

Japanese Journal of Fertility and Sterility

July 1976

日本不妊学会雑誌

第 21 卷

第 3 号

昭和 51 年 7 月 1 日

— 目 次 —

原 著

正常及び異常妊娠時における血中の Human Chorionic Somatomammotropin (HCS), Human Chorionic Gonadotropin (HCG), Progesterone, 非結合型 Estriol の動態に関する研究……………家 城 匡 純…1

Endometriosis の臨床病態とその治療
——特に妊孕能との関連において——……………高 田 道 男・他…12

エンドメトリオーシスの保存療法, とくに
Norlutin D による偽妊娠療法の意義……………杉 本 修・他…20

帝切後の子宮X線像に関する研究(Ⅱ)
——帝切前後の母体血中コルチゾールの動態と帝切瘢痕変形との
関係について——……………高 田 久…32

高齢ラットにおける着床前卵子の2,3の実験成績……………清 水 工 経…51

家兔胞胚の被膜に関する研究……………野 沢 あ き 子…59

銅附加 IUD: Cu-7 に関する研究(第1報)……………Cu-7 研 究 班…70

子宮内装着 Cu-IUD の作用機序についての検討—第1報—……………鈴 木 雅 洲・他…83

卵巣加齢現象の臨床病理学的研究……………高 野 利 典…92

男子不妊症における睾丸間質細胞機能について……………今 野 稔・他…107

男子不妊症患者の精囊X線像について……………平 野 章 治・他…116

排卵時ラット卵巣中の諸酵素活性——特に cathepsin B₁ について——…岡 崎 武 志・他…122

排卵性機能性不妊婦人に対する偽妊娠療法と cyclofenil の順次投与方法…品 田 孝 夫・他…128

心身医学面から見た不妊症管理の実際について……………ト 部 宏…133

当科における不妊症の臨床統計(昭和38年~昭和45年)……………秦 喜 八 郎・他…138

COMPARATIVE STUDIES ON CLINICAL, MORPHOLOGICAL
AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN ANDROLOGY*……………C. Schirren…143

第21回日本不妊学会総会および学術講演会予告（最終回）

第21回日本不妊学会総会および学術講演会は下記の要領により開催されますので、多数ご参加下さるようご案内申し上げます。

会期 昭和51年10月28日(木), 29日(金)

会場 神戸文化ホール 〒650 神戸市生田区楠町4丁目26番地

学術講演会 I 招請講演

The meaning of the spermatozoon enzyme acrosine
to reproduction ミュンヘン大・畜産 Werner Leidl and V. Wendt

II 会長講演

男性不妊—20年の臨床経験— 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 条 伸 平

1) FSH の排卵作用および黄体化作用とその家畜臨床への応用
日獣畜大・生理 今 道 友 則

2) 男性不妊治療としてのゴナドトロピンの役割りについて
神大・泌 谷 風 三 郎

3) 男性不妊に対するゴナドトロピン療法の評価
東大分院・泌 岩 動 孝 一 郎

4) 停留睾丸に対するゴナドトロピン療法
山口大・泌 越 戸 克 和

5) ゴナドトロピン療法の基礎的諸問題
京大・産婦 森 崇 英

6) ゴナドトロピン療法の適応と治療効果
神大・産婦 仲 野 良 介

7) ゴナドトロピン療法の副作用とその対策
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

1) 無脊椎動物(ヒトデ)卵子の受精
東大・海洋研 金 谷 晴 夫

2) 魚類(メダカ)卵子の受精
愛知教大・生物 岩 松 鷹 司

3) 哺乳動物卵子の受精
京大・畜産 入 谷 明

追加 (1) ヒト卵の体外受精について

東邦大・産婦 久 保 春 海

(2) 受精に関与する卵子側因子の2・3の問題点

慶大・産婦 鈴木 秋 悦

(3) マウス, ラット卵の生体内および体外受精に
おける生理学的差異

北里大・畜産 豊 田 裕

IV 一般講演

理事会, 評議員会 昭和51年10月27日(水)午後 神戸文化ホール

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) 本学会誌4月号挿入の振替用紙裏面が申込書になっておりますので, 各事項をご記入の上, 参加費を払って登録して下さい. 締切を昭和51年8月31日に延長しましたので早目にお申込み下さい.

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) 演題申込みは6月30日で締切ります.

宿 泊 本学会誌7月号に挿入されている用紙で早目に交通公社にお申込み下さい.

第21回日本不妊学会総会会長

石 神 襄 次

学会事務局 〒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
(TEL 078-341-7451 内線 391)

第21回日本不妊学会総会

——宿泊およびお帰りの切符についてご案内——

ごあいさつ

この度第21回日本不妊学会総会にご出席されます皆様方のご便宜を図るため、準備委員会のご指導のもとに宿泊の確保およびお帰りの国鉄指定券・航空券などのお世話を日本交通公社神戸京町支店で取扱うことになりました。

本学会の開催されます時期は旅行シーズンでもあり、宿泊・列車・航空券等の確保が困難であると予想されます。

あらかじめ当日本交通公社神戸京町支店で確保しておりますので、できるだけお早目にお申込み頂きますようお願い申し上げます。

神戸市生田区京町67番地
日本交通公社神戸京町支店
第21回日本不妊学会総会
電話 (078) 391-6957~9

1. 宿泊について

宿泊場所	ホテル(宿泊代のみ)			旅館	摘要
	シングル (1人部屋)	ツイン (2人部屋)	トリプル (3人部屋)	1泊1食 (朝食付)	
神戸市内	¥. 6,000	¥. 10,000	¥. 15,000	¥. 6,000	左記料金は税金・サービス料共含んでおります。 旅館の場合は、1人当りの料金です。

- シングルが満員になりましたら、ツイン(但し1人使用)に変更させていただく場合があります。その場合はツイン料金となります。
- シングル部屋につきましては限りがございますので、お知り合いの方々は相互にご連絡をお取りいただき、2人部屋をご予約いただきたくお願い申し上げます。
- 旅館の1部屋の人員は2人以上のグループとします。
- お申込み時の送金額は宿泊約款により室料×泊数×使用室数の総金額を送金していただきますのでご了承下さい。

宿泊申込み後の取消料金

部屋の種類	申込後～宿泊前日	宿泊当日とそれ以降
シングル(1人部屋)	¥ 3,000	返金せず
ツイン(2人部屋)	¥ 5,000	〃
トリプル(3人部屋)	¥ 7,000	〃
旅館	宿泊料金の2割	宿泊料金の5割

- 上記料金は1泊1部屋当りの金額です。但し、旅館の場合は1人当りの金額です。
- お申出は当支店が受けた時といたします。

2. 申込み先

郵便番号 650 神戸市生田区京町67番地
日本交通公社 神戸京町支店
第21回 日本不妊学会総会係
電話 (078) 391-6957~9

3. 申込み締切

昭和51年10月15日(到着分)(以後余室があれば受付致します)

4. 申込み方法

別紙申込み書に必要事項をご記入の上、宿泊料は全額・切符類は 予約金(1名に付¥ 1,000円)を上記申込み先へご送金下さい。

5. その他

宿泊……申込み締切後宿泊券および領収書(宿泊領収)を代表者宛送付致します。
お帰りの切符……10月29日 11:00~13:00の間会場内の日本交通公社出張所にて予約金との差額を支払いのうえお引取下さい。
なお切符引取りなき場合は、予約金は返金いたしません。

第21回 日本不妊学会総会

申込書 (宿泊・切符)
 (送金先は日本交通公社神戸京町支店)

住所	(〒)	電話(局)
代表者		市外()
		()-

領収証はこの申込書の代表者宛に一括にて発行いたしますのでご了承下さい。

同室希望	ふりがな 氏名	宿泊地	宿泊月日	宿泊種別	宿泊料金 (各自御記入下さい)	お帰りの切符(国鉄・航空)			この申込み の送金額
						月	日	指定区間 時間 等級	
		神戸市内	10/28. 10/29	ホテル ツウイン 旅館 1泊1食					宿泊分
		神戸市内	10/28. 10/29	ホテル ツウイン 旅館 1泊1食					¥ 円
		神戸市内	10/28. 10/29	ホテル ツウイン 旅館 1泊1食					お帰りの切符
		神戸市内	10/28. 10/29	ホテル ツウイン 旅館 1泊1食					¥ 円
		神戸市内	10/28. 10/29	ホテル ツウイン 旅館 1泊1食					総合計
		神戸市内	10/28. 10/29	ホテル ツウイン 旅館 1泊1食					¥ 円

希望事項	シングル	ツウイン	トリプル	旅館	室	室	室
------	------	------	------	----	---	---	---

- 1) 該当の所へ記入又は○印をつけ申込書と費用を現金書留にてご送金して下さい。
- 2) 宿泊宿泊のお申込みは全額切符のお申込みは1名¥1,000円です。

CONTENTS

Study of Serum Human Chorionic Somatomammotropin (HCS), Human Chorionic Gonadotropin (HCG), Progesterone and unconjugated Estriol Levels in Normal and Abnormal Pregnant Women with Radioimmunoassay	<i>M. Ieki</i>	1
Clinical Considerations and Treatment of Endometriosis —With Particular Reference to Fertility—.....	<i>M. Takada & S. Yukawa</i>	12
Evaluation of Pseudopregnancy Therapy on Pelvic Endometriosis	<i>O. Sugimoto, M. Ueki & S. Doi</i>	20
Studies on the Hysterograms after Cesarean Sections (II) (Dynamics of the Maternal Serum Cortisol before and after Cesarean Section with Special Reference to the Deformity of Cesarean Section Scars).....	<i>H. Takada</i>	32
Some Experimental Studies on the Fertilized Ova before Implantation in the Aged Rats	<i>N. Shimizu</i>	51
Studies on the Blastocyst Membrane of the Rabbit	<i>A. Nozawa</i>	59
Clinical Studies on Cu-7: Copper-IUD.....	Study Group on Cu-7	70
Study on Contraceptive Mechanism of Copper and Plastic Intrauterine Devices in Rats	<i>M. Suzuki, K. Takahashi, Y. Hirose, K. Nakagawa, M. Hirano, M. Watanabe & T. Mizukami</i>	83
Clinico-Pathological Study on the Aging Phenomenon of the Ovary.....	<i>T. Takano</i>	92
Studies on Leydig Cell Function in Patients with Male Infertility	<i>M. Konno, M. Hosaka, A. Iwasaki, R. Nishimura & S. Takai</i>	107
A Clinical Study on Seminal Vesiculogram in Male Infertility	<i>S. Hirano, M. Sawaki, M. Ohkawa & K. Kuroda</i>	116
Cathepsin B ₁ and Other Lysosomal Enzymes in Rat Ovary During Ovulation	<i>T. Okazaki, H. Okamura, T. Motohashi & H. Morikawa</i>	122
The Effect of Sequential Pseudopregnancy-Cyclofenil Therapy on Ovulatory Sterile Women	<i>T. Shinada, A. Ami, Y. Yokota & H. Seyama</i>	128
The Practical Administration for Sterility Patients by Psychophysiological Therapy	<i>H. Urabe</i>	133
Statistical Studies on the Sterility in Our Clinic	<i>K. Hata, H. Arizumi, O. Kamizasanuki & M. Hamada</i>	138
Comparative Studies on Clinical, Morphological and Biochemical Parameters in Andrology	<i>C. Schirren</i>	143

Announcement

The IXth World Congress on Fertility
and Sterility : April 11th—16th, 1977
Fontainebleau Hotel Miami, Florida
U.S.A.

正常及び異常妊娠時に於ける血中の Human Chorionic Somatomammotropin (HCS), Human Chorionic Gonadotropin (HCG), Progesterone, 非結合型 Estriol の動態に関する研究

Study of Serum Human Chorionic Somatomammotropin (HCS), Human Chorionic Gonadotropin (HCG), Progesterone, and unconjugated Estriol levels in normal and abnormal pregnant women with radioimmunoassay.

慶応義塾大学産科婦人科学教室 (指導: 飯塚理八教授)

家 城 匡 純

Masazumi Ieki

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

RIA を用い、正常及び異常妊娠時の血中 Human Chorionic Somatomammotropin (HCS), Progesterone (P), Human Chorionic Gonadotropin (HCG), 及び非結合型 Estriol (E_3) を可及的同一症例に於いて測定し、胎児胎盤機能判定を試みた。

1) 正常妊娠に於て、HCS は7週より測定可能となり、37週にピークを示した。Pは週数につれ漸増し、10カ月にピークを示した。HCG は11~12週にピークを示し、以後プラトウとなり34~35週に第2峰がみられた。 E_3 は漸次上昇し、39~40週にピークを示した。

2) 各ホルモンの正常域は HCS で妊娠後半期 $M \pm 2SD$ とした他は、 $M \pm SD$ と設定した。HCS は妊娠9週以後、Pは妊娠全般、HCG は14週迄胎盤機能検査法として有用であり、 E_3 は妊娠後半期の胎児胎盤機能検査法として有用である。

3) 切迫流早産、子宮内胎児死亡、妊娠中毒症、胞状奇胎、双胎、無脳児等異常妊娠は、各ホルモンの正常域を基準として判定可能であった。

緒 言

近年胎児胎盤機能は CAP, LAP 等の酵素, Estrogen, Progesterone 等のステロイドホルモン, Human Chorionic Gonadotropin (HCG), Human Chorionic Somatomammotropin (HCS) 等の胎盤性ホルモンの測定により、従来より明確に把握することが可能となり、予定日超過、切迫流産、絨毛性疾患等の診断に広く応用されている。特にホルモン領域に於いては、Radioimmunoassay (RIA) の進歩に伴い、血中の微量変化まで測

定可能となり、非妊娠時、妊娠初期に於ける低水準の動態についても明確となつてきた。しかし従来より各種妊娠状態に於いて、血中ホルモン動態を各ホルモン別に研究した報告はみられるが、同一症例に於いて、各ホルモンを同時に測定し各ホルモン相互の関係を論じた報告は少ない。著者は RIA を用いて可及的同一症例に於いて、血中 HCS, HCG, Progesterone, 非結合型 Estriol を同時に測定し、正常及び異常妊娠時のホルモン動態を追求めんと試み、まず正常妊娠における正常域の設定、

ついで異常妊娠における各ホルモンの変化及び、正常域との関係を検討するとともに、異常妊娠の病態を内分泌面より検討を加えた。現時点では血中ホルモン測定法は、まだその測定手技が煩雑なため、ただちに臨床応用できる段階には至っていないが、その測定法の簡便化と伴い、近い将来尿中レベルの測定とならんで、胎児胎盤機能検査法として確立されるはずであり、またされるべきである。今回の著者の研究は、その臨床応用の可能性をも検討したものである。

対象および方法

慶応病院産婦人科外来および入院患者を対象とし、原則として午前9～12時の空腹時に肘静脈より採血後直ちに血清分離し、測定まで -20°C にて凍結保存した。

血中ホルモン測定法

(1) 血清 Human Chorionic Somatomammotropin Phadebas HCS kit を用い測定した。(図1) inter-assay の再現性は、妊娠前半期の低濃度の検体にて、変動係数 (C.V.) は16.7%とやや大きい他、後半期は8.1%と良好であった。

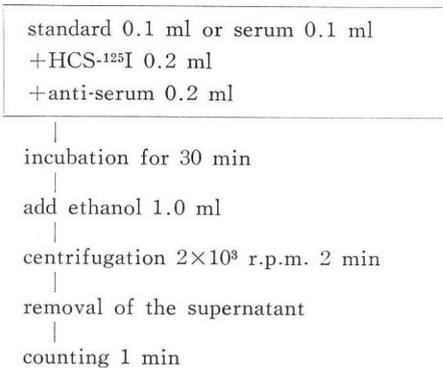


図1 血中 HCS 測定法

(2) 血清 Progesterone (以後 P と略す)

帝国臓器神戸川明、牧野拓雄博士提供による抗 P 抗体 (p-3-oxime BSA 抗体) を用いた Radioimmunoassay (以下 RIA と略す) を chromatography を用いず行つた²⁾。(図2) intrassay の再現性は C.V.=8.4%であった。

(3) Human Chorionic Gonadotropin

2 抗体法 RIA kit (第1ラジオアイソトープ研究所) を用い、HCG, LH の交叉反応を利用し HCG を測定した。スタンダードとして米国の NIAMD より提供を受けた Standard HCG (CR 115, 1 ng=4.9mIU of the 2nd International Standard HCG) を用い、表示は 2nd IU を用いた。(図3) interassay の再現性は

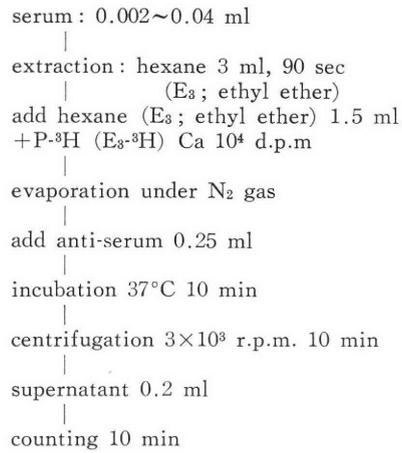


図2 血中 P (E_3) 測定法

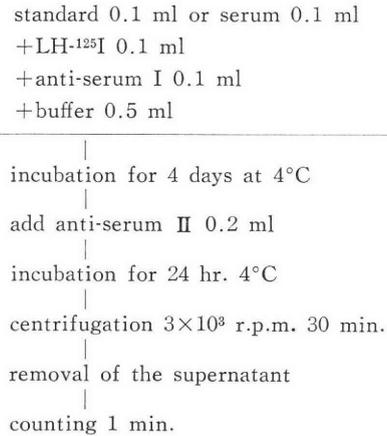


図3 血中 HCG 測定法

C.V.=13.1%であった。

(4) 血清非結合型 Estriol (以後 E_3 と略す)

帝国臓器神戸川明、牧野拓雄博士提供による抗 E_3 抗体 (E_3 -6-oxime BSA 抗体) を用いた RIA を chromatography を用いず行つた²⁾。(図2) intrassay の再現性は C.V.=8.6%であった。

研究成績

[I] 正常妊娠

(1) 正常妊娠各周期における HCS 値

図4および図5は正常妊娠前半期(6～16週(56例)), および後半期(17～43週(155例))の各値をプロットしたものである。正常域は妊娠前半期は症例数が少ないので、 $M \pm S.D.$ で示し、症例数の多い後半期は $M \pm 2S.D.$ で示した。(以下特にことわりのないかぎり、正常域は $M \pm S.D.$ とする。) Phadebas HCS kit の測定感度は 25ng/ml であり、7週以後測定可能であった。ピークは

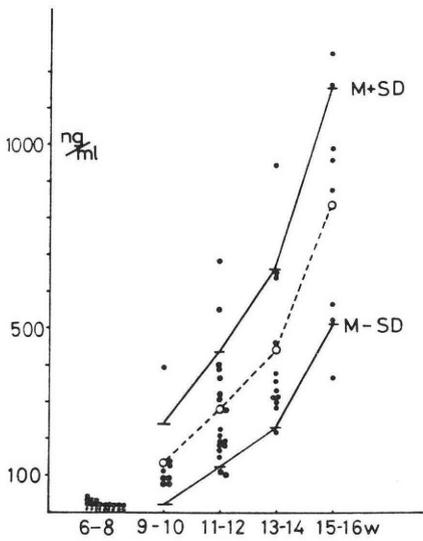


図 4 Serum HCS level of normal pregnancies through the first half of pregnancy (6~16W)

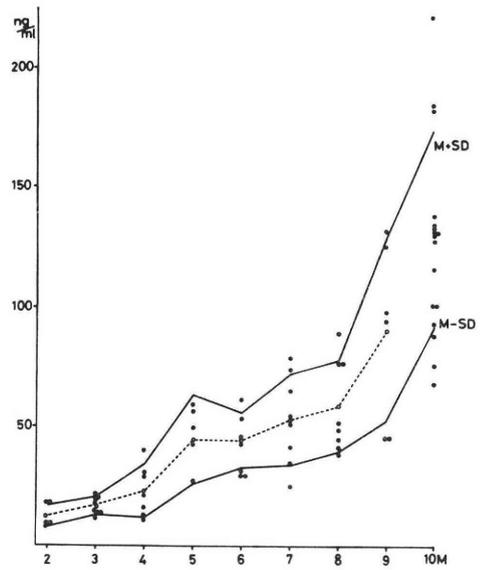


図 6 Serum Progesterone Level of normal Pregnancies

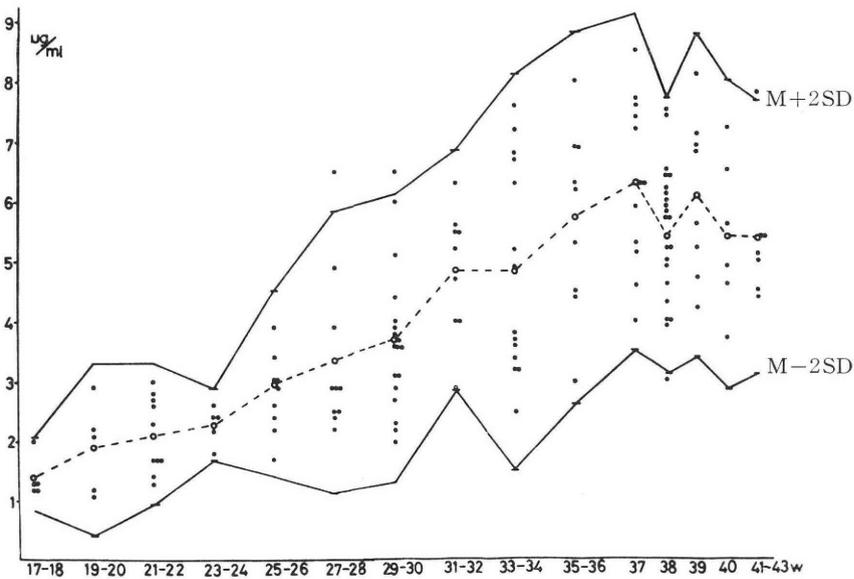


図 5 Serum HCS level of normal pregnancies through the second half of pregnancy (17~43 w)

37週にて、 $6.31 \pm 2.82 \mu\text{g/ml}$ を示し、40 週以後はやや減少する。

月別では10カ月でピークを示し、 $5.76 \pm 2.58 \mu\text{g/ml}$ であつた。同一妊婦にて妊娠週数につれ追求した症例では、週数につれ増加傾向を示し、正常域内に存在した。

(2) 正常妊娠各周期における P 値

図 6 は正常妊娠 (69例) を月別にプロットしたものである。妊娠 2 カ月で $12.4 \pm 4.5 \text{ ng/ml}$ を示し、以後 8 カ月迄漸増する。9 カ月から 10 カ月迄は急増し、ピークは

10カ月で $132.1 \pm 40.9 \text{ ng/ml}$ であつた。

(3) 正常妊娠各周期における HCG 値

図 7 は正常妊娠 (144例) を、7 週より 43 週まで各値をプロットしたものである。ピークは 11~12 週で $33.1 \pm 16.4 \text{ IU/ml}$ を示した。14 週より 15 週迄急減し、以後プラトウとなり、34~35 週で小さなピークがみられた。

(4) 妊娠 21 週以降の正常妊娠における E_3 値

図 8 は正常妊娠 (121例) を 21 週以降、各値をプロットしたものである。21~22 週で $3.6 \pm 0.85 \text{ ng/ml}$ を示し、

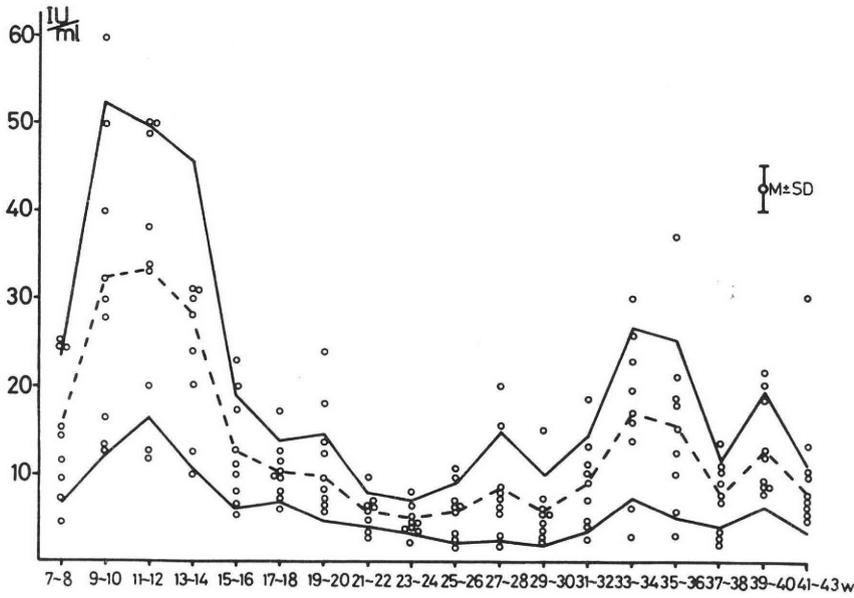


図 7 Serum HCG Level of normal Pregnancies

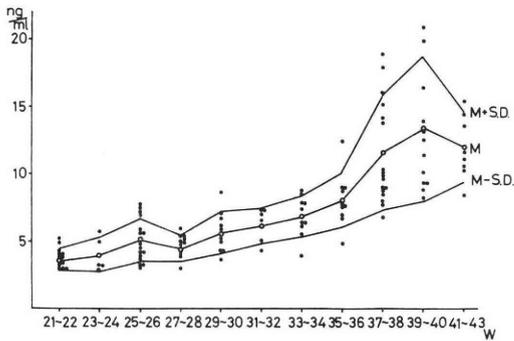


図 8 Plasma levels of unconjugated estriol in 121 normal pregnant women

36週迄漸増, 39~40週にてピーク値 $13.4 \pm 5.38 \text{ ng/ml}$ を示した. 予定日超過では減少の傾向を示した.

【II】異常妊娠

(1) 異常妊娠における HCS 値

図 9 は切迫流産及び胎状奇胎例の HCS を示した. 切迫流産予後良好例 (20例36測定) は, 9 週以後にて正常域以下のものはみられなかった. また同一症例は週数につれて HCS の上昇を示した. 予後不良例 (27例35測定) は, 3 例を除き正常域以下を示した. 胎状奇胎例 (5例7測定) は, 部分性胎状奇胎 1 例が正常域を示したが, 他は正常域以下を示した.

図10は妊娠中毒症例 (12例36測定) の HCS を示し, 10例は比較的軽症と思われるもので, 全例正常域内を示した. 2例は腎機能低下を示した症例で, HCS は下限を示し, 34週, 35週にて各々早産した.

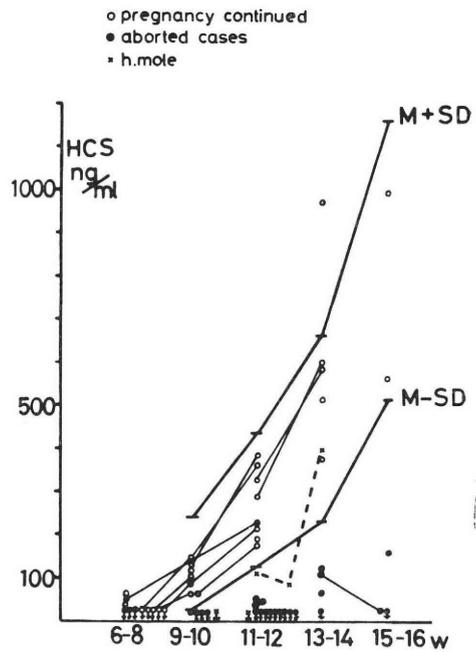


図 9 Serum HCS Level of threatened abortion and hydatidiform mole

図11は17週以後の切迫流産, 切迫早産, 子宮内胎児死亡, 双胎, 無脳児, 骨軟骨異栄養症の各症例の HCS を示した. 切迫流産例で, 正常域内を示しながら流産した 1 例は, 頸管無力症によるものと考えられ, 縫縮術の適応と思われた. 子宮内胎児死亡 7 例中 5 例は正常域以下, 2 例は下限を示した. 25週にて破水した切迫早産例

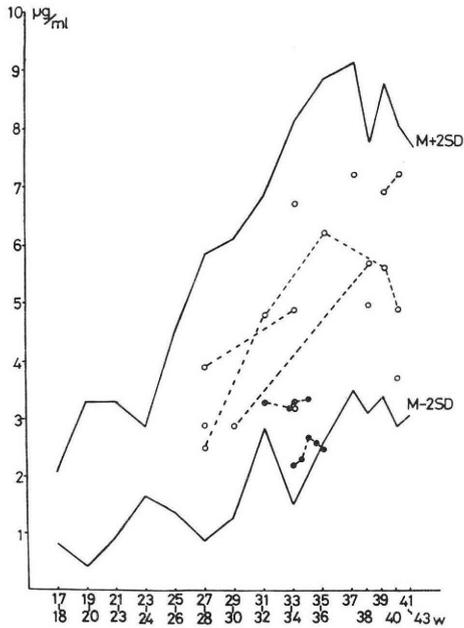


図 10 Serum HCS level of toxemia of pregnancy

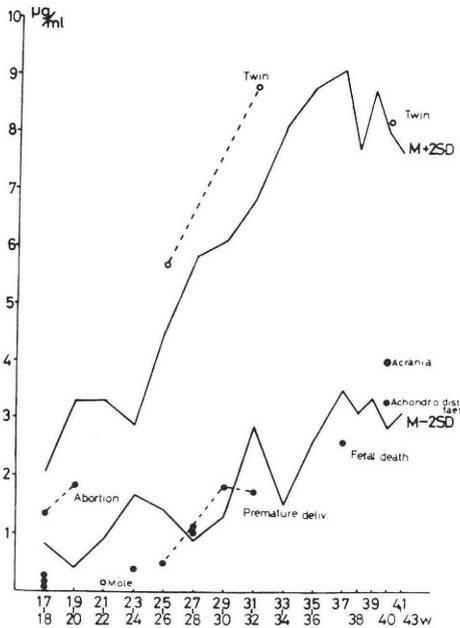


図 11 Serum HCS level of abnormal pregnancy

にて、31週迄正常下限を示したが、32週にて正常域以下を示し、早産した。無脳児および骨軟骨異常栄養症の各1例は、ともに正常域に存在した。双胎（2例3測定）は、いずれも正常域より高値を示した。

(2) 異常妊娠における P 値

図12は切迫流産及び胎状奇胎例の P を示し、切迫流産

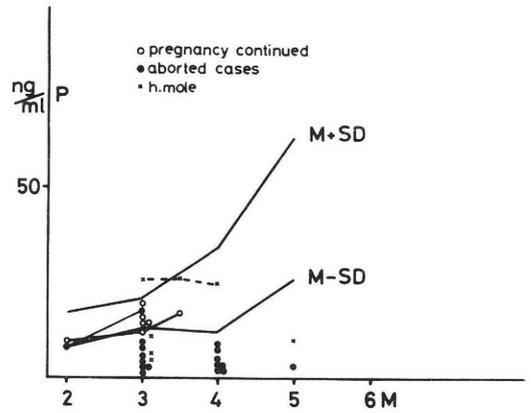


図 12 Serum Progesterone Level of threatened abortion and hydatidiform mole

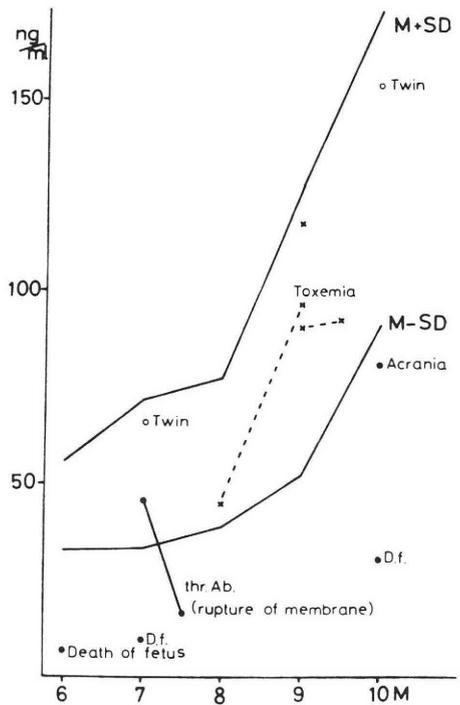


図 13 Serum Progesterone Level of Abnormal Pregnancy

例にて予後良好例（5例7測定）は全例正常域内にあり、同一症例では週数とともに増加傾向を示した。予後不良例（20例20測定）では、1例を除き正常域以下を示した。胎状奇胎例（7例9測定）は、2例の部分性胎状奇胎のうち1例が正常域内を示したのを除き、他の6例は正常域以下を示した。

図13は6カ月以降の妊娠中毒症、子宮内胎児死亡、切迫早産、双胎、無脳児の P を示した。妊娠中毒症例（3

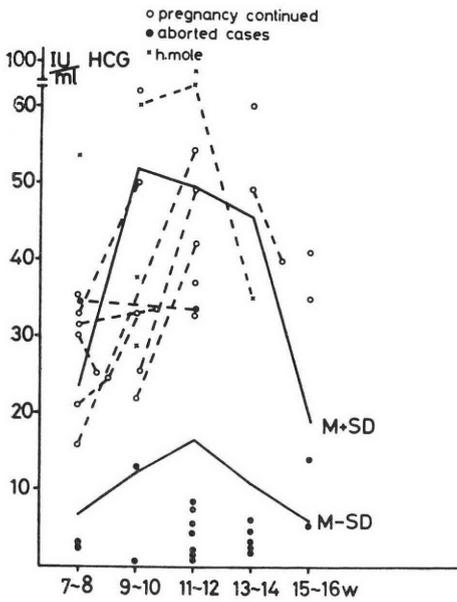


図 14 Serum HCG Level of threatened abortion and hydatidiform mole

例 5 測定) では、2 例の腎機能低下を示した症例を含み、いずれも正常域を示した。子宮内胎児死亡例 (3 例 3 測定) では、全例正常域以下を示した。25 週破水の切迫早産例 (1 例 2 測定) では、正常下限を示したが、32 週にて 16.6 ng/ml と正常域以下を示し早産した。双胎例 (2 例 2 測定) は、いずれも正常域上限の高値を示した。無脳児 1 例は正常下限を示した。

(3) 異常妊娠における HCG 値

図 14 は切迫流産及び胎状奇胎例の HCG を示し、切迫流産予後良好例 (22 例 31 測定) は、全例正常域内を示

し、同一症例では週数とともに増加傾向を示した。予後不良例 (22 例 23 測定) は、3 例を除き 19 例は正常域以下を示した。胎状奇胎例 (5 例 7 測定) は、部分性胎状奇胎を含み全て高値を示したが、2 例は正常域内を示した。妊娠後半期切迫早産 (3 例 5 測定)、子宮内胎児死亡 (2 例 2 測定)、妊娠中毒症 (13 例 15 測定)、双胎 (2 例 2 測定) 無脳児 (1 例 1 測定) のうち、子宮内胎児死亡例にて正常域以下を示した他は全例正常域内を示した。

(4) 異常妊娠における E₃ 値

図 15 は妊娠後半期の妊娠中毒症、切迫早産、子宮内胎児死亡、双胎、無脳児の E₃ を示した。妊娠中毒症例 (6 例 10 測定) で、3 例は腎機能低下を示し早産生児を得た例であるが、3 例とも正常域内を示した。切迫早産例 (2 例 3 測定) のうち、25 週破水例で正常域内を示し、増加傾向を示した。他の 1 例も正常域内を示した。

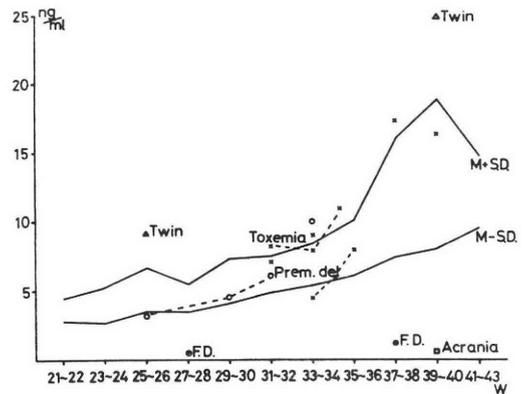


図 15 Serum levels of unconjugated estriol of abnormal Pregnancies

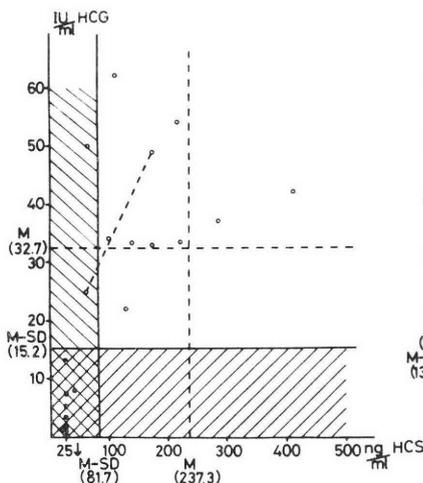
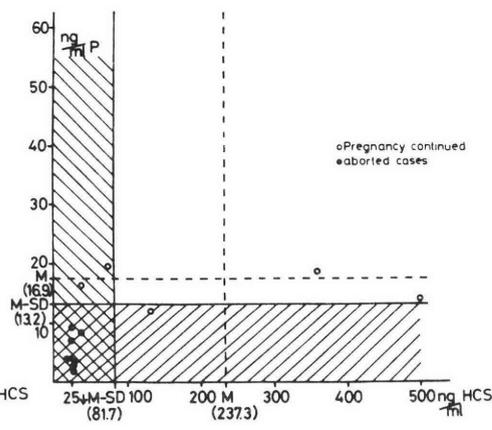


図 16 Serum HCG and HCS Level of threatened abortion (3 M)



Serum HCS and Progesterone level of threatened abortion (3 M)

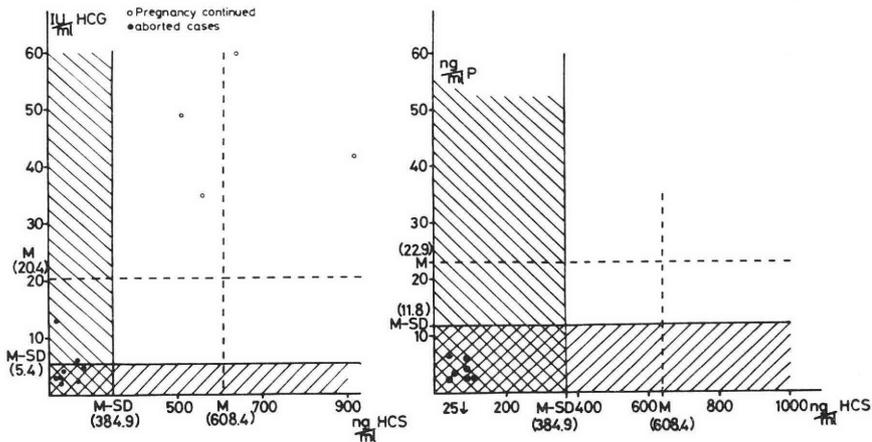


図 17 Serum HCG and HCS Level of threatened abortion (4 M)

Serum HCS Progesterone level of Threatened abortion (4 M)

子宮内胎児死亡例 (2例2測定) は、全例正常域以下を示した。双胎例 (2例2測定) は、いずれも正常域以上の高値を示した。無脳児例は正常域以下の低値を示した。

【Ⅲ】 異常妊娠における、HCS, P, HCG, E₃ 値の比較

(1) 切迫流産

図16は、妊娠3カ月の切迫流産例で、図中左は HCG と HCS の比較を示し、右は P と HCS の比較を示した。HCG=15.2 I.U./ml, P=13.2 ng/ml, HCS=81.7 ng/ml (いずれも M-S.D.) を正常下限として判定した。図左で HCG, HCS とともに下限以下の症例は全例予後不良で、図右において P, HCS とともに下限以下の症例も同様に予後不良であつた。なお妊娠2カ月においては、HCS は、kit の測定感度以下のため予後判定不可能であるが、P=7.9 ng/ml, HCG=6.7 I.U./ml, (いずれも M-S.D.) を正常下限とすると、下限以下は予後不良となり、予後判定可能であつた。

図17は、妊娠4カ月の切迫流産例で、図中左は HCG と HCS の比較を示し、図中右は P と HCS の比較を示した。HCG=5.4 I.U./ml, P=11.8 ng/ml, HCS=384.9 ng/ml (いずれも M-S.D.) を正常下限として判定した。図中左で予後不良8例中2例において、HCG 正常域内を示し、4カ月において HCG による予後判定は不可能であつた。一方図右において、予後不良例全例において P, HCS とともに正常下限以下を示し、予後判定可能であつた。

(2) 切迫早産

表1は25週破水の切迫早産1例の HCS, P, E₃ 値を示したもので、32週にて早産した際 HCS および P は正常域以下を示し、E₃ 値は逆に増加を示し正常域内に存

表 1 A case of premature delivery

	25 w	→	32 w
HCS (M±2.S.D.)	1.1 μg/ml (3.0±1.6)	→	1.8 μg/ml (4.9±2.0)
P (M±S.D.)	45.5 ng/ml (52.6±19.0)	→	16.6 ng/ml (58.0±19.1)
E ₂ (M±S.D.)	3.4 ng/ml (5.1±1.58)	→	6.04 ng/ml (6.2±1.29)

表 2 3 Cases of I. U. F. D. and a case of Acrania

	HCS (M±2.S.D.)	P (M±S.D.)	E ₃ (M±S.D.)
23 w F.D.	0.4 μg/ml (2.3±0.6)	6.2 ng/ml (44.2±11.4)	0.5 ng/ml (4.0±1.3)
28 w F.D.	1.1 μg/ml (3.4±2.4)	6.8 ng/ml (52.6±19.0)	0.5 ng/ml (4.5±1.0)
37 w F.D.	2.6 μg/ml (6.3±2.8)	30.6 ng/ml (132.1±40.9)	1.24 ng/ml (11.7±4.3)
40 w Acrania	4.0 μg/ml (5.4±2.6)	80.3 ng/ml (132.1±40.9)	0.5 ng/ml (13.4±5.4)

在した。

(3) 子宮内胎児死亡および無脳児

表2は妊娠23週、28週および37週の子宮内胎児死亡3例と、40週の無脳児1例の HCS, P, E₃ 値を示した。子宮内胎児死亡例は全て、HCS, P, E₃ 値ともに正常域以下を示した。一方無脳児例は、HCS および P は正常下限を示したが、E₃ 正常域以下を示した。

(4) 双胎、妊娠中毒症、胎状奇胎例について

双胎 (2例) では、P は正常域上限を示し、HCS お

よび E_3 は正常域以上を示した。

妊娠中毒症で腎機能低下を示した2例につき、HCS, P, E_3 値を比較した。Pおよび E_3 は正常域内を示し、特に E_3 は週数につれ増加傾向がみられた。HCS は正常下限を示し、1例に於いて36週にて $3 \mu\text{g/ml}$ 以下を示し早産した。胎状奇胎5例につき HCS, P, HCG の比較を行った。部分性胎状奇胎1例にて、3者ともに正常域内を示した。他4例は、HCS および P は正常域以下、HCG は高値を示した。

考 案

【I】 正常妊娠に於ける HCS, P, HCG, E_3 値の検討

(1) HCS.

Phadebas HCS-kit は従来の2抗体法 RIA, Solid-phase RIA に比し、簡便かつ正確に HCS を測定でき、また再現性、回収率は良好である^{1,9)}。Genazzani⁴⁾ は、HCS は妊娠7週より週数につれ増加すると述べているが、筆者の測定でも7週以後 phadebas HCS-kit にて測定可能であつた。HCS のピーク値は37週で $6.31 \pm 2.82 \mu\text{g/ml}$ ($M \pm 2 \text{ S.D.}$) を示したが、この値は本 kit による他の報告^{5,6,7)} とほぼ同様であつた。しかし2抗体法 RIA による報告⁴⁾、また Solid-phase RIA による報告^{8,9)} とピーク値に違いがみられたが、これは Genazzani の述べるごとく、測定法の差というより、HCS の国際標準品が存在しないことによるものと思われる。

(2) P.

P は近年 CPBA, RIA によつて測定され、臨床的応用がなされているが、RIA による測定は、1971年 Abraham¹⁰⁾ 等によつて開発されてから、めざましい進歩をとげている。妊娠初期のPの産生は、大部分 Corpus luteum に由来し^{11,12)}、Tulchinsky は、“排卵後3~5週においてPは $M=13.8 \text{ ng/ml}$ と黄体中期 $M \pm \text{S.D.} = 8.56 \pm 4.66 \text{ ng/ml}$ よりやや上値を示すにすぎない”。と述べている。我々の測定では黄体期ピーク値 (LH ピークより6日目) $10.13 \pm 4.8 \text{ ng/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$) を示し¹³⁾、妊娠2カ月において $M \pm \text{S.D.} = 12.4 \pm 4.5 \text{ ng/ml}$ を示し同様の結果を得た。Johansson¹¹⁾ はPの産生部位が黄体より胎盤へと転換する時期と考えられる妊娠5~10週においてPの低下を指摘しているが、我々は Tulchinsky らの報告と同様これを認めなかつた。Pは3カ月より徐々に増加し、ピークは10カ月にて、 $132.1 \pm 40.9 \text{ ng/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$) であつた。牧野拓²⁾ は36~40週にて $91.7 \pm 26.8 \text{ ng/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$) 宮川¹⁴⁾ は妊娠末期にて $160 \sim 350 \text{ ng/ml}$ 、Tulchinsky¹⁰⁾ は38~40週にて $178.5 \pm 48 \text{ ng/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$)、Turbull¹⁵⁾ は36週にて $156 \pm 7 \text{ ng/ml}$ ($M \pm$

S.E.) と報告している。また宮川¹⁴⁾ は、妊娠後半期で CPBA による値は RIA に比し、1.15倍と述べており、Johansson¹¹⁾ の CPBA のピーク値 $37 \text{ 週 } 147.5 \pm 39.0 \text{ ng/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$) と比し、一般にやや低値を示すと思われる。

(3) HCG

正常妊娠周期の HCG のピークは、Goldstein¹⁶⁾ は9~10週 $M=56.7 \text{ IU/ml}$ 、Faiman¹⁷⁾ は妊娠80日 $40 \sim 50 \text{ IU/ml}$ 、Tulchinsky¹²⁾ は9~10週 $M=45 \text{ IU/ml}$ と報告し、我々の11~12週 $33.1 \pm 16.1 \text{ IU/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$) と類似している。しかしながら Verma¹⁸⁾ の報告のごとく Standard Preparation の差により、ピークは8~10週で 163.2 IU/ml と他の2nd IRP-HCG グループとの違いがみられる。我々の測定では15~16週で $12.7 \pm 6.6 \text{ IU/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$) と急激な減少がみられたが、これは Tulchinsky¹²⁾ の 45 IU/ml (9~10週) → 19 IU/ml (13週) の報告、Verma¹⁷⁾ の $163 \pm 16 \text{ IU/ml}$ (8~10週) → $38 \pm 16 \text{ IU/ml}$ (4~16週) の報告と同様の傾向がみられた。以後 HCG は妊娠末期にかけプラトウで、ばらつきが多く胎盤機能判定は不可能と判断した。33~34週において小さな第2峰がみられ $16.9 \pm 9.7 \text{ IU/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$) を示した。この事は Goldstein¹⁶⁾ の報告や他者の報告とも一致する。なお我々の β -subunit による HCG 定量においては、10週にてピーク値 22.8 IU/ml を示し、以後15週にて激減、33~38週にて再び第2峰を認めた¹⁹⁾。

(4) E_3

血中非結合型 E_3 の測定は、尿中 E_3 測定より操作は煩雑ではあるが、尿中 E_3 より血中 E_3 の半減期が短く、反映が早く、母体の腎機能等の影響を受けにくいとされている²⁰⁾。血中 E_3 は妊娠前半期では値の変化が少なく、また胎児胎盤機能判定上の必要性は少ないが、妊娠後半期では、週毎の値の上昇が著しく、比較し易い上、胎児胎盤機能が後半期特に問題となるので、妊娠後半期に限定して測定を行った。正常妊娠周期の E_3 のピークは、宮川²⁰⁾ $38 \sim 40 \text{ 週 } 18.25 \pm 12.82 \text{ ng/ml}$ ($M \pm 2 \text{ S.D.}$)、Cohne²¹⁾ $9.74 \pm 0.98 \text{ ng/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$)、Hertogh²²⁾ $37 \sim 38 \text{ 週 } 15.82 \pm 7.8 \text{ ng/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$) 等報告されているが、我々は $39 \sim 40 \text{ 週 } 13.4 \pm 5.38 \text{ ng/ml}$ ($M \pm \text{S.D.}$) とほぼ同様の値を得た。

【II】 正常域について

HCS の正常域は、妊娠後半期では $M \pm 2 \text{ S.D.}$ を正常域と設定したが、前述のごとく異常妊娠の多くが、 $M \pm 2 \text{ S.D.}$ を逸脱しており、この正常域の設定は妥当と思われる。妊娠前半期に於いては、症例数が少ないため $M \pm \text{S.D.}$ を正常域とし、 $M - \text{S.D.}$ 以下を胎盤機能低下と判定したが、充分実用に値し得た。Letchworth²³⁾ は、

35週以後 $4 \mu\text{g/ml}$ 以下を dangerous zone とし, Spella-cy⁸⁾は30週以後 $4 \mu\text{g/ml}$ 以下を fetal danger zone と設定しているが, 我々は 10 カ月 $M-2 S.D.=3.18 \mu\text{g/ml}$ と前者等より低値を示していることから, $3 \mu\text{g/ml}$ 以下を dangerous zone として取り扱っている。

HCG, P, E_3 の正常域については, 我々の測定した症例数がやや少ないため, $M \pm S.D.$ を正常域と設定したが, $M \pm S.D.$ でも充分正常域として用い得た。しかし統計的にみても, $M \pm 2 S.D.$ を用いた方が危険性が少なく, さらに例数の増加が望まれる。

【Ⅲ】異常妊娠に於ける, HCS, P, HCG, E_3 値の検討

(1) 切迫流産例

HCS は, 予後不良例では正常域以下を示し, 予後良好例は正常域内に存在し, 経過とともに上昇傾向を示し, 切迫流産予後判定に有用であり, 望月²³⁾の発表等と一致した。しかし, Genazzani⁴⁾等の認めているように, 妊娠8週以前には, 値が低く測定限界に近く, 我々は判定不可能とした。

P は, 妊娠初期 Corpus luteum より主として産生され, しだいに胎盤による産生へと切り変つて行くが, この過程を追跡することは, Tulchinsky¹²⁾は最も重要な初期胎盤機能判定法と述べているが, 筆者も切迫流産予後不良例は正常域以下を呈したことから, 予後判定で有用であると考えられる。

HCG が切迫流産予後判定に有意義であるのは, Tulchinsky¹²⁾, Goldstein¹⁶⁾は HCG が週数とともに増加する4~10週の間と述べている。筆者は切迫流産予後不良例で, 妊娠14週迄は全例正常域以下を呈し, 15週以後では正常域内に存在した症例が認められ, 15週以後は予後判定不能と考えている。以上のごとく各々の特徴を考えると, P測定は妊娠初期より全般にわたり重要で, HCS測定は9週以後, HCG測定は妊娠14週迄有意義と考えられる。

(2) 胎状奇胎例

従来多くの報告にみるように, HCS は低値を示し, HCG は高値を示した。またPは低値を示したが今回の症例では部分性胎状奇胎を含め, 全て流産の型を呈したためと思われる。

(3) 妊娠中毒症例

腎機能低下を示した症例において, HCS の低下を見たが, 他の軽症例においては, 正常域に存在し, 他の報告と一致している⁸⁾。

P は腎機能低下を示した症例においても, 低下を認めなかつた。

E_3 は腎機能低下症例においても, 正常域内に存在し

た。Mathur²⁴⁾の報告によれば, 非結合型 E_3 は中毒症において正常妊娠と同一のパターンをとると述べている。

このように妊娠中毒症の各ホルモンの動態は, 一般に正常域に存在し, 中毒症がかなり進行せぬと, 胎児胎盤機能に変化が現われず, 中毒症においては, 母体側の機能検査の重要性がうかがわれた。

(4) 子宮内胎児死亡例

HCS, P, E_3 ともに他の報告と同様低値を示した。このように胎児死亡では, 一般にホルモンレベルの低下を示すが, これは恐らく胎児死亡に基く二次的な変化と考えられる。

(5) 無脳児例

HCS, P において正常域下限を示したが, E_3 は非常に低値を示した。このことは, 無脳児症例のごとく, 胎盤そのものは正常で, 胎児側のみ異常が存在する場合, 各ホルモンの特徴が極めてはつきり現われることを示している。

(6) 双胎例

HCS は正常域を越える高値を示し, 他の報告⁴⁾と一致する。Pは Johansson¹¹⁾は正常域を越えると述べているが, 我々は正常域内の比較的高値を示した。 E_3 は正常域以上を示し, 他の報告^{20, 24)}と一致した。

結 論

RIA を用い血中 HCS, P, HCG, E_3 を測定し, 正常及び異常妊娠時の各ホルモンの動態を追求し, 以下の結論を得た。

(1) 正常妊娠周期において, HCS は妊娠7週より測定可能となり, ピークは37週にみられた。Pは初期より漸次上昇し, ピークは10カ月にみられた。HCG は妊娠11~12週でピークを示し, 14週以後急減する。以後プラトウとなり, 34~35週で第2峰がみられた。 E_3 は週数とともに漸増し, ピークは39~40週にみられた。

(2) 各ホルモンの正常域は, 測定数の多かつた HCS の妊娠後半期で $M \pm 2 S.D.$ その他は $M \pm S.D.$ と設定し, 胎盤機能判定可能であつた。

(3) 切迫流産では, 予後良好例は, HCS, P, HCG, E_3 全て正常域内に存在し, 不良例は正常域以下であつた。

(4) 子宮内胎児死亡例は, HCS, P, E_3 ともに正常域以下を示し, 無脳児例は, HCS, P は正常下限を示し, E_3 は正常域以下を示した。

(5) 妊娠中毒症例は, 軽症例は各ホルモンとも正常域内を示し, 腎機能低下を示した症例において, HCS は $3 \mu\text{g/ml}$ 以下の dangerous zone を示したが, P, E_3

は正常域内に存在した。

(6) 胞状奇胎例は、部分性胞状奇胎を除き、PおよびHCSは正常域以下、HCGは高値を示した。

(7) 双胎例は、HCSおよびE₃は正常域以上を示し、Pは正常域上限を示した。

(8) Pは妊娠全般にわたり、HCSは妊娠9週以後、HCGは妊娠14週迄の胎盤機能検査法として有用であり、E₃は妊娠後半期の胎児胎盤機能検査法として有用である。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜わった恩師飯塚理八教授ならびに終始御指導いただいた慶応健康相談センター婦人科医長中村幸雄博士、慶応大学産婦人科小林俊文講師に謹んで深謝を捧げます。抗体を提供下さった帝国臓器神戸川明、牧野拓雄博士ならびに、検査測定に御協力いただいた家族計画相談所の諸兄姉、慶応健康相談センター婦人科研究室伊藤緑、榎本悦子、橘川絹代氏に心より感謝します。尚本論文の要旨は第19回、第20回日本不妊学会総会、第27回日本産科婦人科学会総会、第48回日本内分泌学会総会において発表した。

本研究の一部は厚生省、昭和49年度及び昭和50年度「流早死産の成因と、その対策に関する研究」の研究費によった。

文 献

- 1) 中村幸雄, 家城匡純, 松本茂, 小林俊文, 飯塚理八: 産婦の世界, 26(12), 81, 1974.
- 2) 牧野拓雄: 日内分泌誌, 49(3), 629, 1973.
- 3) Letchworth, A. T. & Chard, T.: Lancet, 1, 704, 1972.
- 4) Genazzani, A. R. Cocola, F. Neri, P. & Fioretti, P.: J. Obst. and Gynec. Brit. Common. 78, 577, 1971.
- 5) Lindberg, B & Nilson, BA.: J. Obst. and Gynec. Brit. Common. 80, 619, 1973.
- 6) 西村敏雄他: 産婦の世界, 26, 437, 1974.
- 7) 蔵方宏昌他: 薬理と治療, 2, 160, 1974.
- 8) Spellacy, WN, Teoh, ES, and Buhi, WC.: Amer. J. Obstet. Gynec. 109, 588, 1971.
- 9) Teoh, ES, Spellacy, WN, and Buhi, WC.: J. Obst. and Gynec. Brit. Common. 78, 673, 1971.
- 10) Abraham, GE, Swerdloff, R. Tulchinsky, D. and Odell, WD.: J. Clin. Endocr. 32, 619, 1971.
- 11) Johansson, EDB: Acta. Endocr. 61, 607, 1969.
- 12) Tulchinsky, D. Hobel, CJ.: Amer. J. Obstet. Gynec. 117, 884, 1973.
- 13) 著者ら (未発表).
- 14) 宮川勇生, 松尾勇, 池田功, 森憲正: 日産婦誌; 26(12), 1347, 1974.

- 15) Turnbull, AC. Patten, PT. Flint, APF. Keirse, MJNC. Jeremy, JY. Anderson, ABM.: Lancet. 26, 7848, 1974.
- 16) Goldstein, DP. Aono, T. Taymor, ML. Jocelson, K. Todd, R. Hines, E.: Amer. J. Obstet Gynec. 102, 110, 1968.
- 17) Faiman, C. Ryan RJ. Zwirek, SJ. and Rubin, ME.: J. Clin. Endocr. 1323, 1968.
- 18) Vermak, Larrago, L. Selenkow, HA: Obst & Gynec, 37(1), 10, 1971.
- 19) 牧野恒久, 家城匡純, 中村幸雄, 高島弘, 大野虎之進: 産婦の世界, 27(7), 661, 1975.
- 20) 宮川勇生, 池田功, 森憲正, 前山昌男: 日産婦誌, 27(7), 498, 1975.
- 21) Cohen, M. Cohen, H.: Amer. J. Obstet Gynec. 118, 200, 1974.
- 22) Hertogh, RD. Thomask, Bietlot. Y. Vanderheyden, I. and Ferin, J.: J. Clin. Endocr, 40, 93, 1975.
- 23) 望月真人: 日産婦誌, 25, 1343, 1973.
- 24) Mathur, RS.: Amer. J. Obstet Gynec. 113: 1120, 15, 1973.

Study of serum Human Chorionic Somatomammotropin (HCS), Human Chorionic Gonadotropin (HCG), Progesterone, and unconjugated Estradiol levels in normal and abnormal pregnant women with radio-immunoassay

Masazumi Ieki

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

By using RIA, serum HCS, HCG, progesterone (P), and un-conjugated estradiol (E₂) were determined in normal and abnormal pregnant women. And the following results emerged:

1) In normal pregnancy, HCS was not detected till the 7th gestational week. reaching peak concentration 6.31 ± 2.82 ug/ml (M \pm 2 SD) at the 37th week.

For P secretion, increased slowly since early pregnancy and peak concentration 132.1 ± 40.9 ng/ml (M \pm SD) at the 10th gestational month were noted.

While for HCG, peak concentration 33.1 ± 16.4 IU/ml (M \pm SD) was noticed at 11-12th week, declined sharply around 14th week, followed by plateau, and second peak was found around 34-35th week. For E₂ secretion, increased following the gestational period, and peak concentration 13.4 ± 5.38 ng/ml (M \pm SD) was noticed around 39-40th week.

Compared with these normal values, placental function could be evaluated during pregnancy.

2) In threatened abortion cases with continuation till delivery serum HCS, HCG P. and E_3 were noted within the normal range.

3) In intrauterine fetal death cases, serum HCS, P. and E_3 was found under the normal range.

In the case with fetal acrania, serum HCS, P. were noted around lower limits of the normal range, while E_3 was under the normal range.

4) In toxemia cases, serum hormone determination was noted within the normal range in mild cases.

However, in cases with impaired renal function, serum HCS concentrations revealed, while P. and E_3 concentration showed in the normal

range.

5) In hydatidiform mole cases, except some partial mole cases, serum HCG level showed abnormally high, while serum P. and HCS levels were under the normal range.

6) In twin pregnancy cases, serum HCS and E_3 secretions revealed above normal values, while serum P. levels were noted at upper limits of the normal range.

7) In conclusion, serum HCS, HCG, and P. concentration was observed to be a placental index after 9th week, till 14th week, and though gestational period respectively.

Whereas serum E_3 secretion was a valuable function index of feto-placenta unit after third trimester of gestation.

Endometriosis の臨床病態とその治療

—特に妊孕能との関連において—

Clinical Considerations and Treatment of Endometriosis —With Particular Reference to Fertility—

順天堂大学産婦人科学教室 (主任 古谷博教授)

高 田 道 男

Michio TAKADA

湯 川 澄 江

Sumie YUKAWA

Department of Obstet. and Gynec., Juntendo University, School of Medicine
Tokyo, Japan (Director: Hiroshi Furuya)

1964年より11年間に開腹した3343例のうち endometriosis 547例を対象に、その発現頻度、主要症状の発現状況、妊孕能との関連性、治療成績などを、adenomyosis と pelvic endometriosis に分けて検討した。

1) endometriosis の発現頻度は16%前後であり、adenomyosis は近年増加の傾向がある。年齢別発現頻度のピークは40歳台であり、pelvic endometriosis は adenomyosis より若年代に多い。

2) adenomyosis では満期産の未経験者が23.1%、pelvic endometriosis では68.7%にも達する。また原発性続発性不妊率は pelvic endometriosis において著しく高いが、卵管疎通性は比較的良く保たれている。

3) 主要症状の発現状況についてみると、adenomyosis では月経痛、不正出血、下腹痛が多く、pelvic endometriosis では腰痛、性交痛が多い。

4) 妊孕能保存手術可能例は若年者ほど多く、90例の追跡調査では保存手術後に偽妊娠療法を行った例での妊娠率が比較的良好である。

緒 言

発生機序、或いはそれに伴う分類上の諸問題に関して、幾多の論議がつくされてきた endometriosis は、その本質にふれた系統的な展開、さらにそれと関連する治療上の問題点などを含めて未解決の分野が少なくない。近年、診断において laparoscope、治療面において偽妊娠療法が導入され再び本症に対する関心が高まり、妊孕能障害に対する対策が検討されつつある。従つてこの機会に本症の臨床、特に妊孕能との関係について検索したわれわれの成績についてのべる。

検索方法

endometriosis の病変部位別分類としては、Hans Albrecht、彦坂恭之助、Jonh Huffman、Novak などの分類法があるが、前3者による分類法は摘出材料について系統的な検索を行なつてはじめて成立するもので、日

常臨床の段階では望むべくもない分類法といえる。また摘出した子宮、卵巣、卵管を検索した場合でもそれが内性か外性かを決定することは、決して容易なことではない。

endometriosis が子宮に限られるか、骨盤臓器にも存在するかによつて臨床像が異なるであろうことは容易に想定されうることであり、さらに摘出材料について retrospective に本症を分析する場合には子宮内病変と骨盤内病変を一応区分して考える方が、臨床像あるいは本症発生上の未解決な分野をより詳細に検討する手懸りとなるであろう。

したがってわれわれは、非常に欲ばつた考え方かもしれないが endometriosis を取り扱う場合、Novak の pelvic endometriosis という概念をとり入れて、adenomyosis と pelvic endometriosis とに大別して検索を進めた。

なお、おかされた臓器が1ヶ所か数ヶ所か、主病変は

表 1 全開腹患者における子宮内膜症の年次頻度

年次	昭和39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	合計
全子宮内膜症 (%)	25 (7.5)	26 (8.6)	29 (9.0)	32 (11.5)	29 (10.0)	47 (18.9)	44 (16.7)	59 (19.6)	77 (25.1)	82 (24.8)	97 (26.3)	547 (16.4)
adenomyosis (%)	21 (6.3)	23 (7.6)	27 (8.4)	29 (10.4)	23 (7.9)	36 (14.5)	35 (13.3)	46 (15.3)	52 (16.9)	61 (18.4)	78 (21.2)	431 (12.9)
p. endometriosis	4 (1.2)	3 (1.0)	2 (0.6)	3 (1.1)	6 (2.1)	11 (4.4)	9 (3.4)	13 (4.3)	25 (8.1)	21 (6.3)	19 (5.1)	116 (3.5)
全開腹数	332	301	322	278	290	249	263	301	307	331	369	3343

表 2 子宮内膜症の手術時年齢分布

年 齢	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~
全子宮内膜症 総数 547 (%)	34 (6.2)	138 (25.2)	315 (57.6)	55 (10.1)	2 (0.4)	3 (0.5)
adenomyosis 総数 431 (%)	4 (0.9)	101 (23.4)	271 (62.9)	51 (11.8)	2 (0.5)	2 (0.5)
pelvic endometriosis 総数 116 (%)	30 (25.9)	37 (31.9)	44 (37.4)	4 (3.4)	0 (0)	1 (0.9)

表 3 pelvic endometriosis 106 例の病巣部位

	子宮		卵 巣			卵 管			膣	骨腹 盤膜	子靱 宮帯	直 腸	S結 字腸	膀 胱	尿 管	臍	腹 壁	大 網
	体	頸	右	左	両	右	左	両										
例数 (%)	30	4	46 (43.4)	27 (25.5)	26 (24.5)	4 (3.8)	5 (4.7)	1 (0.9)	2	27	8	25	3	7	1	1	1	2
%	28.3	3.8	99 93.4			10 9.4			1.9	25.5	7.5	23.6	2.8	6.6	0.9	0.9	0.9	1.9

どこにあるか、によってもさらに細かな自他覚所見の相異が生じる可能性があるため個々の症例別にも検討を加えた。

検 索 成 績

A. 発現頻度

1964年から1974年までの11年間に開腹した3343例を対象とした endometriosis の頻度は、547例、16.4%であり、adenomyosis は431例12.9%、pelvic endometriosis は116例3.5%であり、adenomyosis の頻度ははるかに高い。これらの症例はいずれも病理組織学的に確認されたものである。なおendometriosis 547例中での adenomyosis の頻度は78.8%、pelvic endometriosis は21.2%である。

1. 年次別頻度

年次別にみると表1のように1964~1966年、1967~

1968年、1969~1970年、1971~1973年を区切りとして発現頻度が漸増している。

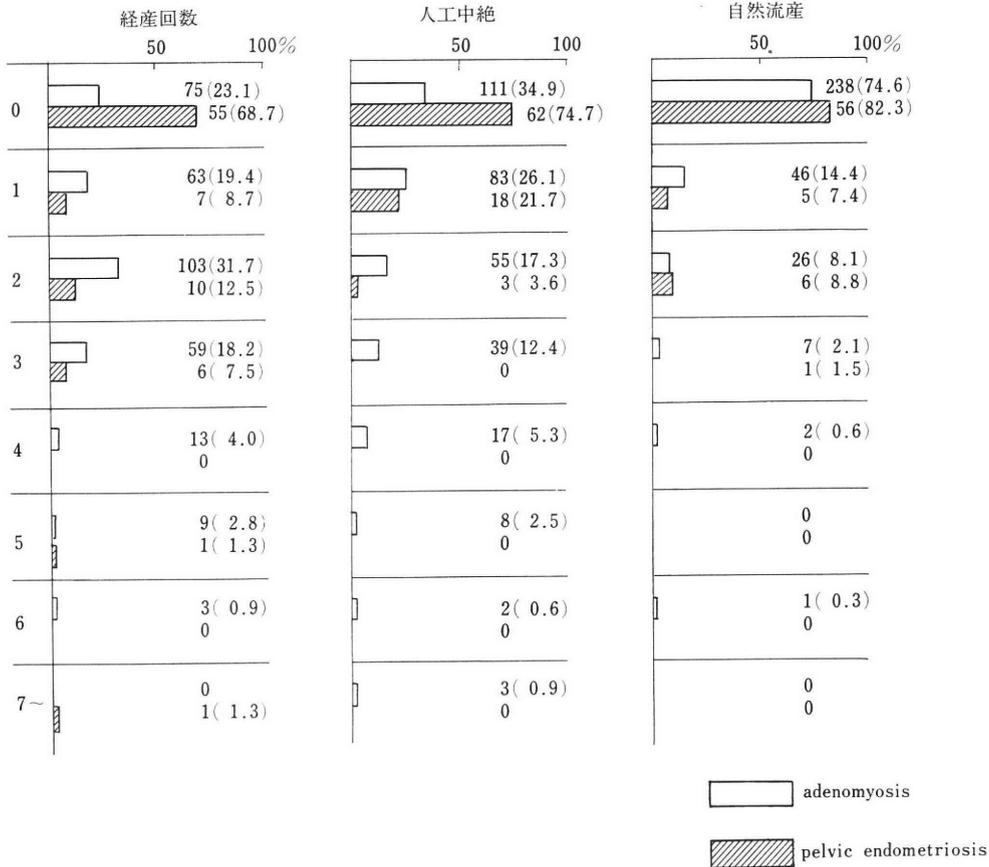
これは1つには endometriosis に対する関心が臨床面並びに病理組織学的に高まったこと、さらに診断技術の向上により開腹にふみきりやすくなったために確診症例が増加したことも関与していると思われるが、全開腹手術例における本症の頻度が増加していることはまちがいないようで、特に adenomyosis においてその傾向が強い。

2. 年齢別発現頻度 (開腹時)

表2のように年齢別発現頻度を endometriosis として一括した場合には、40~49歳にピークがあり、ほぼ57.6%がこの年齢層に発見されている。

しかし adenomyosis と pelvic endometriosis に分けて観察すると、adenomyosis では一括してとり扱った場合とほぼ同様の傾向が認められるが、頻度の低い

表 4 子宮内膜症における妊娠状況



pelvic endometriosis では20歳代25.9%, 30歳代31.9%, 40歳代37.9%と, adenomyosis とはかなり異つた年齢別推移を示している。

従つてこの面からも一括してとり扱うことの不合理性が指摘される。

また pelvic endometriosis の約1/4が20歳代にあり, 約半数が20歳代~30歳代に集中していることは, pelvic endometriosis が原発性不妊因子として大きく関与するであろうことを示唆している。20歳前後の未婚または未妊婦人が既に本症により結婚後の不妊を宿命づけられているような症例は, 15例中12例, つまり80%であり, 非常に高率である。

3. pelvic endometriosis の臓器別頻度

摘出材料の検索により pelvic endometriosis の証明された106例について 病巣部位別頻度をみると, 表3のように卵巣が106例中99例93.4%と最も多い。

しかし隣接する卵管では9.4%にみとめられたにすぎず, 卵巣に次いで頻度の高いのは直腸, 骨盤腹膜である。

尿管が侵襲された1例は stromal endometriosis であり, 本症は frozen pelvice を形成し腹膜外に侵行して, 後陰門蓋部に舌状に増殖し尿管閉塞のため尿毒症を併発して死亡している。また後陰門蓋部に認められたものは4例で, うち2例は単純子宮全摘出後の症例であり, また臍下腹壁の endometriosis の1例は腹式帝王切開術後に発生した症例である。

B. 妊孕能との関連性

1. endometriosis 患者の妊娠歴

摘出子宮について adenomyosis が発見された時点において, 満期産の経験のないものは表4のように23.1%と案外少ない。

このことは adenomyosis の発見年齢のピークが分娩完了年齢と考えられる40歳代にあることとよく一致している。また23.1%のなかには人工妊娠中絶患者が相当含まれており, 自然流産の頻度25.4%と考え併せると不妊への影響は高くはないといえる。

一方, pelvic endometriosis においては一子を望んで得られず手術に至つた例が68.7%にも達しており, 自

表 6 pelvic endometriosis 78 例における既往症

() = 原発性続発性不妊例

既往症	子宮外妊	帝 切	虫垂切除	その他卵巣 摘出など	妊娠 人工中絶	結核 (肺, 腎, 腸 内性器など)	そ の 他	合 計
	3 (1)	2 (0)	20 (7)	10 (4)				
pelvic endometriosis	26		33.3%		18 23.1%	6 7.6%	2 2.5%	52 66.7%
原発性続発性 不妊 15例	(7)		(46.7%)		(2) (13.3%)	(3) (20%)	(1) (6.7%)	(13) (86.7%)

然流産, 人工妊娠中絶の既往も少ない。

しかし, 豊富な妊娠歴をもつものも対比的に存在し, これらの症例では発見年齢が明らかに40歳代, 50歳代へと移行している。

2. 不妊症頻度

上述したように本症と妊娠歴との関係から容易に想像される原発不妊, 続発不妊の頻度を検索する目的から, 結婚後または最終妊娠後3年以上を経過していないもの, 未婚者, 避妊を施行しているものを除き, adenomyosis 339例, pelvic endometriosis 87例を対象として観察した成績では, 表5のように前者における原発不妊率7.7%, 続発不妊率3.9%, 後者における原発不妊率36.0%, 続発不妊率6.0%と原発不妊率は pelvic endometriosis において著明に高い。このことは開腹時年齢から推測されるように発症年齢が若く, 排卵, 卵の捕捉・輸送に関与する臓器での病変の進行が速いためと考えられる。

しかし, これを詳細に検討してみると, adenomyosis における原発不妊患者では, 既往に本症以外の不妊因子を求めることは困難であり, 一応 adenomyosis が不妊の原因として考えられるが, 表6に示すように pelvic endometriosis では本症による手術以前に他の原因による開腹手術の既往をもつものが26名33.3%もあり, 妊娠

人工中絶, 結核性疾患, その他不妊に関係すると思われる既往を入れると66.7%が何らかの既往を持っている。このうち原発性・続発性不妊患者15名に限ってみれば, 開腹手術の既往が7名46.7%に, 不妊に関する既往をもつものを入れると実に13名86.7%となり, 既往をもつものが少なくない。

これらの既往は, 不妊因子として関与するばかりでなく, 総て endometriosis の発生と関連がある。したがって endometriosis と不妊との関係を論ずる場合には不妊が直接 endometriosis によつてひきだされたのか, endometriosis の発生に関係をもつ上述した既往因子が不妊因子として第一義的に作用したのかを常に考慮する必要がある。

3. 卵管通過性障害との関係

内性卵管内膜症においては卵管壁の破壊により稀に静脈内への造影剤の移行像をみることがあるが, 通常の卵管造影法が本症の診断に役立つことはまずない。しかし近年テレビレントゲンにより卵管陰影を連続的に観察することが可能となり, endometriosis の補助診断法としての意義が検討されつつある。

これらの所見も含めて本症における卵管の変化をみると, 主な変化は子宮・卵管・卵巣の癒着, あるいはチョコレート嚢腫による卵管走行の異常, 固有運動の障害であり大多数の例では疎通性は保持されていた。骨盤子宮

表 5 子宮内膜症における原発性, 続発性不妊の頻度

	対象 例数	原発性不妊		続発性不妊	
		例数	%	例数	%
adenomyosis 353 例	339	26	7.7	13	3.9
pelvic endometriosis 67 例	50	18	36.0	3	6.0

adenomyosis 353 例中未婚10例, 結婚後3年未満4例を除く
pelvic endometriosis 67 例中未婚14例, 結婚後3年未満3例を除く

表 7 骨盤子宮内膜症 42 例における卵管疎通性 (H. S. G, Rubin Test など)

	例 数	卵 管 疎 通 性			
		両側通過	1側通過	両側閉塞	
未 婚	5	2	1	2	
既 婚	挙児希望せず	5	2	0	3
	挙 児 希 望	32	18	5	9
計	42	22	6		
		28 (66.7%)		14 (33.3%)	

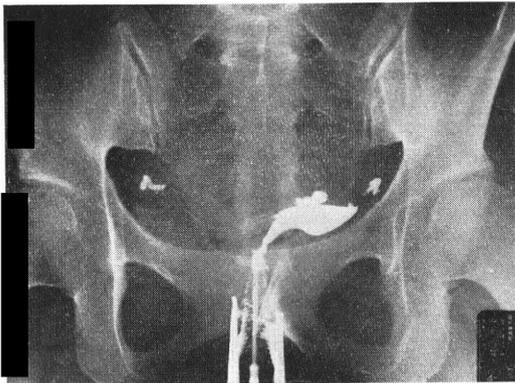


写真 1

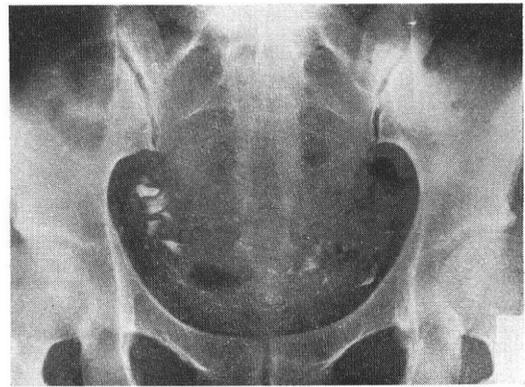


写真 2

写真 1, 2 H.S.G.

31歳(右卵巢超手拳大チョコレート嚢腫)

子宮の位置異常, 右卵管走行異常が判読出来る. 卵管の疎通性は保持されている.

内膜症42例について疎通性を検索した成績では表7のように28例, 66.7%が両側または1側通過例であった. しかし造影剤の卵管通過時における卵管の収縮運動, 通過速度, 疎通性の障害されている例がかなり多く, 腹壁から圧迫を加えても卵管の位置の移動があまりみられない例もみられた.

これらの所見は決して pelvic endometriosis に特有なものではないが, 臨床像と併せ考えれば補助診断的な意義がなくはない.

C. 主要症状の発現状況

はじめにも述べたように子宮内膜症の主訴は骨盤内臓器のどの部分が主としておかされているかによつて異なるもので, 個々の症例をとりあげてみれば月経困難症の強いもの, 性交痛の強いものなどさまざまであり, 同じ月経困難症でも下腹痛の著明なものもあれば, 腰痛のみを訴えるものもある.

本症の主要症状を1964~1970年迄の7年間における教室症例について統計的に処理した成績では, pelvic endometriosis において月経痛 64.3%, 過多月経 42.9%, 不正出血 21.5%, 下腹痛 35.7%, 腰痛 28.6%, 性交痛 7.1%, adenomyosis においては, それぞれ 77.9%, 44.0%, 31.2%, 44.9%, 14.7%, 6.9% であり, 月経困難症, 不正出血, 下腹痛の頻度は adenomyosis において高く, 腰痛, 性交痛は pelvic endometriosis に多い. また不妊を主訴とするものも前項において述べたように adenomyosis に較べて, pelvic endometriosis で圧倒的に多い.

摘出した adenomyosis 169例における子宮の大きさは, 正常大 7.3%, 鷲卵大 45.0%, 手拳大 37.6%, 児頭大 10.1% があるが, 子宮筋腫を合併していない adeno-

myosis のみの症例では, 正常大 11.3%, 鷲卵大 49.1% 手拳大 35.8% でありそれ以上のものは見あたらない. 子宮筋腫と本症との合併頻度は 48.6% である.

以上のような臨床所見はどれ 1 つを取り挙げてみても, 他の疾患における臨床像とまぎらわしいものばかりであるが, これらの不確定徴候のうち, 特に骨盤腹膜の過敏状態, ダグラス窩の圧痛, 大きさの変化, 原因不明の不妊を念頭において診察すれば, clinically suspected endometriosis の確診率をさらに向上させることが可能である.

D. 治療面での検討成績

1. 治療方針

開腹時において子宮壁の斑状溢血, チョコレート嚢腫, 漿膜・腹膜における暗紫青色の小胞形成, ダグラス窩および骨盤臓器の癒着などが認められる場合, 臨床診断として endometriosis を強く疑うが, 最も代表的な所見であるチョコレート嚢腫においてさえ臨床診断と病理組織学的診断との一致率は表8のように80%である.

