

Japanese Journal of Fertility and Sterility

July 1977

日本不妊学会雑誌

第 22 卷

第 3 号

昭和 52 年 7 月 1 日

目 次

会 告

第 22 回総会・学術講演会予告

原 著

男子不妊症に関する研究

第 1 編 不妊症治療剤の臨床使用成績……………斎 藤 薫…………… 1

排卵障害症婦人の下垂体性 gonadotropin 分泌に関する研究

II. 排卵障害症婦人の gonadotropin 分泌……………中 村 正 彦……………12

ヒト卵胞卵の体外受精……………久 保 春 海……………22

機能性不妊における子宮内膜因子の研究

——機能性形態異常内膜の形成機序について——……………細 田 肇……………31

当教室における不妊クリニック統計……………三 上 正 憲・他……………43

最近の当教室における不妊外来統計……………東 出 香 二・他……………48

銅附加 IUD: Cu-7 に関する研究(第 2 報)……………Cu-7 研究班……………54

IMPROVED METHODS OF UTERINE CORNUAL CAUTERIZATION
……………Fumio ISHIKAWA and Motoyuki HAYASHI……………66

RESPONSES OF THE SERUM LH AND FSH TO LH-RH IN
PROESTROUS RATS……………Iwao YAMAZAKI, Hidekazu NAKAGAWA,
Keiji YOSHIDA and Yoshiaki KIMURA……………75

地方部会の動き……………81

お知らせ……………84

第22回日本不妊学会総会および 学術講演会予告(最終回)

第22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52年10月4日(火), 5日(水)
- 会 場 鹿児島県文化センター, 〒892 鹿児島市山下町5-3
鹿児島市中央公民館, 〒892 鹿児島市山下町5-9
- 学術講演会 (I) 招請講演 The role of hypothalamo-hypophysiotropic hormones in reproductive functions チューレン大 有 村 章
- (II) 教育講演 家畜の受精卵移植について 農林省畜産試験場 杉 江 侖
- (III) 会長講演 雌性機能からみた加齢と間脳・下垂体系 鹿大・産婦 森 一 郎
- (IV) シンポジウム
1. 思春期の性機能をめぐって 司会 自治医大・産婦 松 本 清 一
札幌医大・泌 熊 本 悦 明
哺乳類および鳥類の性成熟について 鹿大・畜産 小 川 清 彦
思春期における性意識 千大・教育・産婦 武 田 敏
思春期男子の性徴発達 阪大・泌 奥山明彦, 水谷修太郎
思春期の身体発育と性機能 筑大・産婦 岩 崎 寛 和
内分泌面からみた思春期女子の性機能 鹿大・産婦 河 野 伸 造
思春期男子の内分泌学的検討 札幌医大・泌 丸田 浩, 生垣舜二
思春期の性成熟と下垂体・性腺系および副腎機能 北里大・小児 興 水 隆
2. 生殖と免疫(教育講演形式) 司会 慶大・産婦 飯 塚 理 八
演者 日大・産婦 高 木 繁 夫
兵庫医大・産婦 磯 島 晋 三
帝京大・泌 和 久 正 良
東大・畜産 高 橋 迪 雄
- (V) 一般演題 (演者ならびに共同研究者で本学会に入会しておられない方は、年会費8,000円をそえて、〒162 東京都新宿区市ヶ谷砂土原町1丁目1番地日本不妊学会に入会申込をして下さい)

理事会, 幹事会, 評議員会 昭和52年10月3日(月)午後, 城山観光ホテル

総懇親会 昭和52年10月4日(火) 夕刻, 鹿児島サンロイヤルホテル

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。各事項ご記入の上、参加費を払って登録して下さい。締切は昭和52年8月10日です。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。
プログラムおよび学術講演抄録集 本学会誌第22巻第4号がプログラムおよび講演抄録集になりますので、当日必ずご持参下さい。

宿

泊 本学会誌4月号に挿入されている用紙で早目に、鹿児島市東千石町 12-22(〒 892)
日本交通公社鹿児島支店団体旅行課 第22回 日本不妊学会総会係

Tel. (0992) 26-1515, 26-6806

にお申込み下さい。

第22回 日本不妊学会総会会長

森 一 郎

学会事務局 〒 890 鹿児島市宇宿町 1208-1

鹿児島大学医学部産科婦人科学教室内

Tel. (0992) 64-2211 内線 2122

CONTENTS

Clinical and Experimental Studies on Male Infertility	1.	Clinical Effect of Drugs for Male Infertility.....	<i>K. Saito</i> 1
Studies on Secretion of Pituitary Gonadotropin in Patients with Ovulatory Defect	2.	Secretion of Gonadotropin in Patients with Ovulatory Defect.....	<i>M. Nakamura</i>12
In-Vitro Fertilization of Human Follicular Ova.....			<i>H. Kubo</i>22
The Study on the Endometrial Factor in the Functional Sterility —The Study on Histogenesis of the Dysfunctional Abnormality Including Luteal Insufficiency in Nidation Phase Endometrium.....			<i>H. Hosoda</i>31
Statistical Observation on Sterile Patients.....		<i>M. Mikami, T. Uemura, N. Suzuki, J. Koguchi & Y. Shiojima</i>	43
Statistical Studies on the Infertile Women in Our Clinic.....		<i>K. Higashide, Y. Shimosuka, S. Manba & O. Narita</i>	48
Clinical Studies on Cu-7: Copper-IUD.....		<i>Study Group on Cu-7</i>	54
Improved Methods of Uterine Cornual Cauterization.....		<i>F. Ishikawa & M. Hayashi</i>	66
Responses of the Serum LH and FSH to LH-RH in Proestrous Rats.....		<i>I. Yamazaki, H. Nakagawa, K. Yoshida & Y. Kimura</i>	75

男子不妊症に関する研究

第1編 不妊症治療剤の臨床使用成績

Clinical and Experimental Studies on Male Infertility

1. Clinical Effect of Drugs for Male Infertility

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：多田 茂教授）

齋 藤 薫

Kaoru SAITO

From the Department of Urology, School of Medicine, Mie University, Mie, Japan.

(Director: Prof. S. Tada)

1971年1月より1975年12月までの5年間に経験した当科不妊外来症例（241例）のうちで、精子無力症、乏精子症を中心とした70例の男子不妊症に対して下記の薬剤を投与した結果について検討し、文献的考察を加えて報告した。

- 1) ATP: Adenosin triphosphate
- 2) VTM: Vitamin B complex (B₁, B₆, B₁₂)
- 3) PMS: Pregnant mare serum
- 4) TDG: Testosterone + DHEA+PMS+HCG

精子数については ATP は33.3%, ATP+VTM は47.1%, PMS は40.0%, TDG は62.5%の有効率をみた。運動率については ATP は44.4%, ATP+VTM は61.1%, PMS は40.0%, TDG は62.5%の有効率をみた。

今回著者が検討した成績から、精子数の改善には PMS が、運動率の改善には ATP+VTM の併用がもつとも効果があるものと思われた。

I. 緒 言

近年男子不妊症患者は泌尿器科外来において増加の傾向にあるといわれ^{1,2,3)}、泌尿器科領域においても大切な分野となってきた。

男子不妊症は精液検査、内分泌学的検索、睪丸生検による造精機転障害度の判定および精囊腺造影など精路通過障害の検索によりその原因を追求し、これに対してもつとも適切な治療法が選択されることになる。治療法には薬物療法、間脳X線療法および補助的手段としての外科的療法とがある。

著者は、われわれが日常行っている薬物療法のうちで、下記の4種の薬剤を臨床的に使用した場合の成績について検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

- 1) Adenosin triphosphate (ATP)

- 2) Vitamin B complex (VTM)
- 3) Pregnant mare serum gonadotropin (PMS)
- 4) Testosterone+Dehydroepiandrosterone+PMS +Human chorionic gonadotropin (TDG)

(なお、これらの薬剤は本論文第2編において、その睪丸内酸フォスファターゼ活性におよぼす影響について検討を行ったものである。)

II. 治療成績

男子不妊症に対する薬物療法は造精機転障害をおもに対象とするものであるが、内分泌療法と非内分泌療法とに大別され、前者には a) gonadotropin 療法, b) spermatogenic steroid 療法, c) a, b の併用療法, d) 甲状腺ホルモン療法が挙げられ、後者には a) アミノ酸製剤療法, b) 核酸前駆物質療法, c) ビタミン療法, d) 酵素剤療法などが挙げられる。

Table 1 Judgement of the effect

effect	mark	for the sperm counts		for the motility
		sperm counts before the therapy ≥30×10 ⁶ /ml	<30×10 ⁶ /ml	
good	++	20×10 ⁶ /ml over up	10×10 ⁶ /ml over up	20% over up
fair	+	10×10 ⁶ /ml over up	5×10 ⁶ /ml over up	10% over up
not changed	0	between 10×10 ⁶ /ml	between 5×10 ⁶ /ml	between 10%
poor	-	10×10 ⁶ /ml over down	5×10 ⁶ /ml over down	10% over down

Table 2 Results of medical therapy (1)

medical drugs	cases	effect for the sperm counts					effect for the motility				
		++	+	0	-	%	++	+	0	-	%
ATP	9	1	2	5	1	33.3	3	1	2	3	44.4
ATP+VTM	18	3	5	9		47.1	8	3	6	1	61.1
PMS	35	13	6	16		54.3	9	5	15	6	40.0
TDG	8	2	1	4	1	37.5	2	3	3		62.5

* ++=good, +=fair, 0=not changed, -=poor, %=ratio of effect

精液所見、睾丸生検所見およびそれまでに行つた治療法などを参考にして治療法を選択し、前者の内分泌療法と後者の非内分泌療法を併用したりする。

今回は前記の4種の薬剤を臨床的に投与した場合の成績について検討を試みた。

対象は当科不妊外来を受診した精子無力症または死精子症11例、軽度乏精子症1例、中等度乏精子症31例、高度乏精子症25例、無精子症2例の計70例である。

治療効果の判定基準は Table 1 に示すように精子数については 30×10⁶/ml 以上の群とそれ以下の群に分け前者においては 20×10⁶/ml 以上の増加を著効(good)、10~20×10⁶/ml 以内の増加を有効(fair)、10×10⁶/ml 以内の増減を不変(not changed)、10×10⁶/ml 以上の増減を低下(poor)とし、後者すなわち投与前の精子数が 30×10⁶/ml 以下の群ではそれぞれ上記の値の半数の増減により区別した。また運動率については20%以上の増加を著効、10%以上20%以内の増加を有効、10%以内の増減を不変、10%以上の減少を低下として判定した。

1) ATP

ATP 20mg 錠を1日3錠6~21週間投与した。最初は8週間投与を目標とし増加傾向のみられるものについては適宜投与期間を延長した。

投与結果は Table 2 に示す通りで、精子数については9例中著効1例、有効2例、不変5例、低下1例で有効率33.3%であった。運動率については著効3例、有効1例、不変2例、低下3例で有効率44.4%であった。

運動率の変動を精液検査所見別にみると、中等度乏精子症6例中3例に著効がみられたが、1例に低下したものがあつた。高度乏精子症の2例はすべて低下した。さらに死精子症の1例ではまったく変化が認められなかつた。

2) VTM

男子不妊症に対するビタミン療法としてはビタミン E₁ B₁₂ がおもにもちいられているが、著者はビタミン B₁, B₆, B₁₂ の合剤である VTM(Vitamedin, 三共)と前述の ATP を併用した例について検討を行つた。

VTM は次の配合より成る。

{ ビタミンB₁: ビタミンB₆: ビタミンB₁₂=100: 100: 1濃度, 含量はビタミンB₁・HCl としてのピオタミン量で表現する。

VTM 1カプセル 25mg を1日3カプセルおよび ATP 20mg 3錠を6~24週間投与した。投与結果(Table 2)は精子数については17例中著効3例、有効5例、不変9例で有効率47.1%であつた。運動率については18例中著効8例、有効3例、不変6例、低下1例で有効率61.1%であつた。

精液所見の group 別にみると、精子無力症および死精子症の8例では精子数については著効1例、有効1例の25.0%の有効率であつたが、運動率については著効5例、不変2例、低下1例で有効率62.5%であつた。

また中等度乏精子症5例では、精子数については著効2例、有効2例、不変1例で、運動率については著効1例、有効3例、不変1例でともに有効率80.0%であつた。高度乏精子症5例では、精子数については有効2例、不変3例で、運動率については著効2例、不変3例

Table 3 PMS group(1)

No.	age	test. biopsy		group	semen analysis				effect	
		right	left		before treat.		after treat.		counts	motil.
					counts	motil.	counts	motil.		
1	32	mod	mod	mod	11×10 ⁶	55%	26×10 ⁶	70%	++	+
2	32	mod	mod	mk	9	4	27	7	++	0
3	32	mod	mod	mild	34	0	65	30	++	++
4	33	mod	mod	mk	1	25	3	75	0	++
5	33	mod	mod	mk	4	60	6	30	0	-
6	36	mod	mod	mod	14	16	28	65	++	++
7	37			mod	22	65	55	80	++	+
8	32	mild	mild	mk	5	0	10	0	+	0
9	32	mild	mild	mod	10	0	35	0	++	0
10	31	mod	mod	mk	1	80	1	80	0	0
11	30	mild	mod	azo	0	0	0	0	0	0
12	25			mk	7	45	12	60	+	+
13	30			mod	22	55	73	55	++	0
14	30	mk	mod	mk	5	15	4	40	0	++
15	27	mod	mk	mod	12	50	21	50	+	0
16	34	mod	mod	mk	1	0	1	0	0	0
17	30	mod	mod	mod	13	45	53	75	++	++
18	29	mod	mod	mod	15	20	21	35	+	+

であった。

3) PMS

PMS (Serotropin, 帝国臓器) の1,000単位を週 2 回、5 週間、計10,000単位を 1 クールとし、2 週毎に 精液検査を行い、増加の傾向があれば適宜延長することとし、逆に精子数の減少がみられる場合には検査回数を増し、1 ml 中数百万に低下するのを待つて投与を中止した。Table 3 に示す投与後の精液所見は 6 週目および 8 週目を中心として検査を行ったものの平均値である。(PMS の群は症例数が多い点から、われわれの検査結果と成績を全例について図表として記した。他の群については省略した。)

乏精子症33例と無精子症 2 例の計35例に対して PMS を投与した結果 (Table 2, 3) は、精子数については著効13例、有効 6 例、不変 16 例で有効率 54.3% であった。また運動率については著効 9 例、有効 5 例、不変 15 例、低下 6 例で有効率40.0%であった。

なお、高度乏精子症の 1 例と中等度乏精子症の 1 例に妊娠成功の報告があった。

精液検査所見の group 別にみると、軽度乏精子症 (1 例) では精子数、運動率とも著効を示した。この症例は治療前精子に運動性がなく、採取直後より 1 時間毎に数時間の観察を行っても運動精子はみられなかった。睾丸

生検では中等度造精機転障害がみられ、精囊腺造影では両側とも直径 8 ~ 10mm の憩室の拡張がみられ、全般的に辺縁が不明瞭で精囊腺炎の存在を疑わしめる例であった。投与後は精子数、運動率とも著明な改善を見たが、約 2 カ月後に精液に血液を混じるようになり (血精液症)、再び精液所見は悪化した。

中等度乏精子症の17例についてみると、精子数については著効10例、有効 3 例、不変 4 例で有効率76.5%と非常に良い成績であった。運動率については著効 4 例、有効 4 例、不変 6 例、低下 3 例と有効率47.1%であった。

また 10×10⁶/ml 以下の高度乏精子症15例についてみると、精子については著効 2 例、有効 3 例、不変10例で運動率については著効 4 例、有効 1 例、不変 7 例、低下 3 例でも有効率は33.3%と低かった。さらに無精子症の 2 例には精子の出現をみたものはなかった。

4) TDG

TDG は testosterone 10mg, dehydroepiandrosterone (DHEA) 10mg, PMS 100単位, human chorionic gonadotropin (HCG) 100 単位を混合製剤したもの (Gonasterone, 帝国臓器) である。この 1 筒を週 2 回、5 週間、計10筒を 1 クールとして使用した。

症例数が少なく 8 例であるが、精子数については著効 2 例、有効 1 例、不変 4 例、低下 1 例で有効率37.5%、

Table 3 PMS group(2)

No.	age	test. biopsy		group	semen analysis				effect	
		right	left		before treat. counts	motil.	after treat. counts	motil.	counts	motil.
19	29	mod	mod	mk	7×10 ⁶	10%	21×10 ⁶	5%	++	0
20	29	mod	mod	mod	12	5	12	3	0	0
21	35			mod	10	45	25	50	++	0
22	35	mild	mild	mod	21	60	29	45	+	-
23	35	mild	mild	mod	16	10	19	10	0	0
24	24			mk	9	0	14	25*	+	++
25	34			mod	22	30	55	50	++	++
26	28			mod	17	60	59	85*	++	++
27	29			mod	24	55	57	35	++	-
28	29	mod	mod	mk	5	50	6	30	0	-
29	33	mild	mod	mk	1	0	1	0	0	0
30	24	mod	mod	mk	5	10	7	10	0	0
31	24	mod	mod	mod	12	3	9	15	0	+
32	39	mild	mild	mod	10	25	11	15	0	-
33	33	mod	mod	mk	9	50	11	15	0	-
34	27	mod	mod	mk	7	10	10	60	0	++
35	32	mod	mild	azo	0	0	0	0	0	0

* mark=pregnancy

Table 4 Results of medical therapy(2)

group of semen analysis	cases	effect for the sperm counts					effect for the motility				
		++	+	0	-	%	++	+	0	-	%
asthenospermia necrospermia	11	1	2	7		30.0	5		5	1	45.5
mild oligospermia	1	1				100.0	1				100.0
moderate oligospermia	31	14	6	9	2	64.5	9	9	9	4	58.1
marked oligospermia	25	3	6	16		36.0	7	3	10	5	40.0
azoospermia	2			2		0.0			2		0.0
total	70	19	14	34	2	47.1	22	12	26	10	48.6

運動率については著効2例，有効3例，不変3例で有効率は62.5%であった。

以上の薬物療法の成績を総括してみると，Table 2は各治療群の精子数，運動率に対する成績を比較したものであり，まず精子数についてみると，PMSが有効率54.3%ともつとも成績がよく，次いでATPとVTMの併用群で，TDG，ATP群では約3分の1の有効率しか得られなかった。運動率に対する有効率を比較すると，ATP+VTM，TDGの2群に60%以上の有効率を見たが，ATPおよびPMS群では40%代の有効率であった。

またTable 4は精液検査所見のgroup別に治療成績を比較したものである。まず精子無力症，死精子症では，精子数については30.0%，運動率については45.5%の有効率であった。軽度乏精子症はPMS群の1例で，精子数，運動率ともに著効を示した。中等度乏精子症31例では，精子数については有効率64.5%，運動率については有効率58.1%であった。高度乏精子症25例では，同じく36.0%，40.0%であった（Table 5，6）。

無精子症の2例はPMS投与を行ったものであるが，精子の出現をみられなかった。

今回対象とした70例の総治療成績は，精子数について

Table 5 Results of medical therapy to moderate oligospermia

medical drugs	cases	effect for the sperm counts					effect for the motility				
		++	+	0	-	%	++	+	0	-	%
ATP	6	1	1	3	1	33.3	3	1	1	1	66.7
ATP+VTM	5	2	2	1		80.0	1	3	1		80.0
PMS	17	10	3	4		76.5	4	4	6	3	47.1
TDG	3	1		1	1	33.3	1	1	1		66.7
total	31	14	6	9	2	64.5	9	9	9	4	58.1

Table 6 Results of medical therapy of marked oligospermia

medical drugs	cases	effect for the sperm counts					effect for the motility				
		++	+	0	-	%	++	+	0	-	%
ATP	2		1	1		50.0				2	0.0
ATP+VTM	5		2	3		40.0	2		3		40.0
PMS	15	2	3	10		33.3	4	1	7	3	33.3
TDG	3	1		2		33.3	1	2			100.0
total	25	3	6	16		36.0	7	3	10	5	40.0

Table 7 Yearly changes of number of infertile patients

year	total No. of patients(A)	No. of male patients(B)	No. of infertile patients(C)	per cent of (C)/(A)	per cent of (C)/(B)
1971	1280	786	33	2.6	4.2
1972	1313	812	40	3.0	4.9
1973	1208	806	50	4.1	6.2
1974	1372	887	48	3.5	5.4
1975	1252	789	70	5.6	8.9
total	6425	4082	241	3.8	5.9

は有効率47.1%，運動率については有効率48.6%であった。

III. 考 察

近年、不妊を主訴として泌尿器科外来を受診する患者が増加の傾向にあり、男性不妊を始めとする男子性腺不全は泌尿器科領域において大切な分野となってきた。

著者は1971年1月より1975年12月までの5年間の当科不妊外来の集計 (Table 7) を行つたが、同期間中の不妊主訴新来患者は241例で、外来新患総数に対しては3.8%，男子外来患者に対しては5.9%を占めていた。年次別にみると1971年4.2%，1975年8.9%で2倍強となっている。

本邦の最近の報告では男子外来患者に対する割合について、白井ら¹⁾が1970年9.9%，過去12年間平均5.9%，桜井ら²⁾は1972年13.8%，過去2年間平均14.9%，平野ら³⁾

は1973年7.4%，過去9年間平均9.9%，確井ら⁴⁾は1974年8.3%，過去6年間平均8.6%であつたと述べている。著者の集計も大よそ諸家の報告と一致していた。

不妊症患者の精液所見については数多くの報告があるが、これら精液所見の中で直接妊孕性の関係があるのは精子であり、その数、運動性、形態が重要である。精液の採取条件はできる限り一定条件の方が望ましいが、患者の身体および精神状態、採取場所などにより変化があるのは当然のことであろう。特に精液量においてはその差が強く、同一患者であつても採取日によつてその量が異なるのはよく経験されることである。著者らは原則として5日間禁欲後、用手法にて滅菌シャーレに採取させ、室温で30分～1時間放置後検査を行つている。

妊孕性の限界については諸家によりまちまちであり、精子数だけみても McLeod ら⁵⁾は $60 \times 10^6/ml$ 以上を good, $20 \sim 59 \times 10^6/ml$ を fair, $20 \times 10^6/ml$ 未満を poor

Table 8 Distribution of semen examination

aspermia	3cases	1.2%	
asthenospermia	16	6.6	
azoospermia	77	32.0	
marked oligospermia	41	17.0	} 41.5%
moderate oligospermia	36	14.9	
mild oligospermia	23	9.6	
normospermia	45	18.7	
total	241	100.0	

とし、石神⁸⁾は正常精子数を $50 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、自然授精可能限界を $45 \times 10^6/\text{ml}$ 、人工授精可能限界を $15 \times 10^6/\text{ml}$ とし、白井¹⁾は自然にしているも妊娠可能なボーダーラインを $40 \sim 50 \times 10^6/\text{ml}$ においている。

著者は精子数について $60 \times 10^6/\text{ml}$ 以上は正常 normospermia, $30 \sim 60 \times 10^6/\text{ml}$ を軽度乏精子症 mild oligospermia, $10 \sim 30 \times 10^6/\text{ml}$ のものを中等度乏精子症 moderate oligospermia, $1 \sim 10 \times 10^6/\text{ml}$ のものを高度乏精子症 marked oligospermia と分類している。

著者の集計した241例の精液所見は Table 8 に示した通りで、無精子症は77例32.0%であり、高度乏精子症41例17.0%、中等度乏精子症36例14.9%、軽度乏精子症23例9.5%と乏精子症全体で100例41.5%であった。精子無力症 asthenospermia は16例6.6%であり、正精子症は45例18.7%にみられた。著者は正精子症、軽度乏精子症には性交時期、回数などの調整指導および配偶者間人工授精を勧めている。また中等度乏精子症、高度乏精子症にはホルモン療法など積極的な治療の対象としている。

睾丸の生体組織検査法は1905年 Posner ら⁹⁾に始まるとされ、その後 1928年 Huhner¹⁰⁾が吸引法 testicular aspiration を提起し、1940年 Charny¹¹⁾、1947年 Engle¹²⁾、1951年 Hotchikiss¹³⁾等は切除法を提示した。石

神¹⁴⁾はいわゆる needle biopsy よりも皮膚、睾丸被膜の切開を行って正確に組織の一部を切除することを勧めており、著者もこの方法に従っている。

睾丸組織像の判定も観点の相違からか報告者によりまちまちであるが、Nelson・市川¹⁵⁾の分類や Hotchikiss¹⁶⁾の分類などがよく使用されている。

穴戸ら¹⁷⁾は男子不妊症では造精機能の有無とその程度が問題であるとの観点から、簡略化して下記のごとく分類している。

1. 造精機能正常 (normospermatogenesis)
2. 造精機能低下 (hypospermatogenesis)
 - a. 軽度低下(mild) b. 中等度低下(moderate)
 - c. 高度低下 (marked)
3. 造精機能をまったく認めないもの

造精機能がまったく認められないものの中には germinal cell aplasia, peritubular fibrosis など含まれるとしている。

著者らが精子無力症2例、乏精子症45例、無精子症24例の計71例の男子不妊症に対して行った睾丸生検組織像を上記の分類に従って分けると、軽度造精機能低下18.3%、中等度低下52.1%、高度低下15.5%、造精機能のまったく認められないもの14.1%となった (Table 9)。

睾丸生検により、乏精子症がそれに相当するような造精機能低下といった所見を得た場合には、後述するような種々の造精機能障害に対する治療の適応と推察されるし、一方造精機能のまったく認められない germinal cell aplasia のような場合は、治療の対象とならないのは当然のことであろう。

また精液所見と睾丸生検所見は比較的平行する傾向があるが、例えば高度乏精子症であるのに睾丸組織は軽度または中等度造精機能低下である場合もあり、このよう

Table 9 Comparative study of infertile patients between seminal findings and histological findings

seminal f.	histological f.	hypospermatogenesis			germ cell aplasia
		mild	moderate	marked	degeneration
asthenospermia	2	2			
mild oligo.	2	2			
moderate oligo.	11	3	8		
marked oligo.	32	3	21	8	
azoospermia	24	3	8	3	10
total	71	13	37	11	10
		(18.3%)	(52.1%)	(15.5%)	(14.1%)

な場合には精嚢腺造影, 副嚢丸造影など精路の検索が必要となる。

上述の種々の検査などによつて不妊の原因が明らかになれば, それぞれの原因に対して適切な治療法を選ぶことになる。男子不妊症の治療法を志田ら^{18, 19)}は次のごとく分類している。

I 薬物療法

1. 精細管に対する直接療法

- a) gonadotropin 投与: PMSG, PMSG+HCG, 協力性 gonadotropin (HCG+下垂体 gonadotropin)
- b) spermatogenic steroid 剤投与: testosterone 剤, testosterone+DHEA 剤
- c) a, b の併用

2. 性上位中枢に対する間接療法

rebound phenomenon 応用療法

3. 全身療法

- a) 甲状腺剤投与療法
- b) アミノ酸剤投与療法
- c) ビタミン剤投与療法

II 間脳X線療法

III 男子不妊症に対する補助的手段としての外科的療法 (精路通過障害, 鼠径ヘルニア, 精索静脈瘤, 陰嚢水腫, 停留嚢丸などが対象)

最初に述べたように薬物療法は造精機転障害をおもに対象とするもので, 内分泌療法と非内分泌療法とに大別される¹⁷⁾が, 著者は, われわれが日常行なっている薬物療法のうちで, 前記の ATP, VTМ, PMS, TDG の 4 種の薬剤について検討を行つてみた。

治療効果の判定基準としては, 五十嵐ら²⁰⁾は精子数については $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の増加を, 運動率については 10% 以上の増加を有効としている。白井ら²¹⁾は精子数が $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上増加したものを著効, $10 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ の増加を有効, $5 \sim 10 \times 10^6/\text{ml}$ を若干有効, $5 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の増加ないし減少したものを無効と判定した。運動率については投与前より 50% 以上増加したものを著効とし, 30~49% を有効, 10~29% を若干有効, 10% 未満の増加ないし不変あるいは減少したものを無効としている。

また飯塚ら²²⁾, 中村ら²³⁾は精子数から $30 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の群とそれ以下の群に分け, Table 1 に示すよう効果の判定を行つている。

以上のように効果判定基準についても確立されたものがなく, それぞれの報告者がまちまちな基準を作り判定している現状である。統一された判定基準が作られることを期待しているが, 著者はこの飯塚らの判定基準が彼

らの言うように妊孕係数 fertility index (F.I.) の面からも妥当性があると考え, この方法を用いて精子数, 運動率について効果判定を行つた。

ATP は精子運動の際の伝達性のエネルギーの賦与に関係するものと考えられ, おもに運動率向上の目的で使用されるものと考えられるが, 中村ら²³⁾はアミノ酸存在で代謝促進にも作用し乏精子症にも効果が期待できるとしている。

精子の運動性と酵素の関連については Mann⁴⁾が, 精子運動における伝達性のエネルギーは adenosine triphosphatase によつて放出されると述べ, Gray²⁵⁾が精子運動の間に細胞によつて消費される ATP は精子細胞中で再生される必要があり, それはおそらく解糖作用もしくは呼吸酵素系の共軛反応によつて行われるものであると述べたことに始まると思われる。

ATP 製剤を人精子の活力増加のために応用する試みは, 人工授精用精液凍結保存液に ATP を添加することによつて保存融解後蘇生率が良好となり, 運動性も上昇したことを報告した沢田ら²⁶⁾によつてなされており, また高木²⁷⁾は ATP により精子呼吸の充進を認めている。

このように精子運動の際のエネルギーは, おもに精嚢腺中に含まれる果糖が ATP を補酵素として分解されるものと考えられ, 市川ら²⁸⁾は男子不妊症に ATP 治療を試み, ATP 単独では精子数に対しては 9 例中 1 例に著効を認め, 運動率に対しては同じく 9 例中 7 例に著効を認め, 1 例に有効であり, PMS との併用では, 精子数については 13 例中 5 例著効, 1 例有効, 運動率については 14 例中 5 例著効, 7 例有効であったと報告している。

著者の成績では, 精子数については有効率 33.3% と他剤に比し低かつた。運動率については有効率 44.4% で, 中等度乏精子症 6 例中 3 例に著効が認められたが, 1 例に低下したものがあり, 高度乏精子症の 2 例はすべて低下した。また死精子症の 1 例にはまったく変化がなかつた。

中村ら²³⁾は Myoactin-C 注により精子数について 32.5%, 運動率について 40.0% の有効率であったと述べており, 著者の成績とほぼ一致した結果で, これらから ATP 剤については単独使用には問題があるものと思われた。

ビタミン剤についてはビタミン B₁, E, B₁₂, パントテン酸などの欠乏により性腺機能障害がくることが知られており, ビタミン E や B₁₂ は一般に男子不妊症の治療剤としても使用されている。

ビタミン E の不妊症に対する使用は, 1922 年 Evans & Bishop²⁹⁾ が動物の不妊を予防するビタミンとしてこれを報告したのに始まり, 下垂体副腎皮質系とも関係し, 物質代謝における各種の酵素反応の調節に関与する

ものとされてきた。ビタミンE欠乏雄ラットでは睪丸の萎縮および精細管の閉塞、あるいは精子形成障害がおこることが知られ(石井³⁰⁾、また藤野・吉岡³¹⁾もラットにビタミンEを投与することによって精子形成および間質細胞の機能が亢進することを明らかにした。

ビタミンEの治療成績についてみると、沢崎ら³²⁾は男子不妊症患者29例に対しビタミンE 1日 300mg を2~6カ月間投与し、精子数については、無精子症4例にはすべて無効であったが、乏精子症17例58.6%に有効、9例31.0%に著効を認めた。また運動率については、無精子症および高度乏精子症には全例無効であったが、軽度乏精子症29例中17例58.6%に有効であったと報告し、妊娠成功例3例を得たと述べている。

一方核酸代謝にビタミン B₁₂ が関与することは Vilter ら³³⁾、中沢ら³⁴⁾などにより報告されているところで、ビタミン B₁₂ によって RNA、蛋白の合成が促進されるとしている。核酸代謝の盛んな睪丸でもこの代謝に関係した経路の存在が推定される。梅村³⁵⁾はビタミン B₁₂ 欠乏によって睪丸重量の減少と成熟精子の減少がみられることを明らかにし、永田ら³⁶⁾はビタミン B₁₂ 投与により精細管上皮細胞の分化が促進されることを認めている。

またこれらのビタミンの複合剤も男子不妊症の治療に応用されており、飯塚ら²²⁾によれば、ビタミン B₁ 25mg, VB₆ 25mg, VB₁₂ 250 μ g の vitamin B complex (Vitamedin, VTM) を男子不妊症に1日3~6cap, 1カ月間を1クールして投与した結果、47例中28例59.6%に効果がみられ、そのうち4例に妊娠の成立をみた述べている。

著者は、前述の ATP と VTM を併用した結果、精子数については47.1%、運動率については61.1%の有効率をみた。飯塚らの成績にはほぼ一致したものであった。

運動率の改善度について精液検査所見の group 別にみると、精子無力症および死精子症の8例では有効率62.5%、中等度乏精子症5例では80.0%、高度乏精子症5例では40.0%であった。精子数についても中等度乏精子症では著効2例、有効2例と有効率80.0%を示し、軽症例ではかなり高い治療効果があると考えられる。

白井ら³⁷⁾は各種ビタミンと性腺機能に関する実験的研究を行い、前述の VTM 投与により造精機能の亢進がみられ、レ線照射により障害されたラット睪丸でも改善がみられたと報告している。しかしながら彼らはまた、ビタミンEや B₁₂ を大量に投与するとむしろ造精機能は抑制され、非可逆的な変化を引きおこすこともありうると警告しているが、著者は低下例を認めなかった。

男子の性腺機能は衆知のごとく、間脳~下垂体~睪丸

系を中心としたホルモン分泌の下行性の支配と、男性ホルモンによる性上位中枢におよぼす上行性の支配があり、1つのサークルを描いて、これらが適当に保たれかつ相互に複雑にからみあつて性機能を調節している。したがって男子性腺機能失調症の治療としては、性腺刺激ホルモンと男性ホルモン療法が主として用いられている。

下垂体性腺刺激ホルモンには卵胞刺激ホルモン(FSH)と黄体化ホルモン(LH)とがあり、前者は男子性腺に対しては精細管に働かし、間質細胞から分泌された男性ホルモンとの協力作用によつて精細管の肥大、精細胞の分化をおこし、精子形成を促進する。後者は間質細胞刺激ホルモン(ICSH)ともよばれ、間質細胞を刺激して男性ホルモンの分泌を促し、その結果副性器の発育肥大、第二性徴の出現をみる。

男子不妊症で造精機能が低下しているような場合には、精細胞の増殖、分化を促進する目的で、FSH作用を有するPMSが一般に用いられている。下垂体性 gonadotropin がもつとも理想的であるが、原料入手困難のため、PMSおよびHCGが使用され、最近では human menopausal gonadotropin (HMG) を用いて良い成績を得たとの報告もある。

不妊症に対するPMSの臨床使用については山口³⁸⁾は1500単位を週2回、10週間、計20回投与により、5例中3例に有効であったが高度乏精子症には無効であったと報告し、稲田ら³⁹⁾は乏精子症に対しては10,000~30,000単位の使用により精子形成促進がみられる可能性があるとして述べている。

著者は乏精子症33例と無精子症2例にPMSを10,000単位投与し、精子数について有効率54.3%、運動率について有効率40.0%を認めた。精子数については他の治療群と比較してもつとも良い結果を得た。

精液所見の group 別にみると、軽度乏精子症では精子数、運動率とも著効を示し、中等度乏精子症では精子数について76.5%、運動率について47.1%の有効率であった。また高度乏精子症ではともに有効率33.3%であった。中等度乏精子症以上の軽度例ではかなりの治療効果が得られ、特に精子数については良い結果を得た。

無精子症の2例には精子の出現をみた例はなく、この2例は精囊腺造影には著変なく、睪丸生検では造精機障害の程度に左右差はあるものの、中等度~軽度の障害を認めるのみで、ともに精管睪丸吻合術の適応とも考えられた。

著者は本治療法を行った2例に妊娠の成功をみたが、1例は精子数 9×10^6 /ml、運動率0%の高度乏精子症で、他の1例はそれぞれ 17×10^6 /ml、60%の中等度乏

精子症であつた。

それぞれ治療開始後16週目および14週目に妻および婦人科医より妊娠との報告を得た。

このように妊娠成功例には比較的早期に効果があらわれるようである。これらの gonadotropin 療法は長期継続することは無意味であり、熊谷⁴⁰⁾の述べているように数カ月で antihormone が産生されるとすれば、できる限り頻回に検査を行い、その経過からある程度の予後の推測をし、投薬期間、休薬期間の設定をする必要があるものと考ええる。

Gonadotropin 療法においては antihormone の形成に注意する必要があり、spermatogenic steroid hormone 療法においてもその中枢抑制作用に注意することが必要である。

性腺刺激ホルモン、男性ホルモンの補給という観点からすれば、それぞれの機能低下に応じて副作用のない限り、できるだけ多量を投与し十分に機能回復をはかることが望ましい。睾丸機能不全は他の疾患と異なり、特殊な場合を除き短時に回復せしめることは困難であり、短くて数カ月、長い場合には数年にわたる治療によって始めて機能回復をみるものである。したがって治療の実際にあつては、ホルモン剤による副作用の問題が考慮されなければならない。

志田⁴¹⁾は男性ホルモンの中枢抑制効果の観点より、数カ月～数年間連続投与しても中枢抑制のみられない量として testosterone 週 50～60mg が限界であるとし、testosterone と造精作用の強い DHEA を併用した場合には、この量の等量混合であつても中枢抑制効果は testosterone の単独投与の場合と同程度であり、男性ホルモン効果は単独投与に比べ DHEA の協力作用により実際には増強されると述べている。また antihormone 発生の観点から gonadotropin の投与量については週 1,500単位程度にとどめるべきであるとしている。

以上のような考えから、PMS, HCG の gonadotropin と testosterone, DHEA の spermatogenic steroid hormone を混合した薬剤が製造された (TDG, Gonasterone)。

石神⁴²⁾はこの TDG を男子不妊症 (乏精子症 7 例、無精子症 3 例) に対して使用し、6 例に精子数の増加をみ、内 1 例は妊娠に成功したと報告し、本剤は主として造精機転障害に対する効果を主目的とするものであるが、testosterone および HCG の存在により、停留率丸その他の性腺機能障害にも応用しようと述べている。また桶ら⁴³⁾は本剤を隔日に計 20 管投与し、男子不妊症 22 例中 16 例に、性的神経症 16 例中 14 例に、男性更年期障害 2 例中 2 例に、睾丸不全症 6 例中 4 例に効果があつたと

報告している。

著者は男子不妊症 8 例に投与した結果、精子数について有効率 37.5%、運動率について有効率 62.5% であつた。

対象症例が少なく明確には断定できないが、運動率の改善については他剤に比しもつとも有効率が高く、これは精細管に作用して精子形成能を充進させる目的以外に、testosterone および DHEA を併用することにより、副性器特に副睾丸、精囊腺、前立腺の生理機能が活発になつたのではないかと推論される。

以上の薬物療法の成績を総括すると (Table 2)、精子数の改善については PMS の有効率が 54.3% ともつとも高く、ATP 単独投与の 33.3% がもつとも低かつた。運動率については TDG が 62.5%、ATP と VTM の併用群が 61.1% とかなり高い有効率を示した。

精液所見別にみると (Table 4)、精子無力症または死精子症の場合には運動率の改善が問題であるが、11 例中 5 例が著効を示し有効率 45.5% であつた。これらの症例に PMS 療法を行ったものはないが、著効例 5 例はすべて ATP+VTM の併用例であつた。軽度乏精子症の 1 例は PMS 投与例で精子数、運動率ともに著効を示し正常値にまで達した。

中等度乏精子症は、当科不妊外来患者のうちで 14.9% を占め (Table 8) 薬物治療の対象となる頻度もつとも高いものであるが、この群に対する治療成績は、精子数については有効率 64.5% で運動率については 58.1% であつた。これを各治療群別に比較すると (Table 5)、精子数については ATP+VTM 併用群および PMS 群が高い有効率を示し、運動率については ATP+VTM 群がもつとも有効率が高く、ATP 群と TDG 群がこれに次いでいた。

