娠時の免疫能が非妊時に比べやや低下したが、これは spleen cell の washing を更にくり返せば非妊時同様に回復すると思われ、妊娠時といえども Spleen cell (リンパ球) そのものの免疫能は決して低下していないと考える。

2. 免疫学的見地からみた妊娠維持機構、特に免疫学的 barrier たる胎盤を考える場合、絨毛間腔に存在する高濃度の免疫抑制物質もその1つの因子と考えられる。

質問 磯島晋三(兵庫医大)

1. 胎盤の barrier が影響しているとは、どういう事か？

2. 人間の場合は、妊娠回数が多い程 paternal anti HL-A の出現頻度、及び力価が高くなるが、そうすると出産回数沢山ある程度多くなると、流産が多発しても良い事になる。実際はそうではなく、従つて、流産に関係あるのは HL-A そのものの不適合によるのではなく、ある locus によつて産生され、HL-A 抗原の近くに存在する unknown factor が直接関係しているのではない。

解答

佐 治 文 隆(大阪大)

1: 今のところ各 stage を追つて、消極的ではあるが段階をネグレクトしていく事によつて胎盤ではないかと推測している。流産胎盤を過免疫した妊娠マウスで、しかも流産した胎盤で組織学的にみたが、control に比

し、リンパ球の浸潤が強かつたという所見もなかつた。

2. 人間においては、Paternal Antigen で免疫されても、非常に弱く、ホルモン等による免疫能の低下、あるいは unknown factor による免疫能の低下あるいは enhancing antibody などむしろプロテクトするように働く因子があつて、それぞれ一つ一つ取り出せば main ではないけれども、各々プロテクトするように働いており、人で実験的に過免疫という事は不可能であるので、動物を用いる事によつて過免疫を行つた結果の現象を見ているので、非常に過免疫された場合で、しかも胎盤に barrier としての何らかの欠損が認められた場合は、流産するのではないかと考えている。

第64回日本不妊学会関東地方部会

昭和49年 6 月20日 (木)

1. 不妊とマイコプラズマ

吉田茂子, 斉藤洋子(東京女子医大産婦)

マイコプラズマは、最近不妊の原因として、注目されてきている。不妊及び流早産患者の頸管粘液についてマイコプラズマの分離培養を試みた。

材料及び方法：1974年1月より6月迄の当科外来を訪れた不妊患者及び流・早産で入院中の患者の頸管粘液を滅菌綿棒で採取した。対照として正常妊娠10カ月の頸管粘液を用いた。培地は70%の mycoplasma broth, 及び Agar に20%の horse serum, 10%と25% Dry Yeast extract, Penicillin 500 units/ml を加え、最終 pH を 7.8として37°C 好気培地とした。更に phenol red 0.002%, urea を0.5mg/ml を加え、最終 pH 6.0とし10% CO₂ 培地とした。分離方法は材料を液体培地に接種後3日、6日毎に各々2代継代培養を行い、それを寒天平板上に接種して、集落の有無を観察した。

結果：好気培地には large colony を認め、growth inhibition test (paper disk 法) で mycoplasma hominis である事を証明した。CO₂ 培地には small colony (T-strain mycoplasma) を認めた。総検体数54例中、mycoplasma の陽性率は31.5%であった。このうち small colony は71%を占め、不妊症例に最も多く分離された。又流早産例と対照例との間に分離数の差を認め、マイコプラズマ、特に small colony は生殖障害に何らかの関係を有し、不妊の一因子をなしているのではないかと考えられた。

質問 飯塚理八(慶応大)

マイコプラズマの病原性について如何考えられるか。精液の細菌混在は周知の通りであるが、マイコプラズマは spermicidal として作用するのか？

質問 木下佐(東邦大)

1. 頸管粘液以外に子宮内腔その他の性管組織内にも証明しうるか。

2. 不妊症の原因として重視すべきなのか、胎児への感染による流早産の原因とに重視すべきなのか。

質問 佐藤慈恵大)

Mycoplasma に対するビブラマイシンの投与量、投与期間はどうか？

解答 吉田茂子(東京女子医大)

1. マイコプラズマは病原菌として一般細菌が証明されない疾患の原因として最近注目されている。器質疾患や機能疾患がなく原因不明とされていた不妊患者に T-strain mycoplasma が何等かの形でその一因子をなしているのではないかと考え分離培養を試みた。又、不妊夫婦の精液から分離され、精細胞への感染の事実から生殖障害を起す事が推定される。

2. 古くはバルトリン氏腺より、子宮内膜、絨毛膜、羊膜、卵管、胎児の喉頭より証明されている。

私達の分離培養では T-strain-mycoplasma が流早産例に比し不妊例に多く分離されたが、今後更に症例を重ね検討して行くつもりである。

3. ビブラマイシン第1日200 mg, 翌日より100 mg 9日間計10日間を月経周期の卵胞期に投与する。

2. 雄ラット性腺、副性腺に及ぼす甲状腺摘除の影響の年齢差

藤井儔子(東京女子医大薬理)

高橋通子(同大泌尿器)

甲状腺異常と月経不順や、不妊との関係は古くから示唆されている。一方男子については、性腺機能低下症のほとんどの例で、甲状腺機能は正常あるいはわずかに低下との報告が多いが、基礎的実験においても成績は必ずしも一定の傾向を示さない。甲状腺摘除ラットの性腺、副性腺の変化を示し、問題点を提起した。

実験材料及び方法：1) wistar 系雄ラット生後4, 7, 10週で甲状腺摘除(以下 Tx)した群を14週令及び21週令で屠殺。2) 10週で Tx 後、1週から50国際単位妊馬血清ゴナドトロピン(以下 PMSG)を1週間皮下注射し、約22時間後に屠殺。これらの全ては Tx 後1週間0.1%塩化カリウム液を飲料水として与えた。

成績：4週 Tx 群の精巣重量は14週令で、対照の75%, 21週令で59%, 7週 Tx では21週令で72%と低下。前立腺腹葉及び精の重量は4週, 7週令 Tx 群とも14週令では不変であったが、21週令で有意に増加した。しかし Tx 後の体重は増加遅延が著明なため、体重当りの精巣は、14週令では大きく、21週で正常とほぼ同じ、副性腺は、14, 21週令とも非常に大きい。これら

ラットの正常雌との交配実験では、4週令 Tx 群は膣スミア中に精子を認めず、7週 Tx ラットでは50%に精子を認めたが、妊娠は成立しなかった。前立腺腹葉、精のうの反応性は正常対照群よりやや低い傾向を示し、すでに藤井らが報告した Tx 雌ラットの卵巣、子宮重量が同量の PMSG により 2 倍近く増加するのと対照的である。

結語：幼若期の Tx ラットは術後長時間にわたると精巣重量の著明な減少、不妊傾向であるにもかかわらず、副性腺重量の増加を示し、Spermatogenesis と androgen 産生への影響のし方が異なることが示唆される。

3. 子宮角部における X 線学的構造パターン

齊藤真一・堤 信義・林基之
(東邦大)

昭和46年から48年まで当大学産婦人科外来を訪れた外来患者に子宮卵管造影を行い、撮影条件が悪く読影不能例は除外して無差別に1000例を選び出し、子宮卵管接合部を Schneider の形態分類基準に照合して、そのパターンを検討したところ、次の結論を得た。

	右 側	左 側
Type I	33.7%	32.7%
II	31.1%	30.0%
III	12.8%	11.3%
IV	1.6%	2.1%
V	2.3%	1.5%
VI	0.8%	1.1%
判定不能	17.7%	21.3%

このうちで左右側同一タイプは32.2%、また卵管閉塞例は16.7%で、両側共に閉塞例は60.5%、右側閉塞は17.9%、左側閉塞例は20.9%、閉塞例167例中の左右別閉塞例の内訳は右側132例、左側136例であった。

	右 側	左 側
Type I	40.1%	40.5%
II	24.2	27.4
III	11.3	9.8
IV	3.4	4.5
V	2.5	0.1
VI	3.4	0
判定不能	15.2	17.7

括約現象を呈したものは卵管閉塞に関係なく4.5%以下であったが、このことより括約現象の有無によつて生理的なものと病的なものに分類するのは妥当であるかどうか即断しがたい。子宮卵管接合部は同一の形態ではなく6種のタイプに分類でき、このパターンを把握しなければ経子宮的に卵管の不妊手術を安全に出来ないし、

子宮角部または卵管峡部の通過障害の場合に、卵管形成術を安全確実にできないものと思われる。

質問 河 上 征 治(慶応大)

uterotubal junction の形態分類について、造影剤の viscosity の差によるちがいが、および妊孕性との関係について。

質問 古 谷 博(順天堂大)

造影剤、注入圧、撮影方向によつて像は変らないか。パターン分類を一枚の写真で行つてその頻度をわかるのはいかがでしょうか。次回撮影時、子宮の位置をかえてみても同じ形態を示すか。

解答 齊 藤 真 一(東邦大)

1) 造影剤の粘稠性については水性あるいは油性によつて相違がある。

2) bulge と不妊との関係については検討中である。

3) 子宮角部を立体的に観察していない。

注入圧や注入量の関係は同一条件でなければ影像も変る。

追加 林 基 之(東邦大)

Hysteroscope によつて、電子導子を簡単に子宮卵管口に入れ得るかどうか問題になる。子宮角部のX線 Pattern からみると容易ではない、むしろ危険なことさえある。又卵管移植術に際し、子宮角部に触れないで、子宮-卵管吻合術をする方がよいといつたのはシュロッカーであるが、ここにポリエチレン管を通すことは Type VI 以外はかなり困難である。

追加 木 下 佐(東邦大)

同一症例に時期を変えて HSG を行つた場合子宮角の影像は常毎同型を呈するか。子宮角部の型態が Spasmus に関係あるとしてもその Spasmus が持続性のものでないならば当然僅かな撮影時間のずれでも影像は変つてくるはずであり、角部影像を詳細に分類することが果して臨床上でどれだけの意味を持ちうるのか疑問に思う。

真 島 靖 之(東邦大産婦)

