

Japanese Journal of Fertility and Sterility

April 1976

# 日本不妊学会雑誌

第 21 卷

第 2 号

昭和 51 年 4 月 1 日

— 目 次 —

原 著

Plasma 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone に関する研究	穂坂正彦	1
新しい妊娠診断薬：プレグノセック	中村幸雄	16
家兎卵管采の RNA 合成におよぼす Estrogen の影響	斉藤真一	21
ラットにおける実験的同種免疫性無排卵症		
III. 血清学的検討と特異抗原の局在性	森崇英	22
各種 Gonadotrophin および合成 LH-RF による		
マウス、ラットおよびウサギ間の排卵誘起力の比較	信永利馬	39
Hysterosalpingography の 3 step 法による		
子宮卵管の動態観察について	卜部宏	48
最近 2 年間の当科不妊症クリニックの現況	伊東武久	54
精子運動と Kallikrein.	光川史郎	61
精子運動率算定法の再検討	石井延久	64
The Male Climacteric	C. Schirren	75
昭和49年度第20回(社)日本不妊学会学術総会抄録		121
第 72 回 日本不妊学会関西支部集談会		156
第 20 回 日本不妊学会九州支部総会学術講演抄録		158
第 68 回 日本不妊学会関東地方部会		165

## 第21回日本不妊学会総会および学術講演会予告(第2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御参加下さるよう、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番地

学 術 講 演 会 (I) 招請講演 ミュンヘン大・畜産 Werner Leidl

(II) 会長講演 神大・泌 石 神 襄 次

(III) シンポジウム

(1) ゴナドトロピン療法の適応とその限界

司会 山口大・泌 酒 徳 治 三 郎

神大・産婦 東 條 伸 平

演者 日獣畜大 今 道 友 則

東大分院・泌 岩 動 孝 一 郎

神大・泌 谷 風 三 郎

山口大・泌 越 戸 克 和

京大・産婦 森 崇 英

神大・産婦 仲 野 良 介

東北大・産婦 平 野 睦 男

(2) 受精—比較生物学的アプローチ—

司会 東邦大・産婦 林 基 之

演者 東大・海洋研 金 谷 晴 夫

愛知教大・生物 岩 松 鷹 司

京大・畜産 入 谷 明

追加 東邦大・産婦 久 保 春 海

慶大・産婦 鈴 木 秋 悦

北里大・畜産 豊 田 裕

(IV) 一般講演

演 題 申 込 資 格 すべての講演者は本会会員に限ります。会員以外の方(共同発表者を含む)は、演題申込と同時に昭和51年度会費納入の上、会員となつて下さい。

演 題 申 込 方 法 必ず本誌に挿入されてある所定の用紙を使用し、800字以内の講演内容要旨を添付して書留郵便で送つて下さい。講演内容要旨は最終的なもので、そのまま抄録集に入れます。したがって学会終了後の従来の抄録の提出は不要です。なお演題の採択は会長に一任させていただきます。(演題抄録記載要領を参照のこと)

演題抄録記載要領

(a) 一研究施設より2題以上出題のときは順位をつけて下さい。

(b) 応募演題の内容が不備である場合は、再提出を求めることがあります。

(c) 演題の採択は会長に一任させていただきます。

(d) 演題分類の項に従つて、講演希望項目を指定して、抄録用紙の指定場所に分類番号を明記して下さい。

(e) 抄録は直接オフセット印刷しますから必ず和文タイプを使用し、外ワクの青線からはみ出さないようにして下さい。

(f) 和文タイプは原則として14ポ明朝活字を使用し、ヨコ4.8ピッチ(24文字)、タテ7ピッチ(38文字)でタイプして下さい。カーボンリボンを使用のこと。

(g) 図および表は使用しないで下さい。

- (h) 文字の訂正は、白い紙を訂正個所に貼って、訂正して下さい。
- (i) 抄録記載は和文タイプ使用を原則としますが、各施設の事情により学会事務局へ依頼される場合は、実費にてお引き受けいたします。ただし、その場合の演題申込締切は昭和51年5月31日必着といたします。

**演題発表方法**

一般演題は1題7分以内とし、またスライドプロジェクターは2台用意致しますが、スライドは両面全部で20枚以内にとどめていただきます。

**演題申込締切**

昭和51年6月30日(当日消印有効)

**演題申込先**

〒650 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学教室内  
第21回日本不妊学会総会事務局 守殿貞夫宛 (TEL. 078-341-7451内線389)

**理事会, 評議員会**

昭和51年10月27日(水)午後

**総懇親会**

昭和51年10月28日(木)夕刻(相楽園)

**参加申込方法**

- (1) 本誌に挿入の振替用紙裏面が申込書となっておりますので、各事項を御記入の上、参加費を払って登録して下さい。
- (2) 大学教室などに所属の方も必ず個人別にお申込み下さい。
- (3) 締切 昭和51年6月30日(当日消印有効)
- (4) 学会参加費 4000円  
懇親会費 4000円

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学教室内  
第21回日本不妊学会総会事務局

〒650 TEL (078) 341-7451 (代) 内線 389

## CONTENTS

Studies on Plasma 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone .....	<i>M. Hosaka</i> .....	1
A New Pregnancy Diagnostic Kit-Pregnosec .....	<i>Y. Nakamura, H. Kurokawa,</i> <i>S. Inde, J. C. Kuo &amp; R. Iizuka</i> .....	16
Estrogen effect on the rabbit fimbrial RNA synthesis in vitro .....	<i>S. Saito</i> .....	21
Experimental Alloimmune Ovulatory Disorder in The Rat. III Serological and Immunohistochemical Studies on Ovary Specific Antigen and Antibody .....	<i>T. Mori,</i> <i>A. Suzuki, M. Kitagawa, T. Nishimura</i> <i>&amp; K. A. Laurence</i> .....	33
Comparison of the Ovulatory Response in Mice, Rats and Rabbits Induced by the Gonadotrophins and Synthetic LH-RF .....	<i>T. Nobunaga &amp; O. Sugiyama</i> .....	39
Observations of the Utero-Tubal Movement by 3-Step Method of Hysterosalpingography .....	<i>H. Urabe</i> .....	48
Statistical Analysis of Infertile Women in Our Clinic .....	<i>T. Ito, F. Miyauchi,</i> <i>Y. Kido, M. Migita &amp; S. Fukuda</i> .....	54
Sperm Motility and Kallikrein .....	<i>S. Mitsukawa, N. Ishii &amp; M. Shirai</i> .....	61
Sperm Motile Efficiency .....	<i>N. Ishii, S. Mitsukawa &amp; M. Shirai</i> .....	64
The Male Climacteric .....	<i>C. Schirren</i> .....	75

# Plasma 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone に関する研究

## Studies on Plasma 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone

横浜市大医学部泌尿器科学教室 (主任: 高井修道教授)

穂坂 正彦  
Masahiko HOSAKA

Department of Urology, School of Medicine, Yokohama City University

(Director: Prof. Shudo Takai)

testosterone-3 oxime-BSA により作成された testosterone 測定用の antiserum を応用し, plasma 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone の radiomunoassay を確立した. testosterone と dihydrotestosterone は, Sephadex LH-20, micro column chromatography, solvent system, hexane: benzene: methanol (90:5:5) にて完全に分離した.

ついで, 正常男女, 及び妊娠, 睪丸機能障害, estrogen 剤投与症例, hCG 負荷, 除睪等の種々の病態における plasma DHT, testosterone, androstene dione を測定し, その値を明らかにすると共に, 血中に存在する 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone の由来と生理学的意義を考察した.

### I 緒言

近年, testosterone の男性ホルモン標的臓器における作用機序が解明され<sup>1)</sup>, testosterone は prehormone であり, testosterone そのものには標的臓器を发育させ, その機能を維持する作用はなく, 5 $\alpha$ -reductase の作用をうけて 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) に還元されてはじめて active form としてホルモン作用を発現するものと考えられるようになった. 一方, 動物実験において, DHT の二次性徴を発現させる potency, すなわち, androgenic activity は testosterone 以上に強力なものであると報告されている<sup>2)3)</sup>. このように, DHT は近年新たに注目されてきた重要な androgen の一つである.

男性ホルモン標的臓器における DHT の作用の研究は in vitro の実験が主であり, 生体内の in vitro の状態での DHT の研究は現在なお数少ない. ヒトにおける末梢血中の DHT の濃度は, 1970年 Ito, Horton<sup>4)</sup> により competitive protein binding assay を用いてはじめて明らかにされたが, 男子の plasma DHT 値は plasma testosterone 値の約 1/10 であり, この極めて微量の DHT 濃度の種々な病態における変動を追求するには competitive protein binding assay では限界があると考えられる.

そこで, 更に高感度で精確度の高い測定法を開発すべく研究をすすめてきたが<sup>5)</sup>, このたび, DHT を radiomunoassay により測定する方法を確立した.

この方法により, 安定して血中 DHT の微量変動を検索することが可能となつた. したがって, 種々の病態における血中 DHT 濃度を明らかにすると共に, in vivo の条件下でのヒト血中に存在する DHT の生理学的意義について考察する.

### II 測定方法

#### 1) 測定材料および装置

- a) Dihydrotestosterone-1,2-<sup>3</sup>H (DHT-<sup>3</sup>H): specific activity 44.0Ci/mM, New England Nuclear Cop.
- b) Testosterone-1,2-<sup>3</sup>H: specific activity, 44.0 Ci/mM, The Radiochemical Centre.
- c) Androstenedione-1,2-<sup>3</sup>H: specific activity, 42.3Ci/mM, New England Nuclear Co p.
- d) DHT の antiserum: 帝国臓器薬理研究部にて作成された testosterone-3-oxime-BSA の antiserum を応用した.
- e) Androstenedione の antiserum: 帝国臓器薬理研究部作成.
- f) 有機溶媒: 和光純薬, 特級.

- g) Albumin bovine crystalline: Nutritional Biochemicals Corp.  
 h) Gamma globulin: bovine fraction II, Nutritional Biochemicals Corp.  
 i) Sephadex LH-20: Pharmacia Fine Chemical Sweden.  
 j) 精製蒸留水: Auto Still WaG-28 Yamato  
 k) Dioxanescintillator: PPO (DPO) 10g, POP 250mg, ナフタリン100g を dioxane 1l に溶解.  
 l) クロマト管: 2 ml のツベルクリン用注射筒.  
 m) Water bath: Water bath Model BS-12, Yamato.  
 n) Mixer: Mixer S-5F, Taiyo.  
 o) Liquid scintillation spectrometer: Pacard Model 544.

## 2) 測定方法 (図1)

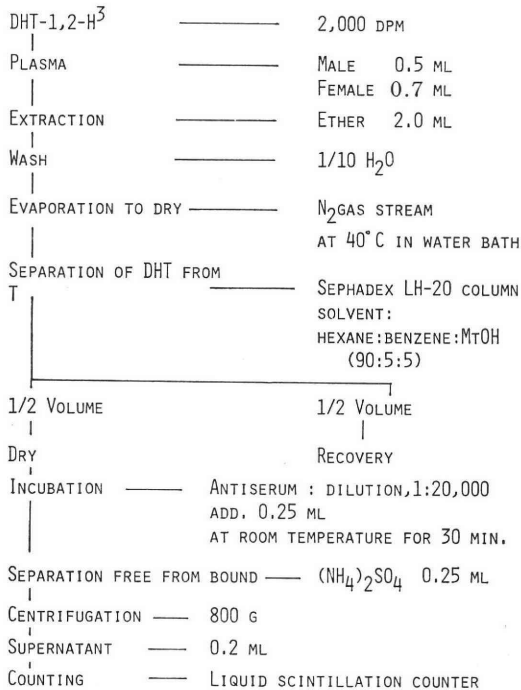


Fig. 1 Flow sheet of the method for the estimation of DHT

まず、回収率を測定する目的で DHT- $^3H$  を約2,000 dpm とり、80°C water bath にて、N<sub>2</sub> ガス流中で乾固する (同時に同量の DHT- $^3H$  を counting vial にとり、dpm を測定し添加量を確認する)。乾固終了後、検体血清を加える (男子0.5ml, 女子0.7ml)。ついで、ether 2 ml を加え mixer にて15秒間振盪した後放置、下層の血清をピペットにて取り除き、ether 層のみ残し

て血清より steroid を抽出する。その後、1/10 量の精製蒸留水を加え水洗し、50°C water bath にて、N<sub>2</sub> 流中で ether を乾固する。

testosterone と DHT の分離は、sephadex LH-20 micro column chromatography による。この展開液の system は hexane: benzene: MtOH (90:5:5) を用いる。sephadex LH-20は、3時間以上展開液に懸濁、膨潤させた後、陰圧下で充分脱気し、さらに新鮮な展開液で sephadex の凝塊が十分にほぐれるまで洗浄し、再び陰圧下で軽く脱気してから、Column に2 ml 充填する。これに、先に ether で抽出した検体を0.5ml の展開液に溶解し吸着させる。DHT は展開液量6.5ml から9.5ml, testosterone は10ml から14ml の間に分離されるが、このうちDHT の fraction をとり、その半量は回収率測定に使用し、残りの半量に DHT- $^3H$  を約5,000dpm 加え、N<sub>2</sub> ガス流中で、80°C water bath 内で乾固する。

antiserum は testosterone-3 oxime-BSA により作製された testosterone の antiserum を使用する。この antiserum は albumin bovine crystalline を0.06%、および gamma globulin bovine fraction II を0.05% 含む、0.05M pH 8.2 (20°C) の borate buffer にて20,000倍に希釈して使用する。先に乾固した検体にこの希釈された antiserum 0.25ml 加え、ゆるやかに振盪した後、室温下で30分間放置し incubation する。同時に標準曲線を作成するため、DHT を0, 50, 100, 150, 200pg とり、同様な操作を行う。

incubation 終了後、結合型と遊離型とを分離するために50w/v %の硫酸を0.25ml 加え、軽く振盪した後室温下に10分以上放置し、3,000回転15分間遠沈し、その上清を0.2ml とり counting vial にうつす。ついで、dioxane scintillator 12ml 加え、liquid scintillation spectrometer にて dpm 測定する。

なお、同様な手順にし、testosterone fraction を用いて、DHT と testosterone とを同時に測定することが出来る。

## 3) その他の測定方法

## a) plasma androstenedione の測定法

androstenedione の antiserum は帝国臓器薬理研究部で作成されたものを使用した。antiserum の希釈倍数は6,000倍である。検体使用血清量は男女共に0.2ml, ether 2 ml で抽出する。androstenedione の分離は sephadex LH-20, micro column chromatography (容量2 ml), solvent system, hexane: benzene: MtOH (80:15:5) で行った。androstenedione は展開液3.5ml から5.5ml の2 ml の間に分離される。遊離型と

結合型の分離は50w/v の硫酸を使用した。又, androstenedione-1,2-<sup>3</sup>H は回収率測定のために2,000dpm, immunoassay 用として, 10,000dpm 使用した。

b) in vitro における辜丸組織内の androgen 生成

辜丸組織を glass homogenizer にて homogenate し遠沈する。その上清に前駆物質として, progesterone-7 $\alpha$ -<sup>3</sup>H (9.6Ci/mM), 1  $\mu$ Ci (104pmole) を加え, 0.05M トリス緩衝液 (pH 7.4), 0.005M MgCl<sub>2</sub> を含む0.25M 蔗糖液 1 ml に0.6mg NADPH を加えて, 37°C 60分空气中で incubation した。1 検体の最終容量は 4 ml に統一した。各代謝産物の分離は thin layer chromatography, system 2% EtOH·CHCl<sub>3</sub>, 及び colum chromatography (容量 14ml), Sephadex LH-20, solvent system hexane: benzene: MtOH (90: 5: 5) にて, progesterone, 17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone, androstenedione, testosterone, 20 $\alpha$ -dihydroprogesterone 及び 16 $\alpha$ -hydroxy progesterone を完全に分離し, さらに chemical reaction の操作を加え, thin layer chromatography により, 各代謝産物を同定した。又, 回収率は, あらかじめ添加した各 steroid の carrier の回収率を求め補正した。各 product は

Table 1 Cross reaction of various steroids in the radioimmunoassay system

Steroids	% Cross reaction
Dihydrotestosterone	100
Testosterone	83.7
Epitestosterone	139
Androstenedione	2.2
Androstenediol	39.4
Androsterone	0.2
Dehydroepiandrosterone	0.12
20 $\alpha$ dihydrotestosterone	0.2
Estriol	0.08
Progesterone	0.25
Cortisol	0.08
Androstanediol	2.20

per cent of initial progesterone radioactivity により表現した。

III 結 果

1) 抗血清の交叉反応

antiserum は牧野<sup>6)</sup>により testosterone-3oxime-BSA と complete Freund's adjuvant との emulsion を成

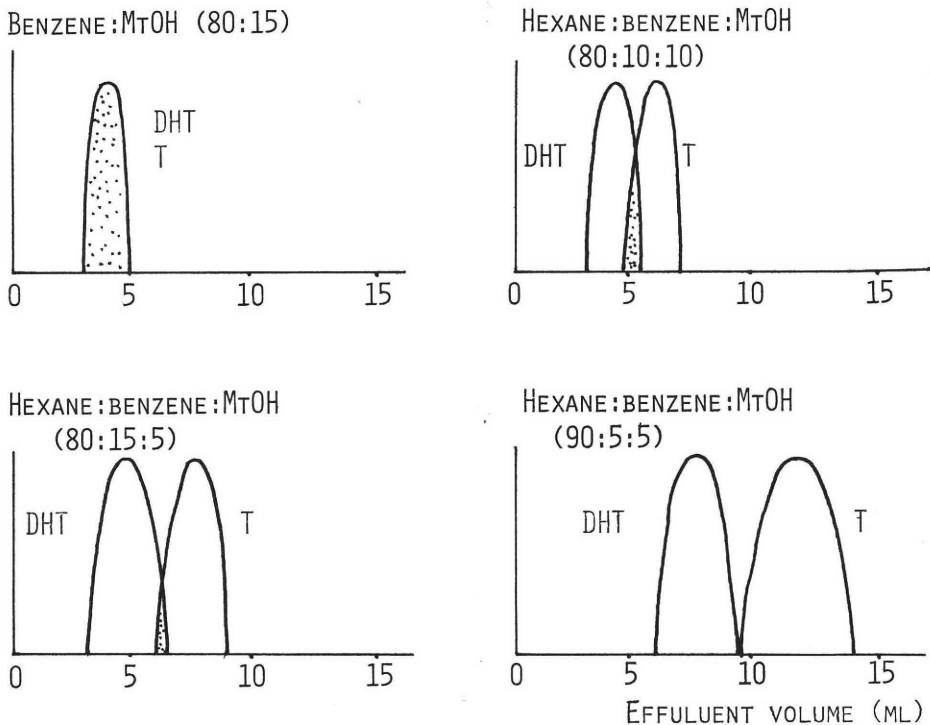


Fig. 2 Chromatographic pattern of DHT and T in the sephadex LH-20 micro column with various solvents system

Table 2 Contamination of T in DHT fraction using sephadex LH-20 micro column with various solution system

Solution system	DHT fraction (ml)	Contamination of T % (n = 5)
Benzene : MtOH (85 : 15)	3.0-5.0	100
Hexane : benzene : MtOH (80 : 10 : 10)	3.5-5.5	24.1 $\pm$ 3.2
Hexane : benzene : MtOH (80 : 15 : 5)	4.0-6.5	4.2 $\pm$ 0.8
Hexane : benzene : MtOH (90 : 5 : 5)	6.5-9.5	0

Table 3 Elution of various steroid from the sephadex LH-20 micro column with solvent system, hexane : benzene : methanol (90 : 5 : 5)

Steroids	Eluted position (ml)	Eluted volume (ml)
Progesterone	3.0- 5.0	2
Pregnenolone	4.5- 7.5	3
Androstenedione	6.0- 8.0	2
Dihydrotestosterone	6.5- 9.5	3
20 $\alpha$ dihydroprogesterone	8.0-11.0	2
Dehydroepiandrosterone	9.0-11.5	2.5
Epitestosterone	10.0-12.5	2.5
Testosterone	10.0-14.0	4
Cortisol	18.0-24.0	6
Estrone	20.0-28.0	8

熟家兎(雄)に皮下注射して作成されたもので、もともとは testosterone 測定用の抗血清である。しかし、牧野の報告によるとその交叉反応は testosterone 100% に対して DHT は 117% であり、DHT に対して強い affinity を有していることが判明した。すなわち、この antiserum を用いて DHT の radioimmunoassay が可能であると判断された。さらに DHT を 100% とした場合の各種 steroid の cross reaction は表 1 の通りである。この結果によると、本抗体は testosterone よりむしろ、DHT 測定用の抗体とも云え、DHT 100% に対し testosterone 83.7% である。その他の steroid では、特に、epitestosterone, androstenediol に親和性を有している。

#### 2) testosterone と DHT の分離

本抗体は testosterone と DHT に強度の affinity を

有しているため、この抗体を用いて DHT の測定方法を確立するためには、この両者の steroid を完全に分離することが絶対条件である。しかし testosterone と DHT は極性が類似しており分離が困難であるとされていた。又、測定に際し、blank 値を高めるような有機溶媒は使用出来ず、さらに又、複雑な方法での分離は測定方法の進歩に逆行することになる。したがって、micro column を用いて sephadex LH-20 を、有機溶媒は hexane, benzene, MtOH を用いることに限定し、この 3 種の有機溶媒の種々な組合せを設定し DHT と testosterone の分離状態を検討した結果、図 2、表 2、表 3 のごとく、hexane : benzene : MtOH (90 : 5 : 5) にてこの両者が完全に分離されることが判明した。なお、testosterone のみを測定するためには、testosterone fraction 内にわずかな DHT が混合しても、testosterone 値に大きな影響がないため、hexane : benzene : MtOH (80 : 15 : 5) を使用出来る。

#### 3) 標準曲線 (図 3)

縦軸に結合率、横軸に標準 DHT の量を取り、普通目盛に作図した。20 検体の Opg における結合率は 73.2 $\pm$ 0.3, 50pg, 47.1 $\pm$ 0.8, 100pg, 32.5 $\pm$ 0.7, 150pg,

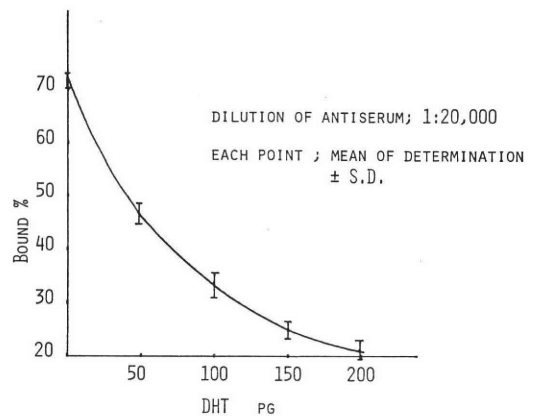


Fig. 3 Standard curve for DHT assay using antiserum against T-3 oxime-BSA

25.3 $\pm$ 0.5, 200pg, 21.2 $\pm$ 0.7% であつた。標準曲線上の最少検出量は 5 pg, 測定限界は 200pg である。0 から 200pg までの結合率の下降度は約 52%, 本法の測定限界は 3 ng/dl である。

#### 4) 測定法の accuracy, precision.

0.5ml 精製蒸留水を用いての water blank 値は 10 $\pm$ 4 pg である。又、0.5ml の精製蒸留水に標準 DHT 100pg 添加したものの実測値は平均 106pg, 200pg では 206pg であつた。さらに、女子血清 0.7 ml 中に標準



Table 4 Accuracy of the method

Samples	DHT added (pg)	DHT quantified (n=10)		
		Mean (pg)	Standard deviation	Coefficient of variation
Water	0	10	4	42.12
	100	106	13	12.56
	200	206	13	6.34
Female Plasma	0	45	2	6.33
	100	169	18	10.96
	200	240	28	11.74

Table 5 Precision of the method

No.	Intra assay (ng/dl)		Inter assay (ng/dl)	
1	24	27	26	25
2	15	18	10	6
3	24	29	9	8
4	32	25	11	7
5	25	26	6	6
6	35	32	5	4
7	22	28	17	17
8	170	180	24	21
9	146	119	35	34
10	32	31	22	19
11	51	50	33	33
12	31	30	15	17
13	32	29	45	50
Coefficient of variation	11.27		18.00	

DHT を加え10検体の測定値の変動係数はいずれも12%以下であった(表4).

precision は intra assay と inter assay により求めたが, intraassay の変動係数は 11.27, inter assay では 18.0であった(表5). すなわち, 本測定方法における accuracy, precision 共に良好な結果が得られ, plasma

DHT が高感度, 高精度に測定出来るかと判断された.

5) plasma DHT の正常値

正常成人男子 20 例, 女子 25 例の plasma DHT は, 男子  $47 \pm 15$  (S.D) ng/dl, 女子  $15 \pm 7$  (S.D) ng/dl である. 又, plasma testosterone に対する plasma DHT の比率は男子  $9 \pm 3$  (S.D) %, 女子  $54 \pm 25$  (S.D) % であつた. plasma testosterone 値は男女の間にその値が交叉することはなく, その性差は明確であるが, plasma DHT は女子の上限值と男子の下限値との間に一部交叉が認められ, plasma testosterone 値と比して明確な性差を示さないのが特徴である. 一方, 女子の場合, 黄体期と卵胞期とでは plasma DHT 値の差は認められない(表6).

6) 除率及び睾丸機能障害における plasma DHT 値

除率を受けた場合の plasma DHT 値は  $13 \pm 1$  (S.D) ng/dl で, 正常成人女子とほぼ同等の値である. Klinefelter's syndrome, hypogonadotropic eunuchoidism は正常成人女子値よりやや高値であり, それぞれ,  $20 \pm 5$  (SD) ng/dl,  $19 \pm 6$  (S.D) ng/dl であつた(表7).

7) 正常成人男女の plasma testosterone 値と plasma DHT 値との関連

同一人に対し plasma testosterone と plasma DHT とを同時に測定し, その相関関係を検討した. 男子では,  $Y = 24.2 + 0.036X$ ,  $r = 0.702$  と plasma testosterone

Table 6 Plasma concentration of DHT and T in normal male and female

Samples	Cases	Age	DHT ng/dl			T ng/dl			DHT/T %			
			Mean	S.D.	Range	Mean	S.D.	Range	Mean	S.D.	Range	
Normale male	20	26-46	47	15	27-96	555	158	324-812	9	3	5-15	
Female	Total cycle	25	22-42	15	7	6-29	29	10	14-50	54	25	25-100
	Luteal phase	12	20-27	13	5	7-25	27	11	12-49	56	20	30-87
	Follicular phase	9	21-25	14	6	5-20	30	15	15-52	49	18	21-90

Table 7 Plasma concentration of DHT and T under various clinical condition

Samples	Cases	Age	DHT ng/dl			T ng/dl			DHT/T %		
			Mean	S.D.	Range	Mean	S.D.	Range	Mean	S.D.	Range
Klinefelter's syndrome	4	25-30	20	5	16- 27	74	65	28- 166	43	19	16-57
Hypogonadotrophic hypogonadism	5	20-32	19	6	11- 29	110	24	83- 146	19	10	8-35
normal male Response to 4,000 IU hCG daily for 3 days(im)	7	26-46	130	22	91-159	1421	410	969-2350	10	3	5-14
Orchiectomy	3	68-73	13	1	11- 14	20	3	16- 23	67	16	65-88

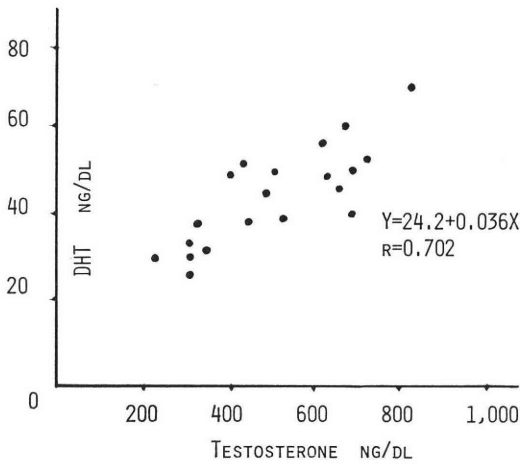


Fig. 4 Correlation between plasma T levels and DHT levels in normal men

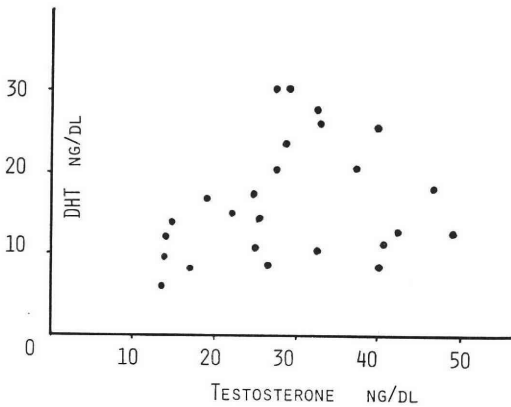


Fig. 5 Correlation between plasma T levels and plasma DHT levels in normal women

と DHT plasma DHT との間に相関関係が成立する ( $p < 0.05$ ). 一方女子ではこの両者の相関関係は成立しない ( $p < 0.05$ ). すなわち、男子では、plasma DHT

濃度は血中 testosterone 濃度に依存し、女子の plasma DHT は testosterone の血中濃度に左右されない (図 4, 5).

8) hCG 刺激による plasma DHT 値の変動

正常成人男子 7 例に、human chorionic gonadotropin (hCG) を 4,000 単位連続 3 日間筋注し、plasma testosterone 値と plasma DHT 値の投与前後における変動を検討した。その結果、plasma DHT の最高反応値は  $130 \pm 22$  (S.D) ng/dl に達し、反応倍率は  $2.3 \pm 0.6$  倍である。これに対して、plasma testosterone の反応倍率は  $2.6 \pm 0.6$  倍である。又、刺激前後における DHT/T 値はほとんど変動がない。従つて、hCG による plasma testosterone と plasma DHT とはほぼ同等の反応を示す (図 6)。

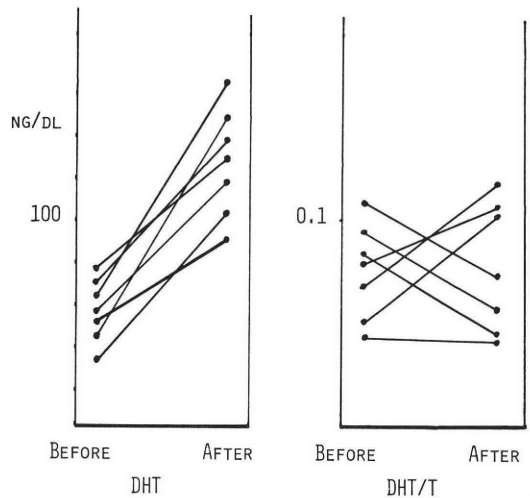


Fig. 6 DHT and DHT/T ratio before and after im. injection of 4,000IU hCG daily for 3 days

a) 正常女子の plasma DHT, testosterone, androstenedione の関連 (図 7) (表 8)

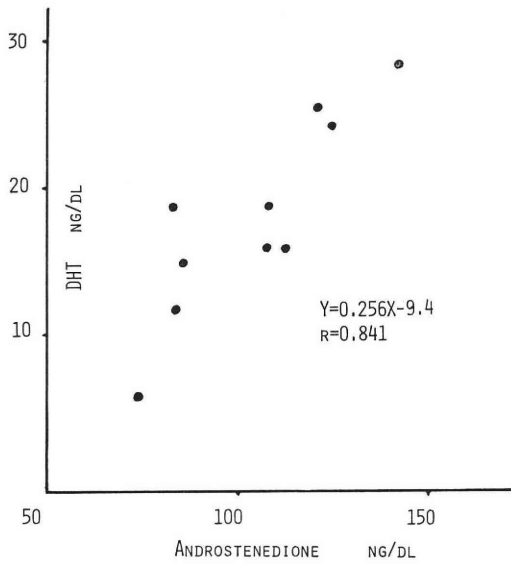


Fig. 7 Correlation between plasma androstenedione levels and plasma DHT levels in normal women

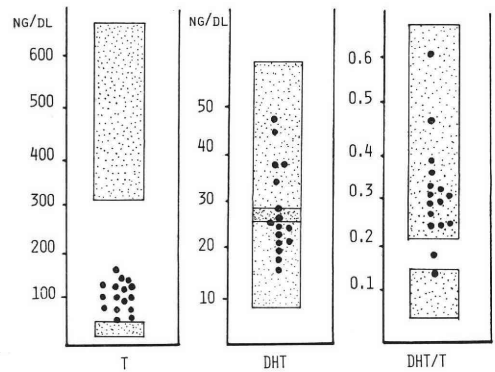
Table 8 DHT, T and androstenedione concentration in plasma from normal female

Case	DHT ng/dl	T ng/dl	Androstenedione ng/dl
1	28	47	144
2	19	38	109
3	6	25	76
4	19	56	83
5	12	26	86
6	15	51	89
7	24	48	125
8	16	45	113
9	25	51	121
10	16	49	108
Mean ± S.D.	17 ± 5	44 ± 10	105 ± 21

正常女子10例につき, plasma testosterone, DHT, androstenedione を測定し, この3種の steroid の血中における濃度の相関を求めたところ, 先に述べたごとく, 女子においては, DHT と testosterone との相関関係は成立しないが, plasma DHT と plasma androstenedione 値とは  $Y=0.256 \times -9.4, r=0.841$  と相関関係が成立する. すなわち, 男子においては, plasma DHT の前駆物質が testosterone であろうと考えられたごとく, 女子の場合は, plasma DHT の前駆物質として androstenedione が強く啓示される.

Table 9 Plasma concentrations of T, DHT and androstenedione in pregnancy

Case	Weeks of pregnancy	T ng/dl	DHT ng/dl	Androstenedione ng/dl
1	38	45	27	67
2	39	95	26	110
3	38	111	34	225
4	38	142	47	274
5	38	121	36	200
6	37	93	36	158
7	39	98	44	235
8	40	59	22	118
9	37	69	22	119
10	37	93	28	275
11	37	71	23	248
12	38	119	19	170
13	38	76	24	106
14	37	116	21	248
15	37	114	27	206
16	38	66	16	108
Mean ± S.D.	38 ± 1	93 ± 26	28 ± 9	179 ± 66



THE SHADOWS SHOW THE RANGE OF PLASMA T, DHT AND DHT/T RATIO IN NORMAL HUMAN

Fig. 8 Plasma concentrations of T and DHT in pregnancy during third trimester

10) 妊娠時の plasma DHT 値 (表9, 図8)

妊娠時では, plasma testosterone, DHT, および androstenedione 共に正常時より高値を示す. すなわち, DHT は  $15 \pm 7$  (S.D) ng/dl から  $93 \pm 26$  (S.D) ng/dl, testosterone は  $29 \pm 10$  (S.D) ng/dl から  $93 \pm 26$  (S.D) ng/dl, androstenedione は  $105 \pm 21$  (S.D) ng/dl から  $179 \pm 66$  (S.D) ng/dl と増加する. testosterone は男女の正常値範囲において, 妊娠末期に増加しても, 男子の正常値下限には及ばず, plasma testosterone の

性差は妊娠時を含めて明確に保たれているが、妊娠時の plasma DHT 値は完全にその性差を失い、DHT 値は男女の正常値域全体に分布する(表9, 図8)。すなわち、plasma testosterone 値は、睪丸の存在の有無による差は明確であるが、plasma DHT は妊娠により女子の場合でも男子の正常域にもその値が分布することは、plasma DHT の由来を考察する上で重要な知見である。

11) Estrogen 投与時の plasma DHT 値の変動  
前立腺癌患者で、estrogen 治療前に除糞した症例と、hexestrol 30mg/day 投与後2ヶ月で除糞した症例について、睪丸組織中の progesterone から testosterone の生合成能を比較検討した。投与前症例は4例、年齢は65, 69, 72, 74歳である。投与前の testosterone 生合

成率は16.8 $\pm$ 4.0%である。一方、hexestrol 30mg/day 2ヶ月後では、testosterone の生合成はほとんど認められなくなり、その progesterone から testosterone にいたる中間代謝物である17 $\alpha$  hydroxy progesterone, androstenedione も得られなくなり、hexestrol により17 $\alpha$  hydroxylase が強く抑制されたことを示し、testosterone の生合成率は1.1 $\pm$ 0.3%となる(図9)。同時期における plasma testosterone 値は28 $\pm$ 9 (SD) ng/dl と著しく低下する。すなわち、hexestrol 30mg 投与により比較的短期間に plasma testosterone 値は下降し、事実、睪丸における testosterone の生合成も強く抑制されてしまうが、plasma DHT 値は、この時

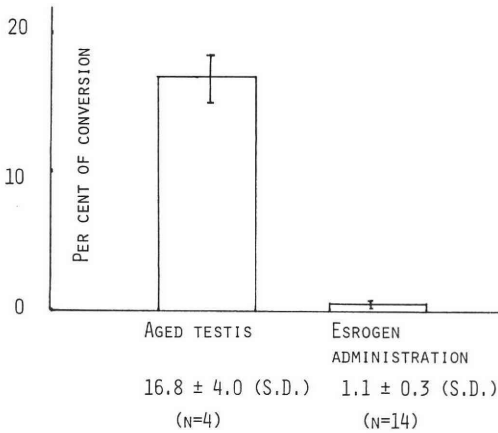


Fig. 9 Testosterone formation by the testicular tissue

Table 10 DHT and T concentrations in plasma from patients with prostatic carcinoma after administration of 30 mg hexestrol daily for 2-10 weeks

Case	Duration of treatment (weeks)	DHT (ng/dl)	T (ng/dl)	DHT/T (%)
1	2	19	44	43
2	3	17	24	71
3	3	38	22	173
4	4	29	20	145
5	6	17	30	57
6	6	35	37	95
7	7	31	31	100
8	9	10	19	53
9	10	24	25	96
Mean $\pm$ S.D.		24 $\pm$ 9	28 $\pm$ 9	93 $\pm$ 41

Table 11 DHT and T concentrations in plasma from patients with prostatic carcinoma after Estrogens treatment for long time

Case	Estrogen	daily dose (mg)	Duration of treatment (month)	DHT (ng/dl)	T (ng/dl)	DHT/T (%)
1	Hex	10	37	0	12	0
2	Hex	10	22	7	24	29
3	Hex	10	39	8	16	50
4	Hex	20	22	10	18	55
5	Hex	20	86	0	8	0
6	Hex.	30	17	0	13	0
7	Hex.	30	52	1	23	4
8	DES.	3	15	0	31	0
9	DES.	3	17	0	18	0
10	DES.	1	7	10	28	36
Mean $\pm$ S.D.				4 $\pm$ 4	19 $\pm$ 7	17 $\pm$ 22

Hex: Hexestrol  
DES: Diethylstil bestrol

期においても $24 \pm 9$  (S.D) ng/dl であり、その値の一部は正常男子値をとるものが存在する(表10)。先に、女子の場合、妊娠により plasma DHT 値が男子値に及ぶことと合せて考察すると、plasma DHT 値は睾丸の存在の有無に大きな影響をうけないものと考えられ、睾丸を主体とする gonadal secretion により血中値が保たれているという考え方は否定出来る。

#### 12) estrogen 長期投与による plasma DHT 値の変動 (表11)

hexestrol 10mg から 30mg/day, diethylstilbestrol 1 mg から 3 mg/day を前立腺癌治療の目的で 7 から 86 ヶ月長期投与した症例10例について、plasma DHT 値を測定した。その結果、plasma DHT 値は著しく低下し、 $4 \pm 4$  (S.D) ng/dl となり、特に本測定法では検出出来ない値である 3 ng/dl 以下を示す例が10例中 5 例に認められた(表11)。この値は、hexestrol 短期間投与例とは異なるものであり、estrogen により生体内の 5 $\alpha$ -reductase の activity が抑制された段階での plasma DHT 値を示すものと考えられる。

### IV 考 察

#### 1) plasma DHT の radioimmunoassay

本測定法は、testosterone-3 oxime-BSA で作成された testosterone の antiserum が DHT に強い affinity を有していることに着目し、その antiserum を用いて、plasma DHT が radioimmunoassay により測定し得ると判断され確立されたものである。

plasma DHT の測定方法は、1969年 Siiteri<sup>7)</sup> が  $Al_2O_3 \cdot 3H_2O$  を用いて測定し、男子の plasma DHT 値は女性の plasma testosterone 値とほぼ同等であると報告しているが、男女の正常値を初めて明らかにしたのは Ito, Horton<sup>4)</sup> である。彼等は、competitive protein binding assay を用いて測定したが、Wilson<sup>1)</sup> 一派が、動物に testosterone-<sup>3</sup>H を投与した結果、末梢血中に DHT-<sup>3</sup>H を検出し得たことを根拠として、ヒト末梢血中にも DHT が存在すると判断し測定したものである。その後、Tremblay<sup>8)</sup> 及び Gupta<sup>9)</sup> が同じく competitive protein binding assay により plasma DHT を測定し、その血中に存在することを確認している。すなわち、Ito, Horton が血中 DHT の存在を明らかにして以来、DHT の androgen としての意義が注目されたが、いまだ in vivo における DHT の生理学的考察は十分になされていない。その一つの理由として、明確に plasma DHT の変動を追求し得る測定方法の開発が遅れているためであると考えられる。

1972年、Coyotupa<sup>10)</sup> は、testosterone-3 oxime-BSA

より作成された testosterone の antiserum が DHT に対して 67% の cross reaction を有していることに着目して、plasma DHT の radioimmunoassay を報告しているが、正常男子値  $130 \pm 80$  ng/dl, 女子値  $34 \pm 7$  ng/dl と現在明らかにされている値より高値に測定されている。この原因は、antiserum の DHT に対する affinity が低いためであろうと推定される。一方、著者の用いている antiserum の DHT に対する cross reaction は testosterone 100% に対して、DHT 117%, DHT 100% に対し testosterone は 83.7% であり、DHT を測定目的とするためには良好な antiserum であり、本測定方法の accuracy, precision から考察しても、高感度で精度の高い測定方法であると云える。

その他、Siiteri, Wilson<sup>11)</sup> は double isotopic dilution method で、Haltmeyer, Eik-Nes<sup>12)</sup> は、gas chromatographic technique で DHT を測定しているが、いずれも操作が複雑で一般的でない。

DHT の radioimmunoassay 確立の重要な point は先に述べたごとく、antiserum を作成しないしは入手することであるが、もう一つ重要なことは DHT と testosterone を完全に分離することにある。DHT と testosterone は極性の類似した steroid であり、この両者を簡便な方法で分離することは、従来困難であると考えられていた。又、血中の DHT の testosterone に対する比率は、男子  $9 \pm 3$  (S.D) %, 女子  $54 \pm 25$  (SD) % であり、正常男子の plasma testosterone を測定する際には、分離が不完全であつても DHT による干渉が少ないため、plasma testosterone 値に大きな影響は及ぼさないが、女子ないしは、睾丸機能障害を有する男子の場合はこの両者が分離されていないと plasma testosterone 値は不確実となり、臨床判断をあやまる危険がある。一方、plasma DHT を正確に把握するためには、testosterone と DHT の血中濃度比率から考察して、いかなる病態においても、testosterone の DHT fraction 中に混入することは許されない。

Coyotupa<sup>10)</sup> は、isooctane, 10% ethylacetate in isooctane, 20% ethylacetate in isooctane を用いて、celite column chromatography で分離し、Barberia<sup>13)</sup> は isooctane の benzene gradient による celite column chromatography を用い、Pirke<sup>14)</sup> は、acetate-methanol 2 : 1 の system で thin layer chromatography により DHT と testosterone を分離している。本測定方法では、sephadex LH-20, column chromatography, solvent system, hexane : benzene : MtOH (90 : 5 : 5) にて分離を試みたが、DHT と testosterone は完全に分離され、DHT は、solvent

6.5ml から9.5ml の間の3ml 中に溶出される. column は2ml のツベルクリン用注射筒を用いており, 操作が簡便である. 又展開液に使用している有機溶媒はいずれも blank 値が低い<sup>15)</sup>.

本法の測定能力は, 最少測定値 3 ng/dl, 標準曲線上の測定範囲は 5 pg から 200pg の間であり, 種々の病態における plasma DHT の変動を安定して検索することが可能であり. radioimmunoassay による plasma DHT の測定方法としては本邦において初めての報告である<sup>15)</sup>.

## 2) 正常男女における plasma DHT の由来

Ito, Horton<sup>16)</sup> は in vitro の実験から DHT の metabolic clearance rate は, 男子 652 $\pm$ 35 liter/day, 女子 314 $\pm$ 63 liter/day であり, production rate は, 男子 302 $\pm$ 15 $\mu$ g/day, 女子 50 $\pm$ 26 $\mu$ g/day であるとし, 男子においては, DHT の約70%が testosterone を前駆物質として生成され, 女子では20%以下が testosterone 由来であると述べている. 一方, 女子の血中 DHT はその 2/3 以上が androstenedione を前駆物質としていと報告している. いずれもその由来は, 性腺を主体とした臓器性分泌によるものではなく, 男女共にそれぞれの前駆物質が peripheral conversion した結果血中に DHT が遊離するものであるとしている. 又, Saez<sup>17)</sup> も Ito, Horton<sup>16)</sup> とほぼ同様な結論を得ているが, plasma DHT の50%は testosterone を前駆物質としているが女子の場合は10%以下であると報告している. さらに, Mahaudeau<sup>18)</sup>, Migeon<sup>19)</sup> は, DHT は男子の場合は testosterone を, 女子では androstenedione を前駆物質として peripheral conversion により血中の DHT の大部分が生成されることを認めている. これらは, in vitro の条件下での結論であり, in vivo における plasma DHT の由来の追求はいまだ認められない.

著者の結果では, 男子では plasma DHT と plasma testosterone とは相関関係を有して増減し, さらに, estrogen 投与により経時的に plasma testosterone 値は低下していくが, この場合においても plasma testosterone 値150から200ng/dl を下限値として, testosterone と DHT は相関関係を有する. 一方, 女子では plasma testosterone と DHT とは相関関係は成立せず, さらに検討の結果 plasma androstenedione 値との相関関係が成立することが判明した. これらの結果は先に述べた in vitro の実験結果と極めて一致するものであり, 男子では testosterone が, 女子では androstenedione が plasma DHT 生成の前駆物質の主体となりうるということが強く啓示されたものと解釈される.

plasma DHT が gonadal secretion によるものか又は, 性腺以外の peripheral conversion に由来するも

のかについて, さらに著者の結果から考察すると, まず, 正常男女の plasma DHT の性差は plasma testosterone 程は明確なものではなく, 男子の下限値と女子の上限値とでは, 重複が認められる. 一方, 妊娠末期には, plasma testosterone, DHT, androstenedione 値が共に上昇するが, この場合においても, plasma testosterone 値は男子値と女子値とは明確な差が維持されている. しかし, plasma DHT 値は男女の正常値範囲全体に分布し, その性差は失われる. さらに, 前立腺癌患者の睪丸組織における in vitro の testosterone の生合成及び plasma testosterone 値から考察し, estrogen 投与により睪丸の testosterone 生成がほぼ完全に抑制された時点における plasma DHT 値は, 男子値の正常範囲にとどまるものが存在する. これらの結果は, 睪丸の存在が plasma DHT 濃度の増減に大きな影響を及ぼしていないという事実を示すものである.

しかし, 除率例では plasma DHT 値は確かに下降しほぼ女性値となり, hCG 負荷では, その反応倍率は plasma testosterone と同等であり明らかな値の上昇が認められる. Folman<sup>20)</sup> らは犬の実験で睪丸より DHT が分泌されているとし, Rivarola, Podesta<sup>21)</sup> は rat の睪丸の精細管及び間質細胞で testosterone-C 14 が DHT-C 14 に代謝されることを認めている. さらに, Folman<sup>22)</sup> は rat の睪丸で, 未熟 rat では, 間質細胞で testosterone $\rightarrow$ DHT $\rightarrow$ androstanediol の代謝が行われており, 成熟 rat では, testosterone から DHT の生成の場は精細管に変わり, DHT の生成は間質細胞中の 40 から 120 倍となると報告している. その他, Kasai<sup>23)</sup> ら, Yamada<sup>24)</sup> らも in vitro の動物実験から睪丸が DHT を生成する能力を有しているとしている. しかし, Ganjam<sup>25)</sup> は rat の rate testis fluid 中に DHT は認めず, 副睪丸中に高濃度の testosterone が存在し活発に DHT を生成し, これにより精子の成熟が惹起されると述べている. いずれにせよ, 近年の考え方としては, 精細管での精子形成<sup>26)</sup> 及び副睪丸での精子成熟に DHT が要求されるため, 精細管, 副睪丸においては DHT の生成が行われていると考えられている. 事実, 睪丸静脈血中に 640 $\pm$ 330ng/dl の DHT が検出されている<sup>27)</sup>. したがって, 著者及び Coyotupa<sup>28)</sup> も認めているごとく, 除率により plasma DHT が下降し, hCG により増加<sup>14)</sup> することは, 末梢血中の DHT 濃度が睪丸の DHT 生成分泌に影響されているであろうことは否定出来ない. しかし, 副睪丸で生成される DHT は厳密な意味では睪丸由来とは云えず, 又, 精細管及び副睪丸は男性ホルモンの標的臓器の一つと解釈すれば, steroid hormone の生成の本来の場である睪丸間質細胞においては, 睪丸の

DHT の生成分泌は末梢血中濃度に大きな影響を与える因子とはなり得ないと考察される。ことに、除辜による plasma DHT 値の低下は、前駆物質の testosterone の極度の減少によるものであり、又 hCG の慢性刺激による plasma DHT 値の上昇は、辜丸間質細胞での testosterone 分泌生成が高まったことにより連動的に辜丸以外の 5 $\alpha$ -reductase の存在する臓器での DHT の生成が亢進した結果であろうとも考えられる。したがって、先の著者の得た結果から考察すると血中 DHT の存在の主体は、やはり periperal conversion によるものと判断される。

### 3) 男性ホルモン標的臓器と plasma DHT

先の項で考察したごとく、男子では testosterone を、女子では androstenedione を前駆物質として主に辜丸以外の peripheral conversion が主体となり血中に DHT が遊離すると考えられるが、それでは、peripheral conversion の場が肝であるのか、又は男性ホルモン標的臓器であるのかが問題であり、この DHT の由来とする臓器により plasma DHT の生理学的意義の解釈は異つてくる。

Wilson<sup>1)</sup>一派により、男性ホルモン標的臓器における testosterone の active form は DHT であることが明らかにされたが、この testosterone の還元酵素である 5 $\alpha$ -reductase は男性ホルモン標的臓器のみならず、肝にも存在する<sup>29)30)31)</sup>。したがって、androgen の 5 $\alpha$ -reduced metabolites は前立腺及び肝においても生成される<sup>32)33)34)</sup>。しかし、標的臓器と肝とはそこに存在する 5 $\alpha$ -reductase の種類及び前駆物質とする steroid の種類が異るとされている。すなわち、標的臓器の一つである前立腺に存在する 5 $\alpha$ -reductase は一種類のみであり<sup>35)</sup>、testosterone と同等ないしはそれ以上の active な前駆物質となりうる steroid は、progesterone, 20 $\alpha$ -hydroxy-pregn-4-en-3-one, epitestosterone, 17 $\alpha$ -hydroxy progesterone, deoxycorticosterone, cortoxolone, androstenedione, があげられる<sup>36)</sup>。一方、肝には少なくとも 5 種類の 5 $\alpha$ -reductase が存在し、男性ホルモン標的臓器では 5 $\alpha$ -reduced metabolites の前駆物質とはなりえない cortisol, cortisone, corticosterone をも還元すると云われている<sup>29)30)</sup>。

Gloyna, Wilson<sup>37)</sup>は種々の臓器における DHT の生成を in vitro で検討した結果、DHT の生成される場の主なものは、前立腺、副辜丸、性のう腺、陰茎、陰のう等の男性ホルモン標的臓器が大部分であり、肝における生成は極くわずかでしかないと報告されている。肝における DHT の代謝は androgen の代謝の 17 $\beta$ -hydroxy pathway における中間代謝物であり、DHT を

経て androstenediol glucuronide, 5 $\beta$ -androstenediol glucuronide の排泄型に代謝される。したがって、Gloyna<sup>37)</sup>らの実験と合せて考察すると、肝での代謝経路における中間代謝物である DHT が血中に遊離することがあつても、極く微量でしかないことが理解されるであろう。すなわち、末梢血中に存在する DHT は、主として男性ホルモン標的臓器により生成分泌されるものと推定される。

estrogen は前立腺の 5 $\alpha$ -reductase の活性を抑制する<sup>38)39)40)</sup>。著者は estrogen 7ヶ月から86ヶ月に及ぶ長期間投与における plasma DHT を測定したが、2週から10週の短期間投与例とは明らかに異つた値をとり、短期間投与例では辜丸組織中の testosterone 生合成及び血中 DHT の明らかな低下が認められるにもかかわらず plasma DHT 値は 24 $\pm$ 9 (SD) ng/dl と十分な下降が認められない。しかし、先の長期投与例によると plasma DHT 値は極度に下降し 4 $\pm$ 4 (S.D) ng/dl となり、この値は正常女性値よりさらに低値であり、このうち10例中5例は本測定法では検出出来ない値、すなわち 3 ng/dl 以下となる。この estrogen 短期間投与と長期投与の plasma DHT の変動の差は、一つには短期投与においては、男子の DHT の主な前駆物質である testosterone の生成分泌が estrogen の作用により抑制され前駆物質の減少をまねき、その結果 plasma DHT の低下が起る時期であり、この時期には、生体中の 5 $\alpha$ -reductase が estrogen により、いまだ十分に抑制され得ないため plasma DHT が残存するものと推定される。さらに長期投与では estrogen により 5 $\alpha$ -reductase の activity がほぼ完全に抑制され、男性ホルモン標的臓器を主体とする DHT の生成分泌がさらに阻害された結果 plasma DHT が著しく低下したものと考えられる。したがって、plasma DHT は前立腺癌の治療において、生体内の 5 $\alpha$ -reductase の抑制の程度を判定する一つの指標となりうるものと考えられる。

### 4) plasma DHT 及び testosterone 値からみた性差 (図10)

正常男子、女子、妊娠末期、Klinefelter's syndrome, hypogonadotrophic eunuchoidism 及び estrogen 剤である hexestrol, diethylstilbestrol 投与による plasma DHT と plasma testosterone 値の変動をみると第10図のごとくに集約される。この結果から判断されることは、1) plasma testosterone 値が 150ng/dl から 200ng/dl 以上では、plasma DHT 値と plasma testosterone 値とは相関関係を有して変動する。この範囲には、正常男子と estrogen 投与により plasma testosterone 値が 150ng/dl から 200ng/dl 程度に抑制され

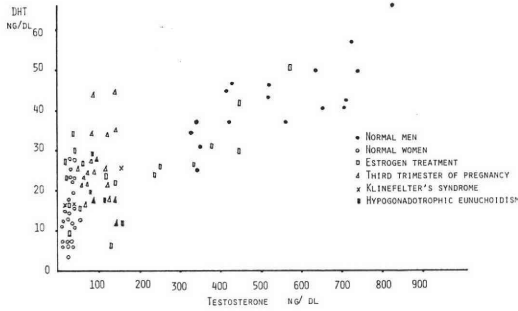


Fig. 10 Correlation between plasma testosterone levels and plasma dihydrotestosterone levels in various clinical conditions

たものが含まれる。2) plasma testosterone 値が 150 ng/dl から 200 ng/dl 以下では, plasma testosterone 値と DHT 値との相関が失われる。この範囲には, 正常女子, 妊娠末期, klinefelter's syndrome, hypogonadotropic eunuchoidism が含まれる。

この相関関係を有する群と失われる群とを分別する明確な plasma testosterone 値を設定することは困難であるが, おそらく, plasma testosterone 値 150 ng/dl から 200 ng/dl 範囲に存在するものと考えられる。同時に, この範囲は plasma DHT の前駆物質の主体が testosterone から androstenedione へと変わる point であるとも解釈される。一方, 生体内で重要な androgen である testosterone と DHT 値から考察される性差もこの範囲を限界とするものと云え, たとえ男子であつたとしても, plasma testosterone 値が 150 ng/dl 以下のものは androgen 環境からみて女性型であると判断される。

#### 5) Plasma DHT の androgen としての重要性

DHT の androgenic potency は testosterone 以上に強力なものであり<sup>2)3)</sup>, 犬の前立腺<sup>35)</sup>, 鶏冠<sup>41)</sup>, rat の sebaceous gland<sup>42)</sup>, rat の levator ani<sup>42)</sup> の発育を促進する作用及び, rat の gonadotropin 分泌に対する feed back 作用を有している<sup>44)</sup>。すなわち, DHT は二次性徴の発現とその標的臓器を維持する作用があるが, 筋においては DHT は生成されず, その発育は testosterone の直接作用と考えられている。又, 男女共に, sexual behavior に対する作用は androgen と estrogen との協調作用による<sup>44)45)46)</sup>と云われ, DHT 単独ではこの作用は発現しないと考えられている。Wilson<sup>1)</sup>は, 末梢血中の存在意義の一つとして, 5 $\alpha$ -reductase が存在せず, androgen から DHT を生成出来ない臓器に直接おくり込まれるために必要であると述

べている。

このように, DHT は男性ホルモン標的臓器における androgen 作用の active form としてのみならず, DHT そのものにも androgenic potency があることは注目に値する。すなわち, 近年新たに生体内に存在することが明らかにされた重要な androgen の一つであると云え, 種々の病態における血中 DHT 濃度を精確に把握することは, 泌尿器科領域のみならず, andrology の立場から価値あることと考える。

## V 結 論

1) plasma DHT の radioimmunoassay を確立した。antiserum は DHT に強い affinity を有する testosterone-3oxime-BSA により作成された testosterone の antiserum を応用し, sephadex LH-20, micro column chromatography, solvent system, hexane: benzene: MtOH (90: 5: 5) を用いて, DHT と testosterone を完全に分離することに成功した。

2) 正常成人男子の plasma DHT 値は, 男子  $47 \pm 15$  (SD) ng/dl, 女子  $15 \pm 7$  (SD) ng/dl であつた。又, 女子において, 卵胞期と黄体期との間に plasma DHT 値の有意の差は認められない。

3) 睾丸機能障害症例として, klinefelter's syndrome, hypogonadotropic eunuchoidism における plasma DHT 値を明らかにした。

4) 妊娠末期, estrogen による testosterone 分泌抑制例, 正常男女の性差, 除睾例, hCG 刺激による plasma DHT の動態より, in vivo の立場から, 末梢血中に存在する DHT は, 男子では testosterone が, 女子では androstenedione が DHT の前駆物質の主体であり, 男性ホルモン標的臓器を含む peripheral conversion が DHT の生成分泌の場であろうと推定した。

5) plasma DHT は生体内における 5 $\alpha$ -reductase の活性の抑制の程度を示す指標になりうることを, 前立腺癌患者の estrogen 投与症例より考察した。

6) 種々の病態における plasma testosterone 及び plasma DHT 値より, DHT の前駆物質が testosterone を主体とする群と, androstenedione を主体とする群とを分別し, この両群は plasma testosterone 値が 150 から 200 ng/dl の範囲を限界とすることを述べ, さらにこの限界は, 生体内の重要な androgen である DHT と testosterone との内分泌環境から, 女性型, 男性型の分別の境界ともなりうることを考察した。

稿を終るに臨み, 御指導ご校閲を賜つた高井修道教授および西村隆一助教授, また, ご協力いただいた, 当教室研究生, 今野稔先生, 帝国臓器薬理研究部, 神戸



川明, 牧野拓雄両博士に深謝いたします。

### 文 献

- 1) Wilson, J.D.: Recent studies on the mechanism of action of testosterone, *New Engl. J. Med.*, 21 : 1284-1291, 1972.
- 2) Jeffcoate, W. J. and R. V. Short: Dihydrotestosterone in testicular tissue and its androgenic potency in vivo, *J. Endocr.*, 48 : 199-204, 1970.
- 3) Liao, S. and S. Fang: Receptor-proteins for androgens and the mode of action of androgens on gene transcription in ventral prostate, *Vitamins Hormones*, 27 : 19-90, 1970.
- 4) Ito, T. and R. Horton: Dihydrotestosterone in human peripheral plasma, *J. Clin. Endocr.*, 31 : 362-368, 1970.
- 5) 穂坂正彦, 今野稔, 間宮紀治, 西村隆一, 牧野拓雄: 血中 Dihydrotestosterone の Radioimmunoassay (第 1 報), *日内分泌誌*, 49 : 1391-1393, 1973.
- 6) 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの Radioimmunoassay, 49 : 629-645, 1973.
- 7) Siiteri, P. K.: *InProc. III Int. Cong. Endoc., Excerpta Med., Int. Cong. Series*, 184 : 476, 1969.
- 8) Tremblay, R. R., I. Z. Beitins, A. Kowarski and C. J. Migeon: Measurement of plasma dihydrotestosterone by competitive protein binding analysis, *Steroids*, 16 : 29-40, 1970.
- 9) Gupta, D. E., McCafferty and K. Rager: Plasma 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (17 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstane-3-one) in adolescent males at different stages of sexual maturation, *Steroids*, 19 : 411-431, 1972.
- 10) Coyotupa, J., Parlow, A. F. and G. E. Abraham: Simultaneous radioimmunoassay of plasma testosterone and dihydrotestosterone, *Analytical Letters*, 5 : 329-340, 1972.
- 11) Siiteri, P. K. and J. D. Wilson: Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man, *J. Clin. Invest.*, 49 : 1737-1745, 1971.
- 12) Haltmeyer, G. C. and K. B. Eik-Nes: Quantification of free dihydrotestosterone in blood plasma and tissue, *Analytical Biochemistry*, 46 : 45-61, 1972.
- 13) Barberia, J. M. and I. H. Thorneycroft: Simultaneous radioimmunoassay of testosterone and dihydrotestosterone, *Steroids*, 23 : 757-766, 1974.
- 14) Pirke, K. M. and P. Doerr: Plasma dihydrotestosterone in normal adult males and its relation to testosterone, *Acta Endocrinol.*, 79 : 357-365, 1975.
- 15) 今野稔, 穂坂正彦, 間宮紀治, 西村隆一: Radioimmunoassay による Plasma testosterone の測定と問題点, *日泌会誌*, 65 : 637-647, 1974.
- 16) Ito, T. and R. Horton: The source of plasma dihydrotestosterone in man, *J. Clin. Invest.*, 50 : 1621-1627, 1971.
- 17) Saez, J. M. Morera, and J. Bertrand: Metabolic clearance rate and blood production rate of testosterone and dihydrotestosterone in man, *J. Clin. Invest.* 51 : 1226-1234, 1974.
- 18) Mahoudeau, J. A., C. W. Bardin, and M. B. Lipsett: The Metabolic clearance rate and origin of plasma dihydrotestosterone in man and its conversion to the 5 $\alpha$ -androstane-diols, *J. Clin. Invest.* 50 : 1338-1334, 1971.
- 19) Migeon, C. J., Adrenal androgens in man, *Am. J. Med.* 53 : 606-626, 1972.
- 20) Folman, Y. G., C. Haltmeyer, and K. B. Eik-Nes: Production and secretion of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone by the dog testis. *Am. J. Physiol.* 222 : 653-656, 1972.
- 21) Rivarola, M. A., and E. J. Podesta: Metabolism of testosterone-C<sup>14</sup> by seminiferous tubules of mature rates: formation of 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol-C<sup>14</sup>. *Endocrinology* 90 : 618-623, 1972.
- 22) Folman, Y., N. Ahmad, J. G. Sowell, and K. B. Eik-Nes: Formation in vitro of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone and other 5 $\alpha$ -reduced metabolites of <sup>3</sup>H-testosterone by the seminiferous tubules and interstitial tissue from immature and mature rat testes, *Endocrinology*, 92 : 41-47, 1973.
- 23) Kasai, H. S., Mizutani, and K. Matsumoto: Detection of [<sup>3</sup>H]5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol and [<sup>3</sup>H] 17-hydroxy-5 $\alpha$ -androstane-3-one in mouse testes following administration of [<sup>3</sup>H] testosterone. *Acta Endocrinol.* 74 : 177-185, 1973.
- 24) Yamada, M., S. Yasue, and K. Matsumoto: Formation of 5 $\alpha$ -reduced products from testosterone in vitro by germ cells from immature rats, *Acta Endocrinol.*, 71 : 393-408, 1972.
- 25) Ganjam, V. K., and R. P. Amann: Testosterone and dihydrotestosterone concentrations in the fluid milieu of spermatozoa in the reproductive tract of the bull, *Acta Endocrinol.*, 74 : 186-200, 1973.
- 26) Hansson, V., E. Reusch, O. Trygstad, O. Torgersen, F. S. French, and E. M. Ritzen. FSH stimulation of testicular androgen binding protein (ABP), *Nature New Biol.* 246 : 56-59, 1973.
- 27) Pazzagli, M., D. Borrelli, G. Forti, and M. Serio: Dihydrotestosterone in human sper-

- matic venous plasma, *Acta Endocrinol.* 76 : 388-391, 1974.
- 28) Coyotupa, J., A. F. Parlow, and N. Kovacic: Serum testosterone and dihydrotestosterone levels following orchiectomy in the adult rat, *Endocrinology*, 92 : 1579-1581, 1973.
- 29) McGuire, J. S., Jr. and G. M. Tomkins: The effects of thyroxin administration on the enzymic reduction of  $\Delta^4$ -3-ketosteroids. *J. Biol. Chem.* 234 : 791-794, 1959.
- 30) McGuire, J. S., Jr., V. W. Hollis, Jr., and G. M. Tomkins: Some characteristics of the microsomal steroid reductases (5 $\alpha$ ) of rat liver, *J. Biol. Chem.* 253 : 3112-3117, 1960.
- 31) Tomkins, G. M.: The enzymatic reduction of  $\Delta^3$ -3-ketosteroids. *J. Biol. Chem.* 225 : 13-24, 1957.
- 32) Fornsworth, W. E., and J. R. Brown: Metabolism of testosterone by the human prostate. *J. Mm. Med. Assoc.* 183 : 436-439, 1963.
- 33) Fornsworth, W. E. and J. R. Brown: Testosterone Metabolism in the prostate, *Natl. Cancer Inst. Monograph*, 12 : 323-329, 1963.
- 34) Shimazaki, J., H. Kurihara, Y. Ito, and K. Shida: Testosterone metabolism in prostate: Formation of androstane-17 $\beta$ -ol-3-one and androst-4ene-3,17-dione, and inhibitory effect of natural and synthetic estrogens, *Gumma J. Med. Sci.* 14 : 313-325, 1965.
- 35) Gloyna, R. E., P. K. Siiteri, and J. D. Wilson: Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. II the formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic canine prostate and the effect of dihydrotestosterone on prostate growth in the dog, *J. Clin. Invest.* 49 : 1746-1753, 1970.
- 36) Frederiksen, D. W. and J. D. Wilson: Partial characterization of the nuclear reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate:  $\Delta^4$ -3-ketosteroid 5 $\alpha$ -oxidoreductase of rat prostate, *J. Biol. Chem.* 246 : 2584-2593, 1971.
- 37) Gloyna, R. E. and J. R. Wilson: A comparative study of the conversion of testosterone to 17 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstane-3-one (dihydrotestosterone) by prostate and epididymis, *J. Clin. Endocr.* 29 : 970-977, 1969.
- 38) Leav, I., R. F. Morfin, P. Ofner, L. F. Cavazos, and E. B. Leeds: Estrogen and castration-induced effects on canine prostatic fine structure and C19-steroid metabolism, *Endocrinology*, 89 : 465-483, 1971.
- 39) Lee, D. K., H. J. C. Young, Y. Tamura, D. C. Patterson, C. E. Bird, and A. F. Clark: In vitro effects of estrogen on the  $\Delta^4$ -reduction of testosterone by rat prostate and liver preparations, *Can. J. Biochem.* 51 : 735-740, 1973.
- 40) Groom, M., M. E. Harper, A. R. Fahmy, C. G. Prierrepoint, and K. Griffiths: The effect of estrogen on the prostatic metabolism of testosterone in tissue culture, *Biochem. J.* 122 : 125-126, 1971.
- 41) Zeller, F. J.: The effects of testosterone and dihydrotestosterone on the comb, testis, and pituitary gland of the male fowl, *J. Reprod. Fertil.* 25 : 125-127, 1971.
- 42) Ebling, F. J., Ebling, E., McCaffery, V., and J. Skinner: The response of the sebaceous glands of the hypophysectomized-castrated male rat to 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone and androsterone, *J. Endocrinol.* 51 : 181-190, 1971.
- 43) Beyer, C., G. Morall, and M. L. Cruz: Effect of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone on gonadotropin secretion and estrous behavior in the female Wistar rat, *Endocrinology*, 89 : 1158-1161, 1971.
- 44) Baum, M. J., and J. T. M. Vreeburg: Copulation in castrated male rats following combined treatment with estradiol and dihydrotestosterone, *Science*, 182 : 283-284, 1973.
- 45) Larsson, K., P. Soderstein, and C. Beyer: Introduction of male sexual behavior by estradiol benzoate in combination with dihydrotestosterone, *J. Endocrinol.* 57 : 563-564, 1973.
- 46) Beyer, C., P. MacDonald, and N. Vidal: Failure of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone to elicit estrous behavior in the ovariectomized rabbit, *Endocrinology*, 86 : 939-941, 1970.

## Studies on Plasma 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone

Masahiko Hosaka

Department of Urology, School of Medicine,  
Yokohama City University  
(Director: Prof. Shulo Takai)

A radioimmunoassay for dihydrotestosterone (DHT) in plasma was developed using an antiserum raised against testosterone-3-oxime-bovine-serum-albumin. The antiserum has greater cross reactivity with DHT than with testosterone (testosterone: 83.7%, DHT: 100%). Complete separation of DHT from testosterone for radioimmunoassay of plasma DHT is described.

Plasma volume of 0.5 ml from men and 0.7 ml from women are used for analysis. The method involves extraction with ether and chromatog-

raphy on Sephadex LH-20 with solvent system hexane: benzene: MtOH (90:5:5). Following elution, the dried purified extract is incubated with antiserum at room temperature for 30 minutes.  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  is used to separate free from bound DHT. The accuracy and precision of the method are satisfactory. The mean blank is  $10 \pm 4$  pg per sample. The mean recovery of DHT- $\text{H}^3$  added to 20 plasma samples is  $67.5 \pm 4.0\%$ . The intra assay variability is 11.7% (CV). The maximum sensitivity of the method is 3 ng/dl for DHT. The concentration of DHT in plasma from men is  $47 \pm 15$  ng/dl ( $n=20$ ) and in samples from women is  $15 \pm 7$  ng/dl ( $n=25$ ). No significant difference is observed between follicle and

luteal phase values.

The values for Klinefelter's syndrome, hypogonadotropic eunuchoidism, orchiectomy and pregnant women (third trimester), for DHT are  $20 \pm 5$  ng/dl,  $19 \pm 6$  ng/dl,  $13 \pm 1$  ng/dl,  $28 \pm 9$  ng/dl respectively. After administration of estrogen for long time (7-86 months), Plasma DHT levels fell to  $4 \pm 4$  ng/dl. After 3 daily intramuscular injections of 4,000 IU human chorionic gonadotropin (hCG), DHT increased  $2.3 \pm 0.6$  times. DHT and testosterone in normal male showed a significant correlation:  $r_s = 0.702$ ,  $p < 0.05$ . DHT and androstenedione in normal female showed a correlation:  $r_s = 0.841$ ,  $p < 0.05$ .

## 新しい妊娠診断薬：プレグノセック

### A New Pregnancy Diagnostic Kit-Pregnosec

慶応義塾大学医学部産婦人科

中村幸雄 黒川博厚 印出秀二  
Yukio NAKAMURA Hiroatsu KUROKAWA Shuji INDE  
郭仁智 飯塚理八  
Jun-Chin Kuo Rihachi IIZUKA

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

免疫学的妊娠反応は、正確さ・感度・操作の簡便さが要求される。正確さに於いては、すでに現在使用可能な妊娠反応試薬は7週～8週以降ほぼ100%の的中率を有し、感度の点でも近年開発された Luteonosticon (Organon) 等の新製品によりほぼ RIA に匹敵する試薬があらわれている。

簡便性についても Pregnosticon planotest (Organon) をはじめとするスライド式試薬の普及により短時間に判定可能となった。今回従来の方法よりさらに操作の簡便さをねらってディスポーザブルスライド式妊娠診断薬 Pregnosec (Organon) が開発されたので、その感度・定性的・半定量的応用について検討を行い、以下の結論を得た。

1. 試薬の調製が不要であり操作は簡便である。
2. 感度は3,000IU/l であり、ラテックス懸濁液に黄色染料が加えられているため判定が容易である。
3. 妊娠7週以降の的中率は、100%であった。
4. 切迫流産、絨毛性疾患において、予後推定、経過観察のために Pregnosticon planotest と同様に応用可能である。

#### はじめに

免疫学的妊娠反応は、正確さ・感度・操作の簡便さが要求される。正確さに於いては、すでに現在使用可能な妊娠反応試薬は7週～8週以降ほぼ100%の的中率を有し、感度の点でも近年開発された Luteonosticon (Organon) 等の新製品によりほぼ RIA に匹敵する試薬があらわれている。

簡便性についても Pregnosticon planotest (Organon) をはじめとするスライド式試薬の普及により短時間に判定可能となった。今回従来の方法よりさらに操作の簡便さをねらってディスポーザブルスライド式妊娠診断薬 Pregnosec (Organon) が開発されたので、その感度・定性的・半定量的応用について検討を行ってみた。

#### I 原理

Pregnosec の診断原理は妊婦尿中の HCG を Latex 凝集抑制反応で証明するという免疫化学的な方法である。本品はガラススライド上に HCG で免疫した家兎抗血清と HCG 吸着 Latex 懸濁液が別々に乾燥固定されており、抗血清には被検尿を、Latex には蒸留水を各々一定量滴下、攪拌したあと両者を混和しスライド上での凝集抑制反応の有無を判定する。凝集した場合妊娠反応陰性、凝集しない場合を妊娠反応陽性とする。尚、Pregnosec の Latex 懸濁液には黄色染料が加えられ、黒色スライドとのコントラストがより鮮明になるよう調製されており判定が容易である。

II 組 成

- 1) 防湿アルミパックに1テストづつ包装されている。スライドグラス上には
  - ① HCG で免疫した家兎抗血清
  - ② BSA と HCG で感作したポリスチレンラテックス (1 ml 中 20mg 含有) 懸濁液が各々 0.03ml 滴下乾燥固定されている。
- 2) 攪拌棒
- 3) 蒸留水 (Latex 再懸濁用で1滴 0.03ml になるよう作製されたドロPPERチューブに入っている)。
- 4) プラスチック製マイクロピペット (1滴 0.04ml) 尚、本実験に用いた試薬の Lot. No. は、675780 である。

III 操 作 法

被検尿は通常そのまま使用するが、混濁せる時は汙濁または遠沈を行う。原則として早朝尿を直ちに使用するが、時間をおく時は、0~4°C で保存し、12時間以上保存する時は凍結保存を行う。操作は

- 1) パックよりスライドをとりだす。
- 2) 付属のマイクロピペットにより被検尿を1滴 (0.04ml) スライド上の抗血清乾燥物 (無色) に滴下し攪拌棒にて十分に混和する。
- 3) Latex 乾燥粒子 (黄色) 上にドロPPERチューブに入った蒸留水を1滴 (0.03ml) 絞り出し、先に使用した攪拌棒を用い、Latex 粒子を十分に懸濁させる。
- 4) Latex 懸濁液と被検尿に溶かした抗血清を攪拌棒にて充分混和、スライド上のリング内いつばいにひろげる。
- 5) 混合液がリング内で極めてゆつくり動くように2分間静かに揺り動かす。(今回は、Pregnostcon planotest 用の電動ロッカーを使用した)。
- 6) 2分後黄色リング内の反応結果をみる。判定は、黄色リング内で Latex の凝集が認められない場合は妊娠反応陽性(+), 凝集が認められた場合は妊娠反応陰性(-)と判定した。(+) (-) の区別がし難い場合は、疑陽性(±)と判定した。

IV 確 認 試 験

標準 HCG (Organon 社凍結乾燥 HCG: Pregnyl, Batch No. 679113, 力価 bioassay 1,630IU/ampoule) を用い0.1% BSA を含む生食水にて2,000IU/l, 3,000 IU/l, 4,000IU/l の標準 HCG 溶液を調製し, A, B, C 3人の検者により各3回づつ確認試験を実施した。

成績は図1に示すように2,000IU/l では全例(-),

図1. 確 認 試 験 (Pregnosec #675780 Pregnyl #679113)

検 者	H C G 濃 度 (IU/l)	濃 度 (IU/l)		
		2,000	3,000	4,000
A	1 回 目	(-)	(+)	(+)
	2 回 目	(-)	(+)	(+)
	3 回 目	(-)	(+)	(+)
B	1 回 目	(-)	(+)	(+)
	2 回 目	(-)	(+)	(+)
	3 回 目	(-)	(±)	(+)
C	1 回 目	(-)	(+)	(+)
	2 回 目	(-)	(+)	(+)
	3 回 目	(-)	(+)	(+)

3,000IU/l では検者Bに於いて1回のみ(±)他は全例(+), 4,000IU/l では全例(+ )となり、本試薬の感度は3,000IU/l に調整されていることが確認された。

V 定 性 試 験

合計65検体を対象とし(図2) Pregnosec, Pregnosticon Planotest にて同時に実施し比較検討を行った。

図2. 定 性 試 験

			Pregnosec			Pregnosticon Planotest		
			(+)	(±)	(-)	(+)	(±)	(-)
妊 娠	6 週	10例	6	1	3	7	1	2
"	7 週	10 "	9		1*	9		1*
"	8 週	10 "	10			10		
"	3;4 ヶ月	5 "	5			5		
"	5,6 ヶ月	5 "	5			5		
"	7,8 ヶ月	5 "	5			5		
"	9,10 ヶ月	5 "	5			5		
"	11 ヶ月	5 "	5			5		
更年期婦人		5 "			5			5
子宮筋腫及び卵巣嚢腫		5 "			5			5

\* 8週で(+), 9週で流産

成績は図2に示すように妊娠6週では、Pregnosec で10例中6例が妊娠反応(+), 1例が(±), 3例が(-)であつた。Pregnosticon Planotest では7例が(+), 1例が(±), 2例が(-)となつた。その内訳は、両テスト共に(+ )を示したのは6例、(-)を示したのは

1例, 他の3例は不一致例であった。

妊娠7週では10例中1例において両テスト共に(-)を示したが他は全て(+)を示し, 妊娠8週以降は全例両テストで(+)を示した。妊娠7週の陰性例は, 逐日採血し血中 HCG, Estradiol, Progesterone 測定も行った症例であるが, 本症例は血中 HCG 検出が排卵後21日と極めて遅れ, 血中 Estradiol 値, Progesterone 値の上昇も極めて低く妊娠8週で Pregnosec, Pregnosticon planotest 共に(+)となつたが, 9週にて流産した。

尿中に Gonadotropin 排泄が増加するといわれる更年期婦人5例については, いずれも妊娠反応(-)であった。子宮筋腫, 卵巣嚢腫等子宮, 卵巣が腫大し妊娠とまぎらわしい症例5例はいずれも(-)であった。

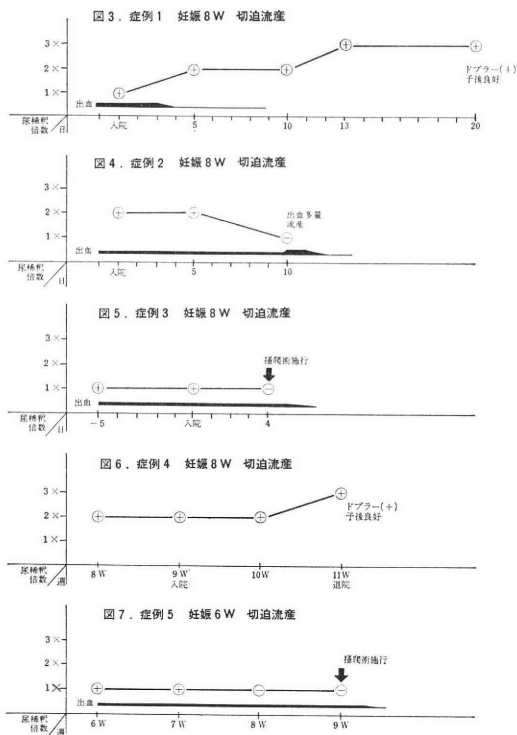
### VI 半定量試験

切迫流産, 絨毛性疾患の予後判定, 経過観察のため Pregnosec を用い尿中 HCG を半定量的に測定した。被検尿は0.1% BSA を含む生食水にて倍数希釈して用いた。

#### 1) 切迫流産

##### ① 症例1 (図3)

妊娠8週で下腹部痛及び少量の出血で入院, 入院時 Pregnosec 原尿で(+), 5日目, 10日目2倍稀釈尿で



(+), 出血もなくなり退院, その後3倍稀釈尿で(+)となり順調に経過している。

##### ② 症例2 (図4)

妊娠8週, 子宮出血で入院。入院時2倍稀釈尿で(+)なるも10日目原尿(-)となり, 流産す。

##### ③ 症例3 (図5)

妊娠8週, 7週よりの少量出血持続, 入院時原尿(+)4日後原尿(-)となり掻爬す。

##### ④ 症例4 (図6)

妊娠8週より2倍稀釈尿(+), 右下腹痛及び右付属器に圧痛のため外妊の疑いもいだし妊娠9週で入院。入院時2倍稀釈尿(+), 1週後2倍稀釈尿(+), 下腹痛消失, 2週後4倍稀釈尿(+), Doppler (+)となり退院す。

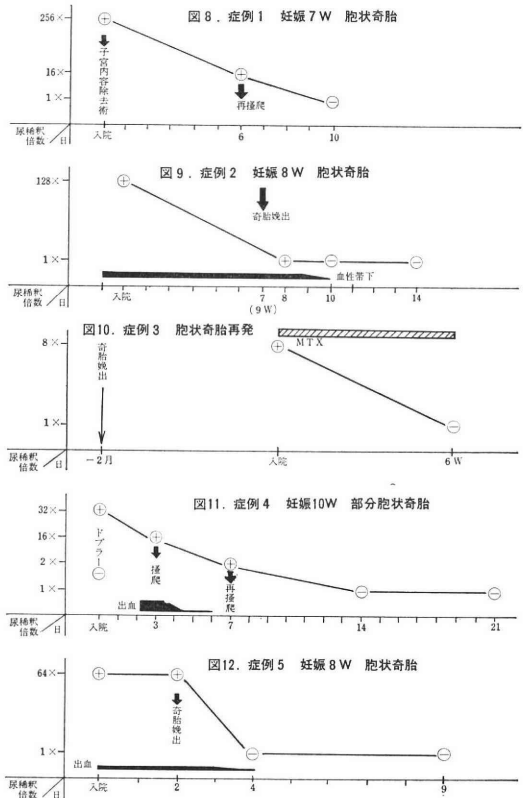
##### ⑤ 症例5 (図7)

妊娠6週, 少量の血性帯下持続す。原尿(±), 7週原尿(±), 8週, 9週といずれも原尿(-)のため掻爬す。

以上予後良好例は週数とともに尿中 HCG 濃度増加をみるが, 原尿(-)を示す症例の予後は不良であった。

#### 2) 絨毛性疾患

##### ① 症例1 (図8)



妊娠 7 週, 子宮手拳大で週数に比し大, 悪阻症状強く胎状奇胎を疑い入院. 256倍稀釈尿 (+), 直ちに子宮内容除去術施行 (奇胎 (+)), 6 日目16倍稀釈尿 (+) で再掻爬, 10 日目原尿 (-) で以後 follow up するも経過順調.

#### ② 症例 2 (図 9)

妊娠 8 週, 血性帯下持続, 切迫流産の疑いで入院, 入院時 128 倍稀釈尿 (+), 入院 7 日目 (9 週) で奇胎娩出, 8 日目原尿 (+), 10 日目, 14 日目原尿 (-) となる.

#### ③ 症例 3 (図 10)

2 カ月前奇胎娩出したが, BBT 高温となり外来来院す. 来院時 8 倍稀釈尿 (+), 胸部 X 線写真にて異常陰影 (+), 直ちに Methotrexate 週 2 回 6 週間投与にて原尿 (-), 経過観察中.

#### ④ 症例 4 (図 11)

妊娠 10 週で血性帯下持続, Doppler (-), 32 倍稀釈尿 (+), 切迫流産・胎状奇胎を疑い入院す. 入院 3 日後 16 倍稀釈尿 (+), 同日大量の出血をみとめ掻爬, 部分胎状奇胎と診断. 7 日目 2 倍稀釈尿 (+) のため再掻爬, 14 日目原尿 (-), 21 日目原尿 (-) で退院, 経過観察中.

#### ⑤ 症例 5 (図 12)

妊娠 8 週, 来院時 64 倍稀釈尿 (+), 出血をみとめ入院. 2 日後奇胎娩出 64 倍稀釈尿 (+), 娩出 4 日後原尿 (-), 娩出 7 日後原尿 (-) で退院, 経過観察中.

### 考 案

Pregnosec の感度は 3 人の検者により 3,000IU/l であることが確認され Pregnosticon planotest と同一感度を有していることが判明した. 操作の点では付属のマイクロピペットで被検尿を 1 滴, ドロッパーチューブより蒸留水を 1 滴滴下すればよく, きわめて簡便であり, さらに Latex 懸濁液中の黄色染料は判定を容易にしている.

定性的応用では, 妊娠 6 週では Pregnosticon Planotest の陽性率 70%, Pregnosec 60% とほぼ同一を示したがこの時期での個人差はかなり大きいものであり, 妊娠早期の妊娠反応陽性率は一般に低く<sup>2)</sup>, この程度の陽性率は当然の値と云える. 7 週では 90%, 8 週以降では 100% の陽性率を示した. 倉智<sup>2)</sup>によれば妊娠 5 週での尿中 HCG 量は, 2,500~20,000IU/l, 妊娠 6 週で 10,000~160,000IU/l と云われている. 妊娠 7 週における陰性例は, 前述の如く, 特異な症例で血中 HCG レベルの上昇傾向よりみて, この時期の陰性はむしろ尿中 HCG 値を反映していると云える.

更年期婦人では尿中 Gonadotropin の上昇がみられる

が, 本試薬の HCG 検出感度 (3,000 IU/l) 以下であつた.

半定量的に用いた切迫流産例においては, 予後良好な症例 1, 4 はともに週数とともに陽性を示す尿稀釈倍数が上昇し, 不良であった他の 3 例は, いずれも原尿 (-) の時点で流産している. 倉智<sup>2)</sup>によれば, 尿中 HCG 5,000IU/l 以下の場合には, 流産改善は期待できぬと述べているが, 本試薬で原尿 (-) (3,000IU/l 以下) の例の予後不良はこの説とよく一致した.

水野<sup>3)</sup>, Pregnosticon Planotest における正常妊娠での陽性を示す最大稀釈倍数は 128 倍と述べているが, 我々の絨毛疾患例 (症例 1, 2) 中には 256 倍 (+), 128 倍 (+) と高値例がみられた. このことは Pregnosec においても 128 倍 (+) 以上の高 HCG 症例に絨毛性疾患の可能性が強いものと思われる.

### 結 論

Pregnosec を臨床的に検討し, 次の結論を得た.

1. 試薬の調製が不要であり操作は簡便である.
2. 感度は 3,000IU/l であり, ラテックス懸濁液に黄色染料が加えられているため判定が容易である.
3. 妊娠 7 週以降の的中率は, 100% であつた.
4. 切迫流産, 絨毛性疾患において, 予後推定 7 経過観察のために Pregnosticon Planotest と同様に応用可能である.

[本論文の要旨は第 20 回日本不妊学会総会 (昭 50.10) にて発表した]

### 参 考 文 献

- 1) 木村好秀他: 産と婦, 39, 1437, 1972.
- 2) 倉智敬一: 現代産婦人科学大系, 17 A, 妊娠異常, 妊娠中毒症, p. 107, 中山書店 (東京), 1974.
- 3) 水野正彦: 産婦の世界, 25, 303, 1973.

### A New Pregnancy Diagnostic Kit: Pregnosec

Yukio Nakamura, Hiroatsu Kurokawa,  
Shuji Inde, Jun-Chin Kuo  
Rihachi Iizuka

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

The immunologic pregnancy test calls for accuracy, high sensitivity and simplicity. As for accuracy, the rate of correct diagnosis of the available pregnancy tests is almost 100% after the 7th or 8th week of gestation. Concerning

sensitivity of the recently developed pregnancy tests, for example, Luteonosticon (Organon) has a sensitivity which is approximately equal to that of the radioimmunoassay. With the advent of the pregnancy slide tests, such as Pregnosticon planotest diagnosis (Organon) can be made more easily and rapidly.

In our present paper, the study on sensitivity, application in qualitative and quantitative analysis of a new disposable pregnancy slide test, Pregnosec, is reported.

The results were as follows.

- 1) Since adjustment of reagents are not necessary, manipulation is easy.
- 2) The sensitivity of Pregnosec is 3000 iu/l. Reading of the result is facilitated because of the addition of a yellow dye.
- 3) The accuracy as to correct diagnosis after the 7th week of gestation is 100%.
- 4) Like Pregnosticon planotest Pregnosec can be used in the prognosis and follow-up of threatened abortion and trophoblastic diseases.



# 家兎卵管采の RNA 合成におよぼす Estrogen の影響

## Estrogen Effect on the Rabbit Fimbrial RNA Synthesis in vitro

東邦大学医学部産婦人科学教室 (主任: 林基之教授)

斉 藤 真 一

Shinichi SAITO

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

**概要:** 卵胞期群, 排卵期群, 妊娠群の家兎卵管采を  $^{14}\text{C}$ -uridine を含む KRB buffer で培養し, 性周期的な変化を主として RNA および蛋白の動態から観察し, さらに estrogen の細胞レベルでのホルモン作用を, RNA および蛋白合成におよぼす影響から検討した. 一部は卵管膨大部, 峡部, および子宮の RNA 合成を観察し, RNA の律速性には部位的な差異があるのか否かを検索した. また血中ステロイドホルモンを測定し, RNA との関連性を追究し, 併せて RNA および蛋白合成におよぼす actinomycin D の影響をみた.

血中ステロイドホルモンの消長にともない, RNA および蛋白合成は性周期的に変動し, 排卵直後の estrogen 濃度の低下に並行して排卵期群の RNA 合成は最も低下した.

Estrogen は采における RNA 合成に対して, 促進的な作用を示したが, その効果は比較的短時間に低下した. RNA 合成の律速性は部位的に異なり, RNA と蛋白合成過程は時間的に差異を有し, 蛋白量は RNA の合成より遅れて増量した.

Estrogen により賦活される RNA および蛋白合成は actinomycin D の前投与により阻害された.

### I. 緒 言

Estrogen などのステロイドホルモンが極く微量で, 性器の増殖と分化および種々の代謝活動に効果を発揮することは, 非常に興味ある問題である.

卵管機能は estrogen, progesterone など性ステロイドホルモンによつて影響され<sup>1)</sup>, これらホルモンの産生および分泌は間脳-下垂体系の支配を受けており, また幾つかの feed back 現象が介在して, 複雑な相互制御作用が営まれていることは周知の事実である.

卵巢より分泌されるステロイドホルモンの性器への作用機構については, Mueller ら<sup>2)</sup> の一連の核酸や蛋白の生合成を中心とした研究が発表されてから, 分子レベルで解析されるようになり, 以後分子生物学の領域での飛躍的な進歩, 発展にともない, ホルモンの作用機序が次第に解明されてきた.

卵子と精子の結合に始まり, 子宮への着床で終る初期

発生の過程で, 卵管采は卵摂取作用を営む重要な器官でありながら未知の点が多い. 性ステロイドホルモンが卵管采におよぼす影響を核酸生合成の面から究めようとした報告は殆ど無い. 従来, estrogen は卵管膨大部および峡部の RNA 合成を促進させるとする説があるのに対し<sup>3)</sup>, これに抑制的に作用するとする説もあり<sup>4)</sup>, 全く相反する結果が報告され, estrogen が卵管の RNA 合成に如何に関与するかは未だ見解の一致をみていない.

各性器に於て核酸生合成の詳細な動態変化につき, 基礎的な知識がなくては, 複雑な諸因子が関与する妊娠成立機序の本態を追究することは不可能である. したがつて生殖機構に介在する核酸動態の研究は, 妊娠のメカニズムを知るために重要な意義を有している.

先人の estrogen に関する研究は一般的に estrogen の連続投与にともなう変化を, 逐日的に観察したものが主であり, estrogen の single shot 後, 数時間から24

時間の短期間に起こる経時的変化の報告は殆ど無い。

著者は家兔卵管采に於ける RNA および蛋白合成の動態について、無処置例に estradiol-17 $\beta$  (以下 E<sub>2</sub> と略す) を single shot して、4 時間後から細胞レベルでの estrogen (以下 E と略す) のホルモン作用を経時的に検討した。また血中の E<sub>2</sub> および progesterone (以下 P と略す) を測定して RNA との関連性を追究した。

## II. 実験材料および方法

### 1. 実験材料

#### (1) 実験動物および対象組織

2 週間以上雄性家兔と隔離飼育した体重 3 kg 前後の日本在来白色雌性家兔であり、対象臓器は卵管および子宮で次の 4 群に分けて行つた。

#### A 群：卵胞期群 (resting group)

開腹時に卵巣に排卵点もしくは機能性黄体を認めなかつた群

#### B 群：排卵期群 (ovulation group)

自然交尾直後、検鏡で陰脂膏中に精子を検出し、交尾後 9.5 時間に開腹して卵巣に排卵点を認めた群

#### C 群：妊娠群 (pregnancy group)

自然交尾後、240 時間に開腹して胎仔を認めた群

#### D 群：卵巣摘除-E<sub>2</sub> 投与群 (E<sub>2</sub> treatment group)

両側卵巣摘除 (ovariectomy) は背部より腹腔に入り、卵管と子宮を損傷しないように注意しながら行い、術後 2 週間以上経過した家兔に E<sub>2</sub> 25 $\mu$ g/kg を single shot で皮下投与し、以後 4, 8, 12, 18 および 24 時間に開腹した群

D 群の control としては卵巣摘除のみでホルモン無処置の家兔を用いた。ホルモン測定用の血液は直接心臓を穿刺して得た。

以下に述べる全ての操作は無菌の状態のもとに行われた。全例 thiopental 麻酔下で開腹し、直ちに空気栓塞をして屠殺した。屠殺後、卵管、子宮を摘除し、それらの組織表面に付着した脂肪や結合組織を取り除いた。試料の採取部分は図 1 に示す如く、子宮-卵管接合部で峡部寄り 1 cm 遠位側の部分と膨大部-采接合部の膨大部寄り 1 cm 近位側の部分を除外した卵管を 10 等分した。子宮寄りの中樞側  $3/10$  の部分即ち峡部組織片と末梢側  $2/10$  の部分即ち膨大部組織片から各々約 2~3 mm<sup>3</sup> の組織を採取した。膨大部-采接合部より膨大部をメスで可及的に除去して采のみとし、これから 1 ケ約 2~3 mm<sup>3</sup> の組織となるように、全体を 3 ケに分割して採組織片とした。子宮の中央部から約 2~3 mm<sup>3</sup> の組織を切り取り、子宮組織片とした。各組織片に付着した血液

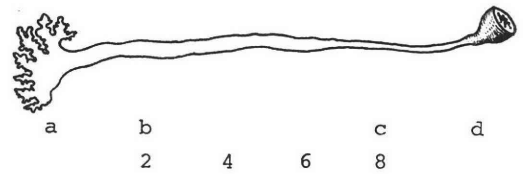


図 1 Coiled oviduct was divided into 10 equal segments and did not include 1 cm of isthmus and ampulla which were cut with uterotubal junction and ampullary-fimbria junction respectively. Segments of a, b and c of oviduct and d of uterus were used as tissues of fimbria, ampulla, isthmus and uterus in this study.