表 8 臨床 chocolate cyst と診断した症例での組織所見 (61例)

組織所見	例数	頻度 %
chocolate cyst ectopic endometrial glands	33	54.2 *
chocolate cyst haemosiderin granula	16	26.2 *
corpus luteum haemorrhage	8	13.1
cystadenoma	1	1.6
serous cyst	3	4.9

* 組織学上の子宮内膜症 49 例, 80.3 %

このことから判かるように endometriosis の治療に偽妊娠療法を行うにあたって病理組織学的診断が必要となる。

早期に発見して保存的に取り扱い妊孕能を残すことが理想であるが、病変が進行、拡大してから症状を現わすものが多いため診断される時点において既に妊孕能を残し得ない段階に至っていることが多い。また保存療法を行ないえた場合でも、遅かれ早かれ再発するという危険性がある。かかる 2 点に充分留意しながら治療方針を決定しなければならない。

adenomyosis では保存的部分切除ということは病巣の性質から殆んど不可能であり、子宮摘出手術は妊娠の可能性を全く否定することになる。

pelvic endometriosis は卵巣、卵管が両側性であるという解剖学的特性から保存手術を行なうことは、さほど困難ではないが、早期発見が困難なためにその機会を逃してしまう場合が多い。すなわち、adenomyosis では局所病巣の性格が、また pelvic endometriosis では診断の遅れが保存治療に障害を与えているといえる。

われわれは、endometriosis の治療方針を決定する手懸りとして、adenomyosis では子宮の大きさ、周囲との癒着、pelvic endometriosis では Huffman の分類、卵管の疎通性の有無、laparoscopy による病巣部位の確認に重点を置いた。

2. 治療成績

表 9 は pelvic endometriosis 67 例のうち、39 歳までを妊娠年齢とみなし、39 例について手術時所見と術後における妊娠の可能性を理論的に割り出した成績である。39 例中、排卵、卵の捕捉・輸送、着床といった 3 つの機能を残しえたと考えられる保存手術症例は、24 例 61.5% であり、これを手術時年齢別にみると 24 歳までは 85.7%、25~29 歳まで 53.8%、30~34 歳まで 71.4%、35~39 歳まで 50.0% と 24 歳以下の症例、すなわち初経から発見、手術までの期間の短いものほど術後妊娠の可能性が高いということになる。しかしこの成績はあくまでも個々の症例における病変の進行速度を度外視したものである。

また保存手術時にみられる腹膜、漿膜の一部欠損にもとずく卵管を中心とする術後再癒着、卵管・卵巣の術中・術後における位置的相互関係の破綻、卵管栄養血管の切断による卵管機能障害、術後における残存病巣の再燃などを考えると、生殖に関与する臓器を残し得たからといって妊娠と直結しないことは臨床成績からも明らかである。

clinically suspected endometriosis (C.S.E) 24 例、生殖能を残し得た 22 例、残し得なかつた 24 例、合計 90 例

表 9 骨盤子宮内膜症における手術後の妊娠の可能性 (67 例)

年 代	~24	25~29	30~34	35~39	40~
妊娠可能例	6/7	7/13	5/7	6/12	43 (除外例数)
%	85.7	53.8	71.4	50.0	

表 10 子宮内膜症におけるホルモン療法の効果

	分類例数	著効	有効	やや有効	無効	悪化	再発	妊娠
C.S.E.* (29例)		6	10	4	2	2	5	3
保存手術 (22例)	I 4 II 12 III 6	3	1					1 5
手 術 (24例)	I 0 II 12 III 10 IV 2		5	1			1 1 1	

* Clinically suspected endometriosis

に対して、リンディオール (リネストレノール 5 mg, メストラノール 0.15) を 5 mg~10 mg 連日投与して 2~6 ヶ月間、偽妊娠療法を施行した際の成績は表 10 のようである。

月経困難症、過多月経、不正出血、下腹痛、腰痛、性交痛などの自覚症状の改善度からみれば、ホルモン単独療法を行った C.S.E. 群でもかなり良好な結果が得られているが、治療終了後、短期間に再発したものが 5 例あり、妊娠例は 3 例にすぎない。一方術後ホルモン療法を行ないえた 46 例では、自覚症状の改善度は C.S.E 群よりもさらに良好であり、保存手術例では 6 例、27.3% が妊娠している。

考案ならび総括

臨床ならびに病理学的関心の向上、診断法の進歩、それに伴う開腹症例の増加、薬剤診断ともいえる偽妊娠療法の開発により、endometriosis の発見頻度は近年、増加する傾向にあり、すでに婦人科領域開腹症例の 20% に発見されている。

本症は本質的には良性的疾患であるが、卵巣機能が活動しているかぎりにおいて、侵蝕性を示し、挙児を熱望する婦人に対して不妊あるいは去勢といった全く不幸な転帰をもたらすばかりでなく、内分泌機能との関係、病変の伝播形式においてはなお不明な点が少ない疾患である。

われわれは、骨盤内病変の想定されうる症例と、子宮の病変のみがめだつ症例とでは臨床像にかなりの相違があることに注目し、その相違点が妊孕能ならびにその治療面に及ぼす影響を考慮して、endometriosis を adenomyosis と pelvic endometriosis とに分けて観察した。

20歳、30歳代に、特に20歳代における pelvic endometriosis の頻度は、同年齢層における adenomyosis の頻度よりも高く、endometriosis は妊娠完了年齢ともいえる40歳代に多い。

かかる発症年齢の相違は不妊との関係において極めて重要であり、必然的に pelvic endometriosis において原発性不妊率が高いという結果をもたらしている。さらに両者の発症年齢の相違と、開腹時所見においてしばしばみられる子宮病巣と骨盤臓器病巣との非連続性とを併せ考えると、adenomyosis と pelvic endometriosis とは共通の組織学的形態をもちながらも、全く同一の発生機序では論じえないものがあり、一つの原因病巣から拡大進行する疾患において用いられる期別分類は、本症の進行度を表現する適格な用語ではないと考えられる。adenomyosis においては、子宮内膜基底層を越えて筋層内連続侵入が考えられるし、theory of transportation, theory of coelomic metaplasia と云う両学説は、われわれが日常遭遇する pelvic endometriosis の臨床像を説明するのに最も便利な学説であり、また実際に既往症を分析してゆくと上述した発生要因に一致するいくつかの点を確認しうる症例が多い。したがって両学説とも pelvic endometriosis の真の発生原因と考えられるが、同じ pelvic endometriosis でも非常に若年齢層に発症するものと案外に挙児をえてから発症するものがあり、この相違を両学説の相違点と結びつけることができないだろうかとも考える。すなわち、20歳以下、20歳代において発見される pelvic endometriosis 特にチョコレート嚢腫は、coelomic epithel metaplasia, 40歳前後で発見されるものは、implantation によるものと見なすことも不可能ではない。

また adenomyosis と pelvic endometriosis 間にみられる発症年齢の相違、病変部位の差異からくる生殖能に及ぼす影響の違いを考えると、両者は異つた角度から治療されなくてはならない。両者とも根治性と生殖能からみた保存性とを併せ考える必要があるが、adenomyosis の保存療法では、可能な限り子宮筋腫合併の有無を内診、或いは laparoscopy により確め、卵管疎通性を検査したのち、鷲卵大以下の症例に対しては、先ず偽妊娠療法を行うことを原則とし、一応3ヶ月間、偽妊娠療法を行った後、一定の休業期間をおき自他覚所見の改善がみられたものでは、肝機能、血液諸性状に異常のな

いことを確めて、さらに治療を継続すればよい。なお adenomyosis を根治的に手術する場合には、原則として手拳大以上の子宮、挙児希望がない、周囲臓器との癒着が激しい、ホルモン療法を試みても自他覚所見の改善がみられないといった諸条件を参考にする必要がある。一方 pelvic endometriosis の治療では、生殖機能に関与する骨盤内臓器の侵襲程度により治療方針が決定される故、laparoscopy と子宮卵管造影法の所見を重視する必要がある。また pelvic endometriosis では adenomyosis と異なり、Huffman の1度(a), (b) を例外として手術前にホルモン療法の介入する余地は殆んどないと云える。特にチョコレート嚢腫では組織学的にも異所性子宮内膜組織を認めないまでに組織崩壊の進んでいる場合が多く、このような症例にホルモン療法が奏効することは全く考えられない。また本症では癒着傾向が非常に強く、主訴が既に形成された癒着に起因していることを考えればホルモン療法の限界は自ずと明らかである。したがって pelvic endometriosis の治療では、開腹手術による病巣摘出、癒着剝離に主眼を置き、その後に偽妊娠療法を行うのを原則すべきであり、偽妊娠療法は、その他手術後再発の予防、或いは治療に使用されるべきであろう。

発見が遅れがちな pelvic endometriosis において、ホルモン療法に頼り過ぎることは、保存手術により生殖能を残しうる可能性のある症例を、みすみす不幸な転帰へ追いやる結果となることを十分に考慮しなくてはならない。

また観血的、非観血的いずれの場合でも、保存療法により一旦妊娠が成立すれば、長期にわたる病変の休止状態がもたらされる可能性があり、この方面からの臨床症例の積み重ね、病理組織学的究明が今後に残された課題であり、また別の機会に現在検討中の成績を報告したい。

主要参考文献

- 1) Schrifrim, B. S.: Amer. J. Obstet. Gynec., 116(7): 973, 1973.
- 2) 藤井明和: 産婦の実際, 24: 113, 1975.
- 3) Gray, L. M.: Ann. Surg., 177: 580, 1973.
- 4) 橋口精範: 産と婦, 48: 468, 1973.
- 5) 林基之: 産と婦, 38: 139, 1971.
- 6) 細川 勉: 現代産科婦人科大系 8, B2: 88, 1975.
- 7) Huffman, J. W.: Amer. J. Obstet. Gynec., 62: 1243, 1951.
- 8) 石塚直隆: 産と婦, 39: 409, 1972.
- 9) 石塚直隆: 産婦治療, 20: 91, 1970.
- 10) 伊吹令人: 産婦の実際, 24: 95, 1975.
- 11) Bullock, J. L. Gambrell R. D.: Obstet. Gynec., 43: 896.

- 12) 川上 博：産と婦，48：941，1963.
- 13) 川上 博：臨婦産，23：100，1969.
- 14) 川島吉良：産婦の実際，24：107，1975.
- 15) 前山昌男：臨婦産，27：389，1973.
- 16) 前山昌男：日本医事新報，No. 2561：7，1973.
- 17) 野嶽幸雄：産婦の実際，19：91，1970.
- 18) 相馬広明：産と婦，48：944，1973.
- 19) 杉本 修：産婦の実際，23：811，1974.
- 20) 杉本 修：産婦の実際，24：87，1975.
- 22) 高田道夫：臨婦産，23：96，1969.
- 23) 高田道夫：日産婦関東連合会報，15号，3，1972.
- 24) 滝 一郎他：産婦の実際，24：119，1975.

Clinical consideration and treatment
of endometriosis
—with particular reference
to fertility—

Michio Takada and Sumie Yukawa

Department of Obstet. and Gynec. Juntendo
University, School of Medicine
(Director: Hiroshi Furuya)

A total of 547 cases of endometriosis, selected from among 3343 cases laparotomized during the 11 year period since 1964, were classified to the cases of adenomyosis and those of pelvic endometriosis, and examined for the incidence,

status of evolvement of major manifestations, relation to fertility and results of treatment.

1) The incidence of endometriosis was about 16%, while adenomyosis has been on the increase in recent years. The age-specific incidences indicated that the peak occurrence was in the 40's, and that the incidence of pelvic endometriosis in the low-aged group was higher than that of adenomyosis.

2) Women with no past history of term delivery accounted for 23.1% of patients with adenomyosis, and for as many as 68.7% of those with pelvic endometriosis. The primary and secondary infertility rate was markedly high in patients with pelvic endometriosis, while the passage of the fallopian tubes was maintained in a relatively satisfactory condition.

3) Review of the status of evolvement of major manifestations indicated that menstrual pain, metrorrhagia and pain in the lower abdominal region were frequently complained of in adenomyosis, while lumbago and pain at sexual intercourse were often complained of in pelvic endometriosis.

4) The younger the patient, the higher is the feasibility of fertility conservative operation. A followup study in 90 cases revealed that the rate of pregnancy was relatively high in the cases treated by pseudopregnancy therapy following the conservative operation.

エンドメトリオーシスの保存療法，とくに Norluten D による偽妊娠療法の意義

Evaluation of Pseudopregnancy Therapy on Pelvic Endometriosis

大阪医科大学産科婦人科学教室

杉本 修 植木 実 土居 荘之介
Osamu SUGIMOTO Minoru UEKI Shonosuke DOI

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College,
Osaka Japan

1915例の不妊婦人のうち166例(8.60%)のエンドメトリオーシスを主としてラパロスコピーによって確認した。症候学的には比較的若年者に多く、しかも初期例で、自覚症状も少ないという特徴があり、卵巣機能や卵管通過性の異常などの不妊頻度が特に高いという結果は得られなかった。

保存療法として偽妊娠療法と保存手術療法を単独または併用した。ラパロスコピーによる臨床分類でⅠ、Ⅱ、Ⅲ期に分け、自覚症状の改善状態、および妊孕性獲得について進行度別、治療別に検討した。Ⅰ期(45例)では偽妊娠療法単独または手術療法後偽妊娠療法を行ったものが50%の妊娠率を示し、Ⅱ期、Ⅲ期ではこの2つの療法を種々組み合わせた群に45.7%の妊娠が成立した。これら保存療法により結局64例(39.5%)が妊娠したが、4例は広汎な病巣のため根治手術を余儀なくされた。Ⅰ期では単独偽妊娠療法が期待できるが、Ⅱ、Ⅲ期では保存手術が主体になる。しかし偽妊娠療法の併用は手術を容易にし、術後遺残病巣の根絶に役立つものと考えられた。

はじめに

外性エンドメトリオーシス(以後エンドメトリオーシスと略)は性成熟期婦人に発生し、徐々ではあるが進行性に経過する特異的な疾患である。臨床的には異所性出血および続発する腹膜癒着によって、月経痛や性交痛をはじめとする頑固な疼痛症状をもたらすこと、さらには高頻度に不妊が認められる点で重要である。したがって未婚者や現在または将来挙児を希望する患者に対する治療の基本は、妊孕の可能性を残したままで自覚症状の軽減を図ることである。すなわち内性器を保存することはもちろん積極的により妊娠し易い状態に復元することである。エンドメトリオーシスの保存療法にはホルモン療法と手術療法がある。前者にはエストロゲン療法、アンドロゲン療法、ゲスターゲン療法などが行われてきたが、最近注目されてきたのがエストロゲン・ゲスターゲ

ン混合長期投与による偽妊娠療法である。

ラパロスコピーまたは開腹術によってエンドメトリオーシスを確認した217例のうち挙児希望166例に対し偽妊娠療法と保存手術療法を行った。

エンドメトリオーシスと不妊

A) 症候論

1915例の挙児希望者のうちラパロスコピーまたは開腹術でエンドメトリオーシスが発見されたのは166例(8.06%)で、一方根治手術を施行した51例は既に数人の児を有し将来挙児を希望しない例でこれを対照として選んだ。

エンドメトリオーシスの臨床分類

エンドメトリオーシスの症候や治療効果、予後追跡の比較のためラパロスコピーあるいは開腹時所見をもとにして次のような臨床分類を行った。

第 I 期：癒着が全くないか、あつても軽度でダグラス窩は健全であり病巣は付属器部分に限局しているもの (Beecham の分類第 I, 第 II 期に相当)

第 II 期：癒着を伴った卵巣腫大およびダグラス窩閉塞があり癒着性子宮後転を伴うもの

第 III 期：内性器上方全体が膜様癒着で被われ、子宮後壁や付属器の状態が表面から分らないもの。frozen pelvis と称される症例。

この分類によると 挙児希望例は 第 I 期 45 例, 第 II 期 82 例, 第 III 期 39 例である (表 7)。一方 挙児を希望しない 対照群では 第 I 期 4 例, 第 II 期 18 例, 第 III 期 29 例となっている。すなわち 不妊群では 妊孕性の獲得を目的とした 保存療法が行われ, 病勢の初期のものも多く, 対照群では 自覚症状の消失を目的とした 根治手術が試みられ, 進行例が多かった。

発見年齢 (図 1)

不妊群の年齢は 21 歳から 42 歳に分布しているが, エンドメトリオーシスが 発見された時の年齢分布のピークは 26~30 歳台に多く, 31~35 歳がこれに次いでいる。対照群は 24~47 歳の間にあり, 31~40 歳台に最も多く発見されている。

発生部位 (表 1)

エンドメトリオーシスの好発部位は 卵巣 (69.3%) が最も多く, ダグラス窩 (47.0%), 子宮漿膜 (39.2%), 仙骨子宮靭帯 (30.7%) などがこれに次いでいる。これらの病巣は通常 1 カ所にとどまることなく, 表 1 のように 166 例に 378 カ所, 1 例平均 2.28 カ所に病変がみられた。この傾向は 対照群でもほぼ同様であるが, 直腸腔中隔や直腸, S 字結腸, 骨盤側壁などの遠隔部発生が多くなっていることが目立っている。

既往妊娠 (表 2)

不妊群 166 例の 65.7% (109 例) が 原発性不妊であり, 続発性不妊 57 例の 60% (35 例) は 流産後不妊である。エンドメトリオーシスが 流産の時点で存在していたかどうかは不明であるが, 本症による 腹膜癒着が 流産の原因になったとも想像される。

治療前の主訴 (表 3)

エンドメトリオーシスは 発生部位によって, さまざまな症状をもたらすが, その主なものは 月経時随伴症状としての 月経痛, 過多月経, 排尿 (血尿), 排便 (血便) 痛などと 腹膜癒着に基く 腰下腹痛や性交痛などである。

不妊群では 初期例が多く, 月経時随伴症状やその後の癒着による 固着症状も軽度である。対照群が 1 例につき 2.84 項の 自覚症状を示すのに 反し, 不妊群では 0.99, すなわち 不妊以外に 大体 1 つの症状しか伴っていないことになる。最も 頻度の高いのが やはり 月経痛 (34.9%)

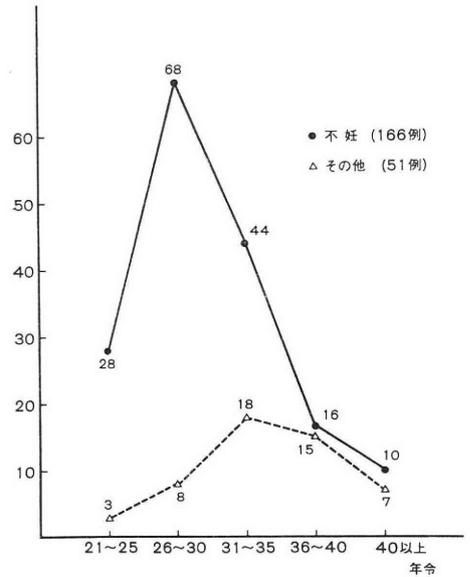


図 1 エンドメトリオーシスの好発年齢

表 1 エンドメトリオーシスの発生部位

	挙児希望例	その他	計
卵 巢	両側 79 (69.3%)	29 (90.2%)	108 (74.2%)
	一側 36	17	53
子宮漿膜	後面 53 (39.2%)	16 (41.2%)	69 (39.6%)
	前面 12	5	17
仙骨子宮靭帯	51 (30.7%)	21 (41.2%)	72 (33.2%)
ダグラス窩	78 (47.0%)	13 (25.5%)	91 (41.9%)
直腸腔中隔	6 (3.6%)	8 (15.7%)	14 (6.5%)
広 靭 帯	29 (17.5%)	9 (17.6%)	38 (17.5%)
直腸, S 字結腸	13 (7.8%)	14 (27.5%)	27 (12.4%)
小 腸	3 (1.8%)	1 (2.0%)	4 (1.8%)
膀 胱	2 (1.2%)	4 (7.8%)	6 (2.8%)
骨 盤 側 壁	12 (7.2%)	7 (13.7%)	19 (8.8%)
卵 管	4 (2.4%)	2 (3.9%)	6 (2.8%)
	378 (2.28)	146 (2.86)	524 (2.41)

表 2 既往妊娠歴

原 発 性 不 妊	109 例
続 発 性 不 妊	57 例
流 産 後 不 妊	35 例
経 産 後 不 妊	18 例
帝 切 後 不 妊	4 例

166 例

で, 月経時以外の下腹痛 (19.3%) がこれに次いでおり, その頻度の順位は 対照群でもほぼ等しい。

既往疾患 (表 4)

既往疾患で注目されるのは 既往手術で, 虫垂切除術が

表 3 エンドメトリオージスの自覚症状

	挙児希望 (166例)	その他 (51例)	計 (217例)
月 経 痛	58(34.9%)	35(68.6%)	93(42.9%)
過 多 月 経	23(13.9%)	18(35.3%)	41(18.9%)
不 正 出 血	6(3.6%)	7(13.7%)	13(6.0%)
代償性月経	1(0.6%)	0	1(0.5%)
膀胱症状 (血尿を含む)	0	3(5.9%)	3(1.4%)
直腸症状 (下血を含む)	4(2.4%)	2(3.9%)	6(2.8%)
下 腹 痛	32(19.3%)	26(51.0%)	58(26.7%)
腰 痛	11(6.6%)	18(35.3%)	29(13.4%)
性 交 痛	17(10.2%)	29(56.9%)	46(21.2%)
不 感 症	13(7.8%)	7(13.7%)	20(9.2%)
	165(0.99)	145(2.84)	310(1.43)

表 4 既往疾患

	挙児希望例	その他	計
腹部手術			
内性器癒着剝離術	4	3	7
子宮位置矯正術	8	3	11
卵巢嚢腫摘除術	7	4	11
筋腫核出術	5	1	6
エンドメトリオー ジス保存手術	3	3	6
試験開腹術	1	0	1
虫垂切除術	39	19	58
帝 切 術	4	2	6
鼠径ヘルニア手術	2	2	4
肺 結 核	6	3	9
肝 炎	8	2	10
甲状腺腫	1	0	1

圧倒的に多いとはいうものの、癒着剝離術、子宮位置矯正術、卵巢嚢腫摘除術、試験開腹術などは過去におけるエンドメトリオージスの存在と無関係であつたと思われない。また最初からエンドメトリオージスと診断されて保存手術を受けた再発例が3例あつた。

卵巣機能 (図 2)

挙児希望群で卵巣病変の認められたのは一側36例、両側79例(69.3%)に及んでいた。このように卵巣はエンドメトリオージスの好発部位で、卵巣表面の病巣は周囲組織と癒着を惹起し卵巣内への増生はチョコレート嚢胞を形成する。BBT が比較的安定している162例について松本 (1956) の方法によつて分類したのが図 2 である。排卵性周期を示す I ~ IV型は140例で圧倒的に多く、無排卵を示す VI型は 6 例にすぎなかつた。このように卵巣における病変がかなり広汎にわたつていても、排卵障害を

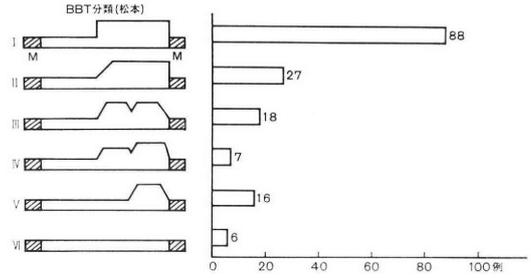


図 2 BBT からみた エンドメトリオージス例の卵巣機能

表 5 子宮卵管造影像所見 (141例)

正 常	92例
異 常	79(49例)
子宮陰影異常	
過 小 陰 影	12
過 大 陰 影	8
辺 影 不 整	3
変 形 像	11
欠 損 像	3
脈 管 像	5
奇 形 像	2
逆 三 角 形	8
卵管陰影異常	
終 末 拡 散 異 常	7
一 側 通 過 不 全	3
両 側 通 過 不 全	3
一 側 閉 鎖	10
両 側 閉 鎖	4

起すまでに至らない例が多い。

卵管の通過性 (表 5)

不妊群のうち141例の子宮卵管造影で一側閉鎖10例、両側閉鎖は4例に見られたに過ぎなかつた。エンドメトリオージスと不妊との関連について、これまで最も注目されていたのが卵管卵巢癒着である。しかしながらこのような状態でも卵管の通過性は保たれているため、現在行われている卵管造影法や通気法で推測することは難しい。開腹手術またはラパロスコピーによつて卵巣に病変が認められた115例のうち卵管間膜に多少とも癒着を伴っていたものが51例あつたが、これらの症例のうち49例までは造影法で異常を発見できなかつたものである。

その他の不妊因子 (表 6)

不妊群でアデノミオージスが7例、子宮体部筋腫が18例合併していた。男性不妊因子としては無精子症7例、精子減少症が6例に認められた。

B) 診断

不妊患者におけるエンドメトリオージスの診断には、

表 6 エンドメトリオーシス患者にみられたその他の不妊因子

無 排 卵	6例
黄 体 機 能 不 全	16
卵 管 通 過 障 害	40
アデノミオーシス	7
子 宮 筋 腫	18
無 精 子 症	7
精 子 減 少 症	6

主訴や既往歴を十分検討した上で慎重な触診（内診，膣肛門診）が重視されているが，特に初期診断は難しい。その他卵管造影法，血管撮影法，超音波断層法，ラパロスコピーなどが利用されている。このうちわれわれが最も重要視しているのは主訴と既往歴，膣肛門診およびラパロスコピー（または開腹術）である。すなわち不妊婦人で子宮後壁，ダグラス窩，仙骨子宮靱帯などに結節性抵抗を触れたり，移動性に乏しい付属器腫大を認める症例には積極的にラパロスコピーを行つている。さらには各種検査を行つても不妊原因がはつきりしない症例にもラパロスコピーによって器質性病変の発見に努めている。ここに述べられている166例の不妊群もすべて最終的にはラパロスコピーまたは開腹術によってエンドメトリオーシスを確認された症例である。

C) 治療(保存療法)

不妊婦人にエンドメトリオーシスが発見された場合，治療の基本はいろいろな自覚症状を消失させると同時に妊娠可能な環境を具現することである。この保存療法にはホルモン療法と手術療法があるが，われわれは前者として偽妊娠療法を選び，これらを単独あるいは組合せて行つた。

1) 保存療法の選択すなわち偽妊娠療法と手術療法の組み合わせ

エンドメトリオーシスが何故に不妊の原因となるのか，はつきりと実証されていない以上，現時点では保存療法として内性器をできる限り保存し正常に近い状態に復元し病巣を可及的完全に除去することである。手術療法単独で癒着を剝離し病巣を完全に除去することはむずかしいので，理論的には偽妊娠療法で，できる限り病巣を壊死吸収させ手術療法によって癒着を剝離し，残された病巣を除去すればよいわけである。われわれはエンドメトリオーシスの臨床進行度分類に則つて次のような方針で治療を進めている。ただ癒着の強さ，広さ，病巣の大きさなどに個人差があり，画一的にはいかないこともある。第 1 期は偽妊娠療法だけで追跡する。少なくとも 3 カ月以上続ける。硬結や腫瘤が縮小あるいは消失し，子宮の可動性がよくなり移動痛がなくなつたところ

で治療を中止する。その後 1 年間観察し妊娠を待つ。第 II 期，第 III 期はまず偽妊娠療法を行う。硬結が消失することはまずないのでこれが軟化縮小し，子宮の可動性が増したところで手術療法に切り換える。これに要する期間は 8～28 週である。局所の軟化によつて手術療法はやり易くなるが，高年者（35 歳以上）では術前偽妊娠療法を省略することがある。手術時の所見により病巣のとり残しが懸念されるとき，術後再発例には偽妊娠療法を再び行う。最終治療後 1 年半たつても妊娠しない例には再発の徴候がなくても再度ラパロスコピーを行つて再癒着の有無を検索する。

以上の治療方針に基づいて偽妊娠療法だけを行つたのが 49 例，偽妊娠療法手術例が 30 例，手術の前後に偽妊娠療法を行つたのが 38 例，手術後偽妊娠療法例 29 例，手術療法のみが 21 例あつた（表 7）。4 例は手術療法で保存をあきらめ，比較的根治あるいは根治手術のやむなきに至つた例である。

2) 偽妊娠療法 (pseudopregnancy therapy)

ゲスターゲン単味では長期投与を行うと，中枢抑制が弱く，破綻出血を起してくるので偽妊娠療法にはゲスターゲンとエストロゲンの合剤が用いられている。偽妊娠療法には少量持続投与法 (Williams, 1962; Soiva and Castren, 1964) と漸増投与法 (Kistner, 1959, 1965, Riva, et al., 1961) がある。前者は排卵を抑制し，子宮内膜を分泌性に变化させるに足る少量の合剤を長期間投与し，破綻出血が起れば増量していく方式で，後者は初めは少量投与から始めるが破綻出血の有無にかかわらず，一定期間ごとに増量していくものである（図 3）。少量投与法は漸増投与法に比べて局所効果が緩徐で破綻出血を起す懸念があるが副作用が少ないので（杉本ほか，1974），われわれは専ら少量持続投与法を採用している。用いられるゲスターゲンは非常に多種類あるが，われわれは多くの報告者 (Kistner, 1959, 1966; Andrews et al., 1959; Leberher & Fobes, 1961; Williams, 1962, 1967) が推奨している 19-Norsteroid とくに Norethindrone (Norethisterone) 5 mg と Mestranol 0.05mg を 1 錠中に含有している Norluten D (シオノギ) を常用している。

投与方法 (図 3, 表 10)

周期 5 日目から Norluten D を 1 日 1 錠ずつ投与し，これを破綻出血が起るまで続ける。出血すれば 1 錠増量し，これを維持量とする。破綻出血が起る時期は症例によつて異なるが，大体において最初の 1 日 1 錠投与では 4～12 週，2 錠では 6～14 週，3 錠では 7～14 週，4 錠では 18～26 週間出血をみない。これを 16 週～12 カ月間続ける。われわれが最も長期間投与した例は 52 週間，総量

表 7 エンドメトリオージスの保存療法と妊娠率

分類	第 I 期	第 II 期	第 III 期	計
偽妊娠のみ	7/14 (50.0%)	6/27 (22.2%)	1/8 (12.5%)	14/49 (28.6%)
偽妊娠→手術	6/17 (35.3%)	6/11 (54.5%)	1/2 (50.0%)	13/30 (43.3%)
偽妊娠→手術→偽妊娠	1/3 (33.3%)	8/18 (44.4%)	5/12 (41.7%)	14/33 (42.4%)
手術→偽妊娠	3/6 (50.0%)	8/14 (57.1%)	4/9 (44.4%)	15/29 (51.7%)
手術のみ	2/5 (40.0%)	5/12 (41.7%)	1/4 (25.0%)	8/21 (38.1%)
計	19/45 (42.2%)	33/82 (40.2%)	12/35 (34.3%)	64/162 (39.5%)

表 8 エンドメトリオージスの偽妊娠療法による局所々見の変化

	第 I 期	第 II 期	第 III 期	計
腫瘍の縮小	30/34 (88.2%)	35/56 (62.5%)	10/22 (45.5%)	75/112 (67.0%)
圧痛の減少	28/34 (82.4%)	41/56 (73.2%)	16/22 (72.7%)	85/112 (75.9%)
子宮可動性の増加	27/34 (79.4%)	34/56 (60.7%)	9/22 (40.9%)	70/112 (62.5%)

表 9 偽妊娠療法の副作用

悪心、嘔吐	68例
上腹部不快感	13
乳房緊満感	43
腰、下腹痛	17
体重増加	29
雀斑増強	5
神経過敏	4
不眠	3
イライラ感	4
帯下	12
肝機能検査異常値	21

897錠 (4485mg) であつた。治療前、中、後に末梢血、出血時間、血管抵抗、凝固時間、プロトロンビン時間、17-KS、17-OHCS、テトラソルブ吸収試験を4週に1度、血清 GOT、GPT、ビリルビン値、TTT、血糖を2週間に1度ずつ検査した。

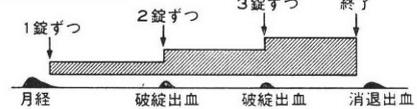
治療効果

偽妊娠療法は活動性病巣における異所性子宮内膜からの出血を止め、脱落膜様変化を経て壊死吸収を計るものである。従つてすでに存在している癒着や線維性硬結を完全にとり除くことはできないが、先ず偽妊娠療法から始めた112例について検討し次のような効果が見られた。

a) 局所の変化 (表 8, 10)

治療開始後4~7週ごろまでには病巣は一時的に腫脹を示し、圧痛や子宮移動痛が増大するとともに子宮自体も大きくなっていくことがある。8~12週を過ぎると子宮も正常大に復し、可動性が増すとともに腫瘍の縮小、圧痛の軽減、子宮移動痛の消失がみられるようになる。表8のように進行度の如何にかかわらず、半数以上に

1) 持続少量投与法



2) 持続漸増投与法

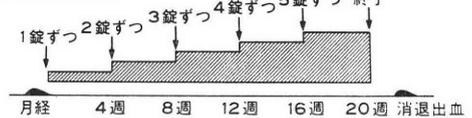


図 3 Norlutin D による偽妊娠療法

局所所見の改善がみられるが、進行例では腫瘍の縮小と子宮の可動性の増加があまり顕著ではないようである。

病理組織学的変化

偽妊娠療法によつて組織学的に最も変化をうけるのは子宮内膜と病巣組織である。治療中に定期的に行つた子宮内膜掻爬組織診および開腹術の時に病巣から採取した組織を検討した結果を総合すると両者の変化が必ずしも平行するものでないことが分つた。

i) 子宮内膜の変化

治療開始後3週間以内に子宮内膜は肥厚し、正常妊娠初期脱落膜と全く同じ外観を示すようになる。とくに間質細胞は多角形に腫大し細胞質は明るく好塩基性に染まる。これらの細胞がモザイク状に密に配列し、間質浮腫も著しく、小血管の増生が見られる。腺は萎縮し、まばらになる。腺腔は圧迫されて狭くなり、丈の低い細胞質に乏しい腺細胞によつて囲まれている。10~15週目ごろになると腺はますます乏しくなり子宮内膜はほとんど間質細胞だけで占められるようになる。それ以降は間質細胞の酸性フォスファターゼ活性が高まつてくる。だが破綻出血を起さない限り、間質細胞が完全に退行してしま

表 10 Norluten D 投与による偽妊娠療法時の臨床検査成績

症 例 番 号	年 齡	不 妊 期 間	投 与 週 数	投 与 錠 数	総 投 与 錠 数	疼 痛 の 改 善 度	内 診 の 改 善 度	臨 床 検 査 成 績												進 行 度	手 術 療 法 (偽妊娠療法との関係)	転 帰 (妊娠成立の有無)						
								S-GOT		S-GPT		TTT		ビリルビン値		血 糖		凝 固 時 間					出 血 時 間					
								前	中	後	前	中	後	前	中	後	前	中	後				前	中	後	前	中	後
								33	82	57	29	43	30	3	1	0.2	0.4	0.8	102				92	96	9.00"	9.30"	10.30"	1.30"
1	26	3	15	126	+	+	+	1	0.2	0.4	0.8	102	92	96	9.00"	9.30"	10.30"	1.30"	3.00"	3.00"	3.00"	II	偽→手	妊娠(8カ月)				
2	25	2	15	126	+	+	+	1	0.2	0.3	0.3	90	130	96	8.30	8.00	8.00	2.00	3.00	2.00	2.00	II	手→偽	妊娠(4カ月)				
3	27	2	13	56	+	+	+	2	0.6	0.3	0.2	140	95	80	8.30	8.00	8.00	3.30	2.00	3.00	3.00	I	偽のみ	妊娠(1年2カ月)				
4	32	8	16	42	+	+	+	1	0.3	0.3	0.4	108	130	102	8.00	7.30	11.00	4.30	5.00	4.30	4.30	III	偽→手→偽	妊娠(1年2カ月)				
5	30	3	22	294	+	+	+	1	0.3	0.3	0.2	100	110	98	8.00	8.00	8.30	3.00	4.00	3.30	3.30	II	手→偽	妊娠(11カ月)				
6	24	3	12	84	+	+	+	1	0.4	0.5	0.5	92	95	94	9.00	7.30	8.00	3.00	3.00	3.00	3.30	III	偽→手→偽	妊娠(11カ月)				
7	22	2	26	350	+	+	+	2	1.5	0.8	0.4	115	110	100	7.00	7.30	7.30	3.30	5.30	3.30	3.30	III	偽→手→偽	妊娠(11カ月)				
8	28	6	20	182	+	+	+	1	0.5	0.5	0.5	110	100	98	8.00	7.00	8.00	2.00	2.00	3.30	4.00	II	偽→手	妊娠(1年3カ月)				
9	28	4	38	378	+	+	-	1	0.5	0.3	0.4	100	100	92	10.00	6.30	8.00	3.00	3.00	3.00	3.30	II	偽→手→偽	妊娠(1年3カ月)				
10	31	8	32	266	+	+	+	1	0.3	2.8	0.8	109	123	98	8.00	9.00	8.30	2.00	2.00	3.00	3.00	II	偽→手→偽	妊娠(1年3カ月)				
11	35	6	36	329	+	+	+	2	0.5	0.4	0.5	85	85	88	8.30	8.00	8.00	1.30	3.00	3.00	2.00	II	偽→手	妊娠(9カ月)				
12	30	7	18	168	+	+	+	1	0.3	0.3	0.3	80	85	65	8.00	8.30	8.00	2.30	3.00	2.00	2.00	III	偽→手→偽	妊娠(9カ月)				
13	28	3	20	140	+	+	-	1	0.6	0.3	0.4	90	92	100	8.00	8.00	8.30	3.00	3.00	4.30	3.00	III	手→偽	妊娠(1年8カ月)				
14	27	2	12	84	+	+	+	1	0.2	0.4	0.2	110	112	100	8.00	7.00	7.30	3.00	2.00	2.00	2.30	II	偽→手	妊娠(6カ月)				
15	34	7	12	84	+	+	+	3	0.1	0.8	3.0	97	110	102	8.00	8.00	8.00	3.30	2.00	2.00	2.00	I	偽→手	妊娠(6カ月)				
16	30	8	14	98	+	+	+	1	0.4	0.3	0.3	105	85	78	8.30	9.00	9.00	1.30	4.00	4.00	1.30	I	手→偽	妊娠(6カ月)				
17	34	8	14	98	+	+	+	3	0.2	0.2	0.2	100	85	90	7.00	7.30	11.00	3.00	4.30	4.30	2.30	II	手→偽	妊娠(6カ月)				
18	30	8	13	91	+	+	+	1	0.6	0.6	0.6	95	92	94	7.30	8.30	10.00	1.30	3.30	3.30	5.30	II	手→偽	妊娠(6カ月)				
19	28	7	12	84	+	+	+	2	0.3	0.4	0.3	90	95	87	8.00	8.00	8.30	3.00	4.00	4.00	4.00	II	手→偽	妊娠(1年2カ月)				
20	29	2	11	77	+	+	+	2	0.3	0.6	0.6	115	105	110	7.00	8.00	8.00	2.30	3.00	3.00	3.00	I	偽→手	妊娠(7カ月)				
21	27	3	20	266	+	+	+	3	0.8	0.6	0.6	115	100	112	8.30	8.00	8.30	3.00	2.30	3.00	3.00	I	偽→手→偽	妊娠(7カ月)				
22	23	2	16	112	+	+	+	3	0.5	0.4	0.4	105	100	130	8.00	10.00	8.00	4.00	4.30	3.00	3.00	II	偽→手	妊娠(6カ月)				
23	28	9	13	133	+	+	+	1	0.4	0.3	0.4	100	100	95	8.30	10.30	9.00	3.00	3.30	3.30	3.30	III	手→偽	妊娠(6カ月)				
24	28	5	14	112	+	+	+	1	0.8	0.6	0.4	95	110	108	7.30	10.00	9.00	2.00	4.00	4.00	3.30	I	手→偽	妊娠(6カ月)				
25	33	9	16	112	+	+	+	1	0.6	0.4	0.3	98	101	100	10.00	10.00	10.00	1.30	3.00	3.00	3.00	II	偽→手	妊娠(1年3カ月)				

うということはない。

ii) 病巣部組織の変化

病巣部組織の脱落膜様変化は子宮内膜のそれに比べて早期に始まるようである。間質細胞の膨化、浮腫、モザイク状配列は子宮内膜のそれらとほとんど変りないが、硝子様変性、壊死は12週を過ぎたころより始まる。一方貧喰巨細胞や小円形細胞の浸潤も著しくなる。腺の萎縮は子宮内膜よりも著明で腺組織を全く欠くことも稀ではない。壊死が進行すると間質細胞の境界が不明瞭になり、出血巣の出現やヘモジデリンを貧喰した巨細胞を多数認めるようになる。しかしながら異所性子宮内膜の一部にはこれらゲスターゲンに全く反応を示さず、あたかも子宮内膜の基底層組織にも似た構造を呈することがある。

iii) 卵巣の変化

卵巣の表面に見られる病巣組織は上記の異所性内膜とほぼ同様の変化を示すが、チョコレート嚢腫の内面は圧迫壊死のため子宮内膜様構造が失われていることが多い。

卵巣におけるもう一つの変化は卵胞の態度である。偽妊娠療法によつて排卵が抑制されてしまうので黄体や白体は認められない。成熟卵胞は治療開始直前の状態で発育を停止するので閉鎖卵胞として多数認められる。原始卵胞は全く変化を受けず、そのままの形態を留めている。このことは後にも述べるように偽妊娠療法後2~4周期以内にほとんどの卵巣は治療前の機能を回復するという事実と符合するものである。

b) 自覚症状の変化

偽妊娠療法中は排卵は抑制され、長期間無月経になるので当然のことながら月経随伴症状は消失する。治療初期は一時的に病巣および子宮が腫張するので下腹部膨満感、腰痛などが増強することがあるが、治療を継続しているうちに減弱または消失してくる。

ゲスターゲンの同一量を長期服用していると、いつかは破綻出血を起こしてくる。出血開始の動機は性交後、入浴後、激動後などで出血量は少なく間歇的である。この際病巣でも出血が起つていると考えられるが、とくに症状を現わすことはない。投与量を増せば一両日中に止血する。

c) 副作用 (表9)

偽妊娠療法初期には胃腸症状を現わすもののがかなりある。121例中治療開始直後より悪心・嘔吐が68例、胃部不快感が13例あった。しかしながらこれらの症状は一過性であり、ある程度我慢して服用を続ければ自然に消失していくものである。錠剤を食直後に服用するとか、大量のミルクと一緒に飲むと嘔気は軽くなるが、耐られな

い少数例には鎮吐剤を併用した。

乳房緊満、乳房痛、乳房肥大も初期症状のひとつであった。しかし投与を続けているうちに患者はあまり気にしなくなつた。

体重増加は中期症状のひとつである。29例に認められたが投与を中止すると大部分のものは速かに元の体重に復した。

神經過敏、不眠、イライラ感が少数例に見られたが、鎮静剤や精神安定剤の投与で恢復した。

合成エストロゲン・ゲスターゲン製剤の長期服用は時に肝障害を起し、黄疸を発生することが報告されている (Perez-Mera & Shield, 1962; Orellana-Alcalda & Dominquez, 1963; Ockner & Davidson, 1967)。われわれの例では長期服用例で21例に S-GOT, S-GPT の上昇がみられたがビリルビン値, TTT の上昇はなく、黄疸の発生例も認められなかつた。そのまま投与を続けていても更に上昇する傾向はなく、他の自覚症状も伴わなかつた。この値を継続していても投与中止後2~4週間のうちに元値に復した。表10には任意抽出の25例についての各種生化学的検査値を一覧してあるが、このうち5例に投与8~14週間に S-GOT, S-GPT の急上昇が見られたが、TTT, ビリルビン値には変化がなく、自覚症状も伴わなかつた。

d) 保存療法中止後の卵巣機能

偽妊娠療法を中止すると消退出血が発来する。これは服用中止の翌日から11日目にかけて起るが、2~5日の間が最も多かつた(図4)。出血量は生来の月経に比べて少なく、期間の短かいものが多い。

挙児希望例では偽妊娠療法によつて抑圧されていた卵巣機能がどのように恢復していくか非常に興味ある問題である。投与前卵巣機能に異常のなかつた64症例について

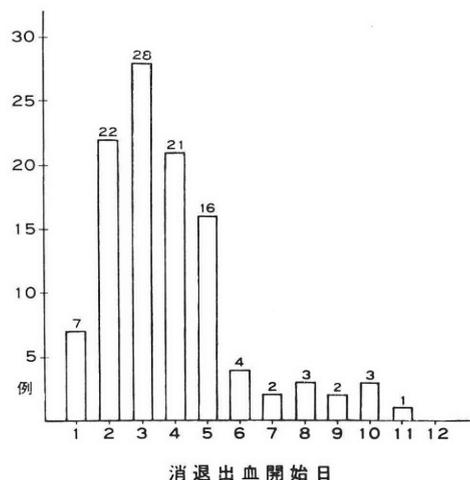


図4 偽妊娠療法終了後消退出血の開始日

での調査では、2～4周期のうちに排卵性周期を回復するものが多いが1例のみ6周期たつても自然排卵が起らず、Clomid による排卵誘発を必要とした。排卵周期の回復は偽妊娠期間が長いほど遅れる傾向を示した。

3) 保存手術療法

エンドメトリオーシスに対する偽妊娠療法は病巣の組織変化からみてもまた後に述べるように自覚症状の再発傾向からみても全例これを治療に導くという事は不可能であるし、また既に存在している癒着を剝離する作用も期待できない。ここに保存的手術療法の必要性があるわけである。

紙面の都合で詳細は省くが、要は癒着を完全に剝離し、病巣をできる限り取り除き、再癒着を防止するため腹膜をていねいに被覆して子宮位置矯正を行うものである。117例に対してこの保存手術療法が試みられたが、4例は病巣が広汎でかつ癒着がひどいため保存手術を断念せざるを得なかつた。表7のように術前に偽妊娠療法を行ったものが63例、術後に行ったものが62例ある(このうち33例は手術前後に偽妊娠療法を施行した)。手術療法のみを行ったものは21例である。

D) 保存療法の遠隔効果、とくに自覚症状の消失と妊娠の成立

エンドメトリオーシス保存療法の遠隔成績を知るには治療目的とする自覚症状の改善と妊娠成立の2点について検討せねばならない。

1) 自覚症状の改善

エンドメトリオーシスの自覚症状は病巣自体からの出血、すなわち月経随伴症状と二次的に発生した癒着や瘢痕形成がもたらす持続性固着症状とがある。

偽妊娠療法だけで追求した49例のうち29例は月経痛をはじめとする自覚症状を伴った例であり、また手術療法に至った63例のうち16例は自覚症状があり、しかも手術までに3カ月から1年8カ月の観察期間があつた。これら45例について偽妊娠療法のみによる自覚症状への遠隔効果を追跡することができた(表11)。月経痛、腰下腹痛、性交痛などが治療後一応消失または軽減したものが30例(66.7%)あつたが、1～6カ月の間に6例、7～12カ月の間に5例、1年以上経つてから4例が、これらの症状の再発をみた。これらの症例を含めて16例が結局保存的手術療法をうけた。

一方保存手術だけで自覚症状の推移を追跡できたものが12例ある(表12)。11例は術後よりこれらの症状が軽快または消失したが、7～12カ月の間に2例、1年2カ月をやや過ぎたときに1例が再発を見た。

偽妊娠療法と保存手術療法の効果を比較すると、自覚症状に対しては後者の方がよく、再発も少ない。しかも再

表 11 エンドメトリオーシスに対する偽妊娠療法の自覚症状への遠隔効果

	有効	無効	再 発		
			1～3月	6～12月	1年以上
I 期(14例)	10	4	1	1	0
II 期(21例)	15	6	4	2	3
III 期(10例)	5	5	1	2	1

表 12 エンドメトリオーシスに対する保存手術療法の自覚症状への遠隔効果

	有効	無効	再 発		
			1～6月	7～12月	1年以上
I 期(3例)	3	0	0	0	0
II 期(6例)	5	1	0	1	0
III 期(3例)	3	0	0	1	1

表 13 エンドメトリオーシスに対する保存手術後偽妊娠療法の自覚症状への遠隔効果

	有効	無効	再 発		
			1～6月	7～12月	1年以上
I 期(3例)	3	0	0	0	0
II 期(15例)	14	1	0	0	1
III 期(14例)	13	1	0	0	1

発を見るまでに7カ月以上経過していることが分る。しかしながら偽妊娠療法はラパロスコピーではじめて発見されるような初期例すなわちI 期期に対しては優れた効き目を示し、しかも再発が少ないという特長が窺えた。

比較的自覚症状が強く、しかも手術で病巣を完全に除去できなかつた症例には術後偽妊娠療法が行われた。32例についての検討では30例の遠隔効果が得られた。2例の再発は治療中止後1年3カ月と1年7カ月を経てから現れたものである。

以上の成績を総合すると、自覚症状に対しては初期例では偽妊娠療法でも遠隔効果がみられるが、進行例では保存手術のほうがよく、さらにこれに偽妊娠療法を追加すれば効果も高く、再発率が低い上、かなり遅れて発生するといえる。

2) 妊娠成立への効果(表7)

エンドメトリオーシス症例における不妊の原因が大方の推測のように腹膜癒着に基くものであるとするならば進行例に対する偽妊娠単独療法は十分目的に適った治療法とはいえないかもしれない。事実偽妊娠療法だけで妊娠成立効果をみた報告はそう多くないし、Kistner (1965), Andrews & Larsen (1974) の成績を除けば妊

表 14 エンドメトリオージスに対する
偽妊娠療法後の妊娠率

Riva et al. (1961)	4/38	10.5%
Grant (1961)	5/30	16.0%
Kistner (1965)	6/10	60.0%
川島 (1969)	1/30	3.3%
高田ら (1972)	2/18	11.0%
Andrews & Larsen (1974)	3/7	43.0%
杉本 (1975)	14/49	29.6%

娠率も低い(表14)。われわれの症例では49例中14例(28.6%)の妊娠をみているがI期では14例中7例(50%)であるのに比べ、II期27例中6例(22.2%)、III期8例中1例(12.5%)と激減している。

偽妊娠療法と手術療法を組み合わせで行った保存療法では臨床進行度のいかにかわらず、大部分の例が平均妊娠率を上廻る成績を得ている。手術療法のみを行ったのは21例に過ぎないが、上記偽妊娠療法単独例と偽妊娠療法および手術療法組み合わせ例の中間をいく成績を示していた。

以上を要約すると偽妊娠療法単独でも初期例ではかなりの妊娠率を上げることができると本症の性格上、進行例にはこれに手術療法を併用したほうがはるかに良好な成績が得られることが分つた。結局166例のエンドメトリオージス症例のうち4例は自覚症状も強く、病巣が広汎に及んでいたため根治手術療法を行い、162例に偽妊娠または保存手術単独療法あるいは偽妊娠と保存手術の組み合わせ療法を行って、64例(39.5%)が妊娠した。

考 察

エンドメトリオージスは組織学的には良性でありながら多発的にしかも浸潤性に増生する特異な疾患である。その如何なる病態が不妊の原因になるのか、いまだにはつきりした解答が与えられていないが、かなり初期例でも不妊の頻度が高いことは事実である。その典型例においては異所性出血のための月経随伴症状と腹膜癒着による腰下腹痛や性交痛などの固着症状との特有な自覚症状をもっており、一方内生殖器後側に存在する結節状硬結や卵巣腫大を肛門診によつて触知できるので、診断は比較的容易である。しかしながら自覚症状に乏しい例、局所々見のはつきりしない初期例では通常の診察法では診断がむずかしいことが多く、とくに内生殖器漿膜面に病巣が局限して癒着がほとんどないような初期例ではラパロスコピーに依らねば術前診断は不可能であるといつても過言ではない。われわれは最終的にはラパロスコピーまたは開腹手術によつて217例のエンドメトリオージスを発見した。このうち166例が挙児希望例であり、この数は

実に1915例の不妊婦人の8.06%に相当する。不妊の直接の原因はつかみ得ないにしてもエンドメトリオージスの病態の特性は硬結や癒着を伴った異所性子宮内膜の存在である。従つて妊娠成立を目的とした治療には病巣の消滅または除去だけでは不十分であつて、硬結をとり除き、癒着を剝離して再癒着を阻止することが最も理に適つた方法であるといえる。

エンドメトリオージスは性成熟期に発生し去勢あるいは閉経後には自然消滅するエストロゲン依存性の疾患である。少なくとも5年以上排卵性周期が続いた婦人に多い。生理的無排卵状態すなわち妊娠によつて症状が軽快し病巣が縮小する。反覆妊娠はその発生、進行に予防的に働くが(McArthur & Ulfelder, 1965)、皮肉なことに不妊の頻度が高い。このような事実からまずエストロゲン(Karnaky, 1948; Bickers, 1949)やアンドロゲン(Hirst, 1947; Creadick, 1950)によつて排卵を抑制し治療的に自覚症状の消退をはかることが試みられた。だが効果が一過性であり、かつ副作用が強いため現在では特別の場合を除いてほとんど省みられなくなった。

ゲスターゲン単味でもなるほど異所性子宮内膜に脱落性変化をもたらすことは知られているが中枢抑制が弱く、短期間では破綻出血をきたしてしまふ。Kistner (1958)は当時経口避妊薬として脚光を浴びてきた19-Norsteroid とエストロゲンの持続長期投与によつて妊娠に似たホルモン環境をつくる、いわゆる偽妊娠療法を開発し、本症の治療に応用して以来、エンドメトリオージスのホルモン療法の主流を占めるようになった。現在も最もよく用いられているゲスターゲンは19-Norsteroids (Norethindrone=Norluten, Norethynodrel), Hydroxyprogesterone caproate, Medroxyprogesterone acetate などである。

ゲスターゲンの投与方法には周期的投与方法(Pincus方式)と持続投与方法(偽妊娠療法)がある。前者を勧める報告もあるが一時的に排卵は抑制し、異所性子宮内膜にも脱落膜性変化を起しはするが周期的な消退出血は病巣にも起るであろうし、病勢を悪化させる懸念もある。少なくとも欧米では現在ほとんど行われていない方法である。

偽妊娠療法には少量持続投与方法(Williams, 1962; Soiva and Castren, 1964)と漸増投与方法(Kistner, 1959, 1965; Riva, et al., 1961)がある。後者は局所効果も著明であるが投与量が多くなつて副作用が強いので、われわれは現在前者のみを行つている(杉本ほか, 1974)

Norluten-D は Norethindrone 5 mg と Mestranol 0.05 mg を1錠中に含有する強力なゲスターゲンであ

る。持続長期投与によつて子宮内膜は脱落膜性変化を起し、異所性子宮内膜病巣に対しても発育抑制的な効果をもたらすのみならず、退行壊死に導く。自覚症状は軽減ないしは消失し、局所病巣も縮小する。排卵は治療中は全く抑制され、発育卵胞は閉鎖するが原始卵胞はほとんど影響をうけず、治療中止後速やかに排卵性周期を恢復する。

偽妊娠療法ではエストロゲン・ゲスターゲン混合製剤をきわめて長期投与するものであるため副作用についての検討を十分行つておかねばならない。投与初期には悪心、嘔吐、胃部不快感などの胃腸症状が比較的高率(56.2%)に現れるが、一過性のもので服用を継続していても自然に消退するものが多い。中期症状として体重増加、乳房緊満感、神経過敏、不眠など妊娠時と似た症候を呈することがあるが、これらも治療中止後は速かに消失する。

経口避妊薬の長期使用は時に肝機能障害を起し、黄疸(steroid jaundice)を発生することが報告されている(Perez-Mera & Shields, 1962; Orellana Alcalde & Dominguez, 1963; Ockner & D avidson, 1967)。黄疸発生の病態には比較的一定したパターンがあるという(Doll & Vessey, 1970)。すなわち黄疸は経口避妊薬の投与初期の周期に発生しやすく、投与中止後数日から遅くとも数週のうちに消失する。その後再び投与を続けても今度は黄疸発生は見られない。これらの婦人の多くは既往に肝障害を起したり、妊娠性掻痒症の経験があるという。偽妊娠療法でも BSP 排泄遅延と血清トランスアミラーゼの上昇が見られるが、血清ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、膠質反応の変化は著明でない(Okamura, 1968)。この肝胆汁分泌障害はゲスターゲンそのものによるもので mestranol の意義は少ないという。だが長期投与を続け、投与量の累積増加にもかかわらず、障害の度合いはむしろ改善される傾向を示し、投与を中止すると2週間以内に正常値に復するという。すなわちゲスターゲンの肝への作用は大多数は一過性のものであり、速やかな可逆性を持つものであるが、色素排泄遅延婦人には投与を避けた方がよいと結んでいる。Kistner (1968, 1975) も同様の所見を述べ、さらに偽妊娠療法にはエストロゲンがかなり長期間投与されるので乳腺や性器の発癌がかなり懸念されるが、これまでもそのような事実は動物実験でも臨床実験でも報告されていないと報告している。われわれの例でも Norlutin D 投与によつて TTT, ビリルビン値, 血糖, 血液凝固時間, 出血時間はほとんど影響をうけなかつたが, S-GOT, S-GPT が投与 8~14週に急上昇したものがあつた。しかしそのまま投与を続けても上昇傾向はみられ

ず、また自覚症状もなかつたし、しかも中止後 2~4 週間のうちに元値に復している。

経口避妊薬が静脈血栓と関係あるのではないかとの調査が各機関で行われてきたが肝障害の場合と違って素因や病歴の特長がはつきりしていない。Vessey & Weatherall (1968), Markush & Seigel (1967) は英米両国の若年婦人の肺血栓による死亡例を検討し避妊薬服用者に有意に高い死亡者を見出したという。またエストロゲンは末梢血管の血栓形成を誘発する(Daniel, et al., 1967; Jeffeate, et al., 1968), 避妊薬長期服用は血液凝固VIIおよびX因子の増量(Poller, et al, 1968)や血小板の変化が見られる(Bolton, et al. 1968)という報告がある。しかしながらわが国においては避妊薬服用例の血栓発生例の報告は見当たらないようであるし偽妊娠療法における記録も発表されていない。

偽妊娠療法には以上に述べたような副作用を伴うことがあるので Kistner (1968) は次のような症例に対しては行わないほうがよいと述べている。

- a) エンドメトリオーシスが確認されず、触診所見軽微で、ただ病歴から本症が疑われる症例。
- b) 骨盤内病変の診断が不明瞭な例、とくに卵巣腫大が卵巣腫瘍を否定できないとき
- c) エストロゲン刺激による子宮筋腫の肥大が他の合併症を誘発するおそれがあるとき
- d) 肝疾患の現症あるいは既往のあるもの
- e) 乳癌の既往のあるもの
- f) 肺血栓、静脈血栓の既往がある例
- g) ゲスターゲンの副作用が強く、連用に耐られないときはゲスターゲンの種類を変えるとよいことがある。

偽妊娠療法が奏効する例では病巣は縮小し自覚症状も軽減または消失する。しかしながら一部には自覚症状の改善が著しくなかつたり、効果が一過性の例もある。また局所出血によつて二次的に発生した線維性硬結や癒着を消滅させることはステロイドホルモンの薬理作用から考えても望みえないところである。

エンドメトリオーシス患者における不妊の主な原因が、この腹膜癒着に基くものであるとするなら妊孕性獲得のためには、ぜひこの癒着を剝離し、内性器を修復せねばならない。ここに保存的手術療法の必要性が生れてくるわけである。通常この2つの保存療法を組み合わせで行っているのが、実状であるが、臨床実地面でできるかぎり少ない侵襲で最大の遠隔効果を得るにはどのような方法を選べばよいであろうか。

自覚症状もとれ、しかも妊娠が成立するというのが保存療法の遠隔効果の理想像である。Kistner (1975) は偽妊娠療法単独で85%の症例に自覚症状の軽減がみら

れ、寛解は6年間続いたと報告している。われわれの経験では偽妊娠療法によつて自覚症状は一時的に66.7% (30/45例) 消失または軽減をみているが、その後再発をみたものが15例あり、16例が保存手術をうけた。妊娠成立への効果は28.6% (14/49例) であるが、I期では50%の妊娠率を示すにもかかわらず、病勢が進行するにつれて妊娠率は急激に低下することが分つた。一方偽妊娠療法と保存手術を併用すると、それぞれの単独療法に比べて自覚症状の改善と妊娠率の向上はともに著しく良好な成績を示すようになる。自覚症状に対しては再発率が低い上に発現の時期はかなり遅れることが分つた。妊娠率は進行度のいかんにかかわらず向上する。このように偽妊娠療法は癒着を伴わない初期例に対して自覚症状および妊娠性の獲得に著しい効果を示すとともに、進行例に対しても手術療法との併用によつて治療効果を著しく向上させることが判明した。エストロゲン・ゲスターゲンの持続投与の意義は異所性子宮内膜に対して選択的に浮腫、脱落膜性変化、壊死、吸収を促進させる一方、病巣部の硬結除去や癒着剝離の手術操作を容易にすることにあると考える。さらには術後偽妊娠療法は、とり残されたかもしれない病巣の増生を阻止するにも役立つであろう。

おわりに

1915例の不妊患者中166例 (8.06%) のエンドメトリオーシスを発見し、保存療法として偽妊娠療法と保存手術療法を行った。

エンドメトリオーシスが不妊の原因として重要な意義をもっていることは事実であるにしても、その詳細については憶測の域を出ず今後の実証を待たねばならないと考える。われわれの検討でも明確な結論を出すことはできなかつたが、ラパロスコピーで発見されるような、ごく初期例 (I期) では癒着を伴っていないにもかかわらず不妊であり、しかも偽妊娠療法を行うと半数の例は妊娠するところをみると、エンドメトリオーシスそのものが不妊因子として作用していると考えても差支えないと考える。これに加えて進行例に見られる腹膜癒着はなおいつそう妊娠の成立を妨げるものであろう。

本症の保存療法としてI期には偽妊娠療法が期待できるし、II期、III期には保存手術療法が主体になるが、偽妊娠療法の併用は手術を容易にし術後の遺残病巣を根絶するのに役立つものであると考える。

参考文献

- Andrews, M. C., Andrews, W. C. & Strauss, A. F.: Effects of progestin induced pseudo-pregnancy on endometriosis. *Am. J. Obst. Gynec.*, 78 : 776, 1959.
- Andrews, W. C. & Larsen, G. D.: Endometriosis; Treatment withh ormonal pseudo-pregnancy and/or operation. *Am. J. Obst. Gynec.*, 118 : 643, 1974.
- Bickers, W.: Stilbestrol in endometriosis. *Southern Med. J.*, 42 : 229, 1949.
- Bolton, C. H., Hampton, J. R. & Mitchell, J. R. A.: Effect of oral contraceptive agents on platelets and plasma-phospholipids. *Lancet*, 1 : 1336, 1968.
- Creadick, R. N.: Nonsurgical treatment of endometriosis; A preliminary report on the use of methyltestosterone. *N. Carolina Med. J.*, 11 : 576, 1950.
- Daniel, D. G., Campbell, H. & Turnbull, A. C.: Puerperal thromboembolism and suppression of lactation. *Lancet*, 2 : 287, 1967.
- Doll, R. & Vessey, M. P.: Evaluation of rare adverse effects of systemic contraceptives. *Brit. Med. Bull.*, 26 : 33, 1970.
- Hirst, J. C.: Conservative treatment and therapeutic test for endometriosis by androgens. *Am. J. Obst. Gynec.*, 53 : 483, 1947.
- Jeffcoate, T. N. A., Miller, J., Roos, R. F. & Tindall, V. R.: Puerperal thromboembolism in relation to the inhibition of lactation by oestrogen therapy. *Brit. Med. J.*, 4 : 19, 1968.
- Karnaky, K. J.: The use of stilbestrol for endometriosis. *Southern Med. J.*, 41 : 109, 1948.
- Kistner, R. W.: Treatment of endometriosis by inducing pseudopregnancy with ovarian hormones. *Fertil. Steril.*, 10 : 539, 1959.
- Kistner, R. W.: The effects of new synthetic progestogens on endometriosis in the human female. *Fertil., Steril.*, 16 : 61, 1965.
- Kistner, R. W.: Endometriosis and adenomyosis. In *Davis Gynecology and Obstetrics*, Vol. 11, 1968.
- Kistner, R. W.: Endometriosis and infertility, "Progress in infertility" ed. by Behrman, S. J. & Kistner, R. W., p. 327, Little Brown & Co., Boston, 1968.
- Kistner, R. W.: Endometriosis and infertility, "Progress in infertility" en. by Behrman, S. J. & Kistner, R. W., 2nd Ed., p. 345, Little Brown & Co., Boston, 1975.
- Lebherz, T. B. & Fobes, C. D.: Management of endometriosis with nor-progesterone. *Am. J. Obst. Gynec.*, 81 : 102, 1961.
- McArther, J. W. & Ulfelder, H.: The effect of pregnancy upon endometriosis.

- Obst. Gynec. Survey, 20 : 706, 1965.
- 18) Ockner, R. K. & Davidson, C. S. : Hepatic effects of oral contraceptives. *New Eng. J. Med.*, 276 : 331, 1967.
 - 19) Okamura, H. : Effects of various oral gestogens on the liver function. *J. Jap. Obst. Gynec.*, 15 : 177, 1968.
 - 20) Orellana-Alcalda, J. M. & Dominguez, J. P. : Jaundice and oral contraceptive drugs. *Lancet*, 2 : 1278, 1966.
 - 21) Perez-Mera, R. A. & Shields, C. E. : Jaundice associated with norethindrone acetate therapy. *New Eng. J. Med.*, 267 : 1962.
 - 22) Poller, L., Tabiowa, A. & Thomson, J. M. : Effects of low-dose oral contraceptives on blood coagulation. *Brit. Med. J.*, 3 : 218, 1968.
 - 23) Riva, H. L., Wilson, J. H. & Kawanisi, I. M. : Effect of norethynodrel on endometriosis. *Am. J. Obst. Gynec.*, 82 : 109, 1961.
 - 24) Soiva, K. & Costren, O. : Clinical observation on the effect of Lynestrenol on endometriosis and ovarian function. *Internat. J. Fertil.*, 9 : 253, 1964.
 - 25) 杉本修, 大島正義, 原田攻, 金子義雄 : エンドメトリオーシスの保存療法. 手術療法とゲスターゲン療法. 産婦人科の実際, 23 : 811, 1974.
 - 26) Vessey, M. P. & Weatherall, J. A. C. : Venous thromboembolic disease and the use of oral contraceptives. *Lancet*, 2 : 94, 1968.
 - 27) Williams, B. F. P. : Conservative treatment of endometriosis with progestin therapy. *Am. J. Obst. Gynec.*, 83 : 715, 1962.
 - 28) Williams, B. F. P. : Conservative management of endometriosis; Follow up observations of progestin therapy. *Obst. Gynec.*, 30 : 76, 1967.

one of the causes of female infertility, has many unsettled problems in accurate preoperative diagnosis as well as effective palliative treatment. In our study, 166 cases of 1,919 infertile women, 8.06%, were diagnosed as pelvic endometriosis by final examination of laparoscopy. Pelvic endometriosis which was found in a fairly lot of sterile women younger than 30 years was early in stage. Clinical examinations for sterility proved that there had not happened frequently ovarian dysfunction, tubal insufficiency and other sterile causes than pelvic endometriosis.

To know what is the most effective treatment of pelvic endometriosis for improvement of subjective symptoms and acquirement of pregnancy in sterile patients, we compared the effect of pseudopregnancy therapy or conservative operation each alone with that of their combination treatment. Endometriosis was classified into three stage according to a degree of the progress of the disease on laparoscopy.

Of 45 cases in stage I, 50% became pregnant after pseudopregnancy therapy alone or post-operative treatment. Of 66 cases in stage II or III, which were treated by pseudopregnancy therapy accompanied with operation, 45.7% conceived, though operation alone resulted in 38.1% pregnancy rate. These conservative treatments of 164 cases of pelvic endometriosis gave rise to pregnancy in 64 cases, 39.5%, but 4 cases were inevitably treated by radical operation because of extremely extended lesions with adhesion.

As a result, for pelvic endometriosis in stage I, pseudopregnancy therapy alone is advisable, though for that in stage II or III, conservative operation accompanied with pseudopregnancy therapy is more useful than each alone.

Evaluation of pseudopregnancy therapy on pelvic endometriosis

**Osamu Sugimoto, Minoru Ueki and
Shonosuke Doi**

Department of Obstetrics and Gynecology
Osaka Medical College, Osaka Japan

Pelvic endometriosis, rising in importance as

帝切後の子宮 X 線像に関する研究 (II)

—帝切前後の母体血中コルチゾールの動態と
帝切癒痕変形との関係について—

Studies on the Hysterograms after Cesarean Sections (II)
(Dynamics of the Maternal Serum Cortisol before and after
Cesarean Section with Special Reference to the Deformity of
Cesarean Section Scars)

東邦大学医学部産婦人科学教室 (主任: 林基之教授)

高 田 久
Hisashi TAKADA

Department Obstet. Gynec., Toho Univ. School of Medicine
(Director: Prof. M. Hayashi)

著者は1974年、帝切後の子宮X線像特に帝切癒痕について報告し、ひきつづいて、1973年から1976年にかけて、自験帝切例について、これまで帝切創治癒の良否に関し比較的関心がはらわれなかつた、創治癒に対する体質など個体に特有の態度を解明する一手段として、妊娠、分娩、産褥時に特異な動態を示し、さらに創傷治癒に関し大きな影響を及ぼすとされているコルチゾールについて、帝切前後における血中の動態並びにこれと帝切癒痕変形の間にかなる関係があるかを検討し、以下の結論を得た。1) 帝王切開前後の母体血中コルチゾール: 帝切直前の85例で、平均 $35.6 \pm 14.44 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、帝切後3日目は12例、平均 $28.9 \pm 9.40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、帝切後7日目は62例で、平均 $22.6 \pm 6.16 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、漸減傾向を示した。2) 帝切時在胎週数と母体血中コルチゾールについては、妊娠37週以下、38週、39週、40週、41週、42週、43週、44週に分けて、帝切前後値につき検討したが、有意差は認められず、母体年齢、児の生下時体重と血中コルチゾールについても有意差はなかつた。陣痛発来後帝切例と陣痛発来前帝切例については、帝切前値は、陣痛発来後帝切例が発来前帝切例に比べ有意 ($P < 0.01$) に高値を示し、帝切後値については有意差は認められなかつた。又初産と経産の間、羊水混濁例と非混濁例の間にも有意差は認められなかつた。頸管開大児先進部の下降例は陣発とも関連し、そうでないものに比べ帝切前値が有意に高値を示し ($P < 0.05$)、帝切後値には差が認められなかつた。3) 帝切癒痕変形と母体血中コルチゾールの関係: 帝切癒痕正常群の帝切前コルチゾール測定例は20例で、平均 $28.6 \pm 11.05 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、帝切後7日目測定例は16例で、平均 $18.4 \pm 2.44 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、帝切癒痕変形群の帝切前測定例は28例で、平均 $40.0 \pm 15.37 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、帝切後7日目測定例は22例で、平均 $26.1 \pm 6.95 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、前後値共に有意に変形群が高値を示した ($P < 0.01$)。さらに帝切創を同一手技にて縫合 (連続2層) した24例について検討すると、正常群は10例で帝切前値が平均 $25.9 \pm 8.54 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、帝切後7日目は $19.1 \pm 3.10 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、変形群は14例で、帝切前値が平均 $39.8 \pm 14.06 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、帝切後7日目は $25.5 \pm 7.87 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、共に変形群が有意に高値を示した ($P < 0.05$)。4) 子宮切開部縫合法と帝切後7日目の血中コルチゾールとの関係: 第1層をクロミツクカッタグット1号による結節縫合、第2層をクロミツクカッタグット1号によるZ字縫合した19例と、クロミツクカッタグット1号による連続2層縫合した36例、及び同カッタグットによる単層縫合した8例を比較検討したところ有意差は認められなかつた。5) 術後白血球数と血中コルチゾールの関係: 術後2日から5日における白血球数との関係を調査したところ同じく有意差は認められなかつた。6) 帝切後子宮造影による帝切癒痕変形の出現率: 当院で帝切し、帝切後3カ月目に子宮造

影をした57例につき検討したところ、正常例が42.1%、5 mm 以下の欠損が認められる小変形が52.6%、6 mm 以上の深さを有する大変形は 5.3%であった。一方他院で帝切し性器出血、腰痛その他の症状で受診した既往帝切患者25例の調査では、大変形20%、小変形68%、正常12.4%と変形例が高率に認められた。7) 縫合法と帝切癒痕変形との関係：クロミツカットグット1号による、結節、Z字2層縫合例26例と、連続2層縫合例31例につき検討したが有意差は認められず、単層縫合例は4例と少なかったが、正常と小変形が半々に認められた。8) 子宮開大度と帝切癒痕変形との関係をみると、未開大例に大変形が多く認められた。術後白血球数や血色素量と帝切癒痕変形との間には相関関係は認められなかった。9) 3例の帝切例と5例の一般手術例の、術前、術中、術直後、術後24時間以内の血中コルチゾール値を測定したところ、帝切例が一般手術例に比べ著明に高値を示した。

I. 結 言

近年帝王切開分娩の安全性が確立されるに伴い、その適応と要約が広げられ、帝切を受ける妊婦が増加している。それと共に帝切後の諸問題が注目され、既往帝切例の次回分娩時における子宮破裂や次回分娩方式の決め方、子宮創縫合法を中心とした帝切技術の検討、帝切後の不妊症、流産、頸管妊娠、絨毛上皮腫、不正子宮出血、無月経をはじめとする月経異常、腹腔内癒着、腹壁癒、膀胱子宮癒などの様々な問題が指摘されている。帝切子宮癒痕の良否を判定するのは、対象となる子宮が生体深部にあるため容易ではなく、子宮造影、子宮鏡、次回経膈分娩時に内診指による欠損の確認、子宮ゾンデ診などがあげられ、いずれも100%確実なものはないが、子宮造影は適正に実施された場合には信頼度の高いものとなり、帝切癒痕の検査法の主流をなしている。この様に帝切癒痕の良否は帝切婦人のその後の健康に著しい影響を与えるため、正確に把握され、又研究されなければならない。手術という生体にとって極めて強烈なストレスに対し、手術創が良く治癒するためには、手術手技や術前術後管理はもちろん、生体の治癒能力も重要な要素として研究されなければならない。

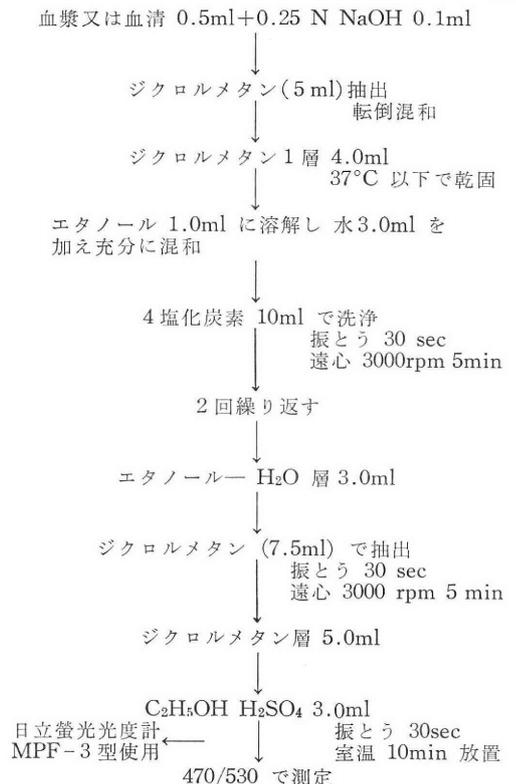
帝王切開は妊娠、分娩、産褥という特殊な状態に伴い、コルチゾール、エストロゲン、プロゲステロンなどを始めその他のホルモンバランスや生体のあらゆる機能が正常の非妊婦と異なるため、一般外科手術における創傷治癒とは異なる点があるものと推測される。著者は1973年11月から1976年1月にかけて、妊娠中に増加し、又創傷治癒に特異な影響を与えるとされている Glucocorticoids の主成分であるコルチゾールの帝切前後の動態を検討し、血中コルチゾールと帝切癒痕変形との間にかかわる関係があるかを研究したところ、興味ある成績を得たので、帝切後子宮造影の続報として報告する。

II. 研究対象及び方法

1972年7月より1976年1月までの、同一術者による帝

切は131例で、総分娩数の7.6%である。この中帝切後子宮造影を受けたのは65例49.6%であった。血中コルチゾール測定例は、1973年11月より159例で、その中85例は帝切直前に、12例は帝切後3日目の午前6時30分、62例は帝切後7日目の午前6時30分に採血した。血中コルチゾール測定例のうち帝切後子宮造影を受けた例は48例であった。母体血中コルチゾールの測定は表1、図1に示す如く、Rudd らの蛍光比色法に従い、肘静脈より採血し直ちに遠心分離により血清を分離し、コルチゾール測定まで5°C に保ち、採血より5日以内にコルチゾールの

表 1 血中 Cortisol 測定法 (Rudd 法)



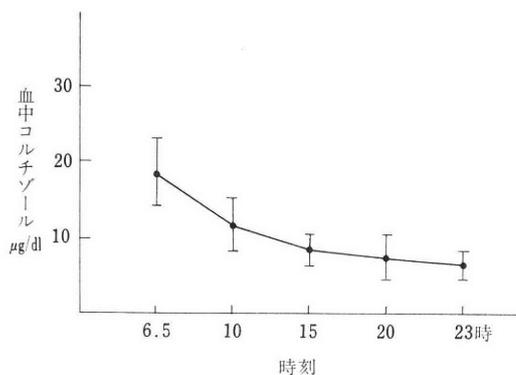


図 1 血中 cortisol 測定法と測定値

① 検体の安定性 :

室温で1~2日間, 4°C 冷蔵庫中で 2 週間, -20°C で 1 年間は安定とされる

② 自然分娩時の本法における cortisol 値

40~90µg/dl

③ 正常人におけるRudd 法による cortisol 値の日内変動

6時30分	18.6±4.5µg/dl
10時	11.8±3.7
15時	8.6±1.9
20時	7.6±3.0
23時	6.7±1.8

測定を施行した。手術創の治癒の良否は、術後7日以内の滲出期や線維形成期にきまるとされているので、3日目と7日目にコルチゾールを測定したが、日内変動を考慮して採血時間は午前6時30分とした。又3例の帝切例につき術前、術中、術直後、術後第1日午前6時30分の血中コルチゾールを、一般手術5例につき術前術後の血中コルチゾール値を測定した。

帝切後の子宮造影は、血中コルチゾール測定例は帝切術後3カ月目に、コルチゾール測定の施行されなかつた例は帝切後2~6カ月の間に施行した。造影法は圧測定用の目盛り付きガラス管のついた頸管カニューレを使用し、1mlごとに圧を測定しながら原則として造影剤7mlを注入し、必要に応じて追加した。撮影方向は前後及び側方の2方向とした。造影剤は水溶性造影剤であるエンドグラフィンを使用し、撮影条件は表2に示した。子宮造影による帝切癒痕の良否の判定には、欠損の有無

を主にしPoidevinの基準に従い、欠損の深さが6mm以上のものを大変形、5mm以下のものを小変形とした。

帝切術式は正中縦切開にて開腹し、膀胱子宮窩腹膜を開き、子宮下部(頸部)をGeppert法にて横切開し、創の閉鎖にはクロミツクカットグット1号を使用し、創の比較的きれいな例は連続2層縫合とし、裂傷や創の不整な例は、第1層を結節縫合し、第2層はZ縫合とした。最近では創のきれいな例には単層縫合を採用している。麻酔法は、常位胎盤早期剝離や前置胎盤さらにShockを伴う例は全身麻酔を行い、その他は全例腰部脊椎麻酔を施行した。術前、術後管理はすべて同じ基準を用い対象条件としては、比較的一定しているものと思われる。その他帝切時子宮口開大度や術後の白血球数、血色素量と帝切癒痕変形との関係についても調査した。

III. 成績

1) 帝切前後の血中コルチゾール(図2)

帝切直前の血中コルチゾール値は平均35.6±14.44µg/dl, 帝切後3日目値は平均28.9±9.40µg/dl, 帝切後7日目値は平均22.6±6.16µg/dlとなり、漸減傾向を示した。又帝切前コルチゾールの採血時刻との関係を図3にまとめたが、一定の傾向はみられなかつた。

2) 在胎週数と血中コルチゾール(図4)

38週帝切前値は平均40.5±15.01µg/dl, 39週帝切前値は35.2±13.66µg/dl, 帝切後7日目値は22.5±7.67µg/dl, 40週では前値が35.6±15.24µg/dl, 7日目値は21.4±3.98µg/dl, 41週では前値が38.2±15.88µg/dl, 7日目値は24.5±7.38µg/dl, 42週では前値が28.6±8.89µg/dl, 7日目値19.8±3.07µg/dl, 43週では前値が32.8±14.46µg/dl, 7日目値は24.7±5.47µg/dl, 44週では前値が33.4±9.58µg/dl, 7日目値は18.9±3.36µg/dlとなり、42週帝切前値が低い傾向を示したが全体としては特別な傾向は認められなかつた。

3) 母体年齢と血中コルチゾールの関係(図5)

25歳以下、26歳から29歳、30歳以上の3群に区分すると、25歳以下では、帝切前値が34.4±14.93µg/dl, 7日目値は21.1±5.72µg/dlとなり、26歳から29歳では帝切

表 2 撮 影 条 件

方向	管電圧 (kVp)	管電流 (mA)	時間 (Sec)	距離 (cm)	増感紙	フィルム	グリッド	X線管焦点	被写体厚 (cm)	フィルター AL/mm	自動現像機
正面	80	150	0.25	100	LT-II	RX	8 : 1	1 × 1	18	2.0	QX1200
側面	90	100	0.6	100	LT-II	QS	5 : 1	1 × 1	30	2.0	QX1200

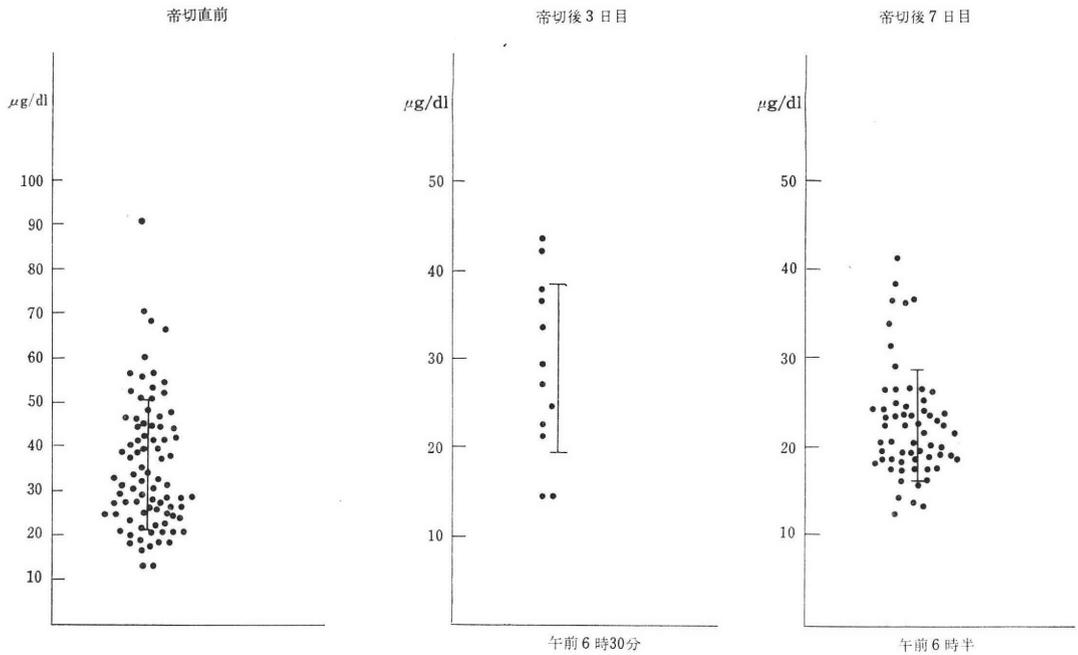


図 2 帝切前後の血中コルチゾール

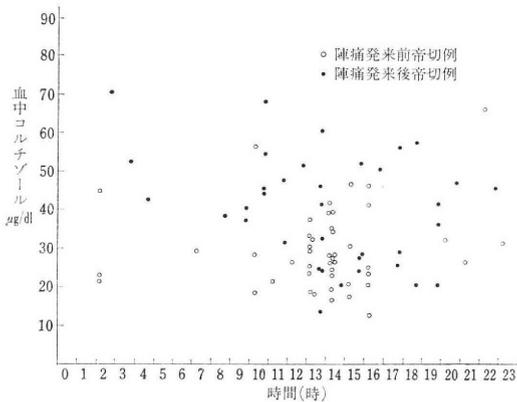


図 3 帝切前コルチゾールの時間的分布

前値が $38.4 \pm 14.31 \mu\text{g/dl}$, 7 日目値は $22.8 \pm 7.06 \mu\text{g/dl}$, 30 歳以上例は, 帝切前値が $34.0 \pm 13.58 \mu\text{g/dl}$, 7 日目値は $23.9 \pm 6.33 \mu\text{g/dl}$ となり, 有意の変化は認められなかった.