Television 透視下で、時間をおつてみると子宮の位置と、側面、斜位から Type が変化する。

4. Copper T (T. Cu 200) の使用経験

村 山 茂(東京電力病院)

Copper T (T. Cu 200) と太田リングや Cu 7 及びダルコンシールド等と比較検討した。銅線を使用した IUD については既に Cu 7 についての報告があるが、Copper T については報告がない。調査した内容を要約すると次の如くである。

IUD の種類	使用例数	1 例平均使用年数	使用総月数	総事故数と比率(hwy)
Copper T	26	0.96	308	3 (12.0)
太田リング	133	1.7	2715	16 (7.0)
Cu 7	21	1.0	250	5 (23.8)
Dalkon	27	1.3	434	5 (14.2)

100婦人年に対する総事故率 (total event rate) とは失敗妊娠, 脱出, 副作用(出血, 疼痛), 個人的理由除去等を総計したものの100婦人年に対する比率である。この数値は上述の如く太田型が7.0で最も少く, 次いで Copper T. 12.0-(14.9), ダルコンシールド14.0-(5.4) Cu 7. 24.0-(19.8) であつた。この数値は例数の関係で尚検討を要し, 又他の報告(例えば括弧内の数値)に比して差が認められるので今後検討を進めたい。

1. Copper T は挿入除去が極めて容易であり, 危険も少ない。(Copper T は左右対称であるため Cu 7 よりも挿入が確実との印象を受けた。) 2. 糸は細いため異物感はない。然し頸管内に挙上し見えにくい場合があるので注意を要する。3. 使用前後の細胞診では I, II 型を示し III 型以上のものはなかった。4. 未産, 未妊への使用が容易である。5. 避妊効果, 銅の作用については更に検討を要するが, 今後一般に使用する価値のあるものと考え。

5. 精子—頸管粘液適合性試験—

Fractional Postcoital Test を中心として—

佐賀正彦・浜田宏
(聖マリアンナ医大産婦)

精子—頸管粘液適合性試験として Sims-Huhner 試験(性交後試験), スライド試験 (invitro test) が広く行われている。Huhner 試験の問題点は sample が正確に頸管内各部よりの採取が困難なことである。そこで新しい頸管粘液分画採取による性交後試験 (Fractional Postcoital Test) について紹介した。

Fr. Size # 14の合成樹脂ディスポカテーテルの先端を切断, 端より3cm 部を長アリス鉗子で把持し10ml 注射筒を接続し, 頸管外口部に当て吸収を開始し吸入しつつ内子宮口部に達することにより頸管各部の粘液はほぼ同じ関係でカテーテル内に吸収される。これを4部に分ち, 主に内子宮口部に相当するカラムの粘液内精子を強拡大で鏡検する。Huhner 試験との比較で若干の差異

がみとめられた。又この分画テストの悪い例に Stilbestrol 投与にて改善例を多く認めた。

次に slide test の際の改良点として粘液を stretch してから slide におきその一端に精液を添加することにより粘液の生体内での流動の状態を再現し, 精子の粘液内侵入に差異のあることを認めた。以上の結果と共にレオロジカルな概念を導入し頸管粘液の物理化学的性質および精子の粘液内移送について考察した。

追加 飯塚理八(慶応大)

Post-Ceital Test は, Semen Test よりも, in vivo の Test として有用であるが外来で簡便にできるものが必要であり, その信頼性にも限界がある。

報告された方法がとくに従来の方よりもすぐれたものとは思えない。例えば, BBT 上昇2日前に行うなどという基準はナンセンスであろう。

追加 林基之(東邦大)

人工授精で少量を頸管に入れても, 割に早く腹腔内に精子はでることがある。たとえば少量の人工授精をした後, 強い腹膜炎を起した苦い経験がある。

追加 村山茂(東電病院)

0.5ml の少量注入でも症例によつては腹腔に行く場合がある。そのため腹膜炎をおこした症例もある。人工授精後には予防的に必ず抗生物質を投与するようにした。

6. 性ステロイド投与後の排卵過程について

林和彦・河上征治・中村幸雄
小林俊文・飯塚理八

(慶応大産婦)

性ステロイドの連続投与は普及しているが, 避妊を目的とした estrogen と progesteron 投与後の排卵過程について, 投与前後の BBT を中心に follow up した臨床例に若干の内分泌的検討を加えて発表する。特に正常排卵周期を持続している避妊希望の婦人に pill として, Norluten D₁ 1.0mg, Lyndiol 2.5mg, Enavid 5.0mg を投与し, 1日の投与量と投与期間別にそれらを中止した後の排卵出現過程の問題について追求した。

性ステロイド3カ月投与後の初発排卵出現に要する日数を BBT で観察したが, 性ステロイドの増加とともに日数が増加するようである。また, 投与期間により BBT で投与後の初発排卵出現に要する日数の差を観察したが, 余り差はないようである。但し無排卵の状態になる例もあるので注意を要する。3カ月投与例の中で, 投与前, 投与中, 投与後の血中 LH, FSH について検索した例がある。今回の測定では, 投与前に比べて, 投

与中の血中 LH, FSH とともに低値であり, 投与後の血中 FSH は低値であるが, 血中 LH は余り影響を受けていない. 投与量の多い性ステロイド長期投与後の排卵過程が産褥後の排卵過程と類似しているのではないかとこのことを想像している.

質問 木 下 佐(東邦大)

性ステロイド投与前の BBT は何周期位観察されたか. 投与後の性周期の変動はその人の生理的な排卵周期の変動範囲を超えたものと考えられないか.

解答 林 和 彦(慶応大)

28~35型の性周期の婦人に2カ月以上 BBT を記載させた後に投与した.

質問 楠 原 浩 二(慈恵大)

偽妊娠療法後の性周期 pattern はどのように変化するか.

解答 河 上 征 治(慶応大)

無排卵症例に疑妊娠療法を行っているがこれではその後の排卵過程と投与前の比較ができない. しかし正常排卵周期を有する症例に疑妊娠療法を行ったとすれば, 性ステロイドの投与量, 全投与期間に相関して投与中止後の排卵回復は遅延すると思う.

特に1日投与量の方が投与期間よりもその相関は強い.

追加 渡 辺 行 正(慈恵医大)

排卵過程は大変微妙な点があり, 外部環境の変化即ち内分泌環境の変化があれば当然卵胞の排卵過程にも影響する. 更にステロイド投与は卵巣の内分泌環境即ち卵巣の組織構成にも変化が現われるものと思う. 卵巣の組織像も調べて頂きたい.

7. 家兎卵巣のゴナドトロピン反応態度について (第2報)

渡辺行正・阪口耀子・竜宮敏郎
美馬博史・高野利典

(慈恵医大産婦)

ゴナドトロピン過剰投与における, 卵胞の動態, 間質の変化について, 生後約6カ月以後の日本白色種家兎(2.5~2.8 kg) を使用し, 低単位ゴナドトロピンを静注後, 無処置群並びに皮下注射群と比較検討を試みた. 使用薬剤は PMS 及び HCG を静注し, 摘出卵巣は直ちにカルノア固定し, 染色法としては, ヘマトキシリンエオジン・ワンギーソン・アザンマロリー等を施行した.

投与方法は PMS を10, 20, 30単位の各々3群に分け, 計5日間, 6日目に HCG 25単位, 50単位を静注し, 12及び24時間後に卵巣を摘出した. 低単位ゴナド

ロピンの皮下注射群並びに静注群に於ける家兎卵巣の組織所見を比較検討すると, 各種发育卵胞の発現の増加は, 皮下注射群に於いて特に認められたが, 静注群に於いては, ほとんど平均的発現を示した. 又間質に於いては, 皮下注射群に比し, リンパ管様管腔の拡大, 充血, 浮腫が著明であつた. 更に各型の変性卵胞は, 各処理をうけた段階で多数の囊状卵胞, 出血卵胞, 類黄体血胞として認められた. 又静注群では, 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かつた. 即ち, 全体的に皮下注射群は发育卵胞の発現の増加をみるのに反し, 静注群では, その処理をうけた段階で, 囊状卵胞, 出血卵胞, 類黄体血胞等の変性卵胞の増加を認めた. これらの実験成績から, 臨床的に排卵を目的として, 大量のゴナドトロピンを投与する場合には, 排卵卵胞以外の各種发育卵胞にも, 影響を与えることを充分考慮すべきである.

質問 鈴 木 秋 悦(慶応大)

1. 排卵の過程は動物によつて異つているか, その点についていかがか.

2. 閉鎖卵胞のメカニズムについて.

3. 閉鎖卵胞という基準について.

解答 渡 辺 行 正(慈恵医大)

家兎では原始卵胞段階の幼若卵の観察が容易であるが, マウス・ラッテでは原始卵胞並びにその前段階のもの等の観察が困難でカウントするにしても変化をみるにしても明確さに欠ける. 卵胞の如何なるものが閉鎖に入るかはその卵胞の周辺環境に因ると推定される程度しか明らかでなく, 尚又閉鎖卵胞の卵と顆粒膜細胞の何れが早期に変性するかは不明である.

閉鎖卵胞の基準としては, ①基底膜の変化, ②顆粒膜と基底膜内の硝子化, ③卵胞腔内の遊走細胞の侵入, その他全面的変化を加えて決める.

8. エイジングと妊孕性に関する2, 3の知見について

鈴 木 秋 悦(慶応大産婦)

質問 塩 塚 幸 彦(慈恵医大産婦)

1. 子宮内膜は卵巣ステロイドホルモンの支配下にあり, 卵巣機能の低下と共に変化を示すがこれが単なる機能的なものか, aging という異質的变化なのか判定がむずかしいと思う.

