

Japanese Journal of Fertility and Sterility

October 1977

# 日本不妊学会雑誌

第 22 卷

第 4 号

昭和 52 年 10 月 1 日

— 目 次 —

第 22 回 (社) 日本不妊学会学術総会抄録号

原 著

性腺刺激ホルモンによるマウスの反復過排卵誘起……………石島芳郎・他… 1

無排卵婦人の LH-RH TEST と脳波異常に関する研究……………金田健一・他… 7

Field stimulation による摘出ヒト卵管の反応について……………是氷迪夫・他…13

男子不妊症に関する研究 第 2 編 実験的研究  
各種不妊症治療剤の睾丸内酸フォスファターゼ  
におよぼす影響について……………齋藤 薫…22

EFFECTS OF ESTROGEN-PROGESTERONE TREATMENT  
ON SERUM AND PITUITARY GONADOTROPHIN  
LEVELS AND GONADOTROPHIN RELEASE AFTER  
LH-RH TREATMENT IN OVARIECTOMIZED RATS  
……………Iwao YAMAZAKI・他…33

HISTOCHEMICAL STUDIES ON THE INDUCTIONS OF  
3 $\beta$ -AND 17 $\beta$ -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE  
IN THE OVARY, ADRENAL CORTEX AND LIVER OF  
FEMALE RATS……………Junya HATA…39

Estradiol-<sup>125</sup>I kit 法と Estradiol-<sup>3</sup>H radioimmunoassay 法の比較…植村次雄・他…49

第 22 回 (社) 日本不妊学会学術総会抄録……………59

## CONTENTS

Repeated Superovulation following Administration of Exogenous Gonadotrophins in Mice.....	<i>Y. Ishijima &amp; Y. Sakuma</i> ....	1
The studies on LH-RH TEST with respect to abnormal electroencephalographic finding in anovulatory women.....	<i>K. Kaneda, T. Yoshiga, M. Sawahara, T. Tagashira &amp; N. Iba</i> ....	7
In vitro response of human oviducts to field stimulation .....	<i>M. Korenaga &amp; S. Yamamoto</i> ....	13
Clinical and experimental studies on male infertility 2. Experimental studies Histochemical demonstration of acid phosphatase activity in the testes of mice and their response to the drugs for the male infertility .....	<i>K. Saito</i> ....	22
Effects of Estrogen-progesterone treatment on serum and pituitary gonadotrophin levels and Gonadotrophin release after LH-RH Treatment in ovariectomized rats ..	<i>I. Yamazaki, H. Nakagawa, K. Yoshida &amp; Y. Kimura</i> ....	33
Histochemical studies on the inductions of 3 $\beta$ -and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in the ovary, Adrenal cortex and liver of female rats.....	<i>J. Hata</i> ....	39
Comparison Between Estradiol- <sup>125</sup> I kit Method and Estradiol- <sup>3</sup> H Radioimmunoassay Method in Serum Estradiol Values Obtained.....	<i>T. Uemura, J. Kooguchi, K. Shirasu &amp; Y. Shiojima</i> ....	49

## 性腺刺激ホルモンによるマウスの 反復過排卵誘起

### Repeated Superovulation following Administration of Exogenous Gonadotrophins in Mice

東京農業大学畜産学科

石 島 芳 郎

Yoshiro ISHIJIMA

Department of Zootechnical Science, Tokyo University  
of Agriculture, Setagaya-ku, Tokyo

日本大学農獣医学部

佐 久 間 勇 次

Yuzi SAKUMA

College of Agriculture and Veterinary Medicine,  
Nihon University, Setagaya-ku, Tokyo

CF#1系および dd 系の未経産マウスに過排卵処理を10日、20日および30日間隔で、それぞれ4回までくりかえし、反復処理の間隔と排卵反応の関係を吟味した。

この実験での過排卵処理は、5IUのPMSを皮下注射し、ついで48時間後、5IUのHCGを皮下注射する方法を用いた。

その結果、CF#1系マウスにおいては、排卵陽性率はいずれの間隔区も2回目までは100%であったが、10日および20日間隔区は3回目以降、30日間隔区は4回目に低くなる傾向がみられた。平均排卵数はいずれの区も2回目までは有意な減少はみられなかったが、3回目以降顕著な減少がみられ、初回の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ 程度にまで低下した。また、dd系マウスにおいては、排卵陽性率は初回から約90%であったが、2回目まではいずれの間隔区も初回と変わりなく、3回目以降極端な低下を示した。平均排卵数はいずれの区も2回目以降初回の半数あるいはそれ以下に減少した。

なお、dd系マウスの20日間隔の反復処理において、2回目から3回目にかけての間隔を30日、40日および50日と長くおいた反応をみたところ、排卵陽性率は40日以上おくと2回目の反応程度に改善され、排卵数も50日おくといくぶん改善されることが知られた。

#### 緒 言

性腺刺激ホルモンによる過排卵処理を同一個体に反復した場合、処理回数が増すと排卵反応が著しく低下することが、すでにウシ (Willett et al. 1953, 山内および中原 1961, Jainudeen et al. 1966, 杉江ら 1972), ウサギ (Adams 1953, 佐久間ら 1964, Maurer et al. 1968, 角田ら 1973) およびマウス (Edwards and Fowler 1960, Lin and Bailey 1965) で知られている。こ

のことは、過排卵を応用して同一個体から継続して卵子を採取する場合や、過剰妊娠誘起をねらう場合に大変支障になる問題である。しかしながら、今のところ、この原因の解明ならびに改善方法の検討は充分になされていない (Lin and Bailey 1965, Jainudeen et al. 1966, Maurer et al. 1968, 杉江ら 1973)。

この研究では、これらの点をマウスで解明していく前段階として、まずマウスにおける反復処理に対する反応性を知る目的で、CF#1系および dd 系を対象に10日~

30日の間隔で4回まで過排卵処理をくりかえし、排卵反応の推移をみると共に、反復処理の間隔と反応の関係を吟味した。

### 実験材料および方法

この実験には、著者らが維持しているCF#1系の未経産マウス(開始時80日齢)および市販のdd系の未経産マウス(60日齢)を供試した。

過排卵処理は、マウスの性周期を無視して午後5時に5IUのPMS(セトロロピンまたは国際標準品)を皮下注射し、ついで48時間後5IUのHCG(動薬検標準品)を皮下注射する方法を用い、両マウスとも、この処理法を10日、20日および30日間隔で、それぞれ4回までくりかえして行なった。また、dd系の一部には、初回から2回目の間隔を20日とし、2回目から3回目までのあいだを20、30、40および50日の間隔をとり反応を比較した。なお、これらの処理の間隔は、HCG注射後つぎのPMS注射までの日数とした。

排卵検査は、いずれの場合もHCG注射後24時間にマウスを殺し、顕微鏡下で卵管膨大部内卵子を算定した。

### 実験結果

CF#1系マウスにおいて、10日、20日および30日間隔で過排卵処理をそれぞれ4回までくりかえした結果、Table 1およびFig. 1に示されるような反応成績が得られた。排卵陽性率は、10日と20日間隔の2区は2回目までは100%であったが、3回目以降低くなる傾向がみられた。30日間隔の区は3回目まで100%であったが、4回目にはやはり低下した。排卵陽性率の低下の傾向は、処理間隔が短い方が顕著であった。平均排卵数は10日間隔が2回目に16.4コと初回(23.6コ)よりいくぶん低くなっていたが、20日と30日間隔区はともに初回と差がみられなかった。3回目以降はいずれの区も初回の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ 程度に減少した。この3回目以降の排卵数は、初回にくらべ有意に低いものであった。卵巣重量は、いずれの間隔区も初回より2回目に重くなる傾向がみられ、3回目以降は初回より有意な低下がみられた。

dd系マウスにおいては、Table 2およびFig. 2に示されるように、排卵陽性率は初回から88%といくぶん低かったが、いずれの間隔区も2回目までは初回と大差ない傾向を示し、3回目以降に極端な低下を示した。平均排卵数は、初回21.0コであったのが、2回目以降はいずれの区も半数あるいはそれ以下に減少し、CF#1系より早い回から排卵数の低下がみられた。卵巣重量はCF#1系ほど顕著な傾向はみられなかったが、10日と20日間隔区では3回目以降、また30日間隔区では4回目でいく

ぶん低くなっていた。

dd系マウスの20日間隔の反復処理において、2回目から3回目にかけての間隔を30日、40日および50日と延長し、反応に改善がみられるかどうか検討した結果、Table 3に示すような成績が得られた。Table 3からあきらかなように、3回目の排卵陽性率は40日以上おくことによつて2回目の反応程度に改善され、また、排卵数は50日間おくことによつてかなり改善されることが判明した。

### 考 察

マウスの反復過排卵誘起に関しては、すでにLin and Bailey (1965)がBALB/C系およびC57BR系のマウスを対象に、PMS 3 IUとHCG 6 IUの過排卵処理を4日、1週間および2週間の間隔で10回までくりかえした成績を報告している。それによると、BALB/C系マウスでは、4回~5回目の処理から排卵数の急激な減少がみられ、その後は全く排卵しなくなるのに対し、C57BR系マウスでは、排卵数の低下は3回目からみられるが、その後の低下はきわめてゆるやかで、10回目でも排卵は完全に抑制されないこと、さらに、反復処理による反応の低下は、両系統により程度の差こそあれ、処理の間隔が短い方が顕著な傾向にあることをみている。

今回の実験に用いたCF#1系およびdd系マウスの場合も、共に反復処理の回数が増すことにより排卵反応の低下が著しいことが共通した現象としてみられた。しかし、反応性にはやはり系統差があり、排卵数の有意な減少は、CF#1系では3回目の処理からであるのに対し、dd系はすでに2回目からはじまっていた。このように反復処理に対する反応性に系統差がみられるのは、性腺刺激ホルモンに対する感受性が系統によつてそれぞれ異なるためと思われる。性腺刺激ホルモンにより過排卵を誘起した場合、同量のホルモン量でのマウスの排卵成績が系統によつて異なることは、一般の過排卵処理の場合にも報告されている(Edwards et al. 1963, 佐藤 1967, 伊藤ら 1971)。

今回の実験とLinら(1965)とではホルモン量、反復間隔など実験条件が異なるので、一概に成績を比較することはできないが、Linら(1965)の報告で反応低下が顕著であったBALB/C系の有意な排卵数の減少が、今回の実験より反復間隔の短い区においてさえ回数が遅いことを考えると、CF#1系およびdd系の方が反復処理による影響が大きい系統とみられる。

この実験で、反復間隔を10日、20日および30日の3間隔で比較してみたところ、CF#1系では長い間隔をおいた区がわずかながら反応低下が緩和される傾向にあつ

Table 1 Ovulatory response to repeated administration of gonadotrophins in CF # 1 mice

Intervals	Criteria	Periods			
		1	2	3	4
10 days	No. of mice examined	20	10	10	10
	% ovulated	100	100	60	40
	Ave. no. of ova/mice ovulating	23.6	16.4	7.2	4.8
	± S. E.	2.43	3.01	1.80	2.00
	Ave. weight of ovaries	15.9	21.4	12.5	12.0
	± S. E. (mg)	0.84	1.05	1.24	1.31
20 days	No. of mice examined		10	10	10
	% ovulated		100	80	60
	Ave. no. of ova/mice ovulating		23.0	7.8	3.7
	± S. E.		3.68	3.41	1.14
	Ave. weight of ovaries		18.1	17.8	7.6
	± S. E. (mg)		0.96	1.02	1.84
30 days	No. of mice examined		10	10	10
	% ovulated		100	100	60
	Ave. no. of ova/mice ovulating		20.2	10.2	8.5
	± S. E.		1.85	2.37	3.30
	Ave. weight of ovaries		20.8	10.9	10.8
	± S. E. (mg)		0.96	0.95	1.90

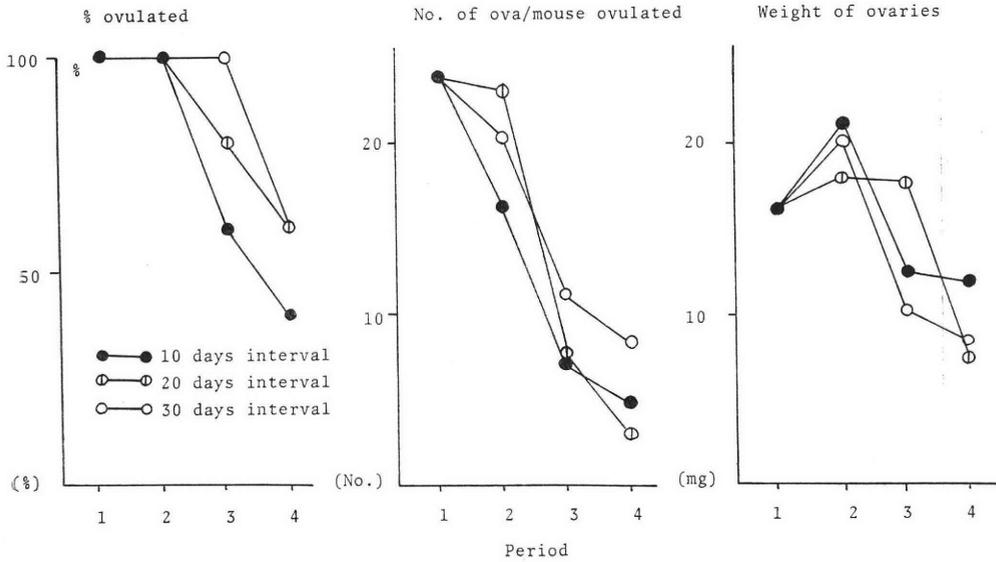


Fig. 1 Ovulatory response to repeated administration of gonadotrophins in CF # 1 mice

Table 2 Ovulatory response to repeated administration of gonadotrophins in dd mice

Intervals	Criteria	Periods			
		1	2	3	4
10 days	No. of mice examined	16	10	10	7
	% ovulated	88	70	30	57
	Ave. no. of ova/mice ovulating	21.0	13.7	2.3	9.0
	± S. E.	2.16	3.93	0.67	1.22
	Ave. weight of ovaries	21.0	23.2	16.2	17.4
	± S. E. (mg)	0.78	1.55	1.94	1.84
20 days	No. of mice examined		10	10	8
	% ovulated		90	50	50
	Ave. no. of ova/mice ovulating		10.7	11.8	8.3
	± S. E.		3.37	4.42	1.55
	Ave. weight of ovaries		27.3	18.7	19.8
	± S. E. (mg)		1.91	1.88	2.36
30 days	No. of mice examined		9	9	8
	% ovulated		89	44	63
	Ave. no. of ova/mice ovulating		3.8	10.5	8.6
	± S. E.		0.88	1.66	3.44
	Ave. weight of ovaries		25.6	22.5	17.5
	± S. E. (mg)		2.06	3.66	1.44

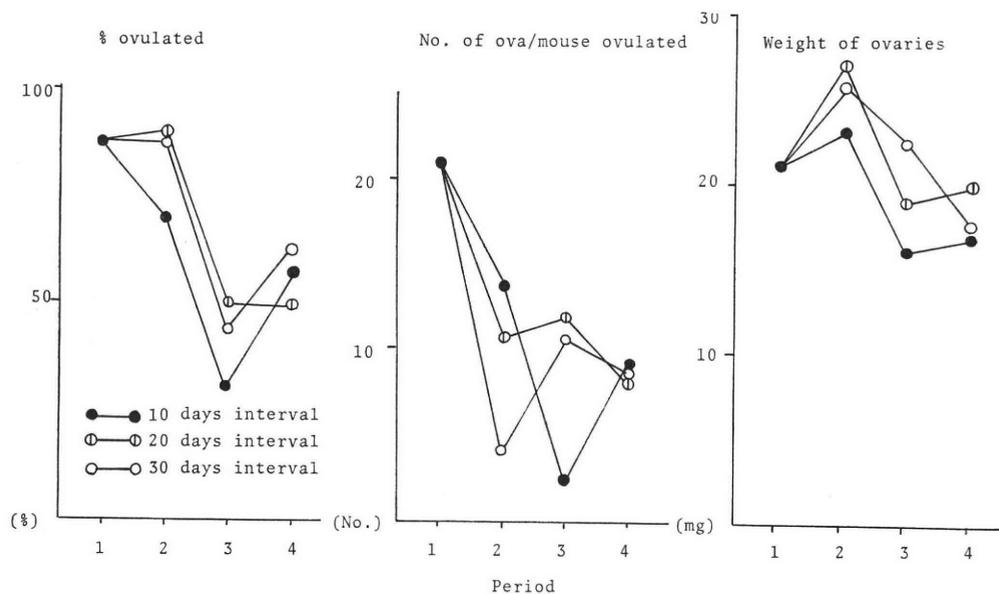


Fig. 2 Ovulatory response to repeated administration of gonadotrophins in dd mice

Table 3 Effect of different intervals from period 2 to 3 on ovulatory response in dd mice reciving 2 succesive treatment

Criteria	Periods					
	1	2	3			
			20 days	30	40	50
No. of mice examined	16	10	10	10	10	9
% ovulated	88	90	50	70	90	89
Ave. no. of ova/mice ovulating	21.0	10.7	11.8	4.6	3.6	15.9
± S. E.	2.16	3.37	4.42	1.63	0.80	4.01
Ave. weight of ovaries	21.0	27.3	18.7	27.7	26.9	29.4
± S. E. (mg)	0.78	1.91	1.88	1.74	2.96	3.32

た。それに対し、dd 系は10日~30日の間隔では一定の傾向を示さなかつた。これは、dd 系が初回より排卵陽性率が100%に達しなかつたように反応に安定性を欠くことが一因と思われる。dd 系でも2回目から3回目にかけて40~50日間休養させたものでは、反応の改善がいくぶん認められた。このことは、反復間隔を相当長期間おけば反応低下を改善できることを示唆している。しかしながら、改善された CF# 1 系の30日休養させた例や dd 系の50日休養させた例でも、排卵成績は初回にくらべて有意に低いもので、到底反復間隔の日数だけでは解決できるものとは思われない。

いずれにしても、今回の実験で CF# 1 系および dd 系マウスに過排卵処理を反復すると、系統差は別として反応低下が著しいことが判明したので、それぞれの反応をもとに要因解析や改善方法をすすめていくことが可能のように思われた。

稿を終るにあたり、ホルモンの標準品および dd 系マウスの入手にご配慮を賜わった農林省動物医薬品検査所窪道護夫博士に拝謝する。なお本研究は文部省科学研究費の補助金によって行なつた。

文 献

- 1) Adams C. E.: Inhibition of superovulation in the rabbit. *Nature*, 172, 82-83, 1953.
- 2) Edwards, R. G. and Fowler, R. E.: Superovulation treatment of adult mice: their subsequent natural fertility and response to further treatment. *J. Endoc.*, 21, 147-154, 1960.
- 3) Edwards, R. G., Wilson, E. D. and Fowler, R. E.: Genetic and hormonal influences on ovulation and implantation in adult mice treated with gonadotrophins. *J. Endoc.*, 26, 389-399, 1963.
- 4) 伊藤雅夫, 佐久間勇次, 猪 貴義: 過排卵反応に及ぼす諸要因の解析。I マウス系統間におけ

る過排卵反応の差違。日畜会報, 42(学会号), 51, 1971.

- 5) Jainudeen, M. R., Hafez, E. S. E., Gollnick, P. D. and Moustafa, L. A.: Antigonadotropins in the serum of cows following repeated therapeutic pregnant mare serum injections. *Am. J. Vet. Res.*, 27, 669-675, 1966.
- 6) Lin, T. P. and Bailey, D. W.: Difference between two inbred strains of mice in ovulatory response to repeated administrations of gonadotrophins. *J. Reprod. Fert.*, 10, 253-259, 1965.
- 7) Maurer, R. R., Hunt, W. L. and Foote, R. H.: Repeated superovulation following administration of exogenous gonadotrophins in dutch-belted rabbits. *J. Reprod. Fert.*, 15, 93-102, 1968.
- 8) 佐久間勇次, 石島芳郎, 石田一夫: FSH 製剤による家兎の過排卵反復誘起に関する研究, 特にアンチホルモン産生に対する考察。日不妊会誌, 9, 1-4, 1964.
- 9) 佐藤晶子: ハツカネズミ (*Mus musculus*) における2系統 (dd 系, Swiss albino 系) の人為過剰排卵実験のホルモン投与量と排卵数の関係 (予報)。苦小牧駒沢短大研究紀要, 3, 27-32, 1967.
- 10) 杉江 佶, 相馬 正, 福光 進: 牛の人工受胎に関する研究, 反復過剰排卵誘起処置について。日畜会報, 43(学会号), 45, 1972.
- 11) 杉江 佶, 相馬 正, 福光 進: 牛の人工受胎に関する研究, 反復多排卵誘起処置について (続報)。日畜会第62回大会要旨, 49, 1973.
- 12) 角田幸生, 三宅正史, 入谷 明, 西川義正: 家兎の過排卵並びに反復過剰排卵誘起。第14回哺乳動物卵子談話会要旨, 6-7, 1973.
- 13) Willett, E. L., Buckner, P. J. and McShan, W. H.: Refractoriness of cows repeatedly superovulated with gonadotrophins. *J. Dairy Sci.*, 36, 1083-1088, 1953.
- 14) 山内 亮, 中原達夫: 牛におけ過剰排卵について。家畜繁殖誌, 6, 147-151, 1961.

Repeated Superovulation following  
Administration of Exogenous  
Gonadotrophins in Mice

**Yoshiro Ishijima and Yuzi Sakuma\***

Department of Zootechnical Science, Tokyo  
University of Agriculture and \*College  
of Agriculture and Veterinary  
Medicine, Nihon University

The present study was undertaken to examine

the effect of four successive superovulation treatment at intervals of 10 days, 20 days or 30 days on ovulatory response of CF#1 and dd adult mice. Superovulation was induced by the subcutaneous injection of 5 IU pregnant mare serum gonadotropin and followed 48 hours later by the subcutaneous injection of 5 IU human chorionic gonadotrophin.

The results obtained are presented in Table 1, 2 and 3. The decrease in ovulatory response was found markedly at third periods for CF#1 mice and second periods for dd mice.

# 無排卵婦人の LH-RH TEST と脳波異常に 関する研究

The studies on LH-RH TEST with respect to abnormal  
electroencephalographic finding in anovulatory women.

鳥取大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 前田一雄教授)

金田 健一 吉賀 峻 沢原 光信  
Kenichi KANEDA Takashi YOSHIGA Mitunobu SAWAHARA  
田頭 稔弘 井庭 信幸  
Takahiro TAGASHIRA Nobuyuki IBA

Obst. & Gyn. Dept. of Medical School Tottori University.

本学の下田は、中枢神経系のみならず性周期異常における発作性律動異常脳波を報告している。私達は52名の無排卵婦人を対象とし、脳波、LH-RH test 及び Clomiphene による排卵率とを比較検討した。血清 LH の反応は次の4つの型に分類した。: 反応良好型 (I型)、無~低反応型 (II型)、過敏反応型 (III型) 及び遅延反応型 (IV型)。左右対称で全誘導に同期して起る、発作性徐波、6-14Hz 陽性棘波及び棘徐波結合を異常脳波とした。異常脳波の頻度は、I型23.5%、II型58.3%、III型27.3%及びIV型66.7%であった。Clomiphene の排卵率はI型47.1%、II型25.0%、III型11.1%及びIV型55.5%であった。4型が異常脳波及び Clomiphene の排卵率が最も高率であった。これらのことから発作性律動異常波ならびに LH-RH test のIV型は間脳-下垂体系の障害を示唆すると思われる。

## 緒 言

無排卵婦人の排卵誘発に際しては、まずその排卵障害部位の決定がなされねばならない。そして卵巣性の排卵障害では polycystic ovary の楔状切除術以外は治療法に限界がある。そこで治療の主体は間脳~下垂体性の排卵障害になるが、下垂体性では HMG+HCG 療法が中心になる。しかし、HMG+HCG 療法には卵巣腫大、多胎妊娠の危険性があり、高価で臨床的に繁雑という欠点がある。従つて下垂体性と間脳性とをできるだけ厳密に区別し、過剰治療になるのを防止するのが臨床医の責務と思われる。さて、Schally ら (1971) が LH-RH の生合成に成功して以来、LH-RH は臨床的に広く利用され、LH-RH test として排卵障害の部位の決定に大きく貢献している。しかし軽症の間脳障害では LH-RH test が良好反応を示し、重症の間脳障害では低反応を示すと考えられるので、間脳視床下部性と下垂体性とを鑑別は必ずしも容易とはいえない。一方、本学の下田

(1957) は従来から中枢神経障害、特にいわゆる間脳症 (脳幹調節機能障害症) に対して脳波学的検索を行い、特有な脳波所見を報告している。また当教室の筏津(1964) は性周期異常婦人に脳波学的検討を加え、これら婦人には脳波異常が高率であることをみている。そこで今回私達は無排卵婦人を対象として LH-RH test と脳波所見とを比較検討し、さらに間脳視床下部性の排卵障害に有効とされる Clomid を投与した場合の排卵率を併せて検討して興味ある結果を得たので報告する。

## 研究対象ならびに方法

1. 対象  
当科ホルモン外来を受診した52名の無排卵婦人を対象とした。その内訳は図1の如くである。
2. 方法
  - a. LH-RH test  
LH-RH test には、消退出血後10日目前後に LH-RH を200 $\mu$ g 静注し、投与前、投与後15, 30, 60, 90, 120

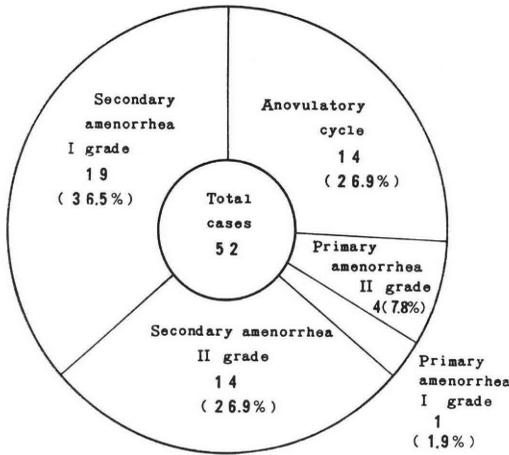


Fig. 1 Classification of anovulatory women.

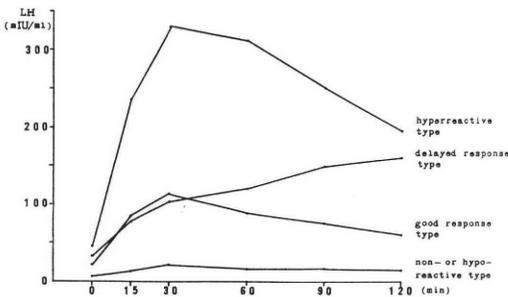


Fig. 2 Patterns of plasma LH in 52 anovulatory women after single intravenous injection of 200 µg of synthetic LH-RH (mean values).

分に採血し、血清分離後、2抗体法RIA(第一ラジオアイソトープ製)でLH,FSHを測定した。

1) LH-RH test の判定

LH-RH test は LH の反応性によって次の4型に分類した(図2)。

- a) 反応良好型 (good response type) : 前値が50 mIU/ml 以下, 頂値が50~250mIU/ml のもの。
- b) 無~低反応型 (non-or hyporeactive type) : 前値が30mIU/ml 未満, 頂値が50mIU/ml 未満のもの。
- c) 過敏反応型 (hyperreactive type) : 頂値が250 mIU/ml 以上のもの。
- d) 遅延反応型 (delayed response type) : 頂値が90分以降に出現し, 遅れて反応が増加してゆくもの。

b. 脳波検査

脳波記録装置は日本光電製 ME-135D 12素子全交流直記式である。誘導部位は左右の前頭(LF,RF),側頭(LT,RT),頭頂(LP,RP)および後頭部(LO,RO)の12誘導で両側耳朶に不関導子を置く単極誘導法を行い、

ついで各隣接部位間の双極誘導法を行った。被検者は仰臥位をとらせ、閉眼安静時、強制過呼吸時、閉眼閉時、光刺激時、ベナドリン負荷時の各脳波を記録した。

1) 脳波の判定

脳波の判定基準は次のようにした。なお脳波の判定は本学の脳神経内科に依頼した。

a) 正常 : 正常脳波を示すもの、および低電位速波など病的意義の不明のもの。

b) 境界領域 : 基礎律動に高振幅7~9Hzのα波形または不規則性高振幅徐波を有するもの、および1回の脳波検査では次の項目に述べるような異常と明確に判定できないもの。

c) 異常 : 大部分は発作性徐波で、4~7Hzのθ波に属する波が80µV以上の振幅で発作性に全誘導に同期した律動異常波である(図3)。全誘導に同期して出現する波棘複合(図4)、6~14Hz陽性棘波もこれに含めた(図5)。従つて本論文で脳波異常あるいは異常波と称するものはすべて発作性異常波であり、基礎波の異常、左右差などは含まない。

c. Clomid test

消退出血開始後5日目からClomid 50mg/日を5日間投与して排卵の有無をみた。

研究成績

1. LH-RH test

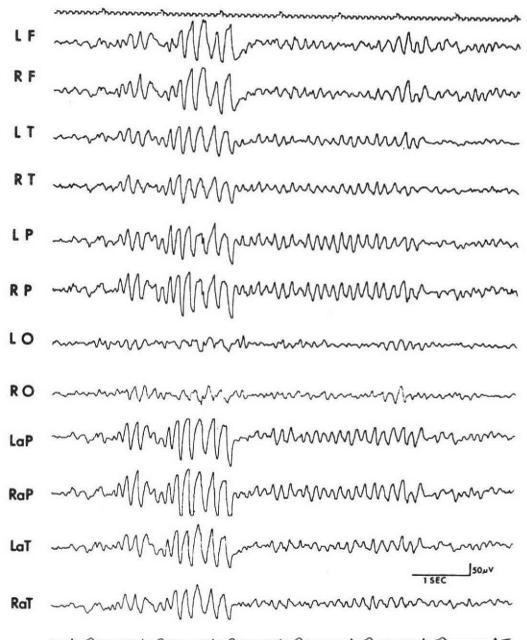


Fig. 3 Paroxysmal high voltage slow wave bursts observed in the EEG of anovulatory women.

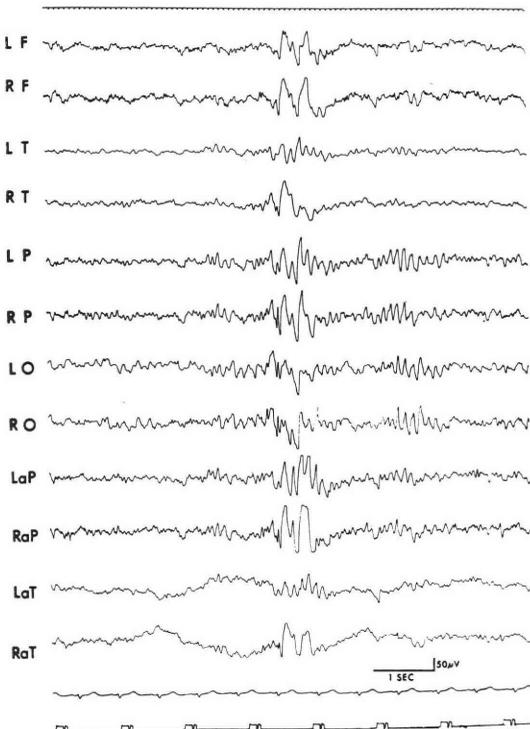


Fig. 4 Paroxysmal sharp and slow wave bursts observed in the EEG of anovulatory women.