次に高度乏精子症 25 例では、精子数については有効率 36.0%、運動率については 40.0% と、ともに中等度乏精子症と比べて約 20% も低い。これを各治療群別に分類すると (Table 6)、TDG 投与群が運動率について好成績を示したのみで、他はともに 40% 前後の有効率で著明な差はみられなかつた。また無精子症では、いずれも PMS 療法を行ったものであるが、精子の出現をみることはできず精管睾丸吻合術など外科的処置の適応が推測されたが、副睾丸のみに原因するか否か確認できなかった。

要するに著者が今回検討を行った成績からは、精子数の改善については ATP+VTM の併用群と PMS 群が成績が良く、著効例が PMS 群に多いことから、PMS がもつとも適したものと考えられ、運動率については ATP+VTM の併用群が良いようであつた。

いずれにしる薬剤の選択, 使用期間など慎重に考慮し, 個々の症例に応じたスケジュールをたて, 定期的に綿密な検査を行い, その時点での状態を把握し, 効果があまり期待できないような場合には, 長期間同一の薬剤を使用することは避けた方が良くと思われる。

V. 結 語

1971年1月より1975年12月までの5年間に経験した当科不妊外来症例(241例)のうちで, 精子無力症, 乏精子症を中心とした70例の男子不妊症に対して, 下記の薬剤を投与した結果について検討し, 文献的考察を加えて報告した。

- 1) ATP: Adenosin triphosphate
- 2) VTM: Vitamin B complex (B₁, B₆, B₁₂)
- 3) PMS: Pregnant mare serum
- 4) TDG: Testosterone+DHEA+PMS+HCG

(1) ATP を男子不妊症9例に1日60mg 6~21週間投与した結果, 精子数については有効率33.3%, 運動率については有効率44.4%であった。

(2) 18例に1日VTM 75mg, ATP 60mg を6~24週間投与した結果, 精子数について47.1%, 運動率については61.1%の有効率であった。

(3) 乏精子症33例と無精子症2例の計35例にPMS 1,000単位を週2回, 計10,000単位を投与した結果, 精子数については有効率54.3%, 運動率については有効率40.0%であった。なお中等度乏精子症と高度乏精子症の各1例に妊娠の成功をみた。

(4) 男子不妊症8例にTDGを週2回計10管を投与し, 精子数については37.5%, 運動率については62.5%の有効率を認めた。

(5) 70例に対して前述の薬物療法を行つた結果をまとめると, 精子数に対して47.1%, 運動率に対して48.6%の有効率であった。

(6) 治療の対象となる頻度をもつとも高い中等度乏精子症について各種薬剤の治療成績を有効率で比較すると, 精子数についてはATP+VTMの併用群とPMS群が高い有効率を示したが, PMS群の方が著効例の割合が高かった。

(7) また運動率については, ATP+VTMの併用群がもつとも良い結果であった。

(稿を終るにあたり, 終始御懇篤な御指導, 御校閲を賜つた多田茂教授に深謝いたします)。

引用文献

- 1) 白井将文: 臨床泌尿, 26: 281, 1972.
- 2) 小松洋輔・他: 日不妊会誌, 14: 72, 1969.
- 3) 黒田恭一・他: 日不妊会誌, 12: 119, 1967.
- 4) 桜井叢人・他: 泌尿紀要, 21: 397, 1975.
- 5) 平野章治・他: 日不妊会誌, 20: 11, 1975.
- 6) 碓井 亜・他: 西日泌尿, 38: 40, 1976.
- 7) McLeod, J. et al.: Fertil. & Steril., 6: 112, 1955.
- 8) 石神襄次: 産婦人科の世界, 24: 328, 1972.
- 9) Posner, C.: Berl. Klin. Wschr., 42: 1119, 1909.
- 10) Huhner, M.: J. Urol., 19: 31, 1928.
- 11) Charny, C. W.: J.A.M.A., 115: 1429, 1940.
- 12) Engle, E. J.: J. Urol., 57: 789, 1947.
- 13) Hotchkiss, R.S.: Bull. N. Y. Acad. Med., 27: 510, 1951.
- 14) 石神襄次: 泌尿器科治療学, 第1版, 医学書院, 686, 1970.
- 15) 市川篤二・他: 総合医学, 13: 1223, 1956.
- 16) Hitchikiss, R. S.: Etiology and diagnosis in the treatment of infertility in men, Charles C. Publisher; 1952.
- 17) 宍戸仙太郎・白井将文: 男子性器疾患の診断と治療, 南山堂, 126, 1970.
- 18) 志田圭三・浦野悦郎: 男子不妊症の臨床, 金原出版, 32, 1967.
- 19) 志田圭三: 日本泌尿器科全書, 金原出版, 8II; 368, 1961.
- 20) 五十嵐正雄・他: ホと臨床, 9: 844, 1961.
- 21) 白井将文・他: 泌尿紀要, 18: 442, 1972.
- 22) 飯塚理八・他: ビタミンジンプセル文献集, 3: 41, 1966.
- 23) 中村幸雄・他: 日不妊会誌, 18(2): 61, 1973.
- 24) Mann, T.: The Biochemistry of Semen, London, Methuen Co. Ltd.; 195, 1955.
- 25) Gray, J.: J. Expt. Biol., 32: 755, 1955.
- 26) 沢田喜彰: 日不妊会誌, 4: 1, 1959.
- 27) 高木恒雄: 日不妊会誌, 5(6): 35, 1960.
- 28) 市川篤二・他: 日不妊会誌, 9: 202, 1964.
- 29) Evans, M. H. & Bishop, K. S.: Science, 56: 650, 1922.
- 30) 石井次男: 産婦の実際, 7: 470, 1958.
- 31) Fujino, K. & Yoshioka, I.: Okajima Folia Anat. Jap., 38: 239, 1962.
- 32) 沢崎千秋・他: 日不妊会誌, 10: 38, 1965.
- 33) Vilter, R. W. et al.: Blood, 5: 695, 1950.
- 34) 中沢恒幸・他: 診療, 20: 647, 1967.
- 35) 梅村泰一: ビタミン, 31: 26, 1965.
- 36) 永田正夫・水間圭祐: 診療と新薬, 4: 455, 1967.
- 37) 白井将文・他: 日泌会誌, 60: 321, 1969.
- 38) 山口 哲: 産と婦, 22: 910, 1955.
- 39) 稲田 務・他: 産婦人科治療, 10: 158, 1965.
- 40) 熊谷研介: お茶の水医会誌, 7: 1568, 1959.
- 41) 志田圭三: ホと臨床, 9: 357, 1961.
- 42) 石神襄次: ホと臨床, 10(1): 41, 1962.
- 43) 楠 隆光・他: ホと臨床, 10(2): 180, 1962.

Clinical and experimental studies
on male infertility

1. Clinical effect of drugs for
male infertility

Kaoru Saito

Department of Urology, Mie University
School of Medicine, Mie
(Director: Prof. S. Tada)

241 male infertile patients visited our urological clinic for 5 years from Jan. 1971 to Dec. 1975.

Following four kinds of drugs were administered to 70 cases of male infertile patients, mostly with oligospermia or asthenospermia.

- 1) ATP: Adenosin triphosphate
- 2) VTM: Vitamin B complex
- 3) PMS: Pregnant mare serum
- 4) TDG: Testosterone+DHEA+PMS+HCG

As to increasing the sperm counts, ratio of effects was 33.3% by administration of ATP, 47.1% by ATP with VIM, 54.3% by PMS and 37.5% by TDG.

As to increasing the sperm motility, ratio of effects was 44.4% by administration of ATP, 61.1% by ATP with VIM, 40.0% by PMS and 62.5% by TDG.

These results suggested that in four groups of drugs PMS was most effective to increase the sperm counts and ATP with VTM was most effective to increase the sperm motility.

排卵障害症婦人の下垂体性 gonadotropin 分泌に関する研究

Studies on Secretion of Pituitary Gonadotropin
in Patients with Ovulatory Defect

II. 排卵障害症婦人の gonadotropin 分泌 Secretion of Gonadotropin in Patients with Ovulatory Defect

九州大学医学部産婦人科学教室 (主任: 滝一郎教授)

中 村 正 彦
Masahiko NAKAMURA

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

排卵障害症婦人の下垂体性 gonadotropin の分泌動態を、in situ の血中 LH, FSH 値, LH-RH 負荷試験から検討した。

1. in situ の LH, FSH 値は、正常性周期婦人卵胞期の値を基準に4段階に分けて検討したが、無月経第2度では、原発性は高値群が症例の $\frac{3}{4}$ を占め、続発性は低値群が症例の約 $\frac{1}{2}$ を占めた。無月経第1度、無排卵性出血では、正常値群が約 $\frac{1}{2}$ を占め、中に高 LH, 正(低) FSH の例が存在した。

2. LH-RH 100 μ g 負荷試験の結果、面積指数を正常と比較した場合、無月経第2度では、症例の20~30%に放出予備能の低下が見られ、無月経第1度、無排卵性出血では、前者の一部に FSH 放出予備能の低下が見られた。

3. 神経性食思不振症では、低値不良反応群が多かった。

4. 多嚢胞卵巣では、高 LH, 良反応の傾向が見られ、形成不全、発育不全、萎縮卵巣では、高値良反応、低値不良反応に二分された。

緒 言

性腺機能系の成立、調節機構に関しては従来多くの知見が得られているが、まだ十分に解明されていない現状である。この調節機構の乱れから生ずる排卵障害症の病態の研究は、性腺機能系の調節機構を解明する上で、多くの有用な知見をもたらすと考えられる。前報で著者は、正常性周期婦人について、gonadotropin の基礎分泌、負荷試験による血中レベルの変動などの成績を報告した。本論文では多彩な病態が推測される排卵障害症婦人を、4種の臨床症型に分類し、外因性のホルモン剤投与の影響を無視しうる時期の gonadotropin 基礎分泌、負荷試験による血中レベルの変動について、正常性周期

婦人における成績と対比させつつ、検討した成績を報告する。

研究 方法

1. 対象

対象は九州大学医学部附属病院産婦人科、不妊・内分泌外来を受診した13歳から38歳までの婦人で、3カ月以上にわたって記録された基礎体温表(BBT)、月経歴、治療経過等より、規則的な排卵の見られない排卵障害症婦人を選んだ。これらの婦人はさらに障害の程度(臨床症型)により4群に分類された。すなわち、(1)無排卵性出血:規則的な排卵は見られないが、不規則ながら月経様出血が認められる。(2)続発性無月経第1度:

gestagen (retroprogesterone 50mg) 投与により消褪出血が認められる, 3 カ月間以上続く続発性無月経。(3) 続発性無月経第 2 度: gestagen のみでは消褪出血がみられず, estrogen 剤および gestagen の両者を投与して初めて出血の認められる, 3 カ月間以上続く続発性無月経。(4) 原発性無月経第 2 度: 18 歳を過ぎても自然に月経が来せず, estrogen 剤と gestagen の投与により初めて消褪出血が認められる, の 4 群である。それぞれの例数は各項で述べる。

2. 方法

(1) 排卵障害症婦人の gonadotropin 基礎分泌

排卵障害症婦人175例について、何らのホルモン剤投与を行っていない状態で、あるいは投与を行っても、投与終了後少なくとも 3 週間以上経過した後に、BBT を必ず記録させた上で、午前 9 時から 11 時までの間に採血し、ただちに氷室に保存後、可及的すみやかに血清を分離し、測定に供するまで -20°C で凍結保存した。

(2) LH-RH 負荷試験

前述の排卵障害症婦人175例について、負荷前の採血をした後、引き続き合成 LH-RH(DB-2521, 第一製薬) 100 μ g を生理的食塩水 10ml に溶解して、約 1 分間かけてゆつくり静注し、静注終了後 15 分, 30 分, 60 分, 120 分に採血し、血清を前述の方法で保存した。

(3) ホルモン測定

血中 LH および FSH の測定は、さきに報告した(楠田他¹⁾, 1973) 方法で行った。すなわち、第一ラジオアイソトープ研究所のヒト LH およびヒト FSH radioimmunoassay kit を用い、2 抗体法 radioim-

unoassay で測定した。標準品は 2nd IRP-HMG を用いて、測定値は mIU/ml の単位で表現し、すべての測定は duplicate で行い、同一人の検体はすべて同一の測定系で処理した。

結 果

1. 排卵障害症婦人の gonadotropin 基礎分泌

排卵障害症の病態の多様性を考えて、その血中 LH 値, FSH 値の基準を、次のように設定した。すなわち正常性周期婦人の LH, FSH 値の結果より、その卵胞期の各々の値の平均値(M)±標準偏差(SD)を normal, M+SD から M+2SD までを slightly high, M+2SD 以上を high, M-SD 以下を slightly low とした。その値を表 1 に示す。

これらの基準により、排卵障害症婦人 175 例を各症型ごとに分類すると、表 2 に示すようになる。症型別にみ

表 1 排卵障害症婦人の血中 LH, FSH 値の判定規準

Luteinizing Hormone	
more than 27.4mIU/ml	: high
20.4~27.3	: slightly high
6.3~20.3	: normal
less than 6.2	: slightly low
Follicle Stimulating Hormone	
more than 25.1mIU/ml	: high
18.5~25.0	: slightly high
5.2~18.4	: normal
less than 5.1	: slightly low

表 2 排卵障害症婦人の症型別血中 LH, FSH 値分布

	Primary Amenorrhea 2nd Grade	Secondary Amenorrhea 2nd Grade	Secondary Amenorrhea 1st Grade	Anovulatory Bleeding
LH				
High	11(64.7)	21(30.4)	13(21.3)	7(25.0)
Slightly high	0	2(2.9)	8(13.1)	2(7.1)
Normal	2(11.8)	11(16.0)	28(45.9)	15(53.6)
Slightly low	4(23.5)	35(50.7)	12(19.7)	4(14.3)
Total	17(100)	69(100)	61(100)	28(100)
FSH				
High	12(75.0)	22(33.3)	3(6.5)	1(4.8)
Slightly high	0	2(3.1)	4(8.7)	3(14.3)
Normal	0	15(22.7)	26(56.5)	12(57.1)
Slightly low	4(25.0)	27(40.9)	13(28.3)	5(23.8)
Total	16(100)	66(100)	46(100)	21(100)

Case(per cent)

て、原発性無月経第2度群の FSH 値は high (症例の 75%), slightly low (25%) の2群に分かれたが、LH 値でも normal がわずか2例 (11.8%) にみられたのみであった。これに対し続発性無月経第2度群では、LH, FSH ともに high および slightly low の例がかなり多く、中でも slightly low を示す例が high の例より多い点、原発性無月経群と異なる。しかしながら、LH, FSH ともに normal に属する例もかなり認められた。続発性無月経第1度になるとむしろ normal を示す例が大部分となり、しかも LH では high, slightly high などむしろ高値を示すものが症例の約 1/3 を占めるのに、FSH では高値を示す例が 1/3 以下で LH/FSH 比が大きい例の存在が推測される。同様なことは無排卵性

出血群でも認められた。

2. 排卵障害症婦人の下垂体 gonadotropin 放出予備能
 排卵障害症婦人175例について、LH-RH 100 μ g を負荷した後の LH および FSH の反応を、諸指標の中で最も妥当と思われる面積指数を指標として分析した。正常性周期婦人の面積指数の値の分布から、LH については、0, 50以下, 150以下, 400以下, 600以下, 800以下, 1000以下, 1500以下, 2000以下, 2001以上の10段階、FSH については、0, 5以下, 100以下, 200以下, 400以下, 600以下, 800以下, 1000以下, 1001以上の9段階に分けて、各症型別にその分布を見ると、表3および表4に示すようになる。図1, 2はそれらを正常性周期婦人の各期の反応分布とともに図示したものである。

表 3 排卵障害症婦人の症型別 LH 分泌面積指数分布

Area Index	Primary Amenorrhea 2nd Grade	Secondary Amenorrhea 2nd Grade	Secondary Amenorrhea 1st Grade	Anovulatory Bleeding
0	2(12.5)	12(17.6)	0	0
1~ 50	2(12.5)	11(16.2)	0	0
51~ 150	0	9(13.2)	11(18.0)	2(7.1)
151~ 400	3(18.8)	10(14.7)	21(34.4)	9(32.1)
401~ 600	3(18.8)	7(10.3)	12(19.7)	5(17.9)
601~ 800	1(6.3)	5(7.4)	5(8.2)	5(17.9)
801~1000	1(6.3)	4(5.9)	5(8.2)	2(7.1)
1001~1500	1(6.3)	5(7.4)	2(3.3)	2(7.1)
1501~2000	1(6.3)	3(4.4)	3(4.9)	3(10.7)
2001~	2(12.5)	2(2.9)	1(1.6)	0
Total	16	68	61	28

Case(per cent)

表 4 排卵障害症婦人の症型別 FSH 分泌面積指数分布

Area Index	Primary Amenorrhea 2nd Grade	Secondary Amenorrhea 2nd Grade	Secondary Amenorrhea 1st Grade	Anovulatory Bleeding
0	3(20.0)	12(18.2)	3(6.8)	1(5.0)
1~ 5	0	4(6.1)	4(9.1)	0
6~ 100	3(20.0)	28(42.4)	29(65.9)	12(60.0)
101~ 200	1(6.7)	9(13.6)	6(15.9)	6(30.0)
201~ 400	5(33.3)	9(13.6)	0	0
401~ 600	1(6.7)	0	0	1(5.0)
601~ 800	1(6.7)	1(1.5)	1(2.3)	0
801~1000	1(6.7)	1(1.5)	0	0
1001~	0	2(3.0)	0	0
Total	15	66	44	20

Case(per cent)

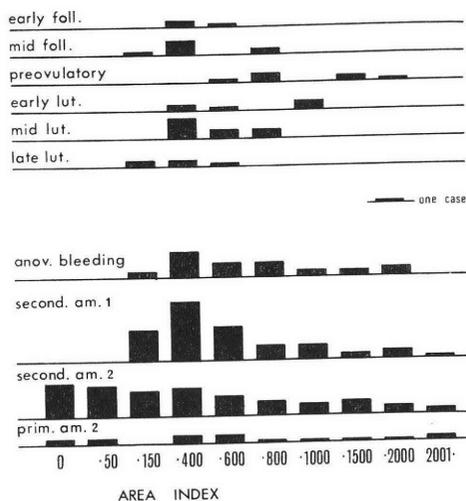


図 1 排卵障害症婦人（症型別）と正常性周期婦人（各期）の LH 放出予備能（面積指数の分布）

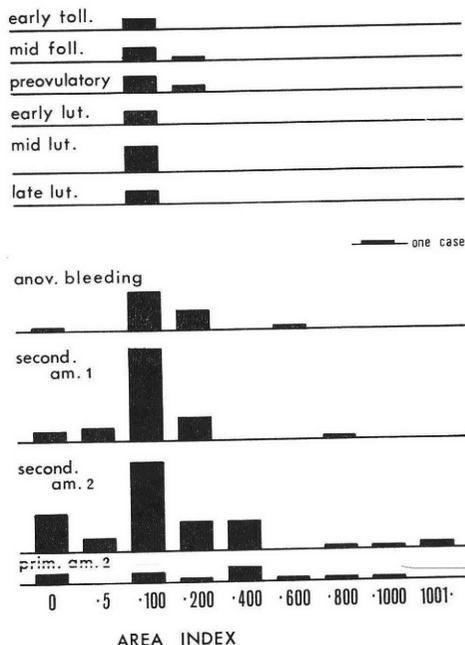


図 2 排卵障害症婦人（症型別）と正常性周期婦人（各期）の FSH 放出予備能（面積指数の分布）

LH (表 3, 図 1) についてみると、無排卵性出血群、続発性無月経第 1 度群の全例で、面積指数は 51 以上を示し、放出予備能は良く保たれており、無月経第 2 度群では、原発性 16 例中 4 例 (25%)、続発性 68 例中 23 例 (33.8%) に放出予備能の低下が見られた。FSH (表 4, 図 2) については、無排卵性出血群 20 例中 1 例、続発性無月経第 1 度群 44 例中 7 例 (15.9%) に障害が見られ、LH の場合と異なつた反応を示した。無月経第 2 度群では、原発性 15 例中 3 例 (20%)、続発性 66 例中 16 例 (24.2%) に放出予備能低下を認め、原発性 8 例 (53.3%)、続発性 13 例 (19.6%) には、正常性周期婦人の反応以上の過剰反応が見られた。

これらの排卵障害症婦人の中で、神経性食思不振症と診断された 6 例について、個々の反応を表 5 に示した。これらの例の症型はいずれも続発性無月経第 2 度であつた。E.H. 例を除き他はいずれも負荷前値が低く、反応も無いかあつても軽微 (J.T. 例) であつた。

さらに、開腹手術によって卵巢を直視下に観察し得た

排卵障害症例の中、卵巢に肉眼的異常が認められた例の個々の反応を、表 6, 7 に示した。多嚢胞卵巢症候群 (表 6) については、一部の例で卵巢楔状切除術 (WRO) の前後等、時期を変えて数回負荷試験を実施した。その結果をまとめると、負荷前 LH 値は、正常性周期婦人の卵胞期の値 ($13.3 \pm 7.0 \text{ mIU/ml}$) に比較して高かつた ($29.1 \pm 18.2 \text{ mIU/ml}$) のに対して、負荷前 FSH 値は、卵胞期の値 ($11.8 \pm 6.6 \text{ mIU/ml}$) とほとんど差がなかつた ($12.6 \pm 8.4 \text{ mIU/ml}$)。面積指数を見てみると、LH は平均 1066.1 ($166.5 \sim 3130$)、FSH は 72.8 ($0.1 \sim 188.1$) であり、LH, FSH について、ともに正常性周期婦人の排卵前期に匹敵する値が得られた。しかしながら、個人差がきわめて大きく、同一症例の基礎値も、手術の前後あるいは日を置いて測定した場合に、かなりの変動があ

表 5 神経性食思不振症患者の LH-RH 負荷試験の結果

Case	Age	LH					FSH				
		0	15	30	60	120min.	0	15	30	60	120min.
[Redacted]	30	UD	UD	3.1	2.3	4.1	UD	UD	2.1	UD	UD
	24	UD	21.9	26.2	19.5	9.9	UD	7.7	11.5	15.0	15.5
	23	15.7	73.0	78.0	60.0	42.0	11.2	18.7	20.9	22.8	22.1
	26	UD	UD	UD	UD	UD	UD	UD	UD	UD	UD
	24	UD	UD	UD	3.4	2.7	UD	UD	UD	4.4	UD
	20	3.4	3.4	3.7	3.3	UD	2.2	UD	UD	UD	UD

UD: undetectable

表 6 多嚢胞卵巣患者の LH-RH 負荷試験の結果

Case	Age	LH					FSH					Remarks
		0	15	30	60	120min.	0	15	30	60	120min.	
	23	72	420	500+	500+	500+	12.2	25.3	33.5	42	39	
	22	26.5	132	177	141	95	9.0	13.7	22.8	19.5	22.5	
	28	16.3	70	105	67	51	5.9	8.2	7.3	6.1	6.3	
		30	115	220	300	80	8.0	7.4	7.4	13.4	13.1	10 days after WRO
		12.4	62	125	123	125	25.2	27.3	20.5	24	29.5	20 months after WRO
	24	11	50	150	94	38						
		47	325	257	252	152	15.4	24.5	22.5	23	23.5	
		65	240	222	192	117	15.5	20.5	26	23.5	21.2	10 days after WRO
	29	UD	23	22.8	22	15.3						
		10.3	13.3		40	36	7.2	8.5		12.5	15.5	
		19.7	143	174	125	77	5.0	22	16	16	16	10 days after WRO
		19.2	54	68	50		3.9	4.3	8.8	15.1		4 months after WRO
	25	54	250+	250+	200	160	7.0	14	16	18	18	
	32	25		121	92		3.0		4.5	6.4		
	26	43	242	300	220	135	15.1	21.5	22	23.5	24.5	
	24	17.8	119	118	102	78	19.2	21.5	32.5	35	29	
		26	460	330	235	145	18	31	46	44	45	
		30.5	285	380	230	146	21.5	38	41	48.5	46	10 days after WRO
	26	29.8	232	325	305	176	6.5	14.5	26.5	24	22	
		51	235	280	160	125	36.5	43	40.5	45	43	10 days after WRO
	25	20.4	222	160	100	64	12.3	47	28	32.5	21.5	
		14	370	360	230	132	3.9	UD	2.6	4.7	UD	
		16.2	161	200	105	66	16.2	20	23.5	22	20	
		12.5	98	97	47	47	5.4	14	13.8	13.5	13.7	

500+ : more than 500

WRO : wedge resection of ovary

250+ : more than 250

る。なおこれらの多嚢胞卵巣を有する患者の臨床症型は、無排卵性出血であった K. M. 例を除き、他はいずれも続発性無月経第1度であった。

卵巣形成不全、發育不全卵巣、萎縮性卵巣等、多嚢胞卵巣以外の高度の器質的病變が認められた例について、LH-RH に対する LH および FSH の反応の状態を表 7 に示した。負荷前 LH 値を見ると、14 例中 9 例が高 gonadotropin 症、4 例が低 gonadotropin 症であった。14 例中 3 例では LH, FSH とともに、LH-RH に対する反応を示さなかった。なおこれらの卵巣性排卵障害患者の臨床症型は、すべて第 2 度無月経症であり、形成不全または發育不全卵巣を示したものは原発性無月経、萎縮性卵巣症例は続発性無月経であった。

考 案

排卵障害症婦人 175 例の、血中 gonadotropin の症型別分布を見ると(表 2)、原発性、続発性無月経第 2 度群

では、比較的是つきり高 gonadotropin 性または低 gonadotropin 性性腺機能不全に分かれており、臨床的に排卵誘発が比較的容易な、続発性無月経第 1 度群、無排卵性出血群では、LH, FSH 両者について、正 gonadotropin 性のもがそれぞれの約半数を占めた。LH と FSH の値はほぼ並行しているが、軽症の続発性無月経第 1 度群、無排卵性出血群では、LH の高値が各々 21.3%、25% に見られるのに対し、FSH の高値は 6.5%、4.8% とごく少数に限られており、両者の値に解離の見られる例が存在した。これらのことから無月経第 2 度のような、重症の排卵障害症では、従来行っていたように、性腺機能低下症を尿中 gonadotropin の多少により二分して治療方針を決定する方法を、血中 LH, FSH の測定によっても行い得ることがわかった。

排卵障害症婦人の LH-RH による下垂体性 gonadotropin 放出予備能については、Akanke 他²⁾(1972)(8 例)、Nillius 他³⁾(1972)(31 例)、Nakano 他⁴⁾(1973)

表 7 卵巣性排卵障害患者の LH-RH 負荷試験の結果

Case	Age	Ovary	LH					FSH					Remarks
			0	15	30	60	120min.	0	15	30	60	120min.	
	32	dysgenetic	17.5	36	36.5	43	38	51	46	42	50	51	Turner syndrome
	20	dysgenetic	29	62	79	68	81	56	60	76	58	70.2	
	23	dysgenetic	82	340	500+	255	232	53	80	91	82	80	
	13	dysgenetic	39.5	190	215	173	132	122	132	153	145	165	
	21	dysgenetic	28	80	82	63	55	38	75	80	70	54	
	25	hypoplastic	UD	UD	UD	UD	UD	UD	UD	UD	UD	UD	
	28	hypoplastic	UD	UD	UD	UD	UD	2.3	UD	UD	UD	3.3	
	23	hypoplastic	UD	44	58	46	13	7	16	18	20	16	
	24	atrophic	UD	290	190	50	38	UD	19	25	15.6	14.5	
			17	420	500+	205	105	UD	20.5	30.5	29	22	
	24	atrophic	17.5	30.5	30	31.5	30.5	21	27.5	24	24.3	26.5	
	26	atrophic	29	60	90	96	52	52	64	80	84	22	
			155	250+	250+	250+	250+	62	55	113	94	100	
	30	atrophic	100	225	250+	250+	195	123	99	150	165	188	
	28	atrophic	86		470	410		102		151	183		
			113	500+	500+	500+	215	142	132	153	145	165	
	34	atrophic	UD	UD	UD	4.7	3.3	UD	UD	3.2	4.5	9.2	
			UD	UD	3.2	4.2	7.6	UD	UD	UD	6.7	6.7	
			UD	UD	UD	5	5.8	UD	5.8	6.1	6.0	4.7	

500+ : more than 500
 250+ : more than 250
 UD : undetectable

(13例), Kulkarni 他⁵⁾ (1974) (15例), Rannevik 他⁶⁾ (1974) (37例), Czygan 他⁷⁾ (1974) (100例) 等が報告しているが, Czygan らの報告を除けば検査例数がさほど多くなく, しかも, 多彩な病態が予測される排卵障害症患者を一括して取扱ったり, 一部の病態だけに限定して対象としたりしている. 著者は 175 例におよぶ多数の排卵障害症患者について, 症型を分類して検討してみた. 症型の分類は, 種々の排卵誘発法による臨床知見から妥当なものとする. すなわち, 無月経第 2 度, 無月経第 1 度, 無排卵性出血の順に排卵誘発が容易になり, 後者ほど軽症であるということが言える.

症型別に LH-RH による LH の反応を見てみると, 軽症の無排卵性出血群, 無月経第 1 度群については, 全例に反応が認められており (図 1), 程度の差こそあれ, 下垂体の LH 放出予備能は保たれていた. Nillius 他⁸⁾ (1972) は, 卵巣に欠陥があつたり, 間脳下垂体に器質的な病変のある患者を除いた続発性無月経患者を, 機能性無月経と呼び, その 26 例全例に LH-RH による LH の反応を, 26 例中 16 例に FSH の反応を認めた, と報告しているが, 著者の続発性無月経第 1 度が, これらの言う機能性無月経に相当すると思う.

重症の無月経第 2 度群では, 全くあるいはほとんど反応の見られない例が, 原発性で 1/4, 続発性で約 1/3 に見られた. これらの例における検査時点での障害部位は下垂体であると言える. しかし, Yoshimoto 他⁹⁾ (1975), Hashimoto 他⁹⁾ (1975) が指摘するように, 間脳に障害があると考えられる例の中に, LH-RH の連続投与によって, 下垂体の反応が回復するものがあるので, 間脳障害に起因する二次的な下垂体の機能低下であるかも知れない. 下垂体の障害が二次的なものか, 一次的なものかの鑑別には, Hashimoto 他⁹⁾ (1975) のように LH-RH 連続投与前後の下垂体の反応を見る方法もあるが, 十分な感度で LH-RH の測定ができれば, 鑑別できるであろう (永田他¹⁰⁾, 1975). LH-RH に対して全くあるいはほとんど LH 放出反応の見られなかつた原発性 4 例, 続発性 23 例の無月経第 2 度群の負荷前 LH 値は, すべて slightly low に相当していた. 負荷前値が slightly low なら LH の反応が見られない, ということは必ずしも言えないが, 負荷前値が normal 以上である場合にはすべて, LH-RH に対する LH の反応が見られた. したがって, 異所性ホルモン産生腫瘍のような特殊な病態を除けば, 負荷前値により, 下垂体の

LH 放出予備能が保たれているという推定をすることができる。

LH-RH に対する FSH 放出反応については、無排卵性出血例が、1例を除きすべて正常性周期婦人と同程度、あるいはそれ以上の反応を示した。続発性無月経第1度群では、44例中7例にほとんど反応が見られず、両症型にやや差がある。続発性無月経第1度例中に、FSHの反応が認められないものがあるという知見は、前述の Nillius 他³⁾(1972)の報告と一致する。これら両症型の LH-RH に対する LH の反応にはほとんど差が認められないので、両症型の差が LH-RH に対する FSH の反応にあらわれるのは、興味ある知見である。両症型を性機能環の内分泌動態の病態面から比較した場合、無排卵性出血では、子宮内膜から出血を起こさせるだけの steroidogenesis が卵巣で周期的に起こっている、すなわち動的な状態であるのに対し、無月経第1度ではより静的状態にあると推定され、下垂体でも、主に卵胞の発育とその steroidogenesis に重要な役割を果たすと考えられる FSH の分泌機能に、両症型の差があらわれたものであろう。

原発性および続発性無月経第2度群における、LH-RH に対する FSH の反応は、無反応から著明な反応まで様々であった(図2)。これは LH の反応についてすでに述べたように、障害が間脳にあるものや、長期間の間脳障害のため下垂体に二次的障害を来たしたものなど、多彩な病態が内在しているのを反映しているものと考えられる。

神経性食思不振症患者の gonadotropin 分泌については、血中 LH, FSH (特に LH) 値の低下という点でほとんどの報告(黒川他¹¹⁾, 1974, 末松他¹²⁾, 1973, Travaglini 他¹³⁾, 1976, Warren 他¹⁴⁾, 1973)が一致している。しかしながら、LH-RH に対する反応については、正常、弱反応、欠如等、種々の報告がある。著者の6例の結果では、負荷前値、反応値ともに1例のみ正常で、他はいずれも低下していた。LH-RH に対する反応に一貫性が見られないのは、この疾患が元来間脳性の障害であり、下垂体の障害は二次的であるため、病態の進行状況により、個々の下垂体 gonadotropin 分泌予備能に差があるためと推測される。

多嚢胞卵巣は、排卵障害症の中でも卵巣腫大、多毛等の特異的症状を呈し、しかも、卵巣楔状切除術により症状の改善が見られるため、古くから注目を集めてきた。gonadotropin 分泌については、従来から LH の高値持続という事実が知られていたが、血中 LH の radio-immunoassay によっても、LH は高値を持続し、FSH はむしろ低値であることが、Yen 他¹⁵⁾(1970)を始め多

くの研究者によつて確かめられている。著者の今回の検索でも、LH-RH 負荷前値の平均をとれば、LH は 29.1 ± 18.2 mIU/ml, FSH は 12.6 ± 8.4 mIU/ml であり、正常性周期婦人の卵胞期の平均(LH: 13.3 ± 7.0 mIU/ml, FSH: 11.8 ± 6.6 mIU/ml)と比較してみると、LH の高値持続ということが言える。しかしながら、各個の値を見てみると、R.S. 例や、T.I. 例のように数回の検査でいずれも正常 LH 値を示す例や、同じ例でも S.N. 例、Y. K. 例、Y.M. 例のように、複数回の検査で正常 LH 値を示すこともあり、すべてが LH 高値とは言えない。

卵巣の大きさより多嚢胞卵巣を二分し、両者に差を見出そうとする試みがあり(Patton 他¹⁶⁾, 1975)、著者らも試みているが、負荷試験の時期と開腹による形態診断の時期との条件を、一定に整える必要があるため、まだ分析するに足るだけの症例を持ち合わせていない。卵巣の形態診断については、同一例については、直視下の観察と組織学的検索を繰り返すことは困難であり、これが多嚢胞卵巣の病態の変化を究明するに際しての、大きな障害となつている。著者らの臨床経験によると、徐々に種々の強力な誘発法によつても排卵しにくくなり、いよいよ排卵しなくなつてから開腹してみると、polycystic というより sclerocystic となつている卵巣を見ることしばしばある。また、gonadotropin 分泌についても、多嚢胞卵巣が発症してからの経過によつて、卵巣の形態的、機能的な変化が起こることが推定される(楠田¹⁷⁾, 1974)ので、一律に規定することができないのが事実であらう。

飯塚他¹⁸⁾(1974)は、LH-RH test の特徴的反応態度をもとに、多嚢胞卵巣の診断に、負荷前 LH 値が比較的高く、反応が良好という criteria を提唱しているが、著者の今回の研究で観察し得た LH-RH に対する LH の反応は、面積指数が平均 1066 であつた。この値は正常性周期の排卵前期の反応値に相当した。FSH の反応については、面積指数の平均が 72 で、これもほぼ排卵前期の反応に匹敵する。LH については、負荷前値を反映して良い反応となり、飯塚らの提唱と一致する。しかし FSH については、負荷前値の平均が卵胞期の値に相当することを考えれば、面積指数の平均値はやや高い。しかし、FSH の反応を論ずるには種々の問題があり、今後の検討に負う所が多い。飯塚らの述べている criteria、すなわち、無月経第1度で頸管粘液の増量が認められ、clomiphene による排卵誘発が無効で、LH-RH test では負荷前 LH 値が高く良反応を示すという事項は、著者が多嚢胞卵巣と確認した症例の多くで是認される。しかし、多嚢胞卵巣のすべてにこれらが当てはまるわけでは

なく、その病態はもつと多彩かつ動的に変化するようである。

今回の症型別検索によると、無月経第1度群、無排卵性出血群の中には、LH が高く FSH はそうでない例の存在することが明らかであり、今後これらの例の卵巣の所見を、追求してみる必要がある。

卵巣形成不全、發育不全卵巣、萎縮性卵巣等の、卵巣性排卵障害が確認された例の gonadotropin 分泌については、予測されたとおりの結果が得られた。すなわち、LH-RH 負荷前値を見てみると、ほとんどすべてが高値か低値を示し、LH、FSH とともに正常値を示したものは1例も認められなかった。LH-RH に対する反応も、多くは前値を反映して、高値は良反応、低値は不良反応を示した。従来、高 gonadotropin 性と判定するには LH よりむしろ FSH の値の方が、指標として適切であると言われているが、今回の8例10回の高 gonadotropin 性と判断される例でみても、FSH ではすべて high であつたが、LH では normal が1例含まれており、LH/FSH 比も逆転している例が多く、この点が卵巣原発性の性機能異常症に特徴的であつた。低 gonadotropin 性が5例認められ、そのうち4例は続発性無月経であつた。これらの卵巣萎縮の原因として、中枢(間脳・下垂体)の障害が先行した可能性もあり、もしそうであれば、卵巣萎縮はむしろ三次性障害で、終末の結果であつたということが言える。これらの例での他の下垂体ホルモンの分泌機能の検索は、きわめて興味深い。原発性無月経で new born type の卵巣所見を呈し、しかも低 gonadotropin 性の T.F. 例については、すでに報告した(Kusuda 他¹⁹⁾, 1973) が、gonadotropin 単独欠損症のような病態が疑われた。

排卵障害症の患者について、その gonadotropin 値を知り、低値であれば LH-RH を負荷して反応を見ることにより、障害部位が卵巣であるか、間脳下垂体であるのか判別できるような例は確かに増加した。しかし、今回の検索で明らかになつたように、無月経第2度のごとく、たとえ臨床的に重症と考えられるものの中にも、負荷前の gonadotropin 値が正常で、LH-RH に対しても、正常性周期婦人と同様に反応する例がかなりあり、また無月経第1度、無排卵性出血といった軽症例では、そういう正常性周期婦人に近い例が大半を占めたという事実は興味深い。したがって、今回の方法で行う LH-RH 負荷試験は、無月経第2度のような重症の排卵障害症に対して、意義深いと考えられる。

LH-RH の大量静脈内投与は、生体にとつてきわめて非生理的状态と推定されるため、正常性周期婦人との偏差の少ない軽症排卵障害症では、正常との間に差をあら

わし得なかつたのかも知れない。このような軽症例については、投与量、投与方法を変えて検討してみる必要があると考える。さらに、今回の検討はいわば一連の卵巣機能異常の二三の断面だけで gonadotropin の分泌動態をとらえてみたにすぎず、各症例がその後いかなる経過を辿り、どのように病態が変化するかについて、十分に予測することはできない。日常臨床上、高 gonadotropin 性で卵巣に原因があると考えられ、予後不良と推定された患者が、何かのきっかけで排卵し、妊娠成立をみることにすら経験される。排卵障害症の病態の解明は、gonadotropin 分泌の追求という面だけでも、今後の進歩に負う所が多い。

要 約

排卵障害症婦人の下垂体性 gonadotropin の分泌動態を、in situ の血中 LH、FSH 値、LH-RH 負荷試験から検討し、下記の結果を得た。

1. 正常性周期婦人卵胞期の値から判定基準を設定し、排卵障害症婦人175例の血中 LH、FSH 値を、high, slightly high, normal, slightly low の4段階に分類したところ、

(1) 原発性無月経第2度では、LH、FSH とともに high と slightly low とに分かれ、症例の $\frac{3}{4}$ が high を示した。(2) 続発性無月経第2度では、LH、FSH とともに症例の約 $\frac{1}{2}$ が slightly low、約 $\frac{1}{3}$ が high、約 $\frac{1}{5}$ が normal を示した。(3) 続発性無月経第1度、無排卵性出血では、LH、FSH とともに normal が症例の約 $\frac{1}{2}$ を占め、LH で high, slightly high が約 $\frac{1}{3}$ を占めるのに、FSH ではせいぜい $\frac{1}{5}$ にすぎず、LH/FSH 比が大きい症例の存在が示唆された。