2. 同一性成熟期の内膜でも月経周期により形態的に変化があり, 更年期に近い時期の内膜と性成熟期の内膜と比較する場合にこの点をどう考えるか, 機能的比較ということならば黄体期の比較を行うのが合目的ではない

か、

解答

1. 卵巣の内分泌学的機能と内膜の老化への変化との関連性はこれからも検討したい、
2. 内膜の各ステージでの比較をもう少しくわえて、

発表したい、

9. 報告事項：国際会議その他

林 基 之(東邦大産婦)

第65回日本不妊学会関東地方部会

昭和49年12月12日(木)

I-1. モルモットのアレルギー性無精子症

永 野 俊 雄(千葉大解剖)
奥 村 康(病理)

モルモット成雄に(1)モルモット精巣ホモジネートとアジバンドで免疫し、(2)えられた抗精巣血清を正常モルモット雄に静注し、(3)モルモットの耳下腺、顎下腺、舌下腺各々のホモジネートとアジバンドで免疫した。各動物の精巣と精巣上体を免疫蛍光法、電子顕微鏡、光学顕微鏡、ペルオキシターゼをマーカーとした免疫化学的電子顕微鏡法等で研究した。また沈降法で交叉性をしらべた。

精巣で免疫した精巣では蛍光抗体法によつて先体に特殊蛍光がみられた。免疫後2週では精細管はセルトリ細胞のみとなり完全な無精子症となつた。炎症性細胞はほとんどみられなかつたが、単球がセルトリ細胞質内にみられた。無精子症となる経過中では先体の変形が著しく、べん毛構造も変形していた。抗血清を注射したものでは、先体の変形、成熟しつつある精子細胞が消失したが、精祖細胞は残つていた。唾液腺で免疫したものでは、耳下腺で免疫したものに無精子症が起つた。その経過は精巣で免疫したものと似ていた。オクタローニー法では精巣、抗精巣血清、耳下腺、抗耳下腺血清にそれぞれ交叉反応がみられた。抗耳下腺血清による蛍光法では先体とべん毛が蛍光陽性であつた。ペルオキシターゼ法では先体顆粒と先体に接する細胞膜に反応産物がみられた。しかしこのペルオキシターゼ法では免疫グロブリンは細胞内には入らない。この様な自己免疫性無精子症はヒトの無精子症のいくつかのモデルとなると考えられる。

主な変化は未熟の精細胞が剝離する様な変化、すなわち異常 spermiation が著明で、その結果無精子症となる。

質問

東 福 寺 英 之(慶応大泌尿器)

睪丸以外の特に附属器の形態的变化は?

解答

永 野 俊 雄

観察していない

I-2. IUD の家兎子宮分泌液におよぼす影響

白 井 英 一 郎(北里研産婦)

哺乳動物において受精卵は子宮腔を潤している uterine fluid (UF) 中に数日間浮遊後着床するといわれる。UF は受精卵の発育着床過程で非常に重要な役割を果たしている。UF の蛋白代謝に関する研究についても種々な報告が見られ、家兎では排卵2日目から UF 中に特異蛋白 (Blastokinin) の出現増加が認められている。今回 IUD の着床前家兎 UF 中の蛋白組成特に Blastokinin (Bl) および Albumin (Al) におよぼす影響について観察した。排卵後6日目の家兎 UF を採取し、Orstein and Davis の方法により disc electrophoresis で蛋白分画した。protein pattern 中 Bl に相当する部分を回収し、complete freund adjuvant と混合後 guinea pig に投与し抗 Bl 血清を得た。開腹手術により銅 (Cu) の小片を家兎子宮腔内に挿入し Cu-IUD 装着家兎とした。抗 Bl 血清と家兎血清を Ouchterlony の方法で反応させたが、沈降反応は得られなかつた。家兎 UF を抗 Bl 血清と Ouchterlony の方法により反応させ1本の沈降線を得た。家兎 UF を同様に immunoelectrophoretic に抗 Bl 血清と反応させたところ2本の沈降曲線が得られた。この沈降曲線は家兎血清により吸収されることなく UF に特異的であることが示唆された。Cu-IUD 装着家兎 UF を immunoelectrophoretic に抗 Bl 血清と反応させたが、IUD を装着していない家兎 UF と同様な沈降線が得られた。この結果 IUD の受精卵着床阻止作用は Bl に対する影響を介してではなく、それ以外の作用機序によるもので

あろうことが示唆された。Cu-IUD 装着家兎 UF の disc electrophoresis による protein pattern 中 AI および BI を比較検討した結果正常 UF に比し AI の増加が著しいことが示された。Cu-IUD 装着 UF の総蛋白量増加と相まって IUD の家兎 UF に及ぼす影響として子宮壁からの透過性を著しく亢進するであろうことが示唆された。

II. 学会報告

第8回国際不妊学会

第1回ヒト生殖生理学会

第3回アメリカ婦人科内視鏡学会の印象記。

林 基 之(東邦大産婦)

III. パネルディスカッション“性器疾患と不妊”

P-1. Polycystic Ovary

中 村 幸 雄(慶応大産婦)

Polycystic Ovary (PCO) は、正常性周期より第2度無月経に至るまで幅広い分布を示している。LH-RH Test を応用せる PCO の診断基準を発表し、2年間に40数例に応用し、術前に PCO を診断、術後全例 PCO なることを確認した。この診断基準により、また楔状切除後の排卵率をも術前に予想できるばかりか、病理・肉眼的診断の予測も可能である。これら PCO 例では、術前尿中 steroid 中、E 分画はやや高く、17-KS、-OHCS は正常レベルを示した。血中 Testosterone はほぼ正常であるが、一部に高値を示すものも存在した。血中 11-deoxy-17 KS、E 分画にやや高値を示した。これは PCO のため卵巣腫大による自然産生増によるものと考えられる。LH-RH Test で LH 前値 20 m IU/ml 以上、peak 値良好なる群 (group I) は、前値正常又は低い group 2 に比し、術後の排卵率良好で、肉眼・病理学的診断でも卵巣は大、軟、血管豊富、cyst の透見可能であった。

術後の血中 Testosterone、11-deoxy 17 KS、E 分画は術前より低下の傾向を示すが、有意差はみられない。この低下傾向は単に楔状切除による卵巣縮小による産生減を示すにすぎない。術前、術後の LH-RH Test は有意な変化をみとめない。楔状切除術前後の LH、FSH の逐日変化をみると、術後数日間、LH に手術によると思われるバラツキを認めるほか、大きな差をみとめない。このように楔状切除によっても、gonadotropin 分泌状態には著しい変化をみとめず、楔状切除による排卵のメカニズムは切除によつて生じた Locus minoris の産生によると考えられる。このことは術後1年前後で再び排卵例が無排卵になる現象をよく説明している。即ち手術

によつて生じた Locus minoris は、1年前後で再び白膜によつて補強され再び無排卵になるものと思われる。

P-2. マイコプラズマ

吉 田 茂 子(東京女子医大産婦)

マイコプラズマ (以下Mと留す) は、家畜の病原体として知られていたが、近年各分野において原因不明の疾病からも分離され、その病原性が次第に明らかになりつつある。人の生殖器系から分離されたものは、M. hominis, M. fermentans, Tstrain of M がある。これらは尿道炎、卵管炎、流産、産褥熱の患者から分離された。最近 T-M が原因不明の原発不妊患者から高率に分離され、これが不妊の病因として注目されている。そこで不妊外来を訪れた患者及び流・早産で入院中の患者に M の分離培養を試みた。

方法 (材料及び培地): 不妊患者の子宮頸管粘液と羊水を材料とした。対照として正常妊娠10カ月妊婦の子宮頸管粘液を用いた。培地は difco の培地を用い、pH 7.8に調整した large colony 様の培地と、phenolred, Urea を加え、pH 6.0に調整した T-M 用培地を用い、5% CO₂ 培養とした。

結果: M は子宮頸管粘液133例中65例に、精液12例中4例に分離された。このうち T-M は88.4%, M. hominis は37.7%で、T-M が高率に分離された。子宮頸管粘液中のM分離率は不妊例において最も高率(66.7%)で、対照例に比し有意差が認められた。流・早産例では44.1%に分離され、早産例中羊水、胎児口腔内から T-M が分離され、明らかに T-M による早産が推定された。Mの薬剤感受性検査により Tetracycline 系に最も感受性を示す事から、Deoxycycline を投与し、その消長を検討中である。T-M 及び M-hominis 陽性の原発不妊及び T-M 陽性の続発不妊の各1例が治療により妊娠した。前者は正常満期分娩したが後者は妊娠初期に流産となった。Mの女性性器内感染が、直接又は間接的に生殖に影響を与えるか否かは今後の問題となるであろう。

質問 白 井 英 一 郎(北里研究所附属病院)

マイコプラズマが一次的な不妊の原因かそれとも二次的な寄生因子かどうか。

解答

頸管粘液の分離培養について報告し、今後検討して行きたい。

P-3. 女子性器感染症と不妊

高 田 道 夫(順天堂大産婦)

下部性器感染症の生殖現象に及ぼす影響は reversible な性格をおびているが、内性器感染症の影響は fixed な場合が多い。reversible であるか fixed であるかは妊娠準備態勢のどの部分が障害されるのか、障害が液性態勢の障害なのか、器質的態勢の障害なのか、器質的態勢の障害ならばその障害度はどの程度なのかといった諸条件により左右される。挙児を希望する婦人の性器感染症を診察した場合には当然感染後遺症としての不妊症成立の危険性を考えるであろう。その時に上述した諸点に注目しておくことは不妊に到る過程を正確に把握できることになるし、早期の感染症であれば不妊に到る程過を途中で block することも理論的に可能となる。また器質的変化が進行していて当然不妊症の成立が考えられる場合には、早期に不妊症の治療を開始できることにもなる。一方女子性器感染症における起因菌のパターン、起因菌の各種抗生剤に対する感受性を熟知していれば、適切な化学療法により不妊と云う感染後遺症の発生を最小限度に止めることにもなる。

このような観点から液性態勢に影響を及ぼす膣炎、頸管炎、子宮内膜炎、附属器炎について検索した成績、特に不妊の頸管因子のなかで占める感染症の意義ならびにその他の頸管因子との関係について詳述するとともに、当教室における内性菌感染症、骨盤内感染症を中心に感染の拡大様式、それに伴う器質的障害の程度、起因菌の検索成績、感受性試験の成績にふれ、特に近年における検出菌種の変遷、耐性獲得状況をとりあげて、適切な化学療法、手術療法の適宜併用、癒着防止剤の併用によつて不妊症発生を最小限にくだとめることのできる可能性についてのべた。また感染症の誘因、助長因子特に産科学的誘因を検索して、これら誘因をつくらないこと、早期発見によりとり除くことが感染症から不妊症へと云う過程を予防する最良策であることを強調した。さらに既に不妊症が成立している際の処置について卵管閉塞、子宮癒着症をとりあげ、最後に当教室における不妊症の原因頻度を総括し、そのなかでの感染症による不妊症の意義を追求した。