4) 陣痛発来後帝切例と発来前帝切例における血中コルチゾール(図 6)

陣痛発来後帝切例では帝切前値が平均 $42.2 \pm 15.54 \mu\text{g/dl}$, 帝切後 7 日目値は $23.02 \pm 6.36 \mu\text{g/dl}$ となり, 陣痛発来前例では, 帝切前値が平均 $28.5 \pm 9.23 \mu\text{g/dl}$, 7 日目値は $21.42 \pm 5.19 \mu\text{g/dl}$ となり, 陣痛発来群が発来前群より, 帝切前値が有意に高値を示し ($P < 0.01$), 7 日目値には有意差は認められなかった.

5) 初産経産別血中コルチゾール(図 7, 8)

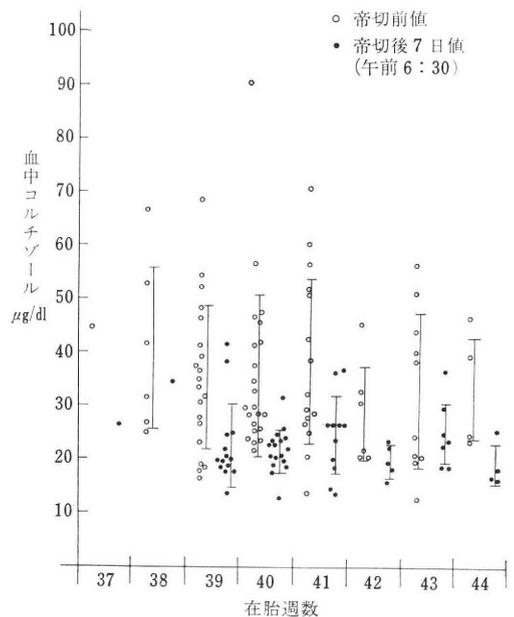


図 4 帝切例の在胎週数と血中コルチゾール値

陣発例の初産帝切前値は平均 $41.38 \pm 15.31 \mu\text{g/dl}$, 帝切後 7 日目値は $22.51 \pm 5.99 \mu\text{g/dl}$, 経産帝切前値は平均 $47.1 \pm 16.11 \mu\text{g/dl}$, 帝切後 7 日目値は $27.3 \pm 7.54 \mu\text{g/dl}$ となり, 非陣発例では初産帝切前値が平均 $29.42 \pm 9.78 \mu\text{g/dl}$, 帝切後 7 日目値は $21.76 \pm 4.34 \mu\text{g/dl}$, 経産帝切前値は平均 $27.63 \pm 8.59 \mu\text{g/dl}$, 帝切後 7 日目値は $21.02 \pm 5.98 \mu\text{g/dl}$ で, 共に有意の関係は認められなかった.

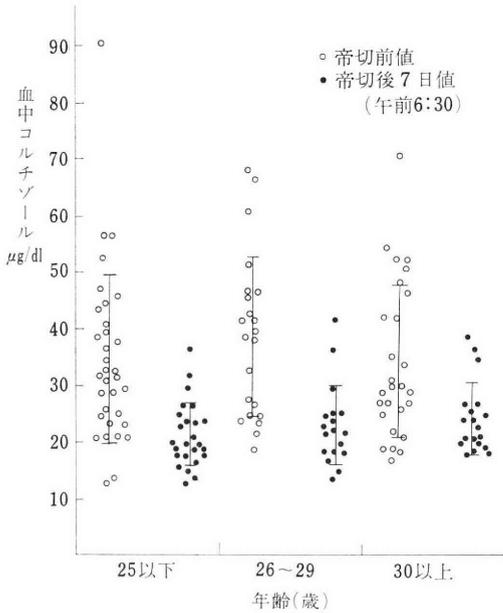


図 5 年齢と血中コルチゾール

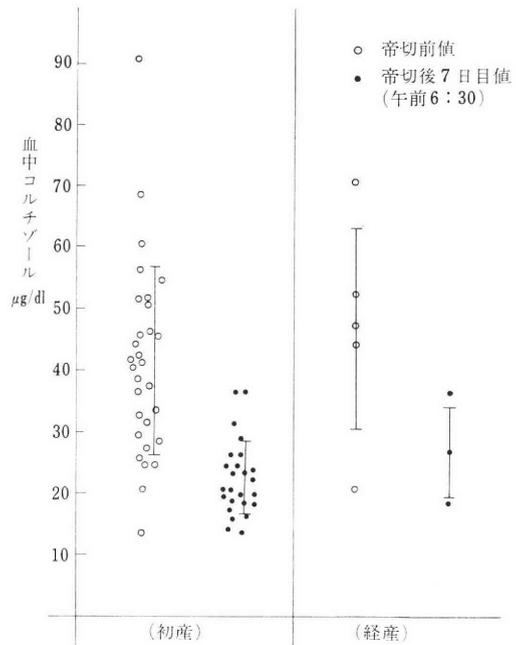


図 7 陣痛発来後帝切例における初産と経産の血中コルチゾール値の比較

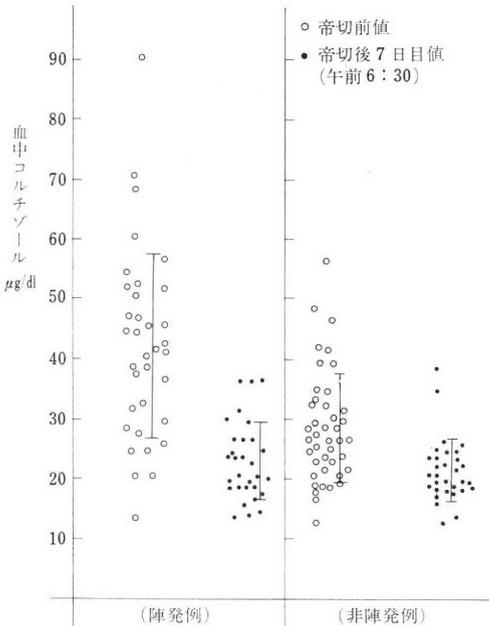


図 6 陣発例と非陣発例の血中コルチゾール値の比較

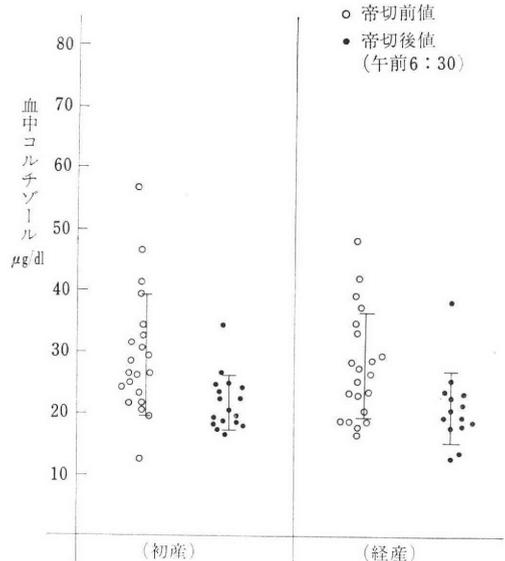


図 8 陣痛発来前帝切例における初産と経産の血中コルチゾール値の比較

6) 生下時体重と母体血中コルチゾール(図9)

2900g以下の児では帝切前値が平均 $39.8 \pm 13.32 \mu\text{g/dl}$, 帝切後7日目値 $22.6 \pm 8.11 \mu\text{g/dl}$, 3000から3500gの児では帝切前値が平均 $33.7 \pm 12.62 \mu\text{g/dl}$, 7日目値は $22.0 \pm 5.29 \mu\text{g/dl}$, 3600g以上の児では, 帝切前値が平均 $38.5 \pm 17.42 \mu\text{g/dl}$, 7日目値は $24.0 \pm 6.17 \mu\text{g/dl}$ となり, 有意

の関係は認められなかった。

7) 羊水混濁と血中コルチゾール(図10)

帝切時羊水混濁例は, 帝切前値が平均 $42.1 \pm 15.68 \mu\text{g/dl}$, 7日目値は $25.5 \pm 5.73 \mu\text{g/dl}$ となり, 混濁無しの例では, 帝切前値が平均 $32.6 \pm 14.12 \mu\text{g/dl}$, 7日目値は

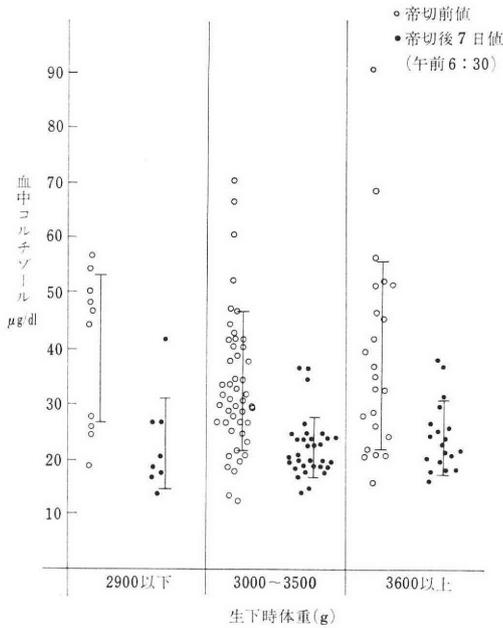


図 9 帝切時児体重と母体血中コルチゾール

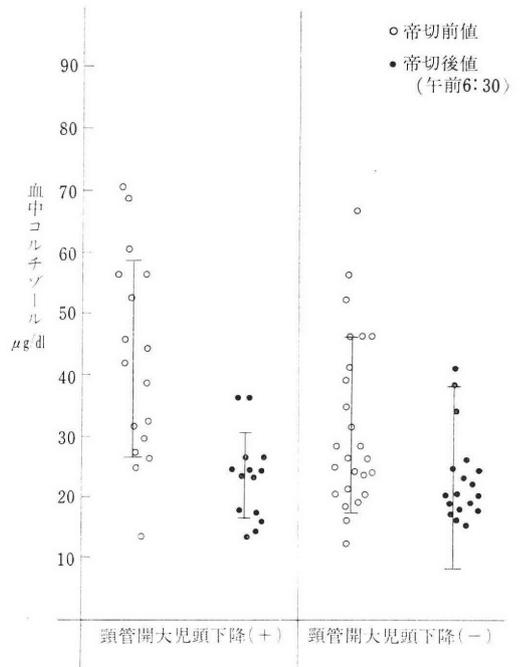


図 11 頸管開大, 児頭下降と血中コルチゾール

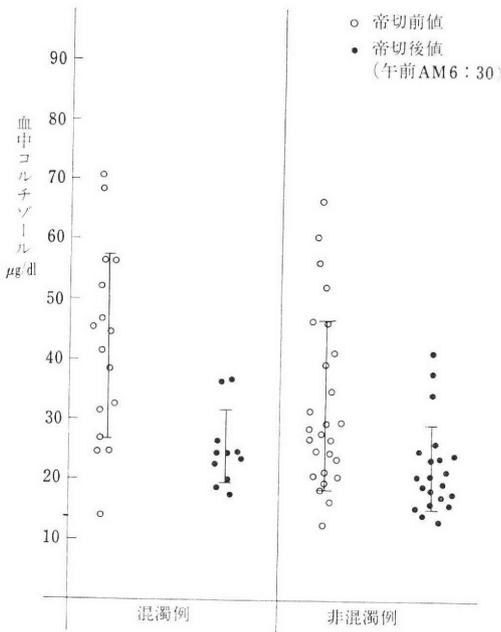


図 10 羊水混濁と血中コルチゾール

22.4±7.29μg/dl となり、混濁例の帝切前値が非混濁例に比べ高値を示したが、有意差は共に認められなかった。

8) 子宮開大度及び児先進部下降度と血中コルチゾール(図11)

頸管開大例とは子宮口が1.5指以上に開大したものと

し、先進部下降例は骨盤澗部まで下降したものととした。頸管開大, 児先進部下降例では、帝切前値が平均42.3±16.04μg/dl, 7日目値が平均23.4±6.82μg/dl となり、未開大非下降例では、帝切前値が平均32.0±14.40μg/dl, 7日目値が23.5±14.70μg/dl となり、帝切前値については有意の差が認められ (P<0.05), 帝切後値については有意差は認められなかった。

9) 帝切癒痕変形と母体血中コルチゾールとの関係(図12)

帝切癒痕正常群は20例で、帝切前値は平均28.6±11.05μg/dl, 帝切後7日目値は測定例が16例で平均18.4±2.44μg/dl となり、変形群では帝切前値(測定例28例)が平均40.0±15.37μg/dl, 術後7日目値(測定例22例)は平均26.1±6.95μg/dl となり、帝切前後値共に変形群が有意に高値を示した (P<0.01)。帝切子宮創を同一縫合に(クロミツカットグット1号による連続縫合)した24例における帝切癒痕変形と母体血中コルチゾールについては(図13)、癒痕正常群は10例で、帝切前値は平均25.9±8.54μg/dl, 術後7日目値は平均19.1±3.10μg/dl となり、癒痕変形群(14例)では、帝切前値が平均39.8±14.06μg/dl, 術後7日目値は平均25.5±7.87μg/dl となり、やはり変形群が帝切前後値共に有意に高値を示した (P<0.05)。

10) 子宮切開部縫合法と帝切後7日目の血中コルチ

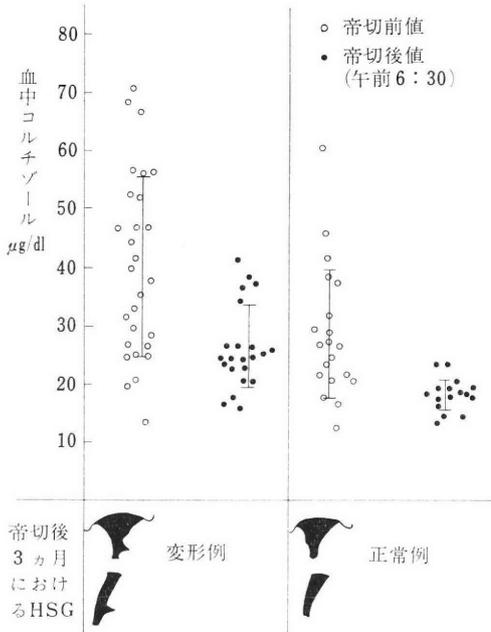


図 12 帝切癒痕変形と血中コルチゾール

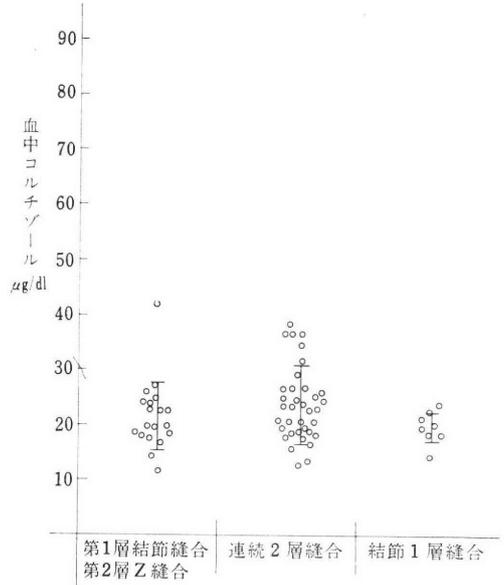


図 14 切開部縫合法と帝切後7日目のコルチゾール

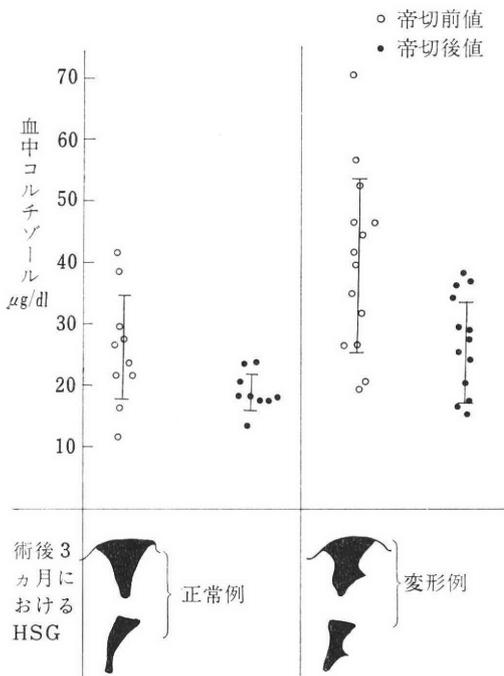


図 13 連続2層縫合例における帝切癒痕変形と血中コルチゾール

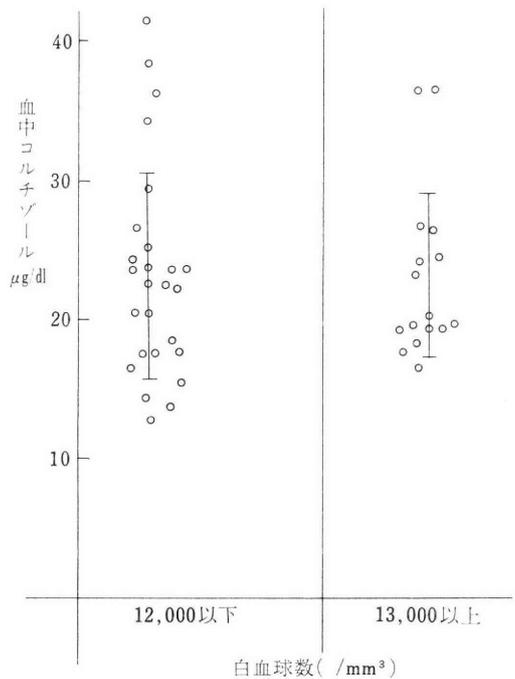


図 15 帝切後7日目の血中コルチゾールと術後白血球数

ゾール(図14)

クロミツクカットグットによる結節及びZ縫合による2層縫合例(19例)では、コルチゾール値が平均 $21.37 \pm 6.07 \mu\text{g/dl}$ 、連続2層縫合例(36例)では、 23.3 ± 6.78

$\mu\text{g/dl}$ 、最近施行している1層縫合例(8例)では、 $19.9 \pm 2.52 \mu\text{g/dl}$ となり、共に有意の差は認められなかった。

11) 帝切後白血球数と血中コルチゾール(図15)

白血球数は、術後2日から5日目に検査したもので、

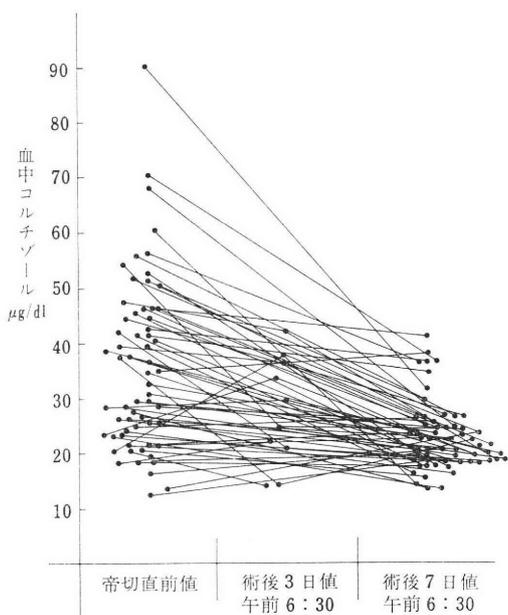
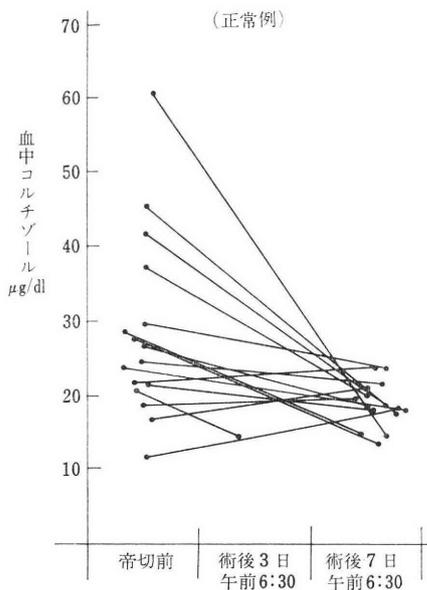


図 16 帝切後血中コルチゾールの変化

1 応 $12000/\text{mm}^3$ 以下と $13000/\text{mm}^3$ 以上に分けて 検討してみると、 12000 以下 (26例) の術後 7 日目血中コルチゾール値は平均 $23.2 \pm 7.47 \mu\text{g}/\text{dl}$, 13000 以上 (16例) では $23.2 \pm 5.85 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、両者の間には全く有意差は認められなかつた。

12) 帝切後の母体血中コルチゾールの経時的变化(図 16)

帝切直前値と、術後 3 日目値及び 7 日目値を線で結び、



その経過を示すと、すみやかに下降する例、漸次下降する例、下降後上昇する例、帝切前値よりも上昇している例、上昇後下降する例など様々な様相を示している。

13) 帝切癒痕変形と帝切後血中コルチゾールの経時的变化との関係(図17)

正常群では比較的低値に下降し、上昇してもゆるやかで、ばらつきの少ない比較的低値に集まる傾向がみられたが、変形例では比較的高値に分散している。図18は同一症例で帝切前値、術後 3 日目、7 日目値を測定した例のみを集めたものであるが、様々な経過を示している。次に著者の帝切後の子宮造影の成績を検討した。

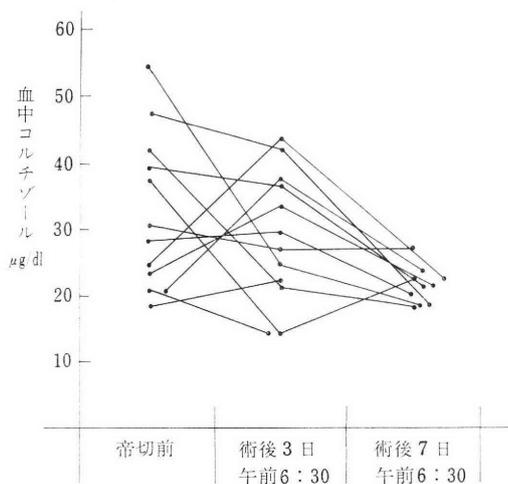


図 18 同一症例における帝切前後コルチゾールの変動

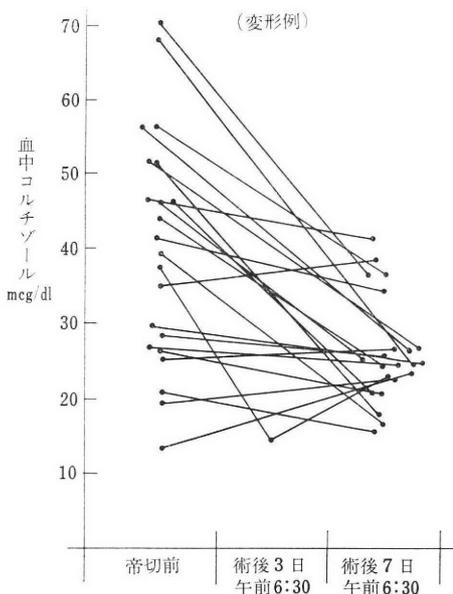


図 17 帝切癒痕変形と術後血中コルチゾールの変化

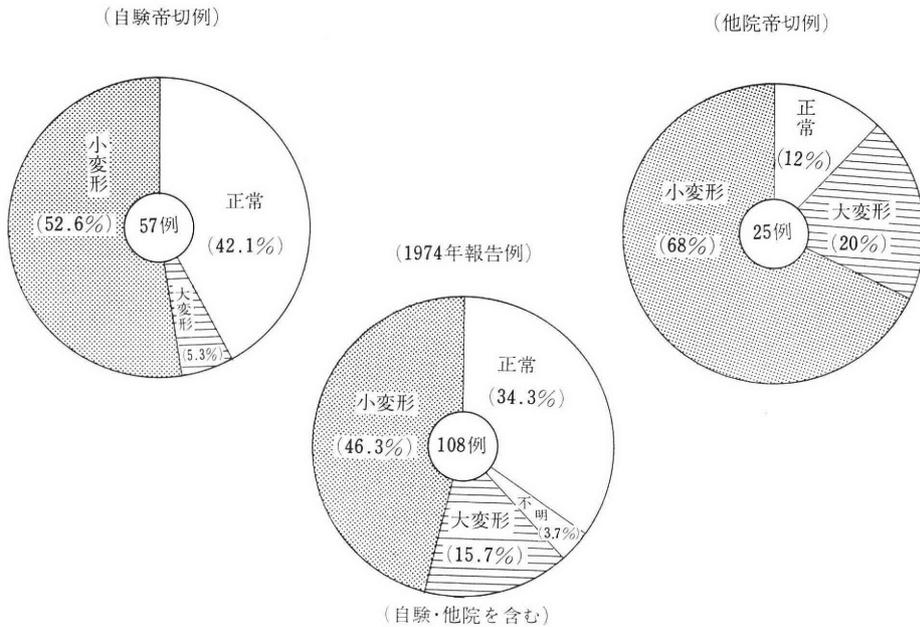


図 19 帝切癒痕変形出現率

正面像のみによる変形の出現率 (65例)

側面像のみによる変形の出現率 (62例)

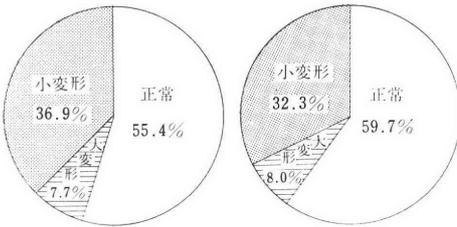


図 20 帝切後変形の出現率

14) 帝切癒痕変形出現率(図19)

自験帝切例は、著者が当院で帝切し、術後3カ月目に子宮造影を施行しえた57例である。正常像42.1%、小変形52.6%、大変形5.3%であった。他院帝切例とは、他院で帝切した患者で、不正子宮出血、月経異常、腰痛、その他の症状にて来院し、子宮造影を施行した25例で、うち正常例はわずか12%、大変形が20%、小変形が68%もあった。先の報告(1972年)で、東邦大学及び関連病院にて自院、他院帝切例に子宮造影を施行した108例では、正常例が34.3%、大変形が15.7%、小変形が46.3%、不明が3.7%となっている。図20は自院帝切例(術者が異なる例も含む)変形の出現率を正面像と側面像に分けて検討したものであるが、正面像では正常が55.4%、小変形が36.9%、大変形が7.7%となり、側面像においては正常が59.7%、小変形が32.3%、大変形が8.0%となり、2方向を合わせて判定した場合に比べ、正常例が共に多

くなっている。

15) 子宮切開部縫合法と帝切癒痕変形(図21)

結節及びZ縫合による2層縫合は計26例で、正常が38.5%、小変形42.3%、大変形19.2%となり、連続2層縫合例は計31例で、正常が38.7%、小変形54.8%、大変形6.5%となり、一層縫合例は帝切後子宮造影例が少なく、4例にすぎないが、正常と小変形が半々に認められた。なお結節Z2層縫合群に大変形が比較的多く見られたが、これは、児娩出困難のため逆T字切開を施行したり、前回帝切の癒痕部が硬く、切開時に帝切創が不整になつたり、過去 Strassman の手術を受けた例が4例程含まれたためであり、一般例に比べて著しい悪条件下にあり、単純に比較することはできない。これらの点を勘案すると、単層縫合後の子宮造影は少ないためなんともいえないが、結節Z2層縫合と連続2層縫合の間には有意差は認められなかつたといえよう。

16) 子宮口開大度と帝切癒痕変形(図22)

未開大例に大変形が高率に認められた他は、特に有意差は認められなかつた。

17) 術後白血球数及び血色素量と帝切癒痕変形(図23, 24)

両者の間には共に有意の関係は認められなかつた。

18) 一般手術後の血中コルチゾール値(図25)

帝王切開、子宮筋腫、分娩後不妊手術、その他の外科的一般手術の、術前及び術中、術直後、術後数時間及び数日の血中コルチゾール値の経時的变化をみると、帝切

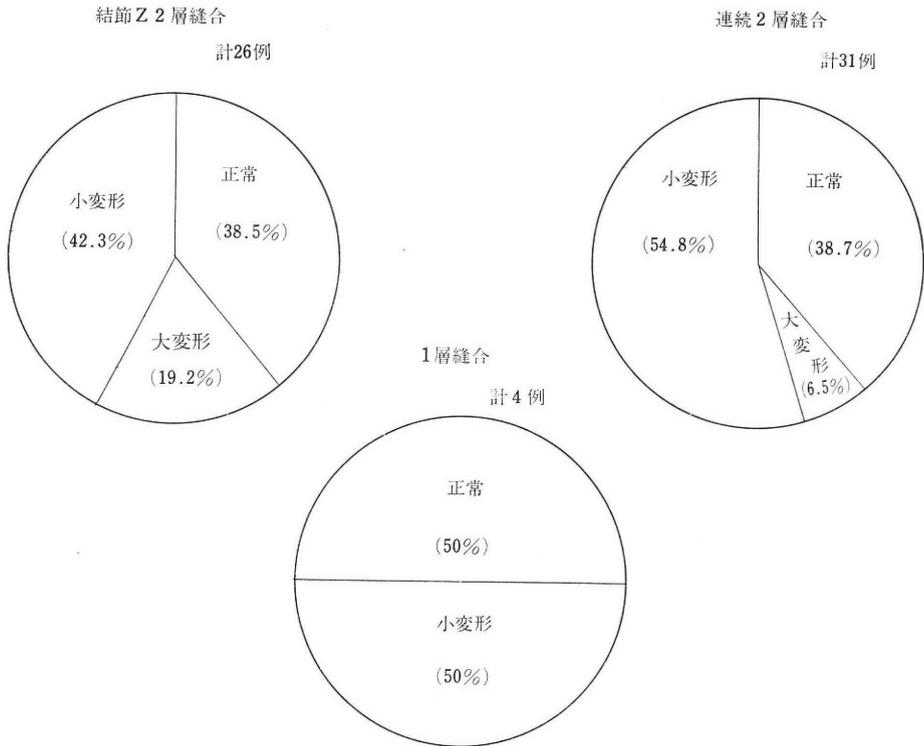


図 21 縫合法と帝切瘢痕変形

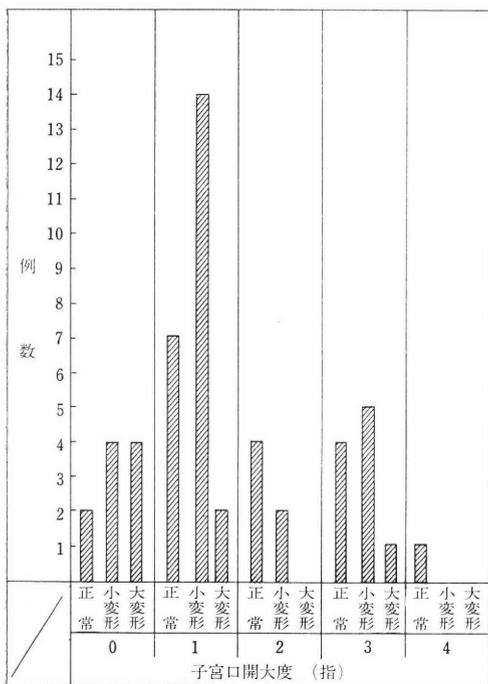


図 22 子宮口開大度と帝切瘢痕変形との係関 (50例)

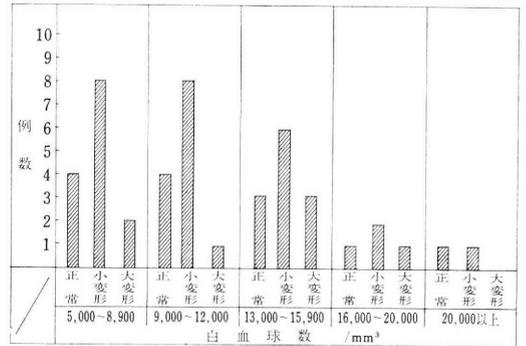


図 23 術後白血球数と帝切瘢痕変形

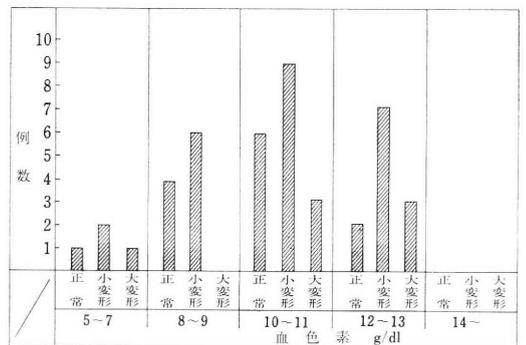


図 24 術後血色素量と帝切瘢痕変形

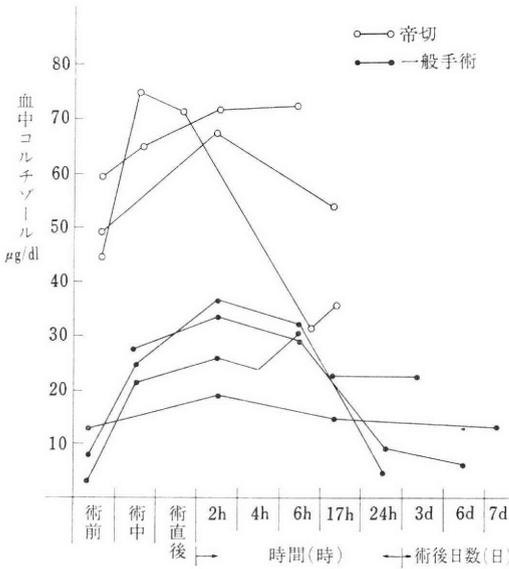


図 25 各手術後のコルチゾールの経時的変化

例ではコルチゾール値が一般手術に比べ高値を示しているのが認められた。

IV. 考 案

副腎皮質ホルモンには、Glucocorticoid, Mineral-corticoid, Androgen, Estrogen, Progesterone などがあり、生体の機能維持に極めて重要な役割を演じている。なかでも Glucocorticoid は創傷治癒に関し特異な影響を与えることは一般に認められている。Glucocorticoid には、Cortisone, Hydrocortisone (Cortisol), Prednisolone, Medrol, Dexamethasone などがあるが、人間においては、分泌量の大部分を占め、重要な役割を演ずるのは Cortisol である。Glucocorticoid の生物学的作用については、代謝面では、炭水化物に対しては Glyconeogenesis 及び Gluconeogenesis などの糖新生作用があり、蛋白代謝に関しては、筋、骨、皮膚などの末梢臓器では蛋白同化を阻止し、蛋白異化を促進し、肝、脳、心などの重要臓器では蛋白同化を促進し、全体として窒素平衡が負になるとされている。脂質代謝に関しては、脂肪合成が減少し、脂肪融解が促進され、脂肪酸やグリセロールが放出され、飢餓時にはこれらがエネルギー源となり肝におけるグルコースが保存されるとされている。Ca 代謝に関しては、消化管におけるビタミンDの作用に拮抗し、Ca の吸収をおさえ、血清 Ca を低下させる。代謝以外の主作用としては、循環器に対し、毛細管抵抗を強め、Noradrenaline の血管収縮作用を増強し、血圧を正常にし、抗 Shock 作用が認められる。中枢神経系に対しても、Addison 病や Cushing 症

候群に見られるごとく、欠乏、増量により様々な精神神経症状を起すことが知られている。抗炎症作用としては、血管透過性の抑制、白血球や貪食細胞の活動抑制、結合組織の形成抑制作用が認められている。又抗原抗体反応を抑制する作用も一般に認められ、その他筋肉、血液、肺、骨格、胃液分泌、さらに細胞や組織の分化と発達についてもさまざまな影響を与える。

本研究の目的である Glucocorticoid の創傷治癒抑制作用について文献的に検討してみると、Glucocorticoid は創傷治癒に関し明らかに Negative 効果を示し、実際的には創離開の問題が常であり、その主な機転は増殖と膠原形成が減少するためとされる。上皮形成はこのホルモンに直接影響されず、上皮細胞の進展の足場を作る線維性瘢痕を抑制し不完全な治癒に導くものとされ、これらの Glucocorticoid 作用にビタミンAが拮抗するとの報告もある。Stephansら(1971)は、コーチゾンなどの抗炎症ステロイドは創傷治癒を遅延させ、創の感染を起しやすくし、創の引張張力を減じ、正常創の収縮を遅延させ、これらの作用は、当ステロイドが肉芽組織内の毛細血管形成や膠質形成を抑制し、外傷刺激に対する血管反応を変化させ、抗体形成を抑制するためとし、ウサギを用いた実験で、ビタミンAがコーチゾンの線維増殖を阻害し、開放創の上皮化をおくらせることを予防し、一方創の収縮障害や体重の減少、創感染に対する感受性の増強などの作用に対しては拮抗しないことを報告した。Ehrlich(1969)は治癒創の引張強度に対する Cortisone と同化ホルモンの効果を検討し、Cortisone は手術後2~3日間又は手術前に投与されると創傷の治癒を遅延させるとし、その機序は代謝を変化させ、結合織における初期の構成的変化を起すためとし、結合織の吸収は Cortisone 単独注入後24時間以内に起こるとしている。そして同化 steroid hormone がビタミンAと同様 Corticoid 効果に拮抗するかどうか研究し、Testosterone, Durabolin, Bolmantalate は Cortisone の投与にかかわらず正常に創治癒を起し、同化 Steroid は正常の治癒を促進することはなかつたとしている。

Vogel (1970) は手術後の各時期に Cortisol や Prednisolone を投与して、ネズミの皮膚創の引張強度を研究し、術後3日から9日の間に投与された例は引張強度が減少し、特に6日目において顕著であり、12日以後、20日目以後ははつきりと引張強度を回復し、又 Glucocorticoid の少量は引張強度を増加させ、多量および長期投与による中毒状態では減少し、もし投薬が膠原期(11日目)の終りに始めれば、Glucocorticoid の投与にかかわらず引張強度は増加するものとした。Stephansら(1971)は創傷に対する Glucocorticoid の遅

延投与の効果进行研究し、Steroid は創傷後炎症反応の十分な発展期である3日以内に投与されると引張強度は減少し、臨床的にも、Steroid は手術後2~3日以内に与えられた時、創傷治癒を抑制することが認められている。結論として、Cortisone は収縮と炎症反応が十分確立された後投与されると、創の収縮を抑制し、Cortisone の創収縮に関する効果は創の引張強度に対する効果とはつきり異るとしている。

Hunt ら (1969) も開放創に対する Cortisone の効果とビタミンAの抑制効果を報告し、その他 Glucocorticoid の創傷治癒抑制作用に関する文献は多数認められる。手術創の引張強度は患者にとつても、医師にとつても切開創の重要な parameter である。正常の切開創の治癒は便宜上3つの時期に分けられ、lag phase (遅滞期)、latent phase (潜伏期)、productive phase (産生期)、又は基質 (滲出) 期、線維形成期、成熟期で、それぞれ術後4~6日以内、6~14日、15日以上となっている。lag 又は latent の時期は、炎症反応が汚物や壊死組織、細菌の除去によつて創を治癒させる準備をし、同時に線維芽細胞と上皮細胞の動員と遊走があり、非膠原性の蛋白と Glycoprotein が全身循環から集積される。lag 期の間はフィブリンの固着作用のみで遊走上皮細胞が創の両端に固着し、約4ないし6日には増殖線維芽細胞が膠原質を合成し始め、膠原質は細胞から単型で分泌されるが、急速に線維に集合する。この時点から急速に引張強度が獲得される様になる。

線維形成期と成熟期の始まりの間には明確な区別はなく、膠原質の増殖は15日以後は止まる。膠原質は線維増殖期以後は一定か、減少するが、引張強度は得られる。この引張強度は分子内と分子間の膠原線維の交叉結合と、より強くより効果的な織物をえるための溶解による改造、膠原線維の再形成によるものである。この交叉結合と改造には完全には6月から1年は必要とされ、筋膜ではそれ以上要する。

膠原線維は引張強度の主要素であるが、強さの獲得は、Mucopolysaccharides や Glycoprotein のような基質の成分をもつた膠原質の交互作用によるものである。創の引張強度は過度の蛋白消耗、低血流量の持続、血液粘調度の増加、遠隔部外傷による血管内凝固、寒冷による血管の収縮、慢性のストレス、その他、薬物、Hormone、放射線なども引張強度を変化させるとされている。

一方妊娠、分娩、産褥に関する副腎皮質ホルモンに関する研究は最近見られる様になり、なかでも Cortisol に関する報告が主になっている。Cortisol の測定には、蛍光測定法、Double isotope derivative assay, Com-

petitive protein binding assay (CPB), RIA, さらにそれぞれの変法がある。川原 (1957) は妊娠月数が進むにつれて血中尿中17OHCs が増加し、特に妊娠末期に有意に増加し、分娩時著明に増加し、産褥時に著明に減少し、自然分娩と鉗子分娩の間に著明な差はなく、帝王切開時に低値で、初産婦に高い傾向を示し、分娩時間の長い群に高い傾向を示したとしている。川田 (1970) は Murphy 氏変法により正常婦人 $7.74 \pm 3.04 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、分娩時母体血 $34.99 \pm 11.81 \mu\text{g}/\text{dl}$ であることを報告している。栃木 (1972) は Competitive protein binding 法により、妊娠8週で平均 $10.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、9~12週で $15.5 \mu\text{g}$ 、21~24週で $20.0 \mu\text{g}$ 、25~28週で $22.8 \mu\text{g}$ 、29~32週 $26.3 \mu\text{g}$ 、33~36週で $30.0 \mu\text{g}$ となり、妊娠末期のコルチゾールは平均 $31.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ で非妊時の約3倍に増加し、分娩直後には平均 $69.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ と非妊時の6倍になり、産褥第1日で平均 $29.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、産後2日で $19.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、第4日で $18.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり非妊時の値にもどつたという。

麻生 (1973) は胎児下垂体副腎系機能に関する研究で、満期分娩時並びに妊娠中期中絶時の母体及び臍静脈血 plasma corticosteroid を CPB 法により測定し、自然分娩群では $38.3 \pm 5.32 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、分娩誘発群 $45.2 \pm 7.16 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、帝切例で児娩出後の母体血は $21.1 \pm 6.46 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、分娩誘発し分娩所要時間の長かつた例が高値を示し、帝切群が最も低い値を示したという。目時 (1973) は妊娠時の血中 Cortisol 及び Progesteron の動態特に日内変動および Episodic Secretion につき検討し、CPB 法を改良した方法で Cortisol を測定し、妊娠10カ月で平均 $26.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ で非妊婦の平均 $11.2 \pm 2.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ の約2.5倍あつたという。午前9時から午後9時まで4時間毎に測定した Cortisol の時間的変動では、午前9時に高値を示し、午後9時に最低値となり、日内変動が認められたとしている。

Mukherjee (1972) は正常男性、女性、正常妊婦、子癩前症の血漿コルチゾールと ACTH を研究し、Mattingly 法にて正常人 (13人の女性4人の男性) では午前9時に採血した Cortisol 値は平均 $16.6 \pm 4.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、日内変動に関しては、男女共に2人につき、9時、12時、17時に採血し、9時と17時値を比較すると、それぞれ 15.7 ± 3.0 、 8.2 ± 3.2 となり、有意の差が認められたという。正常妊娠例では21歳から32歳の妊婦で、妊娠15週から37週例10例につき午前9時に採血、測定したところ、Cortisol 値は平均 $37.9 \pm 12.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、非妊婦に比べ有意に ($P < 0.01$) 高値を示し、24歳から30歳の妊娠30週から39週の子癩前症15例では、平均 $29.2 \pm 8.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ で、正常妊婦に比べ ($P < 0.05$) 低値をしめしたとし、又正常分娩時は10例で平均 $77.1 \pm 31.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、帝

切時の Cortisol 値は 4 例で平均 $39.6 \pm 2.31 \mu\text{g}/\text{dl}$ と報告している。又 ACTH, 臍帯血, ACTH/Cortisol ratio について検討し, 妊娠は血漿コルチゾールを上昇させ, ACTH を低下させ, ACTH/Cortisol ratio を低下させ, 胎児が母体血中 Cortisol の上昇に関与することは重要でなく, 母体副腎皮質は, 妊娠時容易に Cortisol 分泌のため刺激されるものであるとしている。

Teles (1973) らは正常妊婦と妊娠中毒症における Cortisol の研究で正常妊娠における Nonprotein bound (N-P-B) cortisol の母体血中濃度は正常婦人に比べ高く, 特に夜間は高かつたとし, 子癩前症や分娩前出血例はその増加率は低く, 日中と夜間の変動は正常妊娠より高く, これらの NPB cortisol の変化は Estrogen に依存している可能性があるが, エストジオール分泌との関連は少なく, 子癩前症の発展には副腎は関係していないとした。又妊娠34週から38週の16例の午前9時における plasma cortisol 値は平均 $38.1 \pm 7.4 \mu\text{g}/\text{dl}$, 子癩前症や分娩前出血の11例では, 平均 $35.2 \pm 11.6 \mu\text{g}/\text{dl}$, 非妊婦人では $12.0 \pm 3.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ と報告した。この様に Cortisol 測定法が正確になるにつれて妊娠, 分娩, 産褥時の Cortisol の動態ははつきりしてきたが, 臨床的にそれがいかなる影響があり, 又いかなる意義をもつものであるかの検討はまだまだ不十分である。

外科手術と血中 Cortisol については, 浜中 (1970) が腹部手術を受けた9例について血中 Cortisol の変動を調べ, 麻酔により軽度上昇し, 術後4時間目に peak を示し, その後漸減し, 2日目より日内変動のリズムを回復するが, 術後6日目に始めて午前8時値と午後6時値が正常に戻ったとしている。Stewart, Peterson, Cooper らも, 術後 Cortisol の上昇を報告し, Thomasson は術後の血中17OHCS が7日目になつても術前より高値を示すことを指摘している。Estep らは術前, 術中に合成 Glucocorticoid を投与した患者に手術を行つても, 投与しない例に比べ, 血中 Cortisol 濃度の増加に差がないとし, Asfeldt, Meyers は Glucocorticoid を投与した患者に手術を行うと, 投与しない例に比べて, 血中 Cortisol 濃度は低いが, Stress に反応して上昇しているとしている。

Poidevin は帝切後の子宮造影で大変形を示すものの理由として, 産後の特有の Hypercortisonism を考えたが, 著者の研究では, 大変形例の術後 Cortisol 値は必ずしも高くなく, 術前値が $26.9 \mu\text{g}/\text{dl}$, 術後7日目値が $20.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ とほぼ正常を示すもの, 帝切前値が $46.3 \mu\text{g}/\text{dl}$, 7日目値が $25.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ と軽度高値を示すものが認められ, 大変形に関しては, 手術創の不整や手術手技の拙劣に重点があるものと思われた。

手術操作というストレスが加えられると, 生体防御反応として間脳一下垂体—副腎皮質系が働き, 副腎皮質 hormone なかでも Glucocorticoid, 主として Cortisol が増加し, Stress に耐え得るようにし, Stress の消失後漸減し, 正常に回復するのが一般経過であるが, 術前, 術後早期に外部より Glucocorticoid が与えられると, 創傷の治癒を遅延させ, 瘢痕を不良にすることが認められている。一方妊娠中は長期にわたる Hypercortisonism の状態にあり, この時施行される手術では, 創治癒の遅延と瘢痕の不良化が起こることが考えられる。妊娠に合併した卵巣嚢腫, 子宮筋腫の手術創の不良になることは度々経験され, さらには妊娠8カ月で皮膚を外傷で10cm 程切つた患者については, 創癒合に1カ月以上もかかった例がある。一方, 帝切は妊娠中の手術と異なり, 術後は分娩をもつて妊娠の持続が終るので, Hypercortisonism が続かず, 今回の成績では術後3日目にはまだかなりの高コルチゾール血漿の状態にあるが, 7日目には瘢痕正常群は正常値に改復している。又自然分娩でも, 分娩というストレス時に血中 Cortisol 値は最高となり, Stress の去つた産褥4日頃には正常値にもどるとされている。妊娠中の高コルチゾール血漿の成因としては, 母体副腎, 卵巣, 胎児副腎, 胎盤などが関与しているとされているが, 詳細はなお不明である。又 Cushing 症候群のような臨床症状を示さないのは, Corticosteroid Binding Globulin (C.B.G) が妊娠中に増加するためであるとする説もある。

創傷治癒過程は滲出(基質)期, 線維形成期, 成熟期に分けられ, 治癒の良否はすでに滲出期から線維形成期の始め(4~6日頃まで)に決められ, 子宮帝切創も又その治癒は血清または滲出液の存在下に fibroblastic な反応として起こり, この状態で, その線維組織が筋線維におき変るものとされている。このような時期に手術によつて上昇する Cortisol の他に, 妊娠, 分娩, 産褥に伴う活性型の Cortisol が多量にあれば, 創治癒を不良にすることは十分に考えられる。

今回の成績では, 帝切前, 後 Cortisol 値共に変形例に有意に ($P < 0.01$) 高値を認めたが, 今後はさらに術後から7日目にいたるまでの連続的な測定, さらに活性型の Cortisol と帝切瘢痕との関係を追求し, それらに対する検討と対策が必要と思われる。又帝切時の血中 Cortisol の成績は多くの研究者により, 児娩出時, 従つて執刀後5分以内に測定されているため低値を示すものと思われ, 一般外科手術では, 術後4時間目が peak を示すとされているので, 今後さらに術後経時的な測定が必要と思われる。

帝切後の子宮造影については, Baker の報告以来,

Poidevin, Ende, Durkan, Luiz-Velasco, Waniorek, Obolensky, 山田, 須之内, 古谷, 山村, 下村, 鈴木, 三井, 小林, 遠藤らにより報告され, 遠藤は50例の単層縫合例の6カ月後の子宮造影で, 18%に軽度変形を認め, 2層縫合20例の検討では, 30%に小変形を認めたとし, 三井らは80例の帝切後6カ月の子宮造影で, 25%に異常が認められたとしているが, 一方では正常例は厳密には全く認められず, 変形が多いとの報告もあり, これらの報告を平均すると, 山村らのいうごとく, 変形例と正常例がほぼ半々に認められる. 従つて造影法, 造影時期, 癒痕の良否の判定法, 判定基準, 変形例のその後の取扱いに関しては一定の基準が認められていない.

造影法に関しては, 一般の子宮卵管造影器を使用したもの, 圧測定用のガラス管のついたカニールを使用するもの, 自動卵管通水器にて造影するもの, X線 Television を使用するものなどがあり, 造影剤は一般に水溶性が使用されているが, 油性剤使用の報告もある. 帝切癒痕精査のための子宮造影の施行時期に関しては, 術後2週目にすでに施行する例から, 1カ月後, 2カ月後, 3カ月, 6カ月と様々である. 癒痕精査以外で造影を受ける例は1年以上経過している場合が多い. 撮影方法については前後方向のみのもの, 側方向のみのもの, 前後側方の2方向撮影, Stereography などがある. 著者の経験からは, 前後像では前屈後屈の強い例は子宮頸管と体部が重なり, 頸部の所見が不明になり, 子宮下部前面の正中に近い変形はうつらぬこと, 側面像では側方にある変形が見落され, 又子宮下部や頸部の側方から線状の1~2mmの長さの欠損像が分らない. そのため少なくとも前後, 側方の2方向撮影をし, 判定することが必要と思われる.

帝切癒痕変形の判定法としては, 子宮頸部の形態的な分類, 欠損像すなわち子宮内腔から子宮壁に入りこんだ変形については, その切れ込みの深さを測り, 6mm以上を大変形, 5mm以下を小変形とする方法, 2mm以下を軽度変形, 3~6mmを中等度変形, 6mm以上を大変形とする方法, 形態的に嚢状膨隆でも底幅が6mm以下のものは中等度とするなど様々な判定法がある. 又 Ruiz-Velasco は変形が時間の経過と共に縮小, 消失する例もあるので反復撮影の必要性を指摘している.

変形の取扱いに関しては, 正常群及び軽度変形群を機能的癒痕群とみなし, 次回分娩時帝切の絶対的適応がなければ経膈分娩を試み, 大変形群や病的癒痕は次回分娩時帝切が必要とされている. 年間200万をこえる分娩件数があり, その5%が帝切を受けるとしても, 既往帝切患者は極めて多数にのぼり, 術後検査の適応と, 施行時

期, 施行法, 判定法, 結果の取りあつかいに関し, 一定の基準が必要になるものと思われる. これらの基準が異なると, 帝切後の子宮造影による成績を比較してもあまり意義がないであろう. 次に帝切技術に関しては, 解剖学的にみても子宮下部(頸部)横切開は最も適したものであり, 問題は子宮帝切創の縫合法にあり, 理論的には切開創をきれいに作り, 縫合にあたっては元通りすなわち子宮内膜と内膜, 筋層と筋層, 漿膜と漿膜をきちんと合わせ, 縫合糸が子宮内膜に露出せず, 又創治癒に必要な血行をできるだけ温存し, 血腫を作らず, 異物となる縫合糸を使用せず, 鉗子類による機械的挫滅と感染を避け, 手術侵襲時間を短縮し, さらに術前術後の低蛋白血症, 貧血その他の poor risk を改善し, 術後の栄養状態を良くすることが良好な治癒に必要であるとされており, 又産科書や手術書にも実にきれいで, 理想的な縫合術が記載されている. 図26は帝切時に観察される子宮創の形態で, 子宮頸部の容積に比し児の先進部が過大なる場合, 児の回旋異常, 骨盤位で上肢が挙上した場合, 前置胎盤や常位胎盤早期剝離の場合, 妊娠子宮の極端に捻転している例, 子宮体部を切開した例, 子宮頸下部を切開した場合, 反復帝切時における前回帝切癒痕の存在, その他の緊急帝切時には, 絵に書いた様なきれいな切開創が出来ないことが稀ではない. 最近は粘膜用の極めて細かい針付カッツグットで粘膜縫合し, 筋層内に粘膜がめくりこまない様にした後, 筋層をクロミツクカッツグット1号で単層縫合している. 創傷特に切開創の治癒に関する問題は常に研究が続けられているが, 産婦人科領域では比較的少なく, 近年になつて帝切後の諸問題の中で帝切癒痕の良否が帝切後の子宮造影, 子宮鏡検査を手段として検討されるに到り, 適応と要約の検討, 術前術後管理の改善, 術後癒着防止に関する研究, 手術手技の改善, 特に子宮下部(頸部)横切開への転換, 縫合糸と縫合法の改善, その他様々な外的ともいふべき環境の改善に主眼が向けられてきたが, 個人の治癒能力とか体質に関する問題が比較的検討されていながつたので, 今回はその一端を解明するため, 妊娠, 分娩, 産褥時に特有な変動を示す血中 Cortisol が, 帝切癒痕にいかなる影響を与えるかを検討した. もちろん血中 Cortisol のみが帝切癒痕の良否に関係するものではなく, さらに今後は妊娠, 分娩, 産褥時における各種 Hormone の動態と母体のあらゆるメカニズムの変化が帝切癒痕にいかなる影響を与えるかを検討する時期がきたものと思われる. 又この問題を解明することにより帝切を安易に行ふことの批判, 妊娠時の手術に関する適否, さらには要約が厳密に確立され, より良い帝切癒痕を形成する手掛りが得られるものと思われる.

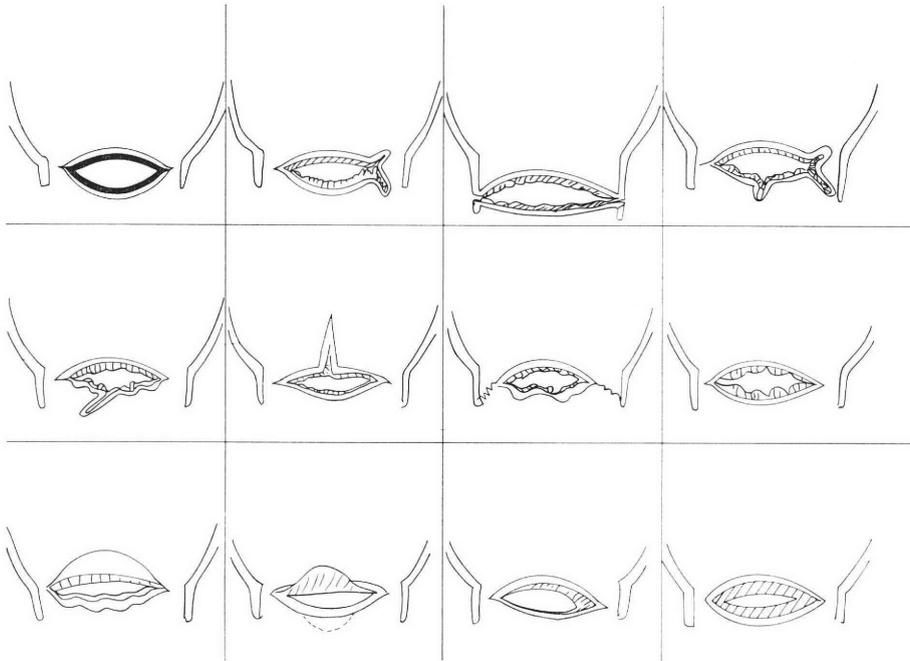


図 26 帝切創の形態

V. 結 論

1972年7月より1976年1月までの帝切例につき、帝切前後の母体血中コルチゾールの動態と、帝切後子宮造影による帝切癒痕変形との関係、さらに帝切後の子宮造影の成績について研究した。

1) 帝王切開前後の母体血中コルチゾールの動態：帝王切開直前の血中コルチゾールは85例につき検討し、平均 $35.6 \pm 14.44 \mu\text{g/dl}$ 、帝切後3日目値は12例で平均 $28.9 \pm 9.40 \mu\text{g/dl}$ 、帝切後7日目値は62例につき検討し平均 $22.6 \pm 6.16 \mu\text{g/dl}$ となり、漸減傾向を示した。

2) 血中コルチゾールと各種臨床事項との関連につき帝切直前値と帝切後7日目値につき検討した。妊娠週数、母体年齢、児生下時体重、羊水混濁の有無と帝切前後母体血中コルチゾールの間には有意の関係は認められなかった。陣痛発来後帝切例と発来前帝切例の血中コルチゾールの関係については、帝切前コルチゾール値が陣発例35例で平均 $42.2 \pm 15.54 \mu\text{g/dl}$ 、帝切後値が28例で $23.02 \pm 6.36 \mu\text{g/dl}$ 、非陣発例では、帝切前値が42例で平均 $28.53 \pm 9.23 \mu\text{g/dl}$ 、帝切後値が31例で $21.42 \pm 5.19 \mu\text{g/dl}$ となり、帝切前コルチゾールは陣発例が非陣発例に比べ有意($P < 0.01$)に高値を示し、帝切後値は差が認められなかった。同じく頸管開大、児先進部下降例と未開大非下降例を比較すると、前者の帝切前値は平均 $42.3 \pm 16.04 \mu\text{g/dl}$ 、後値は $23.4 \pm 6.82 \mu\text{g/dl}$ 、後者の帝切前値は平均 $32.0 \pm$

$14.40 \mu\text{g/dl}$ 、後値は $23.5 \pm 14.70 \mu\text{g/dl}$ となり、頸管開大、先進部下降帝切前コルチゾール値が有意に($P < 0.05$)高値を示し、帝切後値は差が認められなかった。

3) 帝切癒痕変形と母体血中コルチゾール：帝切癒痕正常群20例の帝切前コルチゾール値は平均 $28.6 \pm 11.05 \mu\text{g/dl}$ 、帝切後7日目値は16例平均 $18.4 \pm 2.44 \mu\text{g/dl}$ となり、帝切癒痕変形群については、28例の帝切前値が平均 $40.0 \pm 15.37 \mu\text{g/dl}$ 、帝切後7日目値は22例で $26.1 \pm 6.95 \mu\text{g/dl}$ となり、帝切前後値共に有意に($P < 0.01$)変形群が高値を示した。又帝切子宮創を連続2層縫合した24例について、癒痕変形と母体血中コルチゾールの関係について検討すると、正常群10例で帝切前値が平均 $25.9 \pm 8.54 \mu\text{g/dl}$ 、帝切後7日値が平均 $19.1 \pm 3.10 \mu\text{g/dl}$ となり、変形群は14例で帝切前値が平均 $39.8 \pm 14.04 \mu\text{g/dl}$ 、帝切後7日目値が $25.5 \pm 7.87 \mu\text{g/dl}$ で、共に変形群が有意に高値($P < 0.05$)を示した。

4) 子宮切開部縫合法と帝切後7日目の血中コルチゾールについて：第1層結節縫合、第2層Z字縫合した19例、連続2層縫合36例、単層縫合8例について検討したところ、有意差は認められなかった。

5) 術後白血球数と血中コルチゾールの関係について：帝切後2日から5日にわたる白血球数を12,000以下と13,000以上に分けて検討したところ、有意差は認められなかった。

6) 帝切癒痕変形出現率：自験帝切例で子宮造影を受

けた57例につき検討したところ、正常が42.1%、小変形が52.6%、大変形が5.3%となり、又他院で帝切し、性器出血、腰痛などの症状で受診した既往帝切患者25例の調査では、大変形20%、小変形68%、正常12%と変形例が極めて多かつた。

7) 縫合法と帝切癒痕変形について：クロミツクカウトグツトによる第1層結節，第2層Z縫合した26例，連続2層縫合した31例につき検討したところ，有意の差は認められなかつた。又単層縫合例の子宮造影は4例あつたが，正常と小変形が半々であつた。

8) 子宮口開大度と癒痕変形については，未開大例に大変形が多く認められ，術後白血球数や血色素量の間には相関は認められなかつた。

9) 3例の帝切例と5例の一般手術例につき，術前，術中，術直後，その後の血中コルチゾールを測定したところ，帝切例が一般手術例より著明に高値を示した。

謝 辞

稿を終るにあたり，御指導御校閲いただいた恩師林基之教授に深謝すると共に，子宮造影に関し絶大なる御指導をいただいた百瀬和夫助教授に感謝の意を表します。又本研究に関しコルチゾールの定量を依頼した北里バイオケミカルラボラトリーズ並びに同内分泌部工藤良子氏の御協力，さらに関係各位の御協力に感謝します。

なお本論文の要旨は，第20回日本不妊学会総会(仙台)にて発表した。

文 献

- 1) 川原浩：産婦人科領域における副腎皮質機能に関する研究，産婦の世界，9：1289，1957.
- 2) 山田千里他：帝王切開後の経腔分娩，産と婦，31：921，1964.
- 3) 小林隆：帝王切開術後の諸問題，昭和41年臨床大会講演要旨，727，1967.
- 4) 山田千里他：帝切時の縫合とその後遺症，産婦の実際，16：1172，1967.
- 5) 百瀬他：子宮卵管造影法，産と婦，41：403，1966.
- 6) 山村他：帝切子宮の癒痕所見，日産婦誌，19：747，1967.
- 7) 百瀬他：帝切癒痕に着床したと思われる頸部妊娠，産婦治療，15：474，1967.
- 8) 富田他：反復帝王切開についての検討，産婦の世界，19：93，1967.
- 9) 下村虎男：帝切後の問題点，産婦治療，16：662，1968.
- 10) 古谷博他：帝王切開後の産科的諸問題，産婦の世界，20：780，1968.
- 11) 鈴村他：帝切後の子宮癒痕及び子宮収縮について，日産婦誌，20：1026，1968.
- 12) 三井武：帝切後の子宮造影と切創縫合，臨婦産，23：651，1969.
- 13) 新井正夫：帝切母体の予後，臨婦産，23：658，1969.
- 14) 須之内他：帝王切開後の Hysterography，日産婦誌，21：827，1969.
- 15) 鈴村他：帝王切開子宮の癒痕所見並びに月経痙について，日産婦誌，20：1026，1968.
- 16) 山田千里他：帝切の術後管理に対して，産婦治療，20：35，1970.
- 17) 山村博三他：帝王切開手術後の検査，産婦の世界，22：585，1970.
- 18) 山村博三他：帝切分娩後の子宮造影X検査，産と婦，37：708，1970.
- 19) 橋本他：反復帝切の適応基準，産婦の世界，22：47，1970.
- 20) 橋口精範：帝切は何回まで安全か，臨婦産，24：142，1970.
- 21) 川田肇：産婦人科領域に於ける血漿コーチゾールに関する研究，日内分泌誌，45：1614，1970.
- 22) 浜中雄二：外科手術侵襲時の尿中，血中 Glucocorticoid の経時的変化，日内分泌誌，46：53，1970.
- 23) 山村博三他：再帝切の適応，産と婦，38：867，1971.
- 24) 安井修平：反復帝王切開の適応，産婦の実際，20：721，1971.
- 25) 小畑英介他：再帝王切開術の適応の決定，産と婦，38：870，1971.
- 26) 遠藤幸三他：頸部横切開による帝王切開創の単層縫合の成績，昭和46年臨床大会講演要旨，24：604，1971.
- 27) 阿部誠：非妊時ならびに妊娠時の血中 progesterone 動態，日産婦誌，23：1095，1971.
- 28) 山村博三：前回帝切，産婦の実際，21：1046，1972.
- 29) 下村虎男：帝王切開術後の合併症の処置，手術，26：1106，1972.
- 30) 小林博：子宮壁癒痕の問題，産婦の実際，21：42，1972.
- 31) 大沢仲昭：Competitive protein binding assay，産と婦，39：277，1972.
- 32) 藤井仁：Fetal distress，産婦の実際，21：57，1972.
- 33) 栃木秀麿：Competitive protein binding 法における妊娠時血中 corticoids の動態，日産婦誌，24：503，1972.
- 34) 麻生武志：胎児下垂体副腎系機能に関する研究，満期分娩時並びに妊娠中期中絶時の母体及び臍静動脈血 plasma corticosteroids について，日産婦誌，25：883，1973.
- 35) 目時信之：妊娠時の血中 cortisol および progesterone の動態，殊に日内変動および Episodic Secretion について，日産婦誌，25：588，1973.
- 36) 高田久：帝切後の子宮X線像に関する研究，特に帝切癒痕について，日不妊誌，19：1，1974.

- 37) 一井昭五：ホルモン測定法，現代産婦人科学大系，第4巻A，177，1971.
- 38) 小林拓郎：ステロイドホルモン，現代産婦人科学大系，第4巻B，327，1971.
- 39) 中山徹也：妊娠，分娩，産褥，授乳と内分泌，現代産婦人科学大系，第4巻C，1971.
- 40) 山田千里：帝切と後遺症，あすへの産婦人科展望，48，金原出版，1973.
- 41) 貝原学他：陣痛発来における胎児血中コルチゾールの意義，産と婦，41：965，1974.
- 42) Howes, E. L. et al.: Retardation of wound healing by cortisone, *Surgery*, 28 : 177, 1950.
- 43) Baker, K.: Vaginal delivery after lower uterine cesarean section, *Surg. Gynec. Obst.*, 100, 690, 1955.
- 44) Pedowitz, P.: The true incidence of silent rupture of cesarean section scars, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 74 : 1071, 1957.
- 45) Poidevin, L. O. S. et al.: A hystero-graphic study of uteri after cesarean section, *J. Obstet., Gynec. Brit. Emp.*, 65 : 278, 1958.
- 46) Baxter, J.: Vaginal delivery after Cesarean Section, *J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 65 : 87, 1958.
- 47) Ferguson, R. K. et al.: Rupture of the uterus: A twenty-year report from the Boston Lying-In Hospital, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 76 : 172, 1958.
- 48) Lindahl, J. et al.: Über Hysterotomiennarben in der Zervix-Isthmus-Wand. *Geburtsh. Frauenhk.*, 19 : 956, 1959.
- 49) Poidevin, L. O. S.: Cesarean section scar safety, *Brit. Med. J.*, 21 : 1058, 1959.
- 50) Bockner, V.: Hysterography and ruptured uterus, *J. Obstet. Gynec., Brit. Emp.*, 67 : 838, 1960.
- 51) Riva, H. L.: Vaginal delivery after cesarean section, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 81 : 501, 1961.
- 52) Poidevin, L. O. S.: The value of hystero-graphy in the prediction of cesarean section wound defects, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 81 : 67, 1961.
- 53) Obolensky, W. et al.: Die Hysterographie als objektive Methode zur Narbenbeurteilung nach Sectio cesarea, *Geburtsh. Frauenhk.*, 23 : 225, 1963.
- 54) End, S. et al.: Hysterography after Cesarean Section, *Brit. J. Radiol.*, 36 : 720, 1963.
- 55) Ruiz-Velasco, V. et al.: Postcesarean section hystero-graphic control, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 15 : 222, 1964.
- 56) Durcan, J. P.: Hysterography after cesarean section, *Obstet. Gynec.*, 24 : 836, 1964.
- 57) Ruiz-Velasco, V.: Prognosis of cesarean section scar, *Amer. J. Obst. Gynec.*, 95 : 1119, 1966;
- 58) Waniorek, A.: Hysterography after cesarean section, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 94 : 42, 1966.
- 59) Liggins, G. C.: Premature parturition after infusion of corticotrophin or cortisol into foetal lumbs, *J. Endocr.*, 42 : 323, 1968.
- 60) Drost, M. and Holm, L. W.: Prolonged gestation in ewes after foetal adrenalectomy, *J. Endocr.*, 40 : 293, 1968.
- 61) Van Winkle, W. Jr.: The tensile strength of wound and factors that influence it, *Surg. Gynec. Obstet.*, 129 : 819, 1969.
- 62) Hunt, T. K., et al.: Effect of vitamin A on reversing the inhibitory effect of cortisone on healing of open wound in animals and man, *Ann. Surg.*, 170 : 633, 1969.
- 63) Rudd, B. T., et al.: A new fluorometric method of plasma cortisol assay with a study of pituitary-adrenal function using Metyrapone (SU. 4885), *J. Endocrin.*, 27 : 317, 1963.
- 64) Ehrlich, H. P., et al.: The effect of cortisone and anabolic steroids on the tensile strength of healing wounds, *Ann. Surg.*, 170 : 203, 1969.
- 65) Weitzman, E. D., et al.: Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects, *J. Clin. Endocrin.*, 33 : 14, 1971.
- 66) Motoyama, E. K., et al.: Effect of cortisol on the maturation of fetal rabbit lungs, *Pediatrics*, 48 : 547, 1971.
- 67) Vitto, J., et al.: Effect of hydrocortisone acetate, fluocinolone acetonide, fluclorolone acetonide, betamethasone-17-valerate and fluprednylidene-21-acetate on collagen biosynthesis, *Biochemical pharmacology*, 20 : 2495, 1971.
- 68) Nakagawa, H., et al.: Effect of a injection of betamethasone disodium phosphate on the synthesis of collagen and noncollagen protein of carrageenin granuloma in rats, *Biochemical pharmacology*, 20 : 2253, 1971.
- 69) Mukherjee, K., et al.: Plasma cortisol and adrenocorticotrophic hormone in normal men and nonpregnant women, normal pregnant women and women with pre-eclampsia, *J. Obstet. Gynec. Brit. Common Wlth.*, 79 : 504, 1972.
- 70) Baxter, T. D., et al.: Tissue effect of glucocorticoids, *Amer. J. of Medicin*, 53 : 573, 1972.
- 71) Kara-José, N., et al.: Time response effects of corticosteroids on corneal wound healing, *Canad. J. Ophthal.* 7 : 48, 1972.
- 72) Lorenzetti, D. W. C., et al.: Subconjunctival corticosteroids: Effect on corneal x-

- nograft reactions and on corneal wound healing, *Canad. J. Ophthal.*, 7 : 42, 1972.
- 73) Galvão-Teles, A., et al. : Cortisol levels in toxemic and normal pregnancy, *Lancet*, 1 : 737, 1973.
- 74) Brazenor, G., et al. : The effect of vitamin A on the immunosuppressive action of cortisone on skin homografts in mice, *Aust. N.Z. J. Surg.*, 42 : 314, 1973.
- 75) Ehrlich, H. P., et al. : Effect of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis, *Ann. Surg.*, 177 : 222, 1973.
- 76) Hellewell, A. B., et al. : Effect of chronic administration of a glucocorticoid (prednisolone) on the rate of healing of experimental osseous defects, *Clinical orthopaedics and related research*, 100 : 349, 1974.

Studies on the hystero-grams after cesarean sections (II)
(Dynamics of the maternal serum cortisol before and after cesarean section with special reference to deformity of uterine scars)

Hisashi Takada

Department Obstet. Gynec., Toho Univ.
School of Med.

(Director, Prof. M. Hayashi)

Recently the problems concerning with qualities of cesarean section scar had become very important. Up to this time, the technic of the cesarean section, especially the method of wound suture, the preoperative and postoperative control, the conditions of patient after cesarean section, next delivery method after cesarean section were always discussed, but the constitution or individual reaction to the wound healing were rarely discussed. As a mean to clear the problems, dynamics of maternal serum cortisol before and after cesarean section and the relationship between serum cortisol to the deformity of cesarean section scar were investigated by hystero-graphy.

Materials and method : Maternal serum cortisol was estimated in 189 cases who were sectioned in our hospital during 1973 to 1976. 65 cases were estimated before section, 12 cases estimated at 6:30~7:00 a.m. on the third day after C.S., 62 cases, at 6:30~7:00 a.m. on the seventh day after C.S. Maternal serum cortisol was estimated by the method of Rudd, and the serum

samples were kept at 5°C until estimations were performed. The hystero-graphy after cesarean section was done on the 65 patients. The method of the cesarean section was cervical or low segment section. In closure of the wound No. 1 chromic catgut was used.

1) Dynamics of maternal serum cortisol before and after cesarean section : The value before C.S. was $35.6 \pm 14.44 \mu\text{g/dl}$ (Mean \pm S.D. total 85 cases), third day after C.S. $28.9 \pm 9.40 \mu\text{g/dl}$ (total 12 cases), 7th day $22.6 \pm 6.16 \mu\text{g/dl}$ (total 62 cases), consequently the tendency of gradual decrease was seen.

2) The relationship between maternal serum cortisol and the gestational week at C.S. : 38 Gestational week was divided to before 38 w., w., 40 w., 41 w., 42 w., 43 w., 44 w. The preoperative and postoperative values were discussed, but significant differences were not observed. Between maternal cortisol and the several clinical factors such as parity, body weight of baby, turbidity of amniotic fluid, maternal age, there were no relationship. The investigation of the relation between maternal serum cortisol and onset of labor : as to preoperative values, the operated cases after labor showed significantly higher values than the cases before labor ($p < 0.01$), as to postoperative values the significant difference between the both were not seen. The preoperative value of the cases in which cervix was effaced and presenting part descended, were significantly higher than contrary cases ($p < 0.05$), but as to postoperative value there were no differences.

3) The relation between maternal serum cortisol and deformities of cesarean section scars : the preoperative value of normal cases was $28.6 \pm 11.05 \mu\text{g/dl}$ (Mean \pm S.D., total 20 cases), the postoperative value was $18.4 \pm 2.44 \mu\text{g/dl}$ (total 16 cases), but the other hand the preoperative value of deformed cases was $40.0 \pm 15.37 \mu\text{g/dl}$ (total 28 cases), and the postoperative value was $26.1 \pm 6.95 \mu\text{g/dl}$ (total 22 cases), consequently deformed cases revealed higher value than normal cases as to preoperative and postoperative value together ($p < 0.01$). Next discussed only those cases in which incision was closed with continuous sutures by No. 1 chromic cat gut in two layers, the preoperative value of normal cases was $25.9 \pm 8.54 \mu\text{g/dl}$ (total 10 cases), and the postoperative value (7th day after C.S) was $19.1 \pm 3.10 \mu\text{g/dl}$ (total 9 cases), but the other hand the preoperative value of serum cortisol of deformed cases was $39.8 \pm 14.06 \mu\text{g/dl}$ (total 14 cases), and the postoperative value (7th day) was $25.5 \pm 7.87 \mu\text{g/dl}$ (total 13 cases), consequently deformed cases revealed higher values than nor-

mal cases as to preoperative and postoperative value together ($p < 0.05$).