2. 排卵障害症婦人175例に LH-RH 100 μ g の負荷試験を行い、反応曲線を積分して求める面積指数を指標として、正常性周期婦人の反応と比較検討したところ、

(1) 原発性無月経第2度では、LH で症例の $\frac{1}{4}$ 、FSH で $\frac{1}{5}$ 、続発性無月経第2度では、LH で症例の約 $\frac{1}{3}$ 、FSH で約 $\frac{1}{4}$ に放出予備能の低下が見られた。(2) 続発性無月経第1度、無排卵性出血では、LH 放出予備能に低下は見られず、FSH 放出予備能には、前者で症例の約 $\frac{1}{5}$ に低下が見られたが、後者では20例中1例に低下が見られたのみであつた。

3. 続発性無月経第2度の中、神経性食思不振症の6例では、1例を除き、LH、FSH とともに負荷前値が低く、放出予備能も低下していた。

4. 開腹手術により卵巣の所見が得られた排卵障害症婦人のうち、

(1) 多嚢胞卵巣の11例では、負荷前 LH 値が高く、

放出予備能も大きい傾向が見られたが、結果は一律でなく、病態の多様性がうかがわれた。(2) 形成不全、発育不全、萎縮等の卵巣を有する婦人の LH, FSH 値は、高値群(形成不全、萎縮)と低値群(発育不全、萎縮)に二分され、放出予備能は前値をよく反映していた。

稿を終えるにあたり、御懇切な御指導と御校閲を賜った恩師滝一郎教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、終始御指導いただいた楠田雅彦助教授、永田行博講師、さらに御援助いただいた教室内分泌研究室の諸先生、実験助手の皆様にご心から感謝します。

本論文の要旨は第25回日本産科婦人科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 楠田雅彦, 中村正彦, 尾上敏一: 二抗体法 Radioimmunoassay による血中 LH, FSH の測定. 産婦の世界, 25 : 543, 1973.
- 2) Akande, E. O., Bonnar, J., Carr, P. J., Corker, C. S., Dutton, A., MacKinnon, P. C. B. and Robinson, D.: Effect of synthetic gonadotropin-releasing hormone in secondary amenorrhea, *Lancet*. 7 : 112, 1972.
- 3) Nillius, S. J. and Wide, L.: The LH-releasing hormone test in women with secondary amenorrhea, *J, Obstet., Gynaec, Brit, Cwlth*. 79 : 874, 1972.
- 4) Nakano, R., Kotsuji, F., Mizuno, T., Hashiba, N., Washio, M. and Tojo, S.: Response to Luteinizing Hormone Releasing Factor (LRF) in normal subjects and anovulatory patients, *Acta, Obstet, Gynec, Scand*. 52 : 171, 1973.
- 5) Kulkarni, P. N., Simpson, A. A. and MacLeod, S. C.: LH response to LH-releasing hormone and its relationship to 17β -estradiol in ovariectomized rats and anovulatory women, *J, Clin, Endocrinol, Metab*. 39 : 352, 1974.
- 6) Rannevik, G., Jeppsson, S., Kullander, S. and Thorell, J.: Effects of synthetic Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in amenorrheic women, *Fertil, Steril*. 25 : 547, 1974.
- 7) Czygan, P.-J., Breckwoldt, M., Lehmann, F., Langefeld, R. and Bettendorf, G.: LH-RH test in 100 patients with ovarian insufficiency, *Acta, Endocrinol*. 75 : 428, 1974.
- 8) Yoshimoto, Y., Moridera, K. and Imura, H.: Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism, *N, Engl, J, Med*. 292 : 242, 1975.
- 9) Hashimoto, T., Miyai, K., Uozumi, T., Mori, S., Watanabe, M. and Kumahara, Y.: Effect of prolonged LH-releasing hormone administration on gonadotropin response in patients with hypothalamic and pituitary tumors, *J, Clin., Endocrinol, Metab*. 41 : 712, 1975.
- 10) 永田行博, 中村正彦, 楠田雅彦: 外因性 LH-Releasing Hormone の血中動態と下垂体の反応, *日産婦誌*, 27 : 395, 1975.
- 11) 黒川博厚, 松本 茂, 中村幸雄, 飯塚理八, 烏袋嘉修, 土屋雅春: 神経性食思不振症と減食性無月経症における LH-RH・TRH test と LH-RH 賦活療法, *ホと臨床*, 22 : 1139, 1974.
- 12) 末松弘行, 黒川順夫, 玉井 一, 柴田洋三郎, 池見西次郎: Anorexia nervosa に関する近年の知見について, *日内泌誌*, 49 : 563, 1973.
- 13) Travaglini, P., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C., Ambrosi, B., Paracchi, A., Severgnini, A., Spada, A. and Faglia, G.: Some aspects of hypothalamic-pituitary function in patients with anorexia nervosa, *Acta, Endocrinol*. 81 : 252, 1976.
- 14) Warren, M. P. and Vande Wiele, R. L.: Clinical and metabolic features of anorexia nervosa, *Am, J, Obstet, Gynecol*. 117 : 435, 1973.
- 15) Yen, S. S. C., Vela, P. and Rankin, J.: Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease, *J, Clin, Endocrinol, Metab*. 30 : 435, 1970.
- 16) Patton, W. C., Berger, M. J., Thompson, I. E., Chong, A. P., Grimes, E. M. and Taylor, M. L.: Pituitary gonadotropin responses to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in patients with typical and atypical polycystic ovary disease, *Am, J, Obstet, Gynecol*. 121 : 382, 1975.
- 17) 楠田雅彦: 月経異常を伴う症候群—特に多嚢胞卵巣症候群について—, *産婦の実際*, 23 : 275, 1974,
- 18) 飯塚理八, 中村幸雄, 清水謙一, 黒川博厚, 川村尚道: 多嚢胞卵巣—主としてゴナドトロピン動態を中心として—, *ホと臨床*, 22 : 803, 1974.
- 19) Kusuda, M., Nagata, Y., Nakamura, M. and Onoue, T.: In Yamamura, Y., Kurachi, K. and Kumahara, Y. (ed.) LH/FSH Releasing Hormone, p 173, Daiichi Seiyaku Co., Ltd., Tokyo, 1973.

Studies on Secretion of Pituitary
Gonadotropin in Patients with
Ovulatory Defect

II. Secretion of Gonadotropin in
Patients with Ovulatory Defect

Masahiko Nakamura

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

One hundred and seventy five anovulatory patients were investigated for serum gonadotropin levels and pituitary reserve function to release gonadotropins. They were divided into four groups according to their clinical status, i.e. primary amenorrhea, 2nd grade secondary amenorrhea, 1st grade secondary amenorrhea and anovulatory bleeding.

Three quarters of primary amenorrheic patients showed high gonadotropin levels and good response to LH-RH. About a half of 2nd grade secondary amenorrheic patients had low gona-

dotropin levels and poor response to LH-RH. About a half of 1st grade secondary amenorrheic patients or patients with anovulatory bleeding were normogonadotropic and showed normal LH response to LH-RH, however some of those patients showed high LH and normal or low FSH levels.

Five of six cases with anorexia nervosa in 2nd grade secondary amenorrheic patients showed low LH and FSH levels, and poor response to LH-RH.

The results were complicated in 11 patients with polycystic ovary syndrome, but there was a trend to show high LH level and good response to LH-RH.

Patients with dysgenetic, hypoplastic or atrophic ovary were divided into two groups according to the results. One showed high gonadotropin levels good response to LH-RH (dysgenetic, atrophic), and the other showed low levels and poor response (hypoplastic, atrophic).

From these results, significance of the serum gonadotropin levels and the LH-RH test in anovulatory patients was discussed.

ヒト卵胞卵の体外受精

In-Vitro Fertilization of Human Follicular Ova

東邦大学医学部産婦人科学教室

久保春海

Harumi KUBO

Dept. of Obstet & Gynec., School of Medicine, Toho University

ヒト卵胞卵を Culdoscopy を用いて直視下に卵胞を穿刺し、吸引装置によつて採取、成熟培養をおこない、洗滌射精々子で Insemination することによつて体外受精実験を行つた。その結果卵胞卵は76人の患者から121コが回収された。その中 Preovulatory 13卵 (10.7%), Nonovulatory 69 (57.1%), Degenerate 32 (26.5%), Undetermined 7(5.7%) であつた。これ等の卵の成熟培養を行い、53卵 (43.8%) が第I極体 (FPB) を放出し Metaphase II に達した。更に FPB 放出直前に Insemination を行い、4-Cell卵1コ、2-Cell 卵2コ、分割率53卵中3卵 (5.7%) を得た。分割卵以外に雌雄前核形成4卵 (7.5%)、第II極体 (SPB) 放出5卵 (9.4%) であり、計53卵中12卵 (22.6%) が受精したと思われる。Insemination 後 SPB 放出まで約 10~12hr、雌雄前核形成まで 15~18hr、第I分割までは 24~36hr の範囲であつた。

I. 緒言

近年、哺乳類卵子の体外受精はその培養技術と相まつて長足の進歩をとげた。しかし、霊長類なかでもヒト卵子に関しては、マスコミなどで“試験管ベビー”の誕生が喧伝されるものの学術的根拠に乏しく、いまだに確固たる体外受精法は定まっていない。

ヒト卵胞卵の体外受精は Rock と Menkin^{1,2)}によつて最初の報告がなされてより、Shettles³⁾、林、楊⁴⁾、等がつづき、最近では Edwards⁵⁻⁸⁾、Soupard^{9,10)}、Steptoe¹¹⁾、Seitz¹²⁾、Mastroianni¹³⁾等の報告がわずかに見られるのみである。最近、両側卵管の完全閉塞症例や頑固な排卵障害に対して、治療法の可能性のひとつとして体外受精卵の再移殖の問題がとり上げられつつある。したがつて、本論文の骨子は将来のヒト卵の体外受精に関する動向を探るべく、1) ヒト卵子の安全、容易な回収方法、2) 回収ヒト卵子の体外成熟及び受精について検討し、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. 卵胞卵の回収

不妊婦人に対して、不妊原因を探究する一環として Icusoscopy を施行し、その際、卵を回収した群と、婦

人科疾患にて開腹手術を必要とする患者に対して手術時に卵胞を穿刺して卵を回収した場合、及び摘出卵巣より卵を回収した場合の3群に分けた。

a. 前処置

性周期にて自然排卵を認める場合はなるべく排卵直前に操作出来るようにし、特別な前処置は施さなかつた。それ以外の無排卵症例又は排卵日よりかなり以前にやむなく操作しなければならなかつた症例に対しては、卵胞成熟を促すべく表1の如く前処置を行つた。

HCG (3000~5000IU) 筋注後、24~36時間以内に卵

表1 Premedication to maturation of follicle

- | |
|--|
| 1) HCG (3000~5000IU) IM
Day 10~14 of menstrual cycle |
| 2) Clomiphene (50~100 mg/day)
five days from the Day 5 of cycle |
| 3) Clomiphene (50mg/day) ×5 days
+HCG (3000~5000IU) IM Day 13 of cycle |
| 4) HMG (75 IU) IM
Day 1, 4, 8 of cycle +HCG (3000~5000 IU)
IM Day 10~14 of cycle |
| 5) No premedication |

胞穿刺を行えるように回収時間を調整した。

b. 回収器具

卵胞卵の回収にあたって、容易にかつ卵子を傷めることの無いように特別な卵回収装置を考案し(写真1)使用した。

先端はロック式とし、クルドスコープ一用に開発した特殊二段針(380mm, 20G)と開腹手術時卵胞穿刺用のカテラン針(70mm, 20G)がワンタッチで供用出来るようにした。これ等の穿刺針はステンレス製の90°の角度をもった接続管(外径: 5mm)によりシリコン栓を通して卵胞液採取管(外径 15mm 遠沈管を使用)に繋がれた。

接続管末端部は二重管とし、外套管はシリコンチューブ(外径: 9mm)により正確な陰圧計の付いた吸引びんに接続された。同時に中間部分に拇指の押えにより陰圧負荷を断続出来るように“拇指バルブ”をつけた。

摘出卵巣より卵胞穿刺を行う場合は、外径5mmのガラス管の先端を毛細管状とし、45~90°位の角度をつけてシリコン栓にうめ込んだ、より簡単な装置を使用する事も出来る。

c. 使用方法

すべての卵回収装置は使用直前にオートクレーブ滅菌(1.2気圧 15min)し、乾燥した。吸引圧は100~180mmHg(Max. 200mmHg)とし、卵胞穿刺時は拇指バルブを閉じるにより吸引をかけた状態で刺入する。穿刺方向は卵胞壁を直接穿刺するよりも側面から刺入して卵胞内に達し、吸引する方が卵回収率は良好であった。採取管は1卵胞ごとにつけかえ、卵胞液量と有卵率が調べられた。また穿刺時に、出来るだけ卵胞壁内血管を損傷しないようにして、卵胞液中に血液成分が混入することを防止した。

クルドスコープ一施行時は術前に浣腸、基礎麻酔(硫アト 0.5mg, ホリゾン 10mg)後、血管確保、患者をクルドスコープ一(林・柴田式)に胸膝位とし、塩酸ケタミン(ケタラール) 1mg/kg にて静麻を行い、二孔術式(柴田)により穿刺針を腹腔内に挿入して、卵胞穿刺を行った。なおクルドスコープセットは西独ウオルフ社製を使用した。

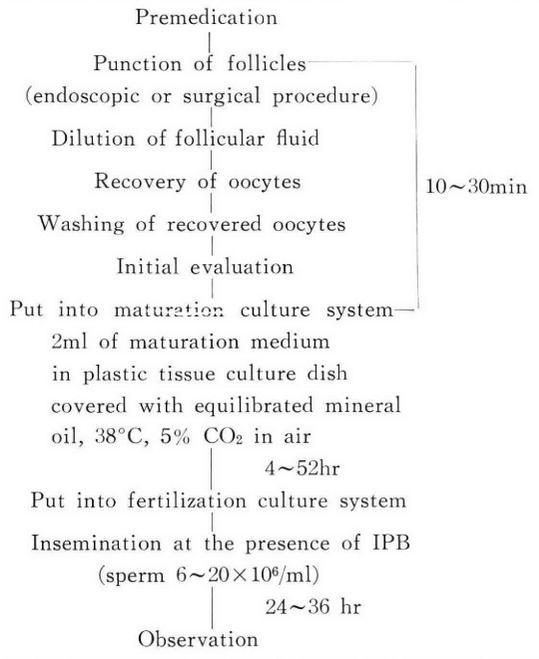
2. 回収卵の処置

採取された卵胞液は密栓後、可及的速やかに38°C保温箱に移され、実験処理がすむまで静置した。その後順次、各々の採取管ごとに卵胞液量が測定され、暗視野実体顕微鏡下に時計皿中の卵胞液より卵子の有無が確認された。確認された卵胞卵は直ちに別の時計皿の HamF10 培養液中に毛細管ピペットで移し変えられ、血液成分や余分な顆粒膜細胞群を出来るだけ取り除く為に2、3回培養液を取り変えてリンスされた。

表 2 MEDIUM

Basal medium ;
Ham F ₁₀ +20 Vol. % human serum
0.6mM sodium pyruvate (added just prior to use)
SM 5mg/dl
PH 7.6, 310 mOsm
1) For maturation
Basal medium
+PMS 100mIU/ml
+HCG 5IU/ml
2) For fertilization
Basal medium
+PMS 400mIU/ml
+HCG 20IU/ml

表 3 METHOD



回収された卵胞卵の形態的分類は実体顕微鏡強拡大(×60)で卵をころがすようにして行った。分類の評価基準は Edwards and Steptoe の使用した分類法を用いた。

これらの全ての操作は培養室中のクリーンベンチ(日立製作所製)の中で行われ、用いられた全てのガラス器具は乾熱滅菌(150°C, 1hr)後、38°C に保温したものを用いた。

3. 培養液および培養方法

基本培養液として HamF10 (DIFCO) を使用し、20

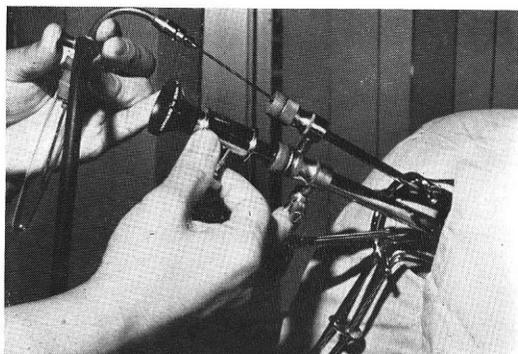


写真 1 卵胞卵採取装置

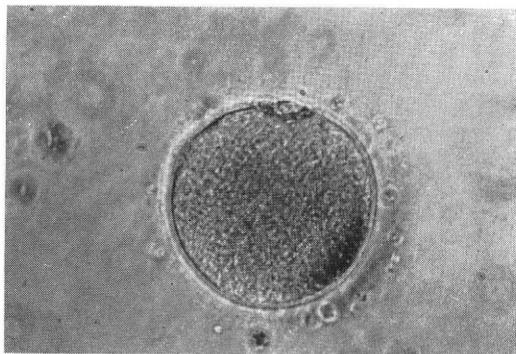


写真 2 FPB

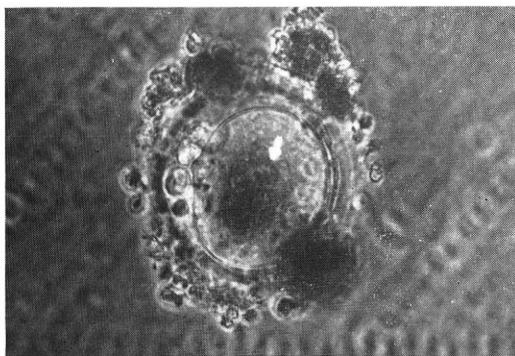


写真 3 SPB & Pronucleus

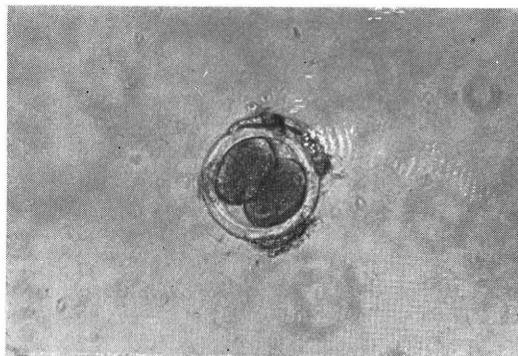


写真 4 2分割卵

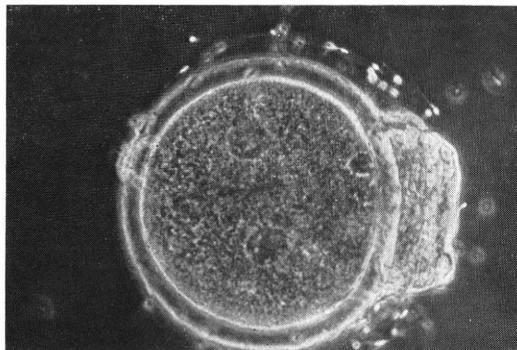


写真 5 分割球中の核

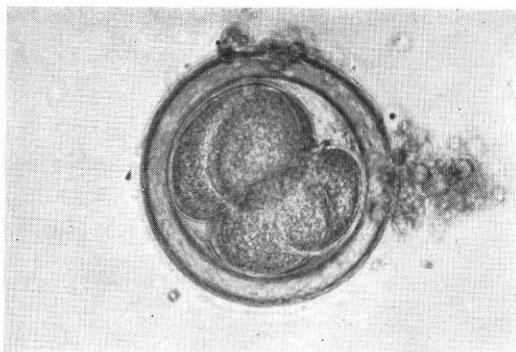


写真 6 4分割卵

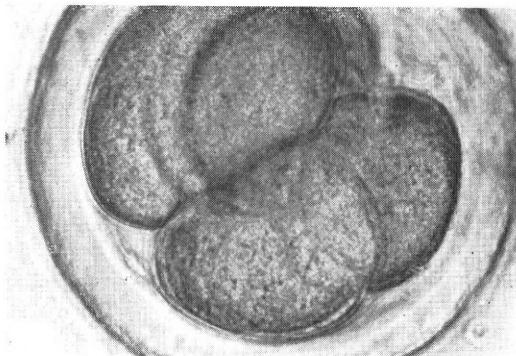


写真 6 4分割卵中の補足精子

w v/v の人血清又は牛牛血清 および 5 mg/dl の硫酸ストレプトマイシンを加えた。使用直前に 0.6mM のピルビン酸ソーダと PMS, HCG を各々 (成熟培養; 100 mIU, 5 IU : 受精培養; 400mIU, 20IU) 添加した。添加後、培養液は 0.45 μ のミリポアフィルターを通して濾過滅菌を行った。従って、培養液の最終的な pH は 7.6, 浸透圧は 310mOsm となった(表 2)。

回収後、時計皿中で初期分類を終えた卵胞卵は上記成熟培養液 2 ml を入れたプラスチック培養器 (ファルコン社製) に静置し、表面を 5% CO₂ 加空気相で 5 分間置換したミネラルオイルで重畳してから蓋をし、5% CO₂ 加空気、温度 38°C、湿度 100% の炭酸ガス培養器中で培養した。培養後はしばしば実体顕微鏡下に卵を観察し、成熟分裂の様子を確認した。

成熟の判定基準としては卵周囲腔への第 I 極体の放出を認めた場合、第 1 減数分裂終期と判定した。その数分後 2, 3 の第 1 極体放出卵を固定液 (氷酢酸 : 無水エタノール = 1 : 3) 中で 24~48 時間固定後、酢酸カルミン又はアセトオルセインで染色し、カバーガラスとスライドガラスの間で圧迫して正立位相差顕微鏡で観察し、卵実質中の第 1 極体に近接した位置に第 2 減数分裂中期、即ち紡垂体の存在を確認した。

第 1 極体放出直前、成熟培養系より卵を取り出し毛細管ピペットにて受精培養系 (プラスチック培養器中の精子浮遊液) に移し変え、更に 24 時間同一条件下に培養した。24 時間以降は新鮮な受精用培養液 0.8ml を入れた角チューブ中に卵を移し、空間を 5% 炭酸ガス加空気にて置換後密栓し閉鎖系となし、38°C 恒温器中に静置した。受精培養系に卵を移した後は倒立位相差顕微鏡下に 24~36 時間経時的に観察を行い、それ以後は 3~4 時間毎に鏡検した(表 3)。

表 5 Recovery of human oocytes from their follicles at culdoscopy and laparotomy

Method of oocyte collection	No. of patients	No. of follicles aspirated	Total no. of oocytes recovered	% of follicles yielding oocytes	No. of oocytes per patient	
					Average	Range
Culdoscopy suction vacuum (100~180mmHg)	19	64	23	35.9	1.2	0~ 5
Suction vacuum (200mmHg)	13	35	12	34.3	0.9	0~ 3
Total group	32	99	35	35.4	1.1	0~ 5
Laparotomy aspirated from in situ ovaries	25	84	48	57.1	1.9	0~ 8
Punctured follicles in ovarian wedges	19	76	38	50.0	2.0	0~ 4
Total group	44	160	86	53.8	1.95	0~ 8
Grand total	76	259	121	46.7	1.6	0~ 8

表 4



授精用の精液は媒精直前に用手的に滅菌ペトリ皿中に回収し、膠様質を融解させるため 15~20 分間室温に放置後、0.5 ml の精液を遠沈管に取り、0.1% トリプシン溶液 (Dulbecco PBS) 6 ml を加え懸濁液を作る。その後この懸濁液を滅菌ガーゼにて濾過し、濾液を 395 \times g、5 分間緩速遠沈、上清を全て取り除き沈澱を受精用培養液 6 ml で再浮遊させ、30 分間 38°C 恒温器中で前培養を行う。その後更に第 2 回目の遠沈 (395 \times g、5 分) を行い、上清を除去後、底部に残った沈澱物約 0.5ml に培養液 1.5ml を加え精子浮遊液を作製した。この時点での精子濃度は 6~20 \times 10⁶/ml であつた(表 4)。

表 6 Classification of oocyte quality based on observation at the time of recovery

Type of oocyte	Cumulus mass	Corona radiata cells	Vitellus	No. of oocytes (%)
Degenerate	None	None or few	Nonhomogeneous and/or shrinkage within zona pellucida	32(26.5)
Nonovulatory	None	Several compact layers	Germinal vesicle generally observed	69(57.1)
Preovulatory	Extensive, sticky silvery and loosely applied	Loosely applied	Germinal vesicle may be seen	13(10.7)
Undetermined	Tightly applied	Tightly applied	When details observable, germinal vesicle generally observed	7(5.7)
Total				121

表 7 Recovery of human oocytes from their follicles in relation to age

Age group (years)	No. of patients	No. of follicles aspirated	Total No. of oocytes recovered	Average No. of follicles aspirated per patient	Average No. of oocytes recovered per patient
20~24	11	28	14	2.5	1.3
25~29	31	113	48	3.6	1.5
30~34	16	57	32	3.6	2.0
35~39	11	39	21	3.5	1.9
40~44	4	12	5	3.0	1.3
45~49	3	10	1	3.3	0.3
Total	76	259	121		

表 8 Comparison of the number and state of oocytes recovered from the infertile group

Patient group	No of patient	Mean day of menstrual cycle	Total No. of oocytes recovered	State of oocytes			
				Degenerate	Nonovulatory	Preovulatory	Undetermined
Combined infertile group	56	16.5	89	29(32.6)	47(52.9)	8(8.9)	5(5.6)
Combined fertile group	20	17.5	32	3(9.4)	22(68.7)	5(15.6)	2(6.3)

媒精後、受精の判定としては光顕レベルでは第2極体の放出、雌雄前核の形成合体、その他卵黄周囲腔の形成、補足精子、透明帯の裸出などの条件を具備していることであり、その後の卵分割により割球に各々核を認めれば、受精の判定基準をほぼ満足するものと思われる。

III. 成 績

76人の婦人が対象とされた。卵の回収方法別ではクルドスコピーによる群32名、開腹手術時に卵胞穿刺した群25名、摘出もしくは楔状切除した卵巣切片より回収した群19名であった。全体では259の卵胞を穿刺し、121個の卵

を回収した、従つて卵胞1個に対する有卵率は46.7%であり、患者1人につき平均1.6個の卵胞卵が回収された。

回収方法別の回収率ではクルドスコピー群の場合吸引圧を100~180mmHg以下と200mmHg以上の群の2法で行つたが、卵回収率には殆んど変化は無く、1卵胞あたりの有卵率は前者35.9%、後者34.3%であり、患者1人あたりの卵回収率は前者1.2個、後者0.9個であった。他方、開腹手術時の卵胞穿刺では1卵胞あたりの有卵率は57.1%であり、患者1人あたりの卵回収率は1.9個、また摘出材料よりの卵回収率は患者1人あたり2.0個、有卵率は50.0%であった(表5)。

表 9 The rate of matured oocytes and the time required for maturation in vitro

Type of oocyte	Total No. of oocytes	Rate of IPB extrusion (%)	Time required for maturation	
			Average	Range
Preovulatory	13	11 (84.6)	8.5hr	3~30hr
Nonovulatory	69	38(55.1)	40.4	6~52
Undetermined	7	4(57.1)	45.5	40~52
Degenerate	32	0(0)		
Total	121	53(43.8)		

表 10 Fertilization rate of human follicular ova in vitro

Type of oocyte	Total No. of oocytes examined	Total No. of oocytes inseminated	No. of ova showing signs of fertilization			
			Extrusion of IIPB	Formation of pronucleus	2~Cell stage	4~Cell stage
Preovulatory	13	11(84.6)	2(18.2)	1(9.1)	2(18.2)	1(9.1)
Nonovulatory	69	38(55.1)	3(7.9)	2(5.3)	0	
Undetermined	7	4(57.1)	0	1(25.0)	0	
Degenerate	32	0				
Total	121	53(43.8)	5(9.4)	4(7.5)	2(3.8)	1(1.9)
					5(5.7)	

回収した卵胞卵をその時点で実体顕微鏡下に Steptoe and Edwards の分類法にしたがって、Degenerate, Nonovulatory, Preovulatory, Undetermined の 4 種類に分類した。その結果 121 卵のうち Degenerate 32卵 (26.5%), Nonovulatory 69卵(57.1%), Preovulatory 13卵 (10.7%), Undetermined 7 卵 (5.7%) であつた (表 6)。

表 7 は卵回収率について患者の年齢別の変化をみたものであるが、20歳から49歳までを 6 群に分けて検討してみると、30~34 歳までの群において卵子の回収率 (2.0%) が最も良くこれを境にして減少傾向を認めた。このことは34~35歳をピークに発育卵胞の数が減少して行くものと思われる。

表 8 は不妊婦人群と妊孕性を有する婦人群からの回収卵子の比較である。

性周期は両群とも似通つた時期であるが、不妊症群に変性卵の割合が32.6%と多く、Preovulatory が8.9%で妊孕性を有する婦人群の各々 9.4%, 15.6%と比較すると、変性卵の割合が非常に多くなつている。

これ等の回収卵子を前記合成培地中に入れ、成熟培養系で培養し、第 1 減数分裂の Telophase における FPB の放出を指標として成熟卵子の数を各々回収時の分類にしたがって区分してみると、表 9 の如くである。すなわち Preovulatory 13卵中11卵 (84.6%), Nonovulatory

69卵中38卵(55.1%), Undetermined 7 卵中 4 卵 (57.1%) が成熟し、第 I 極体を放出した。これ等の卵のいくつかにおいて Aceto-Orcein 染色により Metaphase II Spindle が確認された。

しかし Degenerate Ova では32卵のすべてにおいて成熟徴候を認める事が出来なかつた。培養後、第 I 極体放出までの時間は Preovulatory では 3~30hr (ave. 8.5hr), Nonovulatory では 6~52hr. (ave. 40.4hr), Undetermined 40~52hr (ave. 45.5hr) であつた。

したがって回収卵 121 卵中 First Meiotic Division を完了して Metaphase II に達し得たものは53卵(43.8%)であり、Degenerate Ova を除外するならば89卵中 53卵 (59.5%) が成熟し得たことになる。

これ等 Metaphase II に達した成熟卵に対して、Insemination をおこなつた。Insemination 後 72hr. 観察をおこない受精現象を検索した。その結果 53 卵の中 2-Cell stage 2 卵, 4-Cell stage 1 卵を得た。また cleavage 迄に達しなかつたが 4 卵が前核形成、5 卵が第 II 極体形成をした。従つて 53 卵中 3 卵 (5.7%) が分割し、53卵中12卵 (22.6%) が II Meiotic Division に進んだと思われる。

Insemination 後、SPB 形成迄の時間は約 10~12 時間、雌雄前核形成迄は15~18時間、第 1 分割は24~36時間の範囲であつた。

考 按

卵胞卵の回収には正常周期婦人であれば、排卵日前2～3日位に卵胞穿刺を行えばよいが、正常排卵周期を示さない婦人では、卵胞発育を促す為にやはりなん等かの前処置が必要になってくる。表1は種々な前処置であるが、時間的、経済的制約のため、なかなか思い通りの処置は行えない、いちばん手軽で患者に負担をかけずに行える前処置としては、性周期5日目より Clomiphene 50mg/Day×5日間投与し、性周期10～12日目の間に卵胞穿刺する日を設定し、その12～24時間前に HCG 3000～5000IU をワンショットで筋注するというやり方であり、卵胞発育効果も他の前処置法と比べて優劣はつけがたい。

卵胞卵の回収方法として諸家は Laparoscopy 又は Laporotomy による回収を行っているが、将来の体外受精移殖の方向へ指向するにあたっては、なるべく Receptor である母体に侵襲の少ない方法を講じなければならない。

従つて、我々は Culdoscopy 法を用いて直視下に卵胞穿刺、吸引する方法を開発して施行した。これによると母体に対する侵襲は殆んど皆無であつた。また卵の回収率に関しても諸家の報告では Morgenstern & Soupart¹⁵⁾ 30.6%, Lopata et al¹⁶⁾ 41.0%, Steptoe et al¹⁷⁾ 50～66.7%, Berger et al¹⁷⁾ 50.0% であり、これ等は全て Laparoscopy を用いた成績である。我々の 35.4% は Culdoscopy による無鉗子法で吸引を行ったものであり、今後、2孔式術式により卵巣を固定し、手術用 Culdoscope を用いて吸引を行うことにより回収率は更に向上するはずである。

回収された卵子は卵胞の発育状態により種々な Stage となる。即ち late Dictyate 期、Diakinesis、Metaphase I or II などであり、これ等の各期の卵子を Maturation させるために成熟培養を行う必要がある。Nonovulatory 群で Germinal vesicle を有する Dictyate stage の卵子では、Metaphase II に達するまでに平均 40.4hr が必要であり、Preovulatory 群の Diakinesis 又は Metaphase I では平均 8.5hr で Metaphase II に達する。成熟培養の時間は諸家の報告⁵⁾⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾ でも 38～47hr の範囲にあるが、最近、Edwards, Steptoe, Purdy⁸⁾ 等は HMG-HCG で卵胞を発育させることにより 1～4hr で maturation させ得るとしている。

卵子の成熟率は 121 卵中 53 卵 (43.8%) であり、変性卵 32 卵を別にすれば 59.5% であつた。成熟率に関しては回収時の卵子の性状によつて左右されるので一概にはいえないが Soupart, Morgenstern⁹⁾ 32 卵中 11 卵 (34.4%)

Chandley (30%), Zamboni, Thompson, Moore Smith,¹⁹⁾ 59 卵中、29 卵 (49.1%), Edwards, Bavister, Steptoe⁷⁾ (60%), Kennedy¹⁴⁾ (40.8%), Donahue¹⁴⁾ (50%) 等が報告されている。

外因性に PMS, HCG の medium 中への添加が卵子の成熟に対してどの位有意の差があるかは今のところ明らかではない。Estrogen の分泌源は主として内膵膜細胞であるが、一部には顆粒膜細胞も関連があるといわれる。また Progesterone の産生も黄体におけるルテイン化顆粒膜細胞からであるが、実際にはこの分泌開始は一部で排卵前の細胞からもすでに起こっているのである。従つて、FSH, LH 作用物質である PMS, HCG が c-AMP 系を介して Target である顆粒膜細胞に作用して卵子を成熟させる可能性は充分考えられる。

ヒト精子に Capacitation が必要かどうかは不明であるが、最近の哺乳類卵子の体外受精実験では Capacitation の概念は大幅に変えられつつあるようである。まず柳町²⁰⁻²³⁾が Golden hamster で、豊田 et al²⁴⁾は Mouse で、また同じく宮本 et al.²⁵⁾も Mouse で、小川 et al.²⁶⁾、久保^{27,28)}は各々 Rabbit で、同じく Brackett et al.²⁹⁾も Rabbit で精子を雌生殖道内に通す (Capacitation) ことなく in vitro で受精させることに成功している。

従つて、ヒト精子も in vitro での何等かの条件下に卵子への貫通能 (penetrating ability) を保有するように成り得ることが予測される。

Soupart & Morgenstern は顆粒膜細胞層のホルモン作用によりヒト精子が卵子への貫通能を得るとして、顆粒膜細胞層の付着していない裸出卵では精子は決して侵入することが出来なかつたと報告している。また Gwatkin, Andersen & Hutchinson³⁰⁾等も Golden hamster の精子の Capacitation に顆粒膜細胞の Cumulus matrix が関与していると報告している。

しかし、一方では Seitz¹²⁾ et al はヒト精子を rhesus monkey の子宮内に 4hr 置くことによつて 50 卵中 8 卵 (16.0%) が分割したが、子宮内に置かず洗滌射精々子を用いた場合は 15 卵中分割卵は 0 であつたと報告している。

今回の我々の実験では射精々子を 15～20min 室温に放置後、0.1% Trypsin で Seminal plasma を溶解させ 2 回洗滌し、30min pre-incubate して最終濃度を 6～20×10⁶/ml として Insemination している。この結果 53 卵中 3 卵 (5.7%) が分割し 2 Cell 2 コ、4 Cell 1 コを得た。従つて Capacitation (純粋な意味での) させない精子でもある条件下で in vitro に卵子への貫通能を得ることが証明された。

しかしこれ等の受精卵が子宮内に移植されて正常な胚発生を続けるかどうかは未だわかっていない。受精卵移植の問題はヒトでは未だ実験発生学に属する問題であり、臨床医学に応用することはこれまでの社会的、倫理的通念に対する挑戦である。しかし、ヒト卵子の初期発生の研究を拡大していくことによって、近い将来細胞遺伝学的レベルでこの問題は解決され得るであろう。

(稿を終るに臨み、本研究に際して終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師、故 林基之教授に深甚なる謝意を捧げると共に、研究に御協力をいただいた岩城章助教授、内視鏡研究室柴田直秀講師、西田修二博士ならびに教室員各位に衷心より感謝する)。

参考文献

- 1) Rock, J., and Menkin, M. F.: In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science* 100 : 105, 1944.
- 2) Menkin, M. S., and Rock, J.: In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Amer, J, Obstet, Gynec.* 55 : 440, 1948.
- 3) Shettles, L. B.: A morula stage of human ova developed in vitro. *Fertil, Steril.* 6 : 287, 1955.
- 4) Hayashi, M., and Yo, B. K.: Fertilization in vitro using human ova. In proceedings of the seventh international conference planned parenthood federation, Singapore, *Excerpta Medica Int. Congr. Ser. 72*, Amsterdam, 1963, pp. 505.
- 5) Edwards, R. G.: Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *Lancet* 2 : 926, 1965.
- 6) Edwards, R. G., Donahue, R. P., Baramki, T. A., and Jones, H.: Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. *Amer, J. Obstet, Gynec.* 96 : 192, 1966.
- 7) Edwards, R. G., Bavister, B. G., and Steptoe, T. C.: Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature (London)* 221 : 632, 1969.
- 8) Edwards, R. G., Steptoe, P. C., and Purdy, J. M.: Fertilization and cleavage in vitro of preovulatory human oocytes. *Nature (London)* 227 : 1307, 1970.
- 9) Soupart, P., and Morgenstern, L. L.: Human sperm capacitation and in vitro fertilization. *Fertil, Steril.* 6 : 462, 1973.
- 10) Soupart, P., and Strong, P. A.: ultrastructural observation on human fertilization in vitro. *Biol, Reprod.* 9 : 85, 1973.
- 11) Steptoe, P. C., and Edwards, R. G.: Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotropins. *Lancet.* 1 : 683, 1970.
- 12) Seitz, H. M., Rocha, G., Brackett, B. G., and Mastroianni, L.: Cleavage of human ova in vitro. *Fertil, Steril.* 22 : 255, 1971.
- 13) Mastroianni, L., and Noriega, C.: Observations on human ova and the fertilization process. *Am, J, Obstet, Gynec.* 107 : 682, 1970.
- 14) Kennedy, J. F., and Donahue, R. P.: Human oocytes; Maturation in chemically defined media. *Science* 164 : 1292, 1969.
- 15) Morgenstern, L. L., and Soupart, P.: Oocytes recovery from the human ovary. *Fertil, Steril.* 10 : 751, 1972.
- 16) Lopata, A., Johnston, I. W. H., Leeton, J. F., Muchnicki, D., Tallot, J. M., and Wood, C.: Collection of human oocytes at laparoscopy and laparotomy. *Fertil, Steril.* 12 : 1030, 1974.
- 17) Berger, M. J., Smith, D. M., Taymor, M. L., and Thompson, R. S. Laparoscopic recovery of mature human oocytes. *Fertil, Steril.* 6 : 513, 1975.
- 18) Chandley, A. C.: Culture of mammalian oocytes. *J, Reprod, Fertil. (Suppl. 14)* : 1, 1971.
- 19) Zamboni, L., Thompson, R. S., and Smith M. D.: Fine morphology of human oocytes maturation in vitro. *Biol, Reprod.* 7 : 425, 1972.
- 20) Yanagimachi, R.: In vitro capacitation of hamster spermatozoa by follicular fluid. *J, Reprod, Fert.* 18 : 275, 1969.
- 21) Yanagimachi, R.: In vitro acrosome reaction and capacitation of golden hamster spermatozoa by bovine follicular fluid and its fractions. *J, Exp, Zool.* 170 : 269, 1969.
- 22) Yanagimachi, R.: The movement of golden hamster spermatozoa before and after capacitation. *J, Reprod, Fert.* 23 : 193, 1970.
- 23) Yanagimachi, R., and Noda, Y. D.: Fine structure of the hamster sperm head. *Amer, J, Anat.* 128 : 367, 1970.
- 24) Toyoda, Y., Yokoyama, M., and Hosi, T.: Studies on the fertilization of mouse eggs in vitro. II. Effects of in vitro pre-incubation of spermatozoa on time of sperm penetration of mouse eggs in vitro. *Jap, J, Animal, Reprod.* 16 : 152, 1971.
- 25) Miyamoto, H., and Chang, M.C.: Development of mouse eggs fertilized in vitro by epididymal spermatozoa. *J, Reprod, Fert.* 30 : 135, 1972.
- 26) Ogawa, S., Satoh, K., Hamada, M., and Hashimoto, H.: In vitro culture of rabbit ova fertilized by epididymal sperms in chemically defined media. *Nature* 238 : 270,

- 1972.
- 27) Kubo, H.: In vitro fertilization of rabbit ova in chemically defined media. *Excerpta Medica Int. Congr. Ser. 394*, Amsterdam 1974, pp. 161.
- 28) Kubo, H.: Fertilization in vitro using rabbit tubal ova recovered at different intervals after HCG treatment with ejaculated or in vivo capacitated spermatozoa. *Jap, J, Fertil, Steril. 22: 78*, 1977.
- 29) Brackett, B. G., and Oliphant, G.: Capacitation of rabbit spermatozoa in vitro. *Biology. Reprod. 12: 260*, 1975.
- 30) Gwatkin, R. B. L., Andersen, O. F., and Hatchinson, C. F.: Capacitation of hamster spermatozoa in vitro.: the role of cumulus components. *J, Reprod, Fertil 30: 1972*.