質問 桜 林 元 夫(横浜市)

1) 虫垂炎後の感染症による不妊症はやはり卵管に炎症が波及するためか。

2) IUD 装置中の感染は最近非常に少ないが、アメリカでは重症例の報告がある。材料のポリプロピレン、ポリエチレンは菌の発育を阻止する力がないか。

解答

高 田 道 夫

1) 開腹時に虫垂から卵管に炎症が波及している所見もしばしばみられる。

2) IUD そのものによる場合もあるが、多くは潜在的な内性器感染症があるような例に装着した場合が多い。

また装着されたまま妊娠したような場合にみられる感染では不正出血などにより上行性感染をおこすことも考えられる。

質問

白 井 英 一 郎(北里研究所)

わが国では頸管炎に対する関心が比較的少ない様に思われるが、その診断、治療についてどのような考えを持つて居られるか。

解答

高 田 道 夫

急性頸管炎の代表的なものは淋菌による頸管炎であるが、時には staph. aureus による頸管炎、その他一般細菌による急性頸管炎もある。このような例では抗生剤、消炎酵素剤を局所、全身に使用すればよい。よくある病理学的頸管炎では薬物療法によつて根治させることは困難で冷凍凝固、手術療法による子宮腔部肥大、頸部可動性、小嚢胞形成、膀胱三角部炎、子宮旁結合組織炎などに留意して炎症の深度を推定する。

P-4. 前立腺と妊孕性——とくに分画射精

東福寺英之・○石川博義(慶応大泌尿器)

泌尿器科領域に多くみられる前立腺炎を対象に妊孕性を調べた。前立腺炎患者分布は20~30歳代の若年層に71.3%と多く、高年に移行するにしたがつて減少する。結婚後7年以上を経ている患者に多く、独身者にも26%にみられた。発病期間は1年以内が多かったが、3年以上の長期に渉る例も35%と多い。治療期間も4年以上のものが14%もみられ、本疾患が長期に渉る難治性的の特異な疾患であることがわかる。前立腺炎と流産の関係を調べてみたが、両者の相関は得られなかった。前立腺液中に白血球の認められる例が多く、65%に異常を認めた。前立腺炎群18名の精液量は2ml以下の不足傾向を示すものが77.7%にみられ、精子濃度も73.3%が5000万/ml以下の oligospermic な状態であつた。精子運動率は60%以上の正常な運動率を示すものは44.4%で activity はほぼ正常のことが多い。精液中の lysozyme を正常群と比較すると、正常群 1.915 γ /ml. 前立腺炎群 7.55 γ /ml で明らかに有意の差がみられた。又前立腺液中の白血球と精液中の lysozyme との関係では白血球の多いものに明らかな lysozyme の増加 (10 γ /ml) が認められ、炎症の度合いを示すものと解された。分画精液検索

法はプラスチック板上に左右に順に射精させ、それを 3～4 分画に採集して検索する技術である。これにより血清液症や精のう腺疾患の病変を検索することが出来、より密な診断が可能となる。Fructose の測定では第 3 分画に高値を示し (508 mg/dl), 第 1 分画に低値 (225 mg/dl) を示した。不妊症群では、necrospermia に Fructose の低下が認められた。ACP は前半部に高値の傾向がみられた。前立腺炎群は妊孕性の低下を来するので、不妊症の治療に際し、充分な検索を行って治療にあたる必要がある。

質問 片 山 喬 (千葉大泌尿器)

副性器と男性不妊の関係についてうかがいたい。

P-5. 前立腺炎とマイコプラズマ

根 岸 壮 治 (東京医歯大泌尿器)

P-6. 前立腺肥大症と前立腺患者における妊孕力

松 本 泰 (帝京大泌尿器)

P-7. 睾丸間質と不妊症との関連

中島孝雄・松本英亜・安藤 弘

(東邦大泌尿器)

睾丸にはリンパ管が多く、組織間液も豊富である。睾丸内の組織間液のうつ滞が、睾丸機能に如何なる影響を及ぼすか興味深い。特に従来、男性不妊症では組織間液との関係を論じた報告は少ない。かかる観点から、一側精索の実験的排導リンパ管結紮を行い、睾丸内リンパうつ滞が、睾丸組織に及ぼす影響を検索した。約 3 kg の雄成熟イエウサギを使用。術直後、3, 6 時間, 1, 3, 5 日, 1 から 8 週迄の各週のものを夫々 1 群とし、3 群計 42 羽のイエウサギを使用。対側是对照とした。固定には 10%ホルマリン、ホルマリンアルコール混液、カルノア液、冷アセトン液等を使用。Al-P-ase 活性検出のため、凍結乾燥標本も作製。染色は H・E 染色、ワンギーソン染色、アザン染色、Bielschowsky-Haesch 鍍銀法、PTAH 染色、ワイゲルトフィブリン染色、Hale コロイド鉄染色、PAS 染色、PAS コロイド鉄重染色、Gomori 改良法等を施した。組織間液は術後 24 時間目では、

コロイド鉄反応弱陽性、PAS 染色陰性であったが、術後 5 日頃から、組織間液の貯溜が目立ち、コロイド鉄反応は減弱しはじめた。精細胞は減少しはじめている。術後 2～4 週では、精細管の萎縮が激しく、精細胞も著減した。組織間液量は増大し、コロイド鉄反応はますます減弱、ピクロフクシンによる黄染部が多くなった。リンパ管壁、精細管壁、間質の線維間に PAS 弱陽性の微細形状物が多く析出してきた。精細管壁は PAS 強陽性であったが、結合組織線維の新生はなかった。精細管壁では Al-P-ase 活性は亢進していた。これらの変化は、リンパ管の新生につれ、術後 7～8 週で、ほぼ正常に戻った。男性不妊症例でも、組織間液の変性によると思われる組織像を呈する事が多い。また睾丸内リンパ液中には、テストステロンが多いといわれており、排導リンパ管結紮に依り、間細胞の分泌能の低下も指摘されている。従って今後は不妊症睾丸の組織間液の組織化学及び生化学的検索をしたい。

P-8. 睾丸 Leydig 細胞機能と不妊症

西村隆一・穂坂正彦・今野 稔

岩崎 皓・高井修造

(横浜市大泌尿器)

質問 片 山 喬 (千葉大泌尿器)

精漿中の物質を調べると、果糖、酸フォスファターゼ、クエン酸など Androgen 活性と関係をもつと思われるものの濃度が精子濃度と相関すると思われる。血中テストステロン濃度と精子濃度には相関があると考えられるか?

解答 穂 坂 正 彦

1. Plasma Testosterone level から考察して、原因不明の男性不妊症例の中に確かに低値群が存在する。

2. Plasma Testosterone と睾丸内の Testosterone とは生理学的意味が異なるので、Speroidgenesis と Steroidgenesis との関連は睾丸内で追求されるべきと考え、Plasma Testosterone level のみでこれを考察することに無理がある。

第66回日本不妊学会関東地方部会

昭和50年 3 月 6 日 (木)

1. 子宮奇形の不孕症、不育症に及ぼす影響

清田明憲・山本正孝・長谷川進
高田道夫・古谷 博

(順天堂大産婦)

昭和46年1月から49年12月までの4年間に子宮卵管造影法を施行した患者を対象として、不孕症、不育症に子宮奇形がどのような影響を及ぼしているかを、retrospective に調査した。4年間に当科を受診した新患者は、23280名であり、この期間に実施した子宮卵管造影法は1442名で、子宮奇形総数は125例である。新患者数に対する子宮卵管造影法施行率は6%、その中の子宮奇形頻度は8%である。原発不妊率は重複子宮、双角双頸子宮、双角単頸子宮では16~25%、単角子宮では66%である。不育率は双角双頸子宮、重複子宮で、16~25%、双角単頸子宮44%である。弓状子宮での原発不妊率は37%、不育率は24%であり、妊娠能に対して、また不育症における子宮奇形の影響が推定される。比較的軽度と思われる弓状子宮においても、高度子宮奇形とほぼ同程度の影響が認められた。なお子宮奇形に骨盤位が合併した頻度は15%、未熟児娩出率は19%である。

質問 山 田 康(中野区山田病院)

双角子宮に帝切の頻度が多過ぎるように思うが、その適応は?