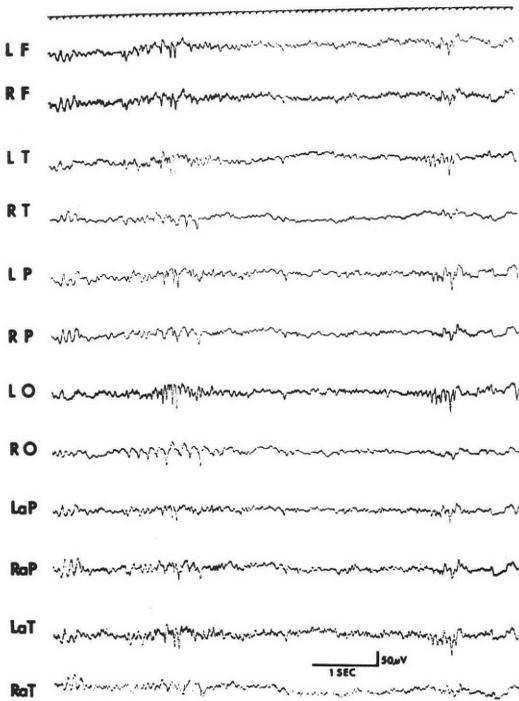


Fig. 5 6-14Hz positive spike observed in the EEG of anovulatory women.

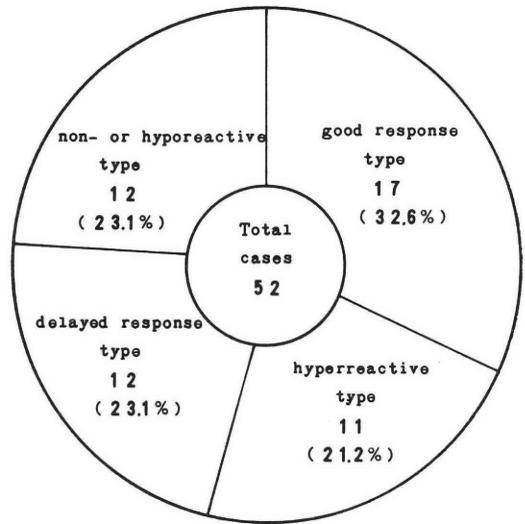


Fig. 6 Classification of LH-RH test.

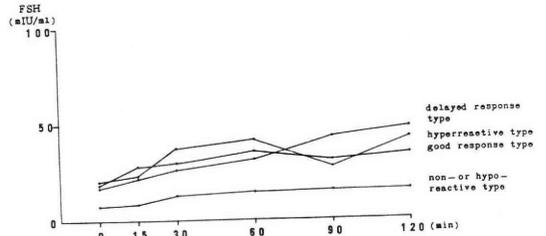


Fig. 7 Patterns of plasma FSH in 52 anovulatory women after single intravenous injection of 200µg of synthetic LH-RH (mean values).

a. LH の変動

図 6 に示す如く、反応良好型17名(32.6%)、無～低反応型12名(23.1%)、過敏反応型11名(21.2%)、遅延反応型12名(23.1%)であった。

b. FSH の変動

図 7 に示す如く、LH のような特徴的な変動を示さなかった。

2. 脳波所見

a. 脳波所見の分類

正常16名(30.8%)、境界領域14名(26.9%)、異常22名(42.3%)であった。

b. LH-RH test 各反応型における脳波異常の頻度

図 8 に示す如く、反応良好型における脳波異常は23.5%、無～低反応型58.3%、過敏反応型27.3%、遅延反応型66.7%であった。

c. LH-RH test 各反応型における脳波異常+境界領域脳波の頻度

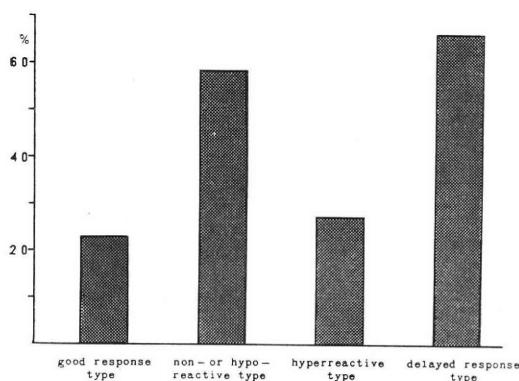


Fig. 8 Incidence of abnormal EEG findings in every reactive type against LH-RH test.

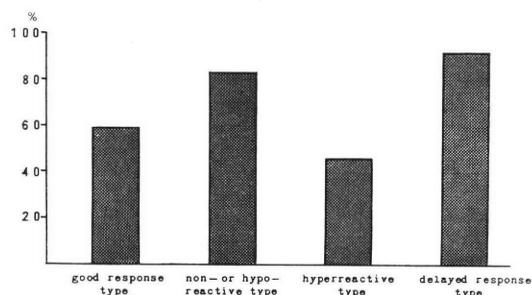


Fig. 9 Incidence of abnormal and borderline EEG findings in every reactive type against LH-RH test.

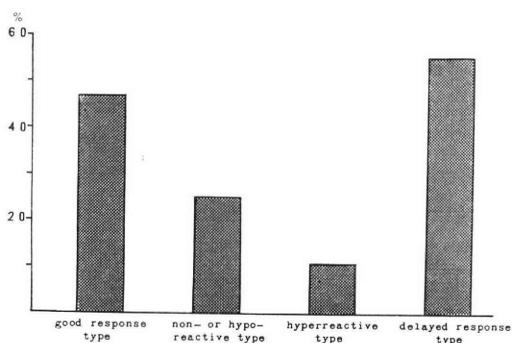


Fig. 10 Ovulation rate after Clomiphene administration in every reactive type against LH-RH test.

## 考 案

現在, LH-RH は間脳視床下部尾側部の正中隆起の弓状核で生産され, 神経細胞軸索突起のなかを通過し, 下垂体門脈系を介して下垂体前葉に達し, LH, FSH の放出を刺激すると考えられている. 一方, 下田 (1976) は, いわゆる間脳症における発作性律動異常脳波の起源について次のように述べている. 脳幹深部腹側部の脳幹網様体系, 縫線核系などに存在する自律神経中枢機能, 本能, 情動調節機構に, 炎症, 中毒, 出血, 虚血などによるいわゆる minimal damage のための障害があると, 本調節系を pacemaker として, その客観的指標である脳波に発作性律動異常波をみ, 脳幹機能に関連した一般的ならびに特殊機能の中枢性異常症状が現われるとしている. その一つの根拠として, 近年佐野 (1973) が述べたような catecholamin (CA), dopamin (DO), serotonin (5-HT) など自律神経機能に関連する monoamine (MA) を含んだ自律神経細胞群が主に上部中脳→橋脳→延髄上部の深部中心部に存在し, この部から上部の間脳, 視床下部, 辺縁系, 大脳皮質へ polysynaptic な接合構造をもつて遠心性に MA を放散しているという事実がある. また Rosner et al. (1976) は, LH-RH test のとき, noradrenaline (NA) が, LH ピークと同時に又はその直前にピークをつくり, 正常月経周期中にも LH サージと同時に, 又はその直前に NA サージがあるという. 従来 LH-RH test では一般に反応良好型を間脳視床下部性, 無~低反応型を下垂体性, 過敏反応型を卵巣性としている. しかし, 著者らは, 反応良好型では脳波異常の頻度が低いので, 視床下部障害は比較的軽度と考える. すなわち, 脳波に異常波を出現させるに至らない程度の視床下部障害では, 視床下部から下垂体前葉 gonadotropin (G) 産生細胞への LH-RH 分泌能は保たれており, LH-RH test に対して良好に反応する. 一方, 無~低反応型は下垂体機能不全型といわれているが, この型は小林ら (1975) も述べているように, さらに2型に分類できる. 第一は, 下垂体に病巣がある場合一たとえば下垂体腫瘍, Sheehan 症候群一などであり, G 産生能が一部に残る場合は低反応, 残らない場合は無反応となるところの原発性下垂体機能不全である. 第二は, 上位中枢の視床下部障害が高度かつ長期化した場合に下垂体前葉G産生細胞が LH-RH の刺激を受けないため二次的に退化し, LH-RH test に対して低反応を示すところの続発性下垂体機能不全型である. そして遅延反応型は反応良好型と無~低反応型のうちの続発性下垂体機能不全型との移行型と考えられる. すなわち, 視床下部障害が反応良好型以上に高度になると視床下部

図9に示す如く反応良好型では58.8%, 無~低反応型83.3%, 過敏反応型45.5%, 遅延反応型91.6%であった.

### 3. LH-RH 各反応型における Clomid 排卵率

Clomid による排卵率は, 図10に示す如く反応良好型では47.1%, 無~低反応型25.0%, 過敏反応型11.1%, 遅延反応型55.5%であった.

における LH-RH 分泌能が低下し、下垂体前葉G産生能は二次的に機能低下を来し、LH-RH test に対して量的な反応はあるが遅延反応を示すようになる。このようなより高度の間脳障害では脳波上でも異常頻度が高くなると考えられる。実際、遅延反応型の脳波異常は66.7%と反応良好型の23.5%および無～低反応型の58.3%よりも高率であった。また無排卵婦人で、治療開始前の LH-RH test では低反応の状態であったのが、治療途中で遅延反応型へ移行することがある。さて、無排卵婦人52名の脳波異常は42.3%であったが、これは難波(1963)の健康成人2000名の脳波異常は8%に対して有意に高率である( $p < 0.01$ )。また篠津(1964)は無排卵婦人の脳波異常は58.6%であり、このような症例に向中中枢剤である phenobarbital (Pb) を投与して排卵、妊娠の成立をみた症例を報告している。著者らは脳波異常のある無排卵婦人に対して pb を投与して LH-RH test の改善をみた症例と Clomid 単独では排卵をみない症例に Pre-marlin 20mg 静注法と Pb 併用療法で排卵、妊娠した症例を経験している。Pb の併用療法は今後検討の余地を残しているが興味ある問題だと思われる。ところで、Clomid の排卵に対する作用機序は未だ不明の点が少ないが、間脳視床下部のエストロゲンリセプターに作用するともされている。Clomid の排卵誘発率は反応良好型47.0%、無～低反応型25.0%、過敏反応型11.1%、および遅延反応型55.6%であり、遅延反応型に最も高率であった。これらのことから、間脳視床下部性の排卵障害を考える上で、LH-RH test における遅延反応型および脳波学的検索が大いに参考になるとと思われる。今後、症例数を増加して、さらに検討を加える予定である。

### ま と め

1. 52名の無排卵婦人の脳波異常頻度は42.3%とかなり高率であった。
2. 脳波異常頻度と LH-RH test の各反応型との関係は遅延反応型が66.7%と最も高率であり、ついで無～低反応型の58.3%であった。
3. Clomid による排卵率は遅延反応型が55.5%と最も高率であり、ついで反応良好型の47.1%であった。

(稿を終るに際し、御校閲を賜った前田一雄教授に深謝致します。なお、この論文の要旨は第20回、21回日本不妊学会総会において発表した。また、本研究は昭和50年度科学研究費助成金による)

### 文 献

Schally, A. V., Arimura, A., Matsuo, H., Baba, Y. and Nair, R. M. G.: Structure of the por-

cine LH-and FSH-Releasing hormone. I. the proposed amino acid sequence, *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 43, 1334, 1971.

下田又季雄：間脳視床下部発作症の臨床，最新医学，12，244，1957。

篠津哲夫：性周期異常に関する臨床的研究，特に脳波と内分泌機能との関係について，米子医誌，15，456，1964。

下田又季雄：脳幹症(含間脳症)，神経研究の進歩，20，244，1976。

野条良彰，佐野 豊：脳内アミンの組織化学，最新医学，28，2088，1973。

Rosner, J. M., Nagle, C. A., Laborde, N. P., Pedroza, E., Badano, A., Figueroa Casas, P. R. and Carril, M.: Plasma levels of norepinephrine (NE) during the periovulatory period and after LH-RH stimulation in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124, 567, 1976.

小林拓郎，柳 詔恣：無排卵症の治療，産婦の治療，30，482，1975。

難波昌弘：性周期異常の脳波学的研究，臨床脳波，5，156，1963。

### Abstract :

The studies on LH-RH TEST with respect to abnormal electroencephalographic finding in anovulatory women

**Kenichi Kaneda, Takashi Yoshiga, Mitsunobu Sawahara, Takahiro Tagashira and Nobuyuki Iba**

Obst. & Gyn. Dept. of Medical school  
Tottori University. Yonago, Japan

Professor Shimoda in our University had already reported electroencephalographic (EEG) paroxysmal dysrhythmia associated not only with central nervous system but with other several disease including the abnormality of female sexual function. We studied the relation among EEG changes, the response against to LH-RH test and Clomiphene induction of ovulation in 52 anovulatory women. The patterns of plasma LH were classified into 4 groups: good response type (I type), non-or hyporeactive type (II type), hyper-reactive type (III type), and delayed response type (IV type). Abnormal EEG changes were diffuse, symmetric, and synchronized high voltage slow wave bursts, 6 to 14 Hz positive spike, or spike and wave complex. The incidence of abnormal EEG was in 23.5% of I type, 58.3% of II type, 27.3% of III type, and 66.7% of IV type. The ovulation rate after Clo-

miphene administration was 47.1% in I type, 25.0% in II type, 11.1% in III type, and 55.5% in IV type. High incidence of abnormal EEG and high ovulation rate after Clomiphene therapy

were found in the cases of IV type. Some disturbances of hypothalamo-pituitary function may be indicated by paroxysmal EEG dysrhythmia as well as by IV type.

# Field stimulation による摘出ヒト 卵管の反応について

In vitro response of human oviducts to field stimulation

九州大学温泉治療学研究所産婦人科 (主任: 門田徹教授)

是 永 迪 夫 山 本 シ ズ エ

Michio KORENAGA Shizue YAMAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology Institute of  
Balneotherapeutics, Kyushu University  
(Director: Prof. T. Kadota)

目的, 方法: 卵管平滑筋は卵輸送調節に関与している事が示唆されている。平滑筋の adrenergic receptor およびその支配神経につき多くの報告があるが, 今回特に isthmus 部の支配神経の機能を調べる目的で, ヒト摘出卵管を用い field stimulation (FS) 実験をおこなった。

結果: FS (1 msec., 5 秒間) に対する反応は 25~50pulses/sec. で最大に達し, これらは phentolamine, phénoxybenzamine, guanethidine および tetrodotoxin 存在下で著明に減少ないし消失した。propranolol は FS 反応に対して影響を与えず, atropin, hexamethonium 投与後は, わずかに反応を減少することを時に観察するのみであった。反応は, 標本を摘出後長時間保存するほど減少した。26.5°C 実験群での自発運動抑制効果はなく, 37°C 群と反応形態は同じであった。pulse duration 10msec. での反応は 8.5V/cm では  $\alpha$ -blocker により抑制されたが, 電圧を 30V/cm に上昇させると  $\alpha$ -blocker 存在下でも著明な抑制なく存続した。

## はじめに

解剖学的に, ヒト卵管は卵巣神経叢, 子宮腔神経叢よりの神経支配をうけている。また組織化学的に, 交感神経終末がとくに isthmus に多く存在することも確認されており<sup>2)</sup>, 卵管の noradrenaline 量と性周期の関連も報告されている<sup>6)</sup>。一方では卵管平滑筋の adrenergic receptor の存在につき多くの報告がある<sup>3)4)5)9)13)</sup>。さらに武田<sup>14)</sup>, 中西ら<sup>10)11)</sup>は, 摘出ヒト卵管の midportion を用いて perivascular nerve の電気刺激による反応を薬理学的に分析し, postganglionic sympathetic nerve の存在を証明した。Coutinho ら<sup>4)</sup>は microballoon を用いて in situ におけるヒト卵管運動を観察し, outburst と呼ばれる大きな収縮運動は, 交感神経終末よりの noradrenaline の放出によるものであろうと推測した。またウサギ卵の輸送実験において,  $\alpha$ -blocking agent は estrogen の卵停滯作用に拮抗したとする報告もある<sup>12)</sup>。

さて卵管運動およびその卵輸送におよぼす影響を考察する時, 性ホルモンとともに支配神経が重要な役割を演じているものと考えられる。ウサギにおいて, 交感神経終末の豊富な ampullary isthmus junction や utero tubal junction は卵の停滯に関して重要な意義があるという Aref ら<sup>1)</sup>の研究の他多くの報告がある。したがって, 生体内で卵管運動に影響をおよぼす薬剤の作用を, 卵管支配神経に対する作用と, 筋自体への作用とにわけて観察する必要があり, その研究手法としての生体外筋神経標本を用いた実験が行われ評価されている。

卵管の電気刺激に対する反応の研究として一条<sup>7)</sup>の報告があり, 薬理学的筋神経標本の研究として, 中西ら<sup>10)</sup>のヒト摘出標本, および上田ら<sup>15)</sup>のウサギ摘出標本を用いて perivascular nerve の電気刺激に対する midportion の反応の観察とともに, 最近ウサギの輪状筋を使用しての transmural stimulation 実験がある<sup>8)</sup>。

今回われわれは特に isthmus における支配神経の研究のため, 摘出ヒト卵管をもちいて field stimulation

(以下 FS と略す) を行い、その反応に及ぼす各種薬剤の影響を観察し、若干の知見を得たので文献的考察を加えて報告する。

I. 実験材料ならびに実験方法

実験1：実験には、子宮筋腫8例、子宮頸癌初期7例、および破壊性胎状奇胎1例の計16例より摘出された卵管のうち、肉眼的に正常な21卵管を使用した。卵管は手術開始直後子宮摘出前に切除し、ただちに Krebs-Ringer 液中加入し、4°C 保冷庫に実験まで保存した。isthmus および ampulla 標本は各々1.5cm とした。isthmus 標本中11標本については摘出後6時間以内に実験を開始し、24時間以上経過して実験を行ったのは4標本のみで、すべての実験は36時間以内に開始した。

実験は、5% CO<sub>2</sub>+95% O<sub>2</sub> で bubbling した50ml の Krebs-Ringer 浴槽中において行い、20分毎に浴槽液をかえ、1時間ないし1時間半後運動が安定したのち FS 実験を行った。浴槽温度は37±0.5°C と26.5±0.5°C に設定し、前者では isthmus 15標本、ampulla 9標本、後者では isthmus 6標本、ampulla 4標本の実験を行った。FS は1cm 離れた径8mm の白金 ring 内で行い、矩形波刺激を用い、刺激電圧は8.5V/cm であった。縦方向張力は force displacement transducer を用いて記録し、初張力は0.5g 重とした。

実験2：実験1では浴槽が広く、刺激装置の内部構造上、電流密度を上げ得なかつたので、電流密度を上げるため次の実験を行った。

子宮筋腫1例、子宮頸癌初期2例より得た5卵管の isthmus 1.5cm を縦方向に2つにわけて実験した。0.5~1.0ml/min. で還流された径0.5cm、0.7ml の浴槽中で FS 実験を行い、初張力は0.25~0.5g 重とした。

使用薬剤量は以下のごとくである。

使用薬剤	使用量
phenoxybenzamine	10 <sup>-6</sup> ~2×10 <sup>-6</sup> g/ml
noradrenaline	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-6</sup> g/ml

phentolamine	5×10 <sup>-6</sup> ~2×10 <sup>-5</sup> g/ml
guanethidine	10 <sup>-5</sup> g/ml
propranolol	4×10 <sup>-6</sup> g/ml
hexamethonium	2×10 <sup>-5</sup> g/ml
atropin	1.2×10 <sup>-6</sup> g/ml
tetrodotoxin	1.6×10 <sup>-7</sup> g/ml

II. 結果

Fig. 1 は、1 msec., 50pulses/sec. 5秒間の FS を3~4分間隔で加えた時の反応で、8回にわたり同じ反応を示した記録である。刺激間隔は3~4分であったが、反応の持続時間が長い時は反応がもとの回復したのち FS を行った。一般に刺激を加え始めた時は反応がしだいに減少していくが、やがて Fig. 1 のようにほとんど減少なく反応する。しかし30分位たつとわずかに反応の減少が認められる例もあるが、連続的に大きく反応が減少することは50pulses/sec. では経験しなかつた。実験した21検体のうち1検体のみ反応の一定せぬ例があつたが、他の検体は反応が一定していた。

ところで反応の大きさは摘出後の時間とともに減少する。Fig. 2 は、37°C の実験で(1 msec., 50pulses/sec., 5秒間)、1対で摘出した卵管で実験開始時間にずれのあつた3例について、経過時間と反応の関係を図示した。6時間以内に実験した標本の反応の大きさを100とし、6時間から12時間、および24時間以後に実験を開始した標本の反応の大きさの割合を示したもので、それを各時間帯の中央にプロットした。すなわち反応は時間の経過とともに減少し、6時間以内に実験を開始した37°C 群 isthmus 15検体の示した張力は、0.16g 重から3.0g 重であつた。漿膜のない標本のうち最大の発生張力は0.25g 重であつたのに対し、漿膜をつけて実験した2例のうち1例が最大張力3.0g 重を示した。また他の1例から採取した1対の卵管のうち、漿膜のない標本が0.5g 重の張力を発生したのに対し、漿膜をつけた標本は1.0g 重を発生した。

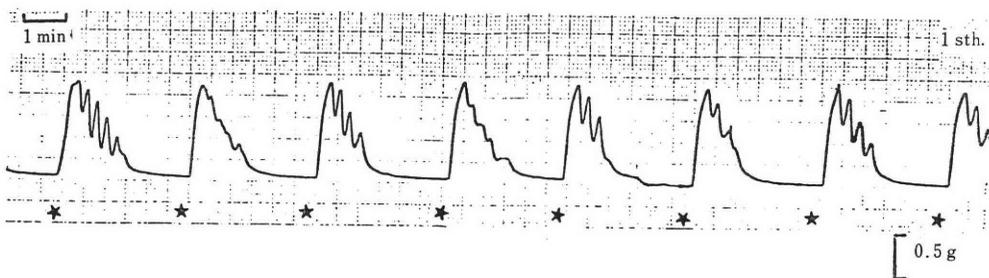


Fig. 1 Contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (1 msec., 50pulses/sec. for 5sec.)

Fig. 3は1msec. 5秒間のFSで, frequencyを変化した時の反応である. isthmusでは2.5pulses/sec.より反応はしだいに大きくなり, 50pulses/sec.で最大に達している. ampullaの反応も100pulses/sec.まで反応はしだいに大きくなっているが, isthmusに比べampullaの反応は非常に小さい.

Fig. 4はisthmusにおける1msec. 5秒間, 2.5~200pulses/sec.のFSに対する反応を, 最大を100として各frequencyに対する反応の大きさを各標本別に示した図である. この図からわかるように, 2.5~5pulses/sec.よりしだいに反応は増大し, 25~50pulses/sec.で最大反応を示している.

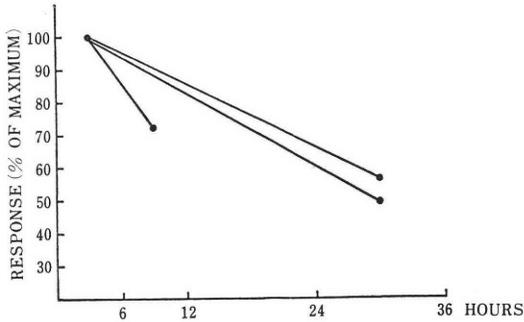


Fig. 2 The change of the responsiveness after isolation of tissues. In this experiment, three pairs of tube were prepared. The amplitude of the response was plotted on the midline of each zone. Note that the response gradually decreases. Field stimulation: 1 msec., 50pulses/sec. for 5 sec.

Fig. 5は50pulses/sec., 5秒間で, pulse durationを変化させた時の反応である. isthmusでは0.1msec.ではほとんど反応があらわれないが, 0.5msec.で反応があらわれ, 5msec.で最大となつている. またampullaでも, その反応の大きさは小さいが, やはり5msec.で最大反応を示し, 10msec.では反応は少し減少している.

Fig. 6は50pulses/sec., 5秒間のFSで, pulseのdurationを変え, 最大反応を100とした時の各isthmus標本の反応の変化を示した. すなわち5msec.で最大反応を示し, 10msec.ではわずかに減少傾向を示している. 一方8.5V/cmより低電圧の刺激で1msec.と10msec.の反応を比べると, 10msec.の反応が1msec.の反応よりも大きく, 各durationによる反応の大小も刺

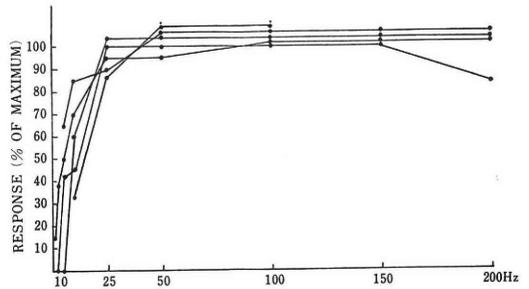


Fig. 4 Relationship between stimulation frequency and the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (1 msec., stimulation for 5 sec.) Note that responses reach the maximum between 25 pulses/sec. and 50pulses/sec.

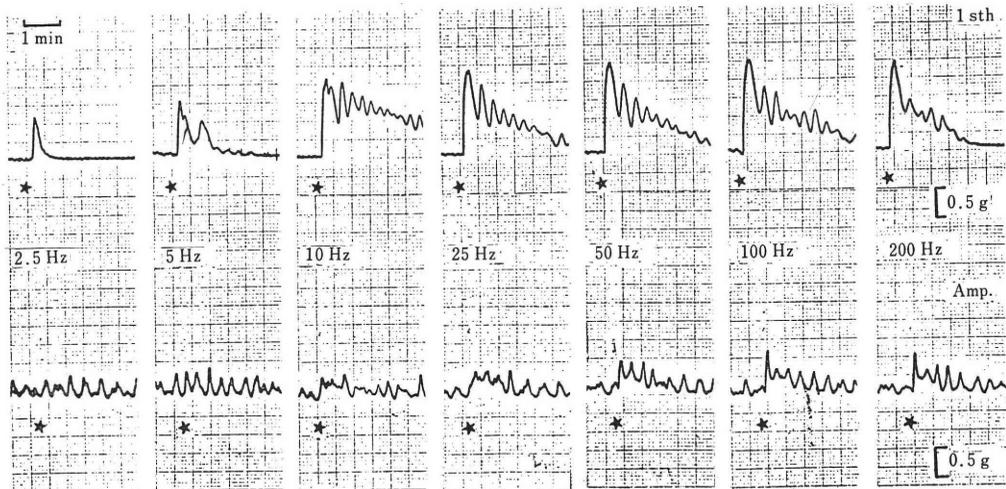


Fig. 3 Effect of the change of stimulation frequency on the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (1 msec., stimulation for 5 sec.)

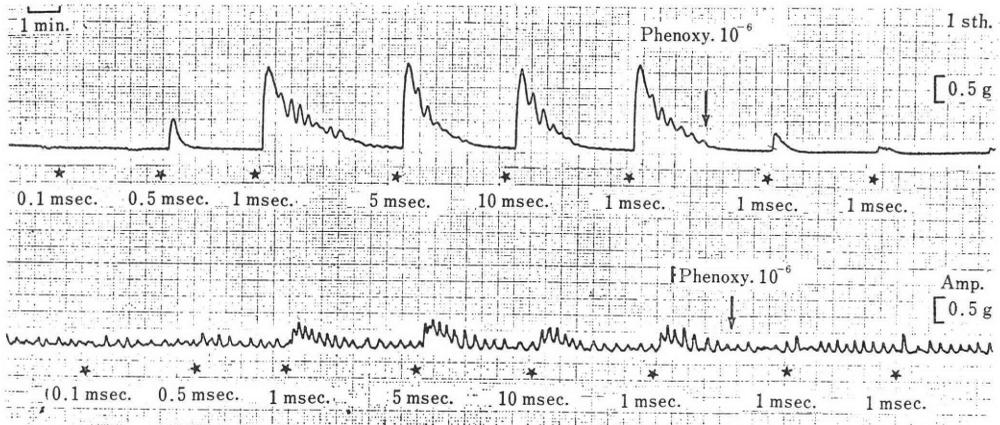


Fig. 5 Effect of the change of pulse duration on the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (50pulses/sec. for 5 sec.)

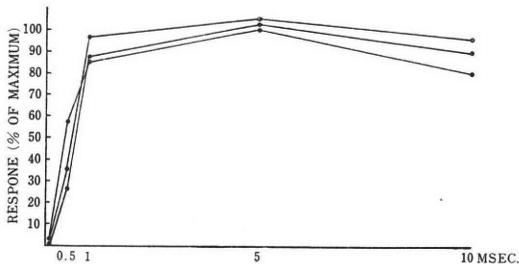


Fig. 6 Relationship between pulse duration and the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (50pulses/sec. for 5 sec.) Note that the response reach the maximum at 5 msec.

激電圧に関係するものと思われる。以下 FS におよぼす薬剤の影響を観察するため、電圧は8.5V/cm, 1 msec., 50pulses/sec. 5秒間の FS を使用した。

Fig. 7 A, B は、FS と tyramine に対する反応を比較したものである。すなわち FS に対して、isthmus は大きな反応を示すのに、ampulla ではほとんど反応が現われていない。他の ampulla 6 標本も isthmus に比べ反応は小さく、まったく反応しない標本もあつた。

また Fig. 7 B はアドレナリン作動性線維からの伝達物質の遊離を惹起する tyramine に対する反応で、isthmus では frequency, tonus の上昇をもたらしているが、ampulla ではほとんど tonus の上昇は認められない。

Fig. 8 は節遮断剤である hexamethonium の FS 反

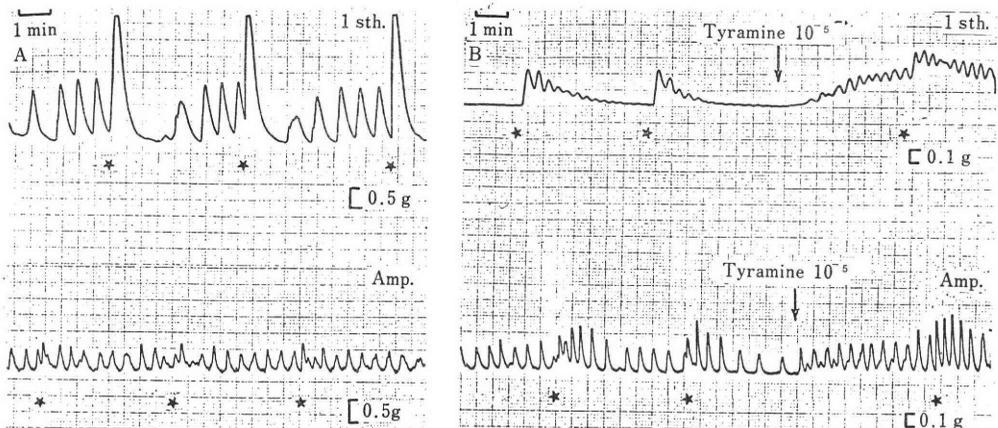


Fig. 7 Comparison of the responses to field stimulation and tyramine. (Isthmus, Ampulla) Field stimulation: 1 msec., 50pulses/sec. for 5 sec.