および凝塊を取り除き、直ちに湿重量を測定し、屠殺後 30 分以内に実験に供した。

#### (2) 試薬

##### 1) ステロイドホルモン

E<sub>2</sub> (帝国臓器製薬会社製) を sesame oil-2% benzyl alcohol で溶解後、終濃度 25 $\mu$ g/ml に調整し、25 $\mu$ g/kg body wt. を single shot で皮下に投与した。対照には溶解液 sesame oil のみを同量用いた。

##### 2) Actinomycin D

actinomycin D (Merck 社製) を 0.9% 生理食塩水で溶解後、終濃度 350 $\mu$ g/ml に調整し、350 $\mu$ g/kg body wt. を静脈内に注入した。対照には溶解液生理食塩水のみを同量用いた。

##### 3) 核酸前駆物質

RNA の precursor としては New England Nuclear 社製の <sup>14</sup>C-uridine (specific activity 472 mCi/mM) を用いた。

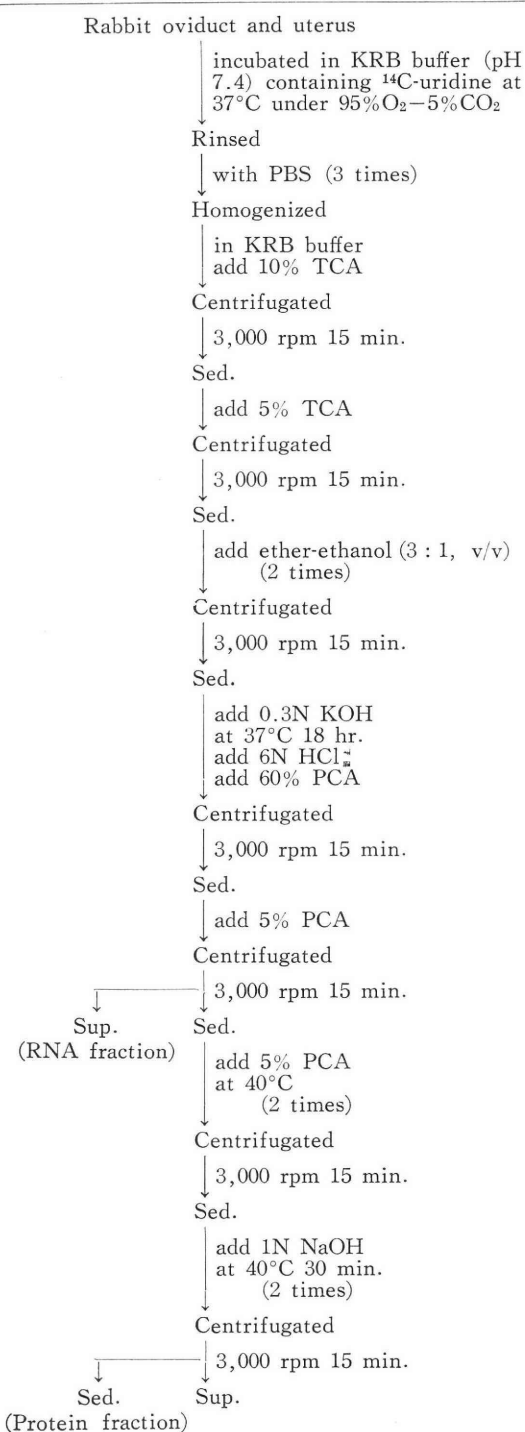
#### 2. In vitro 実験による RNA 合成

湿重量測定後、直ちに組織切片を氷冷 4°C の Krebs Ringer bicarbonate (以下 KRB と略す) buffer (pH 7.4) 中で 10 分 preincubation を行い、その後 0.45  $\mu$ Ci の <sup>14</sup>C-uridine を含む 3 ml の KRB buffer 中に移し、37°C 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> の一定条件下で shaking (70 回/分) をしながら water bath incubator で 90 分間培養した後、10<sup>-4</sup>M の cold uridine 中に移して反応を止め、4°C の条件下で、Dulbecco 氏リン酸緩衝液 (以下 PBS と略す) で PBS を交換しながら 3 回洗浄を行った。

#### 3. RNA および蛋白質の抽出、分画操作

Schmidt-Thannhauser<sup>2)</sup> の変法に準拠して表 1 のように行つた。即ち組織片を氷冷 4°C 下、1 ml の KRB buffer 中でスピッツ型テフロン-ガラスホモジナイザーを用いて手動的に 20 分間 homogenize した。さらに

表 1 Isolation procedure of RNA and protein



1 ml の氷冷10% trichloroacetic acid (以下 TCA と略す) を加えて軽く攪拌洗滌し, 30分氷冷後 3,000rpm, 15分遠沈を行った。その沈澱部分を2.0ml の5% TCA

に懸濁し攪拌洗滌して15分氷冷後 3,000 rpm, 15分遠沈し acid-soluble fraction を除去した。残留した沈澱を 4 ml の ether-ethanol (3 : 1, v/v) に懸濁し, 15分室温にて静置後, 10分氷冷して 3,000rpm, 15分遠沈した。この操作を 2 回反復して lipid fraction を除去した後, 沈澱を2.0ml の0.3N KOH に懸濁し, 37°C で18時間加水分解を行い, 10分氷冷した。これに 0.1 ml の 6N HCl, 0.2ml の60% perchloric acid(以下 PCA と略す) を加え, 15分氷冷後 3,000rpm, 15分遠沈して得られた沈澱を1.5ml の氷冷 5% PCA に懸濁し, 10分氷冷後 3,000rpm, 15分遠沈してその上清を RNA 画分とした。残った沈澱を2.0ml の5% PCA に懸濁し, 15分40°C で加熱, 氷冷15分後 3,000rpm, 15分遠沈する方法を 2 度行つた。その沈澱物を 2.0ml の 1N NaOH に懸濁し, 40°C 30分加熱, 氷冷15分後 3,000rpm, 15分遠沈した。この NaOH による同条件で再抽出し, その上清を蛋白質画分とした。

4. 含水量の測定

組織片は湿重量を測定後, 乾燥重量法により含水量を決定した。

5. 放射能の測定

0.1ml の RNA 画分に toluene-ethanol 系の scintillator (PPO 5.0g/l, POPOP 0.3g/l, ethanol 340ml, in toluene) を10ml 加え liquid scintillation counter で測定し, 値を disintegration per minute per mg of protein (dpm/mg protein) で表記した。

6. 蛋白質の測定

測定は Lowry 法<sup>6)</sup> により行つた。

7. ステロイドホルモンの測定

血中 E<sub>2</sub> および P の測定は神戸川法<sup>7,8)</sup> により行つた。

8. RNA に取りこまれた <sup>14</sup>C-sample の同定

培養後抽出された RNA に取りこまれた <sup>14</sup>C-sample の同定は Wiener<sup>9)</sup> の方法に準拠し, isobutyric acid : water : conc. NH<sub>4</sub>OH (66 : 33 : 1) の展開溶媒液を用いて室温下で36時間 ascending paper chromatography (東洋濾紙 No. 51A) を展開し, 乾燥後紫外線下でスポットを確認し, 塩酸で溶出した。溶出した物質は紫外吸収曲線から adenylic acid, cytidylic acid, uridylic acid, guanylic acid の nucleotides であることが分つた。またそれらの放射能測定から uridylic acid に <sup>14</sup>C の取りこみのピークを認めた。

III. 成 績

1. 予備実験

培養の time course 決定のために A 群, D 群 (E<sub>2</sub> 投与後 8 時間) および去勢群の家兔卵管采を10分間 pre-

表 2 Time course of incorporation of <sup>14</sup>C-uridine into RNA. Incorporation of <sup>14</sup>C-uridine into RNA of rabbit fimbria of resting, castrated and castrate-E<sub>2</sub> treatment groups. Castrate and E<sub>2</sub> treatment group was given a single dose of estradiol-17β (25 μg/kg body wt.) subcutaneously at 8 hr. prior to sacrifice. Fimbria was incubated with KRB buffer (pH 7.4) containing of <sup>14</sup>C-uridine at 37°C for 30,60 and 90 min. 20 tissue samples were used in each group.

Group	No. of animals	Incorporation of <sup>14</sup> C-uridine into RNA (dpm/mg protein)		
		Time of incubation (min)		
		30	60	90
		mean±S.D.	mean±S.D.	mean±S.D.
Resting	10	22.5±3.4	32.2±4.1	38.7±2.9
Castrate	10	14.2±1.8	22.8±2.2	27.0±2.5
Castrate and E <sub>2</sub> treatment	10	16.6±2.3	28.0±3.5	36.9±3.6

表 3 Changes in total wet weight, water and protein content of rabbit fimbria of resting, ovulation, pregnancy, castrate and castrate-E<sub>2</sub> treatment groups. Castrate and E<sub>2</sub> treatment group was given a single dose of estradiol-17β (25 μg/kg body wt.) subcutaneously at 4, 8, 12, 18 and 24 hr. prior to sacrifice. 3 to 10 rabbits were used in each group. (6 to 20 tissue samples) Values represent mean±S.D.

Group	Wet weight (mg)	Water content (%)	Protein content (mg)	
Resting	62.9±13.5	70.9±6.3	5.4±1.2	
Ovulation	141.9±32.3*	81.5±6.5*	10.0±2.7*	
Pregnancy	160.8±28.9*	83.5±4.7*	10.9±2.3*	
Castrate	46.1±4.1	67.9±3.9	4.1±0.3	
Castrate and E <sub>2</sub> treatment Time (hr)	4	50.4±14.1	4.4±0.8	
	8	58.8±11.5**	70.5±4.5***	4.8±0.6**
	12	63.4±10.6**		5.1±0.6**
	18	102.0±18.1**		7.2±0.9**
	24	147.9±13.5**	79.4±5.8**	9.7±1.1**

\* Significantly different from restig, (p<0.01)

\*\* Significantly different from control (castrate), (p<0.01)

\*\*\* Significantly different from control (castrate), (p<0.05)

incubation 後, 組織片を <sup>14</sup>C-uridine を含む KRB buffer 中に移し, 30, 60および90分間培養を行い, <sup>14</sup>C-uridine の RNA への incorporation を検討した. 各群に於ける <sup>14</sup>C-uridine の RNA への incorporation は, 表 2 に示す如く30分値に比べて60分値は43~69%, 90分値は72~122%それぞれ増加し, 60分までは経時的に積極的に増加した. したがって <sup>14</sup>C-uridine の RNA への incorporation 値を測定する際には, 培養時間は60分で比較検討した.

2. 湿重量の変化

(1) A, B およびC群 (表3)

B群の采に於ける湿重量はA群に比べて約2.5倍と著増し (p<0.01), C群はB群に比べて軽度増量傾向を示

した.

(2) D群 (表3)

E<sub>2</sub> 投与後, 4, 8, 12, 18および24時間の采に於ける湿重量の変化は去勢対照群に比べて経時的に増量した. 投与8時間後より有意に増量し (p<0.01), 12時間までは漸増, 18時間後からは急増した. 投与8時間後の増量は約30%であった.

3. 含水量の変化

湿重量の増量にともない含水量が如何に変化するかを検討した.

(1) A, B およびC群 (表3)

A群の采に於ける含水量は約70%であった. A群に比べてB群は約15% (p<0.01), C群は約18% (p<0.01)

表 4 Incorporation of <sup>14</sup>C-uridine into RNA of rabbit fimbria of resting, ovulation, pregnancy, castrate and castrate-E<sub>2</sub> treatment groups. Castrate and E<sub>2</sub> treatment group was given a single dose of estradiol-17β (25μg/kg body wt.) subcutaneously at 4, 8, 12, 18 and 24 hr. prior to sacrifice. Fimbria was incubated with KRB buffer (pH 7.4) containing of <sup>14</sup>C-uridine at 37°C for 60 min. The data are expressed as dpm/mg protein. 10 to 20 tissue samples were used in each group.

Group	Resting	Ovulation	Pregnancy	Castrate	Castrate and E <sub>2</sub> treatment Time prior to sacrifice (hr)				
					4	8	12	18	24
No. of animals	10	10	5	10	5	10	5	5	5
Mean ±S.D.	32.1 ±4.0	14.4 ±2.3*	21.5 ±2.7**	22.7 ±2.1	26.1 ±2.8***	28.0 ±3.5***	18.3 ±2.8***	16.1 ±3.5***	12.9 ±3.1***

\* Significantly different from resting, (p<0.01)

\*\* Significantly different from ovulation, (p<0.01)

\*\*\* Significantly different from control (castrate), (p<0.01)

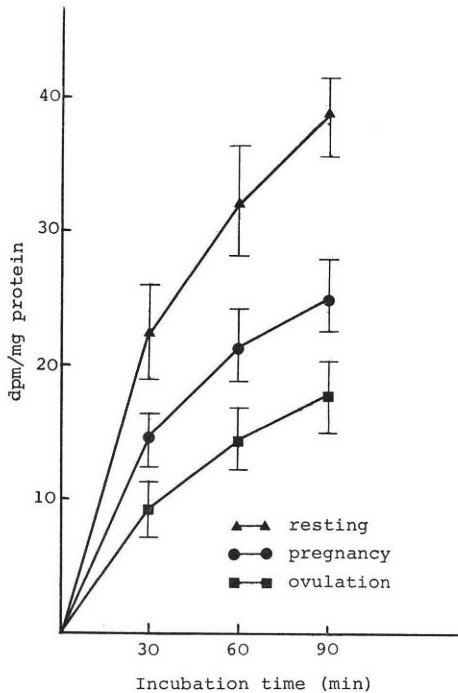


図 2 Incorporation of <sup>14</sup>C-uridine into RNA of fimbria of resting, ovulation and pregnancy. Values represent mean±S.D.

の増量を示した。

(2) D群 (表 3)

E<sub>2</sub> 投与後 8 および 24 時間の采に於ける含水量は、去勢対照群に比べて経時的に増量し、投与後 8 時間で軽度増量し (p<0.05), 24 時間で約 17% 増量した (p<0.01)。

4. 蛋白量の変化

(1) A, B および C 群 (表 3)

B 群の采に於ける全蛋白量は A 群に比べて約 2 倍増量

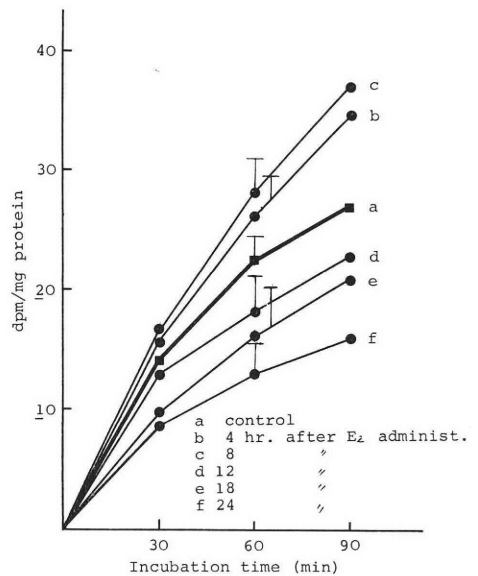


図 3 Incorporation of <sup>14</sup>C-uridine into RNA of fimbria after E<sub>2</sub> administration. Values represent mean±S.D.

し (p<0.01), C 群は B 群より軽度上昇傾向を示した。

(2) D 群 (表 3)

E<sub>2</sub> 投与後の経時的な采の全蛋白量は去勢対照群に比べて経時的に漸増し、投与後 8 時間で有意に増量し (p<0.01), その増加は約 20% だった。

5. RNA 合成

(1) A, B および C 群

<sup>14</sup>C-uridine の采 RNA への incorporation は表 4, 図 2 に示す如く A 群が最も高く, B 群は A 群に比べて約 65% 減少し (p<0.01), C 群は B 群より約 50% 増加したが (p<0.01), A 群の値にはおよばなかった。即ち

表 5 Incorporation of <sup>14</sup>C-uridine into RNA of rabbit oviduct and uterus of resting, ovulation, pregnancy, castrate and castrate-E<sub>2</sub> treatment groups. Castrate and E<sub>2</sub> treatment group was given a single dose of estradiol-17β (25 μg/kg body wt.) subcutaneously at 8 hr. prior to sacrifice. Tissues were incubated with KRB buffer (pH 7.4) containing of <sup>14</sup>C-uridine at 37°C for 60 min.

10 animals were used in each group except for 5 animals in pregnancy group.(10 to 20 tissue samples)

Values represent mean±S.D.

Group	Incorporation of <sup>14</sup> C-uridine into RNA (dpm/mg protein)			
	Uterus	Oviduct		
		Isthmus	Ampulla	Fimbria
Resting	7.2±1.9	7.7±1.9	21.4±3.3	32.2±4.0
Ovulation	4.2±1.0*	1.5±0.1*	10.3±2.4*	14.4±2.3*
Pregnancy	3.6±0.8*	3.8±1.1*	18.2±2.2**	21.5±2.7*
Castrate	3.6±0.8	3.7±0.8	10.9±2.6	22.7±2.1
Castrate and E <sub>2</sub> treatment	3.9±0.8	3.5±0.9	8.5±1.9	28.0±3.5***

\* Significantly different from resting (p<0.01)

\*\* Significantly different from resting (p<0.05)

\*\*\* Significantly different from control (castrate) (p<0.01)

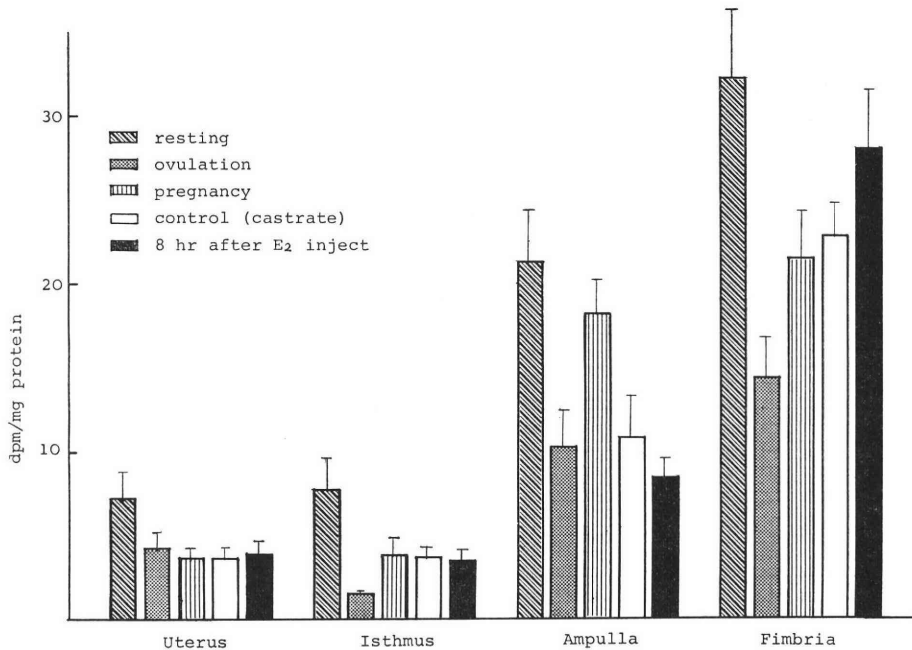


図 4 RNA synthesis of oviduct and uterus. Mean±S.D.

BおよびC群の RNA 合成は共にA群より減少し、B群で最も低下が強く認められた。

(2) D群

E<sub>2</sub> 投与後の <sup>14</sup>C-uridine の采 RNA への経時的な incorporation は、表 4、図 3 に示す如く去勢対照群に比べて投与後 8 時間までは漸増し、8 時間でピークに達

し、以後漸減した。即ち RNA 合成は去勢対照群に比べて投与後 4 時間で有意の増加を示し (p<0.01)、8 時間で約 30% の増加でピークを作り (p<0.01)、12 時間では約 19% 減少し、以後漸減した (p<0.01)。

6. 卵管と子宮の RNA 合成の比較

RNA 合成の律速性には部位的に差異があるか否かを

検討した。

(1) A, B および C 群 (表 5, 図 4)

卵管采, 膨大部, 峽部ならびに子宮に於ける  $^{14}\text{C}$ -uridine の RNA への incorporation は 3 群共に采で最も著しく, A 群と C 群は采, 膨大部, 峽部, 子宮の順で incorporation され, この結果子宮が最低値を示していた。また采, 膨大部, 峽部ならびに子宮の部位的な比較を行つたところ, 峽部と子宮の間には有意差が認められなかった。B 群での incorporation は他の 2 群と異なり, 峽部と子宮の incorporation が逆転し, 采, 膨大部, 子宮, 峽部の順で incorporation され, 全て有意差を示した ( $p < 0.01$ )。卵管の  $^{14}\text{C}$ -uridine の RNA への incorporation についての性周期的な検索では, A 群が他の 2 群に比べて全ての部位で積極的に incorporation され, 有意差を示し ( $p < 0.01 \sim 0.05$ ), B 群が全ての部位で最低値を示した。一方子宮では卵管同様に, A 群が最高値を示した。しかし B 群の incorporation は C 群より上昇傾向を示し, この結果 C 群が最低値を示した。

(2) D 群 (表 5, 図 4)

$\text{E}_2$  投与後 8 時間の卵管采, 膨大部, 峽部ならびに子宮に於ける  $^{14}\text{C}$ -uridine の RNA への incorporation は, 去勢対照群に比べて采のみが有意の変化を示し ( $p < 0.01$ ), その増加は約 30% であつた。

7. RNA および蛋白合成におよぼす actinomycin D の影響 (表 6, 図 5)

$\text{E}_2$  の RNA および蛋白合成におよぼす効果に, DNA-dependent RNA の inhibitor である actinomycin D が影響をおよぼすか否かを検討するため, 去勢家兔を用

いて次のような実験を行つた。 $\text{E}_2$  投与 1 時間前に actinomycin D ( $350 \mu\text{g}/\text{kg}$  body wt.) を静注で前投与し, 屠殺 4 時間前に  $\text{E}_2$  ( $25 \mu\text{g}/\text{kg}$  body wt.) を single shot で皮下に投与して, 采を  $0.45 \mu\text{Ci}$  の  $^{14}\text{C}$ -uridine を含む KRB buffer (pH 7.4) で  $37^\circ\text{C}$  60 分培養した。actinomycin D 投与後の采に於ける RNA 合成は去勢対照群に比べて約 25% 減少した ( $p < 0.05$ )。  $\text{E}_2$  投与例に比べても有意に減少し ( $p < 0.01$ ) この減少は約 40% であつた。蛋白量は actinomycin D の投与により去勢対照群および  $\text{E}_2$  投与例に比べて約 30% 減少した ( $p < 0.05$ )。

8. 性ステロイドホルモン動態

RNA 合成には卵巣ステロイドホルモンが関与するか否かを, 全実験群の心臓内の血液を採取し, 血清分離後

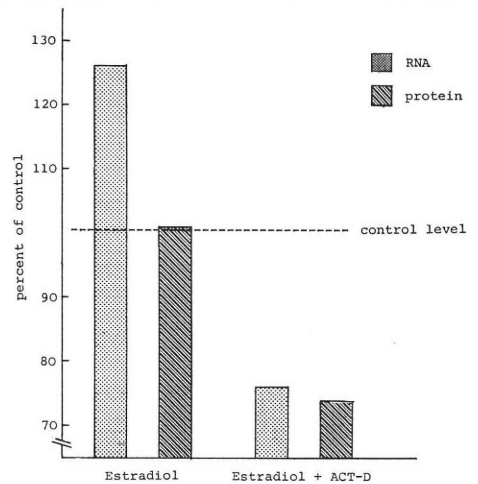


図 5 Effect of actinomycin D on estradiol response. Values represent mean  $\pm$  S.D.

表 6 The effect of actinomycin D on incorporation of  $^{14}\text{C}$ -uridine into fimbrial RNA and on protein synthesis. A single shot of actinomycin D dissolved with saline ( $350 \mu\text{g}/\text{kg}$  body wt.) was administrated intravenously 1 hr. prior to estradiol- $17\beta$  ( $25 \mu\text{g}/\text{kg}$  body wt.) administration and fimbria was removed 4 hr. thereafter. As control castrate animals were injected with estradiol- $17\beta$  alone or saline in same manner. Fimbria was incubated with KRB buffer (pH 7.4) containing of  $^{14}\text{C}$ -uridine at  $37^\circ\text{C}$  for 60 min.

6 to 10 tissue samples were used in each group. Values represent mean  $\pm$  S.D.

Group	No. of animals	Protein (mg)	Incorporation of $^{14}\text{C}$ -uridine into RNA (dpm/mg protein)
Control	3	4.2 $\pm$ 0.2	20.7 $\pm$ 3.5
Estradiol- $17\beta$	5	4.4 $\pm$ 0.8	26.1 $\pm$ 2.8
Estradiol- $17\beta$ + actionmycin D	3	3.1 $\pm$ 0.4***	15.8 $\pm$ 1.6**

\* Significantly different from control ( $p < 0.05$ )

\*\* Significantly different from estradiol- $17\beta$  ( $p < 0.01$ )

\*\*\* Significantly different from both controls ( $p < 0.05$ )

表 7 Serum of resting, ovulation, pregnancy, castrate and castrate-E<sub>2</sub> treatment group was obtained by heart puncture. Castrate and E<sub>2</sub> treatment group was given a single dose of estradiol-17 $\beta$  (25  $\mu$ g/kg body wt.) subcutaneously at 0 time. Blood samples of castrate and E<sub>2</sub> treatment group were collected 8 and 24 hr. after E<sub>2</sub> administration. 2 animals were used in each group.

Values represent mean. Numbers in parentheses denote each animal's value.

Group		Progesterone (ng/ml)	Estradiol (pg/ml)
Resting		0.156 (0.100~0.213)	8.8 (6.3~11.3)
Ovulation		0.675 (0.269~1.080)	0.55 (0.3~0.8)
Pregnancy		3.380 (2.880~3.880)	97.0 (81.0~113.0)
Castrate		0.053 (0.044~0.062)	10.2 (5.0~15.3)
Castrate and E <sub>2</sub> treatment	Time (hr) 8		70.1 (63.8~76.3)
	24		47.9 (46.3~49.5)

E<sub>2</sub> と P を測定し比較検討した。

(1) A, B および C 群 (表 7)

血中 E<sub>2</sub> 濃度は、排卵直後に於ては測定不能まで低下するが、一旦妊娠すると著しく増加して、A 群の約 10 倍を示した。P 濃度は C 群に最高を認め、A 群で最低であった。

(2) D 群 (表 7)

E<sub>2</sub> の血中濃度は、E<sub>2</sub> 投与後すみやかに増加して、8 時間では去勢対照群に比べて約 7 倍も著増した。24 時間後は投与 8 時間後に比べて低下傾向を示し、去勢対照群に比べて約 5 倍増加した。

#### IV 考 按

従来、ホルモン作用は主として生理学および形態学的な面より追究されてきた。しかし 1960 年以降 Karlson 一派<sup>10,11,12</sup> は変態ホルモンの ecdysone は蚊幼虫の唾腺の巨大染色体中に存在する DNA の特定部位に puffing 現象を惹起させ、その puff で合成された RNA が messenger RNA として働くことを発見した。かかるホルモンが gene activator として作用し、そのホルモンに特有の生物学的作用を発揮する可能性を初めて示唆し、“hormone-gene thesis” を提唱した。酵素的研究では、Jacob-Monod は<sup>13,14</sup> 蛋白合成機序のモデルとして、ホルモンが enzyme protein の allosteric effector として働く可能性を提言し、さらに Hoffmann は<sup>15</sup> ACTH のような peptide ホルモンが細胞中の apoprotein と結合して active enzyme の一部を形成するのではないかと主張した。以上のごとき一連の研究

成果から、ホルモン作用機構を解く際には、分子生物学的、酵素学的アプローチに意義が認められ、これらを基盤として E の target organ に対するメカニズムには、radiotracer を導入した Mueller ら<sup>20</sup> によつて、初めて分子レベルという微細な場での生化学的なホルモン受容体 (receptor) について検討がなされるようになった。ひき続き Jensen ら<sup>16</sup> のラット子宮への <sup>3</sup>H-E<sub>2</sub> 取りこみ実験に始まる数多くの研究結果から、E が子宮、膣などの target organ にも取りこまれ、その生物学的效果を発揮するためには、まず細胞内に存在する estrogen binding complex (estrogen receptor) と呼ばれる物質と特異的に結合することが明らかにされた。この receptor は target organ にも存在し、E<sub>2</sub> と著明な親和性を持つことが認められて、その全貌が解明されてきた。即ち E<sub>2</sub> は血中を循環して target organ の細胞から、核内に入つて nuclear-E<sub>2</sub> 複合体を形成する。この nuclear-E<sub>2</sub> 複合体は核 chromatin に存在する nuclear acceptor に作用し、核 RNA 合成に始まる一連の gene action を惹起させる事実が明らかにされつつある。

ホルモンの重要な機能は receptor protein を receptor transformation させて核内移行を可能にし、そのホルモンの target organ に RNA 合成を促進させることである。ところが卵管膨大部および峽部に於ては、E<sub>2</sub> が RNA 合成を促進させる<sup>21</sup>、逆に抑制的に作用する<sup>22</sup> などと、全く相反する結果が報告されている。しかし采についての報告は乏しく不明の点が多い。



まず無処置の家兎の采に於ける RNA は如何なる動態を示すかを検討してみた。本実験の采に於ける RNA 合成は、卵胞期群で高く、排卵期群で最低、妊娠群ではその中間的パターンという、性周期的な変化を示す成績を得た。Gupta<sup>17)</sup>, Bronson<sup>19)</sup>らも家兎およびマウス卵管で、著者と同様な傾向の RNA 合成の性周期的変化を観察している。ところがその機序については、fertilization と zygote の搬送に関係する卵管上皮の変化に意義をもとめるとともに<sup>2)</sup>, 卵巣ステロイドホルモンの産生、分泌と、estrogen receptor の量的推移との関連が本態として想定されるなど<sup>19)</sup>, その見解についても一定していない。前述の如く RNA 合成は性周期的変化を示すことから、ホルモン動態および性器の機能と RNA 合成が、密接な関係をもっていることは否定できないので、生体ホルモン濃度が RNA 合成に関与するか否かを検討するため血中ホルモンを測定してみた。排卵直後の E<sub>2</sub> は測定不能まで低下するが、妊娠すると E<sub>2</sub> と P は共に卵胞期群より増量し、とりわけ E<sub>2</sub> の変化が著しいことを認め、この結果は Fuchs ら<sup>20)</sup> の成績とほぼ合致するパターンを示している。したがってこの結果は、ホルモンの消長にともなう RNA 合成は変動することを示している。即ち E<sub>2</sub> の減少に同調して RNA 合成は低下する可能性が示唆された。

しかし妊娠時には血中 E<sub>2</sub> レベルが卵胞期群より約 10 倍も著増するにもかかわらず、RNA 合成は、卵胞期群の値には達しない事実を知った。この事実を解明するために、E<sub>2</sub> priming 後の RNA 合成を経時的に追ってみた。去勢家兎に E<sub>2</sub> 25 $\mu$ g/kg を single shot した場合、采に於ける RNA 合成は、去勢対照群に比べて投与後 8 時間までは経時的に増加し、8 時間目に最大に達し、それ以後は時間の経過とともに漸減し、投与後 8~12 時間の間に興味ある逆転現象を示した。また家兎卵管の estradiol binding complex は卵巣ホルモン動態に並行して周期的に変化することが報告されている<sup>19)</sup>。よって本実験の血中ホルモン動態と RNA 合成の関係、および Muechler ら<sup>19)</sup> の estrogen receptor の結果を併わせ考えれば、血中 E<sub>2</sub> 濃度によつて estrogen binding complex の発現が左右され、その結果 RNA 合成の変動が招来されると考えられる。換言すれば、排卵直後の急激な E<sub>2</sub> の減少により available receptor 量の低下をきたし<sup>21)</sup>, 排卵後の E<sub>2</sub> レベルの増加にともなう available receptor 量が賦活され、RNA の産生、増加をきたすと推定される。したがって、estrogen receptor の出現は estrogenic hormone によつてはじめて起こる特有な過程であることもよく理解できる<sup>21, 22)</sup>。

ラット <sup>3</sup>H-E<sub>2</sub> 取りこみ実験から、臓器により組織ホルモン濃度の分布の態度が異なり<sup>16, 23)</sup>, 投与された E は急速に代謝、破壊され<sup>24)</sup>, 皮下に投与された場合でも、E により起る子宮内変化が観察される頃は、子宮内濃度はすでに低下することが指摘されている<sup>25)</sup>。また子宮の available receptor 量はホルモン濃度によつて左右され<sup>26)</sup>, RNA 合成速度は nuclear-estrogen binding complex 量に比例することが証明されている<sup>27)</sup>。著者の観察では、RNA 合成は血中ホルモン濃度より組織ホルモンレベルに強く依存していることが想像され、RNA 合成と組織ホルモン濃度との関連性は無視できないと考えられる。本実験の E<sub>2</sub> 投与後の RNA 合成の逆転現象は、投与後 8 時間までの血中 E<sub>2</sub> レベルでは、采の組織ホルモン濃度は available receptor の作用発現に充分であり、この結果 RNA 合成が促進され、投与後 8~12 時間の間に血中ホルモン濃度の低下と共に、組織ホルモンが時間の経過につれ急速に代謝、破壊されて下降を辿る。その結果、この状態での組織ホルモン濃度では available receptor の効果発現をもたらさないか、もしくは receptor 結合部位への競合結合および receptor の消費<sup>22, 28)</sup>と解釈しなければ説明がつかない。本実験は細胞内の全 RNA の観察を主体としているので、実験成績の解釈は、この他に cytosol レベルや組織ホルモンを測定するなどの直接的な根拠についての吟味が必要である。また妊娠群の E<sub>2</sub> が著増するにもかかわらず RNA 合成が亢進しない事実は、receptor の消費説<sup>22, 28)</sup>が有力視される。本実験から、E<sub>2</sub> は采の RNA 合成を促進させることが示唆されたが、E<sub>2</sub> の投与量および投与期間との関連性と RNA 合成の関係は無視することのできない重要な問題であると思う。

文献的には、P が RNA 合成に関与するか否かについては適確な説明が無く、P 単独では RNA 合成が促進され、E との併用により、antagonistic な結果をもたらし<sup>4)</sup>, また P の投与量と E との組合せが問題であるが、マウス子宮の RNA 合成に antagonistic に作用する P は、卵管には antagonistic には作用しない<sup>3)</sup>。さらにヒトの采に存在する receptor は、黄体の存在即ち P 分泌は estrogen receptor に抑制的に作用すると報告されており<sup>29)</sup>, RNA 合成には、E が主役的に作用し、P により何ら影響を受けないとする説が、信頼性は高いようである。

本研究では、肉眼的ではあるが、卵管の部位的な RNA 合成の差異を観察してみると、采での RNA 合成の変化が顕著に認められ、これは RNA 合成の律速性には部位的に、かつ時間的に差異のあることを示唆している。また血中 E<sub>2</sub> レベルが低値にもかかわらず、排卵期群の

子宮の RNA 合成が妊娠群より上昇傾向を示したことは、着床に備えてなんらかの影響を受けて変動したのではないかと想像される。卵管膨大部は内膜の発育が、峡部は筋層の発達が<sup>30)</sup>、采では線毛細胞の増殖が<sup>31)</sup>それぞれ著しく、解剖学的に卵管組織の構造が違うため、卵管の部位的な RNA 合成の差異は、各部位の細胞上皮構成の変化と密接な関係のあることを否定できない。解剖学的に receptor 量の違いが存在することを考慮したとしても<sup>29)</sup>、卵管で受精と初期の卵が発育する途上、卵管内では種々異なつた物質を要求し<sup>17)</sup>、gamete の搬送を調節する卵管機能と RNA 合成とは密接な関連性をもっていると思われる。この RNA 合成の部位的な差異は、genomic activity のホルモン調節が解剖学的に異なり、それぞれの性器の機能の相違に起因すると考えられる。さらに E に対する部位的な反応の違いは、単に量的な活性の変化のみならず、質的变化をももたらし、排卵によつて催起されるホルモン濃度への感受性の違いによるものであろう。

DNA と結合して DNA-dependent RNA を阻害する actinomycin D<sup>32)</sup> の RNA および蛋白合成、水分貯溜の阻害作用は、ラット子宮で認められている<sup>33)34)</sup>。著者の観察でも actinomycin D の前投与により RNA 合成の阻害と蛋白量の減少を認めた。また E<sub>2</sub> 投与後の RNA および蛋白合成過程には、時間的差異があり、まず RNA 合成が促進され、遅れて蛋白合成、次いで DNA のピークが出現すると報告されているが<sup>2,23)</sup>、本実験では采の蛋白量は、E<sub>2</sub> 投与 8 時間後より有意に増量し、RNA の合成促進より、4 時間遅れて増量する成績を得た。

以上の本研究より、E<sub>2</sub> は卵管采の RNA 合成を促進させ、RNA 合成は性周期的に変動し、ホルモン状況に応じ、E<sub>2</sub> はまず gene (DNA) に働き DNA-dependent RNA 合成を誘導し、その結果蛋白の合成あるいは特定の酵素の新生がおこり、これがやがてホルモンの生理的作用となつて、臓器特有な性機能を発現させることが判明した。

## V. 結 論

日本在来成熟家兔を用い、卵胞期群、排卵期群、妊娠群の卵管采の性周期的な主として RNA および蛋白の動態を観察し、さらに去勢家兔に E<sub>2</sub> 25 $\mu$ /kg を single shot 皮下投与し、estrogen の細胞レベルでのホルモン作用を経時的に観察した。一部は卵管膨大部、峡部および子宮の RNA 合成を観察し、RNA 合成の律速性は部位的に差異があるのか否かを検討した。また血中ステロイドホルモンを測定し、RNA 合成との関連性を追究

し、併せて RNA および蛋白合成におよぼす actinomycin D の影響をみ、次のような成績を得た。

1) 卵管采に於ける RNA 合成は性周期的な変化を示し、卵胞期群で高く、排卵期群で低く、妊娠群ではその中間を示した。

2) E<sub>2</sub> 投与後の卵管采に於ける RNA 合成は投与後 4 時間より有意の増加を示し (p<0.01)、8 時間までは経時的に促進され、その最大効果は投与後 8 時間に約 30% の亢進があり、8~12 時間の間に低下し、E<sub>2</sub> は采に於ける RNA 合成へ促進的に作用することが示唆された。

3) <sup>14</sup>C-uridine の卵管および子宮に於ける RNA への incorporation は各群で采に最もよく取りこまれ、卵胞期群、妊娠群は采、膨大部、峡部、子宮の順で、排卵期群では采、膨大部、子宮、峡部の順で取りこまれた。

4) E<sub>2</sub> 投与後 8 時間の卵管采、膨大部、峡部ならびに子宮に於ける RNA 合成は采のみ去勢対照群に比べて有意に増加し (p<0.01)、RNA 合成の律速性は部位的に差異を有することが示唆された。

5) 卵管采の蛋白量は卵胞期群に比べて排卵期群で約 1.2 倍、妊娠群で約 2 倍、共に増量した。

6) E<sub>2</sub> 投与後の卵管采の蛋白量は去勢対照群に比べて経時的に漸増し、投与後 8 時間より有意に増量した (p<0.01)。

7) 血中の E<sub>2</sub> は排卵期群は測定不能まで低下し、妊娠群では、E<sub>2</sub> と P は共に卵胞期群に比べて増量し、特に E<sub>2</sub> は約 10 倍著増した。

8) E<sub>2</sub> 投与後の血中の E<sub>2</sub> は去勢対照群に比べて 8 時間後で約 7 倍、24 時間で約 5 倍共に増量した。

9) E<sub>2</sub> により賦活合成された卵管采の RNA および蛋白合成は actinomycin D の前処置により阻害されたことから、E<sub>2</sub> は先ず DNA に働き DNA-dependent RNA の新合成を促し、この結果蛋白の合成あるいは酵素の新生がおこり、これがやがてホルモンの生理的作用となつて発現してくるものと考えられる。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師林基之教授に心から謝意を表すると共に、御校閲下さつた生化学教室天野久夫助教授に感謝致します。また御助言をいただいた神津弘講師ならびに御協力下さいました教室員各位に厚くお礼申し上げます。

本研究は黒沢忠彦博士との共同研究の一部であり、共同研究途上での御協力に深謝致します。

尚、本研究の要旨は第 66 回日本不妊学会関東地方部会、第 20 回日本不妊学会総会および 7th Congress of Hungarian Society of Endocrinology and Metabolism に於いて発表した。

## 文 献

- 1) Boiling, J. L., Greenwald, G. S.: In Hafez, E. S. E., and Blandau, R. J., (eds), *The Mammalian Oviduct*, U. of Chicago Press, Chicago-London, 1969. p. 163, p. 183.
- 2) Mueller, G. C.: *J. Biol. Chem.*, 236 : 381, 1961.
- 3) Bronson, F. H., and Hamilton, T. H.: *Biol. Reprod.*, 6 : 160, 1972.
- 4) Gupta, D. N., et al.: *Acta. Biol. Med. Germ.*, 22 : 551, 1969.
- 5) Schmidt, G., and Thannhauser, S. J.: *J. Biol. Chem.*, 161 : 83, 1945.
- 6) Lowry, O. H., et al.: *J. Biol. Chem.*, 193 : 265, 1951.
- 7) 神戸川明・他 : ホと臨, 21 : 651, 1973.
- 8) 神戸川明・他 : ホと臨, 21 : 979, 1973.
- 9) Wiener, S. L., et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 145 : 210, 1974.
- 10) Clever, U., and Karlson, P.: *Exp. Cell. Res.*, 20 : 623, 1960.
- 11) Karlson, P.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 86 : 668, 1961.
- 12) Karlson, P.: *Persp. Biol. Med.*, 6 : 203, 1963.
- 13) Jacob, F., and Monod, J.: *J. Mol. Biol.*, 3 : 318, 1961.
- 14) Monod, J., Changeux, J. P., and Jacob, F.: *J. Mol. Biol.*, 6 : 306, 1963.
- 15) Hoffmann, K.: *Ann. Rev. Biochem.*, 31 : 213, 1962.
- 16) Jensen, E. V., and Jacobson, H. I.: *Rec. Prog. Hor. Res.*, 18 : 387, 1962.
- 17) Gupta, D. N., Karkun, J. N., and Kar, A. B.: *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 106 : 833, 1970.
- 18) Bronson, F. H., and Hamilton, T. H.: *J. Reprod. Fert.*, 25 : 283, 1971.
- 19) Muechler, E. K., Flickinger, G. L., and Mikhail, G.: *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 25 : 893, 1974.
- 20) Fuchs, A. R., and Beling, C.: *Endocrinology*, 95 : 1054, 1974.
- 21) Puca, G. A., and Bresciani, F.: *Nature*, 218 : 967, 1968.
- 22) Anderson, J. N., Clark, J. H., and Peck, E. J. Jr.: *Biochem. J.*, 126 : 561, 1972.
- 23) 須川信 : 第22回日産婦総会宿題報告要旨, 1970.
- 24) 梅原千治, 佐藤武雄 : ステロイドホルモンⅢ, 第1版, 南江堂, 1969.
- 25) 相沢義雄, 向後博司 : ホと臨, 19 : 750, 1971.
- 26) Lee, C., and Jacobson, H. I.: *Endocrinology*, 88 : 596, 1971.
- 27) Anderson, J. N., Clark, J. H., and Peck, E. J. Jr.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 48 : 1460, 1972.
- 28) Anderson, J. N., Peck, E. J. Jr., and Clark, J. H.: *Endocrinology*, 92 : 1488, 1973.
- 29) Flickinger, G. L., Muechler, E. K., and Mikhail, G.: *Fertil. Steril.*, 25 : 900, 1974.
- 30) El-Banna, A. A., and Hafez, E. S. E.: *Anat. Rec.*, 166 : 469, 1969.
- 31) Fredricsson, B.: *Fertility and Sterility Proc. VII th World Congress. Tokyo*, Hasegawa, T., Hayashi, M., Ebing, F. J. G., and Henderson, I. W. (eds) : *Excepta Med. ICS* 278. 1971. p 180, Amsterdam.
- 32) Waksman, S. A., and Woodruff, H. B.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 45 : 609, 1940.
- 33) Ui, H., and Mueller, G. C.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 50 : 526, 1963.
- 34) Means, A. R., and Hamilton, T. H.: *Proc. N. A. S.*, 686, 1966.

### Estrogen Effect on the Rabbit Fimbrial RNA Synthesis in Vitro

**Shinichi Saito**

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

The possibility of hormonal control operating in RNA and protein syntheses of the mammalian oviduct constitutes a very large unexplored area. The purpose of this study is to examine how the rabbit oviduct, especially fimbria respond to estrogen in RNA and protein syntheses and also to explore whether serum estradiol and progesterone concentrations are related to RNA synthesis.

The hormone used in this study was estradiol-17 $\beta$  given subcutaneously as single shot (25  $\mu$ g/kg body wt.). As RNA inhibitor actinomycin D (350  $\mu$ g/kg body wt.) was administered intravenously 1 hr. prior to estradiol-17 $\beta$  injection and the animals were killed 4 hr. later. The tubes and uterus were quickly aseptically removed from sacrificed does. The tubes were divided into three portions, viz. fimbria, ampulla and isthmus and each segment was minced to two pieces of about 2 to 3 cubic millimeters, one of which was assayed for water content and the other piece was weighed and placed into glass vessels containing 3 ml of culture media. Incubation fluid was Krebs-Ringer bicarbonate containing <sup>14</sup>C-uridine (0.15  $\mu$ Ci/ml). Incubation was performed under 5% CO<sub>2</sub> in oxygen for 30, 60 and 90 min. Tissue fragments were rinsed in Krebs-Ringer bicarbonate containing cold uridine after culture and homogenized. The homogenate was

treated with TCA. The acid-insoluble fraction was assayed for protein content and incorporation of uridine into RNA by Lowry and Schmidt-Thannhauser procedures respectively. Serum estradiol and progesterone were assayed by radioimmunoassay. Radioactivity uptaken to RNA was measured with liquid scintillation counter and expressed as dpm/mg protein. The experimental animals were classified into 4 groups; 1) resting, 2) ovulation (post coitum 9.5 hr.), 3) pregnancy (post coitum 240 hr.) and 4) castrate-E<sub>2</sub> treatment. (The castrated does were used as controls for group 4.)

The results were as follows;

(1) The content of fimbrial protein was lowest at resting, highest in pregnancy and intermediate at ovulation. The increase was significant ( $p < 0.01$ ) between resting to ovulation and pregnancy.

(2) The content of fimbrial protein showed a tendency for increase after E<sub>2</sub> administration. At 8 hr. after E<sub>2</sub> administration, protein increased significantly ( $p < 0.01$ ) greater than control.

(3) RNA synthesis of fimbria was observed lowest at ovulation, highest at resting and intermediate in pregnancy. RNA synthesis rate was significant ( $p < 0.01$ ) between resting to ovulation and pregnancy.

(4) RNA synthesis rate on fimbria showed a tendency for rise that reached a maximum at 8

hr. after E<sub>2</sub> administration and declined thereafter under control values. By 4 hr. after E<sub>2</sub> administration, RNA synthesis accelerated significantly ( $p < 0.01$ ) above control values.

(5) Among the three portions of resting, ovulation and pregnancy RNA synthesis rate was observed lowest at isthmus, highest at fimbria and intermediate at ampulla and RNA synthesis rate of any portions showed lowest at ovulation, highest at resting and intermediate in pregnancy.

(6) Among the three portions of oviduct and uterus, at 8 hr. after E<sub>2</sub> administration, RNA synthesis rate was accelerated significantly ( $p < 0.01$ ) only on fimbria much more than control values.

(7) On the other hand, RNA synthesis of uterus showed lowest in pregnancy, highest at resting and intermediate at ovulation. RNA synthesis rate of uterus was significant ( $p < 0.01$ ) between resting to ovulation and pregnancy but not significant between ovulation and pregnancy.

(8) Actinomycin D was effective ( $p < 0.01$ ) in blocking RNA and protein syntheses on fimbria of both control and E<sub>2</sub> treatment groups.

(9) Serum estradiol markedly increased in pregnancy. At ovulation estradiol was no longer detectable. Progesterone level of ovulation was slightly higher than that of resting, and its level in pregnancy was much more higher than at ovulation.

# ラットにおける実験的同種免疫性無排卵症

## III. 血清学的検討と特異抗原の局在性

### Experimental Alloimmune Ovulatory Disorder in The Rat III Serological and Immunohistochemical Studies on Ovary Specific Antigen and Antibody

京都大学医学部婦人科学産科学教室

森 崇 英      鈴木 暁      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, Sakyo-Ku, Kyoto, Japan.

米国ロックフェラー大学 Population Council

K. A. Laurence

The Population Council, Bio-Medical Division, The Rockefeller  
University, New York, N.Y. 10012, U.S.A.

**概要:** 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血中抗体ならびに卵巣特異抗原の局在を検討した。

ラット卵巣の磷酸緩衝生理食塩水抽出物を抗原として寒天ゲル内二重拡散沈降反応、赤血球凝集反応および補体結合反応によつて特異抗原の検出と抗体価を測定した。抗血清には最終免疫から7日目に殺した動物の血清を用い、対照として肝、腎、脾および卵巣で吸収したものをを用いた。また酵素抗体法によつて抗原の局在を追跡した。

沈降反応や赤血球凝集反応では明瞭な結果は得られなかったが、卵巣に特異な補体結合性抗体の存在が知られた。また酵素抗体法によつて特異抗原が卵細胞の細胞質に局在することが判明した。

以上の成績から同種ラット卵巣による免疫系では卵巣に特異な補体結合性抗体が出現しその抗原は卵細胞にあることが結論された。

#### はじめに

ヒト無排卵症の発生病理を追求する目的から、ラットを用いて無排卵症の実験モデルを作成し、第I報<sup>1)</sup>において同種卵巣免疫の発情周期に及ぼす生物学的影響について、また第II報<sup>2)</sup>において卵胞の発育動態に及ぼす影響を中心に報告した。本稿では同種卵巣免疫系における血中抗体に関する血清学的検討成績と、酵素抗体法による抗原の局在に関する検討成績を中心に報告する。

#### 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ここでは略記するにとどめる。Holzman系成熟雌ラット(50% inbred) 59匹を卵巣感作群、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チネートと Freund's complete adjuvant 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。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、諸種検体を採取した。

#### 卵巣抗原標品

燐酸緩衝生理食塩水 (PBS, 0.02 M, pH 7.2) にて20%の卵巣ホモジネートを作成、4°C で一夜放置したのち、17000回転45分間低温遠沈して上清を得た。この上清は2層に分かれており、上層は脂肪に富んで混濁しているが、下層は比較的透明であつた。この透明層をさらに milipore filter Type HA (Milipore Corp., Bedford, Mass.) を通して微細な混濁を完全に除去透明化してこれを抗原標品として用いた。

#### 抗血清の吸収

7日目および21日目に殺した動物の血清をそれぞれ別々にプールし、そのうち一定量を用いて同系動物の肝、腎、脾および卵巣を用いて順次に吸収を行なつた。これら諸臓器の20% PBS ホモジネートと抗血清の等量づつを混和、第1段階の吸収は室温で30分反応させたあと4000回転20分間低温遠沈した。第2段階の吸収は上清を4°C で一夜放置したあと17000回転45分間低温遠沈したあと、上清を milipore filter を通し抗血清を透明化した。各臓器を用いてこのような2段階の吸収操作を施行した。

#### 血清学的方法

沈降反応には Ouchterlony の寒天ゲル内二重拡散法を用い、資料適用後、7日目まで24時間毎に観察した。

赤血球凝集反応は Rose et al.<sup>3)</sup> がヒト抗甲状腺抗体の検出に用いた方法に準じたがヒトO型赤血球の代りに羊赤血球 (Cordis Laboratories, Miami, Florida) を用いた。この場合反応系は未吸収ならびに各臓器による吸収血清の倍数稀釈系列を作成し、抗原標品で coat した羊赤血球懸濁液 (最終濃度0.5%) と反応せしめた。

補体結合反応は Rose et al.<sup>4)</sup> の方法に準じた。補体として使用した標準モルモット血清 (Cordis Laboratories, Miami, Florida) は力価測定により、200 CH<sub>50</sub> units/ml の力価を有しているものである。第2段階の反応に加える抗羊赤血球家兔血清 (Cordis Laboratories, Miami, Florida) は amboceptor titration により溶血を来す最大稀釈数が1:3000であつたのでこれの約2.5倍に相当する1:1000の稀釈濃度を採用した。赤血球凝集反応の場合と同様反応系は未吸収ならびに各臓器による吸収血清の倍数稀釈系列を作成し、抗原標品には前記の卵巣抽出液を使用した。

#### 酵素抗体法

直接法には感作群、対照群、ステロイド対照群のプールした被検血清から飽和硫酸分画法によつて  $\gamma$  globulin

分画を得た。また間接法に用いた抗ラット gamma globulin 家兔血清の7S分画は Nutritional Biochemicals Corp. (Cleveland, Ohio) から購入した。これらの globulin を Nakane and Pierce<sup>5)</sup> の原法に従つて、Horseradish peroxidase, Type VI (Sigma, St. Louis, Mo.) と反応せしめ conjugate を作成した。

卵巣は5% glutaraldehyde で低温下に4時間固定、冷アルコールによる順次脱水ののちパラフィン包埋した。これとは別に生鮮凍結標本による cryostat section についても検討した。何れの場合にも切片の厚さは6 $\mu$ とした。

Peroxidase に関する酵素組織化学的方法は Graham and Karnovsky<sup>6)</sup> の原法に準じた。陽性反応の特異性を検討するため次の各種の対照をとつた。

- 1) 対照群、ステロイド対照群の血清
- 2) 卵巣で吸収した感作群血清
- 3) 正常ラット血清
- 4) 抗ラット  $\gamma$  globulin conjugate による直接法
- 5) 内因性 peroxidase に対する対照として Karnovsky 染色のみのもの

#### Acrylamide gel 電気泳動法

血清蛋白分画の分析には acrylamide gel column によるディスク電気泳動法<sup>7)</sup> を用いた。separating gel column のゲル濃度は7%, pH 8.9の標準ゲルを用い sample gel column は原血清をPBSで5倍に稀釈した血清10 $\mu$ l と stacking gel 90 $\mu$ l を混合して作成、Canalco 社 (Bethesda, Maryland) 製垂直泳動槽中に結泳動した。泳動パターンは615m $\mu$ の波長で densitometry により記録した。なお血清蛋白質量の測定は280m $\mu$ の紫外外部吸光度によつて測定した。

### 実験成績

#### 血清学的検討成績

寒天ゲル内二重拡散法による沈降反応の結果では資料適用後17時間目から7日目に至るまでの観察では沈降線は認められなかつた。

赤血球凝集反応では感作群のうち、最終免疫から7日目に殺した動物から得た血清で7日目つまり64倍稀釈まで陽性反応が出現し、吸収後の血清では4倍稀釈まで陽性であつた。しかし15日目(16384倍)まで疑陽性の反応が認められかつ uncoated control では陰性反応を呈したが血清を加えない control で疑陽性の反応が出現したため、赤血球凝集反応による抗体価の測定は不適当であることが判つた。抗原標品の濃度を10%, 1%, 0.1%とした場合にも結果は同様で判定不可能であつた。

これに対し、補体結合反応の結果は明瞭で表1に示し

Table 1 Result of complement fixation reaction between an extract from rat ovary and the sera from rats immunized with allogenic ovarian tissue.

Absorption of the sera	Two fold dilution series of the antisera										Control in the absence of antisera
	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	
Unabsorbed	### <sup>a</sup>	##	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Liver	##	##	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Liver and kidney	##	##	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Liver, kidney and spleen	##	##	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Liver, kidney spleen and ovary	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Control in the absence of antigen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a The extent of lysis was judged visually as follows: -complete lysis, + almost complete lysis, ++ 50% lysis, ## trace of lysis, ### no lysis.

た通りである。感作群のうち最終免疫から7日目に殺した動物から採取した血清を用いた場合、血清の倍数稀釈系列で8本目つまり128倍まで明瞭な陽性反応が認められ、肝、腎、脾臓で吸収した場合にはこれが5本目つまり16倍稀釈まで低下したが、卵巣で吸収したあとではさらに1倍稀釈まで低下した。すなわち128倍から16倍への抗体価の低下は吸収諸臓器と卵巣との共通抗原性に基くものであるが、卵巣による吸収テストで下降した抗体価は卵巣の特異抗原に対する抗体であると見なすことができる。抗原非添加の対照や血清非添加の対照ではいずれも反応陰性であった。また最終免疫から21日目に殺した動物から得た血清も用いた場合には原血清で陽性反応が認められたのみで認むべき抗体価の上昇は検出されなかつた。

血清蛋白分層の分析結果

最終免疫から7日目に殺した各群の動物の血清蛋白濃度は感作群 164.6mg/ml、対照群 132.0 mg/ml ステロイド対照群 147.8mg/ml であつた。ディスク電気泳動パタ

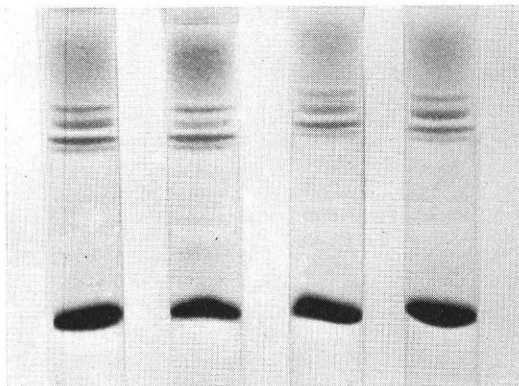


Fig. 1 Acrylamide gel electrophoresis of the sera from the sensitized, control, steroid control and untreated rats. (in that order from left).

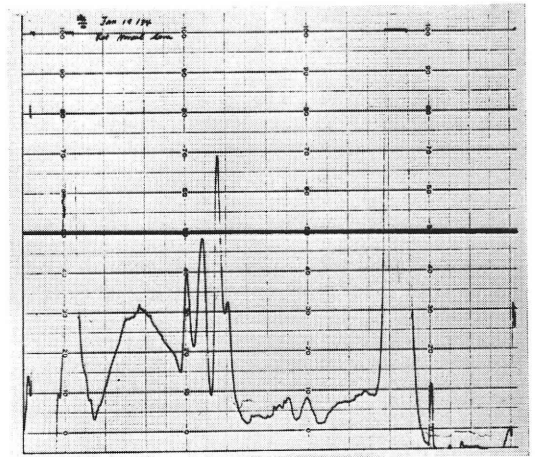


Fig. 2 Acrylamide gel electrophoretic pattern of the sera from a untreated rat.

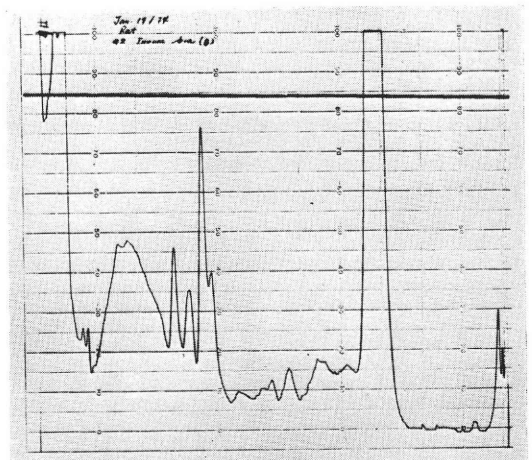


Fig. 3 Acrylamide gel electrophoretic pattern of the sera from the sensitized rat.

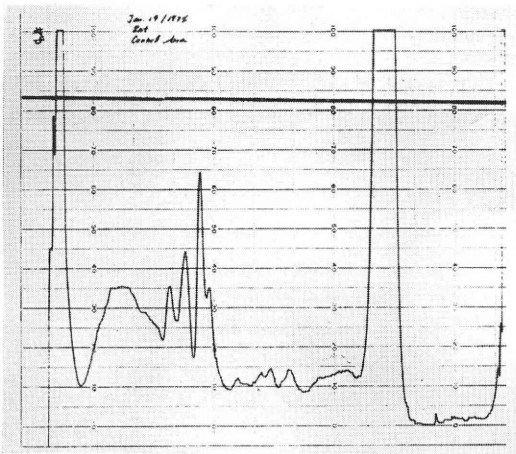


Fig. 4 Acrylamide gel electrophoretic pattern of the sera from the control rat.

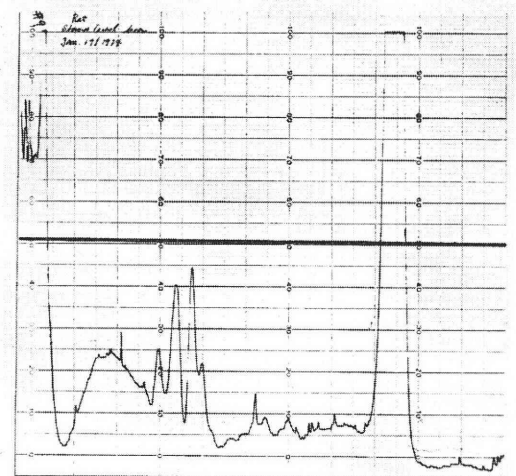


Fig. 5 Acrylamide gel electrophoretic pattern of the sera from the steroid control rat.

ーンは図1に示した通りである。これを densitometry で分析すると図2 (正常ラット血清), 図3 (感作群血清), 図4 (対照群血清), 図5 (ステロイド対照群血清) に示した通りである。γ globulin には5本の bands が認められたが感作群血清では原点から2番目のピークが3番目のピークよりも高くなっているのに対し, 正常ラット血清, 対照群血清, ステロイド対照群血清の何れの泳動パターンをみても3番目のピークの方が2番目のそれよりも高くなっていた。しかしこれら2本の bands が血清蛋白の何れの分画であるかは同定していない。

#### 酵素抗体法による検討成績

間接酵素抗体法によつて抗原の局在を追跡したところ図6に示したように卵細胞の細胞質全面にび慢性に

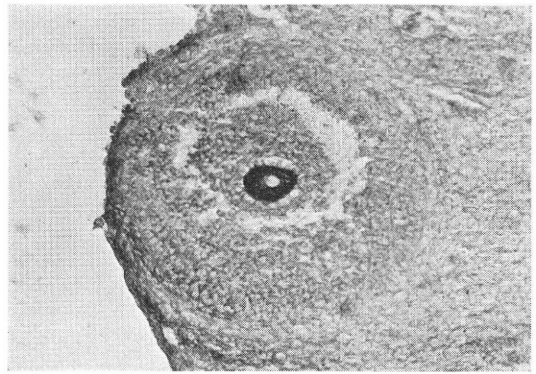


Fig. 6 Positive peroxidase reaction in the cytoplasm of the oocyte by the indirect immunoperoxidase method. The ovarian section was reacted with the sera from the sensitized group of animals autopsied on 7th day after the last immunization  $\times 100$ .



Fig. 7 Negative peroxidase reaction in the cytoplasm of the oocyte by the indirect immunoperoxidase method. The ovarian section was reacted with the same sera in Fig. 6, but absorbed with ovarian tissues.  $\times 100$ .

peroxidase 陽性の反応が認められた。しかし透明帯は反応不明瞭であつた。この陽性反応は小卵胞, 中卵胞および大卵胞いづれの發育段階にある卵胞の卵細胞に認められた。対照群やステロイド対照群の血清を用いてもこの反応は出現せず, また感作群血清を卵巣で吸収すると, 本反応は陰性となることから (図7), 感作群血清に特異な反応と考えられる。なおステロイド産生細胞系には明瞭な陽性反応は検出できなかつた。

#### 考 按

卵巣の特異抗原性に関するこれまでの検討成績を概観すると殆んどが heteroimmune 系を用いたものである。Porter et al.<sup>8)</sup> はモルモット卵巣で家兔を免疫し, 二重



拡散法により卵巣に特異な 4 本の沈降線を証明し, Ownby and Shivers<sup>9)</sup> はハムスター卵巣で家兎を免疫して 1 本の特異沈降線を, また Sacco and Shivers<sup>10)</sup> は家兎卵巣で羊を免疫して 2 本の特異沈降線をそれぞれ証明している. このように異種免疫系を用いた実験では 1 ~ 4 本の卵巣に特異な抗原の存在が確認されている.

これら卵巣特異抗原の局在に関して Porter et al.<sup>8)</sup> は間接蛍光抗体法によつて閉鎖卵胞および發育卵胞の卵細胞の透明帯に存在することを証明し, Ownby and Shivers<sup>9)</sup> は培養した卵細胞の透明帯の最外層に沈降物による膜形成を認め, Sacco and Shivers<sup>11)</sup> は蛍光抗体法によつて莖膜細胞, 卵細胞透明帯および閉鎖卵胞にそれぞれ特異な抗原の局在を確認している.

今回の同種ラット免疫系を用いた実験では沈降反応で検出し得るほどの強い血中抗体の産生はみられなかつたが, ラット卵巣に特異な補体結合性抗体の存在が認められた. 酵素抗体法によつて抗原の所在を追跡したところ, 卵細胞の細胞質に明瞭な陽性反応が現われ, 透明帯や莖膜細胞層には出現しなかつた. このことは組織特異抗原は実験目的に応じて選定した免疫系によつて必ずしも発現様式は一律でないことを当然のことながら示唆するものであり, 事実同種免疫系に近いヒト抗卵巣抗体の抗原は卵細胞の細胞質 (Valloton and Forbes<sup>12)</sup>) やステロイド産生細胞系 (Irvine et al<sup>13)</sup>, 西村他<sup>14)</sup>) に証明されている.

このような抗卵巣抗体の生物学的作用ないしは生物学的意義についてみると, Perlmann らの一連の実験<sup>15)17)</sup> では, ウニ卵細胞をこれに対する家兎抗血清に暴露すると抗血清の濃度が高い場合には卵細胞の jelly layer の凝集が起り, 低濃度では妊孕率の低下, 受精卵の cortical reaction の異常, polyspermy, 奇形の発生などの現象が起ることが報告されており, また Shahani ら<sup>18)</sup> はマウス卵巣組織で免疫した家兎血清をマウスに注射すると, 実験条件によつて 50~100% の不妊状態になつたと報じている. 総じてこれら異種免疫系における抗卵巣抗体の作用は卵細胞に対して cytotoxic に作用しているように見受けられる.

これに対して同種免疫系における抗卵巣抗体の作用は未だ明らかになされていない. Porter<sup>19)</sup> はモルモット卵巣の同種免疫で無排卵状態を起しているが, この場合の卵胞の發育動態や抗原の所在については検討していない. 今回の実験では第 II 報で報告したように, 卵胞の發育動態からみる限り, 原始卵胞から一次卵胞への發育促進がうかがわれ, かつ酵素抗体法によつて卵細胞自身に抗原性が認められたことと考え合わせると, ラット卵巣の同種免疫系における抗体の作用は卵細胞に対して cytotoxic antibody として働くというより, むしろ enhancing antibody として作用している可能性がある.

以上は血中抗体についてであるが, 細胞性免疫についてみると, 第 II 報で報告したように小數例において質管内に単核球の浸潤が認められた. しかしこの細胞浸潤は卵胞内には及んでいなかつたし, また卵胞の破壊像も認められなかつた. したがつて細胞性免疫が関与しているという直接の証拠は得られなかつたが, 今後実験系を単純化して再検討する必要があると考えられる.

## 結 語

ラットにおける実験的同種免疫性無排卵症を作成し, 血清学的検討と酵素抗体法による検討を行なつた結果, 卵巣に特異な補体結合性抗体の存在を認め, 抗原が卵細胞の細胞質にあることを確認した. そして同種免疫系における抗体の生物学的作用, とくに卵胞の發育に及ぼす意義について考察した.

終始御指導と貴重な御意見を賜つたロックフェラー大学 M. W. Chase 教授並びに, ニューヨーク州立バッファロー大学, 狩野恭一教授に厚く御礼申し上げます.

## 文 献

- 1) 森崇英, 鈴木暁, 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, 21: 23-27, 1975.
- 2) 森崇英, 鈴木暁, 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 II. 同種卵巣免疫の卵胞發育動態に及ぼす影響, 日不妊誌, 20: 420-424, 1975.
- 3) Rose, N., Bigazzi, P., Bartholomew, W., Wicker, K., Gorzynski, E. and Abeyounis C.: Agglutination reactions. In Methods in Immunodiagnosis, pp. 45-70. Ed. by Rose, N. R. and Bigazzi, P. E., John Wiley and Sons, New York, 1973.
- 4) Rose, N., Bigazzi, P., Bartholomew, W. and Zarco, R.: Complement determinations. In Methods in Immunodiagnosis, pp. 31-43, ed. by Rose, N. R. and Bigazzi, P. E., John Wiley and Sons, New York, 1973.
- 5) Nakane, P. K. and Pierce, G. B.: Enzyme-labeled antibodies: Preparation and application for the localization of antigens, J. Histochem. Cytochem. 14: 929-931, 1967.
- 6) Graham Jr., R. C. and Karnovsky, M. J.: The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules kidney: Ultrastructural cytochemistry by a of mouse new technique, J. Histochem.

- Cytochem. 14 : 291-302, 1966.
- 7) Davis, B. J. and Ornstein, L. : Disc electrophoresis, acrylamide gel columns. In Methods in Immunology and Immunochemistry. Ed. by Williams, C. A. and Chase, M. W. Volume II pp. 38-47, Academic Press, New York, 1968.
  - 8) Porter, C., Highfill, D. and Winovich, R. : Guinea pig ovary and testis: Localization of common gonad specific antigens. Int. J. Fertil. 15 : 177-181, 1970.
  - 9) Ownby, C. L. and Shivers, C. A. : Antigens of the hamster ovary and effects of anti-ovary serum on eggs. Biol. Reprod. 6 : 310-318, 1972.
  - 10) Sacco, A. G. and Shivers, C. A. : Antigens of the rabbit ovary, oviduct and uterus. J. Reprod. Fert. 32 : 403-414, 1973.
  - 11) Sacco, A. G. and Shivers, C. A. : Localization of tissue-specific antigens in the rabbit ovary, oviduct and uterus by the fluorescent antibody technique. J. Reprod. Fert. 32 : 415-420, 1973.
  - 12) Vallotton, M. B. and Forbes, A. P. : Antibodies to cytoplasm of ova. Lancet II : 264-265, 1966.
  - 13) Irvine, W. J. Chan, M. M. W. and Scarth, L. : The further characterization of autoantibodies reactive with extra-adrenal steroid-producing cells in patients with adrenal disorders. Clin.exp. Immunol. 4 : 489-503, 1969.
  - 14) 西村敏雄, 森崇英, 笠井寛司, 池谷東彦 : 無排卵症卵巣の免疫内分泌学的研究—特に特発性無排卵症の自己免疫的発生病理について—. 最新医学 26 : 608-614, 1971.
  - 15) Perlmann, P. : Study on the effect of antisera on unfertilized sea urchin eggs. Exptl. Cell Res. 6 : 485-490, 1954.
  - 16) Perlmann, P. : Effect of antiserum on fertilization of the sea urchin egg. Exptl. Cell Res., Suppl. 3 : 274-280, 1955.
  - 17) Perlmann, P. : Cortical inhibitions and polyspermy in antiserum-treated sea urchin eggs. Exptl. Cell Res. 12 : 418-421, 1957.
  - 18) Shahani, S. K., Padbidri, J. R. and Rao, S. S. : Antifertility studies with immune sera to mouse ovarian tissue. Ind. J. Exp. Biol. 7 : 52-53, 1969.
  - 19) Porter, C. W. : Ovarian antibodies in fem-

ale guinea pigs. Int. J. Fertil. 10 : 257-260, 1965.

### Experimental Alloimmune Ovulatory Disorder In The Rat.

### III Serological and Immunohistochemical Studies On Ovary Specific Antigen and Antibody

**Takahide Mori, Akira Suzuki, Michio Kitagawa and Toshio Nishimura**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kyoto University School of Medicine,  
Sakyo-ku, Kyoto, Japan.

(Director: Toshio Nishimura, M.D.)

**Kenneth A. Laurence, Ph. L.**

The Population Council, Bio-Medical Division,  
The Rockefeller University,  
New York, N.Y. 10012, U.S.A.

In the established experimental model of alloimmune ovulatory disorder in the rat reported in our previous communication, serological and immunohistochemical studies were undertaken in the present communication.

Sera from the sensitized and control groups of animals were tested by double diffusion technique, haemagglutination reaction and complement fixation reaction against an ovarian extract with phosphate buffered saline. Specificity of the reactions was confirmed by sequential absorption of the sera with homogenates of liver, kidney, spleen and ovary of the same strain of rats. Immunoperoxidase technique was employed for detection of localization of ovary-specific antigen.

No obvious findings were obtained by the precipitation and haemagglutination reaction. However, the presence of ovary specific antibody was found in the sera of the sensitized animals by complement fixation test. At least one ovary specific antigen was recognized as located diffusely in the cytoplasm of the oocyte by immunoperoxidase procedure.

It was concluded that complement-fixing antibody can be produced in an alloimmune system with the ovary in the rat, and an antigen is located in the cytoplasm of the oocyte.

# 各種 Gonadotrophin および合成 LH-RF による マウス, ラットおよびウサギ 間の排卵誘起力の比較

Comparison of the Ovulatory Response in Mice, Rats and Rabbits  
Induced by the Gonadotrophins and Synthetic LH-RF

中外製薬株式会社総合研究所

信 永 利 馬\* 杉 山 修

Toshima NOBUNAGA Osamu SUGIYAMA

Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. 41-8, 3-Chome,  
Takada, Toshimaku, Tokyo 171

各種 GTH および合成 LH-RF の皮下投与 (Dose/animal) による排卵誘起反応を指標にしてマウス, ラットとウサギの反応を比較検討した. なお GTH や LH-RF をラットの発情間期と Nembutal 麻酔下の発情前期に投与し, 両期の排卵誘起反応を比較したところ PMSG と LH-RF を除いては両期に違いがなかった. 発情間期にヒツジ FSH, ウマ LH, ヒツジ P-GTH, ラット下垂体, HCG, PMSG, LH-RF の投与によるラットの排卵誘起は同期投与マウスの排卵誘起必要量のそれぞれ 6, 12, 7, 8, 16, 45, 16倍, ウサギではマウス (発情間期投与) のそれぞれ 51, 96, 254, 224, 131, 161, 32 倍, ウサギではラット (発情間期投与) のそれぞれ 8, 8, 35, 28, 8, 4, 2 倍多く必要であった. さらに FSH, LH, P-GTH, HCG, PMSG, LH-RF 投与によるウサギの排卵誘起は発情前期のラットの必要量のそれぞれ 7, 10, 8, 2, 10 倍多く必要であった. したがってウサギはヒツジ P-GTH, やラット下垂体に対して反応性が低いと云える.

Gonadotrophin にはその由来する動物の種類による違いがある可能性が示唆されている (Morris and Nalbandov; 1961, Parlow; 1963, Bullock et al; 1967, Hutchinson et al.; 1968 吉田, 石居; 1973). また Gonadotrophin に対する動物の反応にも動物の種類による違いが認められている (Fried and Rakoff; 1955, 信永高橋; 1967). しかし Hormon の同一標品を用いて動物の種類による反応の違いを検討した成績は極めて少ない. 一方において動物の系統間の差異も報告されている (Tox and Krinsky; 1968, Bell and Christie; 1970).

そこで著者ら (1973) は各種 Gonadotrophin および

合成 LH-RF の排卵誘起反応を指標にしてマウス, ラット, ゼノパス (蛙) の感受性の差異について比較検討し既に報告した. すなわちゼノパスはマウスやラットに比較して Porcine FSH に対する反応性が低く, Equine LH, Ovine pituitary GTH, HCG や PMSG に対する反応性よりも Xenopus pituitary に対して強い反応性を示した. またゼノパスは Synthetic Porcine LH-RF に対して全く反応を示さなかった. 本報においては排卵誘起反応を指標にして各種 Gonadotrophin や合成 LH-RF に対するマウス, ラットの反応性を基準にしてウサギの反応性を比較検討した.

## 材料および方法

ウサギ

使用したウサギ: 中外製薬株式会社総合研究所で育成

\* 現所属: 東北大学医学部附属動物実験施設

\* Present address: Institute for Experimental Animals, Tohoku University School of Medicine, 2-1, Seiryomachi, Sendai 980

生産されている CSK ウサギ\* で生後3~7ヶ月齢、体重2.7-4.5kg (平均3.4kg)、膣は肥厚、充血し、交配可能な個体を用いた。

飼育条件：温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度50~65%、照明時間は午前5時から午後7時までの14時間に設定された飼育室に35cm×50cm×35.5cm high の金網床金属ケージに1匹飼育した。餌はオリエンタル酵母（東京）製ウサギ、モルモット用 RC-4 固型飼料を飽食させ、水も自由に飲ませた。

投与：生理食塩液0.4ml 中に必要なホルモン量が含まれるように調製して午後4時から5時の間に腰背部皮下に投与した。

排卵の判定：投与後20時間で空気を耳介静脈から注入し、と殺解剖して検査した。

a) 卵巣の肉眼的観察、大卵胞、血胞、出血点および黄体などを観察し判定の参考にした。

b) 卵管内の卵検索、卵巣とともに卵管を取り出し、注射針を卵管内に挿入して生理食塩液で卵管内を卵管采の方向に灌流し、その液をトケイ皿に受け、しばらく放置し、実体顕微鏡下で観察した。

c) 組織学的検査、肉眼的所見および卵検索の結果疑わしい卵巣は10~13 $\mu$ の連続切片にして H.E 染色を施し、排卵の有無、黄体の有無について検討し、完全な黄体のある個体は成績から除いた。

#### ラット

使用したラット：当研究所生産の4日周期を反復している CSK: Wistar-Imamich rat (信永ら, 1968), 90-150日齢, 200-350g (平均284g) を使用した。

飼育条件：膣垢の採取、および解剖検査、排卵の判定などは既報 (信永ら, 1973) と同様であり Hormone の投与は左下腹部皮下に行なつた。なお Proestrus の日の

\*CSK ウサギの起源

信永利馬

1964年春に東京都青梅種畜場から小林茂主任研究員の好意で日本白色種雄2、雌4匹の分与を受けたがコクシジウム症、流産、不妊症などの trouble が続き仔ウサギを育てることができず雄のみが健康で残つた。たまたまコクシジウム症のほとんど発症したことのないウサギのコロニーが群馬県下にある話を聞き、日本クレーアの佐藤善一氏の好意により日本ラットの佐藤龍一博士を介して群馬県宮城村養兔組合から1964年初夏に雌16匹の分与を受けた。オーシストの陰性であつた雌に前述の東京都種畜場から入手した雄を交配させたのが CSK ウサギの起源である。初産仔の発育段階で2度ほどコクシジウム症の仔ウサギが発見され、その litter は親仔とも淘汰し、さらに他の全 litter にもスルファジメトキシン(スルキシン) 100mg/rabbit を1週間投与した。なおコクシジウムに対する抵抗力については検討していない。CSK ウサギは石崎倫らの努力により開始されたことを付記しておく。

投与群では Proestrus の日の午後1時に Nembutal 40 mg/kg を腹腔内投与し、自然排卵のための排卵 Hormon の放出を抑制しておいてその日の午後4-5時に各種 Hormon を投与し20時間後に解剖した。

#### マウス

使用したマウス：当研究所において4日性周期を正しく反復すべく育種したIV CS 系成熟マウス (Nobunaga et al; 1973, Nobunaga; 1973), 70-100日齢, 23-31g (平均26g) を用いた。

飼育条件；既報 (信永, 高橋, 1967) と同様であり、膣垢の採取、投与および解剖検査、排卵の判定などは上記ラットの場合と同様である。

#### 使用 Hormon

a) Porcine FSH は Antrin, 東芝製薬株式会社製で1アンプル5 AU. (Armour Unit), 1mg が約1.6 AU. に相当し LH の0.03 Armour Standard 相当量が混入している標品である。FSH は3アンプルを一度に滅菌生理食塩液で溶解し混合して小試験管に分け、凍結保存し、投与直前に室温で溶解し、0.4ml 中に必要量が含まれるように調製して投与した。

b) Equine LH (Domestic animal P. LH) は Armour-baldwin Laboratories (U.S.A) 製 (Lot No. J 14106, J 14211) で実重量1mg は Armour standard の約2.1-2.6mg に相当する力価を有する標品である。LH はトーションバランスで秤量し、滅菌生理食塩液で稀釈後凍結保存した。使用については FSH と同様である。なお投与量は実重量で記述した。

c) Unfractionated Ovine Pituitary GTH (Ovine P-GTH と略す) は Abbott 製 Vetrophin (FSH, LH, LTH を生理的な割合で含有, Lot No. 8691) 1アンプル5 RU, (Rat Unit) のもので保存および使用方法は FSH と同様である。

d) Acetone dried rat anterior Pituitary (Rat P) は50-60日齢, 150-230g の Donryu rat 雄を Ether でと殺し、下垂体を取り出し、Acetone で脱水処置後乾燥した。乾燥 Pituitary はメノウ乳鉢で粉碎し、滅菌生理食塩液で浮遊液にして凍結保存した。使用については FSH と同様である。

e) HCG は1mg が4000 IU の標品 (T-2 Preparation, 三共ゾーキ株式会社製) を用いた。保存および使用方法は equine LH と同様である。

f) PMSG は Serarmon (東芝製薬株式会社製) 1アンプル1000 IU. (製造番号10148) を用いた。保存および使用については FSH と同様である。

g) Synthetic Porcine LH Releasing Factor (LH-RF) は Matsuo et al, (1971) や Baba et al, (1971)

によつて構造決定された結果にもとづいて中外製薬総合研究所、岡田、村上が合成した (Peptide 純度80%以上). LH-RF は滅菌生理食塩液に溶解し、アンプルに封入 (1アンプル200 $\mu$ g) し、冷蔵庫内に保存し、投与に際して0.4ml 中に必要量が含まれるように調製して使用した。

### 成績および考察

#### I. ラットの排卵誘起試験における Proestrus 投与と Diestrus 投与の比較

排卵誘起試験においてウサギとラットやマウスを比較する場合、ラットやマウスの周期のどの時期をあてはめるのが最も適当かを決定することは極めて難しい。そこで実験条件および実験使用動物数としては十分ではなかったがラットやマウスのどの時期を用いてウサギと比較すべきかの目安を付けるために次の実験を行なった。すなわち Proestrus の日の午後1時に40mg/kg の Nembutal を腹腔内投与し排卵 Hormon の放出抑制をしたラットにその日の午後4—5時に被験 Hormone を皮下投与した排卵誘起成績と Nembutal を投与しないで Diestrus の日に被験 Hormon を皮下投与した排卵誘起成績とを比較した。成績は第1表の通りで50%の動物に排卵を誘発するために必要な Hormon 量を比較すると PMSG と LH-RF 以外は Proestrus 投与群も Diestrus 投与群も著しい差異はなかつた。すなわち PMSG では Proestrus 投与群の方が約8.5倍ほど多くの量を必要としている。これは今道ら (1961) が下垂体摘出後に PMSG を皮下投与した場合と下垂体を摘出しないで皮下投与した場合とを排卵誘起反応で比較し、前者が遙かに多くの量を必要とし、HCG の場合にはそれほど顕著な違いを示さなかつたと報告していることから推察すると Proestrus に投与したという时期的な影響ではなく Nembutal 麻酔の影響による下垂体 Gonadotrophin 分泌抑制に基づくものであろう。なお PMSG の静脈注射による排卵誘起試験では Nembutal 麻酔後の投与でも無麻酔 Diestrus 投与の場合よりも少量で排卵している (信永ら, 1973) 点で多少問題があり今後検討の必要がある。

LH-RF の成績は同一条件、同一標品を用いて行なった Okamoto and Nobunaga, (1973) の報告から引用した。すなわち Proestrus に投与した方が Diestrus に投与した場合よりも約  $\frac{1}{5}$  の投与量で排卵を誘発することができた。おそらく下垂体や卵巣を取り巻く環境の違いに関係があると思われるが今後検討を進めたい、このように LH-RF や PMSG 以外の Gonadotrophin においては Proestrus 投与も Diestrus 投与も著しい違い

がなかつたことから条件を一定にする意味でマウスやラットの Diestrus に投与した成績とウサギの成績を比較し、PMSG と LH-RF については上述の成績を考慮して検討を加えることにした。

#### II. マウス、ラット、ウサギの排卵誘起成績

Diestrus の日の午後4—5時に Hormon を皮下投与したマウスやラットの成績およびウサギに皮下投与した成績は第2および第3表の通りで投与動物に対する排卵した動物の割合で示した。更に排卵誘起力の比較をしやすくするために50%の動物の排卵誘起に必要なホルモン量を算出して記載した。なお参考までに本実験に使用した動物の平均体重 (マウスで26g, ラットで284g, ウサギで3.4kg) で概算した50%の動物に排卵誘起するために必要な kg 当りの投与量を併記した。

また LH-RF のラット、マウスの成績は前述の Okamoto and Nobunaga (1973) の報告を引用した。なお本実験に用いた Equine LH のラットの皮下投与における排卵誘起成績は Imamichi (1967) が既に報告した Ovine LH のラットの皮下投与による排卵誘起成績の7.7あるいは13.7 $\mu$ g に比較して約20から40倍多くの量を必要とした。

#### III. 排卵誘起力の比較

上記50%排卵誘起に必要な動物当りの Hormon 量がマウスやラットでどれだけ異なるか、またマウスやラットを基準にしてウサギではどれだけ多く必要であるかを検討し、第4表に示した。なお括弧内には Proestrus の日の午後1時に Nembutal を投与した後に Hormon を投与した50%排卵量により比較した値を記載した。

マウスに対しラットは FSH で6倍、LH では12倍であつて LH は FSH よりも約2倍ラットに多く必要であつた。そこで仮にラットとマウスの比が6であることを持つて FSH 形とし、12であることを持つて LH 形の反応であるとする、FSH, LH, LTH を分離されていない Ovine P-GTH は7倍であつて FSH と LH の間に位置しているがむしろ FSH 形に近い反応を示したと考えることができる。更に HCG ではラットはマウスの16倍必要であつて、むしろ LH 形の反応を示していると云える。PMSG では45倍多く必要であつて上述の Gonadotrophin よりも別の形の反応と考えられる。つまりマウスの Gonadotrophin に対する排卵反応を基準にしてラットの Gonadotrophin に対する反応を比較すると PMSG はラットにきわめて排卵させ難い Gonadotrophin であると云える。

マウスを基準にしてウサギの排卵に必要な投与量を比較すると、FSH ではマウスの51倍、LH ではマウスの96倍ウサギの方がそれぞれ多く必要であつた。したがつ

Table 1 Comparison of proestrus and diestrus on sensitivity for the ovulation inducing with S.C. injection of gonadotrophins and LH-RF in 4-day cyclic rats.

Injected stages	Dose		FSH (Armour Unit)		50% Ovulation Dose/Animal	
	0.025	0.05	0.1	0.2		
Diestrus	0/2 0%	1/5 (3.0) 20%	6/6 (10.7) 100%	4/4 (11.3) 100%	0.069 AU.	
Proestrus	0/4 0%	0/5 0%	4/4 (10.0) 100%		0.075 AU.	
			LH ( $\mu$ g)			
	50	100	200	400	800	
Diestrus		0/5 0%	0/5 0%	5/5 (11.8) 100%	300 $\mu$ g	
Proestrus		0/3 0%	2/6 (8.5) 33%	3/3 (5.3) 100%	244 $\mu$ g	
			P-GTH (Rat Unit)			
	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	
Diestrus			1/5 (1.0) 20%	5/5 (10.0) 100%	0.043 RU.	
Proestrus			1/4 (1.0) 25%	3/4 (6.0) 75%	0.047 RU.	
			HCG (IU.)			
	2	4	8	16	32	
Diestrus			1/11 (3.0) 9%	12/15 (7.8) 80%	12 IU.	
Proestrus		0/3 0%	0/3 0%	3/3 (7.7) 100%	12 IU.	
			PMSG (IU.)			
	32	64	128	256	512	
Diestrus	1/5 (1.0) 20%	5/5 (9.0) 100%			45 IU.	
Proestrus	0/3 0%	0/2 0%	0/4 0%	0/4 0%	4/4 (7.0) 100%	384 IU.
			LH-RF ( $\mu$ g)			
	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	
Diestrus			0/5 0%	5/5 (7.8) 100%	0.6 $\mu$ g	
Proestrus	2/5 (3.0) 40%	5/5 (11.6) 100%			0.125 $\mu$ g	

In the proestrous rats, the release of ovulating hormone was blocked with intraperitoneal injection of pentobarbital sodium, 40 mg/kg. In the diestrous rats, pentobarbital sodium was not injected. Gonadotrophins and LH-RF were singly injected at 4 pm. Ovulatory ratio was shown by ovulated animals per treated animals and %. Average number of ova in ovulated animals was shown in parenthesis.

てラットとマウスとの関係と同様、FSH の場合、マウスとウサギの比は LH の場合の約  $1/2$  であつた。

そこで仮にウサギとマウスの関係が51であることを持つて FSH 形とし、96であることを持つて LH 形とすると FSH, LH, LTH など分離されていない Ovine

P-GTH ではウサギはマウスの254倍も多く投与する必要があつて、FSH, LH のいずれの形にも似ない反応を示している。これはラットとマウスの関係で Ovine P-GTH と FSH がほぼ同様の反応を示したことは著しく異なつてゐる。HCG ではウサギはマウスの131倍で

Table 2 Ovation in mice, rats and rabbits induced with Porcine FSH, Equine LH, unfractionated Ovine pituitary GTH and acetone-dried Rat anterior pituitary.

	FSH (Armour Unit)						50% Ovation Dose/ani. Dose/kg					
Rabbit	0.0063	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.313	0.625	1.25	0.547 AU.	0.16/kg	
Rat		0/20%	1/5 (3.0) 20%	6/6 (10.7) 100%	4/4 (11.3) 100%		0/30%	2/3 (7.5) 67%	2/2 (9.5) 100%	0.069 AU.	0.24/kg	
Mouse	0/70%	5/7 (9.2) 71%								0.0107 AU.	0.41/kg	
				LH (μg)								
Rabbit	12.5	25.0	50	100	200	400	800	1600	3200	6400		
Rat		0/1	0/1	0/50%	0/50%	5/5 (11.8) 100%	0/1	0/20%	2/2 (4.5) 100%	1/1 (7.0)	2400 μg	706/kg
Mouse	0/70%	2/4 (5.5) 50%	3/3 (7.3) 100%								300 μg	1056/kg
											25 μg	962/kg
				Ovine P-GTH (Rat unit)								
Rabbit	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2		
Rat				1/5 (1.0) 20%	5/5 (10.0) 100%		0/30%	0/30%	0/30%	3/3 (10.7) 100%	1.5 RU.	0.411/kg
Mouse	0/40%	4/4 (8.8) 100%	4/4 (11.8) 100%								0.043 RU.	0.151/kg
											0.0059 RU.	0.227/kg
				Rat anterior pituitary (Number)								
Rabbit	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8		
Rat				0/30%	2/3 (4.7) 66%			0/20%	2/2 (7.0) 100%		6.0 p.	1.76/kg
Mouse	1/4 (2.8) 25%	3/5 (4.8) 60%		1/1 (8.0)							0.218 p.	0.77/kg
											0.0268 p.	1.03/kg

Rats and mice were injected hormones at 4 pm. on the day of diestrus. Ovulatory ratio was shown by ovulated animals per treated animals and %. Average number of ova in ovulated animals was in parenthesis.

Table 3 Ovulation in mice, rats and rabbits induced with HCG, PMSG and synthetic LH-RF

		HCG (IU)					50% Ovulation Dose/ani. Dose/kg										
		4	8	16	40	80	160										
Rabbit	0.5	1	2	4	8	16	40	80	160	101 IU.	30/kg						
Rat					0/2	2/7 (2.0) 29%	4/4 (5.3) 100%			12 IU.	42/kg						
Mouse	0/90%	10/11 (7.3) 91%	3/3 (9.6) 100%		1/11 (3.0) 9%	12/15 (7.8) 80%				0.77 IU.	30/kg						
PMSG (IU)																	
Rabbit	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256							
Rat																	
Mouse	0/40%	2/4 (12.0) 50%	3/3 (8.7) 100%	2/2 (10.0)				1/5 (1.0) 20%	5/5 (9.0) 100%	1/3 (12.0) 33%	3/3 (5.0) 100%	161 IU.	47/kg	45 IU.	155/kg	1.0 IU.	38/kg
LH-RF (μg)																	
Rabbit	0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8							
Rat					0/50%	5/5 (7.8) 100%											
Mouse	0/60%	6/6 (5.2) 100%	4/4 (6.8) 100%														
												1.2 μg	0.35/kg	0.6 μg	2.1/kg	0.0375 μg	1.4//kg



Table 4 Comparison of the median effective dose per animal on ovulation induced with different preparations and synthetic LH-RF.

	Rat/mouse	Rabbit/mouse	Rabbit/Rat
FSH	6.4	51	7.9( 7.3)
LH	12	96	8.0( 9.8)
Ovine P-GHT	7.3	254	35 ( 32 )
Rat pituitary	8.1	224	28 ( —)
HCG	16	131	8.4( 8.4)
PMSG	45	161	3.6( 0.4)
LH-RF	16	32	2.0( 9.6)

Ratio of median effective dose on the rats injected gonadotrophins and synthetic LH-RF at proestrus and rabbits injected them was shown in parenthesis.

LH 形に近い値を示し、PMSG ではウサギはマウスの161倍必要であつて、マウスに対するウサギの必要量はHCG の場合よりも更に多く要求された。

Diestrus の日に Hormon を皮下投与した場合のラットの排卵誘起反応を基準にしてウサギの排卵必要量を比較すると FSH はラットの8倍、LH でも約8倍で排卵が可能であつて両 Gonadotrophin と同程度の投与量で排卵が可能であつた。これに対して Ovine P-GTH ではラットの35倍必要であつて、マウスを基準にした時と同様ラットを基準にしてもウサギはかなり多くの Ovine-P-GTH を必要とすることが明らかとなつた。また HCG ではウサギは Diestrus 投与ラットの8倍で排卵が可能であつて FSH, LH, と同様の反応を示した。一方 Proestrus に Hormon を皮下投与した場合のラットの排卵誘起反応を基準にしてウサギの誘起排卵に必要な量を比較しても FSH, LH, Ovine P-GTH および HCG は Diestrus 投与の場合とほとんど差異がなかつた。

PMSG を Diestrus のラットに投与した場合とウサギに投与した場合を比較すると、ウサギはラットの約4倍多く必要であつて、ラットを基準にするとウサギに排卵させ易い傾向が認められた。また Proestrus に PMSG を投与したラットの場合とウサギに PMSG を投与した場合を比較するとウサギはラットの約0.4倍で排卵を誘起することができ、排卵誘起のためにはウサギよりもラットに多くの PMSG を投与する必要があつた。

以上の如く用いた Gonadotrophin の中ではマウスを基準にしてもラットを基準にしてもウサギに排卵を誘発するために必要な Ovine P-GTH は極めて多く必要であつた。このような反応が Ovine P-GTH に独特な性質であるのかあるいは Fraction を分けてない下垂体

に共通の性質であるのかを知るために例数は少ないが、Rat Pituitary をマウスやラット、ウサギに投与して排卵反応を検討して見た。成績は第2および第4表に示す通りであつた。

Rat Pituitary の皮下投与による各50%排卵誘起に必要な投与量はマウスでは0.0268個であり、ラットでは0.218個の下垂体であり、ウサギは6個の下垂体であつた。したがつてラットではマウスの8.1倍必要であつて FSH 形を示し、Ovine P-GHT とほぼ同様の値であつた。これに対してウサギではマウスの224倍、Diestrus 投与ラットの28倍必要であつて、Ovine P-GHT とほぼ同様の成績となつた。

Ovine P-GTH の使用説明書によると FSH, LH, LTH が生理的なバランスで含まれていると記載されている。したがつて Fraction を分けていない下垂体 Gonadotrophin に対してみられる共通の現象であることだけは明らかとなつた。そこでこのような現象の起きる理由について考えてみると、LH に対する LTH の拮抗作用(Rothchild; 1960, McCann et al; 1961)が関係していることも考えられる。しかし Ovine P-GTH による排卵誘起反応はラット、マウスでは FSH とほぼ同様の反応を示している。したがつて、もし LH に対する LTH の拮抗作用が関係していると考えたとウサギに特異的に強く、ラットやマウスでは極めて弱い反応と考えざるを得ない。また FSH と LH の協力作用(Lostroh and Johnson; 1966)がマウスやラットでは強く現われるけれどもウサギでは比較的弱いと考えることもできる。いずれにせよ後日の詳細な検討を待たなければならない。

Diestrus の日の午後4—5時に投与した LH-RF ではラットはマウスの16倍で排卵が誘発され、HCG と同様の割合であつて、マウスを基準にして LH-RF は Gonadotrophin よりも鋭敏に反応するとはラットでは云えなかつた。またウサギは Diestrus に投与したマウスの32倍、同じく Diestrus に投与したラットの2倍で排卵可能であつてラットやマウスを基準にすると Gonadotrophin の場合よりも LH-RF を投与した場合の方がウサギにやや鋭敏に反応を示した。しかし第1表に示した如く Proestrus の日の1時に Nembutal を投与し排卵 Hormon 放出の抑制処置をした日の午後4—5時に LH-RF を投与したラットでは0.125 $\mu$ g で排卵誘起がみられ、Diestrus の投与では0.6 $\mu$ g で排卵誘起がみられるために、前者は後者の約 1/5 量で排卵が誘発されることになる。したがつて Proestrus に投与したラットの成績とウサギに投与した成績を比較すると後者は前者の約10倍量を投与する必要があり、FSH, LH, HCG の場

合同様の割合となつた。またマウスにおいても LH-RF を Proestrus に投与するとラットの場合と同様に Diestrus に投与した場合よりも少量で排卵を誘発できた (Okamoto and Nobunaga; 1973) なおこの Proestrus のラットに投与した排卵誘起の成績とウサギに投与した排卵誘起の成績を比較した場合と Diestrus のラットの排卵誘起の成績とウサギの成績を比較した場合は本実験に用いた Hormon のうち LH-RF および PMSG を除いた Gonadotrophin においてほとんど差異が認められなかつた。

本実験を行なうに当り FSH, LH の提供をして頂いた東芝製薬株式会社学術 川口擁氏に感謝する。

### 文 献

- 1) Baba, Y., Matsuo, H. and Schally, A. V.: Structure of the porcine LH and FSH releasing hormone by conventional sequential analyses. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 44, 459-463, 1971.
- 2) Bell, E. T. and Christie, D. W.: Strain variation in the assay of follicle stimulating hormone by the ovarian augmentation test in mice. *Acta Endocrinologica* 63, 275-282, 1970.
- 3) Bullock, D. W., Mittal, K. K. and Nalbandov, A. V.: Immunological and biological cross-reactivity of chicken and mammalian gonadotrophins, *Endocrinology* 80, 1182-1184, 1967.
- 4) Fried, P. H. and Rakoff, A. E.: Inadequacies of frog pregnancy test. *Obstetrics and Gynecology* 6, 12-17, 1955.
- 5) Hutchinson, J. S. M., Armstrong, D. T. and Greep, R. O.: A comparison of luteinizing hormone from different species using the ventral prostate assay, with and without delay vehicle, and the ovarian ascorbic acid depletion assay, *J. Endocrinology* 40, 231-235, 1968.
- 6) Imamichi, T.: Demonstration of biological differences of ovulation inducing activity and prostate stimulating activity. *Proceeding of the Third Asia and Oceania Congress of endocrinology* 660-667, 1967.
- 7) 今道友則, 信永利馬, 三浦豊彦, 塩田尚三: HCG ならびに PMSG 単一皮下注射による成熟ラットの排卵誘起反応に及ぼす麻酔および下垂体剔出の影響, *日本獣医畜産大学紀要* 10, 31-36, 1961.
- 8) 石居進: ホルモンの種特異性と分子構造. *遺伝* 26, 69-75, 1972.
- 9) Lostroh, A. J. and Johnson, R. E.: Amounts of interstitial cell-Stimulating hormone and follicle-Stimulating hormone required for follicular development Uterine growth and ovulation in the hypophysectomized rat. *Endocrinology* 79, 991-996, 1966.
- 10) Matsuo, H., Arimura, A., Nair, R. M. G. and Schally, A. V.: Synthesis of the porcine LH and FSH-releasing hormone by the solid-phase method. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 45, 822-827, 1971.
- 11) McCann, S. M., Graves, T. and Taleisnic, S.: The effect of lactation on plasma LH. *Endocrinology* 68, 873-874, 1961.
- 12) Morris, T. R. and Nalbandov, A. V.: The induction of ovulation in starving pullets using mammalian and avian gonadotropins. *Endocrinology* 68, 687-697, 1961.
- 13) Nobunaga, T.: Establishment by selective inbreeding of the IV CS strain and related sister strains of the mouse, demonstrating regularly repeated 4-day estrous cycles. *Laboratory Animal Science* 23, 803-811, 1973.
- 14) 信永利馬, 井上栄: 各種 Gonadotrophin および合成 LH-RF によるマウス, ラットおよびゼノパス間の排卵誘起力の比較, *日本動物学会関東支部会*, 4月例会, 1973.
- 15) 信永利馬, 中村勝美: Wistar-Imamichi rat の性周期 (4日) ならびにこれに伴う生理学的諸現象に関する基礎的検討 1, 陰垢像の連続的観察. *家畜繁殖誌* 14, 1-7, 1968.
- 16) 信永利馬, 岡本道生, 高橋和明: Wistar-Imamichi rat の性周期における時間経過と HCG および PMSG による排卵誘起の関係. *日本不妊学会雑誌* 18, 209-215, 1973.
- 17) 信永利馬, 高橋和明: Gonadotrophin による排卵誘起反応における皮下, 腹腔内および静脈注射間の鋭敏度の比較. V, 4CS マウスと Wistar-Imamichi ラットにおける PMSG の投与成績. *家畜繁殖誌* 13, 85-89, 1967.
- 18) Nobunaga, T., Takahashi, K. W. and Okamoto, M. T.: Establishment of the IV CS strain mouse; showing a regular four-day estrous cycle. *Experimental Animals* 22(supplement) 277-287, 1973.
- 19) Okamoto, M. T. and Nobunaga, T.: Induction of ovulation by synthetic luteinizing hormone releasing factor (LH-RF) in various stages of 4-day cyclic rats and mice. *Endocrinologia Japonica* 20, 619-623, 1973.
- 20) Parlow, A. F.: Species differences in luteinizing hormone (LH, ICSH) as revealed by the slope in the prostate assay, *Endocrinology* 73, 509-512, 1963.
- 21) Reichert, L. E., Midgley, A. R., Niswender, G. D. and Ward, D. N.: Formation of a hybrid molecule from subunits of human and bovine luteinizing hormone. *Endocrin-*

- ology 87, 534-541, 1970.
- 22) Irving, R.: The corpus luteum-pituitary relationship; the association between the cause of luteotrophin secretion and the cause of follicular quiescence during lactation; the basis for a tentative theory of the corpus luteum pituitary relationship in the rat. *Endocrinology* 67, 9-41, 1960.
- 23) Tox, R. R. and Krinsky, W. L.: Ovulation in the rabbit related to dosage of human chorionic gonadotropin and pregnant mare's serum. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 127, 1222-1227, 1968.
- 24) 吉田高志, 石居進: 生殖腺刺激ホルモン, 11, 物理的性質, *動物学雑誌* 82, 79-93, 1973.