4) The relation between suture method of cervical wound and the value of serum cortisol at 7th day after C.S.: Between the cases first layer was sutured by interrupted suture of No. 1 chromic catgut, and second layer by Z suture of chromic catgut and the cases of continuous sutures by the chromic catgut in two layers, there was no significant difference. Next discussed a few cases of interrupted sutures by chromic catgut in one layer, samely there was no difference.

5) The relation between the postoperative W.B.C count (from 2nd to 5th day) and the serum cortisol on 7th day: there was no difference between the both.

6) Incidence of cesarean section scar deformity: 57 cases were studied, and an arbitrary division based on depth alone has been selected. Those deformities of 5mm or less depth have been graded as small, and those of 6mm or more have been graded as large. Consequently normal case was 42.1%, minor deformity 52.6%, and major deformity 5.3%. Next studied 25 cases in which previously cesarean section had been

done at another hospitals, and complained many symptoms, normal case was 12.4%, minor deformity 68%, and major deformity 20%.

7) The relation between the suture method of uterine wound and the deformity of cesarean section scar: between 26 cases in which incision was closed, firstly by interrupted sutures of No. 1 chromic catgut, and secondly by Z suture of chromic catgut, and 31 cases in which the incision was closed, firstly and secondly by continuous sutures of No. 1 chromic catgut, and 4 cases closed by interrupted sutures of No. 1 chromic catgut, there were no significant difference respectively as to incidence of deformity.

8) The major deformity was frequently seen in the closed cervix cases and there were no significant differences between the incidence of deformity and the postoperative W.B.C. and R.B.C. count.

9) In 3 cases of cesarean section and 5 cases of usual operation, maternal serum cortisol was estimated before, during, after operation (immediately after, 2, 4, 6, 17, 24 hours, more over, after operation), consequently the value in cesarean section was higher than usual operations.

高齢ラットにおける着床前卵子の2, 3の実験成績

Some Experimental Studies on the Fertilized Ova before Implantation in the Aged Rats

東邦大学医学部産婦人科教室 (主任: 林基之教授)

清水 工 経
Noritsune SHIMIZU

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

妊娠初期の自然流産および高齢婦人の出産では、染色体に起因する先天異常がそれぞれ人工流産および若齢婦人の出産に比べてかなりの高頻度で出現していることが報告されている。これらの異常の初期発生については、未だ不明な点も多く、排卵から受精、着床にいたる初期発生段階の検索が重要である。ヒト卵ではいろいろな困難を伴うので、ラットを用い実験した。

高齢化に伴ない、性周期の変調がみられ、交尾率、卵回収率、個体当りの卵数の低下がみられ、異常卵が増加した。

交尾後4日目胚を用いての移植実験では、若齢動物間のコントロール群と老齢動物卵の若齢への移植群と比べ、後者の着床率に著明な低下を認めなかつた。この時期まで形態的に正常な発育を示した卵は、倍数体など一部の重篤な異常を除いて、着床、発育するように思えた。

染色体分析では、若齢群でも多精子受精卵がみられたが、老化とともに多精子受精卵が増し、多精子侵入を伴った3倍体がみられた。性周期の正常なものにもみられたことから遅延排卵による卵子の過熟ばかりでなく、母体の老化に伴ない卵子自体の退化変性による Zona Reaction の低下、多精子受精防禦機構の低下により生じた多倍体と考えられた。

性周期を基盤とした内分泌背景と高齢化に伴ない卵の異常との関係について考えてみると、見かけ上の性周期は正常でも、高齢化の比較的初期にすでに卵自体に老化変性が起きていることがうかがわれた。

I. 緒 言

1961年 Penrose & Delhanty らは自然流産した浸軟児の細胞を培養し、染色体分析の結果3倍体であることを報告して以来、自然流産児に高頻度の染色体異常のあることが報告されている。その後 Carr は200例中44例(22%)、Szulmann は25例中16例(65%)、本邦でも角谷は334例中27例(16.6%)、大浜・梶井らは105例中54例(51.4%)に新しい形の染色体異常の存在も報告している。このように異常卵は異常の程度により、たとえ着床しても自然流産をおこし自然淘汰されていくことは知られた事実である。しかし他方では1959年 Lejeune らに

よつてダウン症が染色体異常によるものと報告され、以後いくつかの染色体異常に起因する先天異常がみつけられ、これらの染色体異常児が出産され、発育成長している。特に婦人の高齢化とダウン症出産率の関連は統計学的に明らかであり、その他、18トリソミー、クラインフェルター等の染色体異常でも同様な事実が確かめられている。

個体の高齢化に伴ない生殖能が低下することはヒトを含めた多くの動物で明らかである。その原因については卵自体の異常の増加によるか、及至は卵をとりまく環境が個体の高齢化に伴ない、卵の発育に不適当な状態になつているかを検索する研究が動物実験でなされてい

る。すなわち移植実験では高齢動物卵の移植成績は対照より明らかに低く、高齢動物卵は異常卵が多いという成績と対照に比べて差がないという報告が発表されている。また高齢動物では着床後の胎児の染色体異常が若齢動物より多いという報告がある。着床前の卵については Boot & Mühlbock などが高齢動物における異常卵の発生率増加を述べているが、染色体異常に関する研究はきわめて少い。

本実験では交尾後4日目のラット胞胚を用い、移植実験および染色体分析により着床前的高齢動物卵の異常が多発するか否かを検討することを目的とし、基礎実験成績とともに若干の知見を得たので報告する。

II. 実験材料および方法

1. 実験材料

ウイスター・今道系ラットを動物繁殖研究所より、老齡群としては生後11~12カ月のもので2~3回経産、対照としての若齡群は生後11週、未産のものを購入、東邦大学および帝國臓器動物飼育室にて、温度24~25°C、湿度60%、自然採光条件下で飼育した。飼料は繁殖用 CMF (日本クレア) を用いた。

膣脂膏にて性周期を2週間以上観察してその周期の性状を確認し、発情前期のものを交配させた。交尾用の雄は生後10カ月までのものであり、mating した翌日膣脂膏中の精子の存在および膣栓の有無を検査して交尾を確認した。

交尾日を0日とし、4日目において午前9時までに、ラボナール (5 mg/体重100g) で腹腔内麻酔後、頸椎脱臼して死亡させてから開腹した。子宮、卵管、卵巣を一括して摘出し、Hanks 緩衝液で洗い、子宮卵管接合部で卵管卵巣を切離する。子宮腔部をブルドックの血管鉗子で把持、PBS または Eagle の緩衝液で静かに子宮腔を洗い、時計皿に受けた卵を実体顕微鏡下で採集し、30%胎児仔牛血清(以下 F.C.S. と略す、Fellow 研究所)、アルブミン (2 g/l, シグマ) を加えた Eagle の MEM に移す。実体顕微鏡下および位相差顕微鏡下で卵の形態を観察したのち撮影し、移植実験、または染色体分析を行った。なお卵採集の際には見落しのないように2人で交互に2回観察し、子宮より卵が見つからないときは卵管をも洗い調べた。黄体は実体顕微鏡下で個々に取出し数えた。なを卵の回収成績は連続した6カ月間に使用した症例について検討した。

2. 移植実験

Donor (以下Dと略す) に対しては前記のごとく処置して採卵する。Recipient (以下Rと略す) の交配に使用する雄は同じく生後10カ月までのものであり、経腹的

に精管を結紮し、2週間後に雌と交尾させ、膣脂膏検査で精子が存在しないことを確認したものを用いた。交配の翌日膣栓の存在で交尾を確認し、偽妊娠させたものを (R) とし、(D) と (R) は同日に同調交配したものを実験に供した。

移植実験群は老齡 (D) の卵を若齡 (R) に移植、対照群は若齡 (D) から若齡 (R) に移植した。

移植方法は Noyes & Dickmann らの方法に準じて行った。すなわち草野科学製のマイクロシリンジ (10 μ l) にシリコンコーティングしたガラス製毛细管ピペット (内径150~170 μ) を装着する。流入流量が0.1 μ l ぐらいになるよう調整し (液柱4.5~6 mm.)、(R) をラボナールとエーテル麻酔下にて背側より切開し、外筒付注射針 22G (アロエメディカル) で子宮に穴をあけ、前記の注入器で (R) の子宮腔内へ卵を移植した。その際、操作は手早く静かに行い、また卵は両側子宮に分けた。移植後卵のとりこのしがないうようピペットを実体顕微鏡下で Pipetting し、また子宮の注入部の周りを洗い、卵の有無を検した。切開部縫合後、水性ペニシリン15,000I.U. を筋注する。移植後10日目に開腹して着床生存胎児数を数え、比較した。

3. 染色体標本作製法および分析

若齡・老齡妊娠ラットから回収した4日目卵を F.C.S とアルブミンを加えた MEM にさらにコルセミド (0.06 μ g/ml, メルク) を添加した培養液で、4~5時間培養した (5%炭酸ガス飽和コンテナ内、37°C)。卵の染色体標本の作製は美甘の方法に従った。本実験では、主として多精子侵入および Polyploidy についてのみ検索し、Aneuploidy の分析は行わなかつた。

III. 実験成績

1. 性周期および卵回収に関する成績 (表1, 2)

(1) 性周期の規則性: 予備実験として性周期を2週間観察した成績は、若齡では正常周期を示したものの27匹中24匹 (88.9%)、不規則周期は27匹中3匹 (11.1%)、老齡では正常周期32匹中20匹 (62.5%)、不規則周期は32匹中9匹 (28.1%) および連続発情は32匹中3匹 (9.4%) であつた。本実験でも不規則周期は若齡群56匹中2匹 (3.6%)、老齡群29匹中8匹 (27.6%) であり、予備実験との間に大差は認められなかつた。

(2) 交尾率: 交尾成功率は若齡群324回中209回 (64.5%)、老齡群では216回中43回 (19.9%) であつた。

(3) 性周期が廃絶し実験不能であつた動物数: 異常性周期および交配不能のため、本実験に使用できなかった動物が若齡群112匹中1匹 (0.9%)、老齡群では84匹中43匹 (51.2%) にみられた。

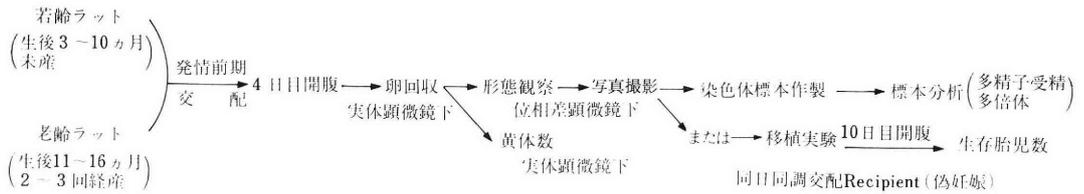


図 1 実験方法

表 1 性周期の規則性, 交配の成功率, 実験不能動物数

		性周期の規則性 (匹, %)			交配の成功率 (回数, %)	実験不能動物数 (匹, %)
		正 常	不 規 則	連 続 発 情		
若 齢 群	予 備 実 験	24/27 (88.9)	3/27 (11.1)		209/324 (64.5)	1/112 (0.9)
	本 実 験	54/56 (96.4)	2/56 (3.6)			
老 齢 群	予 備 実 験	20/32 (62.5)	9/32 (28.1)	3/32 (9.4)	43/216 (19.9)	43/84 (51.2)
	本 実 験	21/29 (72.4)	8/29 (27.6)			

表 2 卵 の 回 収 成 績

	若 齢 群			老 齢 群		
	総 数 56 (例数)	正常周期 54	不規則周期 2	総 数 29 (例数)	正常周期 21	不規則周期 8
黄 体 数	731	708	23	302	216	86
卵 子 数	635	613	22	219	151	68
回 収 率	86.9%	86.6%	95.7%	72.5%	69.9%	79.1%
受 精 卵 数	635	613	22	196	128	68
(異常受精卵数)	21	20	1	26	14	12
未 受 精 卵 数	0	0	0	23	23	0
異 常 卵 数	21	20	1	49	37	12
異 常 率 (受精卵中の異常率)	3.3%	3.3%	4.5%	22.4%	24.5%	17.6%
	〃	〃	〃	13.3%	10.9%	17.6%
個 体 当 平 均 卵 数	11.3	11.4	11.0	7.6	7.2	8.5
個 体 当 正 常 卵 数	11.0	11.0	10.5	5.9	5.4	7.0

(4) 黄体数: 若齢群56匹で731個, 個体当り13.1個. 老齢群では29匹で302個, 個体当り10.4個であった.

(5) 卵回収率: 若齢群では黄体に対する卵回収率は86.9%, 老齢群では72.5%であり, 後者の回収率はやや低下していた. なお両群において正常周期群, 不規則周期群に分けて回収率を検討したが, 不規則周期群が正常周期群より低いという結果は得られなかった. また正常周期を示し交尾膺脂膏に精子が確認されているのに, 卵の回収が不能な場合があり, 若齢群では56匹中1匹(1.8%)老齢群では29匹中3匹(10.3%)であった. また, 不規則周期であったが, 交尾を認め, 卵回収不能例が老齢群に1匹(3.4%)認められた.

(6) 異常卵: 若齢群では56匹から635個の卵を回収

し, 全部が受精卵で, そのうち21個(3.3%)が異常受精卵であった. 形態の異常としては, 分割球の大小不同, 分割卵の辺縁不正, 卵黄周囲腔の異常拡大, 卵分割の異常遅延, 2個の胞胚腔などの所見が認められた. 一方, 老齢群では29匹から回収した219個のうち196個(89.5%)が受精卵であった. 受精卵のうち26個(13.3%)が前述のごとき形態を示す異常受精卵であった(図2, 3). その他に未受精卵が23個(10.5%)あり, 異常卵総数は49個(22.4%)であった. 未受精卵は2匹の子宮から9個, 3匹の卵管から14個みつけられた. また不規則周期群に異常卵が多発するという結果は認められなかった.

(7) 個体当りの回収卵数: 1個体当りの回収卵数お

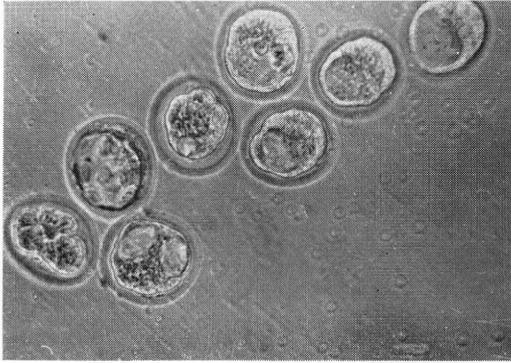


図 2 高齢ラットよりの回収卵, 正常卵と異常卵が混在する。胚齢の遅れ, 周囲腔の異常拡大, 2 個の胞胚腔などがみられる

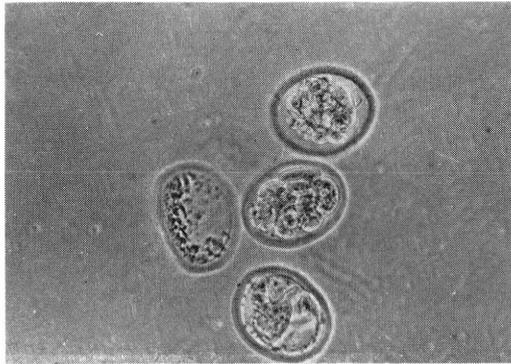


図 3 高齢ラットの異常卵。崩壊像もみられる

表 3 受精卵移植成績

	実験例数	移植卵数	着床胎児数	%
若→若齢	16	175	101	57.7
老→若齢	9	89	37	41.6

よび正常胞胚数は若齢群および老齢群において11.3個, 11.0個と7.6個, 5.9個であった。

2. 移植成績 (表 3)

若齢から若齢へ移植した対照群では, 16匹から回収した175個の卵を移植し, 101個の着床胎児が数えられ, その移植成功率は57.7%であった。老齢から若齢へ移植した群では9匹から回収した89個の卵を移植して37個が着床し, 移植成功率は41.6%であった。

3. 染色体分析 (表 4)

若齢ラット 7 匹から回収した91個中83個の胞胚を染色体分析に供し, 1 卵に 2 個以上の多精子侵入を認めたも

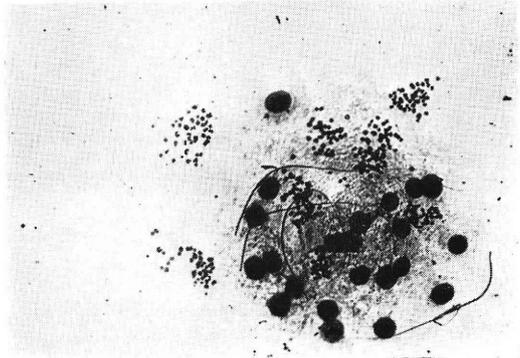


図 4 若齢ラット卵で 5 個の精子侵入が認められたが, 染色体数は正常であった

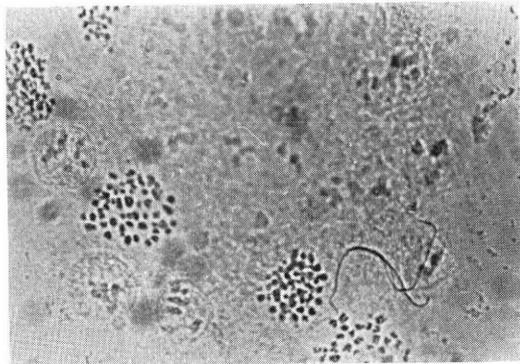


図 5 老齢ラット卵に 2 個の精子侵入が認められ, 染色体数は 3 倍体であった

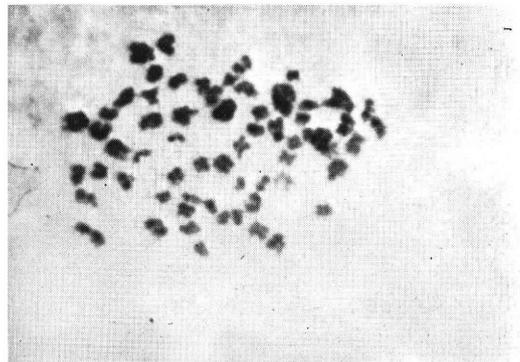


図 6 図 5 の拡大図 (3 倍体)

表 4 多精子侵入と多倍体

	例数	卵数	1 精子	2 精子以上	多倍体
若 齢	7	83/91	75/83 (90.3%)	8/83 (9.6%)	0/83 (0%)
老 齢	10	81/109	63/81 (77.7%)	18/81 (22.2%)	3/81 (3.7%)

のは 8 個 (9.6%) (図 4), 多倍体は 83 個中 0 (0%) であった。

老齡群 10 匹から回収した 109 個中 81 個を分析に供し, 多精子侵入を認められたもの 18 個 (22.2%), 多倍体は 81 個中 3 個 (3.7%) であった。3 個の多倍体はそれぞれ多精子侵入が認められ, すべて 3 倍体であり, この 3 個の胞胚は別個体から得られたものである (図 5, 6)。その性周期についてみると 2 例は正常周期であり, 1 例は不規則周期であった。

IV. 考 察

高齢動物の定義については種々諸説があり, 種属, 系統, 飼育条件によつても異なる。マウスでは母体年齢と卵についての幾多の報告があり, Harman (9~11~13カ月), Talbert (13~14カ月), Yamamoto (11~13, 14~16カ月), Boot & Mühlbock (19~23カ月), Goodlin (15カ月以上), Finn (10~11カ月) らの報告がみられる。

Bloch はラットの生涯を 3 期に分け, postreproductive の時期に性周期の乱れがくるものとし, それは生後 21 カ月に近い時期と述べている。これらのことについて今道系ラットを用いた報告はきわめて乏しい。そこで高齢という概念からは比較的軽度といえる, 生後 11~12 カ月のラットについて性周期の規則性について検索し, 高齢に近いか否かを検討した。

若齡群では 27 匹中 24 匹 (88.9%) が, 高齢群では 32 匹中 20 匹 (62.5%) が規則的な周期を示し, 両者の間に差があることが分つた。生後 11~12 カ月のウイスター・今道系ラットでは若齡ラットに比べて不規則周期を示すものが多く, すでにこの時期にこの動物では高齢化がはじまり, 性周期に乱れが生じたと考え, いわゆる高齢動物の範疇にいれてもよいと思われた。ここで当院における 40 歳以上の高齡婦人の出産の臨床的統計をみると, 1971~1975 年の 5 年間の該当例中, 妊娠前の性周期が明瞭に記載されているもの, 20 例中 19 例が順調な月経周期であった。また大部分が 40 歳代前半の産婦であった。高齢婦人に相当するのは動物では何時頃であるかを考えたが, このような臨床統計からみて, 他の報告で述べられているよりも若い時期で, しかも性周期が規則的である時期と思えた。したがって本実験では生後 11~12 カ月のウイスター・今道系ラットを一応高年齢動物に属するものとして, この年齢の動物に異常卵が多発するか否かを検討した。

老齡群では明らかな性周期の異常と変調が認められ, 交尾率は低下した。黄体数, 卵回収率, 受精卵数, 個体当りの正常胞胚数は減少し, 異常卵が増加した。また性周期が正常で交尾しているにもかかわらず, 卵回収の不能例が増加し, 卵回収率が低下した。Harman &

Talbert はマウスで交尾後 12 時間の卵管卵の異常は若齡群においては 21% とかなり高い頻度の異常率を報告しているが, 老齡群 14% と有意の差はないとしている。また 60 時間後の卵管卵の異常率に差がないことから卵管機能に異常は認められなかつたとしている。一方生後 19~23 カ月のマウスを用いた Boot & Mühlbock の報告では 18 個の卵を得, その内訳は正常卵管卵 3, 正常子宮卵 2, 異常卵管卵 11, 異常子宮卵 2 と異常卵が圧倒的に増加していた。本実験では老齡群において異常卵の増加は明らかであり, 特に正常周期にかかわらず, 未受精卵が増加していることは受精機構および排卵機構に何らかの異常をきたしていることがうかがえた。

胚の移植は生殖の生理学, 生化学, 遺伝学, 細胞学などの問題の解明に非常に意義ある実験方法であり, 古くは前世紀末において Heape の業績が報告されている。高齢動物における Reproductive Capacity の低下が卵に起因するか, または他の因子に由来するかを立証しようとする実験にも移植法が用いられている。

Blaha は老齡ハムスターの卵を若齡 (R) に移植した成績が 4.5%, 若齡動物から若齡動物に移植した対照群は 49.2%, また若齡動物卵を老齡動物に移植した成績は 8.5% であり, 老齡動物卵の移植では非常に悪い成績を得ている。このような場合, 若齡動物卵と同一操作を受けても老齡動物卵がより多くの損傷を受け易いためにこのような結果を得たとも考えられるが, Blaha はこの説をとらず, 老齡動物卵では若齡群に比べ異常卵が多発し, また発育速度の遅延や一見正常と見える卵でも変性をおこし易いと報告している。そしてこれらの諸因子が累積して移植率が低下したと述べている。一方マウス卵を用いた Talbert & Krohn らの実験では妊娠 8 日目に開腹し, 着床率は若齡対照群では 61%, 老齡 (D) 卵を若齡 (R) に移植した群では 63% であった。その後妊娠を継続し, 満期産の胎児数はそれぞれ 48%, 54% とほぼ同率であった。Gosden も同様な実験を行い, 妊娠 9 日目 (すなわち移植 5 日) に開腹し, 着床率はそれぞれ 65%, 74% で, その後妊娠を継続させ 19 日目に再開腹して生存胎児数をかぞえているが, その成績はそれぞれ 38%, 41% であった。このような著明な低下に彼は驚きを示し, 中間期に手術をしたためであろうとしている。しかし 9 日目では胎児の確認は困難であり, また移植時迷入した組織片でも脱落膜様変化をおこし得るから子宮を外部からだけの観察で得た彼の感想には賛成しかねる。

若齡 (D) 卵の老齡子宮への移植成績が悪いのは, 老齡子宮が卵の発育にとつて, 生殖能低下に伴う不適環境であるためと諸家の意見が一致している。

マウスを用いた McLaren & Michie は (R) の妊娠日齢が (D) より一日遅れている場合の着床率が最上であると述べ、Talbert & Krohn, Gosden も同様な方法を用いている。しかし Noyes & Dickmann は、ラットで同日 (D) と (R) を同調偽妊娠させたものと、(R) の一日遅れを比較し同じ成績を得ているので本実験ではそれに従った。

移植時、毛細管ピペットに拾った卵が必ず全部子宮内に入るか疑問があり、事実基礎実験段階において、実体顕微鏡下で観察しながら移植してみると、子宮壁に接触しただけでも、また、子宮腔からピペットを抜くときにも子宮外に漏れてしまうことが散見された。それらが移植成績を左右するため、細心の注意が必要であった。またピペットにも問題があり、その点につき種々改良したが、シリコンコーティングした一定内径をもつ毛細管ピペットと、10 μ l のマイクロシリンジ (草野科学) を用いたところ、液量の調整、卵の収集、操作が容易となった。

ラットを用いた本実験では、若齢間対照群では57.7%、老齢 (D) 卵を若齢 (R) に移植した群では41.6%であった。すなわち Blaha のごとく老齢群に着床率の極端な低下はみられず、Talbert & Krohn に近い知見を得た。Blaha は63~68時間の卵管卵を用いたが、Talbert & Krohn は4日目の子宮から回収した胞胚を実験に供した。本実験でも4日目胚を用いたことが、Talbert らに近い結果を得た理由であろう。老齢ラット卵に異常卵が多発する点を考慮すると、本実験では着床率の差は両者間に存在しないといえる。この時期まで形態的に正常な発育をした高齢ラットの胞胚は若齢ラットからのそれと同じように着床し、成長すると思えた。

倍数体の生成機構については外村が Beatty や Edwards らの文献を引用し、詳細に解説している。Fugo & Butcher はラットにペントバルビタールを投与して、排卵を48時間遅延させる処置を行った後交尾させ、受精率の低下、および異常卵、多精子受精、染色体異常の増加をみている。その成績では Aneuploidy, モザイクは明らかに増加しているが、多倍体は対照群とほぼ同率であった。美甘らは若齢ラットを用いた同様の実験で、48時間以上の排卵遅延が卵発生に影響を及ぼすものであり、多倍体すべてが多精子受精によるものであつて、極体放出異常で生ずる余剰雌性核関与による多倍体は1個も含まれなかつたとしている。この結果から遅延排卵による卵子の過熟は卵の透明帯や卵表近くにある多精子の受精防柵機構を破壊するものであると提言している。山本らは10.5日の生存胎児染色体分析で老齢動物卵に Aneuploidy の明らかな増加を認めているが、Polyploidy は対照群で1.3%に対し、老齢群11~13カ月では

0.9%で、14~16カ月では0%であつたとしている。Fugo & Butcher の成績では人為的排卵遅延操作がなくても、老齢ラットでは周期が自然に延びて6日周期を示すものでは、異常卵が増加する。しかしこのような重篤な染色体異常卵は胚齢11日に至るまでにほとんど消滅するか、その後まで生存し得た胎児でも出産前に死亡するであろうと報告している。

Edwards らは重症疾患のため誘発分娩した32週の胎児に、多発した奇形と染色体に3倍体を認めた症例を報告している。

ウイスター・今道系ラットを用いた本実験の染色体分析では、若齢群0に対し、老齢群の胞胚81個中3個(3.7%)に3倍体が認められた。3個の3倍体はそれぞれ多精子侵入が認められ、この3個の胞胚は別個体から得られ、そのうち2匹は正常性周期であつた。このことは遅延排卵による過熟による多倍体ばかりでなく、卵子の老化変性により Zona Reaction, 多精子受精防禦機構に低下をきたし、それに伴つて生じた多倍体と思われた。

以上ウイスター・今道系高齢ラットにおける異常卵の発生について検討してみたが、内分泌的背景である性周期が見かけ上正常でも、比較的若い生後11~12カ月頃からすでに母体加齢に伴う卵子の退行変性が開始されていることが示唆され、臨床成績から考えあわせて、もつと若い時期からの検索が必要と思われる。

V. 結 論

ウイスター・今道系ラットを用いて、若齢および老齢ラットの基礎的実験として性周期・交尾率・卵回収率・異常卵の頻度・個体当りの回収卵について比較検討し、また回収卵について移植実験、染色体分析 (Polyploidy についてののみ) を試み、下記の知見を得た。

- 1) 性周期の変調、廃絶：卵回収例の若齢群56匹中2匹(3.6%)、老齢群29匹中8匹(27.6%)が不規則周期を示した。また若齢群112匹中1匹(0.9%)、老齢群では84匹中43匹(51.2%)が性周期を示さず実験不能であつた。
- 2) 交尾率：若齢群324回中209回(64.5%)、老齢群216回中43回(19.9%)と明らかな低下がみられた。
- 3) 卵回収率：黄体数に対する卵回収率は若齢群で86.9%、老齢群は72.5%である。両群とも正常周期・不規則周期間に有意の差がなかつた。正常周期・正常交尾でありながら卵の回収が不能であつたものが若齢群56匹中1匹(1.8%)、老齢群29匹中3匹(10.3%)にみられた。なお老齢群に不規則周期・正常交尾で卵回収不能例が29匹中1匹(3.4%)に認められた。
- 4) 異常卵：若齢群635個中21個(3.3%)が異常卵で

あつた。老齡群219卵中49個(22.4%)が異常で、うち未受精卵23個(10.5%)を含む。異常卵の明らかな増加と未受精卵の存在から受精機構・排卵機構に異常をきたしていることがうかがえた。なお不規則周期群に異常卵が増加する結果は認められなかつた。

5) 個体当りの回収卵数および形態的正常胞胚数:若齡群11.3, 11.0個, 老齡群7.6, 5.9個である。

6) 移植による生存胎児着床数:若齡間対照群175個中101個(57.7%), 老齡若齡間群89個中37個(41.6%)であつた。

7) 多精子受精:若齡群83個中8個(9.6%), 老齡群81個中18個(22.2%)と増加した。

8) 多倍体:若齡群83個中0個(0%), 老齡群81個中3個(3.7%)の多倍体がみられ、3個とも3倍体であり、それぞれ別個体にみられ、そのうち2例が正常性周期からのものであつた。

以上ウイスター・今道系ラットでは、見かけ上性周期は正常でも、11~12カ月という高齢化の比較的早期に卵自体に退行変性を来たしていることがうかがえた。

なお本実験は昭和50年度厚生省「胎児環境研究」助成金で行われた。

稿を終るに臨み、懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師林基之教授および直接御指導いただきました岩城章助教授に深甚なる謝意を表します。染色体標本作製法に関し、御指導いただきました旭川医科大学美甘和哉教授に深く感謝いたします。全実験を通じて御協力を戴いた野沢あき子修士に心から御礼申し上げます。また、実験に際し多大の御便宜を賜つた教室員各位、および帝国臓器動物飼育室、漆戸利夫氏、久保秋義一氏に感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Beatty, R. A.: Cambridge Univ. Press. Cambridge 1957.
- 2) Blaha, G. C.: Anat. Rec. 150: 413, 1964.
- 3) Bloch, S.: Gerontologia 5: 55, 1961.
- 4) Boot, L. M. and Mühlbock, O.: Acta physiol. pharmacol. Neerl., 3: 463, 1954.
- 5) Butcher, R. L. & Fugo, N. W.: Fertil. & Steril. 18: 297, 1967.
- 6) Carr, D. H.: Obstet. & Gynec. 26: 308, 1965.
- 7) Carr, D. H.: J. Med. Genetics 8: 164, 1971.
- 8) Edwards, J. H., Yuncken, C., Rushton, D. I., Richards, S. & Mittwoch, U.: Cytogenetics 6: 81, 1967.
- 9) Ferguson-Smith, M. A.: Lancet 1: 928, 1958.
- 10) Finn, C. A.: J. Reprod. Fertil. 9: 355, 1965.
- 11) Fujimoto, S., Passantino, T. J., Koenzoel, I. & Segal, S. J.: Cytologia 40: 469, 1975.
- 12) Fugo, N. W. & Butcher, R. L.: Fertil. & Steril. 17: 804, 1966.
- 13) Fugo, N. W. & Butcher, R. L.: Fertil. & Steril. 22: 98, 1971.
- 14) 藤田弘子: 総合臨床, 18: 66, 1969.
- 15) Goodlin, R. C.: J. Reprod. Fertil. 9: 355, 1965.
- 16) Gosden, R. G.: Fertil. & Steril. 25: 348, 1974.
- 17) Hafez, E. S. E.: Reproduction in farm animals. 110, Lea & Febiger 1968.
- 18) Harman, S. M. & Talbert, G. B.: J. Reprod. Fert. 23: 33, 1970.
- 19) Harman, S. M. & Talbert, G. B.: J. Geront. 29: 493, 1974.
- 20) Hertig, A. T., & Rock, J.: Greenhill Obstetrics. p. 563, Saunders Co. 1965.
- 21) Jacob, P. A., Baikie, A. G., Court Brown, W. M. & Strong, J. A.: Lancet 1: 710, 1959.
- 22) 小西俊造: 総合臨床, 18: 62, 1969.
- 23) Lejeune, T., Gautier, M. & Turpin, R.: C. R. Acad. Scie. 248: 1721, 1959.
- 24) McLaren, A. & Michie, D.: J. Exp. Biol. 33: 394, 1956.
- 25) Mikamo, K.: Cytogenetics 7: 212, 1968.
- 26) 美甘和哉: 先天異常, 9: 195, 1969.
- 27) 美甘和哉: 日本医師会雑誌, 74: 89, 1975.
- 28) Mikamo, K. & Hamaguchi, H.: Chromosomal disorder caused by preovulatory over-ripeness of oocytes. In "Aging Gametes" Ed. R. J. Blandau. Proc. Int. Symp. on Aging Gametes, Seattle, Washington, 1973, p. 72. S. Karger, Basel 1975.
- 29) 美甘和哉: 先天異常, 14: 167, 1974.
- 30) Noyes, R. W. & Dickmann, Z., J. Reprod. Fertil. 1: 186, 1960.
- 31) 大浜紘三, 梶井正: 第25回日産婦会報告学術講演集, 142, 1973.
- 32) Penrose, L. S. & Delhanty, J. D.: Lancet 1: 1261, 1961.
- 33) 新武三: 総合臨床, 18: 94, 1969.
- 34) Smith, D. W., Patau, K., Therman, E. & Inhorn, S. L.: J. Pediat. 60: 513, 1962.
- 35) 角谷哲司: 第22回日産婦会宿題報告要旨, 117, 1970.
- 36) 鈴木雅洲, 一条元彦, 中村徹: 臨産産, 2: 41, 1974.
- 37) Szulman, A. B.: New England. J. Med. 272: 811, 1965.
- 38) Talbert, G. B. & Krohn, P. L.: J. Reprod. Fertil. 11: 399, 1966.
- 39) Talbert, G. B.: Am. J. Obstet. & Gynec. 102: 451, 1968.
- 40) Talbert, G. B. & Harman, S. M.: J. Geront.

29 : 493, 1974.

- 41) Yamamoto, M., Endo, A. & Watanabe, G. :
Nature (New Biology) 241 : 141, 1973.

Some experimental studies on the
fertilized ova before implantation
in the aged rats

Noritsune Shimizu

Department of Obstetrics & Gynecology, School
of Medicine, Toho University, Tokyo.

(Director : Prof. M. Hayashi)

It has been reported that the incidence of congenital abnormalities due to heterochromosome is considerably higher in spontaneous abortion and in delivery among the aged women than in the artificial abortion and delivery in the younger. Since the pathogenesis of abnormalities at such an early stage of development is obscure, it is needed to search for some cause during ovulation, fertilization and implantation.

As the experiment with human ova may be attended with much difficulty, the rats' ova were used in this experiment.

With the advance of rat's age, it occurred the irregularities of estrous cycle, the decrease in mating rate, egg recovery rate and number of ovulated eggs per rat, and also increase of abnormal eggs.

In the transplantation experiment with the 4-

day-embryos after mating, the rate of transplantation in the experimental group in which the aged ova were transplanted to the young females, was compared with that of the control in which the ova from the young females to the youngs. There was no significant difference between two groups. In the 4 day ova which show morphological normality, these appeared to develop normally from the early stage to implantation, except some serious abnormality as triploid.

From the chromosomic analysis, although it rarely occurred the polyspermic fertilization in the younger group, its occurrence more and more increased with the advance of age, and it was observed triploid followed by the polyspermic penetration.

From the fact that these findings were also observed in the normally cyclic rats, it is assumed that the polyploid may be produced not only by overmaturation after delayed ovulation, but also by the lowered susceptibility to the zona reaction owing to the possible regressive degeneration of the ova from the aged mother, and hypofunction in protective mechanism against polyspermic fertilization.

Considering the relationship between estrous cycle based upon the endocrine background and the incidence of abnormal ova, it may be gathered from these results that the degeneration by aging has already initiated in the ova at relatively early stage of aging, even if the rat apparently shows normal estrous cycle.

家兎胞胚の被膜に関する研究

Studies on the Blastocyst Membrane of the Rabbit

東邦大学医学部産婦人科学教室（主任：林基之教授）

野 沢 あ き 子

Akiko NOZAWA

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

家兎胞胚の被膜が卵胞で形成された透明帯のみから構成されているか否かの疑問が生じた。したがって胞胚の被膜について研究するために、特にムチン層が存在する場合での hatching の有無を検討した。さらに、卵の発育にともなう被膜の性状の変化を組織化学的所見、電顕像、mercaptoethanol に対する溶解性の差などにより比較した。

その結果、*in vivo* 胚では hatching は認められず、培養時の観察でもムチン層を厚く有する胚では、ムチン層によりほぼ完全に抑制された。したがって家兎では子宮内に入つて間もない時期にはムチンが付着しているため、マウス、ラットにみられるような *in vivo* での hatching は抑制されているものと推定された。

胞胚被膜が透明帯のみから形成されていると仮定した場合の胞胚被膜の厚さの予測値はきわめて薄い。ところが胞胚被膜の実測値は、はるかに大きな値を示した。透明帯と胞胚被膜の組織化学的検索および電顕像では、胞胚被膜は単なる透明帯のみの構造でなく、多層である。また電顕像で、胚の発育に伴ない透明帯は菲薄化し、ついには途切れ、ムチン層の内壁に沿つて分断片が棍棒状に存在した。さらに S-S 結合を切断する mercaptoethanol 溶解性試験では、透明帯は溶解するが、胞胚被膜は不溶であつた。したがって透明帯と胞胚被膜は異質のものであり、透明帯は胞胚被膜形成にほとんど関与していないものと推定される。

I. 結 言

母体内で受精卵が発育する過程で、卵細胞実質が透明帯を抜け出す hatching の後に、子宮に着床することは、マウス^{1,2,3,4}、ラット^{5,6,7,8}、羊⁹などでよく知られている。また guinea pig では、透明帯の所々から、trophoblast (Tr) の偽足が突き抜け、子宮内膜に attachment した後に着床することが Enders^{10,11} によつて報告されている。一方家兎では、*in vivo* における hatching 現象の存在について明確にした報告は見当らない。しかし *in vitro* の実験に関する限りでは、早期の expanding blastocyst の時期に、マウス、ラットの hatching に近い現象が生ずることが報告されている。すなわち、尾川¹²らは20%家兎血清を添加した培地中で、未分割の受精卵を早期の expanding blastocyst に発

育させた時に認めた。また Kane¹³、Kille¹⁴らも同様のことが起こることを観察している。一般に家兎の場合には、*in vivo* ではマウス、ラットの様な早期の expanding blastocyst の時期に hatching は生じないと考えが支配的^{15,16,17}である。家兎卵管内で形成されたムチン層は子宮内侵入後、間もない時期でも明瞭に存在しているから、hatching を起こさない原因の一つとしてムチン層の存在が考えられる。

家兎の胞胚は非常に大きくなることが特徴である。Böving^{18,19}は卵胞卵の透明帯の容積に比べて、胞胚を覆っている非細胞性被膜が1000~1500倍の容積になることなどから、両者を同一視することの誤りを説いている。当教室では、上記の hatching 現象が *in vivo* で見られないことと、collapse を起した胞胚では肉眼的にも容易に膜の存在が認められることなどから、Böving

の説を支持するに至った。しかし、ごく最近でも透明帯と胎胚被膜を同一視している報告が多い^{14,16,17,20}。そこで、この両方の膜をさらに詳細に研究するために、卵培養時における透明帯、ムチン層の変化を観察し、さらに、胎胚膜が透明帯のみから形成されると仮定した時の予測値と実測値を比較した。また各時期の卵の組織化学的検査、電顕所見および mercaptoethanol (以下 ME) に対する溶解性などによつて両者を比較検討した。

II. 実験材料および実験方法

1. 実験動物：2.5～3.0kg の日本白色成熟雌家兎を用いた。飼育条件は、一匹づつをアルミケージに入れ、兎用固型飼料を与え、水と共に自由摂取させ、時折野菜を与えた。照明時間は8:00～17:00の間とし、温度25°C、湿度60%とした。

ME 試験の対照として、DD 系マウスを用い、5匹づつをアルミケージで飼育した。餌はマウス用固型飼料を与えた。さらに人の卵胞卵も対照として用いた。

2. 採卵法：家兎受精卵は、自然交配後に100IU の HCG (帝国臓器製) を投与して回収した。マウスは自然交配によつた。採卵は卵胞卵の場合は卵胞穿刺法、卵管、子宮卵は洗浄法を用いた。また着床期に近い胎胚は、子宮切開法により回収した。採卵時の卵の胚齢は、交配日を0日として計算した。

3. 培養：交配後18～20時間卵で、ムチン層のほとんど認められない未分割卵および、交配後64～72時間卵で、ムチン層が厚く附着している桑実胚を用いた。培養液は HER¹²⁾ および表1の組成のものを用いた。

培養に用いた容器は、角チューブあるいはリングスライドである。液量は2～3ml、ゴム栓またはカバーグラスを用いる閉鎖型にて培養した。なお發育に伴う被膜の変化の観察として、回収時の各 stage の卵および、培養によつて發育しつつある胚の被膜の厚さの変化を Nikon の micrometer で経時的に測定した。

4. 卵發育時の透明帯の厚さの変化の予測：胎胚の被膜が透明帯のみからなるとすると、透明帯の厚さは發育につれてどの程度に薄くなるかを計算した。卵の zonal cavity の直径は120 μ 、透明帯の厚さ15 μ (または10 μ 、

20 μ) とし、胎胚は球形、透明帯の容積は不変と仮定する。

5. 初期胎胚被膜の厚さ：初期胎胚の大きさと被膜の厚さを実測した。この場合の多くは透明帯とムチン層を観察できるため、両者で胎胚被膜を構成すると仮定し、發育に応じた被膜の厚さを計算し、実測値と比較した。卵管卵の zonal cavity を140 μ 、透明帯を20 μ 、ムチン層を100 μ として計算した。

6. 組織切片の染色性および超薄切片による微細構造の変化：卵胞、卵管、子宮から回収した各 stage の卵を2%のグルタルアルデヒドで2～4時間固定後、pH 7.4、0.1M のリン酸緩衝液、あるいはカコジレート緩衝液で十分に洗浄した。その後1%オスミウムで1時間固定し、さらに液を替えて1時間固定した。酸性ムコ蛋白検出のため、Luft²¹⁾の方法を用い、固定液中に ruthenium red (B.D.H. Ltd 以下 RR) を添加した。固定後アルコール系列で脱水し、プロピレンオキサイドで置換して、エポキシ樹脂包埋を行った。

光顕切片の染色には、PAS、pH 4.0のトルイジンブルー、メチレンブルー染色を施した。さらに光顕切片で各 stage の卵の膜の厚さを Nikon の micrometer を用いて測定した。超薄切片の染色は、醋酸ウラン、醋酸鉛の二重染色法を用いた。観察および撮影は、日本電子100B透過型電子顕微鏡にて行った。

7. Mercaptoethanol に対する胚被膜の溶解性：卵被膜の酸性ムコ多糖と結合していると思われる蛋白質部分を mercaptoethanol (半井化学社) に作用させ、透明帯と胎胚被膜の溶解性を比較した。蛋白分解酵素による透明帯の溶解性^{22,23,24)}は、アミノ酸の数種類を切断して生ずる。ME による溶解性は、蛋白分解酵素と異なり、切断部位が S-S 結合の bridge のみであるという特異性^{25,26,27,28)}があるためにこれを実験に用いた。なお比較のためにマウス、人の卵胞卵も用いた。実験に用いた胚は、卵胞卵、卵管卵、子宮卵(4～7日胚)である。卵を0.9%の生理的食塩水で回収し、その2～3個をホールグラス、または秤量ビン(胎胚の場合)に入れ、濾紙で生食水を吸引した後、0.1～14Mの濃度のME、または4.5～9M濃度の尿素を添加した。ただちに溶解しない場合には、酸化防止のために空気を出来る限り除き、カバーグラスとパラフィンで封入し、37°C にて5時間まで観察した。14MのMEで全く溶解しない場合には9Mの尿素で10分間処理した後、さらに14MのMEで溶解性をしらべた。また6.5日の胎胚は被膜の一部を分離しこの膜の溶解性も検討した(図1)。

膜の溶解度については、顕微鏡下で観察し、次のように分類した。

表1 培養液の組成

TC 199+Ham F 12+F 10 (6:2:2)	
ピルビン酸塩	3.3 mg %
牛血清アルブミン	40.0 mg %
活性サイアミン	0.15mg %
バクトトリプトーゼ	10.0 mg %
カナマイシン	6.0 mg %
仔牛血清	30.0 %

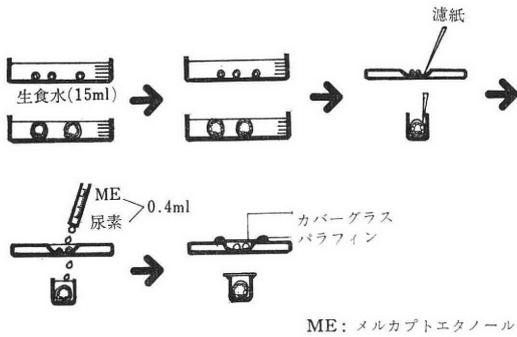


図 1 実験方法

- ⊕ すみやかに溶解する場合.
- + 時間がかかるが完全溶解する場合.
- ± 一部のみ溶解, 膨化したり, または強い変化を受けるが残存物が残る場合.
- 膨化も部分溶解もみられず, 不変であり, 全く溶解しないと思われる場合.

成 績

1. 卵の発育と hatching

1) hatching について

a) ムチン層のない卵の培養: 交配後18時間卵 (付図 1, 透明帯を含んだ直径約150 μ , 透明帯15 μ) の培養成績は, 培養約56時間後に桑実胚となり, 培養約64時間後には明瞭な胞胚腔が認められた. 卵は発生が進むとともに, その直径を増し, 透明帯も卵の大きさの増大につれて次第に引き伸ばされて薄くなるのが認められた (付図 2). さらに培養を続けると, 培養後約108時間で透明帯の一部がこわれ, さげ目が生じ, そこから一部の細胞質が突出して, 透明帯からぬけ出す hatching 様現象が認められた. さらに, hatching が進み, 胚細胞の大部分が透明帯からぬけ出すと, zonal cavity の大きさが培養前の未分割時の直径にもどつてゆくのがみられた. この現象につれて, 透明帯の厚さは, もとの培養開始時の厚さに近づくのが観察された (付図 3).

b) ムチン層が厚く付着した卵の培養: ムチン層が厚く (約100 μ) 認められる受精卵を培養した場合にも, 卵の発育と共に透明帯およびムチン層がひき伸ばされ, 薄くなるのが観察される. さらに培養を続けると, ムチンの付着のない卵の培養時にみられた hatching と似たような形で, 透明帯の一部がこわれ, さげ目の生じた所から細胞質がぬけ出たり, 透明帯を押しやつて強く圧迫するのが認められた. しかし細胞質はムチン層の内側に留り, これを破つて直接培養液にふれる現象は認められなかった (付図 4, 5).

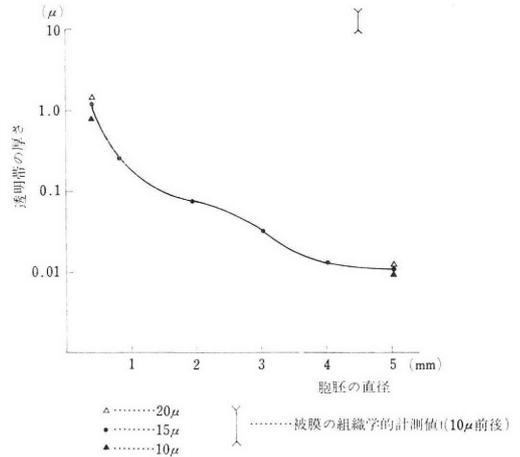


図 2 透明帯の厚さの計算値と被膜の厚さの実測値

c) 回収卵における hatching の有無: 本実験のみならず, 当教室で回収した初期の胞胚形成期から, 交配後 6日22時間の着床寸前までの胚において hatching に相当する現象はみられなかった. さらに部分的には trophoblastic knob が attachment していると思われるような胚でも膜が存在していた.

2) 卵発育時の透明帯の厚さの予測値

卵の増大に伴つた透明帯の厚さの非薄化を予測して計算したのが図 2 である. zonal cavity が500 μ の胞胚では, 計算上予測される透明帯の厚さは約 1 μ 強であり, 1 mm にまで発育が進むと, 以後はおよそ直径の自乗に反比例して透明帯の厚さが減少することになる. この理論に従えば, 5 mm の場合では, 透明帯の厚さは計算上は約0.01 μ 強になる. ところが5 mm 大の胞胚の実測値は数 μ ~10 μ 近くあつた. なお最初の透明帯の厚さを 10, 20 μ としてもその結果に大差はみられない.

3) 卵培養時の透明帯の厚さの変化

培養開始時の未分割卵の zonal cavity の直径および zona pellucida の厚さを 1 とした. 卵が培養開始時の約1.5倍になると, 透明帯の厚さは元の半分以下となり, ほぼ zonal cavity の自乗に反比例して透明帯の厚さが減少している (図 3).

4) 初期胞胚の大きさと被膜の厚さの関係

さらに発生が進んだ胚で, ムチン層が付着した場合の zonal cavity の増加にともなう被膜 (ムチン層と透明帯) の厚さの変化を実測した成績を図 4 に示す.

●印で示したように胞胚が大きくなるにつれて, 透明帯とムチン層からなる膜の厚さが減少するのがわかる. しかも, 1 mm 大までは計算で得た減少曲線にそつた

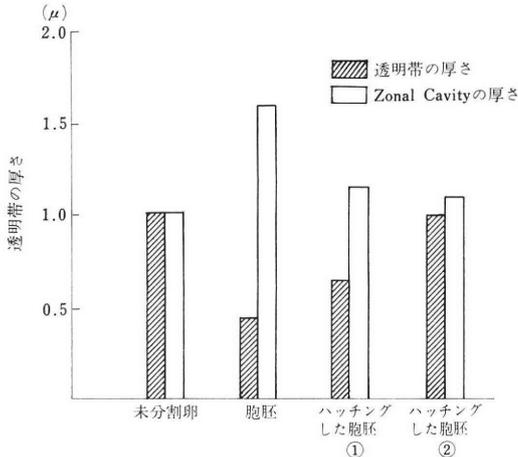


図3 透明帯の厚さと zonal cavity の直径の比の相対的变化

型で実測値のカーブも低くなっている。卵の大きさが約 1mm の大きさでは、予測される計算値と実測値は約 10 μ である。ただし、膜の厚さの実測値は多くの例で計算値よりも低い値であった。またこの時期の卵を培養し、卵の大きさと膜の厚さの経時的变化をプロットしたのが○, △, ▽印である。この場合は、予想される曲線に比較的近いカーブで変化することを認めた。

交配後90時間の回収卵は初期胞胚である(付図6)。交配後99時間の位相差観察では、透明帯は桑実胚に比べきわめて薄くなり、良く観察するとムチン層の内側で透明帯が部分的にさらに薄くなっているのが認められる(付図7)。この時期の卵に物理的な刺激を与えると、卵細胞層が膜から離れて収縮し、卵の expansion につれて大きくなった zonal cavity が減少し、collapse 様の現象がみられることがある。この時、ムチン層と透明帯の厚さは回収時よりも厚くなる。すなわち *in vivo* 发育卵でも培養時に観察された hatching 後の透明帯の厚さの復元と似たような現象がみられる。なお図4の>印は collapse 様の現象時に、膜の厚さが復元する様子を示す。

2. 胚被膜の染色性の比較

1) 卵胞卵および卵管卵

透明帯は、PAS, トルイジンブルー, メチレンブルー, RR 染色に対して淡染性を示した。後述するように、ムチン層付着卵では明瞭な二層性であったが、それに比べて透明帯は単層性といえる染色性であった。ムチン付着のほとんど認められない卵管卵の透明帯は、卵胞卵と同じ染色性を示した。ムチン付着卵ではトルイジンブルーによるメタクロマジーは、外側に付着しているムチン

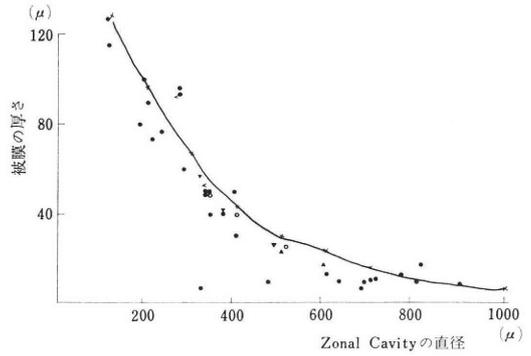


図4 初期胞胚の大きさと被膜の厚さ (xを結ぶ曲線は透明帯+ムチン層の予想される減少曲線)

層が、透明帯よりも強く濃く染つた。それに比し透明帯は明らかにメタクロマジーは弱く、淡く染色された。その他の染色液における染色反応も、透明帯は淡染色性を示し、ムチン層は濃染された。このため、ムチン層の付着卵では透明帯の淡染色性部分と、ムチン層の濃染色された部分からなる明瞭な二層構造がみとめられた。

2) 子宮卵

4.0日胚において淡染された透明帯は、卵胞卵の透明帯のように厚さが一様でなく、ムチン層の内側で、所々で薄くなっているのが認められた。さらに发育の進んだ7日目胚の被膜の染色性は卵胞卵での透明帯と異なり、多層性を示した(付図10)。

3. 胚被膜の電子顕微鏡所見

卵胞卵の透明帯は、卵細胞膜に接する内側は比較的平滑で、均一であり、顆粒膜細胞の付着する外側面は粗であった。交配後約72時間で回収した卵管卵での膜の電顕像は、ムチン層は透明帯に比べ電子密度が低く、明るく、透明帯の外層以上に粗であった。卵子を囲んでいる膜としては透明帯、ムチン層から成る明らかな二層構造がみられた。このようにムチン層と透明帯で形成される明瞭な二層性は、卵胞卵にはみられなかった。

交配後約96時間の電顕像は、電子密度の低い、粗であるムチン層の内側に、電子密度の高い透明帯が、所々で薄くなり、一部途切れ、連続性が途絶えている像がみられた(付図8)。

さらに発生が進んだ交配後約107時間卵では、透明帯が全く欠損している個所が続き、所によつてはムチン層の内側で、電子密度が高い透明帯が、小さな棍棒状を呈してみとめられた(付図9)。なお、この時期の位相差観察では、透明帯はほとんど認められない。すなわち透明帯の不連続性と菲薄化は、次第に強くなるのが観察さ

表 2 家兎卵被膜のメルカプトエタノール (ME) と尿素に対する溶解性

胚 齢	Mol	< 1 M	1 M	3 M	7 M	14M	9 M 尿素	9 M 尿素 + 14M ME
	卵 胞 卵		±	±	+~++	++	++	+
卵管卵(2.0日)		-	±	±	±	±	+	/
子 宮 卵	3.5日	-	-	-	-	±	±	±
	5.0日	-	-	-	-	-	-	-
	6.5日	-	-	-	-	-	-	-

表 3 家兎培養卵, マウス, 人卵の ME 溶解性

胚 齢	家兎 18 時間卵		マウス卵胞卵(0.1M)	人卵胞卵(3M)
	培 養 前	培 養 後		
メルカプト エタノール	+	→ +	+	+
	±	→ ±		

れた。

4. 胚被膜の Mercaptoethanol に対する溶解性

卵胞卵では透明帯は 3M 以上で完全に溶解し, 全く見えなくなった。しかし卵細胞膜には変化が見られなかった。卵管卵でも, ムチン付着が認められない卵では 3M 以上の ME に対して同様に溶解した。しかし, ムチン層が付着した 2 日卵では, ME 濃度を 14M に上げても完全には溶解せず, 残存物が残った。尿素に対して, 4.5M では溶解性はみられなかったが, 9M では溶解した。5~6 日目の胞胚被膜では, 14M の ME に対しても溶解性は全くみられなかった。9M の尿素で処理後さらに 14M の ME で処理した場合にも溶解性は全くみられなかった(表 2)。なお, 卵管, 子宮から回収した未受精卵の成績は, 回収した部位の受精卵の成績に一致していた。比較のために用いたマウスの卵胞卵では 0.1M, 人の卵胞卵では 3M の ME に対して溶解した。さらにマウスの場合では, 胞胚期に至った卵でも, 3M の ME に対して胞胚期の膜(マウスの場合はムチン層が付着しないため透明帯である)は溶解した。

家兎の場合でも, 培養開始時にムチンの付着がみられず ME に溶解する時期の卵では, 培養後, 胞胚を形成しても, この場合の膜は溶解した。培養開始時にムチンの付着がわずかにみとめられ, ME 処理で残存物が認められた時期の卵では, 培養後胞胚を形成した時の膜も残存物があり, 不溶であった(表 3)。

考 察

Mintz²⁹⁾, Picó³⁰⁾は透明帯が卵の融合の防止, 正常分割パターンの保持, 多精子受精の防止, 浸透圧の調整などを営んでいることを示唆した。また透明帯は乾重量

の 30% が蛋白質であり³¹⁾, 中性または酸性ムコ蛋白をかなり含んでいることが昔から良く知られている^{14,15)}。最近では卵巣のホモジネートに対する抗体は, 卵巣以外の組織で吸収させると透明帯に特異的に反応する抗体のみが残ると云われている^{34,35,36,37)}。さらにこの抗体で卵を処理すると, 卵は受精しなくなる^{38,39)}。一方透明帯を除くと, 異種動物の精子が侵入することさえ報告されている⁴⁰⁾。in vitro の条件下では, 透明帯がなくても分割し⁴¹⁾, 胞胚期まで発育するが細胞融合が起りやすくキメラを生ずる^{42,43,44,45)}ことが知られている。

ラット, マウス, 家兎卵の移植時に, 2 cell の一分割球のみでも, 透明帯があれば発生しうるが, これがない場合は発育しない^{44,45,46)}。また 4 cell stage までの初期分割卵の透明帯を除去して移植すると胚が発育しなくなる^{47,48)}。したがってある時期には, 透明帯は胚の発育に必要なものである。

しかしマウス, ラットでは, in vivo^{1,4,7)}, in vitro^{2,3)}とも子宮腔侵入後, 胞胚を形成するとまもなく hatching を起こす。したがって透明帯が除かれた後に胚の着床が開始される。すなわち透明帯は着床の妨げとなり, Tr と子宮内膜が直接, 接してから着床する。

しかし家兎では in vitro での hatching も報告されている^{12,13,14)}が, in vivo では不明な点が多い。しかも着床寸前の胞胚でも被膜に包まれている^{10,14,17)}。もし家兎でも, in vivo で完全な hatching (あるいは zona shedding) が, 初期胞胚の時期にあるとすれば, 一度裸出した胞胚の細胞にふたたび被膜が形成されなければならないことになる。しかし, この点に関する報告は少ない。特に, 家兎には何故マウス, ラットのような hat-

ching が生じないかという問題に触れた文献はみあたらない。

Kille & Hamner (1973)¹⁴⁾ は家兎で, *in vitro* の hatching をみとめたが, 着床期近い胎胚でも透明帯が存在しているから, 初期の胎胚形成の時期には hatching はせず, *in vitro* 特有の現象であろうと述べている。

同様に, 本実験の培養成績でも, ムチン層のない卵では明瞭な hatching 像が得られた。しかしムチン層の厚い卵では, 透明帯の切断がおきても, ムチン層から, さらに細胞部分が脱け出ることはなかつた⁴⁹⁾。その後, Kane (1975)⁵⁰⁾ も同じ事を報告している。したがってムチン層が hatching の発生を妨げるものと思われる。

1950年代に Böving^{18,19)} は卵胞卵の透明帯の容積に比べ, 胎胚の被膜では容積が激増していることから, 両者を同一視するのはおかしいと述べている。そこで本実験では, 逆に透明帯の容積は不変であると仮定し, 卵の増大につれて透明帯の厚さがどのようになるかを計算した。すると直径約 5 mm の胚では, 約 0.01μ となり, 光顕レベル以下の厚さとなる。しかし実際には実体顕微鏡下で明らかに被膜がみられるし, 組織切片で測定した値は数 $\mu \sim 10\mu$ もあつた。このように実測値は計算値と大いに異なり, 被膜すなわち透明帯とするのは不都合である。

計算時の透明帯の厚さは, zonal cavity の自乗におおよそ反比例する結果を得たが, 受精卵培養時の計測により, 実際に同様の傾向で非薄化するのが証明された。家兎では, 子宮内侵入直後にも, かなり厚いムチン層が存在する。そこで, このムチン層と透明帯で, 胎胚の被膜を形成すると仮定して発育時の, 被膜の非薄化を同様に予測してみた。するとこの場合も同様に, 透明帯とムチン層でも最大に発育した胎胚時の被膜を形成するには充分でなく, さらに他の付加物の存在が予想された。

ただし各々の実測値の多くが予測曲線よりも低値を示していたが, 卵管卵のムチン層の厚さが大部分 100μ 以下であつたことが一因とも思える。またムチン層が子宮内で一部溶解する可能性が報告⁵¹⁾ されているが, この理由によるのかも知れない。このように家兎胎胚の被膜は透明帯の占める部分が非常に少ないと考えられたので, 染色性, 電顕像, ME 溶解性試験などで透明帯と胎胚被膜を比較した。

種々の染色法で卵胞卵の透明帯は一層性, 胎胚の被膜は多層性であつた。Dickmann は透明帯は二層性であると述べている⁵²⁾。しかし透明帯とムチン層のように異質のものから成る二層性とは異なるので, 本実験では一層性とみなして記述してある。卵管卵の様に, 実体顕微鏡

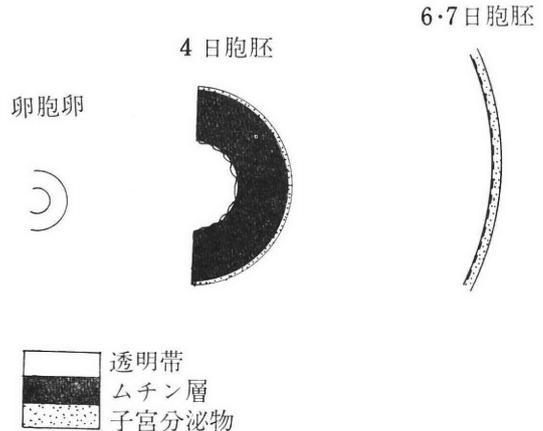


図 5 家兎受精卵の被膜の模式図

下で透明帯とムチン層を鑑別できる卵では染色性および電顕像で明らかに透明帯とムチン層が判別でき, 卵の発育に伴って透明帯の非薄化が観察された。しかし発育の進んだ交配後 5 日目のごく早期の胎胚の被膜では, 電顕像でのみ, 透明帯がムチン層の内壁に沿って非薄化し, ついには途切れ, 小さな棍棒状となつているのが, 確認された。Enders は電顕像で, このような透明帯の不連続性を認めているが, 5 日目早期よりももつと後の, 6 日胚で認めたと報告している。

しかし, 透明帯の非薄化, および断裂を示す卵は, *in vivo* および *vitro* の本実験でほぼ同じ胚齢のものにみとめ, それは胎胚形成期であつた。

さらに発育の進んだ胎胚の被膜では, 染色性, 電顕像はともに多層性を示していたが, 電顕像でも透明帯, ムチン層の判別は困難であつた。

したがって, 透明帯の不連続性を起こすのは, この成績のように 5 日目に入つたばかりの時期であると云える。

ME 溶解性試験では, 卵胞卵の透明帯は ME に溶解し, ムチン付着のない卵を *in vitro* で発育させた場合には, 胎胚期に至つた卵でも 3 M の ME に溶解した。ところがムチン付着卵では, 未受精卵, 受精卵ともに ME に対して溶解しなかつた。したがってムチン等の付着がなければ膜は ME で溶解し, ムチンの付着が ME に対する抵抗性を示したことになる。発育の進んだ胎胚の被膜では, ME にまったく不溶であつた。そこで蛋白質の構造を破壊すると云われる尿素処理後, さらに ME 処理を行つたが, やはり不溶であつた。この成績は卵管, 子宮を 経るにつれ, ME に対して抵抗性を増すことを示している。このことは胎胚膜のムコ多糖と結合していると思われる蛋白質の S-S 結合が切断しにくくなることであり, 卵の非細胞性被膜の蛋白質の構造が

次第に強く、硬くなっていることを意味すると考える。

Böving はガラス玉を家兎の子宮内に移植すると、分泌物が付着することを認めている。また Kirchner⁵³⁾は子宮分泌物に対する蛍光抗体で胞胚を処理すると、胞胚被膜に蛍光を発することを観察している。これらの報告は、胞胚の被膜に子宮分泌物が関与している可能性をのべている。したがって本実験の成績と合せると、家兎受精卵の膜は、図5に示す構造を有するものと推定され、胞胚の被膜を単に透明帯と称し、同一視するのは妥当ではない。

結 論

1) ムチン層の付着が認めにくい家兎受精卵を *in vitro* で培養すると、hatching が認められる。その時期は *in vivo* のマウス、ラット卵と同様に胞胚腔形成後まもない時期であった。

2) ムチン層の厚く付着した家兎受精卵の培養では hatching はムチン層によつて抑制された。

3) PAS, トルイジンプルー, メチレンブルー, ルテニウムレッド染色に対して、透明帯はムチン層に比べ淡染色性を示す。ムチン付着卵では、ムチン層、透明帯からなる明瞭な二層性を示し、胞胚被膜では、明瞭な多層性がみられた。

4) 電顕像では、5日目のごく早期の胚での透明帯は、ムチン層の内側で、薄くなり、所々でとぎれているのが観察された。

5) ME 溶解性試験では、透明帯はよく溶解するが、ムチン層が付着した卵管卵の被膜は完全には溶けず、胞胚被膜は全く不溶であった。一方マウスの卵では、透明帯も、その後の発育した胞胚の被膜も ME によく溶解した。

6) 以上のような所見から、着床寸前の胞胚被膜は、単なる透明帯ではないと考察された。

本論文の要旨は、第18回日本不妊学会総会、第36回日本医学会シンポジウム、第61回畜産学会大会、第4回ヨーロッパ不妊学会において発表した。

稿を終るにあたり、本研究の御指導、御校閲を頂きました林基之教授に深謝し、直接の御指導を下さいました岩城章助教授、明治大学尾川昭三教授に感謝します。

さらに御助言を頂いた平川舜講師、黒沢忠彦博士、岩崎道子学士ならびに御協力を頂いた教員の方々に心からの謝意を表します。

文 献

1) Bergström, S.: Shedding of the zona pellucida of the mouse blastocyst in normal

pregnancy, *J. Reprod. & Fertil.*, 31: 275-277, 1972.

- 2) Bowman, P. & McLaren, A.: The reaction of the mouse blastocyst and its zona pellucida to pH changes *in vitro*, *J. Reprod. & Fertil.* 18: 139-140, 1969.
- 3) Bowman, P. & McLaren, A.: The reaction of the mouse blastocyst and its zona pellucida to enzymes *in vitro*, *J. Embryol. Exp. Morphol.* 24: 331-334, 1970.
- 4) Brinster, R. L.: A method for the *in vitro* cultivation of mouse ova from two-cell to blastocyst, *Exp. Cell Res.* 32: 205-208, 1963.
- 5) Wu, J. T.: Precocious shedding of the zona pellucida in rats treated with progesterone, *J. Reprod. Fertil.* 33: 331-335, 1973.
- 6) 菅原七郎, 辻井弘忠, 竹内三郎: ラット卵子における透明帯の消失について, *家畜繁殖誌*, 15: 99-101, 1969.
- 7) Dickmann, Z.: Shedding of the zona pellucida, *Adv. Reprod. Physiol.* 4: 187-206, 1969.
- 8) Psychoyos, A.: Influence of oestrogen on the loss of the zona pellucida in the rat, *Nature, (Lond.)* 211: 864, 1966.
- 9) Bindon, B. M.: Systematic study of preimplantation stages of pregnancy in sheep, *Aust. J. Biology Sci.* 24: 131-147, 1971.
- 10) Enders, A. C. and Schlafke, S.: Cytological aspects of trophoblast-uterine interaction in early implantation, *Amer. J. Anat.* 125: 1-9, 1969.
- 11) Enders, A. C.: The fine structure of the blastocyst, In the *Biol. of the Blastocyst.* (edited by Blandau) p. 71-94, Univ. Chicago Press 1971.
- 12) Ogawa, S., Satoh, K., Hamada, M. & Hashimoto, H.: *In vitro* culture of rabbit ova fertilized by epididymal sperms in chemically defined media, *Nature, (Lond.)* 238: 270-271, 1972.
- 13) Kane, M. T. & Foote, R. H.: Culture of two and four cell rabbit embryos to the expanding blastocyst stage in synthetic media, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 133: 921-925, 1970.
- 14) Kille, J. W. and Hamner, C. E.: The influence of oviducal fluid on the development of one-cell rabbit embryos *in vitro*, *J. Reprod. Fertil.* 35: 415-423, 1973.
- 15) Adams, C. E.: *Advances in the Biochemistry* 4, Shering Symposium on Mechanism involved in Conception (edited by Raspe. G.) 149, Pergamon Press, Oxford, 1970.
- 16) Larsen, J. F.: Electron microscopy of the implantation site in the rabbit, *Amer. J. Anat.* 109: 319-334, 1961.

- 17) Steer, H. W.: The trophoblastic knobs of the preimplanted rabbit blastocyst: a light and electron microscopic study. *J. Anat.* 107: 315-325, 1970.
- 18) Böving, B. G.: Rabbit egg coverings, *Anat. Rec.* 127: 270-271, 1957.
- 19) Böving, B. G.: Blastocyst-uterine relationships, Cold Spring Harbor Symp, *Quant. Biol.* 19: 9-28, 1954.
- 20) El-Banna, A. A. and Daniel, J. C.: The effect of protein fractions from rabbit uterine fluids on embryo growth and uptake of nucleic acid and protein precursors, *Fertil. Steril* 23: 105-114, 1972.
- 21) Luft, J. H.: Electron microscopy of cell extraneous coats as revealed by ruthenium red staining: *J. Cell Biol.*, 23: 54A, 109, 1964.
- 22) Chang, M. C. & Dorothy, M. H.: Effects of proteolytic enzymes on the zona pellucida of fertilized and unfertilized mammalian eggs, *Exp. Cell Research.* 11: 497-499, 1956.
- 23) 鈴木秋悦: 卵子の透明層の機能と着床時の動態, 産婦の実際, 23: 253-256, 1974.
- 24) Gwatkin, R. B. L.: Effect of enzymes and acidity on the zona pellucida of the mouse egg before and after fertilization, *J. Reprod. & Fertil.* 7: 99-105, 1964.
- 25) Nomoto, M., Narahashi, Y. & Murakami, M.: A proteolytic enzyme of streptomycetes. VII Substrate specificity of *Streptomyces griseus* protease, *J. Bioche. (Tokyo)* 48: 906-918, 1960.
- 26) Inoue, M. & Wolf, D. P.: Solubility properties of the murine zona pellucida, *Biol. Reprod.* 10: 512-518, 1974.
- 27) Gould, K., Zaneveld, L. J. D., Srivastava, P. N. & Williams, W. L.: Biochemical changes in the zona pellucida of rabbit ova induced by fertilization and sperm enzymes, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136: 6-10, 1971.
- 28) Oikawa, T., Yanagimachi, R. & Nicolson, G. L.: Wheat germ agglutinin blocks mammalian fertilization, *Nature (London)* 241: 256-259, 1973.
- 29) Mintz, B.: Experimental study of the developing mammalian egg; removal of the zona pellucida, *Science*, 138: 594-595, 1962.
- 30) Pikó, L.: Gamete structure and sperm entry in mammals. In "Fertilization" (edited by Metz, C. B., and Monroy, A), p. 325-403, *Academ. Press, New York*, 1969.
- 31) Loewenstein, J. E. and Chen, A. I.: Dry mass lipid content and protein content of intact and zona free mouse ovum, *J. Embryol. Exp. Morphol.* 12: 113-121, 1964.
- 32) Braden, A. W. H.: Properties of the membranes of rat and rabbit eggs, *Aust. J. Sci. Res. (Ser. B.)* 5: 460-471, 1952.
- 33) Wislocki, G., Bunting, H. & Dempsey, E.: Metachromasia in mammalian tissues and its relationship to mucopolysaccharides, *Amer. J. Anat.* 81: 1-38, 1947.
- 34) Sacco, A. G. and Shivers, C. A.: Comparison of antigens in the ovary, oviduct, and uterus of the rabbit and other mammalian species, *J. Reprod. Fertil.*, 32: 421-427, 1973.
- 35) Garavagno, A., Posada, J., Barros, C. and Shivers, C. A.: Some characteristics of the zona pellucida antigen in the hamster, *J. Exp. Zool.*, 189: 37-50, 1974.
- 36) Ownry, 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.
- 37) 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. Fertil.* 32: 415-420, 1973.
- 38) Shivers, C. A., Dudkiewicz, A. B., Franklin, L. E. and Fusell, E. N.: Inhibition of sperm-egg interaction by specific antibody, *Science*, 178: 1211-1213, 1972.
- 39) Glass, L. E., and Hansen, J. E.: An immunologic approach to contraception; localization of antiembryo and antizona pellucida serum during mouse preimplantation development, *Fertil. & Steril.* 25: 6, 1974.
- 40) Hanada, A. & Chang, M. C.: Penetration of zona-free eggs by spermatozoa of different species, *Biol. Reprod.* 6: 300-309, 1972.
- 41) Brackett, B. G., Killen, D. E. & Peace, M.: Cleavage of rabbit ova inseminated in vitro after removal of follicular cells and the zona pellucida, *Fertil. & Steril.* 22: 816-826, 1971.
- 42) Tarkowski, A. K.: Mouse chimaeras developed from fused eggs, *Nature (London)* 190: 859-860, 1961.
- 43) Mayer J. F. & Irafritz, H.: The culture of preimplantation rat embryos and the production of allophenic rats, *J. Reprod. Fertil* 39: 1-9, 1974.
- 44) Nicholas, J. S. & Hall, B. V.: Experiments on developing rats. II The development of isolated blastomeres and fused eggs, *J. Exp. Zool.* 90: 441-459, 1942.
- 45) Moore, N. W., Adams, C. E. & Rowson, L. A. E.: Developmental potential of single blastomeres of the rabbit egg, *J. Reprod. Fertil.* 17: 527-531, 1968.
- 46) Tarkowski, A. K. & Wróblewska, J.: Development of blastomeres of mouse eggs

- isolated at the 4 and 8 cell stage, J. Embryol. Exp. Morphol. 18 : 155-180, 1967.
- 47) Modlinski, J. A. : The role of zona pellucida in the development of mouse eggs *in vivo*, J. Embryol. Exp. Morphol. 23 : 539-547, 1970.
 - 48) Bronson, R. A. & McLaren, A. : Transfer to the mouse oviduct of eggs with and without the zona pellucida, J. Reprod. Fertil. 22 : 129-137, 1970.
 - 49) 岩城章, 室井克夫, 野沢あき子, 尾川昭三 : 第18回日本不妊学会総会講演要旨, 1973.
 - 50) Kane, M. T. : Inhibition of zona shedding of rabbit blastocysts in culture by the presence of a mucin coat, J. Reprod. Fertil. 44 : 539-542, 1975.
 - 51) Shapiro, S. S., Brown, N. E. & Yard, A. S. : Isolation of an acidic glycoprotein from rabbit oviducal fluid and its association with the egg coating. J. Reprod. Fertil. 40 : 281-290, 1974.
 - 52) Dickmann, Z. : The zona pellucida of the rabbit egg, Fertil. & Steril. 14 : 490-493, 1963.
 - 53) Kirchner, C. : Immune histologic studies on the synthesis of a uterine-specific protein in the rabbit and its passage through the blastocyst coverings, Fertil. & Steril. 23 : 131-136, 1972.

Studies on the blastocyst membrane of the rabbit

Akiko Nozawa

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

A question arose whether the blastocyst membrane (BM) in the rabbit was made up merely of the zona pellucida only which had been

formed in a follicle. Accordingly, this study was conducted to inquire into an occurrence of hatching from the BM, in particular, when it had a mucinous layer. The changes in the characters of the membrane with the development of eggs were investigated by the histochemical and electron microscopic methods as well as the distinction of solubility in mercaptoethanol.

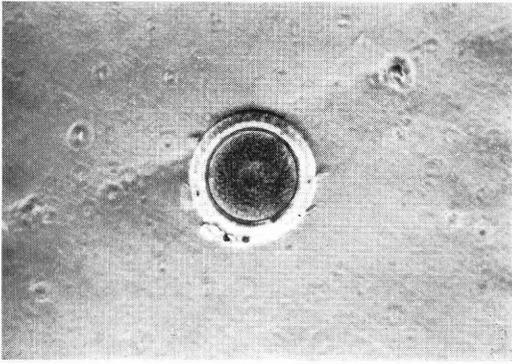
Hatching was observed neither in the blastocyst *in vivo* nor in those with a thick mucinous layer *in vitro* cultured, and in the latter, hatching was completely suppressed by the mucinous layer. It is assumed that hatching on the blastocyst at the earlier stage after entering the uterus might be suppressed through the existence of the thick mucinous layer, which is different from those in mice and rats.

Zona pellucida might be expected a very thin if it is assumed that the BM is made up of the zona pellucida only. It is actually thicker than expected by measurement.

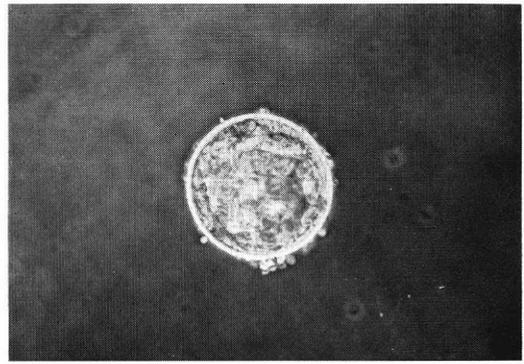
It was clearly demonstrated that the BM was not made up of zona pellucida only but of multiple layers through the histochemical and the electron microscopic survey of the zona pellucida and BM. The electron microscopic results showed that the zona pellucida became thinner with the development of blastocyst, until it appeared ultimately as the teared, club-like fragments beside the inner surface of the mucinous layer.

From the solubility test with mercaptoethanol which cuts the S-S binding, it was found that the zona pellucida was dissolved in mercaptoethanol, while the BM did not.

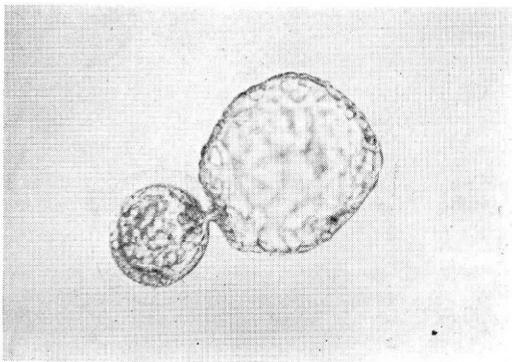
From these results, it is concluded that hatching on the rabbit blastocyst is suppressed *in vivo*, and that the zona pellucida is a different material from the BM and not be participated in the organization of the membrane.