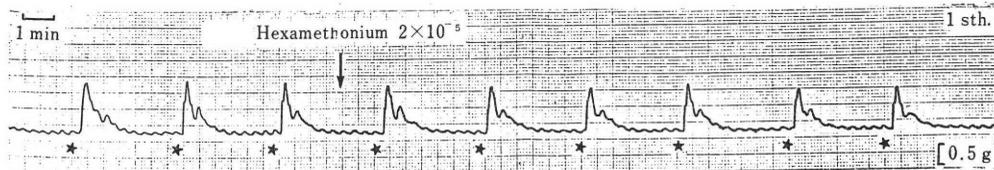


Fig. 8 Effect of hexamethonium on the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (1 msec., 50pulses/sec. for 5 sec.)

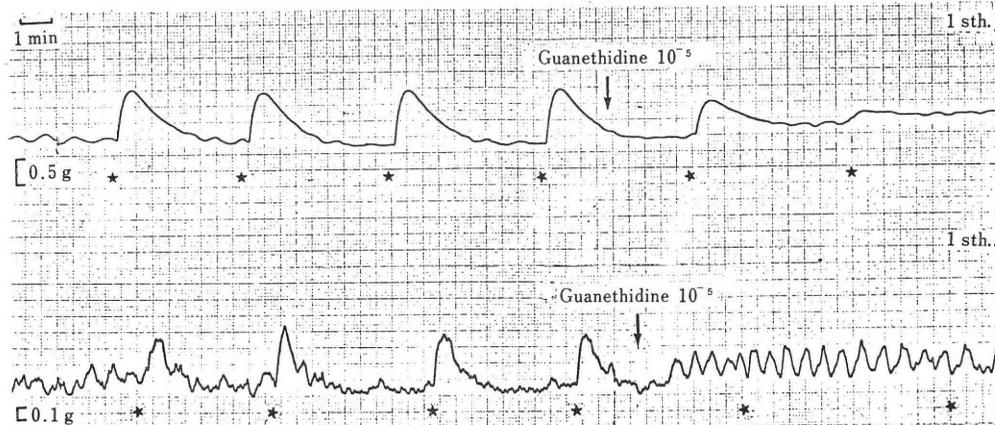


Fig. 9 Effect of guanethidine on the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (1 msec., 50pulses/sec. for 5 sec.)

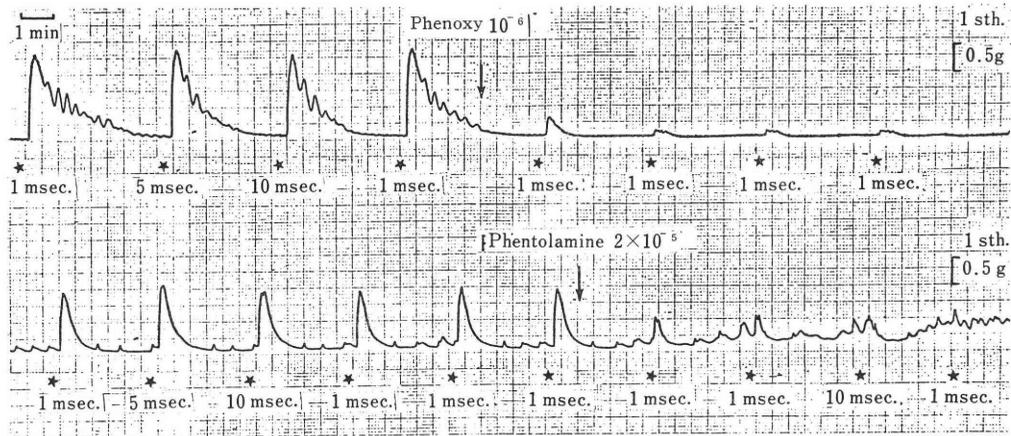


Fig. 10 Effect of alpha-blocking agents on the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (1 msec., 50pulses/sec. for 5 sec.)

Phenoxy: Phenoxybenzamine

応におよぼす影響を示した図である。投与後20分位で反応は75%に減少し、他の1例も同様の傾向を示した。

Fig. 9はアドレナリン作動伝達物質の遊離を抑制する guanethidine の FS 反応におよぼす影響を示した図である。上段は漿膜をつけたまま、下段は漿膜を剝離して、薬物投与、FS を行つた例であるが、漿膜のある

なしにかかわらず、投与により反応は急速に減少している。

Fig. 10には、 $\alpha$ -blocker である phenoxybenzamine および phentolamine の FS 反応におよぼす影響を示した。phenoxybenzamine 投与により反応は急速に減少し、phentolamine の場合も tonus の上昇が認められ

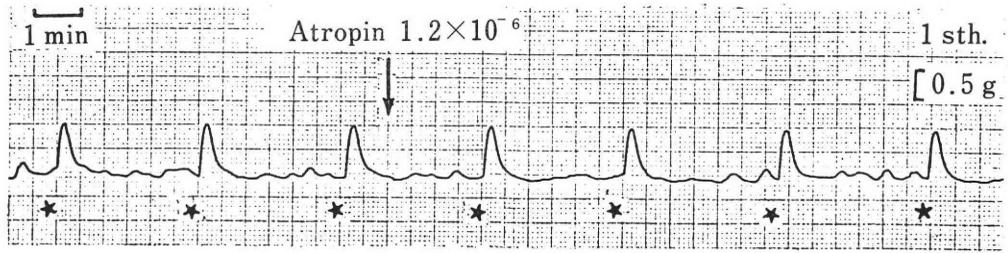


Fig. 11 Effect of atropin on the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (1 msec., 50pulses/sec. for 5 sec.)

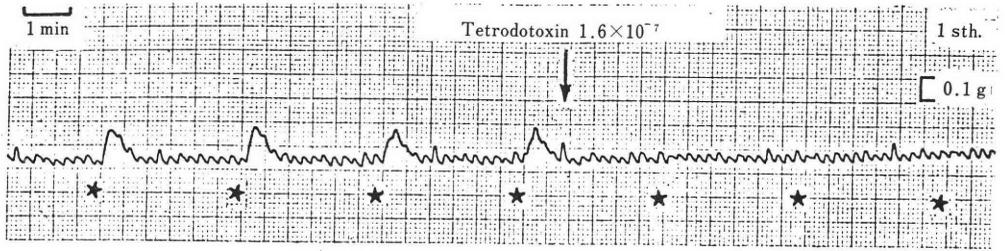


Fig. 12 Effect of tetrodotoxin on the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (1 msec., 50pulses/sec. for 5 sec.)

るが、FS 反応は減少し、これらの薬剤は低濃度でも同様の作用を示した。phenolamine 投与による tonus の上昇はしばしば認められた。

$\alpha$ -blocker の作用は7標本において観察したが、blocker の量を増しても完全に抑制されず反応が残る例もあった。また実験1の場合5msec., 10msec. の反応もこれら blocker により抑制された。さらに抑制をうけるばかりでなく、その後 tonus の下降を示した例が7標本中3標本に認められ、これは propranolol により影響をうけなかった。しかしあとで述べるように電流密度を上げると10msec. の反応は phenolamine によりわずかに減少をうけたのみで消失しなかった。

FS 反応に及ぼす atropin の影響は isthmus 2標本につき観察したところ、1例は Fig. 11に示すごとくほとんど影響をうけなかったが、他の1例は75%まで反応が減少した。また tetrodotoxin の投与により Fig. 12のごとく FS 反応は消失したが、noradrenaline に対する反応は消失しなかった。

26.5°C 群4例の isthmus 6標本の反応につき frequency-response 曲線をしらべたが、37°C 群と差なく、1 msec., 25~50pulses/sec., 5~30秒間の反応は、phenoxybenzamine により抑制され、propranolol により影響をうけなかった。ただこの6標本中1対(2標本)は、自発運動の大きさと FS 反応の大きさが同じであった。この例は noradrenaline により抑制が見られたが、propranolol の前投与による FS 反応の増大は認め

られなかった。37°C 群と26.5°C 群のうち、摘出後6時間以内に実験を開始した両群の isthmus の FS 反応に対する自発運動の大きさの比は(自発運動がなく FS にのみ反応する標本は0%, 自発運動と FS による反応が同じ標本を100%とする)、前者0~40%, 後者16~42%と差はなかった。

実験2では pulse duration を長くして(10msec.~50 msec.) 実験を行ったので、frequency として50pulses/sec. とともに10pulses/sec. をしばしばもちいた。8.5 V/cm の刺激では実験1と同様に安定した反応を得たが、ひとたび30V/cm の FS が加えられると1 msec. の反応は小さくなり、その再現性はなくなった。しかし30V/cm, 10msec. 10あるいは50pulses/sec. 5秒間の反応は安定していた。この電圧で10msec., 10pulses/sec. の反応は、Fig. 13のごとく phenolamine により、わずかの減少を示すのみで実験1の10msec. の FS 反応のように消失ないし tonus の減少はなかった。

Fig. 14のAは8.5V/cm で行つたが、実験1と同様1 msec. 10msec. の反応は phenolamine により抑制をうけているが、Bのごとく30V/cm 10msec. の FS により反応は出現している。また同様に Fig. 15のAのように、guanethidine により tonus は上昇するが FS 反応は抑制をうけており、Bのごとく30V/cm で FS を加えると tonus は投与前に復し10msec. 50あるいは100 pulses/sec. の反応が出現している。tetrodotoxin でも同様のことを確認した。

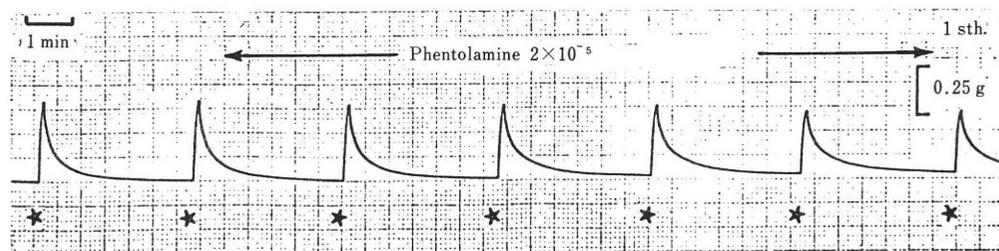


Fig. 13 Effect of phentolamine on the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation. (30V/cm, 10msec., 10pulses/sec. for 5 sec.) Note that the response persists on after the administration of phentolamine, although it decreases slightly.

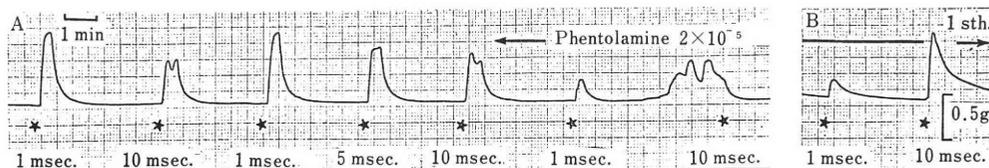


Fig. 14 Effect of phentolamine on the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation.

- A) Field stimulation : 8.5V/cm, 10pulses/sec. for 5 sec.
- B) Field stimulation : 30V/cm, 10pulses/sec. for 5 sec.

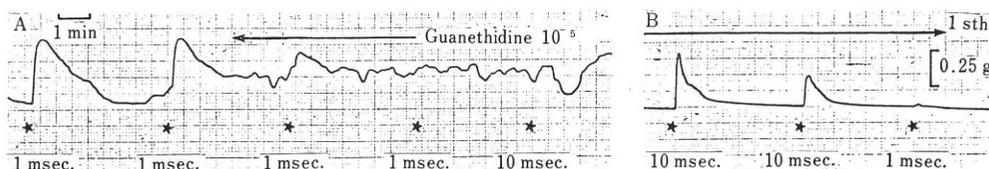


Fig. 15 Effect of guanethidine of the contractile response of the human fallopian tube to field stimulation.

- A) Field stimulation : 8.5V/cm, 50pulse/sec. for 5 sec.
- B) Field stimulation : 30V/cm, 50, 10 and 50pulses/sec. for 5 sec.

### III. 考 察

ヒト卵管の自発運動は、FS を繰返すと減少する傾向にある。ときにその大きさが、FS 反応の大きさに比べ無視できる程小さくなる。

ところで37°C 群と26.5°C 群の、刺激中の自発運動の大きさを比べるとほとんど差がなく、とくに26.5°C 群で自発運動の大きさが FS 反応の大きさに比べて小さいということはなかつた。

一方3対6標本の37°C 実験群において、摘出後実験開始まで長く保存した標本の方が6時間以内に実験した他側に比べ、同じFS に対する反応が小さくなっている。この原因として、筋収縮反応それ自体の低下、FS に対する神経反応の低下、および放出された伝達物質に対する筋の反応性の低下が、摘出後時間とともに進行すること、などがあげられる。

また実験1では浴槽中を流れる電流が多く、熱および

液組成の変化による収縮も考えられたが、電極間におかれたサーミスタ端子からは温度の上昇は感知できなかったし、実験が50ml の浴槽で行われたことや、10数回の刺激に対し同じ反応を示すことなど、刺激中における液の組成変化は無視してよいと思われる。

他方実験2においては、0.7ml と浴槽の絶対容量が小さいため、液の電流による変化を防ぐため浴槽を灌流した。

今回われわれが行ったFS では、isthmus の反応は ampulla に比べて大きかつた。このことには、一つはその部の筋構造によると思われるが、そのほかに交感神経終末から放出される noradrenaline の量にも関係するものと思われる。これらを明確にするためには、各部の外因性 noradrenaline に対する反応の大きさを観察する必要があろう。

phentolamine, phenoxybenzamine などの  $\alpha$ -blocker により FS 反応が抑制ないし消失し、また guanethi-

dine, tetrodotoxin によつても反応が抑制ないし消失したことは、この実験に使用した 1 msec. の FS が筋に直接作用したのではなく、神経よりの noradrenaline 放出をおこし、これが筋に収縮をもたらしたことを示唆しており、Johns ら<sup>9)</sup>のウサギにおける transmural stimulation による実験、中西ら<sup>10)</sup>、上田ら<sup>15)</sup>の perivascular nerve stimulation による実験結果と一致する。

また tyramine の ampulla, isthmus におよぼす作用が、FS の両者におよぼす作用と一致することも、FS により交感神経終末より adrenergic compounds が放出されたことを推測せしめる根拠となる。

propranolol はしばしば卵管の  $\beta$  作用を block することにより、 $\alpha$  作用を優位にし、外因性 noradrenaline の収縮作用を増強させることをわれわれも確認してきたが、FS 反応に対しては影響をおよぼさなかつた。

Johns らは、transmural stimulation が propranolol により影響されなかつたことは、実験した卵管が  $\beta$ -dominant でないためであると述べているが<sup>9)</sup>、われわれの実験では、noradrenaline により抑制を示す  $\beta$ -dominant の標本にも影響を与えなかつた。また中西ら<sup>10)</sup>の指摘するような抑制反応は観察されなかつたが、彼等が述べているように、propranolol の神経の局麻作用による noradrenaline 放出の抑制作用や、adrenergic transmitter の干渉などが起こっているかもしれない。

一方中西ら<sup>10)</sup>は perivascular nerve stimulation による反応は、hexamethonium や atropin により影響をうけなかつたと報告しているが、今回われわれの実験では、hexamethonium により 75% の反応減少を示したり、atropin によりわずかではあるが減少を示した例を経験したが、両薬剤ともそれぞれ 2 例につき観察したものであり、さらに例数を増し、blocker の濃度についても検討を加える必要がある。

実験 1 において、10 msec. の FS 反応も  $\alpha$ -blocker により抑制されたが、実験 2 においては 8.5 V/cm, 10 msec. の反応は抑制されたが、30 V/cm, 10 msec. の反応は抑制されなかつた。

一般に pulse duration が長くなると FS は筋への直接刺激になるといわれているが、実験 1 程度の電圧では、筋に対する直接刺激作用はしないものと思われる。 $\alpha$ -blocker を投与して 10 msec. の FS を加えると、しばしば tonus の低下が観察されたが、 $\beta$ -blocker では影響をうけなかつたこと、guanethidine によつても同様の tonus の低下が観察されることなどによつて、8.5 V/cm, 10 msec. の FS では交感神経系を介さない或る種の抑制反応が、noradrenaline の放出とともに生じていると考えられ、5 msec. の反応より 10 msec. の反応

が小さいのは、これが原因とも考えられる。

刺激電圧と反応の大きさにつき、実験 1 では 8.5 V/cm までしだいに反応が大きくなっていくのを確認しているが、実験 2 のごとく電圧をあげると 1 msec. の反応は小さくかつ不安定になり、8.5 V~30 V/cm の電圧と反応につき観察中である。今後性周期、および frequency と放出物質の関係につき検討を加えていきたい。

#### IV. 結 論

1. 摘出ヒト卵管の ampulla および isthmus に FS をおこない、1 msec. 15 秒間の刺激では 25~50 pulses/sec. で最大反応を得た。

2. 26.5°C 群において自発運動の抑制をこころみたが、37°C 群と比べた場合、FS 反応の大きさに対する自発運動の大きさに差異はなかつた。

3. FS に対する反応は、摘出後の保存期間が長い標本ほど小さかつた。

4. isthmus は、ampulla に比べ FS に対する反応が大きく、また tyramine に対する反応も isthmus の方が大きかつた。

5. isthmus の FS (1 msec., 50 pulses/sec., 5 秒間) 反応は phentolamine, phenoxybenzamine および guanethidine, tetrodotoxin により抑制された。また反応は atropin, hexamethonium によりわずかに減少するか、あるいは影響をうけなかつた。noradrenaline により抑制される卵管の FS に対する反応も、propranolol により影響をうけなかつた。

6. pulse duration 10 msec. の FS に対する反応は、8.5 V/cm では  $\alpha$ -blocker により著明に抑制され、時に FS 後 tonus の減少が記録されたが、電圧を 30 V/cm にすると反応はわずかの減少を示したのみで持続した。

門田教授の御校閲を深謝します。

また塩野義研究所の武田寛、上田元彦、堤内正美諸先生の御教示、御協力を感謝します。

#### 文 献

- 1) Aref, I. and Hafez, E. S. E.: Oviduct contractility and egg transport in the rabbit, *Obstet. & Gynec.*, 42: 165, 1973.
- 2) Brundin, J. and Wrsen, C.: Adrenergic nerve terminals in the human fallopian tube examined by fluorescence microscopy, *Acta Physiol. Scand.*, 61: 505, 1964.
- 3) Cibils, L. A., Sica-Blanco, Y., Remedio, M. R., Rogada, H. and Gil, B. E.: Effect of sympathomimetic drugs upon the human oviduct in vivo, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 110: 481, 1971.

- 4) Coutinho, E. M., Maia, H. and Adeodato Filho, J.: Response of the human fallopian tube to adrenergic stimulation, *Fertil. Steril.*, 21: 590, 1970.
- 5) Coutinho, E. M., Mattos, C. E. R. and Silva, A. R.: The effect of ovarian hormone on the adrenergic stimulation of the rabbit fallopian tube, *Fertil. Steril.*, 22: 311, 1971.
- 6) Dujovne, A. R., Laborde, M. P., Carril, L. M., Cheviakoff, S., Pedrosa, E. and Rosner, J. M.: Correlation between catecholamine content of the human fallopian tube and the uterus and plasma levels of estradiol and progesterone, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 124: 229, 1975.
- 7) 一条元彦: 卵管運動機能に関する研究, *臨婦産*, 14: 631, 1960.
- 8) Johns, A. and Paton, D. M.: Pharmacological characteristics of the response of rabbit oviduct to transmural stimulation, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 217: 22, 1975.
- 9) 是永迪夫, 松岡幸一郎, 門田 徹: 卵管に及ぼす向交感神経薬, 性ホルモンの影響, *温研紀要*, 26: 174, 1974.
- 10) Nakanishi H., Wansbrough, H. and Wood, C.: Postganglionic sympathetic nerve innervating human fallopian tube, *Am. J. Physiol.*, 213: 613, 1967.
- 11) Nakanishi, H. and Wood, C.: Effects of adrenergic blocking agents on human fallopian tube motility in vitro, *J. Reprod. Fertil.*, 16: 21, 1968.
- 12) Pauerstein, C. J., Fremming, B. D. and Martin, J. E.: Estrogen-induced tubal arrest of ovum antagonism by alpha adrenergic blockade, *Obstet. & Gynec.*, 35: 671, 1970.
- 13) Rosenblum, I. and Stein, A. A.: Autonomic responses of the circular muscles of the isolated human fallopian tube, *Am. J. Physiol.*, 210: 1127, 1966.
- 14) 武田 寛: 卵管の運動, *臨婦産*, 23: 369, 1969.
- 15) Ueda, M., Mattos, C. E. R. and Coutinho, E. M.: The influence of adrenergic activation and blockade on the motility of the circular and longitudinal muscle layers of the rabbit oviduct in vitro, *Fertil. Steril.*, 24: 440, 1973.

## In vitro response of human oviducts to field stimulation

**Michio Korenaga and Shizue Yamamoto**

Department of Obstetrics and Gynecology  
Institute of Balneotherapeutics, Kyushu University

(Director: Prof. T. Kadota)

The smooth muscle of the fallopian tube is reported to concern with the regulation of the ovum transport. Many authors elicited adrenergic receptors and adrenergic innervation in the smooth muscle of the tube, especially in the isthmus. Though effects of the perivascular stimulation of the midportion have been reported, pharmacological studies of the nerve stimulation to the isthmus portion of the human fallopian tube have not yet been performed. The purpose of this study is to investigate the function of the innervated nerve. The contractile response to field stimulation (FS) of the isolated human fallopian tube was investigated as well as effects of blocking agents, particularly in the isthmus portion.

Results are as follows.

- (1) The contractile response of the human fallopian tube to FS (1 msec., stimulation for 5 sec.) reached the maximum between 25 pulses/sec. and 50 pulses/sec.
- (2) Rates of amplitude of the spontaneous movement to the response to FS were not different in the experiment between at 26.5°C and at 37°C.
- (3) The longer the fallopian tube was reserved at 4°C, the smaller the responsiveness became.
- (4) Responsiveness of the isthmus portion to FS and tyramine was larger than the ampullary portion.
- (5) The response to FS (1 msec., 50 pulses/sec. for 5 sec.) was inhibited by phentolamine, phenoxybenzamine, guanethidine and tetrodotoxin. Propranolol had no effect on the response to FS whose activity was inhibited by noradrenaline. Atropin and hexamethonium slightly decreased or did not affect the response to FS.
- (6)  $\alpha$ -blockers inhibited the response to FS (8.5 V/cm, 10 msec., 50 pulses/sec. for 5 sec.) and occasionally decreased tonus but such effects were not recorded in FS (30 V/cm, 10 msec., 10-50 pulses/sec for 5 sec.).

# 男子不妊症に関する研究

## 第2編 実験的研究

### Clinical and experimental studies on male infertility

#### 2. Experimental studies

#### 各種不妊症治療剤の睾丸内酸フォスファターゼ におよぼす影響について

#### Histochemical demonstration of acid phosphatase activity in the testes of mice and their response to the drugs for the 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

Department of Urology, Mie University School of Medicine, Mie

(Director: Prof. S. Tada)

男子不妊症に用いる ATP, VTM, PMS, TDG の4種の薬剤(第1編参照)を生後4週の雄性Dsマウスに4週間投与し、その睾丸におよぼす影響について、HE およびアゾ色素法変法による酸フォスファターゼ(Ac-P)染色を行ない Ac-P 活性を中心に検討した。

Control 群では精細管内の Ac-P 活性は辺縁の数層の細胞に軽度の活性があり、中心部にはみられなかった。間質細胞にも軽度の活性をみた。4週から40週までの加齢による著明な変化はなかった。ATP 群では control 群と大差がなかった。VTM 群では精細管、間質細胞とも活性の亢進がみられ、40週のものに一部変性精細管が認められた。PMS 群では間質細胞の増加と活性の亢進を認めた。TDG 群では間質細胞の一時的な減少と、精細管内および間質細胞の活性の亢進が認められた。

4種の薬剤の臨床投与成績と比較していくつかの関連性がみられた。

### I. 緒 言

男子性腺機能不全に属する疾患の患者に対して睾丸生検を行ない、その組織像をみることは今や全く日常の検査法の1つとなっている。近年電子顕微鏡の発達により形態学的検索がより一層微細となってきたが、一方生化学的方法の臨床検査への導入も目覚ましいものがあり、酵素組織化学の応用も白血病の鑑別診断など種々実用化されてきている。

酵素が細胞活性を鋭敏に反映すると考えられることから、形態と機能との関係を説明しようとするもので、睾丸の酵素組織化学的研究については、1939年 Gomori<sup>1)</sup>、高松<sup>2)</sup>のアルカリフォスターゼ(以下 Al-P と略す)活

性の検討に始まり、以来他の酵素についても報告が相次ぎ、睾丸機能障害時の検討も1949年 Dempsey<sup>3)</sup>、1952年 de la Balze<sup>4)</sup>、1957年 Hornstein<sup>5)</sup>とかなりの報告がみられる。

酸フォスファターゼ(以下 Ac-P)の分布については報告者および対象とした動物により差があり、比較することは難しいが精細管内にも間質組織にも活性がみられるとの報告が多い。

著者は実験的に各種の不妊症治療剤(ATP, Vitamin B Complex, PMS, TDG)を成熟雄性マウスに投与し、そのマウス睾丸に対する影響を Ac-P 活性について酵素組織化学的検討を行なったので、その結果を報告するとともに、第1編<sup>6)</sup>の臨床的観察の成績との比較検討お

よび文献的考察を加えて報告する。

## II. 実験方法

### 1) 実験対象および方法

純系 Ds マウスを市販 CMF 飼料にて継代飼育し処置および観察を行ない、屠殺後ただちに両側辜丸摘出を行ない、1側をホルマリン固定により HE 染色に、他側を冷ホルモールカルシウム固定により Ac-P 染色に供した。

マウスの初発情期は生後30~40日、繁殖適齢期は約8週とされている<sup>7)</sup>。そこで著者は

a) 加齢による変化を観察し、下記の群に対し control 群として4週、8週、12週、40週と経時的に屠殺した。

b) 生後4週の雄性マウスに次に挙げる4種の不妊症治療剤(薬剤の詳細については第1編<sup>8)</sup>において記載した)を週2回4週間、計8回大腿皮下注射し、処置終了後の8週目、12週、40週と control 群と同時期に屠殺した。

使用薬剤は

- (1) ATP (Adenosine triphosphate)  
1回 2.5mg (0.5ml)
- (2) VTM (Vitamin B complex)  
1回 5mg (B<sub>1</sub>として) (0.5ml)
- (3) PMS (Serotropin)  
1回 100単位 (0.2ml)
- (4) TDG (Gonasterone)  
1回 1/10量 (0.2ml)

の4種でそれぞれ ATP 群、VTM 群、PMS 群、TDG 群とした。なお各群とも辜丸摘出時5匹以上となるようにした。

### 2) Ac-P 染色標本作製

#### a) 切片作製

酵素組織化学においては酵素活性があるままの状態が局在し、保存されることが理想であるから、一般組織標本に比し取り扱いに一層の厳密さが要求される。

切り出した組織片(辜丸)はできるだけ早く固定液の中に入れる。ホルモールカルシウムは浸透が早いので便利である<sup>9)</sup>が、より一層浸透を早くするため、固定液に浸した後数時間で一度取り出し、辜丸白膜を両刃のカミソリで切り、白膜をすべて除去する。

12~24時間固定した後、濾紙で固定液を吸い取り、ガムサッカロースに入れて(4°C位、冷蔵庫中)組織を洗浄する。約1週間位はこの中に保存できるが、1晩で出した方がよい。ガムサッカロースより出した組織をクリオスタット(Bright社製)で8~10μの切片を作り、

スライドガラスに貼付し反応液をその上から加えて反応させる。

### b) Ac-P 染色法 (Burstone アゾ色素法変法<sup>8,9,10,11)</sup>)

基質液には Naphthol AS-BI phosphate と Hexazonium pararosaniline を用いた。

Ac-P 染色は

- (1) 室温で20分間反応を行なう。
- (2) 5分間水洗
- (3) 1%メチルグリーンで核染、10分間。
- (4) 水洗、約2時間
- (5) 軽く乾燥させ、PVP で直接封入。

(ホルモールカルシウム固定液、ガムサッカロース洗浄液、Ac-P 染色基質液、pararosaniline 液の作製方法は、鈴木・大谷著、「酵素組織化学染色法の技術」、臨床検査<sup>10)</sup>を参考とした。)

結果：陽性部位はあざやかな赤色を呈す。

なお、基質液が作用することを確認する目的で、泌尿器科において容易に入手できる比較的新鮮な前立腺組織を用いて切片を作製し、これに反応させ前立腺粘膜が鮮紅色を呈することを確認 (Fig. 1) してから実験の反応に使用している。

## III. 実験結果

HE 標本については、まず精細管について造精機転の程度、特に精細胞分化の状態と精細管内の精子の含有状態に注意し、精細管壁の肥厚の有無についても観察し、間質については、間質細胞の量および大きさに注意し、線維化、その他の細胞の混在の程度について検討した。

Ac-P 染色標本については、精細管を辺縁部(margin)と中心部(center)に分けて Ac-P 活性を示す部位の範囲とその強さについて検討し、間質においては間質細胞におけるその活性の強さについておもに検討を行なった。また精細管基底膜や血管壁の Ac-P 活性の存在については種々論議があり、これについても観察した。

以下各群にみられた所見を記載し、最後に簡単に要約を加える。

#### a) Control 群 (Fig. 2, 9~13)

HE 染色では、生後4週で精子形成はかなり旺盛で精細管中に多数の精子が認められ、8週、12週では精子形成はより活発となり、精細胞数は増加し精母細胞のクロマチン網も明瞭なものが多く分裂が旺盛なことを示していた。40週になると一部に上皮の脱落した部位がみられたが、精子形成能はかなり高度なまま残っていた。精細管の肥厚は生後4、8、12週のものではまったくなく、40週のもので軽度の肥厚が散見された程度であつた。間質成分には変化がなく、間質細胞にも変化は認められな

かった。

Ac-P 活性は生後4週の group では、精細管の辺縁の細胞に軽度に認められるのみで、中心部には全く活性はみられなかった。精細管基底膜にも活性はみられなかった。間質細胞には軽度の活性がみられ、その活性は細胞質内に赤色顆粒としてみられるものが多かった。8, 12, 40週の group においてもほとんど活性に変化はなく、12週のものに一部精祖細胞、精母細胞の細胞質が赤色に染まり、赤い小顆粒を細胞質内に含有しているものが散見された程度であった。

b) ATP 群 (Fig. 3, 14, 15)