双角子宮なるが故に子宮破裂等の杞憂は必ずしもなく、自然分娩を達成し得るものである。

解答 高 田 道 夫(順天堂大)

子宮奇形があつたから帝王切開をしたわけではなく、帝切例でも過半数は試験分娩を試みている。HSG を施行せず、今回の検索対象から外れている子宮奇形例において経腔分娩をした例は多数ある。

質問 木 下 英 夫(慈恵医大産婦)

1. 母集団としての不孕症患者と子宮奇形との妊娠率に差があるか

2. 子宮奇形患者の本質的な不妊の因子は何であるか

解答 高 田 道 夫(順天堂大)

1. 奇形による不妊率が高いと云うことを云うためには奇型を伴わない例での不妊率と比較する必要があるとのことであるが、不妊因子について精査されていない例

を母集団におくことはかえつて不妊率を比較する場合不正確となる。各不妊因子を検索する度に他の不妊因子を可能な限り検査して目的とする不妊要因以外の因子をとりのぞき、調査目的の不妊率を求める以外に方法はない。

2. 子宮奇形の本質的な不妊原因については精査中である。

2. Clomid, HCG 併用療法による排卵誘発成績

本多 啓・阿部 稔・北条泰輔
鈴木正彦・藤井久四郎

(杏林大産婦)

各種排卵誘発法の開発により、無排卵症の治療は著しい進歩を示し、中でも clomid は投与法が簡便なこともあつて広く用いられているが、症例によつてはその排卵誘発作用に今一步の感をうけることがあり、また排卵誘発率の高い割に妊娠成立率の低いことが欠点とされている。clomid 50~150 mg 5日間服用終了後5~7日目より、HCG 3000~5000単位を連日ないし隔日投与する clomid-HCG 順次投与法を、無排卵周期症8例、第1度無月経9例、第2度無月経1例計18例の無排卵婦人に施行し、clomid 単独投与法と比較した。

1) 18例中16例に本療法施行前に clomid 単独療法を施行したが、その排卵誘発率は、無排卵周期症7例中5例(71.4%)、第1度無月経9例中3例(33.3%)、合計16例中8例(50.0%)であつたのに対し、本療法による成績は、無排卵周期症8例中5例(62.5%)、第1度無月経9例中6例(66.6%)、合計17例中11例(64.7%)と改善した。

2) 周期数では clomid 単独療法で無排卵周期症14クール中7クール(50.0%)、第1度無月経30クール中6クール(20.0%)、合計44クール中13クール(29.8%)の排卵誘発率が、本療法では、無排卵周期症17クール中11クール(64.7%)、第1度無月経24クール中11クール(45.8%)、第2度無月経1クール中0クール(0%)、合計42クール中22クール(52.5%)に向上した。このことは clomid に引きつづいて投与された HCG により排卵誘発作用が増強されたことを示すものと考える。

3) clomid 単独投与無効の8例に対する本療法の有効率は8例中4例(50%)、21クール中9クール(42.9%)

であつた。

4) 18例中 7 例38.9%が妊娠した。これらはすべて clomid または Sexovid 単独投与で排卵は認められたが妊娠成立には至らなかった例で、この成績は clomid に続いて投与された HCG の黄体機能賦活作用あるいは妊娠成立促進作用によるものと解釈される。

質問 高 田 道 夫(順天堂大)

clomid で排卵誘発が成功した場合の妊娠率が各報告者によりまちまちであり30~70%程度のひらきがある。

clomid を投与した場合、頸管粘液量の増加が排卵に伴わないと云う結果がえられている、演者は排卵誘発成功例の30%が妊娠したとのことであるが、妊娠しなかった例で頸管粘液の性状について検索されたか。

解答 本 多 啓(杏林大産婦)

1. clomid 単独と、clomid-HCG 順次投与法の妊娠率の比較が、同一グループ内では不可能である。

2. 頸管粘液の観察は一部に行っているのみで今回の集計では検討してない。

3. 切迫流産例における血中ホルモン動態

岡戸孝雄・阿部 誠・田根 培
吉田孝雄・高木繁夫

(日本大産婦)

妊娠初期の切迫流産の原因は必ずしも単一のものではないが、その予後判定で現在信頼されているものにホルモン測定がある。そこで血中 unconjugated estrone, estradiol, estriol, progesterone を測定し、正常妊娠例のそれぞれの平均値-標準偏差を下限値とし、切迫流産にて入院予後良好となつた5例と、進行性流産となつた予後不良例5例、また blighted ovum の2例、稽留流産となつた2例、そして母親が Down 保因者で流産となつた1例につきその動態を検討した。

estrone では予後良好例は下限値を上まわり、予後不良例では下限値を下まわつた。estradiol では予後良好例はすべて下限値を上まわり、妊娠経過にともなう上昇傾向が認められ、不全流産では下限値をすでに入院時より下まわり、下降傾向がみられた。blighted ovum, 稽留流産は極めて低い値を示した。また染色体異常妊娠例では一時は正常範囲内を示したが、流産時には極めて低値を示した。estriol においては予後良好例、不良例ともに下限値を下まわるもの、上まわるものがあり、予後をあまり反映しなかつた。progesterone は estradiol と同様、予後良好と不良例では明らかな差異があり、良好例ではその上昇傾向が、不良例では下降傾向がみとめられた。このことより、estradiol と progesterone が流産

の予後を良く反映するものとみられる。両者を座標軸にとりプロットすると、progesterone は8 ng/ml, estradiol は0.6 ng/ml 以上のものは予後良好となり、切迫流産予後判定に有用な方法とみなすことができた。少数例であるが17 α -OH-progesterone も測定してみたが、予後良好例と不良例とで有意の差が認められた。この様に、血中 estradiol と progesterone を同時に連続測定することは、流産の症状と合せて、その予後を判定する一助になると思われる。

質問 本 多 啓(杏林大産婦)

1. 血中 progesterone が高く予後が悪かつた例が4例ほど見られたが、どう説明されるか?

2. 切迫流産の予後に関しては HCG の定量が最も信頼できると考えていたが、HCG とこれらの血中ステロイドを比較されたか?

解答 岡 戸 孝 雄(日大産婦)

1. Progesterone 及び estradiol だけの推移では予後の判定はむづかしく、両者の推移が下限値より上になるものが予後良好となつた。

2. estradiol, progesterone が HCG より、ハーフ・ライフ・タイムが短いため HCG より早くその推移がわかるのではないかと思う。

4. 家兎卵管采におよぼす Estrogen の効果 (I 報)

斉藤真一・黒沢忠彦・林 基之
(東邦大産婦)

家兎卵管采におよぼす Estrogen の効果を RNA (dpm/Protein mg) 合成面より検討した。

方法: 3 kg 前後の雌家兎の卵管采、膨大部、峡部および子宮組織を使用。Incubation における RNA 合成は各種組織片を ¹⁴C-Uridine を含む KRB の buffer 中に移し37°C, 5% CO₂+95% in oxygen で incubate した。30, 60, 90分の continuous labelling 後 Homogenate を作成し Schneider-Thanhauser の変法で RNA を抽出。RNA の比放射能活性を液体シンチレーションカウンターで測定。Hormone は estradiol-17 β (25 μ g/kg) (E₂) を皮下注で用い、蛋白定量は Lowry 法で行つた。実験群は、①卵胞期群、②排卵期群(自然交尾後95時間)③妊娠期群(自然交尾後240時間)④去勢群(両側卵巣摘出後2週間以上経過したもの)⑤去勢+E₂ 投与群 (E₂ 投与後、イ、4時間、ロ、8時間、ハ、12時間、ニ、18時間、ホ、24時間)

成績: ①排卵期群 および妊娠期群の卵管采の RNA 合成は卵胞期群に比していずれも減少。卵胞期群>妊娠期群>排卵期群。②去勢+E₂ 投与群の卵管采の RNA

合成は去勢群に比して投与後8時間までは増加し12時間以後は経時的に減少。8時間>4時間>去勢群>12時間>18時間>24時間。③卵胞期群、排卵期群、妊娠期群の卵管の部位別および子宮内膜のRNA合成は卵管ではいずれの群でも采>膨大部>峡部、卵胞期群>妊娠期群>排卵期群。子宮内膜では排卵期群は妊娠期群よりは増加し、卵胞期群>排卵期群>妊娠期群。④去勢+E₂投与8時間後の卵管の部位別および子宮内膜のRNA合成は去勢群に比して采と子宮内膜が共に増加。采と子宮内膜は去勢+E₂投与後群>去勢群、膨大部と峡部は去勢群>去勢+E₂投与群。

総括：卵管と子宮内膜のRNA合成は同一パターンではなく、排卵期で卵管のRNA合成は減少するが、子宮内膜は逆に増加し、E₂投与後の時間によつて卵管采のRNA合成は増減する。

木下英夫(慈恵医大産婦)

子宮内膜と異なり、卵管采ではRNA合成が周期的に全く逆転する機序をどのように考えるか、Estrogen Receptorとの関連性があるか。

解答 斉藤真一(東邦大)

これは条件を変えて追求するが、非常に難かしいと思う。

Fertility & Sterility 25, 893 (1974)

Estradiol receptors in the oviduct and uterus of the rabbit. 25, 900, (1974)

Estradiol receptor in the human Fallopian tube. を参考にしていただきたい。

5. 精管狭窄による無精子症の2例

真田寿彦・伊藤弘世・片山 喬
(千葉大泌尿器)

精管精囊腺撮影上、閉塞像を示した2症例の組織像を検討し、精管の平滑筋組織肥厚化に伴う管腔の細小化を呈したと考えられる組織所見を得た。

症例1：28歳、会社員。主訴：結婚後4年7カ月の不妊。初診：昭和48年10月8日、2次性徴の發育正常。外陰部は視診上正常。触診上、右精管欠損、左精管および両側睪丸は正常。両側副睪丸は硬結状に触知。精液検査所見：精液量4.5 ml。無精子症。他の臨床検査成績は正常。既往歴：結婚前1度の妊娠歴。手術所見：①昭和49年1月16日、睪丸生検術および精管精囊腺撮影施行。右精管欠損。左精管精索部閉塞。両側睪丸組織は正常。②昭和49年10月23日、左精路再開術施行。左精管の精索部は外觀正常。骨盤部は長さ約7 cm。わずかに細小化。肉眼的に管腔をみとめず、再開術不能。組織所見：平滑筋組織の肥大、管腔の細小化。

症例2：26歳、会社員。主訴：結婚後2年6カ月の不妊。初診：昭和44年7月7日、2次性徴の發育正常。外陰部は視触診上正常。精液検査所見：精液量0.5 ml、無精子症。他の臨床検査成績は正常。手術所見：①昭和44年7月11日、睪丸生検術および精管精囊腺撮影施行。左精管描出不能。右精管鼠径部閉塞像。両側睪丸組織は正常。②昭和49年10月25日、右精路再開術施行。骨盤部精管は光沢のない肉色を呈し、管腔を有した。閉塞部を切除し、銀線を留置し、血管縫合糸にて端々吻合術施行。術後3カ月目の精液検査所見：精液量0.8 ml、精子数200万/ml、運動率50%。組織所見：平滑筋組織の肥大。以上、2症例の組織像は従来記載された二次的あるいは炎症性精管狭窄および部分的精管欠如症と異なり、精管の筋性肥大のみをみとめた極めて稀な症例と思われる。

6. 第3回 国際 IUD 学会に出席して(エジプト、カイロ印象記)

村山 茂(東京電力病院)