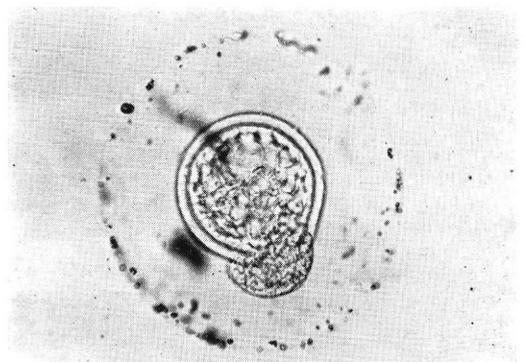
付図 1 交配後18時間卵(培養開始時)



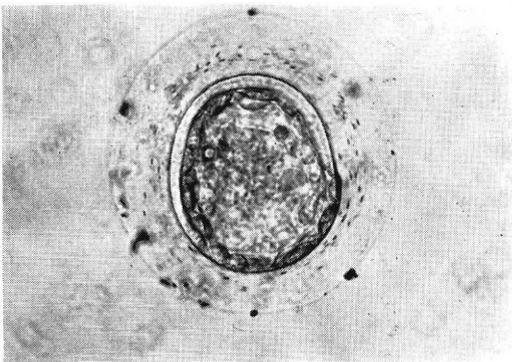
付図 2 培養後70時間卵, 早期の胎胚



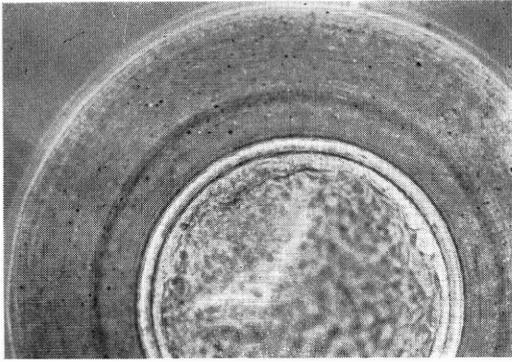
付図 3 培養後128時間卵, hatching の状態



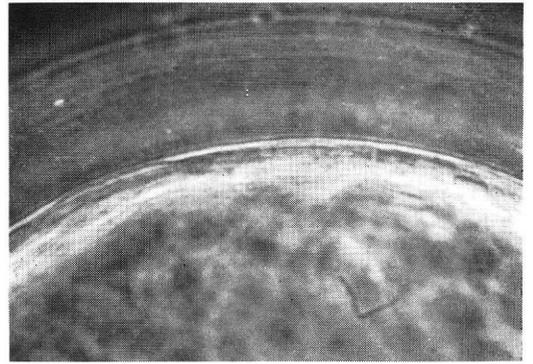
付図 4 付図5と同じ条件の卵で, 透明帯を脱け出た細胞部分がムチン層の内側に留まっているのが認められる



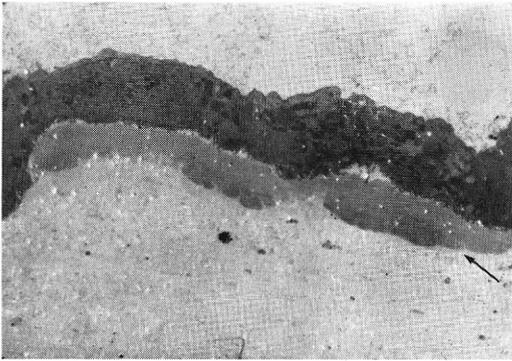
付図 5 ムチン付着卵(2日16時間)の培養後約52時間



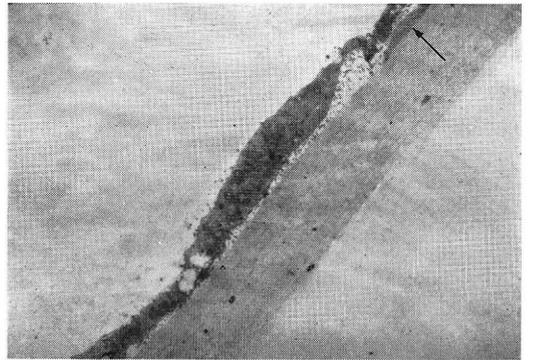
付図 6 交配後90時間卵, 透明帯は薄くなっているが, 全周にわたり平等な厚さを有する



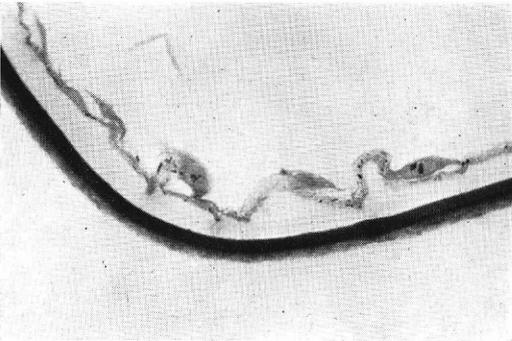
付図 7 交配後99時間卵, 透明帯は部分的に特に薄くなっている所を有する



付図 8 交配後99時間卵 ×3000
透明帯 (↑印) は部分的に薄く, また欠損個所がある



付図 9 交配後107時間卵 ×2500
透明帯は (↑印) 右上部にわずかに認められる, 他の場所には欠損している



付図 10 6.5日胚の染色標本, 胞胚被膜に多層性がみられる

銅附加 IUD: Cu-7 に関する研究 (第1報)

Cu-7 研究班

Clinical Studies on Cu-7: Copper-IUD

Study Group on Cu-7

(Director: Prof. Seiichi Matsumoto)

松本 清一 (自治医科大学, 研究班長)
高田 道夫 (順天堂大学, 集計責任者)
石浜淳美*, 国本恵吉 (岩手医科大学産婦人科)
高田道夫, 落合 真 (順天堂大学産婦人科)
飯塚理八, 河上征治 (慶応大学産婦人科)
東山秀聲, 小畑 義, 木津収二 (京都府立医科大学
産婦人科)
楠田雅彦, 永田行博 (九州大学産婦人科)
竹内正七, 広井正彦**, 布川 修 (新潟大学産婦人
科)

奥山通雄*** (大阪鉄道病院産婦人科)
関場 香, 秋山暢夫 (岡山大学産婦人科)
宇野 弘**** (仙台鉄道病院産婦人科)
小林拓郎, 石井明治, 二階堂賛 (東京大学分院産婦
人科)
橋口精範*****, 加藤広英***** (東京医科歯科大学
産婦人科)
松山栄吉 (東京厚生年金病院産婦人科)
玉田太朗, 野口忠男 (自治医科大学産婦人科)
鈴木雅洲 (東北大学産婦人科)

IUD に銅を附加した Cu-7 の有用性を13機関が協同して追跡検討した。検討期間は昭和48年9月より昭和50年8月までの約2年間で、累積婦人月数は8064.5 (一人平均婦人月数は12.09) である。

これらを対象として、Tietze-Lewit の生命表により算出した21カ月の使用における純累積率は100婦人当たり偶発妊娠3.1, 脱出3.2, 出血または疼痛による除去3.7, その他の医学的理由による除去0.5, 妊娠希望による除去5.3, その他の患者側の理由による除去5.2であり、総脱落率は21.0, 継続使用率は79.0である。

副作用の発現状況を見ると、6カ月以内の発現例が多く、1年以上装着例における副作用の発現頻度は極めて低い。感染症例は1例もなく、銅附加に起因すると思われる異常も認められていない。

医学的理由による除去例は6カ月以内に多く、除去理由の主因は出血、下腹痛、月経期間の延長である。

妊娠例の多くは脱出後妊娠であり、装着したまま妊娠した例のうち妊娠を継続した症例では妊娠、分娩の経過や新生児に異常は認められていない。

なお、除去後の妊孕能はよく保持されている。

装着期間中の基礎体温には異常がなく、estrogen, progesterone の測定値も正常範囲内の変動である。また血清銅、血清鉄の測定においても異常値は認められていない。

Cu-7 の銅イオンは主として子宮内膜の腺上皮に沈着する傾向があり、子宮内膜周期はややずれる傾向が観察されている。内膜の炎症性変化は他の IUD とほぼ同様であり、著明な炎症所見は観察されていない。

以上の成績から本 IUD では小型化 IUD にありがちな妊娠率の増加が認められず、副作用の発現頻度も低く有用な IUD と考えられる。

* 現: 小山市立総合病院産婦人科

** 現: 山形大学産婦人科

*** 現: 桃山市民病院産婦人科

**** 現: 日本国有鉄道職員局安全衛生課

***** 現: 獨協医科大学産婦人科

緒 言

子宮内避妊器具 (IUD) の作用機序には諸説があり、確定していないが、サイズの大きなもの、言換えれば子宮内膜との接触面が広いもの程効果が確実であることは数多くの臨床成績から明らかである。しかしサイズを大きくすればその反面副作用の頻度が高くなるため、サイズを子宮内腔といかに適合させるかが副作用の出現を許容範囲内におさえ、しかも効果を高めるための方策として考えられてきた。

Zipper ら (1969) によつて初めて報告されたプラスチックの担体に銅を使用した IUD は、動物実験で銅が避妊効果を持つことを認めたことから、子宮内腔への接触による物理的刺激を緩和させて副作用を減少させながら銅の附加により避妊効果を総合的に維持しようとする企画で作成されたものである。

現在この系統の IUD には Cu-T(1969), Cu-7(1972)

ならびに Lippes Loop A(1973) があり、それぞれ臨床成績が報告されている。

ここに述べる検索成績はその一つ、Cu-7 について避妊効果、脱出率、除去率、妊娠率、副作用などの臨床検討、その他の基礎的検討を含めて、その有用性を13研究機関が協同して追跡調査した結果の総括である。

A. 試験対象

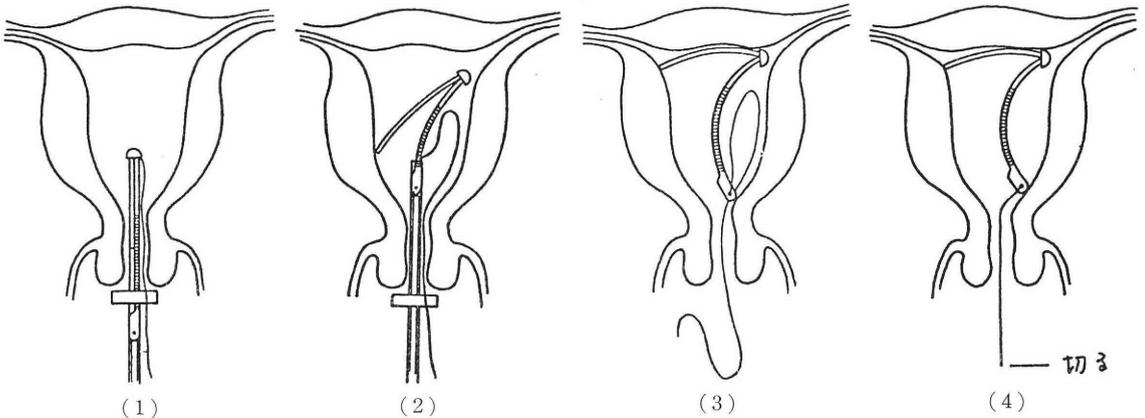
避妊を希望する健康な婦人を対象とし、対象諸条件、除外諸条件を次のように規定した。

1) 対象条件

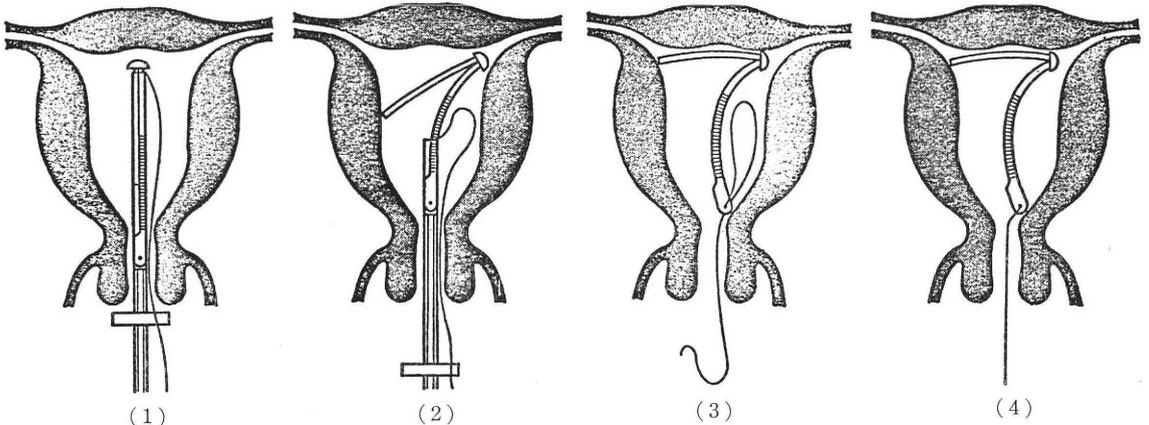
- ① 18歳以上45歳未満の婦人
- ② 除外の条件に該当しない婦人
- ③ 定期検診の可能な婦人

2) 除外条件

- ① 妊娠、あるいは妊娠の疑い
- ② 子宮の良性または悪性腫瘍
- ③ 附属器腫瘍



(push in method)



(pull out method)

図 1 Cu-7 の装着方法

表 3 検索対象と背景

年 齢	~ 19	1 (0.1)	
	20 ~ 24	70 (10.5)	
	25 ~ 29	223 (33.4)	
	30 ~ 34	198 (29.7)	
	35 ~ 39	137 (20.5)	
	40 ~ 45	38 (5.7)	
妊 娠 歴	出産経験あり 4 回以上	36 (5.4)	
	3 回以下	597 (89.5)	
	出産経験なし	29 (4.3)	
	妊娠歴なし	5 (0.7)	
避 妊 歴	IUD	175 (26.2)	
	IUD・経口避妊薬	9 (1.3)	
	経口避妊薬	33 (4.9)	
	なし	450 (67.5)	
月 経 歴	周 期	順	588 (88.2)
		不 順	42 (6.3)
		23日以内	1 (0.1)
		39日以上	36 (5.4)
	経 血 量	多	40 (6.0)
		中	570 (85.5)
少		57 (8.5)	
他覚所見	正 常	665 (99.7)	
	異 常	2** (0.3)	
挿入方法	push in	270 (40.5)	
	pull out	397 (59.5)	

* 強度前屈 () 内は%を示す。
** トリコモナス

表 2 検索対象と除外例

挿入総例数	685
除外例	18
検討症例	667

除外率 2.6%

除外例の内訳 (18例)

1. 実施要項違反 (14例)
 - 1) 年齢 (49歳) 2
 - 2) 妊娠例への挿入 3
 - 3) 子宮の悪性腫瘍 1
 - 4) 子宮内腔の大きさ
形の著明な異常 2
 - 5) 頸管無力症 3
 - 6) 高度の子宮位置異常 1
 - 7) 挿入時期のあやまり 2
2. 挿入方法のあやまり (4例)

表 4 装着数と婦人月数

装着期間	装 着 数	婦人月数
~ 1カ月	667	651.5
~ 2カ月	636	627.5
~ 3カ月	619	612.5
~ 4カ月	606	596.5
~ 5カ月	587	577.0
~ 6カ月	567	555.0
~ 7カ月	543	527.0
~ 8カ月	511	496.0
~ 9カ月	481	469.0
~ 10カ月	457	430.5
~ 11カ月	406	387.5
~ 12カ月	369	340.0
~ 13カ月	311	294.0
~ 14カ月	277	259.5
~ 15カ月	242	228.0
~ 16カ月	214	210.5
~ 17カ月	207	201.5
~ 18カ月	196	187.5
~ 19カ月	179	166.5
~ 20カ月	154	126.0
~ 21カ月	98	75.5
~ 22カ月	53	33.5
~ 23カ月	14	8.5
~ 24カ月	3	2.0
~ 25カ月	1	1.0
~ 26カ月	1	0.5
合 計	(8399)	8064.5

一人平均婦人月数 : 12.09

昭和50年8月31日を cut-off date とした装着期間、装着数と婦人月数との相関ならびにその推移は表4に示すようである。12カ月以上の追跡例は369例、340.0婦人月数で、累積婦人月数は8064.5 (一人平均婦人月数12.09) である。

上述した対象をもとに Tietze-Lewit の生命表により算出した純累積脱落率 (net cumulative termination rate) と粗累積脱落率 (gross cumulative termination rate) とを、表5、表6に示した。

1) 脱落症例の検討

装着例667例のうち、脱落 (中止) 例数は150例、継続例は517例である。

装着期間別脱落数ならびに脱落状況は、表7のようであり、器具の使用に関係のある脱落 (use-related termination) は96例、器具の使用に関係のない脱落 (non-related termination) は54例である。

表 5 Net cumulative termination rates (% , 95% confidence limits)

Type of termination	Rate	6 months		Rate	12 months		Rate	18 months		Rate	21 months	
		LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
Accidental pregnancy	1.5	0.7	2.7	2.8	1.3	4.4	3.1	1.6	4.6	3.1	1.6	4.6
Expulsion	2.2	1.0	3.4	2.9	1.5	4.2	3.2	1.7	4.5	3.2	1.7	4.5
Removal	2.2	1.0	3.4	2.8	1.5	4.1	3.1	1.7	4.5	3.7	2.0	5.4
Bleeding/pain	0.2	0.004	0.9	0.5	0.1	1.5	0.5	0.1	1.5	0.5	0.1	1.5
Other medical	0.3	0.04	1.2	2.4	1.0	3.8	4.2	2.2	6.2	5.3	3.0	7.7
Planning pregnancy	0.6	0.2	1.6	2.4	1.0	3.7	4.7	2.5	6.9	5.2	2.5	7.9
Other personal												
Total termination	7.0	5.0	9.0	13.8	10.9	16.7	18.8	15.2	22.4	21.0	17.2	24.8
Continuation	93.0	85.6	100.4	86.2	78.9	93.5	81.2	73.8	88.6	79.0	71.6	86.4
Total termination *	5.9	4.2	7.6	8.5	6.6	10.4	9.4	7.5	11.3	10.0	8.1	11.9
Continuation	94.1	87.2	101.0	91.5	85.4	97.6	90.6	84.8	96.4	90.0	84.2	95.8

* Other medical, Planning pregnancy, Other personal
を除いた場合の Rates

LL : lower confidence limits
UL : upper confidence limits

表 6 Gross cumulative termination rates (% , 95% confidence limits)

Type of termination	Rate	6 months		Rate	12 months		Rate	18 months		Rate	21 months	
		LL	UL		LL	UL		LL	UL		LL	UL
Accidental pregnancy	1.5	0.7	2.9	3.0	1.5	4.5	3.3	1.7	4.9	3.3	1.7	4.9
Expulsion	2.3	1.1	3.5	3.0	1.6	4.4	3.3	1.8	4.8	3.3	1.8	4.8
Removal	2.2	1.0	3.4	2.9	1.5	4.3	3.2	1.7	4.7	4.0	2.2	5.8
Bleeding/pain	0.2	0.005	1.1	0.6	0.1	1.7	0.6	0.1	1.7	0.6	0.1	1.7
Other medical	0.4	0.05	1.4	2.7	1.2	4.2	4.7	2.5	6.9	6.0	3.3	8.7
Planning pregnancy	0.7	0.2	1.8	2.6	1.1	4.1	5.3	2.9	7.7	5.9	3.3	8.5
Other personal												
LFU	3.4	2.0	4.8	3.4	2.0	4.8	3.4	2.2	4.8	3.4	2.2	4.8

LL : lower confidence limits
UL : upper confidence limits

器具の使用に関係のある脱落のうち、偶発妊娠 (accidental pregnancy) は18例、脱出 (expulsion) 18例、出血または疼痛 (bleeding/pain) 19例、その他の医学的理由 (other medical) 3例、妊娠を希望 (planning pregnancy)、その他の患者側の理由 (other personal) それぞれ19例である。また器具の使用に関係のない脱落 (non-related termination) のうちでは、最も多いのは研究の終了 (end of study) 25例、追跡不能 (loss to follow up-LFU) 23例で、研究者の意向による (investigator's choice) 5例はいずれも Cu-7 の変形状況を検索した例である。また研究中止 (release from study-RFS) の1例は胃癌で死亡した例である。

生命表により算出した総脱落率 (total termination rate) を追跡調査月数別に見ると表5のように6カ月、12カ月、18カ月、21カ月と装着月数の増加につれて高くなっているが、その他の医学的理由 (other medical)、

妊娠希望 (planning pregnancy)、その他の患者側の理由 (other personal) を除いた総脱落率 (total termination rate) は6カ月で5.9、12カ月8.5、18カ月9.4、21カ月10.0となり、6カ月を境として増加の止まる傾向が見られている。

2) 除去症例の検討

生命表によって算出した出血または疼痛 (bleeding/pain) の率は、6カ月2.2、12カ月2.8、18カ月3.1、21カ月3.7であり、観察期間の増すに従って漸増しているが、個々の症例別にみると6カ月以内の除去例が19例中14例 (73.7%) を占めている。

なおその他の医学的理由 (other medical) は最初6カ月が0.2で、それ以後0.5と変化がなく、妊娠希望 (planning pregnancy) は12カ月を境として著増している。またその他の患者側の理由 (other personal) の率においても、観察期間の増加とともに漸増傾向が見られ

表 7 脱落症例の検討 (150例)

装着期間	Use-related terminations								Non-related terminations				合計	
	Accidental pregnancy	Removals						計	End of study	Removed at investigator's choice		計		
		Expulsion	Bleeding / pain	小計	Other medical	Planning pregnancy	Other personal			RFS	LFU			
1カ月		4	4	8			1	9	1		21	22	31	
2カ月	1	4	3	8	1		1	10	2			2	12	
3カ月	2	1	2	5				5			2	2	7	
4カ月	3	1	4	8			1	9					9	
5カ月	1	2		3		1		4					4	
6カ月	2	2	1	5		1	1	7					7	
7カ月	1			1		3		4					4	
8カ月	3	1	2	6	1	2	2	11					11	
9カ月	1			1	1		1	3					3	
10カ月	1	1		2		1	2	5					5	
11カ月			1	1		1	1	3	2			2	5	
12カ月	1	1		2		3	2	7	8	1		9	16	
13カ月	1		1	2				2	3			3	5	
14カ月		1		1		2	1	4	3	1		4	8	
15カ月						2		2	6			6	8	
16カ月							2	2					2	
17カ月						1	2	3					3	
18カ月							1	1		1		1	2	
19カ月						1	1	2					2	
20カ月			1	1		1		2					2	
21カ月									1			1	1	
22カ月														
23カ月	1			1				1					1	
24カ月									2			2	2	
合計	18	18	19	55	3	19	19	96	25	5	1	23	54	150

RFS=Release from study
LFU=Loss to follow up

るが、この傾向はどんな種類の IUD にも見られることで、我国における IUD に対する認識度が関与しているとも考えられる。

なお、医学的除去理由の主因である出血、下腹痛、腰痛、帯下、月経異常などの発現状況ならびにそれぞれの症状での除去例（除去率）は、表 8, 9-a), 9-b) のようであり自覚異常では出血、月経異常では期間延長の頻度が高い。

ただし、これらの表からうかがわれるように、いずれの症状も一時出現例が圧倒的に多く、自覚症状発現例136例では一時出現例111例(81.6%)、反復出現例25例(18.4%)であり、両群における除去率を見ると一時出現例では111例中6例(5.4%)、反復出現例では25例中8例(32.0%)

%)で、明らかに反復出現例に除去率が高い。また月経異常発現例173例では一時出現例115例(66.5%)、反復出現例58例(33.5%)であり、両群における除去率を見ると一時出現例では115例中2例(1.7%)、反復出現例では58例中3例(5.2%)で、同様の傾向が認められている。

その大要は表10に示すようである。

3) 下降・脱出症例の検討

下降・脱出例の内訳は表11のように頸管内に下降した不完全脱出(imcomplete expulsion)7例、腔内に脱出した完全脱出(complete expulsion)11例、合計18例である。

生命表による脱出率(expulsion rate)は、6カ月2.2、12カ月2.9、18カ月、21カ月それぞれ3.2と12カ月

表 8 自覚異常の内訳

異常項目		出現例		除去例		継続例	
		一時出現	反復出現	一時出現	反復出現	一時出現	反復出現
同一症状	出血, 下腹痛	52	13	4	6	48	7
	出血, 下腹痛, 腰痛	4	1		1	4	
	出血, 腰痛	7	1			7	1
	下腹痛, 腰痛	2				2	
	下腹痛, 腰痛	6		1		5	1
	下腹痛, 腰痛	1				1	
	下腹痛, 腰痛	17	2			17	2
	下腹痛, 腰痛	13	1			13	1
異なる症状	出血, 下腹痛	2	2			2	2
	出血, 腰痛	1	1			1	1
	出血, 下腹痛, 腰痛	1				1	
	出血, 下腹痛, 腰痛	2	1	1	1	1	
	出血, 腰痛, 下腹痛	2				2	
	出血, 下腹痛, 腰痛, 下腹痛		1				1
	下腹痛, 腰痛, 下腹痛	1				1	

表 9-a) 月経異常の内訳 (同一症状)

異常項目	出現例		除去例		継続例	
	一時出現	反復出現	一時出現	反復出現	一時出現	反復出現
周期延長	11				11	
周期延長, 期間延長	1	1			1	1
周期延長, 経血量増加	4				4	
周期短縮	10				10	
周期短縮, 期間延長	3	1			3	1
周期短縮, 期間短縮	2				2	
周期短縮, 経血量増加	1				1	
周期短縮, 月経困難症		1				1
期間延長	38	25	1	2	37	23
期間延長, 経血量増加	4	1			4	1
期間短縮	2	1			2	1
期間短縮, 経血量増加	2				2	
期間短縮, 月経困難症		1				1
経血量増加	12	1			12	1
経血量増加, 月経困難症	4				4	
経血量減少	4	1			4	1
月経困難症	5	1			5	1

以降では値に著変が認められないが、個々の症例について脱出時期、脱出状況をみると、6カ月以内の脱出例が18例中14例(77.8%)を占めている。

なお装着方法と脱出率の間には著差はみられず、pull

out method 397例中12例(3.0%)、push in method 270例中6例(2.2%)である。

4) 妊娠例の検討

667例中妊娠例は18例で、偶発妊娠率 (accidental

表 9-b) 月経異常の内訳 (異なる症状)

異 常 項 目	出 現 例		除 去 例		継 続 例	
	一時出現	反復出現	一時出現	反復出現	一時出現	反復出現
期間延長, 経血量増加, 月経困難症		1				1
経血量増加, 月経困難症	1	1			1	1
周期延長, 期間延長, 経血量増加	1	2			1	2
期間延長, 月経困難症		3				3
期間延長, 経血量増加		4				4
周期延長, 周期短縮, 期間延長, 期間短縮, 経血量増加, 経血量減少		1				1
周期延長, 期間延長, 経血量増加	1	2			1	2
周期延長, 経血量増加, 月経困難症	1				1	
周期延長, 期間延長, 期間短縮, 経血量増加		1				1
周期延長, 周期短縮, 経血量増加		1				1
周期延長, 期間短縮, 経血量増加	2		1		1	
周期延長, 期間延長		1		1		
周期延長, 期間延長, 経血量増加, 月経困難症		1				1
周期延長, 周期短縮	2				2	
周期短縮, 期間延長	1				1	
期間延長, 経血量増加, 経血量減少	1				1	
期間延長, 期間短縮, 経血量増加, 月経困難症		1				1
周期延長, 周期短縮, 経血量増加, 月経困難症		1				1
周期短縮, 経血量減少, 月経困難症	1				1	
周期延長, 期間延長, 月経困難症		1				1
周期短縮, 経血量増加, 月経困難症		2				2
周期短縮, 期間延長, 経血量増加		1				1
周期短縮, 経血量増加, 経血量減少	1				1	

表 10 自覚異常ならびに月経異常と除去との関係

異常項目	出 現 例			除 去 例			継 続 例		
	一時出現	反復出現	計	一時出現	反復出現	計	一時出現	反復出現	計
自覚異常	111 (81.6)	25 (18.4)	136	6 (5.4)	8 (32.0)	14	105	17	122
月経異常	115 (66.5)	58 (33.5)	173	2 (1.7)	3 (5.2)	5	113	55	168

() 内は%を示す。

表 11 下降例の検討

下降時期	例数	内 訳	
		腔内下降	頸管内下降
1~3カ月	9	4	5
4~6カ月	5	5	
7~12カ月	3	2	1
13カ月~	1		1
合計	18	11	7

pregnancy rate) は6カ月1.5, 12カ月2.8, 18カ月, 21カ月それぞれ3.1であり, 1年以上経過例における値には著差は認められない。

妊娠例18例の年齢, 妊娠歴, 避妊歴, 月経歴, 他覚所見, 妊娠までの装着期間, 発見時妊娠月数, 妊娠経過の異常は表12のようである。子宮外妊娠例はなく, 自然脱出による妊娠は18例中5例, 穿孔腹腔内脱出例による妊娠が1例であり, これらを除く12例は Cu-7 を装着したまま妊娠している。装着したまま妊娠した場合には

表 12 妊娠例の検討 (18例)

年 齢	20~24	4	
	25~29	9	
	30~34	4	
	35~39	1	
妊 娠 歴	出産経験あり	18	
	出産経験なし	0	
	妊娠歴なし	0	
避 妊 歴	I U D	4	
	な し	14	
月 経 歴	周 期	順	16
		不 順	1
		39日以上	1
	経血量	多	1
中		16	
少		1	
他 覚 所 見	正 常	18	
	異 常	0	
挿 入 方 法	push in	9	
	pull out	9	
妊 娠 まで の 装 着 期 間	2 カ 月	7	
	3 カ 月	2	
	4 カ 月	2	
	5 カ 月	2	
	7 カ 月	1	
	8 カ 月	1	
	9 カ 月	1	
	11 カ 月	1	
発 見 時 妊 娠 月 数	2 カ 月	11	
	3 カ 月	5	
	4 カ 月	2	
妊 娠 経 過 の 異 常	な し	18	
	あ り	0	
子 宮 外 妊 娠		0	
妊 娠 継 続		2 (2例正常出産)	
脱 出 に よ る 妊 娠		5	
穿 孔		1	

人工妊娠中絶を行なうことを原則としているが、装着者の強い希望により妊娠を継続した2例ではいずれも正常に経過して分娩に至っており、新生児にもななら異常は認められなかった。

写真1は Cu-7 が子宮底部にあつた妊娠10カ月例での



写真 1 (九州大)

X線写真像であり本例は妊娠分娩経過共に異常なく経過している。

5) 除去後の妊孕能について

未だ検索期間が短いため十分な検討はなしえないが、各種の事情から使用を中止した50例中12例(24.0%)が妊娠しており、本 IUD 除去後の妊孕能は早期に回復するものと考えられる。

II. 基礎的検討

1. 子宮内膜の組織学的検討

IUD の子宮内膜におよぼす影響を炎症所見と内膜周期のずれについて検討した。

1) 炎症性変化について

炎症性変化を中心に検索した除去時内膜は39例である。これらの検索例の中で特に著明な炎症所見を示した内膜はない。しかし異物に対する防衛反応を広義の炎症所見と解釈すれば7例に従来の IUD 装着において見られた所見と一致した軽度の慢性炎症像がみられた。IUD 接触部位にも著変は認められていない。

2) 内膜周期のずれ

内膜組織における腺上皮(細胞質, 核), 間質組織, 腺腔の所見から内膜周期のずれを一部に認め、銅イオンの影響とするものもあるが、いまだ例数が少なく結論は今後の検討に待ちたい。銅は内膜の腺上皮に沈着する傾向があり、間質でもびまん性に銅顆粒が軽度に認められている。

写真2は、内膜における銅顆粒の沈着状況を示した組織像である。

2. 腔細胞診所見

装着前の腔細胞診では class I 97例(79.5%), class

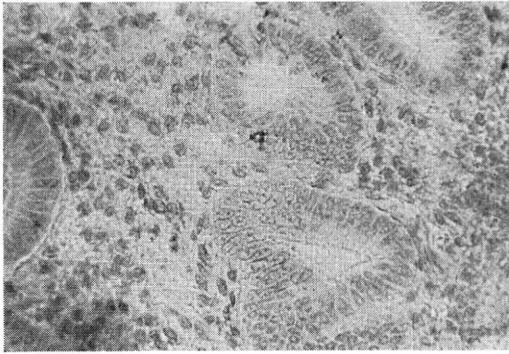


写真 2 (京都府医大)

表 13 腔細胞診所見

測定時期	装着前	装着後 6 ヶ月後	装着後 12 ヶ月後	装着後 18~21 ヶ月後
検討症例	122	7	98	9
Class				
class I	97 (79.5)	3	86 (87.8)	4
class II	25 (20.5)	4	12 (12.2)	5
class III				
class V				

() 内は % を示す.

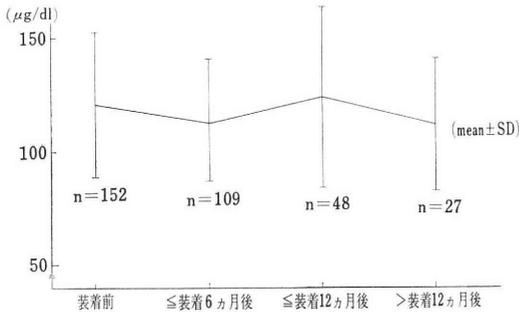


図 2 血清銅の推移

II 25例 (20.5%) であり、装着後 6 ヶ月、12 ヶ月、18~21 ヶ月における細胞診所見は、表13のように著変は認められていない。

3. 血液所見

装着前、中、後について、血液検査、肝機能検査、腎機能検査、血清銅・鉄量を検索した。いずれの検査項目においても装着後に異常は認められていない。

装着前、中、後における血清銅・鉄の推移は図 2、3 のようである。

4. 内分泌学的検討

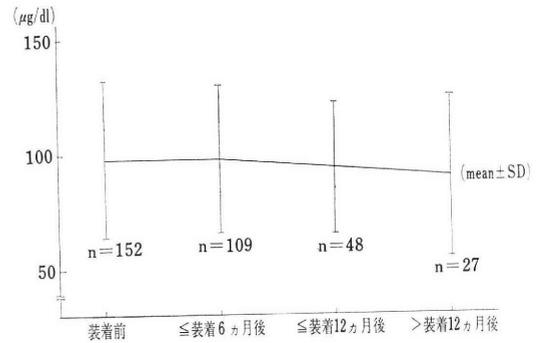


図 3 血清鉄の推移

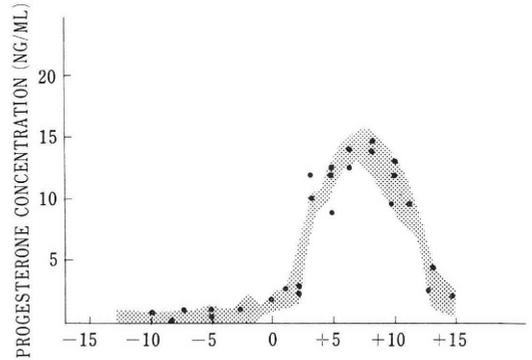


図 4 (a) Cu-7 装着婦人における血清 progesterone 値 (新潟大)

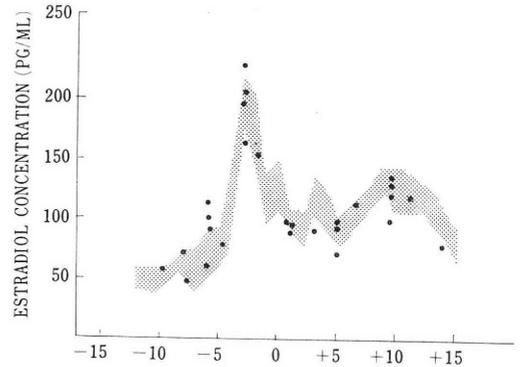


図 4 (b) Cu-7 装着婦人における血清 estradiol 値 (新潟大)

114周期 (3 月経周期 7 例、5 月経周期 1 例、6 月経周期 7 例、24 月経周期 2 例) における BBT の検索において著変を示すものではなく、排卵期頸管粘液性状にも異常は認められていない。また血中 progesterone, estradiol 値もほぼ正常範囲内での変動を示した。図 4 a), b) はその測定値である。

考 察

個々の IUD の有用性は避妊効果、副作用の発現頻度

表 14 他機関における Cu-7 試験成績との比較

	観察期間	Pregnancy	Expulsion	Removals		Continuation	Woman months
				Bleeding/Pain	Other		
Newton ら	12 カ月	1.8	8.4	4.1	4.9	80.8	15,466
	24 カ月	1.9	10.3	6.5	12.4	68.9	
Gibor ら	12 カ月	1.4	5.9	8.9	3.9	75.3	83,676
	18 カ月	2.0	6.3	10.7	16.2	55.4	
Tejuja ら	12 カ月	2.4	6.4	10.9	9.7	70.6	5,177
我妻ら	12 カ月	1.9	5.2	2.4	6.3	84.2	5,534.5
	24 カ月	3.1	5.5	4.0	22.5	64.9	
Cu-7 研究班	12 カ月	2.8	2.9	2.8	5.3	86.2	6,270.0
	21 カ月	3.1	3.2	3.7	11.0	79.0	8,064.5

単位: 100 婦人当り

表 15 他の IUD との比較検討成績

	観察期間	Pregnancy	Expulsion	Removals		Continuation	Woman months
				Bleeding/Pain	Other		
Lippes Loop D	12 カ月	2.7	9.5	11.7	6.6	77.4	72,046
Lippes Loop C	12 カ月	3.0	19.1	11.0	6.0	76.5	31,032
Dalkon Shield	12 カ月	3.8	3.9	4.6	7.0	82.4	6,669
Dalkon Shield	12 カ月	1.7	1.9	5.4	11.4	79.1	23,598
Copper T	12 カ月	2.2	8.3	6.4	6.7	76.4	26,760
Cu-7 研究班	12 カ月	2.8	2.9	2.8	5.3	86.2	6,270
	21 カ月	3.1	3.2	3.7	11.0	79.0	8,064.5

単位: 100 婦人当り

ならびに除去後の妊孕性の回復状況によつて決定される。

今回の Cu-7 に関する検索成績では、21カ月の使用において、100婦人当り、偶発妊娠3.1、脱出3.2、出血または疼痛による除去3.7、その他の医学的理由による除去0.5、総脱落率は21.0であり、この成績を他研究機関の Cu-7 の成績と比較すると表14のように、妊娠率は我々の成績の方がやや高いが、脱出率や出血または疼痛による除去率は明らかに低く、継続使用率はほぼ同率である。

また、他の IUD と比較した成績は表15のようで、妊娠率は Lippes Loop C と同率で、脱出率は Dalkon shield と同様に極めて低率であり、出血または疼痛による除去率もつとも低い。

以上の成績を総括すると Cu-7 は他の IUD に優るとも劣らない有用性を示した。本 IUD がタテ3.59cm、ヨ

コ2.59cm の小型の IUD であること、子宮内腔において子宮内膜に loose に接触して適合している状態であることなどを加味して避妊効果を考察すると、プラスチック担体に銅を使用したことによつて小型化 IUD にありがちな避妊率の低下を抑え得たと見ることもし得る。また副作用の低率なことと併せ考えると Oster ら(1975)の述べているような銅が prostaglandin に影響を与えるという作用機序もうかがわれ、担体への銅附加は意義あるものと考えられる。

なお、個々の症例における副作用発現状況は他の IUD 同様に6カ月以内に発現するものが多く、12カ月経過後での発現例は希れである。また内性器感染例は1例もなく、その他銅によると思われる特有な副作用も観察されていない。

1例に見られた子宮内穿孔による Cu-7 の腹腔内脱出例は分娩後2カ月4日目に装着した装着時穿孔例で

あり、技術的な問題が考えられ、本 IUD の欠点とは考えられない。

装着の難易は IUD の有用性を決定する上で上述した諸条件のような必須条件ではないが、装着の容易なことは日常臨床において、有用性を論じうる比較的な要素であり、今回の検索におけるこの方面の検討において、装着困難例がわずか1.6%に過ぎなかつたことは特筆すべきことである。

その他、子宮内膜の組織学的検討、膣細胞診所見、血液所見、内分泌学的所見に関する検討成績では、従来の IUD と比較して特記すべき差異は現在のところ認められず、血清銅、血清鉄の装着前、中、後の測定値はいずれも正常範囲内での変動である。

なお、一部装着例の内膜像において見られた内膜周期のずれを銅イオンの影響とするものもあるが、その作用機序についてはなお今後の検討が必要と思われる。

主要文献

- 1) Zipper, T., Medel, M. and Prager, R.: Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits: a new approach to intrauterine contraception, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 105 : 529, 1969.
- 2) Zipper, J., Tatum, H. J., Medel, M., Pastene, L. and Rivera, M.: Contraception through the use of intrauterine metals. Copper as an adjunct to the "T" device, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 109 : 771, 1971.
- 3) Newton, J., Elias, J., and McEwan, J.: Intrauterine contraception using the copper-seven device, *Lancet*, 2(7784) : 951, 1972.
- 4) Lippes, J., Zielezny, M., Ferro, P. A. and Sultz, H.: The effect of copper on loop A, *J. Repro. Med.* 10 : 166, 1973.
- 5) Tietze, C. and Lewit, S.: Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception, *Studies in Family Planning*, 4, 35, 1973.
- 6) Newton, J., Elias, J., McEwan, J. and Mann, J.: Intrauterine contraception with the copper 7, *Evaluation after two year*, *British Medical J.* 3 : 447, 1974.
- 7) Gibor, Y., Nissen, C. H. and Brunofeld, M.: Report to investigators on the Cu-7 intrauterine device. A summary of the data submitted to FDA in the New Drug Application of December 1972. (A confidential report of G. D. Searle and Co. Chicago, Illinois, USA)
- 8) Tejuja, S., Choudhury, S. D., Malhotra, U. and Saxena, N. C.: Clinical trial with the copper 7 intrauterine device one year experience in India, *Contraception*, 10 : 351,

1974.

- 9) 我妻堯, 久保武士, 宇都宮睦房, 堀口貞夫, 三枝義夫: 銅附加 IUD: Gravigard の臨床効果について(第3報), *臨婦産*, 30 : 245, 1976.
- 10) Tietze, C.: Evaluation of intrauterine device. Ninth progress report of the cooperative statistical program, *Studies in Family Planning*, 1(55) : 1, 1970.
- 11) Snowden, R. and Williams, M.: The use-effectiveness of the Dalkon shield in the United Kingdom, *Contraception*. 7 : 91, 1973.
- 12) Ma. H. K., Wei, M. and Luk, K. F.: The Hong Kong experience in the use of the Dalkon Shield, *Contraception*, 10 : 113, 1974.
- 13) Lewit, S.: Two years of experience with the copper T: a research report, *Studies in Family Planning* 4 : 171, 1973.
- 14) Oster, G., Salgo, M. P.: The copper intrauterine device and its mode of action, *New England J. Med.*, 293, 1975.

Clinical studies on Cu-7: Copper-IUD

Study group on Cu-7

(Director; Prof. Seiichi Matsumoto)

A follow-up study was conducted on the usefulness of Cu-7, one of the copper IUDs in co-operation with 13 institutes. The follow-up period was 2 years from September, 1973 to August, 1975. The number of the cumulative woman-month was 8064.5 (the mean number of woman-month per woman was 12.09).

The net cumulative rate per 100 woman in the use during the period of 21 months calculated on the basis of Tietze-Lewit's life table was as follows: 3.1 in accidental pregnancy, 3.2 in expulsion, 3.7 in removal due to bleeding and/or pain, 0.5 in removal due to medical reasons, 5.3 in removal due to planning pregnancy, and 5.2 in removal due to other personal reasons, the total termination rate being 21.0 and continuation rate being 79.0.

Side-effects occurred within 6 months in most cases, the incidence in the cases in which Cu-7 was used more than one year being very low. No cases were infected. No abnormality attributable to addition of copper was noted. Removal cases due to medical reasons occurred within 6 months in most cases, and the reasons included bleeding, abdominal pain, and prolongation of menstrual period. Pregnancy occurred after expulsion in most cases.

No abnormalities were noted in the courses of

pregnancy and delivery or in newborn in the pregnant cases with Cu-7 on. The fertility after removal remained unchanged. No abnormality was noted in the basal body temperature during the use period. Changes of the measured value of the serum progesterone and estrogen were in the normal ranges. Serum copper and serum iron did not show any abnormal values.

The copper ion of Cu-7 tends to precipitated

on the endometrial glandular epithelium, the endometrial cycle showing a slight lag. Endometrial inflammatory changes were similar to those in other IUD, no marked endometritis being observed.

Cu-7 is considered useful, since no increase of pregnant rate seen in a small-sized IUD was noted and the incidence of side-effects was very low.

子宮内装着 Cu-IUD の作用機序に についての検討 —第1報—

Study on Contraceptive Mechanism of Copper and Plastic Intrauterine Devices in Rats

東北大学医学部産科婦人科学教室 (主任 鈴木雅洲教授)

鈴木雅洲 高橋克幸 広瀬洋子
Masakuni SUZUKI Katsuyuki TAKAHASHI Yoko HIROSE
中川公夫 平野睦男 渡辺正昭
Kimio NAKAGAWA Mutsuo HIRANO Masaaki WATANABE
水上端
Tadashi MIZUKAMI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University
School of Medicine

われわれはラットに Cu-IUD と plastic-IUD を装着し、その避妊効果を比較検討した。

- 1) ラット子宮角に Cu-IUD, plastic-IUD を装着し、12周期間膈スミアを連日観察したが、異常と思われる変化はみられなかった。
 - 2) IUD 装置後、手術回復をみるため2週間おいたのち、雄ラットと同居、妊娠させた。Cu-IUD 群、plastic-IUD 群とも交尾に影響はみられず、又、両群とも100%の避妊効果がみられ、両群の間に有意の差は認められなかった。
 - 3) Copper の精子透過性に与える影響を調べるため、IUD 装着ラットを直視観察下で自然交尾させ、交尾後30分のラット性管各部位の精子通過性を調べた。この実験で、Cu-IUD 装着群に精子通過阻止作用が認められた。
-

I. はじめに

世界的な人口増加が大きな社会問題となっている今日、避妊に関する研究の意義は大きく、各方面でいろいろな方法が検討されている。なかでも、経口避妊薬 (pill) と子宮内避妊装置 (IUD) による避妊法はすぐれた効果をもつことが評価されており、世界的に最も普及している方法である。pill は避妊効果が確実であるが、しかし排卵を長期にわたって抑制することや、ステロイドホルモンを連続服用することによる副作用の問題があり、最近では mini pill などが改良されているが、まだまだ問題は残されている。一方、IUD は、避妊効果は

pill には劣るが他の方法に比べると高く、簡便で安価である上、副作用にしても致命的なものは少なく、一度子宮内に装置されればある一定期間手間がかからないので用い易い。特に、爆発的人口増加という難問をかかえている開発途上国では、教育が徹底されていないので、pill などの連続服用は難しく、この面でも利点が高い。最近、copper や progesterone などを付加した active IUD が開発され、従来のポリエチレンなどの inert IUD に比べてより避妊効果が高いと報告されているが、特に、より避妊効果が高く、容易に装着出来、しかも従来起こっていた出血や疼痛などの副作用が少なく、脱出率も低い IUD の開発は将来の大きな研究課題である。し

かし、IUD の作用機序に関してはいろいろな報告はされてはいるが、未だ明らかにされていない面が多いのが現状であり、特に本邦に於いての copper-IUD に関する報告は少ない。

今回、我々は copper-IUD を用いてその作用機序を解明するため、基礎実験としてラットに於ける copper-IUD の性周期に及ぼす影響と避妊効果について plastic-IUD と比較検討したので報告する。

II. 実験材料および方法

A. 実験材料

1. 実験動物

実験には体重 200~250g の Wistar 系成熟雌ラットを用いた。実験を始めるに際し、2~3 周期前より膣垢を毎朝10時に綿棒を用いて採取し、メタノール固定、ギムザ染色したのち検鏡して膣スミアを調べ、正常性周期を示すラットのみを選び、5匹1群とし、各実験群とも10匹2群について行つたが、実験中一定の実験条件からはずれたラットはデーターから除外した。

2. IUD

使用した IUD は、Searle Laboratories 社製のラット用 copper-IUD (以下 Cu-IUD と示す) と plastic-IUD で、Fig.1 に示す通りである。即ち、全長200mm~210mm、太さ0.2mm の銅線を長さ1cm、内径1mm

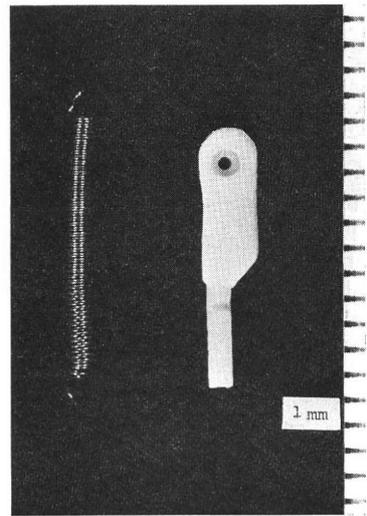


Fig. 1 Rat Cu-IUD と plastic-IUD

のコイル状に巻いた筒状のもので、上下に1mm幅の固定用リングがついている。また、plastic-IUD は全長1cm、直径2mm の写真に示した形を呈しており、どのIUD もすでに滅菌され、真空密封した状態で保管されている。

B. 実験方法

1. IUD 装着方法

IUD 装着方法は Fig.2 に示した通りである。まず、

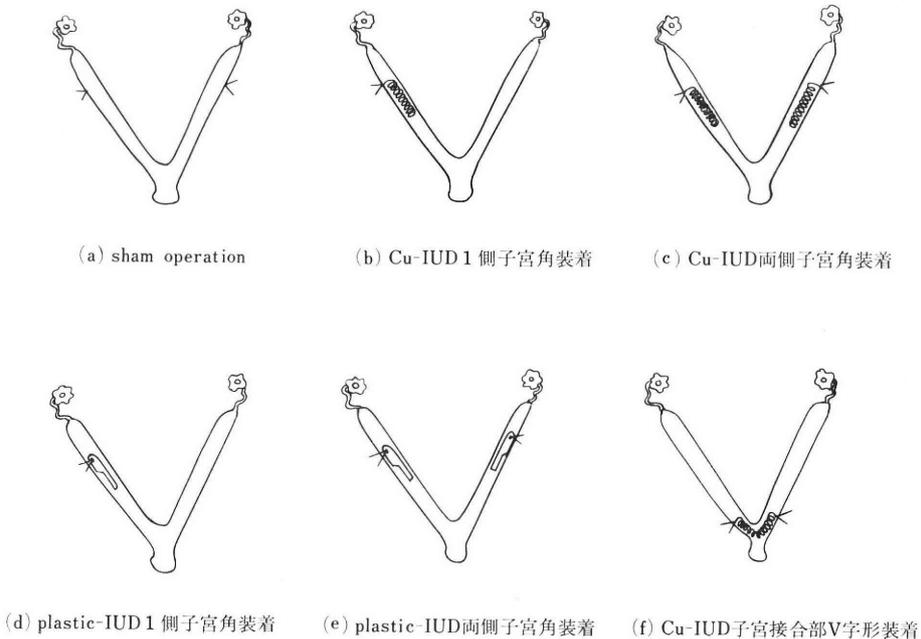


Fig. 2 IUD 装着方法

ラットをエーテル麻酔のもとに固定台に固定し、背側を切開し、子宮を露出、卵管接合部より 5 mm 下の子宮角にメスで 1 mm 切開し、それぞれの IUD を挿入した。IUD の一端にはあらかじめ日本工業規格外科用縫合糸軟質 1 号をむすびつけておき、IUD を挿入したときその糸が外に出る様にし、子宮切口は同規格の糸でぬいあわせ、その糸と上記の糸をむすびあわせて IUD を固定した。IUD の他の一端は子宮腔内にフリーにした後、切開した背を閉じた。一側子宮角のみ装着の場合は右側子宮角に統一し、左側子宮角は処置をほどこさず、未処置のままにして両側の比較検討を行った。子宮頸口接合部には腹部を切開して接合部を露出し、Cu-IUD を V 字形におりまげて装着し、両端は子宮筋の上から上記縫合糸でぬいあわせ脱出を防いだ。傷口も同糸でぬいあわせ、腹部を閉じた。

2. sham operation

IUD 装着群、無処置群と比較するため、両側子宮角にメスで 1 mm の切開を加え、そのまま縫合糸で縫い合わせた。

3. 性周期の検討

IUD の性周期に及ぼす影響をみるため、IUD 装着後 12 周期間 (60 日間) 膣スメアを観察し、性周期の変化を調べた。各群別にわけると、a) sham operation 群、b) Cu-IUD 1 側子宮角装着群、c) Cu-IUD 両側子宮角装着群、d) plastic-IUD 1 側子宮角装着群、e) plastic-IUD 両側子宮角装着群とし、一群は 5 匹とした。

4. 避妊効果の検討

IUD 装着あるいは sham-operation 後、回復をまつため 10~14 日間膣垢検査を行って経過を観察、proestrus を示す段階で処置雌ラットと交尾用雄ラットを 1 ゲージに 1 対 1 あるいは 2 対 2 で同居させた。翌朝膣スメアを採取し、精子の認められたものを妊娠第 1 日目とし、妊娠第 10 日目に、又、精子の確認できなかつたものは分娩直後に実験に供した。各々、開腹後 corora lutea 数、

着床数を数えた。各群別に、i) 無処置群、ii) sham operation 群、iii) Cu-IUD 1 側子宮角装着群、iv) Cu-IUD 両側子宮角装着群、v) plastic-IUD 1 側子宮角装着群、vi) Cu-IUD 子宮接合部 V 字形装着群と分け、検討した。

5. 精子に関する検討

Fig. 3 に実験手技を詳しく図解した。まず、雌ラットを開腹した後、左側子宮頸部を結紮し、右側子宮角に Cu-IUD 及び plastic-IUD を装置した。control として左側子宮頸部だけを結紮した。

又、通常ラットは夜 6~9 時頃に良く交尾するが、light control により明暗を逆転すると性周期と交尾時間も逆転することを利用し、手術回復をみた後、朝 9 時~夕 6 時まで飼育室を完全に暗くし、夕 6 時~朝 9 時まで電燈で明るくしてラットを飼育した。条件になれるまで 8~10 日間を要した後、朝 9~12 時の間、飼育室を暗くしたまま、直視観察下で交尾させた。交尾が観察された場合、交尾 30 分後開腹し、ただちに子宮を露出させ、周囲脂肪組織をとりのぞいたのち、子宮下 3 分の 1 (A)、子宮中 3 分の 1 (B) (IUD 装着部にあたる)、子宮上 3 分の 1 (C)、卵管部の 4 部分を、各部位から精子の混入のない様に充分注意して切分した。さらに、各部位を 1 ml の生理的食塩水で洗滌し、遠心した後、得られた精子を、赤血球算定の如く、トーマ血球計算盤で精子数算定を行った。

III. 実験成績

A. 性周期の検討

成績は Fig. 4 に示した通りである。つまり、手術後 2~3 周期に亘つて、各群に手術侵襲の影響によると思われる性周期のみだれが認められたが、その後はほとんどすべての群で性周期は正常に回復した。また、Cu-IUD、plastic-IUD によると思われる性周期の異常はみられなかった。

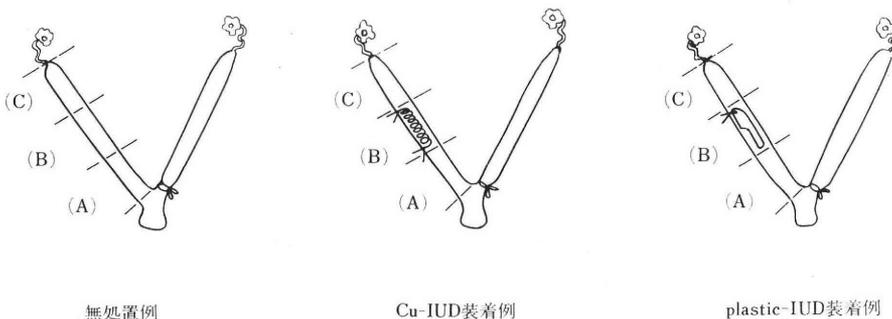


Fig. 3 実験手技図

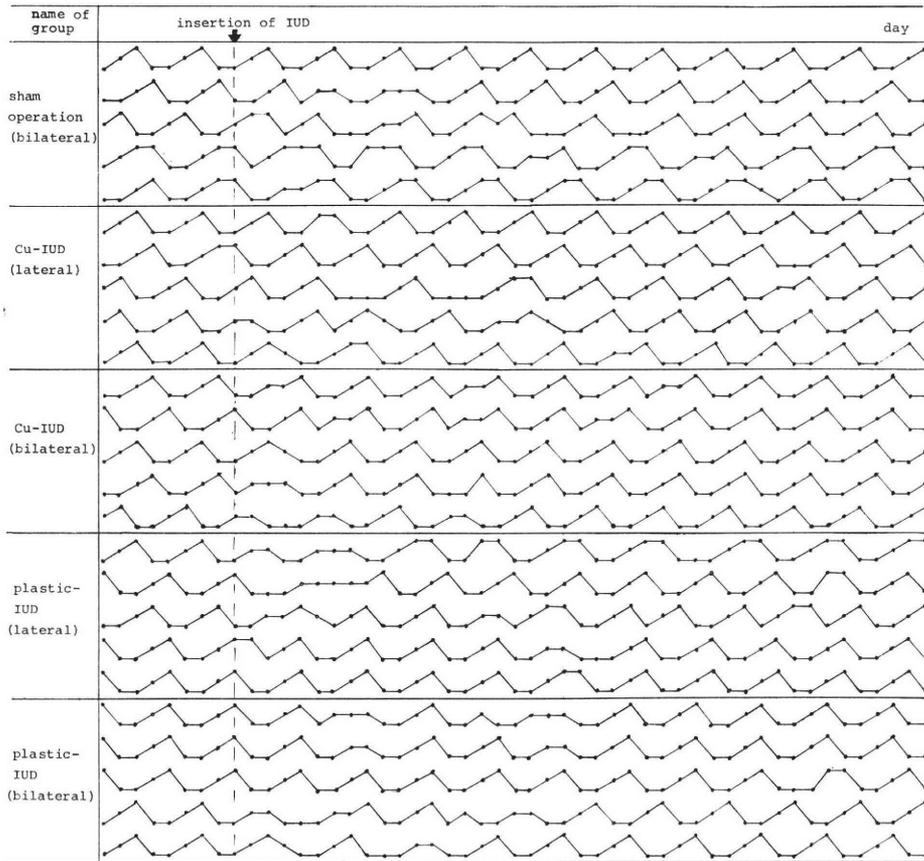


Fig. 4 Effect on estrous cycle in rats with Cu-IUD and plastic-IUD

B. 避妊効果の検討

成績は Table 1 に示した通りである。

1. 交尾率と交尾に要する日数

まず交尾率をみると、25日間同居させても交尾又は妊娠しない例が、無処置群に1例(12.5%)、Cu-IUD 1側装着群に2例(25%)みられたが、残り全例は交尾・妊娠を確認できた。

さらに交尾日を検討してみると、無処置群7例(87.5%)が同居してから最初の proestrus の夜(第1周期目)に交尾し、sham operation 群では4例(80%)が第1周期目に、1例(20%)が第4周期目に交尾した。Cu-IUD 1側子宮角装着群では5例(62.5%)が第1周期目に、1例(12.5%)が第2周期目に、plastic-IUD 1側子宮角装着群では3例(33%)が第1周期目に、6例(67%)が2周期目に交尾した。Cu-IUD 両側子宮角装着群5例では4例(80%)が第1周期目に、1例(20%)が第2周期目に、Cu-IUD 子宮接合部装着群では5例(100%)が第1周期目に交尾が確認されたが、妊娠はどちらも成立しなかった。

以上、同居から交尾までに要する日数を平均周期数で比較すると、無処置群では第1周期目、sham operation 群では 1.6 ± 0.5 周期目、Cu-IUD 1側子宮角装着群では 1.2 ± 0.2 周期目、plastic-IUD 1側子宮角装着群では 1.7 ± 0.2 周期目、Cu-IUD 両側子宮角装着群では 1.2 ± 0.4 周期目、Cu-IUD 子宮接合部装着群では1周期目であったが、一定の傾向は見出し得ず、これら交尾日の相違の意義は不明である。

2. 排卵数

開腹後、各々卵巣の corpora lutea を数え、排卵数を算定し、統計的処置を行った。Table 1 に示す如く、無処置群では左 7.3 ± 1.5 、右 7.3 ± 2.1 個であったが、Cu-IUD 1側子宮角装着群では各々 6.5 ± 1.8 個、 5.3 ± 1.5 個とやや減少していた。しかし、有意の差は認められなかった。sham operation 群及び plastic-IUD 装着群でも同様な排卵数であり、有意差はなかった。

3. 着床数

同様に、子宮内の着床数を数え、各々の群を比較した。無処置群では左側子宮 5.3 ± 1.4 個、右側 5.3 ± 1.5 個認め

Table 1 Antifertility effects of Cu-IUD and plastic-IUD in rats

Name of group	No. of rat	No. proestrus until mating	No. of corpora lutea		No. of implantations		No. of cor. lutea No. of implants ×100	
			L	R	L	R	L	R
None	1	1	7	6	5	5	71	83
	2	1	8	7	5	4	63	57
	3	1	8	4	7	3	88	75
	4	1	4	11	4	9	100	82
	5	1	9	8	7	5	78	63
	6	1	8	6	6	5	75	83
	7	1	7	9	3	6	43	67
Mean ± S.E.	1±0	7.3±0.6	7.3±0.8	5.3±0.5	5.3±0.7	74±6.5	73±3.8	
Sham operation (bilateral)	1	1	6	9	6	8	100	89
	2	1	4	9	2	5	50	56
	3	1	5	5	4	0	80	0
	4	1	8	5	6	2	75	40
	5	4	7	6	0	5	0	83
Maen ± S.E.	1.6±0.5	6.0±0.6	6.8±0.8	3.6±1.0	4.0±1.3	61±15.6	54±14.6	
Cu-IUD (lateral)	1	1	8	6	0	6	0	100
	2	2	8	5	0	5	0	100
	3	1	6	7	0	7	0	100
	4	1	8	3	0	3	0	100
	5	1	3	4	0	4	0	100
	6	1	6	7	0	7	0	100
Mean ± S.E.	1.2±0.2	6.5±0.8	5.3±0.6	0±0	5.3±0.6	0±0	100±0	
plastic-IUD (lateral)	1	1	6	5	0	5	0	100
	2	1	6	7	0	7	0	100
	3	2	4	4	0	4	0	100
	4	1	6	5	0	5	0	100
	5	2	6	9	0	9	0	100
	6	2	6	6	0	4	0	67
	7	2	4	4	0	2	0	50
	8	2	8	6	0	5	0	83
	9	2	4	4	0	4	0	100
Mean ± S.E.	1.7±0.2	5.6±0.4	5.6±0.5	0±0	5.0±0.6	0±0	89±5.8	

られたが, sham operation 群では各々3.6±2.3個, 4.0±2.8個であり, 無処置群と sham operation 群との間には有意の差は認められなかった. また, Cu-IUD 1側子宮角装着群, plastic-IUD 1側子宮角装着群とも処置子宮角の着床数は0であった.

4. 受精率 (着床数/corpora lutea 数×100)

Table 1 に示す如く, 受精率は無処置群と sham operation 群の間には有意の差は認められなかった. IUD 処置群では, 処置子宮角の受精率と無処置子宮角の受精率の間には明らかに有意の差 ($p < 0.01$) が認められた.

又, Cu-IUD 装着群と plastic-IUD 装着群との間には有意の差はなかった.

5. 精子の性管各部位の通過性

Table 2 にその成績を示し, 交尾後30分に於ける性管各部位の精子数から, 個々に百分率で表わし, さらに各群の精子通過性を比較した. まず, 無処置群では(A)子宮下3分の1に49.2%, (B)子宮中3分の1に33.3%, (C)子宮上3分の1に17.4%, 卵管部に0.1%の精子通過性をみた. Cu-IUD 装着群では, 無処置群と比較し, Cu-IUD 装着部分にあたる (B) 部, さらにはその先の

Table 2 Effect of Cu-IUD and plastic-IUD on the sperm migration in the female genital tract of rats in 30 minutes after copulation

Name of group	No. of rat	(A) Low 1/3 of uterus		(B) Middle 1/3 of uterus		(C) Upper 1/3 of uterus		uterine tube	
		No. of sperm	%	No.	%	No.	%	No.	%
None	1	2.91×10^6	38.2	3.03×10^6	39.8	1.67×10^6	21.9	10^3	0.01
	2	2.76	58.6	1.34	28.4	0.60	12.7	10^4	0.2
	3	4.93	48.7	2.85	28.1	2.34	22.6	10^4	0.1
	4	5.43	51.1	3.90	36.7	1.30	12.2	10^3	0.01
	Mean \pm S.E.	4.01 ± 0.7	49.2	2.78 ± 0.5	33.3	1.48 ± 0.3	17.4	$5.5 \pm 2.3 \times 10^3$	0.1
Cu-IUD	1	3.95×10^3	100	0×10^6	0	0×10^6	0	0	
	2	2.75×10^6	62.6	1.54	35.0	0.10	0.02	0	
	3	4.35	62.3	1.50	21.7	1.05	15.0	5 \square	
	4*	2.51	42.7	1.17	19.9	2.20	37.4	16 \square	
	Mean \pm S.E.	3.39 ± 0.4	51.9	1.05 ± 0.3	19.2	0.83 ± 0.4	13.1	5.25 ± 3.2	
plastic-IUD	1	1.11×10^6	47.4	0.56×10^6	23.9	0.67×10^6	28.6	50 \square	
	2	3.25	38.2	2.47	29.0	2.79	32.8	10 \square	
	Mean \pm S.E.	2.18 ± 0.9	42.8	1.52 ± 0.8	26.5	1.73 ± 0.9	30.7	30 \pm 18	

* 1回目の交尾5分後に2度目の交尾を行った例

(C)部、卵管部に明らかな精子数の減少がみられた。特に、1例は(B)部から卵管にかけてまったく精子の通過がみられなかった。plastic-IUD装着群では、各部位の精子数は無処置群のそれとあまり相違がみられず、むしろ(C)部がいくぶん多い傾向にあった。しかし、卵管内から回収された精子数は少なく、この点ではCu-IUD群の卵管部のそれと相関している。又、Cu-IUD群の1例は1回目の交尾5分後に2度目の交尾があった例で、このような実験条件下では、各部の通過率、卵管内精子数を比べると、plastic-IUD装着群の場合に似た傾向がみられた。

IV. 考 按

copper は、生物に於いて酵素やタンパクの構成物質として含まれており、生物の代謝活性に関係する金属イオンであることは衆知の通りである。また、copper は reproduction に於いても重要な働きを持っており、このことについては著者らも copper salt を家兎に静注すると、hypothalamus に作用して排卵が起こることを認め、報告を行っている¹⁾。又男性の側からも copper の toxicity として、その作用は精子形成を阻止し、精子運動性に影響を与えることなどが報告されている²⁾。これらの作用に着目して、Zipper ら³⁾は1969年 copper と zinc の金属をもちいて金属 IUD を考案し、家兎の子宮に装着して、すぐれた避妊効果を有することを報告

した。臨床面では、Zipper, Tatum ら⁴⁾が T形 polyethylene に copper をまきつけた T Cu-IUD を開発して婦人に装着し、従来より副作用が少なく、より一層避妊効果の高い IUD であることを報告している。

Cu-IUD の考案以来、従来の polyethylene などの inert IUD に対し、active IUD としてその開発・研究が始まったが、Zipper らの研究をさらに進めた Chang ら⁵⁾の rat や hamster を用いた基礎的実験によりその有用性が確認された。今回、我々の行った Cu-IUD のラット性周期への影響に関してはまだ報告はみられないが、Doyle & Margolis⁶⁾の silk-IUD を用いた実験では、estrus cycle に影響のないことが報告されている。しかし、plastic-IUD を装着した Pig⁷⁾, Baboon⁸⁾では estrus cycle が短縮するとして報告されているので、動物によって違いがみられ、一概には断定できない様である。我々の実験では、Cu-IUD, plastic-IUD による重要な影響はみられないので、ラットに於いてはどの種類の IUD も性周期という卵巣機能の estrogen 作用には影響を与えないものと考えられる。

また、交尾に要する日数を比較し、各々の IUD の妊孕への影響を調べたが、Cu-IUD 装着群は無処置群とはあまり差がなく、むしろ plastic-IUD の方に交尾に日数のかかる傾向がみられ、この点では Cu-IUD の方が交尾などの性行動には影響しない様に思われた。また、無処置例より、1側装着例のように1箇所傷口の

ある例、さらには2箇所傷口のある例の方がいくぶん交尾までに日数がかかる傾向がみられた。しかし、これらのことは季節的問題、同居の時期、飼育環境など他の要因も考え合せなければならないので、その意義はさらに例数を増して検討したいと思う。

Cu-IUD の避妊効果に関しては、ラット、hamster⁵⁾、rabbit³⁾、⁹⁾、¹⁰⁾ の報告があるが、我々もこれらの報告と同様に100%の成績を得ることが出来た。さらには、corpora lutea 数には各群とも有意の差はなく、Cu-IUD は排卵そのものには影響を及ぼさないことも認めた。又、Cu-IUD を子宮角と子宮接合部(頸部)に装着して交尾させ、どちらの例にも着床をみなかったことから、避妊効果は Cu-IUD の装着部位には関係のないことも認めた。

これらの成績から、Cu-IUD 装着子宮にのみ着床阻害が認められ、非装着子宮には正常の着床をすることが判明したし、性周期に重要な影響はみられないこと、排卵には影響のないことより、IUD の避妊機序は全身性によるものではなく、局所性によるものと思われる。しかし、plastic-IUD に於いても同様の結果が得られたので、今回の実験では両者の違いをみつめることは出来なかった。

Cu-IUD の作用機序を解明する方法として我々の行った方法で避妊効果を調べる他に、子宮内に装着された copper から体組織への溶出状態を調べる方法、blastocysts などの卵への影響、endometrium の変化を調べる組織学的方法、子宮内容液の生化学的变化を検討する方法、sperm への影響を調べる方法などがあり、現在われわれは多角的にこれらの問題を検討中である。

これら動物実験を中心に究明した作用機序については、まず、Zipper ら³⁾ は copper, zinc, silver の3種の IUD について実験を行い、その避妊効果は copper, wire を装着した子宮のみにみられることより、避妊作用は金属そのものによるのではなく、金属 copper がイオンとして子宮分泌物とともに溶出して何らかの作用を及ぼし、避妊効果を発揮すると考え、その作用は systemic ではなく local なものであろうと提唱した。その後、金属 copper がイオンとして溶出することは Okereke¹¹⁾、Oster¹²⁾、Nutting⁹⁾ らによつて確認されているが、その様子は copper は子宮内容液中の水と反応し($2\text{Cu} + 4\text{H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow 2\text{Cu}^{++} + 2\text{H}_2\text{O}$)、2価の陽イオンとして溶けだすと考えられている。このように溶けだした copper の体内への移動の究明のため、Okereke はラット子宮内に ⁶⁴Cu、⁶⁷Cu からなる radioactive-copper wire を植え込み、血清と体内の組織に取り込まれる量を経時的に測定した。その結果 Cu イオンは血液を経て体組織に送

られて吸収されたのち、96時間後には見出されないことから、すみやかに体外に排泄されることを報告しており、Ranney ら¹³⁾ は、ラビットの子宮腔へ ⁶⁴Cu を注入すると、子宮より体内に分布して、すみやかに胆汁へ排泄されることを報告している。又、Moo-Young, Tatum¹⁴⁾ らはサルの子宮と腹腔内に copper を装着させ、そのまわりの近接組織での蓄積量を測定し、特に腎と子宮筋層に金属 copper の蓄積をみているが、腎や体組織への蓄積は組織学的にも異常がみられず、臨床的に重要な問題がないと述べている。さらに Ranney ら¹³⁾ もサルの Cu-IUD 装着部位に接近した子宮内膜に copper が局在することを認めている。このように、Cu イオンとして子宮内膜より体内に溶出した Cu は、一度器官や組織に送り出されるが、後すみやかに消失するので、その避妊作用は全身性によるものでなく、子宮内に於ける copper の局所作用であろうことは明らかになった。

卵に関する報告では、Chang ら⁵⁾ は、copper 装着ラットの妊娠4日目と5日目の子宮内の桑実胚と胚胚を数え、5日目には胚胚の存在がみとめられなくなることから、妊娠は分割卵が子宮に到着するいわゆる preimplantation の状態で抑制されることを示した。即ち、copper の存在により桑実胚が胚胚になるのが妨げられる。また、妊娠6日目に copper を子宮に挿入すると胎児は正常に成熟し、奇形は起きないと述べており、copper は卵そのものには影響を与えないと結論している。Webb¹⁵⁾ は同様にラットを用い、妊娠4日目の夕方から夜にかけて時間的に copper-IUD をはずしていくと、copper をはずすのが遅い程、(つまり copper の存在が、この時期に長ければ長い程)胎児まで生き残る胎芽の数は少なくなり、妊娠5日目になると皆無になると報告している。このことから、copper の避妊作用は、子宮内膜に著しい変化がおこる前に胎芽が死滅するような embryotoxic な環境(たとえば、Cuadros¹⁶⁾ らによつて copper-IUD の存在により子宮腔内に白血球が増殖すると報告されているが、この様な白血球によるなど)のためと考えており、さらにこの現象は桑実胚期から胚胚期への移行期に起こるとみている。Nutting⁹⁾ らは、Cu-IUD 装着ラットに人工受精(AI)を行い、輸卵管、子宮内の胎芽輸送の状態を観察した。その結果、AI後120時間までは Cu-IUD の影響はみられず、120時間になるとわずかに胎芽の減退がみられ、144時間には胚胚はみられなく、192時間後には着床が完全に認められないことから、copper-IUD の避妊効果は late preimplantation 期におこるとし、その避妊機序は子宮への着床までに要する時間に関係した局所効果であろうと述べている。この様に卵に着眼した報告から、copper-IUD は受精卵そのもの

に影響を与えるよりも、むしろ前着床期に子宮内膜に何らかの変化が起こることを示唆している。

組織学的見地からは、Zipper ら⁹⁾は、copper-IUD 装着ラビットの妊娠10日目の子宮内膜には間質粘膜炎の増殖がみられ、silver-IUD 装着子宮内膜には glandular hypertrophy がみられることより、copper-IUD は estrogenic effect をもち、一方 silver-IUD は progestational effect をもつと報告している。他方、Nutting ら¹⁰⁾は、progesterone に対する子宮内膜反応の変化に及ぼす Cu イオンの影響についても実験を行っている。まず、彼らは前記報告⁹⁾で得られた子宮内膜の時間的変化を組織学的に観察し、さらに estrogen を前処置した Cu 装着未熟雌家兎子宮内膜の progesterone に対する反応を、McPhail score の計測、上皮細胞の形態学的変化の観察、carbonic anhydrase 濃度の測定から検討し、子宮内膜組織所見に外因性の progesterone に対する内膜の反応が抑制されることを組織学的に証明している。このことを彼らは、copper-IUD から溶出した Cu イオンが上皮組織の progesterone の作用を局所的に抑制するため、避妊効果を生みだすのだろうと述べている。つまり、妊娠初期の子宮組織の発育が、Cu イオンの影響で変化あるいは遅れることを意味し、胞胚にとつて不適当な子宮環境が作られるため、着床が阻止されると説明出来る。

この copper と progesterone の拮抗作用を裏づけるものとして、progesterone-dependent uterine protein である blastokinin が copper の存在により減少するという報告もされている¹⁷⁾。又 Prager¹⁸⁾は、copper-IUD 装着ラットの子宮内膜ムコ多糖体への ³⁵S の取り込みと DNA へのチミジン 2-¹⁴C の結合を調べ、copper IUD は protein 合成を減少させると報告しており、更に Aedo & Zipper¹⁹⁾により estrogen-uptake と progesterone-uptake を検討した報告もある。

さらに、生化学、物理化学の見地から考えると、Grundsell ら²⁰⁾の卵管・子宮内の norepinephrine 量に与える Cu-IUD の影響を調べた報告や、Adadevoh ら²¹⁾の Estradiol-C¹⁴ の uptake に及ぼす影響などに関する報告があるが、作用機序に関してははつきりしていない。しかし、Oster¹²⁾は金属 copper を種々の生物学的基質中で培養して、基質の物理化学的变化を検討し、copper-IUD の避妊機序として二通りの考えを示している。1 つは、copper は protein や mucins を構成する S-S 結合を切断するという考えから、④ albumin の沈殿が子宮壁に変化を与え、着床を抑制する、⑤ 子宮分泌物の粘性が失われて着床が抑制される、⑥ 子宮内類粘液質が減退して精子を移動させる medium の供給が不可能

になる、④ carbonic anhydrase や alkaline phosphatase などの enzyme を不活性化するという考え方である。又、もう1つは金属 copper から Cu イオンが溶出して、④ sperm を不活性化する、⑤ 子宮の収縮を抑制するという考えである。

その他におもしろい報告として、Fiscina ら²²⁾、Spencer ら²³⁾は in vitro に於いて copper は淋菌の発育を抑制する、あるいは殺すことを報告しており、copper-IUD の利用法として避妊の目的ばかりでなく、最近多くなつて来た性病の防止の可能性を示したものとして興味深い。

精子に対する影響をみた報告としては、Oster ら¹²⁾は金属 Copper を培養した頸管粘液と精子をさらに培養すると、その中に含まれる Cu イオンにより精子が不活性化されることから、精子の代謝異常又は精子毒としての影響もあると述べている。Hefnawi ら²⁴⁾は人に人工受精を行い、子宮頸管粘液中の精子透過性、運動性、混濁度、spinbarkeit、結晶化を調べ、copper はこれら性状に変化をきたすことを報告している。本邦では、布川ら²⁵⁾が uterine progesterone system (UPS) 装着家兎の子宮頸管部の精子透過性を調べ、UPS の存在により低下することを報告している。

われわれの実験でも、無処置群に比べて、Cu-IUD 装着群に明らかな精子数の減少という精子通過阻止作用がみられ、さらには卵管内で回収された精子数は著しく少ないという現象がみられた。また、plastic-IUD 装着群の子宮内に於ける精子透過性は、無処置群に比較して同様の傾向がみられるのに反し、これまた卵管内から回収された精子数は著しく少ない。この点が、IUD の避妊機序を解く何らかを示唆するものと思われ、これらの精子の受精能についても、合わせてさらに検討を加える必要があると思われる。

本研究は、Cu-7 研究班の中で、基礎部門を担当した東北大学医学部産婦人科教室の実験成績の一部である。

ラット実験用 Cu-IUD, plastic-IUD を提供された大日本製薬株式会社・マルビーザール株式会社に謝意を表します。

文 献

- 1) Suzuki, M., Hirano, M., Kobayashi, M. & Nakano, M.: J. Jap. Obst. & Gynec. Soc., 8: 47, 1962.
- 2) Saito, S., Bush, I. H. & Whitmore, W. F.: Fertil. & Steril., 18: 4, 1967.
- 3) Zipper, J., Medel, M. & Prager, R.: Am. J. Obst. & Gynec., 105: 529, 1969.
- 4) Zipper, J., Tatum, H., Pastene, L., Medel,

- M. & River, M.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 105: 1274, 1969.
- 5) Chang, C., Tatum, H. & Kinel, F.: *Fertil. & Steril.*, 21: 274, 1970.
- 6) Doyle, L. & Margolis, A.: *Fertil. & Steril.*, 15: 597, 1964.
- 7) Henricks, D.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 138: 171, 1971.
- 8) Breed, W., Stephenson, J., Eckstein, P., Peplow, P. & Butt, W.: *J. Reprod. Fert.*, 28: 249, 1972.
- 9) Nutting, E. & Mueller, M.: *Fertil. & Steril.* 26: 838, 1975.
- 10) Nutting, E. & Mueller, M.: *Fertil. & Steril.*, 26: 845, 1975.
- 11) Okereke, T.: *Science*, 177: 358, 1972.
- 12) Oster, G.: *Fertil. & Steril.*, 23: 18, 1972.
- 13) Ranney, R., Nutting, E., Hackett, P., Rancitelli, L., Daniel, J., Clarke, W. & Wheeler, R.: *Fertil. & Steril.*, 26: 80, 1975.
- 14) Moo-Young, A., Tatum, H., Brinson, & Hood, W.: *Fertil. & Steril.*, 24: 848, 1973.
- 15) Webb, F.: *J. Reprod. Fert.*, 32: 429, 1973.
- 16) Cuadros, A. & Hirsch, J.: *Science*, 175: 175, 1972.
- 17) Johnson, M.: *Fertil. & Steril.*, 23: 123, 1972.
- 18) Prager, R.: *Fertil. & Steril.*, 20: 944, 1969.
- 19) Aedo, A. & Zipper, T.: *Fertil. & Steril.*, 24: 342, 1973.
- 20) Grundsell, H., Hakansson, L., Owman, C., Rosengren, E. & Sjoberg, N.: *Fertil. & Steril.*, 26: 919, 1975.
- 21) Adadevoh, B. & Dada, O.: *Fertil. & Steril.*, 24: 54, 1973.
- 22) Fiscina, B., Oster, G. K. & Swanson, J.: *Am. J. Obstet. & Gynec.*, 116: 86, 1973.
- 23) Spence, M., Stulz, D. & Paniom, W.: *Am. J. Obstet. & Gynec.*, 118: 783, 1975.
- 24) Hefnawi, F., Kandil, O., Askalani, H. & Serour, G.: *Contraception*, 11: 541, 1975.
- 25) 布川 修, 小川弘良, 王 正貫, 大原 康, 高橋 威, 竹内正七, 川越慎之助, 広井正彦: *日産婦誌*, 27: 384, 1975.