生後8週の処置終了時のものでは control 群とまったく変化がなく、12週のものでも間質細胞における Ac-P 活性のごく軽度の増強を思わせた程度でほとんど変化はなかった。40週の group でも一部の間質細胞に軽度の活性亢進を認めたのみであった。また血管壁には相変わらず活性は認められなかった。

c) VTM 群 (Fig. 4, 5, 16, 17)

生後8週のものでは既述の control 群, ATP 群のものとはほとんど差を認めなかった。12週の group では HE 標本で造精機能が亢進しており、Ac-P 染色で精細管における活性が8週の group に比べるとやや高くみられたが、間質細胞の活性とはほぼ同じであった。

40週の group では、大半の精細管では精子形成能は良好で精細管内に精子を充満しているが、一部の精細管では壁の肥厚があり、精子形成のみられない精細管もあった。間質はほぼ正常であった。Ac-p 染色では、精子形成能の正常～亢進しているほとんどの場所では、精細管の辺縁に軽度の活性を認め、中心部には活性のみられないことから、他群とほとんど変化がなかった。間質細胞の活性は濃く染色され高いようであった。

一方変性の認められた部位では、精細管の肥厚と精細胞の消失があり、このような萎縮した精細管では辺縁よりむしろ中心部にわずかではあるが活性がみられるようであった。

この付近の間質細胞では、活性部位が比較的明瞭な顆粒状となり、活性の亢進があるように思われた。

d) PMS 群 (Fig. 6, 18~21)

HE 染色では、造精能は8週では著変がないが12週になると亢進がみられ多数の精子が精細管中に存在しており、40週でも高度であった。精細管の肥厚も全ての時期で認められなかった。ところが間質細胞は、8週のもので軽度の造加がみられ、12週では著明となつたが、40週になると増加はすでに認められなかった。

Ac-P 染色では、8週、12週、40週とも精細管内の活性の分布、程度に変化がなく、辺縁の数層の細胞に軽度

の活性をみるのみで、中心部には活性はみられなかった。間質細胞については8週では既述の他群と比較して差はないが、12週になると細胞質全体が赤味を帯びてやや活性が高いと思われるものが一部に認められた。40週においても control 群に比べると少し高いようであったがすべてがそうでなかった。やはり精細管基底膜には Ac-P 活性は認められなかった。

e) TDG 群 (Fig. 7, 8, 22~24)

HE 染色で精細管における精子形成能、壁の状態は他の群と変化がなく、40週の group で軽度の造精能亢進がみられるだけであった。

間質細胞については、PMS 群とは逆に減少する傾向がみられ、8週、12週のものに著明で、40週の group では減少も増加も認められなかった。

Ac-P 染色では、8週のものでは精細管内の活性については他の群とほとんど差をみないが、間質細胞の活性は control 群に比して少し高い傾向にあつた。12週のものでは精細管の辺縁が一樣に赤味を帯び、かなりの活性を示すものと考えられた。また中心部の細胞すなわち精子細胞などの細胞質にわずかではあるが均質な赤味を帯びたものがみられた。

間質細胞の活性はかなり高度で、顆粒状の赤い部分や空胞と思われるものの周囲に赤味をもつて活性を示す部分がみられた。40週になると精細管における活性の強さ、分布に他の群とほとんど変化なく、辺縁に軽度の活性を認めるのみで中心部にも活性はほとんど認められなかった。間質細胞での活性はかなり高い活性を示すものが多かった。

実験結果の要約は Table 1 に示す通りである。各群とも5睾丸以上の組織標本の所見を平均化して一覧表にしたものである。

Control 群において加齢による睾丸の変化をみたが、精細管中の精細胞数すなわち精子形成能に多少の差はあるが著明なものではなく、生後40週まででは特記するようなことはないようであった。精細管内での Ac-P 活性の強さ、分布の態度にほとんど変化がみられなかった。

ATP 群では40週目の睾丸間質細胞の一部に軽度の活性増加を認めたが他に著変は認められなかった。

VTM 群では生後12週目のものに精子形成能の亢進を認め、Ac-P 活性も精細管辺縁および間質細胞の一部に多少の活性亢進を認めた。

一方40週目のものでは一部の精細管に変性のみられるものがあり、この部位では壁の肥厚と、精細管中心部の Ac-P 活性の存在がみられ、付近の間質細胞での活性も亢進しているようであった。

PMS 群については、間質細胞の軽度増加が8週およ

Table 1 Results of the Experiment

Group	Age (W)	Morphological (HE)			Ac-P Activity		
		Sp.-genesis	Tubular W.	Leydig C.	Center	Margin	Leydig C.
Control	4	++	N	N	-	+	+
	8	++	N	N	-	+	+
	12	++	N	N	-	+	+
	40	++	N	N	-	+	+
ATP	8	++	N	N	-	+	+
	12	++	N	N	-	+	+
	40	++	N	N	-	+	+ / ++*
VTM	8	++	N	N	-	+	+
	12	###	N	N	-	+ / ++	+ / ++
	40	### / -	N / ↗**	N	- / +	+ / ++	++
PMS	8	++	N	↗	-	+	+
	12	++	N	↗	-	+	+ / ++
	40	###	N	N	-	+	+ / ++
TDG	8	++	N	↘	-	+	+ / ++
	12	++	N	↘	- / +	+ / ++	++ / +
	40	###	N	N	-	+	++ / +

Ac-P Activity: (-) = negative, (+) = slightly, (++) = moderately.  
 Tubular Wall: (N) = normal, (↗)\*\* = thickened. \* mostly/partly.  
 Leydig Cells: (N) = normal, (↗, ↘) = slightly increased or decreased.

び12週のものにみられ、40週になると正常に復していた。また間質細胞での活性が亢進しているとみられるものが多少あった。

TDG 群では逆に間質細胞の減少傾向が同じく8週、12週のものにみられ、これも40週では正常に復していた。Ac-P 活性については間質細胞および精細管辺縁での活性が亢進しているものが多くみられ、特に12週目のもので著明であった。

なお全般を通じて精細管基底膜、血管壁には Ac-P 活性が認められなかった。

IV. 考 察

あらゆる生命現象において代謝に重要な役割を演じているのが酵素であり、生化学の非常な進歩とあいまって代謝機能と形態との橋わたしとしての酵素組織化学も著しい進歩をとげてきている。

男子不妊症をはじめ男子性腺不全症において睾丸生検が応用されるようになって以来、その組織学的所見については多くの報告があり、その分類方法にも多少の差はあるがほぼ画一的なものとなつてきている。しかし一般形態学的検索だけでは性腺不全の病態を解明することは困難で、時に治療に対する指針として十分なものとは言

えない。

形態学的変化と機能を関連づける一つ的手段として酵素がとりあげられ、酵素組織化学がこの方面にも応用されるようになった。

睾丸の酵素組織化学的検索については、1939年の Gomori<sup>1)</sup>、高松<sup>2)</sup>に始まり、Dempsey ら<sup>3)</sup>、de la Balze ら<sup>4)</sup>、Hornstein<sup>5)</sup>等の報告がある。

Dempsey ら<sup>3)</sup>は下垂体摘除ラットにおいて造精機能低下と Al-P 酵素活性低下とがみられたとし、de la Balze ら<sup>4)</sup>は Klinefelter 症候群5例につき Al-P 活性、glycogen, ascorbic acid, steroid などの態度より精細管障害を間質細胞の機能障害と結びつけている。

また Jirásek and Raboch<sup>12)</sup>は28例の不妊症および類宦官症など6例の生腺機能不全患者の睾丸生検標本について Ac-P, LDH, 3β-OHSD, NE (nonspecific esterase)などを観察し、男子性腺における steroid hormone の生合成の場は Leydig 細胞のみであり、精細管内では Sertoli 細胞が代謝の中心的存在であろうと述べている。

本邦においても森井<sup>13)</sup>、児王<sup>14)</sup>が精細管切除による造精機能低下と Al-P, Ac-P 活性の低下を認め、酒徳ら<sup>15)</sup>は人工的停留睾丸の処置後3週目より Al-P 活性の低下がみられたと報告している。

また落合<sup>16)</sup>、仙石<sup>17)</sup>は胎児から成人に至るまでの各時期における睾丸の酵素組織学的研究を行ない、仙石<sup>17)</sup>は $3\beta$ -OHSD は間質細胞にのみみられ、胎児期には一様に活性を示すが、出生と同時に急速に減少し、思春期までみられず、思春期に入るとすべての間質細胞がはつきりと活性を示してくると述べ、Ac-P および NE の活性は $3\beta$ -OHSD の活性とほぼ平行するが一般に弱いものであると報告している。

これらの報告からみても酵素活性と造精機能とが関連のあるものと考えられるが、Sertoli 細胞、精細管基底膜、血管壁、間質細胞における酵素活性についてはその局在性に問題があり、これらの組織機能との関係についても不明な点が多い。

著者はこの睾丸における Ac-P 活性の変動に注目し前述の実験を行なった。

フォスファターゼは磷酸エステルの生成・分解を触媒する酵素で、加水分解される磷酸結合の性質、作用基質の種類、至適 pH の差によつて区別されている。

Ac-P の生理学的意義については、Appelmann<sup>18)</sup>、de Duve ら<sup>19)</sup>が生化学的研究において、Ac-P は糸粒体やミクロゾームとも異なる特殊な分画に存在し、これは電気顕微鏡的にも一層の限界膜につつまれた特殊顆粒であることを明らかにし、これに lysosome という名をつけており、細胞内外に由来する異物の細胞内での処理に本酵素も関連があると解釈されている。

Ac-P の組織化学的証明は Gomori<sup>20)</sup>によつて開発され、その後種々の変法が報告されているが、金属塩法とアゾ色素法の2つに大別される。著者は Barka ら<sup>11)</sup>による Burstone アゾ色素法の変法により Ac-P 染色を行なった。この方法では基質の naphthol AS-BI phosphate を Na 塩としたとき、水への溶解性が非常によいこと、またアゾ色素 coupler の Hexazonium Pararosanilin との結合終産物が水にも脂質にも不溶の物質であることから diffusion など artefact がもつとも少ないので lysosomal enzyme の局在性を論ずるには都合が良い<sup>21)</sup>といわれている。

この方法を用いて、マウス睾丸の Ac-P 染色を行なつて a) 加齢による変化、b) 各種不妊症治療剤投与による影響について検索した。

#### a) 加齢による変化

人および動物の睾丸精細胞に Ac-P 活性が認められることはしばしば報告されているが、Gomori ら<sup>20)</sup>は人では認められないとし、Montagna<sup>22)</sup>は Al-P 活性は認めるが Ac-P 活性は認めないと述べている。また精細管細胞成分の原形質に陽性に核に陰性であるとの報告が多いが、一部には核に陽性であつたとの報告もあり、こ

れは金属塩法を行なつたものが多く、フォスファターゼ反応の随伴反応によるものと考えられており、この点から新鮮組織によるアゾ色素法が普及してきたものであろう。

著者が観察した生後4週から40週までの成熟マウス睾丸では、精細管に軽度ではあるが活性を認め、主として細胞質に存在するようであつた。また精細管内の分布についてみると精細管基底膜に沿つたいわゆる未熟な細胞に活性が局在するようであつた。松浦<sup>23)</sup>はこの所見を「くまどり形成」とよび、精細管内に血管がないことから精細管内細胞の栄養物質の摂取および老廃物の排泄などは基底膜を介して行なわれており、基底膜に接している精祖細胞、Sertoli 細胞がこの機能に関与していることによるものであらうと述べている。著者の観察では、精祖細胞、精母細胞にはその細胞質に活性を認めたが、Sertoli 細胞については不明であつた。

間質細胞における Ac-P 活性については、森井<sup>13)</sup>、落合<sup>16)</sup>、仙石<sup>17)</sup>、松浦<sup>23)</sup>等は活性を認めたと報告しており、Wislocki<sup>23)</sup>、仙石<sup>17)</sup>は Ac-P 活性は睾丸機能の変化に追従して変化すると述べている。

著者が観察したマウスの加齢による睾丸内 Ac-P 活性の変化は、後述の薬剤の影響を観察することに主眼があり、観察時期を初発情期直前の生後4週目以後40週までとしたため、今回の観察では著変はみられなかつた。すなわち精細管内では、基底膜に沿つた辺縁の2~3層の精細胞に軽度の活性を認めるのみで、中心部には活性は認められず、加齢による変化はほとんどなかつた。また間質細胞においては、生後40週のマウスで多少活性が強くなつた印象を受け、間質細胞での空胞形成がやや目立つ程度であつた。

仙石<sup>17)</sup>によれば、人睾丸において胎児期に間質細胞にみられた $3\beta$ -OHSD と Ac-P 活性は、出生と同時に減少し小児期にはほとんど活性を示さず、成人すると活性をとりもどし、高齢になつてもかなりの活性を示したと述べ、また精細管内の Ac-P 活性については、胎児期には活性を認めないが、出生してからは認められるようになり、造精機能をもつようになっても活性の強さには変化がなかつたとしている。市原ら<sup>24)</sup>は、生後33、44、52日の ddN strain mice を用いて Ac-P 活性を検索し、加齢によつて間質細胞における活性がごく軽度に増す程度であつたと報告しており、著者の成績とほぼ一致している。

以上のことより成熟した睾丸ではその形態、機能に異常のない限り、Ac-P 活性はそれほどの変化をしないものと考えられる。

#### b) 不妊症治療剤による変化

男子不妊症によく使用する薬剤 4 種、すなわち ATP, VTM, PMS, TDG を雄性マウスに投与してその影響を観察した。臨床使用成績<sup>6)</sup>との対比については、対象がまったく異なり投与量、投与期間など種々問題はあるがあえて比較してみた。

#### (1) ATP 群

ATP 投与による睪丸内酵素活性の変化についての報告はまだまだみられず、体外から投与された ATP がどのような経路でそれだけのものが、精細胞または精子に運ばれるかについてもまだ判明していない。

実験成績では、8週、12週のものにはまったく変化がなく、40週のものでは間質細胞での Ac-P 活性がわずかに亢進しており、精細管辺縁の活性も軽度に増強したようにみえるものも認められたが中心部にまで拡がるようなこともなく、control 群と大差はないと考えられた。

臨床投与成績では、著者は精子数改善に 33.3%、運動率に 44.4% の有効率をみている<sup>6)</sup>。市川ら<sup>25)</sup>も精子数についてはあまり効果が期待できないが、運動率に対してはかなり有効であるとし、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供給されると述べている。これらの結果から ATP の精子に対する作用は、睪丸を介しての作用ではなく、副性器としての副睪丸、精嚢腺を経由しての影響ではないかと推測される。

#### (2) VTM 群

梅村<sup>26)</sup>はビタミン B<sub>12</sub> 欠乏により睪丸重量の減少と成熟精子の減少がみられたとし、永田ら<sup>27)</sup>はビタミン B<sub>12</sub> 投与により精細管上皮の分化が促進されると述べている。白井<sup>28)</sup>はビタミン B<sub>1</sub>, E, B<sub>12</sub> および VTM とパントテン酸の 5 種類のビタミンを用いて睪丸の重量および化学的・組織学的検討を行ない、これら各種ビタミンは精細管および間質に作用して、造精機能を促進すると述べている。また石部<sup>29)</sup>はラットにビタミン B<sub>12</sub> を投与し、睪丸・前立腺および血清の酵素活性に対する影響を組織レベルで定量した結果、睪丸の Al-P は減少するものが多かったが、total Ac-P は増加をみた述べている。

VTM の臨床使用成績は、飯塚ら<sup>30)</sup>が男子不妊症 47 例に使用し精子数の改善を 28 例 59.6% に認めたと報告しており、著者の成績では<sup>6)</sup> ATP を併用したものであるが、精子数については 47.1%、運動率については 61.1% の有効率を認めている。

著者の今回の実験では、VTM (ビタミン B<sub>1</sub> として 5 mg) 週 2 回 4 週間投与終了後の 8 週目では control 群と何ら変化をみながつたが、12 週目では HE 染色で精子形成能の亢進がみられ、Ac-P 染色では精細管にお

ける活性も、間質細胞での活性もやや亢進しているようであつた。さらに 40 週になるとこの傾向はもつと明瞭であつた。ところがごく一部の精細管では壁の肥厚が著しく精細胞が消失して変性傾向のあるものがあり、このような精細管では中心部に活性が認められるものがあり、またこの付近の間質では、間質細胞が増加しており活性も高くなり、細胞質内に比較的明瞭な顆粒状の活性部位が認められた。

作用機序など不明な点が多く断言できるものではないが、VTM 投与によつて精細管内および間質細胞の Ac-P 活性の亢進が認められたことから、Testosterone 産生の亢進と造精機能の亢進が起つているものと推定される。

また一部の標本に変性の認められたことについては原因は不明であるが、白井ら<sup>28)</sup>の述べているビタミン E や B<sub>12</sub> を大量に投与した場合にみられる造精機能の抑制または不可逆的な変化が推定される。しかし間質の変化が強いことから、感染その他の器質的障害の存在も否定できない。

#### 3) PMS 群および TDG 群

造精機能障害時の睪丸組織像についての報告は多いが、酵素組織化学的に検討を加えたものは少ない。

Koudstaal ら<sup>31)</sup>、Jirásek & Raboch<sup>12)</sup>は造精機能のないような精細管では Ac-P 活性が増加していたと報告している。松浦<sup>22)</sup>は一般に Al-P, Ac-P とともに精細管基底膜に近い細胞で活性が強く、中心部では弱いとし、peritubular fibrosis や germ cell aplasia では Al-P 活性は消失し、Ac-P 活性は「くまどり形成」が乱れ中心部にも活性がみられたと述べている。金子<sup>32)</sup>もこの松浦<sup>22)</sup>の報告とほぼ一致したと述べている。

また金子<sup>32)</sup>は酵素活性の分布の態度から、精細管が未発達なものに似ている症例では、FSH 成分を有する gonadotropin に反応し、ある程度の発育をとげうる可能性があるとして推論している。男子性腺不全に対して gonadotropin などホルモン剤の投与がよく用いられるが、治療前後の組織化学的所見について報告しているものはほとんどない。

松浦<sup>22)</sup>は 4 例の不妊症例に TDG 週 2~3 管の投与を行つて治療前後の Al-P, Ac-P, SDH 酵素活性を検索し、有意の差はなかつたと報告している。また市原ら<sup>24)</sup>は雄性マウスに外因性 androgen の大量投与を行ない、androgen の activity を抑圧した結果、間質細胞は大きさが小さくなり萎縮化し、未処置群に比して細胞の欠如または Ac-P 活性の低下が多いようであつたと報告している。

著者の実験では、まづ PMS 群については、投与直後

の8週目および12週目のものでは、間質細胞の軽度の増加とその Ac-P 活性の軽度亢進がみられたが、精細管内の Ac-P 活性の強さ、分布の態度については特に変化はみられなかった。40週目のものでは造精機能の亢進が著しいが、間質細胞の増加と活性の亢進は認められなかった。

TDG 群では、造精機能には差がないが、PMS 群とは逆に8週目、12週目のものに間質細胞の減少がみられ、Ac-P 活性はやや強いようであった。また精細管内の Ac-P 活性も増強する傾向があり、一部の標本では中心部の精子細胞などの細胞質にも赤味を帯びたものがみられ、活性の分布の拡がりも認められた。また40週のものでは間質細胞はすでに control 群に比して増加・減少はみられず、精細管壁の肥厚もなく、Ac-P 活性についても間質細胞に軽度の亢進がみられるだけで、精細管内の活性は control 群と差がみられなかった。

PMS 投与による間質細胞の増加と Ac-P 活性の軽度亢進は、PMS が FSH 作用以外に LH 作用も有しており、血中 LH が体的投与により一時的に増加したことによるものと推察され、40週目ではもとの状態に復したため、間質細胞の増加傾向も消失したものである。TDG 群にみられた間質細胞の減少傾向については、TDG の成分として含まれている DHEA および testosterone が外因性 androgen として作用して、元来の間質細胞の androgen 生成能をおさえるために間質細胞の減少または萎縮を生じるのか、マウスにとつて大量の男性ホルモンが投与されたために、中枢抑制作用によつて生ずるのか不明である。

Gonadotropin とくに FSH の精細管に対する作用の経路や作用機序については、岡田<sup>30)</sup>の H<sup>3</sup>-thymidine の睾丸内とりこみ実験の報告があり、第1次精母細胞までの分裂増殖には gonadotropin が関与していないが、第1次精母細胞以後精子までの成熟には主として FSH が促進作用を示し、LH はこの FSH の促進作用に協力的に関与していると推定している。

なお著者の臨床使用成績<sup>9)</sup>は、PMS 投与では精子数に対して54.3%、運動率に対して40.0%の有効率を示し、TDG 投与では症例数が少ないが、精子数に対して37.5%、運動率に対して62.5%の有効率を認めた。これらの成績は満足されるものではなく、今後の解明により男子不妊症を中心とした男子性腺機能不全の治療が、より効果的なものとなることを期待したい。

## V. 結 語

成熟雄性 Ds マウスに生後4週目より週2回4週間 ATP, VTM, PMS, TDG を投与して、そのマウス辜

丸内 Ac-P 活性におよぼす影響について検討を行なった。

対象としたマウスは生後4, 8, 12, 40週で屠殺し、各群とも屠殺時に5匹以上となるようにし、摘出した辜丸は1側を HE 染色に供し、他側を Naphthol AS-BI phosphate を用いた Burstone アゾ色素法変法により Ac-P 染色を行なった。

(1) Control 群では精細管内の Ac-P 活性は、辺縁部に近い数層の細胞にごく軽度の活性をみるのみで、中心部には認められなかった。また間質細胞にも軽度の活性を認めるのみであった。

(2) 加齢による変化は観察時期が生後4週から40週までと成熟期であつたためか、今回の観察では著明な変化はみられず、40週のもので間質細胞における Ac-P 活性がわずかに亢進しているようであった。

(3) ATP 投与群では control 群と比べて著明な差はなく、ATP がマウス辜丸に与える影響はほとんどないものと思われた。

(4) VTM 投与群では造精機能の亢進がみられ間質細胞における Ac-P 活性も亢進しており、時に40週のもので著明であつた。ところが40週の群の一部の辜丸に、精細管壁の肥厚が著しく、精細胞が消失して精子様変性のみられる部位があり、このような精細管では中心部にも活性が認められた。VTM は造精機能を亢進させるが、大量投与では何らかの器質的障害をきたす可能性があることが示唆された。

(5) PMS 投与群では8週目、12週目の辜丸に間質細胞の増加がみられたが、40週目では、control 群および ATP 群と差がなかった。精細管内の Ac-P 活性については control 群と変化がなかった。この間質細胞の増加は PMS が FSH 作用以外に LH 作用も有しているために生じたものと考えられる。

(6) TDG 投与群では造精機能の亢進と軽度の間質細胞の減少がみられ、Ac-P 活性は12週のもので精細管内の活性が亢進し、中心部の細胞にも軽度ではあるが活性のみられたものがあつた。この一時的な減少傾向は、androgen の大量投与により中枢抑制的に作用したものと考えられた。

(7) 4種の薬剤を男子不妊症患者に使用した場合の成績(第1編<sup>9)</sup>)と比較していくつかの関連性を認めたことから、辜丸組織の Ac-P 活性の観察が、治療適応の判定、予後の推測などに役立つものとなることが考えられた。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った恩師多田茂教授に深謝いたします。本論文の一部

は第18回日本不妊学会総会にて発表した。

### 引用文献

- 1) Gomori, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 42: 23, 1939.
- 2) 高松英雄: 日病会誌, 29: 492, 1939.
- 3) Dempsey, E. W. et al.: Endocrinology, 44: 88, 1949.
- 4) de la Balze, F. et al.: J. Clin. Endocrinol., 12: 1426, 1952.
- 5) Hornstein, O.: Arch. Klin. & Experi. Dermatol., 206: 758, 1957.
- 6) 齋藤 薫: 日不妊会誌, 22: 1977.
- 7) 奥木 実: 実験動物, 取扱いと実験手技, 南山堂, 241, 1971.
- 8) 鈴木 裕, 大谷武彦: 臨床検査, 11: 786, 1967.
- 9) Burstone, M. S.: J. Natl. Cancer Inst., 21: 523, 1958.
- 10) Burstone, M. S.: J. Natl. Cancer Inst., 20: 601, 1957.
- 11) Barka, T. & Anderson, P. J.: J. Histochem. & Cytochem., 10: 741, 1962.
- 12) Jirásek, J. E. & Raboch, J.: Fertil. and Steril., 14: 237, 1963.
- 13) 森井外吉: Acta Scholae Medi. Univ. Kyoto, 34: 1, 1956.
- 14) 児玉伸二: 日泌会誌, 49: 236, 1958.
- 15) 酒徳治三郎, 三浦武芳: Acta Scholae Medi. Univ. Kyoto, 34: 195, 1957.
- 16) 落合京一郎: 日泌会誌, 56: 923, 1965.
- 17) Sengoku, K.: Bull. Tokyo Med. Dent. Univ., 14: 51, 1967.
- 18) Appelmans, F. et al.: Biochem. J., 59: 438, 1955.
- 19) de Duve, C. et al.: Biochem. J., 60: 604, 1955.
- 20) Gomori, G.: Arch. Path., 32: 189, 1941.
- 21) Montagna, W.: Fertil. & Steril., 3: 27, 1952.
- 22) 松浦 一: 日泌会誌, 59: 661, 1968.
- 23) Wislocki, G. B.: Endocrinology, 44: 167, 1949.
- 24) Ichihara, I. et al.: 愛知医大誌, 4: 77, 1976.
- 25) 市川篤二, 他: 日不妊会誌, 9: 202, 1964.
- 26) 梅村泰一: ビタミン, 31: 26, 1965.
- 27) 永田正夫, 水間圭祐: 診療と新薬, 4: 455, 1967.
- 28) 白井将文, 他: 日泌会誌, 60: 321, 1969.
- 29) 石部知行, 他: 日不妊会誌, 15: 70, 1970.
- 30) 飯塚理八, 他: ビタミンジカプセル文献集, No. 3: 41, 1966.
- 31) Koudstaal, J. et al.: Acta Endocrinologica, 55: 415, 1967.
- 32) 金子佳男: 日泌会誌, 61: 975, 1970.
- 33) 岡田耕市: 日泌会誌, 61: 1125, 1970.

## Clinical and experimental studies on male infertility

### 2. Experimental studies

#### Histochemical demonstration of acid phosphatase activity in the testes of mice and their response to the drugs for the male infertility

**Kaoru Saito**

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

The testes of Ds strain mice aged 4, 8, 12 & 40 weeks were demonstrated to exhibit histochemically acid phosphatase (Ac-P) activity.

One side of testes were prepared by the ordinary hematoxylin-eosin stain method, and the other side of testes were stained by the method described by Burstone (Ac-P staining).

Treated mice with ATP, VTM, PMS and TDG (see first report) were butchered at 8, 12 & 40 weeks old, and their testes were stained simultaneously by the hematoxylin-eosin stain method and Ac-P stain method.

The results were as follows:

1) Control group. The activity of Ac-P was slightly noticed in the peripheral several layer cells of the seminiferous tubules and was absent in central parts of them. Interstitial cells presented mild activity of Ac-P. With increasing age from 4th week to 40th week, the enzyme activity seemed almostly to be unchanged.

2) ATP group. The activity of Ac-P was resembled to that of the control group.

3) VTM group. The activity of Ac-P was increased moderately in the seminiferous tubules and interstitial cells. In a part of testes of 40 weeks old mice, degenerated seminiferous tubules appeared with increased activity of Ac-P.

4) PMS group. In PMS group, temporary increase of interstitial cells was noticed. Increase of Ac-P activity in all testes were marked.

5) TDG group. Temporary decrease of interstitial cells was noticed in contrast to PMS group, but the activity of Ac-P was increased in the seminiferous tubules and interstitial cells.