In-Vitro Fertilization of Human Follicular Ova

Harumi Kubo

Dept. of Obstet. & Gynec., School of Medicine, Toho University

Human follicular fluid was aspirated with a

specially developed needle and aspiration apparatus.

The recovered follicular oocytes were matured and inseminated with washing ejaculated sperm.

The 121 follicular oocytes were recovered from 72 patients. Approximately 26.5% of the oocytes were obviously degenerated. The remaining 73.5% were classified as follows; preovulatory 10.7%, nonovulatory 57.1%, undetermined 5.7%.

53 (43.8%) of these 121 oocytes were extruded a first polar body (FPB) and reached metaphase II stage in the maturation culture system. These oocytes were inseminated just before the extrusion of FPB in the fertilization culture system.

Then, normal appearing two 2-Cell and one 4-Cell oocytes were observed. Five oocytes which had extruded second polar body (SPB) and four oocytes which had formed male & female pronucleus were seen except these cleaved oocytes. But cleavage did not occur at all.

The extrusion of SPB was observed between approximately 10 and 12hr after insemination. The formation of male & female pronucleus was seen between 15-18hr after insemination. And the first cleavage was observed between 24 and 36hr after insemination.

機能性不妊における子宮内膜因子の研究

—機能性形態異常内膜の形成機序について—

The Study on the Endometrial Factor in the Functional Sterility —The Study on Histogenesis of the Dysfunctional Abnormality Including Luteal Insufficiency in Nidation Phase Endometrium

東京慈恵会医科大学産婦人科教室 第1講座 (主任: 蜂屋祥一教授)

細 田 肇

Hajime HOSODA

1 st. Dept. of Obstetrics and Gynecology
The JIKEI University School of Medicine
(Dir.: Prof. S. Hachiya)

原因の明らかでない機能性不妊にみられる着床期内膜異常は卵巢周期の微妙な変動と内膜剥脱・再生周期の変化に関連しているものがあると考え、これを機能性形態異常(蜂屋)の4型に分類し、各型の形成機序の解明を目的に BBT と内膜組織診、同一周期の卵泡期・黄体期中期の E・Pd 測定を行い検討した。

機能性不妊患者133例の着床期内膜診の結果、日付け診に一致した正常群は55例、41.4%、器質性異常群は8例(内膜炎4・息肉腫4)であつた。機能性形態異常群は70例、52.6%であり、I) 腺、間質共に遅延を示す同時異相型は33例、24.8%と最も多く、BBT 周期全体と低温相が長く、E・Pd 値はいずれも、低値を示した。II) 同一組織内に未熟部を有する偏在混合型は13例、9.8%で BBT 高温相短かく、月経発来後も高温が持続することが多く、E・Pd 値は正常群と差はなかつた。III) 間質にくらべ腺の遅延を示す分離異相型は19例、14.3%で BBT 低温相が短かく、Pd に対しEは低値傾向を示した。IV) 日付け診上判定不能な腺・間質像を示す分泌不全型は5例、3.8%と最も少なく、BBT 上排卵日不明瞭で高温相短かく、月経発来後も高温が持続し、E・Pd 共に高く特にEが著明であつた。

以上の成績から、同時異相型は卵巢周期全体での機能低下が、偏在混合型は黄体期後半の機能低下による内膜成熟障害と剥脱再生不全が、分離異相型は早期排卵と増殖期内膜の Estrogen Priming の欠如が、分泌不全型は卵巢機能亢進、特に著明なE分泌による黄体形成と維持の障害、内膜へのPg作用の抑制が、各々成因として考えられた。これらの知見から着床期内膜の機能性形態異常は排卵性周期下の卵巢ホルモン分泌と内膜周期性変化の微妙な変動によることと共にこの分類が極めて合理的であることが明らかとなり、従来、黄体機能不全以外に捉えようのなかつた機能性不妊において、今後さらに適切な治療法が確立されるものと信ずる。

緒 言

不妊症の診療に際し、日常検査にて配偶者間に明らかな原因の発見できない、いわゆる機能性不妊に遭遇することは稀ではない。排卵障害や卵管疎通性障害・内性器周囲の腫瘍、炎症、癒着性変化等を確認するための臨床検査の中でも子宮内膜組織検査は機能性不妊の診断に欠くことのできない検査の一つである。この広義の機能性不妊に含まれる未解決の問題として抗精子(漿)抗体、不動態抗体や卵の老化、過熟(遅延)排卵・遅延受精等

が検討されてはいるものの未だ研究段階にあり、臨床レベルでの普遍性を見るに到っていない。

古くから機能性不妊の解明には妊卵の着床、発育の場である子宮内膜の異常が問題とされてきた。1937年 Rock et al.²⁰⁾が十分な分泌性変化を示さない内膜と不妊症の関係を報告して以来、機能性不妊における分泌期異常内膜は黄体ホルモンの分泌低下により起り、BBT 高温相短縮を伴う黄体機能不全症の診断に不可欠であり、Jones (1949) や Vandekerckhore (1957), Gold et al. (1958)他^{11,21,28,29,34)}により様々な名称、定義で報告

されたが、各々の診断基準や採取時期の違いにより見解の一致をみることは少なかった。しかし近年 Roland 他^{10,20)}により黄体ホルモンが低くない内膜異常が報告され、黄体機能不全の概念と共に機能性不妊における分泌期内膜異常の再検討が余儀なくされてきた。最近では、このような機能性不妊に対し黄体機能不全というよりも、黄体期機能不全と称せられ、内膜についても黄体機能不全内膜から分泌期不全(異常)内膜、黄体期不全内膜、機能性形態異常内膜(蜂屋)等と称せられるようになった。

1969年蜂屋は151例の全不妊患者の着床期内膜組織の被覆上皮、腺、間質所見から日附け診上一致しない機能性形態異常を4型に分類、定義し、これらを機能性不妊群にて高率に認めたことから不妊因子としての重要性を報告した。すなわち、①同時異相型 ②偏在混合型 ③分離異相型 ④分泌不全型の4型に分類された機能性形態異常の発現は、全不妊患者の約20%に認められ、内膜に異常があると考えられる不妊患者の50%、さらに卵巣ステロイドと何らかの関係があると考えられる機能性不妊の55%に認められている。

言うまでもなく、着床期子宮内膜の形成には卵巣ステロイドホルモンによる内膜組織の増殖・分化が大きな役割を持っており、その異常発現にはこれらの分泌障害が存在する事は容易に推定されるところである。こうした機能性形態異常内膜の成立機序を解明することは機能性不妊のより適切な治療方針の確立に必須のものであり、臨床上極めて意義あることと考える。そこで分泌期内膜異常の発現は卵巣ホルモンと内膜組織の周期性変動との微妙な関連による細胞のホルモン受容性に存すると考え、BBT、卵巣ホルモンと着床期内膜組織診を対比検討し、機能性形態異常各型の成立機序について考察を行った結果、興味ある知見を得たので報告する。

検索方法

1. 対象と検査法

挙児希望により1971年4月より1975年3月まで当科不妊外来を受診した2年以上の不妊歴を有し、診察や卵管通水・通気検査・子宮卵管造影・頸管粘液検査・精子適合試験等により不妊の起因となる異常を認めず、かつ基礎体温表(以下 BBT と略す)上二相性で排卵性周期を示したいわゆる機能性または子宮内膜性不妊と考えられた133例を対象とし、図1の如き計画に従がい諸検査を施行した。

月経開始日から約10日目の24時間蓄尿により、尿中総エストロゲン(以下 E と略)を定量し、同一周期の BBT 上の推定排卵日から6~8日目の E とプレグナンジオー

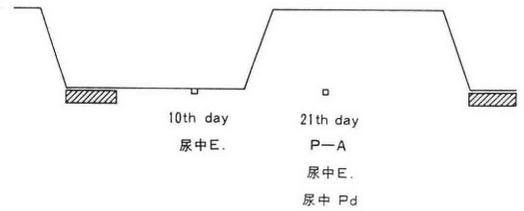


図1 不妊症における子宮内膜検査計画

表1 着床期子宮内膜の機能性形態異常 (1959, 蜂屋)

I. 同時性異相型 Concurrent splitting type

(写真 1)

腺と間質の分泌性変化は並行しているが、月経周期日に一致せず、促進または遅延を示すもの。

II. 偏在性混合型 Localized mixed type

(写真 2 A, B)

分泌性変化の未熟な内膜が一定のスペースを持って混在しているもの。

III. 分離性異相型 Separated splitting type

(写真 3)

腺と間質とが分泌性変化に差を示し、腺が間質より遅延を示すことが多い。

IV. 分泌不全型 Insufficient secretory type

腺および間質は共に正常分泌期にみられない特異像を示し、分泌物が欠如しているもの。

A型 表層、腺腔上皮ともに骰子状で一層性、腺腔が拡張・膨化し、間質には前脱落膜様細胞化が欠如しているか、僅かしか認められなく、浮腫が著明である (写真 4A)

B型 表層上皮や腺上皮細胞は比較的高円柱状一層性を示すが、腺腔は狭小、分枝状で硬化した鉛管を呈し萎縮状所見がある。間質の前脱落膜様細胞化傾向は認められず、小さい核を有し、著明な局所的浮腫を示す (写真 4B)

ル(以下 Pd と略)を定量し、同時に蓄尿終了日の内膜全搔爬診を行った。なお尿中 E は Brown-神戸川変法、Pd は Klopper-神戸川変法により測定した。

2. 内膜組織診の診断基準

内膜組織片は10%中性ホルマリン液にて固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、一部を組織化学的検索に供した。

内膜の日附け診断は Noyes et al. (1950) の知見に修正を加えた蜂屋らの基準^{3,5)}に従うと共に、着床期内膜異常については機能性形態異常分類²⁾(表1)により診断した。なお日附け診断上、正常範囲は BBT 上の推定排卵日からの採取日との差が ±1 日以内のものとし

た。

3. 基礎体温表の分類

BBT を低温相・低温期から高温期への移行相・高温相の期間に分けて検討した。低温相は月経開始日を第 1 日とし、途中 36.7°C 以上に上昇することがあつても考慮せず、最終日を明らかな陥落のある場合はその日に、陥落が不明瞭な場合は 36.7°C 以下の最後の日として算定した。またこの陥落の前後に 36.7°C 以上に上昇し、再びそれ以下に下降してもこの上昇曲線は参考に止めた。移行相は低温相最終日の翌日から 36.7°C 以上になつた日を含めて 3 日以上 0.2°C 以内の差で続いた際の最初の日までとした。高温相は移行相の翌日から月経開始前日までとした。

4. 月経発来様式について

月経発来を BBT から観察すると高温相からの下降に一致して出血が開始するとは限らない。そこには卵巣ホルモンによる子宮内膜の成熟度、組織構築性が関与することは明らかである。これが不妊因子として不妊・不育性における内膜側の問題に関与すると考えられることから、以下の 2 型に分けて内膜組織所見との関係を追求する素材とした。すなわち

①陥落型：BBT 曲線が低温相に下降後または下降の途中で出血が開始しているもの。

②破綻型：出血開始日を含めて少くも 2 日以上高温相が持続するもの。

5. 組織化学的検索について

得た内膜組織片の一部を日付け診断用にホルマリン固定したが、一部は主に日付け診上判定困難な分泌不全型の性状の検討を目的として組織化学的検索のための固定、染色を行った。腺、間質に分泌化所見を捉えるために酸性粘液糖類(Acid Muco Polysaccharides=AMPS)の証明法として ② Colloidal-iron 法, ① Alcian-blue 法, ③ Metachromasie 法 (Toluidine-blue O 法: pH 2.5, 4.1, 7.0) を 10% 中性ホルマリン固定にて行った。また細胞中の Glycogen の存在を見るためアルコール、ホルマリン混合液にて固定し、PAS 反応染色を行った。さらに少数例であるが内膜組織の一部を冷アセトン固定し、Alkaline phosphatase を Gomori 変法により行った。

検 索 結 果

1. 着床期内膜組織診断成績

133 例の組織診断は表 2 の通りであり、正常群(日付け診一致例)は 55 例, 41.35%, 機能性形態異常群は 70 例, 52.63%, 器質的異常群は 8 例, 6.02% で内膜炎 4 例(結核性 1 例), 内膜ポリープ 4 例であつた。

表 2 子宮内膜性不妊における組織診断 (1971. 4~1975. 3)

1. 正常内膜	55例	41.35%	44.00%
2. 機能性形態異常内膜	70例	52.63%	56.00%
同時異相型	33例	24.81%	26.40%
偏在混合型	13例	9.77%	10.40%
分離異相型	19例	14.29%	15.20%
分泌不全型	5例	3.76%	4.00%
小計(機能性不妊内膜)	125例		100%
3. 器質性形態異常内膜	8例	6.02%	
内膜ポリープ	4例	3.01%	
内膜炎	3例	2.26%	
結核性内膜炎	1例	0.75%	
総 数	133例	100%	

表 3 機能性形態異常各型の尿中ホルモン

着床期内膜組織所見	尿中ホルモン		
	卵胞期中期	黄体期中期	
		Total Estrogens ug/day	Total Estrogens ug/day
正 常	34.27 ±18.15	44.70 ±24.00	2.64 ±1.79
異 常 同時異相型	24.19 ± 8.63	27.44 ±13.13	1.31 ±0.78
偏在混合型	32.71 ± 7.65	46.82 ±15.71	2.61 ±1.77
分離異相型	30.82 ± 9.76	42.82 ±16.07	2.01 ±1.43
分泌不全型	49.69 ±27.07	74.15 ±27.13	3.29 ±2.31

機能性形態異常群70例中、同時異相型が最も多く33例で全体の24.8%、次に分離異相型が19例、14.3%、偏在混合型が13例、9.77%の順に頻度が高く、分泌不全型は5例、3.76%と最も低かつた。

2. 機能性形態異常内膜と尿中ホルモン値

機能性形態異常各型につき定量した尿中EとPdの各平均値を正常群と比較、検討した(表3)。

同時異相型では卵胞期E、黄体期E・Pd何れも正常群に較べ明らかに低値で、全周期に亘る卵巣機能の低下を推測させる。偏在混合型では黄体期Eがやや高い他はむしろ低値傾向を示しているが、他型に較べ最も正常群に近く、殆んど有意差は認められない。分離異相型では何れも正常群に対し、僅かに低値を示し、黄体期E、Pdはほぼ変りない。分泌不全型では正常群にくらべE・Pd

表 4 機能形態異常各型の B.B.T. パターン

着床期内膜組織所見	B.B.T. パターン		
	低温相日数	移行相日数	高温相日数
正 常	14.23 ±2.46	1.96 ±0.56	11.55 ±1.75
異 常 同時異相型	15.89 ±3.72	2.84 ±1.00	10.46 ±2.14
偏在混合型	14.43 ±2.93	2.50 ±1.09	10.14 ±2.50
分離異相型	12.13 ±1.78	1.93 ±0.88	11.37 ±2.39
分泌不全型	14.60 ±0.89	3.20 ±2.49	9.60 ±2.51

共に高値を示し、特にEにて著明であった。

3. 機能性形態異常内膜と BBT パターン

BBT 低温相、移行相、高温相の各期間の平均日数と偏差について内膜異常各型との関係を検討した(表4)。

正常型では低温相が14.23±2.46日で、移行相は最も短かく1.96±0.56日であり、高温相は最も長く11.55±1.75日であった。

同時異相型では他型に較べ低温相が最も長く、移行日数も長く、反対に高温相は比較的短かいことが特徴的であった。偏在混合型では低温相、移行相共に正常型に最も近いが、高温相は分泌不全型に次いで短かいことが特徴的であった。分離異相型では低温相が最も短かく、移行相は比較的短かく、高温相日数はほぼ正常型と差がなかった。分泌不全型では低温相日数はほぼ正常型と変わらないが移行相は最も長く、高温相日数は反対に最も短かつた。

4. 内膜異常と月経発来様式

機能性形態異常の他、器質性異常を含む内膜異常の計78例の組織診断結果と月経発来様式との関係を検討した(表5)。

正常型では BBT 高温相が終了後に月経が発来する陥落型が85%以上を占めているのに対し、内膜炎では高温相継続中に発来する破綻型月経が100%にみられた。

機能性形態異常各型については、同時異相型、分離異相型では陥落型が多く、各々 85.45%、66.67%であった。また偏在混合型、分泌不全型では内膜炎と同様な破綻型が多く60%にみられた。

破綻型月経は内膜炎にて典型的にみられるが、内膜炎では間質組織の分泌化が十分に認められず、一般に未熟性変化を示すことはよく知られている。偏在混合型や分泌不全型でもステロイド分泌、主に黄体ホルモン分泌低下による成熟分化が不十分なことが考えられ、月経時における内膜結合織の不全融解とそれに続く剝脱遷延が推

表 5 着床期内膜像と月経発来様式の関係

着床期内膜組織所見	月経発来様式		例数計
	破綻型(例数)	陥落型(例数)	
正 常	14.55% (8)	85.45% (47)	55
機能性形態異常			
同時異相型	33.33% (11)	66.67% (22)	33
偏在混合型	61.54% (8)	38.46% (5)	13
分離異相型	31.58% (6)	68.42% (13)	19
分泌不全	60.00% (3)	40.00% (2)	5
器質的異常			
内膜炎	100.00% (4)		4
内膜ポリープ	50.00% (2)	50.00% (2)	4

測される。これと反対に正常内膜型に多い陥落型月経が同時異相型や分離異相型にて認められたが、少くも月経開始時での間質結合織を中心とした内膜組織は十分に成熟し、剝脱したものと考えられた。

5. 機能性形態異常内膜の組織化学的所見

分泌不全型を除き、腺と間質の分泌性変化は正常月経周期下における所見と一致していた。AMPS は分泌化に比例して腺腔内に増加し、PAS陽性物質は着床期を頂点に腺上皮細胞から腺腔内に認め、間質細胞内には殆んど認めなかつた。Al-Pase は腺上皮細胞内に分泌化と共に減少した。しかし分泌不全型では腺腔や腺上皮細胞のPAS陽性顆粒に乏しく、他型内膜との差を認めた。H・E や AMPS, Al-P 染色ではその差異を確然と判定し得なかつた。

6. 小 括

機能性形態異常内膜各型の増殖期の環境としての卵胞期Eと低温相日数をグラフで表わしたものを図2に示し、また分泌期の環境として黄体期 E・Pd と高温相日数を検討したものを図3、4に示した。これらの関係を要約すると以下の如くなる。

同時異相型では低温相長く、卵胞期E低く、移行相長く、黄体期 E・Pd 共に低く、卵巣機能の低下が推測された。

偏在混合型では BBT 高温相短かく、破綻型月経を示し、黄体期機能不全と月経時内膜の剝脱不全が推測された。

分離異相型では低温相短かく、卵胞期Eやや低く、卵胞成熟の促進と早期排卵傾向が認められ、FSH 分泌亢進が推測された。

分泌不全型では E・Pd 高く、特にEが著しく高く、移行相長く、高温相短かく、破綻型月経多く、卵巣のE

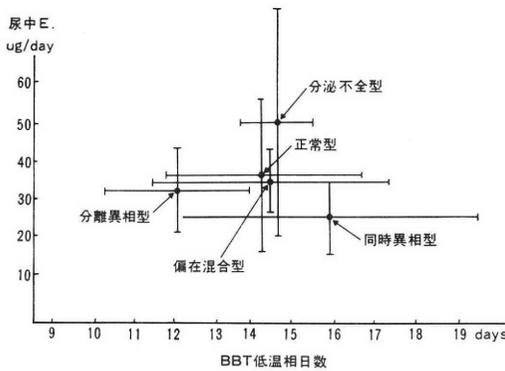


図2 機能性形態異常各型の増殖期環境 BBT 低温相日数と尿中 Estrogen (排卵前3~5日頃について)

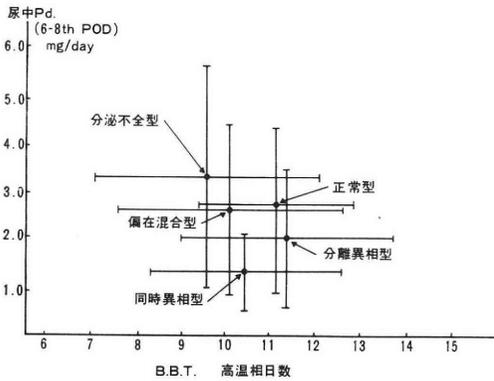


図3 機能性形態異常各型の分泌期環境 BBT 高温相日数と尿中 Pd について

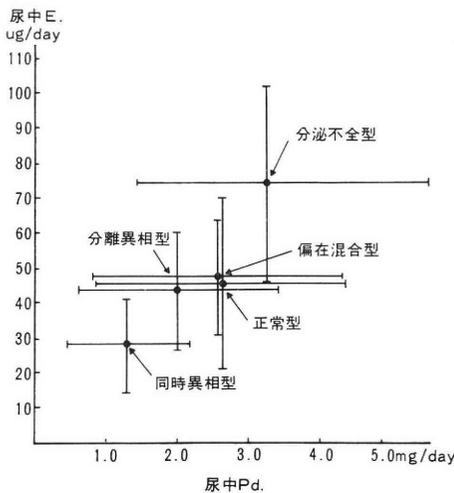


図4 機能性形態異常各型の分泌期 内分泌環境 排卵後6~8日頃の尿中 E と Pd について

分泌亢進と黄体化及び黄体維持の障害が考えられ、Eが優位に作用した内膜間質組織の分泌化障害が推測された。

考 案

不妊症の原因の中で機能性不妊は最も不明確で、定義、診断並びに検査方法もまだ確立されていないと言っても過言ではない。これらの中で妊卵着床の場である子宮内膜の環境形成についての研究は後述する如く数多くなされているが、検査時期、所見の解釈の多様性から極めて漠然としており、これを不妊因子として採り上げる診断根拠とするには到っていない。しかも、これらの内膜の異常所見はその背景である卵巣ステロイドの消長に由来するものであるにもかかわらず、これとの関連を詳細に検討した報告は皆無に等しい。

このような観点に立つと、機能性形態異常内膜の成立機序の解明は、まだ具体的治療方式の樹立されていない機能性不妊に極めて価値あるものと考えられ、欠く事の出来ない命題と考えられる。そして機能性不妊に発現する分泌期異常内膜についての従来報告^{17,19,21,24,27)}は、異常所見の羅列に止まり、また卵巣ステロイドと関連づけても、これを黄体機能不全といった極めて漠然たる用語を用い、その内容の分析にまで到っていない。また、機能性形態異常内膜の中には単に分泌期内膜に発生したのではなく、既に増殖期に異常が存在するものがあり、その起因としては前回月経時の内膜剝脱異常にさかのぼる事ができる。さらに分泌異常像を示す内膜の中には黄体ホルモンが平均値を示し、従来の黄体機能不全といった概念では説明され得ない症例も認められる事などが研究の過程で明らかとなった⁶⁻⁸⁾。

こうした問題点が明らかにされた事から、本研究ではまず機能性形態異常の対象を蜂屋の病理組織学的分類に従って4型に分類し、各々の型につき内分泌的背景の分析と同時に、月経周期性変動により惹起される因子の検討のため、月経発来様式からみた内膜の剝脱、再生機転、さらには増殖期内膜の Estrogen Priming の分泌期内膜への影響を併せて検討し、それぞれの対象群の特異像の分析を行い、それらの成立機序について考察を行った。

1. 同時異相型について

組織学的に本型は黄体機能不全内膜として最もよく指摘されてきた。日付け診上その殆んどが未熟(遅延)像を示し、過熟(促進)像に関する報告は少ない。遅延型内膜では分泌期後期に至る程、未熟度が増大し発現率も高くなる。しかし、少数例にては反対に未熟度が解消し急速に成熟を遂げることが知られている(Noyes et al.

1953^{9,19)}。筆者らは機能性形態異常の中でも本型は分泌期後期の方が発現率や未熟度が高いことを認めたが、他の3型は着床期にて高率に認めており、着床期に内膜診を施行する一つの根拠を与えている⁷⁾。

本型の検索成績からは卵巣周期全体の機能低下が推測され、卵胞、黄体形成の遅延が考えられた。

本型にみられたような卵巣ホルモンの低下は、黄体機能不全内膜として本型が指摘されると同時に黄体ホルモンの低下を示すことが多数報告されている^{11,19,21,28)}。また去勢猿(Macaca Mulatta)を用いての Good et al.²²⁾の実験で、少量のEに続く少量のE・Pg投与の人工周期内膜にて本型と同様な発育不全像(Hypoplasia Type)が認められている。本型では卵巣機能の低下が直接の成因と考えられるがこれはさらに中枢側の視床下部一下垂体系の機能低下によるものと推測される。事実、Gigon et al.²⁰⁾は未熟像を示す内膜では黄体Pdと共にLHの低下を認め、またErb et al.¹⁹⁾もいわゆる黄体機能不全では卵巣そのものよりも下垂体性LHの分泌低下によるとしており、いずれも中枢側の機能低下によることを指摘した。

本型のBBTは低温相、移行相が長く、高温相は比較的短かく、周期全体では長い傾向を示したが、BBTとホルモン動態との関係についてVandekerckhore²³⁾は高温相期間と黄体ホルモン、下垂体性LHの三者がよく相関し、高温相短縮例では黄体ホルモンとLHの低下を認めたとしている。また年代別にBBTを検討したScherman et al.³²⁾は本型の様なパターンは20歳代の若年婦人に顕著であり、血中FSH・LH・Pg・Ed値の低下を伴ない、これは視床下部、下垂体、卵巣系の主として中枢側調節機構の未熟性によるものとしている。

いずれにしても、本型のBBTパターンや卵巣ホルモン値からは成因として卵巣機能の低下が明らかとなり、これは視床下部一下垂体系の機能低下によることが推測された。

以上の如き遅延型内膜とは反対に、着床期内膜診を施行するようになってから、Kalant et al.(1953)やNoyes et al.²⁷⁾他^{9,13)}による促進型内膜の存在が報告されている。動物にみられる卵移植実験や遅延着床現象と比較し、人でも促進型内膜による着床障害の可能性が推測され、検討すべき課題としている。しかし提示された組織像は腺、間質の均衡のとれた促進像を示す同時異相型ではなく、腺と間質とが不均等な成熟を示し、その多くが間質の促進像を示し、本研究の分類に従えば分離異相型に相当するものである。内膜の分泌化に際し、排卵性周期下で想定される異常なホルモン環境下の排卵後6~8日の着床期までの期間に発現する促進型は腺、間質の不均衡

な発育(分離異相型)か、日付け診上判定不能な内膜(分泌不全型)を示すものと考えられ、少なくとも正常周期にみられる腺、間質の均衡のとれた過熟像は考慮し難い。

2. 偏在混合型について

本型に類似した組織像は不妊症内膜の他、習慣性流産患者の分泌期内膜としても古くから注目されていた。すなわちWilson et al.³⁴⁾は分泌期内膜の一部に異常な腺管を混在するMixed Secretory Endometriumを不妊因子として報告し、またGrant²⁵⁾は習慣性流産患者の内膜にて124例中未熟像33%と共に本型に類似した混合型(patchy ripening)を8%認め、これらを黄体機能不全によると考え、同様な組織像をFrost et al.他^{18,19)}もAbnormal mixed secretion phaseとして不妊症との関係を指摘した。しかしDallenbach¹⁵⁾らの如く不妊症とは直接関係ない内膜像とし、本型の様な内膜像は正常月経周期に伴う内膜の一つの変型であり、focal hyperplasiaや内膜polyp等における局所的な未熟変化と同一のものであり、ホルモン反応の差によって起り、病理組織学的にも生殖生理学的にもさほど重要な所見ではないとしている。確かに蜂屋が機能性形態異常を分類、定義した際、対照群中にも本型を少数ではあるが認めているが、機能性不妊群では高率に認められ看過できないものであることを報告した²⁾。

本型の成因について、当初蜂屋は黄体ホルモンに対する内膜組織の局所的感受性の差によるものとした^{2,3)}、この不規則性の誘因には根底に内膜剝脱再生機転の障害があることを指摘した⁷⁾。従来の筆者らの検索では今回と同様、BBT高温相が短かい他、尿中ホルモン値等は最も正常群に近く、着床期にみられる内膜異常について増殖期からの卵巣ホルモン分泌異常では説明できず、前周期からの分泌期後半や月経期での内膜の分泌化と剝脱再生機転の障害を推測した。今回はさらに月経発来様式を加えて検討した結果、これまでの推測を一層強く支持するものと考えられるに到った。

本型の月経発来様式は破綻型が61.5%で内膜炎や分泌不全型にも多く認め、月経発来後も高温相が続き数日後に低温相に移行し、出血期間も比較的長い傾向を示した。

月経は卵巣ホルモンの低下により発来し、内膜組織・特に間質結合織の分泌性変化の程度により融解剝脱過程の性状が決定される。すなわち月経量と組織成分である内膜組織との関係や機能性出血にみられる内膜剝脱様式と内膜組織(結合織、血管の成熟度の不均等性)の関係については教室の桃井¹²⁾他⁴⁾の研究があり、月経も機能性出血と共に出血の性状は主として内膜の間質結合織や動

脈(コイル状動脈等の栄養血管)等の成熟度の差による破綻過程の違いによることが明らかにされている。従つて機能性形態異常内膜にても各型に間質結合織の成熟度の差が認められることから月経発来様式もまた異なることは容易に推測される。殊に破綻型月経は BBT 高温相維持に必要な E/Pg の比率は保持されてはいるものの、内膜の成熟が不十分なまま組織構成の維持が不可能となるような E/Pg の量的低下を来たしたものと考えられる。

また Gillam et al.¹⁹⁾は Inadequate Secretion Phase Endometrium の一型として本型類似の内膜像を指摘し Irregular Shedding (月経内膜剥脱遅延)に続く増殖期内膜の不均等な発育により不規則な分泌化が由来すると考えた。確かに Irregular Shedding にみられる月経発来後の高温相の持続や7日以上に亘る長期出血と star shaped gland 像を示す不均等内膜は本型の月経発来様式や内膜組織に類似しており、同様な剥脱・再生・増殖・分泌化の過程をたどることは充分推測するにたる。

本型の卵巣ホルモン測定結果は正常群との間に明瞭な差は認められなかったが、分泌期後期や月経開始直後の内膜診により黄体機能不全内膜として本型が指摘されていたように、黄体期後期におけるホルモンの分泌低下があるものと推測される。事実 Jones et al.²⁰⁾は黄体機能不全では血中 Pg・LH が排卵後6日目以後に著明に低下することを報告しており、Strott et al.²¹⁾も黄体機能不全症では FSH/LH の比率が低く、かつ LH surge に続く Pg peak が対照群よりも早く3~4日目に起り、しかも二峰性ではなく一峰性の弱い peak しかみられなかったと述べている。

このように黄体機能不全症の中に黄体期後半の Pg 低下を示すものが明らかにされているが、このことが分泌期内膜の不均等かつ不十分な成熟の原因となることは容易に推測される。その結果、月経期の剥脱、再生不全から前述の如く不均等な増殖、分泌化過程を経て本型を形成すると考えられる。すなわち、再生不全にみられる組織構築上の不規則性は腺、間質等の細胞成熟や血管分布等の増殖、分泌化にも影響を与え、黄体ホルモンによる反応性の差となつて発現し、本型の如き不均等な分泌期内膜を形成するものと考えられる。

今回の検索が黄体期中期であつたことを考慮すれば、後期の黄体ホルモン低値を伴う黄体機能不全内膜像として本型が数多く報告されていたことも併わせ、機能性形態異常の中でも BBT 高温相短縮を伴う最も典型的な黄体期機能不全内膜と言えよう。

いずれにしても、本型の成因は第一に黄体期後半の LH 分泌低下による黄体の寿命の短縮、つまり高温相の短縮と黄体ホルモンの分泌低下が、第二に黄体期不全に

伴う内膜の剥脱、再生不全による不均等発育が考えられる。こうした観点から不妊、不育因子としての偏在混合型の意義は着床期のホルモン分泌が正常内膜の場合と殆んど差異のない事から、むしろ内膜組織の不均等成熟に求められよう。事実、今なお本型の治療法としてホルモン療法よりも内膜組織診が有力視されていることは¹⁶⁾、本型の成因が直接的には内膜の剥脱、再生機転によるものであることを強く示唆している。

3. 分離異相型について

本型の如き腺と間質の日付け診上の差を示す像については、Glass et al.²²⁾は腺の反応が不適な為とし、Foss et al.¹⁷⁾ や Jones et al.(1970)^{9,18,19)}により報告されているが、殆んどが間質に対し腺の未熟性を示しており、著者らの検討でも全例に同様の所見を認めている²⁴⁾。

本型の卵巣ホルモンとの関係について、これまでの検索では尿中 Pd は高値を示したが、今回の成績では正常下限値と考えられた。黄体機能不全の Pd 値に関して Jones²⁰⁾ は周期19~25日目て 2.0mg/dl 以下を、国本¹¹⁾ は 1.0mg/日以下を基準としており、定量法の違いを考慮しても本型の Pd は低値とはいえない。

しかし本型も黄体機能不全の一型とされ、黄体ホルモンの低下を指摘されていた^{17,19,21)}。尿中 Pd が低くない分泌期内膜異常の存在は Roland²⁰⁾によつて報告されていたが、Gigon et al.²⁰⁾は本型の様な組織像において尿中 Pd が高値であることを認め、成因として E が Pd より優位に作用したと推測した。

一方 Good et al.²²⁾も Pd 低下によるのではなく、E/Pg 比の低下すなわち相対的な E の低下または Pd の増加によると考え、去勢猿内膜に少量の E に続き、標準量の Pg と少量の E を投与した際、著明な分泌性変化を示す間質と発育不全腺 (gl.hypoplasia) を示し、また、標準量の E に続き、同量の E と多量の Pg を投与した際に過度の分泌化を示す間質と異常な分泌化腺 (gl.inadequancy) を示し、共に腺、間質の分離反応を得ているが前者の像の方が本型の組織像に近いものと言えよう。また飯塚²³⁾も動的黄体機能検査法 (Jayle 1969) により黄体機能不全を 3 型に分類し、間質のみ促進を示す卵胞ホルモン分泌不全型では Pd 高値であり、腺のみの遅延を示す型や腺と不均等成熟を示す型等では Pd 低値であつたとしている。しかしこの分類の組織診断上の基準に不明な点もなしとしない。

今回の検索結果では正常例と差のない Pd 値に対し、卵胞期 E は僅かながら低値を示した。

本型の BBT 低温相は他型にくらべ最も短かく、本型の成因に E・Pg の量的問題以上に深くかかわっていることは既に報告している⁷⁾。BBT 分析の上で低温相の

表 6 機能性形態異常各型の形成機序と BBT・卵巣機能の特徴

着床期内膜診断 (機能性形態異常)	基礎体温表の特徴型	卵巣機能異常の特徴	推測された形成機序
I. 同時異相型	低温相延長型	全周期不全型	● 卵巣ホルモン分泌低下による内膜分泌化の遅延
II. 偏在混合型	高温相短縮型	黄体期不全型	● 黄体期後半のホルモン分泌低下による内膜分泌化不全と剥脱・再生障害後の不均等発育
III. 分離異相型	低温相短縮型	卵胞期不全型	● 卵胞発育の促進によるE分泌期間の短縮に基づく、増殖期内膜のE.primingの欠如
IV. 分泌不全型	移行相不定型 (排卵期不明瞭高温相短縮型)	全周期亢進型 (含・卵胞期亢進型)	● 卵巣機能の亢進、特にEの分泌亢進による内膜分泌化の異常

期間は従来さほど重視されず検討の対象となることも少なかった。本型に見られた低温相の短縮は卵胞成熟が速かであることを示し、Scherman et al.³²⁾はこの特徴は生理的状态として40歳前後から閉経に近づく程著明になることを指摘している。すなわち、加齢と共に低温相が短くなり高温相は変わらずに月経周期全体が短くなる一方で、Edは低下しFSHは高くなり、Pg・LHは変わらない状態にあることを示した。この卵巣機能の加齢性変化は、成熟婦人での月経異常や不妊症などの病態のなかでも本型に酷似し早発閉経に至る病像と考えられる。

いずれにしても、現段階では低温相が短いことから内膜成育時の Estrogen Priming の欠如が最も強く考えられる。内膜が正常な分泌性変化を示すためには十分な量のEと効果発現のための時間経過が必要であり、排卵性周期下では量よりも作用する時間が問題となる。事実前述の Good et al.²²⁾らの成績の他、渡辺¹⁴⁾らがヒト内膜の増殖期中期に合成 Gestagen 剤を投与し、本型と組織学的に多少異なっても腺、間質の分泌性変化に解離を示す内膜像を得ており、Gestagen 剤の種類による差を考慮しても、本型の成因には E. priming の欠如が要因となつていることを強く示唆している。

こうした観点から本型では、卵胞成熟の促進に伴う早期排卵と黄体ホルモン分泌開始による E. priming の欠如が存在し、背景に卵胞期Eの低下、低温相短縮に示されたように卵巣の加齢変化にみられる如き FSH の分泌亢進が推測された。

黄体機能不全に対し Estrogen 衝撃療法や排卵前に少量のE剤投与を行い、排卵遷延化を期待する方法が試みられてきたが^{6,9,27)}、内膜の E. priming の欠如を改善しようとする理由から、本型には有効な合理的治療法と考えられると同時に、最近の妊娠成功例の報告も併わせ極めて興味あるところである。

4. 分泌不全型について

日付け診上判定困難な組織像を特徴とする本型の様な内膜に関する報告は少ない。他型にくらべ発現率も低い。筆者らはこれまでの検討から本型をさらに2型に分けている。

A型：腺腔の迂曲、拡張は採取日に応じているか又はそれより強くみられ、腺上皮細胞は辺縁に圧排された様に骰子形～低円柱状で、核は丸く大きく N/C 比大であり、表層上皮は凹凸不整で一見多層性を思わせるように上皮下への間質細胞の集中を示すが、前脱落膜細胞化所見は殆んど見られない。間質は著明な浮腫、細胞の減少、血管増生の低下を示し、細胞は小さく、核は濃染し小さく、前脱落膜細胞様変化は認めない。

B型：腺腔狭小、硬直鉛管状で鋸型に屈曲蛇行し、腺上皮細胞は円柱状一層性で種々の程度の分岐状腺管を示し、核は楕円形で細胞の基底側に位置し、小さく萎縮状で被覆上皮は皺襞をなし凹凸不整な高円柱状の一層性の細胞を示す。間質細胞は大きく明るく丸く前脱落膜化を示し、動脈や腺周辺への集中を示す。

本型類似の組織像としては Foss et al.¹⁷⁾ 他^{10,21)}により報告されている。Foss et al. は機能性不妊87例中46%に日付け診不能な Atypical group(out of phase) の内膜像を認めた。排卵後9日目後内膜の間質に高度の浮腫と腺分泌活性、コイル動脈周辺の著明な前脱落膜化反応を示すので妊卵着床後1～2日で起る局所性の内膜変化=progestational hyperplasia であり、これが着床後黄体ホルモン分泌低下により不顕性流産に陥る不育症にみられる内膜とした。また Glass et al.²¹⁾は分離異相型組織像を主とした secretory hypoplasia を Pd 低値との関係から検討したが、中でも腺の乳嘴形成不十分で細胞小さく、間質細胞に乏しく前脱落膜様化細胞の減少を示す一方、腺腔内の分泌物を PAS 染色により確認して



写真 1 同時異相型(74-5410)
 排卵 8 日目採取，腺上皮細胞は高円柱状。中層部以下に偽重層がみられ，間質細胞も小さい。(日付け診断：+2~日目)



写真 3 分離異相型(72-1072)
 排卵 8 日目採取。腺腔拡大弱く，分泌物認めるがやや乏しい。腺細胞円柱状で(+5~6日目)間質細動脈周囲に軽度の脱落膜様変化と壁の肥厚がみられる(+8~9日目)

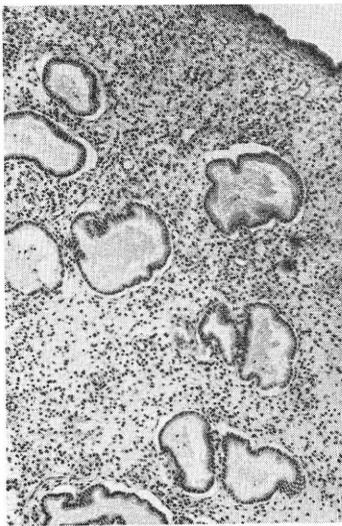


写真 2, A) 偏在混合型成熟部(72-478)
 排卵日後 8 日目採取
 腺腔拡大，腺細胞立方形，分泌物の貯留認む，間質部に浮腫がみられ核丸く濃染(+8日目)



写真 2 B) 偏在混合型未熟部(72-478)
 A と同一組織片中にみられる部分で腺腔拡大弱く，腺細胞円柱状で核長円形，間質部浮腫は強くない。A よりも遅れを示す(+5日目)



写真 4, 分泌不全A型(74-940)
排卵後7日目採取, 分泌物に乏しい腺,
腺腔膨化, 骰子状の細胞, 著明な間質
浮腫, 血管増生と間質細胞の脱落様変
化に乏しい. 表層上皮下に間質細胞の
集中を認む.