Comparison of the ovulatory response  
in mice, rats and rabbits induced  
by the gonadotrophins and  
synthetic LH-RF

Toshima Nobunaga\* and Osamu Sugiyama

Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical  
Co., Ltd. 41-8 3-Chome, Takada,  
Toshimaku, Tokyo 171

SYNOPSIS

An attempt has been made to investigate the differences in sensitivity of ovulation in mice, rats and rabbits induced by subcutaneous injection of a synthetic porcine LH releasing factor (LH-RF) and of the gonadotrophins obtained from various sources. The ovulatory response of these mammalian species is compared on the basis of a standard unit of dose of each hormone

required per animal to induce ovulation in 50% of treated animals. Results indicate that in the case of diestrous mice injected with porcine FSH, equine LH, unfractionated ovine pituitary GTH (P-GTH), rat pituitary, HCG, PMSG and LH-RF, the response to ovulation is 6, 12, 7, 8, 16, 45 and 16 times respectively greater than the values obtained for diestrous rats. Further these values in mice have been observed to be 51, 96, 254, 224, 131, 161 and 32 times greater than the corresponding values for rabbits.

On the other hand in a similar experiment the values of the ovulatory response of diestrous rats is 8, 8, 35, 28, 8, 4 and 2 times greater than those of rabbits. Moreover in comparison with rabbits, the sensitivity for ovulation in proestrous rats, after receiving injections of pentobarbital sodium for the blockade of release of spontaneous ovulatory hormone and subsequently FSH, LH, P-GTH, HCG, PMSG and LH-RF is greater 7, 10, 32, 8, 0.4 and 10 times respectively. It has also been observed that the potency of P-GTH and rat pituitary to induce ovulation is significantly lower compared with other gonadotrophins.

Sensitivity for the ovulation by gonadotrophins and LH-RF at the diestrus was compared with it at the proestrus in 4-day cyclic rats. In the proestrous rat sensitivity for induction of ovulation by PMSG was exhibited significantly lower than it in diestrous rats and sensitivity for induction of ovulation by LH-RF was exhibited significantly higher than it in the diestrous rats.

\* Present address: Institute for Experimental Animals, Tohoku University School of Medicine, 2-1, Seiryomachi, Sendai 980

# Hysterosalpingography の 3 step 法による 子宮卵管の動態観察について

## Observations of the Utero-Tubal Movement by 3-Step Method of Hysterosalpingography

日本バプテテスト病院産婦人科

ト 部 宏

Hiroshi URABE

Dep. of obst. & Gynec. Japan Baptist Hospital.

Hysterosalpingography (H.S.G.) の撮影に当り造影剤の注入量を固定して撮影の時間差を規定した 3 Step 法を考案した。先づ 1 ml を注入した時点で撮影し更に 4 ml を注入して撮影する。2 枚目の Film 撮影直後 H.S.G Set を患者を動かさないうちで 30 秒後に 3 枚目の Film を撮影する。合計 3 枚の Film で H.S.G 像の読影を行なう。

1. 著者はこの方法の読影基準を作製して Film の表現方法を便利にした。これを利用すればカルテに Film 所見を簡単に記載できるので日常外来に便利である。
2. 造影剤に Conlaxin L を使用したため 1 Step の時点で卵管像及び造影剤がすでに腹腔に達して居る症例を多数例認めた。
3. 1 Step, 2 Step, 3 Step の Film を比較することにより読影が容易であり新発見が得られる。

不妊になやむ患者の妊娠への情熱は第一線の医師に取っては、いずれにもかえ難いものを感じる。それだけに医学の進歩への期待は大きい。女性不妊の原因の究明に当り実際に行なわれている項目は時代と共に細分化されているが、なお混迷をたどっていると云えよう。その中で子宮卵管造影の占める意義は今なお大である。それにもかかわらず子宮卵管造影像の読影と言う点を取り上げてみるに今なお形態学的観点が主体をなし、静止的の把握と言える。最近、杉山は妊孕性を基準とした子宮卵管造影像の読影および scaring を開発しているが意義ある発表である。さて、現在 Videocorder 付 X 線、Television 装置などの開発と、撮影方法の改良により造影剤の動態の細部まで記録解読可能であるけれど日常外来では、今だに盲撮影による方法が主体をなしている。(少しの時間差と造影剤の移動を利用する方法 2 Step 法と略称)。この 2 Step 法では、子宮卵管造影法の必要事項を十分に満しえないので著者は、3 Step 法による子宮卵管造影を考案基準化することにより、子宮卵管造影像の解読に新しい段階を迎えたので報告する。

### 撮影方法

東芝 X 線テレビ DT-AA, KXD-15 (アンダーチューブ方式) を使用した。

先ず X 線撮影室で患者は仰臥位のまま腰部に枕を置いて立てひざの姿勢を取らせて、Hysterosalpingography (H.S.G) の set を挿着する。造影剤はコンラキシン L (64.9% 武田) を用い、まず 1 ml を注入して後、腰枕をはずして撮影可能な位置に少し移動して、1 枚目の Film を撮影する。このままの位置で終りまで続けるのであるが、次に 4 ml を注入して直ちに撮影する。次に可能な限り患者を動かさないうちで H.S.G set をはずす。set をはずして 30 秒後に更に 1 枚撮影する。(残像撮影) 合計 3 枚の Film にて H.S.G 像の読影を行なう。但し著者は Television で観察しながら造影剤を注入しているので、2 step の時点で造影剤の不足あるいは何らかの異常を認めるときは、更に注入して Film 枚数を増加させることによつて失敗を防ぐことができる。

表 1 子宮・卵管の動態観察基準 (3 step H.S.G. 法) コンラキシンL 使用時

	1 step 1 ml 注入	2 step 4 ml 注入	3 step 残像 (30秒)
I	卵管に異常がなく腹腔に拡がりがある T <sub>0</sub>	卵管に異常がない T <sub>0</sub>	卵管及び腹腔内の拡がり問題がない T <sub>0</sub>
	子宮角が明白に識別できる U <sub>0</sub>	子宮容積が 4 ml 前後 U <sub>0</sub>	子宮腔内残像が中等量 U <sub>0</sub>
II	卵管に異常がなく腹腔内に拡がりがない T <sub>1</sub>	卵管に異常がない T <sub>0</sub>	卵管・及び腹腔内の拡がり問題がない T <sub>0</sub>
	子宮角が明白に識別できる U <sub>0</sub>	子宮容積が 4 ml 前後 U <sub>0</sub>	子宮腔内残像が中等量 U <sub>0</sub>
どこかに問題を認めるもの			
III	卵管像を認めない T <sub>2</sub>	卵管像を認めない Td	
	子宮腔内に充満しすぎる U <sub>s</sub>	子宮腔内充満不足 Ul	子宮腔内残像が明白すぎる Uat
	子宮内欠像 Ud	子宮内腔不整 Ui	残像がほとんどない Uh
		卵管水腫 Th	腹腔内の拡がりが悪い Ts
		卵管閉鎖 Tc	卵管ゆ着 Tad

各種変化が片側性の時、異常側に (r.l) を付す

成 績

読影基準は表 1 のようである。

即ち、読影の基本は、1 step で卵管が写り造影剤が腹腔に出ているものを T<sub>0</sub> とし、腹腔に出ていないものを T<sub>1</sub>、そして卵管が全く写っていないものを T<sub>2</sub> とする、両側子宮角が明白に識別出来るものを U<sub>0</sub>、子宮腔内に造影剤が充満しすぎるもの、即ち子宮腔が小さいものを U<sub>s</sub>、どんな形でも子宮腔内に欠像を認めるものを Ud とする。

2 step では、卵管の大きさ、流れ、造影の濃淡、腹腔内への広がり状態などに異常のないものを T<sub>0</sub> とし、子宮容積が 4 ml 前後 (正確には定め得ないが主に造影剤の腹腔に出る量を勘案して決定する) のものを U<sub>0</sub> とする。2 step でも卵管の欠像を認めるものを Td、卵管閉鎖のものを Tc、卵管水腫を Th、卵管癒着を Tad、子宮腔内造影剤の充満不足、即ち子宮腔が大きいものを Ul、子宮内腔不整像を Ui などとする。

3 step では卵管像に不自然さがなく、腹腔内造影剤の拡がり充分であるもの (造影剤の粘調度により差があり、また癒着のあるとき不自然さが認められる) を T<sub>0</sub>、子宮腔内の造影剤の残り具合が中等量のもを U<sub>0</sub> (子宮の造影剤に対する反応性により、子宮腔内残像は異なってくる。) また 2 step の子宮腔像とほとんど変りのないものを Uat (子宮が atonic な為腔への流出が起り難いものと解している) 子宮腔内残像がほとんど認められないものを Uh (子宮造影剤に対する反応性が異常に強いものと解する)。そして腹腔内の広がり悪いものを Ts などとした。いずれかの step において異常を認めるときは異常のある側に (r, l) を付記する。

以上の基本に従ってフィルムの読影をするのであるが、記載の仕方を次のように行なえば記載だけみれば、元のフィルムを想像することが可能である。1 step/2 step/3 step と区別して記載する即ち U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub> この記載は 3 枚のフィルムには全く異常が認められない。U<sub>0</sub>T<sub>1</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>c</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub> arcuatus、では 1 step で卵管像を認めるが腹腔内の拡がりがなく、2 step でも造影剤の腹腔内拡がりを確認しがたい。3 step で造影剤の腹腔内拡がり明らかに認めて共に子宮残像はほぼ正常で、形態異常が現われているなどである。

成 績

1. 1 ml 注入時 (Step 1) に観察される所見について

写真 3 の例で造影剤が子宮腔の頸管部寄りにもあるにもかかわらず、すでに卵管を通過して腹腔内へのひろがり認められる。写真 4 の例では造影剤が子宮腔の両側と両子宮角に認められると同じに両側卵管を通過し、造影剤の腹腔内への拡がり認める。写真 6 の例で子宮頸管と体部に少量の造影剤が認められる時点で、両側卵管に造影剤が認められる。

2. 残像撮影 (step 3) に観察される所見について

写真 2 の例で step 1, step 2 のフィルムで子宮形態に特異所見が認められないのに step 3 において高度の arcuatus が認められる。また step 2 において卵管疎通性の有無が確認出来ないのに step 3 において造影剤の腹腔内拡がり明白である。写真 5 の例では、頸管腔部が小さくて普通の器具が合わず私用 set にて挿着した例であるが step 2 で、左側卵管采部 (矢印) が子宮と重なり所見が明白でないものが step 3 で明らかと

なり, adhesion の所見と思われる所見が現われる. step 3 で子宮像がほとんど認められない状態に造影剤が排出している. これは子宮の造影剤に対する反応性が敏感なためではなからうか. 写真 6 の例で step 1 で子宮腔内にごく少量の造影剤しか認められないと共に, 前述のように造影剤の腹腔内のひろがりも不明であるが step 3 では造影剤の腹腔内ひろがりも明白であると共にそのひろがりも悪くことが明らかである.

### まとめ

不妊諸検査における卵管造影術の重要性は論をまたない. そして検査の方法は医学の進歩に伴う他部門の進歩によって大きく補なわれてきました. その方法には, 分割注入法, 引き抜き法, ダブルコントラスト法, 連続撮影法, 日常外来の盲撮影 (2 step 法と仮称) などがある. それぞれの特徴をもっているが, 日常外来では 2 step 法が汎用されている. 即ち少しの時間の差と注入造影剤の注入量の差をうまく組合せて, 2 枚のフィルムを撮影して読影しているのが現実である. この方法が長い歴史, 広い範囲に日常外来に選り抜かれていることは色々欠点は言われながら, 日常外来には欠くことの出来ない方法である. 今回は前述したように注入量を多くした場合, 固定して撮影時間差を規定した 3 step 法を考察したのである. その利点は子宮卵管内における造影剤の動きが良く読みとれる. これによって子宮卵管の造影剤に対する反応がある程度推定できると考えている.

欠点として子宮腔の容量の測定が正確でなくまた大きな子宮腔の時と卵管水腫が認められるようなとき, 私達のように透視下に行なうものでなければ読影が不正確になる. この方法を行なうことにより新しく見出せる所見は, 成績に示したように子宮腔に造影剤 (コンラキシン L) が 1 ml 入った時点で卵管像が多数例に認められ, しかも子宮腔内の造影剤と卵管内造影剤との連続が断たれている例すら認められた. この事は恐らく水性造影剤が両側子宮腔壁をつたつて容易に上昇すると共に子宮腔内圧 (造影剤による) が加わらなくとも卵管の造影剤に対する反応が誘発されて腹腔内にも容易に造影剤が入り得ると理解している. 注入量の決定についてであるが, Weisman は 1.2~2.2 ml で子宮腔は充満され, 卵管は 1.0~1.5 ml 要すると述べ, 山口は骨盤腔の状態を見るため 2~3 ml を必要とすることから実際には 5 ml~7 ml を要すると述べている. 杉山は妊孕性を基準として観察した結果によれば, 子宮内容積は 2 ml~5 ml のものが全妊娠例の 87.7% を占め, 卵管容積を卵管疎通に必要な量として表現し, 1.0~2.0 ml のものが約 57% に認められているとしている. 子宮内容積は使用する造影剤

の粘調度による卵管通過速度により, 多少大きく出易いことなどより基準量として 5 ml を選んだ. この量で実施した場合, 現在のところ 7% ほどの注入不足例が認められている. 透視下におこなつる限り問題を感じないが盲撮影の場合は step 2 の撮影を終えたのち, 更に 1~2 ml 追加注入して撮影し, 4 step 法とすれば良いように思われる. また実察にこの方法で子宮腔の容積を正確に知ることは出来ないが, 3 枚のフィルムを比較することにより慣れるにつれ, 大体の容積を推定することが可能である. step 3 を 30 秒にした点については, コンラキシン L (64.9%) は粘調度が低く腹腔内での造影剤の広がりが早いため, 必要な読影部位との重なりを避けしかも卵管疎通後の造影剤の動きと卵管像との関係を推定する目的で 30 秒後を定めた. この残像撮影を行なうことにより, 子宮像の変化, 子宮内腔不整像の発見, 子宮造影剤に対する反応性, 造影剤の腹腔内流入の多少, 子宮, 卵管の造影剤に対する反応性の大小などが推定可能である. また骨盤腹膜の状態をある程度, 観察することが可能であることは山口が述べてるように, 原則的に H.S.G. の必要事項を満たしていることになる.

以上により 3 step 法はより便利で日常診察に有用な方法と信じ報告したしだいである.

この論文の一部は第 20 回日本不妊学会総会において発表した.

### 文 献

- 1) 山口龍二, 現代産婦人科大系 7, B 3, 1971, 中山書店.
- 2) 杉山武: 妊孕性を基準とした Hysterosalpingography の scoring 開発とその臨床解析に関する研究. 日不妊会誌, 20, 1, 1975.
- 3) 飯塚理八: 不妊症の検査, 産婦の治療, 27, 396, 1973.
- 4) 百瀬和夫他: 不妊診療—とくに子宮卵管造影法を中心として, 臨婦産, 27, 310, 1973.

## Observations of the Utero-Tubal Movement by 3-Step Method of Hysterosalpingography

Hiroshi Urabe

Dep. of obst. & Gynec. Japan Baptist Hospital.

The writer made a device of 3-Step method in which the time space for taking a hysterosalpingography was provided by setting the amount of contrast solution.

In the first place, the film was taken on 1 ml

injection and then 4 ml for the next film. Right after the second film was taken, the H.S.G. set was removed out of the patient who fixed unaffected, and after 30 second following that the third film was taken. In these three films in all, the figures reading in H.S.G. could be taken place.

1. Establishing these bases of reading films by the above mentioned method, the writer made it possible to have more convenient way of revealing figures. And by use of this method,

it had the advantage of recording them easily in the chart especially for out patients.

2. By the application of Conlaxin L for the contrast solution, the writer noticed many cases in the first step that the figures of tube and the spreading of the solution into the abdominal cavity had been indicated.

3. Compared with these films of 1st step, 2nd step and 3rd step, the witer came to know the easy way of their reading and so was given a new discernment along with it.

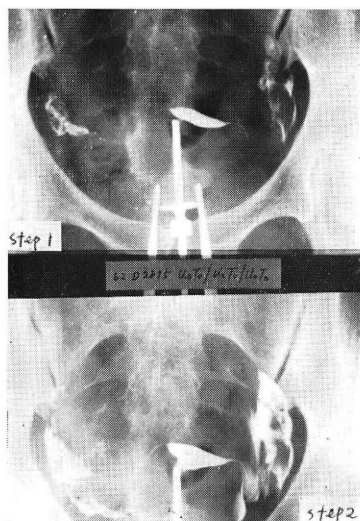


写真 1

診断 U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>

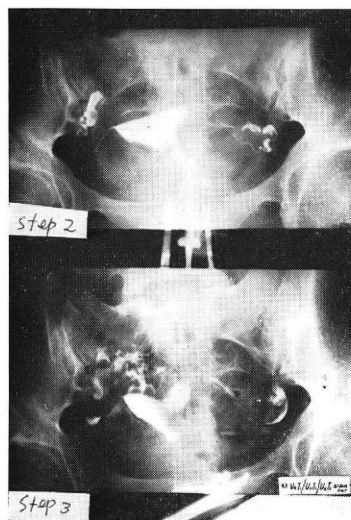


写真 2

診断 U<sub>0</sub>T<sub>1</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>c</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub> arcuatus

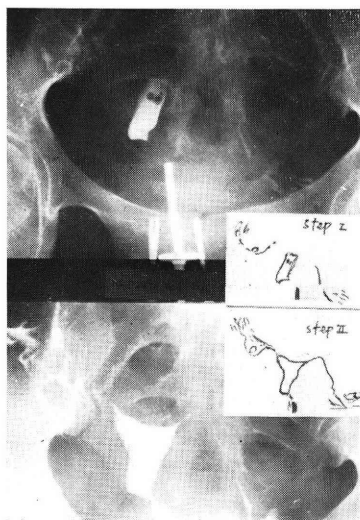


写真 3

診断 U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>at</sub>T<sub>0</sub>

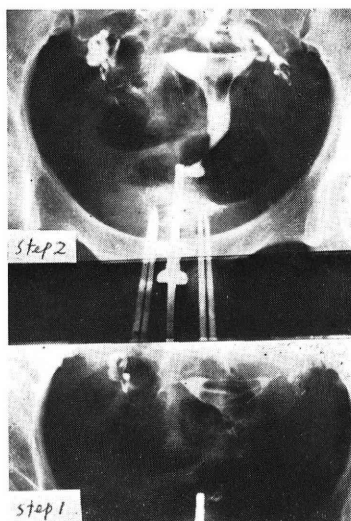


写真 4

診断 U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>



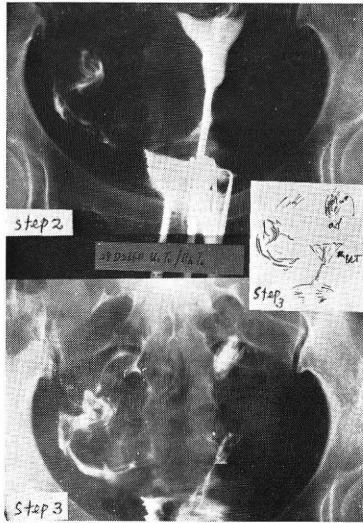


写真 5

→卵管像と子宮像が重なっている  
 →ut 子宮像  
 診断 U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>T<sub>cl</sub>/U<sub>h</sub>T<sub>0</sub>T<sub>cl</sub>

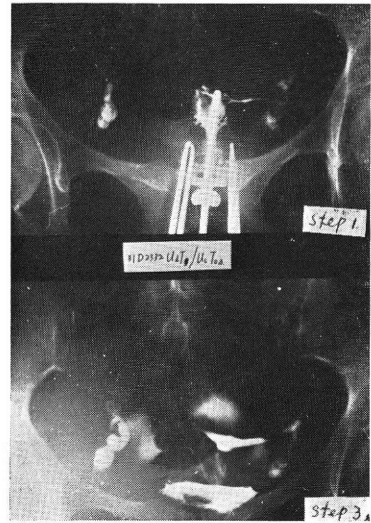


写真 6

診断 U<sub>a</sub>T<sub>1</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>/U<sub>0</sub>T<sub>0</sub>

- T<sub>0</sub>: 3つの Step で卵管に異常がなく造影剤の腹腔内に拡がりがあることを示す。
- T<sub>1</sub>: Step 1 で卵管像を認めるが腹腔内拡がりを認めない。
- T<sub>2</sub>: Step 1 で卵管像を認めない。
- T<sub>d</sub>: Step 2, で卵管欠像を認める。
- T<sub>s</sub>: Step 3 で腹腔内の造影剤の拡がりが悪いもの。
- T<sub>ad</sub>: 卵管ゆ着像
- U<sub>0</sub>: Step 1 では両側子宮角が明白であるもの。Step 2 では子宮容積が4ml 前後と推定できるもの、Step 3 では子宮腔内残像が中等量であるもの。
- U<sub>s</sub>: 子宮腔が小さいもの。
- U<sub>d</sub>: 子宮像に欠像を認めるもの。
- U<sub>1</sub>: Step 2 で造影剤の子宮腔内充満不足。
- U<sub>i</sub>: 子宮内腔不整像。
- U<sub>at</sub>: Step 3 で子宮腔内残像が明白すぎる。
- U<sub>h</sub>: Step 3 で子宮腔内残像が少なすぎる。

## 最近2年間の当科不妊症クリニックの現況

### Statistical Analysis of Infertile Women in Our Clinic

山口大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 鳥越正教授)

伊東武久<sup>(1)</sup> 宮内文久<sup>(1)</sup> 木戸雄一<sup>(1)</sup>  
Takehisa ITO, Fumihisa MIYAUCHI, Yuichi KIDO,  
右田満明<sup>(2)</sup> 福田栄<sup>(3)</sup>  
Mitsuaki MIGITA, Sakae FUKUDA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,  
Yamaguchi University, Ube  
(Director: Professor Tadasi Torigoe M.D.)

当教室不妊外来にて、昭和48・49年の新患者222名を昭和50年8月まで観察した。不妊患者の比率は、昭和48年5.09%、49年5.90%と漸増傾向にあり、原発、続発性不妊患者の比は66%対34%であつた。初診時年齢25—30歳、不妊期間2—4年が典型的な患者像であり、より若く・より早く受診する傾向にあつた。33.8%の患者に虫垂炎の既往を認めたが、不妊の一因とは考え難かつた。不妊因子のうち、排卵障害44.5%・黄体機能不全17.1%と卵巣・内分泌因子が半数以上をしめていた反面、卵管、男性因子は16.1%、7.3%と低率であつた。妊娠率は、昭和48年23.6%、49年27.7%であり、続発性不妊患者が原発性に比べ高い値を示した。ホルモン療法を行なつた患者のうちの22.3%、卵管疎通性改善療法25.8%、AIH 35.7%が妊娠に到つた。妊娠57例中27例が排卵誘発法によるものであつた。初診時年齢の若いものほど、不妊期間の短いものほど高率に妊娠した。

#### はじめに

近年、児を希望して受診する患者は増加しつつあり、また、不妊症についての正しい理解の必要から、産婦人科診療面に占める不妊外来の位置は特殊なものとなつてきている。同時に、不妊症に関する系統的診断法の確立に伴い、不妊の病像を多面的に把握できるようになつた。ついては、過去の不妊外来における治療経過、および、その効果を統計的にふり返ることは、今後の不妊症の治療上有意義であると考えられる。そこで、当教室不妊外来において、昭和48年・49年の新患者を昭和50年8月まで観察した結果を報告する。

#### 臨床成績

##### (1) 不妊症の頻度

- (1) 山口大学医学部大学院生
- (2) 山口大学医学部非常勤医員
- (3) 山口大学医学部助手

児を希望して当産婦人科外来を受診した新患者は、表1に示すごとく、昭和48年110名、49年112名とほぼ同数であつた。しかし、不妊患者の外来患者総数に対する比率は、昭和48年5.09%、49年5.90%と増加しており、不妊症に対する関心は高まりつつあるといえよう。新患者における、原発性および続発性不妊症の比率は、昭和48年、49年とも同様で、およそ66%対34%の割合であつた。

##### (2) 年齢・不妊期間

初診時の年齢分布・不妊期間分布を表2に示す。図1の初診時年齢分布のごとく、約70%の患者が25—30歳の範囲に含まれていた。原発性不妊患者群においては、そのピークが昭和48年では27—28歳に、昭和49年では少し若年側に移動し、25—26歳に位置していた。一方、続発性不妊患者群では、昭和48年、49年とも、原発性よりも一般に初診時年齢は高く、原発性に認めたほどのピークはなく、25歳から32歳にかけてほぼ同等に分布してい

Table 1 Incidence of infertility

	total out-pt.	infertile pt.	new pt. only		
S.48	3378	172	110	primary	72(65.5%)
		5.09%	3.26%	secondary	38(34.5%)
S.49	3133	185	112	primary	75(67.0%)
		5.90%	3.57%	secondary	37(33.0%)

Table 2 Distribution of age and infertile period on first examination

S.48																																					
primary infertile period (year)	secondary																																				
	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10≤	total	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10≤	total													
age (y.o.)																																					
20≥												0												1													
21,22												2												2												0	
23,24	1	2	2	1												6	1	3												5							
25,26	4	4	5	1	1												15	2	4	2	1												9				
27,28	1	3	5	6	3	1												19	1												6						
29,30	1	1	4	3	3	1	1	1												16												6					
31,32												5	1	1	1	1	1												6								
33,34												5												5	1												2
35≤												4												4												3	
total	0	7	13	17	14	8	3	2	3	1	4	72	2	7	7	5	11	2	1	0	1	0	2	38													

S.49																																						
primary infertile period (year)	secondary																																					
	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10≤	total	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10≤	total														
age (y.o.)																																						
20≥												0												0														
21,22	1	1												2												2												
23,24	6	2	2	1												11	2	1												3								
25,26	1	1	5	9	3	1												20	1	2	2												5					
27,28	1	1	4	5	1	1												13												9								
29,30												8	1	2	2	3												8										
31,32	1	2	1	2	1	1	1	2												11	1	2	1	1	2	1												8
33,34												8												8	1												1	
35≤												2												2												1		
total	1	10	13	18	12	7	3	1	3	2	5	75	2	5	13	9	2	2	3	0	1	0	0	37														

た。不妊期間分布は、図2に示すごとく、不妊期間2年から4年に多くの患者が含まれていた。一般には、昭和48年は3・4年にピークがあり、昭和49年では不妊期間がより短い方に移動し、2・3年にピークが位置していた。昭和48、49年とも、原発性不妊患者群では不妊期間3年をピークとして、一方、続発性では特徴的なピークはなくほぼ同等に分布していた。初診時の年齢と不妊期間の分布をあわせ考えると、近年、児を希望するものは、より若く・より早期に不妊外来を受診する傾向にあるといえよう。

(3) 居住地

不妊患者の居住地分布は、昭和48年、49年とも同様で

Age distribution

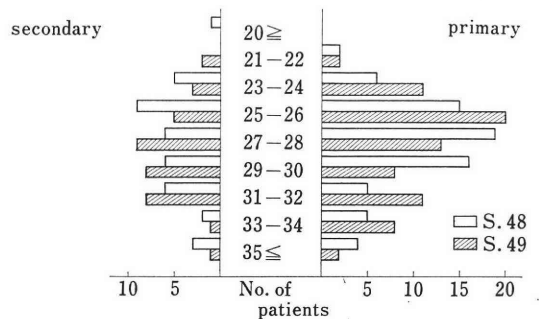


Fig. 1 Age distribution

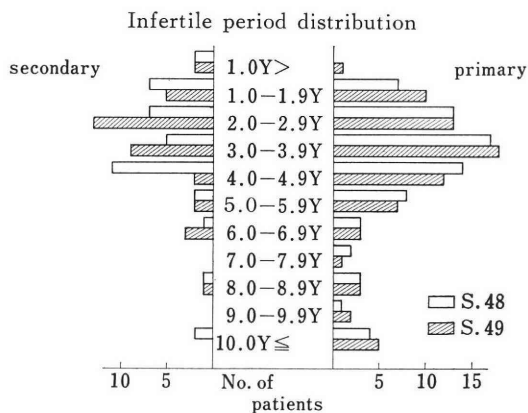


Fig. 2 Infertile period distribution

Area distribution (S. 49)



Fig. 3 Area distribution

あつたため、昭和49年のみを模式的に図3に示した。当病院所在地である宇部市内在住者は約 1/3 であり、大部分の患者は国鉄美祿線・山口線沿いに分布していた。山陽線沿いの患者が点在程度であるのは、医療機関が充実

し、最寄りの所で受診可能なためと思われる。通院に30分以上を費やす患者が半数を越えることから、連続して通院することの難しさを示す反面、いかに強く児を希望しているかが伺われる。

(4) 既往歴

不妊患者の既往歴を表3に示す。昭和48年、49年と年度による差、あるいは、既往妊娠の有無による差を認めなかつた。全不妊患者222名中75名(33.8%)に虫垂炎の既往を認めた。しかし、原発性不妊患者群では147名中48名(32.7%)、続発性では75名中27名(36.0%)と、既往妊娠の有無による差は無く、不妊との強い関連は考え難かつた。結核性病変と不妊症との関係は従来より指摘されているが、我々は肺結核を8名(3.6%)に認めただにすぎず、また、骨盤単純撮影・月経血結核菌培養でも異常を認めなかつた。既往妊娠の類別は、自然流産、満期産、妊娠中絶の頻度順であつた。平均妊娠回数は、昭和48年1.13、49年1.35であり、初回妊娠の重要性を示していると思われる。

(5) 不妊原因

不妊を訴えて受診した患者には、基礎体温を記録させるとともに、諸検査を系統的に施行した。また、症例によつては、種々の内分泌検査を行ない、不妊原因の検索・治療を行なつた。不妊原因別の患者数および妊娠例を表4に示した。不妊原因では異常を認めれば重複して記したが、妊娠例では第一義的と思われる項目のみを表示した。診断基準の概略を述べると、無排卵周期症は持続性のもののみとし、無月経は Kuppermann 方式により第1度・第2度に分類し、必要に応じて HMG 負荷あるいは LH-RH テストを行なつた。多のう胞性卵巣は腹腔鏡にて確認した症例のみとした。黄体機能不全は

Table 3 Past history

	S. 48		S. 49		total *222
	primary *72	secondary *38	primary *75	secondary *37	
* number of patients					
Pulmonary tuberculosis	2	2	2	2	8( 3.6%)
Nephritis, Pyelitiis	3	1	6	3	13( 5.9%)
Appendicitis	23	15	25	12	75(33.8%)
Ovarian cyst	3	4	4	2	13( 5.9%)
Others	4	2	5	2	13( 5.9%)
Nothing	39	20	37	18	114(51.4%)
total	74	44	79	39	
# Past pregnancy		43		50	
artificial abortion		12		13	
spontaneous abortion		14		17	
ectopy		2		2	
premature labor		0		1	
full term labor		15		17	

Table 4 Causes of infertility, Rate of pregnancy

* number of patients	S.48		S.49		total *222
	primary *72	secondary *38	primary *75	secondary *37	
Anovulatory cycle	11[ 2]	8[ 2]	10[ 2]	9[ 3]	38(19.7%)[ 9, 23.7%]
Amenorrhea grade I	9[ 1]	4[ 1]	7[ 2]	3	23(11.9%)[ 4, 17.4%]
Amenorrhea grade II	11[ 3]	2[ 1]	8[ 2]	2[ 1]	23(11.9%)[ 7, 30.4%]
Polycystic ovary			2		2( 1.0%)
Corpus luteum insufficiency	11[ 1]	6[ 2]	11[ 2]	5[ 3]	33(17.1%)[ 8, 24.2%]
Endometriosis	4	3	2	2[ 1]	11( 5.7%)[ 1, 9.1%]
Uterine abnormality	2	1	3	1	7( 3.6%)
Tubal obstruction	10[ 2]	6[ 2]	9[ 2]	6[ 2]	31(16.1%)[ 8, 25.8%]
Portio erosion			4[ 2]	1[ 1]	5( 2.6%)[ 3, 60.0%]
Seminal insufficiency	6[ 2]	1	5[ 2]	2[ 1]	14( 7.3%)[ 5, 35.7%]
Unknown	7[ 2]	8[ 2]	7	4[ 1]	26(13.5%)[ 5, 19.2%]
Not established	7[ 2]	5[ 1]	11[ 3]	6[ 1]	29 [ 7, 24.1%]
total	78[15]	44[11]	79[17]	41[14]	242 [57]

( % ): number of pt. in each cause/193(222-29)×100

[ ] : number of pregnant patients

[ % ] : number of pregnant patients/number of pt. in each cause×100

基礎体温高温相が不整か、持続高温相が10日以内を、もしくは、子宮内膜日付診にて3日以上ズレを認めた場合とした。子宮内膜症は臨床症状より Kaufmann 療法を行ない症状に改善のみられた症例を、子宮腔部ビランは冷凍手術を行なった症例を取り上げた。卵管閉塞は両側に発生している場合のみとした。精液検査では、精子数4千万以下運動率50%以下を異常とし、精子不全と表現した。一連の検査で異常を認めなかったものを不明(いわゆる機能性)と表現した。卵巣・内分泌因子には無排卵周期症、第1・2度無月経、黄体機能不全を、子宮因子には子宮内膜症、子宮の形態異常を含めた。

挙児希望者のうち、系統的検査が終了したものは、222名中193名(86.9%)であった。残り29名の内訳は、検査過程において妊娠したものの7名であり、何等かの理由で通院しなくなったもの22名であった。不妊因子のなかでも、卵巣・内分泌因子が119名(61.6%)と圧倒的に多く、次いで卵管因子の16.1%、以下、子宮因子9.3%、男性因子7.3%、腔部因子2.6%の順であった。なお、諸検査にもかかわらず、原因不明のいわゆる機能性不妊症が13.5%とかなりの率を占めていた。既往妊娠の有無による差は、続発性不妊患者群が原発性より、卵管因子で高く(原発性14.7%、続発性18.8%)、男性因子で低かった(8.5%、4.7%)。なお、卵巣・内分泌因子には差を認めなかったが、続発性不妊患者群には無排卵周期症を高率に見出した。これら不妊因子・不妊原因に年度差は認めなかった。

(5) 妊娠例

Table 5 Rate of pregnancy

	primary	secondary	total
S.48	15/72 20.8%	11/38 28.9%	26/110 23.6%
S.49	17/75 22.7%	14/37 37.8%	31/112 27.7%
total	32/147 21.8%	25/75 33.3%	57/222 25.7%

妊娠率は、表5に示したごとく、昭和48年23.6%、49年27.7%であり、また、続発性不妊患者群では75名中25名(33.3%)と、原発性の147名中32名(21.8%)より高い妊娠率を示した。不妊原因別に妊娠率を眺めると、表4のごとく、精子不全症の14例中5名(35.7%)を筆頭に、第2度無月経の23例中7名(30.4%)、卵管閉塞25.8%、黄体機能不全24.2%、無排卵周期症23.7%がかなりの高率を示した。その他、機能性不妊症19.2%、第1度無月経 17.4%、子宮内膜症9.1%であった。次に、妊娠に到ったと思われる治療法を、最も妊娠と関連があったと考えられる不妊原因で分類し、表6に示した。妊娠成功57名中、24名(42.0%)が排卵誘発法によるものであり(前周期に Kaufmann 療法実施の2例を加えると26名、45.6%にも達する)、次いで卵管疎通改善法の11名(19.3%)、黄体ホルモン補充療法12.3%、人工授精8.8%、子宮腔部冷凍手術5.3%の順であり、また、無治療でも8.8%とかなりの率を示した。無治療の妊娠例は、夫婦生活の指導を行なったり、諸検査や治療施行後しばらく無処置期間をおいている間に妊娠した症例である。なお、無排卵周期症の1例で、月経開始後第8・15日目にそれぞれ LH-RH 100 $\mu$ g 単独筋注により排卵し妊娠

Table 6 Therapy & method succeeded in pregnancy

	LH-RH		HMG		Clomid		HCG		HSG		AIH	No treatment	total
	1	—	—	6	—	—	—	—	—	—			
Anovulatory cycle	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9 (15.8%)
Amenorrhea grade I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4 (7.0%)
Amenorrhea grade II	—	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—	1	7 (12.3%)
Corp. luteum insuf.	—	—	—	3	4	—	—	—	—	—	—	—	8 (14.0%)
Endometriosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (1.7%)
Tubal obstruction	—	—	—	—	—	—	—	—	8	—	—	—	8 (14.0%)
Portio erosion	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3 (5.3%)
Seminal insuf.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	—	5 (8.8%)
Unknown	—	—	—	1	2	—	—	—	—	—	—	2	5 (8.8%)
Not established	—	—	—	—	1	1	3	—	—	—	—	2	7 (12.3%)
total	1	—	6	4	7	2	11	3	5	5	5	5	57 (100.0%)
	(1.7%)	(10.5%)	(22.8%)	(7.0%)	(12.3%)	(3.5%)	(19.3%)	(5.3%)	(8.8%)	(8.8%)	(8.8%)	(8.8%)	

( ) : number of pregnant patients in each item/total pregnant patients 57

に到つたことは、無排卵周期症の病態を推測するうえで興味深いものがある。また、高度の子宮腔部ビランで、冷凍手術を施行した5例のうち3例が妊娠したのは注目値する。

妊娠例の最終月経時の年齢分布を図4に示した。全体では、27-28歳にピークを認めた。妊娠までの不妊期間は図5に示すごとく、2年から4年未満に多く分布していた。妊娠までの治療期間は、図6のごとく、半年から1

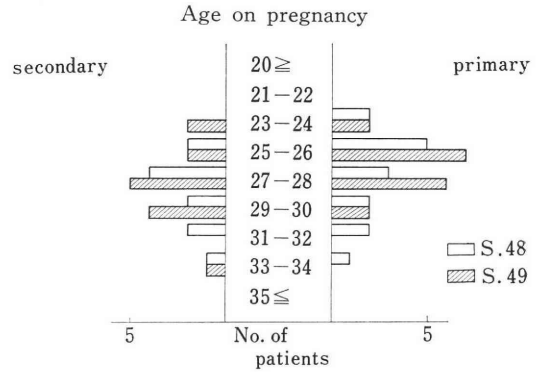


Fig. 4 Age on pregnancy

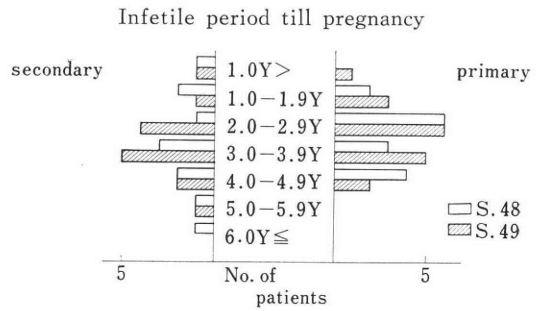


Fig. 5 Infertile period till pregnancy

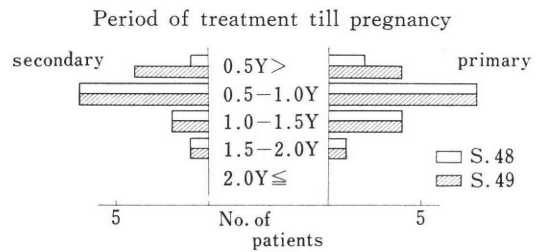


Fig. 6 Period of treatment till pregnancy

年以内が圧倒的に多かつた。観察期間が、最長2年8か月と制限されているせいか、1年半を過ぎるとわずかしか認められない。

考案

不妊統計に関する報告は多数あり、そこでは不妊の定義が種々述べられている。今回、我々は不妊期間の長短

にかかわりなく、当産婦人科不妊外来を挙児希望にて受診した婦人を対象として、統計処置を行なった。

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% であつた。不妊患者の割合を他の報告例でみると、田中ら<sup>8)</sup> 30.4%、野嶽ら<sup>9)</sup> 30%、坂倉<sup>9)</sup> 19.9% の高率から、館野<sup>4)</sup> 2.8%、飯田ら<sup>5)</sup> 1.8~2.2% まで非常に大きな差異を認めるが、赤須ら<sup>6)</sup> は我々と同様の頻度を報告している。我々の 2 年間の観察で、不妊患者の外来比率は増加していたが、小畑ら<sup>7)</sup> の 15 年にわたる観察、田中ら<sup>8)</sup> の 5 年間の報告でも、同様に増加傾向を認めている。原発性不妊患者群と続発性の比は、66% と 34% であつた。病院の性格により不妊患者の外来比率には差を生じているが、原発性不妊患者数と続発性の比に差はなく、諸家の報告<sup>5),7)-9),11)</sup> もおおむね我々と同様であつた。

不妊患者の初診時年齢構成では、諸家の報告<sup>5),7)-9),11),12)</sup> と同様に、25—30 歳に大きなピークを認めた。しかし、年齢構成を既往妊娠により細分してみると、田中ら<sup>7)</sup>、高田<sup>13)</sup> とは異なり、小畑ら<sup>7)</sup>、西村ら<sup>14)</sup> と同様の特徴を認めた。つまり、原発性不妊患者群では 25—28 歳に急峻なピークを有し、一方、続発性では 25—32 歳にかけてほぼ同等に分布していた。不妊期間は、多くの報告<sup>5),7),8),10),13),14)</sup> にもあるように、2 年から 3 年の患者が 43% と約半数を占めていた。原発性不妊患者群では 3 年にピークがあり、続発性では特徴的なピークはなくほぼ同等に分布していた。

既往疾患のうち、虫垂切除術をかなりの患者 (33.8%) に認めたが、原発性不妊患者群 32.7%、続発性 36.0% と、既往妊娠の有無による差は無く、不妊の一要因とは考え難いと推測した。同様のことは、小畑ら<sup>7)</sup> も観察しており、飯田ら<sup>5)</sup> は虫垂切除術の頻度は高いが、このうち卵管の疎通性に異常を認めたのは 79 名中 5 名にすぎなかつたと述べており、また、西村ら<sup>14)</sup> は虫垂炎の既往の有無により卵管疎通障害の頻度に差を認めなかつたと報告して、いずれも虫垂切除術と不妊との関係には懐疑的である。一方、百瀬ら<sup>15)</sup> は原発性不妊患者群 35.4%、続発性 25% と明らかな差を虫垂切除術に認め、手術による影響で卵管采の卵摂取機構が障害されるのではないかと推測している。

野嶽ら<sup>16)</sup> は不妊因子に関する多くの報告を概括して、不妊因子のうち (1) 卵管通過障害の頻度が最も高く  $\frac{1}{3}$  から  $\frac{1}{2}$  にみられ、(2) ついで分泌期子宮内膜機能不全が約  $\frac{1}{3}$  に認められ、(3) 排卵障害の頻度は約 10% 前後である、と指摘している。我々の観察では、排卵障害 86 名 (44.5%)・黄体機能不全 33 名 (17.1%) と卵巣・内分泌因子が 193 名中 119 名 (61.6%) にも見出されたこと

が特徴であつた。卵管因子は 16.1%、男性因子は 7.3% といずれも低く、また、子宮の器質的疾患は 3.6% にすぎなかつたことが注目される。これらの不妊因子・不妊原因の特徴は、昭和 48 年、49 年とも同様で、年度によるばらつきを認めなかつたことから、単なる偶然によるものではないと考えられる。

昭和 48 年・49 年初診患者 222 名を昭和 50 年 8 月まで観察した期間の妊娠率は 25.7% であつた。優秀な排卵誘発剤の登場により、近年妊娠率が上昇している<sup>17)</sup> ことから、我々の妊娠率を最近の報告と比較してみると (報告によつて妊娠率の計算法に差異があるため、全受診者数と妊娠例数の比で表現することとし、著者が算出した数値もある)、我々の結果は、楠田ら<sup>12)</sup> 31.9%、金岡ら<sup>18)</sup> 31.7%、高田<sup>13)</sup> 29.6% と、田中ら<sup>8)</sup> 20.5%、小畑ら<sup>7)</sup> 12.8%、飯田ら<sup>5)</sup> 12.8% との、ちょうど中間に位置する。原発性不妊患者群の妊娠率は 21.8%、一方、続発性は 33.3% と、続発性不妊患者がより高率に妊娠に到つた結果を得た。飯田ら<sup>5)</sup>、田中ら<sup>8)</sup>、西村ら<sup>14)</sup> は、我々と同様に、続発性不妊患者群が原発性に比べ高率に妊娠したと報告しており、逆に、高田<sup>13)</sup> は原発性が高頻度に妊娠したと述べている。

治療別妊娠率では、田中ら<sup>8)</sup> はホルモン治療を行なつた患者 209 名中 72 名 (34.5%) が妊娠したと報告し、西村ら<sup>14)</sup> はホルモン療法を 260 名の患者に行ない 24.6% に症状の改善を、9.2% に妊娠を観察している。卵管疎通改善法により、関本は<sup>20)</sup> 15.3% が、田中ら<sup>8)</sup>、西村ら<sup>14)</sup> は 13% が妊娠し、また、人工授精により、野嶽ら<sup>21)</sup> は 26~29% が、田中ら<sup>8)</sup>、西村ら<sup>14)</sup> は 19% 前後が妊娠したと述べている。我々は、ホルモン治療を 130 名に行ない 29 名 (22.3%) が妊娠し、田中らと西村らの中間の成績を得た。卵管疎通改善法では 25.8%、AIH では 35.7% が妊娠し、比較的良好な結果を観察した。また、小畑ら<sup>7)</sup>、田中ら<sup>8)</sup>、楠田ら<sup>12)</sup>、金岡ら<sup>18)</sup> の報告にもあるように、妊娠に到つた治療法のうち、排卵誘発法によるものが 57 名中 26 名 (45.6%) と、全妊娠例の約半数を占めていた。なお、LH-RH の単独投与による排卵誘発は極めて成績不良であり、さまざまな排卵誘発の試みがなされている<sup>22)-26)</sup>。今回、我々は無排卵周期症の一患者に、LH-RH 100  $\mu$ g を月経開始後第 8 日、15 日目に単独筋注することにより、妊娠に到つた症例を観察したのは興味深いところである。

妊娠成功 57 名のうち、検査・治療を開始して半年内に妊娠したのは 11 名 (19.3%)、半年から 1 年では 30 名 (52.6%)、1 年から 1 年半では 12 名 (21.1%)、1 年半以上 4 名 (7.0%) であつた。小畑ら<sup>7)</sup> は妊娠例のうち 68.5%、金岡ら<sup>18)</sup> は 67.9%、楠田ら<sup>12)</sup> は 36.9% の症例が、治療を

開始して1年以内に妊娠したと報告している。更に、楠田ら<sup>12)</sup>は初診時年齢の若いものほど妊娠率の高い傾向がみられたと述べており、西村ら<sup>10)</sup>は妊娠群の平均不妊期間は非妊群に比べて短く初診時年齢も若いと報告している。また、金岡ら<sup>19)</sup>は不妊期間が長くなればなるほど妊娠率は低下すると観察している。以上より、初診時年齢の若いものほど、また、不妊期間の短いものほど妊娠率は高くなる傾向にあり、しかも、比較的容易に妊娠するのは治療開始後1年半位の期間であると結論できよう。

#### おわりに

児を希望して産婦人科を受診する患者は、近年増加しつつあり、外来患者の5、6%を占めていた。これら不妊患者のうち、約6割もの高率に、卵巣、内分泌障害を有している婦人に遭遇した。また、妊娠例を検討すると、初診時年齢の若いものほど、また、不妊期間の短いものほど高率に妊娠していることが明らかになった。以上より、不妊期間にこだわることなく、不妊原因の検索につとめ、早期に治療を開始することが、有効であると思われる。

稿を終るに臨み、鳥越正教授のご指導ご校閲に深謝いたします。

本論文の要旨は、第14回日本不妊学会中国四国支部総会(昭和50年9月、宇部市)の席上で発表した。

#### 参考文献

- 1) 田中哲郎ら：日不妊会誌，9：254，1964.
- 2) 野嶽幸雄ら：第14回日不妊会総会要旨，1969.
- 3) 坂倉啓夫：第13回日産婦総会宿題報告要旨，1961.
- 4) 館野政也：日不妊会誌，17：42，1972.
- 5) 飯田和質ら：産婦の実際，24：65，1975.
- 6) 赤須文男ら：日不妊会誌，12：36，1967.
- 7) 小畑義ら：日不妊会誌，18：44，1973.
- 8) 田中昭一ら：産と婦，40：733，1973.
- 9) 楠田雅彦ら：日不妊会誌，14：95，1969.
- 10) 植村次雄ら：日不妊会誌，18：188，1973.
- 11) 西村敏雄ら：日不妊会誌，12：27，1969.
- 12) 楠田雅彦ら：日不妊会誌，17：273，1972.
- 13) 高田久：日不妊会誌，19：137，1974.
- 14) 百瀬和夫ら：日不妊会誌，19：123，1974.
- 15) 百瀬和夫ら：産婦の実際，23：101，1974.
- 16) 野嶽幸雄ら：現代産科婦人科学大系，9(不妊症・避妊)：50，中山書店，1970.
- 17) 村上旭：産婦の進歩，22：397，1970.
- 18) 金岡毅ら：日不妊会誌，18：99，1973.
- 19) 西村敏雄ら：日不妊会誌，12：126，1967.
- 20) 関本昭治：日不妊会誌，12：151，1967.
- 21) 野嶽幸雄ら：日不妊会誌，13：332，1968.
- 22) 齊藤幹ら：日産婦誌，26：327，1974.
- 23) 黒川博厚：日産婦誌，26：621，1974.
- 24) 東条伸平ら：産と婦，40：671，1973.

25) 石丸忠之ら：日産婦誌，26：407，1974.

26) 坂元正一ら：産と婦，40：675，1973.

#### Statistical analysis of infertile women in our clinic

**Takehisa Ito, Fumihisa Miyauchi,  
Yuichi Kido, Mitsuaki Migita,  
Sakae Fukuda**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Yamaguchi  
University, Ube

(Director: Professor Tadasu Torigoe M.D.)

Infertile women, who first visited our clinic between January 1973 and December 1974, were observed till August 1975. The total number of infertile women during this 2 year period was 222. This corresponded to 5.5% of the total number of out-patients during the same period. Primary infertility constituted 147 of the case (66%), while secondary infertility made up the remaining 75 cases (34%). The average age upon initial consultation was 25-30 years, with the women usually having experienced an infertile period of 2-4 years. It was noticed that the percentage of our out-patients which were infertile was gradually growing and that the average age of these women was dropping. It was difficult to say if there was a relationship between appendectomies and infertility, as 75 of the infertile women (33.8%) received appendectomies. After systemic examinations for infertility, the following results were obtained. Ovarian or endocrinological factors were found in 61.6% of 193 women who received a complete examination (ovulation failure: 44.5%, corpus luteum insufficiency: 17.1%), tubal factor was found in 16.1%, uterine factor 9.3%, portio factor 2.6%, male factor 7.3% and unknown causes made up 13.5%.

After treatment of these patients there was a total of 57 pregnancies. The pregnancy rate was 23.6% in the new patients of 1973 and 27.7% in the patients of 1974. The results were better in the secondary infertility group than in the primary group. Twenty two point three percent of the women who received hormonal therapy succeeded in having a pregnancy, while 25.8% who received treatment for tubal obstructions and 35.7% who were treated with AIH also had pregnancies. Twenty six out of the 57 pregnancies were attributed to induce ovulation. It was found that pregnant cases were observed more frequently in younger age groups and in cases that had had a shorter infertile period upon first consultation.



# 精子運動と Kallikrein.

## Sperm Motility and Kallikrein

東北大学医学部泌尿器科学教室

光川 史郎 石井 延久 白井 将文  
Shiro MITSUKAWA, Nobuhisa ISHII Masafumi SHIRAI

From the Department of Urology, Tohoku University  
School of Medicine, Sendai.

東北大学医学部泌尿器科不妊外来を訪れた乏精子症患者の精液に活性キニン生成酵素である Kallikrein を各濃度で加えた時の精子運動率の変化を観察した。Kallikrein を加えなかつた control 群と比して、2 時間の incubation time (室温下) で13~29%の精子運動率の増加を観察した。

### はじめに

男子不妊症に対する薬物療法として、ホルモン療法及び非ホルモン療法のような様々な療法が試みられているが、それぞれ一長一短があり、いまだ確立した治療がないのが現状である。最近、新しい薬物療法として活性キニン生成酵素である Kallikrein の使用が Stüttgen<sup>1)</sup>や Schill ら<sup>2)</sup>によつて試みられ、それぞれ良好な成績が得られたと報告している。我々も今回 Kallikrein を使用して in-vitro の実験を行つたので報告する。

### 実験材料並びに実験方法

当科不妊外来を訪れた乏精子症患者の精液を使用した。尚精液は用手法により採取し、精液溶解後、精液 0.1ml に Kallikrein の各濃度 (0.01, 0.1, 0.5, 1 Ku/ml) 0.1 ml を加え、30分、1時間、2時間、4時間、24時間の各 incubation time における精子運動率の変化を観察した。また Kallikrein 各濃度 (0.001, 0.01, 0.1, 1 Ku/ml) 0.1ml を精液0.1ml に加え、1時間、2時間、4時間の各 incubation time における精子運動能

$$\left( \frac{\text{トーマ計算板4分画線上を1分間に通過する精子数}}{\text{精子算定数/ml}} \times 100\% / \text{分} \right)$$

を観察した。尚対照としては Kallikrein のかわりに0.9% NaCl を使用した。またこれらの実験はすべて室温下で行つた。

### 実験結果

Kallikrein の各濃度における精子運動率を比較して

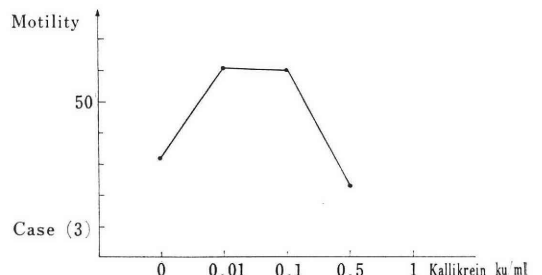
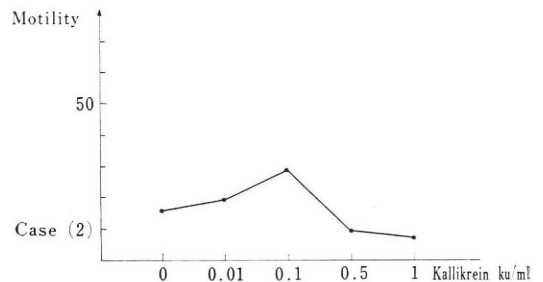
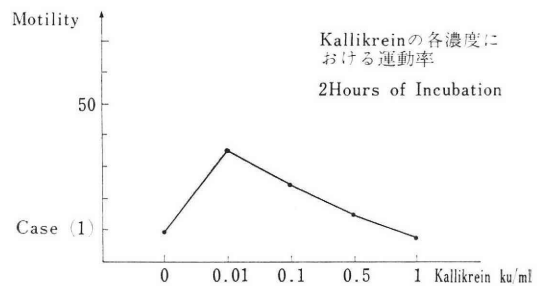


図1 Kallikrein の各濃度における運動率

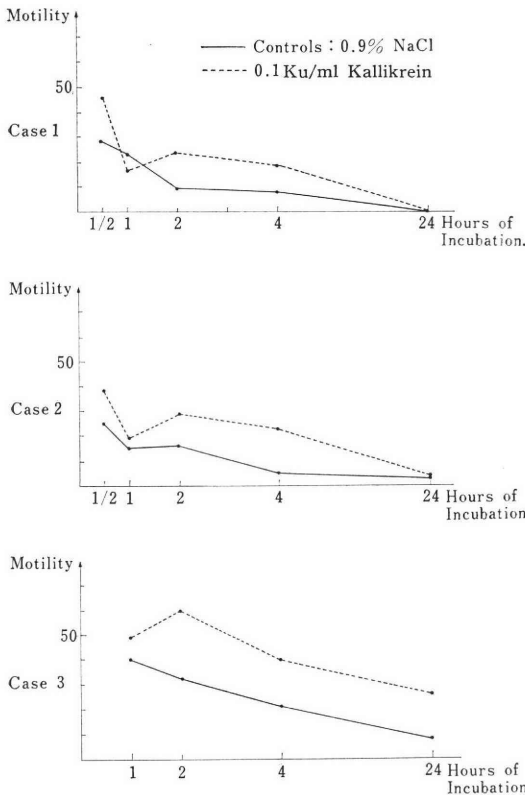


図 2 0.1 ku/ml Kallikrein 濃度と対照の各 incubation time における精子運動率

みると、Kallikrein 濃度0.01~0.1 Ku/ml の濃度で精子運動率が対照と比して上昇するのが観察された。図1は2時間の incubationtime における Kallikrein の各濃度に対する精子運動率を示したものである。Case 1は精子算定数3500万/ml の乏精子症患者の精液で、0.01 Ku/ml Kallikrein 濃度で対照と比して 26% の運動率の上昇がみられ、Case 2は精子算定数4200万/ml の乏精子症患者の精液で、0.1 Ku/ml Kallikrein 濃度で対照と比して13%の運動率の上昇がみられ、(3)は精子算定数 4100万/ml の乏精子症患者の精液で、0.01 Ku/ml 及び0.1 Ku/ml の Kallikrein 濃度で、それぞれ対照と比して29%、28%と精子運動率が高度に上昇しているのがみられた。図2は0.1 Ku/ml Kallikrein 濃度と対照との各 incubationtime における精子運動率の比較を示した図である。Case 1, 2, 3でそれぞれ 0.1 Ku/ml Kallikrein 濃度の方が対照と比して各 incubationtime で精子運動率が上昇しているのがわかる。次に Kallikrein を精液に加えた時、精子運動率が上昇するのみならず、動きの速い精子が増加してくるのが観察されたので、これを数値で表現する為、我々はトーマス血球計算板上のある一線を想定し、それを通過する精子数を1分

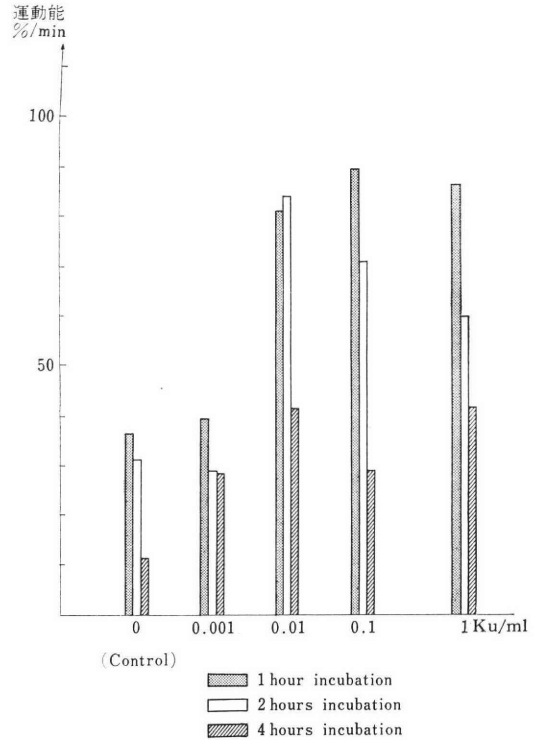


図 3 Kallikrein の各濃度における各 Incubation time の精子運動能の比較

間観察しそれを1 ml 中の精子数で除して%/minute で表現し、これを精子運動能と名付けた。図3は Kallikrein 各濃度における精子運動能を示したものである。1時間の incubationtime でみると0.01, 0.1, 1 Ku/ml Kallikrein 濃度で対照と比して各々 44.3, 52.6, 50.0%/minute と精子運動能が増加を示した。2時間の incubationtime をみると、0.01, 0.1, 1 Ku/ml Kallikrein 濃度で対照と比して各々 52.7, 39.5, 26.3%/minute と精子運動能が増加を示した。また4時間でも図のごとく対照と比して精子運動能が増加を示したのがわかる。

考 按

Rixon<sup>3)</sup> らによると腹腔内への Kallikrein の注射が rats の骨髄及び胸腺の細胞の mitoticactivity を刺激することから、Kallikrein-Kinin 系は他の組織の細胞増殖の促進を行っていると述べ、また Stüttgen らは Kallikrein の注射投与で乏精子症患者の精子数及び運動率の増加があつたと報告している。また Schill らは精液に Kallikrein 及び Kinin を加えると精子運動率が增加することを報告している。我々も今回 Kallikrein を精液に加えた時、精子運動率及び精子運動能が対照と比して増加を示したことを観察した。Kallikrein を加え

た時、何故精子の運動率及び運動能が増加するのか現在の所まだ不明であるが、最近、Moriwaki らは Kallikrein の腸管吸収に関して、特定物質の吸収に関与するより広く腸からの栄養物の吸収を亢進させている可能性があるとして報告している。我々は Kallikrein が精液中でも同様に精子の膜の透過性に変化を与えて栄養物（例えば fructose 等）の吸収を亢進させたり、また細胞内の代謝を促進させているものと推定している。また我々はこの方面に関して、投与方法を検討し、人工受精の応用に持つていこうと考えている。

### むすび

東北大学医学部泌尿器科不妊外来を訪れた乏精子症患者の精液に活性キニン生成酵素である Kallikrein を各濃度で加えた時の精子運動率の変化を観察した。その結果 0.01~0.1 Ku/ml の濃度で Kallikrein を精液に加えた所、Kallikrein を加えなかつた control 群と比して 2 時間の incubation time (室温下) で 13~29% の精子運動率の増加を観察した。

### 文 献

- 1) Stüttgen, G.: Clinical substantiation of the effects of kallikrein. In Kininogenases-Kallikrein, : 189-193, 1973.
- 2) Schill, W.-B., Falco, O.-B. and Haberland, G. L.: The possible role of kinins in sperm

motility. Int. J. Fertil., 19 : 163-167, 1974.

- 3) Rixon, R. H., Whitfield, J. F. and Bayliss, J.: The stimulation of mitotic activity in the thymus and bone marrow of rats by kallikrein. Horm. Metb. Res., 3 : 279-284, 1971.
- 4) Moriwaki, C., Moriya, H., Yamaguchi, K., Kizuki, K. and Fujimori, H.: Intestinal absorption of pancreatic kallikrein and some aspects of its physiological role. In Kininogenase-Kallikrein, : 57-66, 1973.

### Sperm Motility and Kallikrein

Shiro Mitsukawa, Nobuhisa Ishii  
Masafumi Shirai

From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

In the oligospermia patients seen in the outpatient clinic for male sterility, Department of Urology, Tohoku University Hospital, experiments were conducted with kallikrein, an active kinin-producing enzyme. It was added at different concentrations to semen to observe changes in sperm motility. It was found that semen receiving kallikrein at 0.01-0.1 ku/ml had after 2 hours incubation sperm motility values 13-29% higher than the control.

# 精子運動率算定法の再検討

## Sperm Motile Efficiency

東北大学泌尿器科学教室

石井 延久 光川 史郎 白井 将文  
N. ISHII, S. MITSUKAWA M. SHIRAI

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

従来より精子運動率はその客観的評価がむずかしく、測定方法が極めて主観的な検査と考えられて来た。又精子の運動性の質についても検討できない欠点があった。そこで我々は精子の活動度を客観的に表現する精子運動能の測定方法を考案した。

方法は白血球測定用メランジュールを使用して精液を生理的食塩水で20倍に稀釈し、トーマの血球計算盤の小四分画を1分間に通過する精子数を測定し、その値を精子算定数で除し、これを100倍し、%/minで表現した。即ちこれは精子1個当りの運動能を示している。

我々は当科不妊外来を訪れた男子不妊症患者162例に対して、我々の考案した精子運動能測定法を用いて精子の運動能を測定した。

その結果、精子運動能が49%/min以下の症例は64例でその平均値は20.3%/min、50%/minから99%/minの症例は46例でその平均値は70.1%/min、100%/min以上の症例は52例でその平均値は195.9%/minであった。

これら162例中妊娠症例が10例あり、その精子運動能平均値は152.7%/minで、その最低値は69.0%/minであった。

この測定法は特別な設備も要さず誰にでも簡単に測定ができ、その再現性も極めて良好である。

### I はじめに

受精が成立するためには卵管まで到達する元気な精子が存在しなければならない。従つて従来より男性側の受精能力はその精子の活動度が最もよく相関すると考えられて来た。しかし現在まで精子の活動度を表現する統一された客観性のある測定法がなかった。

一般的には精子の活動度は精子運動率により代用されて来た。ただ精子運動率は活動精子の質を無視しているのみでなく、各検査機関や測定する人により測定値が異なり、再現性に乏しく客観性に欠けていた。そのため各検査機関の測定データの比較や治療前後の比較も困難であった。そこで今回我々は活動精子の客観的な測定法について検討し、若干の知見を得たのでここに紹介する。

### II 検査対象並びに検査方法

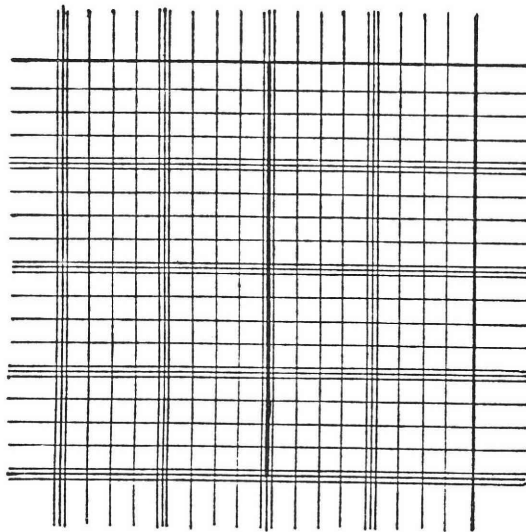
昭和50年4月より9月まで、東北大学泌尿器科不妊外

来を受診した患者のうち、無精子症患者を除く162例について一般精液検査を施行すると共に、精子の運動能について測定した。即ち精子運動能測定法は精子算定数の測定と全く同じ方法で白血球測定用のメランジュールを使用して精液を生理的食塩水にて20倍に稀釈した。これを第1図に示す如きトーマの血球計算盤を用いて、その一辺が0.1mmに相当する小四分画の辺上を通過する精子数を1分間測定する。この場合精子の進行方向は問わず、同じ精子であつてもこの線上を通過する毎に1個として算定した。この測定値を精液1ml中の精子数で除して100倍した値を%/minで表わし、精子運動能とした。即ち次の式で表現される。

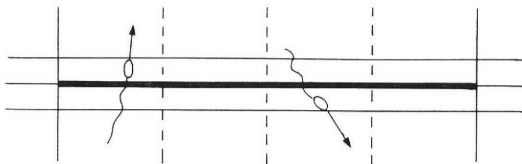
$$\text{精子運動能} = \frac{\text{小四分画の辺上}(0.1\text{mm}) \text{を1分間に通過する精子数}}{\text{精子算定数/ml}} \times 100$$

単位：%/min.

これは精子1個当りの1分間の運動能を表わすものであ



(a) Thoma-Zeiss  
血球計算盤全区画



(b) 中央線上の精子  
通過数を読む  
(正確に60秒間)

第1図 精子運動能の見方

第1表 精子運動能各群の症例数と  
精子運動能平均値

	症 例 数	平均(%/min)
高 運 動 能 群	52	195.9
中 運 動 能 群	46	70.1
低 運 動 能 群	64	20.3

高運動能群：100%/min 以上  
中運動能群：50~99%/min  
低運動能群：49%/min 以下

る。

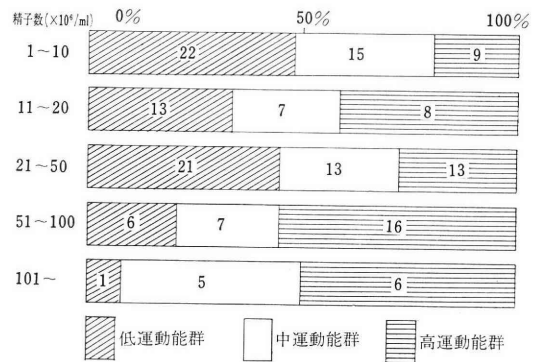
次に本検査法の再現性を検討するため、各同一精液について数回にわたり精子運動能を測定した。その結果、本測定法の変動係数は7.28~10.0%と小さく、本測定法の再現性の良いことが確認された。

### III 検査成績

今回検査の対象となつた162例についてその精子運動能を次の3種類の群に分類した。即ち第1表に示す如く

49%/min 以下の精子運動能を示した症例を低運動能群とし、50~99%/min の症例を中運動能群、100%/min 以上の精子運動能を示した群を高運動能群とした。その結果低運動能群は64例で、その平均精子運動能は20.3%/min、中運動能群は46例、平均精子運動能は70.1%/min、高運動能群は52例、平均精子運動能は195.9%/min であつた。

次に精子算定数により162例を次の5群、即ち第一群は1~10×10<sup>6</sup>/ml、第二群は11~20×10<sup>6</sup>/ml、第三群は21~50×10<sup>6</sup>/ml、第四群は51~100×10<sup>6</sup>/ml、第五群は101×10<sup>6</sup>/ml 以上の症例とし、精子運動能と精子算定数の関係を観察した。その結果は各群に相当する症例数の割合を見ると、第2図の如くなる。即ち精子算定数が1~50×10<sup>6</sup>/ml の各群ではいずれも低運動能症例が多数



第2図 精子算定数と精子運動能 (症例数)

を占め、その群の約45%に相当する。反対に51×10<sup>6</sup>/ml 以上の精子算定数の各群ではいずれも高運動能の症例が多くなり、その群の過半数以上を占めている。以上より正常値下限と考えられている精子算定数50×10<sup>6</sup>/ml を境として低運動能症例と高運動能症例の比率は逆転した。しかし精子算定数が10×10<sup>6</sup>/ml 以下の症例群にも高運動能症例が9例も認められている。

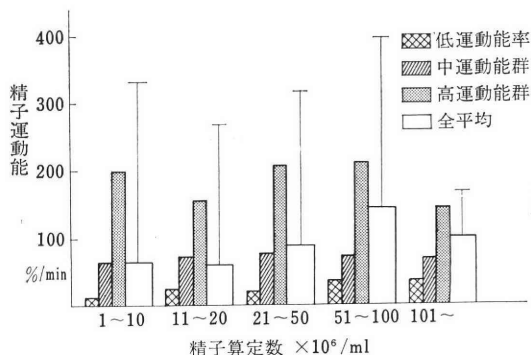
第2表と第3図は同様の精子算定数群症例の平均精子運動能を示した。即ち精子算定数が高くなると各運動能群の全平均値もほぼ高くなっている。しかし各精子算定数群の精子運動能を比較すると第2表の如く統計的に有意の差は認められていない。特に精子算定数が1~10×10<sup>6</sup>/ml の症例群には精子運動能が200%/min 以上の極めて高い精子運動能を示す症例が4例も含まれており、殆ど精子算定数と精子運動能平均値は相関はないことがわかつた。

次に精子運動率と精子運動能の関係について検討するため精子運動率を1~29%、30%~49%、50%以上の3群に分け、各々の平均精子運動能を第4図と第3表に記

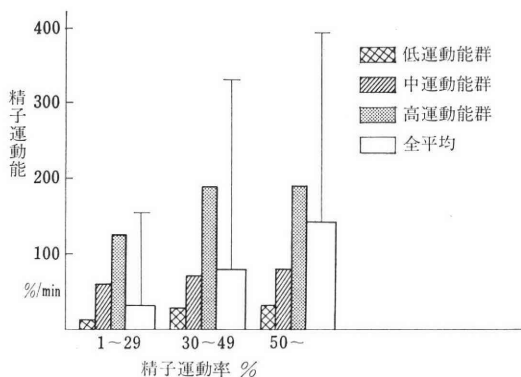
第2表 精子算定数と平均精子運動能

精子数 ×10 <sup>6</sup> /ml	範 囲 %/min	低運動能群 平 均 %/min	中運動能群 平 均 %/min	高運動能群 平 均 %/min	全 平 均 %/min	症 例 数	S
1~ 10	0~333.3	11.2	62.1	195.9	63.9	46	
11~ 20	0~263.2	24.1	72.6	155.8	58.3	28	N.S.
21~ 50	3.5~317	20.5	76.8	209.8	88.5	47	N.S.
51~100	23~396.7	36.0	73.0	212.1	142.1	29	N.S.
101~	36~168.7	36.0	66.2	141.8	101.5	12	N.S.

S=Statistical significance  
N.S.=Non-significance (P 0.1)



第3図 精子算定数と平均精子運動能



第4図 精子運動率と平均精子運動能

した。図表からも明らかな如く精子運動率が高くなると平均精子運動能も高値となっている。又各精子運動率群の精子運動能は各群の間で、即ち精子運動率が1~29%と30~49%の間及び30~49%と50%以上の間にて有意の差が統計的に認められた。

又各精子運動率群の症例数について比較すると精子運動能の低い症例は精子運動率が29%以下の症例群に多く、逆に精子運動率が50%以上の症例群では高運動能症例が増加している。しかし高い精子運動率群に属する症例にも低運動能症例が57例中6例も認められている。これは精子運動率が活動精子の運動の質にかかわりなくすべての動いている精子を測定しているのに対し、精子運動能はトーマの血球計算盤の0.1mmの線上を通過する精子のみを測定することによる検査性格の違いによるものと思われる。即ち高い精子運動率でありながら低運動能の症例は活動精子のうち直進能力のある良好な精子の割合が低い症例であることが想像される。

以上よりほぼ精子運動能は精子運動率と一部の症例を除くとよく相関している。

最後に今回の検査対象の162例中、過去に妊娠や流産等の既応があり二次的に不妊を訴えて来院した患者や、当不妊外来における妊娠成功例患者が10例認められ、これを妊娠症例として、第4表に記した。その結果精子算定数の平均は86.8×10<sup>6</sup>/ml、精子運動能の平均は152.7%

第3表 精子運動率と平均精子運動能

精子運動率 %	範 囲 %/min	低運動能群	中運動能群	高運動能群	平 均	S
1~29	0~155.5	13.8 (32)	59.7 (11)	127.8 (2)	30.1 (45)	
30~49	0~330.0	26.1 (26)	70.9 (20)	191.7 (13)	77.8 (60)	p<0.005
50~	12.2~396.7	29.6 (6)	79.9 (14)	193.2 (36)	144.1 (57)	p<0.005

S=Statistical significance.  
N.S.=Non-significance.  
( ) 内は症例数

第 4 表 妊娠症例の精液検査成績

症 例	精子算定数 ×10 <sup>6</sup> /ml	精子運動能 %/min	精子運動率 %	備 考
H.T.	57	140.0	68	流 産
S.S.	11	72.7	57	妊 娠
R.S.	167	76.9	62	流 産
T.S.	177	100.5	54	子供 2 人
Y.S.	73	301.3	56	妊 娠
K.T.	36	77.7	53	子供 2 人
M.K.	39	317.4	41	子供 1 人
M.K.	200	69.0	47	子供 2 人
T.K.	74	91.8	57	流 産
K.M.	33	278.7	61	子供 2 人
平 均	86.8	152.7	55.6	

/min, 精子運動率の平均は55.6%であった。注目すべきことはこの症例のうち5例は50×10<sup>6</sup>/ml以下の精子算定数をもつ乏精子症例であり、その最低精子算定数の患者は11×10<sup>6</sup>/mlであった。更に精子運動率の最も低い症例では精子運動率が41%、精子算定数が39×10<sup>6</sup>/mlであるが精子運動能は317.4%/minと極めて高い値がでている。

又精子運動能の最低症例は69%/minで、その症例の精子運動率は47%であるが精子算定数は200×10<sup>6</sup>/mlとなつている。

以上より妊娠症例の半数に乏精子症例を認めるが精子運動率が50%以下の症例は2例しか認められないという結果がでている。これより我々は妊娠成立には精子算定数よりむしろ運動精子の割合がより関与していることを考え、精子運動能の正常値下限を70%/min前後と推定した。

次に精子運動能の正常値下限を仮に70%/minとした場合の精子運動率について検討した。

第5表は全症例を精子運動能が70%/min以上の症例と69%/min以下の症例に分け、各々を精子算定数群別

に平均精子運動率を計算したものである。先ず症例数から見ると精子算定数が50×10<sup>6</sup>/ml以下の症例群では精子運動能が69%/min以下の症例が多く、50×10<sup>6</sup>/ml以上の症例群では70%/min以上の症例が逆に増えている。平均精子運動率は精子運動能が69%/min以下の症例では28.0%となり、70%/minでは52.5%であった。又各精子算定数群別にこの両者の精子運動率を検討すると統計的に有意の差が認められた。しかし精子算定数が101×10<sup>6</sup>/ml以上の症例では殆ど有意の差は認められなかった。

更に精子算定数について精子運動能が69%/min以下の症例と70%/min以上の症例について検討した所、各々その精子算定数の平均値は25×10<sup>6</sup>/ml、及び55.7×10<sup>6</sup>/mlとなり、精子運動能70%/minを境として精子算定数もこの2群間で、0.5%の危険率で有意の差が認められた。

#### IV 考 按

従来より不妊症の診断の目的で行われている精液検査には精液量、精子算定数、精子運動率、精子奇型率等の他に生化学的検査等が知られている。そのうち最も信頼性がおけ、各検査室で簡単にできるのは精子数の測定である。そのため不妊症の診断や治療効果の判定等に精子算定数が基準として論ぜられる場合が多かつた。しかし受精の成立には精子数のみでなく精子の活動度が密接に関与していることが古くより知られている。

最近元島(1975)<sup>1)</sup>はin vivoにて精子の女性性器内移動の観察を行い、卵管内の精子数はinseminateした精液の精子数、特に運動性のある精子の数と深い比例関係にあると述べている。これに対し、現在精子の運動性を表現する一般的な方法は精子運動率の算定である。しかし精子運動率の算定はその成績の客観的評価がむずかしいために精子算定数程は重要視されていなかった。即ち精子運動率の算定は測定中に良好な運動を示す精子は視野から逃げていくため、その測定には熟練を必要とし、測定する検査室によつて、或は検査する人によつて

第 5 表 精子運動能 69%/min 以下の群と 70%/min 以上の群の平均精子運動率

精 子 数 ×10 <sup>6</sup> /ml	精子運動能 69%/min 以下			精子運動能 70%/min 以上			S
	範 囲	平均精子運 動率 (%)	症 例 数	範 囲	平均精子運 動率 (%)	症 例 数	
1~ 10	0~58	24.9	34	13~69	42.0	12	p<0.005
11~ 20	2~59	15.1	16	34~68	14.8	12	p<0.005
21~ 50	14~54	35.5	26	29~63	52.4	22	p<0.005
51~100	24~59	37.0	8	49~69	58.6	19	p<0.005
101~	38~48	49.3	4	46~69	60.7	9	N.S.

S=Statistical significance.

N.S.=Non-significance.

測定成績がまちまちで再現性に乏しいため、お互いのデータを比較することが困難であった。

当教室にて12年間精液検査を担当している高橋と他の数人とで同一検体を用いて精子運動率を測定した所、精液検査の経験の少ない者程その精子運動率の測定値は高く、この傾向が見られた。これは活動性の良い精子に注意がどうしても向けられるために活動精子の算定が若干高く測定されることによると考えられた。又精子運動率は良好な運動を示す精子も、そうでなく妊娠とは直接関係のないと思われるようなゆるやかな運動を示す精子も全く同じ活動精子として算定されてしまうという欠点がある。

Farris (1947)<sup>2)</sup> は精子の運動を直進運動を示す精子を正常とし、他の円形、波状、振動運動を示す精子とを区別している。しかし精子運動率の測定法ではこれらすべての活動精子としてしまう訳である。

以上の問題はかなり古くより指摘され、これまで様々な精子の運動性の客観的測定法が数多く考案されて来た。これは殆ど平均精子運動速度としてその活動度を表現するものが大部分である。

その一つに顕微鏡写真を用いて精子の軌跡をある一定時間露出して測定する方法である。最近では殆ど暗視野顕微鏡や位相差顕微鏡が用いられ、精子の動きを明瞭にしている。

Janick (1970)<sup>3)</sup> らはこの方法により人の精子の運動速度を測定し、従来の主観的な精子運動率とよく相関することを報告している。最近 Castenholz (1970)<sup>4)</sup> は特殊な装置を考案し、精子の photokymography を撮影することにより精子運動率を測定している。これらの方法は殆ど完全な客観的データを得ることができ、十分記録に残せる方法である。しかしこの検査には比較的高価な設備と検査結果の解析に労力を必要とするので、日常の外來診療に応用するには負担が重い欠点がある。

これに対して婦人科領域で応用される検査に精子貫通試験がある。これはスライドグラスを利用するものと毛細管等の管腔を利用するものがある。最近までかなりの報告を見るが Guard (1960)<sup>5)</sup> は hemocytometer を用いて精子貫通試験を施行している。

後者の管腔を利用する精子貫通試験として Botella-Llusia (1956)<sup>6)</sup> が毛細管や注射器を応用し精子の移動速度を測定した。その後 Reichman (1973)<sup>7)</sup> は更に工夫を重ねた器具を用いて70人の不妊を訴える夫婦に精子貫通試験を施行している。

元来これらの方法は子宮頸管粘液中の精子の移動速度を測定するもので手技は簡単で若干 in vivo の状態に近いという長所がある。

しかしこの検査は精子が前進することが仮定であり、方向を変えて戻るような精子は計算に入らない。又精子が動くまで一定の incubation の時間を必要とする。その上に女性側の協力も必要であり、泌尿器科領域では余り応用されていない。

一方 Hynie (1971)<sup>8)</sup> らは一定数の精子がある面積を通過する時間を測定し、これと精子濃度より nomogram を用いて精子の平均速度を測定した。更にこの方法を用いて Bartak (1971)<sup>9)</sup> は精子平均運動速度を oligospermia, asthenospermia, normospermia, の患者の検体を用いて測定しており、また同様にして normospermia の症例における精子平均速度と精子奇型率の関係についても報告している。(1973)<sup>10)</sup>

一般の病院では尿検査や他の臨床検査の合間に精液検査を行うことが多く、欧米の如き独立した不妊症の専門機関がない所ではこれらの検査を行うことはむずかしい。そこで我々は誰にでも簡単にしかも短時間に結果のだせる精子の運動能力を表現する方法として精子運動能測定法を考案し、従来の精液検査と対比して検討して見た。

本測定法は精子数算定法と同じ方法を用いて、トーマの血球計算盤の小四分画の辺上を通過する精子を一分間測定する訳で熟練は何ら必要としない。又同一検体による本測定法の変動係数は7.28~10.0%で満足できる値であった。又測定する人による差も極めて少く十分な再現性のあることを確認し得た。

我々は以前に妊娠能力の限界といわれる精子算定数が  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の妊娠成功例で、精子算定数  $12 \times 10^6/\text{ml}$ 、精子運動率30%の妊娠成功例を報告した<sup>10)</sup>。今回の検査対象例中にも精子算定数  $11 \times 10^6/\text{ml}$ 、精子運動率57%、精子運動能72.7%/min の症例に妊娠が成立している。これらの症例は女性側の性機能が良く、良好な運動を示す精子の濃度が高ければ精子数が低くとも妊娠が成立する可能性があることを推定させる。

更に今回の検査対象群で注目されることは精子運動率が50%以上の症例の中に57例中6例低運動能症例が認められたことである。これは直進能力を有する精子の割合が低いことを示すものと考えられ、このような患者の予後の判定や治療方針を全く変える必要のあることを示唆するものである。

又精子算定数の低い症例群に精子運動能の悪い症例と極めて良い症例がある。特に精子算定数が  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下の症例で高運動能群に入る症例については今後の予後に興味もたれる。

いずれにしても今回の検査対象例が少ないため測定結果の解析は今後症例を加えて行う必要があると考える。



以上の如く、我々の考案した精子運動能は従来の精子運動率に比べ測定方法が客観的であり、再現性も十分認められ、手技も極めて簡単である。又、精子運動の質についても検討でき、より男性の受精能力を表現できるものと考えられる。本検査法は特殊な設備も不要で短時間に精子の活動度が測定できる長所がある。我々は不妊症の予後の判定や治療方針の参考として精子運動能を今後も測定していくつもりである。

更に精液の稀釈濃度や稀釈液の種類が精子運動能へどのような影響を与えるかも検討すると共に本測定法の自動化を計画している。

## V ま と め

従来の精子運動率はその測定法が極めて主観的で測定者によつてそのデータがまちまちであるため、お互いのデータを比較するのが困難であった。そこで我々は精子の活動度を客観的に表現する精子運動能の測定法を考案した。方法は白血球用メランジュールを使用して精液を生理的食塩水で20倍に稀釈し、トーマの血球計算盤の小四分画面上を1分間に通過する精子数を測定し、その値を精子算定数で除し、これを100倍し%/minで表現した。即ちこれは精子1個当りの運動能を示している。

我々は当科不妊外来を訪れた男子不妊症患者162例に対して、我々の考案した精子運動能測定法を用いて精子の運動能を測定した。その結果精子運動能が49%/min以下の症例は64例でその平均値は20.3%/min、50%/minから99%/minの症例は46例でその平均値は70.1%/min、100%/min以上の症例は52例でその平均値は195.9%/minであった。

これら162例中妊娠症例が10例あり、その精子運動能の平均値は152.7%/minで、その最低値は69.0%/minであった。

この測定法は特別な設備も要さず誰にでも簡単に測定ができ、その再現性も極めて良好である。

(稿を終るにあたり、ご協力いただいた泌尿器科学教室検査室の高橋勝治氏に深く感謝いたします。なお本稿要旨は昭和50年10月第20回日本不妊学会総会にて報告した。)

## 文 献

- 1) 元島正信：精子の女性性器内移動について。日不妊会誌，20：86，1975。
- 2) Farris, E. J.: An improved method for semen analysis. J. Urol., 58: 85, 1947.
- 3) Janick, J. and MacLeod, J.: The measurement of human spermatozoan motility. Fe-

ertil. 21: 140, 1970.

- 4) Castenholz, A.: Photokymographische Registrierungsmethode zur Darstellung und Analyse der Spermatozoenbewegungen. Andrologia, 6: 155, 1974.
- 5) Guard, H. R.: New technique for sperm-mucus penetration tests, using a hemocytometer. Fertil. Steril., 11: 392, 1960.
- 6) Bostella-Llusia, J.: Measurement of linear progression of the human spermatozoon as an index of male fertility. Int. J. Fertil., 1: 113, 1956.
- 7) Reichman, J., Insler, V. and Serr, D. M.: A modified in vitro spermatozoal penetration test. Int. J. Fertil., 18: 232, 1973.
- 8) Hynie, J.: A quick calculation of the velocity of spermatozoa. Int. J. Fertil., 7: 345, 1962.
- 9) Bartak, V.: Sperm velocity test in clinical practice. Int. J. Fertil., 16: 107, 1971.
- 10) Bartak, V.: Sperm velocity and morphology in 1727 ejaculates with normal sperm count. Int. J. Fertil., 18: 116, 1973.
- 11) 白井将文，松下鉛三郎，一条貞敏，竹内睦男，佐々木桂一：男子不妊症の妊娠成功例の検討，日不妊会誌，14：24，1969。

## Sperm motile Efficiency

N. Ishii, S. Mitsukawa and M. Shirai

Department of Urology, Tohoku University  
School of Medicine

To provide an alternative to presently available subjective ways of measuring sperm motility which often yield inconsistent data, we devised a method for determining sperm motile efficiency. With it one can express objectively the amount of active sperm movement. Using a melangeal for counting white cells, semen is diluted 20-fold in a physiological salt solution. With the diluted semen on Thoma's hemocytometer, spermatozoa passing its small quarter line in one minute are counted, and the value is divided by the estimated number of spermatozoa per ml. The quotient is multiplied by 100 and expressed by %/min. This shows the active movement of a spermatozoon per minute. In the present study, we measured sperm motile efficiency in 162 male sterility patients. 64 cases showed values of 49%/min. or less, with a mean of 20.3%/min., 46 between 50%/min. and 99%/min., with a mean of 70.1%/min. and the remaining 52 over 100%/min., with a mean of 195.9%/min. Among these there were 10 cases of suc-

cessful insemination with a mean sperm motile efficiency of 152.7%/min. and 69.0/min. at the lowest.

Our new method requiring no special equipment can easily identify active sperm movement and is easily reproducible.

# 理事長講演

澤 崎 千 秋

日本不妊学会は、昭和31年4月5日に創立されましたので、本年は丁度20周年に当たります。

人間でいえば、まさに成人式にあたり、いよいよこれから一本立ちで活躍すべき時期に相当しています。そしてわが学会もそれにふさわしい成長を遂げつつありますことは、誠に御同慶の至りです。

そこで、記念式を御当地の第20回会長鈴木雅洲教授のお世話で、本日ここに開催致しましたところ、かくも多数の会員が、日本全国から集まり、また県知事、市長、東北大学学長、宮城県医師会長各位の御臨席をいただき後刻御祝辞を頂戴できることになっております。また海外からも著名な学者が大勢おいでになって、特別講演が予定されているなど、お蔭様で盛会を極めております。当事者の1人としてここに厚く御礼申し上げます。

ところで、将来の発展を期するためには、ただ徒らにおめでとぅとばかりも言っておれません。本会の成立から今日に至るまでの経過とその活動性の推移を回顧して、その問題点を検討し、それを解決すべく努力することが肝要であります。

従つて、以下簡単に本会の経過とその孕む問題点を報告致します。

本学会の目的は定款第4条にうたわれているように、「人類および家畜の生殖と資質の向上に関する共通の理論およびその応用の研究について、研究業績の発表、知識の交換、情報の提供などを行ない、もつて学術の発展と人類の福祉に寄与すること」であります。

このような意図をもつた同志の集りで、はじめは関東と関西の不妊研究会が合同して、日本不妊学会となつたのでありますが、その後まもなく各地区に支部ができて、全国的組織をもつようになつたのであります。

この間の事情をもう少し詳しく述べますと、本学会の成立は、当時の慶応大学教授安藤画一博士の遠見と御苦心に負うところが極めて大きいのであります。

即ち、昭和27年(1952年)ニューヨークで開催された第1回国際不妊学会に出席された同教授は、日本にこの種の研究会がないのを痛感され29年2月10日にその研究のために作った同大学産婦人科の二水会を不妊性研究会に発展させ、同年10月9日に第1回不妊性研究会を慶大北里講堂で開催しました。これが関東不妊性研究会のなりたちで、産婦人科、泌尿器科、獣医畜産科等の同志に

非常な反響を呼び、月を逐うて盛んとなりました。

当時、関西では安藤教授の連絡によつて大阪市大産婦人科藤森速水教授、阪大産婦人科足高善雄教授、その他が世話役となつて関西不妊研究会をつくり、30年9月3日藤森教授司会のもとに大阪市大医学部講堂で第1回集會がもたれ、いち早く関西不妊研究会会報が発刊され、関東に劣らず隆昌な発展を来たしました。

そこでこの両研究会が31年4月5日に合体し、ここに日本不妊学会が設立され、会長に安藤教授、副会長に長谷川敏雄東大教授、ついで藤森教授が就任し、関東、関西不妊研究会はそれぞれ支部の形をとり、ついでその他の地区への働きかけがあつて、合計8支部が表2のように次々に誕生し、ここに全国的な組織をもつ日本不妊学会が成立したのであります(表1)。

表 1 本学会の地方支部

支 部	設 立	第 1 回 地方部会
関 東	31. 4. 5	31. 4.28
関 西		31. 5.19
中 部	31. 4. 5 各支部が設立委 員をおいて順次支部設立に あたつた	31. 4.29
九 州		31.10.19
北 海 道		31.12.16
東 北		32.11. 2
中国、四国	33年初秋	33. 8.27
北 陸	35年春中部支部より独立	35.11.27

各支部の設立に貢献された主な方々は、表2の通りです。ここに深甚な感謝をこめて敬意を表します(表2)。

そして、本会は将来、世界不妊学会の一分科として世界的な研究機関とすることが設立当時から希望されていましたが、役員諸氏全会員の努力の実が稔り、昭和46年に第7回国際学会が日本でもたれました。しかしそれを待たれることなく43年11月3日安藤先生は逝去されました。誠に惜しむべきことですが、先生の御功績は本会とともに永く残ることでしよう。

本学会の会員数は、年度によつて多少の差はありますが、創立以来2000~2400の間を動いております。参考までに44年度以降を表示します。(表3)

会員の専門別分類は、

産婦人科とその他	約75%
泌尿器科	約15%

表 2 地方支部成立への貢献者

支部名	氏名 (敬称略)
関東	安藤 画一 長谷川敏雄 中島 精 西川 義正 林 基之 松本 清一 野嶽 幸雄 坂倉 啓夫 高島 達夫 大越 正秋
関西	藤森 速水 足高 善雄 田村 峰夫 安田 徳治 澤崎 千秋 山田 文夫
中部	吉川 仲 清水 圭三 小南 吉男 夏目 操 島村 環 渡辺金三郎 水野 潤二 梶山 正雄
九州	加来 道隆 三谷 靖 重松 俊
北海道	大野 精七 小川 玄一 明石 勝英
東北	篠田 紘 梅津 元昌 清水 寛一 高橋 吉定 九嶋 勝司 古賀康八郎 泰 良磨 篠崎 源一 西田 周作 武藤 完雄
中国, 四国	飯田 無二 藤生 太郎
北陸	赤須 文男 黒田 恭一

表 3 各年度期末会員数

年度	44	45	46	47	48	49	50 4/1	50 7/25
北海道	220	209	200	178	175	185	187	184
東北	174	167	166	156	161	160	160	158
関東	728	783	797	817	851	902	935	966
中部	312	176	178	172	172	195	196	190
北陸	122	109	102	99	95	116	116	114
関西	278	269	263	258	277	327	331	336
中国, 四国	182	169	175	168	188	182	184	188
九州	305	304	296	196	215	257	260	261
計	2,321	2,186	2,177	2,044	2,134	2,324	2,369	2,397

畜産 約10%

で、産婦人科が大多数を占めています。この会員の専門別に大きなひらきがあるのは一つの問題点です。

これは、(1) 本会の発展経過と、(2) 産婦人科医が絶対数が多いこと、(3) 生殖障害の原因を女性に求めようとする従来の社会的傾向が強く反映されているためなどによるのであります。しかし、生殖生理学的見地からは夫婦雌雄は一生殖単位ですから、このひずみは是非とも直したいものであり、また本学会の発展によつて必ず正の方向に向うことと信じております。

本学会の総会と学術集会は定款に従つて、毎年総会会

表 4 各年度の総会および学術集会の場所、年月、会長

回数	年月	場所	会長名	担当教室
第1回	31・10	東京	中島 精	慶大……産
2	32・9	大阪	広瀬 豊一	阪大……産
3	33・10	名古屋	山元 清一	名古屋大…産
4	34・10	仙台	篠田 紘	東北大…産
5	35・5	鹿児島	町野 碩夫	鹿児島大…産
6	36・11	東京	長谷川敏雄	日赤……産
7	37・10	札幌	小川 玄一	北大……産
8	38・11	伊勢	小南 吉男	三重大…産
9	39・11	山口	藤生 太郎	山口大…産
10	40・10	金沢	赤須 文男	金大……産
11	41・10	京都	西川 義正	京大……農
12	42・10	福島	貴家 寛而	福島大…産
13	43・10	久留米	重松 俊	久留米大・泌
14	44・6	札幌	明石 勝英	札幌医大・産
15	45・9	千葉	百瀬 剛一	千葉大…泌
16	46・10	東京	野嶽 幸雄	慶応大…産
17	47・10	高知	足立 春雄	徳島大…産
18	48・10	名古屋	渡辺金三郎	愛知医大・産
19	49・10	金沢	黒田 恭一	金沢大…泌
20	50・10	仙台	鈴木 雅洲	東北大…産

表 5 国際不妊学会開催地

開催年度	場所
1952	ニューヨーク
1955	アムステルダム
1958	ローマ
1961	リオデジャネイロ
1965	ストックホルム
1968	テル・アビブ
1971	東京
1974	アルゼンチン
1977	マイアミ

長を定め、各支部持ち廻りで開催致しております。

今までの総会会長と開催地は表5の如くです(表4)。

特に、本学会は世界不妊学会のランチとなつて活動しておりますので、3年毎に開催されたその開催地も表5に示します(表5)。

とくに、第7回は昭和46年(1971年)長谷川理事長を会長として、東京一京都でもたれ、海外からの参加者も極めて多く、盛会裡におわり、本学会の名声を高めたことは大方の会員の記憶に未だ新たなところす。その年が本学会の第16回総会に当たり、これにすぐ先行し、東京で野嶽幸雄教授司会のもとに行われました。

本学会はこの国際学会を迎えるに当たり、急遽、社団

法人となり、その法的基礎を確立しました。初代の理事長は長谷川先生であります。なお、国際学会は昨年(昭和50年)の第8回はアルゼンチンで開かれました。明後年の第9回はマイアミで開催される予定になっています。

本会の機関誌「日本不妊学会雑誌」は毎年、巻を改め、既に本年で第20巻となり、只今は第3号まで発刊しました。第8巻までは隔月、以後は季刊となっています。原著は650を算しています。本論文によってわが国の生殖生理学および病態学の進歩を支えていることは当然ですが、同時に本雑誌は、本学会の目的に関係ある綜説、論説、臨床報告、内外文献等を掲載し、また本学会および地方部会の記事も載せて、本誌に柔かさを加え、会員相互の親睦を深めることに役立つしております。

毎年の学術集会での一般講演数は当初は40代でしたが、漸増し、9年目には80代となり、最近4年間は100を超え、本年度もいれば総数1500題に達しております(表6, 7)。特別講演かシンポジウムが毎回もたれ、その数は特別講演32題うち7題は教育講演、外人講演は18題、シンポジウムは23題に達しております。

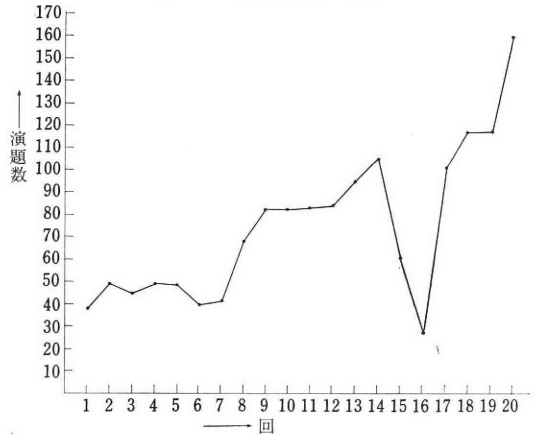
かくの如く、本学会の学問的 activity は年を逐うて活発になりつつあります。

表 6 学術集会の演題数

回数	一般演題	特別演題	シンポジウム
第1回	38	1	
2	49	2	
3	45	2	
4	49	2	
5	49	2	
6	40	1	
7	41		2
8	68		
9	82	2	
10	82	3	2
11	83		2
12	84		3
13	95	4	2
14	105	1	
15	60	1	2
16	27		2
17	101	2	2
18	117	1	2
19	117	招1	2
20	160	教7 記3 外3	2
計	1506	32	23

(招は招請、教は教育、記は記念、外は外人各講演の略)

表 7 一般演題数の推移



これら演題の内容と、とくに昭和46年の国際学会のそれは、妊孕現象を攻究する学問の時代的変遷とその進歩を如実に物語っております。

それらを具体的に述べることは、時間の関係で割愛させていただきますが、おおよそ次のようにまとめることができます。

第1は妊孕現象の研究を支える各種専門領域での進歩です。すなわち、生化学、病理学、内分泌学、代謝学、免疫学、細胞遺伝学、精神神経学等々です。

第2は第1と勿論、関連がありますが、斬新な研究方法の創案、工夫です。例えば radioimmunoassay, エレクトロニクスないしコンピューター、電子顕微鏡等々の開発提供によって、微量でしかも精確な測定や、超微細構造や、機能の僅微の動きまで、同時にしかも逐時的に dynamic にとらえることができるようになったことあります。

その結果として、(1) 生殖過程の内分泌学的調整、(2) その他の物質による調整、(3) 生殖を異物と異物の結合としてみた免疫学的研究、(4) 心理的作用や生活環境の生殖に及ぼす影響に関する研究等々が最近著しく進歩展開されその原理が明らかになれつつあります。そしてその理論にもとづいての妊、不妊の診断と治療法が人や畜産関係において、ともに著しく進歩してまいりました。

第3には妊孕現象および家畜増産の社会的意義の変化です。これは人口問題、経済問題の立場からその世界的変動とそのなかにおけるわが国の特異性について論じられています。人口問題や受胎調節、その反面人工授精等および畜産の亢揚による蛋白資源の確保等、社会的実面において、妊孕現象は著しく重大な問題を提起し、人類の福祉は一つに human reproduction の調整と biological reproduction の向上の問題に懸っております。

この意味において、本学会はまさに誕生20年にして、時流にのり、その存在意義を一層深め、将来の発展が約束されています。

ただし、本会の発展の基盤となる経理面では、今まで大変苦労しており、今後これを強固にすることが、本会の発展の成否を決定します。その現状を総会の折に発表して、皆様の御支援を頂くことになると存じますが、従来の経過を大まかに申し上げます。

昭和31年創立当時は日独薬品（現在の日本シェーリング）に事務所をおき、物心ともに援助を載きました。34年1月からは林基之現副理事が東邦大学産婦人科教授に就任されたので、その教授室の一部に事務所を移転し、現在に至っております。なおその頃から順次経済面の独立を計り、38年度より完全独立に踏み切りました。このために37年度よりは2～3の会社を賛助会員にお願いし

て、以後その増加をはかりつつあります。また森永乳業株式会社に総会および集會に多大の援助をお願いしています。

しかし自立するには会員の増加をはかることが根本的問題なので、組織部をつくって各専門分野の同志を集め、その強化に努めております。

しかし、折悪しく、インフレに遭遇し、これらの努力も報われないようなありさまです。そこで総会に提案する予定ですが、会費値上げもやむを得ない状態になっております。

どうぞ、会員の皆様、皆手を握りあい、心を一つにして、この苦難の怒濤を乗り越え、本学会を立派な健全な成人に育てあげようではありませんか。

御静聴を感謝します。 (昭和50年10月2日)

## THE MALE CLIMACTERIC

C. SCHIRREN

Department for Andrology (Head: Prof. Dr. C. Schirren)  
University Dermatological Clinic Hamburg-Eppendorf

The senile involution of the gonads leads to a number of organ changes which are directly connected with the decline in the hormone production of the gonads. In contrast to the woman, in whom the climacteric signifies not only involution of the reproductive organs with a decrease in the ovarian production of oestrogens, but also and simultaneously the end of the ability to reproduce, the only way in which the male climacteric affects the man is through senile involution of the testes with a decline in the testosterone production of the interstitial cells of Leydig; the man remains fully capable of reproducing up to a very ripe old age. We must therefore make a very clear distinction when talking about the male climacteric and the female climacteric since, although the basics of the matter are the same, the two terms nevertheless involve completely different things.