1974年12月12~14日の3日間に、エジプトのカイロに於いて第3回国際 IUD 学会が開催された。これは1962年、1964年に続いて10年ぶりに開かれたもので、1974年が世界人口年であつたことと関係がある。学会場はナイル河畔のアラブ連合本部総会議場で、サダト大統領夫人の後援を仰ぎ、Population Council の Segal 教授が組織委員長、カイロの Hefnawi 教授が事務局長と云つた形で行われた。大統領夫人は開会式に於いて、担当大臣その他要路7人に引き続いて挨拶をされた。学会の参加国は36カ国、約200人に近い人が参加した。日本からは私の他に藤倉博士と石浜淳美小山市立病院長が出席した。

演題は全部で87題、アメリカ(31)、エジプト(12)、英国(8)、スウェーデン(8)、インド(5)、タイ(3)、その他チリ、イラン、ポーランド、ブラジル、日本等々であつた。

日本からは私と石浜博士が発表した。参加者は婦人科医のみでなく、生理学者、生化学者等も含まれていた。次に IUD の種類別に見ると、その比率は Copper T (29%)、Copper 7 (20%)、Loop (20%)、ダルコンシールド (13%)、Antigon (3.7%)、ホルモン含有の T 型及び 7 型 (3.7%)、Ypsilon (2.8%)、Yusei (Ota) (1.8%)、LEM (1.8%)、Margulie Spiral、Sof-T-Coil、M-211、Polygon、Cross-shaped devices 各 0.9% であつた。型の如く第1日目の夜は観迎パーティー、第2日目は午後から夜にかけて学会主催の観光が行われた。第3日目、学会の講演が終つた後で、大統領夫人主

催の tea party が会場の別室で行われた。この時大統領夫人は入口において我々一同に一人一人握手を以て、学会出席の労をねぎらわれた。このようなことはエジプトでも珍しいとのことであつた。

特別講演

精子の運動エネルギーに関する 2, 3 の知見

今 村 一 男(昭和大泌尿器)

男性不妊症患者の精液は、多くの場合精子濃度が低く、運動率も低い。この運動率の低いということから考えて、運動に関係ある要素の何かが変化を示すだろうと考え、運動に関係あるものを1つ1つ検索した。

1. ATP について：精液 1 ml. 中に含まれる精子全体のもつ ATP を測定したところ、正常者精子の ATP 量と、不妊患者精子の ATP 量は略同じ値を示した。一方 ATP 量の経時的変化と運動率の経時的変化をみると全く併行関係を示した。このことから確かに精子の運動には ATP が関与しているものと思われる。

2. ATP 分解酵素：イオンの存在しない場合および Na, K, Mg, Ca のイオンの存在下で本酵素の PH 活性曲線を見ると、PH 7.0 に活性の山がみられ、正常者

の精子ではその他に8.0前後にもう1つ山があるように思われた。又本酵素の酵素染色を行い、電子顕微鏡で観察した。酵素はミトコンドリア鞘と軸糸の部分に活性の存在をみたが、なかには、ミトコンドリア鞘は大体染まるが、軸糸の部分にほとんど活性がないと思われるものがあつた。一方 ATP 分解酵素を特異的に阻害する薬剤 PCMB を加えると染色できなかつた。

3. 酸素消費量：ワールブルグ検圧法を用い、1 ml. 中に含まれる精子全体が消費する酸素を測定したところ、正常者精子の酸素消費量と不妊患者精子の ATP 量は略同じ値を示した。

以上のことから、ATP 分解酵素の存在が軸糸の部分にみられる精子とみられない精子とが存在することが分つた。そして鞭毛運動をしなくなつた精子はこの軸糸の部分に酵素が少くなつたものであらうと思われる。

映画クルドスコピーによる小手術 (16mm, カラー, サウンド)

林 基之, 柴田直秀, 西田修二
(東邦大産婦)

第67回日本不妊学会関東地方部会

昭和50年7月10日

1. 頸管粘液結晶形成現象の再検討

佐賀正彦(聖マリアンナ医大産婦)

プールしたヒト頸管粘液よりムチンを分離し、その物理学的特性に関する研究を行ってきたが、精製ムチンを用いて頸管粘液にみられる結晶形成現象について再検討した。分離ムチンは水難溶性でゲルを呈するが、これを0.9% NaCl に加えそのゲルを乾燥することにより定形的なシダ様結晶を再現することができた。また他の糖蛋白、すなわちウシ頸管粘液ムチン、ウシ顎下腺ムチンもシダ様結晶を形成することを確認した。更に分子量の異なる Dextran 系列の0.9% NaCl 溶液からもシダ様に近い結晶像をえた。又頸管粘液結晶を PAS, Alcian Blue 染色することにより、ムチンが恐らくは NaCl から成る結晶の表面を被覆する所見がえられることから、NaCl とムチンの協調作用によりシダ状の結晶形成が発現するのであろうことを再確認した。

質問 山田 康(山田病院)

ムチンの意義について

解答 佐賀正彦

高分子であるムチンがからみ合いゲルを形成するが、排卵期は極めてゆるい網目で、精子が貫通し、それ以外の時期は細かい網目で固いゲルを作り、精子の侵入をブロックする。

質問 大島 清(京大霊長研)

ウシ以外の動物ではどうか。

ニホンザルで周期的に頸管粘液の羊歯形成を調べているが、なかなか自然にはきれいな像が得られない。Dukelow らがカニクイザルで行った例もそれほどきれいなものではない。ムチンの性状が動物によつてちがうのか、あるいは NaCl が足りないのか、という疑問にぶつかる。

解答 佐賀正彦

ウシ以外の動物での頸管粘液結晶形成はみえていない。

2. 停留率と不妊(第1報)

公平昭男・穂坂正彦・西村隆一

高井修道(横浜市大泌尿器)

停留率丸は両側性90%、片側性50~60%は不妊になる

といわれ、本症の精細管についての研究は多い。しかし、間質細胞は一般に正常といわれ、あまり注目されていない。われわれは本症の間質細胞機能について検討し興味ある成績をえた。

1) In vitro における Androgen 生合成

Substrate: Progesterone-7 α - 3 H 1.0 μ C, 睪丸組織重量 30 mg, 対象は停留側睪丸, 反対側陰嚢内睪丸, 正常睪丸, 計49睪丸。

結果: Prog. からの変換率(%)で表現した。そのうち T. 生合成率をみると、0-4歳では、停留側では、 $0.67 \pm 0.49\%$ 、反対側では $0.43 \pm 0.02\%$ で、ほとんど T. 生成がなく差を有しない。5-10歳では、停留側 1.15 ± 1.20 に対し反対側 $5.05 \pm 3.73\%$ と上昇がみられた。以後年齢と共に次第に上昇がみられるが、成人においても停留側では、反対側に比較し、T. 生成の低下が存在する。また、正常との比較では、0-10歳では、停留側 $0.99 \pm 1.04\%$ 、反対側 $3.73 \pm 3.78\%$ 、正常睪丸 $13.3 \pm 6.5\%$ であつた。

2) Plasma Testosterone 値の検討: R.I.A. により測定した。10歳以下の小児例では、両者共20 ng/d 以下で T. 分泌は非常に低く、差はみられない。

3) HCG 刺激試験による反応: In vitro の steroidogenesis の検索では停留側では小児、成人共に著し T. 生成の増加をみとめたが、反対側では、思春期、成人となるに従い、HCG によりむしろ T. 生成は低下した。電顕学的には停留側では HCG により未熟な状態より滑面小胞体が増加し、反対側では滑面小胞体の空胞変性がみられた。

結論: 1. 停留側睪丸においては、間質細胞における T. 生成の低下が存在し成人まで継続する。2. 反対側睪丸も正常睪丸と比較すると T. 生成が低い。3. 片側性でも不妊率の高いことより反対側睪丸の機能低下の存在を指摘し治療の最終的対象をより機能のよい反対側睪丸に向けるべきであることを強調した。4. androgen と Spermatogenesis との直接関係より今後一層の研究の成果の上になつて正しい適切な内分泌的治療が必要である。

質問 塩塚幸彦(東海大産婦)

停留率丸では steroid hormone の合成が正常睪丸に

比し低いというがその原因は TFS 例の腺の超微形態の検索を行い、おう盛な steroid hormone 合成を行っているとは考えられない所見を得ている。

Steroidogenesis が低いが、二次性徴の発現を障害するほどの plasma T の低下はない。そのため二次性徴はほぼ正常であるように思う。停留している事が steroidogenesis を障害によるのではなく間質細胞にも, dysgenesis が存在する。電顕学的には、停留側睾丸間質細胞は反対側陰嚢内睾丸と比較し、滑面小胞体は少し未熟である。

質問 片 山 喬(千葉大泌尿器)

1. 成人停留睾丸例の plasma testosterone 値は正常か?

2. 停留睾丸症例の follow up の際の事項および、hormonal な異常に対する治療は何時頃からどのようにしたらよいか?