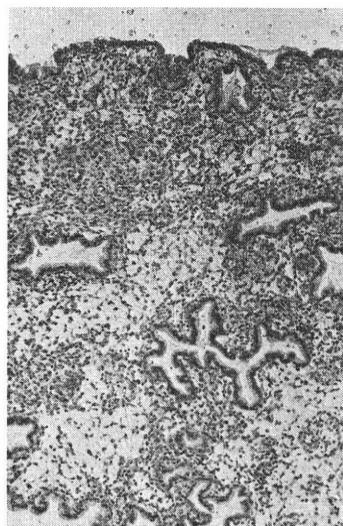


写真 5 分泌不全B型(73-102)
排卵後7日目採取. 特異な分岐状腺管
で一見萎縮状態を示す. 腺細胞は円柱
状で分泌物に乏しいか欠如し, 間質部
の局在性の浮腫と脱落膜様変化を示す
細胞の腺や細動脈周囲への集中を認む.

いる. 以上の組織像は前者が着床初期に生理的に認められる像であり, 後者の secretory hypoplasia の所見は単に腺の分泌化の遅延と推測され, 間質についても厳密には日付け診がなされてなく, 筆者らの分泌不全型とは異なると考えられる.

河合ら¹⁰⁾は不妊, 不育と特異的關係にある非定型的分泌期像 (Atypische Secretion Phase=AS) を不妊症の 11.1% に認め報告した. 組織所見上, 採取日に応じた内膜の肥厚を認め, 腺腔はよく発達, 拡張傾向を示し, 辺縁は鋸歯状から凹凸の減少したものであり, 腺細胞は平低化し骰子形で太く, 一層性で円型の核が中心にあり, N/C 比は大きく, PAS 陽性物質は欠如または減少し, 間質には高度の浮腫と共に血管周囲の脱落膜様細胞の採取日に相当した出現を認めており, 内膜採取時期が違っても前述の分泌不全 A 型に近い像と言えよう.

本型の腺腔内に粘液状の分泌物様貯留物を見ることがあり, 腺細胞の分泌活性を確認するため組織化学的検索を行ったところ PAS 染色によるのみ腺腔内, 腺上皮細胞や細動脈周囲の間質細胞での染色顆粒の欠如または減少がみられ, 正常月経周期ではみられない像であることが確認された. 既に蜂屋²⁾や河合らも各々の内膜像について同様の PAS 所見を報告しているが, AMPS 所見の成績については検討されてなかった. 今回の成績の Azan-Mallory 等の AMPS 染色や Al-Pase 染色による検索では本型の特徴的所見を捉えられなかった.

本型の卵巢ホルモンの検索では E・Pd 共に高いが, 特に E は高かった. 河合は AS 像の検討から尿中 Pd が正常値以上にあり, Gonadotropine-A, B, 共に著明な増加を認めている. 動物実験による Good et al.²⁰⁾の成績でも多量の E 投与例では腺の異常な迂曲, 拡張を示し, かつ偽重層や乳嘴形成がみられ, 間質は細胞数増加し密で, 浮腫や血管増生, 脱落膜様細胞に乏しく, また E/Pg 比を一定にし量を二倍にした例では著明な腺の退行所見を示す細胞の高円柱状化や核の基底側偏位と正常時と変わらない腺の迂曲, 拡張がみられ, 間質は浮腫や血管増生, 前脱落膜様細胞化が著明で, 腺に比較して Pg 効果が強く認められている. 腺の形態に限れば前者は分泌不全 A 型に, 後者は B 型に類似しており, 本型の成因解明に示唆を与える興味ある実験成績といえよう.

筆者らは排卵後数日以内に E 剤 (Diethylstilbestrol) 投与例で着床期内膜にて A 型と類似した内膜像と高温相の短縮を見ている⁹⁾ (一部未発表). これは内膜に対し E が優位に作用したと同時に黄体形成と維持に対し抑制的に作用したと考えられる. 事実, 本型の BBT は高温相への移行期間が長く, 推定排卵日が不明瞭⁷⁾であり, かつ高温相は最も短かつた. この事は排卵後の黄体形成と維持の障害があると推測され, 背景には成熟婦人における無排卵症や月経異常にて観察される FSH/LH 比の高値例に近い状態が考えられ, 機能性形態異常の中でも中枢側の異常度が最も強いものと思われる.

いずれにしても、本型の成因は内膜増殖期における強いE作用に続き、分泌化に際し高単位の E. Pg が作用したもので、E/Pg 比の違いにより腺の像が異なり、Eが高い際にA型が、E・Pg 共に高い際にB型が形成されると推察されるが、例数も少なく、今後の検討が必要であるものと考えられる。

結 語

機能性形態異常内膜の各型の成因について卵巣ホルモンの変動並びに内膜形成機序の両面から検討し考察した結果を要約し、一括したものが表6である。

これらの知見から機能性不妊にみられる着床期内膜異常は排卵性周期下の微妙な卵巣ホルモン分泌とそれに伴う内膜の周期性変化における構築性の異常によることと、同時に機能性形態異常分類が極めて合理的な分類であることが明らかとなり、今後、本研究成績を基礎として機能性不妊の、さらに合理的かつ適確な治療指針が確立されるものと信ずる。

本研究要旨は第27・28回日産婦総会および第17・18・20回日本不妊学会にて発表した。

稿を終わるに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った蜂屋祥一教授に厚く感謝すると共に、本研究を課せられた渡辺行正前教授ならびに数々の御助言を戴いた寺島芳輝助教授、御教示、御鞭撻を戴いた桃井俊美前助手、御協力戴いた研究室諸兄に深謝の意を表します。

文 献

- 1) 蜂屋祥一, 塩塚幸彦: 内膜障害性不妊の治療, 産婦の実際, 15: 890, 1966.
- 2) 蜂屋祥一: 日産婦臨床大会シンポジウム(広島) 女子不妊症の診断, 子宮因子, 日産婦会誌, 22: 722, 1970.
- 3) 蜂屋祥一: 病理組織検査, 現代産婦人科学大系, Vol 7A, p 163, 中山書店, 東京, 1972.
- 4) 蜂屋祥一, 細田 肇: 機能性子宮出血, 産婦の実際, 24: 885, 1975.
- 5) 蜂屋祥一, 中谷正巳, 細田 肇: 内膜性周期の診断法, 産婦の実際, 22: 449, 1973.
- 6) 蜂屋祥一, 細田 肇, 徳倉昭治: 不妊症における内膜性因子, 産婦治療, 33: 546, 1976.
- 7) 細田 肇, 桃井俊美, 楠原浩一, 遠藤 守, 篠塚正一, 蜂屋祥一: 着床期内膜の機能性形態異常について, 日本不妊会誌, 20: 295: 1975.
- 8) 細田 肇, 徳倉昭治, 蜂屋祥一: 機能性不妊における内膜因子について——特に分泌期異常の成り立ちと治療へのアプローチ, 産婦産, 29: 363, 1975.
- 9) 飯塚理八: 着床の研究, 第23回日産婦総会宿題報告別刷, 東京, 1971.
- 10) 河合信秀: 不妊症と子宮内膜, 臨床病理, 8,

- 113, 1960.
- 11) 国本恵吉: 不妊症領域における黄体機能不全に関する研究, 日本不妊会誌, 8: 123, 1963.
- 12) 桃井俊美: 子宮内膜間質結合線繊維の消長に関する研究——月経性剝脱を中心として, 東京慈恵医誌, 91: 1, 1976.
- 13) 杉本 修, 中堀 等, 林 章子, 石鹿達也: 不妊診断の問題点, 産婦人科治療, 16: 320, 1960.
- 14) 渡辺陽一: 各種 Gestagen 剤投与下における子宮内膜に関する組織学的研究, 産婦の世界, 13: 1, 1961.
- 15) Dallenbach-Hellweg, G.: Histopathology of the Endometrium, Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, New York, 1971, p 70.
- 16) Erb, H. & Ludwig, K. S.; Corpus-Luteumbildung während Einnahme eines hormonalen Antikonzeptivums., Gynaecologia (Basel), 159: 309, 1965.
- 17) Foss, B. A., Horn, H. W. & Hertig, A. J.; The endometrium & sterility, Fertil. Steril. 9: 193, 1958.
- 18) Frost, I. P.; The diagnosis and treatment of sterility due to ovarian dysfunction., Fertil. Steril, 4: 327, 1958.
- 19) Gillam, J. S.; Study of the inadequate secretion phase endometrium. Fertil. Steril., 6: 18, 1955.
- 20) Gigon, U., Herzer, H., Stamm, O. & Zarro, D.; Endometriumveränderung und luteotrope Sekretionsanomalien bei Gelbkörper-Insuffizienz. Z. Geburtsh. Gynaek., 173: 304, 1970.
- 21) Glass, S. J., Miller, W. & Rosenblum G.; Secretory hypoplasia of the endometrium., Fertil. Steril., 6: 344, 1955.
- 22) Good, R. G. & Moyer, D. L.; Estrogen-Progesterone relationships in the development of secretory endometrium., Fertil. Steril., 19: 37, 1968.
- 23) Grant, A.; Habitual abortion: Preconceptional investigations and postconceptional treatment. Fertil. & Steril. 4: 169, 1953.
- 24) Hachiya, S., Kusuhara, K. & Hosoda, H.; The significance of dysfunctional endometrium in sterility., Proc. 1st Int. Cong. Human Reprod., Rio de Janeiro, 1974, Excerpta Medica ICS. No. 370, p 47.
- 25) Jones G.; Luteal phase defect. Progress in Infertility, (ed. by Behrman, S. J. & Kistner, R. W.), 299 Little, Brown Co. Boston, 1968.
- 26) Jones, G. E., Aksel, S. & Wenz, A. C.; Serum progesterone values in the luteal phase defects...Effect of chorionic gonadotropin., Obst Gynec. 44: 26, 1974.
- 27) Noyes R. W.; Underdeveloped secretory endometrium., A. J. O. G. 77: 504, 1959.

- 28) Palmer, A.; The diagnostic use of the basal body temperature in gynecology and obstetrics. *Obst. Gynec. Survey*, 4:1, 1949.
- 29) Rock, J. & Bartlet, M. K.; Biopsy studies of human endometrium criteria of dating and information about menorrhagia., *J. A. M. A.*, 108:2022, 1937.
- 30) Roland, M.; The American Society for the Study of Sterility 11th annual conference 1955. The use of high oral doses of progesterone to test the responsiveness of the endometrium in anovulatory cycles and chronic aborters.
- 31) Strott, C. A., Cargille, C. M., Ross, C. T. & Lipset, M. B.; Short luteal phase, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 30:246, 1970.
- 32) Sherman, B. M. & Korenman, S. G.; Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life., *J. Clin. Invest.*, 55:699, 1975.
- 33) Vandekerckhore, D. & Dhont, M.; The relationship between serum LH levels, as determined by radioimmunoassay, and the life span of the corpus luteum., *Ann. d'Endocrinol.*, 33:205, 1972.
- 34) Willson, L. & Kurzrock, R.; Cystic endometrial change in ovulatory cycles... The mixed endometrium., *A. J. O. G.*, 36:302, 1938.

The study on the endometrial factor
in the functional sterility
—The study on histogenesis of
the dysfunctional abnormality
including luteal insufficiency
in nidation phase endometrium—

Hajime Hosoda

I. Dep. Obst. Gynec.
Jikei Univ. School of Med

The abnormal endometrium in the nidation stage, which has been frequently discussed in the functional sterility is affected by delicate imbalance of the ovarian function and endometrial cycle. The nidation endometrium was classified histologically into four types of the dysfunctional endometrium (Hachiya, 1967), and studied for the purpose of clarifying the histogenesis

in each type.

In 133 cases of uterine sterility, endometrial curettage was performed on the 7th post-ovulatory day (POD) estimated on BBT. The endometrial samples were offered to HE-, PAS-, AMPS-, ALPase-staining for histochemical survey. The urine samples were collected to determine total estrogen (E) on the day of menstrual cycle, E and pregnanediol (Pd) on 6th POD. Basal body temperature (BBT) were statistically observed on low temp. term, high temp. term and shifting to high temp. phase.

There were 55 cases (41.4%) of the normal endometrium, 8 cases (6.0%) of the organic abnormal group [endometrial polyp: 4, endometritis: 3, tuberculous endometritis: 1] and 70 cases (50.6%) of the dysfunctional endometrium group. In those group, 1) Concurrent splitting type showing disagreement on dating, were found in 33 cases (24.8%) which showed mostly delayed type. Lower urinary steroids level and elongation of high temp. phase were demonstrated suggesting hypofunction of the ovary. 2) As for localized mixed type including retarded region, there were 13 cases seemed to be associated with irregular shedding and luteal degeneration as characterized by shortening of high temp. phase and persistence overlapping the onset of the menstruation. 3) There were 19 cases (14.3%) of separated splitting type featured by retardation of secretory change in gland. In this type, the lower level of E in follicular phase and shortening of low temp. phase seems to cause the decline of estrogen priming in proliferative endometrium. 4) Insufficient secretory type was found in 5 cases (3.8%) with higher urinary steroid level, especially E, moreover, this was characterized by indistinct ovulation point and short luteal phase on BBT. This type shows so bizzar feature of gland and stroma in secretory change that is undeterminable on dating diagnosis, therefore this type seems to be associated with over-irritation by E than Pd to corpus luteum formation and secretory change of endometrium. Only in this type, lacking of secretion was demonstrated in the glandular epithelium by PAS-staining.

In this standpoints, histogenesis of dysfunctional abnormality in the sterility endometrium depends on not only characteristics of ovarian function, but also such mechanical process as shedding and regeneration of endometrium.

当教室における不妊クリニック統計

Statistical Observation on Sterile Patients

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

三上正憲 植村次雄 鈴木直行

Masanori MIKAMI, Tsugio UEMURA, Naoyuki SUZUKI,

高口二郎 塩島令儀

Jiro KOGUCHI, Yosinori SHIOJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology Yokohama City

University, School of Medicine

昭和44年1月より昭和50年5月までの6年5カ月間の横浜市大産婦人科、及び昭和45年7月から4年1カ月間の横浜市民病院産婦人科の不妊期間1年以上の不妊患者895名について統計的に観察した。特に気がついた点を上げてみると

- (1) 不妊患者の受診が年々早くなる傾向にあり、不妊期間2年未満のものが増加している。
- (2) 男性因子は原発性不妊だけでなく、続発性不妊にもかなりのウェイトを占めているにもかかわらず、精液検査の施行率は全国的に低率でその重要性をあらためて痛感した。
- (3) 続発性不妊の最終妊娠は正常分娩がもつとも多く、正常産後の管理も流産と同様大切である。
- (4) 治療法の進歩により妊娠率は昭和45年に比べ著しく上昇しているが、なお精子減少症の治療は困難をきわめ、今後に残された課題である。

はじめに

不妊に関する一般の知識が普及し治療の必要性が認識されるようになり、昭和44年当科の不妊クリニックを開設して以来患者数は年々増大の傾向を示している。又治療法の進歩、系統的検査の向上により妊娠率も上昇してきている。そこでその内容を把握し今後の参考にするため、昭和44年より最近までの不妊患者895名について統計的に観察し、先に発表した当科の不妊統計資料¹⁾と比較すると共に若干の考察を試みた。

成績

(1) 原発性不妊と続発性不妊 (表1)

原発性不妊症は594例(66.4%)、続発性不妊症は301例(33.6%)と約2:1の比率であった。妊娠率は原発性が24.7%、続発性が29.6%で続発性不妊がやや高率を示した。

(2) 初診年齢 (表2)

不妊症患者の初診時年齢は25~30歳が55%と半数以上を占め、ついで30~35歳が23.9%、25歳以下の16.4%と

表1 原発性不妊と続発性不妊

	症例数	妊娠例
原発性不妊	594(66.4)	147(24.7)
続発性不妊	301(33.6)	89(29.6)
計	895(100.0)	236(26.4)

()は%

表2 初診年齢

	原発性不妊		続発性不妊		計	
	症例数	妊娠例	症例数	妊娠例	症例数	妊娠例
~25歳	108 (18.2)	23 (21.3)	39 (13.0)	8 (20.5)	147 (16.4)	31 (21.1)
26~30歳	352 (59.3)	98 (27.8)	140 (46.5)	54 (38.6)	492 (55.0)	152 (30.9)
31~35歳	118 (19.9)	24 (20.3)	96 (31.9)	23 (24.0)	214 (23.9)	47 (22.0)
36歳~	16 (2.7)	2 (12.5)	26 (8.6)	4 (15.4)	42 (4.7)	6 (14.3)
	594	147	301	89	895	236

表 3 結 婚 年 齢

	原発性不妊		続発性不妊		計	
	妊娠例	妊娠率	妊娠例	妊娠率	妊娠例	妊娠率
～ 25 歳	382	86	210	66	592	152
～ 30 歳	179	54	74	22	253	76
～ 35 歳	28	6	14	0	42	6
36 歳 ～	5	1	3	1	8	2

(895)

つづき、36歳以上になると4.7%と著しく減少している。原発性、続発性各々を比べると原発性では30歳までが77.5%、30歳以上が22.5%、続発性ではそれぞれ59.5%、40.5%と続発性の方が年齢が高い傾向にある。妊娠率をみると25～30歳までが30.9%ともっとも高く、25歳以下と30～35歳まではそれぞれ26.1%、22.2%とほぼ等しく、36歳を過ぎると14.3%と急激に低下している。

(3) 結婚年齢 (表 3)

94.4%と大多数の者が30歳未満で結婚しており、妊娠率は結婚年齢25歳以下と25～30歳がそれぞれ64.4%、32.2%であるが、30歳を過ぎると35歳までが2.5%、36歳以上では0.8%と妊娠率は著しく減少している。

(4) 不妊期間 (図 1)

不妊期間1～2年の者が原発性35.4%、続発性38.5%ともっとも多く、8年以上になると原発性、続発性それぞれ2.2%、7.0%と共に急に少なくなっている。妊娠率は不妊期間7年以内では原発性、続発性共にほぼ同率

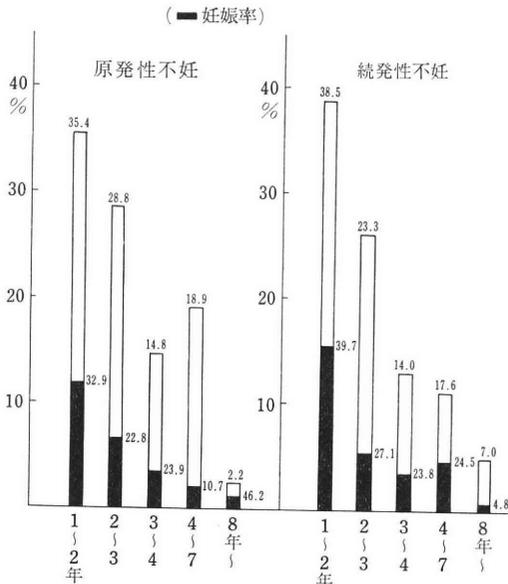
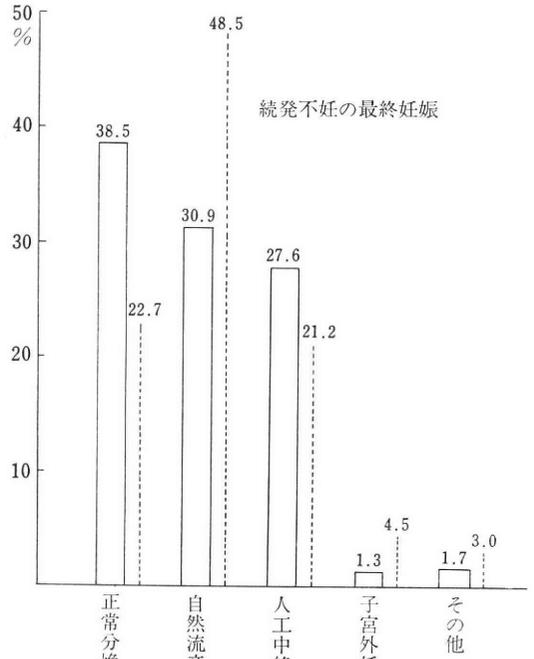


図 1 不妊期間

で、両者の平均は1～2年35.4%、2～3年24.1%、3～4年24.0%、4～7年15.2%であり、8年以上では原発性と続発性に差があり、それぞれ46.2%、4.8%であ



(...昭和45年統計)

図 2 続発不妊の最終妊娠

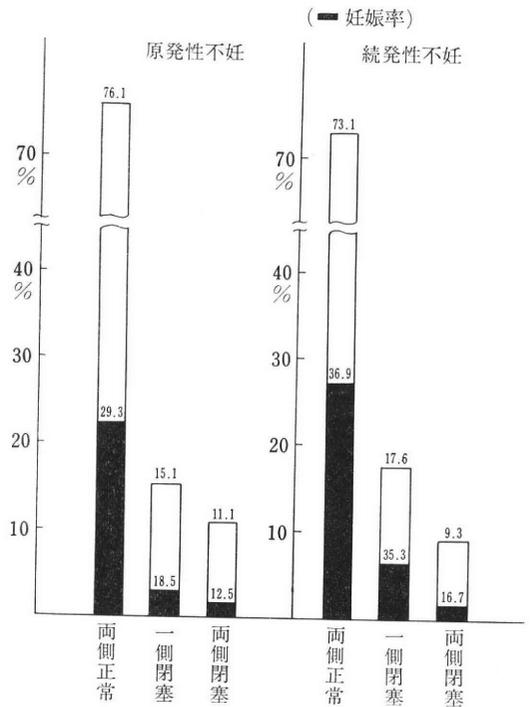


図 3 卵管通過性

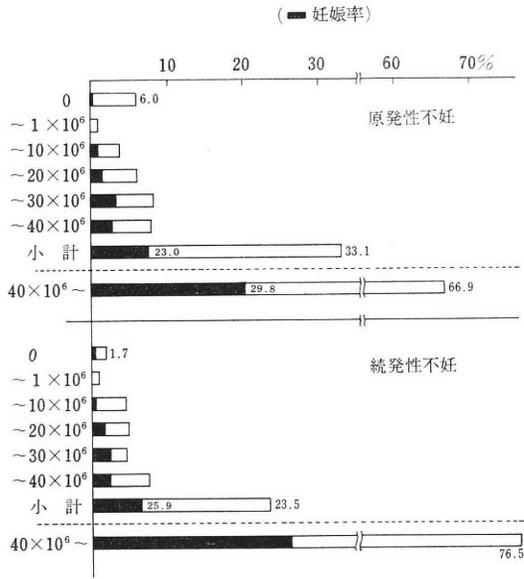


図4 精子数

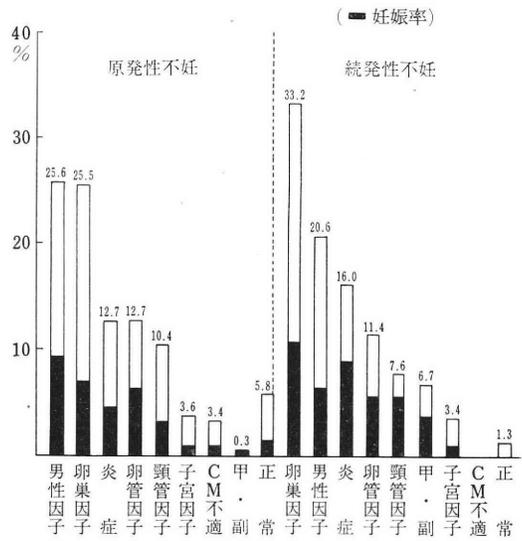


図6 不妊原因

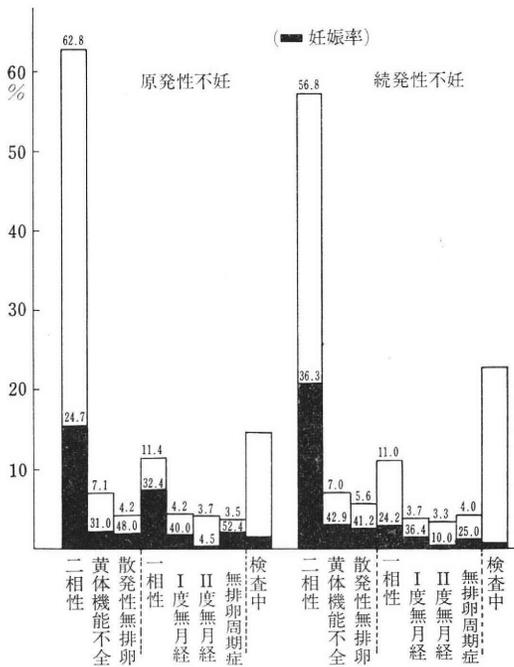


図5 BBT

る。このように不妊期間が増すにつれて妊娠率は減少の傾向を示すが、原発性の8年以上では13名のうち6名が妊娠し、妊娠率46.2%と特に高い値を示した。

(5) 続発不妊の最終妊娠 (図2)

正常分娩が38.5%と一番多く、つづいて自然流産が30.9%、人工中絶が27.6%、外妊その他が3%となっている。

(6) 卵管通過性 (図3)

子宮卵管造影術は895名中624例に行なわれ施行率は69.7%である。これを図3の如く3つに分類してみると、各々の分布は原発性、続発性共にほぼ同じ率を示し、全体の平均をとると両側疎通75.2%、片側閉塞15.9%、両側閉塞10.6%であった。妊娠率では原発性、続発性平均して両側疎通31.6%、片側閉塞24.2%、両側閉塞13.6%であった。両側閉塞で妊娠したものはいずれも、生食水20ml+ウロキナーゼ(線維素融解酵素)1000単位+1%コーチゾン1mlを月1回3カ月を1クールとした通水法を行なった後妊娠したものである。

(7) 精子数 (図4)

精液検査は禁欲4~5日間で用手法により採取し、最低2回以上行なった。施行率は895例中677例で75.6%である。4000万以下のものは原発性33.1%、続発性23.5%と原発性に多く、全体で29.5%であった。4000万以下の妊娠率をみると原発性23.0%、続発性25.9%とほぼ同率であった。4000万以下のうち1000万以下の高度の精子減少症は原発性10.7%、続発性6.9%、その中で無精子症は原発性26名(6.0%)、続発性4名(1.7%)であった。そしてこの1000万以下の妊娠率は原発性17.6%、続発性10.0%ときわめて低い値を示している。なお続発性不妊の無精子症の4人のうち妊娠した1例は精管切断術を受けた既往があり、吻合術を施行、挙児に成功したものである。

(8) 基礎体温 (図5)

基礎体温からみると2相性のもの、1相性のもの、1相性の内のII度無月経のそれぞれの比率は原発性では62.8%、11.4%、3.7%、続発性では56.9%、11.0%、

3.3%とほぼ同じ比率であつた。1相性のうちI度無月経、無排卵周期性の妊娠率は25.0%~52.0%とかなり高いのに比べ、II度無月経は原発性、続発性ともに妊娠例は1例で各々4.5%、3.6%ときわめて低率である。なおII度無月経の妊娠例はHMG療法によるものと、数年放置後自然排卵し妊娠したものである。

(9) 不妊原因 (図6)

不妊の原因としては卵巣因子、男性因子、炎症因子、卵管因子の順で上位を占めており、そのうち卵巣因子と男性因子の2つで51.9%とほぼ半数を占め、原発性では男性因子が1位を占めており、又続発性で男性因子が20.6%と意外に高いのが目立ち、卵巣因子とともに男性因子にかなりのウエイトがかかっているのがわかる。続発性は原発性に比べ、卵巣、炎症因子が多い。

考案及びまとめ

原発性、続発性不妊の割合は昭和45年の当科の不妊統計とほぼ同じ2:1であつた。妊娠率は原発性不妊は20.3%→24.7%、続発性不妊は25.8%→29.6%、全体で21.2%→26.4%と上昇している。

初診時年齢では25~30歳が半数以上を占めること、続発性の方が年齢が高い傾向にあること、36歳を過ぎると妊娠率の急激な低下を示すことなどは45年の統計と同様である。

統計上不妊期間については報告者により1年以上、2年以上、3年以上とするなどがあるが、我々は不妊期間1年以上の症例について検討した。

柚木²⁾は我が国における初妊率は平均して結婚後2年以内に約80~85%、同3年以内に約90%、同5年以内に約95%であり、結婚後1年又は2年の如く短期間を不妊の期間に入れるとその後に自然妊娠する可能性も多く、真の不妊でないものも比較的多くなるが、治療の面からは早期に診断、治療を開始することが望ましく、この両面を考えた上で2年を不妊の期間とすることが望ましいとしている。

一方アメリカなどでは最近2年未満も不妊症とする傾向があり、五十嵐³⁾、西村⁴⁾らも挙児を強く希望する場合1年を不妊期間とするものが治療上実際的であるとしている。我々も早期より不妊の系統的検査、治療を行なうことは妊娠率の向上の上からも好ましいと考え、昭和44年不妊クリニック開設以来2年未満1年以上のものもクリニックの対象に含め、統計もそれによつてゐる。この2年未満の割合は原発性、続発性ともつとも多く、しかもこの割合は昭和45年の統計に比し原発性では28.8%→35.4%、続発性では34.8%→38.5%と増加の傾向を示しており、又2~3年のもの原発性28.8%、続発性

23.3%を含めると、3年以内のものが60%以上を占めており、患者に早期受診の希望が強いことがうかがえる。続発不妊の最終妊娠に関する報告はきわめて多い。それらは人工流産や自然流産を1位に上げているものが多いが、我々の今回の結果では正常産がもつとも多かつた。しかしこれらはいずれも対照群と比較検討されたものではない。以前発表した我々の対照群(当科外来妊婦4760名)との統計的考察⁵⁾では0回経産群では不妊群と対照群との間に有意差は認められなかつたが、1回経産群で最終妊娠が人工流産であつたものは不妊群に有意に少なく、また人工流産経験率も不妊群で有意に低い。更に全既往妊娠が正常産だけのものは不妊群に有意に多かつた。以上より従来人工流産、自然流産が続発不妊の原因になるといわれてきたが、続発不妊の予防の面からは正常産により注意すべきであるとの結果に至つてゐる。

精液検査は夫婦が不妊の1ユニットであることと、男性不妊の重要性を説明し、不妊検査の当初より行つてゐる。検査施行率は原発性不妊75.3%(447例/594例)、続発性不妊76.4%(230例/301例)、全体で75.6%で、他の統計報告の施行率23.4%⁶⁾、33.3%⁷⁾、40.2%⁸⁾、原発性のみ施行24.4%⁹⁾などに比べ著しく高率である。とくに続発性不妊に4000万人以下のものが23.5%と意外に高く、又男性因子を続発性不妊より除外しているものもあり¹⁰⁾、続発性不妊の精液検査率が特に著しく低く軽視しがちの傾向にあるので、重ねて精液検査の重要性を強調しておきたい。

楠田¹¹⁾らも続発性不妊群においてoliospermiaが24.5%、4000×10⁴/ml以下ないしazospermiaが12.2%に認められたのは意外であるとしている。

卵巣因子における基礎体温1相性のものの妊娠率を昭和45年の当科のものと比較してみると、統計期間の相違はあるが昭和45年の15.8%に比し、今回は29.7%と妊娠率の著しい上昇がみられ、排卵障害に対する検査治療法の進歩をうかがわせる。検査ではLHRH testの導入により障害部位の診断、及び治療効果の予測ができるようになり、又最近の当科の排卵誘発成績ではclomiphene療法、gonadotropin療法、卵巣楔状切除術が優れた成績を示している。

最近HMG製剤が保険の適用されるところとなり、又かなり容易に入手しうることになつたことから、従来排卵誘発が困難であつた2度無月経例の妊娠率はより一層向上してくるであろう。

(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) 鈴木直行, 植村次雄, 市川 宝, 菅田吉郎, 柴田光夫, 長田久文: 昭和45年度不妊症クリニック統計, 日産婦神奈川会誌, 8(2):17, 1971.
- 2) 柚木祥三郎: 日本産婦人科全書, 15/1:1, 金原出版, 1956.
- 3) 五十嵐正雄, 保坂 久, 佐藤昭吾, 小沢陸男, 藤間幸道: 群馬大学産婦人科不妊外来の検査成績(第1報), 日不妊会誌, 6:92, 1961.
- 4) 西村敏雄, 杉本 修, 矢野弘之, 林 俊郎, 鈴木 瞭, 広崎彰良, 池谷東彦, 道本知子, 横山重喜: 不妊に関する統計(第1報), 不妊原因についての統計的観察, 日不妊会誌, 12:26, 1967.
- 5) 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, 日不妊会誌, 18(3):188, 1973.
- 6) 明石勝英, 道免聚二, 佐々木誠, 中村俊男, 足立 昇, 水元修治, 野田 明, 小前由雄, 川瀬哲彦, 八木橋三郎: 札幌医科大学産婦人科教室不妊症センターにおける妊娠成功例の臨床的観察, 産科と婦人科, 8:42, 1962.
- 7) 徳田源市, 村上 旭, 小畑 義, 藤田博丞: わが教室における昭和36~40年の外来不妊統計, 日不妊会誌, 13(2):20, 1968.
- 8) 岡村 泰, 滝波祐子, 堤 志津, 小田島栄一, 吉田 豊, 杉田茂仁, 会田雄一, 阿部 進: 当科不妊外来患者の統計的観察, 日不妊会誌, 10(3):63, 1965.
- 9) 赤須文男, 西田悦郎, 村田孝一, 金城国弘, 小出春樹, 炭谷治郎, 久江清一: 統計的観察に基づく女子不妊症の検討, 日不妊会誌, 12(1):36, 1967.
- 10) 秦 喜八郎, 有住 裕, 上笹貫修, 浜田政雄: 当科における不妊症の臨床統計, 日不妊会誌, 21(3):138, 1976.
- 11) 楠田雅彦, 納島康正, 熊本照史, 福嶋恒彦: 教室における不妊婦人の統計的観察, 日不妊会誌, 14(2):32, 1969.

Statistical Observations on Sterile Patients

Masanori Mikami, Tsugio Uemura,
Naoyuki Suzuki, Jiro Koguchi,
and Yosinori Shiojima

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

From January 1969 to May of 1975, for 6 years and 5 months, we followed up the case-histories of 895 patients with infertility periods of more than 1 year at the Department of Ob/Gyn, Yokohama City University and from July 1970 for 4 years and 1 month at the Department of Ob/Gyn, Yokohama Citizen's Hospital.

Statistical analysis of our observations show the following:

1. A tendency of sterile patients to request physical examinations earlier.
2. Despite the fact that in primary as well as in secondary sterility the male factor is of considerable importance, the number of semen analysis is low throughout the country and we again strongly feel the necessity of such tests.
3. Secondary sterility patients, when finally pregnant, in most cases have a normal delivery. Post-partum management is as important as that in abortions.
4. Progress of pertaining treatment has resulted in a marked increase of pregnancies in comparison with the rate recorded in 1970. But, still oligospermia is very difficult to treat and needs further study in future.