Study on contraceptive mechanism of copper and plastic intrauterine devices in rats

**Masakuni Suzuki, Katsuyuki Takahashi,
Yoko Hirose, Kimio Nakagawa,
Mutsuo Hirano, Masaaki Watanabe
and Tadashi Mizukami**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine

The effect of copper and plastic-IUD in rats was investigated under condition inserted into the lumen near the tubouterine junction. Sham-operated uteri served as controls. No alterations in estrous cycle and mating were observed. The depressive effect on implantation in the rats with copper and plastic-IUD was demonstrated, but there was no difference between copper and plastic group. In the sperm migration study, the number of sperm migrated in the rats with copper-IUD diminished as compared with the sperm of rats with plastic-IUD.

卵巣加齢現象の臨床病理学的研究

Clinico-Pathological Study on the Aging Phenomenon of the Ovary

東京慈恵会医科大学産科婦人科学教室 (主任: 渡辺 行正教授)

高野 利典

Toshinori TAKANO

Department of Obstetrics & Gynecology,
The Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. Y. Watanabe)

女性の性機能は、更年期を経て老年期に至ることは周知の如くであるが、いわゆる更年期なるものについては従来卵巣の老化に伴う内分泌環境の変調が主体と考えられている。しかし、卵巣の老化現象とは果してどの様な過程を示すかについては詳細に知られていない。かかる観点から卵巣の病理組織学的検索を行ないその老化の度合をⅠ度、Ⅱ度、Ⅲ度に分類し臨床事項及び内分泌環境との対比を試みた。

その結果、閉経前・後期から老年期にかけての卵巣は、病理組織学的に、加齢度Ⅰ度、Ⅱ度、Ⅲ度と3つの分類が可能である。卵巣加齢度は年齢の変化と最も良く相関々係を認めしたが、Kupperman 指数、血圧、ヘモグロビン値等とは明らかな関係は認められなかつた。尿中 Total Gonadotropin 値は加齢度Ⅲ度症例で一般に高値を示し、術後2週間に於ける変動は加齢度Ⅰ度で著明であつた。尿中 Total Estrogen 値は加齢度がすすむにつれ減少の傾向を示した。しかし、これらの変動は加齢度による変化というよりはむしろ、年齢的要因によるものと思われた。

I 緒言

女性の性機能は、更年期を経て閉経後に至ることは周知の如くであるが、卵巣の加齢現象に伴う病理組織学的所見については、今日なお未解決の点が多い。老化の現象は受精卵の時期にすでに遺伝的にプログラムされており個体により遅速の差はあるが、全身の細胞に生じてくる一次的な内因性の変化である。卵巣の老化は他の個体臓器に較べて早く、この事実は、卵巣は reproductive organ の1つであつて種族保存を目的とする特殊臓器であり、他の organ とは異質であることによると考えられ、この点一般老化とは異つた立場から追求を要するいわゆる臓器生態学的 (臓器生物学的) 観察が必要で、今回著者は卵巣の成熟像から老化卵巣に至る後期 aging build を純粋に形態学的立場から検索し、機能面との対比を試みた。

一方婦人の性成熟期、更年期及び老年期のホルモン動態については、尿中ホルモン測定によつて得られた多数

の報告があるが、尿中ホルモン値と卵巣の病理形態面との関係についての報告は少なく、更にこれら臨床症状との関係についてはいまだ定説が得られるに至っていない。この様な観点から、尿中ホルモン値と卵巣の病理組織学的所見とを対比し、2、3の知見を得たので報告する。尚、正常性周期卵巣の卵胞の發育過程及び、性成熟期、閉経前・後期の卵巣の病理組織については既に当教室川西¹⁾、田中²⁾が詳細な検索を行つているので、これらの成績をも参照とした。

II 検索材料並びに方法

A) 検索材料

性成熟期から老年期婦人の手術時摘出卵巣52個と剖検例卵巣5個の計57個を検索対象とした。剖検例は悪性疾患以外の病因によるものであるか、或は悪性疾患であつても婦人科臓器への転移の認められない症例を対象とした。閉経前期卵巣は33個、閉経後期卵巣は8個、老年期卵巣は11個であつた。又閉経前期に関しては定義は明確

でなく、検索の基準として、40 歳以上を一応対象とした。閉経後 5 年迄を閉経後期とし、55 歳以上を老年期とし検索した。手術を施行した患者ではその術前の臨床的一般血液検査、生化学的検査、腎機能検査を、剖検例では入院中の諸検査データを調査した。内分泌学的検査では術前に患者の尿を 48 時間冷蓄尿し、Total Gonadotropin, 17-OHCS, 17-KS, Total Estrogen, Pregnan-diol の測定を帝国臓器臨床検査所^{3,7)}に依頼した。更に両側付属器摘出術を施行した症例には、術後 2 週間目、2 カ月目に再び同様のホルモンを測定した。この時期に併せて臨床症状として Kupperman 指数を調査し follow up した。又臨床事項として術前の血圧、ヘモグロビン値、分娩回数、生化学的検査値とを調査し卵巣病理組織学的所見との対比を試みた。

B) 検索方法

全卵巣に対する組織学的検索方法は、卵巣矢状断の最大径の切片で検索し、一部の卵巣では可及的に連続切片を作成した。固定は 10%ホルマリン液及びカルノア液で行ないその後パラフィン包埋した。染色法はヘマトキシリンエオジン、ワンギーソン、ギッター、アザンマロリー、ズダンⅢ等を施行した。又組織学的検索事項として、1 白膜、2 皮質、3 白体、4 髓質血管並びに間質の変化、5 卵胞各型の発現等に関して検討を行なった。

III 検索成績

A) 卵巣の病理組織学的所見

前述の如く、性成熟期卵巣については当教室川西¹⁾が既に報告しており、卵胞の発育過程より卵胞を凡そ正常型 7 型、変性型 6 型、閉鎖卵胞 2 型に分類し、又正常型と変性型との相互関係の類推が可能であると述べている。又閉経前後期、老年期卵巣の病理組織所見については田中²⁾が報告しており、今回の検索においてもほぼ同様の所見を得た。略記すると次の如くである。

B) 卵巣加齢度

卵巣の老化即ち getting old という意味で卵巣老化

表 1 閉経前後期卵巣の特徴所見

- (1) 卵胞数：発育、変性卵胞数ともに減少の傾向をたどり、閉鎖卵胞の散在を認める
- (2) 白膜：一般に閉経前後 2～3 年に肥厚及び芽上皮陥入嚢胞が認められる。
- (3) 間質：閉経前期から後期にかけて、Hyperplasia, Fibrosis, Granulomata, Thecomatosis 等の所見を呈する。
- (4) 白体：閉経前・後期にその数を増す。
- (5) 髓質：血管壁、特に内膜の肥厚を認める。

表 2 老年期卵巣の特徴所見

- (1) 卵胞数：発育、変性卵胞ともに絶対、相対数の減少乃至消失を認める。
- (2) 白膜：一部に限局して肥厚が著明である。
- (3) 白体：皮質の大部分は白体により構成されている。
- (4) 髓質：血管に著しい変化をきたし内腔の閉塞や周囲間質結合織の硝子様変性も認められる。

の度合をその病理組織学的所見に基き、表 3 の如く、I 度、II 度、III 度に区別した。その類別基準となる主たる所見を A 群、従たる所見を B 群に分類し、A 群においては、老化に至る程卵胞数の減少は+～卅、間質の Atrophy は-～卅、白体の増加は+～卅、髓質の血管壁肥厚は-～卅までとし、更に A 群の随伴所見として、白膜

表 3 卵巣組織の加齢度

特徴所見		加齢度		
		I 度	II 度	III 度
A 群	卵胞数の減少	+	++	+++
	間質の Atrophy	-	+	++
	白体の増加	+	++	+++
	髓質の血管壁肥厚	-～+	+	++
B 群	白膜の肥厚	-～+	+～++	++
	芽上皮陥入嚢胞	-～+	++	+～-
	Hyperplasia	-～+	+～++	+～-
	Fibrosis	-～+	++	++
	Granulomata	-～+	+～++	+～-

の肥厚、芽上皮陥入嚢胞、Hyperplasia, Fibrosis, Granulomata 等を同様に規定した。

また、各型卵胞数に関しては一切片の各型発育、変性卵胞及び閉鎖卵胞 (Corpus fibrosum)、嚢状卵胞の数を数え、その数的減少の程度を+、++, +++ で表わした。又間質の Atrophy は、萎縮の程度により-、+, ++ とした。

写真 1 は加齢度 I 度のアザンマロリー染色である。症例番号 42 番、39 歳、診断名 Dysplasia, 既往症合併症には特記すべき事項は無い。卵巣の肉眼所見は両側共に異常は認められず、血液諸検査値も正常範囲内であつた。

病理組織学的には、発育卵胞が多数存在し、白体に関しては、黄体からの白体化が殆んどであり、間質の Atrophy 及び、髓質血管壁の肥厚は認められない。又白膜の肥厚、芽上皮陥入嚢胞、Hyperplasia, Fibrosis, Granulomata 等の所見は一部に軽度に認められるのみである。

写真 5 は加齢度 II 度のワンギーソン染色である。症例

番号45番, 52歳, 診断名子宮腺筋症, 閉経後3年の症例で, 過多月経を主訴とし, 臨床諸検査では貧血がある他特記すべき所見は無い. 卵巢の肉眼所見としては両側共に, 示指頭大で, 灰白色を呈し, 表面は皺襞が著明であつた. 病理組織学的には, 發育変性卵胞共に, 絶対・相対数の減少を認め, 間質の Atrophy も, 一部に認められる. 又黄体化の他に閉鎖卵胞由来の白体も認められた. 髓質の血管壁は, ほぼ全例に肥厚がみられたが, これは主として内膜の変化であり, 時に中膜の萎縮がみられることもある. 又白膜も軽度~中等度肥厚しており, 芽上皮陥入嚢胞, Hyperplasia, Fibrosis, Granulomata 等の所見はこの時期に最も著明に認められた. 又 Hyperplasia が著明な場合, 渦巻状の細胞の集合の中心部にズダンⅢ陽性所見を呈すこともある (写真6).

写真3は加齢度Ⅲ度の同じくアザンマロリー染色である. 症例番号40番, 69歳, 診断名 Carcinoma in situ, 既往歴では48歳の時, 腎盂腎炎に罹患した他特記すべき事項はなく血液諸検査値も正常範囲内であつた. 肉眼的には両側卵巢共に萎縮が著明であつた. 病理組織学的所見としては, 白膜は加齢度Ⅱ度に比し相対的に肥厚は軽度で, 發育・変性卵胞数は減少乃至消失し, 皮質間質の大部分は各種卵胞の閉鎖による白体によつて占められ, より細小, 且つ高度の屈曲性を伴つた Fibrosis 及び Atrophy が認められ, 各染色法において染色性は低下していた. 又髓質では血管壁の肥厚が著しく, 内腔の狭窄さらには閉塞をきたし, 内膜と中膜の間には硝子様物質が沈着し, 写真7にみられる如くズダンⅢ陽性所見を呈するものもあつた. 写真8は同じ加齢度Ⅲ度のワイゲルト弾性線維染色であるが, 内弾性板は断裂し, 配列が乱れ脆弱化していることが窺われた.

C) 臨床事項と卵巢加齢度

1. 年齢, 閉経期と卵巢加齢度との関係

全症例数35例, 検索卵巢数57個で, 表4の左側は年齢と卵巢加齢度, 右側は閉経期と卵巢加齢度との関係を示したものである. 前述のように, 検索対象の基準として40歳以上を一応閉経前期とした. 閉経後5年迄を閉経後期とし, 55歳以上を老年期として検索した.

成績を概略すると, 35~39歳では全て加齢度Ⅰ度であり, 40歳代前半ではまだ加齢度Ⅰ度の卵巢が多くみられ, 40歳代後半になるにつれ加齢度Ⅱ度の卵巢が多く認められた. 50歳~59歳においては今回の検索では加齢度Ⅱ度の卵巢のみであつたが, 同様に50歳代後半になるにつれ加齢度Ⅲ度に近い所見を呈していた. 60歳以上は全て加齢度Ⅲ度であつた. なお40歳~49歳代では卵巢の左右で加齢度の異なる症例も多少存在したが, 他の年代層では殆んど左右の所見は同一であつた.

表4 年齢, 閉経期と卵巢加齢度との関係

35歳~39歳	計 4個	閉経前期	計 33個
Ⅰ度	4個	Ⅰ度	8個
Ⅱ度	0個	Ⅱ度	25個
Ⅲ度	0個	Ⅲ度	0個
40歳~49歳	計 28個	閉経後期 (閉経後5年迄)	計 8個
Ⅰ度	10個	Ⅰ度	2個
Ⅱ度	18個	Ⅱ度	6個
Ⅲ度	0個	Ⅲ度	0個
50歳~59歳	計 14個	老年期 (55歳以上)	計 12個
Ⅰ度	0個	Ⅰ度	0個
Ⅱ度	14個	Ⅱ度	1個
Ⅲ度	0個	Ⅲ度	11個
60歳以上	計 11個		
Ⅰ度	0個		
Ⅱ度	0個		
Ⅲ度	11個		

閉経前・後期と卵巢加齢度については, 各時期において加齢度Ⅱ度卵巢が認められたが, 閉経前期ではその所見は加齢度Ⅰ度に類似し, 閉経後期ではその所見は加齢度Ⅲ度に近いものであつた. 即ち, この変化は閉経前・後期を問わず, 年齢に最も良く相関を示すものであると思われた.

2. Kupperman 指数と卵巢加齢度との関係

術前患者35歳~55歳を対象とし, Kupperman 更年期指数算定カードをそれら婦人に渡し記入させ, 患者が記入した項目について更にその症状の程度を直接問診によつて確認し, 指数を計算した. 表5はその成績であり, Kupperman 指数 (以下「K-指数」と略) 15点以下の

表5 Kupperman 指数と卵巢加齢度との関係

Kupperman 指数 15点以下							
症 例 番 号	29	13	5	11	27	14	23
年 齢 (歳)	41	49	44	45	49	50	46
Kupperman 指数	0	0	3	3	3	4	4
卵 巢 (右, 左)	右	右左	右	右左	右左	右左	右左
加 齢 度	I	II II	I	II II	II II	II II	II II
Kupperman 指数 15点以上							
症 例 番 号	10	24	7	9			
年 齢 (歳)	47	52	48	47			
Kupperman 指数	18	20	21	26			
卵 巢 (右, 左)	右左	右左	右左	右左			
加 齢 度	I II	II II	II I	II II			

表 6 血圧と卵巣加齢度との関係

収縮期圧 140 mmHg 以下										
症 例 番 号	7	50	29	3	13	25	5	31	51	
年 齢 (歳)	48	84	41	43	49	43	44	46	62	
血 圧 (mmHg)	100/10	104/80	120/10	128/66	128/80	130/10	130/70	130/90	130/86	
卵 巢 (右, 左)	右 左	右 左	右	右	右 左	左	右	左	右	
髓質の血管壁肥厚	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
加 齢 度	II I	III III	I	I	II II	I	II	II	III	
収縮期圧 140 mmHg 以上										
症 例 番 号	14	21	27	52	1	4	23	49		
年 齢 (歳)	50	36	49	70	51	53	46	73		
血 圧 (mmHg)	140/90	150/100	150/90	160/104	170/110	192/180	198/110	220/80		
卵 巢 (右, 左)	右 左	右 左	右 左	左	右 左	右 左	右 左	右		
髓質の血管壁肥厚	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
加 齢 度	II II	I I	II II	III	II II	II II	II II	III		

症例を上段に、15点以下の症例を下段に示した。

この結果「K-指数」高値の症例と低値の症例とを比較検討してみると、いずれも加齢度 I 度、II 度が混在しており、特徴的差異は認め難かった。又「K-指数」高値の症例においては、今回の検索では精神神経症状を訴えるものが多く、次いで血管運動障害、運動器系障害、知覚器系障害の順であつた。

更に「K-指数」と内分泌データを対比してみると「K-指数」高値の症例でも尿中 Total Gonadotropin (以下 G と略) 値は一般に低値で、「K-指数」低値の症例においても尿中 Total G 値高値の例と、低値の例とが認められた。

また尿中 Total Estrogen (以下 E と略) 値に関しては、術前のこれらの値と「K-指数」の間には相関々係は認められなかつた。

3. 血圧と卵巣加齢度との関係

血圧の正常値は各年代により多少異なり、個々の変動もあるが、ここでは手術前に測定し、検索の方法として収縮期圧 140mmHg 以下の症例と 140mmHg 以上の症例とに区分し、前者を表 6 の上段に、後者を下段に記した。尚、血清総コレステロール値は、最低 159mg/dl ~ 最高 227mg/dl で全症例ともほぼ正常範囲内であつた。

この表に示す如く、収縮期圧と卵巣加齢度との間には関係は認められないが、髓質の血管壁肥厚と加齢度の間には相関がみられた、この事は細動脈硬化のリスクとし

て加齢と高血圧の 2 因子が既に知られている事実からも窺える。しかし今回の検索では髓質の血管壁肥厚と収縮期圧とは相関せず、これらの所見は加齢の諸因子と相応するものと思われる。

4. ヘモグロビン値と卵巣加齢度との関係

表 7 はヘモグロビン値と卵巣加齢度との関係を示したものであるが、ヘモグロビン値 5.8g/dl ~ 9.4g/dl の低値の症例では各々の加齢度が認められ 11g/dl ~ 13.8g/dl の高値の症例でも同様で、これらの相関々係はみられなかつた。

5. 分娩回数と卵巣加齢度との関係

更に分娩回数と卵巣加齢度との関係を示したものが表 8 であるが、分娩回数の多少と卵巣加齢度との間には相関々係は認められなかつた。

D) 内分泌環境と卵巣加齢度

以上、二義的な臨床事項と卵巣加齢度とを対比したが、前述の方法で著者は性成熟期、更年期及び老年期婦人の尿中ホルモン値を測定し、卵巣加齢度との比較検討を試み以下の成績を得た。

1. 卵巣加齢度と尿中 Total Gonadotropin 値

図 1 は卵巣加齢度と尿中 Total G 値との関係を示したものであるが、加齢度 I 度の症例では術前に尿中 Total G は低値であつたが、術後 2 週間、2 カ月では高値を示した例が多かつた。加齢度 II 度の症例では術前に低値のものと高値のものがあり、術後 2 週間、2 カ月では

症 例 番 号	年 齡 (歳)	診 断 名	臨 床 症 状	既往歴及び合併症	卵 巣 加 齢 度	
					右卵巣	左卵巣
1	51	子宮筋腫	婦人科診察希望	高血圧	II	II
3	43	ポリ一プ	筋腫検査	貧血	I	
4	53	子宮筋腫	胎後検査	心筋障害, 胎奇	II	II
5	44	子宮筋腫	筋腫検査	肺疾患	II	
7	48	腺筋症	月経過多症	子宮後屈手術 (31歳)	II	I
9	46	子宮筋腫	筋腫検査	貧血	II	II
10	47	子宮筋腫	月経不順	肺結核	I	II
11	45	子宮筋腫	月経困難症	子宮外妊娠, 貧血 (31歳)	II	II
12	54	筋腫分婉	性器出血	心筋障害	II	II
13	49	子宮筋腫	月経困難症	心筋障害, 糖尿病	II	II
14	50	子宮筋腫	性器出血	子宮後屈手術 (42歳)	II	II
19	58	右卵巣腫瘍	下腹部腫瘍			II
21	36	子宮筋腫			II	II
23	46	異形上皮	性器出血		II	II
24	52	断端	性器出血	子宮筋腫手術 (42歳)	II	II
25	43	子宮筋腫	下腹部痛			I
27	49	子宮筋腫	下腹部痛		II	II
29	41	子宮筋腫	月経過多症		I	
31	46	子宮筋腫	月経困難症			II
35	49	子宮筋腫			II	
40	69	上皮内癌	全身倦怠感	腎盂腎炎	III	III
41	37	子宮筋腫	過多月経	虫垂炎手術 (21歳)	I	
42	39	異形上皮	集団検診		I	I
43	47	子宮筋腫	腰痛		I	II
44	49	子宮筋腫	下腹部腫瘍感	高血圧		II
45	52	腺筋症	筋腫検査		II	II
46	43	子宮筋腫	定期検査		I	I
47	48	子宮筋腫	腰痛	卵巣腫瘍手術 (31歳)		II
48	42	子宮筋腫	性器出血	虫垂炎手術 (31歳)	I	I
49	73	急性心不全	ショック	高血圧	III	
50	84	腸閉塞	便秘	S字結腸癌 (転移無し)	III	III
51	62	再成不良性貧血	強度貧血		III	
52	70	脳出血	高血圧	子宮内膜症の既往		III
53	68	初期癌	定期検査		III	III
54	67	子宮脱	排尿障害		III	III

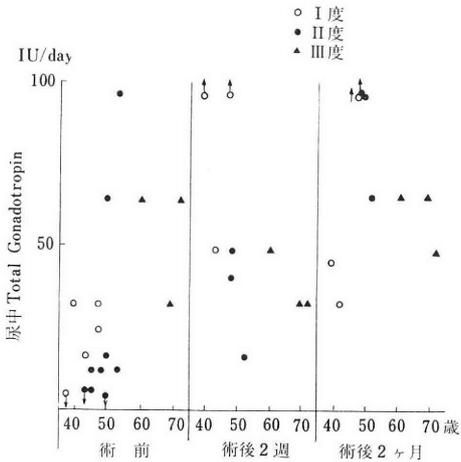
表 7 ヘモグロビン値の卵巣加齢度との関係

症 例 番 号	11	51	29	5	9	35	19	14	4	54	1
年 齡 (歳)	45	62	41	44	47	49	58	50	53	67	51
Hb 値 (g/dl)	5.8	6.5	7.9	8.4	9.4	9.6	11	12.8	13	13	13.8
卵 巢 (右, 左)	右 左	右	右	右	右 左	右	左	右 左	右 左	右 左	右 左
加 齢 度	II II	III	I	II	II II	II	II	II II	II II	III III	II II

表 8 分娩回数と卵巣加齢度との関係

症 例 番 号	7	14	24	27	9	23	4	40	12
年 齢 (歳)	43	50	52	49	46	46	53	69	54
分 娩 回 数	1	1	2	2	3	3	4	4	5
卵 巢 (右, 左)	右 左	右 左	右 左	右 左	右 左	右 左	右 左	右 左	右 左
加 齢 度	II I	II II	III III	II II					

図 1 卵巣加齢度の尿中 Total Gonadotropin 値



やはり増加の傾向を示していた。加齢度 III 度の症例では、術前、術後 2 週間、2 カ月を通してあまり変動は認められなかった。なお、この図において 96IU/day 以上を示した例については↑で、4 或は 6 IU/day 以下を示した例については↓で各々表記した。

更に臨床事項として Kupperman 指数を調査したが、加齢度 I 度の症例では術後 2 週間では変化無かったが、術後 2 カ月では全症例とも「K-指数」高値を示した。加齢度 II 度の症例においては同様に術後 2 週間では変化無かったが、術後 2 カ月では一部の症例では術前よりも「K-指数」低値を示し、症状の改善をみた例もあった。具体的に代表例を挙げ検討してみると以下の如くである。

1) 加齢度 I 度

症例42番, 39歳の例では、術前の尿中 Total G 値は32 IU/day で「K-指数」は6点であつたが、術後2週間では尿中 Total G 値は 96IU/day 以上に上昇していたにもかかわらず「K-指数」は術前と変わりなく6点であつた。しかし術後2カ月では尿中 Total G 値は 48IU/day と低下していたが「K-指数」は15点と高値を示し、他覚的にも手指の浮腫、手掌の紅斑等の所見が認められた。

2) 加齢度 II 度

症例47番, 48歳の症例では、術前尿中 Total G 値は64

IU/day, 「K-指数」は2点であつたが術後2週間では Total G 値は 48 IU/day と減少したが「K-指数」は術前と同じ2点であつた。術後2カ月では、Total G 値は96 IU/day 以上と上昇し「K-指数」も16点と高い値であつた。

3) 加齢度 III 度

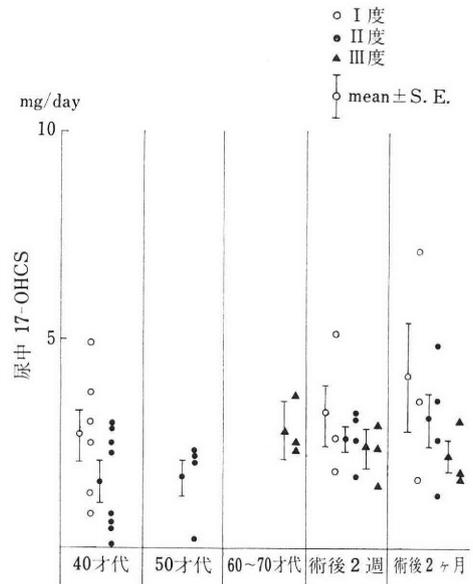
症例40番, 69歳の例では術前 32IU/day, 術後2週間、2カ月では、各々 32IU/day, 48IU/day と変動は小さかつた。

また、各加齢度における尿中 Total G 高値の症例を病理形態学的に比較したが、特徴的所見は認められなかった。

2. 卵巣加齢度と尿中 17-OHCS 値

図2は卵巣加齢度と尿中 17-OHCS 値の関係を示したものである。加齢度 I 度の症例においては、術前その平均値と標準誤差(M±SE)は、2.7±0.6mg/day, 術後2週間3.2±1.3mg/day, 術後2カ月4.1±1.3mg/day の変動を示した。加齢度 II 度の症例においては術前、40歳代で

図 2 卵巣加齢度と尿中 17-OHCS 値



は $1.6 \pm 1.1 \text{mg/day}$, 50歳代では, $1.7 \pm 0.4 \text{mg/day}$, 術後2週間 $2.6 \pm 0.3 \text{mg/day}$, 術後2カ月 $3.1 \pm 0.6 \text{mg/day}$ と有意性がみられず, 加齢度Ⅲ度においては, 術前 $2.8 \pm 0.7 \text{mg/day}$, 術後2週 $2.3 \pm 0.3 \text{mg/day}$, 術後2カ月 $2.2 \pm 0.4 \text{mg/day}$ とあまり差は無かつた。

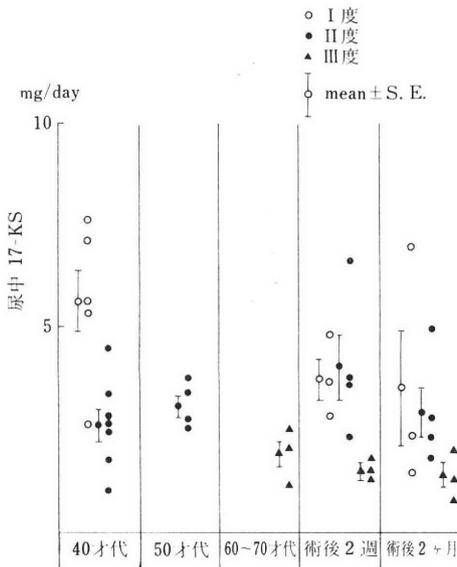
3. 卵巣加齢度と 17-KS 値

図3は卵巣加齢度と 17-KS 値との関係を記したものである。加齢度Ⅰ度の症例では, その $M \pm SE$ 値は術前 $5.6 \pm 0.8 \text{mg/day}$, 術後2週 $3.7 \pm 0.5 \text{mg/day}$, 術後2カ月 $3.5 \pm 1.4 \text{mg/day}$ の変動を示した。

加齢度Ⅱ度では術前40歳代 $2.6 \pm 0.4 \text{mg/day}$, 50歳代 $3.1 \pm 0.2 \text{mg/day}$, 術後2週間 $4.0 \pm 0.8 \text{mg/day}$, 術後2カ月 $2.9 \pm 0.6 \text{mg/day}$ と変動は少なく, 加齢度Ⅲ度においては術前 $1.9 \pm 0.3 \text{mg/day}$, 術後2週 $1.5 \pm 0.1 \text{mg/day}$, 術後2カ月 $1.4 \pm 0.3 \text{mg/day}$ と全体に低値で殆んど変動が認められなかつた。

又術前の尿中 17-KS 値が加齢度Ⅰ度, Ⅱ度, Ⅲ度とすすむにつれその値は減少の傾向にあつたがこれは加齢度による変化というよりはむしろ年齢的推移と思われる。

図3 卵巣加齢度と尿中 17-KS 値



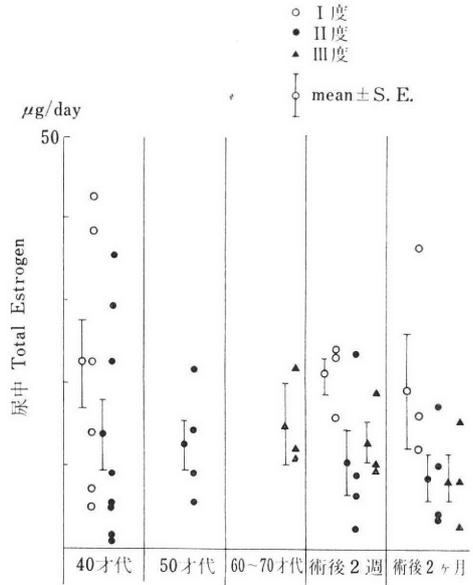
4. 卵巣加齢度と尿中 Total Estrogen 値

図4は卵巣加齢度と尿中 Total E 値の関係を示したものである。加齢度Ⅰ度の症例においてはその $Mean \pm SE$ 値は術前 $22.5 \pm 5.4 \mu\text{g/day}$, 術後2週間 $21 \pm 2.1 \mu\text{g/day}$, 術後2カ月 $19 \pm 7 \mu\text{g/day}$ と漸減の傾向を示した。加齢度Ⅱ度においても術前40歳代 $13.8 \pm 4.5 \mu\text{g/day}$, 50歳代 $12.5 \pm 3 \mu\text{g/day}$, 術後2週間 $10.4 \pm 4 \mu\text{g/day}$, 術

後2カ月 $8.7 \pm 2.9 \mu\text{g/day}$ と全体的に低値でかつ漸減の傾向がみられ, 加齢度Ⅲ度の症例においても術前 $15 \pm 5 \mu\text{g/day}$, 術後2週 $13 \pm 2.4 \mu\text{g/day}$, 術後2カ月 $8.5 \pm 3.0 \mu\text{g/day}$ と減少していた。

又術前のこれらの値と「K-指数」との間には関連々係は認められなかつたことは既に述べたが, 術後2カ月で「K-指数」が高値を示した症例においては, この時期に尿中 Total E 値は低値を示す傾向にあつた。

図4 卵巣加齢度と尿中 Total Estrogen 値



5. なお加齢度Ⅰ度~Ⅲ度の尿中 Pregnanediol 値については, 術前術後とも低値を示し, 卵巣加齢度との間には関連々係は認められなかつた。

小 括

1) 閉経前後期から老年期にかけての卵巣は, 病理組織学的に, 加齢度Ⅰ度, Ⅱ度, Ⅲ度と3つの分類が可能である。その類別規準となる主たる所見をA群, 従たる所見をB群に分類し, A群においては, 卵胞数の減少, 間質の Atrophy, 白体の増加, 髓質の血管壁肥厚の各々について変化の程度を規定し, 更にA群の随伴所見として, 白膜の肥厚, 芽上皮陥入嚢胞, Hyperplasia, Fibrosis, Granulomata 等を同様に規定した。

2) 卵巣加齢度は年齢の変化と最も良く関連々係を示したが, Kupperman 指数15点以上の症例と15点以下の症例, 収縮期圧 140mmHg 以上のものと 140mmHg 以下のもの, ヘモグロビン値11g/dl 以下のものと 11g/dl 以上のもの, 分娩回数との間には, 明らかな卵巣加齢度との関係は認められなかつた。しかし髓質の血管

壁肥厚と卵巣加齢度とは比較的良く相関していた。

又今回の検索では「K-指数」高値の症例は、精神神経症状を訴えた例が多かったが、これらと尿中 Total G 値、尿中 Total E 値との間に相関々係は認められなかった。

3) 尿中 Total G 値と卵巣加齢度との関係に関し、加齢度 I 度症例では術前に低値であり、加齢度 II 度では、低値の例と高値のものがあり、加齢度 III 度では一般に高値を示した。又加齢度 I 度、II 度症例においては術後 2 週間で既に G 値上昇を認め、加齢度 I 度でその変動は最も著明であった。加齢度 III 度では術前術後を通じてあまり変動は認められなかった。一方「K-指数」は術後 2 カ月してから高値を示す例が多く、又これらの時期に必ずしも G 高値を示さない例もあつた。尿中 17-OHCS 値については、今回の検索では、諸家の報告に比し一般に低値であつたが、加齢度 I 度においては、術後の変動が最も著しかった。

尿中 17-KS 値は加齢度 I 度、II 度、III 度とすすむにつれ減少の傾向を示したが、これは加齢度による変化というよりは寧ろ、逐齡的推移であると思われた。

尿中 Total E 値は、術前、有経婦人においては月経周期を考慮しても、その値に分散がみられたが、加齢度がすすむにつれ Mean ± SE 値は減少の傾向を示した。しかしこれも同様に逐齡的変動であると思われた。

又閉経後期の症例においては比較的高値を認めた。

更に加齢度 I 度、II 度症例では術後 2 カ月で、尿中 Total E 値は僅かに減少の傾向にあつた。

IV 考 察

A) 個体の老化と卵巣

最近になって老年医学の進歩に伴い、老化の本質を究明しようとして多くの学説が発表されている。先に述べた遺伝プログラム説の他、遺伝誤情報説、細胞間質の変化に基く説、細胞分裂回数固定説、自己免疫説等である。

一般的に老性変化と呼ばれる現象に関し、田内⁹⁾は次の様に述べている。即ち個体の老化を所謂生理的の生命現象の一表現と見るならば、健康な受精卵が母胎内で健康な成長をいとなみ出生後も所謂健康な生活現象をいとなみつつ成長、生活して永年の生活史を経て発来する各種現象の中で成長の完了した所謂健康個体と異つた現象に結びついた所見こそ真の老性変化であるとしている。又各臓器の逐齡的的老性萎縮に対し、その原因的要約としての病理形態像を異にする点も指摘している。

又 Aging の見方には

- (1) 臓器レベル…大きさ、形、重量等
- (2) 組織レベル…退行変性等

(3) 細胞レベル…構造分子の変化、酵素等
の 3 つに大別して考えられ、更に

- ① 機能的立場からの見方
- ② 形態学的立場からの見方

が考えられ、今回は組織レベルで純粋に Morphological の立場による検索で、これに併せて機能面を対比考察した。

渡辺¹⁰⁾は、胎盤の加齢現象と退行性変化について、胎盤を機能病理学的立場から把握するに際しては、単に胎盤の発育に伴う退行性変化のみを指標とせずさらに広い視野から、また胎児発育との相関の下に検討すべきであると述べ、この意味から胎盤の加齢現象を規定するにあつては、その逐齡的発育の正常値(形態的)、環境要因、異常病理所見等を常に考慮すべきであると述べている。これは卵巣についても同様である。

即ち、reproductive organ は種族保存を目的とする特殊臓器であり、個体の生命維持が本質である他の organ とは異なつた立場をとることは前述した。従つてこのような性腺系臓器においては、その機能を果した時点から他の organ に先立つて廃退の一途をたどると考えられる。この様に臓器別に老化現象がおこるものであるならば、例えば高血圧等の慢性疾患がなくても卵巣は老化に陥ることは考えられる。

松本等¹¹⁾は、卵巣の老化に関する組織学的研究の論文の中で、卵巣加齢現象の病理学的特徴所見として、肉眼的大いさの他に芽上皮陥入嚢胞、黄体、白体、閉鎖体、グラーフ卵胞、内婁膜細胞等の項目につき検索し、年齢がすすむにつれ、その変化をⅠ～Ⅲに分類した。その結果、卵巣の大きさは 30 歳頃より縮小し始め、芽上皮陥入嚢胞は 35 歳以後になると認められるようになり、50～54 歳で最高となり以後漸減すると述べている。そして卵巣皮質組織の Sudan IV 反応陽性所見は、卵巣老化の一指標として重要であるとも述べている。

結論として卵巣の老化は 30～35 歳頃から起り始め 40～45 歳頃から著明になるとしている。今回の著者の検索でも 40～49 歳においては加齢度 II 度の卵巣が過半数を占めており、ほぼ同様の結果であつた。

更に Bigelow¹²⁾は、Cortical stromal hyperplasia を 3+, 2+ に、Intermediate stroma を 1+, 0 に分類し、皮質間質の厚さが 0.1cm 以下のものを Atrophic stroma と規定した。更に Cortical stromal fibrosis をその分布の範囲により、3+, 2+, 1+ と規定した。

そして Cortical stromal hyperplasia は閉経後 10 年或はそれ以上で最も高率に認められたと報告している。又 Bigelow は Cortical stromal fibrosis の成因に関して 2 つの点を挙げ、一つは白膜より発生すると考えられ、

卵巣表面に平行した均一の幅にみられるもので、他の一つは皮質間質の Hyperplasia 及び Thecoma の領域にまで広がるもので、前者は 1+ と規定され、全ての年代で認められ、後者は 2+ ~ 3+ と規定されその出現頻度は 11% であつたと述べている。

今回の検索でも加齢度 II 度卵巣において Cortical stromal hyperplasia は著明で、Cortical stromal fibrosis については加齢度 II 度と III 度では出現頻度に関しては差はないが、fibrous tissue の性状を異にしている観を呈していた(写真 4)。

B) 加齢による内分泌環境の変化

(1) 尿中 Total Gonadotropin

西田¹²⁾等は閉経後は尿中 G 値は極めて増大し、50 歳代では平均ほぼ 64~128MUU/day と有経婦人の値の 4~8 倍となり、60 歳代ではやや減少し平均値は 32~64 MUU/day となるがなお極めて高値であり、70 歳代でもほぼ同様の値を保つと述べている。そしてこの様に閉経後 20~30 年間にもわたつて G 分泌が極めて高い値を維持することは、生体内に諸種変動が生じて比較的短期間に元の状態に復させようとする生体一般の生理的調節機序からみるとかなり特異なことのように思われると述べている。この説明として、合目的な考えをすてれば、本来下垂体性 G は成熟婦人においても閉経後婦人における程度分泌するのが本来であり、それが性機能の存在する期間だけ性 steroid の feedback 作用により分泌が低下しているに過ぎないとも言っている。

西川¹⁰⁾等は、Mouse 子宮重量法を用い、尿中 Total G を検索し、女性では閉経に相前後して増量し始めるが、その最高値はむしろ 60 歳代にみられ、しかもそのまま高値を続けるのではなく、80 歳では再び減少するという結果を得ている。そして閉経後約 10 年遅れて G の最高増加がみられたと報告している。

町野¹⁰⁾等は所謂更年期婦人の尿中 Total G 値を測定した結果、健康更年期婦人では平均 18.0 MUU/day であり、血管運動症状を伴う例では平均 42.2 MUU/day で明らかに高値を示し、精神神経症状を伴う例においてはその平均値は 23.8 MUU/day で分散が大きく、概して不定であつたと述べている。

藤井¹⁴⁾等は、同様に尿中 Total G 排泄量を測定し、若年の女性では通常 8~32MUU/day、閉経後 25 年以内の女性では平均 100MUU/day、25 年以後では平均 51.5MUU/day と低下し、老年女性では、64~128MUU/day のものが約 70% に認められ、30% においては正常値であつたと報告している。そしてこの原因として、下垂体前葉機能の老年性衰微を重視し、いずれにしても老年女性では一般に G 分泌が比較的増加しているにもかかわらず臨

床の更年期症状は閉経期を中心として数年以内に止まるものであるから G 増量と症状に必ずしも密接な因果関係があるとは言難いと述べている。

Albert²⁰⁾等は尿中 Total G 排泄量は閉経前に明らかに上昇し始め、閉経後 15~20 年に peak が見られ、その値は平均 100RU/day で、以後漸減するという data を得ている。

Pederson²¹⁾等は 30 歳代後半から尿中 Total G 排泄は増量し始め 60 歳代後半迄漸増し続け、因にその peak の値は平均約 70RU/day、70 歳以後は漸次下降すると報告している。

又 Davidson²²⁾は、去勢後の尿中 Total G 値を測定した結果、去勢後 8 年間にわたつて G の漸増がみられたといっている。

Ferriman²³⁾等は閉経後血管運動障害の原因として Estrogen 低下と G 産生増加が考えられるが、後者がより重要な要因と思われると述べており、Rhodes²⁴⁾も同様に血管運動障害は Estrogen 低下の指標であり、これらの症状は 1~2 年後に消失すると述べている。

一方、Davidson²²⁾は最近の報告で、去勢後の約半数の婦人に尚 8 年間これらの症状が認められ、この期間中血管運動障害の発現と尿中 Total G 値との間には著しい逆比例が認められたといい、そしてこれらの成績から閉経後 G 排泄の増加は一般的にいわれる視床下部一下垂体系の失調を反映し、そのため閉経後の血管運動障害の発現は G 産生或は分泌増加という単一の原因よりはむしろ全体的な失調に起因することが示唆されると述べている。

今回の検索でも尿中 Total G 値は閉経に相前後し増量し始め 60 歳代、70 歳代では高値を示し諸家の成績とほぼ同様の結果を得たが、卵巣の病理組織学的所見と比較すると加齢度 I 度症例の G 値は一般に低値であつて、加齢度 II 度では値にバラつきが多く、加齢度 III 度では高値を示す傾向にあつた。しかしこれら加齢度と G 値との因果関係を明らかにするには更に検討を要するものと思われた。

そして術前の尿中 Total G 値と「K-指数」の間には何ら関係は見出されなかつた。又加齢度 I 度症例では術後 2 週間で G 値は既に上昇を示す症例が多かつたが、「K-指数」は術後 2 カ月以後に高値を示す傾向にあつた。

更に「K-指数」高値の症例の各々の症状を検討してみたが、今回の検索では精神神経症状が主な症状であり、表 5 に記した「K-指数」15 点以上の症例はいずれも尿中 Total G 値 12~24IU/day と低値であつた。

これを要するに、尿中 Total G 排泄増加と、更年期

不定愁訴との間には相関々係は認め難く、諸家の提唱する如く、G増加という単一の原因に帰するよりは、むしろ全体的ホルモン平衡の失調に基づく症候群と考えられる。

(2) 17-Hydroxycorticosteroid

西川等¹⁰⁻¹¹⁾は尿中 17-OHCS 値を測定し、性成熟期婦人では 5 mg/day 前後で、60歳から減少の傾向が明らかであり、80歳代では 2.5~3 mg/day にまで減少するが、然し体重比をとつてみるとその減少は案外に少なく老年者では若年者の約 80% になると述べている。

三宅¹²⁾は、尿中 17-OHCS 値総量は高齢者ではやや低い、体重比では若年者との間に有意の差は無いとい、又 ACTH 刺激に対する反応は高齢者では低いようにみえるが、反応の pattern は若年者のそれと同様であると述べている。

町野¹³⁾等の検索によれば、健康更年期婦人の尿中 17-OHCS の排泄量は平均 5.05mg/day で、血管運動障害を伴う症例では平均 3.01mg/day、精神神経障害を伴う症例では平均 4.28mg/day で両者とも低下していたと報告している。

Borth²⁵⁾等は、性成熟期から老年期における婦人の尿中 17-OHCS 排泄量の減少は 17-KS のそれに比して緩徐であり、後者の方が体重の変化と良く相関を示すと述べている。

今回の検索では、諸家の成績に比し、一般に低値で、又「K-指数」高値の症例即ち精神神経症状を強く訴えた症例にあつても町野等の成績と同様低値であつた。又術後 2 週間、2 カ月においては、加齢度 I 度の症例で最もその増加は著しかったが、これらの変動は加齢度よりは、年齢的要素に起因すると思われた。

なお術前の尿中 17-OHCS 値と卵巣加齢度との間には相関々係は認められなかつた。

以上の様な 17-OHCS の変化は更年期において生殖に直接関係のある G の変化は急に現われるが、生命維持に影響する pituitary adrenal axis は老年期に至る迄大きな変動は無いためと考えられる¹⁷⁾。

(3) 17-Ketosteroid

西田¹²⁾等は尿中 17-KS 値を測定し、40歳代では平均 3.51mg/day で、30歳代とほぼ同じ一定の値を保ち、閉経後約 10 年間は 50歳代 3.34mg/day とほぼ閉経前の値を維持したと述べている。その後は急激に減少し 60歳代では 2.02mg/day、70歳代では 2.01mg/day と、年齢の増加と共に減少したと報告している。

又西田¹²⁾等は、17-OHCS 値は生体の catabolism の指標であり、17-KS 値は尿中 androgen として anabolism の一応の指標であることから、17-OHCS/17-KS

(特に dehydroxyepiandrosterone 系) 比は生体内の蛋白代謝の balance を推定し、延いては老化の指標ともなると考えられるとしている。

田淵¹⁵⁾は正常性成熟期婦人の尿中 17-KS 排泄量について、平均値は 9.3mg/day で、性周期と関係は認められなかつたと報告し、又更年期婦人の尿中 17-KS 排泄量に関しては、更年期障害症状を訴える者に就てその値は一定の傾向が認められなかつたが、15mg/day 以上の群と 10~15mg/day の群、10mg/day 以下の群とにおける臨床症状を見るに、10mg/day 以下の群で、運動器系障害症状、知覚障害症状、精神神経系障害症状を訴える者が最も多く、次いで 15mg/day の群、10~15mg/day の群の順であつたと述べている。

三宅¹³⁾によれば、正常性成熟期婦人の尿中 17-KS 値は平均 11.1mg/day、老年期婦人では 5.1mg/day で、その比体重値においても明らかな有意の差があつたと言つて

いる。Keutmann²⁶⁾等は、gas chromatography により尿中 17-KS を測定し、正常性成熟期婦人 30 歳代では Mean \pm SD は、6.80 \pm 1.49mg/day、40歳代 6.56 \pm 2.59mg/day、50歳代 10.90 \pm 6.19mg/day、60歳以上 4.84 \pm 1.25 mg/day であつたと報告している。今回の検索では概ね西田等の成績に一致した結果であつた。

そして「K-指数」高値の症例では尿中 17-KS 値は低値で、「K-指数」低値の症例では 17-KS 値は高値を示す傾向にあつたが、例数が少ないため明確な結論を出すには至らなかつた。

Forbes²⁷⁾等は手術等の stress に際し尿中 17-KS 排泄量は一過性に増加し (約 3 日以内)、次第に正常値に戻することを指摘している。田淵¹⁷⁾は婦人科諸手術施行例の術前及び術後 10 日目の尿中 17-KS 排泄量を測定し、比較した結果、術後における変動は割合少なかつたと述べている。今回の検索でも、術後 2 週間、2 カ月の尿中 17-KS 排泄量は術前とほぼ同様の値を示し、加齢度による有意性のある変動は認められなかつた。

また加齢度がすすむにつれ Mean \pm S.E. 値は減少の傾向にあつたが、これも同様に年齢的変動であると考えられた。

(4) 尿中 Total Estrogen

西田¹²⁾等は閉経後婦人の尿中 Total E 値を測定し、50歳代では平均約 30 μ g/day であり、60歳代では 25 μ g/day で、この値と 20 歳代の月経周期中最も高い時期の平均約 60 μ g/day を比較すると約 1/2 で意外に多い量にも思われたと述べている。又閉経前後に卵巣を摘出した婦人の尿中 Total E 値は平均 27.7 μ g/day で、閉経後婦人の値とほぼ同値であつたと報告している。

西川¹⁰⁾等は同様に尿中 Total E 値を測定し、仮りに $35\mu\text{g/day}$ に一線を画すると、若年婦人では、月経周期によりそれ以上の値のものとそれ以下の値の例とが存在するが、老年女性では $10\mu\text{g/day}$ 以下に減少するものが多くなり、他の steroid hormone が mg 単位で表わされるのに比べ極めて微量であることは興味深い点であると指摘している。

町野¹⁰⁾等の成績によれば、健常更年期婦人の尿中 Total E の平均値は $29.9\mu\text{g/day}$ で、血管運動症状を伴う症例では平均 $37.6\mu\text{g/day}$ 、精神神経症状を伴う症例では平均 $23.9\mu\text{g/day}$ で、閉経婦人の平均値 $17.6\mu\text{g/day}$ に近似し、要するに更年期全体を通じ、40歳前後で排泄値が漸減すると報告している。

Pedersen²¹⁾等は、尿中 Total E 値は20~40歳では最高でその値は凡そ、 $70\sim 80\text{M.U./day}$ で、40歳頃より減少し始め、閉経後は 20M.U./day 以下に下降し60歳に至る迄漸減し、その値は 8M.U./day 位にまでなるといつている。

又、有経婦人の性周期変動に関して、月経第10~12週日に最高値を示し、第22~24週日に再び最高値を示し、その値は $20\sim 200\text{M.U./day}$ であると述べている。多くの研究者は first increase は第10~第14週日で、secondary increase は第19~第21週日という報告と、第25~第26週日という報告があるともいつている²⁹⁻³³⁾。そして尿中 Total G 値と Total E 値の相互の関係について、反比例する様に思われるが、閉経後において稀に G 値高値であつても正常の Estrogen 排泄量を示す場合もあると述べている。

McBride²⁸⁾ は閉経後2~24年の尿中 Total E 値を測定した結果 $1.4\sim 22\mu\text{g/day}$ の変動があり、閉経後2年で最高で、24年では最低値であつたと述べ、閉経の時期と estrogen level との間には相関々係は認められなかつたとしている。そして月経閉止後も個人差、日差は大きい、尚測定可能な量の Estrogen が排泄されておりその量は有経婦人の月経周期に減少する level とほぼ同量であつたと述べている。これに関し、卵巣皮質間質の未知の因子が関与していると推定している。

更に、両側卵巣を摘出した閉経後婦人においても、手術前、或は正常更年期婦人と同量の Estrogen が排泄されていることに関し、これらの婦人にあつては副腎がその根源となつていることが思惟されると結論している。

今回の検索では同一人につき月経周期による変動は測定していないが、月経週日を考慮しても、その値にかなりバラつきがみられた。そして加齢度がすすむにつれ、Mean \pm SE 値は減少の傾向を示したが、これは加齢度による変化というよりは逐齡的変動であるということは

先に述べた。しかし閉経後期の症例においては比較的高値 $8.9\sim 21.6\mu\text{g/day}$ を認め、McBride²⁸⁾ の成績とほぼ一致した結果であつた。

又去勢後にあつては、尿中 Total E 排泄量は一般に低下を示す傾向があつた。

一方尿中 Total G 値との関係については、術前加齢度 I 度、II 度においては尿中 Total G は一般に低値で、尿中 Total E は高値のものと低値の例とが存在したが、加齢度 III 度においては尿中 Total G は高値を示し、尿中 Total E は低値を示す傾向にあつた。

尚、術前尿中 Total E 値と「K-指数」の間には相関関係は認められなかつたが、術後2カ月では加齢度 I 度、II 度症例では尿中 Total E 値はやや減少の傾向にあり、この頃より「K-指数」高値を示す症例が多かつた。

そして先に述べた様に、尿中 Total G 値は、術後2週間で既に上昇していることも併せて考察すると、興味深い点であると思われる。単純に考えても、若年者において去勢手術を施行した場合、その卵巣欠落症状及び諸内分泌値はより著明に変動することは推定出来る。従つてこれらの諸種変動より、卵巣の機能形態面をある程度推測することは可能と考えられるが、卵巣機能の形態学的 approach を進めるには、更に症例を重ねて再検討する必要があると思われる。

V 結 論

(1) 閉経前後期から老年期にかけての卵巣は、病理組織学的にその加齢度を I 度、II 度、III 度と3つに分類が可能である。

(2) 卵巣加齢度は、年齢と最も良く相関々係を認められたが、閉経期、Kupperman 指数、血圧、ヘモグロビン値、分娩回数とは明らかな関係は認められない。しかし髓質の血管壁肥厚と卵巣加齢度とは比較的良く相関する。

(3) 尿中 Total G 値は加齢度 III 度の症例では高値を示す傾向にあり、術後2週間における変動は加齢度 I 度の症例で最も著明である。尿中 17-OHCS 値は一般に低値で、加齢度 I 度においては、術後の変動が著しい。

尿中 17-KS 値は、加齢度がすすむにつれ、明らかに減少の傾向が認められる。

尿中 Total E 値は、加齢度がすすむにつれ漸減の傾向を示している。

しかしこれらの諸種ホルモン値の変動は、加齢度による変化というよりはむしろ、年齢的要因によるものと思われる。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導御校閲を賜

つた恩師渡辺行正教授に深甚なる謝意を表わすとともに、本研究に関し御教示、御助言を頂いた蜂屋祥一教授、阪口耀子講師に深謝いたします。

(本論文の要旨は第19回及び第20回日本不妊学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 川西 工：卵巣周期に於ける卵胞動態に関する組織学的研究，慈医誌，79：191，1965.
- 2) 田中耀子：無排卵症における卵巣の病理組織学的研究，慈医誌，87(2)：325，1972.
- 3) 松島早苗：尿中脳下垂体性腺刺激ホルモンの定量法，ホと臨床，10：169，1962.
- 4) 神戸川 明：Phenylhydrazine による尿中 17-OHCS測定法，ホと臨床，11：191，1963.
- 5) 神戸川 明：尿中 17-KS の化学的測定法に関する基礎的研究，昭和医誌，20(6)：76，1960.
- 6) 神戸川 明：性腺ホルモン測定法，総合臨床，16(5)：935，1967.
- 7) 神戸川 明：尿中 Pregnanediol の新測定法，ホと臨床，8：964，1960.
- 8) 田内 久：老性萎縮を中心としての老性変化の病理形態学的検討，老年病，4：1，1960.
- 9) 渡辺行正：胎盤の変性，梗塞などの病因論，現代産科婦人科学大系，14A₂：172.
- 10) 西川光夫：内分泌機能の年齢的推移，最新医学，10(5)：167，1955.
- 11) 西川光夫：内分泌機能の年齢的推移，日内泌会誌，31(4)：205，1955.
- 12) 西田悦郎：産科婦人科学領域における老年医学的研究とくに閉経後婦人における副腎性 androgen の意義と応用，日産婦誌，21(8)：887，1969.
- 13) 三宅 儀：成人病と内分泌，最新医学，12(9)：1968，1966.
- 14) 藤井久四郎：更年期障害の治療について，ホと臨床，3：154，1955.
- 15) 田淵孫一：産婦人科領域における17ケトステロイドに関する研究，福島医誌，5(3)：249，1955.
- 16) 町野禎夫：所謂更年期障害症に関する基本的観察並びにその治療と予後判定について，日産婦誌，15(9)：777，1963.
- 17) 石塚直隆：更年期の内分泌環境，産婦人科治療，17(1)：38，1968.
- 18) Matsumoto, S. and Takazawa, K.: Histochemical study on the aging of ovary, J. Jap. Obstet. Gynecol., 11(2)：105，1964.
- 19) Bigelow, B.: Comparison of ovarian and endometrial morphology spanning the menopause, Obstet. Gynecol., 11：487，1958.
- 20) Albelt, A.: Human urinary gonadotropin, Recent progress in hormone research, XII：227，1956.
- 21) Pederson-Bjergaard, K. and Tonneson, M.: Oestrogenic, androgenic and gonadotrophic substances in the urine of normal woman, Acta Endocrinol., 1：38，1948.
- 22) Davidson, A.: The relationship between menopausal vasomotor symptoms and gonadotrophin excretion in urine after oophorectomy, J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw., 81：150，1947.
- 23) Ferriman, D. and Purdie, A. W.: Mechanism of menopausal hot flushes indicated by the effect of a dithiocarbamyldiazine, J. Endocrinol., 31：173，1965.
- 24) Rhodes, P.: The management of the menopause, Prescribers Journal, 8：80，1968.
- 25) Borth, R. Linder, A. and Riondel, A.: Urinary excretion of 17-OHCS and 17-KS in healthy subjects, in relation to sex, age, body weight and height, Acta Endocrinol., 25：33，1957.
- 26) Keutmann, E. H. and Mason, W. B.: Individual urinary 17-KS of healthy persons determined by gas chromatography: Biochemical and clinical considerations, J. Clin. Endocrinol., 27(1)：406，1967.
- 27) Forbes, A. P., Donaldson, E. C., Reifenshtein, E. C. Jr. and Albright, F.: Effect of trauma and disease on urinary 17-KS excretion in man, J. Clin. Endocrinol., 17：264，1947.
- 28) McBride, J. M.: Estrogen excretion levels on the normal post menopausal woman, J. Clin. Endocrinol. Metab., 17：1440，1957.
- 29) Gustavson, R. G. and Green, D. F.: The quantitative determination of the amount of estrogenic substances excreted daily in the urine of the normal human female, J. Biol. Chem., 105：xxxiv，1934.
- 30) Frank, R. T.: Sex-endocrine factors in blood and urine in health and disease, J. A. M. A., 104：1991，1935.
- 31) Smith, G. V. S., Smith, O. W. and Pincus, G.: Total urinary estrogen, estrone and estrinol during a menstrual cycle and a pregnancy, Am. J. Physiol., 121：98，1938.
- 32) Lackner, J. E., Wachtel, H. and Soskin, S.: Unpredictability of the phenomena accompanying the menstrual cycle in woman, Am. J. Obstet. Gynecol., 36：612，1938.
- 33) von Haam, E. and Rothemich, N. O.: Excretion of gonadotropic and estrogenic hormones in urine during normal menstrual cycle, Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 44：369，1964.

Clinico-pathological study on the aging phenomenon of the ovary

Toshinori Takano

Department of Obstetrics
& Gynecology, The Jikei University
School of Medicine
(Director: Prof. Y. Watanabe)

It is known that in the sexual function of females, the senescent period begins through the climacterium. However, although it has been considered that so-called climacterium is due to changes in endocrinological environment with aging of the ovary, the detailed process of the aging phenomenon of the ovary is unknown. Pathohistological study of the ovary was made from this point of view. The aging of the ovary was divided into grades I, II and III. A comparative study was made between clinical findings and endocrinological environments. Fifty seven ovaries ranging from the premature to the senescent periods were selected as test materials. Hematoxylin-eosin, Van Gieson, Azan Mallory and Sudan III staining methods were used.

Summary of results.

1) The aging of the ovary, from the pre- and post-menopausal period to the senescence, can be divided pathohistologically into grades I, II and III. This classification is based on group A (chief findings) and on group B (subordinate findings). The decrease of the number of the vesicular ovarian follicles, atrophy of the intersti-

tium, increase of the corpus albicans, and thickness of the blood vessels of the medullary substance were included in group A. Thickness of the albuginea, invaginated cyst of the germinal epithelium, hyperplasia, fibrosis, and granulomata were included in group B as subordinate findings to group A.

2) There were very significant relationships between aging of the ovary and the ages of the women. However, in aging of the ovary, there were no definite relationships between cases with more than 15 marks of Kupperman index and those with fewer than 15, between cases with more than 140 mmHg of systolic pressure and those with less, between cases with more than 11 g/dl of hemoglobin and those with less, or among cases with different number of deliveries.

3) Total gonadotropin value in the urine remained high in the group with grade III. However, it varied markedly 2 weeks after the operation in the group with grade I.

In this study, the 17-OHCS value in the urine was generally lower than that reported by other investigators, but it varied markedly after the operation in the group with grade I.

The 17-KS value in the urine had a tendency to decrease with aging of the ovary. The variance of the total estrogen value in the urine was large, but the mean \pm SE value had a tendency to decrease with aging of the ovary. However, it seems that changes in these hormones were due to changes in the ages of the women rather than to the different grades of the aging of the ovary.

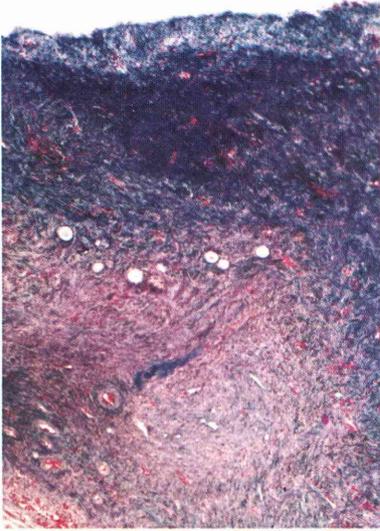


写真 1. アザン・マロリー染色.
×40. 39歳
加齢度 I 度.

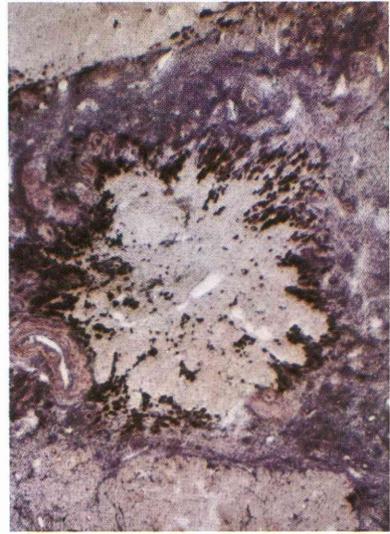


写真 2. ズダンⅢ染色.
×20. 42歳, 加齢度Ⅱ度
Corpus fibrosum

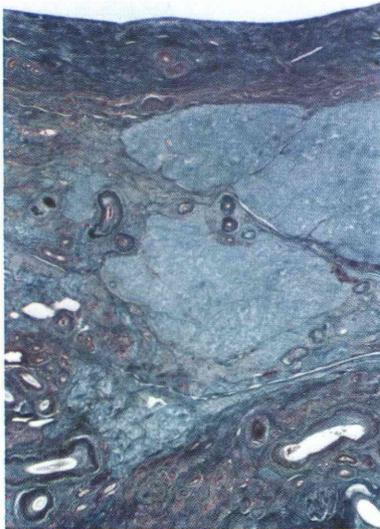


写真 3. アザン・マロリー染色.
×20. 69歳, 加齢度Ⅲ度.

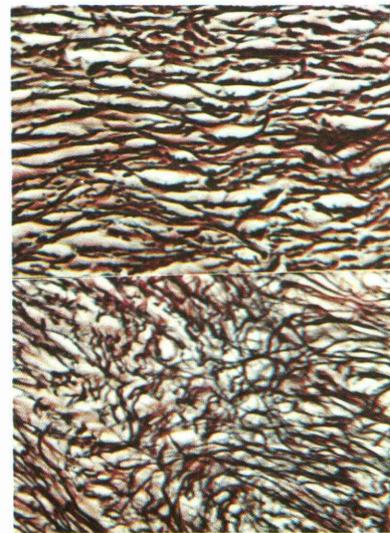


写真 4. ギッター染色.
上は42歳, 加齢度Ⅱ度,
下は69歳, 加齢度Ⅲ度の
fibrosis 所見.

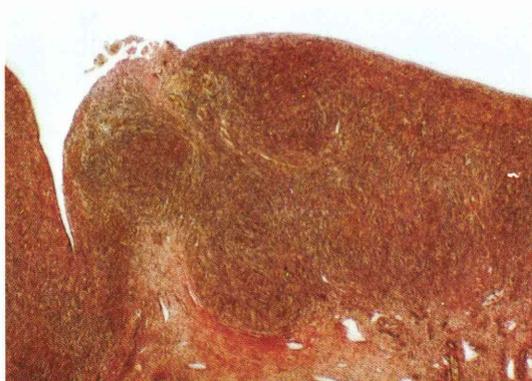


写真 5. ヲンギーソン染色。
×20, 52歳, 加齢度Ⅱ度.

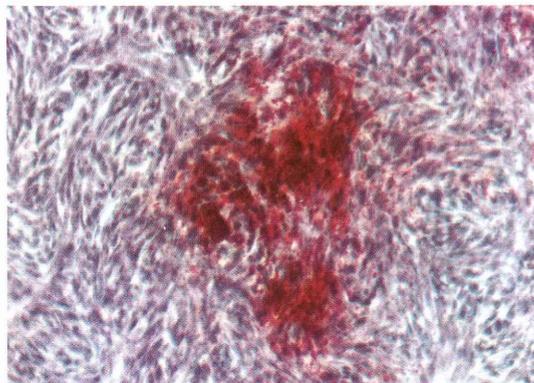


写真 6. ズダンⅢ染色。
×200, 42歳, 加齢度Ⅱ度。
Cortical stromal hyperplasia 中心部.

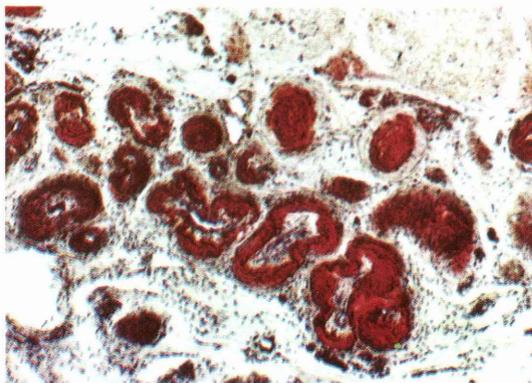


写真 7. ズダンⅢ染色。
×200, 69歳, 加齢度Ⅲ度,
髄質血管壁.

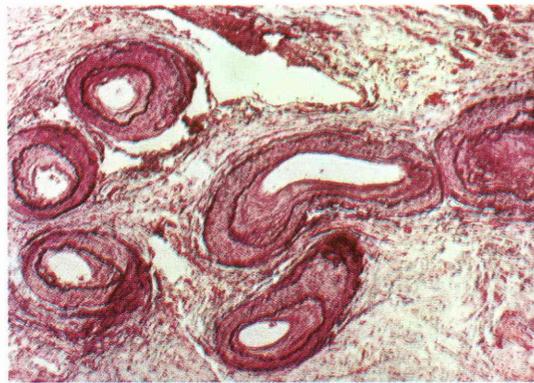


写真 8. ワイゲルト弾性線維染色。
×200, 68歳, 加齢度Ⅲ度,
髄質血管壁の肥厚, 内腔の狭小, 閉塞

男子不妊症における睪丸間質細胞機能について

Studies on Leydig Cell Function in Patients with Male Infertility

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 高井修道教授)

今野 稔 穂坂 正彦 岩崎 皓
Minoru KONNO Masahiko HOSAKA Akira IWASAKI
西村 隆一 高井 修道
Ryuichi NISHIMURA Shudo TAKAI

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

二次性徴も睪丸の大きさも正常な原因不明の男子不妊症51例について、血中 testosterone レベルの測定と hCG 刺激試験を行い、睪丸 Leydig 細胞機能を検索した。

そして、乏精子症30例中7例に、無精子症21例中8例に Leydig 細胞機能低下が認められた。

これらの成績より、精子形成と testosterone との関係について考察し、二次性徴の発現維持に必要な testosterone レベルと精子形成に必要な testosterone レベルとは異なるものであり、二次性徴も睪丸の大きさも正常な原因不明の男子不妊症における Leydig 細胞機能の低下は精子形成障害の一因をなしているものと推察された。

I. 緒言

活性型男性ホルモンである 5α -Dihydrotestosterone や 5α -reductase さらには、androgen receptor 等に関する最近の研究から今日、「精細管、精細胞は androgen の target organ」であると考えられるようになった¹⁻⁵⁾。

しかし、これまで精細管における精子形成に対し隣接する Leydig 細胞から分泌される testosterone (T) がどのように関与するかは明確にされていなかった。また、精子形成障害が起っている不妊男子の睪丸 Leydig 細胞の機能については本邦では余り研究されていない。

今回、著者らは血中 T レベルと hCG 刺激試験により、男子不妊症における睪丸 Leydig 細胞機能を検索し、Leydig 細胞機能と精子形成との関係について考察したので報告する。

II. 実験方法

1. 対象症例

二次性徴も睪丸の大きさも正常である原因不明の男子不妊症51例について検討した。51例中30例は乏精子症で

あり、無精子症は21例であった。乏精子症例中、精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の高度障害乏精子症は8例であった。また、Klinefelter 症候群、精路通過障害例、下垂体性性腺機能異常症例及び睪丸の委縮がみられた不妊症例は対象より除外した。

2. 血中ホルモンの測定

血中 T は、穂坂らの Competitive protein binding assay (CPBA)⁶⁾ないしは Radioimmunoassay (RIA)⁷⁾により測定した。また、血中 LH, FSH は RIA により測定した。

3. hCG 刺激試験

睪丸 Leydig 細胞機能の予備能を検索するために hCG 刺激試験を行った。即ち、hCG (帝国臓器、ゴナトロピン) 4,000IU を3日間筋注し、初回投与後72時間後に採血し、血中 T 値を測定した。そして、前値、反応値、反応倍率の3要素より予備能を判定した⁸⁾⁹⁾。

4. 睪丸組織所見

睪丸生検により得られた組織は、光顕的レベルで Nelson¹⁰⁾の分類に従い、(1) normal testicles, (2) spermatogenic maturation arrest, (3) peritubular

fibrosis, (4) germinal cell aplasia or hypoplasia の 4 型に分類した。

Leydig 細胞の所見は, Leydig cell の hyperplasia の認められるものと, 正常のものに分別した。

III. 成績

1. 血中 T basal level について

対照群として, 正常成人男子 (20~49歳) 71例を CPBA により測定した。その平均値と標準偏差は $528 \pm 182 \text{ ng/}$

dl であり, その変動域は 300 ng/dl より $1,120 \text{ ng/dl}$ に及んでいた。また, この中で妊孕男子と認められた者は 24 例 (26~46歳) 含まれ, その血中 T レベルは $584 \pm 180 \text{ ng/dl}$ であった。

また, RIA により正常成人男子 (22~46歳) 26例を測定した成績は $559 \pm 170 \text{ ng/dl}$ となり, CPBA による正常値の成績と比較し, 有意の差 ($p < 0.01$) は認められず, 一致した測定値が得られた。

男子不妊症の成績は, 乏精子症 30 例の平均値と標準偏

Table 1 Plasma hormone levels, hCG stimulation test and pathological findings of the testis in oligospermia

Case	Age	hCG stimulation test		Coefficient of stimulation	Plasma gonadotrophin levels (mIU/ml)		Pathological findings	
		Plasma testosterone levels (ng/dl) before	after		LH	FSH	Tubule	Leydig cell
1*	41	370	—	—	—	—	—	—
2*	49	274	—	—	—	—	—	—
3	28	320	—	—	—	—	—	—
4	30	368	—	—	—	—	aplasia 1)	hyperplasia
5	30	367	—	—	—	—	normal 2)	normal
6	36	354	—	—	—	—	—	—
7	34	456	—	—	—	—	—	—
8	33	373	—	—	—	—	normal	normal
9	34	606	—	—	—	—	—	—
10	35	490	—	—	—	—	—	—
11*	30	211	—	—	—	—	—	—
12	29	916	—	—	15.5	4.2	arrest 3)	normal
13	32	329	—	—	14.5	13.5	normal	normal
14	31	432	—	—	10.0	11.0	normal	normal
15	34	379	842	2.2	14.5	4.1	arrest	normal
16*	31	563	1,111	2.0	13.5	12.0	aplasia	normal
17	32	466	910	1.9	1.9	11.5	normal	normal
18*	31	403	1,321	3.2	10.2	4.4	—	—
19*	30	452	1,020	2.3	13.5	21.5	—	—
20*	30	528	1,169	2.2	7.3	12.0	aplasia	normal
21	29	606	1,554	2.6	10.0	6.4	arrest	hyperplasia
22	31	603	1,086	1.8	22.5	27.0	—	—
23	28	476	—	—	8.4	2.1	—	—
24	29	750	1,850	2.5	—	—	normal	normal
25	30	436	951	2.2	—	—	—	—
26	28	460	1,050	2.3	—	—	—	—
27*	31	900	1,730	1.9	—	—	—	—
28	30	569	925	1.6	—	—	—	—
29	33	517	1,445	2.8	—	—	—	—
30	35	398	636	1.6	—	—	—	—

Caution : * marked oligospermia

1) aplasia germinal cell aplasia

2) normal normal testicles

3) arrest spermatogenic maturation arrest

Table 2 Plasma hormone levels, hCG stimulation test and pathological findings of the testis in azoospermia

Case	Age	hCG stimulation test		Coefficient of stimulation	Plasma gonadotrophin levels (mIU/ml)		Pathological findings	
		Plasma testosterone levels (ng/dl) before	after		LH	FSH	Tubule	Leydig cell
1	32	272	—	—	—	—	—	—
2	30	285	—	—	—	—	aplasia 1)	normal
3	33	286	—	—	—	—	aplasia	hyperplasia
4	35	342	—	—	—	—	arrest 2)	hyperplasia
5	31	354	—	—	—	—	—	—
6	31	488	—	—	—	—	aplasia	normal
7	28	195	—	—	—	—	—	—
8	27	343	669	2.0	—	—	aplasia	normal
9	24	282	676	2.4	—	—	—	—
10	27	260	550	2.1	—	—	—	—
11	31	448	1,022	2.3	—	—	aplasia	hyperplasia
12	34	467	1,056	2.5	—	—	aplasia	normal
13	27	269	872	3.2	—	—	—	—
14	30	386	847	2.2	—	—	—	—
15	51	605	1,283	2.1	—	—	—	—
16	30	639	1,359	2.1	11.0	18.0	—	—
17	31	371	916	2.5	13.0	48.0	arrest	hyperplasia
18	25	710	1,208	1.7	19.0	42.0	aplasia	hyperplasia
19	39	461	1,397	3.0	21.0	33.0	arrest	hyperplasia
20	33	616	1,880	3.1	—	—	—	—
21	36	444	760	1.7	—	—	—	—

Caution : 1) aplasia ……germinal cell aplasia

2) arrest ……spermatogenic maturation arrest

差が 479 ± 159 ng/dl, 無精子症21例の平均値と標準偏差が 405 ± 140 ng/dl となり, 妊孕男子(26~46歳)24例の成績と比較し, 乏精子症例の血中Tレベルは有意差($p < 0.05$)は認められなかったが, 無精子症例の血中レベルは有意に低下していることが判明した($p < 0.05$)。

一方, 血中Tレベルが正常下限の300ng/dl以下の低値を示す症例は, 乏精子症に2例(いずれも高度乏精子症例), 無精子症に7例認められた(表1~2, 図1)。

2. hCG 刺激試験成績

hCG 刺激試験に対し, 正常成人男子は表3のように血中Tレベルが2.1倍より3.7倍まで(平均反応倍率 2.6 ± 0.6 倍)反応することが認められている。

これに対し, 乏精子症(15例)では 2.2 ± 0.4 倍に反応し, 無精子症(14例)では 2.4 ± 0.5 倍に反応し, 両群とも正常者群との間には有意な差($p < 0.05$)は認められない。しかし, 反応倍率が2倍以下の低反応を示す症例は多く, 乏精子症では15例中6例, 無精子症では14例中3例が反応低下を示した。また, これらは全て, 反応後

の血中T値は600ng/dl以上を示した。しかし, 無精子症例中の1例は反応倍率が2.1倍と正常であるが, 前値は300ng/dl以下で反応値も550ng/dlと600ng/dl以下を示し, 著者らのhCG刺激試験の判定基準からLeydig細胞機能は異常と判定された。

3. Leydig 細胞の組織学的所見と血中Tレベル及びhCG 刺激試験結果について

男子不妊症例の睾丸組織を光学顕微鏡によりLeydig細胞を検索し, 過形成(hyperplasia)群と正常群に分類し, その血中TレベルとhCG刺激に対する反応性を比較した(図3~4)。

その結果, 両群の間には血中Tレベル及びhCG刺激に対する反応性ともに有意の差($p < 0.05$)は認められなかった。

4. 血中LHおよびFSHレベルについて

血中LHレベルは乏精子症及び無精子症群においてはともに正常であり, 血中FSHレベルは無精子症群で上昇する傾向が認められ4例中2例が高値を示した。

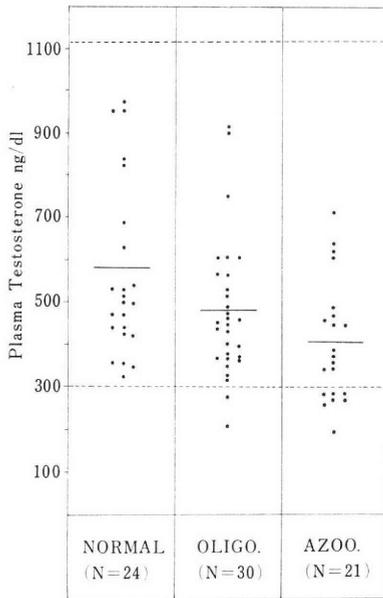


Fig. 1 Comparison of plasma testosterone levels and sperm count

IV. 考 察

従来、睾丸の大きさが正常であり、二次性徴も正常である原因不明の男子不妊症は、精細管における精子形成障害のみが問題とされ、睾丸 Leydig 細胞機能については余り問題とされなかつた。

しかし、1967年 Johnsen¹¹⁾は男子不妊症について睾丸の組織学的所見と尿中 gonadotropin, 17KS 分画を検討し、何らかの原因により精子形成障害が起ると gonadotropin 分泌(放出増加, FSH/LH 比)に変化が生じ、Leydig 細胞の過形成や機能異常が起り、そして Leydig 細胞機能の異常によつて精細管の硝子化が始まり、精子形成はさらに障害を受けるという悪循環が形成され精子形成障害は永続して男子不妊症が成立するという仮説を

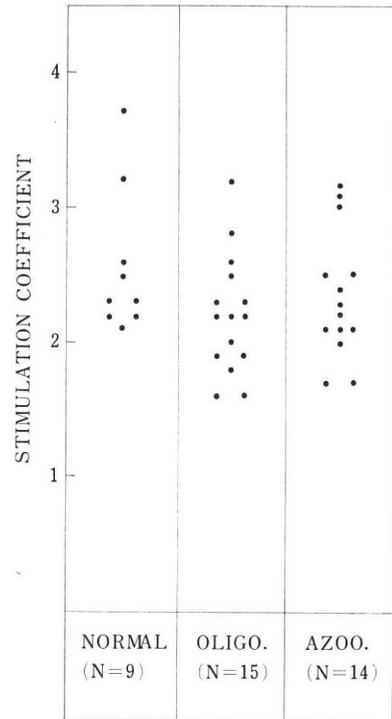


Fig. 2 Gonadal reserve test in patient with sterility

発表し、gonadotropin 分泌の異常と Leydig 細胞機能 (testosterone 分泌) の異常を指摘した。

睾丸機能を支配調節する下垂体ホルモンである FSH・LH と男子不妊症との関係については今日、多くの研究者によりその血中レベルが検討され、その詳細が明らかにされつつある¹²⁻¹⁹⁾。

即ち、De Kretser et al (1974)¹²⁾は sex chromosomal disorder を含めた男子不妊症について研究し、sex chromosomal disorder と obstructive azoospermia の症例を除いた時、血中 FSH レベルと oligospermia