解答

1. 成人の場合、片側性ではまず正常範囲だが、両側性の場合には低下している事が多い。

2. 二次性徴の変化特に睾丸の容積、及び血中 Testosterone, LH, FSH 値、思春期以後では精液所見。

停留側睾丸のみの治療でなく、それが最終的に反対側陰嚢内睾丸の精子形成能の改善につながるものでなくてはならない。

質問 飯 塚 理 八(慶応大産婦)

停留側の睾丸の処置は如何するのか、停留すると悪性化することとはあるのか。

解答

現在一般的に施行されているのは睾丸同定術である。

悪性化は、Gonadal dysgenesis のためであつて停留していることが原因ではない。

3. 真性半陰陽の 3 例

松本英亜・中島孝雄・安藤 弘
(東邦大泌尿器)

症例 1 : 9 カ月, 女児。主訴: 陰核の肥大。過去 3 回右鼠径ヘルニアの嵌頓歴あり。染色体構成, 46, XX。試験開腹により右側性腺は Testis, 左側は Ovary。睾丸はこれを摘除し、卵巢及び女性内性器は残し、外陰部形成術を施行、女児としての發育を促し、現在 4 歳、健。

症例 2 : 24 歳, 男子, 主訴: 外性器の發育形態異常。17 歳頃より毎月 1 度、左下腹部の疼痛と終末時血尿があつた。身長, 149.5 cm と低く、成熟女性を思わせる両側の女性化乳房を認める。外性器は高度の Penoscrotal hypospadias を呈し、会陰部には陰が盲端で終

つたと思われる陥凹を認める。細胞遺伝学的には、Y-chromatin 68% に陽性、Karyotype は 46XY。性腺は左側は Ovary, 右側は Testis と Ovotestis から成る稀な Type。

症例 3 : 34 歳, 男子, 主訴: 不妊と尿の混濁。家族歴, 異常なし。15 歳の時、Mastectomy を受ける。外性器は軽い尿道下裂と、右陰嚢上部に鶏卵大の柔らかい腫瘤が触知される。染色体構成は 46, XY/47, XXY の mosaic。右腎の珊瑚状結石を合併し、腎切石術を施行、次いで尿道下裂に対する索切除を行い、更に試験開腹により右側性腺, Ovary, 左側は Testis という真性半陰陽と判明し、左側の睾丸を陰嚢内に固定し、卵巢及び女性内性器を摘除す。4 年後、左側固定睾丸が腫脹し、摘出、Seminoma と判明。

質問 公 平 昭 男(横浜市大泌尿器)

このような Gonadal dysgenesis の症例については、悪性化の傾向が大きいのて摘除した方がよいと思う。

解答

松 本 英 亜

患者の立場として出来る限り残してやるのが良いと考える。

質問 穂 坂 正 彦(横浜市大泌尿器)

第 2 症例につき Testosterone 補充療法で Androgen target organ の反応状態はいかがか?

Plasma testosterone 値は男子としての二次性徴が発現可能な濃度 (2.17 ng/ml) でありながら、女性化しているということは Androgen target organ 側にも、欠陥があるように思う。

4. サル卵巢排卵時の Laparoscope による観察

上山 護・林 基之・岩城 章
(東海大・産婦)
大 島 清(京大霊長研)

哺乳動物の排卵現象の観察は、ケツ齒類については、Blandau や、我々の教室においても行われているが、ヒトについては、全く報告されていない。我々はヒトに最も近い動物であるサルについて、この現象を Laparoscope により観察し、映画撮影に成功した。我々の使用したすべてのサルが無排卵無月経であつたため、実験開始前にその原因が、中枢性である事を確認したうえで HMG-HCG による排卵誘発を行つた。排卵日の予測には、陰スメア、頸管粘液、性皮の腫脹と着色を利用し、さらに血中と尿中の性ステロイドホルモンの動態を Radioimmunoassay 法により観察した。実験は、夏季と冬季に行い、その結果を比較検討した。ホルモン処置開始から排卵までに要した日数と HMG 量は、各々夏季は 33 日間、1287.5 単位、冬季は 13 日間、600 単位

であつた。日本ザルにおいても排卵期における頸管粘液の羊歯状結晶形成がある事が確認された。排卵前後における血中ホルモンの動態は、ヒトのそれと同一 pattern を示した。サルでは、ケッ齒類のごとく噴火状の排卵現象は認められなかつた。すなわち白膜の一部に亀裂を生じ、小出血と共に卵胞壁がその部より突出する。卵胞液の流出は、卵巣表面をつたわつて落下した。またこの時に卵胞腔内の液体の流動が観察された。

5. HMG-HCG が無効であつた第2度無月経患者の妊娠2例

植村次雄, 鈴木直行, 高口二郎, 三上正憲
塩島令儀(横浜市大産婦)

特別講演

家兎卵巣所見よりみた排卵の誘発ならびに抑制の解析 渡辺行正(慈恵大産婦)

シンポジウム“精管・卵管の疎通障害”

1. 卵管疎通障害の薬物療法

大沢辰治(横浜通信産婦)

2. 卵管疎通障害の手術療法

林方也(聖マリアンナ医大産婦)

3. HSG よりみた卵管疎通障害の手術適応

河上征治(慶応大産婦)

4. 当教室における卵管不妊の経年的推移

吉沢伸二
内野鴻一・百瀬和夫(東邦大産婦)

1964年1月1日より1974年12月31日迄の11年間の卵管不妊手術476例について年度別に推移を追つた。原発不妊70%, 続発不妊30%, 年齢は平均31.2歳と一般不妊婦人より高年で, 不妊期間も平均6.2年と長い。既往歴では結核が12.6%, 腹腔内炎症も44.5%で, 卵管不妊に影響があつたと思われる。婦人科手術の既往は13.7%あ

り, そのうち4.2%は以前に不妊症手術を受けていた。最終妊娠歴では子宮外妊娠が9.5%と高率であつた。不妊症手術で当初 $\frac{2}{3}$ を占めていた狭義の卵管形成術が最近では $\frac{1}{3}$ に減少し, その反面, 子宮内膜症の保存手術が増加し, 全体の $\frac{1}{3}$ を占めるに至つた。卵管形成術々式では卵管の損傷を最小限にすべく, 種々の試みがされている。卵管の病理組織像でも結核性卵管炎は減少し, 慢性の非特異性炎症が増加している。卵管形成術の1年後の卵管造影法による有効率と疎通率はほぼ等しく約30%であつた。

5. 精管通過障害の手術療法

長田尚夫(聖マリアンナ医大泌尿器)

男子不妊症の原因の一つとして精子輸送路の障害があげられる。精管の器質的閉塞には先天性のものとして奇型, 後天性のものとして炎症による閉塞と手術による離断が主なもので, 後者が手術療法の対象となる。

手術法には精管精管吻合術, 精管副睪丸吻合術, 精管睪丸吻合術, 副睪丸睪丸吻合術があるが, 前2者が多く行われている。これらの手術療法の術式, 成功率について最近の文献を中心に検討を加えた。

精管精管吻合術については活動精子出現率が60~80%と良好な成績であるが妊娠率となると多くは30%前後である。精管副睪丸吻合術になると更に悪く, 活動精子出現率は30%前後で妊娠率になると更に低い。精管睪丸吻合術では妊娠例がほとんど認められなかつた。

一方, 精管の機能的通過障害が心理的要因によつて起り男子不妊因子の一つとして存在するのではないかということをパーソナリティテスト成績から提言した。

今後, 新しい手術技術の開発とともに, 妊娠率を高めるための非技術的な課題の解明が望まれる。

6. Occulsive azospermia—精路造影後の妊娠例

広川信, 藤井浩(藤沢市民病院)

第14回日本不妊学会中四国支部総会

期 日 昭和50年 9 月 7 日 (日) 午後 1 時

1. 最近 2 年間の当科不妊症クリニックの現況

宮内文久・伊東武久・鳥越 正
(山口大産婦)

当教室不妊外来において、昭和48・49年の新患者を昭和50年7月まで観察した結果を報告する。外来患者総数に対する不妊患者の比率は、昭和48年5.09%, 49年5.90%と漸増傾向にあった。原発性不妊患者と続発性の比は約7:3であった。年齢25~30歳、不妊期間3~4年が典型的な患者像であった。近年、挙児を熱望し、より若く、より早く、また遠方からも受診する傾向にあると思われる。既往歴では、虫垂炎を高率に認めたが、不妊の一因とは考え難かった。不妊原因のうち多数を占めていたのは、無排卵周期症、黄体機能不全、卵管閉塞であった。妊娠率は、昭和48年23.6%, 49年22.3%であり、続発性患者の方が原発性に比べ、高い妊娠率を示した。妊娠例は、無排卵周期症・黄体機能不全に多く、また診断が確定しないうちにも多くの妊娠例を認めた。比較的良好に妊娠した患者は、若い、不妊期間4年未満のものであり、治療期間は1年以内が圧倒的であった。

2. ラット過排卵卵の卵管下降とその發育性について

内海恭三・湯原正高(岡山大農)

成熟ラットの過排卵卵の卵管下降速度と卵管内發育を観察して、過排卵の正常性を検索した。あわせて、過排卵卵の胎児や産子への發育能を明らかにしようとした。卵管下降速度は HCG 後24時間では、卵管膨大部で対照よりやや遅れており、46時間後には対照では膨大部峡部接合部を中心に存在するが、処置卵管では峡部下方に集中して、下降速度が促進されている。68時間では、対照はいまだ峡部にあるが、処置区では既に半数近くが子宮に到達しており、86時間では最早卵管には存在しない。正常妊娠雌へのエストロゲン単独処置で卵管下降速度が認められた。卵分割速度は、卵管下降の促進にもかかわらず、対照のそれと変らなかつた。即ち86時間では対照は卵管子宮接合部に桑実胚として存在するが、処置区では、全て子宮部に桑実胚および退行卵と思われる8 cell 卵が50%ずつ認められた。結紮卵管より回収した過

排卵処置による胚盤胞は正常な宿主子宮では發育したが、処理宿主子宮では1例の發育も認めなかつた。

3. 卵管移植術後妊娠例に対する検討

秋本脩久・岸本康夫(岡山大産婦)

当科不妊外来における女性不妊の原因中、卵管因子によるものは約10%である。卵管不妊手術後に卵管移植術を行い、妊娠に成功した例を中心に過去5年間の手術例について検討を加えた。35歳 para 4-3-1-1, 23歳人工妊娠中絶術, 24歳左卵管流産にて卵管切除術, 32歳正常分娩, 35歳妊娠28週前置胎盤にて腹式帝王切開術及び右卵管不妊手術をうけている。その後挙子希望ありとて、卵管移植術を行い、術後7日目より、通水を開始し、約1年間にわたって44回施行している。手術後1年4カ月後、H. S. G. にて卵管通過良好を確認後に妊娠の成立をみた。この症例については、不妊手術後6カ月という短い期間に再手術をしたこと、手術時に炎症、ゆ着等の所見が認められなかつたこと、通水良好と判明しても1年以上にわたって通水を続けたことが、妊娠成功の原因と思われる。当科における卵管形成術施行は13例中、妊娠例は1例、卵管通過例は4例であり、決して満足のいく結果ではない。今後、microsurgery 等を取り入れた手術法の改善が必要と思われる。