Fig. 1. Prostate, Ac-P.  $\times 40$



Fig. 2. Control 12w. Ac-P.  $\times 100$

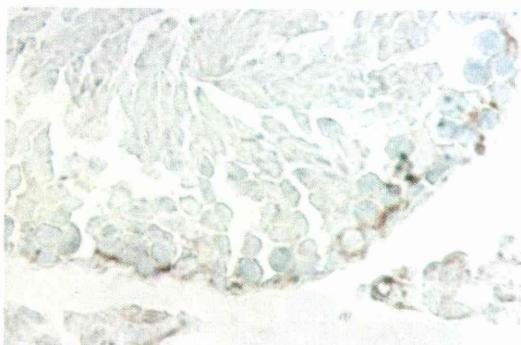


Fig. 3. ATP 40w. Ac-P.  $\times 400$

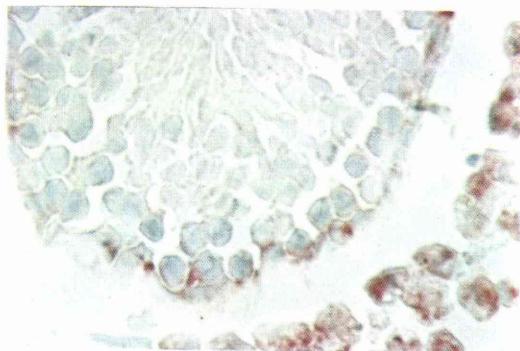


Fig. 4. VTM 40w. Ac-P.  $\times 400$



Fig. 5. VTM 40w. Ac-P.  $\times 100$

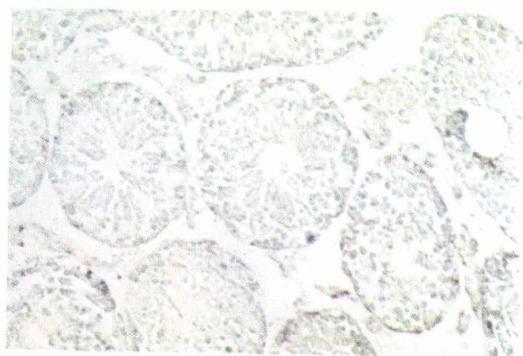


Fig. 6. PMS 12w. Ac-P.  $\times 100$

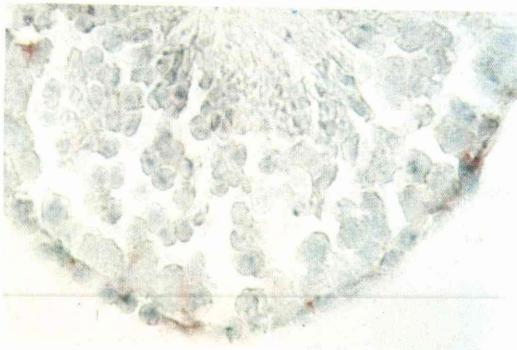


Fig. 7. TDG 12w. Ac-P.  $\times 400$

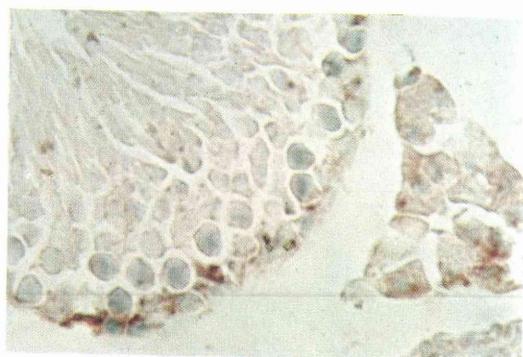


Fig. 8. TDG 40w. Ac-P.  $\times 400$

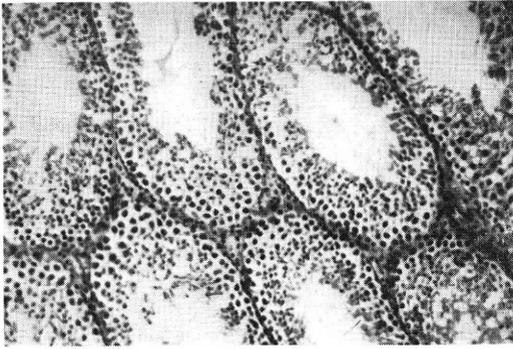


Fig. 9 Control 4w. HE ×100

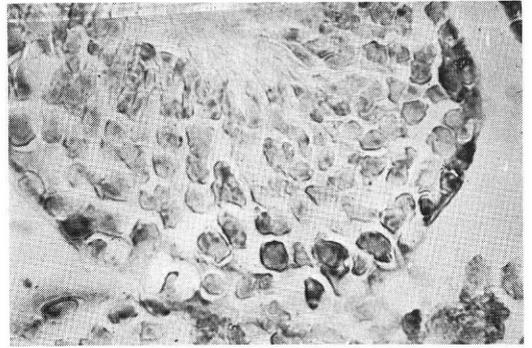


Fig. 10 Control 4w. Ac-P ×400

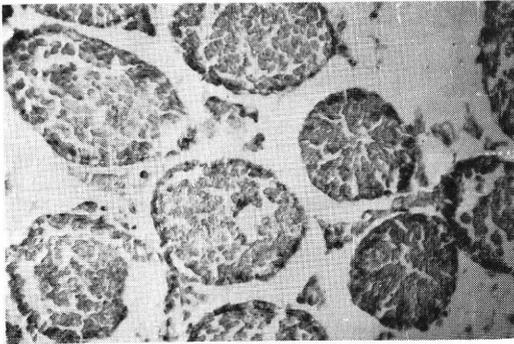


Fig. 11 Control 8w. Ac-P ×100

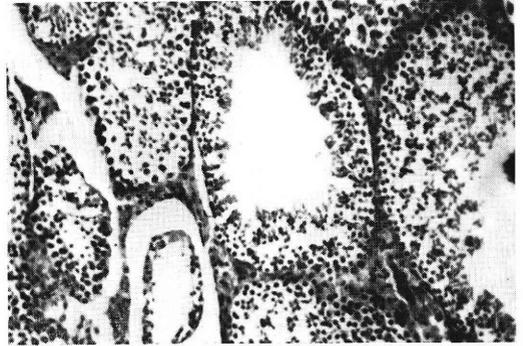


Fig. 12 Control 40w. HE ×100

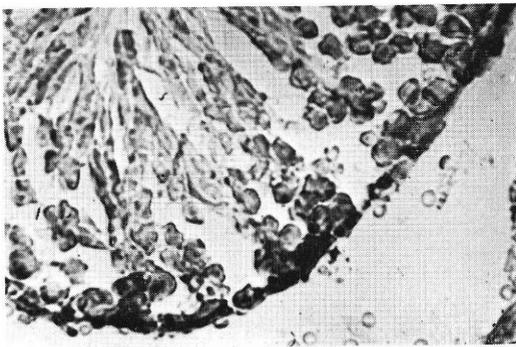


Fig. 13 Control 40w. Ac-P ×400

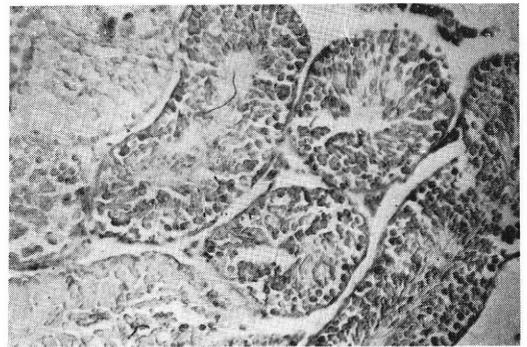


Fig. 14 ATP 8w. Ac-P ×100

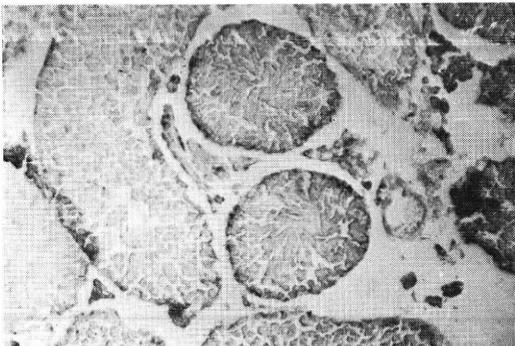


Fig. 15 ATP 12w. Ac-P ×100

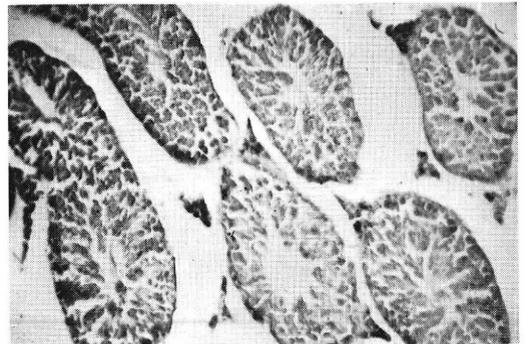


Fig. 16 VTM 8w. Ac-P ×100

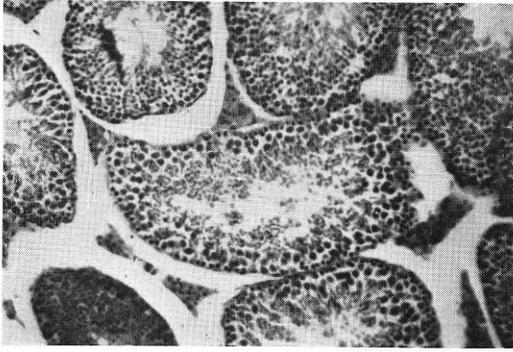


Fig. 17 VTM 40w. HE ×100

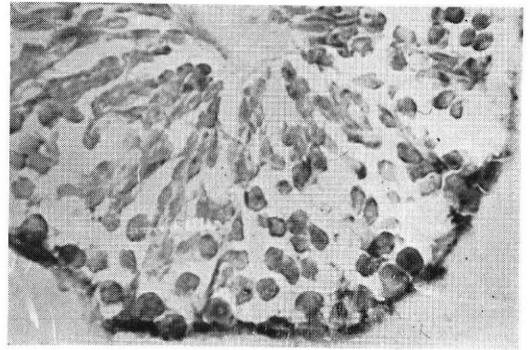


Fig. 18 PMS 8w. Ac-P ×400

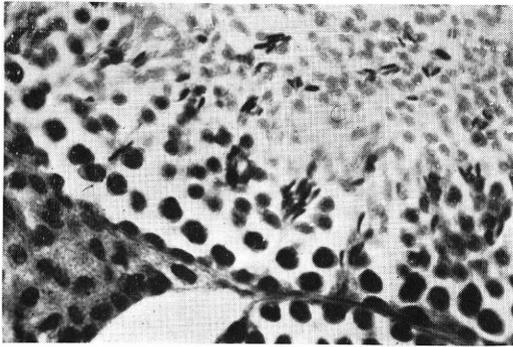


Fig. 19 PMS 12w. HE ×400

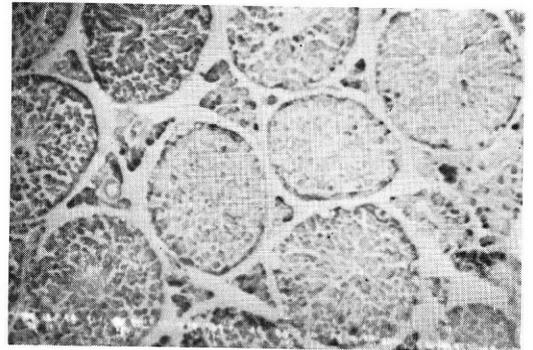


Fig. 20 PMS 40w. Ac-P ×100

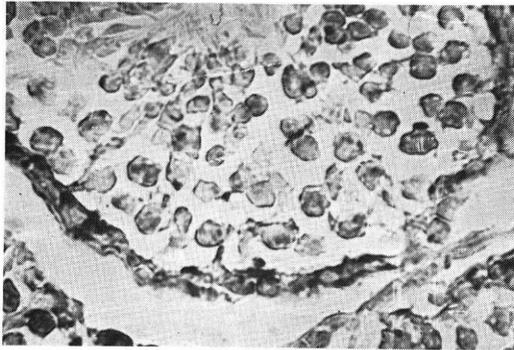


Fig. 21 PMS 40w. Ac-P ×400

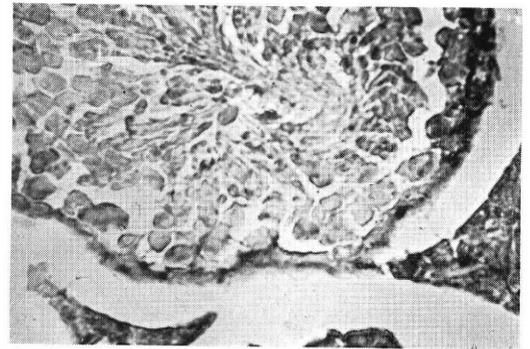


Fig. 22 TDG 8w. Ac-P ×400

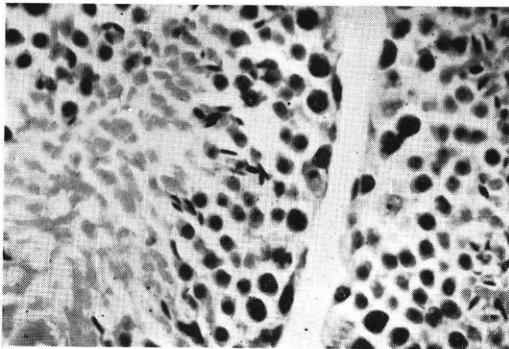


Fig. 23 TDG 12w. HE ×400

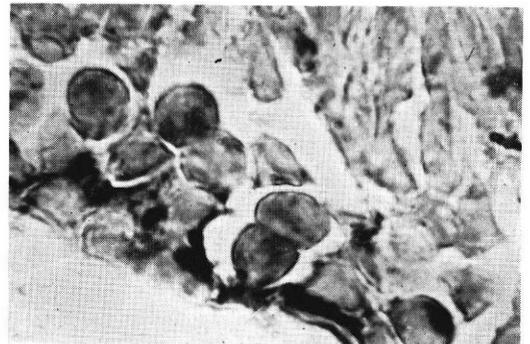


Fig. 24 TDG 40w. Ac-P ×1000

# EFFECTS OF ESTROGEN-PROGESTERONE TREATMENT ON SERUM AND PITUITARY GONADOTROPHIN LEVELS AND GONADOTROPHIN RELEASE AFTER LH-RH TREATMENT IN OVARIECTOMIZED RATS

Iwao YAMAZAKI, Hidekazu NAKAGAWA,  
Keiji YOSHIDA and Yoshiaki KIMURA

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

---

**Abstract:** The serum and pituitary LH and FSH levels in ovariectomized rats treated with combination of estrogen and progesterone and also treated with LH-RH were evaluated by the radioimmunoassay technique.

1) Much higher serum and pituitary levels of LH and FSH in ovariectomized rats than in intact rats were demonstrated one month and also one and a half months after the surgical operation. The subcutaneous treatment of ovariectomized rats with combination of estradiol benzoate and progesterone resulted in a profound fall of the serum level of LH one, 2 and 3 days later without affecting both the elevated serum levels of FSH and the elevated pituitary levels of LH and FSH.

2) The intravenous injection of exogenous LH-RH elevated markedly the serum LH level but relatively a little the serum FSH level in ovariectomized and estradiol benzoate-progesterone treated rats. The pattern of the elevation of both serum LH and FSH in the ovariectomized rats was modified little by the dose of both steroids.

---

## Introduction

The sequence of the gonadoectomy in rats are known to be the elevation of the pituitary content of LH and FSH,<sup>1-4)</sup> and increased release of these hormones into the circulating blood,<sup>5)</sup> both of which vary according to the time-length after the surgical operation.<sup>1)</sup> The administration of various sexual hormones to gonadoectomized rats induces further elevation of gonadotrophin in the pituitary but tends to restore the elevated gonadotrophin level in blood to the pre-gonadoectomized level.<sup>6)</sup> These observations led McCann et al.<sup>7-9)</sup> to introduce ovariectomized and estrogen-progesterone treated young rats for the bioassay of LH-RH in vivo: ovariectomy of rats at the age of about one month was followed by the subcutaneous injection of 50  $\mu$ g/animal of estradiol benzoate and 25 mg/animal of

progesterone one month after the surgery and, a few days later, by the single parenteral administration of hypothalamic extract of rat for the evaluation of the blood level of LH as evidenced by the reduction of ovarian ascorbic acid 10 minutes later. This method is very sensitive in detecting the response to exogenous LH-RH. However, little has been informed on the difference of the nature of the changes between the LH and FSH levels in serum or pituitary by ovariectomy as well as steroid treatment. Also little has been known on the difference between the serum LH and FSH levels in response to exogenous LH-RH in reference to pretreated doses of steroids. The purpose of the present experiments is to obtain information on the problems mentioned above for the better understanding of the assay method using ovariectomized estrogen-progesterone treated

rats for the evaluation of the LH-RH activity.

### Materials and Methods

Female Sprague-Dawley rats purchased from Japan CLEA were fed on a commercial CE-2 diet (Japan CLEA) and drinking water ad libitum in an air conditioned environment ( $24 \pm 1^\circ\text{C}$ , 50–60% humidity) illuminating 14 hours/day from 7:30 to 21:30. Following the method of McCann et al.,<sup>7-9</sup> the animals at the age of 30 days were ovariectomized and further fed under the same conditions for a month and some of the animals at the termination of the feeding period were injected subcutaneously either with 50  $\mu\text{g}$ /animal of estradiol benzoate and 25 mg/animal of progesterone or with 500  $\mu\text{g}$ /animal of the former and 250 mg/animal of the latter. Both steroids had been dissolved in appropriate volume of sesame oil. On one, 2 and 3 days after the steroid treatment, the serum and pituitary levels of LH and FSH were estimated following the method described below. In another series of experiments, LH-RH, supplied from Dr. Fujino,<sup>10</sup> in an intravenous dose of 500 ng/100 g body weight was injected to those animals which had been treated with the steroids 48 hours before. LH-RH had been, immediately before use, dehydrated at reduced pressure and at  $50^\circ\text{C}$  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. At 0, 5, 10, 20, 30, 60, 120 and 180 minutes after LH-RH administration, the animals were anesthetized with ether and the serum separated from blood sampled from the abdominal aorta was treated with 0.1% volume of sodium azide for storage at  $-20^\circ\text{C}$  until hormone assay. The pituitary isolated immediately after sacrifice was promptly refrigerated on Dry Ice® for the storage at  $-20^\circ\text{C}$ .

By the use of NIAMDD rat LH and FSH radioimmunoassay kits, serum and pituitary LH and FSH levels were assayed following the double antibody technique of Midgley et al.<sup>11-13</sup> duplicating the radioim-

unoassay procedure. Labeling of both LH and FSH with  $^{131}\text{I}$  followed the chloramine T method of Greenwood et al.<sup>14</sup> The measured values of 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 hormones, for the assay of serum 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

#### I. Ovariectomy and treatment with estradiol benzoate and progesterone (Figs. 1 and 2)

There was no significant difference between the serum levels of LH and FSH in the intact female rats 62 days of age, i.e.,

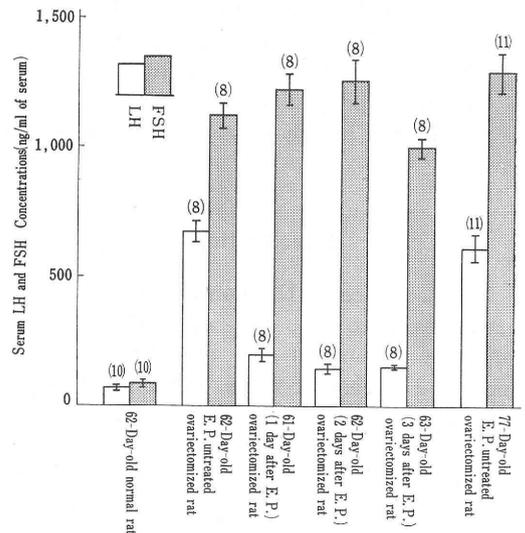
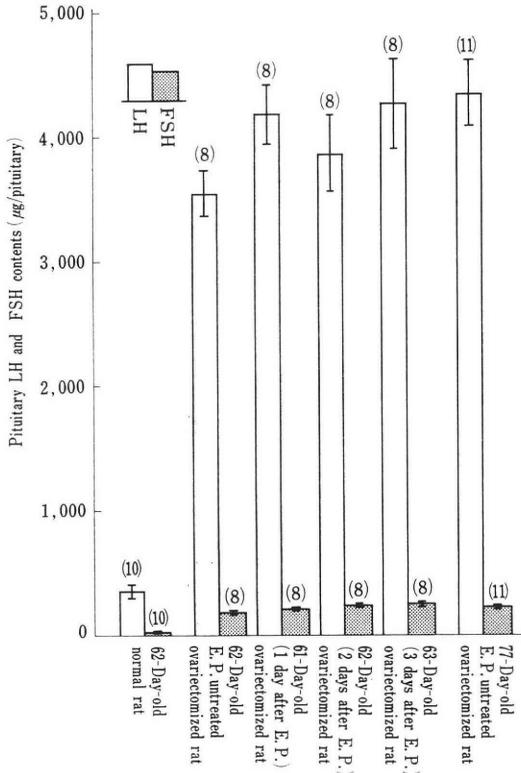


Fig. 1 Effects of ovariectomy and estradiol benzoate (E: 50  $\mu\text{g}$ /rat, s.c.)-progesterone (P: 25 mg/rat, s.c.) treatment on serum LH and FSH levels. Serum LH and FSH levels were determined by radioimmunoassay, and expressed in terms of NIAMDD-Rat-LH RP-1 and NIAMDD-Rat-FSH RP-1, respectively, (mean ng/ml of serum,  $\pm$ S.E.). Figures in parentheses above columns represent the number of rats used.



Fsg. 2 Effects of ovariectomy and estradiol benzoate (E : 50 µg/rat, s.c.)-progesterone (P : 25 mg/rat, s.c.) treatment on pituitary LH and FSH contents. Pituitary LH and FSH contents were determined by radioimmunoassay, and expressed in terms of NIAMDD-Rat-LH RP-1 and NIAMDD-Rat-FSH RP-1, respectively, (mean µg/pituitary, ±S.E.). Figures in parentheses above columns represent the number of rats used.

their levels ranged from 70 to 85 ng/ml. In the ovariectomized rats, serum levels of LH and FSH were elevated to 680 ng/ml and 1,120 ng/ml, respectively. The elevated serum levels of both hormones were still sustaining one and a half months after ovariectomy. When the ovariectomy was followed by the subcutaneous injections of 50 µg/animal of estradiol benzoate and 25 mg/animal of progesterone, the serum levels of LH on 1, 2 and 3 days after the treatment were lowered to the values in the range of 150 to 200 ng/ml while those of FSH were maintained at elevated levels of 1,000 to 1,260 ng/ml.

The intact female rats at the age of 62 days showed pituitary levels of 360 µg/organ of LH and 26 µg/organ of FSH. One and also one and a half months after ovariectomy, levels of LH increased to 3,600 and 4,400 µg/organ, respectively. In contrast, pituitary FSH at the same time-periods, though increased, were about 200 µg/organ. The treatment of the animals with combination of estrogen and progesterone did not affect the increased pituitary LH and FSH caused by ovariectomy.

II. Response of the ovariectomized rats treated with combination of the steroids to exogenous LH-RH (Figs. 3 and 4)

By the intravenous injection of 500 ng/100 g body weight of LH-RH to the ovariectomized rats 2 days after the subcutaneous treatment with 50 µg/animal of estradiol benzoate and 25 mg/animal of progesterone, the depressed level of 180 ng/ml of LH was elevated promptly and markedly from 5 minutes later and the peak elevation of 4,460 ng/ml at 10 minutes after the administration was followed by gradual but progressive declination. The level at 180 minutes after the administration was still higher than the pre-injection level. When the ovariectomized rats treated subcutaneously with 500 µg/animal of estradiol benzoate and 250 mg/animal of progesterone were injected

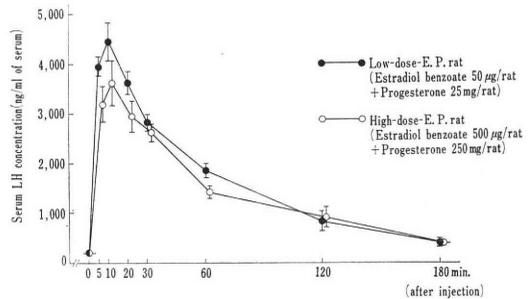


Fig. 3 Effect of lower and higher doses of estrogen and progesterone on LH releasing response to a single intravenous administration of synthetic LH-RH (TAP-023, lot 10, 500 ng/100 g body weight) in the ovariectomized estrogen-progesterone-pretreated rats. LH level was determined by radioimmunoassay, and expressed in terms of NIAMDD-Rat-LH RP-1 (mean ng/ml of serum, ±S.E.)

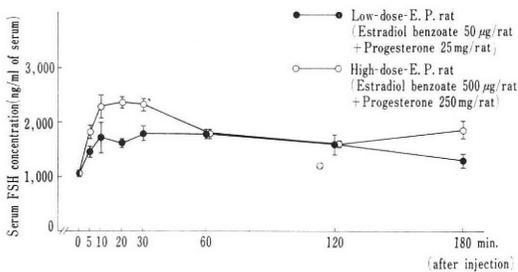


Fig. 4 Effect of lower and higher doses of estrogen and progesterone on FSH releasing response to a single intravenous administration of synthetic LH-RH (TAP-023, lot 10, 500 ng/100 g body weight) in the ovariectomized estrogen-progesterone-pretreated rats. FSH level was determined by radioimmunoassay, and expressed in terms of NIAMDD-Rat-FSH RP-1 (mean ng/ml of serum,  $\pm$ S. E.).

similarly with 500 ng/100 g body weight of LH-RH, the pattern of the elevation of the serum LH was similar to that of the ovariectomized rats treated with the low dose of both steroids, but the magnitude of the elevated level in the former was somewhat lower than that in the latter.

The elevated serum levels of FSH in the ovariectomized rats 2 days after the subcutaneous treatment with the low and high doses of both steroids did not differ significantly from each other, i.e., 1,200 ng/ml. The intravenous injection of 500 ng/100 g body weight of LH-RH elevated further the serum level of FSH to 1,830 ng/ml in the animals treated with the low steroid dose and 2,400 ng/ml in those treated with the high steroid dose in peak effect. In contrast to the elevated LH level, the elevated FSH level in the former animals and that in the latter animals preceded by a small decline over a period of 30 to 60 minutes after the administration were sustaining even at 180 minutes after the administration.

### Discussion

The ovariectomized rats at the age of 62 days just one month after the surgical operation showed, in comparison with the intact animals at the same age, a marked elevation of the serum LH and FSH levels.

However, the elevation was more marked in FSH than in LH, while that of the pituitary levels was more marked in LH than FSH. The difference in the serum level between LH and FSH in the intact rat is known to be conditioned by the sexual cycle, probably due to a regulated release of hypothalamic LH-RH, and by the release of ovarian estrogens and progestins.<sup>15)</sup> Ovariectomy which removes the inhibitory feedback control of ovarian steroids may cause the unrestrained synthesis and release of hypothalamic LH-RH and, hence, the unrestrained synthesis and release of pituitary LH and FSH, although some possible controls by adrenal steroids cannot be fully excluded.

On 1, 2 and 3 days after the subcutaneous injections of 50 µg/animal of estradiol benzoate and 25 mg/animal of progesterone the elevated serum level of LH in ovariectomized rats was markedly depressed. However, the serum level of FSH and pituitary levels of both LH and FSH were not affected. It is interesting in this connection that the release of pituitary LH is surge-like while that of pituitary FSH is sustaining.<sup>16-18)</sup> Therefore, the accumulation of LH in the pituitary with less release in the circulating blood in contrast to the free release of the pituitary FSH into the circulating blood in the ovariectomized rats could be reasonably explained. In addition to the differences in the patterns of serum LH and FSH during the estrous cycle, Daane et al.<sup>17)</sup> have also reported that the administration of pentobarbital in the early afternoon of proestrus was highly effective in inhibiting the surge of serum LH but only partially effective in inhibiting the rise of serum FSH occurring in the late afternoon of proestrus, and almost totally ineffective in preventing the occurring of elevated serum FSH levels normally observed in the early morning of estrus. Their suggestion on these evidences that these two gonadotrophins may not share a common releasing or regulatory mechanism is supported by the present evidence.

The intravenous injection of 500 ng/100 g body weight of LH-RH to ovariectomized

animals treated either with 50  $\mu$ g/animal of estradiol benzoate and 25 mg/animal of progesterone or with 10-fold doses of both steroids similarly resulted in the sharp rise of the serum levels of LH followed by gradual declination and in the relatively slow and small rise of the serum level of FSH followed by a slightly decreased plateau level. From the evidence, the natures of the surge-like release of the pituitary LH and a rather sustaining release of the pituitary FSH are strongly suggested. In addition, the release of the pituitary LH and FSH by LH-RH in the ovariectomized rats is concluded to be not significantly affected by increased doses of estradiol benzoate and progesterone.

#### Acknowledgement

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) Hellbaum, A. A. and Greep, R. O. : Qualitative changes in gonadotrophic complex of the rat pituitary following removal of the testes. *Am. J. Anat.* 67 : 287, 1940.
- 2) Paesi, F.J.A., de Jongh, S.E., Hoogstra, M.J., and Engelbregt, A. : The follicle stimulating hormone content of hypophysis of the rat as influenced by gonadoectomy and estrogen treatment. *Acta Endocrinol.* 19 : 49, 1955.
- 3) Purves, H. D. and Greisbach, W. E. : Changes in the gonadotrophs of the rat pituitary after gonadoectomy. *Endocrinology* 56 : 374, 1955.
- 4) Taleisnik, S. and McCann, S. M. : Effects of hypothalamic lesions and strage of hypophyseal luteinizing hormone. *Endocrinology* 68 : 263, 1961.
- 5) Takewaki, K. : Changes in the release of gonadotrophic hormones from the hypophysis of the rat after castration. *Annot. Zool. Japon.* 29 : 129, 1956.
- 6) Greep, R. O. and Chester Jones, I. : Steroid control of pituitary function. *Recent Progr. Hormone Research* 5 : 197, 1950.
- 7) McCann, S. M. and Taleisnik, S. : The effect of a hypothalamic extract on the plasma luteinizing hormone (LH) activity of the estrogenized, ovariectomized rat. *Endocrinology* 68 : 1017, 1961.
- 8) McCann, S. M. : A hypothalamic luteinizing-hormone-releasing factor. *Am. J. Physiol.* 202 : 395, 1962.
- 9) Ramirez, V. D. and McCann, S. M. : A highly sensitive test for LH-releasing activity : The ovariectomized, estrogen progesterone-blocked rat. *Endocrinology* 73 : 193, 1963.
- 10) 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.
- 11) Midgley, A. R. Jr. : Radioimmunoassay : A method for human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone. *Endocrinology* 79 : 10, 1966.
- 12) Midgley, A. R. Jr. : Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocr. Metab.* 27 : 295, 1967.
- 13) Monroe, S. E., Parlow, A. F., and Midgley, A. R. Jr. : Radioimmunoassay for rat luteinizing hormone. *Endocrinology* 83 : 1004, 1968.
- 14) Greenwood, F. C., Hunter, W. M., and Glover, J. S. : The preparation of  $^{131}$ I-labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem. J.* 89 : 114, 1963.
- 15) Barraclough, C. A., Turgeon, J., Cramer, O., and Mann, D. : Regulatory role of estrogen in the ovulatory discharge of luteinizing hormone. *Advances in the Biosciences* 15 : 209, 1974.
- 16) Gay, V. L., Midgley A. R. Jr., and Niswender, G. D. : Patterns of gonadotrophin secretion associated with ovulation. *Fed. Proc.* 29 : 1880, 1970.
- 17) Daane, T.A. and Parlow, A. F. : Preovulatory patterns of rat serum follicle stimulating hormone and luteinizing hormone during the normal estrous cycle : Effect of pentobarbital. *Endocrinology* 88 : 653, 1971.
- 18) Taya, K. and Igarashi, M. : Changes in FSH, LH and prolactin secretion during estrous cycle in rats. *Endocrinol. Japon.* 20 : 199, 1973.

**卵巣摘除ラットの血清ならびに下垂体  
gonadotrophin 値に対する estrogen-  
progesterone 処置の作用および LH-RH  
投与による gonadotrophin 放出**

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

1) 血清ならびに下垂体 LH および FSH 値は卵巣摘除 1 カ月後のラットでは非摘除ラットにくらべて極め

て高値を示し、この値は 1.5 カ月後も持続した。この卵巣摘除ラットに estradiol benzoate (E.)-progesterone (P.) 処置をすると、血清 LH 値は処置 1, 2 および 3 日後において同程度に著明に低下したが血清 FSH 値には影響は認められなかった。下垂体 LH および FSH 値には E. P. 処置による有意の変化は認められなかった。

2) LH-RH 投与によつて卵巣摘除 E. P. 処置ラットの血清 LH は極めて顕著な上昇反応を示したが、血清 FSH の反応は小であり、また用いた E. P. 量による LH および FSH 反応 pattern の相違はいずれも顕著でなかった。

# HISTOCHEMICAL STUDIES ON THE INDUCTIONS OF 3 $\beta$ -AND 17 $\beta$ -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE IN THE OVARY, ADRENAL CORTEX AND LIVER OF FEMALE RATS

Junya HATA

Department of Obstetrics and Gynecology Tokushima University School of Medicine

(Directed by Prof. Haruo Adachi)

**Abstracts:** Histochemical studies were made on the inductions of 3 $\beta$ - and 17 $\beta$ -HSD in the ovary, adrenal cortex and liver, where steroid hormones are produced and metabolized, and on drugs that influence the inductions of these enzymes.

1. In alloxan diabetic rats the activities of the two enzymes were decreased in the ovary and adrenal cortex, but normal in the liver.

2. Administration of insulin alone to alloxan diabetic rats increased the activities of both enzymes in all tissues except the adrenal cortex, where only 17 $\beta$ -HSD increased.

3. Administration of insulin to diabetic rats after actinomycin, which inhibits protein synthesis, did not affect the activities of the enzymes in the various organs examined, indicating that the inductions by insulin are due to do protein synthesis.