As far as the man is concerned, the process of ageing in its narrower sense commences around the 40th to 50th year of life, because then the relevant symptoms are plain for the eye to see. We should bear firmly in mind that all the symptoms of the male climacteric are not only determined by the hormonal situation, but are also an expression of a critical phase of life as regards the relationships to one's self and to the environment.

Before the male climacteric can be discussed, exact clarification of the following questions must be sought:

- 1) What organically measurable changes exist at the level of the gonads?
- 2) What psycho-organic changes can be found in the male climacteric?
- 1) *Organically measurable changes in the gonads*

The excretory function of the testes as the

most important factor of *potentia generandi* remains virtually unaffected by the ageing process, so that the man retains his ability to reproduce until he dies. He can thus propagate himself through offspring even as a very old man—a point in which he differs very considerably from the woman. In contrast, however, the excretory function of the testes displays a continuous decrease in its performance with increasing age. In a way, this is the reason why the ageing man makes a false assessment of his own performance, particularly as it seems to be completely beyond his comprehension that "his potency" could ever start to diminish.

The production of male sex hormones (testosterone) reaches a maximum around the 20th/25th year of life, and then starts to show a gradual decline. This can be checked very exactly by measuring the production of hormones in the man in the various decades of life. This fact is also made clear by another symptom: the number of interstitial cells of Leydig in the testes decreases continually with increasing age (Tillinger).

There is therefore no doubt about the age-related decline in the testicular production of testosterone, although Nieschlag et al. (1973) maintain that endocrine involution in the man does not start until about the age of 60. They base their statement on their own studies in which they were able to demonstrate that the testosterone concentration in blood plasma does not decrease to the same extent as the testicular secretion of testosterone. This is due to the fact that the decreased secretion of testosterone is attended by increased plasmaprotein-binding and a decelerated metabolic clearance rate. Thus, in a way we are provided here from an experimental point of view with an

explanation for the conclusion about the male climacteric reached earlier by the clinicians, even though the start of senile involution in the population in the population occurs later than can be established on the clinical side. In my opinion, this particular study shows just how important the combination of clinic and experiment can be for the assessment of certain symptoms.

A definite clinical indication of the presence of the male climacteric is a fructose value in the spermatic fluid which is a fructose value in the spermatic fluid which is decreased as compared to the normal range. The relationships between testosterone production and fructose level are so clear that it is quite possible to use the fructose level in the spermatic fluid to corroborate the diagnosis of male climacteric. An initial fructose value of 1,200 to 1,500  $\mu\text{g/ml}$  is regarded as the standard range, and all values below this range should be regarded as pathological.

The consistency of the testes under normal conditions can be described as being "tightly elastic". An analysis of 3,000 andrological patients supports this convincingly by showing that the consistency of the testes was firm in about 92% of cases in the third decade of life. This percentage decreases with increasing age-to 68% in the age groups above 50 years. We are thus provided with a convincing correlation between the hormone values, the fructose content of the spermatic fluid and the firm consistency of the testes in the same patients: clinical and laboratory data agree exactly with one another (Fig. 1). An explanation for the decrease in the percentage of normal testicular consistency with increasing age is provided by the fact that the deficient, diminishing production of testosterone in the interstitial cells of Leydig leads to a decrease in the internal pressure of the testes with increasing age, and this results inevitably in a decrease in the consistency of the testes.

A further criterion in the sphere of organically measurable changes in the gonads which must be mentioned is the motility of the spermatozoa. It can be observed that a gradual decrease in the number of highly

motile spermatozoa and increase in the number of non-motile spermatozoa occur with increasing age, whilst the group of moderately motile spermatozoa remains more or less constant (Fig. 2). In addition to this, with increasing age there is also a decrease in the percentage of normally shaped spermatozoa and an increase in the number of pathologically shaped spermatozoa (Fig. 3). If the morphological quality of the spermatozoa are shown in relationship to age, then it can be seen that the head, middle and tail sections are involved in the observable changes in approximately the same proportions (Schirren, Laudahn, Hartmann, Heinze and Richter; 1975) (Fig. 4).

It is quite possible that these phenomena are an indication of the lower organ-effectiveness of testosterone, which is protein-bound to an increased extent in old age (Vermeulen, Stoica and Verdonck; 1971; Nieschlag, Kley,

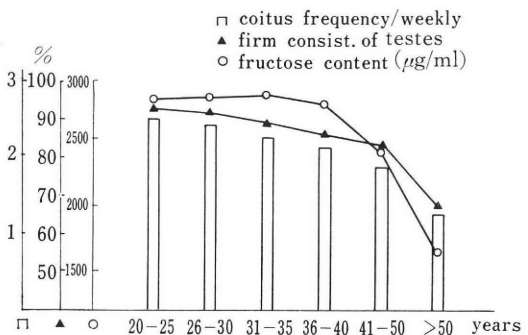


Fig. 1 Frequency of sexual intercourse, the firm consistency of the testes and the fructose content in the ejaculate in relation to the age (n=3,500)

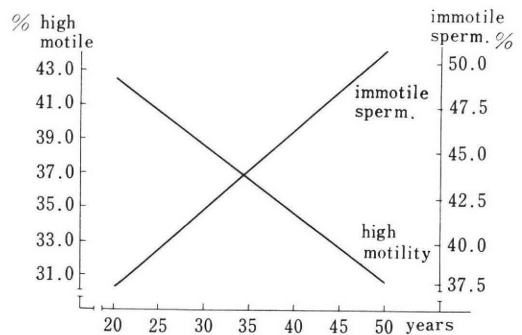


Fig. 2 Percentage of good motile and immotile spermatozoa in relation to the age (n=469)



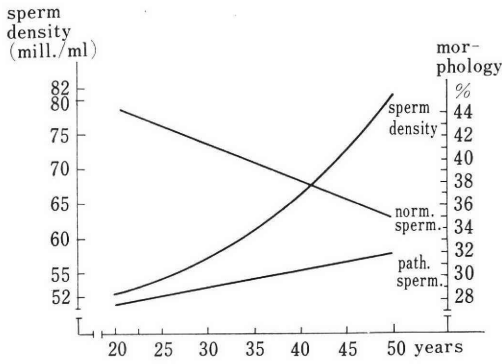


Fig. 3 Sperm density and percentage of normal and pathological spermatozoa in relation to the age (n = 469)

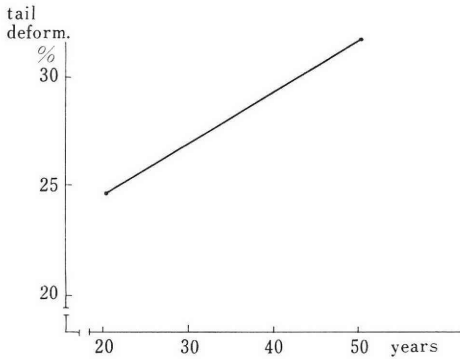


Fig. 4 Percentage of pathological tail deformities of human spermatozoa in relation to the age (n=469)

Wiegelmann, Solbach and Krüskemper : 1973). Lending support to this conclusion is the observation that precisely spermatozoal motility disturbances generally respond well to the administration of androgens (Schirren : 1973).

The ageing man is not aware of all these organically measurable changes at the level of the gonads. All he notices is their sequelae, which I shall lump together under the heading of psycho-organic changes. This term has been chosen to show that the cyclical symptoms have a genuine organic background in the form of senile involution.

The decline of physical resilience extends not only to the occupational activity and its demands, to the ageing man, but also to the man in his sexual life. The drop in a man's performance around the 40th/50th year of life belongs to those symptoms which are a

source of particular worry to the ageing man. I consider it to be especially important to stress this symptom, in particular because it only enters the awareness of the person concerned as a secondary factor, although mastery over all the symptoms of the male climacteric is dependent on his knowledge of them. There is, incidentally, no doubt whatsoever that a decline of physical resilience in this phase of life is directly connected with a diminished production of androgens.

A reduction of potency can be observed in addition to the drop in occupational performance. If we take a look at the frequency of sexual intercourse per week in the various decades of life, then we can observe a continuous decrease from age group to age group by about 0.2 to 0.3 times per week from an initial average frequency of sexual intercourse of 2.5 times per week in the group 20-25 years to an average frequency of only 1.2 times per week in the group above 50 years of age.

Further symptoms of the male climacteric are: hot flushes increased irritability, tachycardia, a feeling of inner tension, paraesthesia, dizziness, shivering, headaches, hyperventilation, defective concentration and memory, physical lassitude, diminished efficiency, conditions of exhaustion, circulatory disturbances, disturbances of sleep and many others. The unfortunate thing is that it is not always possible to substantiate these symptoms properly.

The particular thing about the male climacteric is that the ageing man is unable to come to terms with the age-related decline in his efficiency and accordingly finds himself in a state of serious inner conflict. For most of these patients the main symptom is that of impotentia coeundi, which prompts them to consult the doctor with the words "doctor, my marriage is at stake". In individual cases it may well be true that the continued existence of the marriage is in fact endangered. However, for absolutely all cases of male climacteric the truth is that something else lies hidden behind this remark of the man's- namely, the fear of being considered a failure. The man is willing to try every available means

and every attainable drug to ensure that his life continues to run as it had in the past and to try to regain his youth. Precisely because of this it is necessary to take an interest in these problems, because the claim of impotence made by the ageing patient must be interpreted by doctor as an alarm signal, since a multitude of other symptoms which lie completely outside the consciousness of the patient himself lies hidden behind the claim of impotence.

### 1. *Casuistry* :

A 57-year old, highly educated man consulted me with the claim that he was suffering from "disturbances of potency". The finding from the physical examination was completely inconspicuous. When I tried to turn the conversation to the occupational sphere, the patient became evasive and stated that this side of his life had nothing whatsoever to do with the disturbed potency. In the further course of the conversation I brought up the subject of occupation again and again and finally discovered that the patient was a typical manager type who could hardly sit still on his chair because of inner unrest, who flies to Mallorca several times a year for, as he put it, a long weekend to recuperate there. He had already received hormones for his condition but these had not made any difference. In this case all I had to do was to take note of the life situation as described by the patient himself, alter the occupational atmosphere in such a way that the man could cope with it, and make it clear to the patient that he should take sufficient holiday in the year to give himself the chance of developing a new feeling for life. When he came to see me later he told me that this type of treatment had been correct and that it had also lead to an improvement in his *potentia coeundi*.

### 2. *Casuistry* :

This is the case of a 56-year old man who was married for the second time to a 30-year old woman. The patient came to the Department of Andrology and complained about potency disturbances. While taking note of the exact case history it also came to light that he was suffering from rapid fatigueability, pronounced irritability and

disturbances of sleep. His married life was suffering tremendously as a result of the whole complex of symptoms.

The somatic finding was normal, as was the spermatogram, which showed normozoospermia with a fructose value in spermatic fluid of 440  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

It was decided to treat the patient with injections of Testoviron, which lead to an increase in the fructose values to 2520  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and to a simultaneous improvement in his general condition. The patient's efficiency became completely normal again and he lost the previously striking symptoms of fatigueability and irritability.

The same patient returned to the clinic four years later and reported that his physical and mental efficiency had again diminished in the meantime. He said he had the impression that "hormones would do the trick". It was decided to institute androgen treatment with Proviron, 30 mg daily for eight weeks. This again lead to the disappearance of the physical sensations which were disturbing the patient, and the treatment was continued on a long-term basis.

### 3. *Casuistry* :

I should now like to show you by means of another example that laboratory studies are not always the be all and end all, but rather that the old medical art of raising the case history is still fully justified even in the modern age of technology. I was consulted recently by a 54-year old man who brought with him a huge pile of examination findings which unfortunately provided me with no relevant information apart from the fact that the man had a "neurotic attitude and disturbances of sleep". I am telling you this in advance although I myself do not read findings of this nature until after I have examined the patient. It transpired from the conversation between this patient and myself that he was mainly depressed by the symptom of "impotence" and that he had already tried a number of remedies, but without any success at all. In the further course of the conversation it became clear just how much this man was suffering from not being as efficient as he used to be at work. He complained about

diminished concentration and about being let down by his memory during business negotiations. He was also concerned about the lack of understanding shown by his wife in the face of this situation, although they were still very close to one another but he did not seem to be so successful there as he used to be, he was only capable of sexual intercourse once a week and this lack of ability bothered him very much because he now believed that he was impotent. He had also tried it with other women, some of whom had been very attractive, but he had been no more successful there. At the end of this confession the man said to me "What can I do, Doctor? You are my last hope!".

Without any doubt this is a difficult situation for the doctor who is addressed in this way with such great expectations. But to return to the case, this man's description of his symptoms was so characteristic of the male climacteric that I had no clinical doubts whatsoever about the diagnosis and that the "neurotic attitude and disturbances of sleep" previously diagnosed were also a part of the male climacteric. You can see from this that even a computer can be wrong in this case it had been wrongly programmed.

I made it very clear to this man what was wrong with him and what I considered to be the best therapy. He should stick to a protein-rich diet and forego his fried potatoes in the evening. I also explained to him that all his findings were in accordance with his age and that his frequency of coitus of once per week is considered to be completely normal at this age, adding that his equals in age did not *perform* any better, although they might *talk* as if they did, because nowhere are so many lies told as in this particular sphere.

It is thus principally the symptoms of impotentia coeundi which prompt the man to consult the doctor, whereby it is clear from the casuistry just discussed that this impotence is *relative*. It is nevertheless considered by the patient to be the complaint, although basically the organic cause for it is extremely slight, but still demonstrable. In this phase of life the symptom of impotence becomes the prime problem of

the man—all other problems take or are forced to take second place to it.

The fear of failing in the sexual sphere takes control of the man, although failure in his occupation—the drop in efficiency—stares him in the face and makes itself felt. The only thing is that he is not prepared to accept the connection between the two events.

This can be seen as the difficulty for medical therapy, because the present generation that the doctor is dealing with has learned that everything can be repaired. However, the doctor is not a repair shop—no more than a sick person can be compared to a car that has broken down. In this attitude of the patient that he only need go to the chemist for a couple of pills in order to make everything better lie the particular difficulties of the situation.

The administration of hormones in the male climacteric is a matter of genuine hormone replacement. Accordingly, hormone therapy should be started with injections, the use of orally active androgens not being prescribed until later. I usually administer 100–250 mg testosterone depot at intervals of two to three weeks for about three months and then switch the patient to oral medication, for example mesterolone, 2 times 25 mg daily. It is not unusual for a patient under this regimen to come to my office and report that the dose is a little too high—he considers that one by 25 mg daily is better for him. This is an interesting observation that the doctor should take very seriously and to which he should draw the patient's attention before the therapy is started. In this way the patient learns to assess himself critically and thus make an important contribution to the success of the therapy. It cannot be stressed urgently enough that only pure androgen preparations should be used for replacement therapy in the male climacteric. Some combined preparations contain, for example, yohimbin, which leads to a further drop in the blood pressure of hypertensive patients. Other preparations contain stimulants, which can lead to disturbances of sleep if the medication is taken in the evening.

Our therapeutic endeavors should not consist merely in curing an individual

symptom, we should rather try to include the whole person in his particular need. This being so, it is not just a matter of adjusting the life situation as an isolated factor; it is much more important to act in a coordinated *manner*, to integrate the different measures with one another. This should be done in the following way:

The first thing is the discussion between doctor and patient. In the course of this conversation the doctor will discover what is bothering the patient. From this the doctor can make his diagnosis, that is determine the direction that the therapy should take. If at all possible, the doctor should include the patient's wife in this discussion. Why? Because the extent to which the man can cope with the problems of the male climacteric, the extent to which he can adjust himself to this new life situation in which it has been brought home to him that he is growing older, is very much dependent on the understanding of the wife for the particular situation of the husband.

In my opinion we should take this very seriously, for a tremendous amount depends on whether and how the man faces these questions and copes with them or at least shows signs of doing so. In this connection, a statement by I. H. Schultz on the female climacteric is very appropriate. He once said that "women experience the climacteric if they want to experience it, and will never experience it if they do not want to". To a certain extent, this same statement can also be employed for the cyclical factors of the male climacteric. What I am trying to say here is that, in addition to the hormonal treatment, the patient must also receive psychological guidance which will make it possible for him to create a new attitude to life through his own mental powers. It is not enough merely to replace the patient's deficient supply of hormones, he needs just as much the mental support of his doctor, who should make it abundantly clear to him during this conversation that age also has a definite place in the life of a human being. Precisely these things must be discussed with the patient and, if possible, with his wife as well, because these

problems are a great source of worry to both the partners.

At this point I should like to bring up the idea of "prophylactic andrology", the main task of which is to make it clear to the man that, from a certain age onwards, he begins to grow old. I talk here about "preparation for old-age" and draw on a small booklet by Walter von Hollander called "The Over 40s" which deals with just about every important aspect of the subject in a form which is easily understandable to the layman. When recommending this booklet to my patients, I also advise them to read it together with their wives, for togetherness is an extremely important factor in the process of growing old. The man can only cope with this process and his problems together with his partner.

Quite a lot could be said precisely about togetherness in old-age. I stress this aspect mainly because the bond which was entered into in younger years is usually based on aspects which, on the threshold to old-age, no longer have the same value and because a new set of values is valid in this new life situation. Physical attractiveness, as you have already heard, no longer plays the role it used to—the man tries to break out of the routine of his marriage and now breaks the bond that should have been made at the start and which—as it now transpires—is something less than the tender garland of roses of earlier years. At this point at the latest, it should become clear to both partners just how important it is to "talk with one another". This is regarded by many as one of the basic prerequisites for a marriage, so how much more must this be true for times of tension, for the problem complex which arises from the fact of the male climacteric for a partner relationship can only be solved by the two people together. And incidentally, all this is also true for the female climacteric! The man does not, therefore, occupy a special position, even if his behavior, that is his flight from the rigidity of the marriage etc, is characteristic for him. You see, it is not just the organically measurable changes which play a role—psycho-organic symptoms are equally important, if not more so for the individual, since it is

these that he feels. There is a genuine background to the relative over-emphasis of the physiological factors which is, perhaps, becoming clear from my statements.

Hormones can improve the situation somewhat, they can neutralize symptoms or make them disappear completely. This can be particularly useful, but the ageing man requires even more. He requires above all acceptance by his environment; he needs a companion to accompany him along his way in old-age. Many symptoms of old-age are due mainly to the fact that the ageing man is, so to speak, overtaken by the fact of old-age as such and is unable to come to terms with it.

The question "is there such a thing as the male climacteric?" must, in my opinion, be answered with a definite yes. If we assume that the climacteric is an interaction of social and hormonal factors-both factors must, therefore, occur together-, then the use of this term offers itself for both sexes in connection with the involution of the gonads. It must, however, be borne in mind that every individual reacts in his own way to a hormone deficiency; this naturally means that some individuals show no reaction whatsoever and are therefore not in need of hormone replacement therapy.

Finally, we doctors must also learn that the ageing man must prepare himself for old-age: for many symptoms in the ageing man are due primarily to the fact that he is completely to the fact that he is completely unprepared for it. Old-age is, however, a definite phase of life.

It goes without saying that the ageing man on androgen therapy must be subjected to regular rectal examinations of the prostate. If, during the treatment, any sort of changes occur in the prostate which cannot

be clearly interpreted, the advice of an experienced urologist should be sought so that the situation can be clarified, if necessary by means of histological examination (for example punch biopsy). The danger that a latent predisposition to prostatic carcinoma will become active under the administration of androgens is always present. Before this can happen, however, the carcinoma must already be present in situ. An important point which must be mentioned in this connection is that endogenously produced androgens have the same effect to the same extent as exogenously administered androgens. The blame for such a development should not, therefore, be placed exclusively on the exogenously administered replacement therapy. Prostatic carcinoma does not develop under androgens.

### 男性更年期

男性更年期は女性更年期と全く意味をことにしている。それは女性同様男性でも加齢により性腺機能の低下はみられるが、女性更年期のように生殖が不能になることはなく、生殖能力は保持されていると言うことである。

男性更年期は40~50才頃より始まると考えてよい。それはこの年齢になると、はっきりした症状が出現してくるからである。また精巣機能よりみても、例えば睾丸の硬度や精漿中の fructose 含有量も40才頃より減少して来る。

一方精液中の精子の形態でも正常精子が加齢と共に減じ、良好な運動率を示す精子も減じて来る等の変化がみられる。

しかし男性更年期をこのような精巣の器質的変化のみでとらえるべきでなく、精神的な面よりもとらえることが大切である。

そして医師はこれらの人に対して老令の心の準備をすよう指導する必要がある。それは更年期症状の多くが老令に対する心の準備が出来ていなかった為に出現するからである。

## ADDRESS TO THE JAPANESE FERTILITY SOCIETY

Address from prof. Campos da Paz, President of the International Federation of Fertility Societies to the Participants of the Japanese meeting of Fertility of 1975.

Mr. President, Ladies and Gentlemen.

It was due to destiny that in 1951, in Rio de Janeiro, I presided the first reunions which gave origin to the International Fertility Association and which, from then on on as its President or the important international meetings and even world congresses, my duties and responsibilities grew, for the better success of a scientific movement, which congregated more and more researchers and clinicians interested in the study of the complex phenomenology of Human Reproduction.

During many years, actively participating in various offices of the International Fertility Association, I had the honor of meeting many renowned scientists and men, whose names came to constitute the great pilars, which gave origin to a great organization which is the International Federation of Fertility Societies, which defends today, not only individuals, but powerful and active

groups, representing various nations, which in a wholesome competition are the truly responsible people for the extraordinary progress reached in the field of Human Fertility.

Among these groups and nations, soon the Japanese group became outstanding, because of their notable contributions to science, having as their example the unforgettable figure of Master Kakuiki Ando, whose example, whose school and whose disciples are contributing with research to make the International Federation of Fertility Societies greater all the time.

On this occasion that the Japanese Fertility Society holds one of these important scientific meetings, and in the quality of President of the IFFS, knowing well your people and your scientists, and being unable to be present at such an important meeting, I congratulate myself with you Japanese scientists for what you have done, for what you are doing and for what will be done in the future in this important field of Human Reproduction.

Prof. A. Campos da Paz, M.D.

## 記念講演

## 四・五十年前の不妊症研究

篠 田 糺

日本不妊学会はさきほど沢崎理事長が申されたようなことで20年前に発足し、長足の発展で今日の隆盛を来して、まことに慶祝至極であります。私はそれより更に20~30年前即ち昭和の初め頃の不妊症研究の一部を申述べて昔を偲んでもらいたいと思います。

その頃は産めよふやせよの時代で、避妊法も人工流産もほとんどなく、出生率は現在の2倍以上で人口千につき34以上であり、1人の婦人の出産平均数は4.55であった。但し乳児死亡率は対千137で現在の10倍であった。化学療法は全く初歩の段階でマラリヤに対するキニーネと梅毒にサルバルサンがあっただけで、淋疾や結核その他の伝染病に対しては何もなく、ましてや抗生物質などは一つもなかったのだから、全国的にチフス・赤痢が流行し、性病と結核性疾患が蔓延していて、永久不妊の原因となる副睾丸炎、卵管炎、骨盤腹膜炎などの炎症性疾患が多くて、その後遺症である不妊の治療には手が出なかつた。又梅毒による胎児死亡、流早産も多かつた。

ホルモン・ビタミンについては全く初期時代で、ビタミンにはA B C D Eの種類が区別されていたが、その製法や検定法も不完全で純粹のものは得られなかつた。ことにホルモンについてはなおさら不完全不備で、ただピツイトリンが注射薬として使用されたが、脳下垂体前葉ホルモンとしてのプロランA・Bと、卵胞ホルモン・黄体ホルモンの名称は出現しても、妊馬尿か妊馬血清から抽出したものが販売された位で、まだ不純且つ効力不定で検定法も確立せず、ましてや化学構造式など考えられなかつた。ただ妊娠診断法としてツォンテック・アッシュハイム反応とフリードマン反応が出現して盛んに利用された時代であつた。

従つて私が昭和11年4月日本婦人科学会総会で「不妊症の原因と療法」について宿題報告をした時の内容の一部を申し上げますと、夫婦のうち結婚後2年以内の妊娠が78%、3年以内の妊娠が83%で、あとの約7%が3年後から10数年後に妊娠して居り、永久不妊夫婦は10~11%であつた。2年以上不妊の夫婦を一応不妊症として、当時としてはあらゆる検査を行つたのだが、今から見れば大ざっぱのものであつた。男性側の不妊原因としての精子減少症と精子欠如症とが不妊夫婦の25%に認められた。男女両方に不妊原因を認めたものが約20%だつたか

ら、男性側に全責任のあるものは約5%で、女性側だけに原因を認めたものが約75%に達した。

卵巣機能低下などによる月経異常又は子宮發育不全などの比較的軽度の不妊症は20%ほどで、これらは卵管疎通していればかなり有望であつた。その際の子宮内膜の周期的変化と分泌期のグリコゲン量とは大変参考になつた。ホルモン剤などは前述の状態であつたからあまり期待できなかつたが、一応使用しつつ、夫婦関係などの指導を主として経過を観察した。

卵管疎通の良否決定は永久不妊か否かの判定と治療方針の決定に絶対に必要であるので、この診断法に苦心していたとき、丁度リピオドールが脊髄腔のレントゲン診断に用いられて居ることを知つて、これを子宮卵管腔の診断に応用することに成功して、ヒステロザルビンゴグラフィが唯一の最良診断法として広く利用されるようになった。後にモルヨドール其他の造影剤が出現し、通水法通気法も出現したが、私は通気、通水法は利用しなかつた。更にこの卵管造影法で異常を認めなかつたものの中には、(5年~10年以上の不妊であつたのに)数カ月後に妊娠した10数例を経験して、この子宮卵管造影法が診断上のみならず治療の効果もあることも報告することができた。

一方あらゆる方法で夫婦間に全く異常を認めない不妊婦人で、既往症に肋膜炎、肺炎カタル、腹膜炎、カリエスなどを経過したものには、子宮卵管造影法で永久不妊に陥つているものが少くないことを発見し、しかも開腹手術による卵管膿腫と子宮内膜搔爬片の組織検査によつて、それが結核病変であることを確認したものが多かつた。ことに昭和14年に私が東北大学に転任してから、当時熊谷内科で開発されていた結核菌培養基を利用することができるようになって、月経血と月経前期(重症のものではいつでも)の腔内容を培養することによつて、性器結核の診断が一層完璧となり、今までの性器結核特異の子宮卵管レ線像のいろいろの型を発表することができた。そして従来永久不妊の原因の多くが淋疾に起因すると信じられていたものが、実はむしろ結核に基くものが多いことを知るようになった。

戦後欧米の医学と薬品が輸入され、次いで日本の医学医術もあらゆる科学の大進歩と共に著しく発展向上し

て、化学療法剤と抗生物質並びにホルモン剤が多数に出現し、特に化学構造の決定から各種薬品の人工合成が可能となり、純度のよい高単位のもが多数利用されるようになって、各種伝染病も結核も性病も激減した。従来の各種疾患の様相も変化し、不妊症の原因も療法も一変したように思われる。一方避妊法は徹底し、人工流産の利用は多く、夫婦間には子供は2人でたくさんが常識となった。それでもなお幾%の夫婦が不妊症に悩んでいることであろうか？

この不妊学会での諸氏の発表を聞いていると、まだ可なりの不妊夫婦が病院を訪れ、病院でも不妊症クリニッ

クを開設しているところが多いようだ。しかも現代科学的研究は微に入り細に亙つてリプロダクションの神秘が明確にされ、不妊原因のあらゆる方面からの検査法や診断法が利用され駆使されて、不妊婦人や不妊夫の異常状態が発見され解明されて、これに対する種々の療法が講じられるように進展した。全く40年前には想像もできなかった驚くべき進歩であり、感慨無量である。だが実際の不妊夫婦の数と治療効果とは、どれほど改善されたことであろうか、私はその成果のほどを期待し知りたいものである。



## Andrology 領域における診断法の進歩

東北大学名誉教授

宍戸 仙太郎

20周年記念に際しまして私が泌尿器科領域を代表しまして記念講演が出来ますことは大変光栄と致すところであります。

さて過去20年の間に男子生殖器に関する研究は目覚ましい進歩をとげて参りました。特に内分泌学の著しい進歩、例えば各種ホルモンの微量測定法の開発、各種 releasing-factor, inhibiting factor の発見、合成、或は各種ホルモンの receptor の発見などによりこれまであまり良く判っていなかった中枢と性腺の関係が明らかにされて来たのであります。このように男子生殖器に関する研究は内分泌学的な研究を中心に行なわれて来たと言っても過言ではありません。しかし男子生殖器に関する研究は、もつと各方面よりの研究が必要であり、場合によつては心理学的、或は社会学的な面よりの研究も必要になって参ります。そこで今日は Andrology の分野は内分泌学的なアプローチ以外にもつと広く研究テーマを求めなければならぬと言う一つの例として、私達が行なっている研究の一端をここに紹介してみたいと存じます。

さて男子性機能に関する研究は大きく分けますと性交、射精及び精液に関する研究と云う3つのグループに分けることが出来るように思います。

先づ性交についてみますと、性交に必須の条件として陰茎の勃起があります。

最近労働災害に伴う、或は交通事故に伴う勃起神経の損傷例が増加しており、その補償をめぐつてしばしばトラブルが起つております。と申しますのは外傷による器質的インポテンスなのか、それとも外傷を契機として起つてきた機能的インポテンスかを客観的に鑑別する方法がなかつたからであります。そこで私達は isotope を使用して陰茎内の血流の変化を観察することにより、器質的インポテンスと機能的インポテンスを客観的に鑑別しております。即ち一般に使用されているレノグラム装置を使用し collimator のみ本検査専用のもを使用し、陰茎を collimator 内に出来るだけ深く挿入し、isotope を静注して陰茎内の血流の変化を曲線に書かせ、この曲線のことを私達は Radioisotope penogram と呼んでおりますが、この曲線がプラトウになつたところで薬物負荷或は目に依る性的刺激 visual sexual sti-

mulation を与え penogram 曲線の変化を観察致します。

そうしますと機能的インポテンスでは薬物負荷或は visual sexual stimulation に対して曲線の上昇がみられるのに対して器質的インポテンスでは全く曲線の上昇がみられないので両者の鑑別は容易であります。また本検査法は患者に全く苦痛を与えずに Renogram 装置のあるところであればどこでも簡単に出来るのが特徴であります。

次に射精は一般に2段階に分けられております。即ち第1段階は精液基質が附属生殖器官から尿道前立腺部に排出されるまでと、第2段階は精液が尿道前立腺部から尿道膜様部および尿道海綿体部を通つて外尿道口より射出されるまでであります。従つて射精過程の第1段階は睪丸精細管を起点とする附属器官の収縮から始まるわけであります。

睪丸の主な機能は精細管上皮による造精機能と間細胞による内分泌機能であり、これらの機能が体液性因子、特にホルモン環境により強く調節されていることは疑う余地がありません。しかし私共は睪丸の機能を regulate するものがホルモンのみであるとは考えておりません。例えば睪丸組織内にはカテコールアミン蛍光線維やアセチルコリンエステラーゼ陽性線維が認められ、実際に睪丸支配神経を切断致しますと臨床的にも実験的にも著明な造精機能障害が認められ神経もまた睪丸に対して重大な影響を及ぼしていることがお判りいただけると思ひます。

次に射精は emission と ejaculation との2段階に分けられることは先にも述べたところでありますが、この emission は下腹神経の刺激により起りますが、下腹神経成分のうち下部腰髄に由来する線維を切断しますと逆行性射精 Retrograde ejaculation のかたちとなり、正常な射精が起こるためには下部腰髄に由来する線維による内尿道口の閉鎖が必要であります。さらにこの際骨盤神経が正常に保たれていることが必要であります。次に emission により後部尿道に貯留した精液の量が増加し内圧の上昇が起つた際に ejaculation、即ち尿道周囲および会陰筋群の律動的収縮による精液の射出が起るわけであります。この正常な ejaculation を起すために

は陰部神経のみでなく下腹神経の存在が必要であり、射精はこのように3種類の神経が微妙にからみあつて起る複雑な現象であります。

さてこのようにして射出される精液の大半を占める前立腺分泌液や精囊腺液は妊娠に重要な役割を演じていることは申すまでもありません。これら前立腺や精囊腺は androgen に強く支配されており、前立腺などはその重量を測定することにより androgen の量を知ることが出来る、つまり androgen の生物学的な測定法として従来利用されていたほど androgen に敏感な臓器であります。前立腺液の排出となりますと神経が重要な役割を演じているのであります。即ち私達の研究によりますと下腹神経が前立腺の収縮運動と前立腺液の排出の主役を演じていることが判つております。

いずれにしても前立腺は生殖現象に重要な役目を果たしていることは疑う余地がありません。しかし従来前立腺の形態を巨視的にとらえることが不可能でありました。そこで私達は経直腸の超音波断層法と云う新しい検査法を開発して前立腺の形態を巨視的にとらえることが出来る様になりました。ここに方法を簡単に御説明致しますと、超音波送受信の細い探触子を患者の肛門から直腸内に挿入し、レーダーと同じように探触子を360°回転させながら骨盤腔内諸臓器の水平断面図を得る方法であります。

この方法によりますと前立腺、膀胱、精囊、子宮などの鮮明な断面図が得られますが、ことに前立腺はレ線検査で直接描出することが出来ませんので、もつとも有力な応用臓器と考えられます。ここに各種前立腺疾患の超音波断層像を示しましたが、このように前立腺肥大症では左右対称な前立腺断面の拡大がみられ、前立腺癌では前立腺断面の不整化が著明となります。この検査法の診断適中率は他のいかなる前立腺検査法よりも優れております。

この方法では精囊の断面も容易に得ることが出来ます。ここに初期前立腺肥大症例における前立腺断面、精囊断面およびレ線検査の精管精囊造影像を比較したものを示しましたが、精囊の左右対称な拡張がよく観察され

ます。また前立腺癌では精囊への癌浸潤が証明されることがあります。

このように男子の主要な内生殖器である前立腺と精囊の断面図が同時に得られるので、本法は各種男子性腺機能不全患者の内生殖器の発達を診断するためのきわめて有力な検査法であります。この症例はクラインフェルター症候群ですが、前立腺は非常に前後方向がうすく、精囊もきわめて小さいことが判ります。

私達は染色体異常などを伴わない精子減少症、あるいは無精子症患者の精囊についても現在検索中ですが、これら症例の中には精囊の無緊張性拡張を認めるものや、逆に精囊の異常に小さいものなどの病的所見がみ出されており、大変興味ある事実であります。

更に超音波断層法は臓器の正確な容積を計測することが出来ます。詳しい計測法は省略致しますが、断層像を何枚も重ねることにより容積の算出は容易であり実測値との誤差は数%にすぎません。

ここにその容積計測の1例を示しましたが、この図では縦軸に精囊容積、横軸に前立腺容積を取つております。クラインフェルター症候群では前立腺容積も小さいですが、それにもまして精囊容積の小さいことが注目されます。正常者の精囊容積は、前立腺肥大症あるいは癌患者のそれよりもかなり大きいことも興味ある事実であります。

以上私達の行つております研究の一端を御紹介致しましたが、今後医学が更に進歩して現在難病とされている多くの疾患が次々と解決されていく中で、奇形と性に関する疾患が最後まで残るであろうと思ひますし、今後この方面の研究が益々重要な位置を占めるであろうと考えられます。従いまして本邦におきましても今からこの方面の研究を積極的におし進めておく必要があり、特に若い研究者がこの方面の研究に従事してくれることを切望して私の講演を終りたいと存じます。

講演を終るに臨みまして会長鈴木教授に感謝申し上げますと共に御静聴下さいました会員各位にお礼申し上げます。ありがとうございました。

## 特別講演(要旨)

竹 内 三 郎

家畜は乳、肉、卵と極めて良質の蛋白質を人類に供給している。これら乳、肉、卵の生産は家畜の繁殖、増殖と密接な関係にあり、畜産における家畜の繁殖の占める意義は大きい。この家畜の繁殖は他の動物と異なり人の支配のもとに行われている。すなわち古くは初子の屠殺あるいは去勢などにみられ、また交配は自然交配より補助交配、そして人工授精への変遷にみられる。さらに最近はホルモン製剤、その他薬品によるいわゆるケミカルコントロールが重要な課題となつて来ている。勿論従来繁殖障害の家畜の治療にホルモン製剤等の使用は行われていたが、ここにいうケミカルコントロールは正常な繁殖能力の家畜においてより積極的に生産効率の向上を期待するものであり、その例として双胎～多胎誘起による、または季節繁殖動物(ヒツジなど)の周年繁殖化に

よる産子の増加、分娩間隔短縮によるライフプロダクションの向上、性周期の同期化による繁殖効率の促進等があげられよう。

食糧の生産向上について農学の領域においてはこの種の努力がいろいろ行われている。しかし人類の増加に伴う食糧需要の増加にはいずれ応じきれない時が来るであろうことは種々の統計の示すところである。したがっていろいろの問題は介在するが、人類の増加の人為的規制が要請されることになるであろう。このように密接な関係にある人口問題、食糧問題を背景にして医学関係者と農学関係者が共に動物の繁殖について考究するこの不妊学会の意義は大きい。ここに本会の20周年記念を祝し、今後の発展を期待する。

東北大学名誉教授 竹内三郎

10月2日(木)

仙台市民会館小ホール

日本不妊学会 20周年記念祝賀式典次第

会長講演：鈴木雅洲  
理事長講演：石崎千秋  
来賓挨拶：東北大学々長 加藤陸奥雄、宮城県知事 山本壮一郎、  
宮城県医師会会長 松川金七、仙台市長 島野 武  
記念講演：藤田 礼、大戸仙太郎、竹内三郎  
表彰式

外人特別・招請講演

Topics in Conception Control

Sheidon J. Segal, M.D.  
Vice President and Director, Biomedical Division, The Population  
Council, U.S.A.

INDUSTRIAL-PUBLIC SECTOR COLLABORATION IN FERTILITY  
RESEARCH

Richard T. Mahoney, M.D.  
Program Officer, The Ford Foundation, U.S.A.

THR MALE CLIMACTERIUM

Carl Schirren, M.D.  
President of the German Society for the Study of Fertility and Sterility,  
WEST GERMANY

於 ホテル仙台ブラザ

挨拶 東北大学産婦人科学教室同窓会副会長、金子太郎  
仙台市医師会会長

Industrial-Public sector Collaboration in fertility Research

Richard T. Mahoney, Ph. D.  
Ford Foundation 320 E. 43rd St. New York, N.Y. 10017

Recent studies have shown that industrial investment in research related to contraceptive development has not grown relative to investments in research in general. Thus, industry has decided to accord lower priority to contraception research. There are several reasons for this including the relative difficulty of obtaining regulatory agency clearance for contraceptive agents and the perceived higher liability exposure associated with contraceptives. At the same time, public sector investment in contraceptive development has also not increased relative to inflation and the increased investment in other vital areas of research such as cancer and heart and lung diseases. These related developments are causing a major crisis in the support of contraceptive development. New mechanisms must be identified to initiate a new growth in the support for reproduction research. Fortunately, industry and the public sector have complementary priorities and capacities which if appropriately meshed could initiate this new growth. This paper discusses those priorities and capacities and recommends possible means to achieve productive industrial-public sector collaboration.

The male Climacterium

Carl Schirren, Prof. Dr.,  
University of Hamburg, Dept. for Andrology (Germany)

About the age of 45 a man starts growing old. By this time of the beginning of old age, there are all characteristic symptoms obviously to be seen. But we have to consider that the symptoms of the climacteric are not only evoked by the hormonal situation, but are the expression of a general crisis between oneself and one's relation to one's environment.

The excretory function of the testis as an essential factor of the potentia generandi, however, does not alter, i.e. the male keeps his reproductiveness for life. About the age of 20-25, the hormone secretion of testosterone reaches its maximum, later on it gradually diminishes. The number of Leydig cells, too, decreases, during the male grows old. A reliable clinical symptom for the diagnosis of climacterium virile is the level of fructose in sperm plasma.

For the man about the age of 45 the loss of capacity belongs to the most alarming symptoms. The particular problem of the climacteric consists in the man's psychological crisis: He does not get away with the loss of power caused by his age. The hormonal treatment of the climacteric male is a real substitution of hormones. It is highly recommendable to use only pure androgen preparations for substitutional treatment of the climacteric. All our therapeutical efforts, however, should not only consist in just treating symptoms, but we should try to help the man in his personal difficulty. The climacteric can only be understood as a correlation between social and hormonal factors. Each individual reacts differently upon a lack of hormone; if there is no reaction

at all, no hormone therapy will be necessary.

Finally, physicians have to learn that a man must prepare himself for growing old. Many of his symptoms depend on this nonfulfilled condition. Growing old, however, is an important period of life.

Some recent Advances in the Endocrine control of lactation

Alfred Tennant Cowie, Ph. D.  
D.Sc., M.R.C.V.S., F.I. Biol.

Much progress has been made in the endocrinology of lactation in the last 10 years both in animals and in man. Although ruminant prolactins in relatively pure states have been available for some 35 years, attempts to isolate prolactin from human pituitaries were unsuccessful and until the late 1960's some workers doubted whether prolactin was present in primate pituitaries and suggested that the primate growth hormone with its intrinsic lactogenic activity served a double role. The introduction of new and sensitive bioassays by Forsyth (1970) and by Frantz & Kleinberg (1970) revealed, however, the presence of a lactogenic hormone in the blood of nursing women that was neither growth hormone nor placental lactogen. In the following year the isolation of human prolactin was achieved by Friesen and his colleagues in Canada and by Lewis and his colleagues in the U.S.A.

In addition to the development of highly sensitive bioassays for lactogenic activity the late 1960's saw the introduction of radioimmunoassays for ruminant prolactin, human growth hormone and human placental lactogen while in the last five years radioimmunoassays for ruminant growth hormone and human prolactin have been developed. These assays permitted for the first time basal levels of the hormones to be measured in blood and the techniques were such that large numbers of samples could be handled. In the last two years radio-receptor assays for lactogenic activity have also become available which have greater biological relevance than the immunological assays while retaining the advantages of high sample capacities. These new assays are being fully exploited in investigations, both in animals and man, into the patterns of hormones in the circulation during lactation.

There has, perhaps, been in the past some divergence of objectives between research workers, like myself, with interests in lactation in animals and in dairy animals in particular, and those with clinical interests in human lactation. In dairy husbandry our aim is to obtain high milk yields on a level of food intake which is economic but adequate for the nutritional wellbeing of the animal. On the other hand the main question of many of our clinical colleagues tended to be 'How best can we stop lactation?' In the last few years, however, there has been a growing realization that the best milk for babies is human milk and this renewed interest in breast feeding has given added impetus to the study of the physiology of human lactation by European and American workers in whose countries there has been a rapid decline in breast feeding over the last 50 years.

Selye in 1934 first postulated that suckling stimulated the release of prolactin but it was not until 1969 that the rise in the level of prolactin in the blood of the cow and goat in response to milking was first demonstrated by Johke. His findings have been confirmed by other workers and his observations extended to other species and it is indeed generally true that the suckling or milking stimulus causes a rapid release of prolactin but the physiological significance of this release is not clear for all species. It has recently become possible by means of synthetic ergot derivatives, such as 2-Br- $\alpha$ -ergocryptine (bromocriptine), to inhibit the release of prolactin thereby reducing the amount in the circulation to very low levels indeed. When such drugs are administered during lactation to the rat, mouse, bitch, rabbit, sow and woman, milk secretion is rapidly inhibited. In these species we can therefore infer that the prolactin released during nursing places an order with the mammary gland to maintain milk secretion in preparation for the next time the young suckle. In the cow and goat the administration of these drugs during lactation has little effect on milk yield but if administered at parturition the onset of copious lactation is delayed. In the ruminant prolactin's main role thus appears to be in the initiation of copious lactation. This is not entirely surprising since evidence going back over 30 years has suggested that growth hormone is important in the maintenance of lactation in cows. Hart (1975) in my laboratory has obtained evidence in the goat that the basal levels of prolactin and the amount released in response to milking declines as lactation proceeds. The relationship is, however, coincidental for he has shown that the decline in prolactin levels is associated with declining length of daylight. There is also evidence that levels of prolactin in the cow are similarly controlled by daylength and also possibly by environmental temperatures.

There is now much evidence that when levels of prolactin in the blood are maintained at a high level the ovarian cycle in women may be inhibited; this is a physiological occurrence during lactation but when it happens in nonpregnant women the condition of galactorrhoea-amenorrhoea may develop. Bromocriptine appears to be a useful form of treatment in such cases, suppressing the galactorrhoea and restoring the menstrual cycle.

As indicated above there is still much to be discovered about the functions of prolactin in ruminants. We are currently investigating the patterns of hormones in the blood of cows during lactation in an attempt to define in hormonal terms why the 'good' dairy cow preferentially directs her dietary energy towards milk production while the 'bad' dairy cow diverts it towards her body tissue (meat production). Initially we studied during their first lactation two extreme groups dairy cows and beef cows. All animals received the same amount of food per day. To overcome the problem of variations in the levels of hormones during the day, blood samples were collected at hourly intervals over a 48-hour period; there were six such periods during the lactation. The dairy cows lost weight, gave high milk yields, had higher levels of growth hormone in the blood; the beef cows gained weight, gave a poor milk yield and had higher levels of prolactin and insulin in the blood. Thyroxine levels were similar in both groups. Significant differences in the levels of certain metabolites in the blood-glucose, non-ester-

- 25 -

ified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyric acid were also observed. At present we are studying a group of crossbred cows (Hereford X Friesian) in which the differences in milk production should be less extreme to ascertain whether the hormonal patterns will relate to milk production in the same way. The physiological significance of these findings is under investigation.

The regular application of the suckling or milking stimulus with the efficient removal of milk from the gland are the most important factors in the maintenance of lactation. The ascending pathways in the spinal cord that are activated have not been fully elucidated but the path appears to be mainly ipsilateral. My colleagues, Tindal and Knaggs, have studied in detail the pathways in the brain. The ascending path has been traced to the pre-optic-anterior hypothalamic level where it is joined by a descending prolactin-release pathway arising in the orbito-frontal cortex. The two pathways then enter the final prolactin-control mechanism involving the inhibition of the release of the prolactin-inhibiting factor into the hypophysial portal system (Tindal, 1974).

So far I have considered recent studies on lactation but there have been in recent years many important studies on various aspects of the hormonal regulation of mammary growth but time does not permit an extensive review of them. I shall, however, make brief reference to a few areas in which we have particular interests. The existence of a lactogenic hormone in the human placenta was first discovered by Ito & Higashi (1953, 1961) and this hormone was later isolated and characterized by workers in the U.S.A. Very large concentrations of placental lactogen are present in the blood of women during gestation but little is known about its quantitative contribution to breast growth. In 1972 my colleagues Buttle, Forsyth & Knaggs first detected the presence of a similar hormone in ruminant placentae. In the pregnant goat and sheep there occurs a spurt of lobulo-alveolar development in the udder at the time when appreciable levels of this hormone are entering the blood. We have not yet been able to detect this hormone in the blood of the pregnant cow although it is present in the bovine placenta at an early stage of gestation—a finding that puzzles us.

Organ culture techniques have made over the last ten years a major contribution to studies of hormone interactions affecting mammary growth and milk secretion. Studies which are of much interest both to those interested in the physiology of lactation and to those studying mammary carcinogenesis. These techniques, however, must be used with care and species differences must be kept in mind. There has been a tendency to generalize too widely from results obtained with mammary tissue from mice; it takes only a few experiments with rabbit mammary tissue to obtain clear evidence of differing responses. In a recent review Forsyth (1975) concludes that there is now general agreement between *in-vivo* and *in-vitro* studies, and that *in-vitro* studies suggest that rather than a single hormone, insulin, being mitogenic for mammary epithelium, a complex of hormones may be involved, its essential components being insulin + prolactin + ovarian and adrenal steroids. Species differences exist as to the minimal hormone requirements for the initiation of milk secretion but an optimal response usually requires

- 26 -

a combination of insulin, an adrenal corticoid and prolactin.

Buttle, H.L., Forsyth, I.A. & Knaggs, G.S. (1972) *J. Endocr.* 53, 483-491.

Forsyth, I.A. (1970) *J. Endocr.* 46, iv-iv.

Forsyth, I.A. (1975) Organ culture of mammary gland and placenta in the study of hormone action and placental lactogen secretion. In *Organ culture in biomedical research*, edited by M. Balls & M.A. Monnickendam. Cambridge University Press.

Frantz, A.G. & Kleinberg, D.L. (1970) *Science, N.Y.* 170, 745-747.

Hart, I.C. (1975) *J. Endocr.* 64, 305-312; 313-322.

Ito, Y. & Higashi, K. (1953) *J. Pharm. Soc. Japan*, 73, 89.

Ito, Y. & Higashi, K. (1961) *Endocr. Jap.* 8, 279-287.

Johke, T. (1969) *Endocr. Jap.* 16, 179-185.

Tindal, J.S. (1974) *J. Reprod. Fert.* 39, 417-461.

#### Leyes, causas y Tratamientos de la esterilidad desde el código de Hammurabi hasta Principios del siglo xx

Prof. Carreras Roca, Manuel

Prof. de la Universidad de Medicina de Barcelona. Catedra de Historia de la Medicina.

Se estudian las leyes, causas y tratamiento de la esterilidad desde el código de Hammurabi (primer documento histórico escrito) en el que se legisla "que si se hería la parte genital de un hombre y le producía una esterilidad, se castigaba al agresor con la mutilación de alguno de sus miembros u órganos". Sigue con un estudio sobre las leyes del Arharva Veda, los estudios de Hipócrates clasificados en sus obras De Sterilitate, De Morbis Mulierum, enlazándolos con las costumbres egipcias, hebreas y romanas.

Termina el estudio histórico a principios del presente siglo en que la esterilidad adquiere ya una verdadera orientación científica.

SE PROYECTARÁN 20 Diapositivas.

#### Prospective role of Outpatient laparoscope sterilization in an expanded national family Planning program

R. Soepromo

Department of Obstetrics-Gynecology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

Presented are several socioclinical aspects of our outpatient program of laparoscope sterilization under local anesthesia.

Using CO<sub>2</sub> pneumotechnique, one intraumbilical incision, the Wolf operating laparoscope and tubal electrocoagulation, the experiences gained so far—covering 550 plus cases over a period of 20 months have convinced us that the procedure is practical, safe and relatively inexpensive, besides being acceptable to the community.

- 27 -

Especially for interval sterilization it deserves to be recognized as a satisfactory choice among alternate methods. Without placing undue emphasis on its importance, without minimizing its inherent limitation because of possible complications and with due regard to other methods such as minilap, colpotomy etc. it can be stated that laparoscope sterilization ought to be included in the routine family planning service offered by the university teaching hospitals and the provincial referral hospitals. Moreover, in a future development it should also be possible to extend laparoscope facilities into the smaller regency hospitals of good standing, in an effort to bring voluntary sterilization closer to the rural population who more than any other population groups need help in this matter.

The method is not difficult to learn and to teach, certainly not to the average physician with the right basic surgical training.

The initial cost of equipment and administration of the program is not prohibitive and will constitute considerable savings in family planning expenditures particularly on the population group who consider their family composition completed.

Its easy availability within the framework of an expanded national family planning program will help stimulate the small family idea and will in a more effective way help in reducing the population growth.

However, before this could be achieved, considerable constraints of technical, financial, educational and logistical nature should be overcome, aside from the general feeling of reluctance to explicitly legalize and officially adopt voluntary sterilization into the national family planning program that also needs to be surmounted.

#### A clinical study on the use of karman cannula in the Termination of early pregnancy

Keun Yung Rha, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology College of Medicine, Seoul National University Seoul, Korea

Recently developed, flexible plastic Karman cannula was used in the termination of 710 cases of early pregnancy who have requested induced abortion at the Family Health Clinic of Seoul National University, College of Medicine, in order to observe the effectiveness of the cannula when used in the termination of early pregnancy.

Weeks from the last menstrual period ranged from 5 to 12 and those belonging to 6 weeks or less from LMP rated 22.5 per cent. Among these patients 6 weeks or less from LMP, 31.3 per cent were proved non-pregnant macroscopically, indicating that one-third of the "Menstrual Regulation" was unnecessary.

During the procedure, anesthesia was not needed in the majority of cases and Trilene inhalation was needed in 5.9 per cent of the total. The incidence of anesthesia needed increased with the weeks from LMP.

On completion of the uterine aspiration with Karman cannula, uterine cavity was explored in all the cases with a small metal curette to be sure that it is indeed empty.

- 28 -

Of patients 7 weeks or less from LMP, aspiration was complete in more than 90 per cent, however, incomplete aspiration was detected in 21.6 per cent of 8 weeks group and 42.6 per cent of 9-12 weeks group, suggesting that the use of Karman cannula in the termination of pregnancy up to 7 weeks might be accepted as a safe routine.

Serious complication during or after the procedure was not encountered in this study. Overall complication rate was 3.8 per cent. This includes 0.4 per cent of cervical injury caused by toothed tenaculum, 1.4 per cent of severe nausea and/or vomiting during or right after the procedure, 1.1 per cent of mild pelvic infection and 0.7 per cent of bleeding exceeding the usual amount of menstrual flow. One case of ectopic pregnancy was also included as complication.

#### Potential use of hormonally active trophoblast antigens in an immunological method of fertility control.

Vernon C. Stevens

Ohio State University, Columbus, Ohio 43210, U.S.A.

The possibility of developing a suitable immunological fertility control method exists by the use of antigens related to HCG as immunogens. Active immunizations of humans with hapten-coupled HCG has produced antibodies reacting to native unaltered hormone, but these antibodies also reacted significantly with human pituitary luteinizing hormone (LH). Since such antibodies produce alterations in the ovarian function of non-pregnant women, no application of this procedure to an antifertility method is feasible. Efforts have been made to produce specific anti-HCG effects by immunizations with chemically altered beta subunit of HCG ( $\beta$ -HCG), however, antibodies raised in sheep, rabbits, and baboons to this antigen retained reactivity to human LH. Baboon antibodies to  $\beta$ -HCG did not neutralize endogenous baboon LH and normal ovulatory function remained. However, when these female baboons were mated with males of proven fertility, no pregnancies were detected. Thus, the utility of an immunological method was demonstrated and the acceptability of it suggested if specific HCG inhibition in humans could be achieved.

In order to locate an HCG antigen capable of eliciting an antibody response to HCG but not to human LH, studies have been conducted using peptide fragments of  $\beta$ -HCG. Both natural and synthetic peptides of varying lengths have been tested for specific antibody production. Antibodies reacting *in vitro* with HCG but not with LH have been produced using several of these peptides as antigens but not all antibodies produced will neutralize HCG *in vivo*. At the time of writing, efforts are being expended to define a suitable peptide, carrier molecule, and adjuvant to produce specific neutralizing antibodies to HCG in humans for application to a method of fertility control.

- 29 -

sterilized with high dose of estrogen. (Work supported by U.S. National Institutes of Health Agreement No. 08-016-1).

#### Fertility control and its sequelae

Brian Alderman, M.B., Ch.B., M.R.C.O.G.

Lecturer in Obstetrics and Gynaecology, the University of Liverpool, England.

**Background** It is a popular subjective impression that surgical sterilization procedures are liable to be followed by an increased incidence of menorrhagia and other menstrual disturbances. The frequency of such disturbances following tubal occlusion is variously quoted in the literature as between 2% and 50%. Unfortunately existing evidence is almost entirely based on *retrospective* studies which have either completely lacked or have had an inappropriate control group. The frequency of menstrual disturbances in the normal, unsterilized population remains undetermined and criteria of "menorrhagia" undefined. On existing evidence therefore it should not be concluded that surgical sterilization procedures have any influence on subsequent menstrual patterns.

**Purpose** The aim of this study was to determine whether surgical tubal occlusion alters the quantity of blood lost or the rhythm of subsequent menstruation.

**Methods** The problem of obtaining a comparable control group has been overcome by performing a prospective study using each patient as her own control. By observing changes in blood loss within the same individual the problem of defining menorrhagia has been avoided.

A total of 1,081 women were studied. Each patient was interviewed prior to performing tubal occlusion by Pomeroy's method or laparoscopic tubal diathermy. Details were recorded of the frequency and duration of the menses. In addition an attempt was made to quantify the amount of blood lost by recording the total number of vulval pads or tampons used during each menstrual flow. Uterine or ovarian pathology observed at operation was also noted. The patients were reviewed between 2 and 3½ years after the operation and changes in the menstrual patterns determined.

**Results** Criteria of significant change in the menstrual pattern have been defined and the results will be presented under the following headings.

1. Changes in the quantity of blood lost per menstrual flow.
2. Changes in the menstrual rhythm.
3. The relationship between type of operation, age, parity and changed menstrual patterns.

In this way objective evidence has been obtained to support the claim that tubal occlusion may influence subsequent menstrual patterns.

- 31 -

#### Complications of Laparoscopic Sterilization with electrocautery and Silastic bands

Hyun-Mo, Kwak, M.D., D.M.Sc.

Chairman of Dept. of Obs. & Gyn. Yonsei University College of Medicine Seoul, Korea

Since Laparoscopy has been demonstrated to be associated with lower rate of immediate complications than laparotomy, colpotomy, or culdoscopy, different methods of tubal occlusion performed via laparoscopic sterilization were evaluated—electrocautery, and silastic bands.

The data were reviewed for 1524 patients undergoing laparoscopic sterilization: 821 cases of electrocautery, 703 cases of silastic band applications. The techniques, technical difficulties, complications, and duration of hospitalization will be reported. The relative advantages and safety of each technique will be discussed.

#### Ovulatory responses to gonadotrophins in Androgen- and Estrogen-sterilized female rats.

M. Yunus KHAN, M.B., B.S. M. Phil., Ph.D. and Rasheeda Alisher ARYNE, M.B., B.S., M. Phil.

Department of Anatomy, Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi, PAKISTAN.

Administration of estrogen or androgen to newborn female rats renders them permanently sterile in later life. Though both the androgenic and the estrogenic hormones thus administered produce apparently similar anovulatory syndromes in adulthood presumably through their hypothalamic effects, it is not known whether the effect of estrogen on the ovaries is similar to that of the androgen. In the present investigation, female rats treated at five days of age with high or low dose of testosterone propionate (single dose of 2.5 mg. or 0.025 mg.) or estradiol dipropionate (single dose of 0.25 mg. or 0.0025 mg.) were tested to determine the ovarian responsiveness as expressed by percentage of animals ovulating and the number of ova shed after the administration of (a) PMS and HCG or PMS alone in immature intact rats (25 and 35 day old) or (b) FSH and LH in older hypophysectomized rats (60 and 180 day old). The results show that the ovulatory response to exogenous gonadotrophins in rats treated neonatally with either androgen or estrogen was lower than that in their control littermates. Animals treated with high dose of either hormone were less responsive to gonadotrophin than those treated with low dose of the same hormone. The long-term effect of neonatal administration of estrogen in causing decrease of ovulatory response was more marked than that of androgen. With high doses of PMS and HCG the androgen-sterilized animals responded with significant enhancement in the number of ova shed; the estrogen-sterilized rats did not. The androgen-sterilized rats were refractory to administration of PMS alone. Observations in the hypophysectomized rats indicate that the responsiveness of the ovary itself is decreased as a result of neonatal exposure to steroids, specially in animals

- 30 -

#### Alleviation of hypermenorrhoea and Dysmenorrhoea by local Progesterone therapy

Pharriss, Bruce, Ph.D.

Alza Corp., Palo Alto, Ca. U.S.A.

A uterine therapeutic system (UTS) designed to deliver 65 µg progesterone/day has been developed and tested as a new approach to steroidal contraception (PROGESTASERT® Uterine Therapeutic System). This system is placed in the uterus and predictably delivers progesterone for over one year. Since oral steroidal contraceptives have been shown to decrease the volume of menstrual flow and to control dysmenorrhoea, it was of interest to examine the UTS for its effectiveness in these conditions. Of the women entering the contraceptive study 218 suffered from hypermenorrhoea and 214 from severe dysmenorrhoea. There was an immediate decrease (first menstrual flow) in the severity of both of these complaints and by six months, 81% of the women with dysmenorrhoea were improved and 93% of those with hypermenorrhoea had a definite decrease in menstrual flow. Since the progesterone from the UTS affects only the uterus, the mechanism behind these improvements must be local in nature. The decrease in dysmenorrhoea may be associated with an inability of a progesteronally suppressed endometrium to synthesize prostaglandins, as these have been associated with dysmenorrhoea. The decreased bleeding at menses is much clearer. Endometrial biopsies have shown that the endometrium is thinner and therefore less engorgement with blood is possible. Also there would be less tissue for desquamation.

#### Laparoscopic tubal Sterilization — A review of 600 cases —

Yoon Seok Chang, M.D., Ph. D.

Dept. of Obst. & Gynec., College of Medicine Seoul National University, SEOUL, KOREA

In recent years, the increased demand for sterilization by women who want to limit their family size has emphasized the need to improve both existing methods of tubal occlusion and the means of access to the Fallopian tubes. Attempts to improve sterilization procedures by eliminating the need for laparotomy or colpotomy have led to the utilization of diagnostic instruments such as the laparoscope, culdoscope and more recently the hysteroscope to perform sterilization. These endoscopic procedures can be safely performed on an outpatient basis using local anesthesia. The purpose of this study is to evaluate the improved techniques of laparoscopic sterilization.

Laparoscopic tubal sterilization with fulguration and resection under local or general anesthesia was carried out in 600 cases as an outpatient procedure by one operator, author. This is a pilot work in this field in Korea. One incision and coagulation-division-excision technique has been applied in this study. The period under study was 12 months.

Average age of the clients was 35 years; average parity, 3.1. The procedures were performed using local anesthesia in the 33% of the first 300 cases, in the 91% of the

- 32 -

second 300 cases. The operation time averaged 9.2 minutes. More than 95% of women went home within 6 hours after operation without any considerable complaints. No antibiotics have been administered preoperatively or postoperatively. In the present series, no major complications such as electrocoagulation of the bowel and uncontrolled hemorrhage requiring laparotomy were encountered. Minor immediate complications were reported for 1.5 percent of these patient.

The combination of artificial abortion in the first trimester and laparoscopic sterilization has been done in 96 cases without any increase in operation time and postoperative morbidity when compared with laparoscopic sterilization of the nonpregnant women. No patient has become pregnant since sterilization.

It is concluded that this can be one of the simplest, safest and most effective sterilization procedure.

#### Oversuppression syndrome by using orals Anticonceptives.

Dr. Oscar Navarro P.M.D.

Médico Gineco-obstetra, Regional Hospital, Punta Arenas-Chile.

The purpose of this work was to study a group of patients that presented amenorrhea following discontinuation of the Pill.

When this amenorrhea lasted six or more months, it was classified as "oversuppression syndrome".

23 cases were referred with this syndrome. 7 cases were discarded owed to incomplete study and 2 owed to similar dysfunction prior to the use of these agents. The others 14 patients were studied through her cervical mucus, endometrium, basal metabolism, hormonal assays including LH determination by immunological method.

Cloimiphene citrate was widely employed, sometimes associated to HCG and/or with progesterone.

8 cases showed atrophy endometrium, 6 proliferative endometrium. An important low of total 24 hour of urinary estrogens was encountered and absence of the peak LH. A good response was obtained with colimiphene in those patients with normal levels of circulating estrogen and proliferative endometrium. A slow response was observed when estrogens levels were low and very poor reaction when these low estrogens levels were associated to atrophy endometrium.

It is thought that the cause of this syndrome would be a hypothalamic disturbance decreasing LH release. This dysfunction would improve with cloimiphene.

#### Avoiding unnecessary Menstrual Regulation procedures.

Eva R. Miller, M.A. and Judith Fortney, Ph.D.

Research Assistant, International Fertility Research Program, U.S.A.

Diagnosis of pregnancy is notoriously difficult in the early stages. The probability that the patient is pregnant and the probability that she will be correctly diagnosed as

— 33 —

$$P_{\max} - P_{\min} = \Delta P / \text{pressure difference} / t_{\text{established}} - t_{\text{initial}} = \Delta t / \text{time difference} /$$

The ratio of pressure difference to time difference is the coefficient  $\beta = \frac{\Delta P}{\Delta t}$ , which we have determined as the coefficient of the Fallopian tubes' permeability.

The new biophysical parameter-coefficient of the functional-anatomical condition of the Fallopian tubes has been concluded on the basis of the mathematical analysis 4926 of hydrosalpingograms; this parameter-coefficient may be, surely used for clear quantitative estimation of the tubes' qualitative condition and localization of their impermeability.

#### Bibliography:

1. Rozovskij I.S. "Diagnostics of sterility", Medical State Publication, 1961.
2. Timoshenko L.V., Veropotvelyan P.N. "Kymographic hydrotubation as a diagnostic and therapeutic method in complex treatment of tubes' sterility. "Problems of maternity and childhood protection", 1973, II, 70-73.
3. Fuzimori H. "Kymographic gysterosalpingographia", address theses of the 7th International Congress of accoucheurs-gynaecologists", M. 1973, 373, 617.
4. Fikentscher Ru Semm K. Die apparativ gesteuerte Eileiterdurchblasung, Geburtsh Frauenheilm, 1964, 541-551

#### The manuaba technique a new vaginal approach to female sterilization

##### Vaginal sterilization post abortion by manuaba technique

Ida Bégu Gde Manuaba, M.D.

Professor, Dept. of Obst. & Gynec., Faculty of Medivie Univ. of Udayana, INDO-NESIA

#### The Manuaba Technique A New Vaginal Approach To Female Sterilization.

##### Abstracts:

1. In the future sterilization can be expected to greatly support the family planning programmes.
2. Sterilization is expected to be a safe, simple, permanent and inexpensive procedure.
3. With the Manuaba technique for sterilization described above all those objectives could be reached.
4. This Manuaba technique can be developed because it requires no expensive instrumentation and is both safe and simple then using culdoscope instrument.
5. This Manuaba technique could be performed either as interval, post abortus or post partum sterilization.
6. In this Manuaba technique procedure the Fallopian tubes are cut according to Pomeroy, in form of fimbriectomy or combination of both.

#### Vaginal Sterilization Post Abortion By Manuaba Technique.

##### Conclusion:

— 35 —

pregnant both increase as days of amenorrhea increase. Some physicians are reluctant to perform an abortion or induce menses with vacuum aspiration until gestation is sufficiently long to make a reliable diagnosis of pregnancy and an unnecessary procedure can be avoided. However, the period of waiting contributes to the patient's anxiety and increases the probability of a more traumatic procedure at the later date.

Using data on twelve thousand menstrual regulation procedures that have been collected by the International Fertility Research Program from clinics in many countries around the world, we have developed a model to assist the clinician in resolving the dilemma of when to provide menstrual regulation services to women with delayed menses.

Variables in the model include the results of the pregnancy test, number of days elapsed since the expected onset of menses, number of days of amenorrhea, age, parity and the probability of major and minor complications. The model is developed separately for patients with a positive pregnancy test and for those with negative pregnancy tests. Results of the microscopic analysis of the aspirated uterine contents is used as the definitive determination of pregnancy.

#### Foetale hypotrophie bei Eph-syndrom

Prof. Dr. I.I. Nubert, Dr. Florica Porumb, Dr. I. Munteanu

Klinik für Obstetrik und Gynäkologie zu Timisoara (Rumänien)

In einem Studium der foetalen Hypotrophie, das sich in der Obstetrik- und Gynäkologie-Klinik Timisoara (Rumänien) über zwei Jahre erstreckte, erwies sich die EPH-Gestosis als wichtigste materne Ursache (23.9%) der intrauterinen Wachstumsverzögerung (intrauterine growth retardation).

Die Erhebungen an 59 Fällen toxämisch bedingter foetaler Hypotrophie umschreiben die morphophysiologischen Charaktere, die neonatale Morbidität und Sterblichkeit dieser Kinder und widerspiegeln die prophylaktische und kurative Haltung der Autoren angesichts dieses Syndroms.

#### New biophysical parameter in gynaecology.

L.V. Timoshenko

Professor, corresponding member of the Academy of Medical Sciences of the USSR.

The object of our work was to obtain clear mathematical characteristic of the anatomo-functional condition of the Fallopian tubes—the coefficient of their permeability.

If the maximum pressure with hydrotubation is  $P_{\max}$  mm of the mercury, and the pressure at the end of hydrotubation is  $P_{\min}$  mm of the mercury; at the time moment when the pressure reaches maximum initial in seconds; the time moment of the determined pressure is  $t$  established in seconds, that's why:

— 34 —

1. 56 cases of post abortal vaginal sterilization performed by Manuaba technique are presented and discussed. The result have been encouraging.
2. Hospital Post Partum Program should introduce and try to popularize sterilization thus making this method of contraception an important measure in the family planning programmes.
3. Post abortal vaginal sterilization using Manuaba technique has proved to be safe and virtually free of complications provided the patients were prepared according the protocol.
4. A method of post abortal vaginal sterilization using the culdoscope and following the same protocol is recommended. Danger of infection and hemorrhage can be expected to be minimal.
5. Whenever culdoscope is not available, interval vaginal sterilization using The Manuaba Technique is recommended. Incising and opening the cavum Douglas has become a routine procedure for Obstetrician and Gynecologist.
6. In Bali, Indonesia, sterilization represents an important method of contraception in the family planning programs, since it is not opposed the local religions teachings.

— 36 —

女性不妊の内分泌背景を検討するばあい、まず下重体卵巣軸の in situ の病態分析が必要なことはいうまでもないが、これに加えて性機能に関する主軸内分泌系の合理的な臓器別診断法を採用する必要がある。

現象的には内分泌異常に由来する不妊例を主として hypergonadotropic hypogonadism と hypogonadotropic hypogonadism、つまり原発性卵巣機能不全と続発性機能不全に分けることができ、そのみきわめは血中 gonadotropin や estrogen の測定によって可能ではあるが、質的な問題は別としても、各症例の病態は区々、しかも段階的であるので、より詳細な検討が必要である。

たとえば gonadotropin の resting level の異常の分析 (LH ピークの欠如、リズムの乱れた LH 放出、高いレベルの LH 分泌、LH・FSH レベルの異常低下の 4 型に分ける)、LH・RF 試験による前葉 gonadotropin 分泌予備能の分析 (視床下部異常型、下重体異常型、卵巣異常型に分ける)、さらに gonadotropin 試験と卵巣自体の機能形態学的分析 (無排卵症卵巣は polycystic type, sclerotic type, normotrophic type, hypoplastic type, streak type に分け得るが、HMG・HCG 試験への各型の反応性には夫々特異のパターンがある) が必要であるし、これらの所見に応じてセキソピド療法、クロミド療法、LH・RF 療法、HMG・HCG 療法などが試みられる。

今回は下重体卵巣軸を中心に上記の諸検査成績をまとめ、合理的な治療のスケジュール、治療効果の判定、予後の追跡などにつき筆者の研究室における知見を中心に解説し、不妊の治療における内分泌学的アプローチの方針を提示したい。

## 卵巣と不妊症

大阪大学医学部 産科婦人科学教室 倉智 敬一

「卵巣と不妊症」について論じなければならぬことはきわめて多いが、今回は性腺におけるステロイド産生の異常を中心として検討した演者らの成績を基として、排卵障害・不妊に関する見解を述べる。

### I 卵巣腫瘍と不妊

卵巣腫瘍が排卵障害を招来する機序としては、①腫瘍が正常卵巣組織を機能的に浸潤破壊することによる場合と、②内分泌活性腫瘍が、その産生するホルモンによって中核性乃至末梢性に排卵障害を誘発する場合との 2 つがある。過去 10 年間の教室での卵巣腫瘍と妊娠および不妊との関係を調査した結果、前者の原因による排卵障害は稀であり、後者の重要性が指摘される。そこで、長期月経不順と不妊を訴えた thecoma の術後妊娠例と arrhenoblastoma との 2 症例の内分泌学的検査成績を主として供覧する。

### II 多様性卵巣 (PCO) と不妊

PCO の不妊率は平均 74% とされている反面、本症に楔形切除術を行った場合の妊娠率は演者らの経験によれば 53.1% で、他の治療法に較べても高い。したがって、PCO の診断と治療は卵巣性不妊の診療において重要な課題となる。ことに日本婦人の PCO は卵巣性 androgen 分泌過剰が証明されるにも拘らず多毛その他の明らかな男性化症状を示さないことがむしろ特徴的であるので、このことはますます重要である。ステロイド生成異常を中心

— 37 —

とした本症の病態・診断・治療について述べる。

## III androgen receptor disease としての testicular feminization

3 例の本症尿中ステロイド分画・血中 testosterone、精巣ステロイド生成を検討した結果、①精巣での testosterone 生成には異常なく、② androgen から estrogen への転換過剰もなく、③本症は androgen に対する感受性低下に起因するものと結論せざるを得ない。本症の病態に関する見解は大きく変貌しつつある。

## プロスタグランジンと妊孕

東京大学医学部 産科婦人科学教室 坂元 正一

精液中に見えられ現在分泌誘発、陣痛促進等に利用されているプロスタグランジン (PG) は、非常に強力かつ多様な作用で注目されている。妊孕現象は排卵、受精、着床など生殖生理の根本的な問題を包含しているが、PG もそれらに色々な形で関係している。まず性周期の発現には間脳・下垂体・卵巣系が関与しているが、gonadotropin の分泌、卵巣での反応など一連の現象に PG が関係している。これまでの報告では投与された PG は LH、FSH、prolactin などの分泌を促すことから、細胞レベルで gonadotropin 分泌調節に関与することが示唆されている。卵巣では排卵直前に PG F<sub>2α</sub> が卵胞内に増加していることが知られている。また PG 合成阻害剤である indomethacin が排卵を抑えるが、そのとき LH または PGE<sub>2</sub>、F<sub>2α</sub> を投与すると排卵が起る。これらのことは排卵に対する PG の局所作用を示唆するものである。着床に対してはラットで PGE<sub>2</sub> が受精卵の 50% の着床阻害を起し、着床による胎芽と子宮壁との血管化に障害を与えるのではないかと考えられる。卵管に対する PG の作用は、定めては PGE<sub>2α</sub> は卵管運動を促進するが、PGE はむしろ弛緩させるといわれ、交尾後のラットに PGE<sub>2</sub> を投与したときは卵の卵管内停留が認められ、また遅延着床の可能性も示唆されている。PG F<sub>2α</sub> 黄体退縮作用はヒトでは報告がないが、ラット、兎、猿などでは強力であることが知られている。その作用機序については血管因子、卵巣直接作用など未だ結論は出ていない。これに反して PGE<sub>2</sub> は LH と同様むしろ黄体刺激物質として働き progesterone の産生を促進する。これら二つの相反する作用が生理的に如何に調節されているかは今後の問題であろう。次に精液と PG については、PG の含量によって妊孕性が異なるとの報告もあり興味ある。臨床的には PG はむしろ contraceptive としての可能性が追求されているが、月経の遅れた婦人に PGE<sub>2</sub> を投与することで月経を来させることが出来るといわれ、postcoital contraceptive としての可能性を秘めている。

## 卵の培養と移植

北里大学 産産 豊田 裕

1. 歴史展望。哺乳類の卵の培養の最初の試みは Schenk (1878) の報告にみられる。一方、哺乳類の卵の移植の最初の成功例は Heape (1890) によってウサギを用いて得られた。その後、徐々に研究成果が蓄積し、とくに最近約 30 年間にわたるさまざまな進歩を遂げた。現在、卵の培養と移植は生殖生物学の研究・教育上、不可欠の技術の一つとなりつつあり、産産の分野では家畜の改良増殖に関連し実用化の域に達している。ここでは、卵の培養と移植に関する研究領域を概観し、演者自身の実験成績を中心に、2、3 の問題点について考察を加えたい。
2. 卵の培養 (I) 卵の成熟、卵胞から採取された卵母細胞を培養し、成熟分裂の誘起が人類

を含む多くの哺乳類で観察されている。(2)受精、再現性の高い体外受精のための培地が、主要な実験動物 (マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ) について開発されている。(3)受精卵の発生、受精途中から受精完了を経て胚盤期までの発生が同一の培地内で進行可能である (マウス、ウサギ)。ただし、改良するべき点は数多い。

3. 卵の移植 (I) 卵胞の移植、成熟途上の卵を交配雌の卵管へ移植し、卵の成熟と受精能発現との関連が明らかになった。(2)未受精卵の移植、卵の受精能保持時間の検討に用いられる。(3)受精卵移植、偽妊娠雌の卵管あるいは子宮へ移植される。移植に最適な時間は動物種によって異なるが、いずれの動物種においても卵発生段階と卵受容雌の性周期との調和が必須条件である。家畜 (ウシ、ウマ、ヤギ) では開腹手術を伴わない非外科的移植も可能である。(4)体外受精卵の移植、移植後に胎生・発育し分娩が証明されている (ウサギ、マウス、ラット)。ただし、体外受精卵の移植性の検討は十分である。(5)移植卵の保存、最近、凍結保存が可能になった。(6)異種動物間、および生殖道以外の部位への移植、着床機序の解析に用いられる。

## 睾丸の自己免疫症

東京医科大学病理学教室 品山 茂

人睾丸の自己免疫症の存在を立証するに足る成績は現在のところ乏しい。しかしそのような過程が主になっておこる病態時に無精子症があり得るという考えには、有力な根拠がある。その一は、実験的に証明した精子の持つ高い抗原性であり、更に精子は思春期にはじめて出現し完成する特殊な細胞であることであろう。現在の免疫学的理解によると、自分の組織に対する免疫学的寛容性は胎生期に確立され、精子のように生後しかも長い期間のあとではじめてでき、かつ免疫細胞に接することのない閉鎖的環境に終始する細胞は、もし条件さえよければ、自己免疫反応の対象とならうことは容易に考えられる。

実際、実験的には極めて容易に自己免疫症をつくり出す。即ちアジュバンドなしに、単に一個の睾丸に軽い尖能をおこしてやるだけで、他の健側睾丸の方に自己免疫性の睾丸炎をおこすことができるのであって、このような現象は他の臓器では今まで知られていない。

しかし人の造精障害の約 90% を占める原因不明の無乃至乏精子症では、実験例とは異なり、間質の細胞浸潤のみならず、精細管の萎縮と造精障害がいろいろの度合でみられ、しかも多くの症例で不可逆的な状態に陥ることなどがあって、事情はかなり複雑である。

動物精子の自己抗原の研究は、かなり進んでいるが、人の場合は方法論上の制約もあってかなり進んでいない。人精子に対する同種乃至異種血清から得られた成績では、精子頭部の acrosome, equator segment, postnuclear cap の 3 所と、尻尾の部分に抗原物質の存在が知られているが、自己抗原性の性格ははっきりしていない。

自己抗体検出法として、精子不動態、凝集試験などがあるが、人精子抗原の分析が進むことによって、今一段と安定した日常検査に利用できる方法の出現が期待され、睾丸自己免疫研究の飛躍的進展が望まれる。



## 男性避妊の現状

東京大学 教養 生物 毛利 秀雄

男性避妊の方法として輸精管の結紮がもっとも確実であるのは言うまでもないが、色々な問題もあり男性の数は多くない。またコンドーム法や体外射精も確実性その他に問題がある。そこで近年男性用避妊薬（ピル）の開発がにわかに注目されるようになってきた。男性用ピルの条件としては、その効果が一時的・可逆的であること、遺伝的影響を伴わないこと、性欲に衰えのないこと、その他の副作用がないこと、そして安価なことが要求される。

まず考えられるのは精巣における精子形成の抑制である。その1つは脳下垂体よりの生殖腺刺激ホルモンの分泌をコントロールすることにより、精子形成を間接的に抑制しようとするもので、化学物質により直接生殖腺刺激ホルモンの分泌を抑える方法と、男性または女性ホルモンを与えて、フィードバック機構により同ホルモンの分泌を抑える方法がある。しかし性欲の消失、女性化、副作用など問題は多い。他の1つは精子形成過程の色々な段階を抑制する物質を直接精巣に投与する方法で、メチルメタンサルホン酸(MMS)など有効なものが多いが、毒性、遺伝的影響などに難点がある。そこで注目されるのが精子形成には関係なく、副睾丸精子に働いてこれを不妊にする物質である。

われわれはその1つである2-クロロヒドリンの作用機序をヒソソおよびノスキを用いて追及した。その結果、この物質が精子の解糖系の中クリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素およびトリオキシリン酸イソメラーゼの活性を抑制することにより、ATPの生産を抑え、精子の運動性を著しく低下させることをみいだした。ただし2-クロロヒドリンはその前に有効な他の物質に変わる必要がある。2-クロロヒドリンは特異的に副睾丸に蓄積するので、ここで精子に移行してその運動性を失わせ、射精後の女性生殖器内での卵への接近を妨げて、その結果不妊を起すものと考えられる。

## 家畜における潜在的性細胞の利用とその意義

京都大学大農学部 西川 義正

哺乳動物では1つの個体が一生の間に生産する子どもの数は厳格に限られている。そしてその数はほぼ雌性性細胞の合体しつらゆる接合子である受精卵の数に等しい。そして受精卵の形成に直接あずかる性細胞は1個の精子と1個の卵子に過ぎない。しかるに実際に1回に生産される精子の数は正に天文学的な数値といえるほどの莫大な数にのぼるし、また卵子も卵巣から1回に排出される数は限られているが、卵巣内に無数の卵子が包蔵されている。このように直接受精にあずからないが、しかも利用の方法いかにによっては、十分これら子孫がえられるような性細胞を、ここでは潜在的性細胞 potential germ cells とよぶことにしよう。経済動物である家畜の場合、この潜在的性細胞をいかに利用するか、つまり家畜のもっている潜在的繁殖能力 reproductive potential をいかにひき出すかが家畜の改良や増殖を早める手段として大きな問題となりつつある。ここではこれらの個々の問題を具体的にとりあげて、どの程度研究が進んでいるか、どの程度将来に期待がもてるかなどにつき概括的に説明したいと思う。私が説明しようとする主な項目はつぎの通りである。

### I 精子の利用増進と家畜の増殖

A, 卵巣における精子の形成と精子生産の潜在能力, B, 受精卵の移植 (1, 受精卵移植に關

する研究の史的背景, 2, 受精卵移植技術の産業的意義, 3, 受精卵移植技術の現状) C, 受精卵移植の技術と関連して将来に期待される幾つかの技術的問題 (1, 卵巣卵の応用, 2, 一卵性双児の作製, 3, 胎児の性支配) D, 多胎分娩の誘発, E, 性周期の同期化, F, 分娩と受胎との間隔の短縮, G, 卵子の終年利用 (繁殖季節の人為支配)

### II 精子の利用増進と家畜の改良増殖

A, 精巣における精子の形成と生産, B, 人工授精による精子の利用, C, 精子利用に果たす凍結精液の役割と技術, D, 精子の分離による性支配

- 40 -

- 41 -

## ラット妊娠に伴う脳内ゴナドトロピン分泌調節系の活動について

横浜市立大学医学部 第2生理 川上 正澄, 真中 幹彦, 川越徳之助  
桜田 信義

正常性周期をもつ雌ラットの脳内電気活動リズムには、日内リズムの他に性周期に伴うリズムがある。mAMYG, BST, MPO, ARCの活動レベルは非発情期から発情前期にかけて上昇し、HPC, IAMYG, RFでは逆に発情前期に最も低下する。発情前期に麻酔剤で排卵を阻止したラットのmAMYG, BST, MPO, ARCの電気刺激はLHの分泌及び排卵を誘起し、発情前期の午前中にmAMYGやBST及びMPOから視床下部への求心性線維を切断すると排卵が起こらない。臨界時刻前にHPC, IAMYG, CGの刺激を行うと臨界時刻内のLH分泌を抑制して排卵を阻止し、非発情後期のF<sub>2</sub>切断は性周期を一日前進させる。この刺激の際HPCではatropine前処置で抑制効果が消失し、IAMYGとCGの抑制作用はp-chlorophenylamine前処置で失われた。このことからHPCではnicotinic cholinergic, IAMYG, CGの効果はperotogenic transmitterを介することが示唆される。以上のことからmAMYG, BST, MPO, ARCはLH放出に関し促進系, IAMYG, HPC, CGは抑制系に分けた。この促進系のうちmAMYG, BST, ARCはestrogen感受性部位に属し、性周期の適当な時期にestradiolを補込むと自然排卵が促進し、更にestrogenの排卵性 gonadotropin 分泌促進効果は急性実験ではmAMYG, BSTよりのMPO-視床下部への求心性線維を切断することにより消失した。同時に上記estrogenの補込みで注射したLH分泌への効果はMPOやARCの活動レベルの上昇を起した。妊娠中の電気活動は促進系のARCでは、2・3日上昇が続いた後低下した。促進系のmAMYGは交尾直後より分娩数日前に低い活動レベルを示し、分娩直前に上昇した。抑制系のHPCは妊娠全期間高いレベルを維持した。即ち妊娠中は抑制系活動が上昇、促進系活動が低下し、下身体からのgonadotropin分泌抑制を計ることが示唆されたが、これは脳下垂体-卵巣系が妊娠中に新しく生じた胎児-胎盤系と協同するための変化であり、胎盤ホルモンの脳への積極的なnegative feedback効果を反映するものと推測される。

## 中脳神経によるプロラクチン分泌支配と偽妊娠

岩手大学農学部 家畜解剖学教室 兼松 重任

プロラクチンは乳腺の発達と乳汁分泌開始に重要な役割を果たすが、この分泌は通常ゴナドトロピンの分泌と逆の関係にある。プロラクチンの放出は常時抑制されているが、その放出機構は明らかでない点が多い。

発情期の雌ラットを用い、採血のための心臓カテーテルを装着し、常規法でMethohexital麻酔下に視床下部-下身体を露出して下身体柄を切断し、経時的に採血してラジオイムノアッセイにより血漿プロラクチンを測定した。血漿プロラクチンは術前直前の93±17 ng/mlから15分後には381±66 ng/mlと急激に増加し、4時間後に実験を終了するまで高い値を保った。偽手術ラットの血漿プロラクチンは変化がなかった。この実験では下身体柄切断直後15分ではすでに血漿プロラクチンは高く上昇していて、術切断直後から15分後までの血漿プロラクチンの変化が明らかでなかったため、新たな実験を計画し、同様にして下身体柄を切断し、2分おきに採血してプロラクチンを測定した。その結果血漿プロラクチンは術切断後2分では上昇し始め、4分では有意となり、6分後には更に上昇し、10分後には著しく高い

- 43 -

## シンポジウム (I)

### 「泌乳と生殖」

司会  
鈴木 善裕 (東大, 農)  
高橋 克幸 (東北大, 産婦人科)

## シンポジウム (II)

### 「精神・神経とリプロダクション」

司会  
九嶋 勝司 (秋田大, 産婦人科)  
岡本 健一郎 (鹿児島大, 泌尿器科)

値に達した。形態学的裏付けをうけるため、下垂体切断前10分、30分後の下垂体を採取して固定し、電顕的に観察した結果、10分後にはプロラクチン細胞から顆粒が細胞外へ放出される像が多くみられ、30分後には顆粒は減少し、細胞小器官が発達してGolgi野には顆粒の新生像が多くみられた。

プロラクチン分泌におよぼす視床下部外の影響について知るため発情期の雌マウスの脳を微小刀で切って4日、8日に血液を採取した。結果あるいは発情期を切断した場合に下垂体プロラクチン含量が減少した。Tr. corticohypothalamicあるいは脳弓を切ったものは偽妊娠の頻度が高く、血液プロラクチンも減少した。また発情偽妊娠と乳汁分泌についても観察した結果を報告する。

#### ラットの妊娠期におけるホルモン分泌の変動と乳汁分泌開始

名古屋大学農学部 横山 昭

乳汁分泌開始機構は、刺激者としての乳汁分泌開始ホルモン群の分泌開始機序と、ホルモン群に対する乳腺の反応性の両面から考えなければならない。そこで、乳汁中に特異的に存在する乳糖を乳汁分泌の指標として上述の問題を明らかにしようとした。

Wistar-Nagoya ratでは、妊娠20日(胎動中に精子発見=0日)に乳腺が乳腺中に初めて出現し、その含量は妊娠21日から分娩時にかけて直線的に増加する。妊娠19日に、胎児・胎盤、卵巣・胎児・胎盤を除去すると、乳糖の増加は正常のものより早まり、その値は術後2日で分娩時の値と同様となる。この増加は5mg progesteroneの投与によって抑制することができた。そこで、妊娠中の様々な時期に卵巣除去を行い、卵巣ホルモン(卵巣ホ)の抑制的影響を除いた時、乳糖の乳汁生成開始時期が妊娠のいつ頃まで遅らせるかを確かめようとした。Wistar-Imamichi ratを用い、妊娠8日より2日後に20日まで、妊娠21日に卵巣を除去し、その後40時間経過後に、乳糖を指標にした乳汁の生成は、妊娠10日に供試したものと同様に認められた。偽孕期では、妊娠21日に初めて乳糖が乳腺中に認められた。乳糖分泌の指標と考えられる乳腺DNA含量は、卵巣除去により増加する。この増加量は供試時に知らずには一定である。しかし、DNA当りの乳糖含量は、妊娠10日より直線的に増加し、妊娠16日に供試したもので最高値に達した。これらの事実は、卵巣ホの影響のない場合には、乳糖組織は妊娠の極めて早い時期から乳汁分泌開始ホルモン群に反応し得ることを示す。同時に、卵巣ホの乳汁分泌開始に対する抑制作用を明確にしたとも考えられる。また、乳汁分泌開始前には細胞分裂が必要であることも、上述の結果から推測される。ここに見られた反応と、胎盤機能との関連を明らかにする為偽妊娠 rat を用いて行った実験についても報告する。

#### 妊娠、泌乳と乳糖

国立がんセンター研究所業績試験部 長澤 矢内 玲子

標記テーマについて、ヒトにおける主として疫学的調査の結果と、動物を用いた実験結果とを、相互に関連させた中で述べてみたい。

(1) 妊娠の影響 ヒトにおいて初産年齢と乳糖発生の危険率との間には直線的な関係があり、初産年齢の低いほど危険性は高い。一方、ラットにおいては、発乳前に発乳量も大きく、ならぬ方法で、あらかじめ乳糖を発生させておくと、乳糖発生は抑制されるが、逆に発乳

期後後に乳糖の発育を促進させると、乳糖の発生や発育も促進される。これに関するいくつかの実験結果から、発乳要因が乳糖に作用する時点における乳糖細胞の分裂増殖の頻度が、発乳にとって一つの大きな要因であることが強く示唆されている。

(2) 泌乳の影響 ヒトにおいて泌乳が乳糖の発生には影響しないという見解が最近では有力であるが、マウスでは泌乳を伴わないだけ妊婦(forced breeding)は乳糖の発生を促進させ、逆に乳糖が乳糖の発生や発育を抑制するという報告がある。これは関連して、長期泌乳(prolonged lactation)の、乳糖の発育機能におよぼす影響についても検討されている。

(3) 出生前後における内分泌異常の影響 妊娠中にsteroid hormoneなどの投与を受けた婦人から生まれた女子では、内分泌器官あるいはその標的器官に不可逆的異常のおこる例が知られている。出生直後に、steroid hormone, prolactinなどを投与された雌マウスやラットでは、成熟後、視床下部、下垂体、卵巣、乳腺などに不可逆的変化がおこり、とくにsteroid hormone投与によって、マウスでは乳糖の発生が促進される。さらに妊娠中の母マウスに対するこれらのホルモンの投与が、その子の乳糖発生におよぼす影響についても検討されている。

#### 泌乳と婦人の性機能

山形大学医学部 産科婦人科学教室 広井 正彦

乳汁分泌現象は排卵・着床などの妊孕現象と共に生殖の上で欠くべからざる重要な意義をもつが、近年避妊の普及と人工乳の発達におよぼされる意義がうすれた感がある。しかし母乳には免疫抗体も存在し、又授乳を通じ乳児の精神発育上重要な役割が指摘され、その意義が強調されて来ている。その意味より婦人の乳汁分泌と性機能との関連について以下の点について検討したい。

##### 1) 婦人の乳汁分泌の内分泌学的背景

正常婦人では排卵前に応じてLH・FSHのピークをみるも、prolactinはむしろ低下する。estrogenは排卵直前と黄体期に2つのピークを認める。progesterone, 17-OH-progesteroneは黄体期のみ著明なピークをみとめる。一方、このような婦人が妊娠すると、HCGの著明な増加に対し、FSHは消失し、prolactin, estrogen, progesteroneが著明に増加する。このホルモン分泌の著明な増量により、乳糖は発育肥厚し、乳汁分泌の準備態勢が完了する。

##### 2) 乳汁分泌

このように肥化した乳糖は胎児胎盤の排出とともにホルモン値の激減がみえかねると母乳が分泌される。妊娠中期中絶でも、数日後に自然の乳汁分泌をみるが、後期ほどその頻度が増加する。正常満期分娩例では分娩2-3日後に乳房が緊満し、その後Sucklingなどにより乳汁が分泌される。分娩直後に高濃度のestrogen投与は乳汁分泌を抑制する。

##### 3) Suckling と性機能

妊娠中絶例でsuckling刺激がなくとも次回月経は妊娠期間の長いものほど遅れる。満期分娩例でも、suckling刺激なくとも次回月経を伴って母乳を授けようとする群と次回月経・授乳の時期が前後する。またsuckling刺激のあるものは子宮収縮の良好で悪露の排出も早い。suckling前後の血中prolactinをみると、30分後に最高となりその後漸減する。このsucklingによるprolactin増量も産乳日数が長期になるにつれ減少する。

#### 乳汁分泌-無月経症候群

東北大学医学部 産科婦人科学教室 平野 隆男

泌乳が生殖現象と深い関連をもち、重要な役割を果していることは、排卵・妊娠・分娩・産褥という一連の過程で容易に推定されることである。乳汁分泌は、妊娠の経過と共に増量する prolactin が主役である。排卵刺激にもなる oxytocin 放出や cortisol などとも大きな役割を果すものと考えられ、prolactin のRIA の進歩とともに、乳汁分泌機構が一層明らかになることであろう。

一方、授乳性無月経における下垂体前葉機能と内分泌動態については、不明点が多い。また、乳汁分泌-無月経症候群として一括されている病的乳汁分泌-無月経を主症とした疾患についての病態生理も、明らかにされていない。これらの点を検討するたため本研究をおこなった。

##### 1. 産褥時の下垂体前葉機能

妊娠中の血中FSHは著明に減少しており、産褥3週間を経過して徐々に正常範囲の値にもどった。この時期になると、分娩後ははるかに認められなかった LH-RH に対する反応が、LHにもFSHにもみられるようになり、分娩後1ヶ月ではむしろ過剰反応を示すが、FSHは2ヶ月で正常反応にとり、LHは3ヶ月を経て正常過剰反応を示した。これらの反応は、授乳婦人と無授乳婦人との間に差がみられなかった。

##### 2. 乳汁分泌-無月経症候群

われわれの経験した乳汁分泌-無月経症候群26例中、正例的に第2度無月経が多く、分娩・流産によるものほか、性ホルモン、phenothiazine, metoclopramide の服用によるものもあるが、分娩と連綿と全く無関係のものが大部分を占めている。これらの症例に対し、LH-RH テスト、TRH テスト、卵巣組織学的検査をおこない、各種排卵誘発法のはかに、現在乳汁分泌抑制作用が高いと評価されている2-Br-a-ergocryptine を投与した。これらの検査成績、臨床経過から、この症候群の病態生理について検討を加える。

#### 「精神々経とトリプロダクション」不妊症患者の心理

慶応義塾大学医学部 産科婦人科学教室 飯塚 理八

古来から不妊の婦人の形容に「石女」という言葉があり、時折なる程と我点の行くことがあつた。内診すると子宮も小さく硬いが、それよりも対応する人の人ながら、いわゆる女らしいさなない冷たい反応である。この人間形成については、不妊という環境におかれたせいだが、根柢に内在するものなわけは私には指摘できない。非配偶者人工授精(AID)をいざ実施する段階になると排卵が伸びたり或いは無排卵になってしまつてしまうことがあり、既に私は指摘していたが、1971年第7回国際産婦人科学会では「AID-Syndrome」として話題になった。最初のショックを乗り越えAIDの実施にふみ切ったものの、ゆれ動く心理の背景の複雑さが、平常の排卵周期を乱すことになったのであろう。妊娠の成立を求めて次から次へと医師、診療所を変えてそれこそさまざまな如き心情をみることも、これをつなぎとめ安らざるをえる医師の対応が限界のはは日領感している。けど現在の医療の境界と心理的対応との接点については私は何らleading-opinion をもちあわせていない。むしろ、日常の診療を通じて問題点を提起して各専門家よりの御教示を得たいと思つておるし、それが一般的なレベルとも考える。

#### 心身医学からみた不妊症 ——とくにその診断面について——

鹿児島大学医学部 産科婦人科学教室 池田 友信

外来患者のうちで、不妊症患者は更年期障害について心身の傾向が強く、なかでも高年齢、不妊期間の長いものほど心身の傾向が大きい。そこで年代・不妊期間別に、夫側に不妊因子が認められるものと認められないものとを比べると、後者は心理状態の異常のものも多く、また器質的因子が認められるものと認められないものと比較すると、後者の方が心身の傾向が大であった。無排卵など月経異常を伴う群では、月経異常を伴わない群に比べ、心理状態の異常や自律神経失調を示すものも多かった。次に不妊の原因別に、LH-RH 試験尿中カテコールアミン、5-HIAA、17-OHCS 値、血清の性ホルモン動態、さらに不安行動と関係が深いといわれている血中遊離脂肪酸やトリグリセリド値等について検討したが、心身の傾向の有無による有意差は認められなかった。

不妊症で不安度を表わす MAS 指数の高いものは、BBT の日差変動が大きく、これに対して正常婦人では MAS 指数と BBT の日差変動との間に関連はみられなかった。この BBT の日差の乱れは精神安定剤の少量投与によってかなり改善された。

機能性不妊の心身症の状態を把握する目的で指突容積量を測定してみたが、外来検査では一定の測定条件がえられないため不確かであった。ところが同様の目的で卵管通気法を試み、暗示や向精神神経剤を用いてみたところ、心理状態異常群では描曲曲線上にそれらに対する反応が鋭敏に現れるものも多かった。また子宮部造影を行う際に、心理状態異常群では造影剤の卵管通過時間の遅延がみられた。

その他、婦人や産科動物の向精神神経剤投与と、LH-RH による gonadotropin 放出能、視床下部底部の神経経路群のニューロン発射活動、血中 testosterone-estradiol binding globulin と estrogen 動態におよぼす影響などについてもふれらるとともに、治療の中止がかわつて有効な症例や心身症の傾向と妊娠成功率の関係についても述べる。

#### 不妊症の心身医学的管

北海道大学医学部 産科婦人科学教室 菊川 寛

不妊症の身体的管理については既に多くの優れた研究がなされ、治療でも著しい進歩がみられている。一方、不妊症の管理上、身体的管理のみならず精神的、あるいは生活上の管理と指導が必要なことは、多くの研究者に指摘されながら、はたして心理的因子が、生殖生理学的にとりどのように妊娠成立を阻害するのには未だ明確な結論を得ていない。

例えば、生活上の感性的な因子が必ずしも妊娠成立を妨げるものではないことが指摘されている。しかしながら、不妊症という明らかに身体状況が一次的に存在すれば、それが結婚生活のなかで、心理面、生活環境面、身体面、加うるに母性の完成といきわめて大きな問題に対して、二次的には不妊症が身体的のみならず精神生理的、あるいは心理的に多くの要素を加えてむくことは当然考えられることである。従つてこうし見地から、不妊症の治療にあたって、心身医学的、総合医学的管理が必要とされる。

不妊症の心身医学的管理にあたっては、次の加区分がされる。

(1) 明らかに身体的因子が存在して、診断、検査、治療をうけている場合。(2) 検査により全く身体的因子が見出されないまま follow up を続けるが、放置されている場合。(3) いわゆる絶対不妊と診断された場合。(4) 性生活、心理面を含めて、結婚生活に問題が見出される場合。

(5)その他の特殊な状況の構成、である。また、不妊状態のままの時間的推移による状況変化が見出されることがあり、不妊症における医師患者関係、夫婦間の問題等、心身医学的管理上、多くの考慮すべき因子が含まれている。さらに不妊状態にあった夫婦の離婚後の経過を観察して、いくつかの因子を抽出し、それらから管理上の問題点を找出す場合もある。

報告者は自験例にもとずく data を示しながら、治療的な立場での不妊症の心身医学的管理について、私見をのべて御教示を仰ぎたい。

#### 結婚当初の心因性インポテンツに関する検討

神戸大学医学部 泌尿器科学教室 斎藤 宗吾

結婚当初からの性機能不全を主訴として受診する男子患者は近年とくに増加の傾向にある。

本症患者増加の原因は複雑であるが社会的因子が、病態そのもの原因としては精神的因子が大きく関与すると考えられる。

両者が現在までに経験したいわゆる心因性の新婚インポテンツ症例は100例をこえ、この間、自験例をつうじて臨床的、社会的に種々のことを学んできた。

もちろん全症例について系統的な調査、検討をおこなったわけではないが、症例の増加にともない本症に関して2, 3の特徴的事項を把握したので報告する。

発表内容は 1 一般臨床的事項 2 原因の考察 3 治療法と成績である。

1としては年度別頻度、原因別頻度、年齢、受診までの期間、性機能障害型など、2としては性格の特徴、環境要因、心因の種類など、3は両者のおこなってきた治療法の実績とその成績である。

新婚時に訴えられる性的障害で当然不妊因子ともなり本シンポジウムの一課題として選択したが、本症も系統的な一疾患として取扱うべきで、とくに治療法の発展が期待される。

#### 自律神経と男子性機能、特に睾丸機能を中心にして

東北大学医学部 泌尿器科学教室 白井 将文

男子性器の神経分布についての詳細な研究は比較的少なく、いまだ不明点が多い。そこで我々はヒト及び犬の材料を使用して睾丸、副睾丸、精管、前立腺、陰茎等におけるカテコラミン、β-アドレナリン受容体及びアセチルコリンエステラーゼ陽性神経線維の分布を詳細に検討してみた。また犬を使用して睾丸支配神経を脊髄根のレベルで選択的に切断して造精機能及び内分泌機能に及ぼす影響を観察するとともに、脊髄患者における脊髄部位と造精機能及び内分泌機能との関連性についても検討を加えてみたのでこれらの成績について報告する。

#### 射精と自律神経

東北大学医学部 泌尿器科学教室 木村 行雄

今回、我々は中枢神経系および末梢神経における自律神経支配を薬理学的に検討したので報告する。

中枢神経系の実験方法。体重10~15kgの雄の雑種成犬およびwistar系ラットを使用し、

犬においては reserpine, tetraabenazine, L-dopa, 5-HTP を単独あるいは組合せて投与し、用手刺激により起した勃起および射精に対する影響を観察した。さらにラットにおいて上記薬剤投与前後の各部分脳における脳内 dopamine, noradrenaline および serotonin の分布を定量した。

末梢神経に関する実験方法。射精は seminal emission, ejaculation および内尿道口の閉鎖の3因子より成るが、これら3因子の receptor mechanism を種々の雑種犬に各自律神経薬剤を投与して検討した。seminal emission, ejaculation には後部尿道圧曲線を使用し、射精時の内尿道口閉鎖は内尿道口に挿入した latex balloon により測定した。薬剤の投与法は全身の影響を最少にするため大動脈分岐部直上にて大動脈内に注入した。

以上の実験方法により射精は中枢神経系においては catecholaminergic system が essential であり、serotonergic system はこれに抑制的に働いていると考えられる成績が得られた。また末梢神経系に関しては、射精の3因子、すなわち、seminal emission, ejaculation および内尿道口の閉鎖はすべて adrenergic とくに α-adrenergic mechanism によって支配されていることが判明した。

## 一般講演

### 1. 高海拔で飼育した幼若雌ラットにおける性腺刺激ホルモン含量の変化

東北大学 農学部 梅津 元昭  
カリフォルニア大 ティモリス, P.S.