Table 3 Plasma hormone levels and hCG stimulation test in infertile and normal males

	hCG stimulation test		Coefficient of stimulation	Plasma gonadotrophin levels (mIU/ml)	
	Plasma testosterone levels (ng/dl) Before	After		LH	FSH
Oligospermia	479±159 N=30	1,173±330 N=15	2.2±0.4 N=15	11.8±0.9 N=12	10.8± 7.1 N=12
Azoospermia	405±140 N=21	1,035±348 N=14	2.4±0.5 N=14	16.0±4.1 N=4	35.3±11.3 N= 4
Fertile male	584±180 N=24	—	—	—	—
Normal adult male	528±182 N=71	—	—	27.5(4-42)	21.5(2-32)
	656± 97 N= 9	1,725±510 N= 9	2.6±0.5 N= 9	—	—

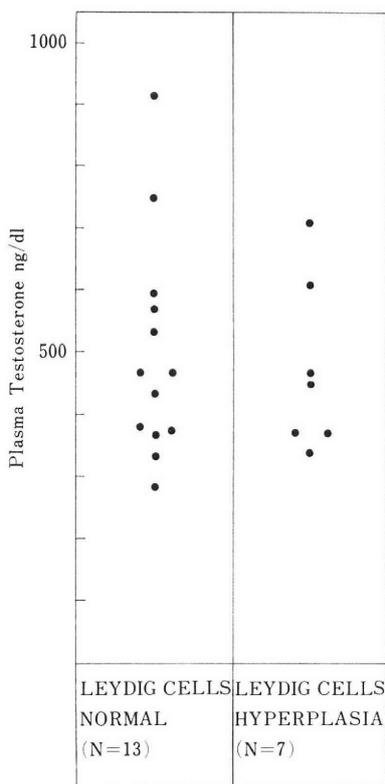


Fig. 3 Correlation between plasma testosterone levels and pathological finding of testis in patient with male infertility

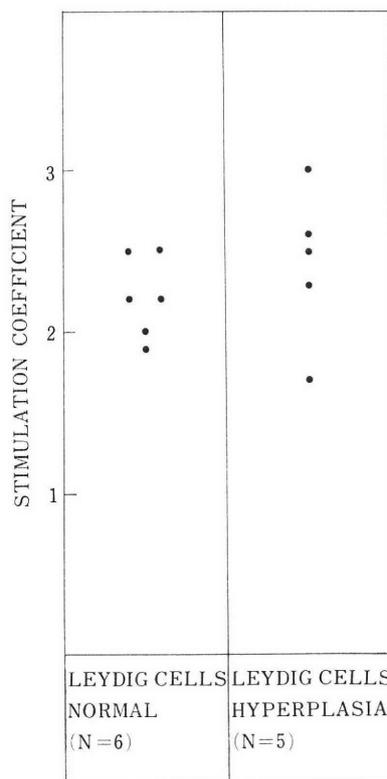


Fig. 4 Correlation between gonadal reserve and pathological finding of testis in patient with male infertility

の severity の程度との間に相関関係はなく、FSH が上昇するのは Sertoli cells only か、精細管が全体的に壊死するか、もしくは硝子化した azoospermia、即ち精細管に germinal cells が完全に認められない症例においてであり、そして FSH と germinal cells との間に負の相関関係があると報告している。同様に、小松ら (1973)¹³⁾も Klinefelter 症候群等を除いた無精子症及び乏精子症について検討し、精上皮細胞を欠いている群において血中 FSH・LH レベルは高く、精祖細胞以上の精上皮細胞が存在する無精子症群では FSH は正常者及び乏精子症群との間に有意差はなく、germinal cell aplasia を示す症例において FSH と LH との間に正の相関関係があると述べている。Franchimont (1972)¹⁴⁾も FSH の上昇について同様の成績を示しており、精子数と FSH との相関関係については Leonard et al (1972)¹⁵⁾とともに認められなかったと報告している。

また、血中 LH については De Kretser (1972)¹⁶⁾は hypospermatogenesis では正常レベルにあり、Sertoli cells only では約半数に上昇がみられるとし、Rudder

et al (1974)¹⁷⁾は Klinefelter 症候群では異常高値を示すが、Leydig cell aplasia 及び hyperplasia 群ではわずかに上昇がみられる程度であると述べている。

著者らの成績でも、乏精子症では血中 FSH 及び LH は正常レベルにあり、無精子症群で FSH がやや上昇する傾向が認められ、FSH 及び LH が明らかな異常を示すようになるのは造精機能が高度に障害された段階、即ち、Sertoli cells only のような状態であると考えられる。

これに対し、Leydig 細胞における T 分泌と精子形成不全との関係に対する評価は現在なお一定していない。

即ち、Rosen & Weintraub (1971)¹⁸⁾、Lawrence & Swyer (1974)²⁰⁾は男子不妊症における Leydig 細胞機能は正常であると主張しているのに対し、Hudson et al (1970)²¹⁾、Steinberger (1970)²²⁾、Troen et al (1970)²³⁾、De Kretser (1972)¹⁶⁾らは低下している群があると主張し、Troen et al (1970)²³⁾は二次性徴に必要な T レベルと精子形成に必要な T レベルは異なるのではないかと考え、Steinberger (1970)²⁴⁾は睾丸内の男性ホルモン不全状態が存在することを示唆している。

著者らは血中 T レベルを測定するとともに hCG 刺激

試験を行い、Leydig 細胞機能を検索してみた。そして、乏精子症30例中2例に、無精子症21例中7例に血中Tレベルの低下が認められ、また、hCG に対する反応性も乏精子症15例中5例が、無精子症14例中4例が低下していることを確認した。そして、睾丸組織所見では精細管は軽度の乏精子症の段階より既に大部分に異常が発現し、無精子症になると約半数が Sertoli cells only の状態に陥込んでいるのに対し、Leydig 細胞は乏精子症の大部分の例では正常であり、無精子症ではかなりの例に hyperplasia が認められた。しかし、Leydig 細胞正常群と hyperplasia 群に乏精子症及び無精子症患者を分類し、その血中Tレベルを比較してみたが、両者の間に有意差 ($p < 0.05$) は認められなかつた。

一方、De Kretser et al (1972)¹⁶⁾は46例中15例に血中Tレベルの低下がみられ、その大部分は無精子症例が占め、中でも精細管が Sertoli cell only を示す群の約半数は血中 LH の上昇と一致して血中Tレベルが低下していたと述べている。そして、血中Tレベルと精子数との間には相関関係は認められず、無精子症と乏精子症群には血中Tレベルと LH との間に相関関係はなく、血中Tレベル低下を示す群の大部分には男性ホルモン不足を思わす徴候や明らかな男性ホルモン不足の状態も認めず、組織学的にも9例は Leydig 細胞の異常を認めていない。また、De Kretser et al (1974)²⁵⁾のその後の研究によると、hCG 刺激試験の結果、germinal cell aplasia 群と Sertoli cell only 群には hCG に対する反応が悪いものがあることを認め、特に Sertoli cell only 群に多いことが指摘されている。

さらに、Leydig 細胞機能の異常を認めているものには、Danezis (1966)²⁶⁾、Steinberger et al (1970)²²⁾、及び穂坂ら (1974, 1975)^{27,28)}の睾丸組織を用いた in vitro での steroidogenesis 実験の成績が上げられる。特に穂坂ら (1975)²⁸⁾は、Progesterone よりTの生成率は Leydig cells hyperplasia 群は Leydig cell 正常群よりも悪いと報告している。また、Steinberger et al (1970)²²⁾は無精子症においては steroidogenesis の成績と in vivo のTレベル及びT production rate の低下とはよく一致することを明らかにしている。

以上のように、男子不妊症の中に Leydig 細胞機能の異常を示す群が存在することは明らかな事実と言えよう。

では、このような Leydig 細胞機能の低下は何を意味するものであろうか。

精子形成に対するTの役割については従来 Greep ら (1937)²⁹⁾の考えが定説となっていた。即ち、精子形成は FSH の作用が主体と考えられ、LH により Leydig 細

胞から生成分泌されたTは FSH に協力的に作用するものであると考えられてきた。

しかし、1971年 Steinberger³⁰⁾はTと FSH は一連の精子形成過程において同じ細胞に協力的に作用するものではなく、それぞれ異なつた細胞に作用するものであり、Tは第一次精母細胞 (Primary spermatocytes) の減数分裂期に、FSH は精子細胞 (Spermatids) の成熟期に作用するものであるとし精子形成過程におけるTの関与と重要性を唱えた。そして、この Steinberger の仮説はその後多くの研究者によつて支持されるとともに、Tと精子形成との関連性はさらに解明されてきつつある。

即ち、精細管へのTの結合が認められるとともに、Seilicovich et al (1973)³¹⁾により cultured seminiferous tubule は FSH を添加すると ³H-T の uptake を増進することが明らかにされた。さらに、Hansson et al (1973, 1974)²³⁾は FSH が Sertoli cells において Androgen Binding Protein (ABP) の生成を stimulate することを明らかにし、Tは ABP により精細管内に transport され、accumulate されて spermatogenesis を initiate し、そして、maintain しているとTの作用機序を明らかにした。

一方、Steinberger et al (1973)³²⁾は6歳の男児の Leydig cell tumor の例を研究し、tumor の発生していた方の睾丸に early spermatid stage の活発な spermatogenesis を認めるとともに in vivo, in vitro におけるTの生成分泌を確認し、spermatogenesis は androgen によつて惹起され、spermatogenesis の完成には局所的に高濃度な androgen の存在が必要であると述べ、Hansson et al (1973)²³⁾と一致した見解を示している。

従つて、精子形成に対するTの関与は極めて重要であり、男子不妊症例中に男性ホルモン不全状態を呈する群があることを知り得たことは今後の男子不妊症の診断と治療法の確立に大きな啓示を与えるものと言えよう。

即ち、De Kretser et al (1972)¹⁶⁾は Sertoli cell only 群で血中 FSH 及び LH が上昇し血中Tレベルが低下しているものは治療法が無いとし、Morse et al (1974)³³⁾は少量のTの投与は血中濃度を正常レベルに保つことはできるが睾丸内のTレベルを低下させ、spermatogenesis をより悪化させるものであると指摘し、治療法の再検討を促している。

著者らは先に述べたように末梢血中Tレベルの測定と hCG 刺激試験を行い男子不妊症例中に睾丸 Leydig 細胞機能低下群が存在することを確認した。そして、男子不妊症例中に睾丸内男性ホルモン不全状態が発生してい

ることを推測することができた。

従つて、睾丸において精子形成のために、local に高濃度なTの存在が必要であるという最近の知見からも今後男子不妊症のLeydig細胞機能について、睾丸組織内のandrogenの測定や穂坂ら^{27,28)}の推奨するin vitroでのsteroid代謝実験等が試みられてしかるべきものと考ええる。

一方、日常の臨床診断においては、DeKretser et al (1972)¹⁰⁾はT production rateの測定を推奨している。しかし、production rateの測定やin vitroのsteroid代謝実験は高度な技術と複雑な操作が必要であることから、著者らは今日簡易に測定できるようになった血中Tレベルの測定やhCG刺激試験を第一に試みるべきであると考え、そして、血中FSH・LHレベルや睾丸組織所見とともに検索するならば、より一層男子不妊症の病態を明らかにしうるものと考ええる。

V. 結 論

二次性徴も睾丸の大きさも正常な原因不明の男子不妊症51例について、血中Tレベルの測定とhCG刺激試験を行い、睾丸Leydig細胞機能を検索し、以下の結論を得た。

(1) 血中Tレベルは妊孕男子(24例)が 584 ± 180 (S.D.) ng/dl であるのに対し、乏精子症(30例)では 479 ± 159 ng/dl、無精子症(21例)では 405 ± 140 ng/dl となり、無精子症の平均値は正常範囲内であるがその値は妊孕男子に較べ有意に低下していることが判明した($p < 0.05$)。

(2) さらに、正常値下限の300ng/dl以下の明らかな低値を示すものは、乏精子症では2例、無精子症では7例あり、無精子症群中に異常低値例が多く認められた。

(3) hCG刺激試験では、正常者が 2.6 ± 0.6 倍の反応を示すのに対し、乏精子症(15例)では 2.2 ± 0.4 倍、無精子症(14例)では 2.4 ± 0.5 倍となり、反応倍率の平均値では、正常者、乏精子症、無精子症群の間に有意の差は認められなかつた($p < 0.05$)。

(4) しかし、男子不妊症の個々の例においては正常者の反応倍率の下限値である2倍以下の低反応倍率を示すものが、乏精子症では6例、無精子症では3例認められた。また無精子症で1例反応値が低値を示す例が認められた。

(5) 以上より、二次性徴も睾丸の大きさも正常な原因不明の男子不妊症中に、睾丸Leydig細胞のT分泌能力ないしはその予備能が低下している群の存在が確認された。即ち、乏精子症では30例中7例、無精子症では21

例中8例にLeydig細胞機能低下が認められ、二次性徴の発現維持に必要なTレベルと精子形成に必要なTレベルとは異なるものであることが推測された。そして、男子不妊症例中にLeydig細胞機能低下を示す群が存在することは、原因不明の男子不妊症においてLeydig細胞機能の低下が精子形成障害の一因となつているものと考えられる。

文 献

- 1) Ganjam, V. K. & Amann, R. P.: Testosterone and dihydrotestosterone concentrations in the fluid milieu of spermatozoa in the reproductive tract of the bull. *Acta Endocrinologica* 74 : 186, 1973.
- 2) Hansson, V., Reusch, E., Trygstad, O., Ritzen, E. M., French, F. S.: FSH stimulation of testicular androgen binding protein. *Nature New Biology*, 246 : 56, 1973.
- 3) Hansson, V., Trygstad, O., French, F. S., McLean, W. S., Smith, A. A., Tindall, D. J., Weddington, S. S., Petrusz, P., Nayfeh, S. N.: Androgen transport and receptor mechanisms in testis and epididymis. *Nature*. 250 : 387, 1974.
- 4) Yamada, M. & Matsumoto, M.: Pathway from progesterone to 5 α -reduced C₁₉ steroids not involving androstenedione and testosterone in immature rat testis in vitro, *Endocrinology* 94 : 777, 1974.
- 5) 松本圭史, 山田盛男: アンドロゲン標的細胞としての精細胞, *臨床科学*, 10 : 1613, 1974.
- 6) 穂坂正彦, 西村隆一, 長田尚夫, 牧野拓雄: 血中テストステロンのCompetitive protein binding assay, *ホト臨*, 20 : 583, 1972.
- 7) 穂坂正彦, 今野稔, 西村隆一: 血中 Testosterone の radioimmunoassay, *横浜医学*, 24 : 47, 1973.
- 8) 今野稔, 穂坂正彦, 西村隆一: 正常成人男子の Human Chorionic Gonadotropin 刺激による血中 Testosterone 値の変動, *医学のあゆみ*, 87 : 373, 1973.
- 9) 今野稔, 穂坂正彦, 間宮紀治, 藤井浩, 岩崎皓, 西村隆一, 高井修道: 血中 Testosterone を指標とした睾丸間質機能検査法について, *日内分泌誌*, 50 : 308, 1974.
- 10) Nelson, W. O.: Testicular morphology in eunuchoidal and infertile men. *Fertil. & Steril.*, 1 : 477, 1950.
- 11) Johnsen, S. G.: The mechanisms involved in testicular degeneration in man, *Acta Endocr. (Suppl.)*, 124 : 17, 1967.
- 12) De Kretser, D. M., Burger, H. G., Hudson, B.: The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility, *J. Clin. Endocrinol Metab* 38 :

- 787, 1974.
- 13) 小松洋輔, 友吉唯友, 永山洋一: 乏精子症および無精子症の血中 FSH と LH, 泌尿紀要, 19: 457, 1973.
 - 14) Franchimont, P., Millet, D., Vendrely, E., Letawe, J., Legros, J. J., Netter, A.: Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azoospermia and oligospermia, *J. Clin. Endocrinol Metab*, 34: 1003, 1972.
 - 15) Leonard, J. M., Leach, R. B., Couture, M., Paulsen, C. A.: Plasma and urinary folliclestimulating hormone levels in oligospermia, *J. Clin. Endocr*, 34: 209, 1972.
 - 16) De Kretser, D. M., Burger, H. G., Fortune, D., Hudson, B., Long, A. R., Paulsen, C. A., Taft, H. P.: Hormonal, histological and chromosomal studies in adult males with testicular disorder, *J. Clin Endocr. Metab*, 35: 392, 1972.
 - 17) Rudder, H. J., Loriaux, D. L., Sherins, R. J., Lipsett, M. B.: Leydig cell function in men with disorders of spermatogenesis, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 38: 244, 1974.
 - 18) Rosen, S. W., Weintraub, B. D.: Monotropic increase of serum FSH correlated with low sperm count in young men with idiopathic oligospermia and aspermia, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 32: 410, 1971.
 - 19) 丸田浩, 青山龍生: 辜丸一下垂体系の研究, 第2報, 精子発生能及び Leydig 細胞機能と Gonadotropin の関係について, *日泌尿会誌*, 65: 654, 1974.
 - 20) Lawrence, D. M. & Swyer, G. I. M.: Plasma testosterone and testosterone binding affinities in men with impotence, oligospermia, azoospermia and hypogonadism, *Brit. Med. J.* 1/5904: 349, 1974.
 - 21) Hudson, B., Burger, H. G. & De Kretser, D. M.: The human testis. Edited by Rosemberg, E. and Paulsen, C. A., Plenum Press, New York-London, p. 423, 1970.
 - 22) Steinberger, E., Fischer, M. & Smith, K. D.: *ibid*, p. 439, 1970.
 - 23) Troen, P., Yanaiharu, T. Nankin, H., Tomimaga, T. & Lever, H.: *ibid*. p. 591, 1970.
 - 24) Steinberger, E.: *ibid*. p. 633, 1970.
 - 25) De Kretser, D. M., Burger, H. G. & Hudson, B.: Male fertility and sterility, Edited by R. E. E. Mancini & L. Martini, Academic press, London New York San Francisco, p. 337, 1974.
 - 26) Danezis, J. M.: Steroidogenesis in mammalian gonads as related to fertility and infertility, *Fertil. Steril.* 17: 488, 1966.
 - 27) 穂坂正彦, 今野稔, 西村隆一: 辜丸のステロイド生成, ホと臨, 22: 709, 1974.
 - 28) 穂坂正彦, 西村隆一, 今野稔, 岩崎皓, 高井修道: 辜丸間質細胞機能と不妊症, *産婦人科の世界*, 27: 655, 1975.
 - 29) Greep, R. O., & Fevold, H. L.: The spermatogenic and secretory function of the gonads of hypophysectomized adult rats treated with pituitary FSH and LH, *Endocrinology*, 21: 611, 1937.
 - 30) Steinberger, E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis, *Physiol. Rev.*, 51: 1, 1971.
 - 31) Seilicovich, A., Declercq De Perez Bedes, G., Monastirsky, R., Effect of FSH on the in vitro uptake of ³H-testosterone by the cultured seminiferous tubule, *Steroids Lipids Res*, 4: 224, 1973.
 - 32) Steinberger, E., Root, A., Fischer, M. and Smith, K. D.: The role of androgens in the initiation of spermatogenesis in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 37: 746, 1973.
 - 33) Morse, H. C., Horike, N., Rowley, M. J. and Heller, C. G.: Testosterone concentrations in testes of normal men. Effects of testosterone propionate administration, *J. Clin. Endocrinol, Metab*, 37: 882, 1974.

Studies on Leydig cell function in patients with male infertility

**Minoru Konno, Masahiko Hosaka,
Akira Iwasaki, Ryuichi Nishimura
and Shudo Takai**

Dept. of Urology, School of Medicine,
Yokohama City University
(Director: Prof. Shudo Takai)

Leydig cell function has been studied in 51 male infertile patients with normal sexual characteristic and normal size of testis. The cases of the Klinefelter's syndrome, obstructive azoospermia and hypogonadotrophic eunuchoidism were excluded.

The plasma testosterone values were measured by radioimmunoassay using antiserum against testosterone-3-oxime-BSA. The basal levels of plasma testosterone in 24 fertile, 30 oligospermic and 21 azoospermic males were 584 ± 180 , 479 ± 159 , and 405 ± 140 (SD) ng/dl, respectively. Although the mean levels of plasma testosterone in the two infertile groups were not significantly different from the fertile males. The apparent decreased levels of testosterone in plasma were found in 2 oligospermic and in 7 azoospermic patients.

Stimulation of plasma testosterone secretion

and production using human chorionic gonadotrophin (hCG: 4,000 IU/day $\times 3$) demonstrated the diminished response to hCG in 6 of 15 oligospermic and in 4 of 14 azospermic patients.

The results of these studies show that there are abnormalities of androgen secretion and production by Leydig cell in infertile patients whose masculine appearances are normal. The

conclusion suggests that the plasma level of testosterone for initiation and maintenance of secondary sexual characteristics is not equal to the level of testosterone for spermatogenesis. And further, we suggest that the decrease of Leydig cell function is an influential factor of spermatogenic process.

男子不妊症患者の精囊 X 線像について

A Clinical Study on Seminal Vesiculogram in Male Infertility

金沢大学医学部泌尿器科学教室

平野 章 治 沢 木 勝
Shoji HIRANO Masaru SAWAKI

大川 光 央 黒 田 恭 一
Mitsuo OHKAWA Kyoichi KURODA

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

1965年1月より1973年12月まで当科外来を受診した953例の男子不妊主訴患者のうち56例に対し精囊造影を行った。精路通過障害を示したものは6例で、結核性副睾丸炎3例、精管閉塞症2例、両側精管欠損症1例であった。両側精囊が造影された症例について、石神・森および石神・山本の種類を適用し、諸検査成績との関連を検討した。

- 1) I型および老人型を示すものが多かった。
- 2) 精液量は、憩室の未発達なII、IV型で少ない傾向がみられた。
- 3) IV型および幼若型で無精子症が多く、睾丸容積が小さい傾向が認められたが、他の型の間には有意の相関はみられなかった。
- 4) 尿中17KS および17OHCS 値と精囊X線像の形態に相関はみられなかったが、尿中ゴナドトロピン値は低値を示すものが多かった。

なお、異常拡張、不規則・び漫性の充満像、著明な偏位などの病的変化が認められたが、大部分不妊との関係は明確ではなかった。

はじめに

Belfield¹⁾が1913年に精囊のX線撮影に成功して以来、精囊造影は精囊の解剖学的研究、精囊疾患の診断、隣接臓器、特に前立腺悪性腫瘍の浸潤度の診断、不妊症患者の性腺機能の推定などを目的に応用されている。精子の輸送路の一部をなし、貯留、分泌、吸収という生理作用を有する精囊は、男子の妊孕性に関して重要な働きを有するものと考えられている。われわれは、すでに1965年1月より1973年12月までに当科外来を受診した男子不妊患者953例について臨床統計的検討を加えて報告したが²⁾、今回その精囊X線像について臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 研究対象ならびに方法

対象：男子不妊症で精囊造影が施行された56例で、年齢は21歳から39歳にわたり、平均32.5歳であった。精子数よりみると、無精子症31例、乏精子症22例、正常3例であった。

方法：原則として精囊造影は、入院の上行われた。まず、陰囊両側で精管を露出し、25~28Gの注射針にて直接精管内腔に70% Endografin (一部 Angio-Conray) をそれぞれ3~5ml 注入した。尿意の有無より精囊内が造影剤で充満されたことを確認し、膀胱洗浄を行った後、膀胱内に空気を100~150ml 注入した。管球を頭部に15°傾斜させ、恥骨上2横指の部に焦点をおき背位、

および両側45°斜位にてX線撮影を行った。

精液検査に供した検体は、原則として5日以上の禁欲期間後に用手法にて採取したものをを用いた。

両側とも精嚢が造影されたものに対しては、精嚢の主管および憩室の大小により、I型(主管大・憩室大)、II型(主管大・憩室小)、III型(主管小・憩室大)、IV型(主管小・憩室小)に分けた石神・森の分類⁹⁾(型分類)、および両側主管の主軸により形成される角度(年齢角度)から85°以下を(+):幼若型、85°~115°を(>):成人型、115°以上を(≡):老人型に分けた石神・山本の分類¹⁰⁾に従い分類した。

II. 成 績

1) 臨床診断(表1)

両側精嚢ともに造影され型分類、年齢角度の分類が可能であったものは50例であり、造精機能障害が47例(無精子症25例、乏精子症20例、Klinefelter 症候群2例)と最も多く、慢性前立腺炎1例、慢性前立腺炎および右停留辜丸1例、精子無力症1例であった。精路通過障害があり、分類の困難なものは6例であり、その内訳は結核性副辜丸炎3例、精管閉塞症2例、両側精管欠損症1例であった。

2) 型分類と年齢角度(表2)

型分類ではI型が19例と最も多く、II型13例、III型12

例、IV型6例の順であった。

年齢角度では(≡)が29例と最も多く、(>)18例、(+)3例の順であった。

3) 精液所見と型分類および年齢角度

a) 精液量(図1、2):憩室の発達の悪いII型、IV型に少ない傾向がみられ、造影された精嚢X線像の面積とほぼ相関する傾向が認められた。年齢角度ではそれぞれの間に相関はみられなかつた。

b) 精液中果糖含有量:型分類および年齢角度との間

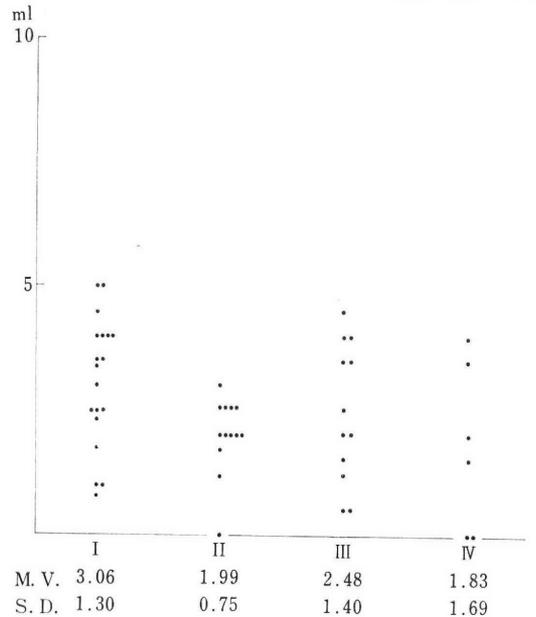


図1 精液量と型分類

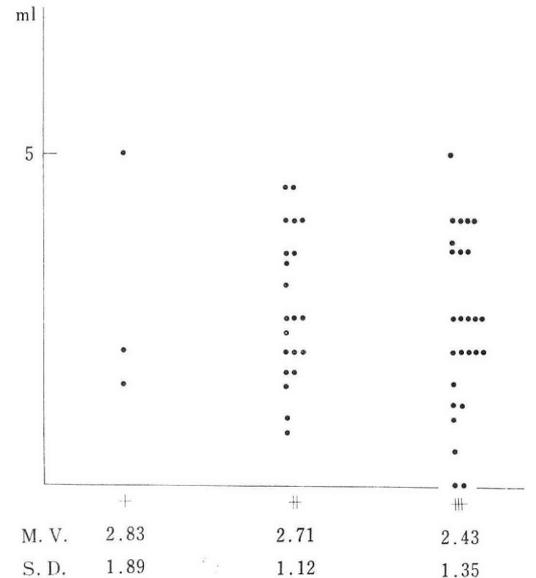


図2 精液量と年齢角度

表1 臨床診断

病 因	臨 床 診 断	例数	計
造精機能障害	無精子症	25	47
	乏精子症	20	
	クラインフェルター症候群	2	
精子輸送路障害	結核性副辜丸炎	3	6
	精管閉塞症	2	
	両側精管欠損症	1	
そ の 他	慢性前立腺炎	1	3
	慢性前立腺炎+右停留辜丸	1	
	精子無力症	1	
総 計			56

表2 精嚢造影の型分類と年齢角度

	I	II	III	IV	計
+	0	0	0	3	3
>	8	3	7	0	18
≡	11	10	5	3	29
計	19	13	12	6	50

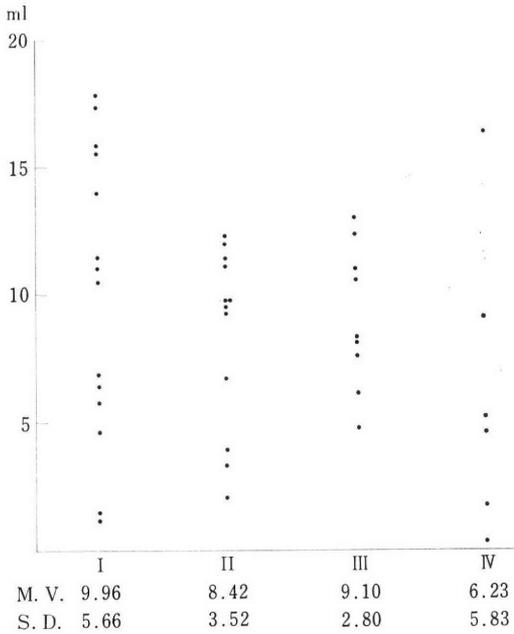


図 3 睾丸容積と型分類

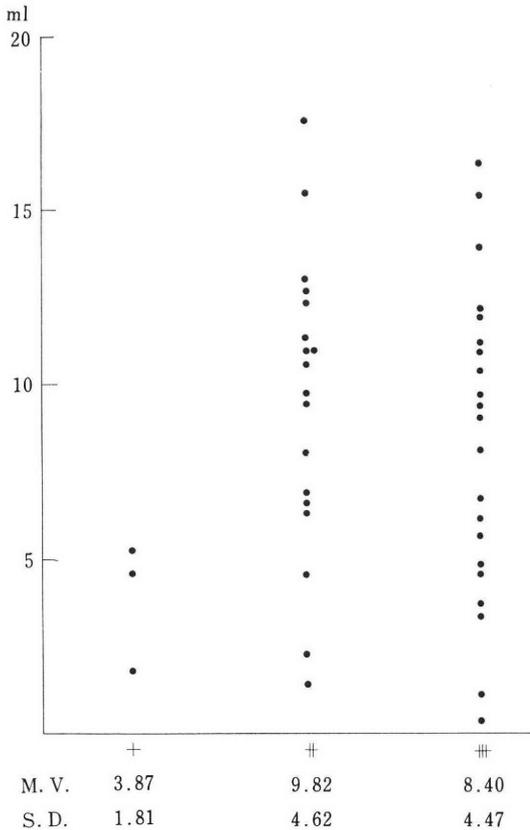


図 4 睾丸容積と年齢角度

に有意の相関はみられなかった。

c) 精子数：無精子症ではI型9例，II型8例，III型5例，IV型5例であり，(+)3例，(++)7例，(+++)17例であった，乏精子症ではI型10例，II型5例，III型6例，IV型1例であり，(+)0例，(++)11例，(+++)11例であった，IV型は無精子症が多く，(+)の3例は全例無精子症であった。

4) 睾丸容積と型分類および年齢角度 (図3, 4)

睾丸容積は型分類ではIV型に小さい傾向がみられ，年齢角度については(+)で小さかったが，他の型の間では有意の差異はみられなかった。

5) 尿中17KS 値と型分類および年齢角度 (図5, 6)

型分類および年齢角度のそれぞれの間で有意の差はみられなかった。

6) 尿中17OHCS 値と型分類および年齢角度

山本は⁴⁾，Thorn's test よりIV型に副腎皮質機能の比較的不全が推測されると報告しているが，尿中17OHCS 値よりみた副腎機能ではそれぞれの間で有意の差異はみられなかった。

7) 尿中ゴナドトロピン値 (以下 UG 値) と型分類および年齢角度 (表3, 4)

II, III, IV型では低値を示すものが多く，(+++)でも低値を示すものが多い傾向がみられた。

8) 甲状腺機能

基礎代謝率，¹³¹I uptake および Triosorb test により甲状腺機能を検査したが，ほとんどが正常範囲内にと

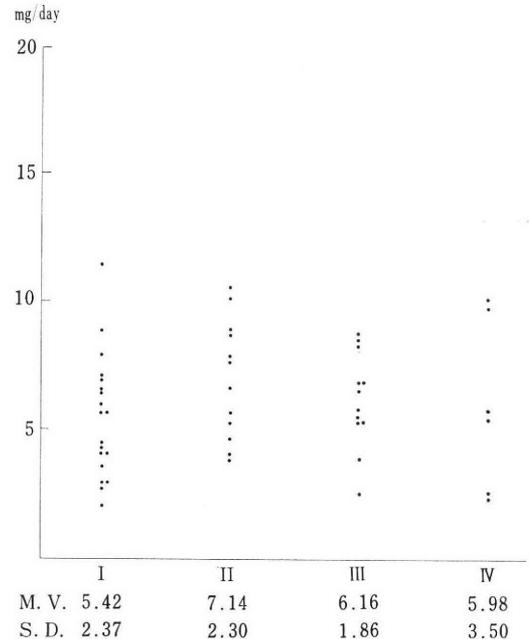


図 5 尿中17KS 値と型分類

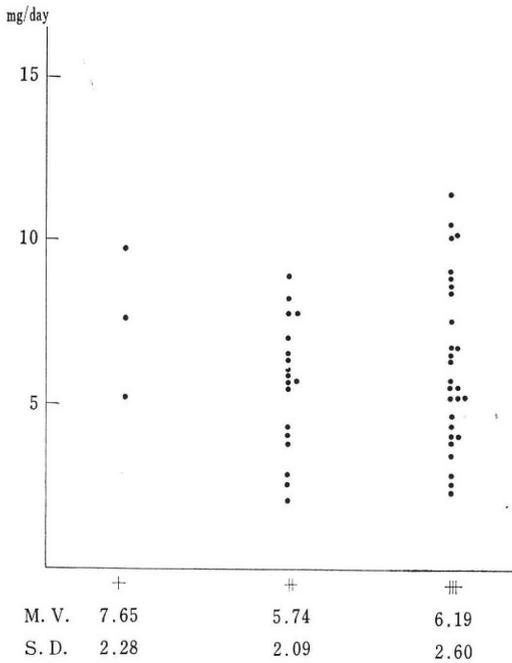


図 6 尿中17KS 値と年齢角度

表 3 尿中ゴナドトロピン値と型分類

	I	II	III	IV
< 6	5	4	5	2
6<12	1	4	1	2
12<24	6	0	2	1
24<48	6	4	3	0
48<96	1	1	1	1
計	19	13	12	6

表 4 尿中ゴナドトロピン値と年齢角度

	+	##	###
< 6	1	5	10
6<12	1	2	5
12<24	0	5	4
24<48	0	6	7
48>96	1	0	3
計	3	18	29

どまり、型分類、年齢角度による差異はみられなかった。

9) 精路通過障害例

結核性副睪丸炎の3例のうち2例は両側とも造影剤が注入できなかった。他の1例は左側のみが造影され主管が未発達な像を示したが、結核性変化はみられず、精液所見も正常であった。

精管閉塞症の2例は、ともに偏側のみが造影された。1例は無精子症で右精嚢が造影されたが、右精管末端部が対側へ大きく偏位しており、かつ右睪丸の組織所見は germinal cell arrest であつた。左睪丸の組織所見が hypospermatogenesis であつたため、左精管端々吻合術を行つた。術後精嚢造影で左精嚢は主管の未発達な像を示し通過は良好であつたが、精液所見は無精子症のままであつた。他の1例は、左側の主管、憩室ともに発達良好で、精液所見も正常で、はつきりとした不妊の原因は見いだせなかつた。

両側精管欠損症の1例では⁹⁾、左側の副睪丸尾部が盲端に終り精管が完全に欠如しており、右側の副睪丸は正常であるが、精管はきわめて細い索状物を認めるのみであつた。睪丸の組織所見では右は正常で、左は hypospermatogenesis であつた。

10) 精嚢X線像の病的変化

精嚢および精管末端部の異常拡張を示すもの10例、非特異性炎症を考えさせる精嚢内の不規則、び漫性の充盈像を示すもの6例が認められたが、精液所見で血精液症、炎症所見の明らかに認められるものはなかつた。非特異性炎症所見の像を示した6例のうち、睪丸組織像が正常で、乏精子症を示すもの2例、精子無力症1例が含まれていた。

精嚢および精管末端部の著明に偏位したものは2例認められ、1例は対側の精管閉塞症を伴い、他の1例は右腎無形成を伴っていた。

精管膨大部の辺縁不整像もしくは造影剤の溢流現象を示したものは12例認められ、上記の非特異性炎症の像を伴つたものが6例含まれていた。石神¹⁰⁾は、この所見は非特異性炎症特有のものではないと述べており、われわれの例においても精液に炎症所見はみられなかつた。

なお、射精管が両側とも外方へ圧排され、精丘の腫大を思わせたものが2例認められた。

以上、両側精管欠損症の1例を除く55例中22例に何らかの病的変化が認められた。

III. 考 按

精嚢造影法には経射精管法と経精管法とがあるが、前者は技術的に困難であるため多くの場合後者が採用されている。経精管法には vasostomy, vasotomy, vasopuncture があるが、いずれの手技を行う場合でも、最も懸念される副作用としては、精管の閉塞がある。Thomas & Birdsall¹⁷⁾ (1926) は、精管に小切開を加えて造影剤を注入する vasotomy と、vasopuncture との比較を行い、前者で33%、後者で5%の管腔閉塞の発生をみており、vasopuncture が副作用の少ない方法であると

報告している。石神⁶⁾も患者があたかも静脈注射を受けるごとき気安さでいられる点で vasopuncture を推奨している。なお、美川⁸⁾は、精管穿刺部位の組織学的検索を行い、筋線維の離断と精管粘膜上皮の欠損、精膜下出血がみられると報告しているが、造影剤注入時には慎重な操作が必要であることはいうまでもない。

造影剤については、Brams⁹⁾ (1923) は精管に対する手術侵襲のみでは閉塞は発生せず、Collargol を造影剤として注入したための副作用であると報告している。Thorotorast などのナトリウム造影剤は癌性変化をおこすことがあり、油性造影剤は高度の粘稠性のため精囊内容との混和が充分でなく¹⁰⁾、かつ穿刺部より溢流した場合硬結をきたしやすいとされている。最近の報告の大部分では、副作用がほとんどない点から Endografin などの水溶性造影剤が使用されている。われわれも手技ならびに造影剤により生ずる副作用に対して充分な配慮を払っているが、Endografin を使用した vasopuncture は副作用の少ない優れた精囊造影法であると考えている。

精囊の発育形態については、I型は健常成人型で、IV型は幼若型であり、II、III型は前2者の移行型とされている。山本⁴⁾は乏精子症、無精子症ではII型が半数以上を占めたと報告している。森³⁾はII型の解釈において、憩室の発達が何らかの因子により障害され主管のみが発育した場合と、一度正常に発育を遂げたものが二次的に萎縮をきたし、あたかも憩室の発達が不良のような像を示した場合を考えており、山本⁴⁾は、III、IV型で尿中17KS値が低値を示すものが多かつたことより、若干老化傾向にあるものと推測している。われわれの成績においては、I型が最も多く、尿中17KS値もそれぞれの間に明らかな差異を認めない点で異なるが、年齢角度が老人型を示すものが多く、II型で老人型の比率が高かつたことは、若干の老化傾向を推定させるものであろう。ただし、コントラストを得る目的で膀胱内に注入された空気が読影に際して影響を及ぼしているとも考えられ、明確な意義付けは困難であつた。

精子の運動エネルギーとして、精囊内容に含まれる果糖が重要な役割を担うとされており、その形態の変化に従う変動が予想されたが、精囊X線像の発育形態と精液中果糖含有量に明らかな相関は認められず、山本⁴⁾の報告とも一致する成績であつた。

われわれは睾丸組織像における精細管の障害の高度なものほど睾丸容積は小さく、かつ正常、乏精子症、無精子症の順に睾丸容積は小さくなることを報告した²⁾。これを型分類と睾丸容積との関係より検討してみると、両者間に相関はみられなかつたが、IV型に無精子症が多く、かつ睾丸容積が小さい傾向がみられ、年齢角度について

は(+)の3例とも無精子症で、睾丸容積が小さかつた。この成績は、山本⁴⁾が睾丸組織像と精囊X線像の関連において高度の造精機能障害を示すもの以外、精囊X線像との間に明らかな相関を認めないとする報告と一致している。

UG値について石神は¹¹⁾、男子不妊症を含む男子性腺機能障害患者を検索し、II型には hypergonadotropic hypogonadism の一部が入るべきであり、III、IV型には hypogonadotropic hypogonadism の一群が入るべきであろうとし、宇野¹²⁾は同様な症例についてI型では高値、II型では低値を示すものが多く、III、IV型ではUG高値を示すものが多く、III、IV型ではUG高値を示す症例の大部分はKlinefelter症候群、UG低値を示す症例の大部分は類宦官症であつたと報告し、年齢角度についても、幼若型ではUG低値、老人型ではUG高値を示したとし、男子不妊症におけるUGの意義に注目している。われわれの成績ではII、III、IV型、(III)で低値を示すものが多い傾向が認められたが、明確な意義付けは困難であつた。近年、radioimmunoassayによりFSH、LHが比較的容易に測定されるようになり、より詳細な検討が待たれるところである。

精囊X線像の病的変化について、石神は⁶⁾精囊および精管末端部の嚢胞状拡張を示すものに血精液症、精子無力症が多いと報告し、山本⁴⁾は附属性器の炎症は精子活性を障害し、精液構成成分に病的変化をもたらす不妊の直接原因になりうると報告した。しかし、われわれの成績では精囊X線像の病的変化と不妊との明らかな関連が認められるものは少なく、非特異性炎症を考えさせる精囊X線像を示し、睾丸組織像で造精機能障害が認められなかつたにもかかわらず、精液所見に異常が認められた症例で、不妊との関係が推測されるにとどまつた。

IV. 結 語

1965年1月より1973年12月に至る9年間に当科を受診した男子不妊主訴患者953例のうち、56例に精囊造影を施行し、次の成績を得た。

1) 精路通過障害を示したものは6例で、その内訳は、結核性副睾丸炎3例、精管閉塞症2例、両側精管欠損症1例であつた。

2) 両側精囊が造影された50例では、造精機能障害が47例(無精子症25例、乏精子症20例、Klinefelter症候群2例)で最も多く、そのほかは慢性前立腺炎1例、慢性前立腺炎および右停留睾丸1例、精子無力症1例であつた。また、その型分類ではI型が最も多く、II、III、IV型の順であつた。年齢角度では(III)が29例と半数以上を占め、(II)、(I)の順であつた。

3) 精液量と型分類および年齢角度との間には、有意の相関はみられなかったが、憩室の発達の悪いⅡ、Ⅳ型に少ない傾向が認められた。なお、Ⅳ型で無精子症を示すものが多く、(+)では全例無精子症であった。

4) 精液中果糖含有量については、精囊X線像の発育形態との間に有意の相関はみられなかった。

5) 睪丸容積については、Ⅳ型および(+)で小さい傾向がみられたが、他の型の間に有意の差異はみられなかった。

6) 尿中17KS値、尿中17OHCS値は、型分類および年齢角度との間に有意の相関はみられなかった。

7) UG値については、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型で低値を示す傾向がみられ、(卅)でも低値を示す傾向がみられた。

8) 甲状腺機能と型分類および年齢角度との間に有意の相関はみられなかった。

9) 精囊X線像の病的変化の内訳は、精囊および精管末端部の異常拡張10例、非特異性炎症を思わせる不規則、び漫性の充盈像6例、精囊および精管末端部の著明な偏位2例、射精管の延長2例、精管末端部の辺縁不整像12例であった。55例中22例に何らかの病的変化が認められた。非特異性炎症を思わせる精囊X線像を示した6例のうち、睪丸組織像が正常であるにもかかわらず精液所見に異常が認められた3例に不妊との関連が推測されたが、大部分の症例では不妊との関係は明確でなかった。

(本論文の要旨は、第20回日本不妊学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Belfield, W. T.: Vasotomy-radiography of the seminal ducts. *Surg. Gynec. & Obstet.*, 13: 569, 1913.
- 2) 平野章治, 沢木勝, 大川光央, 黒田恭一: 男子不妊症の臨床的検討. *日不妊会誌*, 20: 11, 1975.
- 3) 森昭: 男子性腺機能失調症の研究 第I編 精囊腺X線像の考察. *泌尿紀要*, 3: 543, 1957.
- 4) 山本治: 男性不妊の研究 第III編 精囊腺X線像の観察. *泌尿紀要*, 9: 481, 1963.
- 5) 松浦一, 神田静人: 両側精管欠損症の1例ならびに本教室経験例の臨床的観察. *日不妊会誌*, 14: 412, 1969.
- 6) 石神襄次: 精囊腺レ線診断の意義. *臨泌*, 18: 13, 1974.
- 7) Thomas, B. A. & Birdsall, J. C.: Vasopuncture versus vasotomy relative to stricture formation. *J Urol.* 16: 529, 1926.
- 8) 美川郁夫: 男子不妊症における精囊・精管・副睪丸造影について. *日不妊会誌*, 13: 157, 1967.

- 9) Brams, J.: The effects of injecting collargol into the vas deferens. *J. Urol.* 10: 393, 1923.
- 10) 石神襄次, 森昭, 林法信, 山本治, 福井一郎, 矢田文平, 原信二, 古玉宏, 谷村実一, 山田春雷, 西垣定雄, 長久謹三: 精囊腺疾患の診断と治療. *泌尿紀要*, 9: 528, 1963.
- 11) 石神襄次: 男子性腺機能障害者の精囊腺X線像及び睪丸組織像について. *日不妊会誌*, 1: 27, 1956.
- 12) 宇野博志: 精囊腺X線像の臨床的意義について 第III編 精囊腺及び隣接臓器疾患の診断への応用. *泌尿紀要*, 11: 1229, 1965.

A clinical study on seminal vesiculogram in male infertility

Shoji Hirano, Masaru Sawaki
Mitsuo Ohkawa, and
Kyoichi Kuroda

Department of Urology, School of Medicine,
Kanazawa University

(Director: K. Kuroda)

Seminal vesiculographies were performed in 56 cases out of the 953 cases who had visited our clinic with a chief complaint of male infertility from January 1965 to December 1973.

Seminal vesiculograms which were taken bilaterally in 50 cases were classified according to Ishigami-Mori's classification and Ishigami-Yamamoto's classification. The obstruction of seminiferous tracts were found in 6 cases, which contained 3 cases of tuberculous epididymitis, 2 cases of stenosis of unilateral vas deferens and a case of absence of bilateral vas deferens.

Seminal vesiculograms belonging to type I and senile type were most frequently seen. The amount of semen was slightly decreased in type II, IV cases, which had undeveloped diverticula. In type IV and juvenile type cases, azoospermia was frequently seen and testicular size was decreased. No relationship between urinary 17KS and 17OHCS and seminal vesiculographic findings was demonstrated. The values of urinary gonadotropin showed lower levels in many cases with type II, III, IV and senile type.

In 22 of 55 cases the abnormal findings in seminal vesiculograms, such as dilatation, irregular filling defect and deviation, were seen, but not related clearly to male infertility in many cases.

排卵時ラット卵巢中の諸酵素活性

——特に cathepsin B₁ について——

Cathepsin B₁ and Other Lysosomal Enzymes in Rat Ovary During Ovulation

京都大学医学部婦人科学産科学教室 (主任: 西村敏雄教授)

岡崎 武志 岡村 均

Takeshi OKAZAKI Hitoshi OKAMURA

本橋 亨 森川 博史

Toru MOTOHASHI Hiroshi MORIKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kyoto
University, Kyoto, Japan 606

PMS と HCG で排卵を誘発した Wistar 系未熟雌ラット卵巢を用い、lysosomal enzyme である acid phosphatase, aryl sulfatase, β -glucuronidase, cathepsin B₁ および D, さらに glucose-6-phosphate dehydrogenase について排卵時を中心にして経時的にそれらの活性を測定した。native and denatured collagen 分解活性を有する cathepsin B₁ 活性はラット卵巢中で検出され、その至適 pH は 6.0 付近にあり、明らかな SH 依存性を示した。これら 5 つの lysosomal enzymes は排卵前後には特に著明な活性の変動はみられなかったが、cathepsin B₁ のみは排卵の完了している HCG 投与後 27 時間の時点でその比活性が約半分に低下していた。この事実は卵胞成熟および排卵過程において本酵素活性が亢進していたとも解釈されよう。steroidogenesis に関連する G6PDH は排卵時にほぼ一致して比活性が上昇しており、この時期での progesterone 合成促進を示唆している。

緒 言

排卵の最も直接的な現象として理解されているのは、菲薄化した成熟卵胞頂部の一部が破裂し、血管系を含む組織が破綻することである。Espey らは、排卵直前の家兎卵胞壁を形態学的に観察し、特に頂部組織において collagen 線維の分解および細胞間基質物質の融解が著しいことを見出し¹⁾、さらに、卵胞期の家兎卵胞に bacterial collagenase を注入することにより排卵を誘発することに成功して、排卵における collagen 線維の分解、すなわち collagenolytic activity の存在に注目している。彼らはその後、家兎や豚の卵胞組織を用いて種々の蛋白分解酵素活性を測定したが、collagenase に特異的とされている合成基質 N-carbobenzoxy-glycyl-prolyl-glycyl-glycyl-prolyl-alanine を分解する活性のみ、排卵

時に著明な活性低下がみられることを明らかにした²⁾。しかし、これらの卵胞壁中には、天然にある collagen 線維を基質とする分解活性は検出されなかった³⁾。また、豚の黄体から精製した合成基質分解活性をもつ酵素標品は、Espey らが卵胞壁の組織片を用いて測定した伸展性検査によつても、bacterial collagenase のもつ卵胞壁の伸展性を減弱させる活性を欠いていた⁴⁾。従つて、家兎では排卵時に特異的な活性低下のみみられる合成基質分解活性は、生理的には排卵時、卵胞壁の collagen 線維の分解に寄与している可能性は乏しいものと思われる。

従来、collagenolytic enzymes としては neutral collagenase と collagenolytic cathepsins の 2 つが知られていたが、近年、種々の臓器から単離された cathepsin B₁ が collagen 分解活性を有していることが明ら

かにされ注目されている。cathepsin B₁ は、native and denatured collagen を分解し、collagenolytic cathepsins の1つであると考えられる⁵⁾が、これに対して neutral collagenase は、collagen のN末端から、 $\frac{3}{4}$ 離れた特定部位を最初に分解し⁶⁾、さらにその精製標品は合成基質 α -N-carbobenzoxy-glycyl-prolyl-glycyl-glycyl-prolyl-alanine に比較的特異的な分解活性を有することが知られている⁷⁾。しかしながらこの合成基質は collagenase のみならず、他の non-specific proteolytic enzymes によっても非特異的に分解されることが示されている⁸⁾。今回我々は、native and denatured collagen のいずれに対しても分解活性を有し、基質である α -N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide HCl にきわめて特異的に作用する cathepsin B₁ 活性⁹⁾について、PMS および hCG を投与して排卵を誘発したラット卵巣中の活性を測定し、また cathepsin B₁ が含有されていると考えられる lysosomes 中の諸酵素およびステロイド合成に関連ある glucose-6-phosphate dehydrogenase について、排卵時を中心に活性を測定し、これら諸種酵素の排卵における役割について考察したので報告する。

実験材料および方法

本実験では、生後30日の Wistar 系雌ラットに20単位の PMS を筋注投与し54時間後に40単位の HCG を筋注投与した後、2時間から27時間にわたって経時的にエーテル麻醉下に開腹し両側卵巣を摘出した。卵巣は0.25 M sucrose 中で100mg of wet weight/ml の割合で homogenize したのち、6000g で10分間遠心し、沈澱を再び同量の sucrose 中で homogenize し同様の遠心操作を繰返し、得られた2つの上清を混和したものを卵巣粗抽出液として用いた。一部はさらに10,000 g で30分間遠心し、上清分画を glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) の酵素活性の測定に用いた。残りの粗抽出液には20% Triton X-100を最終濃度0.2%になるように添加したのち、acid phosphatase, β -glucuronidase, arylsulfatase, cathepsin D および B₁ の酵素活性を測定した。

酵素活性の測定

1) cathepsin D: Barrett の方法¹⁰⁾を一部修正して活性を測定した。反応は、0.10ml の1.0N Na-formate buffer (pH 3.3), 0.007ml の0.6M cysteamine および酵素液と水を加えて全量を0.45ml として37°C で5分間 preincubate したのち4%の bovine haemoglobin を0.25ml 添加して反応を開始し、10~30分後に0.9ml 95% TCA を加えて反応を停止した。反応終了後遠心

して沈澱部分を除き上清部分について280m μ の吸光度を測定し、また Lowry 法に従って上清中の tyrosine 量を測定した。基質として用いた bovine haemoglobin は、8% (w/v) 溶液としたのちに1N HCl を添加して pH 1.8 とし45°C で1時間保温後4°C にて蒸留水に対して1日透析した。これに蒸留水を加えて最終濃度4% (w/v) とした溶液を活性の測定に使用した。

2) cathepsin B₁: Barrett の方法¹¹⁾に準じ、反応液を0.45ml の0.1MNa-phosphate buffer(pH 6.0, 1 mM EDTA 含有), 0.002ml の0.6M cysteamine および酵素液と水を加えて全量を0.60 ml となるように作製し、37°C で5分間 preincubate したのち、基質である α -N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide HCl (40mg/ml in dimethylsulfoxide) を0.015ml 添加して10~20分間反応を行い、0.60ml の coupling reagent を加えて反応を停止させた。その後10分間室温に放置して発色させたのち、1.2ml の n-butanol を加えて混和後遠心し、上層の butanol 中に抽出された naphthylamine 濃度を520m μ における吸光度より測定した。対照としては、coupling reagent を添加後に基質を混和したものを同様処理し、520m μ における吸光度の差より活性を表現した。coupling reagent は (A) 50mM EDTA を含む p-chloromercury benzoate, pH 6.0 および (B) 4% (w/v) Brij 35 溶液中に Fast Garnet GBC を0.6 mg/ml の割合で溶解した液を等量混和したものを使用した。

3) Acid phosphatase は p-nitrophenyl phosphate を基質とし反応生成物である p-nitrophenol 量を400m μ における吸光度で測定した¹²⁾。

4) β -glucuronidase 活性は、phenolphthalein glucuronide を基質とし、pH 5.2の反応液中で、生成された phenolphthalein 濃度を550m μ における吸光度で測定した¹³⁾。

5) Aryl sulfatase は、potassium 2-hydroxy-5-nitrophenyl sulfate (nitrocatechol sulfate) を基質とし遊離された4-nitrocatechol を520m μ における吸光度から定量して活性を測定した¹⁴⁾。

6) Glucose-6-phosphate dehydrogenase 活性は、酵素反応により生成された NADPH の340m μ における吸収増大の時間経過から、活性を測定した¹⁵⁾。

G6PDH は室温 (25~27°C) において、また他の5種の酵素活性は37°C で測定した。colorimetric な測定および NADPH の生成速度の測定には記録計を有する Shimadzu UV 200 spectrophotometer を使用した。酵素活性は、上記の測定条件下で1分間に増加した反応生成物による吸光度の増加量として表現し、酵素蛋白1 mg

当りの活性を比活性として表わした。蛋白の測定には、牛血清アルブミンを標準蛋白として用い、Lowry らの方法に従った¹⁶⁾。

各々の実験には、8~12匹のラットを2~3匹ずつのグループに分けて用いた。各実験毎に HCG 投与2時間後のグループを対照群として、HCG 投与後の各経過時間における卵巣中の酵素活性は全て、対照群卵巣活性に対する百分率として表現した。

α -N-Benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide HCl, bovine haemoglobin, Fast Garnet GBC, phenolphthalein glucuronide, potassium 2-hydroxy-5-nitrophenyl sulfate, NADP, bovine serum albumin は, Sigma Chem. Co. より購入した。PMS および HCG は、夫々帝國臓器株式会社より供与されたセロトロピンおよびゴナトロピンを使用した。その他の試料は全て analytical grade のものを使用した。

結 果

生後30日目の Wistar 系未熟雌ラットに PMS 20単位を筋注しさらに54時間経過して、hCG 40単位を筋注投与後、2, 10, 15, 27時間で卵巣を組織学的に検討すると、HCG 投与15時間後で約80%の卵胞において排卵が完了しており、27時間後には全ての卵胞において黄体化が進行している所見が得られた。この結果は同様の処理によつて未熟ラットを排卵誘発し、HCG 投与の16時間後に卵管中に卵子を検出するようになったという Di-meno & Reece の結果¹⁷⁾とよく一致している。これらの形態学的所見から排卵時期を推定した上で卵巣中諸酵素活性を検討すると、卵巣抽出液中の cathepsin B₁ 活性については (Figure 1), pH 4.5~8.0の範囲で活性を測定したところ、至適 pH は6.0付近にあった。従つて、以下の実験には pH 6.0の phosphate buffer を用いて活性を測定した。

cathepsin B₁ は SH 剤によつて特異的に活性化されることが知られているが、本実験でも Table 1 に示すようにラット卵巣中の本酵素活性は SH 剤添加によつて約2倍に上昇し、SH 阻害剤の存在下ではその活性は、SH 剤を添加しなかつた対照例よりもさらに低下するというように SH 依存性を示した。

Table 2 には、HCG 投与後2~27時間の卵巣中 cathepsin B₁ およびD活性の測定結果を示している。変性させた haemoglobin を基質とする cathepsin D 活性は、排卵後も比活性の変動はみられなかつたが、cathepsin B₁ は、HCG 投与の27時間後に活性が約半分以下に低下した。しかし、排卵前後にはいずれの活性にも有意の変動は認められなかつた。

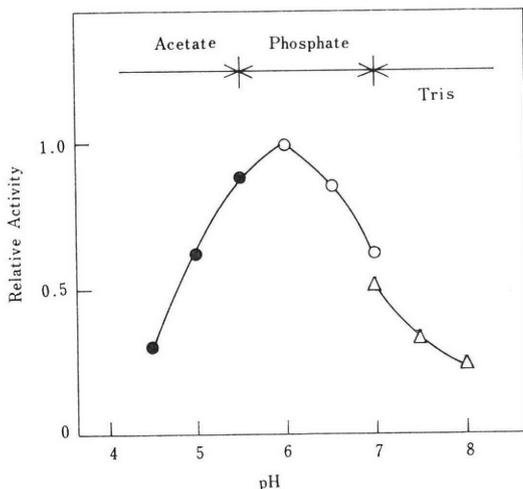


Fig. 1 Effect of pH on cathepsin B₁ activity in rat ovary

Table 1 Effect of thiol reagents & its inhibitors on activity of rat ovary cathepsin B₁

Compound	Concentration (mM)	ΔOD ₅₂₀
No addition		0.058
Iodoacetate	0.1	0.035
Iodoacetate	1.0	0.035
p-CMB	0.1	0.034
Mercaptoethanol	2.0	0.083
Cysteine	2.0	0.107
Cysteamine	2.0	0.097
Cysteamine	5.0	0.108

Table 2 Cathepsin B₁ and cathepsin D activities around ovulation in rat ovary

Hours after HCG	Number of rats	Ovarian weight (mg/rat)	Relative activity
1. Cathepsin B ₁			
2 hrs.	(7)	63	100%
15	(3)	102	95
19	(3)	140	104
19	(2)	88	107
27	(3)	144	58
27	(3)	116	57
2. Cathepsin D			
2 hrs.	(4)	65	100%
10	(3)	99	112
15	(3)	102	106
19	(2)	88	123
20	(2)	136	127
27	(3)	116	106

Table 3
Acid phosphatase activities around
ovulation in rat ovary

Hours after HCG	Number of rats	Ovarian weight (mg/rat)	Relative activity
2 hrs.	(13)	81	100%
4	(3)	125	91
5	(3)	105	86
10	(2)	102	94
14.5	(4)	146	111
15	(3)	102	116
18	(3)	93	108
19	(3)	140	81
26	(3)	161	97

Table 4
 β -Glucuronidase activities around
ovulation in rat ovary

Hours after HCG	Number of rats	Ovarian weight (mg/rat)	Relative activity
2 hrs.	(14)	75	100%
4	(3)	125	93
5	(3)	105	68
14.5	(4)	146	105
18	(3)	93	92
19	(3)	140	59
19	(3)	88	64
26	(3)	161	80
27	(3)	144	85
27	(3)	116	68

Table 5
Aryl sulfatase activities around ovulation
in rat ovary

Hours after HCG	Number of rats	Ovarian weight (mg/rat)	Relative activity
2 hrs.	(11)	82	100%
4	(3)	125	86
5	(3)	105	98
14.5	(4)	146	72
18	(3)	93	84
19	(2)	140	71
26	(3)	161	155
27	(3)	144	105

次に, lysosomal fraction に存在することが知られている acid phosphatase, β -glucuronidase および aryl sulfatase について HCG 投与後経時的に測定したのが Table 3~5 である. acid phosphatase は, HCG 投与の約15時間後を中心に軽度の活性上昇がみられ, また

Table 6
Glucose-6-phosphate dehydrogenase acti-
vities around ovulation in rat ovary

Hours after HCG	Number of rats	Ovarian weight (mg/rat)	Relative activity
2 hrs.	(10)	65	100%
10	(3)	99	122
15	(3)	102	144
18	(3)	93	155
19	(3)	140	115
19	(3)	88	114
20	(2)	136	137
26	(3)	161	50
27	(3)	144	88
27	(3)	116	89

aryl sulfatase は HCG 投与後19時間まで活性が減少し, 27時間後には再び活性は上昇する傾向がみられた. β -glucuronidase は HCG 投与後26時間まで軽度の活性低下がみられた. しかし, これら3種の酵素の活性の変動は軽度であり, 有意ではなかった.

ステロイド代謝に関連している酵素である G6PDH について活性を検討したのが Table 6 で, G6PDH は HCG 投与後15~18時間を中心に明らかに活性が上昇する傾向がみられ, その後活性は低下した.

考 察

lysosomes に存在する酸性水解酵素である acid phosphatase, aryl sulfatase, β -glucuronidase, cathepsin B₁ および D について, 排卵時を中心にして経時的にこれらの活性を測定したが, 排卵前後には特に著明な活性の変動はみられなかった. 同様処理した未熟ラットの卵巣中の4種の lysosomal enzymes を測定した Dimeno & Reece も同様の結果を報告している¹⁷⁾. しかしながら, 組織学的に黄体化が認められる HCG 投与の27時間後に, 他の4種の酵素に殆んど比活性の変動がみられないのに対し, cathepsin B₁ のみ比活性が約半分に低下していた. 本酵素は, 基質である α -N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamine HCl にきわめて特異的であり, proteolytic enzymes のなかで trypsin のみが本基質の分解活性を有することが知られている¹⁸⁾, trypsin 活性とは SH 依存性を有することにより明確に区別される. 表1に示すようにラットの卵巣中の本酵素も SH 依存性であり, SH 阻害剤を添加すると, 対照の無添加例よりも更に活性が低下したことは, endogenous に存在する SH 基によつて活性化されていることを示唆している. また至適 pH は, これまでに精製されて

いるヒトの肝臓¹⁸⁾, 胎盤¹⁹⁾, ウシの脾臓¹⁹⁾, ラット肝臓¹¹⁾ の cathepsin B₁ と同様に6.0付近にあつた。従つて, ラット卵巣の cathepsin B₁ も他臓器より精製されている酵素と同様に, collagenolytic activity を有していることが当然予想されるが, 排卵前後には, 有意な活性の変動は認められなかつた。しかし, 排卵完了後に比活性の低下がみられたことは, 卵胞の成熟および排卵という一連の過程を通じて本酵素活性が亢進していることを意味しているものと思われる。この点については, 我々の行なつた排卵誘発法では, gonadotropins によつて刺激される卵胞が全て同時的な成熟過程を経ていないことを考慮する必要がある。

未熟ラットや幼若モルモットに PMS-HCG を投与すると, 卵巣中の G6PDH および NADP を補酵素とする脱水素酵素活性が亢進し, steroidogenesis が促進されるものと考えられている²⁰⁾。本論文においても, 排卵時にほぼ一致して G6PDH の活性上昇(比活性が55%上昇)がみられた。このことは, HCG 投与後, 排卵因子の1つとされる estrogens および progesterone の合成に必要な NADPH を供給するために, 卵胞壁中の G6PDH などの脱水素酵素の活性が亢進していることを示しているものと思われる。実際, PMS を投与した未熟ラットに予め steroid 合成阻害剤である cyanoketone (2-cyano-4, 4, 17-trimethyl-17 β -hydroxyandrostenedione) を与えると, HCG による排卵誘発がみられなくなる。また, HCG を投与して排卵を誘発した家兎卵胞壁は排卵前に著しく伸展性が增大するが, この伸展性は cyanoketone によつて阻止される⁹⁾。しかし, cyanoketone と同時に progesterone を投与するとこの阻害作用がみられなくなる。卵胞壁の伸展性は, その構成成分である collagen 線維および細胞間基質物質に由来していると考えられるので, HCG 投与により卵胞壁中で合成が促進された progesterone が collagenolytic enzymes の活性上昇因子として作用していることも予想される。これらの関係は, 今回の我々の実験によつて卵巣とくに成熟卵胞組織中に存在していることが明らかになつた cathepsin B₁ 活性の排卵における役割を他の実験動物で探究することによりさらに一層明確にされるものと思われる。

謝 辞

稿を終るに臨み, 御校閲を頂いた西村敏雄教授に感謝いたします。

文 献

1) Espey, LL.: Ultrastructure of the apex of the rabbit Graafian follicle during the ovula-

- tory process. *Endocrinology* 81 : 267, 1967.
- 2) Espey, LL. and Lipner, H.: Enzyme-induced rupture of rabbit Graafian follicle. *Am. J. Physiol.* 208 : 208, 1965.
- 3) Espey, LL.: Ovarian proteolytic enzymes and ovulation. *Biol. Reprod.* 10 : 216, 1974.
- 4) Rondell, P.: Biophysical aspects of ovulation. *Biol. Reprod. Suppl.* 2 : 64, 1970.
- 5) Burleigh, MC, Barrett, AL. and Lazarus, GS.: A lysosomal enzyme that degrades native collagen. *Biochem. J.* 137 : 387, 1974.
- 6) Gross, J. in *Chemistry and Molecular Biology of the intracellular matrix* (Balazs, E. A., ed.) Vol 3, p. 1623. Academic Press, New York. 1970.
- 7) Espey, LL. and Rondell, P.: Estimation of mammalian collagenolytic activity with a synthetic substrate. *J. Appl. Physiol.* 23 : 757, 1967.
- 8) Nordig, A.: *Advances in enzymology* (F. F. Nord, ed.) vol. 38, p. 155, The Wiley and Sons, New York, 1971.
- 9) Otto, K.: In *Tissue Proteinases* (Barrett, A. J. & Dingle, J. T., eds.) p. 1, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1971.
- 10) Barrett, A.J.: Lysosomal acid proteinase of rabbit liver. *Biochem. J.* 104 : 601, 1967.
- 11) Barrett, A.J.: A new assay of cathepsin B₁ and other thiol proteinases. *Anal. Biochem.* 47 : 280, 1972.
- 12) Linhardt, K. and Walter, K.: *Methods of enzymatic analysis* (H-U. Bergmayer, ed.) p. 783, Academic Press, New York, 1963.
- 13) Gianetto, R. & de Duve, C.: Tissue fractionation studies. 4. Comparative study of the binding of acid phosphatase, β -glucuronidase and cathepsin by rat-liver particles. *Biochem. J.* 59 : 433, 1955.
- 14) Roy, A. B.: The sulphatase of ox liver. 1. The complex nature of the enzyme. *Biochem. J.* 53 : 12, 1953.
- 15) 岡崎武志, 岡村均, 余語郁夫, 西村敏雄: PGF 2 α による luteolysis に対する合成 LH-RH の効果, *日産婦誌*, 26 : 1342, 1974.
- 16) Lowry, OH., Rosenbrough, NJ, Farr, AL. and Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265, 1951.
- 17) Dimeno, MJ, and Reece, RP.: Effects of gonadotropic hormones on rat ovarian lysosomes. *Biol. Reprod.* 8 : 523, 1973.
- 18) Swanson, AA, Martin, BJ. and Spicer, SS.: Human placental cathepsin B₁. *Biochem. J.* 137 : 223, 1974.
- 19) Etherington, DJ.: The purification of bovine cathepsin B₁ and mode of action on bovine collagens. *Biochem. J.* 137 : 547,

1974.

- 20) Wiest, WG. and Kidwell, WR.: In The Gonads (McKerns, K., ed), Appleton-Century, Crofts, New York, p. 295, 1969.

Cathepsin B₁ and other lysosomal
enzymes in rat ovary
during ovulation

**Takeshi Okazaki, Hitoshi Okamura,
Toru Motohashi and
Hiroshi Morikawa**

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Kyoto University,
Kyoto, Japan 606

With the ovaries of PMS, HCG-treated immature Wistar strain rats, activities of lysosomal enzymes such as acid phosphatase, aryl sulfatase, β -glucuronidase, cathepsin B₁ and cathepsin D were measured around ovulation. Glucose-6-

phosphate dehydrogenase, one of dehydrogenases involved in steroidogenesis, was also assayed in the same ovary. The activity of cathepsin B₁, which is capable of degrading native and denatured collagens, was detected in rat ovaries in this experiment. Its optimal pH is around 6.0. This enzyme evidently shows the SH-dependency. These lysosomal enzymes did not show any significant differences of their activities throughout ovulatory process. However, the activity of cathepsin B₁ decreased to one half of the control level 27 hrs after HCG-administration when ovulation had been completed. This result indicates that cathepsin B₁ activity has been increased during the phases of follicular maturation and ovulation. The observation that the activity of G6PDH increased at ovulation suggests the elevation of steroidogenesis during ovulatory process. Our present results agree with the report that the activity of "ovulatory enzymes" depend on progesterone.

排卵性機能性不妊婦人に対する偽妊娠療法と cyclofenil の順次投与方法

The Effect of Sequential Pseudopregnancy-Cyclofenil Therapy on Ovulatory Sterile Women

群馬大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 五十嵐正雄教授)

品田孝夫 阿美邦栄 横田佳昌
Takao SHINADA Kuniharu AMI Yoshimasa YOKOTA
瀬山博義
Hiroyoshi SEYAMA

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

当科不妊外来に通院する不妊症の検査で異常の認められない不妊婦人10例に、estradiol dipropionate と 17-hydroxyprogesterone capronate を用いて偽妊娠療法を行った。この療法終了後排卵周期が回復してから cyclofenil の周期的投与を行った結果6カ月以内に2例に妊娠が成立した。対象にした10例の患者は長期間の不妊婦人で、通院期間も長く、この間にいわゆる機能性不妊症に有効とされる種々の治療を行っても妊娠しなかつた例である。このことは偽妊娠療法と cyclofenil の順次投与方法が妊娠成立に対して有効に作用したものと考えられ、種々の治療が無効である機能性不妊症に対して本法は試みてもよい治療の一つと思われる。

I 緒言

不妊症に対する諸検査で異常の認められない不妊夫婦は比較的多いもので、この治療に当つては決定的に有効な治療方法がないのが現状である。一方不妊症の治療を行つている時、1度妊娠するとその後2回、3回と自然に妊娠し、今度は逆に避妊の必要が生じて来る不妊夫婦がある。当科の不妊外来で治療を受け妊娠した排卵性の不妊婦人は、その後無治療でも80%に再度妊娠している¹⁾。そこで妊娠に似た状態を作る目的で、Ufer²⁾、Kaiser³⁾や五十嵐⁴⁾が子宮発育不全に対して有効であるとして報告した偽妊娠療法を機能性不妊婦人に行い、次いで排卵性周期が回復してから cyclofenil を周期的に投与するという治療法の効果を検討した。

II 研究対象および方法

対象は当科不妊外来に通院する、不妊検査で異常の認められない排卵のある不妊婦人で、しかも種々の有効とされる治療法で妊娠しなかつた機能性不妊婦人10名である(表1)。

方法は図1に示すように、月経周期7日以前に estradiol dipropionate 10mg 1回筋注するか、月経周期第5日目より premarin 錠を1日1.25mg 10日間服用させた。その後月経周期の第14日目頃から estradiol dipropionate 10mg 宛週1回計9回、および17-hydroxyprogesterone capronate を週2回65mg から始めて375mg 迄計18回筋肉内に投与した。

偽妊娠療法終了後、消退出血が生じてから排卵の誘発の目的で clomiphene 1日50~100mg 5日間投与した。排卵周期が回復してから月経周期の第5日目より cyclofenil 100mg/日~5日間の投与を行った。

偽妊娠療法終了後1年以内の妊娠成立に対する効果および副作用について検討すると共に5人の患者については偽妊娠療法中の血中 FSH および LH を NIAMD より提供された hFSH, hLH の抗原および抗体を使用した2抗体法 radioimmunoassay により測定した。

III 結果

1) 破綻出血: 偽妊娠療法中2例に子宮出血が認めら

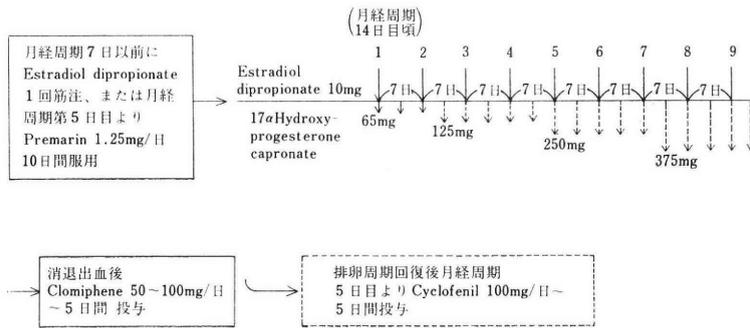


図 1

表 1 治療対象および結果

症例	氏名	年齢	原発続発 不妊の別	不妊期間 年・月	通院期間 年・月	投与中 子宮出血	子宮腔長 の変化 (cm)	消退出血 開始まで の日数	Clomiphene 投与による 排卵の有無		妊娠成立
									1回目	2回目	
1		35	原	5・9	4・0	—	7.5	14	—	+	+ ¹⁾
2		31	原	3・8	2・0	—	6.0→7.0	9	—	+	—
3		33	原	4・0	1・1	+(2回)	8.0→8.0	13	—	+	—
4		27	原	3・8	0・11	—	7.5→7.0	11	—	+	—
5		26	原	3・7	2・1	—	7.5	13	—	+	—
6		31	原	5・10	2・6	—	7.0→7.0	13	+	—	—
7		27	原	2・5	1・4	—	7.0	12	—	+	—
8		30	原	3・4	2・3	+	7.0→7.0	9	—	+	—
9		36	続 ³⁾	8・1	2・7	—	6.0→7.0	16	+	—	—
10		35	原	12・0	4・0	—	7.0	8	—	+	+ ²⁾

- 1) 偽妊娠療法後 4 周期目 Cyclofenil 100mg/日～5 日間投与周期妊娠成立
- 2) 偽妊娠療法後 6 周期目 Cyclofenil 100mg/日～5 日間投与周期妊娠成立
- 3) 結婚 2 年目子宮外妊娠で右卵管摘出、その後不妊

れたが gestagen を増量することにより止血し、予定の期間治療を続けることが出来た(表 1)。

2) 子宮腔長の変化: 治療前の子宮腔の長さが 6 cm の例が 2 例あり、これらの例は治療後子宮増大が認められ、子宮腔の長さは 7 cm となつたが、治療前から 7 cm 以上の子宮腔長をもっていた例では子宮の増大はとくに認められなかつた(表 1)。

3) 消退出血: 偽妊娠療法終了後 8 日目から 16 日の間に全例消退出血が認められた(表 1)が、その量は通常の経血量より少量であつた。

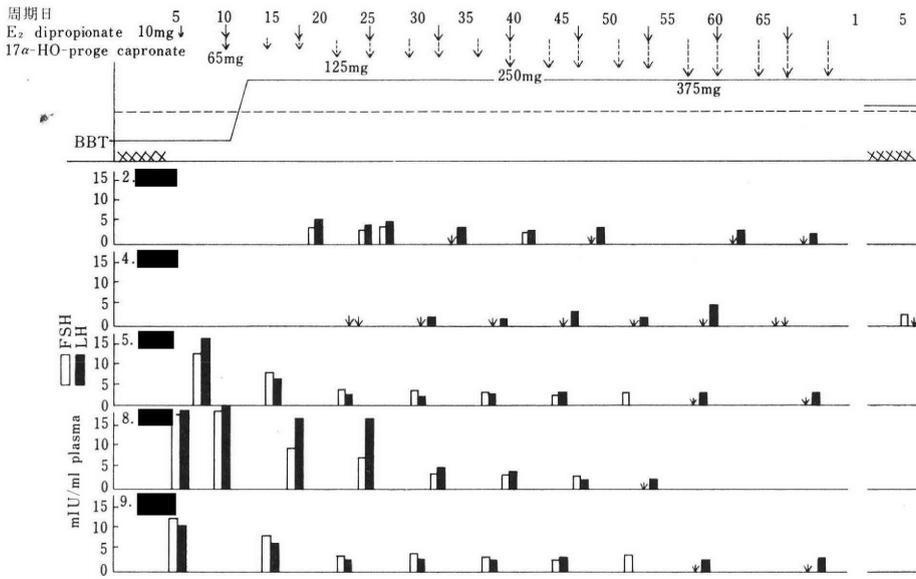
4) Clomiphene の効果: 消退出血後 5 日から 7 日より排卵誘発の目的で clomiphene 療法を行つたが、投与周期に基礎体温が 2 相性を示したのは 2 例のみで他の 8 例は 1 相性の基礎体温を示した。2 相性の体温を示した 2 例も、治療前にくらべ低温相が長く 25～27 日であつた。基礎体温が一相性を示した 8 例には更に第 2 回目の clomiphene 療法を行うことにより全例に排卵性周

期が回復した(表 1)。

5) 血中の FSH および LH の変動: 5 例の患者について血中の FSH および LH を測定した結果は図 2 の様に、偽妊娠療法を続けるに従つて両者共減少し、5 m IU/ml (血漿) 以下の値を示した。

6) 妊娠効果: 10 例中 2 例が偽妊娠療法終了後半年以内に妊娠に成功した(表 1)。次に妊娠した症例について述べる。

① 症例 1. 35 歳(図 3): これは 5 年 9 カ月の原発不妊で、通院治療期間 4 年の患者である。この間機能性不妊症に有効といわれる種々の治療を行つても妊娠しなかつた。偽妊娠療法による消退出血後 4 周期目、cyclofenil 100mg/日～5 日間投与周期に周期第 18 日目に基礎体温が上昇し妊娠に成功した。妊娠中期まで順調に経過したが、その後晩期妊娠中毒症となり妊娠 41 週目某産婦人科医院で 2200g の女児を分娩した。しかし児は仮死状態で数時間後に死亡した。なお児は外見上奇形等は



(↓印は低値のため測定不能)

図 2 偽妊娠療法中の血中 FSH および LH の変動

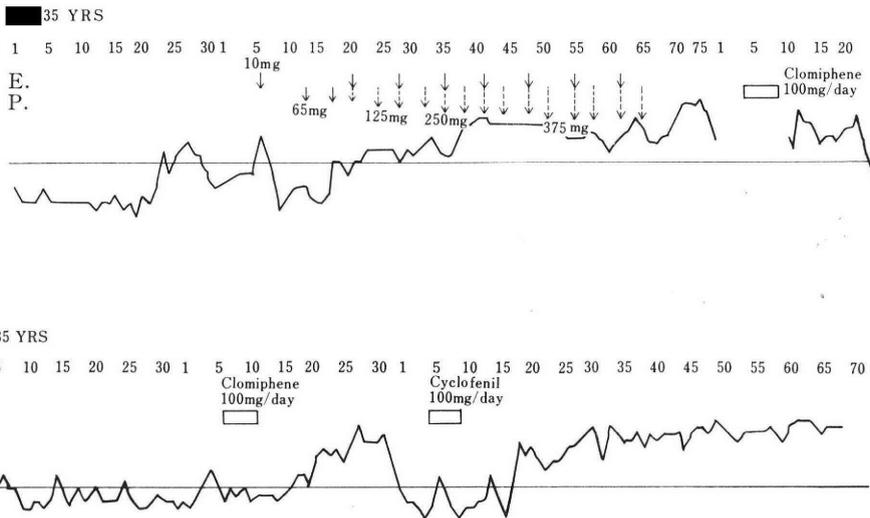


図 3 妊娠例 (症例 1)

認められなかったとのことである。

◎症例10. 35歳 (図4) : これは12年間の原発不妊で、通院治療期間4年の患者である。この間機能性不妊症に有効とされる種々の治療を行つても妊娠しなかつた。偽妊娠療法終了後、clomiphene 療法を行い、第2周期目に排卵性周期が回復した。第6周期目、cyclofenil 100mg/日～5日間投与周期に妊娠に成功した。妊娠経過は順調で、妊娠41週目に前期破水して入院した。その後陣痛発来したが分娩の進行が遅く、また子宮底長が長く、児の大きいことが推測され、12年間の不妊とい

うことから腹式帝切を行い、3975g の女児を分娩した。術後12日目、母児共健康な状態で無事退院した。

IV 考 察

10名のいわゆる排卵性の機能性不妊婦人に性ステロイドホルモン投与による偽妊娠療法を行い、治療終了後6カ月以内に2人に妊娠が成立した。これらの患者はすべて長期の不妊症婦人であり、過去において、estrogen の rebound 療法、黄体期の gestagen 療法、HCG 療法、少量の排卵誘発剤の卵胞期投与、AIH 等の治療を行い

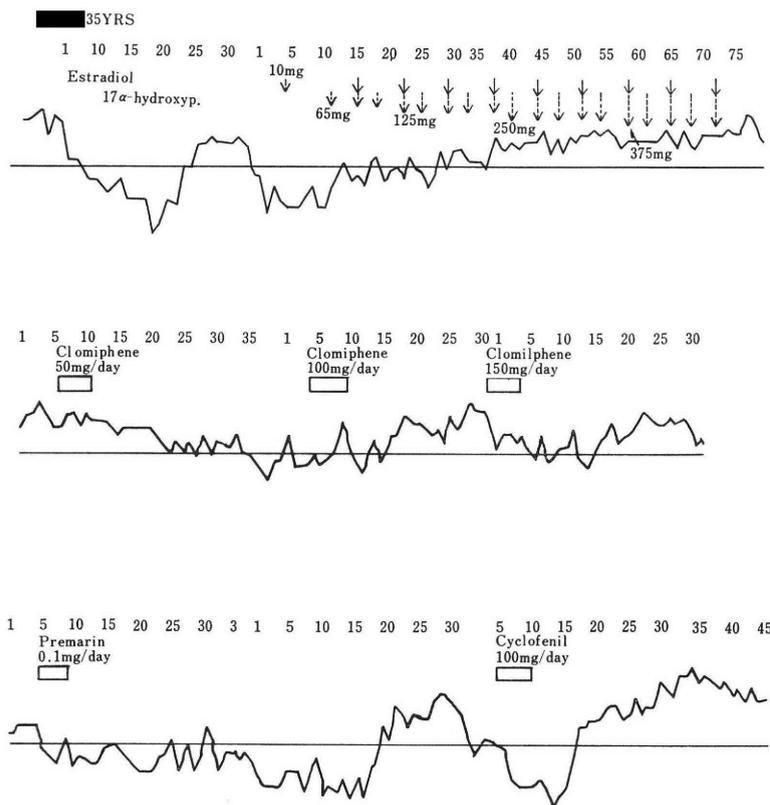


図 4 妊娠例 (症例10)

すべて無効であったもので、偽妊娠療法後、cyclofenil の周期投与により妊娠例が出たことは、この方法が妊娠成立に対して何らかの効果をもたらしたためと考えられる。

偽妊娠療法後出来るだけ早期に排卵周期を回復させるため、clomiphene 療法を行つたが、消退出血後の第1回周期に BBT が2相性を示したのは2例のみで、しかもこの2例では低温相が長く、いわゆる希発月経の状態を示した。このことは五十嵐⁴⁾の偽妊娠療法後第2月経周期に自然に排卵周期が回復するとの報告にくらべ、clomiphene 療法には偽妊娠療法後の排卵周期の回復促進作用はないと思われる。

偽妊娠療法後の clomiphene 療法に続き少量の premarin や cyclofenil の投与を行い2例に妊娠が成立した。妊娠成立周期はたまたま cyclofenil 投与周期であり、また BBT の低温相の最終日は2例共16日目に当る。このことは妊娠に対して cyclofenil の効果も否定は出来ないが⁵⁾、偽妊娠療法前にも数年間機能性不妊に有効とされる種々の治療法を行つており、この中には少量の排卵誘発剤 (cyclofenil) の使用も含まれていることから、偽妊娠療法が妊娠成立に対して大きな切掛けを

作つたことは確かといえよう。

作用機序については不明である。Ufer²⁾は子宮發育不全患者に対する偽妊娠療法後卵巣機能の改善や妊娠の生ずることにより卵巣機能のはねかえり現象の存在を示唆している。今回の治療中 FSH, LH の分泌が抑制されておりはねかえり現象の生じた可能性はあるが、治療後ホルモン測定をしていないし、clomiphene 療法を引続き行つているのではねかえり現象の存在の有無に関しては今後の検討が必要である。偽妊娠療法中の血中 FSH と LH は抑制されて大体 5 m I.U. 以下の値となつているが、これは FSH の値に関するかぎり正常の妊娠中の値⁶⁾よりも高値である。Goldfarb³⁾によれば estrogen-progestin 投与中の婦人の gonadotropin 分泌の抑制は incomplete である³⁾といわれているのでそのためかもしれない。

副作用は2人の患者に偽妊娠療法中破綻出血が認められたのみである。しかしこれは、gestagen の量を増すことにより止血出来た。治療後すべての患者が排卵性周期を回復しており、治療後の副作用もないと考えてよい。また分娩した1児は不幸にも死亡したが、奇形はなく、原因は妊娠中毒症による SFD とと思われる。他の1例は妊

妊娠過も順調で、帝切により3975gの生児を得ている。

元来偽妊娠療法は子宮發育不全症²⁾や月経困難症²⁾に有効と報告されたものである。子宮發育不全に対しては子宮増大作用があるが、今回研究対象にした患者は子宮腔長が正常であつたためか、子宮増大作用は明らかではなかつた。Endometriosisのための月経困難症に対しても偽妊娠療法が有効である。Kistner (1958)⁹⁾がendometriosisに対する偽妊娠療法の有効性を報告して以来、endometriosisに対し、偽妊娠療法が広く用いられるようになった。Goldfarb¹⁰⁾やKistner¹¹⁾によれば外に原因のないendometriosisのある不妊婦人に偽妊娠療法を行うと、その後20~30%に妊娠が成立するという。今回の対象にした長期の不妊婦人は月経困難症もなく診療上も異常所見はなかつたが、ラパロスコープやカルドスコープを行っていないのでendometriosisの合併を完全には否定出来ない。しかし種々の治療が無効である機能性不妊に対して、偽妊娠療法を試みるのも一つの方法であると考えられる。ただし妊娠率が20%という低率であつたことは、機能性不妊の全例に本法が有効とはいえないことを示している。今後機能性不妊の中でどんな型のものに本症が有効なのかを研究する必要がある。

本論文の要旨は第20回日本不妊学会総会にて発表した。五十嵐正雄教授の御校閲を深謝します。

文 献

- 1) 伊吹令人, 品田孝夫, 根岸正勝, 中村淳, 横田佳昌, 森田清子, 井沢秀明, 佐藤恒治, 五十嵐正雄: 第20回日本不妊学会, 昭50. 10. 仙台市.
- 2) Ufer, J.: Acta Endocrinol. 26: 353, 1957.
- 3) Kaiser, R.: Dtsch. Med. Wschr. 81: 744, 1956.
- 4) 五十嵐正雄, 小沢陸男, 佐藤昭吾, 井上定一, 保坂久: 産と婦, 29: 464, 1962.
- 5) 品田孝夫, 横田佳昌, 根岸正勝, 中村淳: 日不妊誌, 20: 291, 1975.
- 6) Parlow, A., Daane, T. A. and Dignam, W. J.: J. Clin. Endocr. 31: 213, 1970.