4. Administration of gonadotropin (HCG) to alloxan diabetic rats, increased 3 $\beta$ -HSD activity in the ovary but had little affect on 17 $\beta$ -HSD activity in the ovary or 3 $\beta$ -HSD activity in the adrenal cortex.

5. Administration of thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide resulted in marked increase in 3 $\beta$ -HSD activity in the ovary. The other drugs tested had no apparent affects on enzyme induction.

## Introduction

The ovary, adrenal cortex and liver are known to be involved in production of hormones; but little is known about the inductions of enzymes concerned with production and metabolism of steroid hormones in these tissues.

In this work, about the affects of drugs on induction of these enzymes,  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD) and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (17 $\beta$ -HSD) were used histochemically by the methods of Wattenberg<sup>1)</sup> and Pearson & Grose<sup>2)</sup>.

The inductions of these enzymes and the influences of drugs on their inductions in the ovary, adrenal cortex and liver were examined.

Takahashi<sup>3)</sup> of this department previously

demonstrated the induction of 3 $\beta$ -HSD in these organs using zymochemical method.

## Materials and Methods

### 1. Experimental animals

Adult, female Wistar strain rats, weighing 150 to 200 g were used, and their menstrual cycles were examined using vaginal smears; rats showing regular cycles of 4 to 5 days for at least two weeks were divided into groups of 5 animals each.

### 2. Drug administrations

#### 1) Alloxan-treated group:

Rats were one intraperitoneal injection of 20 mg of alloxan per 100 g body weight (as 2% solution in saline). The urine was tested for glucose with Tes Tape and animals showing urinary glucose concentrations of 0.5% or more usually about 4.5 days after alloxan injection were used for

experiments.

2) Administration of insulin to alloxan diabetic rats:

Doses of 2 units of insulin were injected into the femoral muscle of five alloxan diabetic rats once a day. When the level of urinary glucose had decreased to 2.5% or less (usually after administration of insulin for 8.5 days).

3) Administrations of actinomycin and insulin to alloxan diabetic rats:

Doses of 0.002 mg of actinomycin (kindly provided by Prof. Nobuhiko Katunuma, Department of zymochemistry of this University) were injected into the femoral muscle of 5 alloxan diabetic rats every 24 hours for five days. Then 2 units of insulin were injected into the femoral muscle once 24 to 48 hours later and animals were used for experiments 48 to 72 hours after injection of insulin.

4) Administration of gonadotropin to alloxan diabetic rats:

Doses of 25 i.u. of gonadotropin were injected into the femoral muscle of five alloxan diabetic rats every 24 hours for three days and animals were used for experiments 24 to 48 hours later.

5) Progesterone-treated group:

Two groups of five mature female rats, judged to be in diestrus by examination of vaginal smears, were given intramuscular injections of progesterone as doses of 1 mg every other day for 12 days and of 5 mg every other day for 10 days, respectively.

6) 17 $\alpha$ -Ethinyl-19 nortestosterone-treated group:

These groups of five mature female rats in diestrus were injected in the femoral muscle with 17 $\alpha$ -ethinyl-19 nortestosterone (19-NT) at doses of 0.1 mg, 0.5 mg and 1 mg respectively every other day for 10 days.

The three groups were used in diestrus 24 to 48 hours after the last injection for experiments.

7) Estradiol-treated group:

Mature female rats in diestrus were injected in the femoral muscle with estradiol (Ed) at a dose of 20  $\mu$ g every day for 4 days. Animals in diestrus 24 to 48 hours after the last injection were used for experiments.

8) Prednisolone-treated group:

Prednisolone at a dose of 1 mg was injected into the femoral muscle of mature female rats in diestrus every day for 10 days.

Animals in diestrus 24 to 48 hours after the last injection were used for experiments.

9) Dexamethasone-treated group:

Dexamethasone at a dose of 0.1 mg was injected into the femoral muscle of mature female rats in diestrus every other day for 10 days.

10) Group treated with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide:

Groups of five mature female rats in diestrus were given thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (T.T.F.D.) intramuscularly in 12 doses of 1 mg every other day and in 10 doses of 5 mg every other day respectively. Animals in diestrus 24 to 48 hours after the last injection were used for experiments. Vaginal smears showed prolongation of estrus (about double from the 5th day of administration in 1 mg of T.T.F.D. and about four of T.T.F.D.) from the 6th day of administration of 5 mg.

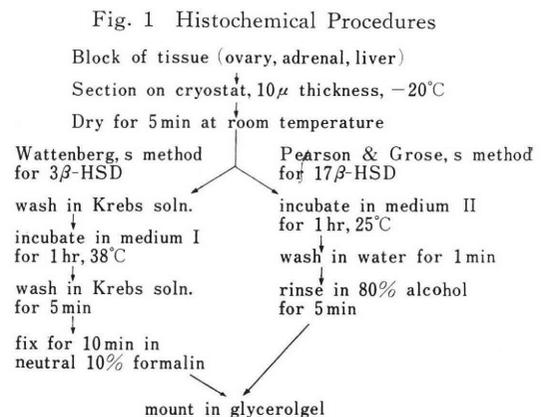
11) Vitamin B<sub>12</sub>-treated group:

Mature female rats in diestrus were injected intramuscularly with 25 mg of vitamin B<sub>12</sub> 9 times every other day.

Animals in diestrus 24 to 48 hours after the last injection were used for experiments.

### 3. Methods

Mature female rats in diestrus with a normal menstrual cycle (control) and mature female rats treated with drugs as described in section 2 were sacrificed. Their ovaries, adrenal cortex and liver were rapidly



removed and stored at  $-15^{\circ}$  to  $-20^{\circ}\text{C}$  for examination within 48 hr. The tissues were stained by the methods of Wattenberg and Pearson & Grose for  $3\beta\text{-HSD}$  and  $17\beta\text{-HSD}$  respectively. The procedures used are shown in Fig. 1.

4. Measurement of enzyme activity

Enzyme activity was detected as granules and the extent of activity was from the number of as (+) for few granules to (###) for numerous granules.

**Results**

Table 1

Composition of medium I	
Krebs solution, pH 8.0	7.5ml
NAD	6.5mg
Nitro-blue tetrazolium	6.0mg
Nicotinamide	4.9mg
Dehydroepiandrosterone	1.4mg
Acetone	0.5ml
Composition of medium II	
0.05M Tris buffer, pH 8.8	8.0ml
NAD	6.0mg
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.3mg
Nitro-blue tetrazolium	2.8mg
Estradiol	0.3mg
N, N-dimethyl formamide	1.0ml

The distributions of the activities of  $3\beta\text{-HSD}$  and  $17\beta\text{-HSD}$  in the ovaries, adrenal cortex and liver of mature female rats were as follows :

1. Control group ; The activities of  $3\beta\text{-HSD}$  and  $17\beta\text{-HSD}$  varied during the menstrual cycle, as shown in Tables 2 and 3. The activities in the group in diestrus were taken as controls for comparison with experimental groups.

2. Alloxan-treated group

1) Ovary

(i)  $3\beta\text{-HSD}$  activity: This group had less activity than the controls in the internal and external theca-cells. (Table 2 and Photo 7)

Administration of insulin to the alloxan diabetic rats (Table 2 and Photo 8) restored the  $3\beta\text{-HSD}$  activities in the internal theca-cells, corpus luteum and interstitial cells.

However, administration of insulin to alloxan diabetic rats that had been treated with actinomycin, did not affect the  $3\beta\text{-HSD}$  activity in any organ.

Administration of gonadotropin (HCG) to alloxan diabetic rats restored the  $3\beta\text{-HSD}$  activity almost as effectively as administration of insulin.

Table 2 shows that in alloxan diabetic rats.

Table 2  $3\beta\text{-HSD}$  activities in control and diabetic groups of rats

Organ Tissue	Control group				Alloxan diabetic groups			
	Preestrous period	Acme-post-estrous period	Transitional period	Diestrous	Alone	+ insulin	+ actinomycin + insulin	+ gonadotropin
Ovary	Granulosa	- ~ +	+	-	-	+	+	-
	Internal theca-cells	++	###	###	++	+	+	++
	External theca-cells	###	###	++	++	+	+	++
	Corpus luteum	++	###	++	###	+	++	+
Adrenal cortex	Bulbar layer	+	+	+	++	-	-	+
	Bundle layer	###	###	###	++	+	-	+
	Reticular layer	###	###	###	++	+	-	+
Liver	Central zone	+	+	+	+	++	+	+
	Median zone	+	+	+	+	++	+	+
	Peripheral zone	+	+	+	+	+	++	+

Table 3  $17\beta$ -HSD activities in control and diabetic groups of rats

Organ Tissue		Control group				Alloxan diabetic group			
		Preestrous period	Acme-postestrous period	Transitional period	Diestrous	Alone	+ insulin	+ actinomycin + insulin	+ gonadotropin
Ovary	Granulosa	-	-	+	+	-	+	+	+
	Internal theca-cells	+	-	-	-	-	+	+	+
	External theca-cells	-	+	-	-	+	+	+	+
	Corpus luteum	++	++	+	+	-	++	+	+
Adrenal cortex	Bulbar layer	+	-	-	-	-	++	-	-
	Bundle layer	+	-	-	-	-	++	-	-
	Reticular layer	+	++	++	++	-	++	-	-
Liver	Central zone	++	+	+	+	+	++	+	+
	Median zone	++	+	+	+	+	++	+	+
	Peripheral zone	++	+	+	+	+	++	+	+

Table 4  $3\beta$ -HSD activities in groups of rats treated with various drugs

Organ Tissue		Control group (Diestrus)	Progestosterone		19-TN			Ed	Prednisolone	Dexamethasone	T.T.F.D		VB <sub>12</sub>
			1mg	5mg	0.1mg	0.5mg	1.0mg				1mg	5mg	
Ovary	Granulosa	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-
	Internal theca-cells	++	+	+	++	++	+	++	+	+	++	++	+
	External theca-cells	++	++	++	+	+	+	++	++	+	++	++	+
	Corpus luteum	++	++	++	+	++	+	++	++	++	++	++	++
Adrenal cortex	Bulbar layer	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+
	Bundle layer	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	+
	Reticular layer	++	++	++	+	+	+	++	++	++	++	++	+
Liver	Central zone	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Median zone	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Peripheral zone	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

(ii)  $17\beta$ -HSD activity:  $17\beta$ -HSD activity was only detectable in the external theca-cells.

Administration of insulin increased the activity of alloxan diabetic rats to more than that of the control group.

Administration of insulin to alloxan diabetic rats after actinomycin restore the  $17\beta$ -HSD activity as less than insulin alone.

Gonadotropin (HCG) also restored the  $17\beta$ -activity less insulin.

### 3) Adrenal cortex

(i)  $3\beta$ -activity: Table 2 shows that the  $3\beta$ -HSD activities in the bundle layer and reticular layer of the adrenal cortex were lower in diabetic rats than in controls. These activities were not restored by administration of insulin.

Table 5 17 $\beta$ -HSD activities in groups of rats treated with various drugs

		Control group	Proge-sterone		19-NT			Ed	Predni-solone	Dexame-thasone	T.T.F.D		VB <sub>12</sub>
		(Diest-rus)	1mg	5mg	0.1mg	0.5mg	1.0mg				1mg	5mg	
Ovary	Granulosa	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	Internal theca-cells	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+
	External theca-cells	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+
	Corpus luteum	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Adrenal cortex	Bulbar layer	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+
	Bundle layer	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+
	Reticular layer	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+
Liver	Central zone	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+
	Median zone	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+
	Peripheral zone	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+

Gonadotropin (HCG) restored some, but nor full actinomycin alloxan diabetic rats.

(ii) 17 $\beta$ -HSD activity: Table 3 shows that in alloxan diabetes the 17 $\beta$ -HSD activity in the reticular layer disappeared. Administration of insulin alone, but not after actinomycin, induced moderate activity in all layers of the adrenal cortex.

Gonadotropin did not restore the activity in alloxan diabetic rats.

4) Liver

(i) 3 $\beta$ -HSD activity: Table 2 shows that the 3 $\beta$ -HSD activities in alloxan-treated and control rats were similar. Administration of insulin to alloxan diabetic rats increased the activity to more than that of the control group.

Administration of insulin after actinomycin or of gonadotropin did not affect the activity in alloxan diabetic rats.

(ii) 17 $\beta$ -HSD activity: Table 3 shows that the 17 $\beta$ -HSD activities in alloxan-treated and control rats were similar.

Administration of insulin alone to alloxan diabetic rats increased the activity to more than that of the controls. But administration of insulin after actinomycin or of gonadotropin did not affect the activity.

Thus the change in 3 $\beta$ -HSD activity and 17 $\beta$ -HSD activity in the liver were similar.

3. Groups treated with other drugs

1) Ovary

(i) 3 $\beta$ -HSD activity: As shown in Table 4 and Photo 9-13, the 3 $\beta$ -HSD activities in the control group and the treated with progesterone, 19-NT, prednisolone, dexamethasone and vitamin B<sub>12</sub> were similar.

However, administration of Ed or T.T.F.D. cause a marked increase in the activities in the internal theca-cells and interstitial cells.

(ii) 17 $\beta$ -HSD activity: As shown in Table 5, the activities in the control group and the groups treated with progesterone, 19-NT, prednisolone, dexamethasone, T.T.F.D. and Vitamin B<sub>12</sub> were similar.

However, Ed induced moderate activity in the external theca-cells and corpus luteum.

2) Adrenal cortex

(i) 3 $\beta$ -HSD activity: Administration of 0.1 mg or 0.5 mg 19-NT increased the 3 $\beta$ -HSD activity in the bundle layer of the adrenal cortex to above the control level. The other drugs tested had no effect.

(ii) 17 $\beta$ -HSD activity: Ed and vitamin B<sub>12</sub> increased the 17 $\beta$ -HSD activity to above the control level.

The other drugs tested had no effect.

3) Liver

(i) 3 $\beta$ -HSD activity: None of the drugs tested affected the activity.

(ii) 17 $\beta$ -HSD activity: Ed-treatment

increased the 17 $\beta$ -HSD activity to above the control level. The other drugs tested did not increase the activity and progesterone and prednisolone actually reduced it.

### Discussion

There are many reports on the relation between enzymes and hormones *in vitro*, including one by Adachi<sup>4</sup>. Increase in enzyme activity in a tissue caused by increase in the weight of enzyme molecules per unit weight of tissue *in vivo*, is called induction, as distinct from activation, of an enzyme.

Enzyme induction only occurs in animals diet or a hormone<sup>5</sup>.

$\Delta^5$ -3 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase takes part in the synthesis and metabolism of steroid hormone in the ovary, adrenal cortex and liver. Various histochemical methods are available for its determination, including those of Wattenberg<sup>1</sup> and Oh<sup>6</sup>.

Methods for the histochemical determination of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase have been reported by Pearson et al.<sup>2</sup>, Kellog et al.<sup>7</sup>, and Oh<sup>6</sup>.

Previously 3 $\beta$ -HSD activity was observed rat ovary in luteal cells, granulosa cells and internal and external theca-cells, by Kanamori<sup>8</sup> and Oh<sup>6</sup>.

17 $\beta$ -HSD activity was found in the corpus luteum, granulosa cells by Levy et al.<sup>9</sup>, and Oh<sup>6</sup>.

Furthermore 3 $\beta$ -HSD activity was found in rat adrenal cortex by Levy et al.<sup>9</sup> and Oh<sup>6</sup> and in rat liver by Wattenberg<sup>1</sup> and Oh<sup>6</sup>. Moreover high 17 $\beta$ -HSD activity was found in rat liver by Pearson et al.<sup>2</sup>.

Stimulated by these papers, I studied the induction of 3 $\beta$ -HSD and 17 $\beta$ -HSD in the ovary and adrenal cortex, which has the same developmental origin as the ovary and also in the liver.

Results showed that reduction in insulin production by induction of alloxan diabetes resulted in reduction in the activities of 3 $\beta$ -HSD and 17 $\beta$ -HSD in the ovary, adrenal cortex and liver.

Administration of insulin to the diabetic rats restored the 3 $\beta$ -HSD and 17 $\beta$ -HSD activities to various extents in the deficient tissues. However, the activities of these

enzymes were not restored when insulin was administered after actinomycin, which inhibits protein synthesis. Thus insulin seems to be closely related to the amounts, that is the inductions, of 3 $\beta$ -HSD and 17 $\beta$ -HSD. The difference in the activities in a given tissue in diabetic rats before and after insulin administration should represent due to insulin receptors in the tissue.

Decrease in the amount of insulin must decrease the metabolic turnover of the pentose shunt in the tissues, and this must reduce production of the NADPH necessary for production of steroid hormone; decreased production of NADPH, coupled with decrease in the amounts of these enzymes, presumably decreases production of steroid hormone.

Gonadotropin only increased the 3 $\beta$ -HSD activity in the ovary of diabetic rats slightly.

Thus it seems to have less influence than insulin on metabolism in the ovary, but the reactivity of the ovary with gonadotropin should be examined in metabolic studies on the ovary.

The 3 $\beta$ -HSD and 17 $\beta$ -HSD activities in the ovary, adrenal cortex and liver were similar before and after administration of various drugs: Thus, these results gave no evidence of enzyme induction.

However, in this Department Takahashi<sup>3</sup> demonstrated enzyme induction in zymochemical studies on 3 $\beta$ -HSD activity in the ovary, adrenal cortex and liver of mature rats after administration of various hormones.

In this work we compared histochemical results with findings on vaginal because previously Adachi<sup>10</sup> had found that administration of T.T.F.D. to patients sometimes caused hemorrhage of the uterus.

### Acknowledgement

The author thanks Prof. Haruo Adachi for his guidance and encouragement and Dr. Yoshio Ohkita and Dr. Yasuya Kishi for their help. Preliminary reports of this work were presented at the 19th Convention of the Japan Obstetrics and Gynecology Society (in Nagoya, 1967) and at the 141st Convention of the Tokushima Medical Society (1966).

## References

- 1) Wattenberg, L. W.: Microscopic histochemical demonstration of steroid-3 $\beta$ -ol dehydrogenase in tissue sections, *J. Histochem. and Cytochem.* 6 : 225, 1958.
- 2) Pearson, B. and Grose, F.: Histochemical demonstration of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase by use of Tetrazolium salt, *Proc. Soc. Exp. Biol and Med.* 100 : 636, 1959.
- 3) Takahashi, H.: Effects of various hormones on  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities in the normal, ovariectomized and hypophysectomized rats, *NIPPON SANKA-FUJINKA GAKKAI ZASSHI.* 24 : 115, 1972.
- 4) Adachi, H.: The effects of sex hormones in enzyme reaction, *NIPPON SANKA-FUJINKA GAKKAI ZASSHI.* 15 (9) : 720, 1963.
- 5) Katsunuma, N. and Ichihara, A. : Regulation of Metabolism, Asakura Bookstore, 30, 1968.
- 6) Oh, S.: Histochemical observation of 3 $\beta$ - and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities in the ovary, adrenal & liver with ageing, *NIPPON SANKA-FUJINKA GAKKAI ZASSHI.* 27 : 937, 1975.
- 7) Kellog, D.A. and Glenner, G. G.: Histochemical localization of human, term placental 17 $\beta$ -estradiol dehydrogenases, *Nature*, 187 : 763, 1960.
- 8) Kanamori, S.: Actions of the gonadotropin on ovarian development and its functional differentiation, Report on the theme commissioned by Japanese Obstetrical and Gynecological Society. 169, 1968.
- 9) Levy, H., Deane, H. W. and Rubin, B. L.: Visualization of steroid-3 $\beta$ -ol-dehydrogenase activity in tissues of intact and hypophysectomized rats, *Endocrinol.* 65 : 932, 1959.
- 10) Adachi, H., Ohkita, Y., Kishi, Y., Yamamoto, K. and Hata, J.: Induction of 3 $\beta$ - and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in rat liver, *NIPPON SANKA-FUJINKA GAKKAI.* 19 : 1074, 1970.

雌ラットの卵巣, 副腎, 肝における 3 $\beta$ , および  
17 $\beta$ -hydroxysteroid Dehydrogenase  
の誘導における組織化学的研究

秦 准 也

(徳島大学産科婦人科教室)

卵巣, 副腎, 肝における二酵素の誘導について組織化学的検討を行ない, 同時に二酵素の誘導に影響する薬剤投与群についても検討した. 1) alloxan 糖尿ラットにおける, これら酵素の活性は, 卵巣, 副腎皮質において減弱し肝にて変化なしであった. 2) alloxan 糖尿ラットへの Insulin 投与は副腎皮質以外の組織の二酵素の活性を回復させた. 3) 蛋白合成を抑制する Actinomycin 投与後の糖尿ラットへの Insulin 作用は, これらの酵素活性に影響しない. これは Insulin による誘導が蛋白合成をすすめることを示した. 4) alloxan 糖尿ラットへの H.C.G. の作用は卵巣において 3 $\beta$ -HSD 活性を低下させた. 5) T.T.F.D. の作用は卵巣の 3 $\beta$ -HSD 活性を増加させた. その他の薬剤は酵素誘導は明らかでなかった.

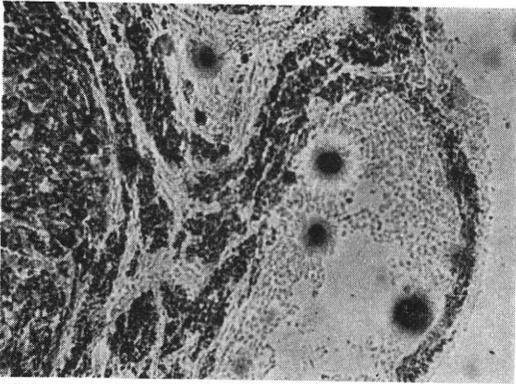


Photo 1 3β-HSD activity in normal ovary in diestrus ×100

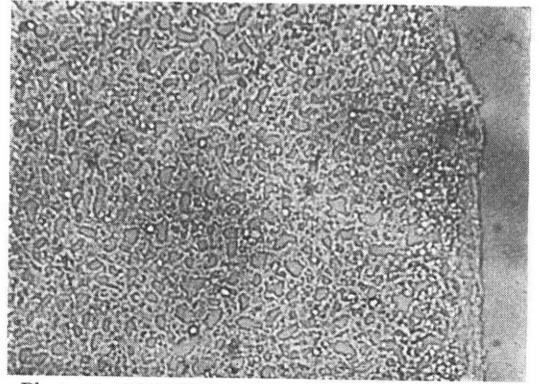


Photo 4 17β-HSD activity in normal adrenal cortex ×100

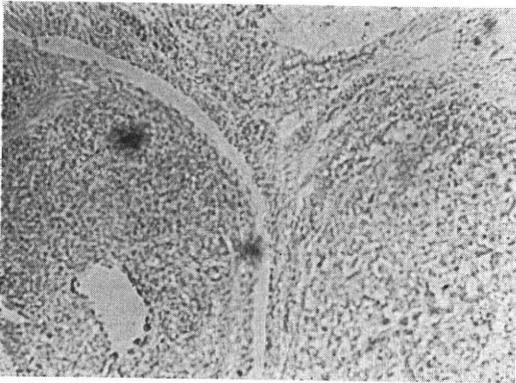


Photo 2 17β-HSD activity in normal ovary in diestrus ×100

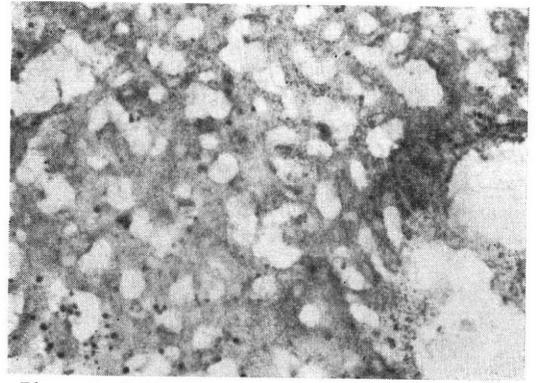


Photo 5 3β-HSD activity in normal liver ×100

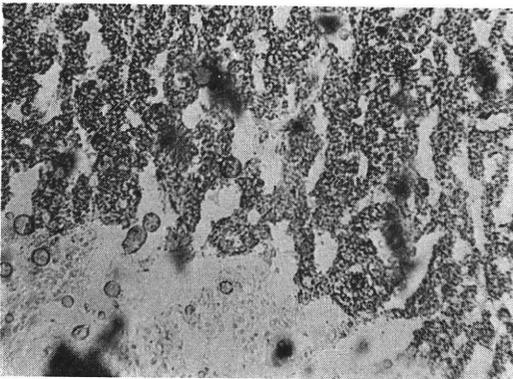


Photo 3 3β-HSD activity in normal adrenal cortex ×100

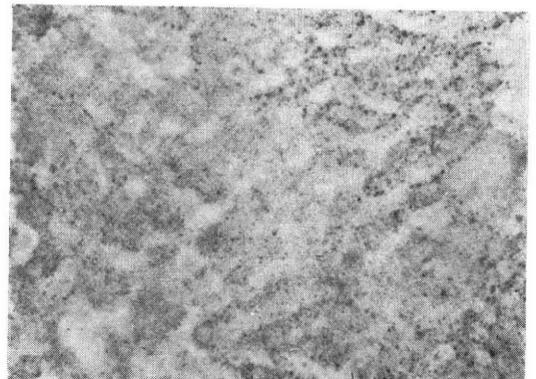


Photo 6 17β-HSD activity in normal liver ×100

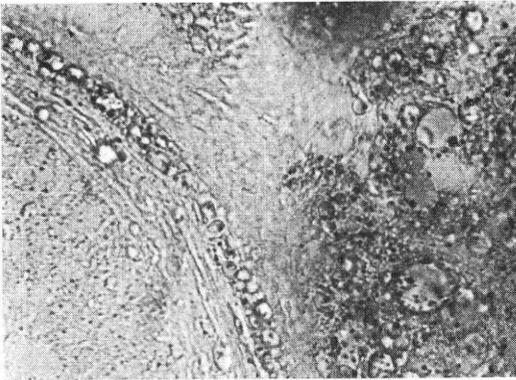


Photo 7  $3\beta$ -HSD activity in ovary after alloxan administration  $\times 400$

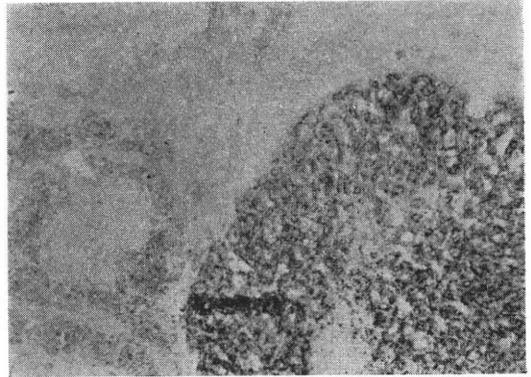


Photo 10  $3\beta$ -HSD activity in ovary after 19-NT administration

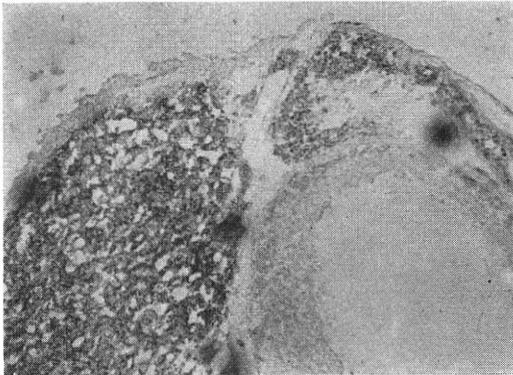


Photo 8  $3\beta$ -HSD activity in ovary after administration of alloxan+insulin  $\times 100$

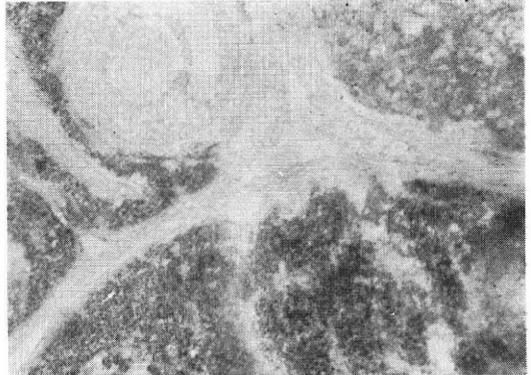


Photo 11  $3\beta$ -HSD activity in ovary after Ed administration  $\times 200$

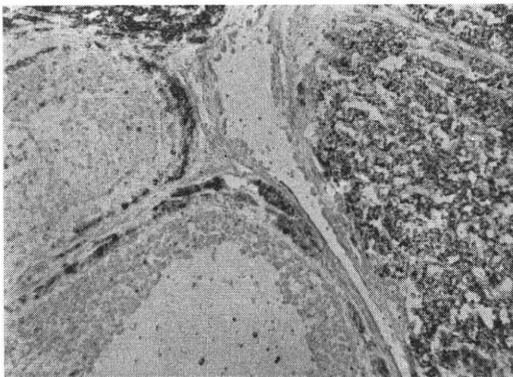


Photo 9  $3\beta$ -HSD activity in ovary after Progesterone administration  $\times 400$

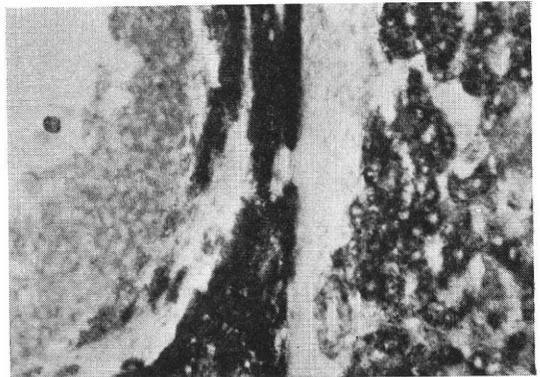


Photo 12  $3\beta$ -HSD activity in ovary after Prednisolone administration  $\times 100$

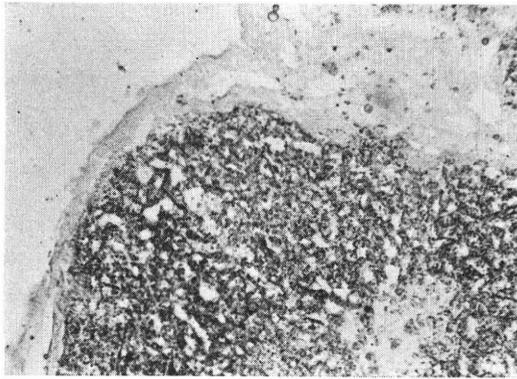


Photo 13  $3\beta$ -HSD activity in ovary after  
T.T.F.D. administration  $\times 200$

# Estradiol-<sup>125</sup>I kit 法と Estradiol-<sup>3</sup>H radioimmunoassay 法の比較

Comparison Between Estradiol-<sup>125</sup>I Kit Method and Estradiol-<sup>3</sup>H  
Radioimmunoassay Method in Serum Estradiol Values Obtained