成長期にあるラットが高海拔で飼われた時成長の遅れが生じ、また生殖器の発達および性成熟の到来が遅れることが報告されている。今回は特にこの高海拔条件下での性成熟の遅延の原因を探る一つの手段として、幼若時期の雌ラットの血中および下体重の性腺刺激ホルモンの含量の測定を試みた。Radioimmunoassay により測定された雌ラットの血中 FSH, LH 量は幼若時期に特異的な peak (FSH: 15日頃, LH: 16-18日頃)を示すことが知られているので、この前後の時期(12-20日頃)のラットを用いて、両蛋白ホルモンを測定し、高海拔群と標準海拔で飼われた群(対照)で、相互に比較検討した。

実験方法: 成熟 Long-Evans ラットを White Mountain Research Station (3800 m) (カリフォルニア州, U.S.A.) へ運び、約5週間順応後交配させた。ここでの飼育条件は、光、温度、飼料に関しては標準海拔と同様に行った。哺乳子数は分娩後6匹に調整し、動物は生後12, 14, 16, 18, 20日令の午前9時から12時の間にエーテル麻酔下で採血した後、下体重を採取した。FSH と LH は2抗体法による Radioimmunoassay により測定した。

結果: 高海拔で生れたラットは対照に比して明らかに成長が抑制され、卵巣重量は12~20日令を通して低い値を示した。下体重、副腎重量も低い傾向を示したが、子宮重量では差がみられなかった。高海拔群の血中 FSH では、14 と 16日令対照群でみられた高値が16 と 18日令にみられピークの出現がやや遅れた。血中 LH 値では12~16日までは両群に差がなく、18~20日にかけて対照群では減少したが、高海拔群ではこの時期に逆に上昇した。下体重の FSH, LH は高海拔群ではともに全般的に低い傾向を示した。

### 2. ステロイドと下体重 LH 分泌状態

秋田大学医学部 産科婦人科学教室 福島 峰子、一関 和子

LH 分泌機序解明のアプローチとして未成熟ラット、正常性周期の成熟雌ラットおよび生後一定時期に testosterone を投与し sterile にした雌ラットについて卵巣あるいはその後 estradiol を投与し下体重中または血漿中 LH 濃度の変化を検討した。

未熟ラットは生後30日令で丁度 puberty にあたるため下体重中 LH 含量も吾々の提唱せる LH-trigger factor (LH-TF) 活性も高くなる。放出状態にあると考えられ、生後20日令にて卵巣した同時期のものでは下体重 LH 含量が増え、去勢1週後に estradiol 投与したものは更に下体重中 LH 蓄積の状態となった。

生後5日目に testosterone 1.25 mg 投与して androgen sterile にすると無処置30日令のものに比べ下体重 LH-TF 含量が高く放出状態にあり、20日令で去勢すると生成、放出がたまり、estradiol 0.5 μg/100 g b.w. の投与で下体重中 LH-TF 量は減り、下体重 LH 含量が著増し、むしろ生成過程の亢進が考えられた。

また成熟ラットにおいては estrus に下体重からの LH 放出を認めない。去勢および estradiol 投与で下体重中 LH 含量は増加し血中含量も増加したがこの際下体重中 LH-TF 活性の増加は認めなかった。

この様に、下体重 LH には生成、貯蔵、放出各状態が存在することがわかった。

3. 排卵後に Estrogen を投与された Baboon の血中 LH と Progesterin の動態と黄体機能について

東京医科歯科大学産婦人科 ○小山 高夫、斉藤 幹  
テキサス大学医学部神経生理 萩野 信義

排卵後の Estrogen 投与は避妊の目的に利用されているがその作用機序は未だ明らかになっていない。Baboon では排卵前と後に血中 LH の上昇がみられる。排卵後にみられる血中 LH の上昇は黄体形成とその維持に関与するものと考えられる。したがって排卵後に Estrogen を投与すると Estrogen の LH 放出に対する negative feedback 作用の結果、機能的な黄体萎縮が起るのではないかと考えてこの実験を行った。排卵前の血中 LH ピークの認められた 4 頭の Baboon に 300 μg の Estradiol benzoate を午前 8 時と午後 4 時に 5 日間投与すると血中 Estrogen は 900~1,000 pg/ml に維持されていた。これは排卵前の血中 Estrogen ピークの約 3 倍に値する。これらの Baboon では血中 Progesterin は抑制されていたが、血中 LH はむしろ上昇していた。以上の事から排卵後の大量の Estrogen 投与で機能的な黄体萎縮が起り、卵の着床に必要な Progesterone の産生が抑制された結果避妊が起るものと考えられる。この時に血中に過剰の LH が放出されていることが知られた。(この研究は Southwest Foundation for Research and Education, Texas, の GRS 研究費によって行われた。)

4. ストレスのゴナドトロピン分泌に対する影響

東大分科 産婦人科 ○柳沼 忠、星野 隆一、黄田 正忠  
小林 拓郎

ストレスにより無月経が起られることはよく知られている。われわれは、先にこのような状態においても、脳下垂体のゴナドトロピン分泌量は低下していない事を示した。これに関連して、本研究においては、手術ストレスがゴナドトロピン分泌に如何に影響するかが検索された。手術前に LH-RH テストを施行し、充分に反応した成熟婦人を対象とした。気管挿管麻酔下による子宮摘出または卵巣摘出が遂行される。そして手術開始前、手術開始後 30 分、1、2、3、4 時間および手術翌日の午前 10 時に採血を行い、血清中の コーチゾル、LH および FSH をラジオイムノアッセイにより測定した。コーチゾルは手術開始後次第に増加した。一方 LH は次第に減少する傾向を示した。FSH 一定の傾向を示さなかった。コーチゾルおよび LH 手術翌日には手術開始前値に近づいた。またコーチゾルの増加率と LH の減少率との間には、軽度の負の相関が認められた。これらの事実は、手術というストレスによって下垂体からの LH の放出が抑制される事を示すものである。手術当日における手術開始後の LH 値(開始前に対する)の平均値は、手術開始前のものより非常に低く、一方手術中に LH-RH 投与をした場合、その後の LH 値は手術開始前ものものに比べて非常に高いものであった。このことは、手術ストレスにも、ストレス性無月経の場合と同様に、脳下垂体における LH 分泌量が低下していないことを示すものである。これらの事実は、ストレスが視床下部からの LH-RH 放出を抑制することを暗示している。

そこで、月経周期に伴う血中 LH、FSH を追跡しえた正常排卵周期婦人 14 例について LH/FSH をみると、卵胞期前期より排卵期を近づくにつれて、やゝ増加する傾向を示し、LH peak の 0-Day で最高値(7.0±2.9)を示す。

排卵周期婦人における LH-RH 投与後の LH/FSH はこの 0-Day の LH/FSH とほぼ同率であるのに対して、排卵障害婦人の方、Ed 低値のもの 0-Day の LH/FSH より有意に低く、Ed 正常値のものは 0-Day のそれより有意に高い。

まとめ: 排卵障害婦人と排卵周期婦人とは、LH-RH に対する反応に差異が認められ、LH-RH 投与後の LH/FSH は排卵周期婦人では 0-Day の LH/FSH に等しいのに対して、排卵障害婦人では 0-Day の LH/FSH と有意に相違するものであることが認められた。

7. Progesterone および 17-OH-Progesterone によるゴナドトロピン放出

自治医科大学産婦人科 ○玉田 太郎、小沼 誠一

目的: 無月経あるいは無排卵症の患者で Progesterone (以下 P) を 1 回注射した直後に排卵がみられることがあり、稀にはそのまま妊娠する例もある。一方、17-OH-P は正常排卵時に P に先立って増加するが、そのゴナドトロピン放出に及ぼす影響は、ほとんど報告を見ない。エストロゲン(以下 E) 投与後のゴナドトロピン放出はほぼ完全が明らかになり、排卵時の LH ピークの誘因として重要な意義をもつことは疑いないが、E の単独投与では LH ピークを完全にシミュレートできるわけではなく、このこととは LH ピークの持続時間、ゴナドトロピンの放出が他のステロイドにもよる多重的調節をうけている可能性がある。

これらの点を明らかにする目的で以下の研究を行った。  
方法: P および 17-OH-P は油溶液を原則として 1 回 10 mg 筋注した。対象は (1) 正常排卵初期婦人、(2) 去勢婦人、(3) 排卵異常患者である。卵胞期の 1 例では、24 時間ごとに 3 回注射した。これらの症例で 3 ないし 24 時間間隔で採血、血清中の P (一部) FSH、LH を測定した。  
結果: (1) P 10 mg 1 回注射後、血中 P は 6 時間でピーク値(9 ng/ml)に達し以後下降した。  
(2) 正常排卵初期婦人では、P 注射後 6 時間より LH の増加(前値の約 3 倍)を認め 24 時間で最高(約 7 倍)に達した。FSH の増加は殆んどなかった。17-OH-P の投与では一定の傾向を認めなかった。  
(3) 去勢婦人では G の増加は僅少であった。  
(4) 排卵異常患者では LH の増加が低く、ピークの時期がおくれた。

考按: P の血中濃度が上昇中にすでに LH の上昇がはじまり、かつ E 注射後のようにゴナドトロピンの抑制相がないとは興味深い。G 分泌異常を鑑別する手段となる可能性もある。

8. 合成性 steroid の gonadotropin 分泌調節について(とくに LH-RH に対する下垂体の反応性)

京都府立医科大学 産婦人科学教室 ○岩崎 武輝、木津 収二、東山 秀隆  
岡田 弘二

合成性 steroid 投与下の下垂体前葉の LH-RH に対する反応性が、steroid 投与量、投与期間により差異があるかについて研究を行った。対象は正常月経周期婦人であり、実験

5. 尿中 LH/HCG 微量測定による正常周期及び妊婦前産後の経日的変動

横浜市立産婦人科学教室 ○高口 二郎、植村 次雄、鈴木 直行  
塩島 令義  
筑波大学産婦人科\* 岩崎 寛和\*

低単位 HCG、LH の測定ができる HI-GONAVIS を用いて、正常周期及び妊婦前産後の尿中 LH を連日測定した。又、妊婦前産後における血中 LH を測定し、これと比較した。方法: 10 名の正常周期婦人に連日早朝尿を採取させ、HI-GONAVIS で尿中 LH の測定を行った。更に妊娠した 2 例について最終月経より妊娠初期における尿中 LH を連日測定した。

成績: 月経周期における尿中 LH 値は排卵期において 100~400 mIU/ml の LH ピークを呈し、卵胞期及び黄体期には共に 12.5~50 mIU/ml である。又、RIA で測定した血中 LH (14 例) の LH ピーク値は 152.4±66.6 mIU/ml であり、卵胞期は 14.7~44.7 mIU/ml、黄体期は 12.7~40.8 mIU/ml である。このように尿中 LH は血中 LH とほぼ同じ値を示している。しかし血中 LH ピークは速やかに低下するのに対して、尿中 LH は緩徐に下降し、ピークの翌日も比較的高いことがある。

妊娠した 2 例について最終月経からの尿中 LH (HCG) 値の変動をみると、LH ピーク後一旦正常周期時の黄体期の値を示すが、12 日目より上昇しはじめ、13~14 日にピーク時とはほぼ同じレベルに達し、その後急増して 16 日目には 400~800 mIU/ml (HCG 1600~320 mIU/ml) となり、その後更に上昇して 18 日目には通常の妊娠反応検査で陽性 (HCG 値 1.6 mIU/ml) となった。

まとめ: 1) 尿中 LH 値の月経周期における変動は、血中 LH とほぼ同様の経過を示し、血中 LH 値の代用となろうと思われる。しかしピークの下降は血中にくらべてやや延長することがある。

2) 着床前後における尿中 LH (HCG) の測定から LH ピーク後 12 日目にはすでに妊婦からの HCG 分泌が認められ、16 日目以後には LH ピーク以上の値となり、妊娠の早期診断に有用であることが認められた。

6. 排卵障害婦人における LH-RH に対する反応の特異性について

横浜市立大学医学部 産婦人科学教室 ○植村 次雄、高口 二郎、鈴木 直行  
塩島 令義

目的: 昨年の本学会で排卵障害婦人における LH-RH に対する LH 及び FSH の反応、特に LH-RH 投与後の LH/FSH は血中 estradiol (Ed) 値と密接な関係にあることを報告した。今回は排卵障害婦人と排卵周期婦人との LH-RH に対する反応性の差異について検討した。

研究方法: 排卵障害婦人 81 名を対象とし、卵胞期に LH-RH 100 μg を筋肉内投与し、投与後 30 分で反応を判定した。

成績: Ed 低値 (30 pg/ml 未満) の症例を含まない排卵周期婦人 (37 名) では LH-RH 投与後の LH/FSH は Ed 値と関係なくほぼ 1 対 1 の比率を示す。これに対して、排卵障害婦人において、投与後の LH/FSH は Ed 低値のものでは排卵周期婦人に比して有意に低く、Ed 正常値 (30 pg/ml 以上) のものでは高い傾向を示す。

I では norethindrone 1.0 mg と mestranol 0.05 mg の小用量剤を月経周期第 5 日から 21 日間投与し、その後は通常、cyclic に投与を行なった。実験 II では、norethindrone 5 mg を周期第 5 日から投与を始め、破たん出血とともに 1 日量を 2~4 倍に増量投与した。これらのうち、短期投与群は実験 I では投与 10 周期以内、実験 II では投与 2 週以内の婦人、長期投与群は実験 I では投与 40 周期以上、実験 II では投与 90 日以上の婦人である。実験 I、II とも短期投与群は投与開始 7~12 日に、長期投与群は実験 I は投与開始 7~12 日に、実験 II は 90 日以上投与中に採血後、合成 LH-RH 200 μg を筋注し、血中 LH、FSH の経時的変動を調べた。gonadotropin は 2 抗体法により radioimmunoassay で測定した。実験 I、II とも短期投与群では LH が 15 分値が対照とした正常周期の卵胞後期値のそれと比べて有意に高いが、そのほかの level は対照のそれと平行して変動した。FSH は対照のそれとはほぼ同一の変動を示した。一方、長期投与群は両実験とも LH、FSH の経時的変動は対照よりも有意に低い level で推移した。次に LH の base level に対する最大増加率は短期投与群では両実験とも、対照のそれよりも有意に高い。一方、長期投与群では実験 I のそれと対照のそれよりも有意に高かったが、しかし実験 II では増加率は有意に低い。FSH の最大増加率は短期投与群では両実験とも有意に高く長期投与群では実験 II のそれと対照のそれよりも有意に低かった。これらのことから、合成の性 steroid は投与形成、量、期間により LH-RH に対する前葉の反応性に著明な差がある。長期投与時には前葉の gonadotropin 分泌機能は低下するが、前葉の gonadotropin 分泌細胞の LH-RH に対する感受性は周期的投与では増加し、偽妊娠療法時には低下する。

9. エストロゲンのプロラクチン分泌に及ぼす Positive Feedback

群馬大学 産婦人科 江原 洋一

Estrogen が下垂体性 Prolactin の分泌を促進することはラットにおいては確立されているが、ヒトにおける詳細な研究は乏しく、Frantz らにより Estrogen 療法中の癌患者血中 Prolactin が増加しているという報告等があるにすぎない。

本研究は更年期及び去勢婦人にエストロゲンを対称に合成 Estrogen である Ethinyl Estradiol (EE) を使用し、少量並びに大量投与の 2 方法で、Estrogen がヒト血中 Prolactin に及ぼす効果を検討した。尚血中 Prolactin は radioimmunoassay により測定した。

(I) 2 名の更年期婦人に 1 回ずつ 2 例、2 名の去勢婦人それぞれ 6 及び 8 週間隔で繰り返し 2 回ずつ 4 例、合計 6 例において EE 1 μg/kg/day を 4 週間連日服用せしめ、1 週間隔で Prolactin の Episodic Fluctuation を考慮して、15 分おきに連続 3 時間採血し血中 Prolactin の変動を調べたところ、Control 値(11.5±1.5 ng/ml)は正常値を示めたと 1 週後ですでに 6 例全例において有意の上昇を認め、31.2±5.3 ng/ml)、2~3 週後もさらに増加し続け、以後 Control 値の 3~4 倍の値で Plateau を形成する傾向を示めた。

(II) 3 名の更年期婦人と 2 名の去勢婦人計 5 例に EE 1 日 400 μg (100 μg × 4) を 1 週間投与し、連日 2 回午前 8 時と午後 8 時に去勢婦人計 5 例の血中 Prolactin の変動を検討した結果、投与開始 36 時間後で平均血中 Prolactin 値は有意の増加を示し、その後も投与中より上昇を維持し 1 週後には Control 値の約 5 倍の増加を認めた。しかもこの増加した値は少量投与実験 (I) の 1 週後の平均値よりも有意に上昇していた。

以上の結果から Estrogen はヒトに及ぼす Prolactin 分泌促進作用を持ち、この効果

は比較的急速であり、しかも Estrogen の投与量に比例するという Dose Dependency があることを確認し得た。

### 10. 視床下部の一部切除が偽妊感誘起におよぼす影響

日大農獣医学部 家畜繁殖学研究室 ○佐藤 嘉氏、他谷 康

Nembutal で排卵を阻害したラットの視床前野を電気刺激することにより排卵が起ることが知られており、更にこの部位は LH の周期的放出中枢であることが推定されている。Everett & Quinn は視床前野を電気刺激した場合の偽妊感の誘起率は低けれども視床下部正中基底部の刺激では高率に起きることを報告している。しかしながら視床下部の偽妊感に対する調節部位については不明の点も多い。本実験では偽妊感に対する視床下部の調節部位を検討する目的で、視床下部の一部切除を行い、ラットにおける偽妊感誘起におよぼす影響について調べた。ウィスター系ラットを用いた。Proestrus の日の 13:00 時に Nembutal 麻酔を行い、脳定位固定装置に装置し、各種微細刀を用いて視床下部の一部切除を行った。手術後 24 時間目に子宮頸管刺激を行った。以後、妊娠検査が diestrus を 4 日以上連続したラットには、その第 6 日目に子宮壁に引っかき傷を作り 6 日後動物を供試し脱落反応の有無を調べた。実験終了後、脳をホルマリン固定し連続切片を製作し切断部位の確認を行った。結果：Frontal Cut を行った群では 1/8 例に偽妊感の成立が観察された。7/8 例は不規則な性周期を示し、そのうち 3 例が長期の発情を示した。一方、対照群（偽手術群）では 8/8 例に偽妊感が誘起された。Posterior Cut を行った群においては 5/11 例に偽妊感が誘起された。視床下部の一部を完全に切除を行ったラットでは次の結果を得た。視床前野、視交叉上核および前部視床下部を含む領域の分離では 6/16 例に偽妊感が認められた。また弓状核の一部を含む腹内側核一背内側核領域の分離では 6/6 例に偽妊感が成立した。更に、乳頭体を中心とした一部背内側核を含む領域の分離では 2/6 例に偽妊感が成立した。以上の結果から、視床前野一前部視床下部を中心とした領域、また乳頭体を中心とした背内側核および腹内側核の一部を含む領域も偽妊感誘起 (LH 分泌) に関連が深いことが示唆される。

### 11. 雌ラットの性周期におよぼす合成 LH-RH の作用について

関西医科大学 産婦人科学教室 ○余語 郁夫  
愛媛大学医学部 産婦人科学教室 杉室 彰彦  
京都大学医学部 産婦人科学教室 本橋 亨、青地 秀樹

雌ラットの思春期の発来およびその後の性周期の調節機構について閼下下垂体レベルでの若干の検討を加えたので報告する。

方法：生後 3 週目の雌ラットに合成 LH-RH 5 ng および 100 ng を連日一定時刻に皮下注射し、その後の性周期の開始時期ならびに性周期の変動などについて約 2 ヶ月間におわたって観察した。なお、対照としては生食水投与群を設定した。これらのラットについて、投与後 4 日、8 日、17 日、25 日、33 日、41 日、49 日および 61 日に採血採取の上、体重、下垂体 卵巣、子宮重量を測定し、また血中の LH、FSH を radioimmunoassay によって測定した。なお性周期の時期の判定は、連日の群システム検査を行った。また一部合成 LH-RH 2000 ng を成熟ラットに連日投与し性周期の変動について検討した。

成績：幼若ラットの性周期発来は、個体差が著しいが、生食水投与の対照に比し合成 LH-RH 100 ng 投与群では遅れる傾向がみられた。しかしながら周期発来以降では、合成 LH-RH の連日投与にもかかわらず、周期の乱れをきたすことはなく、このことは、成熟ラットに合成 LH-RH 2000 ng 連日投与によっても同様であった。一方、対照に比し投与群の今日による体重、下垂体、卵巣、子宮重量の変化には異質が認められなかったが、血中 LH の推移に多少の差異が認められた。以上の如く、合成 LH-RH 投与による閼下下垂体機能状態の人為的変動によって幼若ラット思春期発来に若干のずれがみられたが、これは各種臓器の器管の変化をもたらしたり、体重の推移に影響を与えることはなかった。

### 12. Reserpine のラット閼下下垂体-卵巣系に及ぼす影響

金沢医科大学 産婦人科学教室 浮田 俊彦、桑原 惣隆

Catecholamine releaser である Reserpine 投与の排卵機構に及ぼす影響を観察する目的で以下の実験を行った。

研究方法：一定の条件下に飼育した 4 日性の性周期を示す生後 80 日目の Wistar 系雌ラットに、発情期間 10 時より発情前夜 18 時までの種々の時間帯に Reserpine (1 mg/kg) を背部皮下注射し、発情期 10 時頃に被験材料を採取した。排卵の有無については卵管内の卵子数を Dissection Microscope で観察した。腹大静脈より採血し凍結保存した血漿および生食水でモソソナイヌ後、濾過して得られた LH 投与液中の LH および FSH 値を RI 法で測定した。今回応用した RI 法は、先に、LHRH 投与の場合の RI 測定よりその交差性を一応認めたヒト用 RI キットを使用した。なお、一部のラットは発情期間 10 時に Reserpine 投与後、発情期後の出現した時期に同様の検討を行った。

成績：上記の追加実験を行い、次の成績を得た。

① Reserpine (1 mg/kg) の排卵抑制効果は発情期間 10 時ですべて認められ、さらに発情前夜 16 時まで認め、18 時投与では抑制できなかった。

② 発情期間 10 時に Reserpine 投与後、排卵を抑制するまでに要した日数は 5~12 日間、平均 7.5±3.7 日であった。

③ Reserpine 投与後の血漿 LH 値は無処置群とはほぼ同値であったが、下垂体 LH 値は同様の群も著明な低下を示した。一方、血漿 FSH 値は明らかに減少し、下垂体 FSH 値は著しい増加傾向を示した。これらの所見は、排卵抑制の認められなかった発情前夜 18 時処置群では軽度で、無処置群により近い動態を示すことを認めた。

まとめ：Reserpine による LH および FSH 分泌の影響のされ方に差があり、前者には下垂体内における産生障害、後者には放出阻止作用がより顕著で、その作用も比較的長期に及ぶことを示唆する成績を得た。

### 13. Reserpine, Melatonin の排卵抑制機構と視床下部 LH-RF の変動

東京歯科大学 産婦人科 牧野 恒久、高島 弘、大野虎之進  
慶大医学部 産婦人科 椎名 正樹、飯塚 理八

向中樞神経物質 reserpine や松果体中に含まれる melatonin などについての排卵抑制効果についてはいくつかの報告がみられるが、これらの物質が閼下下垂体下部-下垂体前葉-卵巣系、子宮は control に比して、湿重で各々 1/6~1/10、1/10~1/15 と著明に減少し、組織学的にも著明な萎縮像を呈していた。また下垂体前葉も湿重で約 1/2 に減少し、同様に萎縮していた。一方卵巣皮質および卵巣の control に比し、著明な変化は認められなかった。

以上の結果より、これらの LH-RF に対する極めて抗体価の高い抗体を産生した家兔においては、内因性の LH-RF が完全に中和され、この状態が長期に亘り継続すると、二次的、三次的に下垂体・性腺系の内分泌臓器及び標的臓器に著明な影響が生ずることを強く示唆するものと思われる。

系のいかなる部位に作用して排卵を抑制するか真の機序は不明である。本研究は特異性の高い LH-RF ならびに LH の radioimmunoassay を応用して、視床下部中の LH-RF、血中の LH の変動から reserpine, melatonin の排卵抑制機構を解明することを試みた。

LH-RF の RIA は合成 LH-RF (三共製薬提供) にウシ血清アルブミンを結合させたものを抗原として家兔を免疫し、得られた血清を抗体とする通常の 2 抗体法による。SD 系の成熟雌ラットを数群に分け、各々の発情前期に reserpine 1.0~7.5 mg/Kg、melatonin 2.0~5.0 mg/Kg を数回にわたって投与し、その後の排卵数、血中 LH 値、視床下部の LH-RF 量から、これらの物質の視床下部-前葉-卵巣系に及ぼす作用を観察した。

ラットの発情前期に 5.0~7.5 mg/Kg の reserpine を数回にわたって投与すると翌朝の排卵は完全に阻止されたが、2.0~5.0 mg の melatonin では対照群 (11.4±0.7) とは同数の排卵 (10.8±0.5) がみられた。critical period (3.00 pm) に 7.5 mg の reserpine 投与群のラットに 85 ng の LH-RF を投与すると通常の排卵が翌朝みられた。血中 LH 値は正常群では 4.00 pm に 1045±218.2 ng/ml と高値であったのに反し、5.0~7.5 mg の reserpine の群では 156~180 ng/ml と有意に減少したが、melatonin 投与群の LH 値は対照群とはほぼ同値であった。7.5 mg reserpine 投与群では視床下部の LH-RF は 1.88±0.24 ng/HE に対照群の 3.86±0.33 に比し有意に低下したが、5.0 mg の melatonin 投与群では 3.11±1.01 ng/HE と有意な変化はみられなかった。

以上の結果は多量の reserpine は視床下部の LH-RF の合成あるいは放出を阻害し、血中の LH surge を抑えて排卵を阻止することが判明したが melatonin の真の機序は不明である。

### 14. LH-RF 抗体産生家兔の膵内分泌腺組織の検討

慶応義塾大学医学部 産婦人科学教室 ○椎名 正樹、牧野 恒久、中村 幸雄  
飯塚 理八

東京歯科大学 産婦人科学教室 高島 弘、大野虎之進、山村 武夫

黄体化ホルモン放出因子 (LH-RF) に対する特異性の高い抗体を用いて、我々は既に報告したように、LH-RF の Radioimmunoassay を確立し、更に免疫学的中和作用を応用することにより、内因性の LH-RF の作用機構を検討してきた。

今回はこの LH-RF に対する特異性の高い抗体を産生してきた雌家兔の内分泌臓器及び標的臓器の組織学的変化を検討した。

Carbodiimide を coupling agent とし BSA を付加した LH-RF を抗原とし、生後約 5~6 ヶ月の New Zealand 系雌家兔背皮下内に 2 週間 New Freund の complete adjuvant と共に免疫し、4 回目の booster (primary immunization 後約 2 ヶ月) のあと採血し、その抗体の性格を検討した。

1:1,500~1:2,000 倍に稀釈した抗体は 2 抗体法の Radioimmunoassay で約 20~30% の結合能を示し、標準曲線は 10~1,000 ng 間ほぼ直線的用量関係を得た。更に 0.8 ml の抗血清を 4 日周期のラットの発情前期の 1.00 Pm と 3.00 Pm に静注投与すると、翌朝の排卵が完全に阻止される生物活性を有していた。

以後 1~2 回の booster を追加したが、<sup>125</sup>I-LH-RF との binding capacity は 12 段階であった。

これらの LH-RF に対する抗体を産生した家兔 (primary immunization 後約 1 年) の卵

### 16. 神経性食思不振症の閼下下垂体機能

東京大学 産婦人科 武谷 雄二、多賀 理吉、日崎 登  
森 宏之、桑原 慶紀、水口 弘司  
木川 源則、坂元 正一

目的：神経性食思不振症は精神的原因に基づいて起こる食思不振、いそ、無月経を主

徴候とする疾患であるが、間脳下垂体系の病態に関しては、なお確定的な結論が得られていない。我々は最近経験した12例の症例で間脳下垂体性腺系を中心とした機能検査を行い、各種下垂体ホルモン分泌動態を比較検討した。

方法：症例の年齢は16-29才であり、5~15kgの体重減少が3か月~5年間持続、平均体重は37.6kgであった。神経性食思不振症の診断には、精神科の所見を参考とし器質的病変のない事を確かめた。ついでestrogen及びprogesteron投与に対する反応性、LH-RH又はclomid投与後の血中LH、FSH estradiolの変動、排卵の有無、gonadotropin-testを行い、更に各種下垂体ホルモンに関しては、血中GH、TSH、prolactinの測定、及びInsulin、TRH、Chlorpromazine等の負荷試験を行い、副腎皮質及び甲状腺機能にも検査した。

成績：治療開始までの無月経持続期間は3か月~6年であり、発症後経過の短い1例を除いて、全例第2度無月経で、子宮萎縮も認められた。血中FSH、LH、estradiol値はいずれも低値であり、clomid投与による排卵誘発は不成功であった。LH-RH投与後の血中LH、FSH増加は正常婦人と比較し著明に抑制され、LH-RH投与後に全く反応しないものも認められた。しかし甲状腺機能はBMR、Triosorb、T<sub>4</sub>が軽度で抑制されていたが、TRH投与後の血中TSHの増加は正常であった。副腎皮質機能も比較的良く維持され、又空腹時血中GH値のやや高値を示すものも認められた。

結論：神経性食思不振症の患者に於いては、血中estradiolが低値であるにもかかわらず、gonadotropin分泌も僅かであり、clomid投与にも反応しない事は間脳の障害が示唆される。しかしLH-RH反応性も著明に抑制されている他の下垂体ホルモン分泌に関しては比較的良好に保たれている。以上のことから下垂体gonadotropin分泌調節を維持する為には、内因性LH-RHのprimingが必要である事が示唆される。

### 17. 男性不妊症と精巣間質組織との関連性について

#### 第一報 正常人精巣内結合組織線維にみる特殊構造とリンパ管の関係

東京大学医学部 泌尿器科教室 ○中島 孝雄、松本 英彦、安藤 弘

精巣被膜下には、きわめて豊富なリンパ管網が存在する。またこの部分の結合組織膜には、多数の小孔が存在しており、被膜線維に囲まれている。あたかも下等動物のリンパ洞室に存在する哺乳孔 Stigmata 様である。そこで精巣被膜下の血管およびリンパ管と、これら小孔との関係を追及し、次の様な精巣内における結合組織の立体構造と、尿管系に対する関係を明らかにした。材料は除睾前後の鼠精巣。リンパ管の検出は直接穿刺法による墨汁または硝酸銀液注入によった。結合組織は精酸処理、ビュルヨフスキー液染色およびアザン染色、PAS染色により検出した。

白膜下に存在する尿管網は、次の様に二大別できる。すなわち白膜に接する側は、線維の分布密度の高い四、五層の層状よりなり、これらの層状層に上記の小孔が多数存在する。リンパ管は各層状層の表面にひろがる網を形成し、さらに被膜線維で囲まれた小孔を通してたがいに連絡し、全体として立体的な複雑なリンパ管網を形成している。この層状層では血管分布はきわめて少ない。これに対して実質に近い部は、二、三層の粗な線維網よりなる薄膜で、血管分布が豊富となる。一方リンパ管はむしろ少なく、この線維網はさらに精巣細胞内に入り、実質内の極めて細いリンパ管の補強する線維性要素となっている。しかもこれらの線維束は、やはり被膜線維よりなっている。

### 20. 男性不妊症 250例における内分泌学的検討 (第1報)

都立大病院泌尿器科 ○黒井 康男  
東大分院泌尿器科 石田 肇、岩崎孝一郎、阿曾 佳郎  
東大泌尿器科 福谷 恵子、高久 安雄  
都立駒込病院泌尿器科 木下 健二

我々は男性性腺機能障害例を対象として種々内分泌学的検討を加え、すでに報告を重ねて来た。

今回は東大病院および東大分院外来を訪れた男性不妊症例における成績を中心に報告する。

対象となった症例は乏精子症患者 180名、無精子症患者 65名で精子濃度に異常の認められなかった患者 12名である。これらの患者の妻は殆んど全て婦人科的に異常のない妊婦が証明されており、種々の原因による高精液障害、精液路通過障害、免疫機能的な不妊性障害、および性的障害など男性側要因による不妊症例である。

検査方法として血中ホルモン、即ち LH、FSH およびテストステロンをラジオイソトープ法により測定し、それらの基礎値、LH-RH テスト、HCG テスト等を行って本症例における間脳下垂体性腺系の内分泌動態について総合的に検討した。

なお正常男子(A、無精子症患者(B、精子濃度 1000万/ml 以下の乏精子症患者(C、および 1000万/ml 以上 6000万/ml 程度の乏精子症患者(D)の各群におけるこれらホルモンの基礎値(平均値±SE)はつぎの如くである。

- (A) LH: 21.2±1.5 ng/ml FSH: 73.2±4.9 ng/ml T: 537.3±26.4 ng/dl
- (B) LH: 50.2±4.7 ng/ml FSH: 333.5±30.1 ng/ml T: 340.5±20.5 ng/dl
- (C) LH: 35.2±3.1 ng/ml FSH: 213.5±30.2 ng/ml T: 434.0±30.6 ng/dl
- (D) LH: 24.7±2.0 ng/ml FSH: 97.6±5.7 ng/ml T: 382.9±37.0 ng/dl

### 21. 睾丸性エストロゲン・レセプターに関する研究 第IV報 モルモットにおけるその存在

帝京大学医学部産婦人科 加藤 順三、○田中 清子、小野内常子  
沖永 荘一

さきに、我々はラット睾丸における多量のエストロゲン・レセプターの存在を報告したが(Kato et al, Endocrinology 94: 902, 1974)。さらにマウス及び日本猿猴丸よりも分離されることを報告した。そして睾丸性エストロゲン・レセプターが示唆された。今回は本問題の第一環として、モルモット睾丸におけるエストロゲン・レセプターの分離について検討した。

モルモット睾丸細胞質を17 $\beta$ -エストロゲン<sup>3</sup>H と in vitro でインキュベートした後、蒸留度比溶法で超遠心して、沈降パターンを得ると、著明な単一ピークとして9~10、に沈降するエストロゲン結合因子の存在を認めた。該結合因子への<sup>3</sup>H-エストロゲンの結合は、放射性エストロゲン濃度の増加に伴って漸次飽和され、Lineweaver-Burk プロットは直線を示し、その解離定数は10<sup>-10</sup>Mであり、その結合部位数は蛋白mg 当り10<sup>14</sup> moles のオーダーにであった。更に、非放射性のエストロゲン、チフェルベスチルベステロール、プロゲステロン、及びテストステロンの如きステロイドとの競合実験より、本結合因子の

精巣内には組織液が非常に多く含まれており、造精機能とも密接な関係を有しているが、これら組織液のリンパ管への吸収および、精巣外へのリンパの流出にさいして、被膜線維が機能的にも重要な役割を演じていることが上記の所見より判明した。

### 18. 不妊率の走査電顕の観察

鳥取大学医学部 泌尿器科 酒 昭道、西本 和彦、後藤 甫

従来、睾丸の透過電顕の観察については、多くの報告がなされている。しかし、走査電子顕微鏡(以下、SEM と略す)の観察では、不妊率の精細管の微細構造についての報告があるのみである。演者らは、さきの医学総会で、正常率の走査電顕の観察について、展示報した。このたび、不妊率の材料で、走査電顕の観察をおこなったので報告する。

材料：不妊率丸(睾丸生検にて、HE 用と SEM 用の2つの小切片を採取)。

方法：採取片を、プア固定液あるいは、Millonig 液で緩衝した2% グルタルアルデヒド溶液で、1日から3日間固定。上昇エタノール系列で脱水し、スチレンと同量の100% アルコールとの混合液に約2時間浸漬。さらに過酸化バリウムを3% 含んだスチレンの中に、4°C で1昼夜浸漬。セラチンカプセルにスチレンと試料を包埋し、60°C で一昼夜浸漬。固化した試料をカミフリ片で割断。スチレンを、プロピレンオキシドの中で融解し、試料を30分間酢酸イソブチルに浸し、臨界点乾燥器を用い、ドライアイスの上で乾燥。観察面に、カーボンと金パラジウムを回転蒸着し、日立 HSM-1H 型 SEM で観察した。

グルタルアルデヒド液あるいはプア液に固定すると、グルタルでは細胞境界ははっきりしながら、プア液では、比較的平坦となった。また、プラズマフッシャーで試料を作製すると、プア液に固定では、試料がはたきすぎる欠点がある。今回観察した不妊率丸は、精子形成細胞はほとんどみられず、セルトリ細胞が数多く観察された。セルトリ細胞の核は、不規則な楕円形を呈し、核孔ははっきりと確認できた。精細管壁は肥厚し、間質には、結合組織細胞が増殖しているが、間細胞は、なかなか確認出来なかった。

### 19. 男子不妊症例の血中ホルモンと睾丸組織像との関係について

千葉大学医学部 泌尿器科教室 片山 喬  
第2解剖学教室 永野 俊雄、外山 芳郎

男子不妊症例の睾丸組織像と plasma FSH 値との間に相関があることは既に2-3の報告があり、演者らも男子不妊症例の plasma LH および FSH について既に第62回日本不妊学会関東地方部会で報告し、Johnsen の testicular biopsy score count と plasma FSH の間に相関のあることを認めた。

今回は男子不妊症 200例余につき radioimmunoassay により plasma LH、FSH (1については plasma testosterone) を測定し、まづその精子数との関係を検討した。うち、睾丸生検を行なった症例につき testicular biopsy score count との関係性について述べる。さらに電子顕微鏡的観察を行ない得た症例につき、特に Sertoli 細胞の微細構造と血中ホルモンとの関係につき言及する。

性質を検討するために、<sup>3</sup>H-エストロゲンの結合に及ぼす酵素の影響を検討した。DNase、RNase、は何ら影響を及ぼさなかったが、蛋白分解酵素とのインキュベーションによって完全に抑制された。従って、本結合因子は少くとも一部は蛋白性であることが明らかとなった。

これらの結果より、モルモット睾丸は、エストロゲン特異性、高い結合親和性、飽和性結合容量等の特徴をもつ蛋白巨大分子即ちエストロゲン・レセプターを含有することは明らかである。該レセプターの存在は、その普遍的存在の可能性をさらに支持するものである。なお睾丸におけるステロイド産生調節におけるその意義について考察する。

### 22. 胎生期の睾丸機能について

日本大学医学部産婦人科教室 ○野村 洋二、高橋 英毅、小野 倫一  
田中 昇生、吉田 孝雄、高木繁夫

目的：胎児の内分泌機能は出生前までに、その機能を獲得するとされており、また性機能、特にその性差についても従来実験的、組織学的、化学的な検討が種々加えられている。よって今回我々は胎生期の睾丸組織像と男女別 testosterone 濃度を求めて、その内分泌学的意義について検討した。

方法：対象は妊娠 16週~40週までの胎児及び新生児の血液と胎令5ヶ月~6ヶ月の胎児率丸の組織像とを検討した。testosterone 濃度はRIA で測定した。

結果：男性胎児の血中濃度は胎令16週で0.99、20週で1.02、24週で0.70、32週で0.55、40週で0.57 ng/ml となり、胎令が進むにつれて減少し、40週でそれは胎令16週~20週のはほぼ1/2であった。次に女性胎児のそれは胎令16週で0.36、20週で0.28、24週で0.35、28週で0.53、32週で0.56、36週で0.60、40週で0.437 ng/ml となり、男性胎児のそれと異なり、24週まで漸増し、その後は一定であった。即ち胎児の血中 testosterone 濃度は胎令16週~20週では男女間に有意の差があり、男性胎児は女性胎児のはほぼ3倍の高値を認めた。しかし満期分娩例では性差は認められなかった。新生児期の testosterone 濃度は胎令1日~7日目で男子で0.32~1.20 ng/ml であり、女子のそれは著しく低値を示した。次に胎生期における睾丸組織像、特に Leydig 細胞のそれを見れば胎生16週前後においては hyperplasia の像を呈していることを認めた。

結論：(1)胎令16週~20週間の胎児の血中 testosterone 濃度は男女間に有意の差がある。(2)16週前後においては、Leydig 細胞が hyperplasia の像を示している。これらの成績からみると androgene を合成する上に必要な酵素である 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase が胎児率丸で組織化学的に認められていることから、男性胎児の睾丸には testosterone の生成能力があり、これが胎生期の性分化に関与しているものと思われる。

### 23. 停留率丸における不妊症の研究

横浜市立大学泌尿器科 公平 昭男、徳坂 正彦、西村 隆一  
高井 修造

停留率丸を有する患者は、片側性であっても、50~60%は不妊であるといわれ、そのため本症の精細管についての病理組織学的研究は多い。一方、その間質細胞機能については、従

来正常とみなされ十分解明されていない。われわれは、第60、61、63、回、日本泌尿器学会総会、第47回日本内分泌学会総会において本症の腎臓細胞機能に関する報告をおこなった。

今回、われわれは本症の androgen 生成について検索し本症の不妊との関連について検討し興味ある知見を得たので報告する。

対象及び方法：

1. in vitro の androgen 生成の検索

基質：progesterone- $^{3}H$  1.0  $\mu$ Ci (9.6 Ci/mM) 104 pmol. tissue weight 30 mg (wet weight) incubation time 60 min.

片側性停留睾丸における停留睾丸丸26例、反対側陰莖内丸17例、正常とみなした睾丸丸6例、計49睾丸丸

2. plasma testosterone 分泌の検索

R.I.A.により測定した。停留睾丸丸症例40例、正常小児例24例

3. H.C.G. 刺激試験：H.C.G. 4000 IU 3日間筋注。前後の androgen 生成：plasma testosterone 及び、電顕学的検索をおこなった。

結果及び結論：1. androgen 生成の検索についてみると、停留睾丸丸では、反対側陰莖内丸丸に比べて5才よりT.生成が低下し成人に到るまで継続する。2. 反対側陰莖内丸丸のT.生成は、正常より低下が認められた。3. H.C.G. 刺激試験における androgen 生成と電顕学的所見との関連より、本症の腎臓細胞の不成熟性が判明した。4. 病理組織学的に、停留睾丸丸では、sertoli cell only、反対側陰莖内丸丸では hypospermatogenesis であった。

従って、本症における不妊の発生は、精細管自身のめでなく、小児期より成人に到るまで存在する androgen 低下に基因する事も十分考える必要がある。

## 24. エストロゲンの効果発現機構に関する研究—Induced Protein (IP) について—

京都大学医学部 産婦人科 加藤 順三、小野内 常子

目的：エストロゲン投与後早期に子宮に誘導される estrogen induced protein (IP) はエストロゲン効果発現機構の一つの質を捉えるものとして注目されているが、その詳細はまだ不明な点が多い。故に本研究ではエストロゲンで刺激したラットの子宮の放射性ヨウ素による二重標識法によって、IP 生成過程について検討した。

方法：幼卵ラットに estradiol 腹腔内注射後抽出子宮を  $^3H$ -leucine (対象ラット子宮には  $^{14}C$ -leucine) で in vitro 標識、分離後、Cellogel 電気泳動し、gel 切片の放射能を測定、IP 泳動パターンを得た。標準蛋白として BSA を用いた。

成績：estradiol 5  $\mu$ g を in vivo 投与1時間後に in vitro 標識された子宮蛋白をドットブロット法、マイクロゾーム、上清の各成分に分画し、夫々から得られた可溶性蛋白の電気泳動パターンを検討すると、150,000 Å 上清成分のみ BSA より先行する著明な IP ピークが認められた。それに対して肝成分にはかかるピークは認められなかった。この子宮性 IP ピークは抗エストロゲン剤 clomiphene の前投与により完全に抑制された。IP 生成の時間的経過を estradiol 投与後15分、30分、1、2、4及び8時間群で検討した結果、15~30分間で出現し、1~2時間で最高に達した。Estradiol 投与量と IP 量の反応性との間には成る範囲内で投与依存性がみられ、estrogen binding 飽和カーブと相関がみられた。

— 64 —

結論：IP 生成は estradiol 投与後15~30分で子宮に出現し、1~2時間で最大に達するという極早期の生化学反応であり、且つその出現は estrogen binding と密接な関係にあるものと考えられる。

## 25. 排卵時家兎卵巣中 Lysosomal Enzyme 活性について

京都大学医学部 婦人科学産科教室 ○本橋 亨、岡崎 武志、森川 博史、岡村 均、西村 敏雄

生殖にとって最も重要な現象の一つである排卵現象のなかでも卵が卵胞から放出される際の卵胞膜頂部の破裂がいかなる機序によって起るかはいまだ解明されるべき問題の多く残された研究分野である。蛋白融解酵素による卵胞膜結合織の分解が卵胞破裂の一要因をなしているのではないかということが形態学的にも、また豚、家兎の卵胞膜組織および卵液について実際に測定された酵素活性の結果からも示唆されている。今回我々は reflex ovulator である家兎に HCG を投与し、卵胞発育過程から排卵後に至る卵巣組織中の lysosomal enzyme の活性変化につき検討したので報告する。使用した家兎は体重3 kg前後の成熟雌で HCG 100 IU を静注により投与後3~20時間後にネブツパール静脈下へ静注して排卵を誘った。卵胞の発育程度より可能なものは卵胞部分と間質部分に分けてホモジナイズした。Homogenization は 0.1% triton 加 0.1M acetate buffer に行い、6000 g 10分遠心した上清を用いた。得られた酵素液により 1) N-carboxyoxylglycyl-prolyl-glycyl-glycyl-prolyl-alanine を基質とした collagenase 活性、2) N-benzoyl-DL-alanine 2 naphthylamide HCl を基質とした Cathepsin B、活性 3) phenolphthalein glucuronide を基質とした  $\beta$ -glucuronidase 活性および 4) p-nitrophenyl phosphate を基質とした Acid Phosphatase 活性を測定した。その結果、Cathepsin B、以外の3つの lysosomal enzyme の活性は HCG 投与後20時間に至る間に殆ど活性変化を示さなかったが、Cathepsin B、活性は HCG 投与後6時間までは低値を示し、その後上昇するに12時間後に明らかな低下を示した。このことは本酵素がこの時期に細胞外へ消費されたことを示唆し、この時期がいわゆる排卵が起ったと考えられる時間であると考え合わせ、本酵素活性が家兎において卵胞膜離開・卵胞破裂に関与していることを想像させ興味深いと思われる。

## 26. Reproductive Endocrinology 研究モデルとしての Subhuman Primates: Baboon (Papio hamadryas) 月経周期に於けるホルモン動態について

京都大学医学部 婦人科学産科教室(主任 西村敏雄教授) 麻生 武志

近年 Reproductive Endocrinology 研究に於て、よりヒトに近い実験モデルの必要性が重視されている。即ちヒトの卵胞発育機序、黄体機能等は他の種属と異なり、所謂実験動物での成績をヒトに当換める事は出来ないからである。この意味での Subhuman primate endocrinology の重要性を認め、baboon (Papio hamadryas) の月経周期に於けるホルモン分泌動態の詳細な分析を行ったので報告する。

正常月経周期(28~38日)を有する6頭の baboon (7~20才)の全月経周期にわたり連日

— 65 —

の血中ステロイドホルモン (progesterone, 20 $\alpha$ -dihydroprogesterone, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, pregnenolone, 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolone, estrone, estradiol, dehydroepiandrosterone (DHA), androstenedione, testosterone, 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT)) と estradiol peak 前後5日間 biological LH を Brenner et al (Steroids 22, 775, 1973) 及び Van Damme (Acta Endocr 77, 655, 1974) 等の方法を用いて測定し、同法によるヒトの成績 (Guerrero et al (Acta Endocr 1975 in press)) との比較検討を試みた。Baboon に於てもヒトと同様 estradiol peak の1日後に biological LH の surge がみられ、そのレベルはヒトの約2倍と高値であった。一方 progestins の卵胞期に於る動態は略ヒトと同様であったが黄体期で異なり、150,000 Å 上清成分の上昇はヒトの1/3~1/5と軽度であった。Pregnenolone, androstenedione, estrone, estradiol についても baboon では黄体期の増加は認められず一様性の pattern を示した。またヒトにみられた排卵期の testosterone レベルの上昇は baboon ではなく、その他のステロイドでは両者に相対的なレベルの相違がみられたが共に月経周期における各日毎の有意変動はみられなかった。以上加え、baboon に於ては主に黄体期にヒトと異なるステロイドホルモンの分泌動態が認められたが、卵胞期排卵期での類似性が示唆され、また生殖生理もヒトに近く、baboon はヒト reproduction 研究の実験モデルとして有用な subhuman primates の一つといえよう。(本研究は Swedish Medical Research Council, Reproductive Endocrinology Research Unit, Karolinska Institute (prof. E. Diez-Falussy) と Sukhumi Primate Center, U.S.S.R. (Dr. N. Goncharov) との共同研究によるものである。)

## 27. ヒトの月経周期における Aldosterone 分泌の意義

日本大学医学部 産科婦人科教室 ○橋本 武一、坂田 寿衛、橋本 秀磨、吉田 孝雄、高木 繁夫

目的：目下のところ月経前緊張症は月経開始前に精神的・身体的な障害を伴う症候群の一つとして注目されているが、その身体的症状の一つとして存続しており、月経前症候群の多くは Aldosterone (Ald) は電解質作用が強い、浮腫の発生因子として密接な関連を有するとされている。そこで、今回私達は正常婦人の月経周期における Ald の消長を求めて両者の関係を知る目的で正常婦人と黄体機能不全患者とを対象として、月経周期における血中 Ald 量を測定し、併せて Estrogen (E) 及び progesterone (P) の投与例におけるその変動についても検討を加えた。

方法：血中 Ald 量の測定には RIA を用いた。E は プレマリン 20 mg を5日間静注投与し、P は新プロゲステロン 145 mg を1回筋肉内投与し、採血は全て日内変動を考慮して午前10時に肘静脈より行った。

成績及び考察：正常婦人の月経周期における血中 Ald 量は、36日型のそれでは月経開始後11日目1.4 ng/dl、30日目8.2 ng/dl となり上昇を示し、28日型のそれでは、月経開始後11日目1.6 ng/dl、26日目10.2 ng/dl となり上昇を示した。一方黄体機能不全例では、排卵時11.9 ng/dl、排卵後4日目6.0 ng/dl、7日目3.1 ng/dl となり低下を示した。また E 投与例では、投与後6日目軽度の上昇を示し、P 投与例では、投与後3日目上昇を示した。現在血中 Ald 量の調節機構については、直接的な negative feedback の欠如、種属による相違がある。一方ステロイド生成過程における問題、ACTH との関連等未開拓領域が多く、また我々の得

— 66 —

た排卵前より黄体期における上昇する機序についても明らかではない、しかし黄体機能不全患者で却って低下傾向を示したことから、P が関与していることを示している。しかしこれらのステロイドが月経前緊張症に関連が深いとされる水分調節の障害、延いては浮腫発生に与るとした考え方 (Secondary Aldosteronism) にはなお問題があるため、今後血中 Ald の分泌機序と併せてさらに検討を要する。

## 28. Aminoglutethimide のラット初期妊娠黄体への影響

京都大学医学部 婦人科学産科教室 ○岡村 均、岡崎 武志、本橋 亨、西村 敏雄

Anticonvulsant として使用される aminoglutethimide (AG) は cholesterol side-chain cleavage enzyme の特異的阻害剤である。この AG を初期妊娠ラットに投与して黄体での cholesterol の転換を抑制した際に生ずる変化を、黄体中の steroid 代謝に関与している酵素、黄体の酵素組織化学および微細構造の面から検討した。Wistar 系雌性成熟ラットを用い、妊娠第7日から2日間 dimethylsulfoxide 中に 100 mg/ml で溶解した AG を 80~160 mg/kg/day の量で筋注投与した。最終投与後15時間後に関し、妊婦着床部位を観察記録するとともに、卵巣より抽出した妊娠黄体を 0.25 M sucrose 中で homogenize し 105,000 g で60分遠心した上清を用いて G-6-P dehydrogenase (G-6-PDH)、20 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase (20 $\alpha$ -HSD) および malic enzyme 活性を測定し、また沈殿部分に sucrose を加えて rehomogenize した後 2000 g で5分遠心した上清を 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD) の測定に使用した。は 6.25% かつ cryostat 切片を製作し 3 $\beta$ -HSD、G-6-PDH を染色した。電子顕微鏡鏡用には 6.25% glutaraldehyde を 0.1 M cacodylate buffer (PH 7.4) および 1% O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution にて2日固定した組織片を en block で uranyl acetate 染色後、上昇エタノール系列および propylene oxide で脱水し Epon 812 に包埋した。AG の投与量を増加すると流産像が認められ、160 mg/kg/day で全例に流産が認められた。この際 20 $\alpha$ -HSD および G-6-PDH 活性は中等度以上上昇、3 $\beta$ -HSD および malic enzyme 活性は低下していた。酵素組織化学的に検討した G-6-PDH および 3 $\beta$ -HSD の変化は明らかでなく、本法はこの程度の酵素活性の変化をとりうるに不十分であることが示された。微細構造上、黄体細胞は cholesterol を含むと考えられる脂肪滴の多量の蓄積、smooth endoplasmic reticulum の減少といった luteolysis の所見を示している。大小不同の mitochondria は種々の形態を示し、その cristae は lamellar から tubular なら honeycomb と種々である。また mitochondria 内への小顆粒の蓄積、membranous structure の出現、さらに vacuolization といった種々の段階の mitochondria の障害を示していると考えられる所見が観察された。

## 29. ヒト黄体機能に及ぼす HCG と PGF<sub>2</sub> の影響

日本大学医学部 産科婦人科教室 ○坂田 寿衛、岡野 孝雄、橋本 秀磨、阿部 誠、吉田 孝雄、高木 繁夫

目的：ヒトの黄体機能の調節機構についてはおおくの検討すべき余地があり、殊にヒト黄体と HCG との関係にも具体的には不明からでない。そこで我々はヒトの黄体期における血中 progesterone 濃度を示標にして、黄体機能不全患者に HCG あるいは progesterone を投

— 67 —

与した場合の子宮内膜、血中 progesterone 濃度に及ぼす影響を検討する。一方 PGF<sub>2α</sub> を黄体期後期に投与してその場合の子宮内膜、progesterone 濃度に及ぼす影響と比較検討を加えてみた。即ちこれらの結果より、HCG の Lutetropic 作用と PGF<sub>2α</sub> の Luteolytic 作用とを検討した上、ヒトの黄体機能に対する治療上の資料を得ることにある。

方法：①ヒトの黄体期における末梢血を隔日に採取し、その血中 progesterone 濃度を測定した。②黄体機能不全症患者の黄体期に HCG を隔日 5 回 3000 i.u. (隔日 5 日 5000 i.u.)、連日 5000 i.u. 当投した。③ヒトの黄体期に PGF<sub>2α</sub> 100 μg/min 投与した。④ヒトの黄体期に retroprogesterone 10 mg を 10 日間投与し、以上の②③④については投与時いずれも子宮内膜 progesterone 濃度に及ぼす影響を BBT 上の変化と併せて検討した。

成績並びに考察：黄体機能不全症患者に HCG 3000 i.u., 5000 i.u. を隔日 5 回投与した群では血中 progesterone 濃度は対照群のそれと比べて有意の変化はなく、また BBT にも特に記すべき変化を認めなかった。一方 5000 i.u. 連日投与群についても検討している。次に retroprogesterone 投与群では血中 progesterone 濃度は増加せず、子宮内膜にも変化は認められなかった。しかし黄体期後に PGF<sub>2α</sub> を投与すると血中 progesterone 濃度に一過性の低下を認めたが出血発来がなく、投与を中止すると直ちに投与前の値に戻ることを認めた。即ち HCG の投与によって黄体機能の延長を企図する場合には、連日投与によってその機能は延長し、隔日投与のそれでは認めないことを知ったのでこれと Luteolytic な作用との関係について検討している。

### 30. 泌乳と分娩後の内膜所見及び腫細胞診所見について

東京電力病院 ○村山 茂、久田 恭、野口 忠夫

演者は既に分娩後の BBT について、泌乳と初回排卵との関係について報告した。今回は内膜所見及び腫細胞診所見について、分娩後月数を追って調査した。症例は東電病院産科外来の昭和 43 年より 48 年迄の 6 年間の成績で、775 人 967 例 (内膜) である。泌乳状態を母乳 (+) 群、(37%)、混合 (+) 群、(28%)、ミルク (-) 群、(317) に分けたものにつき、内膜所見の月別推移を見ると、(+) 群では分泌期は 4 月以後に増加する。増殖期は全期を通じて高比率に認められた。Atrophia の所見は全期を通じて可成りの程度に認められ、時日を経過しても減少傾向は見られなかった。これに対し、混合群の内膜所見に於ては分泌期は 2 月以後より増加した。増殖期は比率 (+) 群より少く、且時日を追って減少した。

Atrophia 比率も比率より少く且月毎に減少の傾向を示した。Hyperplasia の所見は一定の傾向なく両者に全期間を通じて認められた。③群に於ては増殖期と Atrophia の所見は一群の傾向に近く、分泌期の推移は (+) 群と (+) 群との中間の値を示した。即ち全体として一群に近かった。以上の成績には少量の出血を認めたものを含むが、規則正しい月経を認めたものは含まない。出血を除いたもの、及び出血と内膜所見との関連については調査中である。

内膜 (所見) 採取時全例に腫細胞診を、擇り取り採取した標本にパパンニコロウ染色を行って検討した。これを泌乳別、月数別に分類し調査した。1 月後が最も低エストロゲン所見を呈したが 2 月以後徐々に向上した。指数に対しは Maturation Index を用いて一部に Smear Index も併用した。異常細胞診所見は現在調査を終った 384 例については III 型を 2 月後に 2 例認めた。尚産科検視婦人 49 例に対し LH-RH test を行い、この値と内膜、細胞診所見についても比較調査したので併せて言及した。

### 31. 乳汁分泌に關するホルモンの Rat 乳腺組織 Estrogen-receptor に与える影響

東北大学医学部 産科婦人科学教室 ○岩合 晃、高橋 克幸、平野 睦男

鈴木 雅洲

近畿大学医学部 産科婦人科学教室 吉田 威、服部 浩

目的：乳汁分泌に關するホルモンの Rat 乳腺組織 Estrogen-receptor は多種におよぶが、これらのホルモンの Rat 乳腺に直接作用するか、feedback 機構を介して間接的に關与するかは明らかでないものが多い。今回、私達は各種のホルモンの Rat 乳腺組織の Estrogen-receptor との反応を見ることにより若干の知見を得たので報告する。

方法：Wistar 系雌 Rat を分娩後産乳し、産褥 4-5 日目に断乳後殺し、乳腺・骨格筋・大脳皮質・肝臓等を摘出し、Tris-HCl pH7.4 buffer で homogenize 後、1000×G、30 分遠心して得られた上清を binding fraction とし、binding fraction に各種のホルモンを加えて 4°C、30 分 preincubation し、<sup>3</sup>H-Estradiol/pmol/tube を加えて 60 分 incubation した後、D.C.C. で free を分離しカウントした。

結果：乳腺の <sup>3</sup>H-Estradiol の取り込みは 1.10×10<sup>-3</sup> d.p.m./mg. tissue で、骨格筋の 2 倍、肝の 1.5 倍の値を示した。骨格筋と大脳皮質にはほぼ同値を示した。この取り込みは、preincubation に non labelled Estradiol を加えると乳腺では 36% 抑制され、骨格筋では抑制されないことから、この fraction には Estrogen receptor を含むと思われる。また (preincubation に non labelled の 9 種のホルモン Prolactin, LH, FSH, ACTH, Oxytocin, Insulin, Hydrocortison, Progesterone, Testosterone) を加えると、LH は 29%、Hydrocortison は 18.4%、Testosterone 26.1%、<sup>3</sup>H-Estradiol の取り込みを抑制されたが、他の 6 種のホルモンでは抑制も増強もされなかった。

考察：これらの結果から、乳汁分泌機構に於いて、Hydrocortison, Testosterone は乳腺に直接働きかけて、Estradiol とは拮抗的働きが推定された。しかし、LH より <sup>3</sup>H-Estradiol の取り込みが抑制された機構については今後検討したい。

### 32. 性周期に伴う、子宮内膜由来の Cyclic 3'5' AMP の動態について

岡山大学医学部 産科婦人科 ○相良 祐輔、山中 恵、秋山 暢夫

武田 修彦、関崎 香

目的：機能性不妊症および不育症については、RIA などの測定法の進歩により、その内分泌学的環境が明らかにされてきたが、その検討は性腺系とこれに反応する子宮との二面からなされなければならない。我々は、基礎体温を測定して排卵の有無を確認しながら、子宮腔洗液中の Cyclic 3'5' AMP 濃度を測定した。これと対応して、血中 F.S.H. と血中 L.H. を測定して興味ある知見を得たので報告する。

方法：孕子希望で来院し、内分泌学的検査を施行し機能性不妊症、または不育症と診断した婦人に基礎体温を測定させた。基礎体温に従って、卵胞期、排卵前、黄体期に生理食塩水 0.5 ml で子宮腔を洗滌し、洗液を直ちに凍結保存後、Cyclic AMP assay Kit にて Cyclic 3'5' AMP を測定した。子宮腔洗液時に採血をこない、血中の F.S.H., L.H. の測定をおこなった。

成績：子宮腔洗液中の Cyclic 3'5' AMP 濃度は、卵胞期に高く、排卵前後に極めて低値をとり、黄体期に再び高くなること明らかにされた。血中の F.S.H. や L.H. の mid cycle

peak と比較すると、子宮腔洗液中の Cyclic 3'5' AMP 濃度の変化は、恰も鏡面像の如き変化を示した。

結論：機能性不妊症、不育症に關して、子宮内膜の機能についての生化学的検討は、あまり報告されていない。特に子宮内膜の脱落様化過程、あるいは脱落膜の検討は、よりの重要な治療の確立に必要と考えられる。今回、我々の検討では、子宮内膜由来と考えられる Cyclic 3'5' AMP は、血中 F.S.H., L.H. の mid cycle peak と鏡面像を示すが、卵胞期、黄体期には、排卵前後に比較し高濃度に存在することは、Cyclic 3'5' AMP が、単に、F.S.H., L.H. の影響を表現するものではなく、より子宮内膜機能を表現するものと考えられる。

### 33. 雌性ラット生殖器内 Monoamine Oxidase 活性の性周期および性ステロイドホルモンとの関係について

金沢医科大学 産科婦人科学教室 ○友田 明、桑原 隆雄

雌性ラット生殖器系における Monoamine Oxidase (MAO と略) 活性の局在とその性周期および性ステロイドホルモンの関係を知る目的で、Glennet et al. (1957) の方法を用いて組織化学的に検討を加えた結果、以下の成績がえられた。

1) 子宮では、その内膜には顆粒状に染色される MAO 像がみられ、その活性は、発情期に最も高く、発情後期より発情前期にかけて増強することが認められた。筋層内には慢性に染色される MAO 像がみられ、その活性は性周期に影響されなかった。

2) 卵管では、内膜および筋層に慢性に染色される MAO 像がみられ、その活性は性周期に影響されなかった。

3) 卵巣では、性周期に伴う各卵胞の顆粒細胞層に慢性に染色される MAO 像がみられた。また、各卵胞の黄体層と密着した間質層には顆粒状に染色される MAO 像がみられ、特に黄体内 MAO 活性は進行するにつれて増強することが認められた。

4) 子宮内膜の MAO 活性は、発情期より 3 日間、安胎香酸モストラゾール投与により減弱し、プロゲステロン投与により増強したが、卵巣、卵管および子宮筋層の MAO 活性に對しては、これらホルモンの影響は著明ではなかった。

5) 去勢ラット子宮内膜内 MAO 活性は、去勢による著明な変化は示さなかったが、上述の性ホルモンのような同様の変化が観察された。

以上の観察結果から、ラット子宮内膜内 MAO 活性は、性ステロイドホルモンの影響によって増減し、出血あるいは妊孕現象等と密接な関連性を有するものと推測されるが、その生物学的意義は不明である。一方、卵巣各部位、卵管および子宮筋層内 MAO 活性については、子宮内膜における変化は認められなかったが、その局在部位から、排卵現象あるいは steroidogenesis 等と何らかの関連性を有するものと推測される。

### 34. 脱落膜の形態に関する研究

東海大学医学部 産科婦人科 ○塩塚 幸彦、林 茂一郎、藤井 成彰、小林 一夫

我々は、1972 年以来脱落膜の妊娠現象に於ける意義及びその形成機構を解明する目的で、脱落膜の組織化学的、組織形態学的検索を行い、いわゆる脱落膜細胞と脱落膜細胞の差異を

明確にし、さらに内膜間質細胞より脱落膜細胞への transformation には、back ground のホルモン作用のみでなく妊娠の着床を必要とするのではないかと推定し得る結果を発表して来た。しかしながら、権限片による検索では脱落膜の位置的關係を明らかにする事がなかなか困難であり、特に絨毛との接合部の検索を行う事は方法的に困難である。

今回、筋層等の合併症を以て期出生せる妊婦子宮の多数例の検索を各々し、興味ある結果を得たので報告する。

検索対象・方法：子宮筋腫、子宮頸癌、卵巣胎児性癌等の合併症を以て子宮期出生せる、妊娠 8 週より 7 ヶ月迄の 11 例を検索対象とし、中性ホルモニン固定、一部カルノウ固定とし、H.E. 染色、Azan-Mallory 染色、Elastica 染色、P.T.H. 染色等を行った。

検索結果：妊娠初期に於いて、床膜層と壁膜層は形態的差異が認められる。すなわち、床膜層では細胞配列が密であり、脱落膜細胞は円形、卵形を呈する。壁膜層では細胞配列が粗で脱落膜細胞は不整形である。妊娠後期の進行と共に床膜層では、その層が薄くなり、壁膜層は認め難く密な脱落膜細胞集団が存在している。壁膜層では、妊娠 5 ヶ月頃まで、なお、三層構造が認められ妊娠初期に比しその変化は認められない。

着床、及びその後の妊娠継続に對する床膜層の機能的意義、さらに妊娠後期の推移と共にその機能が変化することを示唆していると思われる。

### 35. 妊娠初期の子宮腔脱落膜ならびに絨毛における glycogen, glycoplynsynthetase および glycogen phosphorylase について

熊本大学 産科婦人科学教室 ○松尾 勇、斎藤 厚生、中原 和彦、前山 昌男

目的：我々は既に Huijing 等の開発した enzymic method を応用してヒト子宮内膜を用いて微量組織中の glycogen 量を測定し、産後の報告と同様、増殖期より分泌期に子宮内膜 glycogen が増加することを発表した。今回は分泌期に増加する内膜 glycogen が妊娠の着床あるいは発育に對して如何なる意義を有するかを知るために妊娠初期の子宮内膜 (脱落膜) および絨毛組織を用いて同様の方法にて glycogen 量を測定し、さらに glycogen 生成の動態を明らかにするために glycogen synthetase (GS) ならびに glycogen phosphorylase (GP) の両活性についても生化学的に検討した。

実験方法：実験に用いた子宮内膜 (脱落膜) および絨毛組織は全て妊娠 7-11 週のもの、人工妊娠中絶の際に採取した。被検組織は冷却して 0.25 M sucrose 液にて homogenize し可及的に実験に供した。Glycogen (mg%) の測定は Huijing 等の方法に従い、また GS および GP 活性 (μmoles/hr./g. wet weight) は Demers 等の方法に準じて測定した。GS 活性については G-6-P independent GS (I) および total GS (T)、GP 活性については活性型 GP (A) および total GP (T) に分けて各々測定した。

成績並びに考察：妊娠初期脱落膜の glycogen 値は非妊娠内膜分泌期の値の範囲内であり、しかも同一個体の脱落膜 glycogen 値と絨毛のそれを比較すると絨毛の glycogen 値の方が明らかに高い成績が認められた。しかし GS, GP 活性については逆に脱落膜においていずれも高い結果が得られた。これらの成績は絨毛が glycogen を貯蔵すべく働くのに対して脱落膜は貯蔵よりむしろ分解能に生物学的役割があると解することが出来、脱落膜の glycogen は発育する胎児に對して絨毛を介して糖代謝の面から何らかの役割を演じていることを示唆するものと思われる。



36. サル分岐, 産褥時の卵管, 子宮筋動電に及ぼすプロスタグランジンの影響

愛知県 京都大学 産婦人科研究所 ○大島 清, 竹中 晃子, 津田 健 柴田 邦治

分岐, 産褥時の卵管, 子宮の自発筋電位(バタム), Prostaglandin E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>に対する反応性を比較するために、妊婦(コルメタル5頭(6-9kg)フラスカール頭(3.7kg)非妊婦コルメタル、ヒビそれぞれ三頭を比較対照の目的で使用する)。

妊婦末期の子宮筋動電は子宮各部(頸部, 底部, 卵管部)で、良く同期した約90秒間のburst放電を示し、内圧変化よくburstに同期している。

卵管筋動電は、非妊婦の場合と異なり、分岐, 産褥期には、子宮の興奮と同期し、卵管子宮角から卵管末方向への伝播様式が多い。

次にPGに対する影響については、1) 妊婦子宮及び分娩直後の子宮は産前、非妊婦子宮に比較して静脈注射に対する感受性が上昇している。

37. ヒト子宮頸管腺および基質における糖蛋白の合成能

東京大学 産婦人科 ○桑原 正樹, 宗 恒雄, 田宮 親 平川 輝, 林 基之

さきの第19回本総会において、ヒト子宮頸管腺における複合糖蛋白の合成能のうち、主として酸性ムコ多糖成分の tracer と取り込み活性が性周期の影響を強く受けることの見解を報告した。

方法: 1) 組織化学的検索: PAS 及びマイネームチカルミ染色により、性周期の影響を比較検討した。

39. 子宮頸管ムチンのレオロジー

第4報: 主に精子, 精漿蛋白分解酵素のムチン粘性に及ぼす影響

聖マリアンナ医科大学 産婦人科 佐賀 正彦, 浜田 宏

頸管粘液内への精子侵入通過に生物学的に重要なステップである。精子因子としてその運動性の他に精子、精漿に含有される蛋白分解酵素の頸管粘液溶解作用が考えられている。

ムチンの分離法, 粘性率の測定法は前報発表した方法と同じである。使用した protease 活性物質は: (1)粗糸状抽出物, (2) acrosin, (3)精漿 gelatinase である。

精漿 gelatinase は 20 分抽出ムチン粘性率を約 20% 低下せしめる作用は明らかであった。acrosin は 4 倍 acrosome 抽出物の添加ムチン粘性率を低下せしめることがわかった。

極めて強いムチン粘性率低下作用が認められた trypsin, pronase, dithioerythritol に比して今回使用した 2 種精液からの protease 活性物質ムチンに対する作用の弱いのは、その純度、活性度、精製過程中の不活性的な点と何らかしに問題があると思われる。

しかし頸管粘液ムチンを基質として、精液から分離した蛋白分解酵素活性をレオロジーカルに初めて検討し、ムチン分解作用が認められたことから、この実験が精子-頸管粘液相互関係において精子側の蛋白分解酵素が精子侵入機構に促進的役割を演じていることへの一助の証左となることと信ずる。

40. 帝切後の子宮造影に関する研究(血中コルチゾール値の帝切前後に与える影響について)

東京海上大学 産婦人科 ○高田 久 東京大学 産婦人科 百瀬 和夫

妊娠中は、母体及び胎児胎盤系の副腎皮質ホルモンの分泌が高まり、Hypercoortisolemia の状態にある。

一方帝切では、その子宮腫瘍が、一般の前癌腫に比べ、高い変形率を示している。副腎皮質ホルモンの DHEAcortisol は、前癌腫の抑制作用があることは、一般に認められているが、帝切腫瘍との関係については、1959年 podewin により、その可能性を指摘して以来、具体的な報告は見られない。

上皮と基質を分離細切。Krebs-Ringer bicarbonate に [<sup>3</sup>H]-Glucosamine (4 µCi/ml) を添加、6 時間 incubation 後生化学的に処理し GP を単離した。比較放射能活性は、Total Hexosamine level で測定した数値を total count とし、さらに GP 面分で count した。

38. ヒト子宮頸部結合織における複合糖蛋白の合成能におよぼす卵巣ホルモンの影響

東京大学 産婦人科 宗 恒雄, 桑原 正樹, 田宮 親 平川 輝, 林 基之

ヒト子宮頸部における複合糖蛋白の合成能を tracer 実験により検討し、うち酸性ムコ多糖成分については、さきの19回本総会において報告した。

方法: 無菌的に頸部組織を上皮と基質に分離し、細切する。器官培養法を行い、培養液は F<sub>12</sub>+仔牛血清(10%)。添加ホルモンは β-Estradiol, Estriol, Progesterone (常備提供) をそれぞれ 10<sup>-8</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-4</sup>M (final conc.) に調整した。

成績: 1) β-Estradiol 添加群: 基質での比較放射能活性 (cpm/µg Hexosamine) を control 群 (ホルモン非添加群) 100% とし比較すると、10<sup>-8</sup>M 添加群で最も高く 164%。

考察: 器官培養系での卵巣ホルモン添加実験群の基質におけるヘキサミン含有物質への取り込み活性は、β-Estradiol, Estriol とともに control に比較し、10<sup>-8</sup>M 添加群で有意に高い。

と、先先進部が高く、頸管が未開成で成熟度の悪い例に、変形群が多く見られ、又変形程度が強く認められた。

41. 奇形子宮に対する子宮変形術の意義 —— 第2報 ——

名古屋国立大学産婦人科 ○安藤 勝也, 平田 修, 小池 昭武 水野金一郎, 八神 喜昭

奇形子宮は、従来より流産・不妊症の一因子として考えられている。奇形子宮に対し子宮整形術の術式として Strassman 氏手術と Jones-Jones 氏手術とを比較検討したところ後者において産率及び生児産率に優れた成績を既に得ている。

42. 子宮内腫瘍における個別治療の必要性について

順天堂大学産婦人科 高田 道夫, ○湯川 澄江

Endometriosis の治療方針を決定する際にも最も問題となるのが妊娠能保存の可能性であり主要病変の存在部位、その病変の拡大程度を的確に把握することにより保存手術、ホルモン療法といったものを選択するかが決定される。

- 1) Endometriosis における卵管導通性
2) 閉経時同見別妊娠能保存の可能性
3) 異所性子宮内膜組織の性周期に伴う組織変化
4) 妊娠に伴う異所性子宮内膜の組織変化
5) 偽妊娠療法との異所性子宮内膜に及ぼす影響

などを検討した。その結果、

- 1) Endometriosis においては卵管透過性の保持されている例が多い。
- 2) 卵管透過性が保持されている症例での保存手術における術後妊娠率は案外低い。
- 3) Huffman 分類の stage 2 までの症例における術後妊娠の可能性は術後妊娠と卵巣卵管の位置的相関関係により左右される。
- 4) Adenomyosis では閉内異所的子宮内膜の周期性、妊娠、偽妊娠療法に伴う変化は著明である。
- 5) Pelvic Endometriosis での周期性、妊娠偽妊娠療法に伴う変化は著明でない。
- 6) 不妊を主訴とする Pelvic Endometriosis での妊娠率は、保存手術後の偽妊娠療法例において最も高い。

などの諸点から、Adenomyosis と Pelvic Endometriosis に分けて更にそれら病変の拡大程度を考慮に入れた個別治療の必要性が明らかにされた。

#### 43. 不妊と子宮内膜症 (第2報)

名古屋大学医学部産婦人科 ○東出 香二、後藤 洋二、有井吉太郎  
成田 取、石塚 直隆

不妊の重要な原因として子宮内膜症は特に最近注目されるようになった。我々もすでにその関連を調査し、第18回(昭和48年度)本学会に発表し、日常診療におけるその重要性を強調した。今回、再びその後の症例を追加し、不妊と子宮内膜症との問題について検討を加え、以下の成績を得た。

1. 最近10年間不妊を訴えて来院し、手術により子宮内膜症と診断された患者のうち、保存手術法を行なった者を対象とした。
2. 大部分の例に卵巣子宮内膜症がみられ、腸管等にも種々の程度に病変が認められた。しかし卵管の透過性は、大多数において保たれていた。保存手術後に Gestagens を主とするホルモン療法が行われた。ホルモン投与期間の長短と妊娠の成立との間には関連が認められなかった。タラクス等の閉鎖した進行例も含め、保存手術により約40%に妊娠の成立をみたことより、不妊の大きな原因が子宮内膜症と考えられる症例、特に内診上明かに endometrial cyst と思われる腫瘍を触知する症例には、保存手術法が有力な手段と考えられる。

#### 44. 内臓施行時に遭遇した早期妊娠例の検討

千葉大学医学部産婦人科 ○田巻 勇次、小堀 恒雄、高野 昇  
大久保保也、高見沢裕吉

妊娠の着床とその維持が行われるためには妊娠卵、妊卵発育及び子宮内膜分泌性変化の3点の合致することが必要である。実験的に rat, mouse, rabbit 等において報告されているが、ヒトにおいても着床機能を3者の相関として扱えることが望ましい。しかし、現時点では妊娠受け入れ側の子宮内膜の状態より着床機能を推定せざるを得ない段階である。従って、不妊臨床に子宮内膜分泌性変化を定量化する子宮内膜日付診に着床機能の実際の且つ簡便な診断法とされている。

後の采の RNA 合成能の変動も血中の E<sub>2</sub> level の変動との相関が示唆された。

#### 46. 家兎卵巣、卵管、子宮の Glucose 6-phosphate dehydrogenase

東邦大学産婦人科教室 ○石川 孝、長岡 貞雄、林 基之  
東邦大学 中央検査教室 畑下 敏行  
東邦大学 生化学教室 天野 久夫

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (以下 G-6-P-DH と略す) は酵素的解糖系以外の解糖系である Pentose-cycle の最初の段階の反応を触媒する酵素であり、G-6-P-DH 活性の強弱は一般に Pentose-cycle の活性の強弱を物語す。本酵素の哺乳動物における生体分布は殆ど全ての組織に含まれるが赤血球、白血球、リンパ組織、脂肪組織、肝等に活性が高く、血球、骨格筋での活性はさほど低い。今回我々は卵巣、卵管、着床と一連の生理的变化をきたす卵巣、卵管、子宮における本酵素の活性及びアイソエンザイムについて家兎を用いて分析を試みることにした。

3kg前後の日本産雌家兎の3週間以上絶食と隔離したものを非妊娠群、自然交配後20日目のものを妊娠群とし各々について検討した。卵巣、卵管、子宮を抽出し、各臓器約0.2gを5% NaCl・0.25 M 蔗糖液中で Potter-Elvehjem ホモジナイザーにて氷冷下、2分間ホモジナイズし、0°C〜4°C 15000 rpm、20分間冷却遠沈しその上清を凍結、凍液を試料とした。酵素活性は Lohi-Walter 法、総蛋白量は Lowry 法による。アイソエンザイムの分離はトリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5,  $\mu=0.075$ )、1% 寒天ゲルを支持体とし 5 mA/cm<sup>2</sup> の定電流方式で 3〜4時間泳動し、基質染色液 (トリス-塩酸緩衝液 pH 8.6, NADP, G-6-P, PMS, NBT, MgCl<sub>2</sub>) で 37°C、60分間反応後、脱色、水洗、乾燥後セキエグラムを作成した。

各臓器の酵素活性 (Wröblewski 単位/mg protein) は非妊娠群: 卵巣 16.2/mg p、卵管 13.4/mg p、子宮 5.9/mg p、妊娠群: 卵巣 60.0/mg p、卵管 29.0/mg p、子宮 8.6/mg p で卵巣は非妊娠群に較べ妊娠群: 約4倍の活性の上昇が認められた。卵管、子宮については著明な変化は認められなかった。アイソエンザイムパターンはこれらの臓器に試料添加位置より陽極側に2本の帯、陰極側に1本の帯が観察されたが詳細については現在検査中である。

#### 47. 家兎卵管、子宮組織に於ける L.D.H. Isozyme について

東邦大学 産婦人科教室 ○橋本 直夫、林 晴男、林 基之  
東邦大学 生化学教室 天野 久夫

家兎生殖器組織の L.D.H. アイソザイムについて我々は、第18、19回本学会総会に於て発表したが今回寒天ブロック電気泳動法及びカラムクロマトグラフィーを用いて L.D.H. アイソザイムの物理化学的性質について検討したので報告する。無処置群の成熟雌家兎の卵管及び子宮組織の抽出液を用いて寒天ブロック電気泳動法を用いた。大型の寒天版 (10×13×0.15 cm) を用い添加量は各々 80  $\mu$  l とし、他の条件は吉田法に準じた。泳動後各分画に位置する寒天部位を取り出し 0.1 M phosphate Buffer pH 7.4, 3 ml で抽出後 3000 回転 5 分間遠心し、その上清を用いて Michaelis 恒数、至適 pH、耐熱試験について検討した。さらに DEAE-Sephadex-A-50 を用いてカラムクロマトグラフィーを行なった。1.8×35 cm のカラム管を使用し 0.03 M phosphate Buffer pH 7.2 を用い、溶出条件は NaCl 濃度を 0.5 M まで直線的に増加する濃

我々は不妊外来において routine 検査の一つとして子宮内膜日付診を行っているが、今回、biopsy 時期がまたま妊娠初期である例について、その妊娠の子後及びその内臓診を検討したので報告する。

48. 49年の2年間に293例の不妊婦人に計531回の黄体期子宮内膜検査を施行した。このうち妊娠初期であったものは9例(3.07%)で、のべ14回の内臓検査が行われた。9例中5例は第18回本学会において発表した "Interval Method" による日付診を行い、4例は one point biopsy であった。9例中7例が陽性不妊、2例が陽性不妊であった。2例が biopsy 周期に血中 hormone 測定が行われた。

(1) 妊娠の子後: 満期産7例であり、その内訳は分娩時死産、未熟児、前置胎盤にて帝切が各1例ずつあり、4例は正常分娩にて成熟児を得た。残りの2例は妊娠2ヶ月にいずれも流産した。

(2) 非妊娠日付診との比較

着床期後の内臓診は1例を除いて非妊娠内臓診とよく相関した。

着床期後の内臓診では、1例に明らかに妊娠例と診断出来る Hertig の gestational hyperplasia 像を呈していた。他の例においても、stromal edema 増強、decidual cell が predecidual cell より大なること、granular cell が非妊娠と同程度において認められること等の所見を得た。

#### 45. 家兎卵管薬に及ぼす Estrogen の効果 (第2報)

東邦大学医学部 産婦人科教室 ○齊藤 真一、黒沢 忠彦、林 基之

Estradiol-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>) の効果が家兎卵管采に如何に関与しているかを核酸及び蛋白合成の面より比較検討し一部はすでに66回日本不妊学会関東地方部会にて報告したが今回更に血中 Hormone 動態、E<sub>2</sub> に対する Actinomycin D (Act-D) の影響、組織所見等に若干の知見を得たので報告する。

方法: 1群: 卵巣摘群、II群: 排卵群 (交尾後9.5時間) III群: 妊娠群 (交尾後240時間) IV群: 去勢+E<sub>2</sub> 投与群、V群: 去勢群 (IV群の対照とす)。I, II, III, 及びV群の采とIV群にE<sub>2</sub> (25 $\mu$ g/kg) を投与し、投与後経時的 (8, 12, 18 及び24時間目) に採り採取5% CO<sub>2</sub> in oxygen 下で<sup>3</sup>H-UrdR を含む KRB 液で90分培養し Schmidt-Thannhauser 法で RNA を抽出し液シテ計測。E<sub>2</sub> 作用が RNA 合成に如何に関係があるかを Act-D (250 $\mu$ g/kg) の前処置で検索。更に采を卵管膨大部、峡部及び子宮との作用様式の相違について調べた。Hormone 量はRIA 測定量は Lowry 法、組織標本は普通固定染色による。

成績: ①蛋白質: I群よりII群とIII群は増加、IV群は経時的に増加し8時間後に有意に増加、②蛋白質当りの RNA 合成能: I群よりIII群、II群の順で減少、IV群は投与後上昇し8時間でピークに達しV群より有意に増加 (P<0.01) 8時間以後は経時的に減少し12時間後有意に減少 (P<0.01) 子宮はI群よりII群、III群の順で減少、E<sub>2</sub> 投与8時間後の子宮はV群より上昇傾向を認めた (P>0.01) 卵管の部位別ではいづれの群でも采>膨大部>峡部の順で取り込まれた。③Act-D の E<sub>2</sub> 抑制作用: E<sub>2</sub> による蛋白及び RNA 合成は共に Act-D により抑制された。④血中 Steroid Hormone 動態: V群より E<sub>2</sub> 投与後8時間の E<sub>2</sub> は約5倍、Progesterone は約2倍、24時間後の E<sub>2</sub> は約7倍、Progesterone は約3倍増量。⑤組織所見: E<sub>2</sub> 投与後8時間の采はV群より Cilia cell の増加が著しく E<sub>2</sub> 効果も認められた。

結論: E<sub>2</sub> 投与により卵管采の RNA 合成能は時間的に変動があり自然交配による排卵前

度勾配を用い溶出を行なった。溶出後各分画について総 L.D.H 活性を測定し、同時に 280 nm に於ける紫外吸収率を測定した。総 L.D.H 活性のピークがみられたフラクションについて吉田法にて寒天電気泳動を行なった。LDH<sub>4</sub> の部分のフラクションを確認し、LDH<sub>4</sub> 及び LDH<sub>5</sub> のフラクションを試料とし Michaelis 恒数、至適 pH について測定した。寒天ブロック電気泳動後抽出の資料の実験結果は、次の如くである。

- 1) 卵管  
①Km: LDH<sub>4</sub> 4.2×10<sup>-4</sup> M, LDH<sub>5</sub> 1.4×10<sup>-4</sup> M  
②至適 pH: LDH<sub>4</sub> 6.6, LDH<sub>5</sub> 7.0  
③耐熱試験: LDH<sub>4</sub> 53°C 60 分 で失活, LDH<sub>5</sub> 53°C 6 分 で失活
- 2) 子宮  
①Km: LDH<sub>4</sub> 3.8×10<sup>-4</sup> M, LDH<sub>5</sub> 1.3×10<sup>-4</sup> M  
②至適 pH: LDH<sub>4</sub> 6.6, LDH<sub>5</sub> —  
③耐熱試験: LDH<sub>4</sub> 53°C 60 分 で失活せず  
DEAE-Sephadex-A-50 溶出資料では
- 3) 卵管  
Km: LDH<sub>4</sub> 4.5×10<sup>-4</sup> M, LDH<sub>5</sub> 1.8×10<sup>-4</sup> M

子宮については、現在検討中である。

#### 48. 家兎卵管の筋運動について: in vivo における電気的および機械的記録

九州大学温泉治療学研究所 産婦人科 ○是永 迪夫、吉田 耕治、松岡幸一郎  
山田 滋彦、門田 徹

卵管運動の観察法には、直視下観察法、機械的現象記録法、電気的現象記録法などがある。機械的現象記録法の一つとして近年 E.M. Coutinho らは microballoon を in vivo で卵管や家兎卵管に挿入して卵管内圧の長期記録を行い、自律神経系、性ホルモン、Prostaglandins などの卵管運動に及ぼす影響について報告している。我々も、抽出卵管や家兎卵管に in vivo で microballoon を用い、向交感神経系および Prostaglandins の影響を記録してきた。今回はこれらの薬剤が機械的現象とともに電気的現象を観察するため microballoon と吸引電極を用い、再現象の同時記録を行った。そして急性実験下における家兎卵管の運動および薬剤に対する反応性について若干の知見を得たので報告する。

吸引電極法により数十〜数百  $\mu$ V 程度の電位変動を記録し、卵管膨大部で比較的大きな電位変動を記録した。また部位により一定間隔をもって群発する電位変動と散発性に持続する二種類の電位変動を記録した。一つの活動電位は 2〜4 相性であった。また卵管膨大部において記録された群発する電位変動は周期 10 sec.〜20 sec. の順行性伝播が主で、伝播速度は 0.5 cm/sec.〜0.25 cm/sec. の範囲にあった。Prostaglandin F<sub>2</sub> alpha および Norendrenalin は電気的、機械的現象をともに亢進させ、Prostaglandin E<sub>2</sub> および Isoproterenol はともに抑制した。

49. 卵管形成術後例の粘膜炎上皮表面微細構造について

千葉大学 産婦人科 高野 昇, 大久保隆也, 小堀 恒雄  
田巻 勇次, 高見沢裕吉

目的: 最近卵管形成術式の工夫, 改良によって, その確通性回復率の向上がもたらされている。しかし, 本業の目的である妊娠の成功率は, 未だ低率である。この原因の一つとして, 卵管粘膜炎上皮表面微細構造の細胞レベルでの異常が推測される。

研究材料ならびに研究方法: 過去8年間に, 83例の卵管形成術を行った。手術は, 月経終了から排卵期までの卵胞期に施行し, 最長は6ヶ月, 最長は4年におこなった観察を行った。これら, 83例中, 卵管の一部を採取し, かつ, 走査型電子顕微鏡を中心として観察し得たのは, 14例であった。

走査型電子顕微鏡の試料作製は, 試料採取後直ちに2.5% グルタルアルデヒド固定, これを2~3回繰り返し, 1% オスミウム酸で後固定, エタノール系列による脱水, 臨界点乾燥(HCP-1型), 炭素+金二重蒸着の上, JEOL, JSM-50A型走査型電子顕微鏡で観察を行った。結果: 走査型電子顕微鏡で観察した14例中, 2例に妊娠の成立を認めた。この妊娠成功例は, 2例とも卵管結紮術後の卵管端々吻合術例で, 結紮部は軽度の水腫状, あるいは, 萎縮が認められたが, 吻合部の表面微細構造については, 線毛, 非線毛細胞とも, 特に異常が見られず, ほほ正常といえる構造を示していた。非妊娠例では, ほほ正常と思われる形態から, いろいろな型に変化した表面構造のものも観察された。

少数例ではあるが, 現時点での観察では, 粘膜炎上皮表面構造が, ほほ正常と思われるものみに妊娠がみられている。

50. Silicon Hoodを用いた卵管口形成術

聖マリアンナ医科大学産婦人科 林 方也, 浜田 宏  
慶応義塾大学医学部産婦人科 船塚 理八

卵管口形成術後の問題は, 閉鎖して再癒着を防止し, その機能を回復させるにある。われわれは1968年以来, silicon hoodを18例の卵管開口術部に装着せしめ, 14例78%の再確通, 4例22%の妊娠率を得たことを1972年に報告し, その組織所見, 手術操作, hood除去のための再手術までの期間などに関する検討を行ったが, 今回はさらに症例を加え21例について術後の確通性および妊娠成立に関する成績を分析した。Rubin testでは15例71.4%に確通性がみられ, そのうち12例は正常型を示した。術後6ヶ月まではこの手術特有の推移がみられ, 以後正常型と閉鎖型におかれています。閉鎖型は少ない傾向にあり, さらに正常型に移行した症例は術後6年以上の観察でも, 再び閉鎖の方向に移行しないことが認められる。造影法では確通例13例69.0%であるが, 造影剤の拡散が良好な型より卵管内外に残留する型を示す症例の多いこと, 通過障害型からは, 比較的造影剤拡散の良好な型, 水腫型からは卵管内外に残留する型に移行する症例のみられる傾向にあり, 確通障害に除かれ, 機能面での回復については, 程度差はあるが難かしいと言えよう。

妊娠成立に関しては, 4例が2-14周期のみられ, その条件は2ヶ月で癒し得ると考えられる。術後5年まで最近1例の妊娠が追加され, 合計6例28.6%となったが, うち1例は卵管膨大部妊娠であり, この面からも機能的な回復は少ないとも, また一方遅くはあるがその可能性はあるのだとも判断される。

そこで今回は, その両者の病態を比較検討し, それらの間における類似性ならびに相異性を検討したところを興味ある結果が得られたので報告する。

対象は中絶後出血例38例, 子宮外妊娠例41例いずれも子宮内膜全層ターヘーを行ないこれらには普通染色および組織化学的検討を行なった。

組織構成パターンからの観察では妊娠性遷移と新生内膜との関係は両者とも5型に分かれそれぞれ組織の修復過程をみる事ができ, 子宮内妊娠においては, 遷移組織の構築性は, きわめて強く, 子宮内における修復機能においては, 同一子宮内でも強い偏差がみられると同時に致取過程の遅延が観察された。これに反し子宮外妊娠においては, 脱落膜の融解剝脱においての多少の不規則性が存在し長期出血の起因となる事が認められたが, 前者に比べ, 比較的一定の修復の趨勢をみる事ができた。

また新生内膜における膜, 間質の分泌性変化においては, この両者においてはきわめて特異的差異を示し, 両者間における内分泌的背景を推定させた。

53. 流産及び分娩14,081例におけるP.C.スコア(Pregnant Crisis Score)の応用

福島中央病院 ○三瓶 賢一, 本田 邦敏

流産及び分娩を妊娠継続状態における, Crisisとみた場合に, これらをまとめて同じカテゴリーのなかで観察することができる。そこで著者等は, このような観点からみた「P.C.スコア(Pregnant Crisis Score)」を作成し, 昭和40年1月より49年12月までの10年間の3つの医療機関におけるカルテの記載が完全な14,081例の切迫流産を含む流産及び分娩の例について, retrospectiveに検討を加えた。今回は若干の知見を得たから主として流産の例について発表する。

P.C.Score (ABCDE Score)

	0	1	2	3
Amniotic fluid (破水)	なし	高位不明	低位	流漏臭臭
Bleeding (子宮出血)	なし	微量変色	少量	中量以上
Contraction (子宮収縮)	なし	不規則	規則的	持続頻繁
Dilatation (頸管拡大)	なし	1指まで	2指まで	3指まで
Examine (HCG陽性)	16倍	8倍	4倍	2倍