最近の当教室における不妊外来統計

Statistical Studies on the Infertile Women in Our Clinic

名古屋大学医学部産婦人科学教室 (主任: 友田豊教授)

東 出 香 二 下 須 賀 洋 一
Kohji HIGASHIDE Yoichi SHIMOSUKA
万 羽 進 成 田 収
Susumu MANBA Osamu NARITA

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

昭和49年1月から昭和51年12月までの間に、挙児希望にて来院した1097人を対象とし、その頻度、原発不妊、続発不妊の頻度、初診時年齢分布、初診時不妊期間、不妊婦人と既往症、続発不妊の最終妊娠、女性側不妊因子及び男性側不妊因子の分析を行った。

また、昭和47年1月より昭和51年6月までの間に、挙児希望にて受診し、不妊検査を充分施行し得た852人について、不妊因子と妊娠率との関係について分析した。

(1) 挙児希望者の外来における頻度は11.6%であり、原発不妊72.7%、続発不妊27.3%であった。

(2) 不妊外来患者の初診時年齢分布は、原発不妊で、26歳にピークがあり、24歳から29歳までが72.9%を占め、一方、続発不妊では年齢による頻度の著差は認められなかったが、28歳にピークを示し、24歳から31歳までが、74.6%を占めた。

(3) 初診時不妊期間は、原発不妊で2年以上5年未満が50.8%を占め、続発不妊では1年以上3年未満が42.6%を示した。

(4) 不妊婦人の既往症では、虫垂切除が最も多く、又、続発不妊の最終妊娠は、自然流産及び人工流産が70.9%を占めた。

(5) 女性側不妊因子としては、排卵障害が最も多く、又、原発不妊と続発不妊では、原発不妊に、排卵障害、骨盤子宮内膜症が多く、続発不妊に、卵管因子及び子宮因子が多かった。また、原発不妊の10.3%に無精子症及び精子無力症等の男性側因子を認めた。

(6) 初診時不妊期間と妊娠率の関係については、2年以上5年未満の不妊婦人では、原発不妊では15.4%、続発不妊では18.7%の妊娠率であった。

(7) 不妊因子別妊娠率は、排卵障害が43.4%と最も高く、男性因子が5.1%と最も低かった。

はじめに

近年、挙児を希望して、産婦人科及び泌尿器科を受診する患者が多くなっており、ことに、不妊期間が短い夫婦の受診が、医学的知識の普及とともに、その頻度をましつある。結婚または、前回妊娠後、何年以上妊娠しないものを不妊とするかについては、国際産婦人科連合では、2年以内に妊娠しないものを不妊と規定しており、又、アメリカ合衆国不妊学会では、1年以内に妊娠しないものを不妊としている。

結婚または、前回妊娠後、挙児を希望する婦人に、なるべく早い時期から治療を開始し、不妊診療の効果を上げることは、極めて大切な事である。

今回、我々は、当産婦人科外来を訪れた挙児希望者の分析を行い、それとともに、不妊因子と妊娠成立について検討を行った。

対 象

昭和49年1月より、昭和51年12月までに、挙児を希望して、名古屋大学医学部産婦人科外来を受診した、1097

人を対象として、不妊因子の分析を行った。

また、昭和47年1月より、昭和51年6月までの挙児希望者のうち、8カ月以上、4年2カ月まで観察し得た、852名について、その不妊因子と妊娠率の関係をみた。

成 績

表1に当産婦人科外来における挙児希望者の頻度を示した。年度により、10.0%から13.1%とひらきがあるが、3年間の平均は外来患者9431名中、挙児希望者は1097名、11.6%であった。次に、結婚後、1回も妊娠し

表 1 挙児希望者の頻度

年度	外来患者数(人)	挙児希望者数(人)	%
昭和49	3241	387	11.9
昭和50	3165	315	10.0
昭和51	3025	395	13.1
総 数	9431	1097	11.6

表 2 挙児希望者の原発不妊、続発不妊別頻度

年度	挙児希望者総数	原発不妊(%)	続発不妊(%)
昭和 49	387	290(74.9%)	97(25.1%)
昭和 50	315	228(72.4%)	87(27.6%)
昭和 51	395	280(70.9%)	115(29.1%)
総 数	1097	798(72.7%)	299(27.3%)

ない原発不妊と、1回以上妊娠した続発不妊とにわけ観察すると、表2の如くで、続発不妊の頻度は漸増の傾向にあった。3年間の挙児希望者、1097人中、798人(72.7%)は、原発不妊であり、299人(27.3%)が続発不妊であった。

不妊外来患者の初診時年齢分布を示したのが、図1である。20歳(1名)より46歳(1名)迄と広範囲にわたっていた。原発不妊と続発不妊とは、傾向を異にし、原発不妊では、26歳にピークがあり、25歳より28歳までが、58.2%、24歳より29歳までが、72.9%と、その大部分を占めていた。一方、続発不妊では、原発不妊に比較して、年齢による頻度のちがいは、著差を示さず、28歳にピークがあり、25歳より30歳までが63.9%、24歳より31歳までが74.6%と、その大部分を占めていた。なお、35歳以上は、原発不妊、3.4%、続発不妊では、7.2%であった。

図2は、初診時不妊期間を、原発不妊、続発不妊別に示したものである。原発不妊では、2年以上3年未満が最も多く、23.6%を占め、50.8%が2年以上5年未満で

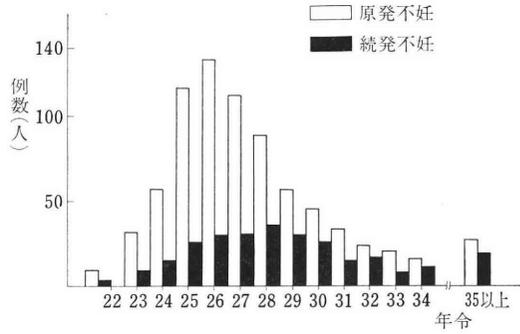


図 1 不妊外来患者の初診時年齢分布

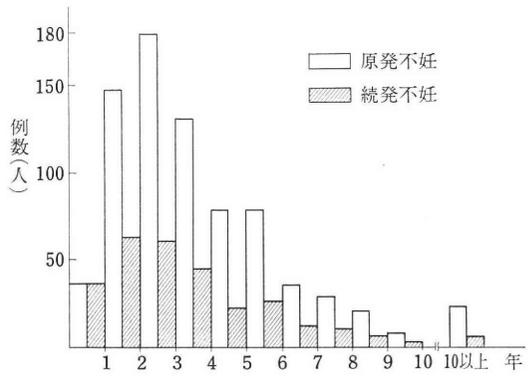


図 2 初診時不妊期間

表 3 不妊婦人と既往症

	原発不妊	続発不妊
虫 垂 切 除	163(20.3%)	48(16.2%)
結 核 性 疾 患	12(1.5%)	7(2.4%)
附 属 器 手 術	25(3.1%)	15(5.1%)
子 宮 外 妊 娠 手 術	0(0 %)	14(4.7%)
腹 膜 炎	6(0.7%)	1(0.3%)
尿 路 感 染 症	31(3.9%)	20(6.8%)
そ の 他	86(10.7%)	20(6.8%)
著 変 な し	479(59.8%)	171(57.7%)

あつた。なお、2年未満が23.9%であつた。一方、続発不妊では、2年未満が34.6%、2年以上3年未満が21.0%、2年以上5年未満が44.0%を占めていた。原発不妊では、最高18年が1人あり、不妊期間10年以上は、3.0%であり、一方、続発不妊では、最高15年が1人あり、不妊期間10年以上は、2.1%であつた。続発不妊では、1年未満が12.4%と、相対的に高値を示した。

不妊婦人の既往症についてみたのが表3である。著変なしが、原発不妊で59.8%、続発不妊では57.7%と最も多かつた。既往症としては、虫垂切除が、原発不妊の

表 4 続発不妊の最終妊娠

	例 数	%
自然流産	153	51.2
人工流産	59	19.7
早期産	14	4.7
満期産	56	18.7
帝王切開	4	1.3
子宮外妊娠手術	13	4.4
総 数	299	100%

表 5 不妊婦人の臨床診断

	原発不妊	続発不妊	総 計
全 身 的			
甲状腺疾患	3	0	3
糖尿病	1	1	2
トキソプラズマ	0	1	1
子 宮 因 子			
子宮奇形	32	11	43
子宮發育不全	74	6	80
子宮筋腫	23	13	36
子宮腔内癒着	3	5	8
子宮後屈	82	27	109
卵 管 因 子			
(卵管閉鎖)	47	26	73
卵管狭窄	14	9	23
卵管癒着	7	1	8
骨盤子宮内膜症	62	15	77
頸 管 因 子			
頸管炎	20	5	25
ポリープ	4	0	4
卵 巢			
卵巣腫瘍	7	3	10
内 分 泌 障 害			
排卵障害	167	51	218
多のう胞性卵巣	22	8	30
黄体機能不全	79	38	117
不 明	273	114	384

20.3%, 続発不妊の16.2%に認められた。続発不妊で、付属器手術15例, 子宮外妊娠手術14例と、両者を合わせると9.8%と高いのが注目された。

次に、続発不妊の最終妊娠について、分析を行ったのが表4である。自然流産153人, 人工流産59人, 両者を

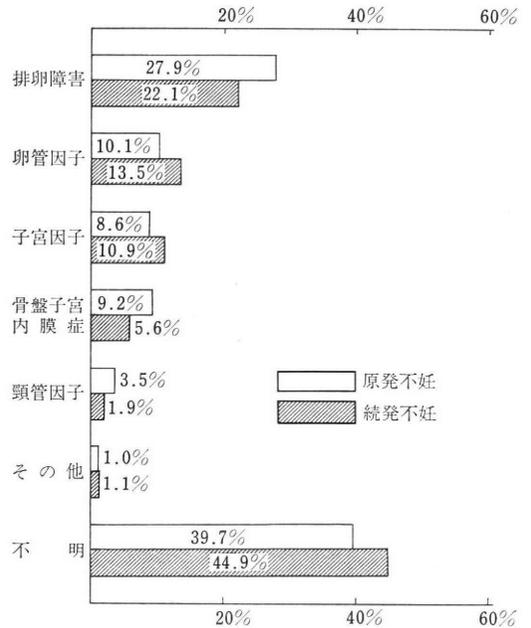


図3 女性側不妊因子

合わせると、70.9%であった。自然流産が51.2%と過半数を占めており、又、子宮外妊娠が13人に認められた。

表5に不妊婦人の臨床診断を示した。

1名の患者に複数の診断名がつけられた時には、各々を1つと数え記載した。不明群とは、1つは、不妊の一般検査を行っても異常を認めなかつたもの、1つは、不妊の一般検査不十分な153名が含まれている。臨床診断の中では、内分泌障害が最も多く、又、骨盤子宮内膜症が77例に認められた。

女性側不妊因子(特に2つ以上挙げられる時は、より妊孕力に大きな影響をもつ因子、1つにした)を、原発不妊、続発不妊別に、その頻度を示したのが図3である。まず、原発不妊798例中、121例が検査不十分で、それらを除外した677例を対象とした。一方、続発不妊299例中32例は検査不十分で、これを除いた267例を対象とした。

原発不妊、続発不妊ともに、不妊因子不明群が最も多く、それぞれ、39.7%、44.9%を占めた。原発不妊と続発不妊とを比較すると、原発不妊では、排卵障害27.9%及び骨盤子宮内膜症9.2%と続発不妊より高くなっている。一方、続発不妊では原発不妊に比較して、卵管因子(13.5%)及び子宮因子(10.9%)が高かつた。

妊孕力を分析する場合、当然のことながら男性因子の検索も必要となる。図4は昭和50年1月より2年間、

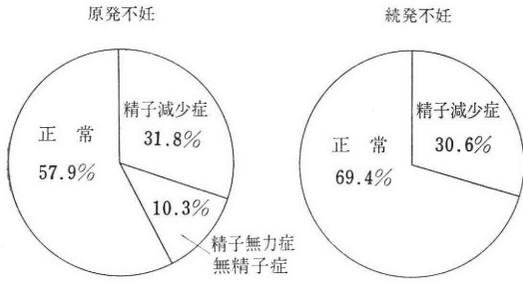


図4 精液所見

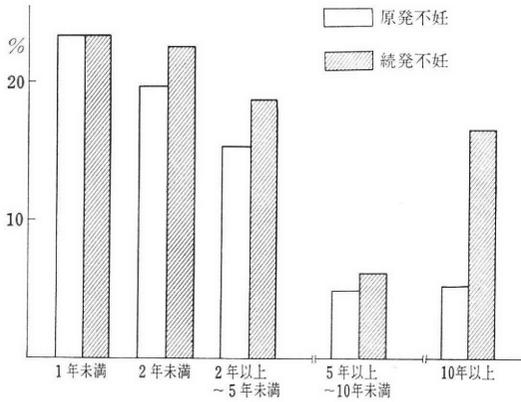


図5 初診時不妊期間と妊娠率

当科外来において施行した精液所見を示した。結婚後、妊娠の既往がない原発不妊 271 例，結婚後，妊娠の既往をもつ続発不妊 36 例を，主として，精子濃度の面より分類したものである。なお，精子減少症とは，精子濃度 40×10^6 個/ml 以下とし，また精子無力症とは，精子運動率 40% 以下とした。原発不妊では，正常が 157 例，57.9%，精子減少症が 86 例，31.8%，無精子症 (15 例) 及び精子無力症 (13 例) が 28 例，10.3% にみられた。一方，続発不妊では，正常が 25 例，69.4%，精子減少症が 11 例 30.6% であったが，無精子症は 1 例も認められなかった。

初診時不妊期間と妊娠率との関係を示したのが図 5 である。対象は昭和 49 年 1 月より昭和 51 年 6 月までの間に当科外来を訪れた挙児希望者 882 名であり，最も短いもので 8 カ月以上の追跡期間をおいた。原発不妊 638 例中 89 例，13.9%，続発不妊 244 例中 42 例，17.2% の妊娠率であった。初診時不妊期間，1 年未満及び 2 年未満では，原発不妊，続発不妊とも，妊娠率は 20% 以上となっている。初診時不妊期間，2 年以上 5 年未満では，原発不妊，15.4%，続発不妊，18.7% の妊娠率であった。しかし，5 年以上 10 年未満になると妊娠率は，原発不妊 4.9%，続発不妊 6.3% と減少した。10 年以上で，続発不妊の妊娠率が高くなっているのは，6 例という少い母数

表 6 不妊因子別による妊娠率

		総数	妊娠例数	妊娠率
女性因子	排卵障害	189	89	43.4%
	卵管因子	68	17	25.0%
	骨盤子宮内膜症	64	12	18.8%
	子宮因子	78	9	11.5%
	小計	399	127	31.8%
男性因子	177	9	5.1%	
女性因子+男性因子	66	8	12.1%	
不明	210	23	11.0%	
総計	852	167	19.6%	

のうち 1 例に妊娠の成立をみたためである。

表 6 は昭和 47 年 1 月より昭和 51 年 6 月までに，当外来を受診し，不妊症の一般検査を充分行い得た 852 名について，不妊因子別による妊娠率を示した。男性因子とは，精液所見のうち，主として精子濃度でみたものである。女性因子 399 例，46.8%，男性因子 177 例，20.8%，女性因子+男性因子 66 例，7.7%，不明群 210 例，24.7%，となつている。女性因子で最も多い排卵障害の妊娠率は 43.4% と比較的良好な成績を示した。骨盤子宮内膜症は 18.8% の妊娠率であった。卵管因子で 25.0% と比較的高い妊娠率を示しているのは，子宮卵管造影あるいは卵管通気直後の妊娠も含めたためと考えられる。次に，男性因子 177 例中 9 例，5.1% にしか妊娠の成立を認めなかった。男性因子単独の場合，無精子症，精子死滅症等の重症なものが，かなりの割合を占めたため，女性因子合併例の妊娠率 12.1% より低くなつたと考えられた。全体の妊娠率は 852 例中 167 例，19.6% であった。

考 按

外来患者 9431 名中 1097 名，11.6% が挙児希望者であった。不妊患者の頻度は不妊期間のとり方，報告機関の性格などによつて異なり，相当大きな幅がみられるのは当然である。最近の本邦における報告では，楠田¹⁾の 10.91%，小畑²⁾の 7.6%，高田³⁾の 6.8%，伊東⁴⁾の 5.90%，奏⁵⁾の 3.55%，百瀬⁶⁾の大学病院で，18%，一般病院で 2%，飯塚⁷⁾の 30%，等，報告者により，2% から 30% までの幅がみられる。

挙児希望者 1097 人の 72.6% は原発不妊，27.3% は続発不妊であったが，これを年度別にみると，続発不妊の漸増が認められる。植村⁸⁾の原発不妊 66.3%，続発不妊 33.7%，伊藤⁴⁾の原発不妊 66%，続発不妊 34%，高田³⁾の原発不妊 51.9%，続発不妊 48.1%，楠田¹⁾の原発不妊 6.78%，続発不妊 4.13% に比較して，当科では，原発不

妊の頻度がやや高い傾向を示した。

原発不妊で初診時不妊期間、2年未満が23.9%、続発不妊で初診時不妊期間、2年未満が34.6%を占めていることから、近年の医学的知識の普及とともに、結婚後、あるいは、前回妊娠後の妊孕力に対する不安の一面をうかがわせるものと推測される。

不妊婦人の既往症については、楠田⁹⁾によれば、原発不妊、続発不妊とも、最も多いのは著変なしで約50%、次いで虫垂切除等であり、我々の報告とほぼ一致するが、虫垂切除が直接的に不妊の原因となるとは考えられなかった。

続発不妊の原因の1つとして重要な因子となる、最終妊娠についてみると、自然流産が51.2%、満期産(含、帝王切開)、20.0%、人工流産19.7%、早産4.7%、子宮外妊娠が4.4%を占めていた。植村⁸⁾によれば、不妊期間1年以上を対象としているためか、正常産38.4%、自然流産32.0%、人工流産28.6%、子宮外妊娠1.0%と報告している。

次いで、女性側不妊因子の頻度であるが、複数の因子がある場合、最も妊孕力に大きな影響を及ぼすと考える因子を1つ取ってみたが、これにはいろいろ異論があるかとも思われる。原発不妊、続発不妊とも、男性因子不良のものが含まれているとはいえ、不明群が多かったことは、現在の不妊一般検査の水準の低さを示すと共に、新しい検査法の開発がまたれてならない。また、因子が明らかなものの中では、原発不妊と続発不妊とを比較すると、排卵障害及び骨盤子宮内膜症が原発不妊に多く、卵管因子、子宮因子が続発不妊に多いのは興味ある結果であつた。

男性因子を示す重要な parameter である精液所見の精子濃度、精子運動率についてみると、原発不妊では、無精子症及び精子無力症が10.3%を占めていた。注目されるのは、過去に妊孕力があつたと考えられる男性36例中11例、30.6%に精子減少症がみられたことである。精液量、精子濃度、精子運動率、精子奇形率等の精液の screening はもちろんのこと、男性の妊孕力をより正確に示す parameter の研究を、今後おしすすめて行く事が必要であろう。

不妊患者の妊娠率をみるには、各症例とも一定の観察期間を置いて調べるのが理想ではあるが、今回、我々は初診時不妊期間と妊娠率は、昭和49年1月より昭和51年6月までに、挙児を希望して不妊外来を受診した患者、原発不妊638例、続発不妊244例を対象とし、8カ月以上の追跡を行つた結果を示した。原発不妊、続発不妊別にみると、2年未満では、原発不妊152例中31例、20.4%、続発不妊83例中19例、22.9%、2年以上5年未満では、

原発不妊324例中50例、15.4%、続発不妊107例中20例、18.7%であつた。一方、5年以上10年未満では、原発不妊、143例中7例、4.9%、続発不妊48例中3例、6.3%、10年以上では、原発不妊19例中1例、5.3%、続発不妊6例中1例、16.7%であつた。一部の例外を除いては、いずれの不妊期間をとつても、続発不妊が原発不妊に比較して、高い妊娠率を示した。

最近の報告(伊東⁴⁾、高田³⁾)にもみられるように、続発不妊の妊娠率は、原発不妊のそれよりも高くなつている。また、秦⁵⁾の報告にみられるように、今回の我々の成績も、初診時不妊期間5年以上のものでは、明らかな妊娠率の低下がみられた。

不妊因子別による妊娠率は、最近の内分泌学の著しい進歩により、排卵障害の治療が進み、今回の統計でも、最も高い妊娠率を占めた。また、近年、骨盤子宮内膜症の妊孕力に及ぼす影響についての報告がみられるが、66例中12例、18.8%に妊娠の成立をみた。

当教室の有井⁹⁾は、ホルモン療法のみで妊娠率は15.2%、成田¹⁰⁾は保存的手術療法(ホルモン療法併用)では、51.0%の妊娠率を得たと報告している。今回の我々の成績との差は観察期間の長短にもとづくものと考えられる。骨盤子宮内膜症についても観察期間を長くすることにより、妊娠率の向上が期待されることから、妊娠率については、今後、この方向で検討したいと考えている。

文 献

- 1) 楠田雅彦, 納島廉正, 熊本熙史, 福嶋恒彦: 教室における不妊婦人の統計的観察, 日不妊誌, 14: 95, 1969.
- 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) 高田 久: 農村都市における不妊症の実態, 日不妊誌, 19: 137, 1974.
- 4) 伊東武久, 宮内文久, 木戸雄一, 右田満明, 福田 栄: 最近2年間の当科不妊症クリニックの現況, 日不妊誌, 21: 188, 1976.
- 5) 秦 喜八郎, 有田 裕, 上笹貫修, 浜田政雄: 当科における不妊症の臨床統計, 日不妊誌, 21: 438, 1976.
- 6) 百瀬和夫, 平敷好雄, 大村 剛, 田中リナ: 中規模病院における不妊外来—大学不妊クリニックとの比較, 日不妊誌, 19: 123, 1974.
- 7) 飯塚理八: 不妊症学: p 2, 金原出版株式会社, 1974.
- 8) 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.
- 9) 有井吉太郎: 子宮内膜症を有する不妊患者の治

療, 日産婦誌, 28:719, 1976.

- 10) 成田 収, 有井吉太郎, 東出香二, 後藤濤二, 下須賀洋一: 子宮内膜症を有する不妊婦人の保存的手術療法について, 日不妊誌, 22:110, 1977.

Statistical Studies on the Infertile Women in Our Clinic

**Kohji Higashide, Yoichi Shimosuka,
Susumu Mamba and Osamu Narita**

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

The statistical studies on 1097 infertile women who visited on our clinic last three years (1974-1976) were performed, and the pregnancy rate of 852 patients who had treatment following various infertile factors during four and half years (Jan. 1972-June 1976) was analysed.

(1) 1097 cases (11.6% of the total number of outpatients) were classified into primary infertility (72.7%) and secondary infertility (27.3%) according to the history of gestation.

(2) Age distribution of patients on first visit was checked. Peak of primary infertility is 26 years old and that of secondary infertility is 28

years old. Distribution of 24-29 years old was 72.9% of primary infertility and that of 24-31 years old was 74.6% of secondary infertility.

(3) Infertile periods on first visit of primary and secondary infertility was studied. 2-5 years infertile periods was 50.8% of primary infertility, and 1-3 years infertile period was 42.6% of secondary infertility.

(4) Incidence of appendectomy was the highest in the past history of infertile patients, and that of spontaneous and artificial abortion was 70.9% in patients of secondary infertility.

(5) The ovulation failure was the highest incidence of the female factors. The ovulation failure and pelvic endometriosis of primary infertility were higher than those of secondary infertility. The tubal factors and uterine factors of secondary infertility were higher than those of primary infertility. Azoospermia and asthenozoospermia were 10.3% of primary infertility.

(6) Relationship of infertile periods for patients who complaints of infertility and pregnancy rates were studied from 2 years to 5 years. The pregnancy rate is 15.4% of primary infertility and 18.7% of secondary infertility.

(7) The pregnancy rate due to the difference of infertile factors was studied. The ovulation failure shows the highest (44.3%), however, the male factors shows 5.1%.

銅附加 IUD: Cu-7 に関する研究(第2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, 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)

13機関が協同して昭和48年9月より51年6月までの2年9カ月にわたり銅を附加した IUD, Cu-7 について生命表(Tietze-Lewit)により算出した累積婦人月数11,933(1人平均17.9)の使用成績を追跡検討した。純累積率は100婦人当り偶発妊娠4.7, 脱出3.0, 出血または疼痛による除去4.1, その他医学的理由による除去0.5, 妊娠希望7.8, その他患者側の理由による除去3.7であり, 総中止率23.7, 継続率76.3である。また他の医学的理由, 妊娠希望, その他患者側の理由を除いた中止率は11.3である。他の IUD と比較して出血または痛みの発現頻度, 除去率は極めて低く, 妊娠率も従来から使用されている最も成績良好な IUD と大差がない。

Cu-7 が他の IUD に比べて副作用の発現頻度がきわめて低く, しかも避妊効果がすぐれていることは銅を IUD に附加することにより避妊効果をそこねることなく小型化に成功したためと考えられる。

除去後の妊孕能もよく保持されており, 銅附加による副作用は全身ならびに局所の諸検査においても認められていない。

装着期間中の基礎体温にも異常はなく, estrogen, progesterone の測定値も正常範囲であり, 血清銅, 鉄の測定においても異常値は認められていない。

Cu-7 の銅イオンは内膜機能層の腺上皮に沈着する傾向があり, 子宮内膜周期のズレる傾向は子宮内膜における銅イオン濃度が, estrogen receptor, progesterone receptor を阻害しているためとも考えられるが, 月経周期に伴ない剝脱, 再成をくりかえす子宮内膜では銅の蓄積傾向は認められない。

以上の成績から本 IUD は有用な 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: 独協医科大学産婦人科

IUD に銅を附加した Cu-7 の有用性を昭和48年9月より昭和50年8月までの約2年間にわたり、13機関が協同して追跡検討した成績については、すでに第1報(日本不妊学会雑誌第21巻, 第3号, 1976)として報告したが、今回は昭和48年9月より昭和51年6月までの約2年9カ月にわたり検討した成績を追加報告する。

I. 臨床成績

試験対象, 装着方法, 追跡調査方法, 除去基準を第1報に述べたように厳格に定め, 装着者総数 688 例中試験基準に従わなかった14例ならびに装着方法のあやまり4例を除外して, 670例を検索対象とした。

有用性の評価には, Tietze-Lewit (1973) によつて定義された中止事項の累積出現率 (net cumulative termination rate, gross cumulative termination rate)

を用いた。

検索対象の背景は, Table 1 のようである。

1. 中止事項の累積出現率

昭和51年6月30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推移は Table 2 のようである。12カ月以上の追跡例 561 例, 540.5 婦人月数, 累積婦人月数は11,993 (一人平均婦人月数17.9) であり, これらの対象をもとに算出した純累積中止率 (net cumulative termination rate) と粗累積中止率 (gross cumulative termination rate) は Table 3, Table 4 のようである。

2. 中止症例の検討

装着例670例のうち中止例は363例, 継続例は307例である。装着期間別中止数ならびに中止状況は, Table 5 のようであり, 器具の使用に関係のある中止 (use-rela-

Table 1 Distribution of 670 insertions

Age (yr.)	~ 19	1 (0.1)	
	20 ~ 24	72 (10.7)	
	25 ~ 29	223 (33.3)	
	30 ~ 34	198 (29.6)	
	35 ~ 39	183 (20.6)	
	40 ~ 45	38 (5.7)	
Gravidity	Parity { more than 4	36 (5.4)	
	{ less than 3	599 (89.4)	
	Non-parity	30 (4.5)	
	Non-gravidity	5 (0.7)	
Contraceptive history	IUD	176 (26.3)	
	IUD+Oral contraceptives	9 (1.3)	
	Oral contraceptives	34 (5.1)	
	None	451 (67.3)	
Menstrual history	Cycle { regular	591 (88.2)	
		irregular	42 (6.3)
		within 23 days	1 (0.1)
		more than 39 days	36 (5.4)
	Flow { heavy	40 (6.0)	
moderate		572 (85.4)	
light		58 (8.6)	
Objective findings	Normal	668 (99.7)	
	Abnormal	2* (0.3)	
Type of insertion methods	Push in	270 (40.3)	
	Pull out	400 (59.7)	
Total number of cases		670 (100.0)	

* One had marked anteflexio uteri. Another had trichomonas.
Figures in parenthesis indicate percent distribution.

Table 2 Woman-months of use

Months of use	Insertions	Woman-months	Months of use	Insertions	Woman-months
~ 1 Month	670	659	~20	344	322.5
~ 2	648	642	~21	301	286.5
~ 3	636	632.5	~22	272	251.5
~ 4	629	623.5	~23	231	212.5
~ 5	618	616	~24	194	166.5 (11,464.5)
~ 6	614	608.5	~25	139	121
~ 7	603	600	~26	103	93.5
~ 8	597	591.5	~27	84	82.5
~ 9	586	582	~28	81	76.5
~10	578	573.5	~29	72	66.5
~11	569	565	~30	61	46
~12	561	540.5 (7,234)	~31	31	25.5
~13	520	505.5	~32	20	12.5
~14	491	476.5	~33	5	3.5
~15	462	449.5	~34	—	—
~16	437	426.5	~35	—	—
~17	416	402	~36	2	1.0
~18	388	376.5	Total	(12,328)	11,993
~19	365	354.5			

Mean woman months of use : 17.9

Table 3 Net cumulative termination rates(%±S.E.)

Type of termination	6 months	12 months	18 months	24 months
Accidental pregnancy	1.5±0.5	2.9±0.7	3.7±0.8	4.7±0.9
Expulsion	2.1±0.6	2.6±0.6	2.8±0.6	3.0±0.7
Removal				
Bleeding/pain	2.1±0.6	3.0±0.7	3.6±0.7	4.1±0.8
Other medical	0.2±0.2	0.5±0.3	0.5±0.3	0.5±0.3
Planning pregnancy	0.3±0.2	2.5±0.6	6.2±1.0	7.8±1.2
Other personal	0.7±0.3	1.9±0.5	3.4±0.8	3.7±0.8
Total termination	6.9±1.0	13.4±1.3	20.2±1.6	23.7±1.8
Continuation	93.1±3.6	86.6±3.4	79.8±3.2	76.3±3.2
Total termination*	5.7±0.9	8.5±1.1	10.1±1.2	11.8±1.3
Continuation*	94.3±3.6	91.5±3.8	89.9±3.6	88.2±3.6

* Rate excluded Other medical, Planning pregnancy, Other personal.

Table 4 Gross cumulative termination rates(%±S.E.)

Type of termination	6 months	12 months	18 months	24 months
Accidental pregnancy	1.6±0.5	3.1±0.7	4.0±0.8	5.2±1.0
Expulsion	2.2±0.6	2.7±0.6	2.9±0.7	3.2±0.7
Removal				
Bleeding/pain	2.2±0.6	3.1±0.7	3.8±0.8	4.4±0.9
Other medical	0.2±0.2	0.5±0.3	0.5±0.3	0.5±0.3
Planning pregnancy	0.3±0.2	2.8±0.7	6.9±1.1	8.8±1.3
Other personal	0.6±0.3	2.0±0.6	3.9±0.8	4.1±0.9
LFU	2.9±0.7	4.1±0.8	4.1±0.8	4.1±0.8

LFU=Loss to follow up

Table 5 Number of terminations, by type, by ordinal month after insertion

Ordinal month after insertion	Use-related terminations								Non-related terminations				Total terminations		
	Accidental pregnancy	Expulsion	Removals					End of study	Removed at investigator's choice						
			Bleeding/pain	Sub-total	Other medical	Planning pregnancy	Other personal		Total	RFS	LFU	Total			
1st		4	4	8				1	9	1		12	13	22	
2nd	1	4	3	8	1			1	10	2			2	12	
3rd	2	1	2	5					5			2	2	7	
4th	3	1	4	8				1	9			2	2	11	
5th	1	2		3			1		4					4	
6th	3	2	1	6			1	1	8			3	3	11	
7th	2		1	3			3		6					6	
8th	3	1	2	6	1		2	2	11					11	
9th	2			2	1		1	1	5			2	2	7	
10th	1	1	2	4			1	2	7					7	
11th			1	1			2	1	4	4			4	8	
12th	1	1		2			5	2	9	22	1	5	28	37	
13th	1		1	2			2		4	20			20	24	
14th		1		1			10	1	12	8			8	20	
15th	1		1	2			4		6	11			11	17	
16th							1	4	5	1			1	6	
17th							1	2	3	3			3	6	
18th	2		1	3			2	1	6	5	1		6	12	
19th			1	1			2	1	4	4			4	8	
20th		1	1	2			2		4	6			6	10	
21th	1			1			1		2	5			5	7	
22th										7			7	7	
23th	2			2			1		3	9			9	12	
24th										33			33	33	
25th										29			29	29	
26th										17			17	17	
27th										3			3	3	
28th										5			5	5	
29th	1			1					1	2			2	3	
30th										1			1	1	
Total	27	19	25	71	3		42	21	137	126	73	1	26	226	363

RFS=Release from study

LEU=Loss to follow up

ted termination)は、137例、器具の使用に関係のない中止 (non-related termination) は226例である。

器具の使用に関係のある中止のうち、偶発妊娠 (accidental pregnancy)は27例、脱出 (expulsion) 19例、出血または疼痛 (bleeding/pain) 25例、その他の医学的理由 (other medical) 3例、妊娠希望 (planning pregnancy) 42例、その他の患者側の理由 (other personal) 21例である。また器具の使用に関係のない中止のうちで

最も多いのは研究の終了(end of study) 126例、次いで研究者の意向による (investigator's choice) 73例で、追跡不能 (loss to follow up, LFU) は26例、その他、胃癌で死亡して研究を中止した1例がある。なお、研究者の意向による中止例が多数を占めているのは、Cu-7の変形あるいは内膜への影響を検索するために除去された症例であり、その殆んどが1年以上の装着例である。生命表により算出した追跡調査月別総中止率(total ter-

Table 6 Subjective abnormality

Sorts of abnormality	Number of cases	
	complained only one time	repeated complaint
Symptoms complained in same time		
bleeding	49(4)	10(6)
bleeding+LAP	4	1(1)
bleeding+discharge	7	1(1)
bleeding+lumbago	2	
LAP	6(1)	1
LAP+lumbago	2	
leucorrhoea	18(1)	3
leucorrhoea+lumbago		1
lumbago	13	1
bleeding+LAP+lumbago	1	
bleeding+lumbago+discharge	1	
total	103(6)	18(8)
Symptoms complained in different time		
bleeding+discharge	2	5
bleeding+lumbago		2
bleeding+LAP	1	1
bleeding+LAP+lumbago	1(1)	1(1)
bleeding+lumbago+discharge	1(1)	
bleeding+LAP+lumbago+discharge		1(1)
LAP+leucorrhoea	1	
LAP+lumbago+discharge		1
lumbago+discharge		1
total	6(2)	12(2)

LAP=Lower abdominal pain

Figures in parenthesis indicate removal cases for subjective abnormality.

mination rate) は Table 3 のようであり 24 カ月における総中止率は 23.7 であるが、その他の医学的理由、妊娠希望、その他の患者側理由による中止を除いた総中止率は 11.8 で、12 カ月以後においては著増は見られない。

3. 除去症例の検討

生命表によつて算出した出血または疼痛 (bleeding/pain) の発現状況は、6 カ月 2.1、12 カ月 3.0、18 カ月 3.6 であり、観察期間が増すに従つて漸増しているが、個々の症例別にみると 6 カ月以内の除去例が 25 例中 14 例 (56.0%) を占めており、24 カ月目の除去率は 4.1 である。またその他の医学的理由 (other medical) による除去率は 6 カ月 0.2、それ以後 0.5 と変化がなく、妊娠希望による除去率は 12 カ月で 2.5、18 カ月 6.2、24 カ月 7.8 である。

医学的除去理由の主因である出血、下腹痛、帯下、月

経異常などの発現状況ならびにこれらの症状による除去例は、Table 6, Table 7-a) Table 7-b) に示すようであり、一時出現例が圧倒的に多く、反復出現例は比較的少ない。除去に最もむすびつきやすい出血ならびに月経期間の延長の出現状況でも同様の傾向である。出血を中心とする自覚異常の一時出現率は 139 例中 109 例 (78.4%)、反復出現率は 139 例中 30 例 (21.6%) であり、一時出現例での除去率は 109 例中 8 例 (7.3%)、反復出現例での除去率は 30 例中 10 例 (33.3%) で明らかに反復出現例で除去例が多い。さらに月経異常の発現率は一時出現例 184 例中 109 例 (59.2%)、反復出現例 184 例中 75 例 (40.8%) と大差がないが、両群の除去率をみると一時出現例では 109 例中 3 例 (2.8%)、反復出現例 75 例中 7 例 (9.3%) と明らかに反復出現例において除去率が高い。

Table 7-a) Menstrual abnormality complained in same period

Sorts of abnormality	Number of cases	
	complained only one time	repeated complaint
cyclic abnormality	20	3
cyclic abnormality+prolonged period	4	2
cyclic abnormality+increased amount of flow	5	
cyclic abnormality+shortened period	2	
cyclic abnormality+dysmenorrhea		1
prolonged period	33(1)	28(3)
prolonged period+increased amount of flow	5	1
shortened period	2	2
shortened period+increased amount of flow	2	
shortened period+dysmenorrhea		1
increased amount of flow	10	3
increased amount of flow+dysmenorrhea	4	
decreased amount of flow	5	2
dysmenorrhea	4(1)	1
cyclic abnormality+ prolonged period+increased amount of flow	2	
cyclic abnormality+increased amount of flow+dysmenorrhea	1	1
total	99(2)	45(3)

Figures in parenthesis indicate removal cases for menstrual abnormality.

Table 8 は以上の結果を一括した成績である。

なお、医学的理由以外の除去率は、6カ月0.7、12カ月1.9、18カ月3.4、24カ月3.7であり、漸増傾向がみられるが、他の IUD の追跡調査成績にみられる傾向とほぼ同様である。

4. 下降、脱出症例の検討

下降、脱出の内訳は Table 9 のように頸管内に下降した不完全脱出 (incomplete expulsion) 8 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は 6カ月 2.1%、12カ月 2.6%、18カ月 2.8%、24カ月 3.0%と著変は認められず、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 19 例中 14 例 (73.7%) を占めている。装着方法による脱出率には著差は認められていない。

5. 妊娠例の検討

670 例中妊娠例は 27 例で、偶発妊娠率 (accidental pregnancy) は 6カ月 1.5、12カ月 2.9、18カ月 3.7、24カ月 4.7 で、1年以上の装着例においても時折妊娠する例が認められている。

Table 10 は妊娠例 27 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、妊娠経過である。

子宮外妊娠例は全くなく、IUD を装着したまま妊娠した例は 21 例 (77.8%)、自然脱出による妊娠 5 例 (18.5

%)、穿孔腹腔内脱出による妊娠 1 例 (3.7%) である。なお装着者の強い希望により妊娠継続を希望した 3 例はいずれも正常に経過して分娩に至っており、新生児にも奇形、その他何らの異常も認めていない。

6. 除去後の妊孕能

Cut-off date (昭和 51 年 6 月 30 日) 以後の観察期間が短く、また追跡調査終了後他の IUD に切り変えたものも相当数にあるため十分な検討は出来ないが、各種の理由から使用を中止したもののうち妊娠した 16 例における妊娠成立までの期間は Table 11 のように 1カ月から 14カ月に分布しており、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。またこれら 16 例中 5 例はすでに分娩を終了しており新生児の異常は認められていない。

II. 基礎的検討成績

1. 腔細胞診所見

装着前の腔細胞診では class I 196 例 (73.7%)、class II 70 例 (26.3%) であり、装着 6カ月、12カ月、18カ月、24カ月における細胞診所見は Table 12 のよう著変は認められていない。

2 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、鉄を検索した。いずれの検査の項目

Table 7-b) Menstrual abnormality complained in different period

Sorts of abnormality	Number of cases	
	complained only one time	repeated complaint
prolonged period+increased amount of flow		1
increased amount of flow+dysmenorrhea	1	1(1)
cyclic abnormality+prolonged period+increased amount of flow	2	5(2)
prolonged period+increased amount of flow		5
prolonged period+dysmenorrhea		2
cyclic abnormality+prolonged & shortened period+increased & decreased amount of flow		1
cyclic abnormality+prolonged & shortened period+increased amount of flow		1
cyclic abnormality+increased amount of flow		1
cyclic abnormality+shortened period+increased amount of flow	1(1)	
cyclic abnormality+prolonged period	1	3(1)
cyclic abnormality+prolonged period+increased amount of flow+Dysmenorrhea	1	1
cyclic abnormality	1	1
prolonged period+increased & decreased amount of flow	1	
prolonged & shortened period+increased amount of flow+dysmenorrhea		1
cyclic abnormality+increased amount of flow+dysmenorrhea		3
cyclic abnormality+prolonged period+dysmenorrhea		2
cyclic abnormality+increased & decreased amount of flow	1	
prolonged & shortened period+increased & decreased amount of flow	1	
cyclic abnormality+decreased amount of flow+dysmenorrhea		1
cyclic abnormality+dysmenorrhea		1
total	10(1)	30(4)

Figures in parenthesis indicate removal cases for menstrual abnormality.

Table 8 Relationship between subjective abnormality, menstrual abnormality and removal

Sorts of abnormality	Number of cases		Total	Removal cases		Total
	complained only one time	repeated complaint		complained only one time	repeated complaint	
Subjective abnormality	109(78.4)	30(21.6)	139	8(7.3)	10(33.3)	18
Menstrual abnormality	109(59.2)	75(40.8)	184	3(2.8)	7(9.3)	10

Figures in parenthesis indicate percentage. Percentage of removal cases are rates against cases complained abnormality.