4. HMG 負荷テスト及び腹腔鏡による PCO の診断

伊東武久・宮内文久・鳥越 正
(山口大産婦)

本邦における PCO は欧米の PCO とは多少異なり、多毛や著明なアンドロジェンの高値を示す例が少ない。

無月経患者に HMG 150単位を連日投与し、尿中エストロゲン、17-KS, 17-OHCS, 血中エストロン+エストラジオールを測定し、HMG 投与により尿中及び血中エストロゲンが急増するものに腹腔鏡検査を行って全例に PCO を認めた。これらはすべて第1度無月経でクロミッドに無効な症例であった。これらに卵巣楔状切除術を行つたところ組織学的には白膜の肥厚がそれ程顕著でなく hyperthecosis が主に認められたのが特徴的であり、術後全例に自然排卵が認められた。これらの症例では HMG 投与により17-KS, 17-OHCS は他の無月

経患者と比較して有意に増加しなかった。このことから PCO の成因に関して卵巣の aromatization の障害説には否定的な結果となった。

5. Galactorrhea-Amenorrhea 症候群患者血中の各種ホルモン動態

櫛木範夫・野田保人・南沢 豊
鎌田正晴・加藤秀之・奈賀 脩
高橋久寿・足立春雄

(徳島大産婦)

近年ひと Prolactin の Radioimmunoassay が確立され、乳汁分泌、prolactin と性周期の相互メカニズムなどの研究が数多く発表されている。当科不妊外来を訪れた Galactorrhea-Amenorrhea 症候群 2 例につき検討を行い次のような結果を得た。

① Galactorrhea Amenorrhea 症候群の 2 例は LH-RH 100 μ g 投与により非常に良好な反応を示した。② CB-154 はプロラクチンに対して、30~60 分間で下降させ、6 時間以上の長時間作用する。③ L-DOPA は急速にプロラクチンを下げるけれども、その反応は 4 時間までであり、その後再び投与前よりも高値となる。④ CB-154 と L-DOPA 投与における HPRL と LH, FSH の動態は reciprocal なものであることがうかがえた。⑤ Galactorrhea Amenorrhea の患者について CB-154 の投与のみでプロラクチンの下降をきたし、それに伴い、性周期は回復し、妊娠を可能ならしめた。

6. 無排卵婦人の LH-RH test と脳波異常に関する研究

永原 裕・金田健一・井庭信幸
前田一雄(鳥取大産婦)

1971 年 Schally らにより LH-RH の構造式の決定と合成の成功により、今日 LH-RH による下垂体機能検査が広汎に行われ、内分泌障害および不妊症の診断は大きく前進した。各種内分泌障害における間脳視床下部の果す役割は以前から注目されていた。しかるにいまだその障害の有無および程度を明確にする手段を決定するに至っていない。以前から当教室では下田らのいわゆる間脳症の一部に性機能障害を有する婦人のあることをみ、長田、筏津らにより EEG 所見との比較検討がなされてきた。さらに各種排卵障害における EEG 所見と LH-RH test との比較検討をおこなった。

当科内分泌外来を訪れた 24 人の排卵障害婦人を対象に、消退出血後 10 日前後に LH-RH 200 μ g を静注し、投与前、投与後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分と採血

し、血清中 LH, FSH を 2 抗体法 RIA にて測定し、EEG 所見と比較検討した。

LH-RH test の型は次のように分類した。反応良好群 (I 型)、低または無反応型 (II 型)、過敏反応型 (III 型)、および遅延反応型 (IV 型)。また EEG は発作性徐波、6 サイクル陽性棘波、棘徐波結合を異常 (A 群) とし、正常 (N 群)、境界領域 (B 群) と分類した。LH-RH test の I 型 6 例のうち EEG の N 群 4 例、B 群 2 例、II 型 6 例のうち B 群 2 例、A 群 4 例、III 型 5 例のうち N 群 1 例、A 群 3 例、B 群 1 例、V 型 7 例のうち、B 群 2 例、A 群 5 例であつた。LH-RH test I 型では EEG. N 群が大部分であり、II 型では大部分が A 群、III 型では A 群が 60%、IV 型ではほとんど A 群であつた。このように従来の LH-RH test にみられなかった IV 型が新たにみられ、この型のほとんど全例に EEG 異常がみられたことは間脳視床下部性の排卵障害を考える上で興味深い。

7. 男子不妊の臨床内分泌学的考察

己 斐 秀 豊(広島市)

昭和 48 年 10 月より 1 年間不妊外来を訪れた不妊男子 (無精子症 7, 乏精子症 32 名, 正常精子所見を示すもの 7 名) 46 名を研究の対象とし、RIA により血中 FSH, LH, Testosterone, HCG 15,000 IU 負荷試験を行い、臨床内分泌学的考察を加えた。血中 FSH, LH 値は、無精子群、乏精子群、正常群とも有意差を認めなかったが、血中 Testosterone 値は無精子群では、正常に比し有意 ($P < 0.005$) に低下を示した。無精子症では、高 FSH, LH を示すものと、低 FSH, LH を示すものと 2 群に分かれた。HCG 刺激試験では、投与前に比べ、投与後の T 値は約 2 倍を示したが、乏精子症の中 4 例が反応不良型であり、いずれも、精子所見で 1,000 万/ml 以下のものであつた。乏精子症に対するホルモン療法は対象の内分泌環境を個別時に識別して行うべきことを強調したい。

8. 男子性腺疾患における血中 LH, FSH および LH-RH テストの意義

大橋輝久・赤枝輝明・高田元敬
新島端夫(岡山山大泌尿器)

男子不妊症および性器發育不全症について第 1 ラジオアイソトープ社製 RIA キットを用い、血中 LH, FSH および LH-RH (第 1 製薬製 DB 2521) 100 μ g 静注による LH-RH テストを行い、睪丸のサイズ、精子数、睪丸組織像との関係をみた。

その結果①精子数 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下、睪丸の長径が 2.5 cm 未満のものでは、全例 LH, FSH とも高値であり、その睪丸組織像は、市川・熊本の分類 0 ~ II, Johnsen score 4 以下, germinal cell index 2 以下であった。②睪丸組織像が IIIc 以上, LH FSH が正常であるにもかかわらず、精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の症例で、その 65% に精嚢腺造影に何らかの異常を認めた。③低 G 性類宦官症においては、LH, FSH の basal level は正常範囲に認められるも LH-RH テストで hyporesponse であり、これら性器發育不全症の診断に対しては LH-RH テストが有効である。

5. サーマグラフィーによるインポテンスの診断

越 戸 克 和(山口大泌尿器)
石 田 一 夫(山口労災)

インポテンスの原因は複雑であり検査法も困難である。性欲、勃起、性交、射精及び極致感の 5 要素全ての検査が必要であるが実際には不可能である。充分勃起がおこりセックスパートナーの不満を減少させればトラブルが治ることが多い。勃起は陰茎海綿体の血流増加に他ならず、血流増加により 2 次的にもたらされる陰茎皮膚温の上昇をサーモグラフィーでとらえ勃起現象を測定した。サーモグラフィーを用いボルノグラフィー併用及びフジカピン投与による陰茎皮膚温変化を正常人 5 名患者 8 名について測定した。本法により機能的インポテン스와器質的インポテンスの鑑別が容易に出来るものと思われる。

10. 男子不妊症の臨床的観察

確 井 亜(広島大泌尿器)

1969 年より 1974 年までの 6 年間に於いて広島大学医学部附属病院泌尿器科不妊外来を受診した、不妊を主訴とする男子不妊症 527 例を対象とし、年度別変遷、受診時年齢、結婚より受診までの期間、職業、既往歴、精液量、精子数、精のう腺造影、睪丸生検像、精漿中生化学的指標について検討した成績について報告した。

特別講演

1. 睪丸における男性ホルモンの生合成と代謝——とくに停留睪丸について

竹 中 正 昌(鳥取大)

睪丸における造精機能と男性ホルモンとの関係を検討するため、停留睪丸症例を中心に各種疾患で摘出したヒト睪丸組織を用いて各種実験をおこなった。

1) testosterone の生合成は、年齢・疾患に関係なく、睪丸に存在する間細胞の多少によつて左右されると思われた。2) Pregnenolone から testosterone への合成経路としては、老齡者と高齢者で多少異なるが、pregnenolone $\rightarrow$ 17 α -OH-progesterone $\rightarrow$ androstenedione $\rightarrow$ testosterone のいわゆる Δ^4 -pathway が主経路であると思われた。3) 睪丸組織での testosterone 代謝は少量であったが、その 5 α -還元生成物としては 5 α -androstanediol-3 α が主体で、DHT はきわめて少量であった。4) 造精機序に関連するステロイドといわれている 5 α -androstanediol 体は、精子形成能の少ない停留睪丸症例にも正常造成機構を有する症例とほぼ同程度にみとめられた。すなわち 5 α -還元体の生成の割合と造精機能との間に特別の関連性は得られなかつた。

2. 男子不妊症患者の Sertoli 細胞の形態学的研究

高 山 秀 則(倉敷中央病院泌尿器)

正常成人の Sertoli 細胞の基本的構造、つまり細胞膜、核の状態、Sertoli 細胞間の細胞膜が呈する junctional specialization, annulate lamella, lamellar body, 類結晶体、小胞体—小細胞複合構造(仮称)などの微細構造について述べ、正常幼児の Sertoli 細胞の電子顕微鏡的所見も比較した。

男子不妊症患者の Sertoli 細胞に関しては、光顕的組織分類—a. 未熟型, b. 精細胞欠如型, c. 造精機能低下型, d. 造精機能停止型, e. 精細管周囲線維化型, f. 精細管硝子化型について、それぞれ電子顕微鏡的観察を行い、Sertoli 細胞の微細構造の変化より、共通の pattern を見出し、電顕的分類を試みた。それぞれの形態を述べるとともに若干を考察を行った。

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。學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。特に号数が必要とする場合は、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: 人工妊娠中絶と妊娠性, 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 21巻1号

昭和50年12月25日 印刷

昭和51年1月1日 発行

編集兼 芦 原 慶 子
発行者

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