結論: 1) PCスコアは全妊娠のCrisisに応用ができる。2) PCスコア3点以下は流産の予後は, 良好であり, 4点以上は不良率が高くなる。3) PCスコアの「項目3点他項目ゼロ」では, 合併症を察することができ, 4) 初診時に切迫流産または分娩開始と診断された例で, 最終的には合併症の無へ帰還がされた1,286例についてみると, PCスコアを応用した場合1,183(92%)に合併症を予知することができた。5) 産前におけるPCスコアは, 娩出時期を予測できる。

さらに現在, われわれはhood除去のための再手術に代る方法として, その附属部の一部を腹腔外に出すhoodを用い同様な手術を行なっているが, その部分をドレーン状にしたところ手術部位より多量の滲出液が一週間以上上滞して停滞すること, 腹壁から静脈下にhoodを除去し得ることを経験しており, 妊娠例はないが確通性は6ヶ月以上認められている状態で, 目下その成績を検討中である。

51. 人絨毛細胞のMITおよびMicrocytotoxicity testによる免疫学的検討

名古屋市立大学医学部産婦人科学教室 ○小川 雅彦, 高木 孝, 中根 茂雄  
片平 智行, 八神 喜昭

妊娠と免疫についての研究は, かなり多方面におこなわれてきているが, 胎児および付属物が同種移植片であるのにもかかわらず rejection されないか, 又異常妊娠のなかには免疫学的原因によるものがあるのか, という点はいまだ解明されていない。われわれも移植免疫では主役をなすといわれている細胞性免疫を中心に種々検討中であるが, 今回は母体と直接接している唯一の部分である絨毛を抗原原(マイクロcytotoxicity test)として, マクロファージ遊走阻止試験(MIT)と細胞障害試験の微量簡便法(Microcytotoxicity test)を施行し, 絨毛細胞と母体との免疫学的相関性を正常妊娠と流産について比較検討した。

その結果, MITでは流産患者リンパ球は自己の絨毛細胞により明らかに感作されており, また正常妊娠および流産患者リンパ球について, 自己絨毛とallogenicな絨毛との反応を比較検討した所正常妊娠リンパ球は自己の絨毛と作用させた場合より流産絨毛と incubate した時の方が遊走率が低下し, 流産患者リンパ球は自己の流産絨毛に対してより正常絨毛に対しての方が遊走率が高くなる傾向がみられた。又Cytotoxicity testでは正常妊娠リンパ球は自己絨毛細胞に対して或程度障害作用を示すが, allogenicな絨毛細胞に対しては, より高い障害を示し, 特に流産患者リンパ球ではその傾向が強く認められた。

以上の結果より, 正常妊娠では絨毛細胞を抗原として認識していることは少ないが, 流産では殆ど全ての母体リンパ球が絨毛細胞を抗原として認識しており, 流産現象には細胞性免疫が大きく関与していると考えられる成績をえた。

52. 妊娠中絶に伴う子宮内膜病態の推移について(第一報)異常出血を中心とする流産と子宮外妊娠における再生機序の比較検討

東京慈恵会医科大学 篠原 正一, 庄司 誠, 橋原 浩二  
中島 敏男, 蜂屋 祥一

われわれはこれまで, 妊娠中絶後に発現する異常出血の病態を病理組織学的に分析し, その過程における病態の推移を組織構成パターンから解明し, さらに, 本年春において子宮外妊娠時の子宮内膜の病態についての解剖を前同種病理組織学的に行ない異常出血との関連について報告を行なってきた。

子宮内膜妊娠中絶後の異常出血は, 人工的Tゾーンがあるにせよ, 異常出血の病態の周辺には絨毛遺残, 陳旧脱落膜, それに伴う組織反応, さらに内膜新生という多要素が断片的な推移をもつて発現する点において子宮外妊娠時の出血に伴う病態ときわめて類似するものがある。

54. Strassmann及Schroahtkar併用による満期分娩成功例

日赤医療センター 産婦人科 小林 陸, 野末 源一, 奥村 裕正  
○塚本 忠義

双角子宮と妊娠に関しては幾多の報告がある。その受胎率に比し妊娠経過は不良にして之れが満期迄の妊娠継続は困難なる事が多い。その経過中流産を来たし易く, 分娩時に障害を合併する事も稀々報告されて居る。幸いにも3年間に3回流産を起こし婦人にStrassmann手術後妊娠せる婦人にSchroahtkarの手術を行ない, 巨大児を満期分娩せる一例を報告すると共に, Strassmann手術後満期帝王切開分娩せる一例を併せて発表する。

55. 流産後の子宮管造影検査

国立埼玉病院 ○村田 高明, 横内 裕佳, 依田 和彦  
吉市 正和, 渡辺 茂

不妊症検査の一つとして, 子宮管造影検査は routine 化されているが, その読影については判然とした見解がなされていない。最近飯塚等は妊娠性を基準とした scoring の解析, 子宮腔形態異常の分類をなし, 更に子宮腔形態別とその経過について述べており, 妊婦着床部周辺の形態についての示唆をいっている。私達は之等の事項に興味をもち, 流産後の患者の子宮管造影検査を行い, 特にその側面像について検討してみたところ興味ある結果を得た。即ち, 流産後の患者の側面像における子宮底頂部の形態は膨脹状でなく, 尖状であり, 更に, 底頂部より前後壁に移行する子宮腔凹陥は平坦であり, これは官川の流産帯, 切迫流産帯説による子宮底頂部の形成手術後の妊婦の誘導路の改善をなした成績に一致する。

56. 切迫流産における内分泌学的検討

福井愛育病院 産婦人科 ○宮越 祥二, 山本 宝

切迫流産の予後判定のために種々の内分泌学的検討が報告されているが, 今回われわれは充ちから行なっている尿中HCG, 血中HPL, 血中T<sub>3</sub>の測定以外にHCG負荷による血中progesteroneの増減を検討したので報告する。また, 尿中17-KS, 17-OHCSについても検討した。切迫流産の予後判定に多く使用されている尿中HCG値については妊娠第7週以後1600 IU/L以上の値を示せば予後良好なることを認める諸家の報告と一致した。次に血中HPL値については予後不良群に低値を示す例が多く認められた。妊娠による血中estrogenの増減は血中T<sub>3</sub>の増減に関与するためT<sub>3</sub>値の測定は予後判定に有用と考えられる。T<sub>3</sub>値を臨時的に検討したところT<sub>3</sub>値28%以上の高値を示す例は予後不良で, 尿中HCG値と血中T<sub>3</sub>値の相関性を検討したところ尿中HCG低値, 血中T<sub>3</sub>値高値群はきわめて予後不良であった。切迫流産の治療に用いられるHCGの作用は妊娠黄体および胎盤でのsteroidogenesisを高めprogesteroneの生成を促進することが認められている。そこで切迫流産および一部の進行性流産の症例にHCG1000iuを24時間隔に3日間隔に血中progesterone(血中P)値の増減を検討する「HCG負荷テスト」を試みた。切迫流産でHCG負荷にて明らかに血中Pの増加を示す例や, 低下を示さない例は予後良好であった。わずかな増加を認めたが負荷前値の低い症例は予後不良であった。また, 進行性流産にては負荷前値はきわめて低値でHCG負荷にて血中Pの増加を認めなかった。次に尿中17-KS, 17-OHCS値について

検討したが、予後良好群と不良群では一定した傾向を認めなかった。以上、おわれは従来、各施設で行なわれている尿中HCG、血中HPLの測定以外に血中E<sub>3</sub>の測定および新たに「HCG負荷テスト」を試み、これらは切迫流産予後判定のためにきわめて価値あることを認めた。

### 57. 着床期及び初期流産における内分泌動態

慶応義塾大学産婦人科学教室 ○印出 秀二、中村 幸雄、松本 茂、仁科 進弘

流産の成因について、今迄に多く論じられているが、着床期における種々の環境不全による初期流産の成因、特に内分泌因子の研究について、正常妊娠初期と初期流産を比較検討したものは少ない。今回、我々は早見希望患者を対象に、可及的経目的に血清中のLH、FSH、Progesterone (P)、Estradiol (E<sub>2</sub>) をRIA法により定量し、排卵期より着床期周辺の内分泌変動を正常妊娠5例、初期流産3例について比較検討した。

正常妊娠初期では、LH-peak (O-day) より11-15日目にLH (HCG)が増量傾向を示している。更に、P及びE<sub>2</sub>は非妊娠時正常排卵期期ではO-dayより7-8日目をpeakに属しているが、妊娠例では7-8日目は、ほぼ正常排卵期期と一致していると思われるが、それ以後、E<sub>2</sub>は明らかに増量傾向を示し、Pはゆるやかな増量傾向を示す。

流産例では、O-dayより12-16日目にLHの増量傾向が見られるが、妊娠例(正常)に比して著しい増量傾向はなかった。症例(T.T.)ではP、E<sub>2</sub>、HCGの増量時期が遅延し、46日以後、共に減少し、流産に至った。さらに症例(H.A.)では着床期に、Pはやや低値を示し、E<sub>2</sub>は正常妊娠例と同様な傾向を示したが、27日日よりE<sub>2</sub>はHCGと共に低値を示し、32日目よりPも低値を示して流産に至った。また症例(Y.T.)では14日目及び24日目にHCGのわずかな増量傾向のみ認められるのみで、流産に至り、Pも全経過を通して1-3 ng/mlの低値であった。

結論：流産例ではHCGの分泌不全が示され、それと同時に、P、E<sub>2</sub>の分泌増量傾向も遅延した。また、流産に至る内分泌動態は、HCG、E<sub>2</sub>、P共に平行して分泌低下を示すもの、HCG、E<sub>2</sub>が、Pの分泌低下先行するもの、全経過に渡ってHCG、Pの分泌不全がみられるものがあった。これら流産例では、共に着床機能不全との関連を示唆していると思われる。

### 58. 妊娠初期病態とくに流産の内分泌学的解析による予後診断

新潟大学医学部産婦人科学教室 ○佐藤 芳昭、小川 弘良、王 正真、竹内 正七

目的：妊娠現象において流産を惹起する原因には多数の因子が関与していると考えられ、それらの因子が複雑にもたれ合って流産が成立すると推定される。しかし現在の臨床検査法においては、fetoplacental maternal unitとして妊娠現象をみると、これらの因子のうちで原因が結果は別として母体血中における内分泌学的反映として流産が表現される場合が少なくない。今回私達は流産の予後を臨床的に判定する1つの手段として母体血中における胎盤由来の蛋白ホルモンであるHCG、HPL (胎児由来と考えられる蛋白であるα-fetoprotein (AFP))を同時に測定し、それぞれの相関を正常妊娠におけるそれと比較検討し流

### 60. 妊娠初期及び異常妊娠時の血中estrogen 3成分の検討

新潟大学医学部産婦人科学教室 ○王 正真、小川 弘良、佐藤 芳昭、布川 修、高橋 威、竹内 正七

最近、妊娠現象に免疫学的観点を導入し、内分泌動態との相関に於て、各種Hormoneに免疫抑制的な面があるとの報告をみるようになり、免疫とHormoneとの関係が一段と興味もたれてきている。移植現象の排除という面で妊娠初期を考えると、微量の血中Hormoneの動態を検討することは意義があるといえる。今回、Estrogen 3成分のRIAを行い、初期妊娠、流産、絨腫などと比較検討したので報告する。

方法：対象は正常排卵期期人でBBTで妊娠早期より観測し得た3例の正常妊娠、切迫流産6例うち正常に移行した3例、胎死胎胎6例、絨腫1例の合計16例で、estrogenの測定はRIAを行い、Sephadex LH-20 microcolumnを用いて、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、E<sub>3</sub>に分離抽出し、それぞれに特異性の高い抗血清(神戸博士提供)を用いて測定した。

成績：妊婦尿直後のE<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、E<sub>3</sub>をみると、正常排卵期期人の排卵期における値と差がなく、40日目頃から60日目にかけて次第に増加し、特に60日目よりその増加傾向が高くなった。一方、切迫流産例で妊娠維持に成功した3例ではその上昇傾向は良好のもの、多少不良であったも60日目頃では正常と変わらなかった。流産に至った3例では1例増加傾向を示したが40日目以後で低値あるいは低下傾向を示した。胎死胎胎6例についてみると、E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>、E<sub>3</sub>いずれも非常に低値を示し、中絶よりさらに低値を示し、いずれもHCGの低下よりも早期に低下傾向を示した。絨腫1例は排卵期より低く、治療によるE<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>の動態も不定であった。

結論：例数が少ないが、妊婦尿直後正常に妊娠が経過する過程は40日-60日目がCritical periodで、この時期を検討することにより、流産、絨毛性腫瘍の内分泌環境の特異性が判ると同時に初期診断に意義があると思われる。さらにProgesterone、HPL、HCGなどのHormoneの他に、細胞免疫、液性免疫などの総合的な究明が今後の課題と考えられる。

### 61. 黄体ホルモンの心臓奇形性に関する研究(第一報)

東京女子医大 産婦人科 三輪 治子、黒島 淳子

産婦人科領域において、避妊、流産予後目的のために黄体ホルモンを使用する機会が多い。この黄体ホルモンに関しては、最近心大血管系における確信性が問題となっているが、まだ決定的な意見はない。そこで、この問題を解明する目的で次の実験を行い、現在までの成績について報告する。

実験方法：白色レゾリン油を用い、朝卵32-40時間後に受精管が否かをCandle法により確認し、ついで薬物を卵白内に注入し、その後10日間はCandle法により鶏胚の生存を確認。10日間まで発育せる卵について心奇形の有無を検討した。実験群は持続性黄体ホルモンnew prog depot (145mg) 0.025 ml 注入したもので33例である。無処置群20例、生理的食塩水0.025 ml 注入群14例を対照とした。

実験成績：new prog depot 注入群33例では、心奇形の認められなかったのは26例であり、そのうち7例は発育停止を示した。他の7例では、心奇形の発生を認め、そのうち4例は10日以前に発育を停止した。それら心奇形の種類は、心房中隔欠損症2例、心室中隔欠損症3例、大血管多症1例、その他1例であった。対照群として無処置群20例では正常に発

産の予後との関連について追求した。

方法：妊娠初期における正常妊娠および流産徴候を示した患者より採血し、その血清をmaterialとして血清中におけるHCG、HPL、AFPを二抗体法によるRadioimmunoassay法にて測定検討した。血清中での安定度を考慮して、HPL、HCG、AFPの順序で測定を行ない、一部の検体についてはEstrogenの測定もRIAにて行った。流産患者については採血後約2ヶ月のfollow upを行ないその予後判定を行ってみた。

成績：連続測定にて予後不良の流産群はHPL低値、AFP低値又は高値を割合に早い時期より示すが、HCGの低下はかなり遅れてみられた。予後良好の流産徴候群では、HPL、HCG、AFPともほぼ正常値であった。又流産をearly abortion (~12w)とlate abortion (13w~)とに分類検討するとこの3者の動態には明らかな差がみられた。血中Estrogenの有意の変化をみたものは少なかった。胎死胎胎群ではHPL、AFP低値、HCG高値の明らかな解離現象がみられ、流産との鑑別にある程度役立つことが判明した。以上母体血中における蛋白ホルモンの同時測定は流産徴候を示す患者の予後判定と鑑別診断にある程度役立つ得る1手段となり得ると考える。

### 59. 正常及び異常妊娠の血中非結合型エストロール値について

慶応義塾大学産婦人科 ○松本 茂、中村 幸雄、家城 匡純、小林 俊文、飯塚 理八

RIA法による胎児胎盤機能の追求は近年急速な進歩を遂げられているが、我々はその一環として、血中free Estriol (E<sub>3</sub>)をRIA法により、迅速、正確に測定することができ、今回発表致します。

方法：血中free E<sub>3</sub>は、神戸川、牧野博士提供による抗E<sub>3</sub>抗体を使用し、RIA法 without chromatographyにより測定した。Standard curveとしてmale Plasma 0.01 ml エーテル抽出液を加えて、Accuracyを求めると、以下の如く満足すべきものであった。0 pg (1.2±0.5), 20 pg (22±0.9), 50 pg (49±1.0), 100 pg (97.2±3.8), 200 pg (202±11), 500 pg (470±5) なお within Assay の変動係数は11%であった。

成績：慶応義塾大学産婦人科外来及び入院患者を対象とし、妊娠21週より43週迄正常妊娠124例につき、血中free E<sub>3</sub>値の正常域を設定した。21週より22週にて、3.50±0.85 ng/ml (M±S.D.) 以後36週迄漸増、39週迄急増する。Peakは39週で、その中E<sub>3</sub>は13.5±4.0 ng/ml (M±S.D.)であった。予定日超過ではやや低下する。異常妊娠については、妊娠中毒症、切迫早産、子宮内胎死、部分性胎死、胎死、胎死、胎死について検討した。妊娠中毒症では重症1例にて測定値の低下がみられ、未熟児娩出するも、他の比較的軽症と思われた症例は正常域であった。切迫早産及び前期破水例(7-8ヶ月)にては、破水例にてE<sub>3</sub>低下がみられた。子宮内胎死例にてはE<sub>3</sub>の著明な低下がみられた。双胎例にては、E<sub>3</sub>の増加、胎死例にて著明な低下、22週部分性胎死例にてE<sub>3</sub>の低下がみられた。

育を示し、奇形の発生はみられなかった。生理的食塩水注入群14例では、発育停止は4例にみられたが、心奇形の発生はみとめられていない。

結論：new prog depot 注入実験群では心奇形の発生は21%にみられたが、対照群としての無処置のもの、生理的食塩水注入のものには心奇形の発生をみなかった。

### 62. Klinefelter 症候群の皮膚紋理

京大 泌尿器科 ○小松 洋輔、友吉 唯夫、吉田 修

XXY型 Klinefelter 症候群の皮膚紋理に関する知見は白人症例では、1) 降線数の少ない指紋が多く、弓状紋の出現頻度が高い。2) 指紋総降線数が正常男女より減少している。3) 指三叉線 a-b 降線数の減少が挙げられる。

しかし、皮膚紋理には非常に人種差があり、例えば、日本人は白人に比べて溝紋が多く、弓状紋と尺側溝紋が少なく、指紋総降線数が多い。従って、白人で得られた知見をそのまま日本人にあてはめることができない。

そこで、おわれわれ XXY型 Klinefelter 症候群 46例の皮膚紋理を採取し、分析し、以下の成績を得た。

1. 指紋の出現頻度は尺側溝紋状、弓状紋が多く、溝紋状、横側溝紋状が少なく、これは白人における所見とほぼ一致する。正常女子における出現頻度に類似する。
2. 各指別では両手第II指における尺側溝紋状の出現頻度が高い。
3. 指紋総降線数は白人症例と同じく、正常男女より低い。
4. 総 a-b 降線数は正常男女との間に大きな差はない。
5. 総 a-b 角度は正常男子よりやや低い。

このほか、各指別の指紋の降線数、II III IV 指間紋、小指球紋、母指球紋、猿線について検討を加えたい。

Down 症の皮膚紋理におけるように、臨床に、補助診断として役立つ程の所見は Klinefelter 症候群 (XXY型) にはないが、皮膚紋理の男女差という観点から、本症の皮膚紋理が示す所見は興味深いものがある。

### 63. 卵巣女性化性化の5例とその内分泌学的考察

名古屋大学医学部 産婦人科 ○下須賀洋一、万羽 進、広島 敏彦、富田 悦光、太田 正博、鮎川 映己、成田 取、中西 勉

半陰陽の中で、卵巣女性化性化は、性腺が雄であるにもかかわらず、体型・乳房の発達・外陰部形態等、明らかに女性型である点で、極めて特異な存在であり、その病因に関しては、依然として、不明な疾患であるといえる。

我々は、過去10年間に、本症の5例を経験し、その臨床像並びに内分泌学的背景について検討を加え、更に摘出性腺の invitro に於ける incubation 実験によって、本症の性腺のステロイドホルモン産生能について、検索を行ったので報告する。

症例は20才から26才までで全例未婚婦人であり原発性無月経を主訴として来院した。4例は鼠径部に腫瘍を触知し、染色体構成は45, X/46, XY のモザイクを呈した1例以外は、すべて46,



おける片側卵巣抽出を行ない分娩時期や後分娩時期に対するその影響を探索した。

材料および方法：当研究室で累代繁殖したウィスター系未経産雌マウスを用いた。実験開始前少なくとも3回以上の正しい4日周期をくり返す動物を用いた。発情前期の夜雌と同居させ、翌朝、翌朝中の精子を確認し、この日を妊娠第1日とした。動物は全て夜雌6時、消燈18時の12時間照明で飼育した。片側卵巣の抽出は、軽いエーテル麻酔下で妊娠18、19、20日それぞれ9時～11時、妊娠21日(9時～11時又は16時～17時)および22日(9時～11時又は12時～13時)に行った。分娩は妊娠21日から毎日9時、12時、15時および18時の各時刻に観察し、最終胎児の娩出を確認した時刻を分娩時刻とした。分娩を確認した翌朝9時～11時の間に卵巣と卵管を採取し、卵巣重量の坪量と排卵の有無を探索した。

結果：妊娠18日に片側卵巣の抽出を行なった動物では、分娩は妊娠23日の午後によく認められたのに対し、妊娠19日および20日に片側卵巣の抽出を行うと、多くの動物は妊娠22日に分娩を終了し、対照区に比べ早期に分娩した。妊娠22日において卵巣を片側抽出すると後分娩発情時の排卵数は、妊娠21日の午前までに片側卵巣を抽出したものに比べ著しく減少した。また、妊娠19日に片側卵巣の抽出を行うと、48時間後には残留卵巣重量の有意な増加を認めた。

## 71. 素兎脱着膜の Alkaline phosphatase isoenzyme

東邦大学 産婦人科 ○真島 清重、林 基之  
同 中核 赤崎 孝紀、畑下 敏行  
同 生化学 天野 久夫

子宮内腔の脱着膜が、妊婦の着床発育に必要な役割を有しているが、この分野の基礎的研究は組織化学、電顕、酵素活性等が多い。近年 isoenzyme の概念が遺伝、癌、系統発生学由来に応用されている。今回、脱着膜細胞は子宮内腔線維芽細胞に由来するとされているが、この問題のアーチタイプとして、同一着床部位の寒毛胎盤、脱着膜、子宮、各々の alkaline phosphatase (以下 Alp とする) の分離、精製を行い、若干の知見を得たので報告する。

実験材料：成熟自然交配後22日目の家兔特有の haemendothelial type となった生種臓器を使用した。

方法：各臓器は1～2g前後でMorton変法をMicro化し、Butanol抽出、Acetone分離(30～60%)でPartial purificationした。酵素活性はKind king変法、蛋白定量はLowry法、寒毛胎盤電気泳動、染色は吉田らの方法、薄層ポリアクリルアミド電気泳動は池田らの方法によった。

結果：optimum pHはいずれも10.1, Kmはフェニルalanine 2本で子宮2.5×10<sup>-2</sup>M, 脱着膜2.2×10<sup>-2</sup>M, 胎盤1.5×10<sup>-2</sup>Mであった。阻害実験では、ethanol, EDTA, L-phenylalanine, Zn<sup>2+</sup>の各6種類の濃度系列の影響は三者共に同様に阻害された。L-Tryptophan 5×10<sup>-4</sup>, 10<sup>-6</sup>Mで脱着膜と胎盤は阻害されず、子宮は30%の活性増加となった。Mg<sup>2+</sup> 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-6</sup>Mの添加後、子宮は4倍増、脱着膜と胎盤は2倍増の活性を示した。56°C耐熱性は30分で胎盤と脱着膜は50%、子宮は80%の失活を行った。Total activityは脱着膜4.1、子宮13.9、胎盤42.1 K.A./mg proteinであった。ポリアクリルアミド電気泳動で子宮は2本、脱着膜2本、胎盤は3本に分かれた。以上より、脱着膜中のAlpの生化学的、物理化学的性状は子宮より胎盤に近く、その酵素由来も胎盤側である可能性が考えられる。

## 72. 片側卵巣抽出マウスにおける卵子の着床と妊娠に関する研究(4) —HCGによる妊娠阻止について—

日本大学医学部 公衆衛生学教室 ○遠藤 克、橋本 明人、西川 漢八  
日本大学農獣医学部 畜産生理学研究室 佐久間勇次

演者らは、これまで片側卵巣抽出マウスにおける妊娠現象について探索した結果、片側卵巣抽出マウスにおいては、既存卵巣の代償性機能の発現とその代償性には系統により差があること、また、GTHによる過排卵反応は正常マウスとは異なっていること、さらに産産回数増加に伴う生殖機能は正常マウスより早期に低下することなどを報告した。今回は、HCGの投与が卵子の着床と妊娠にどのような影響を及ぼすかについて試験を行った。なお、HCGはその投与時期と投与量によって正常マウスの妊娠を阻止することは、さきの大会において報告した。

試験方法：供試マウスは、当教室で自家繁殖したCF#1系の成熟した未経産マウスで、片側卵巣抽出マウスと正常マウスの2群について試験を行った。マウスは産卵を認めた日を妊娠0日とし、妊娠初期の0日から中期の第10日まで正常のマウスに、それぞれHCG 5IUを1回皮下投与した。その後、妊娠第15日にと投殺し、妊・不妊、着床胎児数、生存胎児数、黄体数、卵巣重量を観察した。

結果：HCGを投与したマウスは、妊娠中期で冷んど影響が認められなかったのに対し、妊娠初期に投与したものにあっては、両群とも妊娠率の低下が認められ、とくに0日および第1期のマウスに著しい低下が認められた。妊娠したマウスの着床胎児数および生存胎児数は、妊娠初期に投与した片側卵巣抽出マウスにおいても正常マウスに比べ著しい胎児数の減少が認められた。黄体数と卵巣重量は、両群とも無影響で正常マウスより増加した。

これらのことから、片側卵巣抽出マウスは正常マウスよりHCGによる影響をより強く受け易いものと考えられる。

## 73. マウス系統間にみられる胚死亡率の差について

川崎医科大学 中研 ○北 徳  
岡山大学 農学部 猪 養義

近年、実験用マウスの系統間に繁殖機能の差の認められる系、あるいは、系統交配時の特定の交配組合せに無関係に繁殖障害の起る現象などが注目されて来ているが、これらの現象は不妊に対する新しい問題点を示唆しており、これらの現象の原因追究により、不妊要因研究の新たな確がとらえられようと思われている。我々は、実験動物育種学の立場から、実験用マウスの系統間にみられる繁殖能力の差について報告を進めて来ているが、胚死亡率に関して、不妊的に興味深い系統間を認めたと報告する。

方法：共通祖先 dd マウスから、わが国において分離育成された dd グループの系統 (Bull. Exp. Anim. 14: 149, '65, Exp. Anim. 17: 27, '68) のうち、近交系 DDD, DDY, DDK, DSD と、クローズドコロニー ddY の5系統を用い、排卵数、着床数、生存胎児数、産子数、着床前胚死亡率、着床後胚死亡率などについて系統間で比較した。いずれの系統とも90～120日令の未経産♀マウスを供試した。排卵数は、交尾確認日に解剖し顕微鏡下において左右卵管内卵細胞数を計数した。また、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数は、妊娠17日目に解剖し確認したものであり、産子数は、初産産子数によって示した。

結果：得られた結果を、ddY:DDD:DDY:DDK:DSDの順に記すと、排卵数(12.9:11.9:9.3:10.3:8.4)、黄体数(13.1:12.1:9.7:10.2:8.9)、着床数(22.2:11.5:7.9:8.1:5.1)生存胎児数(10.8:8.7:7.2:6.8:4.6)、産子数(11.4:8.2:6.2:6.5:4.7)、胚死亡率(17.4:28.3:25.3:33.2:48.4%)、着床前胚死亡率(6.9:4.7:18.5:20.7:42.8%)、着床後胚死亡率(11.2:24.8:8.3:15.7:9.7%)であった。以上のいずれの値とも、系統間では統計的に有意であった。以上より、系統間に胚死亡率の差が認められるばかりでなく、胚の死亡時期に著明な差のあることが明らかとなった。

## 74. 妊産性と子宮動脈系微細構築 —特に妊産性障害因子との関係について—

順天堂大学医学部 産婦人科教室 ○高田 道夫、亀倉 英武、渡辺 博志

妊婦の着床、子宮一胎盤系と云う新たな機構の参加するなかで子宮の動脈系微細構築はこの劇的な変化に対して自発的適応を果したる臓器的特異性を備えている。

特異的構築は子宮腔を環状にとりまぐ a. arcuata の分枝である a. radialis さらに末梢の a. spiralis を含む uterine spiral arterial system によって代表される。

この uterine spiral arterial system は、子宮一胎盤系の形成ならびに形成後の機能保持に欠くべからずものであり、非妊子宮の one segment の子宮内腔全周に約1.2mm間隔で60本程度存在する a. spiralis は、妊娠3ヶ月で32本、妊娠7ヶ月で23本総絨毛間腔に開口し、a. radialis も含めてその走行は非妊子宮とは全く様相を異にして妊娠脱着膜の直上を紡錘形の走行に、添って走行する。

今回われわれは、妊娠時の uterine spiral arterial system の微細構築、絨毛間腔への開口状況を microangiogram plastoid cast および病理組織学的所見をもとに分析し、その形成ならびに形成後の機能保持に対する障害因子を子宮筋層、子宮内腔筋、手前反屈(子宮筋層筋層抽出、奇形子宮整形術、その他の手術) さらに妊娠子宮への筋層合併、妊娠子宮への手術反屈(腹式子宮切開、筋層筋層抽出)などの多様な関係においてとらえると共に、子宮腔の前後壁、左右側壁、胎盤、胎盤部に対する uterine spiral arterial system の分布状況と着床妊婦の予後との関係について探索した成績を述べる。

## 75. 妊産現象における性ステロイドの免疫生物学的意義：特に PHA 刺激に対するリンパ球の活性化に及ぼす progesterone の抑制効果について

京都大学医学部 産婦人科教室 ○小林 八郎、森 崇英、鈴木 隆  
北川 道夫、森川 博史、西村 敏雄

目的：妊娠維持機構の1つとして、近年妊産婦血清中に母体の免疫能を抑制する因子の存在が報告されている。しかし妊娠中に著明に増加する estrogen, progesterone の免疫学的意義について未だ報告がない。今回われわれはヒト末梢リンパ球の活性化現象に及ぼすこれらの性ホルモンの影響を検討した。

方法：正常成人男女の末梢血より得たリンパ球を microtiter plate 中に、PHA 刺激の下に培養し、同時に progesterone を 10<sup>-6</sup>～1ng/ml、あるいは estradiol-17β を 10<sup>-6</sup>～1ng/ml の範囲で加え、PHA のみの対照群と比較した。3日間培養後、1.25μCi の <sup>3</sup>H-TdR を各 well に加えて24時間の取り込みを計測した。

## 77. 雌性家兎における性腺結核の精子腫上に及ぼす影響

北海道札幌医科大学 産婦人科 光部 啓一、岡部 泰樹、佐竹 実

精子が卵中に到達し、受精が行われる現象は、精子の自動運動のみによって行われるとは考えられず、卵巣、卵管および性腺の精子誘引因子もその一因を担っているものと考えられる。

この精子誘引因子には、子宮の吸引運動、卵管、子宮上皮の纖毛運動、腹腔内圧と腔内圧の圧差等の Physical Factors および卵巣、卵管、卵管・子宮上皮から分泌されるであろう物質等の Chemical Factors が考えられる。

性管結紮においては、卵子および胚盤による影響は全く除外され、子宮の吸引運動については、或程度除外される。従って、性管結紮実験からは、主として、性管各部分の上皮の繊毛運動および分泌物質による精子の性管通過上および影響が示唆される。

われわれは、既に第18回日本不妊学会総会において①卵管壁腔縮、②卵管・子宮移行部、③子宮中央部、④子宮下部の4点で性管の側面を結紮し、他側は対照として結紮を施さない実験について報告した。この結果からは、おおむね、精子の性管内移動は、性管結紮によって影響を受けた事が示唆されたが、卵管・子宮移行部結紮群では、非結紮側には、精子が認められず、結紮側のみ認められるという興味ある結果を得た。しかし、④例数は少ない事、⑤同一動物に結紮・非結紮を併せている事から結論を下し得なかった。

今回は、この点に配慮して、例数を増し、両側性管同一の結紮法を適用し、手術の影響の去った時期にH.C.G. 50 i.u. 投与し、24時間後に一定量の精液を授精し、精子の性管通過上および性管各部分の影響を検討した。尚、走査電顕によって性管上皮を観察し、精子の通過上との関係を検討した。

#### 78. 移植抗原に対する抗体の精子運動性に及ぼす影響

大阪大学医学部 産科婦人科教室 ○根来 孝夫、佐竹 文隆、小川 誠  
若尾 豊一、都竹 理

マウスの精子表面に移植抗原が存在するか否かについて最近種々の検討がなされてきた。Goldburg は cytotoxicity test を用いてこの問題に検索を加え、マウスの精子表面には major の移植抗原である H-2 antigen が express していることを認めた。我々も<sup>121</sup>I 標識精製抗体を用いてマウスの精子表面に移植抗原が存在し、それに対する抗体と免疫反応によって結合することを証明した。それではオスの移植抗原による精子の性管通過上子宮内に侵入した精子はどのような影響をうけるかが問題となる。そこで移植抗原に対する抗体ならびに補体の作用を受けた精子はその運動性に及ぼす影響をうけるか in vitro で検討を加えた。

C3H/He 系マウスの皮膚を C57BL/6J 系マウスに、又逆に C57BL/6J 系マウスの皮膚を C3H/He 系マウスに移植することにより C57BL/6J 系及び C3H/He 系マウスの移植抗原に対する抗体を調製した。補体としてはモルモットの新鮮血清を使用した。モルモットの血清中にはマウスの種特異抗原に対する自然抗体が存在する。これをマウスの spleen cell 及び卵巣ホモジネートと 0°C で作用させることにより補体活性を損なうことなしに自然抗体の除去を行った。これらの抗体ならびに補体（自然抗体を除去したモルモット血清）を用いて移植抗原に対する抗体の精子運動性に与える影響を観察した。すなわち C3H/He 系マウスの精子浮游液（又は C57BL/6J 系マウスの精子浮游液）に同系マウスの移植抗原に対する抗体（又は C57BL/6J 系マウスの移植抗原に対する抗体）と補体を 37°C で 60 分間作用させ、抗体の精子運動性に与える影響を観察した。

#### 81. 精索静脈瘤の左右睾丸の精子形成能について

東京都民病院 泌尿器科 広川 信、藤井 浩、佐々木 健一  
横浜市大 第一病棟 松下 和彦

精索静脈瘤が精子形成能を障害することは臨床的事実として知られている。精索静脈瘤の多くは、一側性である。患側睾丸の障害は容易に理解できるが、反対側の睾丸に、どのような機序で障害が起きるのか、興味ある現象である。その疑問に答える明解な資料は見あたらない。

乏精子症をともなう精索静脈瘤の 10 例について、両側睾丸の生検をおこない、左右睾丸の精子形成能について検討をおこなった。その判定には、Johnson の提唱している Score count 法を用いた。

症例における Score の算術平均 (MS) は、右睾丸では、MS 6.0~6.5 5 睾丸、MS 6.6~7.0 5 睾丸、左睾丸では、MS 1.1 睾丸、MS 5.9 1 睾丸、MS 6.0~6.5 3 睾丸、MS 6.6~7.0 5 睾丸である。概して、左右睾丸の間には、大きな優位差はみとめられないが、右睾丸の MS が左より高いのが 7 例、同値が 2 例、左側が高いのが 1 例のみである。MS は精子数あるいは静脈瘤の程度と相関はみられない。度数分布で中心を占める Score (S と略す) は、右側で、S7 が 10 睾丸、左側で、S7 が 8 睾丸、S6 が 1 睾丸、S1 が 1 睾丸と分布した。精細管内に精子が 5~10 個みられる Score 8 の占める精細管の比率は、左睾丸では、0~28% (平均 13%)、右睾丸では 0~29% (平均 9%) である。S8 が皆無の睾丸は、左で 3 睾丸、右で 1 睾丸みられた。一方、S9 を示した 1 例のみで、その精細管の比率は、右 11%、左 5% である。このことから、睾丸像は maturation arrest が主体と考えられた。

原因不明の乏精子症で、その妊孕性の回復は S8 以上の精細管が高率に保たれていないと期待できないと考えられている。しかし、精索静脈瘤では、高位結紮術後に精子数の改善、エオン不染色精子の増加、妊娠の成功例がみられる。この事実から、本症では、Score が不良でも、妊孕性の回復が期待される。

#### 82. 男子不妊症における Coenzyme Q<sub>10</sub> (ubidecarenone) の治療効果

練馬総合病院 泌尿器科 ○石川 博義  
慶応義塾大学 泌尿器科 東福寿英之

Coenzyme Q (CoQ) の治療に関しては 1966 年に石神等の発表したところであり、CoQ を用いた結果には、精子数改善が 80.5%、みられたと述べ、卵巣代謝に関与し、極めて成績がよいとの報告がある。我々は今回、CoQ を精子を主とする男子不妊症に使用した。投与方法は、一日 30 mg 内服を原則とし、投与期間は最長 540 日に涉った。当症例は精子濃度 1000 万前後であったが、長期投与をおこない、一年頃より、精子数の増加をきたし、一年半後に妊娠成立をみた。CoQ を投与して、早いものは数ヶ月後に精子数に変動がみられ、増加傾向をみる。我々は、CoQ の効果を検討すべく、Fructose の測定をおこない、精子濃度、精子数測定とあわせて、成績をまとめた。有効例につき、使用経過、検査所見を検討し、例示する予定である。

#### 79. 射精障害の検討

東北大学医学部 泌尿器科教室 木村 行雄、木崎 徳、伊勢 和久

最近の 4 年 6 ヶ月間に射精障害を主訴として来院した 36 例について検査、加療した成績を報告する。これら 36 例は、いずれも正常な勃起があり、性交可能なもので、除茎、睾丸、副睾丸、前立腺に病理学的に異常を認めなかった。これら 36 例は ejection, orgasm とともにないもの (A 群)、orgasm はあるが、ejaculation のないもの (B 群)、ejaculation, orgasm ともあるが、射精に至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、レ線検査、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 群では原因となった基礎疾患を除くこと、高位自律神経中脳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 群では原因不明であった。治療は A 群および D 群では COMT 阻害剤が有効であった。B 群では原因不明であった。C 群には特に有効な治療法は得られなかった。

#### 80. 男子不妊症患者の精囊 X 線像について

金沢大学医学部 泌尿器科教室 平野 章浩、沢木 勝、大川 光夫  
黒田 恭一

我々は第 19 回日本不妊学会総会において 1965 年 1 月より 1973 年 12 月に至る 9 年間の男子不妊主訴患者 953 例の臨床的検討を行い報告した。今回は精囊 X 線像について検討した成績を中心として報告する。精囊 X 線像の分類は石神・森の分類に従い、その年令角度については石神・山本の分類に従って分類した。

- 1) 精囊造影が施行されたのは 56 例で、上記の分類が可能であった症例は 50 例、分類不能症例は 6 例であった。
- 2) 分類可能な 50 例の臨床診断では、造精機能障害が 45 例 (無精子症 25 例、乏精子症 20 例) と最も多く、Klinefelter 症候群 2 例、慢性前立腺炎 1 例、慢性前立腺炎および停留嚢 1 例であった。型分類では I 型 19 例、II 型 13 例、III 型 12 例、IV 型 6 例であり、年令角度では老大型 (++) 29 例、成人型 (+) 18 例、幼若型 (+) 3 例であった。その組合せでは I 型 (++) が 11 例と最も多く、次いで II 型 (++)、I 型 (++)、III 型 (++)、III 型 (++)、IV 型 (+)、II 型 (+)、IV 型 (++) の順であった。
- 3) 分類不能の 6 例の臨床診断では、後天性非嚢丸炎 3 例、精管閉塞症 2 例、精管欠損症 1 例であった。
- 4) 精液量と型分類及び年令角度との間には有意の関係は認められなかった。
- 5) 型分類と嚢丸容積との間には有意の関係は認められなかった。年令角度と嚢丸容積との関係については、(+) に属する症例は (++) に比し嚢丸容積が小さい傾向が認められた。
- 6) 精液中果糖量と型分類及び年令角度との間には明らかに有意の関係は認められなかったが、I 型では II 型、III 型に比し高値を示す傾向が認められた。
- 7) 尿中 17 KS 及び尿中ヨナトロン値と型分類及び年令角度との間の相関についても検討したが、明らかに有意の関係は認められなかった。

#### 83. 男性不妊にたいする Kallikrein の応用

神戸大学 泌尿器科 ○守阪 貞夫、谷風 三郎、高橋 清吉  
石神 貞次

生体におけるカレクレインの生理学的ならびに薬理学的作用については種々報告されているが、最近では本剤の細胞増殖および修復にたいする効果が話題になっている。生体内でも細胞分裂の活発な嚢丸の造精機能に対してカレクレインが及ぼす影響をおよぼすかは興味のある所である。このことから我々はカレクレインを男性不妊の治療に応用した。

検討症例は著明な内分泌学的障害や精路通過障害をみとめない乏精子症および停滯嚢丸症で、その配偶者は婦人科に異常がない症例である。検討項目は精液量、精子数、運動率および運動精子数で、4 ないし 6 週間毎に各検査をおこなった。数症例において血漿テストステロン、LH、FSH および精漿 GOT の測定をおこなった。本剤の投与方法はデポー注射群では 1 A・40 KU を週 2 回投与し 10 例、週 3 回 3 例、週 2 回 1 回 2 A づつ投与したものの 19 例の計 32 例である。錠剤投与群は 1 日 600 KU を 3 分に投与し、計 10 例である。

—治療成績—カレクレイン投与群では、精液量が増加していたもの 37.5%、精子数改善における有効率は 62.5%、運動率では 62.5%、運動精子数では 70% であった。そのうち妊娠成立は 2 例であった。錠剤投与群の有効率は精液量では 30%、精子数では 40%、運動率では 30%、運動精子数で 50% であった。そのほか対象例の重症度と総合判定との関係について、また本剤投与前後の血漿テストステロン、LH、FSH、および精漿 GOT 値について述べてきた。

#### 84. ヒト卵巣表面の微細構造

関西医科大学 産婦人科教室 ○島岡 昌幸、竹口 尚道、田中 正明  
余語 都夫、樺木 勇

ヒト卵巣の表面を被り germinal epithel は、腹腔上皮と由来を同じくする単層の細胞であるが、この epithel の性状や機能については未だに定説が見られず、微細構造に関する知見もはなはだ乏しい。

そこで卵巣を構成する各細胞と卵巣機能との関係を研究する過程の一つとして、今回はこの epithel について走査ならびに透過電顕を用いて検討したので報告する。

手術時に摘出された卵巣を glutaraldehyde-osmium 二重固定、ethanol 脱水後、走査電顕用試料は CO<sub>2</sub> ならびに Freon 13 による液相点凍結法を行使し、透過電顕用試料は epon 包埋を行い、それぞれ SSM-2 型および HU-12 型電顕にて観察した。germinal epithel は明確な basement membrane を有し、円柱状ないし扁平で、核は比較的大きく、核陰には indentation が著明であった。

細胞質は Organelles に富み、その自由表面には細長く多様な microvilli ならびに micropopline 様像がみられ、分泌物質の透過など活発な機能を有することが推定された。

かかる germinal epithel は老化とともに容易に剥離する傾向を示し、その剥離部には間質細胞が露呈し、特異な上皮化像の変化を示していた。

妊を行わなかったためがほぼ同数である。

医師が日常外来で患者に勧めている避妊法についてみると全体としてIUDが34.3で1位、ピル31.7、コンドーム11.9、卵管結紮、精管切断がそれぞれ8.5である。これらを勧める理由としては確率42.7、確率19.5、患者希望16.7、無害16.0、case by case 1.5となっている。以上の結果は3施設で多少の数字の差異はあるが傾向は同じであり、我が国の人口調節に対して指導的立場にある産婦人科医の避妊法に対する考え方と興味がある。

### 99. AIDに対する意識調査

新潟大学 産婦人科学教室 ○高橋 誠、富田 哲夫、渡部 川  
大原 康、竹内 正七

はじめに：不妊症診療において、男性絶対不妊因子の最終的手段として、非配偶者間人工授精がある。当科では昭和37年不妊外来設置以来AIDを行ってきたが、AIDはその性格上、社会的、道義的な面や、人工授精児の将来などについて多くの問題を含んでおり、担当として我々はこれらの点をよく理解しなければならない。その意味で、今回AIDを受けた夫婦の意識レベルの調査を行なった。

研究対象および方法：対象は当科不妊外来受診患者で、routine 検査が終了し、絶対男性不妊の診断のもとにAIDを受けた142例の夫婦で、アンケート式の調査を行ない、その動機や人工授精に対する考えなど15項目にわたって調査した。

成績：最初に人工授精を希望したのは、夫婦共に最も多く、ついで夫、本人の願であった。動機は、養子より自分の子がほしいと答えた婦人が36%、老后が心配または寂しいが28%、子供が好き28%などであった。人工授精児に対する不安点として、何らかの不安を抱いているものが85%あり、その理由としては、63%が出生の秘密を知るのではないかと考え、多くは血液型の不一致を心配している。ついで31%が奇形児などとの異常児の出生に不安感をもっている。AIDの社会的、道義的な面や、授精児の増加に対する考え方は、一応そのように点を理解しながらも、育児希望が強い母性本能が優先している結果を得た。2児希望については63%がはいと答え、その理由として、1児目満足や、子供の教育上兄弟がいた方がよく、子供が1人だと寂しいなどの理由をあげている。

結論：人工授精は社会的、道義的背景があるにもかかわらず増加傾向にある。我々は今回、客観的な現状分析を行い、これらの事項見出し強い夫婦として唯一の方法である人工授精を、実に真摯な態度でとらえ、強く希望していることが判明した。

### 100 当教室における不妊統計

横浜市立大学 産婦人科学教室 ○三上 正憲、植村 次雄、鈴木 直行  
高口 二郎、茂井 義彦、塩島 令儀

昭和44年1月より昭和50年5月末までの6年5ヶ月間の横浜市立産婦人科及び昭和45年7月から4年1ヶ月間の横浜市市民病院産婦人科の不妊期間1年以上の不妊患者895名について統計的に観察した。

原発性不妊患者は594例(66.4%)、続発不妊患者は301例(33.6%)、妊娠率は原発不妊：4%、続発不妊26.4%である。

### 102. 教室不妊外来開設17年間の妊娠成績とその検討

群馬大学産婦人科教室 五十嵐正雄、佐藤 恒治、○伊吹 令人  
品田 孝夫、根岸 正晴、中村 淳  
横田 佳昌、森田 清子、水沼 英樹

我々は先に不妊症患者326例の不妊因子分析を報告(日本産科誌6:92,1961)し、その後昭和39年の不妊学会総会において不妊外来開設以来7年におきた不妊症婦人の妊娠例158例について、その成績を分析して報告(日本産科誌10:231,1965)した。更に昭和42年10月の不妊学会総会においてその後3年間の妊娠例158例の成績を分析し、clomid, sexovid, HMGなどの排卵誘発剤の開発により、排卵時期前に比べて無排卵期あるいは無月経症などの月経異常時の妊娠比率が、昭和39年当時のものに比べてやや高くなってきていることを報告(日本産科誌13:173,1968)した。

今回我々は昭和42年11月より、昭和49年12月迄の7年間に300例以上の妊娠例を得たので、これ等の患者の不妊原因及び妊娠の動機について分析報告すると共に、不妊外来開設以来17年間の合計600余例の妊娠例を総括再検討して、その妊娠動機の時代的推移について考察を加え報告する。

即ち当科不妊外来を初診してから2年以内に妊娠する例が殆んどであったが、初診以来6年以上にわたって通院して始めて妊娠した例も極めて少数ながら認められた。また卵管通気やHSG後に妊娠する例は毎年かなりの数にのぼったのに対して、卵管造影閉塞例に対する通水療法や卵管形成術後の妊娠例は比較的少く、卵管因子の治療の難しさが示された。

排卵性の不妊患者に対するrebound検査は毎年かなりよい成績を示し、無排卵患者に対してはclomid療法(clomid+HCGを含む)、sexovid療法での妊娠例が多くなっている。これに対してHMG+HCG療法は、対象が主として長期におたる重症の第II度無月経症にきたため、排卵率はよい妊娠率は低率にとどまるという結果をえた。また男性因子による小妊の妊娠成功率はかなり不良であった。

### 103. 昭和49年度不妊外来統計—昭和39年度との比較

東京大学産婦人科 百瀬 和夫、吉沢 伸二、内野 鴻一  
林 新慶

不妊患者の頻度、不妊因子の割合などについては報告者により、かなりの差がみられる。これは病院の性格の違いによることもあろうが、時代による疾病の遷変も関係するように考えられる。そこで、昭和49年不妊患者610例を昭和39年度不妊患者と比較した。

49年度不妊患者のうち原発不妊は435例71.3%であり、これは39年度の70.5%とほぼ同率であった。年齢別では26,27才がピークがあり、1・2年若年層に移行している。不妊期間別では、2・3年が最も多く、受診が早まっている傾向がうかがえた。これは4人以上の児を有する夫婦が激減して、養子という形の解決が困難になり、比較的早期から育児相談を意識するためと思われる。

続発不妊における最終妊娠経過は、自然流産、人工中絶、経膈分娩、子宮外妊娠、帝王切開の順で、両年度における差はなかった。

月経調剤でBBTから月々、排卵があると思われるもの77.2%、稀発排卵14.1%、無排卵8.7%で、これは昭和39年度と大差ない。

不妊期間は2年以内の者が原発不妊35.5%続発不妊39.9%と高率であり、妊娠率もそれぞれ32.9%、40.0%と高い。これに対して、5年以上不妊の妊娠率は原発不妊12.9%、続発不妊10.5%と低い。

不妊原因別頻度でみると原発不妊では男性因子が第一位で、ついで卵管因子、卵管因子、炎症(内診所見や帯下の子状から炎症を疑わせるものも含めた)の順であり、これに対して続発不妊では卵管因子が一番多く、ついで男性因子、炎症、卵管因子の順であった。

男性因子は精子濃度4000万/ml以下の者は原発不妊で33%、続発不妊で23.4%と原発不妊に多く、妊娠率は2000~4000万/mlでは原発不妊34.2%、続発不妊37.0%と比較的よいのに対して1000万/ml以下では原発不妊6.9%、続発不妊10.7%と治療の困難さを示している。

卵管因子では排卵誘発剤の開発により無排卵期症、第1度無月経では原発不妊46.5%、続発不妊35.0%と極めて高い妊娠成功率を示している。これと対照的に第2度無月経の妊娠率は5~10%と低いことが注目される。

卵管因子では両側卵管閉塞が原発不妊で10.1%、続発不妊で8.7%にみられ、これらの妊娠率は15~18%と低率を示した。

まとめ：各種治療法の進歩に伴ない妊娠率の上昇が認められる。しかしながら高度の精子減少症、卵管閉塞例、第2度無月経の治療は現在なお困難であり、今後に残された課題である。

### 101. 不妊患者の統計的観察(妊娠成功例のretrospective考察を中心として)

大阪大学医学部産科婦人科学教室 ○若尾 豊一、佐治 文隆、小川 誠  
根来 考夫、都村 理

昭和46年9月より昭和50年5月までの3年8ヶ月の間に阪大産婦人科へ不妊を主訴として来院した患者のうち、BBTが2相性で排卵が予想されるにもかかわらず不妊である患者を対象として下記の検査・治療を行った。対象となった不妊患者は313名であり、内訳は原発性不妊患者234名、続発性不妊患者79名であった。初診年齢は27才をピークとしてその多くは25~31才であり、不妊期間についてみると約半数が3年未満であった。これら患者に対し精液検査、BBT、HSG+Rubin-test+頸管粘液+Huhner test+Miller Kurzrok test等の検査を行った。精液検査では精子数が4×10<sup>6</sup>/ml以下の(無)精子症は246名中104名(42%)であり、その内14名(5.6%)は無精子症であった。頸管粘液に関しては排卵期にも拘らず量・性質ともに不良のものがかなりみられ、それら不良例ではいずれもHuhner testが陰性であり、精子が頸管内を上昇するためには頸管粘液の性質が重要であることを知った。一方頸管粘液が正常であるにもかかわらずHuhner test陰性例も多く認められた。これら患者に対しAIH等の治療を行なった結果55名(17%)が妊娠に成功した。そこで妊娠成功例についてretrospectiveに行なった考察を行なった。

子宮卵管造影法により、両側卵管疎通性ありとされたのは52.8%、一側疎通性ありは19.7%、両側疎通性障害は27.5%であった。これは昭和39年度の夫々43.6%、9.2%および47.2%に比べると著しく好転している。骨盤内感染症、とくに結核の激減によるものと思われるが、代りに子宮内膿症による卵管疎通障害が増加の傾向をみせている。

49年度精液検査ではほぼ正常とされる4000万/ml以上は76.5%で、減精子症15.1%、無精子症8.4%で、これは39年度における夫々76.1%、14.2%および9.7%と大差なかった。

第18回不妊学会総会では、同一年度における大学と規模総合病院における不妊患者の比較を行い、同一診断基準にたつて判定しても、施設によって患者の内容が違ふことを明らかにした。今回、同一施設においても、年代により不妊原因に変化がみられることを認めた。

### 104. 我が教室2年間における不妊統計

大阪市立大学産科婦人科 ○恩田 博、田中 文平、田村 俊次  
塩出 進、山崎 嘉和、本田 慎伸  
浜田 和孝、須川 信

昭和48年4月より昭和50年3月迄の、不妊を訴えて来院を受診した患者のうちで、2年間に以上育児を希望し夫婦生活を営んだ患者総数は1003名であった。これらを分析すると年齢別には25才以下86名、25~27才328名、28~30才309名、31~35才224名、36~40才42名、40才以上14名であった。内原発性不妊725名、続発性不妊278名であった。不妊期間別では2~3年276名(27%)、3~4年358名(36%)、5~7年186名(19%)、7~9年81名(8%)、9年以上102名(10%)であった。

我々は原則的に基礎体温表、通水検査法、子宮卵管造影法、精液検査、その他内分泌学的検査を組み合せ、内分泌障害・卵管因子障害・男性側因子障害と特に明らかな原因のみられない機能性不妊の四群に分類し、各種治療法を試みているが、内分泌障害は231名(23%)、卵管因子障害221名(22%)、男性側因子障害80名(8%)、機能性不妊102名(10%)と分類できた。しかし種々検査を終了していない者、検査の途中で来院しなくなった者が369名に見られた。内分泌障害では、稀発月経・無排卵期症が最も多く排卵誘発剤の使用が主体であった。又通水治療は、生理食塩水にクローネーゼ添加した液を使用しており、続発性不妊における改善率は著名なものも認められた。男性側因子障害には、時にAIHを施行しているが、2年間で成功例を認めていない。妊娠成功例は94例に認められた。

### 105. Clomid 排卵誘発時の黄体機能について

九州大学医学部産科婦人科学教室 ○梶原 健伯、立山 浩道、安達 宣武  
宇津宮隆史、山口 省之、門田 徹

無排卵婦人に対するclomidの優れた排卵誘発効果は不妊症診療上多大の恩恵をもたらしている。しかしながら、その妊娠率や児取率にはいまだ一歩の差があり、Greenblattがclomidを紹介して以来15年の年月を経ようとして今日、われわれはclomid 排卵誘発時の黄体機能を種々のparameterを用いて検索し、clomid 排卵誘発時の妊娠性について改めて検討した。

対象：当科不妊外来および内分泌外来を訪れた婦人で卵巣機能異常が疑われるものに対し



て clomid 50~150 mg, 5日間を投与し、その variation として clomid+HCG trigger, clomid+HCG Stimulation を行った。黄体機能の検査は主として BBT の高温持続日数、型分類により行ない、一部に RIA により血中 Prog, estradiol, LH を測定し、また子宮内視診も行った。

結果：排卵率は例数で 76%、妊娠率は 29.3% であった。排卵時の黄体機能については、1) BBT 型分類では、排卵性不妊婦 150 例を無作為に抽出した control 群と比較して、clomid 排卵例では 1 型がいくぶん少く、III, IV 型が比較的多い傾向がみられた。2) 高温持続日数は clomid 単独群では 13 日~15 日が多く 13 日以上は 77.5% で control 群との著明な差はなかった。clomid+HCG trigger 群では 13 日以上は 27% と少なかったが clomid+HCG stimulation 群では 13 日以上が 88% であった。3) 臨床症型別にみた高温持続日数はいずれの症型においても 13~15 日が多かった。4) 投与量と高温持続日数との関係はいずれの投与量においても 13~15 日が多かった。5) 着床期の血中 Prog. E<sub>2</sub> は大部分の症例において I~III の BBT 型のかんじにかかわらず血中の Prog. 10~15 ng/ml, E<sub>2</sub> 100~200 pg/ml に比較して明らかに高値を示し、とくに HCG stimulation 群に著明であった。しかしながら HMG-HCG 排卵例と比較すれば Prog. E<sub>2</sub> とともに低値のものが多くみられた。

#### 106. Clomid 投与形式の相違による血中ホルモンの動態について

東京医科大学産婦人科 袁 信義, 矢道 良正, 小山 嵩夫  
大藏 健義, 木戸 豊, 下地 祥隆  
飯坂 高弘, 齊藤 幹

第一度無月経や無排卵周期など所謂程度の排卵障害に対する clomid の効果はすでに高く評価されている。しかしその排卵誘発機構に関しては、この薬剤の発表以来多くの研究が報告され、その作用部位が卵巣にあると云う説と視床下部~下垂体にあると云う説との二つについて分けられるがまだ決定的な証明はない。動物とヒトではこの薬剤の作用が異なることのもこの理解を一層困難にしている。更に投与量、投与形式に関しては現在 50~150 mg の 5 日間がもっとも多く用いられているが、これも主として臨床的経験によるもので理論的根拠によるものではない。

排卵には先づ卵胞の発育が必須の要件であり、若し Clomid にこの作用があるならば個々の症例ではいろいろな投与形式が考えられる。今回われわれは Clomid の排卵発育に対する効果を知る目的で排卵障害患者に Clomid を投与した場合、その投与形式と排卵誘発効果との関係とその血中 LH, FSH, estrogen, progesterone, LH の変動を検討した。

Clomid 50 mg × 5 日間投与で排卵する場合血中 FSH, LH, estrogen が次第に増量し、次いで正常周期のホルモン pattern に類似した推移をとり、やがて LH, FSH, estrogen の 3 つの peak が出現して排卵が起る。Clomid 50~100 mg × 5 日間投与で排卵せず、50 mg × 14 日間投与で排卵する場合のホルモン pattern はやはり FSH と estrogen の増加が先行する。このことから Clomid の排卵誘発機構は FSH と estrogen の増加が起り、これによって二次的に LH の surge が出現すると考えられるので、それらのホルモン動態の効果を期待出来る様な投与形式を模索すべきで、夫々の症例に応じた個別的投与法を検討すべきであると考えた。

- 112 -

例は産産し、妊娠を維持した症例のうち単胎妊娠 56 例、双胎妊娠 5 例であり、双胎はいずれも 2 卵性双胎であった。卵巣腫大など過剰刺激、無効例に漸増投与を行う場合には過排卵の危険が少ないことを知った。一方悪心、嘔吐等の胃腸症状、頭痛、不眠等は大量投与時の高頻度にみられた。以上の成績から我々 clomiphene 標準投与量にて無効である症例の高頻には本剤を増加すれば排卵、妊娠しうる症例があることを知った。我々は他に報告例をみない 1 日 400 mg 投与による妊娠例を 2 例経験した。

#### 109. prednisolone と clomiphene による排卵誘発効果（とくに clomiphene 無効例の検討）

京都府立医科大学産婦人科 東山 秀賢, ○木津 取二, 岩崎 武輝  
岡田 弘二

clomiphene citrate (clomiphene) は第 1 度無月経までの軽排卵障害には高い排卵誘発効果をもっている。しかしながら、第 1 度無月経ではあるが、clomiphene 1 日 150 mg, 5 日間投与を 3 週間繰り返してもなお排卵しない症例がある。これを clomiphene 無効例とし、これに対して prednisolone で副腎皮質を抑制するとともに、clomiphene を投与し、排卵誘発効果を検討した。投与方法は消退出血の開始第 5 日から prednisolone を 1 日 5 mg, 5 日投与し、これに引き続いて clomiphene を 1 日 150 mg, 5 日投与する順次投与方法と、同量の prednisolone を出血開始第 2~3 日から 7 日間、さらに出血第 5 日から clomiphene 1 日 150 mg, 5 日間を同時に投与する併用投与方法の 2 方法によった。現在までの成績は、順次投与方法は 13 周期に投与し、そのうち 8 周期、61.5% に排卵誘発が認められ、2 例に妊娠が成立した。一方、併用投与方法では 46 周期中の 30 周期、65.2% に排卵がみられ、そのうち 4 例に妊娠が成立した。このように順次投与方法、併用投与方法の間には排卵誘発率、妊娠率に有意差はない。しかし、順次投与方法では排卵日併用法に比べて遅れるという欠点がある。次に本療でもなお排卵がみられない時には、prednisolone-clomiphene 投与方法について HCG を 1 日 5,000 IU, 3~5 日注射すると排卵が認められることがあり、投与 12 周期中 5 周期、41.7% に排卵が誘発され、1 例に妊娠がみられた。したがって、これまでの prednisolone-clomiphene と prednisolone-clomiphene-HCG 療法により、投与 14 例中 12 例、85.7% の高率に排卵が認められ、6 例に妊娠が成立した。投与周期数では 59 周期中 38 周期、64.4% に排卵誘発効果が行われた。以上、clomiphene 無効の第 1 度無月経に対し prednisolone-clomiphene 療法を行なった高率に排卵がみられた。さらにこれらの症例について内分泌学的検査を行ない、血中ホルモン、LH-RH に対する反応の動態から本症の解剖を行なった。

#### 110. tamoxifen による排卵誘発

千葉大学産科婦人科 〇田島 朝信, 高見沢裕吉

イギリスの Imperial Chemical Industries Limited で合成された tamoxifen, the trans-isomer of 1-( $\alpha$ - $\beta$ -dimethylamioethoxyphenyl)-1,1-diphenylbut-1-ene, は化学構造式上 clomiphene citrate に類似している。cis-isomer の I.C.L.4,489 が動物実験で普通の estrogen 作用を示すのに反して tamoxifen はマウスでは estrogenic に、ラットでは anti-estrogenic

#### 107. Cyclofenil (Sexovid), HCG の順次投与による排卵誘発の試み

川崎市立川崎病院産婦人科 ○飯倉 啓一, 岩田 嘉行, 林 茂  
山本 浩

Cyclofenil (Sexovid) は、clomiphene citrate (Clomid) に類似した排卵誘発剤であるがその効果は Clomid より弱いとされている。

一方、Clomid は、排卵率に比して妊娠率が低いといわれ、対応策の一つとして HCG の追加投与などが試みられている。

われわれは、Sexovid の投与後に HCG を追加することによって、誘発効果を高めることができるのではないかと考え、Sexovid, HCG の順次投与を試みたので報告する。

対象は川崎市立川崎病院に不妊を主訴として来院した排卵障害患者で、腹腔鏡により卵巣に著変を認めなかった 3 例と、腹腔鏡下の卵巣穿刺によって反復性の排卵のみられなかった 3 例の計 6 例である。

Gestagen 負荷後の消退出血第 5 日より、Sexovid を 600 mg 7 日間、または 400 mg 10 日間投与し、1 週間後より顆粒状及び壁上皮スミアを追求し、シタ結晶現象中等度以上、角化係数 50% 以上となったところで、HCG を 3,000 単位ずつ 1 日おきに 5~7 回投与した。

6 症例に対し、1~7 回の治療を行い、内 5 例に排卵をみた。

治療回数からみると延 17 回の治療により排卵のみられなかったのは 3 回のみで、14 治療周期 (82%) に排卵をみており、われわれのこれまでの Sexovid 単独での排卵率 40% よりかなり良い成績となった。

また、排卵に成功した治療周期の後に、1 回ずつではあるが自然排卵をみたものが 2 例あった。

現在のところ、妊娠例はまだ 1 例に過ぎないが、Sexovid, HCG の順次投与方法は更に試みるべき方法と思われる。

#### 108. Clomiphene citrate 漸増大量投与方法の検討

国立名古屋産婦人科 ○戸谷 良造, 三輪 是、黒木 尚之  
鈴置 洋三

clomiphene citrate は脳下垂体系を介して排卵を誘発させることが明らかにされているが、clomiphene の感受性の個体差については明らかにされていない。我々は標準投与量とされている 1 日 50~100 mg にて無効である症例のなかには clomiphene の量を増加せしめることにより排卵しうる症例があるのではないかと考えて、本剤の漸増大量療法を検討し以下の成績を得た。329 例の排卵障害例に 1 日 50 mg 又は 100 mg 5 日間投与より開始し、無効例に対しては 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg と漸次増量したが一部の症例には一段階とびこえて増量した。50 mg 投与は 110 例に 203 周期行ない 61 例、113 周期に排卵をみ、妊娠例は 12 例であった。100 mg 投与は 267 例に 947 周期行ない 173 例、556 周期に排卵をみとめ、妊娠例は 48 例であった。150 mg 投与は 27 例に 53 周期行ない、15 例、36 周期に排卵をみとめ、6 例が妊娠した。200 mg 投与は 70 例、182 周期行ない 28 例、135 周期に排卵をみとめ、6 例が妊娠した。300 mg 投与は 20 例 49 周期行ない 6 例 13 周期に排卵をみとめたが、妊娠例はなかった。400 mg 投与は 18 例、48 周期行ない 5 例、20 周期に排卵をみとめ、2 例が妊娠した。加療した 329 例のうち、投与周期妊娠は 73 例、次周期妊娠は 13 例であった。73 例中 12

- 113 -

に作用する。しかしヒトではこれは anti-estrogenic に作用するので、イギリスでは末期乳癌の治療剤として使用され、また最近無排卵婦人にも使用される様になった。これを初めて排卵誘発剤として用いたのは Klopper and Hall (1971) で Williams et al. (1973) も排卵誘発剤としてこれを使用し好成績を得ている。

我々は今回 tamoxifen を入手しその排卵誘発効果についての臨床実験を行ったので報告する。

投与対象は第 1 度無月経 7 名、稀発月経 6 名、無排卵周期症 8 例、計 21 名であり、投与方法は月経または progesterone による出血の第 2 日より 1 日 20~40 mg 宛 4 日間連日投与した。

その結果、第 1 度無月経では 4 名 6 周期、稀発月経では 4 名 6 周期、無排卵周期症では 5 名 13 周期、計 13 名 25 周期に排卵を誘発し、3 名の妊娠例を得た。

排卵は tamoxifen 服用開始第 8 日から第 32 日の間に起りその平均は 18.7 ± 1.8 日である。基礎体温表の黄体期日数は 10 日より 25 日の間にありその平均値は 15.2 ± 1.0 日である。過去に 2~4 周期の Clomid 100 mg 5 日間服用では排卵しなかった 3 名の無排卵患者のうち 2 名は tamoxifen で排卵した。

現在のところ副作用の発現は認めない。

#### 111. 無排卵々々のゴナドトロピンに対する反応態度

国立石川県産科婦人科 ○尾根 元夫  
神戸大学医学部産科婦人科教室 橋場 信之, 竹野 良介, 東條 伸平

無排卵症婦人に対する排卵誘発法として、ゴナドトロピン療法が登場して以来、その投与方法やゴナドトロピンの質的改善に多くの先駆者氏が努力され、その排卵誘発率は、画期的な向上を遂げたが、そのすぐれた効果と表裏一体である不愉快な副作用の出現により、ゴナドトロピン療法時の適応や投与方法により一層の厳密さが要求されるようになって来ました。

今回、27~36 までの無排卵症婦人 15 名に対し、卵巣の組織学的ならびに組織化学的検索を実施した後、ゴナドトロピン療法 (HMG-HCG) を行い、基礎体温、顆粒状尿、尿中エストロゲン排泄量の測定等により、排卵の有無を確認致しました。

その結果、15 名中 11 名に排卵を誘発することが出来、卵巣の組織学的所見より、排卵誘発に要する HMG 量は比較的発育段階の低い第三次卵胞を有する卵巣ではより少量に必要であり、卵胞腔を有する卵胞の存在する卵巣では、少量である成績が得られた。

さきに、われわれは、HMG-HCG 負荷試験の結果無排卵々々の組織学的所見との相関々々係を検討し、卵巣内に存在する卵胞、特に第三次卵胞が両者の密接な関係の主役を演じていることを報告したが、ゴナドトロピンに対する無排卵々々の反応性は、排卵誘発に要する HMG 量の面からみても、明らかに卵巣内に存在する第三次卵胞の発育段階に強く依存している可能性が考えられる。



1 回のみ排卵のみられた症例では、卵巣は正常大、卵胞数は両側とも3コ以下であった。排卵のみられなかった症例は、卵胞数7コ以上のもの2例、4〜6コのもの1例、3コ以下のもの3例で、これ以外に卵胞数7コ以上でありながら予後追求の不能となった1例がある。腹腔镜の観察の下に卵巣穿刺あるいは卵巣生検による、排卵の期待できるものは、卵巣表面に7コ以上の卵胞の認められる卵巣を片側または両側に有する症例であり、腹腔镜の観察によつてこのような症例を見出した場合には、腹腔镜下に手術を追加することは意味あることと考える。

#### 119. 過排卵処置の索食着床期における血中プロゲステロン濃度に与える影響について

\*北大産婦人科、\*\*Population Council ○藤本佳一郎、田中 俊誠、K. Sundaram\*\*

目的および方法: PMS-HCGによる過排卵(Super ovulation)を家兔(New Zealand white)に惹起せしめ、交配後2日目、3日目の着床前期および7日目の着床期における血中プロゲステロン濃度をRIAにて測定し、自然交配群(対照群)と比較した。

結果: 過排卵群ならびに対照群における2日目(1×2 days p.c.)のプロゲステロン値はそれぞれ6.51±0.77(M±SE, ng/ml)および1.81±0.13であった。同様に、3日目(2×2 days p.c.)では11.73±4.53, 3.97±0.63, 7日目(6×2 days p.c.)では17.22±3.10, 7.20±0.43また、8日目(7×2 days p.c.)では、29.47±4.81, 11.63±0.41であった。

一方、黄体1個あたりのプロゲステロン産生能についてみると、両群間に有意な差は観察されなかった。すなわち、過排卵群および対照群におけるそれぞれ黄体1個あたりのプロゲステロン値は、2日目において0.20±0.02, 0.18±0.01, 3日目において0.56±0.03, 0.38±0.06, 7日目において0.64±0.06, 0.75±0.03, そして8日目において1.23±0.16, 1.30±0.08であった。

結論: 着床前期におけるプロゲステロン濃度と黄体数との相関をみた報告はなく、今回われわれは、着床期における過排卵処置による、黄体数と血中プロゲステロン濃度との関係を明確にした。着床前受精期に対するプロゲステロンの合理的な非合目的影響をわれわれは現在、追究中であり、過排卵(排卵誘発)処置の受精期に対する内分泌学的影響を考慮しなければならぬものと考えている。

#### 120. 多くの卵巣腫瘍切除術前後の黄体機能に関する検討

九州大学医学部産婦人科 ○尾上 敏一、中村 正彦、永田 行博  
植田 雅彦

目的: 多くの卵巣腫瘍(PCO)の成立機序および楔状切除術の奏効機序については古くから諸説がある。これを解明する手段として術前後の血中黄体性コナドトロピン値および黄体のLH-RHに対する反応態度を検討した。

方法: 開腹所見と卵巣組織診によりPCOを確認した9例について、術前後の血中黄体性コナドトロピン値の測定およびLH-RH試験を施行した。LH-RH試験は100 μgを静注し15分、30分、60分、120分後に採血した。LH・FSH値は2抗体法によるRIAで測定した。術後のLH-RH試験は手術の影響を考慮して術後10日目に施行した。

— 120 —

#### 122. Polycystic ovary syndromeの臨床的研究: wedge resectionの効果とその内分泌学的考察

名古屋大学医学部 産婦人科 ○万羽 進、後藤 淳二、佐藤 重昌  
安達 武士、小林 敏、成田 取  
石塚 直隆

多嚢胞性卵巣症候群は、両側の多嚢胞性卵巣に、無月経、不妊、多毛症、肥満等の臨床症状を伴う症候群である。本症は古くから卵巣のwedge resectionによって、月経異常、その他の病状が改善される事が知られ、興味を持っていた。我が教室においても、専見を希望して、当科不妊外来を訪れた、排卵障害患者の内、多嚢胞性卵巣と診断し、wedge resectionを行った43症例について、手術前後のホルモン分泌動態、排卵率、妊娠の成立等の期間について検討を加え以下の成績を得た。

- ① 多嚢胞性卵巣を触れた患者は、多毛は20.9%、肥満は23.3%に認められた。
  - ② 不妊率は1年以上が約半数を占めている。
  - ③ wedge resection后、手術のみの69.8%に排卵を認め、Clomid等の排卵誘発剤の併用を合わせると97.7%の排卵率であった。
- 又術後妊娠した症例は56.7%に認められた。術后、初回までの排卵日数は22.2日で自然排卵の特長期間は、平均5ヶ月であった。妊娠成立までの期間は71%が術后1年以内に妊娠している。次に内分泌学的変動について検討すると、尿中Total 17KSはHMG 負荷後増量を認め、分泌値をみると11-oxo 17KSはHMG 負荷後増量を認めなかったが11-deoxyの3分画はいつも増量した。更に術前、並びに術後10日目にLH-RHテストを行いGonadotropinの反応について追跡した所、術前の15分間の血中LHの動態は、卵胞数値と比較し、正常からやや高値を示し、全例に良好な反応を認めたが、術前後の反応パターンについて、特に相違点を見出すことはできなかった。

#### 123. PCO症例に対するゴナドトロピン療法による卵巣過剰刺激症候群の検討

長野県産婦人科 ○杉山 武、小滝 周曹、飯田 悦郎  
慶応大学医学部 産婦人科 中村 幸雄、小林 俊文

我々は、PCO症例に対して、診断criteriaによって、楔状切除の有効な症例を選択している。これら症例中PMS(HMG)-HCG療法を行うと、卵巣の過剰刺激症候群にはしばしば遭遇する。今回強い卵巣過剰刺激のため急性症候にて開腹した3症例を中心に、PCO症例に対するゴナドトロピン療法による卵巣過剰刺激症候群について臨床的に検討したので報告する。

症例1は、2年前Clomiphene療法が無効のためPMS-HCG療法を行い、卵巣腫大著しく、-時入院し、そのまま同周期に妊娠して生児を得ている。今回はClomiphene(+HCG)50 mg→150mg投与するも無効、我々のPCO診断criteriaにてgroup1に属し、手術の適応であったが、患者の希望によりPMS 2000 IU 3回投与して卵巣は超腫大、5回投与時には超胎期に腫大した。さらにHCG 3000 IU 3回投与したところ腹痛激しく腹部膨隆と腸閉塞の症状を呈したので、開腹手術をした。開腹時両側卵巣は超手拳大、右卵巣の一部上部に癒着して、腹水3000 mlを認めた。本症例は、同周期に妊娠し、現在まで経過順調である。

症例2、3もPCO診断criteriaにてgroup1に属し、PMS 2000 IU又はHMG 150 IU 3回投与で卵巣腫大著しく、急性腹症で開腹、1例はそのまま妊娠し生児を得ている。このように、一般にPCO症例中、我々のPCO診断criteria group1に属する症例は、

— 122 —

結果: 血中LH値は、正常排卵婦人の卵胞中期の値よりも高く、術前と術後で一定の変化は認められなかった。FSH値は正常排卵婦人の値にはほぼ一致するが術後低下の傾向を認めた。開腹時に測定した卵巣の大きさと術前のLH-FSHの相関をみてみると、卵巣が大きいのほどFSH値が低い傾向にあったが、LHは特に一定の傾向を認めなかった。またLH-RHに対する反応も、LHについては卵巣の大きさと相関があったが、FSHについては卵巣が大きくなるにつれて増加率は大となった。LH-RH注射に対するLHの反応は増加率、増加量とも術前後後も、排卵前期を除く正常排卵期よりも大となり良好な反応を示した。FSHについては増加増大と術前は正常排卵期よりも小さく術後はむしろ低下する傾向にあるが、一方増加率でみると術後大となる傾向を認めた。

結論: 以上の成績からは、楔状切除術による明らかな下垂体機能の変化は認められなかったが、病態の進行度によって、やや異なる変化を示す所であり、今後エストロゲンやテストステロン測定値、エストロゲン負荷テストの成績が得られればある程度の推定は可能になるものと思われる。

#### 121. PCO (Polycystic Ovary Syndrome) 症例における末梢血、卵巣静脈血中のステロイドホルモンについて

慶応義塾大学産婦人科 産科 産科 産科 ○川村 幸雄、中村 幸雄、松本 茂  
飯塚 理八

PCO症例においては、一般にsteroid hormone levelはやや高値を示すと云われている。このsteroid hormoneの増加については、卵巣における代謝過程の障害もみられるが、われわれは卵巣が単に多嚢胞化種大したための2次的な産生増と考えている。PCOの末梢血中steroid hormoneについての研究は2,3みられるが、卵巣静脈血中のsteroid hormoneについての報告は少ない。

われわれは末梢手術に際し、直接卵巣静脈にcanulationし、採血。同時にgonadotropinに負荷して、末梢血レベルよりなお直接的に卵巣steroidogenesisの変化を捕捉せんと試みた。今回はその第一報として、卵巣静脈血採血法の検討、HCG負荷10分後のE<sub>2</sub>値の変化について報告する。

卵巣静脈よりの採血は、卵巣周囲の静脈叢がうすく、canulationに際し破損しやすいため困難であるが、卵管管腔中子宮側より卵巣側へと走行する静脈(子宮静脈の卵巣枝)は、静脈腔厚く、この部位にcanulationし採血した。採血後は両端を結紮したが、結紮後の卵巣血行状態は、特に変らず、術後静脈腔は、術後のsteroid hormoneの変化等よりみて、副血行路により充分代償されていると思われる。

末梢血、卵巣静脈血中のE<sub>2</sub>値は正常人にあっては、卵巣静脈血の方がやや高く、PCO症例では、卵巣静脈血は末梢血の10〜20倍(500 μg/ml~1ng/ml)の高値を示す症例も存在し、PCO卵巣のsteroid産生能の亢進をうかがわせた。HCG 5000 IU 静注10分後のE<sub>2</sub>は、卵巣、末梢血ともやや上昇するが有意な変化はみられず、負荷後もっと長時間の観察が必要とされた。

血中血中E<sub>2</sub>は帝國臓器神戸川、牧野博士提供による抗E<sub>2</sub>抗体を用いたRIAによった。

— 121 —

PMS, HMGなどのFSH剤の少量単投与(又は少量のHCG附加)によって卵巣腫大と排卵のある症例がみられる卵巣はゴナドトロピン投与中止後も腫大をつづけることがあり、排卵も投与中止後しばらくしてのみ起こることがある。PMS(HMG)-HCG療法は排卵誘発法として有用であり、これら症例のごとく強い過剰刺激症状に進行することがあるので注意が必要であり、投与中止時期や、その対策につき検討を加えた。

#### 124. 多くの卵巣腫瘍患者の楔状切除術後の経過について

九州大学医学部 産婦人科 ○津田 知輝、永田 行博、倉野彰比古  
植田 雅彦

本邦における多くの卵巣腫瘍(PCO)患者は必ずしもstein Leventhalの述べた臨床所見と一致しないことは一般的である。私達も主として無排卵期および第1度無月経等の月経異常を訴え、種々の排卵誘発の成績が思わしくなく、症例でPCOを疑ったものは腹腔鏡あるいは試験開腹を行っている。今回過去約10年間にPCOと診断され、楔状切除術を施行した症例について術後の排卵周期獲得や妊娠等について分析したので報告する。

今回の分析の対象になったものは当科不妊外来に55例で、楔状切除術は両側卵巣に行い、術後P.C.O.と組織学的に診断されたもののみである。結果: 自然排卵周期を獲得したのは55例中44例(80%)であり、術後30日以内に排卵を見たものがその約半数以上を占めたが90日以上を過ぎて排卵を見たものが小數例であった。しかし術後長期においた排卵周期の継続しているものも少なく、10週期以上排卵周期が継続したものは約1/4であった。そして比較的早期に再び無排卵になる症例が多くなり、1〜3回の排卵周期のうちに無排卵になったものが約1/3を占めた。術後再び無排卵になったものには早期にclomid(+H.C.G.)あるいはゴナドトロピン療法を行ったがclomidに対して比較的よく反応した。

術後26例に妊娠の成立が見られた。

結論: 楔状切除術後の排卵周期獲得は高率に見られ、妊娠の成立もみられた。しかし多くが再び無排卵に移行していることより早期の妊娠成立をはかることが望ましく、術後いつまでも自然排卵をまつことなく早期より計画排卵を認めるべきであろう。

#### 125. 無排卵症婦人における卵巣の病理組織学的検索

東北大学医学部 産科婦人科教室 ○鈴木 敬吾、平野 睦男、東岩井 久  
中川 公夫、鈴木 雅樹

近年、閉経下下垂体性腺系の内分泌学的動態の解明は著しい進歩をみ、clomid, HMGなどの排卵誘発剤が出現し内分泌性不妊婦人の多くが妊娠できるようになった。しかし、卵巣の形態学的研究は著しく遅れており、特に機能障害卵巣のそれは端緒に達したところで、最近、"Gonadotropin resistant ovary syndrome"なる概念も現われ排卵誘発より効果的に行なうために機能障害卵巣の病理組織学的検討の必要性は増して来た。

著者らは、無排卵症婦人45例(無排卵性閉経症10例、第1度無月経8例、続発第2度無月経19例、原発第2度無月経8例)に対し卵巣楔状切除術を行ない、得られた卵巣について組織学的所見を検討し、内分泌学的環境及び楔状切除術後排卵の有無などの関連性について

— 123 —



手技：卵管凝固を行う必要条件是、①ヒステロスコピーで確実に卵管口をとらえられること、②卵管内に電極を1cm以上挿入できること、③卵管凝固に必要な十分な凝固条件で凝固を行うことである。①、②については本学会でも演者の1人が報告したので省略する。卵管凝固法の手技は、これまで数回方法を変えてきた。当初は、全例1ヶ所だけ凝固を行っていたが、効果不十分のため、数例で中止した。その後1例につき3ヶ所の凝固を行っていたが、電極の間隔組織への影響が強いため放棄した。現在は、電極を1cm挿入し、引き出しながら卵管口まで凝固を行う方法を採用している。一次効果は、2-3周期後の子宮卵管造影で判定している。現在まで2例の卵管凝固部妊娠と2例の子宮内妊娠があった。

一時避妊の目的で、シリコンゴム製 IUD を挿入し、これが可逆性であることを確認するために、除去前後に子宮卵管造影を施行しさらに組織学的検討を行った。

### 133. 当科における不妊手術の検討（内視鏡による卵管不妊手術の認め）

飯山日産婦人科 ○高田 久  
東邦大学 産婦人科教室 平川 舜、長岡 貞夫

近年人口問題は、世界的注目を集め、我国でも深刻な社会問題となっている。この問題を解決するため、多種多様の永久・一時不妊法が施行されているが、依然として人工妊娠中絶率は高値を示している。永久不妊術については、患者の無知、迷信、入院する余裕の欠如、地域の特異性などから、積極的に希望する婦人は、産後を除いて少なく、医師の勧めで受ける例が多い。当科では、最近施行されたに致った腹腔鏡、カルドスコップなどの内視鏡を使用した不妊手術を施行する機会を得たので、1972年7月から1975年5月までの間に、当科で施行された永久不妊手術60例につき、その成績と合わせて報告する。

成績：腹式卵管結紮術については、下腹部正中縦切開及び横切開例が14例で、中切開時に施行された例が3例であった。分娩当日か産褥第1日ないし2日に施行される、臍部横切開によるいわゆる Mark の術式は30例であった。腹式卵管結紮術は、前腹壁入、後腹壁切開を合わせ11例、腹腔鏡による卵管凝固手術は2例、カルドスコップによる卵管結紮術は3例、いずれも卵管結紮法は pomery 法を主体とし、特記すべき合併症もなく、術後の再妊娠例は1例も認められなかった。内視鏡では、ドイツ Wolf 社のペルマ・キャップ型の手術用内視鏡を使用し、腹腔鏡では、全例ともに、卵管を握持鉗子で握持した後電気凝固し、切除鉗子にて、卵管の一部を切除した。カルドスコップ法では、ケララー麻酔後、握持鉗子にて、卵管を後腹壁入部より引出し、pomery 法で結紮切除した後、卵管を腹腔内に還納した。結論として、産褥早期に施行する Mark 法法があらゆる点ですぐれていると思われるが、内視鏡でも、カルドスコップ法は麻酔、気腹、内視鏡の挿入が簡単で、卵管の発見と牽引が容易なことも、手術も短時間で終了するため、非妊娠時に施行される永久不妊手術としてすすめられるものである。

### 134. ノルエチステロン小量投与時の有排卵周期子宮内膜の組織学的変化

千葉大学医学部 産科婦人科教室 ○小堀 恒雄、田巻 勇次、高野 昇  
大久保綜合、高見洋裕吉

経口避妊薬服用時、mini-pill dose では排卵を抑制しない場合があるにも拘らず、避妊効果は IUD に匹敵する。この避妊効果の機序については、排卵抑制の他、頸管内環境の変化によ

我々の使用した Pill について estrogen 0.05 mg gestagen 1 mg、mini-Pill の gestagen 0.35 mg と少量で、いずれも下生体機能の抑制は少なく、内分泌環境はそれほど見られずと推定される。更に程々の量の Pill で比較検討して、より安全な Pill の開発が必要であると考えられる。

### 136. 経口避妊薬服用者に於ける下生体機能及び血液機能

名古屋大学 産婦人科 ○小林 敏、有井吉太郎、寺尾 俊彦  
滝川 映己、成田 取

経口避妊の mechanism の一つとして下生体機能が考えられ、又服用中止後の機能が如何に回復して来るかは経口避妊を施行する際の重要な関心事である。更に経口避妊薬の最も重大な副作用である血栓症をチェックする為には血液凝固能、特にその過凝固状態を知ることが必要となる。これらを検索する手段として、LH-RH test 及び Hepaplastin test を用いて若干の知見を得たので発表する。

(a) LH-RH test: SH 71000 短期投与を行った6例、SH 850 長期投与例(5年以上)6例について LH-RH test を施行し、その B.B.T. 所見と併せて観察した。服用開始後1週間では pituitary suppression は未だ著明ではないが、第1周期終了時の LH response は low-poor の pattern を示し、消経性出血開始後2週間の時点では low-good の反応性を回復していた。B.B.T. 上1例を除き終了直後の排卵期に排卵を認めていた。長期投与例に於ける結果と併せて、pituitary の suppression は通常、比較的早期に回復すると思われる。

(b) Hepaplastin test: SH 71000 短期投与例に於ては著明な変動は認められなかった。SH 850 長期投与例の Hepaplastin test value (%) は平均 128.5% はほぼ妊娠中期に相当する値を示し、軽度の過凝固状態にあることが判った。従って経口避妊薬の通常用いられる量では血液は著明な過凝固状態を示さないとの結果となったが、今回はまだ症例数が少なくまた血栓症など臨床症状を示した症例が無いので当然かも知れない。又 Hepaplastin test と GOT、GPT 値との相関関係があることは既に多くの疾患で認められているが、経口避妊薬投与による程度 GOT、GPT の変化は Hepaplastin test では加増しにくく鋭敏に反応せず、我々の取扱った正常領域での負の相関は認められなかった。本法が血栓症、肝障害のチェックに応用出来るかどうかに関しては、今後更に症例を増し、検討してゆく必要がある。

### 137. 長期性ステロイド投与後の内分泌(主に LH-RH test)、BBT パターン

慶応義塾大学医学部 産婦人科教室 ○林 和彦、河上 征治、中村 幸雄  
小林 俊文、飯塚 理八

目的：性ステロイドの特長的投与(ビル服用)前後の BBT パターンを解析すると、投与後の性周期に於て排卵遅延を示す症例を高率に経験する。外來性に持続的に投与した性ステロイドがその一日の投与量、投与期間によって下生体、卵巣機能に及ぼす影響について、BBT と LH-RH test を中心に内分泌動態を検討した。

研究方法：対象は避妊を目的として mestranol と norethisterone および lynestrol 等との合剤を combination method で3ヶ月~5年間連続投与した正常性周期婦人60例である。同症例に対し、その投与前後に BBT で追跡しながら投与中止後の排卵出現過程について、投与量、投与期間別に差異があるか否かを検討した。一方、下生体、卵巣機能の recovery 状態

る精子通過阻止、子宮内膜の卵着床に対する阻害的变化、卵管の運動性変化、卵巣の酵素異常等が考えられているが、今日なお不明である。内膜因子に関しては、一定の組織変化はみられないとする者、或いは本質的には正常内膜と変わらないとする者があり、避妊機序の一因として考慮され乍らもおおの証左は不足している。

そこで今回我々は、norethisterone の排卵を抑制しない閾値量を決定し、その投与下に於ける子宮内膜を組織学的に検索した。排卵の有無は組織所見、血清 progesterone 値、BBT 測定により決定した。又、同時に血清 FSH・LH を測定し、上位中枢への影響を調べた。

norethisterone (Nor.) と mestranol (Mes.) の段階的投与を行った結果、Nor. 0.25 mg + Mes. 0.0125 mg/day 以上の用量では11例全例に排卵抑制がみられ、LH も有意に低下した。Nor. 0.25 mg/day 単味の投与群7例では全例が排卵した。併し、この排卵群も第2周期に於ては全例無排卵となった。

このホルモン投与下の有排卵周期内膜の組織所見を正常内膜及びホルモン投与による無排卵周期内膜と比較検討した。際立った変化は増殖期腺上皮にみられ、早期から分泌顆粒の放出が起る。この増殖期に於ける早期不全分泌の後述の所見は、本質的に月経前期末まで継続して認められる。一方、間質は全周期を通じて促進し、これと共に顆粒細胞は早期に出現し増加傾向を示した。

以上、norethisterone 小量投与により、排卵が抑制されない場合にも子宮内膜に有意の組織学的変化が起るのを認めた。

### 135. Pill 及び mini-Pill の下生体系予備能に及ぼす影響

新潟大学医学部 産科婦人科教室 ○布川 修、小川 弘良、王 正賢  
渡部 恒、大原 康、佐藤 勇昭  
高橋 威、竹内 正七

目的：人口増加に対する対策として世界の趨勢をみると IUD と Pill となりつつある。しかるに本邦に於ては IUD の認否をとりつけた程度で、Pill についてはなお前向きに検討されていない。しかるに、避妊の手段としてかなり利用されており、その性質上・長期間の運用による生体への影響、中止後の妊孕性の問題などの不明の点があり、この面を検討するために LH-RH を用いて下生体予備能の面から検討する。

方法：Ethinyl estradiol 0.05 mg、Ethinodiol diacetate 1.0 mg の Combination Pill 21 日間投与5例、及び mini-Pill として Ethinodiol diacetate 0.35 mg 連日投与の6例について、服用前、服用2-5週間後に LH-RH 100 µg 静注し、血中 FSH、LH の反応を 15、30、60、120 分と経時的に検討し、服用中止後の妊孕性の回復をみるために、Pill より IUD にきりかえた Combination Pill 服用の2例について、BBT、CMT を観察しながら LH-RH test の反応を同様に検討した。

成績：Combination Pill 服用2週間後2例、5週間後3例をみると服用持続期間で大差なく、服用前後で多少とも反応の低下をみた程度であり、mini-Pill 服用の6例でも同様に服用持続期間に関係なく、服用前の黄体期の反応と比較して差が認められなかった。mini-Pill 服用の3例に BBT、CMT で排卵抑制されたと考えられる症例についても下生体機能の抑制は認められなかった。Combination Pill より IUD に変更した2例についてみると、いずれも2週間目より排卵開始を認め、LH-RH の Response も良好であった。

結論：Pill も現在では次第に Steroid 含有量の少ない、有効最小量へと変わってきており、

を、LH、FSH、Progesterone の測定、子宮内膜の観察によって検索し、特にその連続投与下の下生体前葉に対する影響が特定であることから、うち17例に対して、LH-RH test を用いて、この解明を試みた。LH-RH 100 µg を筋注投与し、採血は投与前、投与後30分、60分とした。LH-RH は第1製薬会社の製剤を用い血中 FSH、LH の測定には第1ラジオアイソトープ社の RIA キットを用いた。

成績：(1)BBT パターンより検討すると、中止後の排卵出現が遅延する傾向は60例中52例にみられた。(2)投与量1日5mg の長期投与後の場合、無排卵性周期になった例が2例あった。1日の投与量を増加させる程、中止後の排卵は遅延する傾向をみた。(3)性ステロイド投与中の LH-RH test の反応は全例陰性化している。(4)LH-RH test の結果、性ステロイド長期投与後の初発排卵出現過程は、中止後初期には17例中12例下生体の反応性が遅延し、産褥の初発排卵過程のパターンと類似傾向がある。特に一年以上投与例では同反応は、1-3週間遅延し陽性となるが、その期間が無排卵期を呈する例も経験している。

### 138. A.I.H. により妊娠成功した長期不妊症 Couple 症例

金沢大学医学部 産科婦人科教室 ○大崎 勝三、石川 宏、山田 光典  
西田 悦郎

不妊症 Couple の不妊原因としては種々のものがあり、また、その検査法も時代の進歩と共に改善発展してきている。しかし、多くの不妊症 Couple をとりあつかっているところ、現在一般的 Routine として行なわれている諸検査方法では、不妊原因を解明しえない症例にまれならず遭遇する。それらの中には不妊原因が器質的なものでなく、psychogenic なものが原因となっていると推定されるものがあるように思われる。

われわれは最近、頸管因子その他の一般諸検査では男女共にとくに重大な不妊原因がないにもかかわらず比較的長期不妊 Couple について、A.I.H. を施行したところ、妊娠に成功した症例を数例経験したので報告する。

これらの例で共通しているのは、女性側は準子を熱望し、目的達成のために極めて熱心であるにもかかわらず、男性側は必ず非協力的であることである。男性側には、相当期間不妊であるということに Inferiority Complex を抱いているものが多く、Sexual Intercourse 時、複雑な心因的葛藤をおこす苦痛を感ずるようになったという Couple もあり、また、準子後、引き続き正常に妊娠に至り経過観察中のもある。

不妊症 Couple の病因診断や治療の面で、われわれは一般に somatic な面に注目しがちであり、それ以上の面ではとくに能力の限界を感ずることが多い。社会が進歩し複雑化するほど、上述のようないわば psychogenic なものによる不妊症 Couple が漸増するとも思われ、従って不妊の診断治療面でも psychological な専門家の参加が必要と思われる。





詳細に読みとれるなどの結果を得た。

### 153 高解像度 X 線像増倍管による新しい子宮卵管造影法

岡山医科大学 産婦人科教室 加藤 廣英, 堀口 文, 中川 国四  
○中土井省吾, 今村 好久, 久保田俊博  
湯本 晋夫, 橋口 精範

目的: X 線診断には, 使用 X 線量を必要最低限に留めるべきで, 子宮卵管造影法に於いてもまた例外ではない。今回, 新しくフリップス・東芝の開発した image intensive fire (以下 I.I と略す) 即ち, 高解像度 X 線像増倍管を用い、低線量撮影法によって被曝障害の回避と透過による造影の变化を経時的に観察した。

方法および結果: 基礎的検討として I.I を用いた場合の子宮卵管造影時の被曝線量を測定した。大骨を包埋した容器を用い、水ファントムを作成して、子宮卵管部位の線量を測定した。同一撮影条件を作り出すのに直接と I.I による間接の場合を比較すると、後者は前者の約 1/18 で済み、その場合の深部線量を比較すると直接 1枚 104 mR に対し、間接 5枚撮影では 12 mR で約 1/9 の低線量値であった。しかし、I.I を用いたときの透視では 5 秒間を 1 透視時間とすれば、深部線量は 45.8 mR で contrast を良好にすれば 54.2 mR を要し、当然線量は増加した。我々は、不妊症および子宮卵管造影法を必要とした患者 11 名に対し、I.I による間接 4 枚、透視 1~2 回による撮影を行った。撮影時期の選定は従来通りである。造影剤を、経時的に 3 ml, 6 ml, 10 ml 注入時と、注入後 3 分に撮影した。透視は、注入前および後半に行ない、造影状態を観察した。撮影に使用した造影剤 endografin および lipiodol の比較は、ヨード含有率が 350 mg/ml 前後であり、造影の contrast に差がなく、透視撮影には寧ろ viscosity の高い lipiodol が適していると思われた。尚、現在造影剤を追加検討中である。

以上、我々は、I.I 方式による X 線使用線量を低減化し、間接撮影法により子宮卵管造影を行った。映像は鮮明であり、連続的注入経過所見を観察することが出来た。

### 154 子宮卵管造影法における水溶性造影剤と油性造影剤との治療効果の相違について

横浜市立大学医学部 産婦人科教室 ○鈴木 直行, 榎村 次雄, 高口 二郎  
塩島 幸儀

目的: 不妊症者の治療に際して、Hysterosalpingography (H.S.G.) 施行後、短期間に妊娠する例が多く、HSG が卵管透過性の診断的意義のほかに治療的意義も併せもっていることが知られている。そこで我々は、水溶性造影剤と油性造影剤とでその治療効果に相違がみられるかどうかを検討した。

方法: 当不妊外来で HSG を施行した不妊期間 1 年以上の不妊患者 681 例のうち、401 例には水溶性造影剤を使用し、119 例 (29.7%) が妊娠した。また 280 例には油性造影剤を使用し、70 例 (25.0%) が妊娠した。この妊娠例計 189 例について、HSG 施行から妊娠までの期間について、統計的検討をおこなった。

成績: HSG 施行後 3 ヶ月以内の妊娠数についてみると、水溶性造影剤使用群では、119 例中 37 例 (31.0%)、油性造影剤使用群では、70 例中 39 例 (55.9%) であり、有意水準 0.01

— 140 —

る。我々は、この通水治療装置により、子宮卵管造影法を施行したところ、200 mm Hg の圧力下で、造影剤の卵管通過が認められる例と、認められない例のあることに気付いた。そこで 200 mm Hg の圧をかけ、子宮及び卵管腔内に造影剤を完全させた後の通水曲線の下降態度を比較した所、不完全閉塞例では減圧速度が早く、完全閉塞例では減圧速度が遅いという結果を得た。この結果を基として、X 線撮影を行わずとも、卵管通水装置により、通水曲線に加えて、減圧速度を描写し、減圧速度と通水治療による効果を比較検討し予後判定の資料とすることを試みた。

### 157 女性不妊へのラバロスコピーの応用、特に微小腫瘍の診断について

大阪医科大学 産婦人科教室 ○杉本 修

不妊診療において従来の検査法ではどうしても原因が分からない症例、また内生殖器に何か異常がありそうだが、細い所見が得られないため適確な治療方針をたてかねる症例によく遭遇する。われわれはこのような症例に対して積極的にラバロスコピーを行って新しい所見の把握につとめている。1966 年より 8 年間に約 700 例のラバロスコピーを行ったが、うち発見希望は 487 例であった。適応としては黄体外アライオシスが疑われた 124 例が最も多く、normal infertility (102 例)、卵管通過障害 (97 例)、腹腔腫瘍の疑い (68 例) などがこれに次いでいる。この結果 61 例には異常所見が認められず、残る 426 例に器質性異常が確認された。

この異常例のうち 171 例は従来の方法では全く異常所見を見せなかった症例で、その大部分は腹腔腫瘍を伴ったものである。すなわち、卵管周囲腫瘍が最も多く 29 例で、エンドメトリオシス (27 例)、卵巣腫瘍 (25 例)、子宮癌 (18 例) などがこれに次いでいる。そのほか、卵管の通過不全が 11 例認められた。

卵管周囲腫瘍の大部分 (21 例) は膨大部における間膜相互の癒着で、このため卵管は縮小状態となり屈曲を示していた。

エンドメトリオシスは Becham 分類の I 期に相当するもので、癒着がほとんどないか、あってもわずかに直腸あるいは仙骨子宮韧带に局限して認められるものであった。卵巣周囲腫瘍は大部分が広範囲の癒着で、1 部子宮後壁との癒着を認めたものもあった。軽度の癒着はラバロスコピー直視下で剥離できた。

このように不妊例に対するラバロスコピーは従来の方法で見えなかった内生殖器の器質性病変を詳しく知ることができ、また癒着が高度な例への手術療法を選択するにも不可欠の方法である。

### 158 Culdoscopy による人卵胞卵の回収

東邦大学 産婦人科 久保 春哉, ○長岡 貞雄, 柴田 直秀  
岩城 章, 林 基之

人卵胞卵の回収は古くは開腹時に行われていた。Stephote は HMG-HCG 前処置を施した不妊婦人の Laparoscopy 施行時の卵胞卵回収率は 32.4% であると発表した。以来、Laparoscopy による卵胞卵回収法が次第に普及しているが、Culdoscopy での回収については報告されていない。最近、われわれは体外での卵の成熟過程および受精現象解明の実験に用いる卵に対して Culdoscopy による採取を試みたのでその成績について述べて

— 142 —

で油性群の方が有意に多い。同様に、6 ヶ月以内の妊娠数でも、水溶性群 66 例 (55.4%)、油性群 58 例 (82.9%) で、油性群の方が有意に多い。

独創点: 子宮卵管造影法の治療効果は、卵管の透過性改善によるものと考えられるが、今回の成績は粘着度の高い油性造影剤が、水溶性造影剤より、卵管の透過性改善に役立つことを示唆している。

### 155 通水曲線と月経周期との関係について

九州大学臨床産科研究所 産婦人科 ○山田 滋意, 梶原 健伯, 是水 迪夫  
松岡幸一郎, 立山 浩道, 門田 徹

卵管は、妊卵移送という生殖生理学上重要な役割を担うものであり、したがって不妊症者の通水曲線の解析にあたっては、正常月経周期をもった婦人の通水曲線における周期的変化、とくに排卵前週期における変化を検討しておく必要がある。

今回われわれは、HSG によって両側卵管透過性良好と判定された正常月経周期婦人 7 例について、描記式通水診断器 (KH 600 型) を用いて通水曲線の周期性変化を検討したので報告する。

方法: BBT を参考にしつづ、1 症例において同一月経周期に 5 回 (月経後、排卵前、排卵期、排卵後、月経前) と次回月経後 1 回の計 6 回通水を行い、通水曲線を記録するとともに、血中ホルモン値 (E<sub>2</sub>, P) を同時測定した。

結果: 7 例の通水曲線を解析すると、その平均注入圧は、月経後 77.0 ± 23.5 mm Hg、排卵前 86.2 ± 25.2 mm Hg、排卵期 78.3 ± 21.8 mm Hg、排卵後 79.0 ± 30.6 mm Hg、月経前 70.8 ± 20.7 mm Hg、次回月経後 68.5 ± 9.5 mm Hg であり、1 月経周期を通じて平均通水圧には大きな差がなかったが、通水曲線が律動的波動を示したことが卵管運動を反映するものと考えられるが、通水曲線によって排卵後に 10~25 mm Hg の振巾をもった規則正しい波動を示すが特徴的であった。また実験を行った周期は、BBT 及び血中ホルモン値より、正常排卵期であることを確認した。

考察: 卵管透過性検査は一般に卵胞期に行われているが、妊娠現象に関する卵管の機能判定という観点からすれば、排卵後に行うのがより合理的と考えられる。われわれの行った臨床実験において、排卵後に通水曲線が律動的波動を示したことが卵管運動を反映するものと考えられるならば、検査周期の性交を禁止しても、排卵後に通水を行う方が真の卵管機能を判定するためにはより目的的な方法ではないかと考える。

### 156 卵管通水治療における予後判定の試み

大阪医科大学 産婦人科 ○田中 文平, 山崎 嘉和, 塩出 進  
恩田 博, 浜田 和孝, 須川 佑

卵管障害に起因する不妊症は高率に見られ、それに対し卵管通水治療法が効果を奏し妊娠例も多く経験する。しかし通水治療実施上、閉塞型や膠閉型を示す症例の予後を判定し、治療打ち切りの時期を決定することは困難な事が多く、完全閉塞を示す症例に対しても、25% の予後の改善を期待するため、いつにらむ間の通水反復を行なっている現状にある。

最近の通水治療装置は危険防止のため 200 mm Hg の圧で自動的に通水が止まる様に調節してあるため、一般に 200 mm Hg 以上の圧で通過しない場合は、全て閉塞型と判断してい

— 141 —

方法は不妊婦人において、二孔式手術法により、専用の卵巣吸引針を用いて吸引した。その際の吸引圧は 150~200 mm Hg である。現在まで、吸引患者の 73% に卵胞卵を回収し得た。これは主に卵巣因子の不妊婦人に対し、Culdoscopy を用い、卵巣形態の検査を行った際に得られた成績であるが、卵管因子の不妊婦人または前置腫瘍施行婦人に対して実施した場合にはさらに向上するものと思われる。また開腹手術時の syringe による卵胞卵穿刺での卵回収率 90.4% に比較すれば低いが、開腹することなく簡略な手技で人卵胞卵の回収を行ない得る点の利点がある。

回収され卵の形態を顕微鏡装置付実体顕微鏡下で観察し、各々の卵を Edwards の分類法に従って分類した。その結果、degenerative ova が半数以上も占めたが、これは前述のごとく主に卵巣因子による不妊婦人に対し、前置腫瘍を施さないで Culdocopy を施行したため、良好な発育卵胞の数が少ないものと考えられる。

### 159 ディスポーザブルスライド式妊娠診断薬: プレグノスチセックに関する検討

産婦人科 ○郭 仁智, 黒川 博博, 中村 幸雄  
小林 俊文, 飯塚 理八

原理および構成: 診断原理は、尿中の絨毛性ヨドトロピン (HCG) を、ラテックス凝集抑制反応で証明するという免疫化学的のもので、従来、オルガンソン社がプレグノスチセック・プランテトとして発売していたものを、更に改良して簡便化とともに、安定性、再現性の改善を図ったものである。

構成は、ディスポーザブルスライド上に、HCG で免疫した家畜抗血清と、HCG 吸着ラテックス懸濁液が乾燥固定されており、防湿アルミパック包装されたものである。他に検体尿定量用の簡易マイクロピペット (0.04 ml) および、ラテックス再懸濁液用蒸留水ドロップカウンター (0.03 ml) が添えられており、HCG の測定感度は 3000 IU/ml に調整されている。

基礎的検討: 測定感度確認の目的で、HCG 標準液 (Pregnyl-Organon 1630 IU を 0.1% 牛アルブミン加食水にて稀釈調整したもの) につき 3 名の検査者により 3 回ずつ検査実施した結果は 2000 IU/ml では全例 (-)、3000 IU/ml では 8 例 (+) 1 例 (-)、4000 IU/ml では全例 (+) という結果を得た。合わせて行った簡易マイクロピペットのオートストップによる精度検定では ±10% の誤差範囲内であった。

臨床応用: 妊娠の早期診断については、定性的に簡便に利用でき、基礎体温直前 26 日以降の 20 例では、19 例において陽性をしめし、従来のプランテトとは 100% 一致の成績を示した。

切迫流産の予後診断、絨毛性疾患の経過観察に、半定量的に応用して、臨床的に有用性を認めた。

### 160 新スライド式妊娠診断薬の臨床使用経験

東北大学 産婦人科 ○桜田 信義, 水上 端, 星合 昊  
高橋 克幸, 平野 健男, 鈴木 雅洲

目的: この妊娠診断薬は現在用いられている免疫学的妊娠診断薬のプレグノスチセック・プランテトと原理は同じであるが、それの反応に必要な試薬類は全てガラススライド上に乾

— 143 —



備付着させてあるので、省力化に役立ち且つ安定性、再現性が高いので臨床検査に使用し易い。

組成：本品は一個ずつ防湿アルミバックされており、一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の抗血清 0.03 ml と、着色ラテックス懸濁液 0.03 ml が滴下乾燥されている。

原理・方法：尿中の絨毛性コナドトロピン (HCG) を、ラテックス凝集抑制反応で証明するという免疫化学的なものである。ガラススライド上に、HCG で免疫した家兎抗血清と HCG 吸着ラテックス懸濁液が乾燥固定されているので、抗血清に被検尿を、ラテックスに蒸留水を滴下攪拌した後、両者を混合し、スライド上での凝集抑制反応の有無をみる。3000 IU/l HCG に測定感度を調整してあり、尿中にそれ以上の HCG が存在すれば凝集が起こらず、この時妊娠反応は陽性と判断する。

感度：感度の確認試験のため 2000, 3000, 4000 IU/l 相当の標準 HCG を作り、別々の検定者で測定したところ、両者の判定結果は一致していた。本妊娠診断薬は 2000 IU/l 単位では陰性であった。検査対照として正常妊娠、切迫流産のほか異常妊娠例についても定性及び定量試験を行ったが、プレグノスコロン・プランテストと同一の測定結果を得た。本試験薬はプレグノスコロン・プランテストに比較し充分実用性の高いものである。





## 第20回 日本不妊学会抄録

## 学会質問追加答弁要旨

**質問** 帝京大産婦人科 荒井清  
高海拔飼育の膣開口期への影響は認められましたか？

**答** 梅津元昭  
Nelson らは生後40日に殺した時、高海拔群では、性腺重量が低いことを観察しましたが、膣開口に関してはつきりした記述がなかつたように思っております。しかし、膣開口は遅れるものと思われま

**質問** 日大農獣医学部 佐藤嘉兵  
生殖腺の発達および血中 GTH 含量が各々おくれたり低い理由としての脳機能の発達のおくれの原因は光等の環境条件の他に何が考えられるか。

**答** 梅津元昭  
① 卵巣重量からみた、性腺の発達の遅れは高海拔群でみられました。

② 光および温度は人工的に調節していますので、飼育条件の大きな違いは、高海拔では気圧が低いこと(475 mmHg)と思われま

**質問** 東大産婦人科 牧野恒久  
LH の放出・合成についての steroids とくに estrogen の feedback mechanism については大変 clear に判りましたが、LH そのものの short feed の可能性についてはどのようにお考えですか。

**答** 帝京大 福島峰子  
LH が LH を control する Short feedback 機序については実験はしていない。

**質問**  
Is there a difference between the early postovulatory phase and the late post-ovulatory phase with respect to the LH response to exogenous estrogen. Sheldon J. Segal.