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 Fig. 1 のようである。

3 基礎体温

長期間にわたつて基礎体温が測定された11例, 98周期

(3 月経周期 1 例, 5 月経周期 1 例, 6 月経周期 7 例, 24 月経周期 2 例) ならびに Cu-7 装着前後の基礎体温曲線を 3 月経周期以上比較された 5 例について検討を加えた。基礎体温曲線の型を松本の分類により比較したのが Table 13 で, 装着前, 後に著明な変化は認められず,

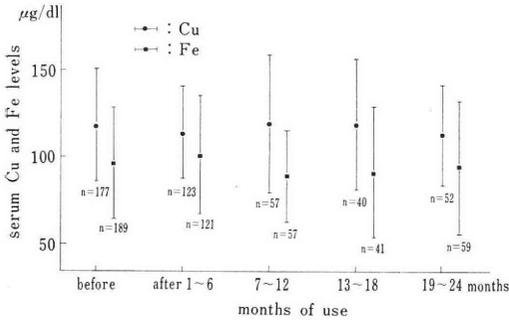


Fig. 1 Serum levels of Cu and Fe (mean \pm S. D.) in before and after insertion

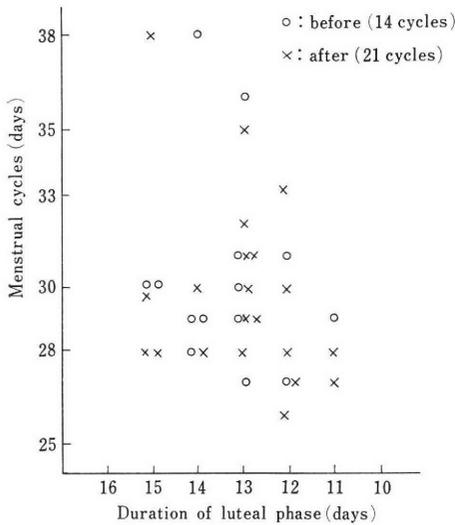


Fig. 2 Relationship between menstrual cycle and duration of luteal phase

Table 9 Expulsion

Time of expulsion (months)	Number of cases	Expulsion	
		complete (intravaginal)	imcomplete (intracervical)
1~ 3	9	4	5
4~ 6	5	5	
7~12	3	2	1
13~	2		2
Total	19	11	8

Table 10 Outcome of involuntary pregnancies (27 cases)

Age (yr.)	20~24	4(5.6)	
	25~29	16(7.2)	
	30~34	4(2.0)	
	35~39	3(2.2)	
Gravidity	Parity	26(4.1)	
	Non-parity	1(3.3)	
Contraceptive history	IUD	5(2.8)	
	None	22(4.9)	
Menstrual history	Cycle	regular	24(4.1)
		irregular	1(2.4)
		≥ 39 days	2(5.6)
Flow	heavy	2(5.0)	
	moderate	23(4.0)	
	light	2(3.4)	
Objective findings	Normal	27(4.0)	
	Abnormal	0	
Type of insertion methods	Push in	14(5.2)	
	Pull out	13(3.3)	
Months of use	2	7	
	3	2	
	4	4	
	5	2	
	6	1	
	7	1	
	8	1	
	9	1	
	11	1	
	13	1	
	16	2	
19	1		
21	2		
27	1		
Months pregnancy found	2	18	
	3	7	
	4	2	
Abnormalities throughout pregnancy	None	26	
	Spont. abortion	1	
Ectopic pregnancy		0	
Continuation of pregnancy		3*	
Pregnancy due to expulsion		5	
Perforation		1	

* Normal infants delivered.

Figures in parenthesis indicate percentage on background of 670 insertions (cf. Table 1)

Table 11 Pregnancy and delivery after removal of Copper-seven

No.	IUD No.	Months of use	Interval between removal and pregnancy	Size of uterus	Pregnancy	Delivery
1	A- 5	14	3 months		Normal	—
2	B-116	14	1 month	8 weeks	Normal	—
3	E- 26	20	2 months	24 weeks	Normal	—
4	E- 27	22	1 month	33 weeks	Normal	—
5	F- 14	16	14 months	7 weeks	Normal	—
6	H- 4	11	5 months	10 weeks	Incomplete abortion*	—
7	H- 24	11	1 month	11 weeks	Normal	—
8	I- 10	27	1 month	12 weeks	Normal	—
9	K- 3	24	2 months		Normal	—
10	L-102	18	1 month	35 weeks	Normal	—
11	M- 5	15	4 months		Normal	—
12	A- 21	10	2 months		Normal	Normal
13	A- 27	5	2 months		Normal	Normal
14	I-115	8	1 month		Normal	Normal (Normal infant female, 2782g)
15	E-113	7	6 months		Normal	
16	I- 16	14	3 months		Normal	Normal (Normal infant male, 3217g)

* This case aborted due to small size of uterus.

Table 12 Finding of vaginal smear

Class	Time of examination No. of cases	Initial smear 266	Follow up smear			
			6 months	12 months	18 months	24 months
I		196 (73.7)	6	131 (85.6)	5	56 (83.6)
II		70 (26.3)	9	22 (14.4)	3	11 (16.4)

Figures in parenthesis indicate percentage on number of cases observed.

planimeterによる高温面積指数もすべて正常値50以上であり、Cu-7は基礎体温曲線から見る限り黄体機能に有意な影響を与えているとは考えられなかった。

装着前14周期、装着後21周期について月経周期日数と高温持続日数を検討したのがFig. 2で、Cu-7装着前、後に著差は認められなかった。測定しえた98周期中5周期(5.2%)に月経期間の延長がみられたが、これらを基礎体温曲線の面から検討してみると、高温移行10日目頃、いわゆる黄体極期より少量の褐色帯下が2~3日続き、引き続き基礎体温下降とともに月経が発来し、月経前期出血に加えて月経期間が延長する例であった。その

典型的な症例の基礎体温表は、Fig. 3である。なお頸管粘液の周期的変動にも特記すべき異常は認められなかった。

4. 子宮内膜所見

1) 子宮内膜銅濃度

原子吸光度計を用い子宮内膜の銅濃度を測定した成績では装着11~15カ月後の検索例において装着前後の値に有意な差はみられず、対照例と比較しても差は認められなかった。銅イオンの子宮内膜への沈着状況は第1報において述べたように子宮内膜機能層に限られており、銅の沈着した内膜は月経時に剝脱してしまうため、この

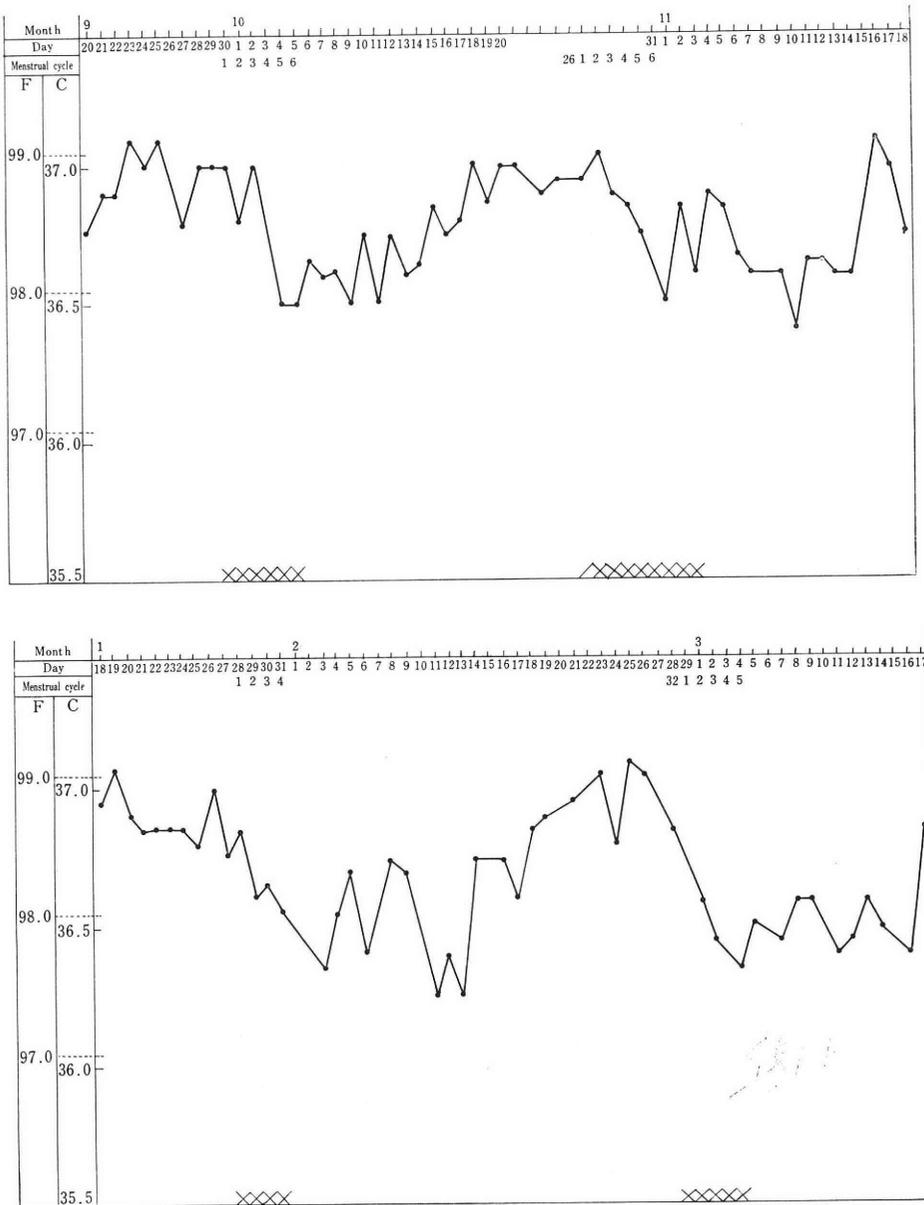


Fig. 3 Basal body temperature

ような結果が得られたものとも考えられる。なお18カ月に妊娠した例での絨毛、脱落膜での銅濃度は非装着例におけるそれらと比較して大差は認められなかった。

2) 炎症性変化

炎症性変化を中心に検索した除去時内膜は64例で、その内訳は装着期間が12カ月までのもの18例(増殖期11例, 分泌期7例), 13カ月から24カ月までのもの46例(増殖期28例, 分泌期18例)である。間質浮腫, 間質細胞浸潤, 腺細胞の扁平上皮化生などの IUD によると思われる

変化が4例にみられたがいずれも軽度であり, 特記すべき炎症所見は認められなかった。また1年装着例よりも2年装着例において炎症性変化が著明であるという結果も得られなかった。但し, 装着時異常がなく装着後間もなく出血が出現して除去した例においてのみ典型的な異物反応が認められた。

考 察

昭和48年9月から昭和51年6月に至る670例, 11,933

Table 13 BBT pattern in before and after insertion

	Before insertion			Case (age)	After insertion				
	I	II	I		I	II	II	I	I
BBT pattern	I	II	I	S.S.(28)	I	II	II	I	I
Menstrual cycle	28	30	29		28	30	30	29	28
Duration of luteal phase	14	15	14		15	15	14	13	15
BBT pattern	II	III	II	A.H.(30)	II	I	III		
Menstrual cycle	31	30	29		30	28	32		
Duration of luteal phase	13	15	14		12	14	13		
BBT pattern	III	II	I	N.T.(33)	II	II	III	I	III
Menstrual cycle	45	36	38		35	40	38	33	47
Duration of luteal phase	14	13	14		13	14	15	12	13
BBT pattern	I	I	II	Y.A.(35)	I	II	II	I	II
Menstrual cycle	30	31	29		29	28	31	31	30
Duration of luteal phase	13	12	13		13	12	13	13	13
BBT pattern	II	III	II	S.O.(32)	II	II	III	I	II
Menstrual cycle	27	27	29		28	27	26	27	28
Duration of luteal phase	12	13	11		11	12	12	11	13

Table 14 Comparison of various IUDs in Japan

Author	Type of IUD	Net cumulative termination rates per 100 women					
		Pregnancy		Expulsion		Bleeding/Pain	
		12 months	24 months	12 months	24 months	12 months	24 months
Cu-7 study meeting	Cu-7	2.8	4.7	2.6	3.0	3.0	4.1
Wagatsuma et al.	Cu-7	1.9	3.1	5.2	5.5	2.4	4.0
UPS study meeting	UPS	0.8		1.2		4.3	
Shiozaki	Ota-ring	3.5	4.5	4.9	4.9	8.6	11.9
ibid.	Lippes loop B	3.6	6.3	12.9	17.4	9.7	11.7
ibid.	Lippes loop C	4.6	6.4	7.7	9.9	10.3	12.8
Wagatsuma	Lippes loop	3.1	6.0	14.2	16.4	7.5	8.1
Dalkon shield study meeting	Dalkon shield	3.5	3.7*	0.8	1.0*	3.8	3.8*

* 15 months of use

累積婦人月数の追跡検討成績での中止率は、24カ月間観察において、100婦人当り偶発妊娠4.7、脱出3.0、出血あるいは痛み4.1、これら3者による中止率は11.8であり、患者側の理由、妊娠希望、他の医学的理由による中止例を含む総中止率は23.7、継続率は76.3である。

この成績を本邦において使用された他の各種 IUD の成績と比較したのが Table 14 である。

Cu-7 に関する我妻らの報告と今回の成績とを比較すると、妊娠率においては今回の成績の方がやや高いが、脱出率はやや低く、出血または痛みによる除去率はほぼ

同率である。

また他の IUD、例えば太田リングと比較すると妊娠率はほぼ同率であるが、脱出率は明らかに低く、出血または痛みによる除去率は約1/3ときわめて低く、Lippes Loop との比較では、妊娠率、脱出率、出血または痛みによる除去率とともに Cu-7 において明らかに低値を示し特に脱出率は1/2、出血または痛みによる除去率はほぼ1/3である。従つて Cu-7 の避妊効果は、各種 IUD の中でも最も優れているばかりではなく、出血または痛みなどによる除去率、脱出率は他の IUD にみられない低値を

示し有用な IUD と考えられる。

銅附加による影響は小型化した IUD の避妊効果を補足し、さらに副作用の発現頻度を間接的に抑制していると考えられ、銅附加に結びつく副作用は全身的、局所的にも認められず、血清銅・鉄の装着前、中、後の測定値はいずれも正常範囲にあり、内膜組織の炎症所見、内分泌学的検討成績においても銅の影響は認められていない。また装着したままの妊娠例から出生した新生児には何ら異常所見はなく、除去後の妊孕能も良好で、妊娠経過、すでに分娩に至った新生児にも異常を認めていない。なお有用性に影響を与える装着の難易の点においても、装着操作が容易であることは特筆すべきことである。

避妊機序に関する銅の影響についてはなお今後の検討を必要とするが、本 IUD が小型化されているにもかかわらず妊娠率が他の IUD と比較して同等もしくはより良好であったという臨床成績は銅附加による避妊効果を証明しているとも考えられ、基礎的検討成績において estrogen, progesterone の周期的変動に影響が見られないにもかかわらず、内膜周期のズレが認められ、基礎体温測定の一部において高温相下降の直前から出血のみられたことは、子宮内膜周期に関するホルモン・レセプターに対する銅の阻害効果が避妊機序に関与しているとも考えられる成績であり、ウサギによる動物実験においても種々の金属と estrogen receptor, progesterone receptor との結合阻害がある程度認められている。

なお避妊機序に関する諸々の検討成績については研究班に参加した個々の機関から今後詳細な成績が報告される予定である。

主要文献

- 1) 我妻 堯, 久保武士, 宇都宮睦房, 堀口貞夫, 三枝義人: 銅附加 IUD: Gravigard の臨床効果について (第 3 報), 臨婦産, 30 (3): 245, 1976.
- 2) 我妻 堯他 (UPS 研究会): 新しい子宮内避妊器具 Uterine Progesterone System (UPS) の臨床効果について, 臨婦産, 30(3): 251, 1976.
- 3) 塩崎敏夫: 子宮内避妊器具に関する研究—特に太田リングとループとの比較研究, 日産婦誌, 25: 1, 1973.
- 4) 我妻 堯他: 子宮内避妊器具 Lippes-Loop の臨床効果について, 産科と婦人科, 41(11): 1353, 1974.
- 5) 松本清一他 (Cu-7 研究会): 銅附加 IUD: Cu-7 に関する研究 (第 1 報): 日不妊会誌, 21(3): 370, 1976.

Clinical Studies on Cu-7: Copper-IUD

Study Group on Cu-7

(Director: Prof. Seiichi Matsumoto)

The results of using Cu-7, a Cu added IUD, on 11,933 woman-months (17.9 in average per one woman) calculated from a life table (Tietze-Lewit) have been examined in pursuit by 13 organizations in cooperation for 2 years and 9 months from September 1973 to June 1976. As regards the net cumulative rate, that of accidental pregnancy per 100 women was 4.7, expulsion 3.0, removal due to bleeding and/or pain 4.1, removal due to other medical reasons 0.5, planning pregnancy 7.8, removal due to other personal reasons 3.7, which resulted in total termination rate 23.7 and continuation rate 76.3. And terminatin rate excluding other medical reasons, planning pregnancy and other personal reasons was 11.3. Comparing with other IUDs, incidence of bleeding and/or pain and rate of removal were very low, and the rate of pregnancy was also not so different from that of IUD which has been customarily used with best results.

It is thought that the fact that Cu-7 shows very low incidence of side effect compared to other IUD and has an excellent contraceptive effect is due to the success in miniaturization without lowering the contraceptive effect by adding Cu to IUD.

The fertility after removal is also well maintained, and no side effect attributable to the addition of Cu was observed in various examinations on the general body and local parts.

No abnormality of basic body temperature during the use of Cu-7 was observed, the values of the measurements of estrogen and progesterone were within the normal range, and no abnormality in the measurements of Cu and Fe in the serum was also observed.

Cu ion of Cu-7 has a tendency to settle on the glandular epithelium of the endometrium-functional layer, and it is thought that the tendency to make a gap of cycle of the endometrium is due to the concentration of Cu ion in the functional layer hindering estrogen receptor and progesterone receptor, but in the endometrium which repeats exfoliation and regeneration with menstrual cycle, no accumulative tendency of Cu was observed.

As a result of the above-mentioned examination, it can be thought that this Cu-7 is an useful IUD.

IMPROVED METHODS OF UTERINE CORNUAL CAUTERIZATION

Fumio ISHIKAWA

Ishikawa Gynecological Clinic

Motoyuki HAYASHI

School of Medicine Toho University

Abstract: Improved methods of uterine cornual cauterization have produced initial-procedure success rates of 97% [post-menstrual cases] and 92% [post-abortion cases]. Almost all of the remaining cases have been completed successfully in one follow-up operation.

- [1] Contrary to prevailing opinion, the optimal current frequency for cornual cauterization is 450 mA. Higher frequencies often lead to interstitial dilation and a consequent reduction in the success rate.
- [2] The prescribed procedure includes:
 - (a) A "three-phase" timing technique in which spark discharge is commenced at a point equivalent to twice the time required for the site to initially attain a temperature of 100°C.; spark discharge is sustained for 30 seconds. In most post-menstrual cases, this three-phase periodization is 15-30-60 seconds. In most post-abortion cases, it is 25-50-90 seconds.
 - (b) Partially rotating the nose of the electrode at the site by twisting the shaft slowly back and forth throughout the procedure. This process insures that temperature build-up remains uniform and that a fully cicatrized adhesion is formed between the front and back walls of each cornus.
- [3] While the optional use of pre-operative fluoroscopic examination to confirm precise electrode placement is recommended, initial procedure success rates in excess of 90% [post-menstrual cases] have been obtained by employing the prescribed procedure in connection with pre-operative hysterosalpingographic examination to ascertain cornual and uterine angles in relation to the pelvic axis.
- [4] In cases in which the prescribed procedures are followed, requisite HSG's taken twelve weeks after the operation to confirm results indicate that uteri in successful cases almost invariably have assumed a distinctive "shield-pattern" configuration in which the adhesions at the cicatrized cornua are clearly visible.

Introduction

Observations, successive procedural modifications and results of 1004 cases of uterine cornual cauterization carried out since 1953 have led to improved techniques for performing and confirming the operation with a high degree of reliability. Historically, the major difficulties affecting the success of this type of sterilization have been (1) accurate electrode positioning, (2) interstitial dilation [thus preventing cicatrix formation

at the cornus], and/or (3) the persistence of transudative fissures through the improperly formed adhesion even in cases in which the size of the uterine cavity had been significantly reduced.

Because it is evident that the cornual section occluded by cauterization is not histologically a part of the oviduct structure but rather the muscular lining of the cornus—itsself only a few millimeters in length—which faces the uterine cavity, the degree of adhesion occurring at the cicatrized

cornua is essential to the success of the procedure. The remaining interstitial portion beyond the cicatrix, including destroyed and/or atrophied oviduct tissue, is not obstructed.

Instruments

The instruments developed for use in the procedure are illustrated in Figure 1. A six-inch fluoroscope on which a Polaroid camera is mounted is shown in Picture A. The use of Polaroid film to record the image eliminated the normal developing time and permitted the immediate recording of any phase of the operation for subsequent study and analysis. A line phantom from the position of the patient's pelvic area is illustrated in Picture B.

Picture C features the various instruments which were developed to perform the cauterization operation with relatively the same

ease and time required as that employed in an artificial abortion. The instrument set includes a uterine sound, uterine dilators, tenaculum forceps and an electrode. Front and side views of the electrode are presented in Picture D. The metallic nose, 17 mm in length and 1 mm in diameter, arcs above the protruding thermometric element which monitors site temperature. The current is monitored and controlled by a high-frequency oscillator which has been modified to initiate spark discharge when the site temperature reaches 120°C.

Methods and Results

Figure 2 illustrates three typical cases in which interstitial length is approximately 5 mm. It is important, therefore, that the depth of coagulation be limited to approximately 3 mm. Picture D, a post-operative picture of Case C, indicates that penetration

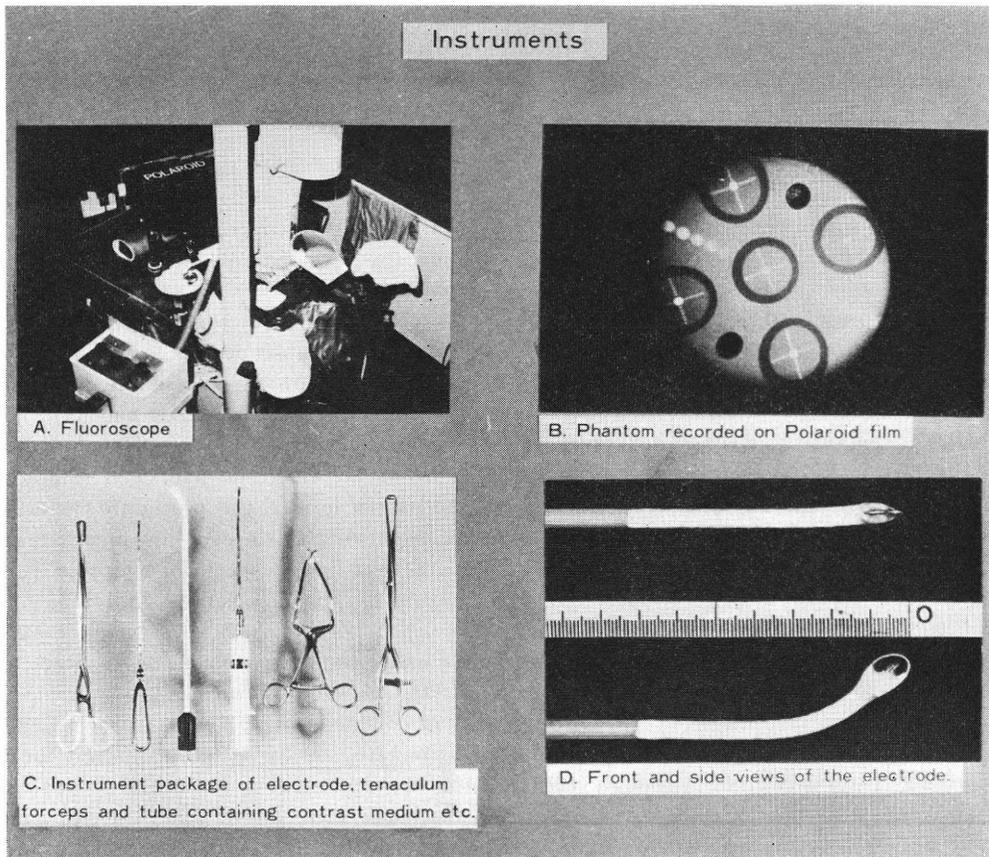


Figure 1

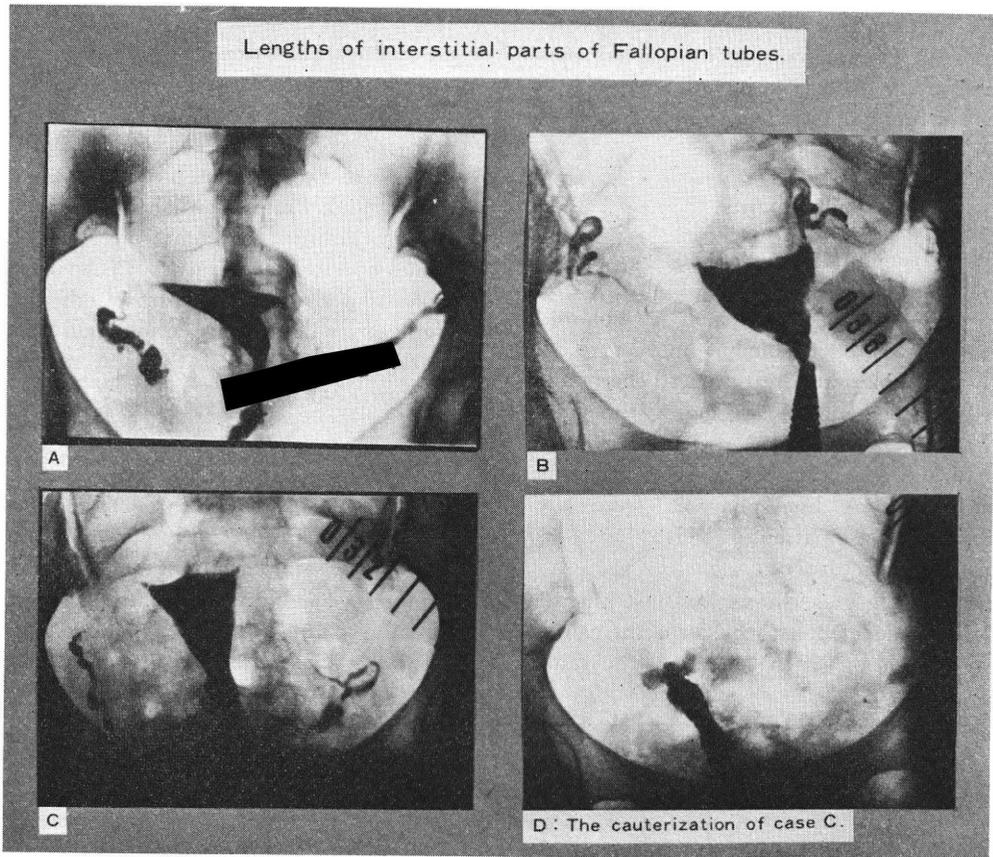


Figure 2

did not occur despite over-cauterization at an excessive frequency.

Four views of a typical post-menstrual operation are presented in Figure 3. Picture A is a preliminary examination. Pictures B and C were taken immediately before and immediately after the procedure. Picture D, taken twelve weeks later, clearly shows the distinctive "shield-pattern" configuration of the uterus characteristic of most cases under the prescribed procedure.

Further examples of HSG's taken at 90 mmHg twelve weeks after the operation, and in which the cicatrized adhesions at the cornua are clearly visible, are presented in Figure 4. There have been no pregnancies for as long as 15 years following the procedure in cases in which the twelfth-week HSG reveals this pattern. Although the significance of this phenomenon was not originally understood, its appearance in 113 out of 279 cases between the years 1971 to

1975 led to the recognition of its importance and the development of techniques conducive to such results.

A number of factors related to these 113 cases were subsequently analysed in developing the techniques presented here. First, it was noted that all cases had been cauterized at a current of 450-470 mA, and the nose of the electrode had been rotated back and forth during the procedure. Second, a diagram of the elapsed time and/or temperature readings at specific stages [see Table 1] revealed that, despite individual variations at both ends of the scale, the majority of cases had attained a site temperature of 100°C in 15 to 20 seconds, spark discharge had commenced in 30 to 40 seconds, and had terminated 60 to 70 seconds after the start of the operation. In other words, spark discharge commenced when the site temperature reached approximately 120°C., and the attainment of this temperature required

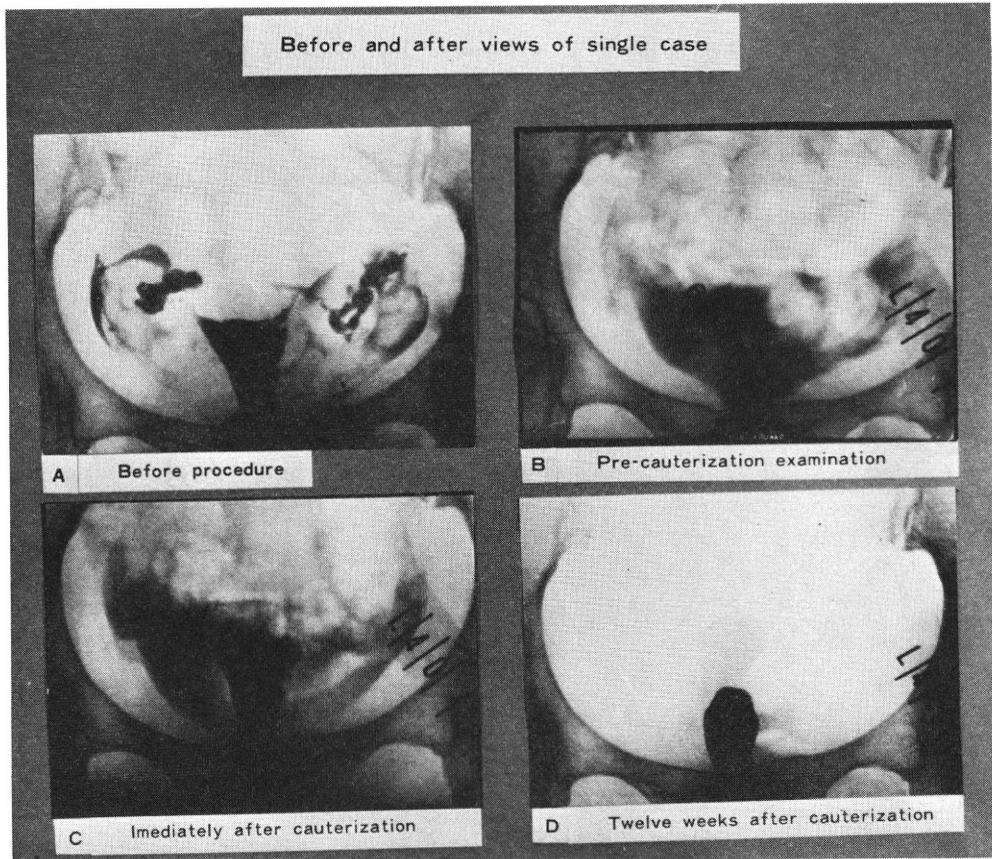


Figure 3

twice the time necessary to reach 100°C . Based upon these data and a number of later case results, it may be stated that optimal initial procedure success rates are linked to the observance of this three phase, time-temperature periodization: Spark discharge is commenced in twice the time required for the site to attain a temperature of 100°C ., and should be sustained for 30 seconds.

Figure 5 presents graphically this three-phase periodization in post-menstrual cases. As shown by the dotted line, the temperature in most cases reaches 100°C . in 15 seconds and 120°C . in twice that time, or 30 seconds after the current is switched on. When spark discharge commences, the current—here represented by a solid line—gradually descends to approximately 250 mA before rapidly returning to its former intensity when the cauterization is completed. Total elapsed time until the current is turned off is approximately 60 seconds. In

post-abortion cases, tissue engorgement necessitates additional time factors of 25–50–90 seconds respectively. Care must be taken to observe the three-phase periodization scrupulously to avoid terminating the spark discharge prematurely [thus resulting in an incomplete cauterization]. In all cases, however, optimal current remains the same: 450 mA.

Similar to the procedure in artificial abortion cases, patients are given injections to contract the uterus and an anaesthesia before the procedure. Rotating the nose of the electrode back and forth in a slight twisting motion throughout the procedure is essential to the success of the technique. This will insure that all parts of the cornua are evenly and equally cauterized, and will prevent the sudden build-up of temperature in any one section of the cornual area which may precipitate spark discharge prematurely and negatively affect the results. Preliminary

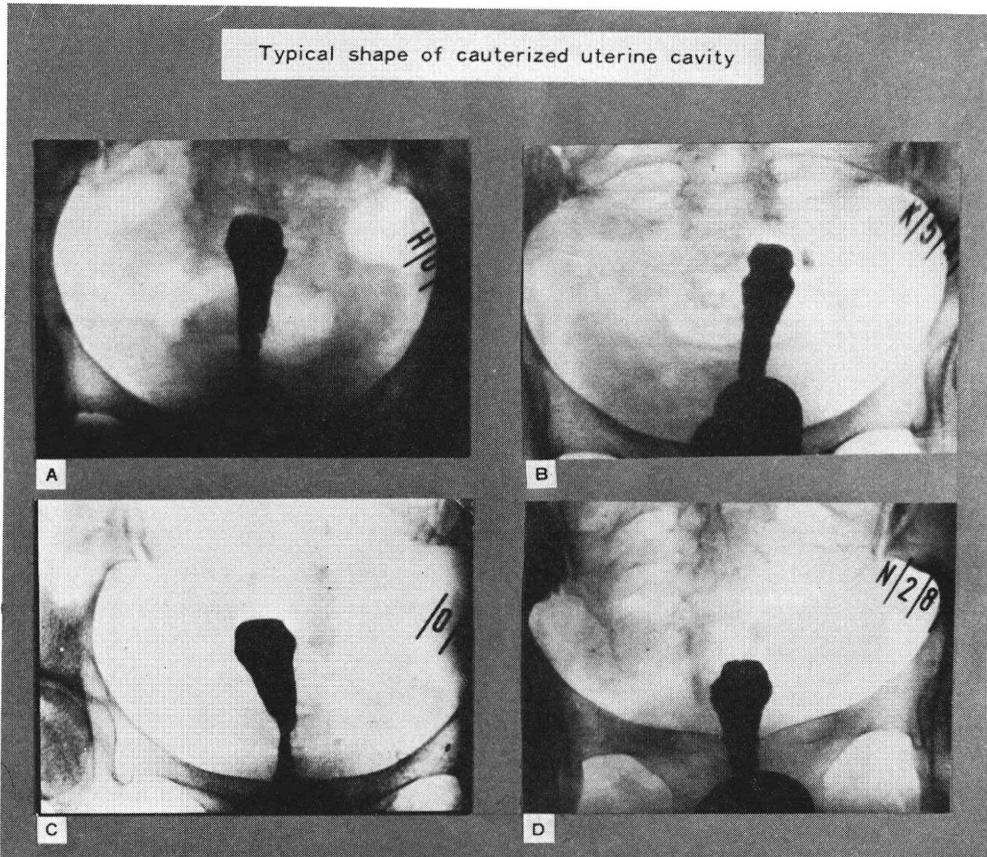


Figure 4

Table 1. Statistical analysis of elapsed time in 113 cases of initial procedure success

Time elapsed to attain temperature of 100°C	10 sec	15 sec	20 sec	25 sec	30 sec
% of cases	7 %	43%	20%	19%	9 %
Time elapsed to beginning of spark discharge	20 sec	30 sec	40 sec	50 sec	60 sec
% of cases	2 %	43%	35%	15%	5 %
Total elapsed time to complete cauterization	50 sec	60 sec	70 sec	80 sec	90 sec
% of cases	7 %	29%	44%	17%	3 %

confirmation of the cauterization is evidenced by the smell of burnt tissue and/or the presence of cauterized muscular tissue adhering to the nose when the electrode is removed. In most cases, patients usually require four to seven hours to recover from the effects of the anaesthetic, and may

experience slight abdominal pain for one or two hours thereafter. While patients are permitted to resume their normal work schedules 10 days after the procedure, they are cautioned to expect a slight, brown-colored discharge for about three weeks.

Change of Electric Current by Spark Discharge

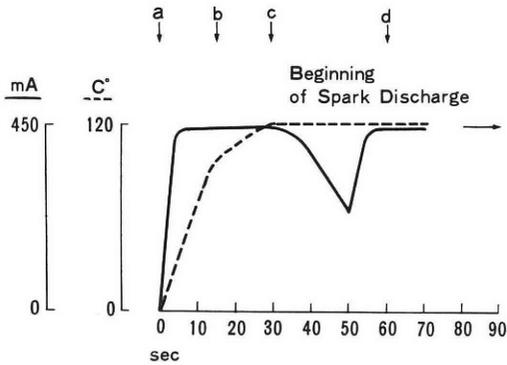


Figure 5

Results and Conclusions

Results obtained by using the new techniques presented here suggest that the problem of interstitial dilation is caused by excessive

current frequencies. The four cases presented in Figure 6—each cauterized at 750 mA—are typical of this syndrome. In the past, it has been the general practice to attempt subsequent recauterizations at successively higher frequencies when interstitial dilation has been observed. As the cases [three having undergone five unsuccessful attempts and the other four unsuccessful attempts] in Figure 7 indicate, however, re-cauterization attempts at successively higher frequencies often exacerbate rather than overcome this problem. Because HSG and/or fluoroscopic examinations made clear that these repeated failures were not due to improper electrode positioning, it was decided to attempt re-cauterization with the new techniques then under development. In each of these cases, one subsequent attempt under the presently prescribed procedure at 450 mA was successful. Incidentally, fluoroscopy was not used in the final, successful

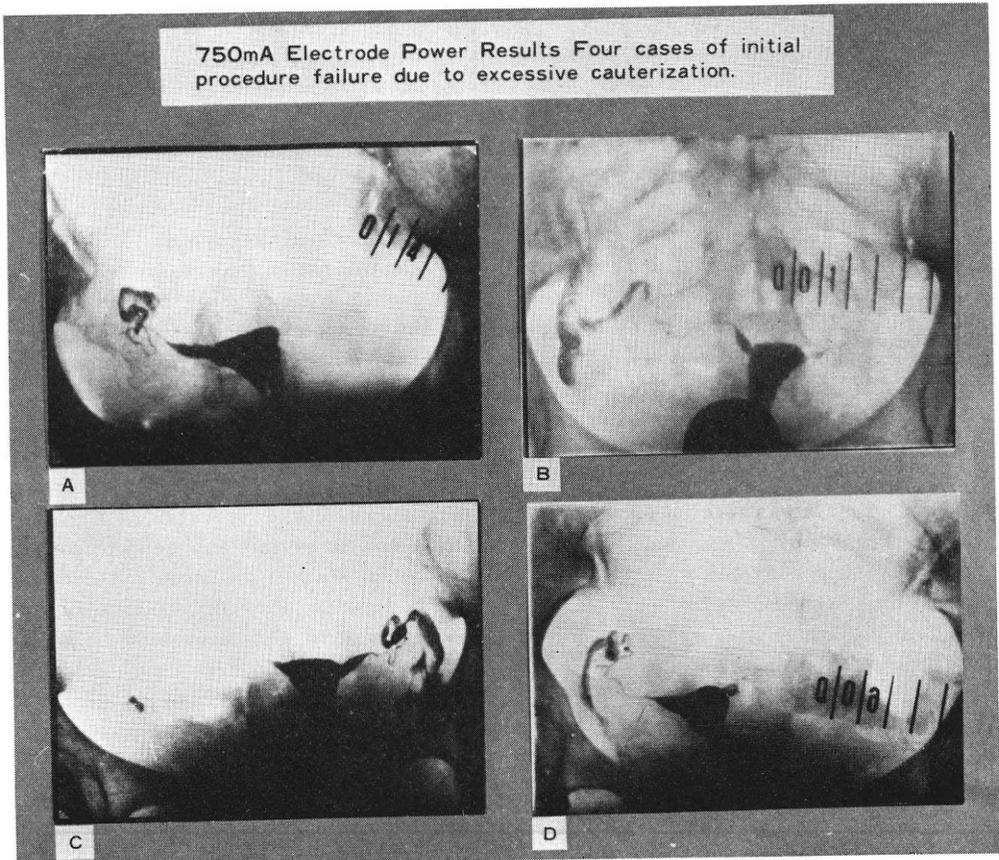


Figure 6

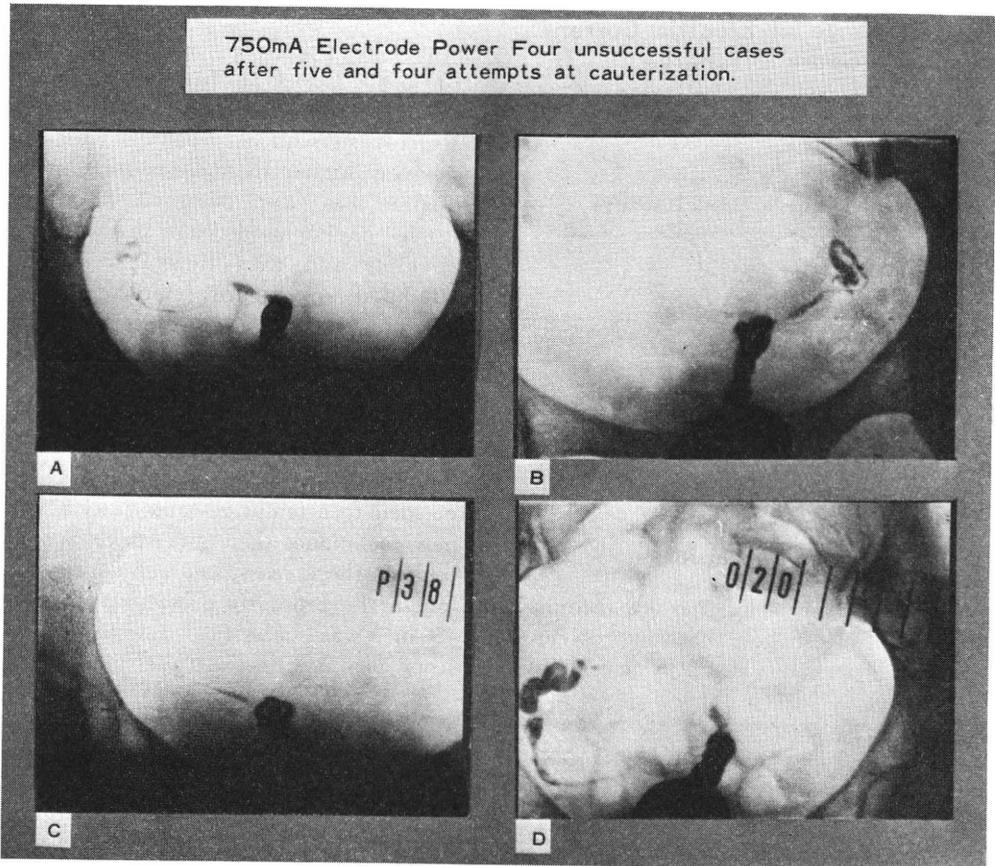


Figure 7

attempt as the uterine cavities had become considerably narrow following the repeated attempts at excessive frequencies. Although interstitial dilation has been attributed to the effects of a "living body reaction" and/or the generation of steam, the latter cause would seem to be more likely as this syndrome is not observed in cauterizations performed at the prescribed 450 mA.