横浜市立大学医学部産婦人科学教室

植村次雄 高口二郎

Tsuguo UEMURA Jiro KOOGUCHI

白須和裕 塩島令儀

Kazuhiro SHIRASU Yoshinori SHIOJIMA

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

血中 estradiol (E<sub>2</sub>) を簡易に測定するために試作された E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I kit について検討し、従来の E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H による測定法と比較したので報告する。

この kit では E<sub>2</sub>-6-oxime-BSA による抗血清, E<sub>2</sub>-6-<sup>125</sup>I を使用する。非妊婦人の場合、血清0.3ml を用い、ether 抽出後、columnchromato を省略し、その代り50% methanol と n-hexane で分配し、血中油状物質を除去する。free と bound の分配は二抗体法による。本法の回収率は88.8±6.8%, water blank 4.6±4.2pg, intraassay 及び interassay の変動係数は4.5%, 12.3%であった。E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H を用い columnchromato 処理後測定する牧野の測定法と本法との相関を75検体についてみると、相関係数0.9434, p<0.001と高い相関が認められ、両測定法による同一症例の経目的 E<sub>2</sub> の変動もほぼ平行関係を示した。

以上、本 kit の基礎的検討及び E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H RIA 法との比較を行い、ほぼ満足すべき結果を得た。

血中 estrogen, その中でも estrogen activity のものとも高い estradiol (E<sub>2</sub>) は卵巣機能を反映すると共に、生殖内分泌学上極めて重要なホルモンで、このホルモンが容易に測定出来れば日常の診療に際し、より一層正確な診断と適切な治療が可能である。

周知の如く、1969年 Abraham<sup>1)</sup>により初めて radioimmunoassay (RIA) による E<sub>2</sub> の測定が行われて以来、抗体の力価および特異性、測定法などの改良が加えられ、現在、E<sub>2</sub>-6-oxime-BSA に対する抗体と E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H とを用いる牧野の E<sub>2</sub> 測定法<sup>2)</sup>が広く用いられている。しかし、この測定法は E<sub>2</sub> level が低い非妊婦などの場合、煩雑な columnchromato の使用が必要で、臨床に応用するには、より簡易で、迅速に測定出来る方法が望まれていた。この度、第一ラジオアイソトープ研究所で E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I による E<sub>2</sub>-kit が開発されたので、この kit の基礎的検討を行い、従来の E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H RIA 法を比較検討すると共

に、臨床応用を試みたのでここに報告する。

## 実験対象及び実験方法

### 1. 対象

当大学産婦人科不妊外来を受診した患者192名を対象とし、BBT 記録と共に原則として、血中 LH, FSH, progesterone (P) を同時に測定し、排卵の有無を決定した。なお、第一度無月経の判定は、luteum depot 1ml (17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone capronate 100mg+progesterone 10mg) の筋肉内投与による消褪出血によつた。

### 2. 血中 E<sub>2</sub> 測定法

#### 1) E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I kit による RIA 法 (E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法)

抗血清は E<sub>2</sub>-6-oxime-BSA を抗原として家兔を免疫したものを用い、E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I は E<sub>2</sub>-6-tyrosine をクロラミン T 法にて <sup>125</sup>I 標識したものを純化して用いてある。測定キットは下記の如き試薬よりなつている。

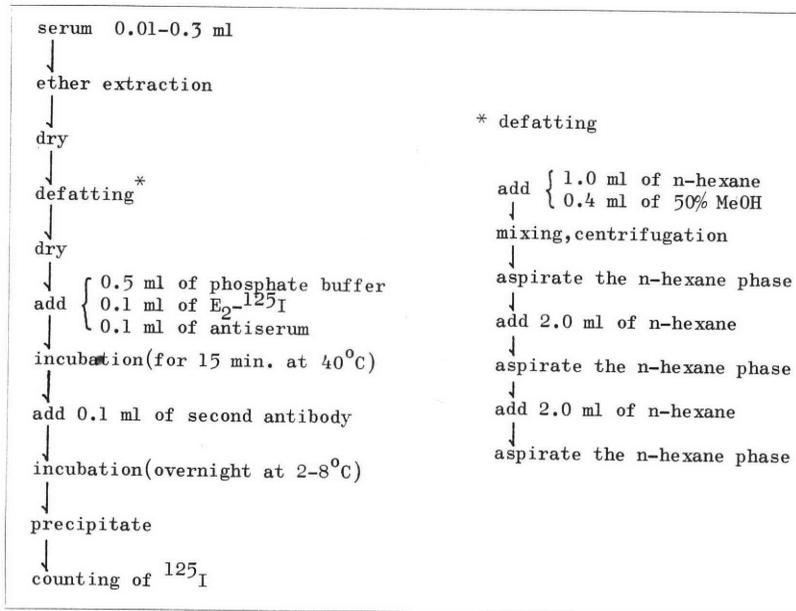


図 1 E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I kit 法

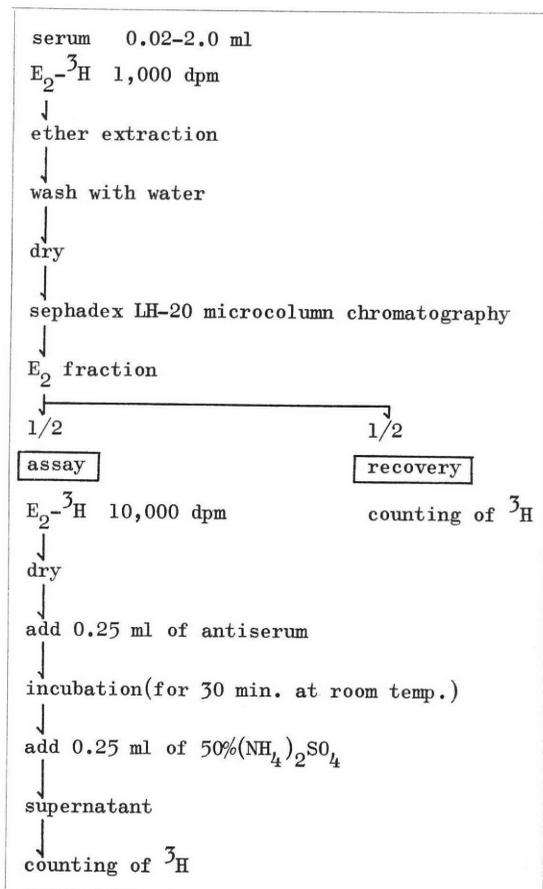


図 2 E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H RIA 法

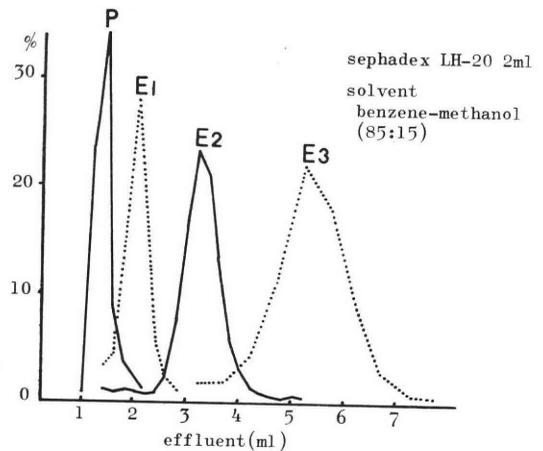


図 3 LH-20 column chromatography による各ステロイドの分離

- (1) E<sub>2</sub> 抗血清 (凍結乾燥品)
- (2) 標準 E<sub>2</sub> (凍結乾燥品)
- (3) ヨウ化 E<sub>2</sub> (<sup>125</sup>I) (凍結乾燥品)
- (4) リン酸緩衝剤 (凍結乾燥品)
- (5) 第二抗体 (凍結乾燥品)

全測定操作は図1に示す如くである。即ち適当量 (0.01~0.3ml; 非妊婦人では0.3ml) の被検血清または回収率補正用血清を, total で0.3ml になるよう精製水を加えて稀釈後, 3ml の ether で抽出 (dryice による瞬間凍結法にて分離) N<sub>2</sub> gas 下で留去, 50% methanol 溶液0.4ml, n-hexane 1ml を加え, 30秒 mixer で攪

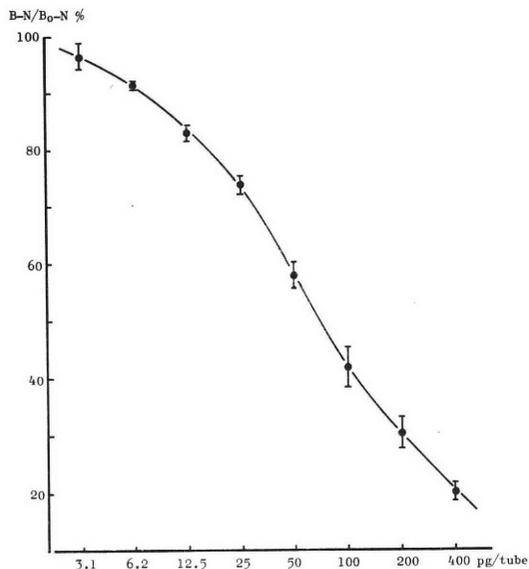


図 4 E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I kit 法標準曲線

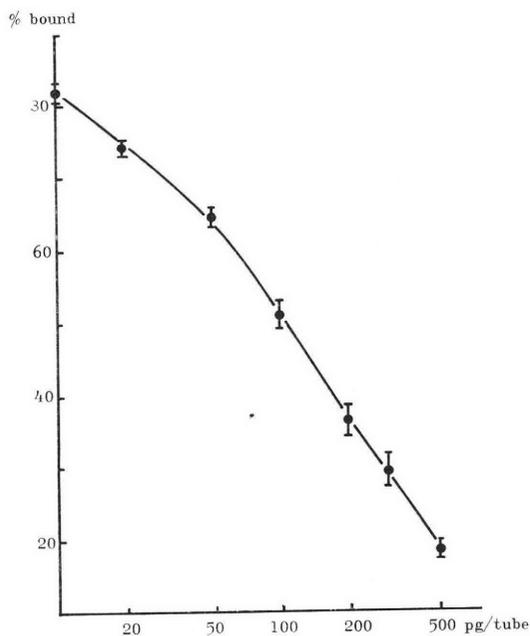


図 5 E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H RIA 法標準曲線

拌後、遠心分離、上清の n-hexane 層を吸引除去、更に n-hexane を 2 ml 加え、吸引除去、この操作を 2 回繰返した後、N<sub>2</sub> gas 下で留去、これを 0.5 ml 緩衝液に溶解し、E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I (約 10,000 cpm/0.1 ml)、E<sub>2</sub> 抗血清 0.1 ml を加えて 40°C 15 分間 incubate する。その後、第二抗体溶液を 0.1 ml 添加し、2~8°C で一晩放置後遠沈し、上清除去後  $\gamma$ -カウンターにて放射能を測定する。

表 1 E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I kit 法の精度

sample (N=5)	steroid added (pg)	steroid quantified		
		mean (pg)	standard deviation (pg)	coefficient of variation (%)
water 0.3ml	0	4.6	4.2	
"	20*	23.4	1.0	4.4
"	50*	54.8	4.1	7.5
"	100*	106.6	7.5	7.0
water 0.2ml	20**	27.8	3.1	11.3
"	50**	47.2	4.2	8.9
"	100**	93.1	4.0	4.3
male serum 0.2ml	0**	18.0	2.7	15.0
"	20**	44.8	2.9	6.5
"	50**	62.7	6.4	10.2
"	100**	129.8	4.5	3.5

\* 当教室で使用している標準品

\*\* E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I kit に含まれている標準品 (0.1 ml 緩衝液溶液)

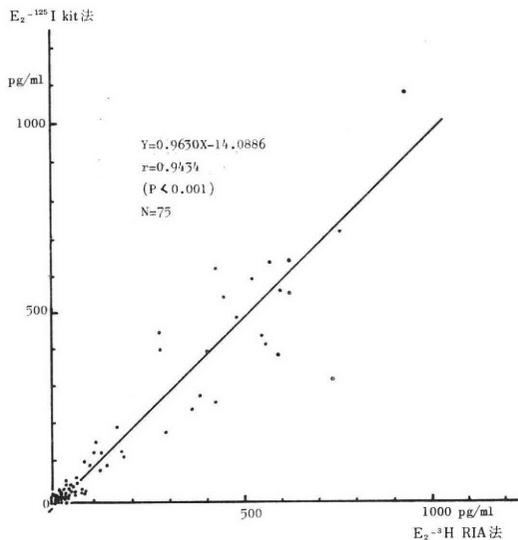


図 6 E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I kit 法と E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H RIA 法の E<sub>2</sub> 値の比較

2) E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H による RIA 法 (E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法)

E<sub>2</sub>-6-oxime-BSA に対する抗血清 (帝国臓器製) 及び E<sub>2</sub>-6,7-<sup>3</sup>H を使用し、既に報告した如く<sup>3),4),5)</sup>、牧野の方法に準じて図 2 に示す如く行つた。

実験成績

1. recovery

E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の各操作過程における回収率を血清 0.3 ml

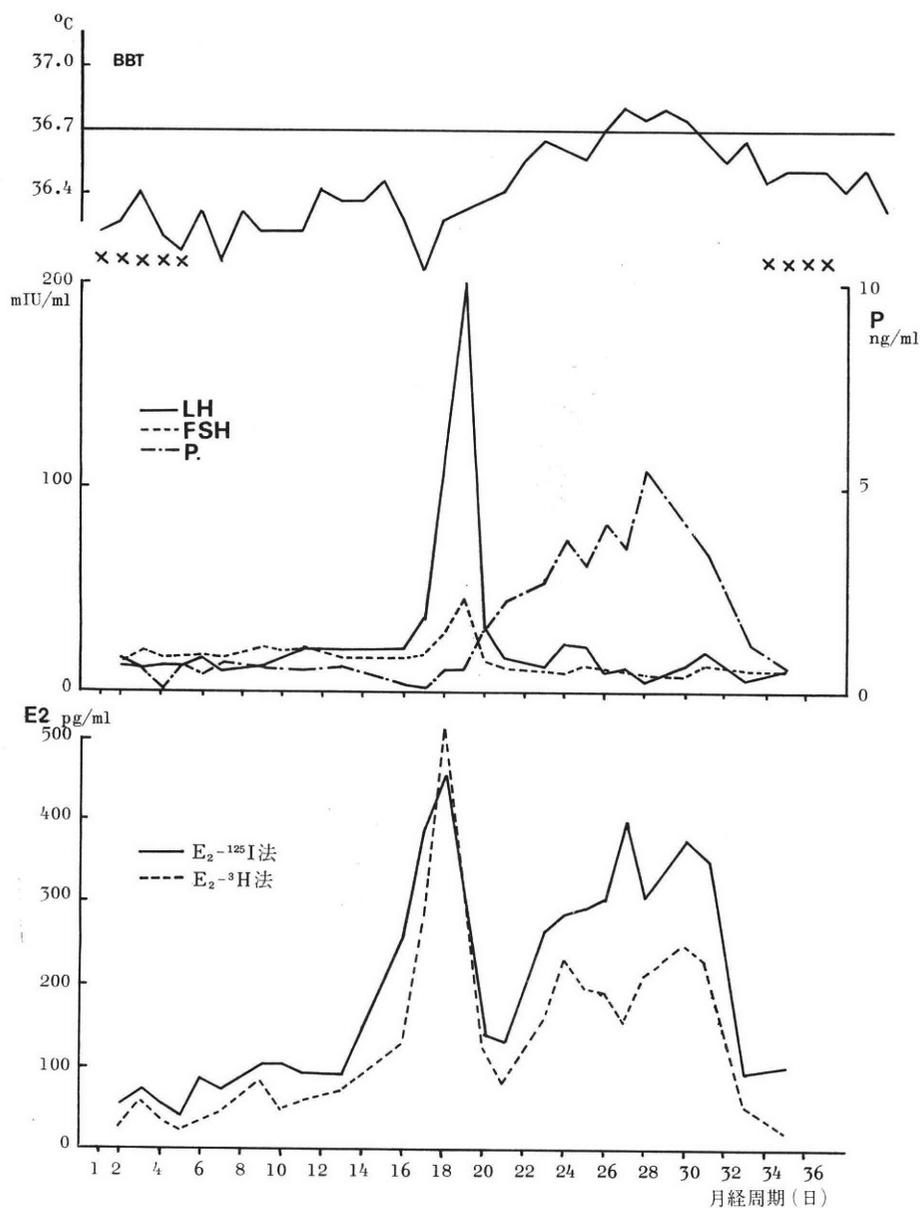


図7 正常月経周期婦人における両測定法による E<sub>2</sub> 値の比較

に E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 1,000dpm を加えた検体を用いて調べてみると, ether 抽出操作までの recovery は  $94.9 \pm 8.2\%$  (N=5), n-hexane 1 回添加吸引後は  $90.4 \pm 5.4\%$  (N=5) であり, 2 回添加吸引後, 3 回添加吸引後は 1 回吸引後と殆んど差がなかった. 水に 160pg の E<sub>2</sub> を加えて, 全測定操作を行なった場合の recovery は  $88.8 \pm 6.8\%$ , 変動係数 7.6% であった. E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法の場合には column-chromato で図 3 に示す如く, 各種ホルモンは分離され, E<sub>2</sub> の溶出部位 2.6~4.2ml を採取すると, この操作の

recovery は 91.5% となる. 個々の検体に E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 1,000 dpm を加えて, ether 抽出及び column-chromato 操作の recovery をみると, 平均  $83.9 \pm 6.2\%$ , 変動係数 7.4% である. 当然のことながら, column-chromato 処理をしない E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の方が回収率は高い.

## 2. 標準曲線

E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の場合, T を添加 cpm, N を非特異的結合, B を測定放射能値, B<sub>0</sub> を 0 pg における測定値とすると, 非特異的結合率 (N/T) は平均 2.5%, E<sub>2</sub> 0 pg に

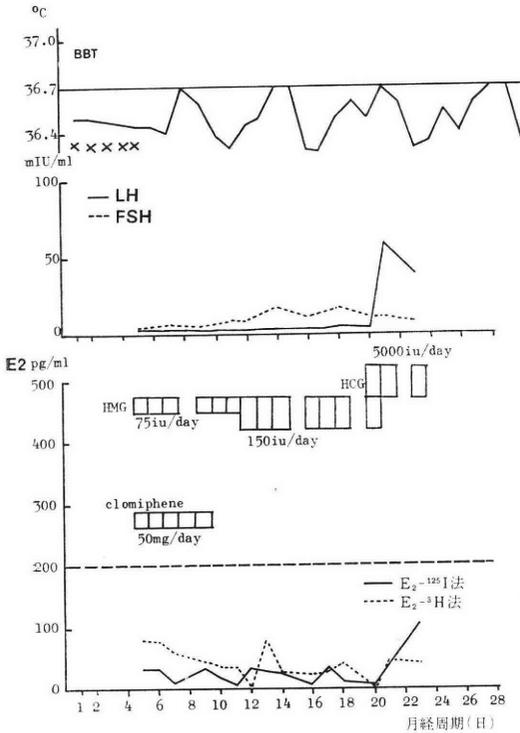


図 8 排卵誘発症例における両測定法による E<sub>2</sub> 値の比較, 症例 第 2 度無月経 (排卵不成功例)

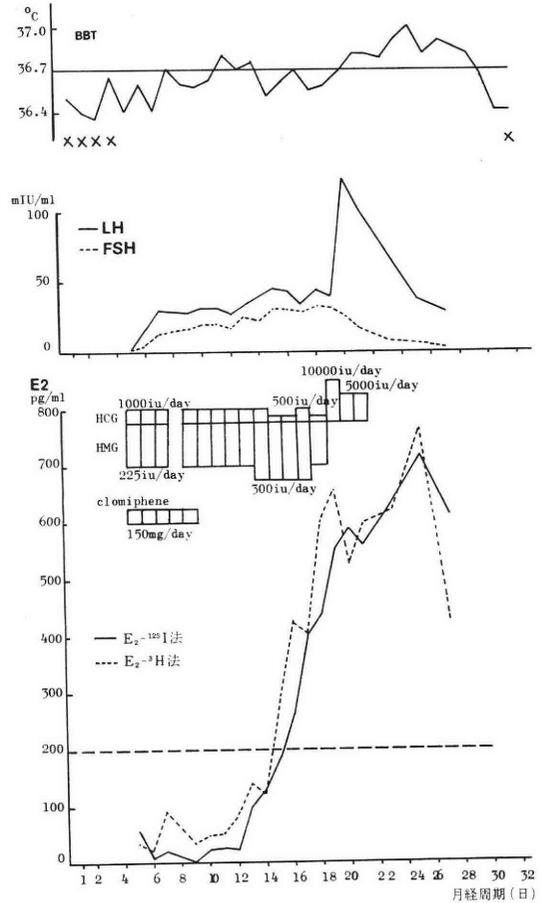


図 9 排卵誘発症例における両測定法による E<sub>2</sub> 値の比較, 症例 第 2 度無月経 (排卵成功例)

における bound % (Bo-N/T) は平均 60.8% であり, 縦軸に結合率 (B-N/Bo-N), 横軸に E<sub>2</sub> 値を表わすと, 標準曲線 (mean ± S.D., N=9) は図 4 の如くなる. 各点における結合率から求めた変動係数は 0.7~9.4% であり, 0~400pg の範囲で良好な標準曲線が得られた. E<sub>2</sub> 0 pg の cpm bound % を 100% とすると, 3.1pg の cpm bound % は 96.4% ± 2.3%, 変動係数 2.4% で, 両者間に有意差 (p < 0.001) を認め, 標準曲線上の測定下限は 3.1 pg/tube といえる.

E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法の場合には標準曲線 (mean ± S.D., N=5) は図 5 の如く, 0~500pg の範囲において良好な曲線であり, 10pg における結合率は 78.3 ± 2.3% で, 0 pg における結合率 82.1 ± 1.1% との間に有意な差 (p < 0.01) を認め, 測定下限は 10pg といえる. 従つて, 標準曲線上の測定下限は E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法より E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の方が低い.

3. accuracy 及び water blank

E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の精度は水 0.2ml 又は男子血清 0.2ml に 0.1 ml のリン酸緩衝液で希釈した kit 用 E<sub>2</sub> 標準品 0, 20, 50, 100pg を加えて, 全測定操作を行い, 回収率補正して測定値を求めた. 更に, E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法の成績と比較するため, 当教室で使用している E<sub>2</sub> 標準品 (帝国臓器) の

methanol 溶液 20, 50, 100pg を N<sub>2</sub> gas 下で乾固して, 水 0.3ml を加えたものについても測定値を求めた. その結果は表 1 に示す通りで, ほぼ満足すべきものである. E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法では水 2.0ml に 100pg, 200pg を加えた場合の測定値は 95.4 ± 9.0pg (N=7), 195.9 ± 14.9pg (N=7) 変動係数 9.40%, 7.60% であり, E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法は E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法とほぼ同程度の accuracy を示している.

水のみを用いて全測定操作を行なつて求めたブランク値は E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法で 4.6 ± 4.2pg (N=15), E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法で 3.3 ± 4.0pg (N=7) であつた.

4. Precision

卵胞期の婦人血清を使用して, その precision を検討したところ, E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法では intraassay variance 4.5% (126.7 ± 6.7pg/ml, N=5), interassay variance 12.3% (125.2 ± 15.4pg/ml, N=5) であり, E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法の intraassay variance 3.4% (139.4 ± 4.7pg/ml, N=5) にほ

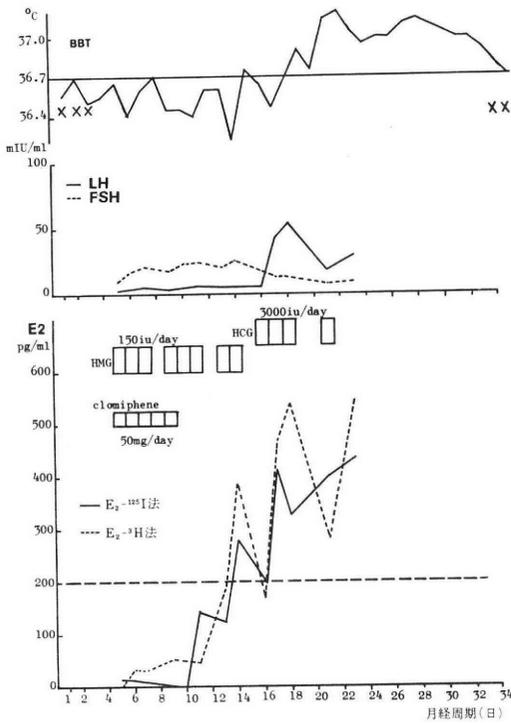


図 10 排卵誘発症例における両測定法による E<sub>2</sub> 値の比較, 症例 第 2 度無月経 (排卵成功例)

表 2 両測定法による正常月経周期婦人, 排卵障害婦人における血中 E<sub>2</sub> 値 (pg/ml)

	E <sub>2</sub> - <sup>125</sup> I kit 法	E <sub>2</sub> - <sup>3</sup> H RIA 法
<b>&lt;正常周期婦人&gt;</b>		
月 経 期	53.3 ± 18.9 (N=10)	42.6 ± 22.1 (N=73)
卵 胞 期 前 期	86.6 ± 22.7 (N=11)	63.3 ± 33.3 (N=67)
卵 胞 期 中 期	149.5 ± 43.2 (N=10)	104.0 ± 58.6 (N=56)
排 卵 期	294.8 ± 82.3 (N=10)	260.0 ± 133.7 (N=86)
黄 体 期	231.5 ± 102.8 (N=22)	171.5 ± 73.2 (N=79)
<b>&lt;排卵障害婦人&gt;</b>		
無排卵周期症	94.0 ± 20.4 (N= 4)	64.6 ± 32.7 (N=40)
第一度無月経	59.5 ± 19.4 (N=10)	53.3 ± 39.7 (N=49)
第二度無月経	22.3 ± 15.1 (N=30)	17.4 ± 15.3 (N=59)

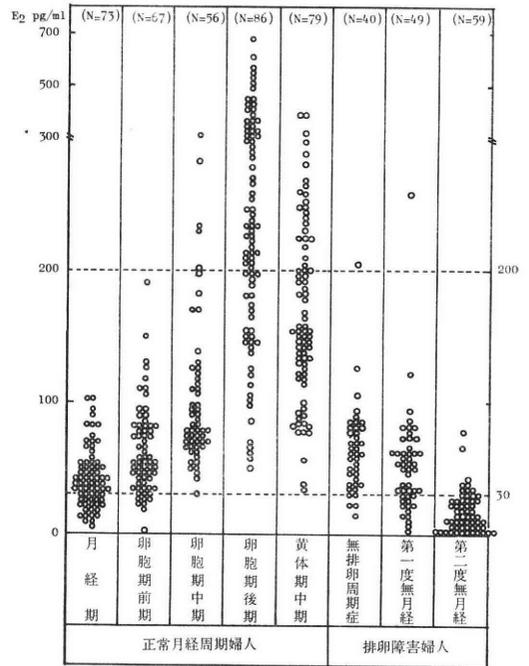


図 12 正常月経周期婦人及び排卵障害婦人における血中 E<sub>2</sub> 値 (E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H RIA 法)

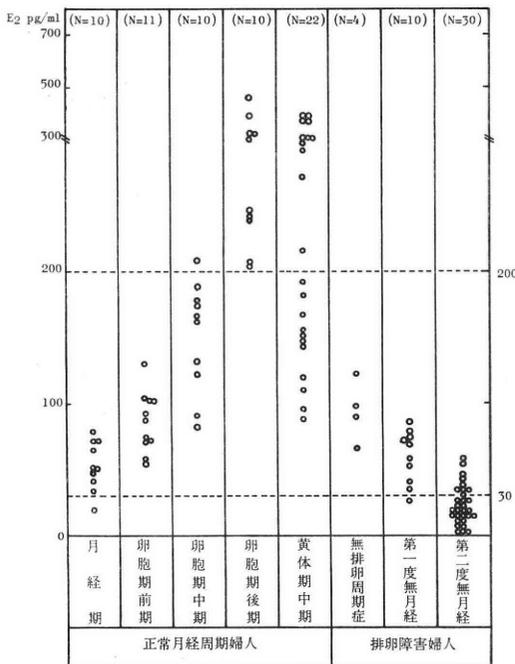


図 11 正常月経周期婦人及び排卵障害婦人における血中 (E<sub>2</sub>値 -<sup>125</sup>I Kit 法)

ば匹敵する結果を得た。

5. E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法と E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法による測定値の比較

E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法と E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法との値を比較するため, 同一検体を各々の方法で測定し, その測定値の相関を75検体についてみると, 図6に示す如くで, 相関係数  $\gamma=0.9434$  ( $p<0.001$ ) でかなり高い相関があり, E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法 (Y) に対する E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法 (X) の回帰直線は  $Y=0.9630X - 14.0886$  となる。また, E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法による同一症例の経日的 E<sub>2</sub> の変動も E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法による方法のものとはほぼ平

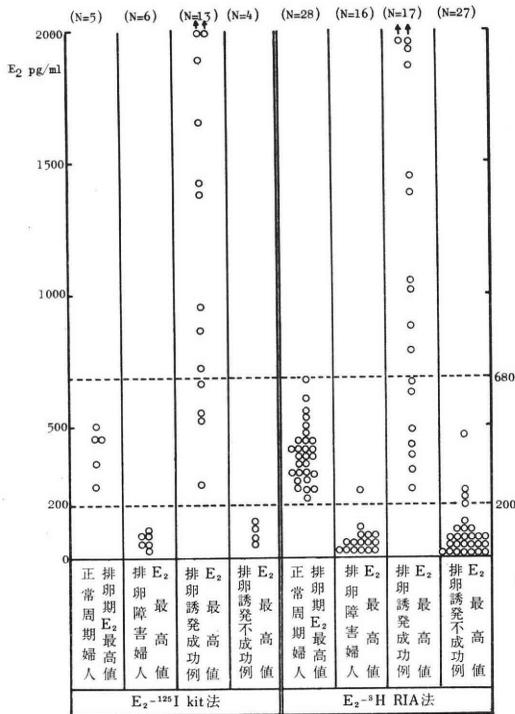


図 13 E<sub>2</sub> 最高値と排卵との関係

行関係を示した。それらの内、正常月経周期婦人1例及び排卵誘発症例3例を図7, 8, 9, 10に示した。

正常月経周期を有する婦人の月経期, 卵胞期前期, 卵胞期中期, 卵胞期後期, 黄体期中期の E<sub>2</sub> 値及び排卵障害婦人の月経周期第7日目以後の E<sub>2</sub> 値を E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法で測定し, E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法によるものと比較すると, 表2, 図11, 12の如くで, 対象の相違もあるが, 若干 E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の方が高い値を示した。E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法においても, E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法の場合と同様に, 30pg/ml 未満の値は, 正常月経周期の卵胞期には殆んど認められず, 第二度月経症例に多く認められた。

また, 正常月経周期婦人, 排卵障害婦人及び排卵誘発時に経目的に E<sub>2</sub> 値を測定し, 卵胞期の E<sub>2</sub> 最高値と排卵との関係を 図13に示した。この場合にも, E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の測定値は E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法の測定値と同様の様相を呈した。即ち, 正常月経周期の排卵期の E<sub>2</sub> 最高値及び排卵誘発成功例の E<sub>2</sub> 最高値は200pg/ml 以上の値を示した。