**答** 東京医歯大産婦人科 小山嵩夫  
In this experiment we gave estrogen in the early luteal phase. we did not perform administration of estrogen in the late luteal phase.

**質問** 帝京大産婦人科 荒井清  
Baboon に於てもエストロゲンの子宮内膜、頸管粘液に対する直接作用がありますか。避妊効果に対するこれら諸因子の比重をどうお考えですか。

**質問** 群大産婦人科 品田孝夫  
先生のデータからは Estrogen の黄体に対する直接

作用が示唆されますがそう考えてよいでしょうか。

**答** 東京医歯大産婦人科 小山嵩夫  
Estrogen 投与による機能性黄体萎縮の作用部位としては estrogen が直接卵巣黄体に働き progesterone の産生を抑えるという考えが受け入れられやすいが、今回の実験により大量の LH の放出が認められたことは、LH もその作用機序の一部に加わっているのかも知れないという可能性を示唆していると考えられる。

**追加** 東京医歯大 斉藤幹  
Baboon はその月経周期、gonadotropin, steroidhormone の動態と排卵の関連性がヒトに非常によく似ており、したがって LH-RH 投与実験の対象動物として、本邦でも今後使用されることになると考えられる。

**質問** 大阪市大産婦人科 田中文平  
ストレスが、視床下部機能を低下させると、その状態が一定期間続くと、二次性に下垂体機能をも低下させると云われていますが、今回の発表では、むしろ全て、hypergonadism になっていた様ですが、LH-RH にも反応しない、hypergonadism になった症例は経験されていないでしょうか。

**質問** 群馬大 五十嵐正雄  
只今の結論ですと、ストレスによる無月経はすべて第1度無月経であるとのことですが、ストレスが強烈な場合には、始めから第2度無月経が起ることはないのでしょうか。

**答** 東大分院産婦人科 柳沼恣  
① 長期のストレスで hypergonadotropism になるのは、卵巣機能低下が先行するため、このようなゴナドトロピン放出亢進状態をも、ストレス(無月経の誘因)が抑制することはできないと思われる。

② 斉藤先生に対する：動物において示された様に性差によるものと考えられる。

③ 五十嵐先生に対する：我々が調査した限りでは、第1度無月経→卵巣機能低下→第2度無月経の経過をたどると思われる。

**質問、追加** 東京医歯大 斉藤幹  
④ 手術による LH 放出反応は男女で著しく異なるが、これをどのように解釈しておられるか。

⑤ 我々も演者と全く同様の成績をえており、尿中

LH 半定量は LH の大きな変動を確実に把えることができるかと考える。LH-surge より HCG 血中出現までの間に LH, FSH がともに低値で flat なことが印象的であることを附記する。

**質問** 東京医歯大産婦人科 熊坂 高弘

LH-RH の反応と血中 estrogen との相関については多くの報があるが一定していない。これは対象の条件が異なるのではないかと考えられる。正常周期における血中 estrogen と LH-RH との相関は卵胞期においても周期日によつて異なることを私達は認めている。演者の正常周期において行つた LH-RH の test は周期の何日目で行つたか。

**答** 横浜市大産婦人科 植村 次雄

本実験は卵胞期におこなつたものであり、progesterone の影響のある黄体期及び排卵期のものは含まれていません。

estrodiol 値と LH-RH に対する反応との相関については、estrodiol 値が正常の範囲では、みられず、異常低値を含み、反応の異常なものを含む、排卵障害婦人で見られました。

諸家の報告でも、卵胞排卵期と後期とで、有意差がないというものもみられます。

**質問** 筑波大・産婦人科 岩崎 寛和

Progesterone 投与後48時間以上経過してからの LH-surge を Progesterone の効果とみてもよいのでしょうか。

**答** 自治医大 玉田

たしかに数日後現われる LH のピークはスポンタンのものかもしれないが無月経患者に限つて現われることなどから、一応プロゲステロンの効果と考えた。

**質問** 神戸大・婦人科 仲野 良介

無月経に対するプロゲステロン試験の成績の解釈としては従来、末梢の子宮内膜に対する作用のみが重視され、プロゲステロンの中枢に対する作用は等閑にされた感が深い。

今回の御成績からプロゲステロン試験の解釈に中枢に対する作用をどのように加味して行くべきかについて御見解を承りたい。

**答** 自治医大 玉田

① プロゲステロンにより中枢のいかなる機能の診断が可能であるかは現在不明であるが、LH-RH テスト、エストロゲン刺激試験などに加えて本試験を組み合わせることにより中枢機能異常の診断にアプローチしたい。

② 従来プロゲステロン注射は子宮内膜のレベルでのみ見られていたが、その際本日示したような中枢の反応も存在するので考慮に入れる必要がある。

**質問** 神戸大・婦人科 仲野 良介

エストロゲンがプロラクチンの分泌を亢進せしめることは多くの報告にみられる通りであるが、正常月経周期におけるエストラジオールとプロラクチンの分泌パターンは必ずしもパラレルではない。この事実をどのように解釈されますでしょうか。

**答** 群馬大学 江原 洋一

PRL の分泌を調節しているのは Estrogen だけではないので平行関係が必ずしも存在しないのではないかと。尚1日間の production rate 睡眠中の放出 pattern, MCR 等詳細な検討を行なえば何らかの平行関係が正常周期中にも証明出来る可能性もあると考える。

**質問** 東京医歯大 斉藤 幹

1) 授乳婦人に大量 Estrogen 投与を行つた際 prolactin レベルが高くなるのに乳汁分泌が減少するのをどう説明するか。

2) Estrogen 投与時に放出される多量の prolactin は何のために使われるとお考えか。

**答** 群馬大学 江原 洋一

I) 乳汁分泌を regnlate しているのは PRL のみではない。妊娠末期にそのモデルを見る如く Estrogen は Lactogenesis に関しては強力な末梢抑制作用を有することが分つている、従つて臨床的に見られる様に PRL は上昇しても乳汁分泌は減少すると考えられる。

II) 全く実験的根拠はないが speculation でよければ metabolic action ではないかと思う。

**質問** 金沢医科大学 桑原 惣隆

Diestrus-II の時期に Reserpine を投与して視床下部内の LH-RH を測定された御経験はお持ちでしょうか。

私共の経験では先生の御使用された Reserpine 量より少い 1 mg/ly の量で排卵を抑制することを確認しておりますのでお伺いした次第です。

**答** 東京歯科大学産婦人科 牧野 恒久

reserpine を投与後、時間が経過しますと全身的影響が強くなって来ますので、投与後なるべく短い時期に reserpine 本来の作用をみるために今回の実験では proestrous のみに reserpine を投与して居ります。

**質問** 東京医歯大 斉藤 幹

13に対し

内因性 LH-RH がヒト黄体期中期において上昇している1例を経験しているが、LH-RH と LH 放出との関係について、先生は実験結果よりどう判断されていますか。

14に対し

我々も(有村 Schally との共同実験で) LH-RH 免疫ラビットで睪丸の著明な萎縮を認めた。演者の高感

度抗体を含有したラビットの血中 LH 濃度はどうであったか、測定しておられたら教示下さい。

答 東京歯科大学、婦人科 牧野恒久  
LH-RF と LH 放出との関係は多くの因子が関係しますので、大変難しい問題ですが私共の LH-RF の RIA の実験、in vivo における内因性 LH-RF の中和実験から判断いたしますと、LH surge には LH-RF が不可欠ですが、tonic な LH の放出には必ずしも LH-RF が必要でない場合も多く観察出来ます。

答 慶応大産婦 椎名正樹  
群大若林氏の LH-RF による active immunization の実験は、家兎ではなく、雄ラットと理解しております。尚、免疫家兎の血中 LH はこの実験では測定していません。現在新たに家兎の免疫を行って、下垂体ホルモン、ステロイドホルモンの測定を予定しております。

質問 長岡赤十字病院 土田 勲  
1) LH-RH 無反応型の症例に、治療後の LH-RH test の結果を教えてください。私は昭和49年1月より、今まで31症例中、4症例に無反応型があり、1例は下垂体腫瘍、1例は Clomid-HCG 治療2クール後、LH-RH 反応良好に経過、1例は Sheehan syndrome、1例は Hyper TSH で目下検査中以上の結果を得て居ります。又、LH-RH test 遅延反応型2症例あり、1例は LH-RH test 後松本Ⅲ型で6週期経過、1例は Clomid HCG 1クールで松本Ⅱ型で、1週期経過している。

質問 慶応大産婦人科 飯塚理八  
Anorexia Nervosa において最近の世相との関連で誘因となるものがあるが、プログノーゼ及び治療法については如何。

答 東大産婦人科 武谷雄二  
<1>飯塚先生より

① LH-RH 投与等による治療法はどうか。

LH-RH に対する Gonadotropin response が低下している症例で LH-RH を継続投与した場合反応性が回復するという報告もあり、今後検討してゆきたい。しかし本症は心因性の疾患であり、あくまでも治療の主体は精神的アプローチと思われる。

② 発症の原因は？

減食性無月経の方が比較的 trigger がはつきりしている事が多いが、Anorexia Nervosa でも時に誘因と思われるものがみられる事がある。

③ 予後はどうか

1例は体重回復と共に再潮をみており又、1例は第Ⅱ度から第一度無月経へと変化し、clomid に対する反応性が回復した。

質問 鳥取大産婦人科 前田一雄  
下田は神経性食思不振症において脳波異常が頻発することをみているが、御発表の症例における脳波所見はどうであったか。

答 東大(産婦人科) 武谷雄二  
(1) 回復と共に LH-RH の反応性は変化するか？  
体重増加と共に LH-RH 反応性が高まってきたという報告も多いが、我々の例では、LH-RH の反応性の回復は余りよくない様である。

(2) 脳波の異常は、脳下垂体腫瘍合併は？  
脳波を若干名調べたが、軽度の異常がみられるものがあつた。

又 organic なものを除外し、トルコ鞍 X-P は、全例施行し、鑑別した。

質問 長岡赤十字病院 土田 勲  
神経性食思不振症に対する治療後の LHRH test の結果を教えてください。

質問 千葉大学泌尿器科 島崎 淳  
1. 材料として aging testis ですがリンパ管の aging の影響はどうか。

2. 副睾丸と睾丸とリンパ系が異なる点をもう一度御教示下さい。

答 東邦大泌尿器科 中島孝雄  
① 副睾丸のリンパ管は、睾丸のリンパ管に比し、その分布密度が低く、数そのものが少ない。また両者の間では僅かに尾部において交通があるのみである。

質問 千大泌尿器科 片山 喬  
興味ある御報告と思いますが、睾丸血流量は睾丸機能に影響を与えることが知られているが、リンパ系による障害はどうでしょうか。

答

質問 第2解剖外 山芳郎  
Semiinterous epithelium に空胞がみられたと説明なさいましたが、この空胞は固定の際に現われたものか、または固定剤、すなわち固有のものであるか、御教示下さい。

答 鳥大泌尿器科 済昭道  
② 透過型でみられる空胞とは異つていると思われるが、脂肪滴等のぬけがらのようにもおもわれる。しかし、はつきりしたことはわからない。

質問 札幌大泌尿器科 古屋聖児  
走査電顕では解像力が比較的低いため、精細管基底膜の構造がよく判らないようですが、精細管壁の微細構造を解明するために走査電顕の利点(透過電顕)はどのような点でしょうか。

答 鳥大泌尿器科 済昭道

① 日立 HSM-II 型では、分解能 $250\text{\AA}$  で basement membrane 等の order になると透過型の方が有利になると思われる。しかし、collagen fiber 等の観察は走査型の方が有利ではないかと思われる。

②

質問、追加 岡大泌尿器科 大橋輝久

① 我々も男子不妊症 90 例について LH, FSH を測定し、精子数、睪丸のサイズ、睪丸組織像との関係をしらべました。その結果、精子数 100 万以下でかつ睪丸の長径が $2.5\text{cm}$  未満のものでは全例 LH, FSH が高値を示し、睪丸組織像もすべて市川、熊本分類の 0~II, Johnsen score 4 以下寺田らの Germinal cell index 2 以下であり、たとえ睪丸生検ができなくても、治療方針決定の参考になると考えます。逆に睪丸のサイズが $3\text{cm}$  以上で、かつ LH, FSH が正常であるにもかかわらず精子数が 1000 万以下の症例の約 65% に精のう、精管に何らかの異常を認めました。

② 先生の豊富な症例において、先ほどの LH, FSH が正常であり、spermatogenesis もそれほど障害されていないときの vesiculography との関係をみられておられたならばお教え頂きたい。

答 千大泌尿器科 片山 喬

Vesiculography も行なっておりますが、まとめておりませんので、改めて検討してみます。

質問 千葉大学泌尿器科 島崎 淳

FSH が精細管の内容とよく比例するということが、LH と FSH の Regulation はどのように影響し合っているか。

答 東大分院泌尿器科 岩動孝一郎

精子形成障害例における LH および FSH の解離に対する説明については必ずしも明らかではないが、種々の実験結果等から軽度な精細管障害ではまず FSH が上昇し LH は不変であるのに対し障害が高度になると FSH のみならず LH の上昇が認められる。

この所見から FSH の分泌調節には精細管内の抑制物質が関与していることが明らかであると同時に、間脳視床下部から分泌される放出因子として LH-RH と FSH-RH がそれぞれ独自に働いている可能性を示唆するものと考えてよいと思う。

質問 岡大泌尿器科 大橋輝久

① 我々は血中エストロゲン 3 分画を判定致しておりますが、HCG 刺激をしますと血中 estradiol は 10 倍以上に上昇致しますがテストステロンも抑制されることなく漸増します。この事について先ほど先生が述べられた、エストロゲンが Androgen 合成に関与する enzyme に inhibitron をかけるといつた事と一致しません

がその事についてお教え下さい。

答 帝京大産婦人科 加藤 順三

睪丸性エストラジオール・レセプターの存在は、Samuels らが睪丸はエストロゲンの target であることを主張していることとよく一致している。そして、エストロゲンの睪丸への直接作用は、恐らく該レセプターとの結合が初発乃至極早期の反応であろうと推定しています。このことは receptor complexes の核転移があるといわれているので、生理的な作用をもつものである。

質問 京都府立医科大学産婦人科 玉舎輝彦

Estradiol-receptor であるためには、steroid specificity を示す必要があります。そこで各種 steroid による inhibition constant をお知らせ下さい。と申しますのは estradiol-8S binding が必ずしも、estrogen-receptor といえず、estradiol が androgen receptor と結合している可能性があるからです。

答 加藤 順三

演者が発表しておりますように、種々の competitor を用いて、その点は明らかだと思います。

質問 横浜市大泌尿器科 高井 修道

胎生 16 週以降について検討していただけますが、性差を検討する点では 10—16 週あたりが最も重要だとも思います。この頃は技術的に困難なため行えなかつたのでしょうか。

答 日大産婦人科 野村 洋二

妊娠 16 週以前は技術的に測定不可能のためです。

質問 千大泌尿器科 片山 喬

停留睪丸の陰嚢内睪丸の Steroidgenesis の正常のものもありましたでしょうか。

答 横浜市大泌尿器科 公平 昭男

正常群と比較し、反対側陰嚢内睪丸群では有意の差をもって低下していた。

質問 鹿児島大学 森 一郎

投与の estradiol の微量についての御検討がありました御願います。

答 帝京大産婦人科 加藤 順三

$5\mu\text{g}$  のエストラジオールは最大反応を与える量に近い量であります。それ以下でエストラジオールと IP 生成との間に dose-response がみとめられます。

質問 千葉大学泌尿器科 島崎 淳

1. IP が出た後透過性の変化がおけると IP が見られなくなりますが之についてどの様に考えるか。

2. Actinomycin-Sensitive という先生の結論につき insnstive という説もあるが之についてはどうか。

答 帝京大産婦人科 加藤 順三

1) Actiromycin 感受性 step の関与は前には否定さ

れておりましたが、我々のデータも他の研究者のデータも、actinomycin 感受性であることは明らかだと思います。

2) IP の機能はいまだ未知の点が多く、先生の御質問はもつとも critical なものでございますが、IP の機能を permeability と密接な関係があるといっている人もいます。蛋白合成と IP との関係は推定の段階かと思えます。

質問 東京医歯大産婦人科 小山 嵩 夫

Southwest Foundation for Research and Education, Texas の Drs, Hagino and Goldzieher の研究室より baboon の血中 LH について月経時、排卵直後にも LH が高いという DATA が出ていますが、その様なことが認められたかどうか。又血中の estrogen レベルについて、luteal に peak は平均値では認められなかったとのことですが、個々の症例ではどうであったか。Dr. Johansen が rhesus monkey で月経直前に estrogen の上昇が認められるとの報告がありますが、先生のところの baboon では如何でしたか。

答 京大産婦人科 麻生 武 志

1) 我々は LH-peak 前後 5 日間についてのみ検討したので、menses 全体の分泌動態についてはお答え出来ません。

2) Estrogen レベルを各症例について検討する若干例で黄体期に軽度の上昇をみたが、全体として有意の上昇は認められない。

3) Menses 前後の Estrogen の動態は rhesus とは異なる結果が Baboon では得られた。

質問 鹿児島大学 森 一 郎

Reproduction の研究モデルとして、Baboon の意義を、26番のホルモン動態からみて、かなり有用なものと思われませんか。

答 東京医歯大産婦人科 小山 嵩 夫

婦人科領域では適していると思われませんか。

質問 京大産婦人科 岡村 均

ヒトにおける PG F<sub>2</sub>α の luteolytic な作用は難しい問題ですが、先生の case で血中の progesterone が PG F<sub>2</sub>α 投与によつて低下した際の作用発現機序についてはいかがお考えですか。

答 日大 坂田 寿 衛

血管収縮によるものか、黄体に直接作用しているものか定かでないが、この問題については今後検討しなくてはならないと考えている。

質問 九大温研産婦人科 梶原 健 伯

1) HCG 3000~5000 IU, 隔日投与では control 群に比べて progesterone, BBT に有意の変化はなかつた

が、われわれの実験では有意に Prog の上昇をみた。

2) HCG 治療中に妊娠例があつたか

3) retroprogesterone 投与で血中 prog に変化はなかつたことは納得出来るが内膜にも変化がなかつたということは黄体機能不全で retro prog 治療の意味はなんですか。

答 日大 坂田 寿 衛

1. HCG 3000 IU 隔日投与では黄体の改善はみられない。が延長する (16日以上) とは思えない。

2. HCG 投与において妊娠した例はある。

3. Retroprogesterone 投与では血中 progesterone 値は上昇しない。

質問 日大産婦人科 高木 繁 夫

1. 排卵との関係はどうか。

2. 妊娠中絶の場合と比較しては如何でしょうか。

答 東電病院 村山 茂

排卵の問題が重要ですが、産褥期内膜の分泌期像は排卵を示していると考えて差支えないと思います。泌乳良好群は遅れて 5 カ月以後又泌乳 (-) 群は早期に高比率に 4 カ月以後約 40% 認められます。

中絶後の排卵との比較は検討致しておりませんのでお答え致しかねます。

質問 熊本大学産婦人科 中原 和 彦

① 我々は以前子宮内膜における CAMP を測定し増殖期より分泌期に高いことを発表した。

先生の本日の御発表の中で 0.5ml で子宮腔内を洗滌されていますが、方法論的にその量で子宮内膜の CAMP 濃度を果して反映出来るか否か?

② 回収できる液量の相違により CAMP 値は変化するが、その検討はされているか?

答 岡大産婦人科 相良 裕 輔

1) 0.5ml の生理食塩水を使った場合、子宮腔の全面を洗滌できていると考えられます。0.6ml 以上で洗滌すると頸管を通つて、流出し、これを採取すると頸管粘液の混入も考えられ、0.5ml で十分だと考えられます。

2) 採取液は 0.4ml~0.6ml になりますが、ml につき CAMP 濃度を検討しても、これを採取液で補正しましても、報告した 2 峰性動態は認められました。

質問 東北大産婦人科 山谷 義 博

MAO の多様性について最近いろいろと論じられておりますが、今回の研究では、トリプタミンを基質として使用しておりますがトリプタミンを基質として使用した根拠と、それ以外の基質についての使用の検討はなされておられますか。

答 金沢医大産婦人科 坂田 明

Serotonin は Substrate として使用可能であるが、



Dopamine や Adrenaline を Substrate に使った場合には, Spontaneous に dye reduction をおこし, 組織像の判定が困難である。

**質問** 熊本大学産婦人科 中原 和彦  
着床せる妊卵への栄養補給の点から妊娠初期の脱落膜が重要な役割を演ずることは当然考えられるが, その場合に腺細胞のなす役割から artery の役割が介入してくるという点で, その時期について御教下下さい。

**答** 東海大産婦人科 塩塚 幸彦  
妊娠初期の検査対策が得られない為推定の域を出ないが, 腺が妊卵の着床発育に最も機能的意義を有しているのは, 妊卵の着床期前像であると考えられる。

**質問** 東海大産婦人科 塩塚 幸彦  
① 対象とした Decidua はどの部位を採取されたのか。

② 私共が組織化学的検索を行つた結果では, Decidua Basalis が最も Glycogen の発現が高く, かつ Villi のそれよりも高く発現している様に思われるがこの点に関してどうお考えでしょうか。

**答** 熊本大 松尾 勇  
1. 脱落膜は人工妊娠中絶術の際に採取したので壁脱落膜, 床脱落膜, 被ほう脱落膜の区別はしていない。  
2. 組織化学的検討はしていないが, 生化学的に検討した種々の成績では脱落膜の方が低値を示した。

**質問** 順天堂大 高田 道夫  
妊卵着床, 絨毛間腔の形成, その後の妊卵着床には a. spiralis の関与が最も重要と考えるが, われわれの成績では, 単頸双角子宮の a. spiralis の子宮壁分布は septum には殆んどみとめられないし, 子宮体部の a. spiralis の分布も疎である。したがって septum の部に着床することはあまり考えられない。中隔部に着床した例が認められたのか。

**答** 名古屋市立大学産婦人科 安藤 勝也  
1) 子宮中隔部における着床を確認した症例はありません。  
2) 整形術の意義は, 子宮腔と血流の改善にあると考えている。奇形子宮における着床部位と流産との関連については, 検討を進めたい。

**質問** 慈恵医大 蜂屋 祥一  
① 最近, 若い層に Eudometriosis が増加していると感じとして思えるが, そのような Data がありますか。  
② 偽妊娠の効果判定には Respmce に不規則性があるが, そのような基準を中心に行いましたか。

**答** 順天堂大 高田 道夫  
① 腺細胞, Cytogenic tissue の両者の変化をみているが, 偽妊娠療法の効果は脱落膜変性, 脱落膜壊死,

脱落膜融解, 吸収である関係上, Cytogenic tissue の変化に重点をおいて内因性, 外因性ホルモンに対する感受性を判定している。

② Adenomyosis の手術時発見頻度を年齢別にみますと若い人にも多くなっている傾向がみられる。

**質問** 浜松医大 川島 吉良

1) 子宮内膜症患者が増えていると発表されたが本当にそうか。私はむしろ診断技術の進歩による発見率の向上によるものが大であると考えている。

2) Endometriosis interna と extrema とでは妊娠能への影響が異なると思う。演者はそれについてどう考えているか。

**答** 順天堂大 高田, 湯川

① 検索の改善によつて診断頻度が向上していると云う傾向はある。但し今回の成績は全て開腹症例を対象(母数)とした成績であり, Adenomyosis の頻度は増加傾向がうかがわれる。外来患者は母数とする場合には検索法が大きく関与し, また疾患別患者数に年次的な変動があり, 不妊症の原因も年次的変動がみられるので正確となりやすい。

② Pelvic Endometriosis において原発は不妊率が高い原因としては卵巣, 卵管采の位置的相互関係, 附属器周囲の癒着を含む腹膜因子が最も大きく関与していると考えられる。

**質問** 順天堂大 高田 道夫

保存手術後に再発した例において再度手術時にどの部位に再発がみられたか, また再手術を行はなかつた例では, 保存手術時どの場所に Pelvic Endometriosis が認められたか。

われわれの検索では, ダグラス窩に強い病変を認めたもの, 相当無理をして手術をした例での再発例が多いように思う。

**答** 名大産婦人科 東出 香二

再手術症例に対する前回開腹時所見については, 検討してありません。

**答** 浜松医大 川島 吉良

1) 再発症例は開腹時に広汎な癒着があり, ダグラス窩から後陰門蓋部へ浸潤し, 硬い腫瘍状に触知したような進行例である。術後にホルモン療法を数か月間施行したにも拘らずこのような症例を経験することがある。

2) 再発症例には合成ゲスターゲン療法の他にアンドロゲン療法を行なうと奏効するものがある。

**質問** 大阪医大産婦人科 杉本 修

① 挙児希望例の pelvic endometriosis の保存手術に際し, 進行著しいため, 全摘の止むなきに至つた症例はありませんか。

② 保存所術的再発のため再手術を行った例はありませんか。

③ 42番に追加, 数年前 pelvic endometriosis の頻度として, 不妊患者の約7%にあると報告したことがあるが, 最近ではさらに増加し, 10%近くになっている。

答 名大産婦人科 東山 香二

① 根治手術をよぎなくされた例は, 不妊症での子宮内膜症手術では78例中17例である。

② 保存手術後再発をおこし再手術を行った例は2例あった。

質問 大阪医大 杉本 修

1. 同様の例を5~6年前に発表したのので追加します。ただわれわれはBBT上昇後7日目に決めて行っている。この時期はNoyesの日付け診が最も判定し易いと考えられる。

これより遅い時期では万一妊娠している例には流産を誘発する危険がないかどうか。この時期は特に遅延と判定され易いのではないかと。

答 千葉大学産科婦人科 田巻 勇次

先生は着床期に biopsy を行っておられるとのことですが、我々は日付診算定の基準点を明確化するために黄体期前期に第1回 biopsy を行い、それを基準点として黄体期後期に行った日付診を算定しております。2回の biopsy を行っているわけですが、biopsy 時期及び回数と妊娠の予後との間に因果関係はみられません。妊卵障害の危険を考える場合には biopsy 施行周期に避妊することにより、それを回避出来ると考えます。第2回 biopsy は月経開始2日前までに行う様にしております。月経開始時又はその直前で行った場合には遅延と判定される可能性のある点については同感ですが、今回の遅延例は、retrospective に内膜像を検討した結果からして、妊娠性変化が内膜に現われたことを間接的に示していると考えます。

質問 日本パペテスト病院 ト部 宏

内膜診は高温相を確認出来た時期より黄体前期に行なう方が安全であり内膜像が正常であることを一度確認出来ればその周期において問題がないと考えているのですが2度内膜診をする利点を御教え願いたい。

答 千葉大学産科婦人科 田巻 勇次

我々は排卵期 BBT の型分類を行っておりますが、約半数は推定排卵日が不安定なことを認めております。この不安定な基準点を用いると、日付診算定の artifact がより多くなると考えます。この点を改善するために、interval を行いました。本法は黄体期前期に biopsy を行いそれを基準点とし、その明確化を計ったものであります。

先生の申される、黄体期前期にのみ行つた biopsy を日付診断する場合には、内膜面の黄体機能効果を十分には評価困難であると思われます。

質問 社会保険埼玉中央病院婦人科 金子 宜淳  
子宮内膜一掻き組織診後の妊娠成立について、37歳の長期不妊例で妊娠例を経験していますが、その成立機転について、どの様に考えられるか。

答 千葉大学産科婦人科 田巻 勇次

たしかに、HSG 後によく妊娠成立がみられることが多いと同様、内膜検査後に妊卵障害の問題とは別に妊娠成立例が多いように思われます。その機序に関しましては、biopsy による内膜損傷面へ妊卵の着床をむしろ促進する可能性のあること、更には biopsy が前脱落膜形成を促進すること等が考察されます。

追加 埼玉医大 田村 武

診断のための内膜掻爬診は、それが一掻き掻爬であっても、よく注意しなければならない。というのは私どもの例では不妊症ではなかつたが、機能性子宮出血例305例について診断的内膜組織診を施行したところ、おどろいたことに21例が妊娠例であつた。この中で7例が妊娠継続を希望したので、治療開始をしたが2例はまもなく流産し、他の5例は満期産で母児共に異常を認めなかつた。もちろん、以上の例は出血のために受診に来たもので、結果的には placental sign 例も含めた切迫流産例ということになるので問題は少ないと思うが、不妊症例で日付け診を行つたら妊娠であつたということになると問題は別であえ。先生は interval method で日付け診を行つているとのことですので、妊娠時に内膜診を行う危険率は更に大きくなる可能性があるのでは、余計注意しなければならない。内膜診に先立つてゴナドトロピン(とくに LH)、steroid の測定を行つてからのほうがよいのではないのでしょうか。

質問 慈恵医大 蜂屋 祥一

① 妊娠例にぶつかつたとの事であるが不妊検査の順番が考慮されてよいのではないかと。

② 妊娠例では内膜変化にバラツキが多いので Dating の判定には困難があるのではないかと、また、一かき掻爬の診断はあまり意味がないと思われる。

答 千葉大学産科婦人科 田巻 勇次

① 我々は内膜検査と不妊臨床上、routine の検査として施行しておりますので、検査の順番を変えることにより妊娠例に遭遇する例が減少するとは考えられない。我々の例や文献的にも biopsy が妊娠周期であつた例は3.0%前後でほぼ一定している様である。

② 早期妊娠例から採取された内膜像に、特にバラツキが多いということはみられなかつた。不妊検査上の内

膜検査は routine work となっており、一かき搔爬で十分であることが一般に認められている。全面搔爬を routine 検査に取り入れえことは種々なる臨床上の制役から困難であると考え。

**質問** 松江市立病院産婦人科 川上 伸 児  
大変きれいな走査電顕写真を見せて頂きました。卵管内膜の状態に絨毛の形状(長さ, 太さ), 方向性などと妊娠成立との間に何らかの関係がありますかどうか, 御見解を承りたいと思います。

**答** 千葉大学産婦人科 高野 昇  
今回の発表は SEM で観察できた形成術症例を田中の分類にもとずいて検討しまして, 正常あるいは正常を逸脱した例について臨牀的に検討を行ったのですが, 現在の所, 線毛の長さ, 太さ, 方向等と妊娠との関係については, どのような状態がどのように妊娠に影響するかの詳細は解りません。妊娠した3例は全例とも正常像を示していました。

**質問** 東邦大学 木下 佐  
8~11週で hood を抜くとも卵管が綺麗だということですが, 実際に再開塞率もその時期に抜去した場合が有意に低いと考えてよいのでしょうか。

**答** 聖マリアンナ 林 方 也  
hood を8週までに除去した症例では4例中2例, 8~11週では12例中10例, 12週以上では5例中1例が通気曲線正常型を術後示しました。妊娠例も5例が8~11週に除去したものが1例が16週に除去したものであり, 手術部位の治療過程と silicon の異物反応の相関からみて私どもはこの時期が除去の時期として適当と考えています。

**質問** 千葉大学産婦人科 高野 昇  
私どもの経験でも形成術後3~6カ月頃の通気曲線では通過性はあるが, 非常に不安定な型のものがよくみられます。しかしその後は比較的きれいな曲線を描く傾向がみられますが, これについてどのようにお考えになられるか。

**答** 聖マリアンナ 林 方 也  
hood を用いた手術で特徴的なことは, 術後6ヶ月で正常型と閉鎖型にわかれていくことですが, それまでに仰る通り従来の通気曲線では分類し得ない様な型のものがみられ, 私どもは環境の変化および手術侵襲によるであろう asthenic な原相を示す Atype, さらに時期の経過とともに卵管の緊張性または反応型の高まりつつあると思われる Btype にわけてみましたが, 実験的生理的な裏付けのないことなのであくまでも推定に過ぎません。しかし事実としてこの様な経過をたどる症例が大部であり詳しくは拙著産婦の実際23巻10号を参照された

い。

**質問, 追加** 日本パプテスト病院 ト 部 宏  
私は Salpingostomy を行なうときクロミックカットグート (No. 1) を束ねて Tube の中と外とで広げておいていますが結果に良い例が多いのですが両癒着を認める例があります。先生の所で癒着防止として術後前週日か最も条件が良いか御教え願いたい。

**答** 聖マリアンナ 林 方 也  
開口部にやはり何らかのあて物しておくことは, 再癒着防止に効果があると考えます。silicon hood を用いた場合は, 8~11週が再疎直率, 妊娠率がよいという結果を得ました。silicon hood に tube ドレーンをつけた場合は術部の滲出液が排出されるので, 時期としては, 半分3~4週と予想していますが, 今後検討を重ねていく必要があります。ただその場合腹壁から抜去した hood に附着してきたクロミックは3週間ではとけていない, 組織をちぎってくる。カットグートではとけていくという所見がみられました。私どももクロミックまたはカットグートの hood を考えたこともありますので是非先生の御成績をお聞かせいただきたいと存じます。

**質問** 阪大産婦人科 佐治 文 隆  
1) 正常妊婦リンパ球は自己の絨毛と作用させた場合より allogenic な流産絨毛と incubate した時の方が MIT の遊走率低下がみられたとのことであるが, これは流産絨毛のためよりも allogenic な絨毛であつたためではないのか? 即ち演者の考えている絨毛細胞の抗原には絨毛の臓器特異抗原以外に組織適合性抗原が含まれているのかどうか?

2) 流産例の母体リンパ球が絨毛細胞を抗原として認識したのは流産の原因であるのか結果なのか?

**答** 名市大産婦人科 小川 雅 彦  
① この実験系においては組織適合性抗原の存在も否定しえない。

② 我々は組織適合抗原性の差が流産の原因となり得ると考えられるが, この実験系においては細胞性免疫が流産の原因となるとは断定し難い。

**質問** 日本パプテスト病院 ト 部 宏  
内膜所見を拝見した所黄体作用が現われているようですが妊娠黄体の残存の影響をどのようにお考えでしょうか。

**答** 東京慈恵医大 楠原 浩 二  
御質問の通り外妊時絨毛が妊娠黄体の残存をうながし Progesterone の分泌をもたらしていると思われま。しかし外妊時 Progesterone は我々の測定ではやはり正常妊娠に比しやや低値の傾向にあるものの長期に作用し再生内膜の分泌性変化をもたらすのではないかと考えて

おります。

**質問** 名市大産婦 八 神 喜 昭

1) 子宮卵管造影にて頸管の無力状態を認めたものの全てに頸管不具合流産型を示したか?

**答** 国立埼玉病院 村 田 高 明

頸管無力像が多数例にみられるが、今回の流産の原因であつたとは思われない。流産後の子宮卵管像上で頸管無力像がみられたというだけにしかない。

**質問** 新潟大学産婦人科 市 川 修

① 妊娠 8 W と 12 W では内分泌環境を考えるとかなり異ると考えられます。

したがって、妊娠周数を一定にして比較する必要があると考えられます。

とくに 12 weeks をすぎたものでの HCG 療法の意義が疑われますが、この点のようにお考えですか?

② Hyperstimulation になることも考えられ、臨床面で HCG の使用は妊娠初期に限られるべきであることを追加させて載きます。

**答** 福井愛育病院 宮 越 洋 二

1) 大半の例は妊娠 2 ヶ月 (7 w) 以後の症例に使用しており、一部 3 ヶ月 (12 週) もあります。

2) 現在の症例は大半が妊娠初期で HCG を使用している。

ただし、HCG は妊娠黄体のみならず腹壁での steroidogenesis を促進する可能性があるので一部妊娠 3 ヶ月後半にも使用している。

**質問** 東邦大学 木 下 佐

HCG 負荷試験後の治療はどのようにしておられるのか?

**答** 福井愛育病院 宮 越 洋 二

引き続き HCG を投与しています。

(止血後 3 日間位まで)

**質問** 九大温研産婦人科 梶 原 健 伯

わたしどもも妊娠初期の切迫流産に対して HCG 3000 ~ 10000 IU、隔日に 4 ~ 5 回筋注し、同時に血中の progesterone, estradiol を RIA により経時的に観察し、Prog, estrad の有意な増加をみとめなかつた。質問 1) 先生のデータで予後良好でも HCG im 後 P が下降しているものがあつたが HCG が有効と考えるか。

2) HCG が切迫流産に有効であるメカニズムは HCG の luteotropic 作用と、考えてでしょうか。

**答** 福井愛育病院 宮 越 洋 二

1) 今回は HCG 負荷に 24h. 後の血中 progsterone の増加程度を検討したので必ずしも progesterone の低値が HCG に反応しなかつたとは考えていない HCG 負荷後 24h までに progesterone が増加した可能性が

ある。

HCG は妊娠黄体に対して luteotropic と考えています。

**質問** 杏林大学 鈴木 正 行

流産の原因はきわめて多岐に亘つていると思うが、 $T_3$  との関係をどのように考えられるか。

**答** 福井愛育病院 宮 越 洋 二

妊娠によつて血中 estrogen の増加により Thyroxin binding globulin が増加し Free の  $T_3$  が減少していく。すなわち estrogen が減少すれば  $T_3$  は高値となる故に  $T_3$  は estrogen の増減の間接的指標となると考えられる。

**質問** 名市大産婦 八 神 喜 昭

流産症例においては、種々の内分泌パターンが認められており興味深いが、HCG が正常パターンを示し、progesterone 低下の症例については如何お考えか?

**答** 慶応大産婦人 中 村 幸 雄

岡山大学吉田先生が述べておられえように、妊娠黄体の HCG に対する感受性低下の例ではないかと思つております。

**質問** 新大(座長) 竹 内 正 七

流産の時に見られる内分泌環境の異常といいますが、内分泌動態の異常が、流産の原因であるのか、結果であえのかを決めることが困難な点が問題であると思ひます。

抄録を見ますと、原因的な取り上げ方をしているように見受けられるのですが、その点についての comment 承りたいと思ひます。

**答** 慶応大 中 村 幸 雄

流産例に示した如く、排卵後 (LH peak 後) も CM が良好な例は、先年教室飯塚の“着床の研究”にて示した如く、黄体機能不全が多く存在し、排卵日周辺に HCG を投与することによつて黄体機能不全が改善できた。我々の流産例の一例は、このような症例と考えられ流産の原因と黄体機能不全 (着床不全) が密接な関連を示す一例と思われる。初期流産すべてが、かかる例と同様とは思われないが初期流産の原因として先行する黄体機能不全は無視できぬと思う。

**質問** 杏林大 阿 部 穰

初期の流産における estrogen 測定の意義はどのようなものでしょうか。

**答** 慶応大 中 村 幸 雄

妊娠 50—60 日 (排卵後) 頃までの、流産例の Estrogen 低下は、妊娠黄体の機能低下を意味すると思う。

この時期では、胎児機能に無関係と思う。

**質問** 名大 成 田 収

① gestagen の種類と心奇形の発生との関連は.

② critical period との関係は

答 東京女子医大 三輪 治子

ゲスターゲンの種類は 1 ml 中にカプロン酸ヒドロコキシプロゲステロン 125mg とプロゲステロン 20 mg との混合剤、一種のみです。

質問 東京女子医大 大内 広子

成田先生の御質問におこたえいたします。

心奇形の発生が多い現在、心研と共同でその発生実験をしています。黄体ホルモン投与例、遠心力、磁場などを実験いたしておりますが黄体ホルモン投与例からの心奇形発生が多いデータをしめします。まだクライテリヤーについては実験を早期からのみおこなっておりますだけで、まだはつきり申し上げられません。

答 三葉病院 唐沢 陽介

注入された薬剤は卵の中でどのように作用してゆくのでしょうか。又一度注入された薬剤は実験期間中一定の状態の下で作用を持続すると考えて良いのでしょうか。

答 三輪 治子

アルブミン内に注入は、人体における筋注に相当すると思われています。持続的に作用すると思います。

追加 札幌医大泌尿器科 木村 正一

Klinefelter 症候群の皮フ紋現については我々も検討しており第 214 回日本泌尿器科学会北海道地方会に於て教室の内田が報告している。1) 弓状紋、渦状紋の発生頻度は増加し、橈側蹄状紋が減少していた。2) 総隆線数、a-b 隆線数もわずかに減少しており、性染色体数の増加がこれらを支配していえことを示唆していた。

追加 泌尿器科 小松

正田氏の追加発言について

追加発言の要旨は児科臨床誌上で拝見したが、大きな違いは指紋の出現頻度である。北海道地方人と近畿地方人の差ということは考えられないか。

質問 東北大産婦人科 安部 徹良

卵巣の組織学的老化度と尿中ホルモン、特にエストロゲンとの間に相関関係が認められないとの結論であるが、これはどのように説明されますか。

答 慈恵医大 高野 利典

今回の検索では尿中ホルモン値と卵巣加令度との明確な相関は認められませんでした。もちろん、内分泌環境が卵巣の加令現象と全く無関係ではないが、私共の規定した加令度 (I 度, II 度, III 度) と内分泌的背影との間には明確な相関は認め難い。

質問 日大産婦 馬島 季麿

1) 阿部先生は「閉経後の卵巣所見と卵巣値との関係が一致していない」と示摘しているが、閉経後ステロ

イドは卵巣性のみならず副腎性ステロイドも加わっているため、一致しないのが当然であると考えます。

2) 演者に質問したいのは、ズダンⅢ染色物質の増加について検討してあれば、教示されたい。

質問 和歌山医大 赤山 紀昭

1. 皮質血管の老化に伴う変化についてお教え下さい。

答 慈恵医大 渡辺 明正

老化現象を定義することは大変むずかしく何をもって老化するかについては明らかな標示がない然し結論的には老化は総て老年性萎縮に到達するわけで、従つてそれ迄の過程を加令現象として理解し、私共はこれを 3 段階に区分したわけです。また内分泌背景もこの過程において当然多少の変化があると推測され、この両者の相関を知りたいために行つた研究で、この両者にそれ程の相関がないとまとめた点、多少行き過ぎのきらいもありますが卵巣の加令という問題は極めて複雑な形で行われることを感じた次第です。

質問 東北大産婦人科 安部 徹良

1) 引用しておられる Poliak の HCG 投与方法では、投与期間が 5 日～10 日にわたっている。演者らの実験条件は投与期間がこれよりやや短いようであり、閉経後卵巣のようにゴナドトロピン感受性の低下している場合は投与期間が短いと反応がみられない場合も考えられる。

これに関するお考えを伺いたい。

2) 私共は Aging による婦人の性機能の変化は閉経を境として急激に起こるものではなく、閉経前から比較的徐々に進行してくるものと考えている。従つて、aging による変化をみる場合には、成熟期婦人と閉経後婦人のみを比較するのではなく、成熟期以後の婦人について連続的に内分泌環境の変化を観察することが必要と考えられるが、これについてのお考えを伺いたい。

答 和歌山医大 赤山 紀昭

① 最長 7 日間、HCG 10,000 IU の投与を行つていますが、Poliak の報告では 5 日間投与例で尿中 estrogen, prenamediol の著増をみとめるとともに、黄体組織様変化を認めております。

② 閉経後 2 年の婦人 (2 例) より、閉経後 28 年におよぶ婦人まで検討しております。

しかしわれわれの検討を行つているのは卵巣が独自の aging を持つか否かについてであつて、閉経後婦人卵巣にみられる変化が成熟婦人と同様の gonadotrophin 環境を与えても、もはや復元し得ない不可逆性変化であることを証明することである。

質問 慈恵医大産婦人科 阪口 翼子

1. 私達竝従来より、性成熟期から老年期卵巣の可及的連続切片を作成して、卵巣の病理組織学的所見について検索いたしておりますが、post-menopause の卵巣の一部に I 型～III 型の卵胞が間質中に散在してみられます。

HCG 投与卵巣において未熟卵胞の変化が認められなかったとの御報告ですが、如何でしょうか。

2. また、HCG 投与卵巣において卵巣血管の軽度拡張が認められたとのことですが、49歳から70歳以上の卵巣血管に同様の所見が認められたのでしょうか。

答 和歌山医大 赤山 紀 昭

1) 連続切片を作製しておりませんので、全く認められないとは申せませんが、閉経後たとえ存在していても卵巣機能と如何につながるかは疑問があります。事実 HCG を投与した高ゴナドトロピン環境下においても発育卵胞は全く認められませんでした。

2) 閉経後28年の67歳の婦人の卵巣血管においても、閉経後2年の婦人のそれと同様に観察されました。

質問 和歌山医科大学産婦人科学教室 吉田 裕  
「E<sub>2</sub> と FSH, LH との間に20歳台婦人では正の相関が認められた」との御発言ですが、若年婦人では E<sub>2</sub> peak が認められた後数日を経てすでに E<sub>2</sub> が下降した段階になつてから FSH, LH が midcycle peak を形成する周期変動が認められ、同一婦人でも月経周期の各時期により E<sub>2</sub> と FSH, LH との相関は正になる時期も負になる時期もあります。御発表のデータはこの周期を考慮しておられないのではないのでしょうか。また老齡婦人ではこの様な周期性は消失しておりますし、progesterone も全く関与しない状態になつておりますので、この相関の正負逆転から feedback 機構に変化を生じているとの決論を導かれるのは少々無理じやないでしょうか。

答 東北大 山谷 先生

20歳代婦人の相関を調べたら、正の相関が見られたという事で、30歳代以後の婦人との相関との比較という点での feedback 機構などの問題については今後症例を重ね検討していきたい。

質問 東北大医動物実験施設 信永利馬  
用いられたスイスアルビノマウスの6～10週令ではすでに性周期が発現していますので PMSG を投与しましても排卵が起きております。したがって HCG 投与時に解剖して卵管内の卵を検索して排卵が起きていない事をたしかめておかないと HCG を投与して排卵したのと区別ができないように思いますがいかがですか。

答 国立東京第2病院 板倉 紘一

HCG 投与直後において、特に開腹して排卵を確認するという事は行っていない。

質問 東北大農 橋 爪 一 善  
HCG による妊娠阻止の作用機作をおうかがいしたい。特に FSH 作用又は LH 作用との関係で。

答 日大医公衛 遠藤 克  
妊娠阻止が認められるのは、妊娠の初期(0日～3日)のみであり、着床したものでは問題がないことから、種々の原因が考えられる。また、FSH と LH との関係は明らかでない。

質問 千葉大、2解 外山 芳郎  
19日頃に片側卵巣を摘出した群においては早く出産するという結果を示してくれましたが、その場合、新生児には何か異常がありましたか？

答 東北大農 橋 爪 一 善  
片側卵巣摘出ラットの乳子は、分娩後24時間以内では、正常に生存しており、泌乳していることも確認された。

質問 東北大医動物実験施設 信永利馬  
用いられた系統の内 Inbred とそうでない ddy などを比較されている目的はなんですか。

死亡胚：吸収胚の検討する場合に病気の感受性を無視するわけにはゆきませんのでできれば SPF 動物を使用して頂きたいと思います。

答 川崎医大 北 徳  
(信永先生に対する解答)

1) 我々は、実験動物育種学の立場から本研究を進めておりますので、Inbred strain と non-inbred strain を対置しております。

2) 用いましたマウスは、conventional condition で系統を維持し、生産した健康なものです。

質問 東京医歯大産婦人科 斉藤 幹

1) 着床後の仔のロスは、妊娠の前半期に多いのか、後半期に多いのか。

2) 着床前又は後の卵のロスの原因に対する見解は。

答 川崎医大 北 徳  
(斉藤先生に対して)

1) DDD strain における着床後胚死亡は着床初期の発生異常による事が実中研の研究グループにより示唆されておりますが、他の系統については明らかではありません。

2) 妊娠中の胚死亡が系統によつて着床前あるいは着床後に片寄っているが、その原因については現在のところ見解をもつておりません今後、その点について検討を進める予定である。

質問 東京医歯大 斉藤 幹  
筋腫核出後の縫合創では、周辺部および末梢部に永久的な血行不全を来すか、あるいはある程度の血管系再

生が予測されるものか、御教示願いたい。

答 順天堂大学 亀 森 英 武

A. radialis が損傷された場合に、Co-lateral bahn が形成されて、他の A. radialis が機能を補う事が考えられます。しかし、a. arcuata の再生、A. radialis の再生はされにくい。

通常、核出術を行つた子宮を再度手術した場合は、前回手術部位には器質化して、系統的血管再生は認められません。

なお、a-spiralis は終末動脈であり、損傷をされた場合、Co-lateral bahn の形成あるいは再生はありえない。

ただし、a. spiralis の数、構築上の自由度からみて、損傷部位以外の妊卵の着床は考えられる。

追加 順天堂大学 古 谷 博

いうまでもなく子宮は筋肉性、機能的臓器であります。この研究は解剖学的所見からの見解から、子宮筋腫核出術の妊孕性に及ぼす効果が賛否両論ある今日、手術は注意して行なえと演者がのべられた点について、どなたか御発言はありませんか。

質問 名古屋市立大学産婦人科 安 藤 勝 也

先生のおつしやられた手術侵襲の問題に対しまして、当大学にて双角単頸子宮の整形術として gones-gones 氏手術を行っておりますが術前に比して子宮底部での血流の改善をみております。又 Strassmann 氏手術に比し流産率の低下、生児獲得率の上昇をみております。この点に関しましては、どの様にお考えになりますか。

答 順天堂大学 亀 森 英 武

1. 質問者の言われた手術によつて循環器系の改善がみられ、良い妊孕性が得られたとの事ですが、それは循環系の改善というよりも、それを上まわる形態学的な改善が、不育症の治療に役立つと考えられますし、術後の子宮においても妊卵の着床は主として子宮腔の前後側壁に規定されますから、手術による影響が関与しにくい為と考えます。

質問 京大産婦人科 北 川 道 夫  
Estrogen HPL の測定はいかがですか。

答 墨田病院 野 口 邦 夫  
とくに測定しておりません。

追加 順天堂大学 古 谷 博  
分娩予定日超過が児の発育、予後、あるいは胎児、胎盤系機能などに関連して多くの研究は従来のネーグレによる計算を立脚しているが、演者の御発表はこれを排卵日から計算した予定日に立脚しての研究を始められる第1報のように拝聴した。その内分泌的背景が従来の予定日超過とちがってくるかどうかなどについて御質問はあり

ませんか。

追加 東京医歯大 斉 藤 幹

本調査の目的は、真実に近い在胎日数の解明、児体重ははたして在胎日数と共に増加するのか、児の切迫仮死の頻度は、などの問題点の追求を指向しているものである。例数をまして更に検討を加えたい。

質問 東北大泌 木 村 行 雄

卵管結紮の状態が生理的なものかどうか、結紮例と非結紮例とを単純に比較して良いものかどうか。

答 札幌大 光 部 啓 一

結紮群の性管運動は、生理的状態にあるとは考えられないが、今回の実験では、その影響に左右される範囲以上の変化を示している。結紮群の頸管遡上率40%に対し、Control は、48%であり、この差8%は結紮による影響と考えられるが、性管運動によるものとは考えられない。運動の激しい、子宮角、卵管では両者に差は殆んど認められない。

質問 千葉大、2解 外 山 芳 郎

① Insemination の後どのくらいの時間で各部の精子数を数えましたか。

② 子宮内の精子数を数える場合、子宮の分泌液による影響はどう除外されましたか。

答 札幌大 光 部 啓 一

② 遡上精子の count は、その部位の精子全般を示し、percc では示していないので子宮分泌液の影響は考慮しなくてよい。

① 3時間後です。

質問 金沢大学泌尿器科 黒 田 恭 一

尿道外括約筋筋電図検査を行なつておられたなら所見を御教示願いたい。

答 東北大泌 木 村 行 雄

外括約筋の EMG は施行しておりません。

質問 東北大泌 白 井 将 文

精管精囊造影後精管の二次的独窄をきたしたものがありますか。

答 金沢大泌 平 野 章 治

当教室では経験しておりません。

追加 神戸大泌 石 神 襄 次

造影剤からレプラトール、トオロトプラスが使用された例では重篤な副作用が認められているが、エンドグラフィンを使用し、正確に精管腔内に注入する限り、注入による閉塞は起りえないと考える。

追加 千大泌 片 山 喬

oligospermia 19例 (1. varicocele を伴う) の左右睪丸組織像を追加報告したが、演者のそれに近い成績である。

質問 三重大学泌尿器科 齊藤 薫  
内服投与を行う場合の投与期間とその観察期間について教えて頂きたい。

同一薬剤と2年間の長期に投与を継続することは仲々困難と考えますので。

答 練馬総合病院 神石川 博義  
今回は長期投与を目的として観察したが、成績でみる限り、3カ月程度を限度として間歇投与がよいと思われる。

質問 安藤 弘  
不明

答 神戸大泌石神 襄次  
Co-Q 4, 7 を使用し、投与前後の精液所見、内分泌変動を検索しているが、症例数値まとめて後日報告したい。

追加 東北大学泌尿器科 光川 史郎  
我々は乏精子症患者の精液に kallikrein を加えた時に精子運動率及び精子運動(仮称)が Kallikrein を加えなかった時に比して上昇するのを観察したので追加報告した。

質問 松江市立病院婦人科 川上 伸児  
きれいな写真を見せて頂きました。資料の洗浄方法は、単なる phosphate buffer だけで行われたのかどうか、又、対象年齢が33歳以上となっている点は何らかの意味があるのか以上二点について御見解を承りたい。

答 関西医大 島岡 昌幸  
1) phosphate buffer は  
A) 0.2M monobasic sodium phosphate  
B) 0.2M dibasic sodium phosphate  
を混合し、それにサッカロースを加えている。尚A, B それぞれ加水にて1000ml として用いている。

2) 試料の年齢分布は、手術適応によつて左右され、たまたま33~45歳となつたもので、特に故意に撰択したものではない。

質問 千葉大、2解 外山 芳郎  
germinal epithelium が物質の能動輸送をしているのではないかとのご説明がありましたが、その形態学的根拠をご教示下さい。

答 関西医大 島岡 昌幸  
1) 明確ではない。  
2) mitochondno の変形に関しては、むしろ、性周期による影響が大きいと考えている。

質問 関西医大産婦人科 榎木 勇  
黄体期や妊娠時に間質が乳腫状を呈して来ることと、germinal epithel の機能についてのご意見は、

答 千葉大、2解 外山 芳郎

私は直接 ovary についての電頭的工作をしていませんので、今は何もお答えできません。

質問 京大婦岡村 均

1. 月経周期14日頃の卵巣 germinal epithelium は卵巣のどの部分のものでしょうか?

2. Germinal epithelium から細線維状のものが連続して scan で認められているようですが、Germinal epithelium にこのようなものの分泌能力があるとお考えですか。

答 関西医大 島岡 昌幸

1) 特に follicle の直上ではなく、やや側方卵巣が腔腔内に遊離している部分です。

2) Germinal epithelium の分泌能については検討中ですが、確かに、この epithelium が剥れつつある各部に、epithelium と剝脱部の間に、繊維状の構造が認められている。

質問 関西医大産婦人科 榎木 勇

未排卵に終つた卵胞の周囲における mast cell の動態は如何でしたでしょうか。

答 京大婦 森川 博史

特に検討致しておりません。

質問 群大産婦 品田 孝夫

1) micro-dissection で閉鎖卵胞をとり出す際間質の混入の可能性は?

2) 閉鎖卵胞の主な産生 steroids は Androgens とのことですが、in vivo での ovary における androgens 産生に対する関与の程度はどのくらいでしょうか?

答 京大 鈴木 瞭

群大の先生に対する回答

1) 閉鎖卵胞の dissection 時間質との分離は intact にとり出すのには苦勞することがありますが、慣れれば実験に影響しないよう間質はとり除けられると思います。

2) androgen 産生の in vivo における役割についてはもう少し検討を要すると考えております。

質問 慶大 鈴木 秋悦

① 家兎卵胞の培養について、培養後の卵胞内についての形態などについて。

② 閉鎖卵胞の培養について、ミンスをしておられるが各細胞のホモジネートということになりホルモン産生との部位についてどのように考えられるか。

答 京大 鈴木 瞭

慶大の先生に対して

① 86番に関する回答

組織学的検討は現在進行中で、3時間の incubation で組織の活性が失われていないことのみ確認致しており



ます。

② 87番の演題に対して

Androgen の産生部位に対してはもう少し検討を要すると思われる。但し他の成熟卵胞などと量的な比較をするのはこの実験系では無理ではないかと思われる。ただ全体としての比率が成熟卵胞では estrogen が主であるのに対し、閉鎖卵胞は androgen が主に生合成されるというのが、本演題の要点である。

**質問** 関西医大、産婦人科 榎木 勇  
卵細胞と、これを囲む顆粒膜細胞や、theca cell との相互の関係と卵の変性、閉鎖卵胞の発生機序についてのご意見は如何ですか。

**答** 慶大 大山 俊雄  
形態だけでは、ある卵胞が、閉鎖過程にあるかどうか結論は出せない。形態はあくまでも卵胞内の機能が表面に現われた結果であり、機能的な面で裏付けをもつた形態を検討することを我々は最終目的としている。

**質問** 自治医大 玉田  
エストロゲンによつて増加する Growing Follicle は原始卵胞から分化発育したものかあるいはもつと進んだ卵胞から由来したものか？ いずれと考えられますか？

**答** 神戸大 水野 正充  
小型の第三次卵胞からです。

**質問** 和歌山医科大学産科婦人科学教室  
吉田 裕  
われわれも成熟去勢ラットを用いて、FSH は卵巣の theca cell, granulosa cell, 黄体を等しく賦活するが、estradiol は主として granulosa cell を活性化させるらしいことを観察し昨年の本学会などにおいて発表してきましたので、唯今の御発表を興味深く拝聴いたしました。

(1) 対照に用いた組織は Hypox 後何日目のものか。  
(2) 幼若ラットを用いられた意義について。  
(3) estradiol 投与では antrum を有する卵胞が減少するとのことですが、antral follicle 減少の示す意味について御教唆下さい。

**答** 神戸大 水野 正充  
① 垂摘4日目にホルモンを4回に分けて4日間投与しその後2日目に断頭屠殺しております即ち垂摘後10日目に屠殺したことになります。

② FSH の作用をみるために出来るだけ内因性ゴナドトロピンの影響の少ないこと、さらに全ての卵胞要素を含むことの必要性から生後21日目を選んだ。

③ 我々の行ったエストロゲン投与量は極めて多量でありこの量では卵胞腔を有する卵胞は極めて少なく、過去の文献でもほぼ同様の報告がみられます。antrum は将

来 ovulation と関連があると考えられ、今回の結果から FSH にこの作用があるように思われます。

**追加** 国立明石 鷲尾 元史  
Antrum を持つ第三次卵胞とそうでない第三次卵胞の差は theca layer であり、その点に注目しているものです。

**質問** 九大温研産婦人科 梶原 健伯  
われわれも HMG-HCG 療法時の血中 estradiol, Progesterone, Gonadotropins の動態を RIA により行ない報告してきたが one day monitor が不可能で retrospective であり、先生の御発表を興味深く聞いた。質問1) 正常性周期婦人の E<sub>2</sub> ピーク値は？ 2) HMG 治療後 HCG へのきりかえ時の E<sub>2</sub> 値をどのくらいにされているか？ というのは retrospective であるが E<sub>2</sub> 約400pg/ml で HCG えきりかえても排卵までに行かないことから HMG 療法中の E<sub>2</sub> ピークはさらに高値約1000pg/ml ぐらいなければ排卵までには達しないと思つている。

**答** 京大 麻生 武志  
1) one day assay を用いて E<sub>2</sub> レベルより判断して HMG→HCG の切替えの時期については、目下各種 parameter 及び治療後の成績等を総合し、症例を増して検討中である。また正常月経の E<sub>2</sub> peak と比較して HMG 投与時には著しい plasma E<sub>2</sub> レベルの上昇をみせた症例もあり、治療時の E<sub>2</sub> 産物分泌は正常月経時と異なる可能性もあり、これについても目下検討中である。

**質問** 山口大学産婦 伊東 武久  
One day RIA の assay 系で between assay variability と within assay variability はいくらでしたでしょうか。

**答** 京大 麻生  
E<sub>2</sub> one-day assay. の within assay variation 7.36 % で between-assay variation. 18.1% でありました詳細は Clinical Endocrinology (1975), 4, 173~182 に掲載してあります。

**質問** 札幌医大 水元 修治  
長期不妊という問題は患者の心理的な要素も関与する重要なところと存じますが、

① 先生のところで長期不妊とされている群で60例中11例に妊娠をみておりますが、先生のところで治療してから妊娠までの期間は平均どのくらいでしたでしょうか(スライドで示された3例は比較的早く妊娠しているようですが)

② 又長期不妊群で妊娠したものと不妊のままになっているものに年齢的な差異はございませんでしょうか、平均年齢のデータがございましたらお教え下さい。

答 岩手県立中央病院 宮川 ユウ

① 今回の長期不妊患者の妊娠例11の治療期間は、スライドの如くで、症例が少ないので平均値は出さなかつたが、

2カ月～4年間の間に妊娠し、比較的短期間に妊娠した。

② 長期不妊患者の妊娠年齢はスライドの如くで、症例が少ないので平均年齢は出してない。

質問 岩手県立中央病院 武田 正美

1) 不妊症診療には医師—患者のコミュニケーションが特に必要であり、その点診療の態形も医師1人—患者の形をとるべきと言及したが、大学病院の不妊症クリニックではどのように考慮されているのでしょうか。

答 札幌医大 田中 昭一

岩手県立中央病院 武田先生へ

先生の御指摘の様に一人の患者が一貫して同一医師の患者になることが望ましいのですが、大学病院で新入医局員の教育、あるいは勤務交代など種々理由のため同一患者を同一医師がみれないのが実情です。しかし不妊外来主任、副主任は各不妊外来医師と良く discussion して新患患者の治療方針を決め医師が変わっても患者に不安のないようにしております。

答 群馬大 伊吹 令人

担当医を大体決めて診療している。

質問 頸管因子の診断基準について？

答 新潟大 高橋 座長

CM は peak で0.1ml 以上で結晶形成のみられるもの、Huhner Test では Koitas 後6時間以内に10/1視野以上、運動性60%以上。

それと器質的頸管狭窄を含む。

答 札幌医大 岡部

頸管因子とは

① BBT 上排卵期に頸管粘液量の増加及び結晶形成のみられないもの

② Huhner test を頸管粘液の状態の良い時期(排卵期)に行ない、運動性(+)の精子が頸管、子宮腔にほとんど認められないものとし、但し Huhner test は最低数回行なうこととする。

答 新潟大 宮川 コウ

頸管因子について当外来では

① Huhner Test

② 排卵期前後の頸管粘液検査

③ 器質的疾患

以上3点とルーチン検査として実施した

④ 免疫学的検査は行っていない

質問 東邦大学 木下 佐

両側卵管閉塞に対して通水のみでかなりよい妊娠率を得られているようですが、どの様な方法で通水をされているのでしょうか。

答 横浜市大 三上 正憲

通水にはウロキナーゼ、副腎皮質ホルモンを用いています。原則として月1回3ヶ月を1クールとしクール終了後 HSG により治療効果を確認するようにしています。

質問 九大温研産婦人科 立山 浩道

不妊症の定義の中で、今回の統計では、以下の症例はどのような扱いをされたか？

① 原発不妊で、月経異常や排卵障害のため結婚前より通院している例および結婚後1年以内に来院している例。

② 再婚例、婚前妊娠経験のある例は原発または続発不妊のどちらとしているか不妊原因が無精子症であることや、外傷性子宮癒着症である場合が考えられるが……

質問 東邦大 百瀬 和夫

1. 妊娠例の follow up はどのようにしているか？私達のところではアンケートの回収率が 2/3 程度にすぎず、統計につかえるのは、その半分程度であつた。他病院からの通報など、いろいろの条件を考えますと、実際に把握できる妊娠例は半分くらいにすぎないかと考えている。

2. 原発不妊、続発不妊はその結婚期間について問題とすべきで、婚前に、他の男との関係で妊娠しても、原発不妊と分類している。続発不妊で精液検査により無精子症というような矛盾は避けられる。

答 群馬大 伊吹 令人

① 不妊患者の妊娠例の follow up は御指摘の通り難しく回収率はほぼ60%程度となつてしまう。妊娠したことが判ると来院しなくなる例もかなり多いものと思われ、当教室の妊娠率は10～15%程度とあまりよい成績が得られていない。

② 原発不妊はその婦人一代とした。

質問 岩手県立中央病院 宮川

原因不明の定義如何。

答 大阪市大 恩田 博

原因不明という分類は行つておらず検査不完全という意味は男性側、女性側ともに検査完全でなかつたという意味で分類に入れた。

質問 大阪府和泉市清和病院 大田 尚司

卵管因子障害をみられる場合、先ず通水検査を施行され HSG となさつているが子宮卵管造影をしていますと、両側卵管疎通がありながら尿管像を認める場合があ

りますが、それはいかに考えておられるか。

又通水の場合、卵管疎通障害がありながら通水液が尿管等へ入り疎通性があるかの様に見られる場合がありますが、これに対してはいかに考えておられるか。

**質問** 大阪府和泉市清和病院 大田 尚 司

子宮卵管造影を施行していた場合注入圧200mmHg以下に於いても卵管疎通性があつても約4.5%位に尿管像を認めています。

**答** 産婦人科 浜田 和 孝

尿管内流入の起こる可能性はありますが多数の患者を取り扱う関係上、通水検査をスクリーニングに用いております。

**質問** 大阪府和泉市清和病院 大田 尚 司

排卵誘発の目的にて Clomid を用いていると、頸管粘液量が減少する為、HCG 投与の時期として頸管粘液量がどの位になつた場合 HCG を用いますか。

**答** 九大温研 梶 原

Clomid OV 後 E<sub>2</sub>, P が高いのは黄体からの P, E<sub>2</sub> の分泌増大のためだろうと考えるがその理由はわからない。

**質問** 北大産婦 田 中

(1) clomid, もしくは clomid-HCG で Ovulation を誘発した場合に血中 progesterone 濃度が高濃度になる理由は(?), (2) 2個~3個の排卵が同時に行つているために高くなつている可能性はないか(?)

**答** 九大温研 梶 原

① clomid ov 後黄体期血中 progesterone が normal よりも高値であつた理由として、黄体からの P 分泌の増大と思う。

② 多排卵は確認したものではありません。clomid 単独群は無く、clomid HCG 群で2例と少数であつたことから clomid ov 多排卵は少なく血中 E<sub>2</sub>, P が一般に高い理由を多排卵によるものとは考えていない。

**質問** 千葉大産婦人科 田 島 朝 信

Clomid 50mg 5日間服用と Clomid 50mg 14日間服用で排卵した場合の clomid peak の差について。

**答** 東京医歯大 熊 坂 高 弘

50mg~100mg×5日間投与と50mg×14日間投与時の血中 FSH, LH, estrogen の値はほぼ同様であるが50mg×14日の方はしいていえば14日間投与の方が投与中 FSH が増加してくる。

一方 estrogen の増加は著明である。

**質問** 東大阪市長中央病院産婦人科 正 田 常 雄

唯今の御発表では Clomid が卵巣に直接作用を持つと結論されたとの印象を受けましたが、私共の阪大産婦人科での成績では…排卵誘発の目的で clomid 50~

100mg を消退出血の第5日目より5日間投与した10数例の結果では、estradiol が増量したものは必ず FSH, LH の増加が先行し、逆に FSH, LH が増加しなかつたもので estradiol が増量した例を認めませんでしたので、clomid の卵巣に対する直接作用を否定するわけではありませんが、やはり主たる作用は中枢を介したものと考えておりますが、如何でしょうか。

**答** 東京医歯大 熊 坂 高 弘

1) 今回の発表の目的は clomid 投与中の卵胞発育及び下垂体の反応の経過を知るために行つたものでその作用機序については視床下部刺激が primary site と考えています。

2) clomid 投与後の血中 LH, FSH, estrogen の増加と排卵時の pattern は50mg~100mg 5日間投与と50mg×14日投与では殆んど差はみられませんでした。

**質問** 群大産婦人科 品 田 孝 夫

① HCG の投与を3,000 I.U. 1日おきに5~7回投与した理由は? 9,000~10,000 I.U. の大量一回投与の方が理論的と思いますが、

② 排卵率が非常に高いのですが、排卵の判定は BBT のみによつて行つたのですか? 卵胞期に少量の HCG を投与すると一時的に BBT は上昇しても排卵していないことはないでしょうか?

**答** 市立川崎病院 板 倉 啓 一

1) まだ症例が少なく、高単位 HCG の single shot は行つていません。

2) 排卵は BBT で判定しました。

**答** 市立川崎病院 板 倉 啓 一

ホルモンは測定しておりません。

**質問** 北研 白 井

同一症例に対する投与時期によつても clomiphene に対する感受性が非常に異なる場合があるが漸増式に対しその点を考慮したのか。

**答** 国立名古屋病院 戸 谷 良 浩

clomid の投与は月経又は gestagens による消退出血の第5日目より投与しております。御指摘の通り気候や温度による感受性の差はあると考えますが、我々の成績は臨床例であり、気候の差はこの Data に含めてありません。

〔玉田先生へ〕

以前、先生の方で clomid の中枢の感受性に関する Data が出され、clomid 25mg 投与が比較的好成績を出していたように記憶しております。我々の漸増投与により、300mg, 400mg 投与により初めて排卵をみる症例は中枢が大量の clomid により始めて感受したと考えるとよいでしょうか。clomid の量の差による中枢の反応

の差について教えて頂けたらと存じます。

答 自治医大 玉 田

① クロミッド25mg 投与は行なっておりません。

② 大量長期投与中のゴナドトロピンを測定したデータは持つておりません。

質問 群大産婦 伊 吹 令 人

Pred+clomid 投与での妊娠例で排卵迄の日数が長く途中 LH-RH test をおこなつたり、排卵期に Progesterone 20mg を使用している case があつたように拝見したが如何。

答 府立医大産婦人科 東 山 秀 聲

1) 症例の1部には、preclnisolone-clomiphene 療法の clomiphene 投与3週後に progesterone 投与を行なつたところ、これによつて排卵し、妊娠したものもある。

質問 千葉大産婦 小 堀 恒 雄

1) 17 KS, 17 OHCS が正常範囲にある症例に対して副腎皮質を depress して androgen 分泌を少なくする理由如何。

2) 卵巣に対する感受性増加作用の他に副腎皮質より少量ながら分泌される estrogen の競合作用を抑える機序はお考へになつていませんか。

答 府立医大産婦人科 東 山 秀 聲

1) preclnisolone による副腎皮質機能抑制中の polycystic ovary の内分泌学的検査中に血中 gonadotropin の推移を検討し、adrenal suppression に引き続いて clomiphene を投与することを考えた。

2) 17-KS, 17-OHCS はすべて正常値内であるが、その上限にあつた。

3) 性中枢を介する作用機序を第一に考えている。しかし preclnisolone が gonadotropin に対する卵巣の感受性を高めることも推測される。

質問 東京医歯大 熊 坂 高 弘

tamoxifen を月経周期の第2日目に投与している理由、特に clomid との違いについてお教え下さい。

答 千葉大 田 島 朝 信

tamoxifen は排卵誘発剤としては最近使用される様になつたため服用開始が clomid を月経第5日に服用させる如く一般化してない。従つて Williamson et al. の文献等も参考にして第2日より開始した。今後服用開始日をかえて検討したい。

質問 九大産婦人科 楠 田 雅 彦

卵巣の folliculogenesis の推定に HMG+HCG 等の負荷試験で estrogen の増量をみる方法は承知しているが、この gonadotropin の影響が当然卵巣の形態に現われて来るので正確な卵巣組織の判定を紛わしいもの

にするおそれがあると思う。この外因性Gによる影響がとれるのにはどれだけの期間をおくべきだとお考えでしょうか。

答 国立明石 鷲 尾 元 夫

1. 臨床的に HMG-HCG test のエストロゲンパターンを参考にしております。

2. HMG-HCG test 前に卵巣組織をみて行つております。HMG-HCG test 後に経時的な開腹を行つた症例がありませんので不明です。

3. HMG-HCG 療法時に尿中ホルモンと頸管粘液量の ambalance の症例がありましたらお教え下さい。

概見 北里研究所 白 井 英 一 郎

☆ 基礎体温の上昇は患者の心理的のみでも起り得るのでそれのみで排卵の有無を判断することは出来ないと思う。

☆ 自然排卵周期を示すに拘らず頸管粘液の全々見られない不妊症患者が時々見られるので排卵障害患者に同様な現象が有り得ると思う。

意見 群大 佐 藤 恒 治

HMG を投与しても頸管粘液が増加しない例について、重症な無月経や妊娠し易くするために偽妊娠療法を行つた症例では HMG を注射して排卵が成熟したと思われる例でも頸管粘液が増加しない例がある。このような場合同時に腔スミアの MI を調べて estrogenic になつたら HCG に切り換えると排卵を誘発することができる。HMG 療法の時は頸管粘液と腔スミアを同時に用いることが大切である。

質問 九大温研産婦人科 立 山 浩 道

HMG 排卵誘発成功例には第三次卵胞の存在が大切であるとの御主旨を理解しましたが、ホルモンレベルで第三次卵胞の存在を知る方法はないでしょうか。

追加 九大温研産婦人科 立 山 浩 道

HMG による反復排卵成功例で、3または4サイクル目の HMG 投与時に頸管粘液の増量を認めないまま HCG 投与にふみきつたが、血中 estradiol の増加をみとめ排卵に成功した例を経験している。

質問 福島医大 福 島 務

① 非常に稀だと思いますが、報告例はどのような数でしょうか。

② 先天性としました根拠についておしらせ下さい。

答 東大産婦人科 多 賀 理 吉

1. 文献的には Speroff の Review で13例その後、4例の報告があり、我々の調べた範囲では、計17例であつた。

2. 臨床経過、酸素障害、開腹所見および妊娠中、母体はホルモン服用していない点から、先天性と考えられ

る。

**質問** 東北大 平野 睦 男  
progesterone test に用いた progesterone の量はどれだけか。

**答** 札幌医大産婦人科 田中 昭一  
progesterone test としては progesterone 20mg/day 3日間、計60mg を投与しました。

**質問** 東北大 平野 睦 男  
卵巣を PCO と SCO の2つに分けておられますが、これだけの分類で十分でしょうか。

**答** 北大産婦人科 沓 沢 武  
ここで SCO といっている ovarium は一言で言えば Hypoplasia の組織像です。それから PCO は例数が少ないのですが、ここで扱った case は grop pathological にも大きくなっている case はありませんでした。

**追加** 東京医歯大 熊坂 高弘  
PCO の症例 LH-RH test 法の反応が低下した理由。  
北大産婦 田中 昭一  
clomid-HCG に与える誘発の場合、HCG を高単位 Shot 投与するのと、低単位を連続的に投与するのとでは、どちらが LH-surge を有効に引き起こすか？

**質問** 九大温研産婦人科 立山 浩道  
無排卵症に対する LH-RH test で、長期間の無月経、無排卵期間の後に行なった場合と gestagen cyclic therapy や Kaufmann 療法直後に行なった成績の相異(下垂体予備能の変化)について、もし行なっておられたら、お教え頂きたい。

**答** 北大産婦人科 田中 昭一  
1) 検索はしていません。  
ただし、ホルモン療法をした場合は、治療終了後14日以上を経過してから行なっております。  
2) 肉眼的に PCO と SCO (PCO 以来の無排卵症の ovary を含んでいる) に多数しただけです。  
3) PCO の成因, Wedge resection Gonadotropin の低下に関しては不明です。

**質問** 東北大 平野 睦 男  
腹腔鏡下で十分な卵巣生検が可能でしょうか。

**質問** 東邦大学 木下 佐  
卵巣穿刺は何個位の卵胞に対して行われたのでしょうか。また卵巣穿刺のみによる排卵誘発のメカニズムについて何かお考えがあるでしょうか。

**答** 市立川崎 関根 旨之  
① 穿刺は見える卵胞全てに行う。  
排卵の機序は不詳。  
② 今回の生検の意は、鉗子が生検用であったという

ことで、本事の意味は少部分切除の意。組織をみるのに十分な生検かどうかは不明。

**質問** 名古屋市 可世木 辰夫  
排卵誘発法を行う前に腹腔鏡をされる理由を伺います。誘発法を行うと卵巣形態が変わるのでしょうか。

**答** 市立川崎産婦 岩田 嘉行  
当科では排卵障害例に薬剤治療を行う前に原則として腹腔鏡を行うようにしているが、そのきっかけとなつたのは、他の機関でクロミッド、HMG-HCG 療法まで行いながら排卵をみなかつた一症例を、腹腔鏡を行い、卵胞の腫大、緊満した著明な PCO を見出し、手術により排卵、妊娠に成功させたことを経験したことによる。

薬剤の無駄な投与をさけるためこのような方式を採用した。

**追加** 東邦大学 柴田 進秀  
卵巣穿刺の当初の意図は白膜の肥厚が物理的原因と考え、素朴に、特に卵胞のみをねらうような事はなく、単に白膜を貫く意図で直径1mmの長針で、乱刺致し数回の排卵を得る事に成功しました。以来漸時鉗や電気メスを用いて、卵巣を半分割る程の卵巣部分切除乃至は生検(楔状切除術)も施行しておりますが、卵巣経部を避ければ殆ど電気メスは特に使用しなくても良い例が大半です。Culdoscopy により全例700例近くの楔状切除を行っていますが、これは私共の Culdoscopy 同様 Laparoscopy に於ても無開腹による容易な方法として皆様の御追試をおすすめ致します。

**答** 北大産婦 田中 昭一  
blastocyst fluid の採取は非常にむずかしいと思えます。

**質問** 慶応大産婦人科 中村 幸雄  
1) 白性の肥厚度、硬さ等と LH-RH test との経過との関係を検討してありましたらお教え下さい。

2) 術前・術後の LH-RH test の検討は、症例の増加により統計的処理を行つて術前・術後に変化はみられないので、さらに多数例の増加を望まれる。

**答** 九大 尾上  
① 卵巣の大きさ以外、たとえば皮膜の肥厚などとゴナドトロピン値との相関は、肥厚の程度の定量化が困難なため今回は検討していない。

② 術前術後のゴナドトロピンの変化については今後症例の必要を感じる。

**答** 九大産婦 楠田 雅彦  
① たしかに卵巣の大きさのみでは PCO の形態学的所見を表わすには不十分で、硬さ、組織学的所見なども加味した総合的表現法の確立が望ましいと思う。尚、今回は少数例で細かい分析はできなかった。

② 楔切前後の LH-RH 反応について、症例を増して統計的処理をすればあるいは有意差が無くなるであろうと予測されるが、PCO には多様な病態が含まれており、典型的なものから、硬化型までを一括してデータを処理するのに疑問があるのではないかと思う。

質問 群大産婦人科 品田 孝夫  
 $\Delta^5$ -steroids を測定せずに、代謝過程の障害がないとの結論が理解しにくいのですが？

答 慶応大 川村 尚道  
 我々の今までの研究発表の引用をした。  
 (ステロイド産生増に関する質問について)

質問 長崎大学産婦人科 石丸 忠之  
 wedge resection 後、自然排卵を見なかつた症例と排卵した症例の間に、組織学的所見の違いはなかつたかどうか。私どもの検索では術後 ovulation をみない症例の卵巣の組織学的所見では、stromal hyperplasia の状態がつよい程、術後自然排卵をみないことが多いという印象を持っているが、先生の所の検索の結果はどうでしたでしょうか。

質問 北大産婦 田中 俊誠  
 PCO は Wedge resection 単独もしくは clomifene 投与により多くの場合排卵が期待できる。しかし、その機序に関しては不明な点が多い。これを解明する目的で wedge resection 前後での LH-RH test が流行となっているが施行時期は問題とならないか。すなわち、術後 7 日、10 日では早すぎないか。

質問 九大産婦 滝 一郎  
 抄録中に嚢胞卵巣を触れた症例では hirsutism が 17%、obesity で 30% であつたという記載がある。これから考えると今回の報告で集計された例の全部は術前に卵巣を触れなかつた様に思われるが、触れた症例ということは卵巣が特に大きかつたという意味でしょうか。もしそうなら、大きいもの程 hirsutism や obesity を来すことが多いと理解されるが、そう理解してよいのですか。全症例ならば hirsutism、obesity の頻度はどれ位ですか。

答 名大 万羽 先生  
 ① 間質の fibrosis の傾向が強いほど排卵はしにくいと思います。

② 術後 10 日目 1 回のみ検査では、不十分であり、経日な Gonadotropin の追求と数回の LH-RH テストが必要であると考えている。

③ 術後、組織学的に PCO と診断されたものの内での、臨床症状の頻度であり、典型的な Stein-Leventhal の症状の頻度ではなく、hirsutism 等の臨床症状の頻度は P.C.O. の定義によつて異なると思われる。

質問 長岡赤十字病院 土田 勲  
 PCO 診断 criteria に Premarin test が省略されている理由は、私は慶応大学 PCO 診断 criteria に合い、Premarin test により排卵を来たした一症例がありません。

答 慶応大産婦人科 中村 幸雄  
 Premarin Test は、やつたことはありませんが criteria に入れておりません。

質問 自治医大 玉田  
 先生の所でいわれるグループ 1 およびグループ 2 の排卵率をお教え頂きたい。

答 慶応大 中村 幸雄  
 group I は約 90% group II は 6 例中 2 例排卵でした。

質問 九大温研産婦 立山 浩道  
 ゴナドトロピン療法による卵巣過刺激症状の強い症例は妊娠成立周期に多い印象を持っているが、この機序についてお考えがあればお聞かせ頂きたい。

答 九大産婦 楠田 雅彦  
 PMS (HMG) + HCG 投与終了後数日して卵巣腫大が起ることは私も経験しているが、その機序についてどのように考えれば良いでしょうか。

答 荻窪病院 杉山 武

① premarine 投与は、しませんでした。

② 手術後の排卵率は group I, 89%, group II, 33% (6 例中 2 例) です。

③ 妊娠例と卵巣刺激症状には、特に関連はないと思われる。

④ わかりません。

質問 北大産婦 田中 俊誠  
 PCO 症例で、wedge resection が単独では ovulation が誘発されず、clomiphene 投与により ovulation が起つた例を如何に考えるか。

答 九大津田 先生  
 質問はどうして卵巣換状切除術が PCO に有効かという大きな問題につながつて来ると思います。手術による直接的な影響だけでなく、卵巣のステロイドによる上位中枢へのフィードバック効果による全体的なホルモンアンバランスの解除によるものだと思いますが……。

答 九大産婦人科 楠田 雅彦  
 clomid 無効例が楔切後に有効になるというその機序を論じると楔切術の奏効機序という本質的なむづかしい問題につながつて思う。私共は、これまで PCO 症例について経日的、経時的に詳しくホルモン動態を追っていないので全くの推測しかできませんが、やはり卵巣実質の減量によつて中枢への negative feedback が一時的にせよ緩解され、中枢(とくに cyclic center?) の機

能が改善され FSH が増加し、原始卵胞から成熟卵胞にまで発育し、LH-surge によつて排卵に至るのではないかと推定している。

**質問** 慶応大産婦人科 中村 幸雄

① 無月経に、polycystic type が存在しましたが、これは、第一度無月経の polycystic type と組織的に差がありましたか？

② これら第二度無月経の pco type の内分泌所見は？

③ これら症例の無月経期間は？

**追加** 名大成田 収

① 無形成型卵巣には染色体異常を伴った症例があるのではないか。

② 形成不全型卵巣との相違は。

**質問** 九大産婦 滝 一郎

組織型多数で1) 2) 3) と4) 5) 6) は別の category であると受け取れますが1), 2) 3) は何か genesis として関連があるのではないかと一寸考えました。もし1) 2) 3) の夫々について、menstrual disorder あるいは ovulatory disturbance の継続期間と関係がないでしょうか、ありましたらおきかせ下さい。

**質問** 北大産婦人科 沓 沢 武

1~3 の group と4以下の group について cortex における血管分布について御検討なさっているのでしょうか。もしお気づきの点がありましたら御教示下さい。

**答** 東北大 鈴木 敬吾

<中村幸雄先生へ>

① 第二度無月経の PCO では第一度無月経の PCO に比し一般に硬化型に近い組織所見を示した例が多かった。

② 今回は分泌学的検討はしませんでした。

③ 1)~7) の順に無月経期間は延長しております。  
<成田先生へ>

① 無形成型5例中に Turneis syndrome が2例あり、1例は45 XO、他の1例は46 XX/45 XO のモザイク型でした。

② 形成不全型と無形成型との組織学的差異は発表の中で述べました。尚、形成不全型では全例46 XX の正常女性型の染色体でした。

**答** 東北大 鈴木 敬吾

<滝先生へ>

御指摘の通り1) 2) 3) と進むに従つて ovulatory disturbance の継続期間は長くなるようです。1) 2) 3) と経時的に変化して行くものと思われま。

<沓沢先生へ>

3)~5) group では皮質の薄層化が著明でした。つま

り、髄質にみられる血管が皮質へ進入したとも考えられます。尚、血管の硬化性変化の検索は Sudan III、を行わなかつたので明確にとらえることは出来ませんでした。

**質問** 慈恵医大 蜂屋 祥一

人子宮に於て Cu Divise 使用時、子宮内膜に機能的低下がみられていますか。

**答** 京医大 中田 好則

Cu-IUD を挿入した人についての組織的变化は、現在検討中である。今回、われわれはウサギ子宮を用いて検討し、その組織学的変化は Cu-IUD 挿入側では progesterone の効果がおさえられており、Mcphail scale では1~2を呈しており、対照側では Mcphail scale はおおよそ4である。この様に progestational activity は低下する。同じことが人についても考えられると思います。

**質問** 岩手医大 石浜 淳美

銅イオン附加によつて各種ホルモンレセプターに変化がみられるが、それが避妊効果とどうつながるか。

**答** 京医大 中田 先生

銅イオンによつて Biological に子宮内膜に効果がでる。特に蛋白である Receptor は銅イオンによつて非常に影響を受けやすく、しかも銅濃度が高ければ高い程、影響を受け易い。したがつて Cu-IUD の効果を増強させるには Cu をより多く付加すれば効果は充分、増強されることになる。

**質問** 岩手医大 石浜 淳美

Cu IUD によつて子宮内液の変化ことに総蛋白が増加するが、不活性 IUD でもおなじことがおこる。銅イオンの存否による違いはどうか。

**答** 北里研究所附属病院 白井 英一郎

Copper IUD と plastic IUD とで家兎においてはほぼ同様な結果が出ている。

IUD の作用機序として蛋白濃度、組織が変化するが、これは受精卵にとり生理的狀態に比べ所謂生存しにくい環境であると思う。

**質問** 大阪医大 杉本 修

active IUD 挿入中に妊娠した場合、胎児に対する影響が懸念される。ご発表では正常児分娩例があつたが、将来も心配はないものと考えてよろしいか。

**答** 東京電力病院 村山 茂

銅の人体に対する影響については、人は銅を1日約3.0mg 食餌より摂取すると云われ、又一方 CuT 120 mm の場合は1日30~50 $\mu$ g の銅が表面より溶解され、これが半分づつ頸管粘液と内膜に分布するそうです。摂取された銅の99%は Cut 中に排泄されると云われるの

で量的には私は問題ないと考えております。

質問 福島 宗 像 昭 雄

在来の太田型リングと活性型 IUD の将来へ応用についての比較及び臨床に対してどのように使用したらよいか御教示下さい。

答 東京電力病院 村 山 茂

① Cu を用いた IUD 除去後の受胎性は障害されませんが、然し IUD 挿入中妊娠した場合には、Cu の胎児に対する影響が明らかではありませんので中絶を行うのがよいと思います。

② 新しい IUD と従来の IUD との選択については、挿入除去に際しての障害のない点新しい IUD は非常によいのですが、従来の IUD の成績も仲々よいので、附加した Cu やホルモンの人体に対する影響が明らかになり、臨床成績も改善されて両者が同じ位になるまでは症例に応じて両者を使いわけるのがよいと思います。

質問 京大霊長研 大 島 清

FD-I で初期に作られたものに脱出例が多く改良型ではまだ一例もないと報告されたが、どのような点を改良されたか御参考までにお教えいただきたい。

答 岩手医大 石 浜 淳 美

厚生省の基準により最初 3 カ月間東京都内の 3 機関で臨床を行い、脱出例が多かつたので、同じ型、同じ材料で硬度を多少硬くして、昭和 49 年 9 月より治験を続行した。

質問 久留米大学 下 森 宏

銅イオン附加した活性 IUD に於て、母体に対する影響について、何か測定データがあれば御教え願いたい。

答 鈴木 博

一応 Cu の母体への影響を考え今回は肝機能を中心として検討してみました。それでは異常を認めておりません。しかしなせ、観察期間が 1 年間と、短いので今後さらに、観察期間を増すと同時に、その他の検査への検討を加えていきたいと思っております。

答 千葉大 小 堀 先生

本発表は mini-salo-pill 服用時排卵周期子宮内膜に正常子宮内膜に対して有意の組織学的変化が起るかどうかをみたもので、その内膜の妊孕性との関係については field study をしていないので未だ不明とお答えするしかない。

mini-salo-pill 投与時の間質の変化は促進傾向にあり、正常では周期 8 日目から出現する granulocyte がより早期より認められる点が異つた。

質問 慈大産婦 蜂 屋 祥 一

ミニピル服用で排卵性周期の場合、どのような機序が

不妊につながるとお考えですか。妊卵着床に直接的障害と考えられるのは腺より、むしろ、間質細胞の構築性であると考えられるが、ミニピル服用では estrogen 活性が低く、線維形成能が弱いと考えるので、この点で不妊とのつながりが不明であるので、お伺いした。

質問 京府医大産婦人科 東 山 秀 聲

1) combination pill, mini pill 投与開始第何日目に LH-RH 投与を行なつたか。

2) 両者の LH-RH に対する反応性の相異について、単に gestagen の量によるのですか、それとも combination pill に含まれている estrogen によるものでしょうか。

gestagen と estrogen の相乗作用は下垂体の gonadotropin 抑制作用に対して働くのであつて、外因性に投与された LH-RH に対する反応の抑制には関与しないと考えますが、われわれの成績では投与開始 10 日以内であれば、gestagen の量により、LH-RH に対する下垂体の反応には差がない成績をえている。

答 新潟大産婦人科 布 川 修

① 10-15 日目に行つています。

② Gestagen の estrogenic action, による LH-RH, response のちがいがあのではないかとのことですが、Gestagen の量的な問題、及び Gestagen の種類による生理作用のちがいなど比較検討しないとなんともいえません。ラットを用いた LH-RH test の反応について検討した成績をもつていますが、Combination pill では Estrogen と Progesterone 同時投与で抑制が相乗してつよく抑制されておる成績をみても、複雑です。今後とも検討していかねばならないと考えております。

質問 新 井 正 夫

経口避妊薬を使用している際に Routine に行なうべき血液凝固ならびに肝機能検査はどのようなものがありますか。

答 名大 小 林 先生

Pill 服用者に於て、肝機能、血液凝固能の検査は是非必要なことであり、Hepaplastin test がこの二者を同時に check 出来るのではないかと期待を持っていたが、Pill 服用者に見られる軽微な transaminase の変化はこの方法では捉え得ないことがわかつた。従つて Hepaplastin test は血液過凝固状態を把握する手段として用い、肝機能の check は現段階では従来の生化学的検査によるのが妥当と考えられる。尚当教室で扱つた pill 服用者で、長期に至るものでも重篤な肝障害は経験していない。

質問 新潟大学産婦人科 布 川 修

血栓症の問題が Pill にともなう大きな副作用といわ



れておりますが、先生の所の Hepaplastin test で多少上昇しておりますが、臨床的に血栓症への結びつけられる可能性について、また臨床的な意義についてお考えをお聞かせ下さい。私達の凝固系、線溶系に及ぼす影響をしらべたところ全く変化がありませんでした。

答 名大 小林 先生

血栓症の発生は、我々は経験していないし、本邦においても報告されていない。

血液過凝固状態を check する目的で、Hepaplastin test を用いて測定したが、その結果 pill short term administration では、略正常域値の活性を示す。しかし、long term administration では、やや高い活性値 (M=130%前後) を示す。この値から血栓症の予知が臨床的に可能か否かについては、現在では不明であり、この検討は今後に残された問題である。

質問 川崎市立病院 岩 渕 庄 之 助

AIH を行う場合には患者の要求に安易に行くと不妊の現実に基づくこととなつていく夫婦の性生活の本来のものを失うことがあるので (例えばインポテンツの夫は劣等感の代償として妻に AIH をさせることが多い) この点によく注意してゆきたい。

答 金沢大 大 崎 勝 三

① 最終的には産婦人科医師が患者に対し対話にあたるべきであるが、心理テスト、心理療法を正しく行い、患者の不安を取り除くために、専門家の助言、指導も必要と考えている。

② A.I.H を Psychogenic sterility の couple に、軽率に行うべきではないと考えてはいるが症例を選んで行い挙児の希望をまずかなえることも一面必要と感じている。

追加 秋田大 長 谷 川 直 義

psychogenic な不妊症に対して、その診断、治療に psychological な専門家の参加を求めるとのべていますが、私は身体面についても十分な知識をもつ産婦人科医が主治医となつて、診断と治療にあたるのが、より有効であるという点を、私共の経験から追加いたします。なお、psychologist は診断や治療の上での患者の心理評価の面で参考意見を求めるように活用するのがよいように思います。

追加 日本パブテスト病院 ト 部 宏

不妊患者の不安とらわれの身からの解消への努力なしに不妊症の治療を完成することはできません。そのために次の基本姿勢に基づいて個人指導及び集団指導をしているので追加報告する。不妊症は患者自身の人生学と医学的アプローチにより達成され、新生命は患者自身の努力と医学の援助、即ち患者自身の仕事と医師の仕事が

あることを認識させ、ちょうど二人三脚のようなものである。患者はとかくまぼろしの思考が多く行動が伴わないので行動を伴う思考とはどういふものかを説き、キリスト教、仏教などの例を引き自己放棄が心の平安を生むことを説明、これは積極的主体性、受け入れる人間像への参加、努力により生れる。そして生活の中で最も安定したもつとも活気ある身体を作り上げねばならない。その為には本来の生命の偉大さと自己 (人間) の傲慢さの発見につとめ、人には積極的な努力こそ与えられている最大の能力であるから妊娠しないためどこか悪いのでは!! と常に考えていることの無駄なことを説き、人は希望していることが次第に願望に変わりそれがこうじて自己強制となり不定愁訴を生み自身を希望とは逆の方向に導びいてしまうことを説く、方法として先づ、①不妊症の医学的解説をなし、②患者の生活様式をまず変えてみる即ち多忙な人はゆつたりとした生活、暇のある人は多忙になど、③生活のリズムの発見、④生活の中に運動を取入れる、⑤心の豊かさを求める (積極的主体性、受け入れる人間像) ⑥とらわれの身からの開放、生活の中で患者の思考の中に主治医の思考の導入の訓練、⑦疑問嘆きの中には行動はないことの認識、⑧幻を持たず自己の身体的変化を常時詳細に観察して報告させる、⑨神経質と観察力の鋭さとの相違の発見、⑩自己の決定した行動の責任の強さとそれに対する無償の行為への満足感の発見などを診察中及び機会ある如に患者と対話を持つことにより不妊治療が楽しく且つ好成績が得られるようである。

質問 長大産婦人科 石 丸 忠 之

1. 同時異相型で clomiphene 療法が最も効果的であつたと抄録に書いてあるが、ovulatory cycle をもつ患者にわざわざ clomiphene を用い、黄体機能の改善を図つたその根拠について。

2. 腺間質の同時遅延 (演者はこれを同時異相型と云われた) している場合に clomiphene が最も効果的であつたと云われたが、このような場合高単位 HCG 療法はされないのか、また HCG 療法と比較して clomiphene の方がより効果的であると思われるのか。

答 東京慈恵医大 徳倉昭治先生

① 排卵性周期を有するものでもホルモン値が低いものがある為、中枢性、卵巣性に刺激してやる必要がある。

② 同時異相型は低温相長く高温相が短く、尿中ホルモン低く、いわゆる黄体機能不全を示しますので clomid と H.C.G 投与の差を比較するまでもなく Clomid 投与後 H.C.G 刺激を取つています。

答 慈大産婦人科 細 田 肇

同時異相型(腺, 間質共に日付け診上遅延を示す)では, 卵胞期 Es, 黄体期 Es, Pd 共に低値であり, 又 BBT 上, 低温相が長いことから, 卵巣機能の低下が推測され, これに対し, ゴナドトロピン補充療法や試験的に排卵誘発剤の投与を行つたもので, 現在考えられる中でも合理的治療法と思います。なお, 排卵性周期に対する排卵誘発剤の使用は, 第一度無月経や散発性排卵周期症の延長上にある卵胞成熟の遅延を思わせる本型のような症例に対してはゴナドトロピン等のようにさらに積極的に使用してみてもよいのではないのでしょうか。

質問 九大産婦人科 楠田 雅彦

HCG を投与した翌周期(休薬周期)にも黄体機能の改善がみられたと言われるが, 黄体の形成過程とゴナドトロピンの動態からして次周期黄体に carry over effect があることはきわめて考え難い。そこでこの種の研究で重要なのは黄体機能不全周期がつねに反復しているの可否かであり, この点の配慮を如何されましたか。

質問 九大温研産婦 立山 浩道

黄体期に hCG を投与すると, 血中 Progesterone, Estradiol 値が増加すること, および BBT の諸 factor を改善することについて, 我々は過去に報告してきているが, hCG 刺激による療法としては, 妊娠率が悪い印象を持つているが, 妊娠例はどの程度ありましたか?