Since 1971, 279 cases have been cauterized under fluoroscopy. As the Table 2 indicates, the success rate in postmenstrual cases has been 97% [91 out of 94 cases], and in post-abortion cases 92% [171 out of 185 cases]. An analysis of the remaining initial-procedure failures reveals that uterine retroflexion and/or displacement—thus making it difficult to locate the cornua even with fluoroscopy—were the primary causes. In almost all of these cases, however, the cauterization was successfully completed with one follow-up operation when

the prescribed technique was employed. While the use of fluoroscopy is recommended to maximize successful results, an overall initial-procedure success rate in excess of 90% in post-menstrual cases has been obtained without fluoroscopy when the prescribed techniques are used in connection with a pre-operative HSG examination to determine the cornual and uterine angles in relation to the pelvic axis. Although the sample is too small to permit any definite conclusions, 56 out of 56 post-menstrual procedures performed since the conclusion of the study which led to the development of the techniques described here have yielded initial-procedure successes without fluoroscopy.

As the Table 3 indicates, there have been a total of 259 post-operative pregnancies reported out of 1004 cases performed since 1953. It will be noted that the majority of post-operative pregnancies [65%] have occurred in the first year fol-

Table 2. 500-700 mA electrode power 279 cases results

Number of trials		1	2	3	4	5	Subsequent pregnancies
Total	279	262	17				
%		94%					
Non-pregnant at time of cauterization	94	91	3				4
%		97%					
Pregnant and artificially aborted at time of cauterization	185	171	14				4
%		92%					

Table 3. An analysis of 1004 cases

Years		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12~13	uncertain	total
1953~1971															
Total number of post-operative pregnancies		166	43	15	8	7	7	1	1	1	1	1		8	259
%		65	17	6	3	2	2							3	
A	1953~1975														
	Following adoption of post-operative H.S.G.	5	5	6	2	2	1	1	1	1	1	1		2	28
B	1953~1975														
	Ectopic pregnancies following adoption of post-operative H.S.G.		1	1		1	1								4

lowing the procedure. Of the total first-year pregnancies [166], however, only five have been reported in cases in which post-operative HSG's were employed. It is appropriate to add that all post-operative pregnancies reported in Line A [following the adoption of post-operative HSG's] occurred in cases in which the HSG had been taken at 60 mmHg or less; there have been no pregnancies reported in cases in which the requisite twelfth-week HSG was taken at 90 mmHg. [Experiments conducted over some eleven years to determine this optimal twelfth-week HSG pressure of 90 mmHg have indicated that pressures as high as 200 mmHg may be successfully used 24 weeks following the procedure].

Significantly, it will further be noted that there have been no ectopic pregnancies occurring during the first year following the

operation. Of the four examples of ectopic pregnancy reported in Line B [one occurring three years ago, and the other three occurring five to ten years ago], one case was due to the mis-reading of an HSG and the others were due to the failure of the patients to return for post-operative examinations. While there have been cases of reduction in uterine cavity size and a consequent decrease in menstrual flow, such cases have been relatively rare following the adoption of the three-phase technique described here and the performance of the operation at 450 mA. Other complications, such as menorrhagia, have not been observed.

Acknowledgments

The outline of this paper was presented at the XII Japanese Congress on Fertility and Sterility on Oct. 28, 77.

子宮角部焼灼法の改良点

石川 文 夫

(東京都北区石川医院)

子宮卵管造影法 (H.S.G.) で子宮角部を焼灼する前と後との影像を比較すると種々の変形はあるが大きく二つの典型にわけられる。一つは子宮角部に明らかな癒痕性癒着がみられるものと、他は単に円形類似の影像である。

前者は子宮腔の狭小が少い割に卵管の疎通が見当らず、後者には顕著な狭小がみられても卵管は疎通した症例があつた。

また、焼灼された卵管間質部の剖検所見では癒着した部分は子宮腔に面する僅か数 mm の筋層で、卵管の組織ではない。残る間質部卵管は破壊または萎縮した部分に於いても管孔は疎通していた。従つて子宮角部に形成

された癒痕性癒着は成績の成否を示す重要な影像であると思われた。

明らかな癒着の形成方法は子宮角部に所定の導子を接合して温度計の指針が摂氏 (C) 100° に達する時間平均 (秒) の 2 倍の時間 (秒) で火花放電を開始するように電流を調整して、放電をさらに 30 秒間継続することを目標とした。

この焼灼によつて子宮内膜腺上皮は焼去され筋組織の細片が導子金属部に付着するか、焼灼臭気が嗅がれるが、子宮後屈、後傾、時には前屈の子宮角も導子と適合されない症例があるからフルオロスコープすなわち H.S.G. で卵管間質部が焼灼の深さよりも長いことを確かめた上で、卵管開口部と導子の適合を計つた。

H.S.G. による検診は処置後 12~16 週 (第 3~4 月経) 以後に 90 mmHg の圧で行い、カセットの写真で判定した。

RESPONSES OF THE SERUM LH AND FSH TO LH-RH IN PROESTROUS RATS

Iwao YAMAZAKI, Hidekazu NAKAGAWA, Keiji YOSHIDA
and Yoshiaki KIMURA

Medicinal Research Laboratories, Central Research Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan

Abstract: Serum LH and FSH in diurnal rhythm and also in response to subcutaneous injection of 500 ng/100 g body weight of LH-RH at 14:30 were studied in intact and chlorpromazine-blocked proestrous rats by radioimmunoassay.

Spontaneous elevation of the serum LH and FSH in intact proestrous rats started from 17:00 and 18:00, respectively, remaining at the elevated level at least until 21:00. In chlorpromazine-blocked proestrous rats the surge of LH and FSH was depressed. A transient elevation of the serum LH and FSH in response to LH-RH in intact proestrous rats was followed by a declination from about 150 minutes later and, then, by re-elevation in accord with the spontaneous surge of gonadotrophin. In contrast, administration of LH-RH produced, in chlorpromazine-blocked proestrous rats, the early transient elevation of both serum LH and FSH, but the subsequent elevation of the serum LH was absent. Therefore, it is concluded that LH-RH treatment before the time of spontaneous surge of gonadotrophin does not affect the surge while chlorpromazine treatment suppresses the surge.

Introduction

Stimulation of the release of gonadotrophin by LH-RH and its analogues in chlorpromazine-blocked proestrous rats was previously reported to cause the ovulation^{1,2)}. Since the chlorpromazine-blocked proestrous rats provided an excellent model for the assay of substances with LH-RH-like activity, the present experiment was designed to compare the time-course of undulation of the serum LH and FSH as well as the response of both parameters to subcutaneous injection of 500 ng/100 g body weight of LH-RH in intact proestrous and chlorpromazine-blocked proestrous rats.

Materials and Methods

Female Sprague-Dawley rats purchased from Japan CLEA were allowed free access to a commercial diet of CE-2 (Japan CLEA) and drinking water in an air conditioned environment (24±1°C, 50-60% humidity)

illuminating 14 hours/day from 7:30 to 21:30. Five rats in the respective groups at the ages from 120 to 150 days and weighing 250 to 330 g were used. By examining the vaginal smear every morning the animals selected to show the regular 4 day sexual cycle more than two times were used on the proestrous day. The serum LH and FSH levels in intact proestrous animals were examined by the whole blood sampling at time-intervals of one or two hours from 9:00 to 21:00 on the proestrous day. Subcutaneous injection of 0.1 mg/100 g body weight of chlorpromazine in a volume of 0.02 ml at 15:30 into the intact animals was followed by estimation of the serum LH and FSH similarly from 15:00 to 21:00 on the proestrous day. LH-RH supplied from Dr. Fujino³⁾ was, immediately before use, dehydrated under reduced pressure and at 50°C for 5 hours and then weighed for dissolution in 0.1 ml/100 g body weight of physiological saline containing 0.1% bovine serum albumin (Wako), 20 U/ml of Trasylol®

(Bayer), and 0.01 N HCl. Subcutaneous injection of 500 ng/100 g body weight of LH-RH at 14:30 into proestrous rats was followed by estimation of the serum LH and FSH until 21:00 at the time-interval cited above. Animals were anesthetized with ether and to the serum separated from blood sampled from the abdominal aorta was added 0.1% volume of sodium azide for storage at -20°C until hormone assay.

By the use of NIAMDD rat LH and FSH radioimmunoassay kits, the serum LH and FSH levels were assayed following the double antibody technique of Midgley et al.⁴⁻⁶) duplicating the radioimmunoassay procedure. Labeling of both the LH and FSH with ^{131}I followed the chloramine T method of Greenwood et al.⁷) The measured values of the LH and FSH were expressed as weight of NIAMDD-Rat-LH RP-1 and NIAMDD-Rat-FSH RP-1, respectively. Since the presence of unknown substances in the serum sometimes caused shift of the standard curve of both hormone, graded doses of standard were added the same volume of the serum taken from hypophysectomized rats in order to obtain the standard curve.

Results

Figs. 1 and 2 illustrate diurnal changes in the serum LH and FSH as well as responses of both parameters to subcutaneous injection of 500 ng/100 g body weight of LH-RH into intact and chlorpromazine-blocked proestrous rats. Relatively low serum LH of about 200 to 300 ng/ml in intact proestrous rats before 16:00 was elevated gradually to 1,100 ng/ml at 19:00 and 1,200 ng/ml at 21:00. The serum FSH in these animals tended to be elevated from 15:00 and more markedly but gradually from 18:00 to about 210 ng/ml at 19:00 and 270 ng/ml at 21:00. In animals injected subcutaneously with 0.1 mg/100 g body weight of chlorpromazine at 15:30, lack of the elevation of both the serum LH and FSH occurring in intact proestrous rats from 17:00 to 21:00 was the most characteristic finding.

Subcutaneous injection of 500 ng/100 g body weight of LH-RH at 14:30 into intact proestrous rats resulted in a sharp elevation of the serum LH with a peak of 2,600 ng/ml at 16:00 followed by a decline to 690 ng/ml at 17:00 and by re-elevation with a peak

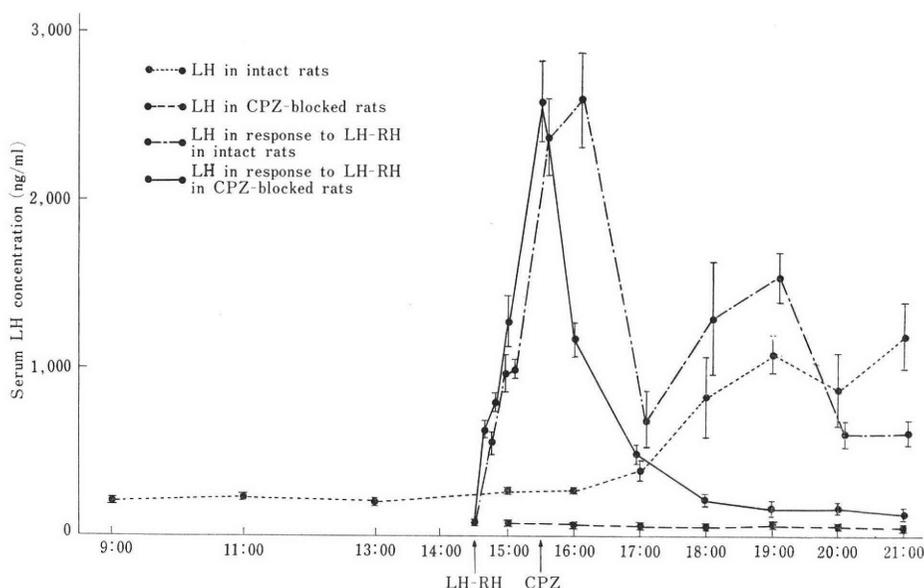


Fig. 1 Changes in the serum LH concentrations in the intact and chlorpromazine (CPZ)-blocked proestrous rat with or without subcutaneous administration of LH-RH (500 ng/100 g body weight at 14:30). LH concentrations were determined by radioimmunoassay, and expressed in terms of NIAMDD-Rat-LH RP-1 (mean ng, \pm S.E.).

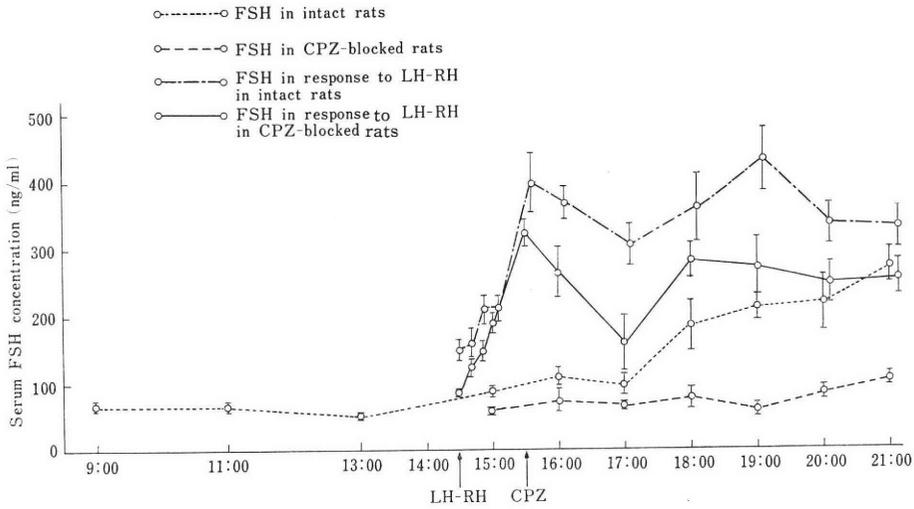


Fig. 2 Changes in the serum FSH concentrations in the intact and chlorpromazine (CPZ)-blocked proestrous rat with or without subcutaneous administration of LH-RH (500 ng/100 g body weight at 14:30). FSH concentrations were determined by radioimmunoassay, and expressed in terms of NIAMDD-Rat-FSH RP-1 (mean ng, \pm S.E.).

of 1,540 ng/ml at 19:00, which was in accord with the time-course of the spontaneous surge of LH. The elevation of the serum LH was accompanied by that of the serum FSH. The elevation of the serum FSH which occurred immediately after the LH-RH administration was rather gradual to a peak of about 400 ng/ml at 15:30 followed by a declination to 300 ng/ml at 17:00 and, thereafter, by re-elevation to a peak of 430 ng/ml at 19:00. The re-elevation was roughly in accord with the time-course of the spontaneous surge of the FSH.

In chlorpromazine-blocked rats, the subcutaneous injection of LH-RH at 14:30 was followed by a subcutaneous dose of chlorpromazine at 15:30. Elevation of the serum LH in response to LH-RH in chlorpromazine-blocked rats occurred in a similar manner to the intact proestrous rats. However, in these blocked animals the re-elevation of the LH from 18:00 was lacking and the elevated level of LH with a peak of 2,600 ng/ml at 15:30 was followed by declination to 200 ng/ml from 18:00. In contrast, elevated level of the serum FSH by LH-RH with a peak of about 310 ng/ml at 15:30 was followed by declination to 160 ng/ml at 17:00 and, thereafter, by re-elevation presenting a

plateau of 280 ng/ml from 18:00.

Discussion

The pituitary surge of gonadotrophin by a variety of stimuli of the central nervous system to release the hypothalamic LH-RH in the afternoon of the proestrous day, a so-called critical period, in the rat is followed usually by the occurrence of the ovulation next morning of the estrous day. Administration of central depressants such as barbiturate and dibenamine immediately before the critical period is known to prevent the release of the pituitary gonadotrophin resulting in prevention of the spontaneous ovulation^{8,9}. Observations of the ovulation-preventing effects of chlorpromazine at a variety of subcutaneous doses and also at a variety of administrative times on the proestrous day¹⁰ have demonstrated that the critical period in rats kept at an illuminating environment from 7:30 to 21:30 was in time-length from 18:00 to 20:30. This was confirmed by the evidence in the present experiment that the spontaneous elevation of the serum LH and FSH in intact proestrous rats occurred significantly from 18:00, and that the elevation was absent in rats treated subcutaneously with 0.1 mg/100 g

body weight of chlorpromazine at 15:30.

Subcutaneous injection of 500 ng/100 g body weight of LH-RH in intact proestrous rats at 14:30 produced immediately a sharp elevation of the serum LH followed by a relatively rapid declination, and a gradual elevation of the serum FSH followed by a slight declination. Both the serum LH and FSH, once declined, were found to be re-elevated from 18:00 when both the serum LH and FSH in non-treated proestrous rats started to be elevated by the spontaneous surge of the pituitary gonadotrophin indicating that pituitary reserve of both hormones was not exhausted by such exogenous dose of LH-RH.

Subcutaneous injection of chlorpromazine in proestrous rats at 15:30, when the serum LH and FSH were elevated in response to exogenous LH-RH to the peak level, depressed considerably the elevated levels of both hormones. Moreover, the re-elevation of the serum LH coinciding in time-course with the spontaneous surge of the pituitary LH was completely depressed. In contrast, the serum FSH, once declined, was found to present a less elevated plateau. These results indicate that chlorpromazine prevents the spontaneous surge of the pituitary LH by a mechanism which blocks the release of pituitary LH or hypothalamic LH-RH. Since the spontaneous surge of the pituitary FSH occurred also after the administration of chlorpromazine in combination with LH-RH, the mechanism responsible for the release of the pituitary FSH was concluded to be not affected by chlorpromazine in the presence of LH-RH. However, treatment of intact proestrous rats with chlorpromazine blocked the pituitary surge of both LH and FSH. The spontaneous surge of the pituitary FSH which occurred after the administration of chlorpromazine in combination with exogenous LH-RH might be caused by a possible activating role of the markedly released pituitary LH or FSH or both.

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. Ryo Nakayama for his kind guidance and helpful advice throughout this study. They are grateful to Dr. Kiro Shimamoto for his kind guidance and help

in preparing the manuscript. They also wish to express their gratitude to Dr. Masahiko Fujino for the supply of synthetic LH-RH.

References

- 1) Yamazaki, I. and Nakayama, R.: LH-RH bioassay with a parameter of ovulation-induction in the diestrous rat. *Folia Endocrinologica Japonica* 49: 189, 1973.
- 2) Yamazaki, I., Nakagawa, H., and Yoshida, K.: Induction of ovulation by LH-RH and its analogues in rats of various pre-ovulating sexual conditions. In preparation.
- 3) Fujino, M., Kobayashi, S., Obayashi, M., Fukuda, T., Shinagawa, S., Yamazaki, I., Nakayama, R., White, W. F., and Rippel, R. H.: Synthesis and biological activities of analogues of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 49: 698, 1972.
- 4) Midgley, A. R. Jr.: Radioimmunoassay: A method for human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone. *Endocrinology*, 79: 10, 1966.
- 5) Midgley, A. R. Jr.: Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocr. Metab.* 27: 295, 1967.
- 6) Monroe, S. E., Parlow, A. F., and Midgley, A. R. Jr.: Radioimmunoassay for rat luteinizing hormone. *Endocrinology*. 83: 1004, 1968.
- 7) Greenwood, F. C., Hunter, W. M., and Glover, J. S.: The preparation of ¹²⁵I-labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem. J.* 89: 114, 1963.
- 8) Everett, J. W., Sawyer, C. H., and Markee, J. E.: A Neurogenic timing factor on control of the ovulatory discharge of luteinizing hormone in the cyclic rat. *Endocrinology*. 44: 234, 1949.
- 9) Everett, J. W., and Sawyer, C. H.: A 24-hour periodicity in the "LH-release apparatus" of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Ibid.* 47: 198, 1950.
- 10) Yamazaki, I., and Nakayama, R.: Comparison of ovulation-inducing effect between estrogen and progesterone in the ovulation-blocked rat by chlorpromazine. *Endocrinol. Japan.* 19: 175, 1972.

LH-RH に対する proestrous ラット 血清 LH および FSH の反応

山崎 巖・中川秀和・吉田啓司・木村義昭

(武田薬品工業株式会社中央研究所医薬研究所)

Intact proestrous ラットおよびクロルプロマジンを投与した proestrous ラット (CPZ-blocked proestrous ラット) の血清 LH および FSH の日内変動ならびにこれらのラットに LH-RH 500 ng/100 g 体重を 14:30 に単回皮下投与後の血清 LH および FSH の変動を radioimmunoassay により測定した。

Intact proestrous ラット血清 LH および FSH の spontaneous な上昇はそれぞれ 17:00 および 18:00 頃より始まり、21:00 でも高値を維持していた。CPZ-blocked proestrous ラットではこの LH および FSH の上昇が抑制された。Intact proestrous ラットに LH-RH を投与した場合には、血清 LH および FSH はいずれも一過性に高値に達し、投与 150 分後に一旦低下した後 spontaneous gonadotrophin surge の時期と一致して再度上昇した。CPZ-blocked proestrous ラットに LH-RH を投与した場合にも血清 LH および FSH の一過性上昇がみられたが、その後の intact proestrous ラットの spontaneous な上昇と一致する上昇は LH では消失し、FSH では消失しなかった。

第69回日本不妊学会関東地方部会

昭和51年3月5日

I. 一般演題

- 1) 性染色体が 48, XXYY を示した睾丸機能低下症の1例
松本 泰, 和久 正良, 豊嶋 穆(帝京大泌尿器)
- 2) メラトニンのラットゴナドトロピン分泌抑制機序
佐藤直樹, 金沢元美, 荒井 清(帝京大産婦)

II. シンポジウム

不妊症診療の再検討

- 1) 不妊症検査の問題点
齊 藤 正 実(山梨県立中央病院産婦)
- 2) 機能性不妊症の形態学的考察
河 合 信 秀(三井記念病院産婦)
- 3) AIH の適応と効果
河 上 征 治(慶応大学産婦)
- 4) 男性不妊症診断・治療の再評価
岩 動 孝 一 郎(東大分院泌尿器)
- 5) 原因不明不妊症例の治療
雨 森 良 彦(日赤医療センター産婦)

第70回日本不妊学会関東地方部会

昭和51年6月26日

一般演題

- 1) 精管再吻合術の経験
○門脇和臣, 石橋晃, 小柴 健(北里大泌尿器)
- 2) 不妊症患者にみられた交叉性射精管の1例
○中島孝雄, 松本英亜, 三浦一陽
安藤 弘 (東邦大泌尿器)
- 3) α -chlorohydrin 投与が精子の授精能に及ぼす影響
○角 田 幸 生(農林省畜試)
M. C. Chang(ウースター研)
- 4) 高令ラットの子宮卵に関する2~3の実験成績
○清水工経, 野沢あき子, 岩城 章
(東邦大産婦)
- 5) 切迫流産における黄体ホルモンの治療効果
○蔡 友三, 中西資郎, 熊坂高弘
齊藤 幹 (東医歯大産婦)
- 6) 流早死産と母体メトヘモグロビン
○武井邦彦, 力武義之, 三浦宏平
荒木 勤, 室岡 一
(日医大産婦)

- 7) 妊娠初期の流産と母体血 2・3-DPG

○荒木 勤, 川崎尚和, 庄野哲央
武井邦彦, 室岡 一
(日医大産婦)

- 8) 妊娠に成功した不妊症患者の分娩経過について

○白 雲起(横浜南共済病院産婦)
植村次雄, 鈴木直行, 高口二郎
三上正憲, 塩島令儀
(横浜市大産婦)

- 9) 最近経験した不妊および流産患者の子宮内膜症

○植村和子, 三輪治子, 田中芳雄
華 長華, 黒島淳子
(東女医大産婦)

特別講演

ヒト睾丸におけるステロイド生合成

大 島 博 幸(東医歯大泌尿器)

第71回日本不妊学会関東地方部会

昭和51年10月9日

一般演題

- 1) クラインフェルターの1例
○柳沢洋二, 高木繁夫(日大産婦)
川生 明(日大病理)
- 2) ニューラパロスコピー
○柴田直秀, 西田修二, 有沢郁夫
岡田研吉 (東邦大産婦)
- 3) クリップによる卵管結紮の問題点
○柴田直秀, 宮崎 憲(東邦大産婦)
- 4) 卵管形成術の予後
○大久保綜也, 高野 昇, 高見沢裕吉
(千葉大産婦)
- 5) HSG による卵管通過障害像と組織所見との比較
○日原 弘, 飯島忠次, 河上征治
飯塚理八 (慶大産婦)
- 6) 不妊患者の精索静脈瘤の手術効果
○川添和久, 北島清彰(日大泌尿器)

特別講演

1. 馬卵子をめぐる諸問題
小 栗 紀 彦(北大農学部)
2. 最近の5つ子 馬 場 一 雄(日大小児)
3. 多胎妊娠よもやま話 沢 崎 千 秋(日大産婦)

第72回日本不妊学会関東地方部会

昭和51年12月4日

一般演題

- 1) 精管欠損症による不妊の1例
河村信夫, 鮫島正雄, 勝岡洋治(東海大泌尿器)
- 2) 前立腺肥大症術後の性機能とその counsel の経験
松本 泰, 和久正良, 豊嶋 穆, 石田克美
(帝京大泌尿器)
- 3) 切迫流産の予後判定因子の検討
赤塚正純, 小林俊文, 諸橋 侃, 飯塚理八
(慶大産婦)
- 4) IUD 挿入中の妊娠
村山 茂, 根本 謙, 野口忠夫
(東京電力病院産婦)
- 5) 異種着床卵の微細構造的研究
館 澄 江(筑波大・基医・解剖)
館 鄰(東大・理・動物)
- 6) 着床における細胞表面シアル酸の役割
館 鄰(東大・理・動物)
館 澄 江(筑波大・基医・解剖)

シンポジウム

- 妊娠と免疫, 特に主要組織適合抗原について
- 1) 形態学からみた FETO-MATERNAL JUNCTION
塩 塚 幸 彦(東海大産婦II)
 - 2) 胎盤の免疫学的意義
森 定 優(慶応大産婦)
 - 3) 妊娠と HLA 抗原
杉 原 義 信(東海大産婦I)
 - 4) 妊娠と白血球抗体 蛭 名 勝 忠(東京医大)
 - 5) 胎盤と HLA
井 上 博 雄(東海大血液センター)
 - 6) B cell Typing の臨床的意義
十 字 猛 夫(東京大輸血部)
 - 7) 絨毛性腫瘍と組織適合性
萩 野 陽 一 郎(青梅市立)

第73回日本不妊学会関東地方部会

昭和52年3月12日

一般演題

- 1) 不妊症における LH-RH Test の意義
小幡 巧, 杉田 元, 堀 洋二
(立正佼成病院産婦)

- 2) 辜丸の走査電子顕微鏡による観察
—実験的停留辜丸を中心に—
谷野 誠, 高田準三, 稲葉善雄, 小寺重行,
町田豊平 (慈大泌尿器)
- 3) ラット子宮での着床, 妊娠環境形成機序について
—片側妊娠ラットをモデルとして—
木下英夫, 遠藤 守, 篠塚正一, 山本育代
庄司 誠, 中島敏男, 蜂屋祥一(慈大産婦)
- 4) ネズミの脱落膜形成における細胞分裂制御機構
館 鄰(東大動物)
館 澄 江(筑波大基礎, 解剖)
- 5) IUD in the uterine cavity observed by the
glass fiber hysteroscope (16mm)
毛 利 隆 彰(毛利医院)

シンポジウム

いわゆる機能性不妊をめぐって

- 1) 頸管粘液の物理化学的性質
佐 賀 正 彦(聖マリアンヌ大産婦)
- 2) 卵巣因子について 品 田 孝 夫(群大産婦)
- 3) 受精障害と異常受精
井 上 正 人(東海大産婦)
- 4) 不妊原因としての内膜因子診断上の問題点
田 卷 勇 次(千葉大産婦)
- 5) 着床期内膜異常からみた機能性不妊
細 田 肇(慈大産婦)

第73回日本不妊学会関西支部集談会

昭和51年2月7日

特別講演 (I)

胎生期の間脳・下垂体系機能—ラットの実験を通じて
○江 口 保 暢(大阪府大獣医)

一般講演

- 1) ヒト胎児胎令による下垂体—性腺系機能の変遷と
性差 ○吉田 裕, 細道太郎, 佐々木謙司
横田栄夫, 一戸喜兵衛
(和歌山医大産婦)
- 2) ヒト胎児下垂体副腎系機能について
 - 1. 副腎の組織形態学的立場から
○岡 村 均(京大産婦)
 - 2. 臨床内分泌学的立場から
○麻 生 武 志(京大産婦)
- 3) 妊娠個体の下垂体機能—特に成長ホルモン(LGH)
プロラクチン(LPRL), ならびに甲状腺刺激ホル
モン(LTSH)分泌予備機能を中心として

○森川 肇, 中村 章, 川口恵子, 斉藤幸次
金沢精一, 望月真人, 東条伸平

(神戸大産婦)

4) 異常妊娠の内分泌と Dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S) テスト

○本多俱彦, 平井 至, 出口正喜, 森川 肇
望月真人, 東条伸平(神戸大産婦)

特別講演 (II)

性ホルモンの生合成と性の分化

○松 本 圭 史(大阪大病理II)

第74回日本不妊学会関西支部集談会

昭和51年6月19日

一般講演

1) 液性ならびに細胞性免疫の流早産に対する影響
○佐治文隆, 中村嘉郎, 若尾豊一, 根来孝夫
都竹理, 倉智敬一(大阪大産婦)

2) 無排卵症患者の免疫学的検討
○北 川 道 夫(北野病院産婦)

3) 卵胞発育に及ぼす性ステロイドの作用
○和田裕充, 水野正允, 仲野良介, 東条伸平
(神戸大産婦)

4) 雌性幼若ラット卵巢中 MAO 活性の酵素組織化学的検討
○万井正章, 森川博史, 岡村 均
西村敏雄(京大産婦)
吉 田 吉 信(滋賀医大産婦)

5) ヒト「子宮, 卵管, 卵巣ユニット」灌流時における Prostaglandin の影響 (第2報) — とくに黄体を内包するユニットについて—
○北浦 豊, 郭 英富, 土橋俊明, 福西秀信
東条伸平(神戸大産婦)

6) 乏精子症の妊娠例について
○布谷弘光, 下村虎男(北野病院産婦)

7) エンドメトリオーシスの疑妊療法における下垂体, 卵巣機能
○池田 良, 植木 実, 佐野 隆, 土居荘之介
杉本 修(大阪医大産婦)

第75回日本不妊学会関西支部集談会

昭和51年9月4日

一般講演

1) 長期不妊後, HMG-HCG 療法で妊娠, 分娩した1症例
橋場信之, 仲野良介, 東条伸平

(神戸大産婦)

鷲 尾 元 夫(国立明石病院産婦)

2) Clomiphene-HMG-HCG 療法による排卵誘発

安田 基, 衣笠隆之, 三宅 侃, 近藤国雄
宮崎正敏, 青野敏博, 倉智敬一

(大阪大産婦)

3) ヒト月経周期中 Monoamine Oxidase 活性

森川博史, 万井正章, 岡村 均, 西村敏雄

(京大産婦)

4) 妊孕現象と性ステロイドの免疫学的意義

小林八郎, 森 崇英, 鈴木 瞭, 北川道夫
西村敏雄(京大産婦)

5) 生殖生理研究モデルとしてのニホンザルの意義

麻 生 武 志(京大産婦)

大島 清, 松林清明(京大霊長類研)

6) 長期不妊婦人に見られる卵管周囲癒着の診断と治療

杉 本 修(大阪医大産婦)

7) ラットのX線照射卵巣および polycystic ovary におけるステロイド・ホルモン分泌

沢田 勉, 市川茂孝(大阪府大農)

8) 男性不妊外来における Klinefelter 症候群について

谷風三郎, 真弓研介, 高橋靖昌, 守殿貞夫
石神囊次(神戸大泌尿器)

特別講演

性ステロイドの卵巣発現過程

岡 田 弘 二(京都府立医大)

第76回日本不妊学会関西支部集談会

昭和52年2月5日

演 題

1) 男性不妊外来における妊娠成功例の検討 (最近の症例を中心に)

○友吉唯夫, 小松洋輔(京大泌尿器)

2) 抗ゴナドトロピン抗体を用いた新しい避妊法に関する研究

○谷沢 修, 山地建二, 久 靖男, 倉智敬一
(阪大産婦)

小 林 彌 仁(大阪成人病センター)

3) ラット卵巣におけるプロゲステロンの核内移行に対する 5 α -dihydroprogesterone の促進効果

○森岡宏至, 市川茂孝(大阪府大畜産)

4) 家兎黄体形成過程における性ステロイド生合成

○鈴木 瞭, 森 崇英, 藤田泰彦
西村敏雄(京大産婦)

- 5) ヒト・トロホブラストの組織培養, とくに走査・透過電顕的観察

○木下幹久, 富永敏朗, 曾根春男
小笹 宏, 西村敏雄(京大産婦)

- 6) ヒト卵胞の酵素組織化学的検討

○万井正章, 森川博史, 岡村 均
西村敏雄(京大産婦)
吉 田 吉 信(滋賀医大産婦)

- 7) ラット卵子の体外受精に及ぼす各種ヘキソースの影響 ○丹羽皓二, 入谷 明(京大畜産)

第12回日本不妊学会北陸支部総会

昭和51年12月18日

一般演題

- 1) 当教室の過去12年間(昭和40年~51年10月)におけるクラインフェルター症候群15例の臨床的検討
萩中隆博, 長野賢一, 田近栄司, 宮崎公臣
勝見哲郎, 黒田恭一(金大泌尿器)
- 2) 当科における原発性男子不妊症の治療成績
金田泰雄, 長野賢一, 折戸松男, 塚原健二
宮崎公臣, 黒田恭一(金大泌尿器)
- 3) 排卵誘発剤と多胎妊娠
寺田 督, 荒木克己, 富田嘉昌, 大崎勝三
赤祖父一知(金大産婦)
- 4) 1976年の1年間における当院の AIH の現況
—その適応と妊娠率—
西 野 隆, 館野 政也, 大志摩敦明
舌 野 徹, 朝本 明弘, 林 義 則
(富山県立中央産婦)
- 5) 超音波断層像からみた妊娠初期異常像
杉浦幸一, 友田 明, 栗野利春, 加藤俊明
桑原惣隆(金医大産婦)
- 6) 切迫流産患者における HPL および α -fetoprotein 値について
松山 毅, 高村昌輔(国立金沢産婦)

- 7) 機能性不妊の考察

桑 原 惣 隆(金医大産婦)

第15回日本不妊学会中四国支部総会

昭和51年9月19日

- 1) 陰嚢内疾患診断に関するサーモグラフィーの効用
越戸克和, 酒徳治三郎(山大泌尿器)
- 2) 不妊症における hCG 療法の検討
藤島一典, 木下恒夫, 猪野博保, 櫛木範夫
奈賀 脩(徳大産婦)
- 3) 当教室の妊孕外来における治療成績
竹内 悟, 松家五朗, 加藤秀之, 増田歳久
奈賀 脩, 森下 一, 高橋久寿(徳大産婦)
吉 本 忠 弘(国立善通寺産婦)
- 4) TPD 処理マウス精子の in vitro 授精能について
古川茂典, 沖増英治, 内海恭三, 湯原正高
(岡大農)
- 5) 長期低温保存ラット胚の発育産子の学習能力について(予報)
西村和彦, 内海恭三, 湯原正高(岡大農)
- 6) 血中エストロゲン値と頸管粘液との相関性
藤野俊夫, 伊東武久, 宮内文久, 鳥越 正
(山大産婦)
- 7) 無排卵婦人の LH-RH test と脳波異常に関する研究(第2報)
金田健一, 吉賀 峻, 田頭稔弘, 沢原光信
前田一雄(鳥大産婦)
- 8) 男子性腺疾患における LH-RH テスト, hCG テストの意義について
森岡政明, 赤枝輝明, 大橋輝久, 高田元敬
新島端夫(岡大泌尿器)

特別講演

ゴナドトロピン研究の歴史と最近の動向

仲 野 良 介(神戸大産婦)

お 知 ら せ

1. 第6回 アジア、オセアニア内分泌会議

日 時 1978年(昭和53年)1月23日～27日
場 所 シンガポール(シャングリラホテル)
講演申込み期限 1977年(昭和52年)8月31日必着(事務局へ)、200字以内の抄録を4部つける。
参加申込期限 1977年(昭和52年)10月15日
公 用 語 英 語
参加登録費 正参加者 250シンガポールドル
同伴者 100 〃
* 6月初現在 1S\$=113円
事 務 局 the Secretary Organising Committee,
6 Asia & Oceania Congress of Endocrinology, c/o Academy of Medicine, 4-A College Road, Singapore (3), Republic of Singapore

2. 世界不妊学会第9回世界大会は、本年4月12日より16日まで5日間、Miami City (U.S.A.) で開催されたが、そのさい、次回の第10回世界大会開催について、次の決定がなされた。

時 期 1980年(昭和55年)
開 催 地 Madrid (Spain)

3. 日本医師会フィルムライブラリー(含ビデオテープ)をご利用の方に

本ライブラリーでは

16ミリフィルム(光学録音方式)

8ミリカートリッジフィルム(テクニカラー方式)

ビデオテープ[カセット、オープンリール(AV方式)]の貸出をおこなっています。

貸出料 不要

予約申込みは 使用日、使用団体名、使用行事名、観覧者数を記入し下記宛、使用日の10日前までにお申込み下さい。希望フィルム、ビデオテープがすでに貸出されている場合もありますので、第2希望もお知らせ下さい。

貸出本数、貸出期間

貸出は原則として、1回につき3本以内、使用期間は3日以内(輸送期間は除く)といたします。

申 込 先 東京都千代田区神田駿河台2-5

日本医師会学術課 〒101 03 (291) 2121(代) 内線 269

(「テレビ医学研究講座」のフィルム、ビデオテープは藤沢薬品各営業所でも扱っております。)

昭和52年2月1日現在の所蔵16ミリフィルムは711本 8ミリカートリッジは224本 ビデオテープは181本(カセット176本、オープンリール5本)です。

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。特に号数が必要とする場合は、巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

- 例1. Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy, Amer, J, Obstet, Gynec. 25: 104, 1933
2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博: 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4: 13, 1959
3. 中島精, 中村正六, 角田英昭: 人工妊娠中絶と妊孕性, 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、東京都新宿区市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内
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 22巻3号

昭和52年6月25日印刷
昭和52年7月1日発行

編集兼 発行者	芦原慶子
印刷者	中村清雄
印刷所	東京都品川区上大崎3-12-15 一ツ橋印刷株式会社
発行所	東京都品川区上大崎3-12-15 社団法人 日本不妊学会 東京都新宿区 市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内 Tel (03) 267-4635

振替口座番号 東京 7-93207