- 7) Jaffe, R. B., Lee, P. A. and Midgley, Jr. A. R.: J. Clin. Endocr. 29: 1281, 1969.
- 8) Goldfarb, A. F.: Metabolism 14: 339, 1965.
- 9) Kistner, R. W.: Am. J. Obstet. Gynec. 75: 264, 1958.
- 10) Goldfarb, A. F.: Progr. in Infertility Ed. by Behrman S. J. and Kistner R. W., p. 467, Liffle, Brown and Comp. 1968.
- 11) Kistner, R. W.: Progr. in Infertility Ed. by Behrman S. J. and Kistner R. W. p. 327, Little, Brown and Comp 1968.

The effect of sequential pseudopregnancy-cyclofenil therapy on ovulatory sterile women

Takao Shinada, Kuniharu Ami,
Yoshimasa Yokota and Hiroyoshi Seyama

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

10 ovulatory sterile women, in whom no cause of infertility were discovered by ordinary examination, have been given increasing amounts of 17-hydroxyprogesterone capronate and estradiol dipropionate in combination (pseudopregnancy). When ovulation returned after pseudopregnancy, they were administered low dosage of cyclofenil in the follicular phase. After the pseudopregnancy was suspended, 2 women became pregnant at the time of the fourth and sixth menstrual cycle. Those sterile women did not become pregnant, before pseudopregnancy though they were treated in our Department for more than one year. It is suggested that pseudopregnancy has important effect on establishment of pregnancy as a clue.

心身医学面から見た不妊症管理の実際について

The Practical Administration for Sterility Patients by Psychophysiological Therapy

日本バプテスト病院産婦人科

ト 部 宏

Hiroshi URABE

Obstet. Gynec. Department, The Japan Baptist Hospital

著者は不妊症外来において患者との対話を通じて患者個人の多くのデータの吸収に努めて診療に役立っている。そして患者自身の精神的安定が治療に及ぼす影響が大であることを認識し次の基本姿勢に従って指導している。

基本姿勢

1. 不妊症夫婦の人生と医師とのかかわり合いについて。
2. 不安ととらわれの身からの解消法としてキリスト教や仏教の考え方を例としていかにして自己放棄をなして平安な一日を達成するかを説く。
3. 生活の中で最も安定した最も活気のある身体の形成について。

方法論

(患者自身、夫婦共、又は5組の夫婦を集団として解説をする。)

1. 医学的解説。
2. 生活様式など身近な事柄の変革。
3. 生活のリズムの発見。
4. 生活の中に運動を取り入れる。
5. 心の豊かさを求める。
6. 疑問とかなげきの生活においては行動は生れないことを認識させる。
7. まぼろしを持たないで自分の身体的変化を詳細に報告させる。
8. 自分の決定した行動の責任感の強さと無償の行為への満足感の発見。

日常外来診療において不妊症を取扱うに当たり、患者のおかれている社会的地位を中心とした患者の精神環境を考慮せずにはおれない。医師の目前に立つ一人の患者との対話によって医師は数多くの個人的な身体的並びに精神的データを吸収出来ることも事実である。そして対話を重ねるうちに患者自身の精神不安は消失し、ふくよかな顔相に変わるひとの多いことも感じ、それにともないめづらしい結果の数々が生れてくることを経験するに及び、著者は次のような基本的考えのもとに出来るだけ順を追いつつながら、時には患者自身、時には夫婦、時には3～5組の夫婦と共に対話を行つているので報告する次第

である。

1. 不妊夫婦の人生と医師とのかかわり合い について

結婚する夫婦の多くは自分が不妊症になるだろうかなど考えてもみないであろう。その二人がある一定期間して子供を希望するのに恵まれない時の気持はさぞ大変なことであろう。その時点において婦人の社会的地位はどんなに平等が叫ばれていても、不安と苛立の中に追いやられずにはいないであろう。そして何年間か医師とのかかわり合いが持たれて最後に恵まれない時の二人の人生

はどうであろうか。この事を考える時、患者とかかわりあう医師として患者の人生をどのように考えたらよいだろうか悩まざるを得ない。著者は常に患者とかかわりあいは患者の人生学が主体性を持った上で医学は補助的なものであると理解している。それは新生命が恵まれるためには患者自身の仕事と医師自身の仕事があり、しかも患者と医師とはあたかも二人三脚にて目的地に行くようなものであるからである。しかし現代の多くの患者は色々な医学的知識をかじりつつ医師のまねごとにあけくれ、苛立ちおのっている。このような精神環境ひとの身体によりよい調和と活力が生れ得るであろうか。そこには多くのストレスが充満し、自律神経失調を中心にした身体的変調が多かれ少なかれ生じている。この点については洋の東西をとわず話されていることは事実である。古めかしいことかも知れないが漢方医学の中に七情が適度の時は助けあい過不足は病気の原因になるという。(喜、怒、憂、思、悲、恐、驚)。西洋医学を学んだ著者等も今一度、漢方医学の基本的考えを学んでよいように考えている。このようなかかわり合いを基本にして診療を行っている。

2. 不安ととらわれの身からの解消法

キリスト教や仏教の考え方を例としていかにして自己放棄をして平安な一日を達成するかを説いている。

積極的主体性への参加について

エックハルトは「もし私が神のためにのみ苦難を甘受するなら、その苦難は私にとって苦痛でも耐え難いものでもない。何故なら神がその重荷を荷つてくれるからである。たとえばある人が私の肩に百ポンドの分銅を置いたがもう一人がそれを一緒に荷つてくれたなら、私は一ポンドと同じように易しくそれを荷なえるだろう。それは私にとって苦しいことでもなければ難しいことでもない」このような境地に達した人ならすべてが喜びに変ずる。雲門の垂語に「日々是れ好日」がこれと同じである。聖書に「あなたの片方の頬を打つ者には他の頬をも向けなさい」とある。これは忍従ではなく、積極的主体性の教えであるとされている。苦しみを甘受するだけでなく、神の為に喜んで苦難を積極的に引き受ける姿勢が大切である。これに類する事柄が私達の生活の中に手に取るほど多くある。相手によつて色々な実例をあげながら説けばその効果は大である。

受け入れる人間像への努力について

聖書に「あすのことを思いわずらうな、あすのことはあす自身が思いわずらうであろう。一日の苦労はその日一日だけで十分である」「なぜこわがるのか、信仰の薄いやつら、わたしに従つてきなさい。」

ブッダ・ゴータマ

「人は生れによつて 聖者たるにあらず」。「慾楽と苦行との二つの極端をはなれ、智慧の眼を開かせ、解脱涅槃に導く中道の発見こそ理想への正道である。」「執着のある身心や環境は苦である」と言うことが現実の苦に関する神聖な真理である。これらの言葉の基礎となっているものは、私達人間、凡人は自分を放棄して大自然の大きな力に対してもつとも謙虚になり、神や仏の力を信じ従うことによつて悟りの境地に入り平安が得えられ、今と言う時間を積極的に生きる情熱が生れることを示している。情熱のある生活が身体の活力と生活の豊かさを生み、そしてそれが医療と助けあつて恵まれる身体を作つて行くのである。

生活の中で最も安定した最も活気ある身体の形成

本来的生命の偉大さの認識とそれに対する自己の傲慢さの発見

科学の発達と科学的思考の浸透に伴なつてひとの心の中に目芽え育つて、自己を支配している考え方に「自分でできる」と言う人間の我慾があるではなからうか。ひととしてこのことは大切な一面を持つことは否定出来ないが、その限界のあまりにも小さいことを今一度考える必要がある。医学の発達に伴ない私達自身、ひとの身体を自由にあやつれる感すらないわけではないがよく考えてみると、私達が行う医療の基礎の中で私達に気づかずに働き続けているものがあるからこそ、医療らしい医療が行われているように思えるのである。自然の治癒力に対する配慮が生れた時に始めて人として自分自身を眺め対処することが可能となる。ここにおいて始めて自己の思い(心配、まぼろし)が現実化して自分が何をどう行動することが最適であるかに気づいていく。病人の目は医師の目より真剣であると言われ、それも事実であるがその真剣さが誠に病人自身に役立つ意味での真剣さであるのだろうか。著者は目的を得ようと言う思いを、我慾をつのらせている心理状態であることが多いと解している。そうすれば不妊患者として誠の真剣さとはどんなことだろうか。これを患者に知らせなければ不妊の治療も片手落になる可能性が充分ある。ここにおいて自然治癒力と自己の最も安定したひとの形成と新生命が宿る身体とは最も活気ある身体でなければならないことを体験させる為の基本の一つに、生命の偉大さの認識と自己の傲慢さの破壊にあると信ずる。生活の中で患者自身に一つ一つ自分が思い行っている事柄の反省によつて達成しなければならぬことを知らせなければ変身は不可能である。また患者を一度苦しみの中に導きその苦しみを共に味わうようにすれば、患者自身大きな転機を発見する。ひとの能力、機能とは一体何なのか

ひとは個性があり、人格があり、有機体で社会性があり、感情がある。この人の能力は生れる時に与えられているのであるがそれがどれほどのものであるのか知るひとはいない。不妊患者は常に自分の能力、特に妊娠に関して妊娠しない限り（自分の思いが満されない限り）どこか自分に悪い点がありはしないかと神経を集中して疑いの生活をしている。このことは何を意味するのであるか。まず第一に能力の欠如への不安が人としての成長活力などを阻害している。第2に思いが先立つて発展への努力することを忘れている。これらはすべて人の機能の阻害につながることである。例えば子供の知能指数をあちこちでテストして良い悪いに一喜一憂している姿に似てはいないか、人の能力は開発して始めて役に立つものである。与えられた能力は変更することはない。ただその能力を十分に開発するしか人生を生き抜くことは出来ないのである。このように考えると我々に与えられているのは能力を開発するしかないのではなからうか。このことに気づくとき自己の思いのみにあけくれる生活を断ち切って開発への方法、努力に生活の目が向けられ、機能の充進への目的を達するようになるであろう。

方法論

不妊患者を取り扱うに当り、前述した基本姿勢のもとにそれぞれの患者の理解、能力に応じて希望が慾望となり慾望がこうじて自己強制となり、自己強制を通じて自己の中に起る不安とらわれの身から自律神経失調を起す過程から開放して行かなければ医学の行使も必ずしも十二分に作用するとは限らない。特に機能性不妊と呼ばれ多くの医師を転々としている状態の患者及び来院して長い患者にとつてはより大切な要素である。この為に著者は次のように行っている。形態としては患者自身、夫婦共、時には5組の夫婦を集団として取扱っている。

1. 医学的解説

2. 生活様式など身近な事柄の改変

A. 例えば多忙な生活をしている患者はゆつたりとした生活に、ゆつたりと暇な人は忙がしい生活をする。

B. 非常に細やかな性格、神経質な性格の人はまず生活の中で神経質になる事柄について夫に指摘してもらい、すべてに受け入れ態勢を取つて生活する。また人に言われなくともよく気が付き、しかもそれをしないと気になつて困る人は、人に言われるまで呑気に待つことに努めるなど。

C. 自分の意志をすぐ出すひと、しらずしらずの内に自分の思うようにしないと気のすまないひととは夫の言うままに生活してみる。例えば家の中の配置改変を夫の意志のままにやつて、始めは気になつてしようがないだ

ろうが、それが気にならないよう考え方、感じ方に改める。

D. つぎつぎと自分の思いを表現して質問せめのような患者には自分の考える範囲と他人の考える範囲を明確にするよう強く要請する。こんな人は家でも大なり小なりそうであろう。これを一つ一つ辛くても指摘してもらいあらためる。

E. 朝寝坊の人は早起き、昼寝する人はそれを止めて生活をする。初めは大変のようであるが次第に体調が整つて来る。この間に色々な身体的問題が起つてもやりかけたものは止めてはならない。

F. 家の中でこせこせ落付かず、早く仕事を行わなければ気のすまない人、一日の予定をどんなことがあつてもやらないと落ち着かない人はその逆のことを実行する。

3. 生活のリズムの発見

4. 生活の中に運動を取り入れる

仕事の忙しさで体を動かすことはあつても運動することは家庭に入れば次第に少なくなる。身体をより活力あるものにするためには自分に適した運動をして鍛えなければならない。そして気持の張りを持つて活動することが機能をより充進させる。簡単なことのようにであるが人は案外周囲の事を気にしてなかなか実行が出来ない。週に何日かは汗をかくほどの運動を命ずる。

5. 心の豊かさを求める。(とらわれの身からの開放)

ここで積極的主体性とか、受け入れる人間像とか生活の中で患者自身の思考の中に主治医の思考を導入する訓練をさせる。不妊患者の多くによく注意していると顔に現われる表情が単一化している傾向を感じる。これは医師とのかかわりあいの度合いにもよるけれど不妊症として来院することの緊張感及び社会的地位、社会環境の辛さによる表情の豊かさを失つている証拠である。心にゆとりの出来た患者には顔の表情が豊かになつて来ることは当然である。そのようになるには鏡に接するとき、自分の顔の豊かさを求めなさいと言っている。

6. 疑問とか嘆きの生活においては行動は生れないことを認識させる。

7. 幻を持たないで自分の身体的変化を詳細に報告させる。自己を詳細に観察することと神経質になることとの違いを説明し、人は案外、外界の変化にすばやく反応して行くものであり、それを細かく観察報告させると、そのひとの全体的な体調の変化を見抜くことが可能であり、個人差のいかに多いかを知ることが出来る。例えば月経前後を中心にその症状を一つ一つメモしたり、気候の変わり目などに起る変化、疲れた時に起る身体変化をそれぞれの患者の表現で表現させる。これによつて患者の体調を調節可能な治療法を発見することが可能である。

しかし始めにこんなことがないかと暗示を与えるとそれが患者の幻化して間違つた観察をしてしまいがちであることに注意しなければならない。

8. 自分の決定した行動への責任感の強さと無償の行為への満足感の発見

運動とか、生活の変革とかを行うとき必ず陥いることは何故しなければと言う疑問とその結果の確認をより早く持ちたいと言う気持である。若い世代の患者に無償の行為をとことんまで強いることは実に酷なことである。特に神経質と呼ばれる患者にはなおさらのことである。しかしながら人の行為を最終目的と目の目的とにわけながら考えてみると、今やつて行動はその行動をなしとげることのみその行動があるのであつて行動の目的の為にあるのではない。そしてその行動の積重ねによつて体調が整うのであつて妊娠とは直接的関連性は不明である。このことを悟りながらその行動の中によるこびを見出さない限り達成することはむづかしい。無償の行為、無償の努力の中にかこ新生命の恵まれる素地が育つのではなからうか。世の中に例外としてよく聞き、事実わりに多く認められることは転地とか、勤務を止めたり変更したり、勤め始めたり、家族と別居したり、病院通いをあきらめたりした後の妊娠である。これらの例外の中に含まれている人生的意味は何であろうか。ここには体調の変化と無償の行為が基本となつて知らず知らずの内に体調が整い、または体調が変わり妊娠への条件が出来た結果であろう。このようなことは流産を繰返す患者をつぶさに観察していると人の心の及ぼす身体への影響が手に取るように理解できる。もつともつと医師として努力をしなければならない事柄である。

まとめ

不妊症の患者は多少の差があるけれど不妊ノイローゼと呼ぶにふさわしい一面を持つている。目的を果すためにその熱心さは最高のものであろう。これら患者を取扱うに当り患者の人生と医師とのかかわりあいにおいて医療における哲学を身につけない限り十分な治療とは言えないであろう。そして患者自身の持つ身体、精神環境などの訴えを詳細に取り上げることによつて患者自身の個体差が判明し、それに基づいて各自の体調を整える指導を行うことが出来る。医師側においては言うまでもなく医学が基本であるが医学の行使を充分にするためには、医師と患者とのかかわりあいを充分にして個体差を見出さねばならないだろう。このような立場で診療に従事して以来5年程になる著者にまだ取止めのない事例ではあるが多くの不可解な症例に出くわしている。今後更に充実して不妊症の治療の本質を見極めようと願つている。

この1部は第20回日本不妊学会総会において追加報告をした。

文 献

- 1) 門脇佳吉：禅とキリスト教，S. 50，創文社。
- 2) 増谷文雄他：仏教の思想全12巻，S. 43，角川書店。
- 3) 水野弘元：仏教の化点，S. 49，佼成出版社。
- 4) 中村元：釈尊のことば，S. 44，春秋社。
- 5) 水野弘元：釈尊の生涯，S. 46，春秋社。
- 6) 中村元：東洋人の思性方法，S. 47，春秋社。
- 7) 作田啓一：恥の文化再考，S. 47，筑摩書房。
- 8) 中根千枝：タテ社会の人間関係，S. 47，講談社現代新書。
- 9) 丸山真男：日本の思想，S. 47，岩波新書。
- 10) 八木誠一：人と思想イエス，S. 45，清水書院。
- 11) 内村鑑三，関根正雄：人と思想，S. 45，清水書院。
- 12) 和歌森太郎：日本人の再発見，S. 48，弘文社。
- 13) 木村敏：人と人との間，S. 48，弘文社。
- 14) 土居健郎：「甘え」の構造，S. 48，弘文社。
- 15) 森田正馬，河合博：神経質の本態と療法，S. 47，日揚社。
- 16) 有地享：婦人の地位と現代社会，S. 46，法律文化社。
- 17) 門脇佳吉：禅とキリスト教，S. 50，創文社。
- 18) 佐橋法龍：禅，S. 43，角川選書。
- 19) 池貝西次郎：行動療法と心身症，S. 46，医歯薬出版。
- 20) 西山英雄：漢方医学の基礎と診療，S. 45，創文社。
- 21) 佐藤幸治：禅の療法・内観法，S. 49，文光堂。
- 22) 飯塚関他：禅のこころ，S. 43，講談社現代新書。
- 23) 森三樹三郎：「無」の思想，S. 45，講談社現代新書。
- 24) 秋月龍珉：鈴木大拙の言葉と思想，S. 45，講談社現代新書。
- 25) 宮川透：西田，三木，戸坂の哲学，S. 42，講談社現代新書。
- 26) キヤノン W.R.：プロテスタントの信仰，S. 43，(白川遠正訳)，日本基督教団。
- 27) 高橋暁正：漢方の認識，S. 44，日本放送出版協会。
- 28) 水野弘元：仏教の基礎知識，S. 46，春秋社。
- 29) 江守五夫：母権と父権，S. 48，弘文社。
- 30) 沢瀧久敬：科学について，S. 30，角川全書。
- 31) 加藤正明，森岡清美：ストレス学入門，S. 50，有斐閣。
- 32) 石川，中，森沢康：健康哲学のすすめ，S. 50，有斐閣。
- 33) 高良成久他：現代の精神衛生講座，S. 48，誠信書房。
- 34) 現代性教育研究，季刊，日本性教育協会編集。

The practical administration for sterility patients by psychophysiological therapy

Hiroshi Urabe

Obstet. Gynec. Department, The Japan Baptist Hospital

The writer has been making an effort to collect many personal data on sterility problems through holding a conversation with each patient, and those data have been much contributed to the treatment for these sterility patients.

Consequently, the writer has noticed the great importance of their own mental stabilization and its influence on the treatment, which has given the following basic attitude for their instructions.

Basic Considerations

1. Relationship between the past life of a married couple and their physician.
2. Persuade them how to get out of the instability and the prejudice in their lives and to live a quiet day with selfrenunciation through

the examples of the way of thinking in Christianity and Buddhism.

3. Body construction in the life which is most stabilized and lively.

Method

(The writer has been trying to teach to the different groups: patients, patients with their husbands, and the group with five married couples.)

1. To have medical knowledge
2. To reform the living ways within their surrounding environment
3. To discover the rhythm in their lives
4. To take and application of athletics to their lives
5. To seek to live in the fullness of mind
6. To be led to understand the fact that there will be no desire to act where the life of doubt and grief is
7. Without any thought in a vision, to report their own physical changes in detail
8. To discover the inner intensity for a sense of responsibility towards the acts that the patient herself has decided on, and her feeling of the contentment for the rewardless acts

当科における不妊症の臨床統計

(昭和38年～昭和45年)

Statistical Studies on the Sterility in Our Clinic

県立宮崎病院産婦人科

秦 喜 八 郎 有 住 裕

Kihachiro HATA Hiroshi ARIZUMI

上 笹 貫 修 浜 田 政 雄

Osamu KAMIZASANUKI Masao HAMADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki
Prefectural Hospital, Miyazaki, Japan

昭和38年1月から昭和45年12月の間に当科に挙児希望を主訴に来院した1,013例について、その頻度、年令、不妊期間、不妊因子等について統計的検討をおこなった。

- (1) 不妊患者の外來における頻度は3.55%であり、年次的に不妊期間2年以内の来院者が増えている。
- (2) 初診時年令と妊娠成功率には特別な関係はないが、不妊期間が5年以上経過した者では妊娠率が低下する。
- (3) 原発、続発不妊の比では原発不妊が多く、その年令分布は続発不妊に高年令層が多い。
- (4) 治療期間2年以上のものでは妊娠率が低下する。
- (5) 原発不妊と続発不妊では続発不妊に妊娠成功率が高い。
- (6) 不妊因子については重複因子、卵管因子をもつものに妊娠成功率が低い。

はじめに

近年の Reproduction の知見に関する急速な進歩にともない、大学病院を始めとする専門病院において、不妊症外來が設置され不妊症の治療成績の1段の向上が報ぜられている。

当科においても昭和46年4月より一対一の診療による不妊症外來を設置しているが、さらにその体系を整えるために当科における不妊症患者の実態を把握する目的で、過去数年間にさかのぼって種々の角度より臨床調査を行っているのでその一端について報告する。

成 績

1. 不妊主訴患者の頻度

昭和38年1月～昭和45年12月の間に挙児を希望して来院した患者の数は1,013例であり、外來患者総数28,531

例の3.55%にあたる。

年度別の患者数は逐次増加の傾向にあるが、総体的な外來患者数の増加にともない頻度としてはむしろ低下の傾向にある(表1)。

表1 挙児希望者の頻度

年 度	外來総数	挙児希望者数	%	
昭 和	38	2,121	88	4.15
	39	2,314	103	4.45
	40	3,002	108	3.60
	41	3,136	116	3.70
	42	3,645	145	3.98
	43	4,504	146	3.24
	44	4,888	145	2.97
	45	4,921	162	3.24
	総 計	28,531	1,013	3.55

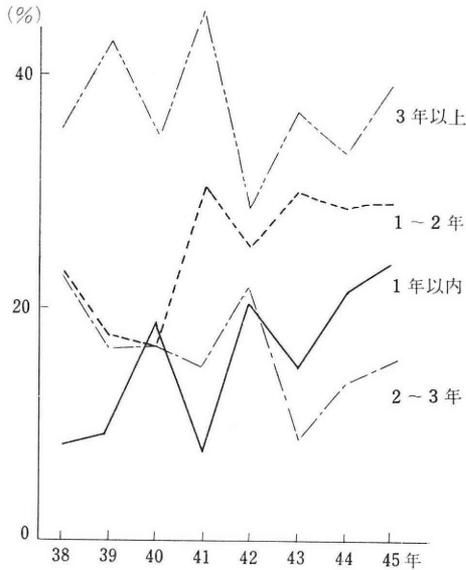


図 1 挙児希望者の初診時，不妊期間の変遷

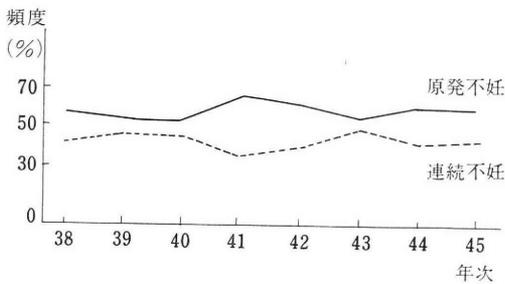


図 2 原発不妊と続発不妊の頻度の変遷

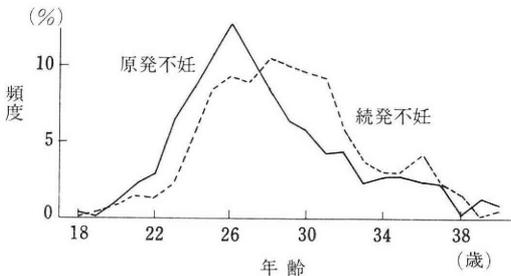


図 3 原発不妊と続発不妊の初診時年齢分布

このうち各年度にわたる重複例を整理すると患者実数は835例であり，以下835例について述べる。

2. 不妊期間

初診時の不妊期間についてみると年次的に1年以内，1～2年のものが増加し，2年以上あるいは3年以上の不妊期間をもつものは少なくなってくる傾向にある(図1)。

3. 原発，続発不妊

原発，続発不妊の別にみると原発不妊がやや多く，両

表 2 年度別加療開始数

年 度	初診数	加療実数	不妊期間	
			1年以内	1年以上
昭 38	82	15	1	14
39	97	22	1	21
40	103	31	8	23
41	95	31	3	28
42	113	33	6	27
43	108	28	5	23
44	116	37	8	29
45	121	40	5	35
総 計	835	237	37	200

表 3 初診時年齢と妊娠率

	不妊期間(1年以内)			不妊期間(1年以上)		
	加療数	妊娠数	妊娠率	加療数	妊娠数	妊娠率
～24	9	2	—	37	11	29.7
初診時年齢 25～29	21	7	33.3	92	27	29.3
30～34	6	4	—	49	8	16.3
35～39	1	0	—	20	6	30.0
40～	0	0	—	2	1	—
	37	13	35.1	200	53	26.5

* 妊娠率(%)は加療数10例以上について記入

者の比率はほぼ一定しており年次的な著しい変動はみられない(図2)。その年齢別分布についてみると原発不妊は26歳にピークをもつ一峰性の分布を，続発不妊では26～31歳にかけてなだらかな山を形成する(図3)。

4. 治療実数

挙児希望患者835例の多くは他院よりのHSG依頼のものであつて，その後の診療は主治医にゆだねることが多く，実際に当科で継続して診療を行ったものは，237例であり加療率は28.4%と低い。そのうち不妊期間1年以内のものが37例，1年以上のものが200例である(表2)。以下237例について妊娠成立に影響する二，三の因子について不妊期間1年以内のものと1年以上のものについてのべる。

5. 初診時年齢と妊娠率

初診時の年齢と妊娠率についてみれば，35歳以上の群においても妊娠率の落ちこみがなく数少ない40歳以上の症例にも妊娠例があり，両者の間に特別な関係を認めていない(表3)。

6. 不妊期間と妊娠率

初診時の不妊期間と妊娠率についてみれば，1年以内の37例では35.1%，1～2年のものでは30.2%，2～3年のものでは33.3%，3～5年のものでは27.3%と平均妊

表 4 初診時不妊期間と妊娠率

不妊期間(年)	加療数	妊娠数	妊娠率(%)
0~1	37	13	35.1
~2	63	19	30.2
~3	39	13	33.3
~5	55	15	27.3
~7	21	4	19.0
7~	22	2	9.1
小計	200	53	26.5
総計	237	66	27.8

表 5 治療期間と妊娠率

治療期間(年)	初診時不妊期間					
	1年以内			1年以上		
	加療数	妊娠数	妊娠率(%)	加療数	妊娠数	妊娠率(%)
0~1	30	11	36.7	147	39	26.5
~2	3	1	—	30	11	36.7
~3	3	1	—	12	1	8.3
~4	0	0	—	8	2	—
~5	0	0	—	2	0	—
5~	1	0	—	1	0	—
総計	37	13	35.1	200	53	26.5

* 妊娠率は加療数10例以上について記入

妊娠率を越えているが、不妊期間が5年以上のものになると明らかな妊娠率の低下がみられる(表4)。

7. 治療期間と妊娠率

治療期間1年以内の妊娠率は、1年以内不妊群で36.7%、1年以上不妊群で26.5%であり、治療期間1~2年のものでも30%台の妊娠率が示されているが、治療期間が2年以上になると漸次妊娠率の低下でみられ、今回の調査では4年以上の加療例に妊娠成立例を認めていない(表5)。

8. 原発、続発不妊と妊娠率

原発、続発不妊と妊娠率との関係についてみると、1年以内不妊群では原発不妊23.8%、続発不妊50.0%、1年以上不妊群では原発不妊18.6%、続発不妊45.0%の妊娠率であり、いずれも続発不妊の方に妊娠率が高い(表6)。

9. 不妊因子と妊娠率

BBT, 精液検査, HSG, フナーテスト, 子宮内膜検査などの primitive な検索により主要原因を推因した不妊因子と妊娠率との関係についてみれば、当然のことながら検査正常群に妊娠率がたかく、不妊期間1年以上

表 6 原発不妊と続発不妊の妊娠率

原・続発	1年以内不妊			1年以上不妊		
	加療数	妊娠数	%	加療数	妊娠数	%
原発不妊	21	5	23.8	140	26	18.6
続発不妊	16	8	50.0	60	27	45.0
計	37	13	35.1	200	53	26.5

表 7 不妊因子と妊娠率

不妊因子	初診時不妊期間					
	1年以内			1年以上		
	加療数	妊娠数	%	加療数	妊娠数	%
男性因子	3	0	—	21	6	28.6
卵巣因子	8	4	—	39	11	28.2
卵管因子	7	2	—	36	4	11.1
その他	2	0	—	6	4	—
重複因子	3	1	—	18	0	—
正常	5	3	—	28	13	46.4
検査未了	5	3	—	53	13	24.5
計	37	13	35.1	200	53	26.5

* 妊娠率は加療数10例以上について記入

群で46.4%を示す。明らかな女性不妊因子のあるものでは、排卵の異常を中心とする卵巣因子群の妊娠率は28.2%と比較的良好く、一方卵管因子群では11.1%の妊娠率を示すにすぎない。さらに男性、女性の両方にまたがる重複因子群では1例の妊娠も認めていない(表7)。

考 按

不妊患者の外来患者に対する頻度は、不妊期間のとり方、報告機関の性格などによって同年代でも異なってくるが、大凡5~10%とされ、最近の報告でも19300例中の7.6%²⁾、9031例中の5.0%³⁾とされている。当科の頻度3.55%はこれらに比してやや低く、かつ年次変動もない。一方患者数は年次的に増加しているが、その原因は単に外来患者数の増加によるものと思われる。すなわち当地方では不妊症患者が頻度の上で左程増加しているとはいえない。しかし、不妊を訴えて来院するまでの期間についてみると不妊期間1年以内のものが年次的に増加し、従来本邦で採用されてきた3年、あるいはFIGOの定義による2年をこえるものは減少しつつあり、不妊症の早期受診、治療の必要性に対する理解が近年急速にいきわたってきたことをうかがわせる。不妊期間の定義

については異論のあるところであるが、患者の来院状況からみれば、米国不妊学会の不妊期間 1 年説をとるのが妥当であろうと思われる。ただ新婚後の避妊期間、分娩、中絶後における明確な起算点などに充分な考慮が必要であろう。

原発、続発不妊の比については一般に原発不妊が多いとされ⁹⁾、著者等の成績もほぼ同様である。年齢層の分布についても続発不妊にやや高齢であるという従来の報告と一致する。不妊症加療時における妊娠成立への影響因子についてはすでに多数の報告がある。その際その報告機関に集まる不妊患者の質、病院の不妊症診療のレベルなどによつて妊娠率が左右されることは論をまたないところであり、一概に妊娠率の比較等について論ずるのは意味のないこととも思える。しかし、一つの報告機関内において妊娠成立に影響する因子について明らかにしておくことは、その病院における不妊症の予後をおおざつぱに把握し治療計画をたてる上で参考になることが多いと考えられる。不妊期間が延長するにつれて加療後の妊娠率が低下するのも当然と考えられ、2 年未満の者に妊娠率が高いとするもの²⁾、3 年以上では 12.8% の妊娠率を得るにすぎないとするもの⁷⁾などもあり、不妊症の診療開始が早ければ早いほど良い成績が得られることを示している。著者等もその見解にあえて異をはさむわけではないが、5 年以上の不妊期間をもつものに妊娠率がきわだつて低いという今回の成績からすれば、難治性を帯びてくる不妊期間としては 5 年以上を一応の目安としたい。

診療期間の妊娠率に及ぼす影響については、6 カ月以内に 77.5% の妊娠率があり 18 ヶ月以後の妊娠例はないとするもの⁷⁾もあるが大方は 2 年以内に妊娠が成立するものとされ⁹⁾、著者等の成績でも治療期間が 3 年をすぎると著明に妊娠率が低下する。したがつて初回治療の目安を大体治療開始後 2 年間におくのが妥当と思われる。

既往妊娠の影響について、原発不妊と続発不妊との妊娠率の比較では、原発不妊に妊娠が高いとするもの⁷⁾、続発不妊に妊娠率が高いとするもの⁹⁾があるが、著者等の成績では続発不妊に妊娠率がたかく続発不妊においては男性不妊因子が殆んど除外されるためと思われる。

不妊因子と妊娠率についてはすでに多数言及されており、その際不妊因子の決定、分類の方法が問題になると思われる。不妊因子の分類については妊娠成立機序に立脚した林の分類法¹⁰⁾が意義の深いものと思われるが、著者等は既述の如く最も初歩的な検索により、不妊の原因を男性因子、卵巣因子、卵管因子、その他と区別しその妊娠成立への影響をみた。著者等の成績中、不妊期間 1 年以下のものは症例数が少ないので論外として、不妊期

間 1 年以上のものについてみると、検査正常群、男性因子群、卵巣因子群、検査未了群、卵管因子群、の順序に妊娠率がたかく、重複因子群には妊娠例がない。最近の報告でも、卵巣因子 48.4%、卵管因子 15.8%、男性因子 12.6%⁹⁾、排卵異常 40.4%、卵管不通 5.7~6.9%、精子減少 16.9%¹⁰⁾とするものがみられ、著者等の成績と大差ない。すなわち、女性不妊加療の立場からすれば、近年における内分泌学の長足の進歩が排卵障害を中心とする卵巣因子の治療を容易にできたことがうかがえる一面、卵管因子の治療により一層の努力をそそがねばならないことを示している。

まとめ

昭和 38 年 1 月~昭和 45 年 12 月における挙児希望患者について調査を行い下記の結果を得た。

- (1) 同期間の不妊主訴患者数の頻度は 1,013/28,531 (3.55%) である。
- (2) 年次的に不妊期間 2 年以内の来院者の増加がみられる。
- (3) 原発、続発不妊の比では原発不妊が多く、その年齢分布は続発不妊に高年齢層が多い。
- (4) 同期間挙児希望者の実数は 835 例であり加療数は 237 例で加療率は 28.4% である。
- (5) 初診時の年齢と妊娠率には特別な関係は認められない。
- (6) 初診時不妊期間 5 年以上のものでは妊娠率が低下する。
- (7) 原発不妊と続発不妊では続発不妊に妊娠率がたかい。
- (9) 不妊因子については重複因子、卵管因子をもつものに妊娠率が低い。

(本論文の概要は、第 18 回日本不妊学会九州支部総会、1973、宮崎において発表した)

参考文献

- 1) 野嶽幸雄, 沢田喜彰, 現代産科婦人科学大系, 第 9 巻, p. 11, 東京, 中山書店, 1970.
- 2) 小畑義, 石原貞尚, 東山秀声, 村上旭, 岡田弘二: わが教室における昭和 41~45 年の外来不妊統計, 日不妊誌, 18: 44, 1973.
- 3) 金岡毅, 岡田悦子, 清水潤司, 森嶺, 関場香: 当院不妊外来における最近二年間の妊娠例についての検討, 日不妊誌, 18: 19, 1973.
- 4) 植村次雄, 鴻崎次夫, 塩島令儀, 鈴木直行, 吉川絹子: 不妊患者の結婚年齢, 既往妊娠に関する統計学的考察, 日不妊誌, 18: 188, 1973.
- 5) 三浦清巒, 松本勝, 田川博之, 石丸忠之, 加瀬泰昭, 自見昭司: 最近のわが教室における不妊外来の臨床統計, 日不妊誌, 16: 357, 1971.

- 6) 楠田雅彦, 立山浩道, 熊本熙史, 中村正彦: 教室不妊外来における妊娠成功例の検討, 日不妊誌.
- 7) 加藤俊, 岡本元, 宮原通義, 井手 彬, 松尾雅治: 女性不妊症の外来臨床統計と妊娠成功例の検討, 日不妊誌, 16: 362, 1971.
- 8) 三谷茂, 中島唯夫, 柳下晃, 島田清, 柄沢和雄, 足立康弘, 加口直衛, 堀江紉, 吾妻博, 遠藤正枝, 高梨武良夫: 最近における当院の不妊外来患者の統計的観察, 日不妊誌, 14: 37, 1969.
- 9) 林基之: 婦人科学, 第2版: p. 114, 東京, 南山堂.

Statistical studies on the sterility in our clinic

**Kihachiro Hata, Hiroshi Arizumi,
Osamu Kamizasanuki and
Masao Hamada**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Miyazaki Prefectural Hospital,
Miyazaki, Japan

In order to know the actual circumstances on the infertile women who visited in our clinic from 1963 to 1970 some statistical studies were

investigated.

The incidence of the infertile women to the total outpatients was 3.55%. The rate of treatment was 28.4%. The pregnancy rate after treatment was 27.8%. There were observed the increase of the patients who had 2 years or less of infertile periods. The incidence of secondary sterility was higher than primary sterility.

The influence of various factors to the pregnancy rate was observed. The age of patients was not influenced. When the period of infertility at the first visit was over 5 years, the pregnancy rate was decreased. The pregnancy rate of patients who were treated more than 2 years was also decreased. The pregnancy rate of secondary sterility was higher than it of primary sterility.

Concerning to the female infertile factors, the hormonal or ovarian disorders could be easily treated. Otherwise, the treatment of the patients with tubal obstruction or complex infertile factors was yet difficult.

By this time, the patients who want a child must be treated as soon as they can and effective therapy to the tubal infertile factor must be investigated.

COMPARATIVE STUDIES ON CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN ANDROLOGY*

C. SCHIRREN

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

In andrology a comparative study of clinical, morphological and biochemical parameters is based on the necessity to diagnose the function of the testes and the hormones. Hitherto the andrologist fixed the spermatozoon too much. Reproduction without spermatozoa is impossible but the development of functional tests is necessary for better treatment. In general the andrological diagnosis considers only the characteristic points of the ejaculate. Some clinical and laboratory data are placed in relationship to age. *Figure 1* shows the averages for frequency of sexual intercourse weekly, the percentage of normal/tight-elastic consistency of the testis and the fructose content of the seminal plasma in consideration to age.

We have got the homogenous material of 3500 andrological patients, all values and data were given by the same investigator. We found the following results:

1. The curve of the frequency of sexual intercourse allows a relevant arrangement of anamnestic data given by patients with sexual disturbances i.e. impotentia coeundi. This is important for males about 50 years and the possibility of climacterium virile.

2. The decrease of the tight-elastic consistency of the testes with advancing age shows that by means of clinical investigation the diminished effect of testosterone production of the Leydig cells can be observed.

3. The diminished fructose content with advancing age demonstrates here dependence on testosterone.

These data demonstrate that the clinical investigation is necessary besides the laboratorial science which can be a completion

and confirmation of clinical results.

In continuation of earlier studies of the morphology and biochemistry of sperm we have performed extensive studies in a series of 525 andrological patients with the aim of establishing correlations between the individual parameters. To do this, it was necessary to perform all measurements on the same ejaculate and at the same time. For this reason only ejaculates with a minimum volume of 2 ml could be examined.

Methods

1. Patient material

The studies were performed on the ejaculates of 525 andrological patients. The size of the individual groups, classified according to clinical diagnosis, can be seen in Table 1.

Table 1. Size of the groups

Diagnosis	number
Normozoospermia	196
Asthenozoospermia	92
Oligozoospermia	181
Azoospermia	56
Total:	525

2. Study methods

The following parameters were determined and evaluated for the present first report: height (cm), weight (kg), age (years), ejaculate volume (ml), sperm count (millions/ml), motility (percentage of highly motile, moderately motile and non-motile spermatozoa), round cells (millions/ml), normally-shaped spermatozoa (%), pathological spermatozoa (%). The pathological spermatozoa were further subdivided according to changes in the head, midpiece and tail, and protoplasm appendages (expressed as a percentage of the pathological spermatozoa). They were placed in relationship to the clinical andrological diagnosis.

* Supported by Schering AG Berlin-Bergkamen and Deutsche Forschungsgemeinschaft Sonderforschungsbereich 34

Assessment of the spermiograms was performed according to SCHIRREN (SCHIRREN, 1971); with regard to the so-called normal values, nomenclature, etc., it corresponds to the Recommendations for Andrological Nomenclature (no author, 1970).

3. Statistical procedure

The given relationships between a dependent biological variable (y) and a biological variable stated to be independent (x) were obtained by adaptation of polynomials of the 3rd degree:

$$y = b_0 + b_1x + b_2x^2 + b_3x^3$$

The coefficients (b) which were not significantly ($p > 0.05$) different from zero were eliminated step by step in regression analyses with breakdown, and the resulting mean curves within the ranges covered by the samples depicted graphically.

The results describe the conditions in the patient material studied. The degree to which the results can be generalized can be assessed from the nature of the recruitment of the patients, who can be defined as a typical sample for the catchment area of the Department for Andrology, Hamburg-Eppendorf, for the period of the study (1972/73) and the spontaneity of the consultation (and also because of the stipulation of an ejaculate volume of more than 2 ml).

Only the statistically significant results ($p < 0.05$) are considered in the present paper.

Results

1. Relationship of the parameters to age

In all diagnosis groups the age distribu-

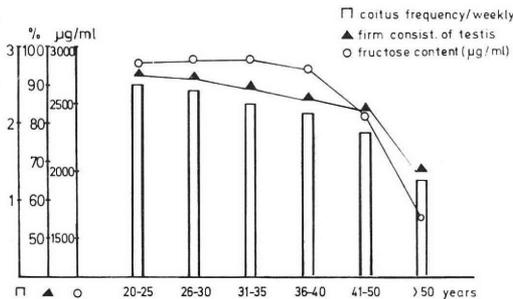


Fig. 1 Frequency of sexual intercourse, the firm consistency of the testes and the fructose content in the ejaculate in relation to the age (n=3500)

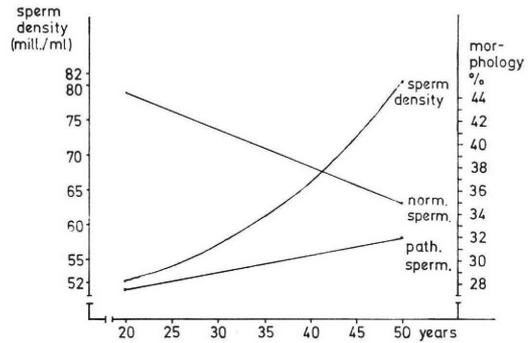


Fig. 2 Sperm density and percentage of normal and pathological spermatozoa in relation to the age (n=469)

tions show a maximum in the range 27-33 years. It can be concluded from this that, in this age group, the desire for clarification of existing childlessness is particularly great even on the part of the male partner.

If various morphological parameters of the ejaculate are placed in relationship to age, then there is, for example, a larger number of spermatozoa and a greater percentage of pathological spermatozoa with advancing age (Fig. 2). The percentage of spermatozoa with good motility is lower in advanced age whilst, conversely, the percentage of non-motile spermatozoa is considerably greater (Fig. 3). It can be seen from the number of pathological spermatozoa with changes of the tail that there is an age dependent increase (Fig. 4); this is also true for changes of the head and middle sections.

2. Relationship of the parameters to the diagnosis groups and to one another

Figs. 5-13 show the mean values for the

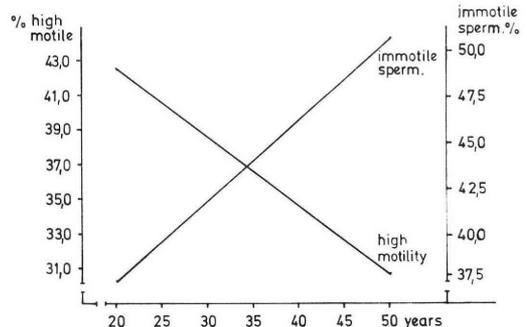


Fig. 3 Percentage of good motile and immotile spermatozoa in relation to the age (n=469)

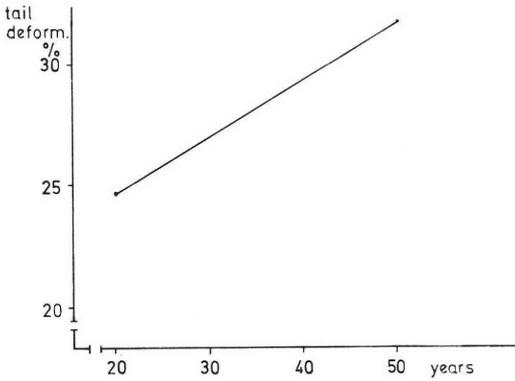


Fig. 4 Percentage of pathological tail deformities of human spermatozoa in relation to the age (=469)

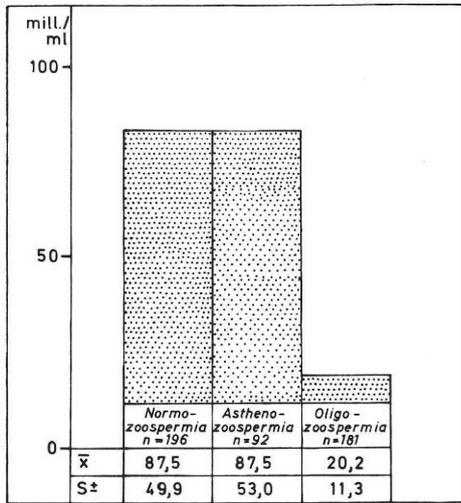


Fig. 5. Means of sperm density in different diagnoses (n=469)

number of spermatozoa and other morphological parameter in the clinical diagnosis groups. It can be seen from this that, whilst the values for oligozoospermia (20.2 mill./ml) are greatly decreased, the mean values of the sperm count for normozoospermia and asthenozoospermia are the same. In comparison to the diagnosis group normozoospermia, in the groups asthenozoospermia and oligozoospermia there are increasingly higher mean values for the percentage of pathological sperm forms, with changes of the head predominant, followed by changes of the tail and, least of all, to the middle section (Figs. 6-8). In contrast to this, the fraction of round cells (mill./ml) is largest

in the group asthenozoospermia, and distinctly smaller in the groups oligozoospermia (7 mill./ml) and azoospermia (4 mill./ml) than in the group normozoospermia (8 mill./ml) (Fig. 8).

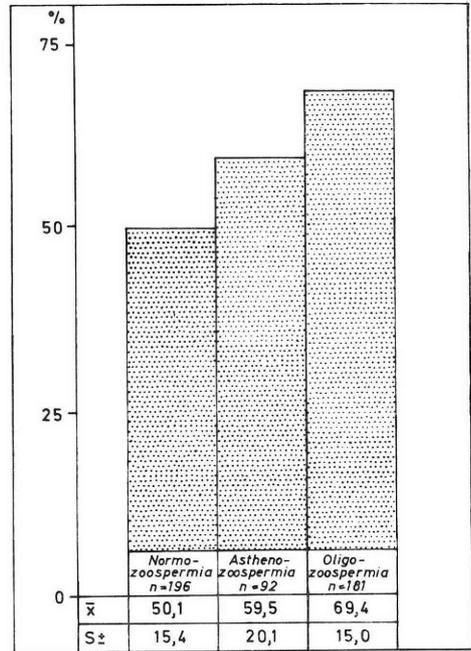


Fig. 6 Means of the percentage of pathological spermatozoa in different diagnoses (n=469)

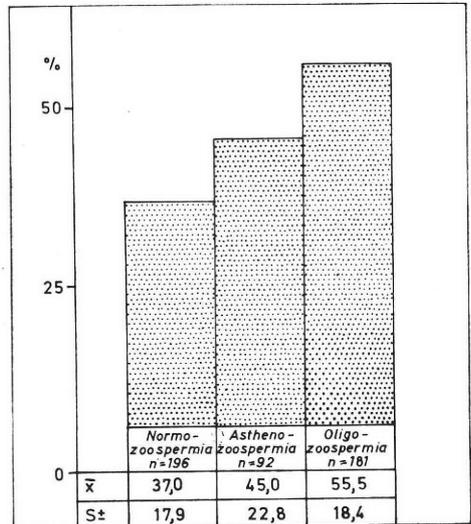


Fig. 7 Means of the percentage of pathological results at the sperm head in different diagnoses (n=469)

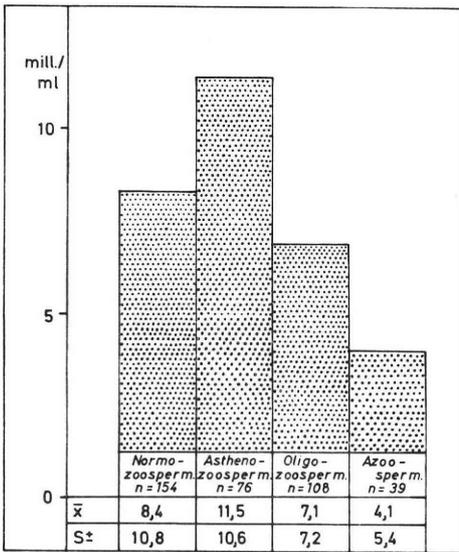


Fig. 8 Means of round cells in different diagnoses (n=377)

The correlation between ejaculate volume and sperm count shows that (in the range 4.5-5.5 ml) a larger ejaculate volume is associated with lower values in the sperm count. A comparison of the sperm counts classified as highly motile and non-motile shows that with higher sperm counts the percentage of highly motile sperms is distinctly greater and, in agreement with this, the percentage of non-motile sperms distinctly lower. A study of the relationship

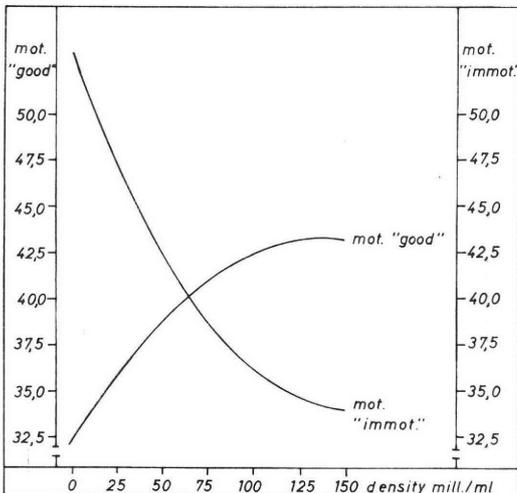


Fig. 9 Percentage of good motile and immotile spermatozoa in relation to the sperm density in the ejaculate (n=469)

between the highly degree of motility and the morphological quality of the same spermatozoa shows that the higher the percentage of highly motile sperms, the greater the percentage of sperms with a normal shape and the lower the number of pathological forms (Fig. 9). If, furthermore, the various morphological changes of the spermatozoa are subdivided, then it can be seen that this relationship is equally valid for changes to the head, middle and tail sections (Fig. 10). Conversely, Fig. 11 shows that all three types or natures of change participate equally in any increase in the percentage of pathological

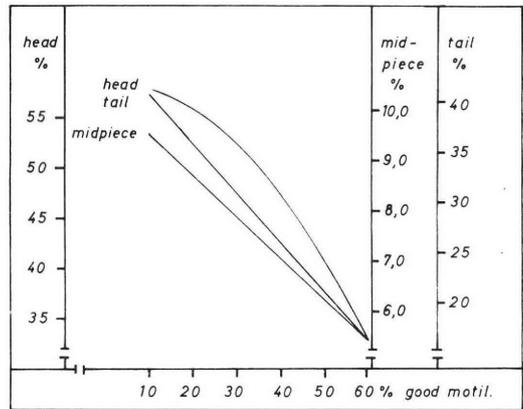


Fig. 10 Percentage of pathological head-, mid-piece- and tail-disturbances in relation to the percentage of good motile spermatozoa (n=469)

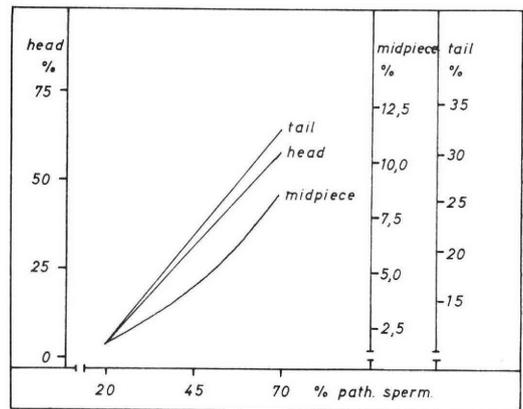


Fig. 11 Percentage of head-, mid-piece- and tail-disturbances in relation to the percentage of pathological spermatozoa (n=469)

spermatozoa. If the percentage of non-motile spermatozoa in the ejaculate is high, then the percentages of changes of the head and middle and tail sections will also always be found to be higher (Fig. 12 and 13). Finally, it can be shown that there is a positive correlation between round cells and the number of spermatozoa (Fig. 14).

Discussion

Before any attempt at interpretation is

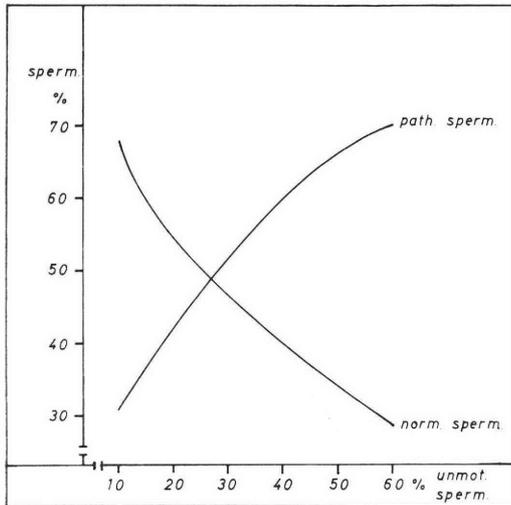


Fig. 12 Percentage of normal and pathological spermatozoa in relation to the percentage of immotile spermatozoa (n=469)

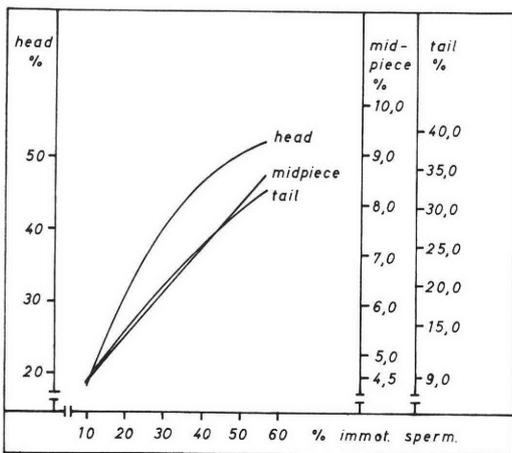


Fig. 13 Percentage of pathological head-, mid-piece- and tail-disturbances in relation to the percentage of immotile spermatozoa (n=469)

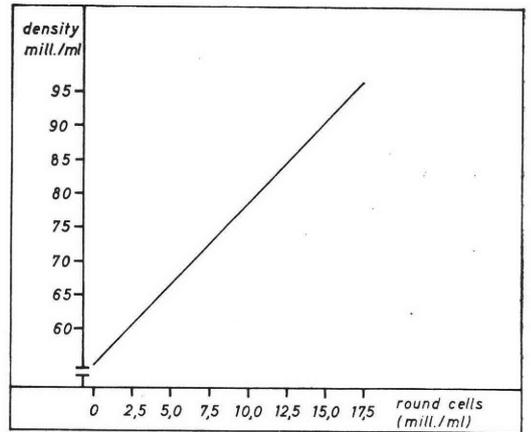


Fig. 14 Relation between sperm density and count of round cells in the ejaculate (n=117)

made the results just presented must be taken for what they are an establishment of the facts. Since there are no corresponding comparative studies, we feel that we are justified in stating that we thus have at our disposal a valuable collection of material on the basis of which further studies can be conducted to improve andrological diagnosis. Of particular interest are the findings for which age was used as the reference point. We can find no explanation for the greater sperm count with advancing age (an increase of about 30 mill. sperms/ml in the age range 20-50 years).

The increased occurrence in advancing age of pathological spermatozoa together with lower values for highly motile spermatozoa and normally-shaped spermatozoa might, in our opinion, be evident for a lower organ effectiveness of testosterone, the protein binding of which increases with age (VERMEULEN, STOICA and VERDONCK, 1971; NIESCHLAG et al., 1973). This conclusion is supported by the clinical observation that precisely disturbances of spermatozoal motility generally responded well to androgen therapy (SCHIRREN, 1973).

As regards the morphological findings, our data confirm the conclusions drawn by SCHIRREN (1961) in respect of the relationship between the sperm count and motility/normal morphology. However, a new finding is that, although the incidence of pathologically changed spermatozoa and,

simultaneously, the incidence of change of the head, middle and tail sections show a corresponding increase from normozoospermia via asthenozoospermia to oligozoospermia, there are, nevertheless, distinct differences as regards the percental participation. This disproportionate participation of changes of the head, middle and tail sections in the 3 diagnosis groups cannot be explained so easily. A remarkable finding in oligozoospermia, however, is that the percentage of changes of the middle section at 10% is low when compared with the percentage of changes of the tail sections of the pathological spermatozoa: 55% and 33%, respectively. One may well draw the conclusion from this that disturbances of motility are not always attributable to changes of the middle section as far as lightmicroscopic examinations permit such a conclusion. It is, on the other hand, remarkable that in all 469 ejaculates (=total number minus azoospermia), when there is an increase in the number of pathological forms as a whole, and these are subdivided into changes of the head, middle and tail section, a proportional increase in these various changes can be observed. Accordingly, irrespective of the different percentage of the respective changes in the various diagnosis groups, no particular predominance of the

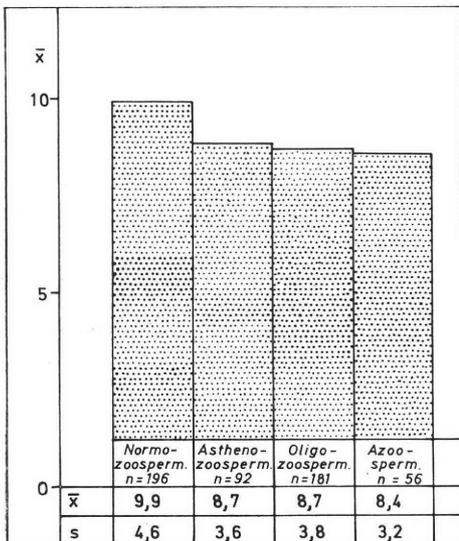


Fig. 15 Means of ATP-content in the ejaculate in different diagnoses (n=525)

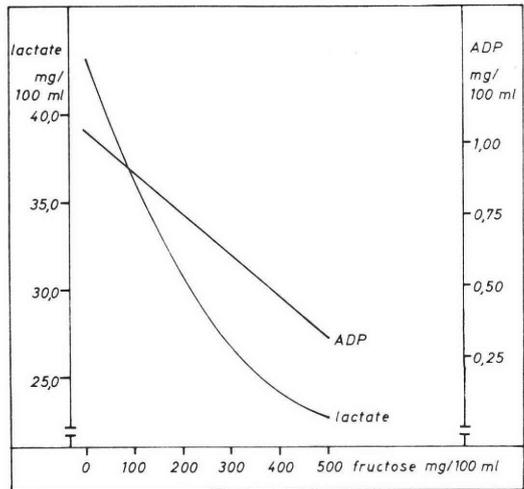


Fig. 16 The concentration of lactate and ADP in relation to the fructose content of the ejaculate (n=525)

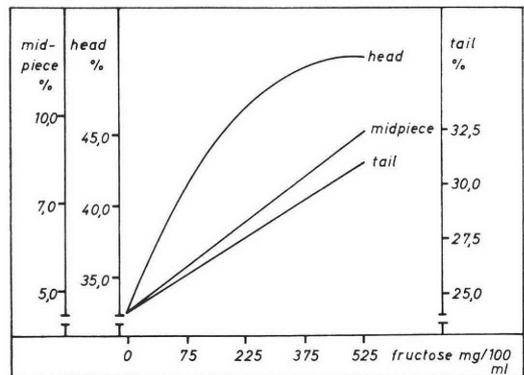


Fig. 17 Percentage of pathological head-midpiece-and tail-disturbances of the spermatozoa in relation to the fructose content in the ejaculate (n=469)

one or the other change can be established in the whole series of patients. This does not, of course, exclude the possibility of deviations from these percentages in the individual case, such as occur, for example, in the so-called round-head spermatozoa in which exclusively changes of the head take place (SCHIRREN, HOLSTEIN and SCHIRREN, 1971).

In parallel studies in the same ejaculates we have performed a estimation of ATP, ADP, pyruvate, fructose, myokinase and PGI. We found higher values of ATP and ADP when the sperm density

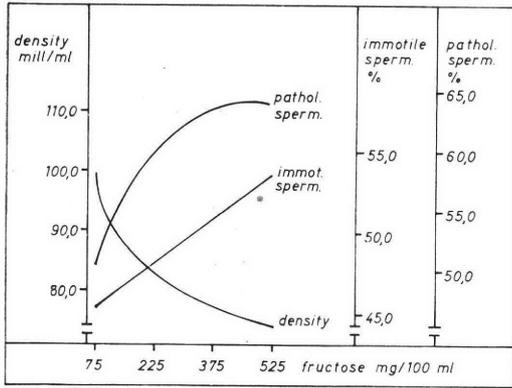


Fig. 18 Sperm density and percentage of pathological and immotile spermatozoa in relation to the fructose content of the ejaculate (n=469)

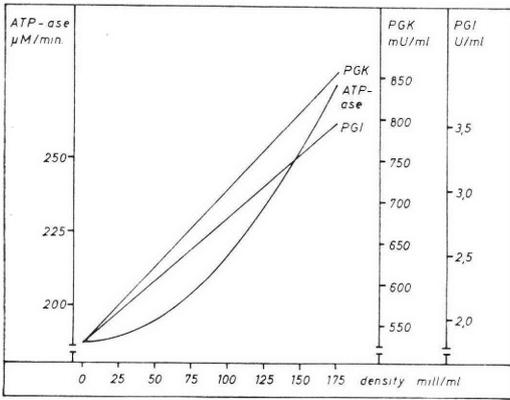


Fig. 19 Activity of PGK, ATPase and PGI in seminal plasma in relation to the sperm density (n=117)

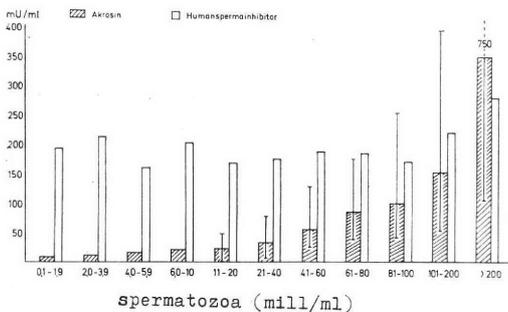


Fig. 20 Relation between acrosine activity and activity of the human sperma trypsin inhibitor to the sperm density (=289)

was higher (Fig. 15-18). The cell bond of ATP and ADP is responsible for these results. The presence of ATP in the azoospermic group without spermatozoa de-

monstrates that in these cases ATP must come from the cells of the spermatogenesis and from the leukocytes in seminal plasma. Fructose and pyruvate show obviously decreasing tendency in cases of higher sperm density. We explain this result by estrogen content of spermatozoa with feed-back to the pituitary. The enzymes myokinase and PGI show a remarkable increase of activity in cases of higher sperm density (Fig. 19). This activity can be explained by the activity of the metabolism of the spermatozoa. These results are statistically significant ($p < 0.05$)

In the last group some studies on acrosine and the human semen trypsin inhibitor were made. At first we studied the situation in patients with normozoospermia. We found a statistical relationship between acrosine activity and sperm density; the activity for the human semen trypsin inhibitor does not show any relation to the sperm density (Fig. 20-21). In cases of normozoospermia with Leydig cell deficiency we did not find a difference to the values of other patients.

Acrosine is a protease, localized in the acrosome of the spermatozoon with the specific function to penetrate the corona radiata

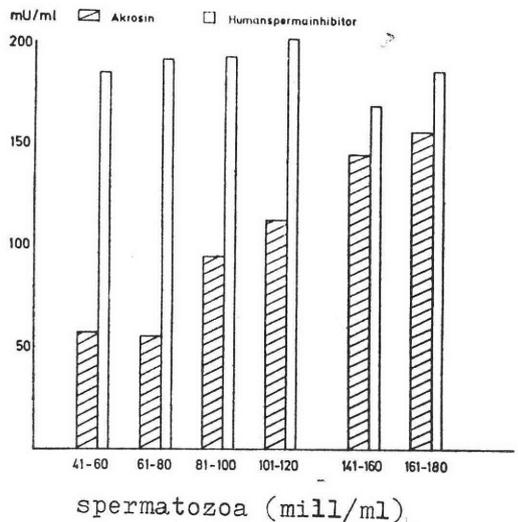


Fig. 21 Relation between acrosine activity and activity of the human sperma trypsin inhibitor in cases of normozoospermia (n=36)

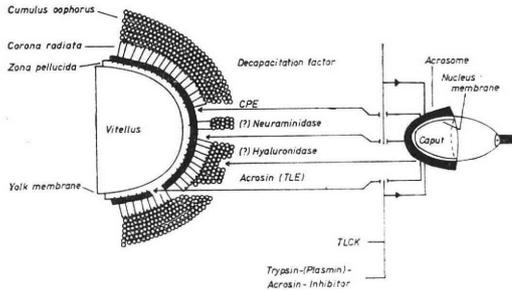


Fig. 22 The situation of the spermatozoon and the egg at the time before the fecundation. Only acrosine can penetrate the cumulus oophorus.

of the egg (see Fig. 22). After the ejaculation of the semen between acrosine and the human sperma trypsin inhibitor exists a complex binding which will be solved at the way of the spermatozoon through the internal sexual organs of the wife: than the spermatozoon is capacitated.

At last these studies were extended to patients with roundheaded spermatozoa. In

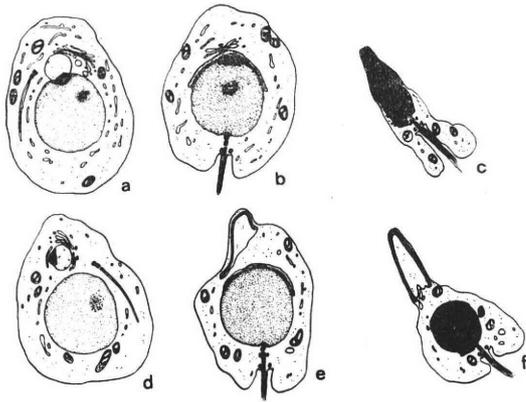


Fig. 23 a—c = Normal development of spermatids of a fertile human.
d—f = Pathological development of spermatids of a patient with 100% round-shaped spermatozoa: acrosome develops independently from the nucleus in the spermatid's cytoplasm; the nucleus itself, however, undergoes a normal process of condensation. Since, consequently, the acrosome does not influence the morphogenesis of the nucleus of the spermatozoon and the head of the spermatozoon remains round-shaped (Schirren sen., Holstein and Schirren, 1971).

these cases we found a normal activity of the human semen trypsin inhibitor without any difference to the values of other ejaculates with normal sperm heads. But there was found no activity of acrosine. These results show that the human organism in case of disturbances of morphogenesis concerning the development of the acrosome can not produce acrosine. Patients with 100% round-headed spermatozoa are absolutely infertile because the acrosome is missing (Fig. 23).

Summary

This first report from a study conducted to determine correlations of morphological and biochemical parameters in human ejaculate presents results based on the measurement of predominantly morphological criteria in patients of various clinical diagnosis groups. The allocation of the 525 patients, who were recruited into the study during the period 1972/1973 in the Department for Andrology, Hamburg-Eppendorf, to the diagnosis groups normozoospermia (196), asthenozoospermia (92), oligozoospermia (181) and azoospermia (56) was performed.

For the time being, the relationship found are described only in the sense of a collection of material. The increased occurrence of pathological spermatozoa in advancing age together with lower values for highly motile spermatozoa could be regarded as a result of a lower organ effectiveness of testosterone, which is protein-bound to an increased extent with advancing age. At the present time there is no explanation for the larger numbers of spermatozoa found with increasing age. The positive correlation between higher sperm counts and high motility, and between high motility and a lower percentage of pathological forms corresponds to expectations from earlier studies. The number of changes of the head, middle and tail sections increase proportionally in keeping with an increasing percentage of pathological forms. When the changes of the head, middle and tail sections are placed in relationship to the diagnosis groups normozoospermia, asthenozoospermia and oligozoospermia a disproportional percental participa-

tion becomes noticeable.

Conclusions

A critical evaluation of our results shows the following aspects:

a) The comparative study of different parameters in andrology demonstrates the possibility to complete clinical results by laboratory data.

b) The comparative study of different morphological, biochemical and clinical data (the same ejaculate specimens being examined) allows further knowledge of the function of the testis.

c) The comparative study opens the possibility to find out new and unknown fertility disturbances.

Literature

- 1) No author: Empfehlungen zur Nomenklature in der Andrologie. *Andrologie* 2:186 (1970).
- 2) Nieschlag, E., H. K. Kley, W. Wiegelmann, H. G. Solbach, H. L. Krüskemper: Lebensalter und endokrine Funktion der Testes des erwachsenen Mannes. *Dtsch. med. Wschr.* 26:1281 (1973).
- 3) Schirren, C.: Fertilitätsstörungen des Mannes. Diagnostik, Biochemie der Spermaplasmas, Hormontherapie. Stuttgart, F. Enke, 1961.
- 4) Schirren, C.: *Praktische Andrologie*. Berlin, Bruder Hartmann, 1971.
- 5) Schirren, C.: Therapieprobleme der Andrologie. *Urologe B* 13:1 (1973).
- 6) Schirren sen, C. G., Holstein, A. F. und Schirren, C.: Über die Morphogenese rundköpfiger Spermatozoen des Menschen. *Andrologie* 3:117 (1971).

- 7) Schirren, C., Laudahn, G., Hartmann, E., Heinze, I. und Richter, E.: Untersuchungen zur Korrelation morphologischer und biochemischer Meßgrößen im menschlichen Ejakulat bei verschiedenen andrologischen Diagnosen. I. Mitt.: Beziehungen zwischen Ejakulatvolumen, Zahl, Motilität und Morphologie der Spermatozoen unter Berücksichtigung des Lebensalters. *Andrologie* 7(2):117-125 (1975).
- 8) Vermeulen, A., Stoica, T. and Verdonck, L.: The apparent free testosterone concentration, an index of androgenicity. *J. Clin. Endocr.* 33:759 (1971).

Address: Prof. Dr. C. Schirren, 2 Hamburg 20, Martinstr. 52, Univ. Hospital Hamburg-Eppendorf, Dept. for Andrology B.R.D.

精液の臨牀的, 形態学的, 生化学的 性状の比較研究

C. Schirren

Dep. Andrology, Univ. Hamburg-Eppendorf.

アンドロロジーの分野で生殖を論ずる上で精子に関する研究は除外することのできないものであるが、今までアンドロロジー研究者はあまりにも、精子にこだわりすぎているように思われる。睾丸機能や、ホルモン作用は臨牀的, 形態的, 生化学的にそれぞれパラメーターを設け、個々のパラメーターの関連性を比較することで、より総合的に理解する必要がある、これは、更により効果的な治療に結びつける事ができる。そこで著者は、アンドロロジー外来を訪れた患者のうちから 525 例を選び各症例につき、臨牀的, 形態的パラメーターとして身長、体重、年齢、週当たりの平均性交回数、精液所見を、また生化学的パラメーターとして、精液中の ATP, ADP, Pyruvate, Fructose, Myokinase, PGI, Acrosine, Trypsine inhibitor、それぞれの関連性について検討した。

投 稿 規 定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
 2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
 3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
 4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付すること。
 5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
 6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
 7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。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を挿入する。
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3号

昭和50年6月25日印刷

昭和51年7月1日発行

編集兼
発行者 芦原慶子

印刷者 中村清雄
東京都品川区上大崎3-12-15

印刷所 一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3-12-15

発行所 日本不妊学会
東京都大田区

大森西7丁目5番22号
Tel(762)4151内線3581

振替口座番号 東京 93207