答 長崎大 河野 先生

1. コントロール周期の HPS, PLI は, ほとんど黄体機能不全型を示していました。内膜日付診ホルモンは, 多くて2周期しかみていません。

3. 休薬周期における妊娠は6例中3例にみられました。但し, 連続毎周期投与療法をしていた患者についてです。

質問 大阪医大 杉本 修

不妊に対する検査の中に, 試験開腹あるいはラパロスコピーが入つているかどうかお尋ねします。というのは, このような機能性不妊と考えられた症例に多数の初期エンドメドオーゼスが発見されることがあり, これが偽妊娠療法で改善される可能性があるからである。

答 群馬大 品田孝夫先生

1) 行つておりません。しかし対象とした不妊婦人は長期間の通院治療中, dysmenorrhea 等の endometriosis をうたがわせる症状は認められませんでした。

質問 京大産婦人科 小林 八郎

1) two way MLC の場合, serum は夫か妻かどちらのものを加えたか。

2) 妻の serum 中に夫の histocompatibility Antigen に対する blocking factor が増加するという paper があるが, 妻の反応性は夫と夫以外のものでどう

であつたか。

答 東京医大 石川先生

MLC では20%自己血清を加えた。リンパ球浮遊液を製作しているので, 2 way では, 両方の血清が同量づつ入つていることになる。

質問 兵庫医大 鎌田 敏雄

① IAHASP 法において Control として未婚女性, あるいは妊婦についての陽性率はいかがでしょうか。

② 精子不動化試験において先生方による検出率は当科における3検出率に比して極めて低率であります, 補体価の測定は行なつていのでしょうか。

③ 前回の当学会において我々は補体価が10CH<sub>50</sub>以上存在しなければ精子不動化は行ならないということを発表しております。

答 慶大産婦人科 森定優先生

最初の質問に対してですが, 未婚, 又は fertile の女性15例について IAHASP は, すべて陰性であつた。

妊娠中の女性9例の中, 2例が IAHASP 陽性を示した。妊娠中毒症 post partum 2日目の2例は, 2例とも陽性を示している。

GIBCO の lyophilized Guinea Pig Complement に関しては, 補体価の測定は行っていないが, 私達の I.A. 実験系から云つて, かなり満足すべき値を示していると思います。

質問 東京歯科大学婦人科 牧野 恒久

酵素抗体法による卵巣内の抗体の局在について, ①染色の際, 対照群の組織切片はいかに処置したか, ②先生が示されたスライドでは組織の辺縁にも染色される部位があるが, この部位も抗体の局在部位と判断してよいか。

質問 阪大産科 根本 孝夫

(1) Targetcell を家兎の卵巣を用いておられますが, 卵巣以外の臓器に対する specificity は如何ですか。

(2) 抗卵巣抗体の90%がステロイド産生細胞に対する抗体という事ですがこのうち, Antihormon に対するものに関して, 検討がなされているのでしょうか。

答 京大 北川 道夫

① 酵素抗体法は, peroxidase 反応によつて行なつております。

② 組織の端に出ていますのは抗体とは考えられません。(対称に出ている為)

① 他の臓器との交叉反応も見ております。肝腎臓丸もしらべましたがはつきりと出現しているものはありませんでした。

② ホルモンを抗原として蛍光抗体法にて, 施行しましたが, 陽性像を認めませんでした。

**質問** 山口大 酒徳治三郎  
運動率測定に際し恒温チャンパーを使用しておりますか。

**答** 東北大学泌尿器 石井延久  
精子運動能測定は室温で行い、精液採取後20分以内に他の精液検査と同様にして測定します。

**質問** 千大泌尿 片山 喬  
1) 精子運動率の測定は観察者により、どの位に差がみられましたか。  
2) この精子運動能で精子の活力を代表することが出来るでしょうか。

**答** 東北大(泌) 石井延久  
1. 教室の精液検査について12年間測定従事している検査技師と医師3人及び他の検査技師の4人で同一検体の精子運動率を測定した所、精液検査の経験度が浅い程高い測定値がでる傾向がありました。

2. 精子運動率と精子運動能は性格が全く異なる検査でありますのでこの両者を今後妊娠症例が増加されると共に比較検討を加えたいと思います。

**追加** 済生会中央病院 落合 寛  
追加, 1. 我々は昭和44年より Balloon による本検査法をやっているが、導尿用の Catheter ではやわらかすぎて挿入困難な場合があるので、ゴムの質を硬くして使用容易にした器具が考案、市販されているので試用、追試して頂きたい。

2. Balloon 固定法は通常は1ml で充分である。  
3. 本法による H.S.G の最大の欠点は子宮腔下部頸管の陰影欠損が、Balloon の為かどうかという点であるが、テレビ透視下なら、造影剤を注入しながら Balloon 固定液を抜けば鑑別できる。  
4. 本法は H.S.G ルビントテスト、卵管治療通水のいずれにも共用できる。

**答** 慶大産婦人科 中村幸雄  
なにもありません。

**質問** 大阪府和泉市清和病院 太田尚司  
造影剤コンラキシンLの粘稠度並びに腹膜刺戟の状態はいかがですか。

以前、子宮卵管造影を施行時、II を使用し TV 透視下にて、リピオドール、1.0ml 注入し、観察していますと、子宮腔内にて造影剤が、子宮筋の運動にて色々に変形し、卵管の方へ流出していく像を観察致しましたが、先程の発表なさった HSG 写真の中で、子宮腔が二等辺三角形の像が、Arcuata の像に変つたのがありますが、これは子宮筋の運動にて、その部の造影剤が圧排されたためではないでしょうか。

**答** 日本パプテスト病院 ト部 宏

1. コンラキシンLの粘稠度はエンドクラフインの約 $\frac{1}{3}$ で刺戟性が非常に弱い。

2. HSG 像の子宮腔形は造影剤の子宮に対する刺戟性に左右される。コンラキシンLを使用して3年になりますが Television 下に行なつていて子宮腔の形態が変化するのは認めていない。2 Step より 3 Step (残像撮影)の時 Set をはずして撮影している時も30秒の間に形態変化は認めません。

3. 子宮腔の容積は造影剤の子宮に対する刺戟性と注入速度、HSG Set の挿着時の刺戟及び患者の精神的反応に左右されるものと考えている。

**質問** 独協医大婦人科 加藤広英  
II 方式による HSG で透視して、Cavum uteri が変形して動いている case がみられた。1例は Klim-asterim の Merwnlogie をもつた pt. で、止血されたときに行つた例である。

**追加** 横浜市大 塩 島  
演者は透視下に行なつておられるが、ことを点としてとらえる方法を提唱されたことと思う、更に注入速度、供用薬剤等も考慮し、一つの規準を定められると良いと思う。

**追加** 大阪府和泉市清和病院 太田尚司  
以前、大阪医大にいる時、HSG に必要な造影剤の量を調べた事がありますが、私の場合はリピオドール 10 ml を2分間に注入の場合、約4.3ml にて子宮腔が充満されるのを観察致しています。しかし注入速度を遅くし、後しばらく撮影する予定ならばもつと少ない量にて子宮卵管造影は出来ると思います。

**追加** 東邦大 百瀬和夫  
151題では子宮腔内に2ml の balloon を挿入して、これにより造影剤を注入している。注入量は balloon の容量をふくめて、2ml 以上となる。152題では、1, 4ml および残像撮影、153題では、3, 6, 10ml 注入で造影している。これからすると、子宮は Slit-like space とよばれるように、一定の内腔を有するのでなく、3ml 注入したときはそれなりの形で、6ml 追加すれば、更に展開した形で造影されると理解するのが妥当と思われる。

**質問** 佐世保共済病院 山下裕國  
予後不良判定例に卵管形成術をされているかどうか。  
**答** 大阪市大 田中文平  
原則的に、手術療法は行つておりません。

**質問** 大阪府、和泉市清和病院 太田尚司  
通水曲線に於いて、攣縮型、閉塞型の場合、再度通水なさる場合何か通水前に薬剤例えば自律神経遮断剤等を用いられておられますか。

**質問** 奈良医大 山口 竜 二

演者らの閉塞型は HSG 上卵管のどの部位における閉塞だったのでしょうか。

**答** 大阪市大 田 中 文 平

現在、通水液中にウロナーゼを使用しておりますので、その効果発現の結果妊娠に到ったという可能性もあると思います。

奈医大山口先生に対する答弁

この症例には、H.S.G を行いませんでしたので、閉塞部位は確認しておりません。

**質問** 佐世保共済病院 山下 裕 國

卵管周囲癒着症の H.S.G の所見を具体的に述べて下さい。造影剤が腹腔中に拡散しているかどうか。

**質問** 名古屋市 可世木 辰 夫

癒着剝離を行って手術を終る時、腹腔には何を注入しておられますか。

**答** 大阪医大杉本修先生

① 卵管周囲癒着は HSG ではなかなか判定できないと考えます。通過性、拡散も正常と変わりありません。X-線テレビで卵管の運動性を見ればあるいは区別できるかも分りません。

② 可世木先生に対し

癒着防止剤としては 1%コンドロイチン 硫酸 300 ml Tresilol 15万単位を腹腔内に注入しています。

**質問** 奈良医大 山口 竜 二

不妊症の中で腹膜因子の占める頻度は大よそどのくらいとお考えですか。

**答** 大阪医大 杉本 先生

女性不妊原因としての腹膜因子が全体としてどの位あるか資料をもっていないが、エンドメトリオーゼスは 5、6 年前までは全不妊例の 7%以上あつたが、最近ではさらに増えて 10%前後の頻度になつているので他の炎症性のものなどを含めると相当高率になると考える。

**追加** 済生会中央病院 落 合 寛

杉本氏に対し

H.S.G 所見、BBT も典型的二相性で精液所見にも異常なく、その他にも不妊原因のみつからない者で、なかなか（通院一年以上位）妊娠しないような例では、卵管と卵巣その他の腹膜因子を内視鏡で直視下再検討しなければ、患者はいつまでも何等異常なしと診断されたまま、妊娠しないで過ごしてしまう場合があるので、不妊検査上内視鏡は積極的に取り入れねばならないと思う。

**追加** 東邦大学 林 基 之

哺乳類の体外受精については、豊田教授の教育講演もありましたが、体外受精卵から得た胎仔は稍眼が小さかつたりして、寄形発生の心配もあるので、ヒトの場合

は、本法を直ちに不妊治療に使用できない。

従つて、体外受精卵と体内受精卵の電顕像、染色体異常、細胞質のあらゆる点からの検討を要するが、将来は臨床に応用できると思われる。

**質問** 鳥取大 前 田 一 雄

1. 将来のスライドテストとの比較

2. 保存性

以上につき御答え下さい。

**答** 東北大 桜 田 信 義

② プレグノスチセックは、暗所冷所で乾燥の点に気をつけていただければ充分だと思います。

**質問** 神戸大 東 条 伸 平

Many thanks for your excellent paper concerning the chemical environment of the foetus. I would like to have one question.

How do you think about the cause of postconceptive polyploidy of the child?

**答** Dr. Segal

There are two possible mechanisms: disturbance with the oocyte's meiotic process and interference with the eggs normal block to polyspermy, allowing the penetration by supernumerary sperm. I believe the latter is the likely explanation since on animal model has been developed in which it can be demonstrated that delay in ovulation in the rat results in the release of eggs which, when fertilized, have a high incidence of trisomy caused by morphologically observable polyspermy. Such work is now being carried out in Hokkaido by Professor Mikaro and Dr. Fujimoto.

**質問**

Dipt. FOB-GYN, Tohoku Univ. School of Med.

Tetsuro Abe, Med.

1) In climacteric symptoms of women, it is generally believed that vasomotor symptoms are most dominant and most frequent, which was not shown in the male climacteric in your lecture. Would you let me have your idea about this sex-difference in the climacteric?

2) Psychical symptoms in the male climacteric was shown in your lecture. Would you present your opinion on a mechanism of development of this symptom in relation to the diminished secretion of androgens in the male climacteric?

C. Schirrer: The male climacterium is an interaction of social, hormonal and psychological factors

the sauce background as in the female. Is the difference between the male and the female is that in the female the homanal production of the ovary at the climacterium is finished abilst the testosterone production is diminished. Some males in the life situation of the male climacterium have not the typical symptoms as in the female I have the opinion that in here cases as in others the psychologic factor is very important. The hormonal factors is one factor under different others not more.

質問 東邦大学(産) 柴田直秀

Silcon rubber band で結紮後、挾扼部の卵管が消滅した後の、ラバーリング(ゴム輪)はどのようになるでしょうか。位置、その材質の変化につて、御経験例から御教示下さい。

質問 神戸大婦人科 仲野良介

May I ask question, Dr stevens?

It is intersting that no pregrancy occurs in baboons given anti-HCG- $\beta$  then, if you give anti-HCG- $\beta$  immediately after implantaion, what result will happen?

Would you tell me the result, if you have experiences of this kind.

答 Dr. Vernon C. Stevens. U.S.A.

We have admnistered antieladies to beta sulunit of HCG to pregnant baloons only after day 16 of pregnancy. This time was refuired to be sure the animal was pregnant by chorinic gonadotropin determnation, all baloons olrrted.

答 Hyun-Mo. Kwak korea

- ① falope ring staeing on tube
- ⑤ falope ring may drope to pelvic cavity.
- ③ falope ring stairp on mesosalpingex and fibrosis with surrounding tissue
- ④ if staing falopering in palric cavity may not thing happened in human body because of the ring is made by none inetabe materials.

質問 群馬大 五十嵐正雄

Thank you for your interesting paper, Many causes induce dysmenorrhea. What is the main cause of dysmenorrhea in your paper presented?

You excluded secondary dysmenorrhea?

I am just wondering the possibility that progesterone was effective in endometriosis which your patients might suffer.

答 Bruce Pharriss

The Progestaseot System will not have any beneficial effects upon Endometriosis as there one no hormonal effects ovtside the uterine cavity.

質問 岩手大 兼松重任

1. TRH でもプロラクチンが放出されるが、PVA を刺激したとき TSH はどうなりますか。

2. POA の MUA は estrodiol と estrone でちがうが、estradiol benzoate か estradiol-17- $\beta$  でしょうか、あるいは、その他のエストロゼンはやつてみられましたか。

質問 山形大産婦人科 広井正彦

産褥時の suckling や児を飼育するという maternal behavior により脳の電位はどのようにかわるものでしょうか。

質問 東京医歯大 斉藤幹

1) PVA より ME 側を cut した場合の、PVA 刺戟による PRL-response はどうか。

2) Stalk-section 後長時間の Prolactin の合成と放出についてお示し下さい。

3) 乳汁分泌開始をどのように定義したらよいか。

Goat では妊娠中にすでに乳汁分泌が開始しているがネズミではおこらないことの違いはどこにあるか。

質問 京大霊長類研究所 大島清

1) ラット分娩の1日前に Amyg の MUA が一過性に上昇した例を報告されたが、分娩前の MUA の上昇は Amyg に特異的であるかどうか。

2) 上述のような Amyg 等の分娩前の MUA 上昇という現象からみて、分娩の on set の中枢性のひき金の一つと考えてよいかどうか。

答 横浜市大2生 川上正澄, 真中幹彦

1) AMYG のみならず、中脳部網様体あるいは視床下部の一部に類似の上昇 pattarn が観察された。

2) 分娩発来の前段階と思われるが現在のところは未だ決定的な証拠を得られておらず、実験継続中。

3) PVA と視床下部の間の脳底で0.5mm—0.6mm の刃で両側性に切断した場合 intact の場合に出ていた prolactin の分泌が認められない。

質問 独協医大産婦人科 加藤広英

約10年前 Wistar 系♀ラットで Stalksehtin を行つた。術後2日目の下垂体中 PL, 含有量はあつた。ただか2.5倍(cropsac test による)であつた。RIA が当時はなく、測定法の相異と思われる。

答 岩手大農 兼松重任

下垂体柄切断直後から血漿プロラクチンは急激に上昇します。4時間後まで採血しました。多くの連続採血のため翌日まで生かすのはむづかしいのですが、数例のラ

ットは翌日も高い血漿プロラクチンの値を示しました。細胞学的には別のスライドで、柄切断後30分のもものでは顆粒は減少し、細胞の周辺にみられるようになる。それと同時に盛んに顆粒が新生されているのが観察された。

**質問** 南陽市立病院 河 辺 昌 伍

兼松先生にお教え願いたいと思います。プロラクチンは産褥に於ては卵胞ホ、黄体ホと互に拮抗作用を持っていますが、先生の抄録を見ますと、妊娠中に乳腺の発達に、卵胞ホ、黄体ホとは同様関係するとありますが時期によつて或時は協力し或時は拮抗する訳でしょうか？

**答** 岩手大 兼 松 重 任

そのように考えています。

プロラクチンの作用に対し、分娩まではエストロゲンが乳汁分泌を抑制していると考えられています。

**質問** 金沢医科大学産科婦人科 桑 原 惣 隆

乳汁分泌に対する Atropine 作用のメカニズムは Reserpine と似下のものと解釈して宜しいでしょうか。

昨年の本学会でも発表したが、視床下部、正中隆起部の Neurovascular-contact-region (神経脈管吻合部)における Monoamines の動態からみた所、Atropine 投与の場合には Reserpine 投与の場合と同様、著明な減少を認めているので少くともこの部分の Monoamine 動態からみた限り同じ作用を示すものではないかと考えられるのでお伺いした次第です。

**答** 岩手大農 兼 松 重 任

Atropine は Ach の receptor を抑制するとありますが、先生のように解釈すると最も妥当なのではないかと思えます。

**質問** 山形大、産婦人科 広 井 正 彦

婦人を臨床的にみてまいりますと、妊娠初期には卵巣の意義は大きいのですが、妊娠中期以後 placenta より分泌されるホルモンの意義が大きくなり卵巣の意義は少いのですが、これは species difference によるものでしょうか。

**答** 山形大 広 井 正 彦

たしかに児が離乳のころになりますと、乳汁分泌が少く、これのみでは児の発育もわるくなるために哺乳せず、従つて乳汁分泌が低下して来ますが、それ以外にも、又はそれ以前にも泌乳がわるくとまつてしまう例が多くあり、必ずしも離乳と関係しない方が多いようです。また、泌乳をくりかえす事により月経、排卵も抑制され泌乳が長くつづく症例もあり、離乳時期との相関は必ずしも認められないように思われます。

**答** 名大農 横 山 昭

子宮除去偽妊娠ラットでは10日又は16日に卵巣除去2日後に供試した場合、乳腺中に殆んど乳糖は認められま

せん。

**質問** 東北大農 梅 津 元 昭

ラットで偽妊娠が解除されるときに乳腺中の乳糖含量の変化について、ききもらしたと思いますので失礼ですが再び伺いたいと存じます。

**質問** 独協医大産婦人科 加 藤 広 英

① 発症効果はマウスでは bleeding や分娩後では低い、その理由について。

② 乳腺には増殖と分泌作用がある。

PL 分泌作用が乳腺自体の発症性に関係した増殖性を分泌期に変えることで発症性の低下がみられるのでしょうか。

**質問** 山形県南陽市立病院 河 辺 昌 伍

我々は昔は母乳栄養の頻度が高く、乳癌の頻度もすくなく、最近では人工栄養が増加し乳癌の頻度も高い様に云われていますが、疫学的調査がありましたら、お教え下さい。

**答** 国立がんセンター研 長 沢 弘

① 分娩後の泌乳による乳腺の DNA 合成能——乳腺分裂の頻度——の低下が一つの大きな要因と考える。

② Prolactin は癌化した細胞の増殖は促進させるが、正常細胞の癌化そのものには重要ではない。正常乳腺細胞を「分泌期」に維持することで発癌を抑制することは期待される。

種々の要因を考慮に入れた最近疫学調査では泌乳は乳癌の発生に大きな影響はないことになっている。

**質問** 平 野 睦 男

1. 私共の成績では、分娩後の下垂体機能は、3か月目ころまで、むしろ hyperfunction になっている。分娩後排卵の早期におこる例が多くなつたとのことですが、分娩後の卵巣機能について何か検討を加えた成績がありませんか。または文献的に知っておられるなら、御教示下さい。

**答** 山形大、産婦人科 広 井 正 彦

産褥後の卵巣機能は泌乳の状態とも関係しないともいえませんが、それを調べる indicator として progesterone や  $17\alpha\text{-OH-progesterone}$  が LH, FSH, estrogen, などと共に意義あるものではないかと思われまふ。

**質問** 金沢医科大学産科婦人科 桑 原 惣 隆

① CB 154を使用中 Prolactin 値は低下するが、使用中止後 Prolactin 値は上昇すると言う御発表ですが、Rebound phenomenon と解釈して宜しいでしょうか。

② CB 154投与後の臨床症状はどうなりませうか、或いは聞きもらしたかも知れませんが……。

**答** 東北大 平 野 睦 男

1) 私も Rebound phenomenon と考えたいと思います。

2) CB 154で6例中2例は全く乳汁分泌がなくなりましたが、大部分はまた乳汁分泌が投与前にもどるようです。

質問 独協医大 橋口 精 範

1. 乳汁分泌過多症で、長期間、大量乳汁分泌のみられる例で、処置によりなかなか分泌の抑制がみられない例はなかつたでしょうか。ありましたら、どのような方法を最後にはとられるのがよいのでしょうか。

2. 産褥時の乳汁分泌抑制にあつては、エストロゲンの単独投与よりも、プロゲステロンを併用した方がより効果的であると考えますが、使用されておられるでしょうか。

答 平野 睦 男

1. CB 154は乳汁分泌抑制作用が著明であると報告され、すぐれた治療法のようにいわれておりますが、実際には prolactin は低下するものの、乳汁分泌はやや改善される程度で、中止すれば、再びもとにもどる、またはさらに上昇する例の方が多くに思われます。

2. CB 154以外に乳汁分泌抑制方法ですぐれた方法がなく、治療に困っているのが現状です。

質問 平野 睦 男

1. TRH と LH-RH 同時投与による副作用発生例はなかつたか。

2. Prolactin 値による分類と、乳汁分泌の程度や臨床像の間に相関関係はなかつたか。

答 千葉大 関 克 義

TRF・TRF を同時投与により不快な副作用を認めなかつた。血清 PRL が高くなるにつれ下垂体腫瘍を有する患者の%が増加した。また血清 PRL が 200ng/ml 以上の患者群において TRF 投与によつて PRL が減つて減少すると云う paradoxical phenomenon を観察した。

質問 日大産婦人 馬 島 秀 磨

不妊症のうち性格異常者に対し治療をしてまで妊娠を成立させる必要があるかとの意見に対して私見を述べる。不妊症のうち心因性不妊があることは今日疑う余地がない定説である。これに対して心理療法が成功することも日常経験している。もちろん精神病的傾向の強い者に対しては治療を行つていない。性格異常者という解釈は心因による情動障害をきたした者を私は指している。このような例に対して情動安定を促す心理療法が必要であることは論をまたないと考えている。

追加 鹿大産婦 池田 友 信

AID の件で、不妊患者の心理状態をしらべたデータ

ーがあります。男性因子が不妊の原因になつていたら AID を受けたいか、という調査で不妊患者の70%程度が「受けたい」と答えている。これに対し不妊でない婦人や未婚女性ではほぼ全例が AID だけは「受ける気はない」と答えている。

このように不妊であることが女性の心理を変えてゆくものでしょう。

追加 鹿大 森 一 郎

情動が性功能に及ぼす影響については向精神が性剤を与えたときの、視床下部の関連神経の発時活動、ホルモン動態からみて関連があるようにみえる。

答 慶大産婦人科 飯塚 理 八

コメント

Reproductive System は精神系との影響を受けることは確かであるが、

それを過大視することなく、organich の面を follow してから後に反省して行くべきものと思う。重要な精神障害のものに拳児の努力をするのはお互いに無駄ではないか。

齊藤先生に質問

医師の介助で精液を採取できたのはどの位でしょうか。婦人科の方からでは精液をとつてもらえば妊娠は可能となります。

追加 東北大 白 井 将 文

男性でも同様 ejaculation 前後で plasma FSH, LH 及び、testosterone を測定したが変動はみられておりません。女性はどうな mechanism で plasma FSH, LH が上昇したのでしょうか。

質問 東北大産婦人科 安部 徹 良

Interivew のあとで、coitus させるとその直後に FSH, LH の surge がみられたといわれた症例で、estrogen 分泌の状態はどうでしたかなお脳・下垂体・卵巣系の feed-back 機構に心身医学的 approach が関与する機序についてお考えをお伺いしたい。

質問 北大産婦人科 菊 川 寛

質問、どの様な程度までの情動障害の患者に不妊に対する治療を加えたらよろしいでしょうか。

東北大、安部先生に対する解答

orgasm 後の血中 FSH, LH の変動であつて estrogen の feed back 機構については検討しておりません。

質問 秋田大 長谷川 直 義

早期勃起と神経との関係について

答 東北大 白 井 将 文

早期勃起があるかないかは臨床的に大変大切です。早期勃起がみられる場合は少なくとも脊髄勃起中枢以下が

正常と考えられます。

**質問** 鹿大 森 一 郎

Testosterone など steroid を考えた場合, Castration に steroid, 向精神賦活剤を与えた場合, 胸内アミンは如何でしたか。

**質問** 秋田大 長 谷 川 直 義

うつ状態を有する患者の性欲減退とこれを改善するために投与した抗うつ剤によつて却つてインポテンスを来たす症例がみられますが, これを先生の知見から説明していただきたい。

**追加** 東北大 木 村 行 雄

① 射精障害の治療には射精の 3 現象 seminal emi-

sion, ejaculation, 内尿道口の閉鎖は  $\alpha$ -adrenergic system に支配されているので MAOP 阻害剤, COMT 阻害剤の投与が有効である。また中央神経に異常の考えられるものには  $\alpha$ -dopa の投与が有効でないかと考えられる。

② 「去勢ラット, 性ホルモン投与下の胸内アミンの検討をしたかどうかについては」は今後検討して行く予定である。

③ 「Depressive の患者にこのような向神経を投与すると症状が悪化する」との質問に対し症例を選んで投与する必要あり。



昭和51年4月20日

## 会員各位殿

## (社) 日本不妊学会

理事長 沢崎 千秋

## 通信総会

法人規定により前年度決算および当年度予算は、5月末日までに文部省に提出しなければならないため、例年と同様に昭和50年度決算ならびに昭和51年度予算について本通信総会にて御審議をお願いしたいと存じます。

下記決算案について御検討の上、5月10日までに同封の葉書で賛否を御通知下さいますようお願い致します。御不審の点につきましては事務局までお問合せ下さい。なお期日までに御通知のない場合は御承認を得られたものとさせていただきます。

## 議案ならびに説明書

## I. 昭和50年度決算(案)

昭和50年4月1日より51年1月31日までの収支に基づく年度末決算見込は152~153頁に示す如くである。年度末における多少の変更は了承されたい。収支合計では471,438円が残として51年度へ繰越されることとなり、年度途中で心配された建設資金の一部取りくずしという事態は避けられたが、49年度よりの繰越金193万円を除いて50年度内収支のみで見れば約146万円の赤字である。

a. 収入：収入総計は17,711,071円で予算に対し2,781,021円の増収見込である。これは主として会費、賛助会費、雑収入の増加による。

- (1) 会費収入は、50年度会費については年度内徴集率78%でほぼ予算通りであるが、過年度会費が約217万円(207名分)と予算を上廻つたため合計約81万円の増収となつた。なお従来翌年度会費の前納分を当年度収入として計上していたが、本年度よりこれは前受け金として処理し一般会計の決算には加えないこととした。
- (2) 賛助会費は1口分3社増、1/2口分1社減で計25万円の増収。
- (3) 購読料、広告料は不況を反映してかいずれも予算に達せず、計約17万円の減収見込。
- (4) 利子収入は約万9円の増収
- (5) 雑収入の増は特別掲載および自己負担の超過頁論文が予想より多かつたためである。

b. 支出：支出総計(翌年度繰越金を除く)は17,239,633円で予算(予備費を除く)に対し2,521,633円の増であり、主な支出超過項目は会誌印刷費、事業雑費、事務通信費等である。

- (1) 総会諸経費の増は創立20周年事業に伴なう経費の見込があまかつたことによる。
- (2) 会誌印刷費の増(約236万円)は主として特別掲載、超過頁が予定より多かつたためであるが、これに見合つて雑収入中の印刷費自己負担金が約171万円予算より増えているので、実際の支出超過分は約65万円となる。
- (3) 会誌発送費は郵便料値上げを一部見込んで計上してあつたが、値上げ前にほぼ発送を終えたので約13万の減となつた。
- (4) 事業雑費の増は会誌発送用封筒(ストック切れ)、定款・細則の別刷作製など予定外の支出が多かつたことによる。
- (5) 事務費は、事務員残業手当が予想より多かつたことと、郵便料値上のため、給与手当および通信費の項が増加したが、他の諸経費の節減につとめたため全体としてはほぼ予算内に収まる見込であ

る。

## II. 昭和51年度予算(案)

昭和51年度予算案は154～155頁に示す如くである。ただし50年度よりの繰越金、51年度当初会員数などがなお確定的でないため、多少の変更があり得ることは了承されたい。51年度は会費値上げが承認されたため、事務所建設基金、退職積立金を復活した上約100万円の予備費を計上することが出来たが、一方値上げに伴う会員減、会費徴集率低下のおそれもあり、諸物価の上昇も考慮すると本会の経済状態はなお楽観を許さない。今年度も予算以上の増収、経費節減を計る努力をすることにより今後の学会の健全なる発展を期したい。

a. 収入：総収入予算は21,090,438円であり、繰越金を除く年度内収入では50年度予算に対し約762万円、50年度決算見込に対し約484万円の増収となる。

- (1) 51年度会費については、現在までの会員入退会の状況から年度当初会員数を2125名と見込み、年度内徴集率は前年通り約80%として算出した。過年度会費については、50年度会費未納者名(予定)の約60%とした。
- (2) 賛助会費は50年度より2社増の予定であるが、これについてはなお会員増に努めつつある。
- (3) 購読料は会費とともに値上げになったので50年度決算の約2倍とし、広告料は50年度予算通りとしたが、いずれも最近の経済事情から見て目標達成にはかなり努力を要すると思われる。
- (4) 利子収入は現在の予金額よりの概算。
- (5) 特別掲載料は従来雑収入に含めていたが今年度より別項目とした。内容は特別掲載解文、超過頁、特殊頁(アート紙、カラー印刷)等の自己負担金である。一応250万円を計上したが、この増減は会誌印刷費の増減と見合うもので全体の収支バランスとはほぼ無関係と考えてよい。

b. 支出：総支出予算は19,985,000円(予備費除く)で、50年度予算(予備費を除く)に対し約526万円の増、50年度決算見込(翌年度繰越金を除く)に対し約274万円の増である。但しそのうち100万円は50年度止むを得ずとした建設基金および退職積立金を計上したことによる。その他の支出で50年度予算より増額した主なものは会誌印刷費、会誌発送費、事業雑費、給与手当、旅費交通費、通信費等である。

- (1) 総会諸経費は50年度においては20周年記念事業の関係で予算を超過したものであり、今年度はほぼ前年度予算通りとした。
- (2) 会誌印刷費は約2割の経費増を見込んで4号分580万円(1号あたり平均80～90頁、3000部印刷で145万円)を基本とし、これに超過頁、特別掲載等の自己負担分250万円を加えて830万円とした。
- (3) 発送費は学術刊行物郵送費の値上率より前年度決算の約4割増とした。
- (4) 支部運営費は200円×1700名分。
- (5) 委員会経費は前年度決算額に準じた。
- (6) 事業費雑費は前年度決算額の約2割増とした。
- (7) 給与手当は事務員3名につき月額336,600円(50年度の1割増)×17.5カ月(賞与を含む)+残業手当アルバイト料109,500円で計600万円とした。
- (8) 旅費交通費は国鉄運賃の値上げ等を見込み前年度決算の20万円増とした。
- (9) 通信費は葉書、封書、速達料等の大幅値上げにより前年度決算の約2倍とした。
- (10) 会計指導費は1万円増額した。
- (11) 事務所建設基金および退職金の積立は従来通り各50万円を計上した。

## 50年度収支決算書 (見込)

自昭和50年4月1日至昭和51年3月31日

## 収入の部

(単位 円)

項 目	決 算 額	昭 和 50 年 予 算 額	増 減△	備 考
会 費	9,194,270	8,384,000	810,270	説明書 I-a-(1)
賛 助 会 員 会 費	1,450,000	1,200,000	250,000	// I-a-(2)
購 読 料	310,750	337,500	△ 26,750	// I-a-(3)
広 告 料	701,600	850,000	△ 148,400	// //
利 子	789,206	700,000	89,206	// I-a-(4)
雑 収 入	3,326,695	1,520,000	1,806,695	// I-a-(5)
前年度より繰越金	1,938,550	1,938,550	0	
合 計	17,711,071	14,930,050	2,781,021	

註：年度内収入

決 算 額 15,772,521.

予 算 額 12,991,500.

## 収入の内訳

- 1) 会 費 合 計 9,194,270円  
 昭和50年度分 7,023,770円  
 過 年 度 分 2,170,500円
- 2) 賛助会員会費 合 計 1,450,000円  
 昭和50年度 (山之内, 日本シェーリング, 協和醸酵, 科薬抗生物質, 第一製薬, 小野薬品, サンド  
 薬品, 三共, 塩野義, 武田薬品, 帝国臓器, 持田製薬, ミドリ十字)  
 1口 13社 1,300,000円  
 (大日本製薬, エーザイ, 大塚製薬) 1/2口 3社 150,000円
- 3) 雑 収 入 合 計 3,326,695円  
 (1) 超過頁の自己負担金 1,931,335円 }  
 (2) 特別掲載全額負担金 1,284,810円 } 3,216,145円  
 (3) 会誌, その他 110,550円

## 支出の部

(単位 円)

項 目	決 算 額	昭 和 50 年 予 算 額	増 減△	備 考
I 事 業 料	10,740,390	8,200,000	2,540,390	
総会補助金	700,000	700,000	0	
総会諸経費	355,150	280,000	75,150	説明書 I-b-(1)
会誌 { 印刷費	8,063,165	5,700,000	2,363,165	" I-b-(2)
{ 発送費	618,365	750,000	△ 131,635	" I-b-(3)
{ 編集費	68,000	100,000	△ 32,000	
I.F.F.S.会費	91,800	100,000	△ 8,200	
支部運営費	366,300	370,000	△ 3,700	
委員会経費	189,000	150,000	39,000	
雑費	288,610	50,000	238,610	" I-b-(4)
II 事 務 費	6,499,243	6,518,000	△ 18,757	" I-b-(5)
給与手当	5,360,020	5,300,000	60,020	
福利厚生費	65,000	70,000	△ 5,000	
旅費交通費	512,260	600,000	△ 87,740	
印刷費	48,800	65,000	△ 16,200	
通信費	203,863	80,000	123,863	
消耗品費	144,950	150,000	△ 5,050	
修繕費	48,460	50,000	△ 1,540	
器具備品費	0	30,000	△ 30,000	
会議費	3,240	30,000	△ 26,760	
会計指導費	110,000	110,000	0	
公租公課	0	3,000	△ 3,000	
雑費	2,650	30,000	△ 27,350	
III 引当繰入支出	0	0	0	
建設基金	0	0	0	
退職積立金	0	0	0	
IV 予 備 費	471,438	212,050	259,388	
合 計	17,711,071	14,930,050	2,781,021	

註：年度内支出額 (I + II + III)

50 年度決算 17,239,633.

50 年度予算 14,718,000.

### 51年度収支予算 (案)

自昭和51年 4 月 1 日至昭和52年 3 月31日

収入の部

(単位 円)

項 目	予 算 額	昭 和 50 年 額 予 算	増 減△	備 考
会 費	14,400,000	8,384,000	6,016,000	説明書Ⅱ-a-(1)
賛 助 会 員 会 費	1,650,000	1,200,000	450,000	Ⅱ-a-(2)
購 読 料	639,000	337,500	301,500	Ⅱ-a-(3)
広 告 料	850,000	850,000	0	Ⅱ-a-(4)
利 子	550,000	700,000	△ 150,000	Ⅱ-a-(5)
特 別 掲 載 料	2,500,000	1,520,000	1,010,000	Ⅱ-a-(5)
雑 収 入	30,000			
前年度より繰越金	471,438	1,938,550	△ 1,467,112	
合 計	21,090,438	14,930,050	6,160,388	

註：年度内収入 51年度予算 20,619,000.  
 50年度予算 12,991,500.  
 50年度決算 15,772,521.

収入の内訳

- 1) 会 費 合 計 14,400,000円
  - 51年度会費 8,000円×1,700人=13,600,000円
  - 会 員 数 2,125人年度内徴収率約80%
  - 過年度会費 4,000円×200人=800,000円
  - 50年度会費未納者 340人, 年度内徴収率約 60%
- 2) 賛助会員会費 合 計 1,650,000円
  - 100,000円×15社=1,500,000円
  - (山之内, 日本シェーリング, 協和醸酵, 科薬抗生物質, 第一製薬, 小野薬品, サンド薬品, 三共, 塩野義, 武田薬品, 帝国臓器, 持田製薬, ミドリ十字, 日本オルガノン, 太田製薬) 10社 15社
  - (大日本製薬, エーザイ, 大塚製薬) 1/2社 3社 15,000円
- 3) 購 読 料 9,000円×71人=639,000円
- 4) 広 告 料 212,500円×4回=850,000円
- 5) 利 子 定期, 通知預金利子
- 6) 特別掲載料, 超過自己負担金および特別掲載全額負担金,
- 7) 雑 収 入 会誌, その他

## 支出の部

(単位 円)

項 目	予 算 額	昭和50年度 予 算 額	増 減△	昭和50年度 決算見込額	備 考
I 事 業 費	11,290,000	8,200,000	3,090,000	10,740,390	
総会補助金	700,000	700,000	0	700,000	
総会諸経費	300,000	280,000	20,000	355,150	説明書Ⅱ-b-(1)
会誌 { 印刷費	8,300,000	5,700,000	2,600,000	8,063,165	" Ⅱ-b-(2)
{ 発送費	900,000	750,000	150,000	618,365	" Ⅱ-b-(3)
{ 編集費	100,000	100,000	0	68,000	
I.F.F.S.会費	100,000	100,000	0	91,800	
支部運営費	340,000	370,000	△ 30,000	366,300	説明書Ⅱ-b-(4)
委員会経費	200,000	150,000	50,000	189,000	" Ⅱ-b-(5)
雑費	350,000	50,000	300,000	288,610	" Ⅱ-b-(6)
II 事 務 費	7,695,000	6,518,000	1,177,000	6,499,243	
給与手当	6,000,000	5,300,000	700,000	5,360,020	説明書Ⅱ-b-(7)
福利厚生費	70,000	70,000	0	65,000	
旅費交通費	700,000	600,000	100,000	512,260	" Ⅱ-b-(8)
印刷費	60,000	65,000	△ 5,000	48,000	
通信料	400,000	80,000	320,000	203,863	" Ⅱ-b-(9)
消耗品費	200,000	150,000	50,000	144,950	
修繕費	50,000	50,000	0	48,460	
器具備品費	30,000	30,000	0	0	
会費	30,000	30,000	0	3,240	
会計指導費	120,000	110,000	10,000	110,000	" Ⅱ-b-(10)
公租公課	5,000	3,000	2,000	0	
雑費	30,000	30,000	0	2,650	
III 引当繰入支出	1,000,000	0	1,000,000	0	
建設基金	500,000	0	500,000	0	
退職積立金	500,000	0	500,000	0	
IV 予 備 費	1,105,438	212,050	893,388	471,438	
合 計	21,090,438	14,930,050	6,160,388	17,711,071	

註：年度内支出（Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ）

51年度予算 19,985,000.

50年度予算 14,718,000.

50年度決算 17,239,633.

## 第72回 日本不妊学会関西支部集談会

日 時 1975年11月15日 (土)  
場 所 大阪市大医学部付属病院東館  
臨床第2講堂

精子特異抗原および移殖抗原に対する抗体の精子運動性に及ぼす影響

大阪大学医学部産婦人科学教室

根来孝夫, 中室嘉郎, 佐治文隆  
小川 誠, 若尾豊一, 都竹 理  
倉智敬一

精子表面上に移殖抗原の存在が証明されるとともに、移殖抗原に対する抗体が女性性器内で精子表面上の移殖抗原に結合し、精子を障害する可能性が生じてきた。この問題を検討するため、マウスを用い、移殖抗原に対する抗体および精子特異抗原に対する抗体が、それぞれ *in vitro* で精子運動性に如何なる影響を及ぼすかを比較検討した。移殖抗原に対する抗体は系の異なるマウス間での皮膚移殖により、また、精子特異抗原に対する抗体はメスを同系オス精子で免疫して作成した。これらの抗体は補体存在下で精子に反応せしめた。その結果、精子特異抗原に対する抗体は強い精子不動化作用を認めるにもかかわらず、移殖抗原に対する抗体は明瞭な精子運動性の障害を認めないという事実を示し得た。

質問 京大産婦人科 森 崇 英  
抗精子抗体の活性が Epididymal sperm と Testicular sperm との間で差異があつたかどうか御教示下さい。

解答 大阪大学 根 来 孝 夫  
testicular sperm は運動性がないため、精子不動化試験に用いる事ができません。従つて我々は Epididymal sperm のみを用いました。

質問 兵庫医科産婦人科 鎌 田 敏 雄  
先生の発表の中にモルモット血清は sperm に対する自然抗体を保有しているのではないかということでしたが、

① sperm に対する毒性の強いモルモット血清を非働化して immobilization test を行ないますと精子不動化が起こらない。

② 補体価の高いモルモット血清を使用するほど不動化値が高くなる。

③ 毒性の強いモルモット血清で採血時補体価が190

C/H<sub>50</sub> であり、かつ精子不動化値が10~20であつたものでも何日か放置しておくとも精子不動化が起こらずその時の補体価が30 C/H<sub>50</sub> であつたという事実。

以上のことから我々はモルモット血清の sperm に対する毒性は自然抗体によるものであるということに対して疑問をもつております。

解答

反復吸収により、補体価を保存した状態で、toxicity を吸収できる事実より自然抗体様物質と申しました。しかし、57°C, 30分で不活性化される toxin 様の物質である可能性もあると思います。

質問

大府大・農 蘭 守 龍 雄

実験結果の中で、

Normal なものと——のものとの「精子の運動性に与える障害度に」有意の差があると言われたようですが、数字の上から見ると有意の差が無いのではないかと

解答

有意の差がないと申しました。有意差があると判断するためには、50%以上の不動化が必要であると考えています。

血中抗精子抗体の性器管内への移行について

兵庫医科大学産科婦人科学教室

鎌田敏雄, 伊熊健一郎, 窪田耕三  
高 節子, 黄 清 照, 磯島晋三

従来原因不明不妊症と考えられていた不妊婦人の中には血中に精子不動化抗体が検出される事から、不妊症の原因として抗精子抗体が関係している事が十分考えられて来たが、抗精子抗体による不妊症発生機序を直接解明する為には、どうしても女性性器管内での抗精子抗体の証明並びに血中抗精子抗体の性器管内への移行についての証明が必要である。我々は己に動物実験に於ては <sup>131</sup>I 及び <sup>125</sup>I による paired label 法を用いてラットの血中に注射された抗精子抗体 7S  $\gamma$ -globulin が子宮腔内に移行し、その中に存在する精子と結合する事を証明したが、更に臨床的にも我々の micro sperm immobilization test を用いて血中に精子不動化抗体を保有する婦

人の頸管粘液中に精子不動化抗体が存在する事を証明し得た。又血中に精子不動化抗体の検出されない不妊婦人の中にも頸管粘液中に精子不動化抗体が検出される症例も見出しており、抗精子抗体の頸管内局所産生が強く示唆された。

質問 京大産婦 森 崇 英

1) Paired labelled Technique は Bloching Test に代り得るか。

2) 正常婦人の頸管粘液中の FS 抗体は検出されるか。

以上 2 点についてお教え下さい。

大阪大産婦

抗精子抗体の in vitro purification 実験において回収率はどれ程でしたか。

神大・泌石 神 善 次

1) 臨床例の夫の精子はいかがでしたか

2) この場合 Huhner test の所見が正常と差がありますか。

「ホルモンと免疫」

大阪市大産婦人科 植 田 勝 間

臓器移植は donor と recipient の HL-A 系が適合する場合のみ成功するのが原則であるが、雑婚である哺乳動物の組織移植とも考えられる妊孕現象の成立は、HL-A 系を超越せる特殊な機構の存在を除外しては理解し得ないものである。

私達は妊娠維持におけるこの特殊機構の解明をめざして過去種々の検討を加え、報告してきたが、今回は免疫応答に重要な役割を演じていると考えられているリンパ球機能に与える各種ホルモンの影響を検討し、以下の成績を得た。——妊娠維持期間中、母体細胞性免疫能は細胞側及び血清側両面より低下傾向を来し、血清効果に関しては、母児接点局所において強烈なる immunosuppressin を証明し、この成因として局所で大量産生・放出される HCG, Progesterone, Cortisol の関与と胎盤周辺の脱落膜組織よりの免疫抑制物質の放出が証明された。又胸腺リンパ系への各種ホルモンの影響を検討した結果、胸腺中の thymic hormone の PTC より T-cell への分化機構に関与し、結果として妊卵保持に一役を果

すことが認められた。

### 流早産と免疫

阪大・産婦 都 竹 理

夫婦間の移植抗原の不適合が妊娠の経過に及ぼす影響を与えるか基礎的な検討を加えた。その結果オスの移植抗原で強力に免疫されたメスマウスは妊娠中その胎仔のかかりのものが流早死産におち入り著明な胎仔数の減少を認めた。そこでこの流早死産がどのようなメカニズムにもとづいて起こつたのか？ 細胞性抗体と液性抗体は、それぞれどのような作用をしたかが問題となつた。

今回はオスの移植抗原に対する液性抗体を妊娠ラットに投与した場合、妊娠の経過に対してどのような影響を与えるかラットを用いて検討を加え以下の成績をえた。

1) オスの移植抗原に対する抗体は胎盤を通過して胎児に移行する際、胎盤に存在するオスの移植抗原と免疫反応によつて結合した。

2) 同抗体を妊娠ラットに大量投与したところ、胎盤に存在するオスの移植抗原の殆んどを block したが、胎児への抗体の移行には何ら影響を及ぼさず、また妊娠の経過に何ら変化を与えなかつた。

### 特発性不妊における血清および精漿免疫グロブリン

神戸大学泌尿器科 真 弓 研 介

男子の原因不明の不妊、いわゆる特発性不妊症に対して、その免疫学的検索の一つとして不妊患者の血清及び精漿の免疫グロブリンの定量を施行しその精液所見との相関関係をしらべた。血清において特に相関関係は認めなかつたが無精子症の群に高値の症例が認められた。精漿においては全体的に無精子症群が高値をしめし乏精子症群正常群の順序であつた。血清および精漿のすべてにおいて高値をしめす症例が 199 例中 4 例に認めそれらの辜丸生検の所見は実験的造精機能障害とよく似ている面があつた。

### 排卵障害と免疫

京大産婦 森 崇 英

(抄録未着)



## 第20回日本不妊学会，九州支部総会学術講演抄録

期 日 昭和50年11月22日 (土)  
会 場 長崎市南山手町 長崎東急ホテル

### 1. 「RIA 法および HAIR 法による尿中 estriol 測定とその臨床応用」

九州大学医学部産婦人科

○片桐英彦，中村元一，楠田雅彦

尿中 estriol ( $E_3$ ) の測定は，従来の化学的方法に変わり，免疫学的測定法が主体となつてきている。私達は非常に特異性の高い抗体を用いた尿中  $E_3$  の radioimmunoassay (RIA) を試み，最近開発された血球凝集阻止反応 (HAIR 法) による測定値と比較し，さらに臨床応用として HAIR 法による gonadotropin 療法のモニタリングについて検討した。尿中  $E_3$  の RIA に用いた抗  $E_3$ -b-carboxymethyl oxyme-BSA 抗体は  $E_3$  特異性が高く，尿をエーテルで抽出したのみで，それ以上の純化を必要とせず，高い精度，再現性を示し，29例の妊婦尿について従来の化学的測定法と比較した結果0.95の相関係数を得た。この尿中  $E_3$  の RIA 法を標準として HAIR 法による測定値を60例の妊婦尿について比較した相関係数は0.78であつた。gonadotropin 療法に際し，卵巣の過剰刺激があつた場合100~200  $\mu\text{g}/\text{day}$  以上の尿中 estrogen 排泄がある事，および，HAIR 法の感度は原尿で測定した場合0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$  である事を利用して，gonadotropin 療法時に随時尿にて連日尿中 estrogen を HAIR 法にて測定した結果，卵巣の過剰刺激を認めた症例では2~3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の尿中 estrogen 排泄を示し，RIA 法にても同様の値を得た。HAIR 法にて0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の値を認めた症例は直ちに HCG に切り替えて，過剰刺激を起す事なく排卵誘発に成功した。HMG あるいは PMS 投与中および HCG 投与後も HAIR 法の感度以下の estrogen 排泄のまま排卵が起つた例もあり，随時尿のため，estrogen 値のばらつきもかなり認められたが，HAIR 法の簡易性，反応時間の短い事から少数のサンプルを連日測定するには適した方法であり，gonadotropin 療法時の卵巣過剰刺激防止の目安として，臨床的所見と合わせてモニタリングしていくには非常に有意義なものと思われる。

### 2. 「ハイゴナビスによる排卵日の推定法について」

鹿大産婦人科

○武田信豊，折田勝郎，池田友信

一般臨床家にとって，不妊症患者の治療を行う場合に，排卵日を適確に推定することはきわめて重要でありながら，かなり難かしいことである。

そこで，排卵の直前にみられるとされている LH-Surge をハイゴナビスで把え，LH の排泄ピークと推定日との時間的關係を，性交日指定による妊娠成功例，AIH や AID による妊娠例，開腹手術患者の卵巣所見などから観察し，他の排卵日推定法と比較してみた。

その結果，1) 被検尿は早朝尿の8倍稀釈(約 HCG 40 mIU/ml) だけで十分である。2) 基礎体温上2相性を示し排卵をもつ35例の経日的尿中 LH 測定と頸管粘液量検査との比較をみると Higonaris 40 単位陽性者は約91.4%，陰性者は約8.6%に対し，頸管粘液量0.2ml 以上のものは約71.4%，0.2 ml 以下のものは約28.6%で排卵推定には尿中 LH 測定の方が頸管粘液量検査より正確である。

3) 正常周期をもつ婦人に経日的尿中 LH を測定したところ，約30%の症例に，最初の月経周期に遅延がみられた。これはおそらく，連日早朝に採尿させるという異常事態と受胎への期待がこのような現象をもたらすものと考えている。

4) ハイゴナビスによる方法と他の方法と併用することにより，排卵の適中率がさらに向上することがわかつた。

### 3. Hi-gonavis による LH 測定

長崎大学医学部産婦人科教室

三浦清繼，○谷口忠臣，秦 知紀

今村定臣，高村慎一，加瀬泰昭

石丸忠之，山辺 徹

Hi-gonavis (以下 HAR) を用いて正常周期婦人，両側卵巣摘除婦人の尿中 LH を測定，同時に血中 LH を Radioimmunoassay (以下 RIA) により測定し両値を比較しさらに月経障害婦人に対して LH-RH テストを

施行し、その実用性を検討した。

〔成績〕 正常周期婦人と両側卵巣摘除婦人の血中 LH (RIA 法) 値と尿中 LH (HAR 法) 値の相関係数は 0.3 と不良であつたが、排卵期の peak は HAR によつても認めることが出来た。尿中 LH 値 (HAR) に対する血中 LH 値 (RIA) の関係を詳細に検討してみると、尿中 LH 値が 12.5~25miu/ml の低単位では、血中値と良く一致したが、尿中 LH 値が 25miu/ml 以上になると、値が高くなるにしたがい、血中値とのバラツキが大きくなる傾向を示した。次に 11 例の月経障害婦人に対する LH-RH テスト (LH-RH 200  $\mu$ g 筋注) 前、1 時間後、2 時間後および 3 時間後に採血と採尿を行ない血中 LH と尿中 LH 値を同時に測定した結果、両者間の相関係数は 0.64 と比較的良好な相関を得た。また 11 例の血中 LH 値測定による結果、卵巣障害型、間脳障害型、下垂体障害型に分類し、HAR 法の反応パターンによる分類が血中 LH のパターンと一致するかどうかを検討した。この結果、一致は 7/11、不一致 1/11、残り 3 例は HAR 法による障害型の分類が不能であつた。以上の結果から HAR 法による尿中 LH 測定は高単位の場合バラツキがひどく、正確な値を期待することは出来ないが、低単位の場合は血中値とよく一致した。また合成 LH-RH 投与による尿中 LH の反応パターンは比較的良く血中値のパターンと一致するので、無月経の障害部位の判定のためのスクリーニングテストとしては充分使用価値のあるものと思われる。

#### 4. 不妊外来に於て偶然発見された子宮頸癌よりの反省

久留米大学産婦人科

○下村 宏, 有馬昭夫, 木村征雄  
宮原通義

久留米大学産婦人科不妊外来を昭和 50 年 1 月 1 日から同年 10 月 31 日までに受診した患者 245 名につき、スメアテストを施行し、I 型 78 人、II 型 164 人、IIIa 型 1 人 (組織診断 Dysplasia)、IIIb 型 1 人 (組織診断扁平上皮癌)、IV 型 1 人 (組織診断扁平上皮癌)、V 型 0 人という結果を得た。不妊因子から子宮頸癌発生要因への推察は困難であつたが、不妊外来に於ても子宮頸癌検診の定期的な実施の必要性を痛感した。

#### 5. 無排卵婦人卵巣の腹腔鏡による観察とその内分泌環境

九州大学温泉治療学研究所産婦人科

○立山浩道, 宇津宮隆史, 梶原健伯  
山口省之, 門田 徹

無排卵卵巣の分類は、その発生過程からの分類と形態上からの分類に大別され、過去にもいくつかの報告がみられる。われわれは、主に腹腔鏡による形態のうえから、I. streak ovary, II. atrophic ovary, III. hypoplastic ovary, IV. sclerocystic ovary, V. polycystic ovary の 5 型に分類を試み、その腹腔鏡写真を供覧した。

また、各症例の血中 FSH および LH 値を比較検討し、さらに LHRH test は、FSH については 60 分値、LH は 30 分値を net increase として下垂体予備能を比較検討した。

FSH は、atrophic および streak ovary に高値がみられ、hypoplastic ovary では低値、polycystic ovary ではほぼ正常範囲であつた。LH は、polycystic ovary に高値がみられたことが、FSH と違って、特徴的であつた。

FSH/LH ratio をみると、続発性無月経に比較して原発性無月経が明らかに高値であつた。

LHRH に対する下垂体予備能は、FSH については、atrophic および streak ovary が高反応、hypoplastic は低、polycystic ovary はほぼ正常反応であり、LH については、atrophic および polycystic ovary が高く、streak ovary はむしろ低反応であつた。

以上のことから、原発性無月経には、streak または hypoplastic ovary とがあり、streak ovary は卵巣の発育過程に、hypoplastic ovary は下垂体機能が低いところに、それぞれ問題があると考えられた。

同様に続発性無月経でも、streak および atrophic ovary は下垂体機能は比較的保たれていて、卵巣そのものに問題があり、hypoplastic ovary は下垂体機能低下による結果ではないか、と考えられた。さらに polycystic および sclerocystic ovary については、高 LH の状態が原因であるか、結果であるか、判然としないが、今後の詳細な検討を要する点と考えられる。

## 6. 子宮内膜の走査電顕とくに日付診断上の不全内膜について

九州大学温泉治療学研究所産婦人科  
安達宣武, 白石裕基, 立山浩道  
門田 徹

子宮腔へ移行した受精卵が子宮内膜に附着し侵入してゆく際、最初に接する子宮内膜被覆上皮細胞にも、周期的、形態学的推移が存在することが走査電子顕微鏡 (SEM) の出現によつて一層あきらかになつてきた。今回は日付診断上の不全内膜例について検討を試みたので報告する。

当科不妊外来患者を対象として、着床期を中心とした分泌期内膜の生検を行った53例のうち、実際の月経周期にくらべ4日の遅れを示した3例につき、正常性周期のヒト子宮内膜被覆上皮細胞の SEM 所見と比較検討を試みた。

SEM の試料作製には液体 CO<sub>2</sub> による臨界点乾燥法を用い、Carbon と Gold による二重蒸着後、SEM を用いて観察した。

3症例とも月経前日数が BBT で6日目、内膜日付診で10日目であつたが、もし Dating が一致した正常被覆上皮であれば、無線毛細胞の表面の微絨毛は太く短かく粗に分布し、apocrine 分泌像や Cytoplasmic protrusion が多数認められ、分泌をすでに終了した無線毛細胞とその途上にある細胞とが混在する時期に相当する SEM 所見を呈するはずであるが、3症例とも被覆上皮細胞における無線毛細胞は、比較的細く長い微絨毛によつて密に被われ、月経前日数が9~10日目の被覆上皮細胞の所見を呈していた。

例数が少く結論めいたことは言えないが以上より、日付診断上の Dating のズレが、そのまま子宮内膜被覆上皮細胞にも敏感に現われてくる例がなかにはあることが示唆された。この様なズレが受精卵着床の初期の段階すなわち attachment stage 等において、すでに何らかの影響を受精卵に及ぼしているのではないかと推察してゐる。

## 7. 高単位 HCG の黄体機能に及ぼす影響

長崎大学産婦人科  
三浦清禎, ○河野前宣, 森 淳躬  
秦知 紀, 平島直信, 小池敏明  
石丸忠之, 山辺 徹

〔目的〕 黄体機能不全症に対する診断は主に BBT よりなされ、内膜日付診を併用して行なわれている。そ

の治療方法に高単位 HCG 療法が広く行なわれている。しかし、その作用に関しては、まだ未解決の問題が多いように思われる。そこで我々は黄体機能不全症の患者13名に高単位 HCG を高温相より投与し、HCG 投与前周期 (コントロール周期) と HCG を高温相より投与した周期 (投与周期) の黄体機能を BBT より見た黄体機能 (High phase Score : HPS, Planimetric Luteal Index : PLI, 高温相持続日数)、内膜日付診、血中 steroids 値 (Estradiol と Progesterone) の結果より検討し、黄体機能に及ぼす HCG の影響を検討した。

〔結果〕 HCG の投与量及び投与間隔は正常男子各々3名に HCG 5000 IU, 10000 IU を筋注して血中 HCG 濃度の変化を調べると5000 IU で十分であり、投与間隔も隔日とした。コントロール周期と投与周期を比較すると、高温相持続日数は12.5日から15.8日に、HPS は8.1から9.7に、PLI は85.6から143.2に増加していた。また黄体開化期頃の血中 steroids 値の平均は、Estradiol が159.31pg/ml から176.6pg/ml に、Progesterone が12.2ng/ml から21.31ng/ml に増加し、Progesterone の増加がより著明であつた。内膜日付診においても4.8日の遅れが2日の遅れに改善した。さらに卵胞期初期より HCG 5000 IU を隔日投与すると、BBT 上、黄体機能は改善するも血中 steroids は Estradiol が著明に増加するにも、かかわらず Progesterone は10 ng/ml 前後までしか増加せず両 steroids のアンバランスな増加を示した。

〔結論〕 高単位 HCG 療法は高温相より施行すべきで、その効果は、Progesterone 分泌を主に改善し、steroids のアンバランスを是正する事によつて出現するものと推察した。

## 8. 黄体機能不全症に対する高単位 HCG 療法の施行方法に関する一考察

長崎大学産婦人科学教室  
森 淳躬, 三浦清禎, 河野前宣  
加藤泰昭, 石丸忠之, 大谷勝美  
山辺 徹

黄体機能不全症に対し、高単位に HCG 療法を施行したところ、HCG 投与周期よりも次周期 (休薬周期) に妊娠する例をしばしば経験した。そこで休薬周期にも、黄体機能が改善されている可能性があるため、検索してみた。

〔方法〕 対象とした症例は、内膜日付診や2周期以上の BBT より黄体機能不全と診断した8例である。対照周期、投与周期 (黄体期に HCG 5000 iu 隔日5回筋

注), 休薬周期について, 各々の BBT type, 高温持続日数, HPS, PLI, 日付診を検討し, さらに黄体期の血中 estradiol (E<sub>2</sub>), progesterone (P) を測定し, 3 周期の黄体機能を比較した。

〔成績〕 結果を対照→投与→休薬周期の順に示すと HPS(8.1→9.4→8.8) PLI(79.3→118.5→91.5), 日付診(-5.0→-2.3→-2.8日) 高温持続日数(12.1→15.1→13.3日), E<sub>2</sub>(163.2→173.0→103.6pg/ml), P(11.98→21.37→16.04ng/ml) であつた。以上の結果より判断すると, 対照周期よりも休薬周期の黄体機能は総合的に明らかに改善されていた。

高単位 HCG 治療を施行した例は昭和49年秋から昭和50年秋まで, 当科不妊外来において, 44例であつた。その内7例が妊娠し, 2例が投与周期, 5例が休薬周期であつた。この事から症例によつては休薬周期の黄体機能が投与周期の黄体機能より, 妊娠成立へのより良い条件をもたらす可能性が示唆された。HCG のステロイドジェネシスの亢進が休薬周期の卵胞発育や下垂体機能に直接, 間接に作用し, 妊孕力を高める可能性があり, 休薬周期を設ける意義が示唆された。

### 9. 習慣性流産に対する HCG 療法

日赤長崎原爆病院産婦人科

○羅 士易, 中橋隆次郎, 黒氏謙一  
下村 守, 藤田長利

昭和45年1月から昭和50年6月までの5年半の間に, 当科に受診した患者のうち, 続けて2回以上流産を繰り返した108例で, 内分泌環境が原因と推定され, 且つその後妊娠成立した症例59例について治療法別に比較検討してみた。(1) HCG 併用群10例は, 主として安静, 子宮収縮緩和剤と HCG (モチタ注, 3000単位), 週2回, 連日2日間筋注, デュファストン錠毎日10mg 内服併用, (2) Gestagen 併用群30例は安静, 子宮収縮緩和剤と新プロゲデポー, 145mg, 週1回筋注, デュファストン錠毎日10mg 内服併用, (3) 無治療群19例は今回妊娠中にホルモン剤投与をうけていない症例をいう。(1) 群と(2) 群のホルモン剤投与開始時期は, いずれも妊娠6週~16週の間でした。

治療成績は(1) 群10例中, 満期産4例(40%), 流早産5例(50%), 残り1例は現在妊娠29週受診中。(2) 群30例中, 満期産16例(53%), 流早産13例(43%), 残り1例は現在妊娠32週受診中。(3) 群19例中, 満期産12例(63%), 流早産7例(37%)である。また予防的ホルモン投与例と切迫流産ホルモン投与例および投与開始時期についてみると, (1) 群の予防的投与例4例中, 全

例が妊娠12週以前から投与して3例が満期産, 1例が流産である。切迫流産投与例6例中, 1例が満期産, 5例が12週以前に投与したにも拘わらず, 4例が流早産となつている。(2) 群では投与開始週数と予後の相関は, はつきりみられない。しかし, 予防的投与例に比べて, 切迫流産投与例は明らかに予後が悪い。以上, 極めて少数例なので, この結果から結論的なことはいえないが, 投与した症例を検討すると従来の Gestagen 療法群と比べてあまり差がみられなかつた。

### 10. 結合型エストロゲン(プレマリン)錠の不妊症治療への応用

鹿児島大学医学部産科婦人科

○池田友信, 武田信豊, 沖 利貴

結合型エストロゲン(プレマリン……以下 P.) 剤は不妊症治療面では主として排卵誘発(Kupperman, 倉智, 五十嵐, その他)の目的で用いられている。その他, 頸管粘液の改善の目的(鈴木他)でP錠が用いられた報告もあるが, 予定排卵数日前より, 1.25~2.5 mg/日, 3~5日服用の方法では排卵が予定より遅延してしまう例が多い。演者らは, クロミフェン投与例を含めて予定排卵直前に頸管粘液所見異常例に, 予定排卵日の3日前から, P錠の少量投与(0.625 mg/日×3日間)を行つたところ, 19例中の殆んどが頸管粘液に改善が認められ, 3例が妊娠に成功した。排卵が予定より3日以上遅延したものは2例だけであつた。

次に尿中 LH 排泄ピークを含めた排卵徴候からみて, 排卵が月経周期の第10日以前におこると思われる過短卵胞期周期をもつ不妊患者に遭遇することがあるが, 従来このような症例に対しての治療法について報告したものは少ない。そこで演者らは過短卵胞期40周期(22例)に月経周期第6日から5日間, P錠0.625 mg/日を経口投与してみたところ, 2~7日間の排卵遅延効果は90%に認められ, 2週間以上の遅延もしくは排卵抑制を示したものが10%, また前者のうち1例が妊娠に成功した。同様な症例の12周期8例に対しては, 周期5日よりP錠1.25mg/日を隔日3日間投与したところ, 全例に排卵遅延効果がみられた。また4例において強度の排卵抑制がみられたが, その反面適度な排卵遅延を示した4例のうち, 2例が妊娠に成功した。

これらP錠の効果について, 血中ゴナドトロピン(G)およびエストラダイオール(E<sub>2</sub>)値の変動を検討したところ, 頸管粘液改善の目的で行つた投与方法ではGの変動はみられず E<sub>2</sub> 値のみ上昇したが, 過短卵胞期改善例では, E<sub>2</sub> の上昇によるG値の抑制が認められ, 遅延され

た排卵時には G, E<sub>2</sub> 値とも正常に復していた, 従つて, これらの P 錠の投与方法では, 頸粘改善法では feedback 効果を認めないが, 過短卵胞期改善法では適度な negative feedback による排卵期の遅延が起るものと考えられる。

### 11. 当科不妊外来における clomid 排卵誘発

九州大学温泉治療学研究所産婦人科

○山口省之, 梶原健伯, 宇津宮隆史  
安達宣武, 立山浩道, 門田 徹

clomid はその高い排卵率に比べて妊娠率は低く, その理由として clomid の頸管への作用や黄体機能不全などが考えられています。

今回われわれは, clomid 排卵後の黄体機能の検索を, 主として BBT により行ない, 一部に RIA による血中 progesterone, estradiol の測定を行ないました。

対象は, 当科不妊, 内分泌外来を訪れた婦人で卵巣機能異常が疑われた 167 例で, 投与方法は, 月経または消褪出血の 5 日目より, clomid 50~150mg 5 日間, その variation として clomid+HCG trigger および clomid+HCG stimulation を行ないました。排卵率は, clomid 単独群で 78.9%, clomid+HCG 群で 55% でした。妊娠率は, clomid 単独群で 33.3%, clomid+HCG 群で 63.6% でした。

BBT 型分類では, control 群に比し, clomid 投与群では, 古賀の分類で, III, IV 型がやや多い傾向にありました。

BBT の高温持続日数では, clomid+HCG trigger 群でやや短かい傾向がうかがわれました。

clomid 内服後, 排卵までの日数と高温持続日数では, 15 日以降排卵群で short luteal が目立ちました。

血中 estradiol, および排卵後の血中 progesterone とも control 群に比し, 高値を示しましたが, 少数例に, 非常に低値を示すものがありました。

着床期の progesterone, estradiol は clomid 投与群で, control に比し高値を示しましたが, バラツキは大でした。これは少数例ながら黄体機能不全や, HCG 刺激にも反応の少ない例があるためと思われる。

clomid 排卵誘発後, 正常の黄体機能を示した例, 黄体機能不全を示した例, 妊娠した例の 3 症例を示します。

結論的には, clomid 排卵誘発後の黄体機能は大部分の症例において, 正常と考えられました。

### 12. 多のう胞卵巣患者の楔状切除術後の経過について

九州大学医学部産婦人科

○津田知輝, 倉野彰比古, 永田行博  
楠田雅彦

本邦における多嚢胞卵巣 (PCO) 患者は必ずしも Stein-Leventhal の述べた臨床所見と一致しないことは一般的である。私達も主として無排卵周期症及び第 1 度無月経などの月経異常と不妊を訴え, 種々の排卵誘発の成績が思わしくない症例で PCO を疑つたものには腹腔鏡あるいは試験開腹を行っている。今回過去約 10 年間に PCO と診断され, 楔状切除術を施行した症例について術後の排卵周期獲得や妊娠などについて分析したので報告する。今回の対象になつた症例は当科不妊外来に来院した 55 例で不妊の原因が排卵障害に基づくもののみである。卵巣楔状切除術は両側に行い, 卵巣は大きさを 2 群 (type 1 < 2 倍以上 >, type 2 < 正常大 ~ 2 倍 >) に分けて検討した。

(結果)

自然排卵周期を獲得したものは 55 例中 40 例 (72.7%) であり, 術後 30 日以内に排卵をみたものがその約半数以上を占め type 1 症例にその傾向が強かつた。しかし術後長期にわたり排卵周期の継続しているものは少なく, 10 周期以上排卵周期が継続したものは約 1/4 であつた。

持続周数と卵巣の大きさとの関係は認められなかつた。その後比較的早期に無排卵になる症例が多く, 1~3 回の排卵周期ののち無排卵になつたものが約 1/3 を占めた。術前ゴナドトロピン療法に無反応な症例は術後自然排卵は認められなかつた。術後再び無排卵になつたものには早期に clomid (+HCG) あるいはゴナドトロピン療法を行つたが clomid に対して比較的よく反応した。術後 29 例に妊娠の成立が見られた。

(結論)

卵巣楔状切除術後の排卵周期獲得は高率に見られ, 妊娠の成立もみられた。しかし多くが再び無排卵に移行していることより早期の妊娠成立をはかることが望ましく, 術後いつまでも自然排卵をまつことなく早期より計画排卵を試みるべきであろう。

### 13. 器質性不妊症の妊娠例

佐世保共済病院産婦人科

○山下裕國, 山方勇次

(症例 1) は完全腔中隔分離重複子宮で, 結婚して 6 年以上なるが妊娠しない。2, 3 の医院を受診して双角子宮といわれていた。当科で診察の結果, 腔は中隔で完

全に分離され、ボルチオも2つあり、HSGの結果、上記診断がつき、子宮体は右が大きく、卵管の通過性も右が良好で、左不良であった。Hühner testの結果、何回しても左側だけに精子を認め、今迄に右を全く使用していないことが判明し、右にインサートするように指導して、1カ月目にやつと性交時疼痛と右に精子を認めた。

その後しばらくして来院しなくなったが、1年後に二次性無月経で来院し、妊娠と診断す。経過良好で経腔分娩を試みるも、左側の頸部が障害になり4cm以上開大しないので帝切にて健児を得た。このとき左卵管は子宮後壁に癒着し、盲端なることが判明す。

(症例2) は不妊症ではないが、2回流産して兎なく当科受診し、HSGの結果双角子宮と判明す。Strassmann手術で順調に経過し、2回とも経腔分娩した。

(症例3) は Asherman 症候群で3年前に8カ月の胎内死亡後、妊娠しない。HSGで子宮腔の陰影欠損あり、子宮腔癒着剝離術後、一部陰影欠損が残る完全ではなかつたので、再手術の予定だったが、8カ月後に妊娠した。

(症例4) も Asherman 症候群で2年半前に流産後妊娠しない。A病院で子宮内癒着ありといわれ、当科受診す。HSGは子宮中央部のポリープも考えられるような小さな陰影欠損で、子宮内搔爬のみで簡単に陰影欠損はとれ、妊娠し正常分娩す。

(症例5) は2年前の流産後妊娠せず、HSGの結果、両側卵管の造影は全くなく、一見治療困難な卵管閉鎖にみえたが、3回の通水で簡単に妊娠したので、単なる卵管角の閉鎖と思われた症例である。

**質問(演題1)** 鹿大産婦 池田友信  
ゴナドトロピン療法の際の卵巣過剰刺激予防の目安として、HAIRによる尿中estrogen(E)の測定をされていますが、逆に過剰刺激を起すような症例で(例えばP.C.O.のような場合)尿中Eが高値を示すとは限らないと思うがこれについて見解をおもひでしたら……

**解答** 九大片桐英彦  
エストロゲンの低値を持続し、突然Hyperstimulationを来す様な症例に対しては、HAIR法によるモニタリングでprospectiveに予測する事は困難で、私達も未だ、検討していません。

**解答追加** 九大産婦 楠田雅彦  
一般にPCOではaromatizing enzymeほかの酵素活性不全のためC<sub>18</sub>steroidが産生されないといわれているが、私の経験ではPCOと確認された婦人でhypersitimulationを起した場合やはり尿中estrogen排泄量は非常に増えている(同様なことは倉智教授も強調しておられる)。従つて尿中E<sub>3</sub>値でモニタリングするこ

とは少なくとも本邦婦人ではreasonableであると思うし、WHOのexpert committeeでも尿中E<sub>3</sub>値を過剰反応防止の指標としている。

**質問(2)** 九大産婦人科 楠田雅彦  
LHのピークを認めた場合、その翌日を排卵日と仮定してcoitusの指導を行なつていらつしやる訳でしょうか。

**解答** 鹿大産婦人科 武田信豊  
性交のタイミングとして患者に約2時間待期してもらい、その結果ピーク時であれば性交をその夜に指導し、AIH等も翌朝までに指導しています。

**意見** 森一郎  
演題番号2~3番の方へ

尿中のHAIR測定の場合、腎機能(蛋白やlipidロカ率など)への考慮が必要ではないでしょうか。

**解答** 九大産婦 楠田雅彦  
血中G濃度と尿中G排泄値~濃度とをいかに結びつけて解釈するかは種々問題があると思う。腎を通つて尿に出てくるGが血中にあるそのままの型か、また腎機能に何らかの異常がある場合どのように喰違いが起るか等々検討、留意すべき点があると思いますが、少なくとも腎機能正常であればHAR法の簡易性からscreening testとしての応用性は十分あるものと思う。

**質問(3)** 鹿大産婦 池田友信  
血清LHと尿中LHを各々RIA, HAIRで測定し、その関連を示されました。材料が血清と尿では次元が異なりますが、両者による測定値の不一致例ではどのような因子が考えられるのか。

**解答** 長崎大学産婦人科 谷口忠臣  
パラツキ(RIAによる血中LHとHARによる尿中LHの不一致)はHARによる場合、検体が尿であること、判定が倍数稀釈による半定量であることなどが大きな因子と考えますが、その他、測定者の手技、採尿の時期、尿比重、蛋白濃度、腎機能なども影響するものと思われます。

**追加(4)** 九大産婦人科 楠田雅彦  
私も同様な事実を経験していますので先生の御意見に全く同感です。私の例は32歳(?)の2児を有する婦人で、避妊の相談に来院し、IUDを挿入すると同時にスミア検査をしたところIV(V?)型を認め、直ちに頸嚢の根治手術をしたもので、不妊~避妊にのみ眼を奪われていてはならないと痛感した次第です。

**質問(6)** 九大産婦人科 楠田雅彦  
大変興味ある研究と思いますが、内膜切片で施行するdatingで遅れたとみられた例の中、どれ位の頻度に内膜表面の未熟像がみられましたか。

**解答** 九大産婦人科 安達 宣 武  
今後症例をふやし、検討すべき問題と考えてます。

**質問 (7, 8)** 鹿大産婦 池田 友 信  
次の2点について伺います。

1) いわゆる黄体機能不全に対して、高単位 HCG を用いると効果のみられる症例がある反面、かえって好ましくない症例もある。従って使用する前に適切な適応の選択をする必要があるが、どのような方法でされているか。

2) 8番に対するものですが、薬剤を休薬したり、治療を中止すると意外に妊娠する例があるが、8番の講演の場合、休薬中の改善を HCG の Rebound と考えるか、休薬による心因ストレスの消失による効果の観点からも考えられないか。

**解答** 長大 森 淳 躬

1. 黄体機能不全症に対する高単位 HCG 治療は比較的新しい試みである。黄体機能不全と診断した場合、副作用が少いという点と合せ高単位 HCG を使用した。その後、ホルモン測定によつて、HCG に対する反応性をみた後、他の方法に切りかえたり、継続したりしている。

2. 休薬周期まで HCG 投与の効果が存続するか、まだ不明である。しかし臨床的には、投与周期より休薬周期ないしその後妊娠する例は多い。また休薬による精神的効果も考えられる。

**追加 (7, 8)** 長大 三 浦 清 巒

1 番のご質問に対しては、最近高単位 HCG 療法が出現して参りましたので、その実際の効果を検討するというところで行っているもので、私共が first choice として HCG を選んでいるわけではありません。

ご質問の2番に対しては、HCG 高単位治療の次周期に妊娠することが多かつたという経験的事実の機序を解明するために、内分泌的に検討したということでありまして、全ての原因をホルモンの変化によるといっているわけではありません。ただ発表いたしましたような成績から、現時点で私共はホルモン分泌の改善を最も重要視しています。

座長でございますが、共同研究者でもありますので、一寸つけ加えさせていただきます。

**質問 (7)** 九大産婦 楠田 雅彦

HCG による血中 E<sub>2</sub>, P 値の変動をお示し下さいましたが、その値を示した血液の採取時期は黄体期のいつ頃のでしょうか。

**解答** 長大産婦 河野 前 宣  
黄体開化期の7~8日を中心に関前後3日程(いわゆる5~6日間)の平均値をとつたものであります。

**質問 (11)** 長崎大学 石丸 忠之  
clomid+HCG 法で平均血中 progesterone は上昇しているのにも拘わらず、clomid+HCG の高温持続日数は逆に短くなつていますが、この点の矛盾をどう考えられますか。

**解答** 九大温研産婦人科 立山 浩道  
clomid+HCG 療法は、①clomid+HCG trigger, ②clomid+HCG stimulation の2通り行なつている。①の場合に高温持続日数の短い症例が多かつた。充分に成熟していない細胞が HCG により排卵した結果、黄体機能の低い例が多かつたことも推察される。

**質問 (12)** 長崎大学 石丸 忠之

1) Type I, Type II の組織学的検討をなさつていたらおしえて下さい。

2) Wedge Resection の Mechanism についてどう考えられるか。私どもの検討では Wedge Resection 後の間脳、下垂体の gonadotropin 放出は術前とあまり変化しないという結果を得ており、Locus minoris の形成が術後の排卵に大きく関与していると考えられるのですが、いかがでしょうか。

**解答** 九大産婦人科 津田 知輝

① 白膜の肥厚、黄体化の程度など type 別の組織学的分類が是非必要であると思いますが、今回、古い症例もありますし不十分だとは思いますが単に大きさのみで分類した。

② この問題も現在明確には答えられません。当科でもホルモン測定は行つているが、必ずしも一定した傾向がある訳ではなく、現在考察中というところです。

**解答、追加** 九大 楠田 雅彦

1) type I と II の組織学的相異点についてはまだ詳細に分類、整理していないが、私の印象では type II に属するものには白膜肥厚や線維化、内莖膜層のルテイン化等が強いように思われた。

2) 楔切の奏効機序は多くの学者から多くの意見が出されており、一時は捨て去られた抵抗減弱説も一概に否定はできないと思う。本症の発生要因が multifactors であると同様に、奏効機序も一元的に割切つて考えられないのではないかと思うが、今後さらに検討されるべき困難な命題であると思う。

## 第68回日本不妊学会関東地方部会

日 時 昭和50年12月12日 (金)  
場 所 自治医科大学南棟 2 階大会議室

### 1. 長期不妊例の HSG の解析

済生会宇都宮病院産婦人科

塚崎克己, 四津道子, 山中一男  
鈴木 孝

慶応義塾大学産婦人科  
河上 征 治

原因不明のいわゆる機能性不妊として扱われているものの中には、我々の未知の原因に起因するもの他に、原因としては知られながらも検査法、判定法が確立していないために、その原因が見のがされているものも含まれている。それらを究明することは、単に見のがされていた不妊原因の発見に意義の有ることのみならず、それらを機能性不妊より除外することにより、機能性不妊の未知なる原因の究明にも大きな意義のあることと思う。

特に子宮、卵管の授精着床という妊孕性のモロホロジカルな検索においては、その正確性、普及度、手法の簡便さ等より、HSG が first choice であるとされながらも、まだ現在の段階ではその撮影方針、読影方法において漠然としており、長期間にわたる不妊症例において、従来通りのやり方で診断を下すには、はなはだ心細い感じがする。以上のことより、今回我々は、当済生会宇都宮病院産婦人科不妊外来に1972年6月以後通院した有排卵、精子 $3000 \times 10^4/\text{ml}$ 以上を有する不妊患者287例を対象とし、撮影方針としては、個々の適応により、Balloon法と、子鉗法を使いわけ、撮影方法は T-V モニター下にて、従来通りの正面撮影の他に、第1又は第2斜位による側面の momental film を撮影し、24時間後に同様にして正面、側面方向よりの follow up film を撮影する方法を行い、その読影に際しては教室の行なっている Scoring を採用することにより長期不妊患者の HSG に多少の知見を得たので、ここに報告する。すなわち長期不妊患者においては、短期不妊例、又は妊娠例にくらべ 1) 卵管の PFA, PTA, 卵管の elongation が多く認められる。2) 子宮内腔陰影欠損例が多い。3) 不妊期間、年齢別平均 HSG score において、不妊期間が長くなればなる程、年齢が高くなればなる程、平均 HSG score は低くなり、不妊期間9年、年齢35歳を越える

と平均 HSG score は5点以下となる。以上より、今回我々が試みた手技は、HSG の陰影解析の診断的価値を高めるといふ点で意義の有る手技であると思うが、なお詳細なる検討を加えてゆくつもりである。

### 2. HSG 側面像の検討

千葉大産婦人科

田巻 勇次, 小堀恒雄, 高野 昇  
大久保綜也, 高見沢裕吉

一般に HSG は正面像のみの観察が行われているが、卵管走行及び Douglas 窩内の状態を診断するには問題がある。そこで、HSG のより詳細な解析を目的として HSG 側面像の撮影を行った。不妊婦人295名を対象として水性造影剤6~10ml 注入直後に正面像と側面像を撮影し、子宮腔像、卵管像及び拡散像について正面像と側面像を比較検討した。子宮腔像：側面像では前壁又は後壁の変形として認められ部位別診断が可能である。卵管像：正面像で正常走行を示す例は側面像では Douglas 窩方向へ向い正常と考えられる例と卵管走行異常を示す例とがみられた。正面像にて卵管水腫像を示すものは側面像で特有な水平面像として把えられた。拡散像：正面像で正常雲状拡散を示す例は側面像では明瞭な Douglas 窩像を示し正常と考えられる例の他に膀胱子宮窩のみへの拡散を示す例、子宮底部から頭方のみへ拡散し Douglas 窩像のみみられない例が認められた。正面像にて油水像、卵管外郭像、子宮外郭像等を示すものに側面像の異常を示す例が認められた。

Hysterosalpingography に側面撮影を加えることにより正面像では診断し得なかつた異常例の検出、及び正面像の疑問例の解決が可能であり、側面像撮影の意義を認めた。

### 4. 女性化乳房を主訴とせる Sertoli 細胞腫の1例

東邦大学泌尿器科教室

田島政晴, 松本英亜, 中島孝雄  
安藤 弘

30歳、男性。両側乳房腫大、右睾丸腫痛、男性不妊を主訴として来科。初診時右睾丸は大鶏卵大、弾性硬、充



実性で悪性腫瘍を思わせるものであつた。手術的治療の目的で入院。入院後の諸検査中特に尿中エストロゲン値  $31.68\mu\text{g}/\text{day}$ 、エストロン値  $30.0\mu\text{g}/\text{day}$  と高値を示しており、ホルモン分泌性睾丸腫瘍と診断。右睾丸高位結紮術、リンパ節廓清術を施行。摘出物は  $63\text{g}$ 、 $3 \times 5 \times 7\text{cm}$ 。剖面では腫瘍がその大部分を占め、淡黄色、弾性硬。一部は組織が融解して囊腫様であつた。摘出物の頭部に僅かに正常と思われる睾丸組織が残つていた。副睾丸は正常。光学顕微鏡的には腫瘍部は比較的せまい間質により大小不同の胞巣に分画され、特に全体の腫瘍組織が腺腔形成しているのが特徴的であつた。亦腫瘍細胞はマロリー染色で青染する硝子様物質を中心に放射状に配列していた。個々の細胞は大型で淡明な細胞質と核を有し、その核は大小不同ではあるが、核分裂像はなかつた。これらの点より、この胞巣を形成する細胞は primitive sertoli cell と思われた。電顕的には腫瘍細胞内に並列状の小胞体が存在し、微細顆粒状の dense body がみられた。この dense body には境界膜が存在し、小胞体と密な関係があり、下垂体分泌細胞顆粒や、神経分泌顆粒などと類似し、ホルモン分泌を示唆するものであつた。この腫瘍細胞内には脂肪滴はほとんど含まれていなかった。以上の病理組織学的所見より、セルトリ細胞腫と診断した。本例では対側睾丸が萎縮していたが、乳房腫大とともに、セルトリ細胞腫によるエストロゲン作用の一つのあらわれなのか否か確定は出来ない。なお本例では除睾丸術後、尿中エストロゲン値も正常化し、同時に腫大の著しかつた乳房も小さくなりつつある。対側睾丸機能の回復も期待出来る。

本例は、我が国では第5例目のセルトリ細胞腫であつた。

## 6. ハムスター卵子のステロイド脱水素酵素活性について

新潟大・農 石 田 一 夫

発生初期のハムスター卵子について  $4^5-3\beta$  ハイドロオキシステロイド脱水素酵素 ( $4^5-3\beta\text{-OH-SDH}$ ) (DHA と pregnenolone を基質に使用) と  $17\beta\text{-OH-SDH}$  (estradiol- $17\beta$  と testosterone を基質に使用) の組織化学的検出を試みた。卵巣内卵子の観察は排卵前2時間の卵巣のクリオスタット切片について行つた。卵管・子宮内卵子は次の時期のものを用いた。未受精卵子 (排卵後2時間)、受精未分割卵子 (4時間)、2細胞卵子 (32時間)、4細胞卵子 (52時間)、8細胞卵子 (65時間)、胞胚 (76時間)。酵素の検出は DICKMANN と DEY の用いた方法に従つた。すなわち、基質液の組成は、基質

$1.8\text{mg}$ 、NAD  $4.0\text{mg}$ 、Nitro-BT  $2.0\text{mg}$ 、 $0.1\text{M}$  リン酸緩衝液 (pH 7.5)  $10\text{ml}$  である。

$4^5-3\beta\text{-OH-SDH}$  と  $17\beta\text{-OH-SDH}$  の活性は卵巣内卵子ではみられなかつたが、卵管中の未受精卵子と受精未分割卵子では強い活性が現われた。これらの卵子では、酵素活性によつて生じた青色のジホルマザン顆粒が細胞質全般に一樣にみられた。酵素活性は2ないし4細胞期の卵子では低下したが、8細胞期のもので再び上昇した。ジホルマザン顆粒は分割球の核の周囲と細胞質周辺部にとくに多く認められた。胞胚では DHA を基質とした  $4^5-3\beta\text{-OH-SDH}$  と testosterone を基質とした  $17\beta\text{-OH-SDH}$  活性は若干低下したが、その他の酵素活性は維持された。ジホルマザン顆粒は内細胞とトロホプラストの細胞質に一樣に分布していた。これらのことから、卵管・子宮内の卵子は発生過程をつうじて progesterone, estrogen, testosterone の合成を行つていることが示唆された。

質問 (演題 1) 千葉大産婦人科 高野 昇

実際に AIH あるいは AID をおこなおうとすると排卵日がくるつてしまうことを経験しておりますが、排卵日の決定、また AI 施行日決定に何か特別な処置をなされておられるかどうか。

質問 (1) 千葉大産婦人科 田 卷 勇 次

PFA, PTA の HSG 像の鑑別点をお教え下さい。

返答

① U-T-J の不妊への影響は、IUD 挿入婦人に U-T-J の Buldge 像が有り、この点からみても、U-T-J の hyper spasmes は不妊に影響が有ると思われる。

② 両側卵管閉鎖例の傾向は最近、減少の傾向を認める。

③ PFA と PTA の鑑別彩部と卵管狭部の部位によるちがいが。

質問 (2) 慶応大学 河上 征 治

水様性の造影剤を使用されておりますがシャッターチャンス、腹膜刺激症状、子宮内腔像及び follow up film の撮影困難等が油性造影剤に対しハンディキャップがあると考えますが、いかがでしょうか。

質問 (2) 慶大 田 辺 清 男

側面像を撮ることにより患者 (特に卵巣) への被曝が増加すると考えられるが、線量を測定ないしは試算されているならお教え頂きたい。

質問 済生会宇都宮病院産婦人科 鈴木 孝

HSG 側面像の撮影にあたり、我々は造影像のもれ、神経質な患者、手技の難易性等を考慮し Balloon 法を子鉗法より多く採用しておりますが、千葉大での側面像の撮影にはどの方法を採用されておりますでしょうか。

御教え下さい。

返答 千葉大婦人科 田 卷 勇 次

① 油性造影剤による、肉芽の形成を恐れる点と、水性では反復検査可能である。水性にても、十分なる子宮腔充満は得られると思います。

② gonad dose は、0.2 rad 程度であるが、最近はい更に、高感度フィルム、高電圧の使用により、 $\frac{1}{8}$  程度に減少可能となつた。被曝量は、側面 1 枚か正面 2 枚程度のものである。

③ 側面の撮影法は、患者は終始、rücken Lage であり、管球のみを動かすため、施行上のわずらわしさはない。バルンカテーテルは使用せず、通気用カニューレ又はねじ込み式金属カニューレを使用している。

追加 千葉大 高見沢裕吉

正面像、側面像には Gonad 被曝線量について昨年関東地区産婦人科病院よりアンケートをいただいた。

測定法は線量計を子宮腔内及びファントムに挿入し測定した。

正面像では 37.4mr. 側面像では 84mr. である。正面像を 3 枚撮影するので計約 0.2r の被曝になる。

TV を用いると皮膚被曝線量は 20~40 倍になる (4~7r)。シャイロを用い側面像をとつたが、腸管によりコントラストが悪く、特に TV を用いる意味がない。

質問 (3) 千葉大産婦人科 高野 昇

1) 私の聞き落としと思いますが、男性不妊としている精子濃度は?

2) U.T.J. と妊孕性との関係について昨年の不妊学会総会に発表させて頂きましたが、私共の検討結果では差程関係がない様に考えられましたが、この点について如何でしょうか。

3) 最近卵管不妊因子が減少しておりまして、私共の所でも現在 11~12% 位で、昭和 30 年頃のおよそ  $\frac{1}{8}$  位になつているかと思いますが、先生の御経験では如何でし

ようか。

質問 (4) 千葉大学泌尿器科 島 崎 淳

1. Prolactin, FSH, LH は測定したか。

2. 両側睪丸の萎縮度が異なつているがその程度はどううか。

3. Sertoli 細胞がエストロゲンのみを分泌することについてどう考えるか。

返答 東邦泌尿器科 田 島 政 晴

1) プロラクチン, LH, RH, について測定してない。

2) 健側睪丸の萎縮程度

Hypospermatogenesis であつて Arrest の状態ではない。

3) Sertoli 細胞の機能に関してはまだ問題があり、特に estrogen のみ分泌するかどうか我々にもわからない。

質問 (7) 東大産婦 森 宏 之

E<sub>2</sub> 投与の量およびそのルートはいかがか。

また血中 E<sub>2</sub> level と LH-RH level との相関はいかがか。

返答

森先生に対する返答

サルに 1000ng のエストラジオールを末梢に静注しその後の Gn-RH が増加することをみとめた。

追加 帝京大学産婦人科 荒 井 清

追加; 我々は家兎で視床下部組織内の LH-RH を測定した結果を 1 昨年発表したが、経口避妊薬投与で増加するのを認めた。ステロイド、就中エストロゲンのポジティブフィードバックで視床下部内 LH-RH が増加するとの今日の御発表と類似して興味深い。

尚、ラットで去勢後も視床下部内 LH-RH 含有量の増加を認めた (Endocrinol, japan. in press).

## 投稿規定

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

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

### 日本不妊学会雑誌 21巻2号

昭和50年3月25日印刷

昭和51年4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