考 按

血中 E<sub>2</sub> の radioimmunoassay の骨子は次の如くである。

(i) extraction—被検血清からエーテルなどによる抽出。

(ii) purification—chromatography などによる分離, 精製。

(iii) incubation—抗血清及びアイソトープ標識ホルモンの incubation。

(iv) separation—free と bound との分離。

(V) count—放射能の測定

extaction についてはエーテルが従来より使用されており, 両測定法共にエーテルを使用している。E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法で採用している dry ice による瞬間凍結法でも回収率は 94.9%と良好であつた。

抗血清は両測定法共に E<sub>2</sub>-6-oxime-BSA に対する抗体が用いられている。抗体については, E<sub>2</sub>-17β-srccinyl-BSA<sup>1,6,7,8)</sup>により作成されたものなどがあるが, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> との交叉反応が認められる。carrier protein が E<sub>2</sub> の C<sub>6</sub> 位に結合していると, E<sub>2</sub> の構造活性部位である A環と D環が温存され, 他のステロイドホルモンとの交叉性が著しく低下することから, E<sub>2</sub>-6-oxime-BSA<sup>2)</sup>, E<sub>2</sub>-6-oxime-HSA<sup>10)</sup>等が開発された。事実 E<sub>2</sub>-6-oxime-BSA に対する他ステロイドホルモンの交叉性は牧野<sup>2)</sup>によると, E<sub>1</sub> 3.20%, E<sub>3</sub> 1.17%, 17α-hydroxyprogesterone 0.08%, testosterone 0.29%, progesterone 0.08%以下と極めて少ない。

従つて, 全く特異的とはいえないが, 臨床的に用いる場合には, radioimmunoassay に先立つて精製する必要がない程であり<sup>6)</sup>, Shaaban ら<sup>11)</sup>は chromato による精製を省いて血中 E<sub>2</sub> を測定している。しかしながら, chromato 操作は単に夾雑ステロイドを除去するというだけでなく, 血中の不純物, 特に血中油状物質を除く目的をもっている。この血中油状物質がエーテル乾固後試験管壁にステロイドを溶解して付着していると, ステロイドは添加抗血清に移行せず antigen と antibody の specific の bound を阻害する<sup>2)</sup>。そして, この血中油状物質の影響は血清量が0.2ml 以上になるとあらわれる<sup>2)</sup>。それ故, 血清量が0.1ml で E<sub>2</sub> が測定可能な妊婦血清では chromato 処理は必要ないが, 非妊婦血清の場合には, E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法で2.0ml の血清を必要とし, 当然 chromato 処理が必要であり0.3ml の血清量を使用するE<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法でも血中油状物質の除去が必要と思われる。

この脂質成分除去の方法とし, エーテル抽出前に石油エーテルなどにより脱脂を行う方法<sup>2)</sup>, IN-NaOH 1/10 量を加えて抽出する方法<sup>12)</sup>, 75% Methanol と n-hexane で分配し, n-hexane による脂質を除去する方法<sup>13)</sup> などがある。NaOH を用いる方法はばらつきが大きく, n-hexane を用いる方法の方が回収率もよく, ばらつきも少ない<sup>12)</sup>といわれている。E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法では50% methanol と n-hexane で分配する方法を用いて, column 操

作を省略している。column による溶出部位は既に図示したが、その回収率は91.5%であり、この methanol と n-hexane による分配法ではエーテル抽出を含めて、回収率は90.1%で、全操作の回収率を比較すると、E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法で88.3%、E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法83.9%で E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の方がやや高い。

ホルモンに標識するアイソトープとして、<sup>125</sup>I を用いた場合の利点は、(i) ガンマカウンターでの測定が可能で、シンチレーターをはじめ、高価な薬品や設備の必要がないこと。(ii) free と bound の separation 後、沈澱物でカウント可能のため、上清のピペッティング操作が不用であること。(iii) 液体シンチレーターで測定する場合にはジオキサンを主成分とする汚染液が大量に留るが、<sup>3</sup>H は長寿命であるため、減衰を待つて処理するわけにゆかず、蒸留回収して再使用するか、廃棄業者に引き渡すことになる。この点、<sup>125</sup>I の場合には <sup>3</sup>H に比して、減衰期間は短かく、2カ月程度である。

欠点としては、(i) E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I は ether 抽出、column 操作などに対して不安定で、E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法の場合のように、internal standard として、E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I を用いることは困難である。従つて、既知の E<sub>2</sub> を検体と同一操作し、それにより回収率を求め、検体値を補正することになる。回収率の変動係数は7.6%とほぼ満足すべきものであるが、厳密には E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法如く、各々の検体で回収率を求めた方が正確であることはいうまでもない。(ii) <sup>125</sup>I の半減期が約60日で、<sup>3</sup>H の約30年に比して、非常に短かいので、頻回の iodination が必要である。

この他に、<sup>125</sup>I による方法は <sup>3</sup>H の方法に比して分子当りの radioactivity が高く、それだけ感度もよくなる可能性があり、少量の試料で測定が可能である<sup>14)</sup>といわれている。今回のデータからみると、E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の場合には標準曲線は3.1pg/tube~500pg/tube で良好な曲線が得られ、標準曲線上最少測定感度は3.1pg/tube となる。一方、E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法の場合には、10pg/tube~500pg/tube で良好な曲線が得られ、標準曲線上最少測定感度は10 pg/tube であり、<sup>125</sup>I を用いる方が感度が良い。しかしながら、E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法では chromat 処理していないため、夾雑ステロイドの影響を完全に排除しえないこと、E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法が血清2.0ml 用いるのに、0.3ml しか用いないこと、water blank が、E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法3.3±4.0pg/tube に対して、4.6±4.2pg/tube であることなどから、ml 当りの測定感度は E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法よりすぐれているといえない。

以上述べた如く、E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法では internal standard が使用出来ず、また操作の簡便化のために column 操作を省き、使用血清量を0.3ml としている。従つて、E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法との間には理論的には若干の差異があるわけで

あるが、実際に測定した結果ではほぼ満足しうる相関 ( $r=0.9434$ ,  $p<0.001$ ) が認められた。著者ら<sup>8)15)16)</sup>は E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法で正常月経周期婦人、排卵障害婦人及び排卵誘発時の血中 E<sub>2</sub> 値を測定し、E<sub>2</sub> 30pg/ml 未満を正常成熟婦人の卵胞期には殆んどみられない異常低値、200pg~680pg/ml を生理的環境下で成熟卵胞の存在を示すレベル、即ち、preovulatory E<sub>2</sub> level という基準を設定してきたが、この基準が E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法の場合にも適用しうることが認められた。

E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法に対して、E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I 法は <sup>125</sup>I 測定様式の容易さに加えて、ether 抽出操作の簡素化や column 操作の省略があり、従つて、同一検体数を測定するに要する時間は、E<sub>2</sub>-<sup>3</sup>H 法の場合に比して1/3~1/4 であり、使用する器具の量も少なく、しかも機械的操作で測定が可能である。したがって、現在早急に実用化が望まれている HMG-HCG 療法時の血中 E<sub>2</sub> 値の経日的測定にも有用であることが認められた。

本研究にご協力いただいた当産婦人科研究室、筒井佐保子氏、佐藤和美氏に謝意を表します。また、E<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I kit の提供をいただいた第一ラジオアイソトープ研究所に感謝致します。

本論文の要旨は第22回日本不妊学会総会(鹿児島市、1977年10月)にて発表予定。

## 文 献

- 1) Abraham, G. E.: Solid-phase radioimmunoassay of estradiol-17 $\beta$ , J. Clin. Endocr., 29: 866, 1969.
- 2) 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの Radioimmunoassay, 日内分泌誌, 49: 576, 1973.
- 3) 植村次雄, 高口二郎, 塩島令儀: 無排卵, 無月経婦人における dynamic LH-RH test, 日内分泌誌, 50: 1292, 1974.
- 4) 植村次雄, 高口二郎, 鈴木直行, 塩島令儀: 排卵障害婦人の血中 estradiol 濃度からみた LH-RH に対する LH 及び FSH の反応, 日内分泌誌, 51: 644, 1975.
- 5) Uemura, T., Kooguchi, J., Tsuchihashi, S. and Shiojima, Y.: Correlation of the Pituitary Response to Synthetic LH-RH to the Estradiol Levels in Anovulatory and Ovulatory Women, Endocrinol. Japon., 23: 237, 1976.
- 6) 青木孝允: 尿中 Estrogen の Radioimmunoassay, 日内分泌誌, 48: 324, 1972.
- 7) Sexena, B. N., Dusitsin, N., Poshyachinda, V. and Smith, I.: Luteinizing Hormone, Oestradiol, and Progesterone Levels in the Serum of Menstruating Thai Women, J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw., 81: 113, 1974.

- 8) Henricks, D. M., Dickey, J. F. and Hill, J. R.: Plasma Estrogen and Progesterone Levels in Cows, *Endocrinology*, 89: 1350, 1971.
- 9) Exley, D., Johnson, M. W and Dean, P. D. G.: Antisera Highly Specific for  $17\beta$ -Estradiol, *Steroid*, 18: 605, 1971.
- 10) Jeffcoate, S. L. and Searle, J. E.: Preparation of a Specific Antiserum to Estradiol- $17\beta$  Coupled to Protein through the B-ring, *Steroid*, 19: 181, 1972.
- 11) Shaaban, M. M. and Klopper, A.: Plasma oestradiol and progesterone concentration in the normal menstrual cycle, *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, 80: 776, 1973.
- 12) 橋本浩三, 大藤信子, 安原東陽子: Estradiol-radioimmunoassay-kit による血中 estradiol 測定法の検討, *MEDICAL POSTGRADUATES*, 12: 83, 1974.
- 13) 山本 慧, 吉本郁子, 大沢仲昭: radioimmunoassay による血中 total estrogens の簡易測定法, *日内分泌誌*, 50: 193, 1974.
- 14) 伊藤武久:  $I^{125}$ -Estrone を用いた血中 Estrogen の Radioimmunoassay, *日産婦誌*, 29: 547, 1977.
- 15) Uemura, T., Kooguchi, J., Tsuchihashi, S. and Shiojima, Y.: Luteinizing Hormone and Estradiol Levels in Human Ovulation, *Yokohama, Med. Bull.*, 27(5), 41, 1976.
- 16) 植村次雄, 高口二郎, 鈴木直行, 塩島令儀: 正常月経周期婦人及び排卵障害婦人における血中 estradiol 値について, *日産婦誌*, 29: 707, 1977.

Comparison between estradiol- $^{125}I$  kit  
method and estradiol- $^3H$  radioimmunoassay method in serum  
estradiol values obtained

**Tsuguo Uemura, Jiro Kooguchi,  
Kazuhiro Shirasu and  
Yoshinori Shiojima**

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

A simplified radioimmunoassay (RIA) system for serum estradiol ( $E_2$ ) measurement with  $E_2$ - $^{125}I$  kit (Daiichi Radioisotope Labs., LTD.) was evaluated and compared with  $E_2$ - $^3H$  RIA method.

This system was developed by using radioiodine-labeled  $E_2$  and antiserum against  $E_2$ -6-oxime-BSA. 0.3 ml of serum sample was used for the analysis. The serum samples were extracted with ether. In stead of using Sephadex LH-20 column chromatography, liquidliquid partition with n-hexane and 50% methanol was performed for the purpose of defatting. Double antibody method was used to separate the antibody-bound  $E_2$  from the free  $E_2$  as the precipitate.

The recovery rate of this method was  $88.8 \pm 6.8\%$  (mean  $\pm$  S.D.). The water blank per sample was  $4.6 \pm 4.2$  pg. The lowest detectable amount was 3.1 pg/tube. The coefficient of variation was 4.5% for intraassay, and 12.3% for interassay. There is a good correlation ( $N=75$ ,  $r=0.9434$ ,  $p<0.001$ ) between  $E_2$ - $^{125}I$  kit method and the  $E_2$ - $^3H$  RIA method in serum  $E_2$  values obtained. In the same subjects, daily changes of serum  $E_2$  obtained by  $E_2$ - $^{125}I$  kit paralleled those obtained by  $E_2$ - $^3H$  RIA.

# 第 22 回

## 日本不妊学会総会

プログラムならびに講演抄録集

会 期 昭和52年10月4日・5日  
会 場 鹿児島県文化センター  
鹿児島市中央公民館  
会 長 森 一 郎

鹿児島大学医学部産科婦人科学教室

## 第22回 日本不妊学会総会

会 長：鹿児島大学医学部教授 森 一 郎

会 期：昭和52年10月4日（火），5日（水）

会 場：第1会場

鹿児島県文化センター・大ホール

鹿児島市山下町 5—3

TEL (0992) 23—4221

第2会場

鹿児島市中央公民館・大ホール

鹿児島市山下町 5—9

TEL (0992) 22—3466

第3会場

鹿児島県文化センター・会議室

### 総懇親会

期 日：昭和52年10月4日（火）

会 場：鹿児島サンロイヤルホテル

鹿児島市与次郎1丁目 8—10

TEL (0992) 53—2020



### 役員会（幹事会，理事会，評議員会）

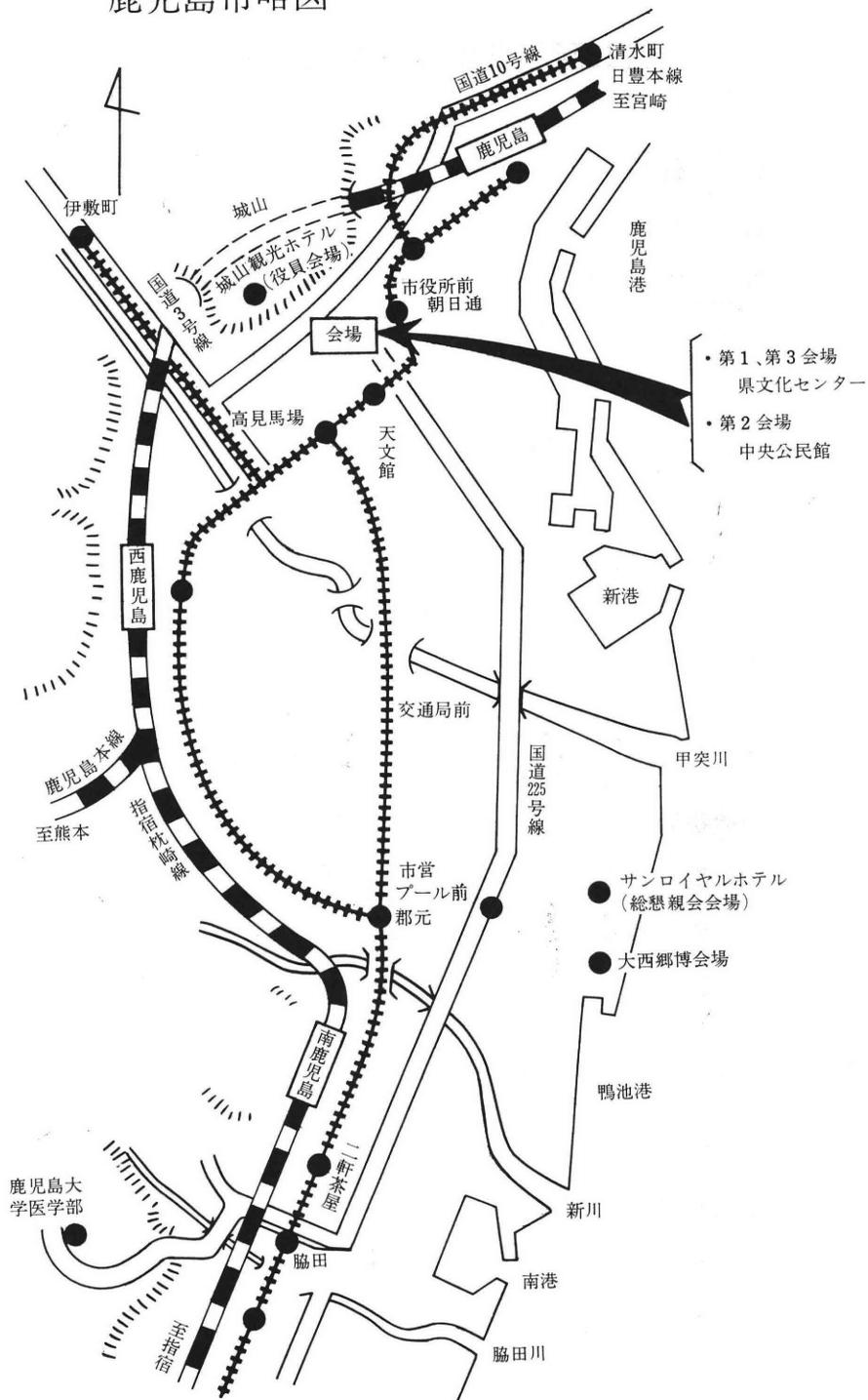
期 日：昭和52年10月3日（月）

会 場：城山観光ホテル

鹿児島市新照院町 41—1

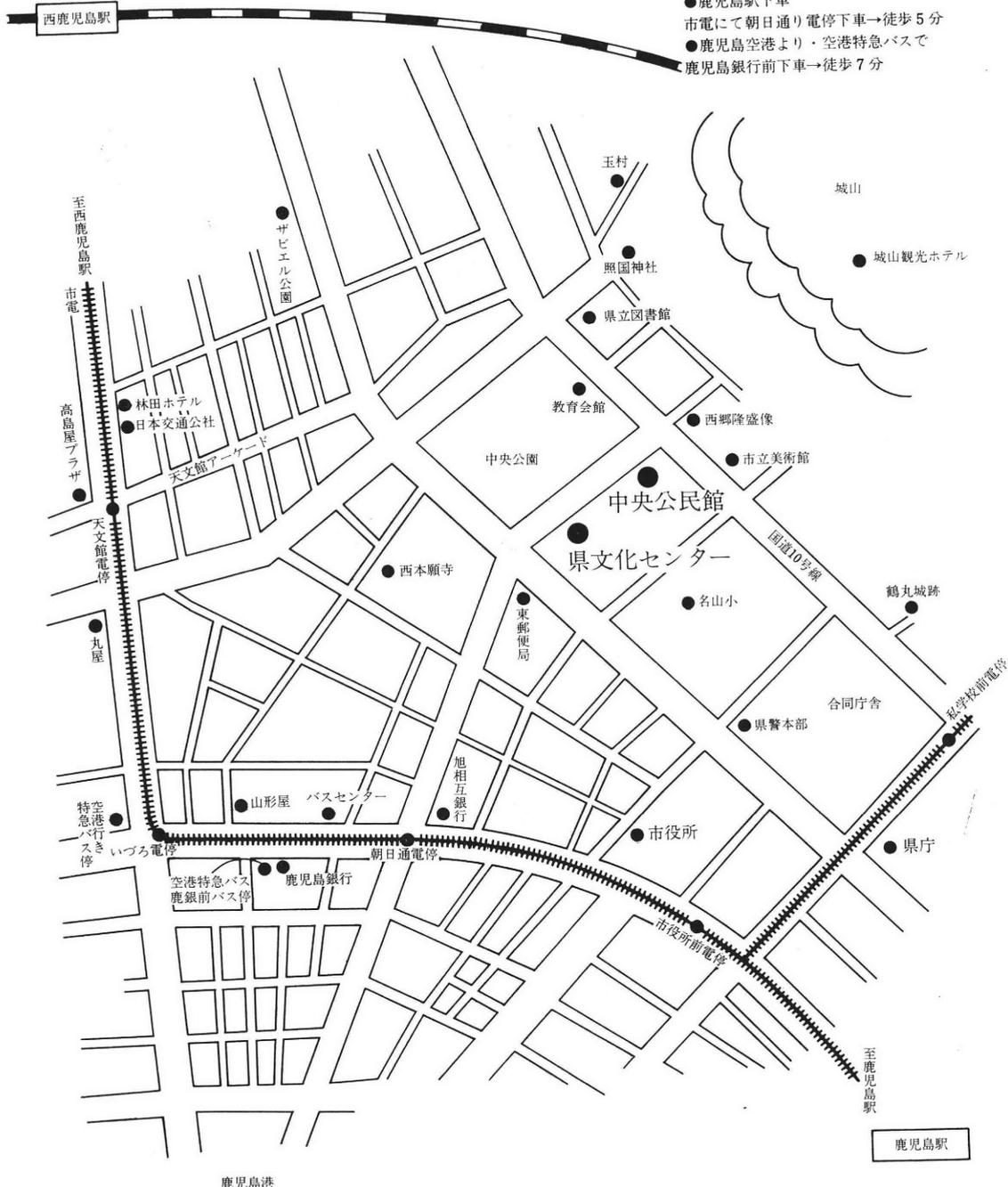
TEL (0992) 24—2211

# 鹿児島市略図



# 会場附近の案内図

- 交通のご案内
- 西鹿児島駅下車  
市電にて朝日通り電停下車→徒歩5分
- 鹿児島駅下車  
市電にて朝日通り電停下車→徒歩5分
- 鹿児島空港より・空港特急バスで  
鹿児島銀行前下車→徒歩7分

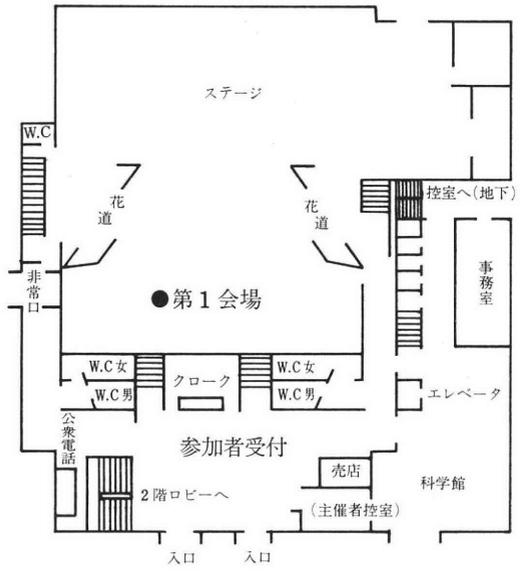


鹿児島駅

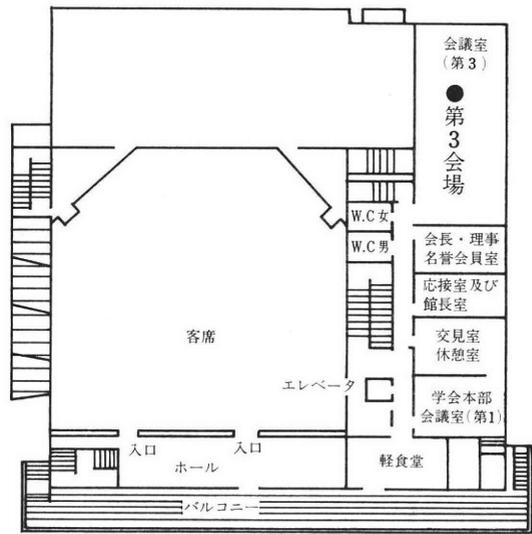
# 会場見取図

● 県文化センター

<1階>

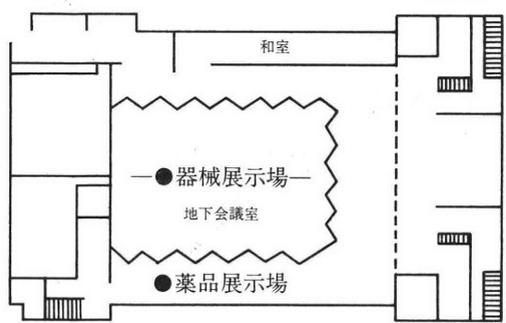


<2階>



● 中央公民館

<地下室>



<1階>



## ご注意とお知らせ

### 1. 参加者の方に

- (1) 本総会の参加申込みがすんでいない方は受付で手続きして下さい。参加費は4,000円です。
- (2) 会場内では名札を必ず着用して下さい。
- (3) 総懇親会の受付は会場内でもいたします。当日午前中に申込んで下さい。会費は4,000円です。10月4日(火)の学術講演会終了後、会場前より貸切バスでご案内いたします。

### 2. 一般演者の方に

- (1) 講演時間は7分以内です。終了1分前に青ランプ、終了時に赤ランプでお知らせします。講演時間を厳守して下さい。
- (2) 次演者、次々演者、同群演者は指定された席に着いて下さい。
- (3) 演者は各群の開始30分前までに、スライドをスライド受付係に提出して下さい。
- (4) 演者は講演終了後も所定の席でその群の講演が終了するまで待機して下さい。

### 3. シンポジウム演者の方に

- (1) 講演時間は各司会者の指示に従って下さい。終了1分前に青ランプ、終了時に赤ランプでお知らせします。
- (2) 演者は当該シンポジウムの間、指定の席に着席して下さい。
- (3) 演者は各群の開始30分前までに、スライドをスライド受付係に提出して下さい。

### 4. スライドについて

- (1) スライド映写機は2台用意します。
- (2) 一般演題のスライドは左右共10枚以内(黒幕スライドを含めて)にお願いします。
- (3) 2台使用の時は左右別を明記して下さい。一方だけ映写し、他方を暗くする時は黒のスライドをならべ、一方だけ続けて同じ画面を映したい時は同じスライドを必要なだけならべ、左右のスライドを常に同時に送れるようにして下さい。
- (4) スライドはスライド受付で各自ホルダーに入れ試写して下さい。

### 5. 討論者の方に

- (1) 質疑、討論は必ず座長の指示に従い、フロアに設けたマイクを使用して、所属、氏名を明瞭に告げてから発言して下さい。
- (2) 発言者は所定の用紙に発言要旨(200字以内)を記入し、ただちに記録係に提出して下さい。
- (3) 時間の都合でご希望にそなえない場合には交見室を利用させていただきます。

### 6. 役員の方に

各役員会を下記の要領にて10月3日(月)午後開催します。詳細については別にご連絡します。

- (1) 幹事会：12.30～14.30
- (2) 理事会：14.30～16.30
- (3) 評議員会：16.30～17.30
- (4) 役員懇親会：18.00～20.00

## 日 程 表

第 1 日			10月4日(火)		
第 1 会 場		第 2 会 場		第 3 会 場	
9:30 開 会					
第 1 群 卵巣と性ホルモン		第 3 群 睪丸と性ホルモン		第 6 群 統 計	
9:40	I (1~5)	9:40	I (33~37)	9:40	I (63~68)
10:30	II (6~10)	10:30	II (38~43)	10:40	II (69~74)
11:20	III (11~15)	第 4 群 精液, 精子, 精のう, 精管, 副睪丸			
		11:30	I (44~47)		
昼 休 み					
13:00 総 会					
13:20 会長講演					
13:40 招請講演					
14:15	IV (16~19)	14:15	II (48~52)	第 7 群	
14:55	V (20~23)	第 5 群 子 宮		診察法, 検査法, 測定法	
15:35	VI (24~27)	15:05	I (53~57)	14:15	I (75~79)
第 2 群 神経内分泌と RH, RIH		15:55	II (58~62)	15:05	II (80~84)
16:15	(28~32)			15:55	III (85~89)
18:00 総懇親会 (サンロイヤルホテル)					

第 2 日			10月5日(水)		
第 1 会 場	第 2 会 場	第 3 会 場	第 1 会 場	第 2 会 場	第 3 会 場
第 8 群 下垂体と性腺刺激ホルモン	第 10 群 遺伝・先天異常	第 13 群 機能性不妊と免疫	9 : 30 I (90~ 94)	9 : 30 I (109~112)	9 : 30 I (126~131)
10 : 20 II (95~ 98)	10 : 10 II (113~115)	10 : 30 II (132~136)	11 : 00 III (99~103)	第 11 群 避妊と不妊法	第 14 群 疫学・その他
	10 : 40 I (116~118)	11 : 20 (137~139)		11 : 10 II (119~121)	
昼 休 み					
第 9 群 受精・着床	第 12 群 卵 管	第 15 群 流産・早産	12 : 50 (104~108)	12 : 50 (122~125)	12 : 50 (140~144)
13 : 40 教育講演					
14 : 00 シンポジウム I					
16 : 30 シンポジウム II					
18 : 00 閉 会					

## 招 請 講 演

10月4日・第1会場・13.40~14.10

### Physiology and Pharmacology of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LH-RH)

座長 鹿兒島大学医学部教授 森 一 郎

チューレン大学・医学部教授

有 村 章

## 教 育 講 演

10月5日・第1会場・13.40~14.00

### 家畜の受精卵移植について

座長 鹿兒島大学農学部教授 武 富 萬 治 郎

農林省畜産試験場

杉 江 悒

## 会 長 講 演

10月4日・第1会場・13.20~13.40

### 雌性性機能からみた加齢と間脳・下垂体系

座長 日本不妊学会理事長 澤 崎 千 秋

鹿兒島大学医学部産婦人科

森 一 郎

# シンポジウム I

10月5日(水)・第1会場・14.00~16.30

## 思春期の性機能をめぐって

司会 松本清一(自治医大・産婦)  
熊本悦明(札幌医大・泌尿)

1. 哺乳類および鳥類の性成熟について  
小川清彦(鹿大・畜産家畜繁殖)
2. 思春期における性心理学的展開  
武田敏(千大・教育・産婦)
3. 思春期男女における性成熟と下垂体・性腺系および副腎機能  
興水隆(北里大・小児)
4. 思春期男子の性徴発達  
奥山明彦(阪大・泌尿)  
水谷修太郎(阪大・泌尿)
5. 思春期の身体発育と性機能  
岩崎寛和(筑大・産婦)
6. 内分泌面からみた思春期女子の性機能  
河野伸造(鹿大・産婦)
7. 思春期男子の内分泌学的検討  
丸田浩(札幌医大・泌尿)  
生垣舜二(札幌医大・泌尿)

## シンポジウム II (教育講演形式)

10月5日(水)・第1会場・16.30~18.00

### 生殖と免疫

司会 飯塚理八(慶大・産婦)  
岡元健一郎(鹿大・泌尿)

1. 受精に関する循環抗体

磯島晋三(兵庫医大・産婦)

2. 妊娠と細胞性免疫

高木繁夫(日大・産婦)

3. 男子不妊と免疫, とくに睾丸炎へのアプローチ

和久正良(帝京医大・泌尿)

4. 能動免疫動物を用いた性腺系支配機構解析の  
実験モデルについて

高橋迪雄(東大・畜産・家畜生理)

# 一 般 講 演

第1日 10月4日(火) 第1会場

## 午前の部

### 第1群 卵巣と性ホルモン

9.40~10.30 I (演題1~5)

1. 原発性無月経患者の内分泌学的・細胞遺伝学的検討

九大温研・産婦人科

吉田 耕治, 立山 浩道, 宇津宮隆史, 山口 省之  
佐藤 等, 門田 徹

2. 無月経婦人における内分泌環境の検討

北里大・産婦人科

馬嶋 恒雄, 中居 光生, 新井 正夫

3. Prednisolone-clomiphene 療法における血中ホルモン動態

京都府医大・産婦人科

山元 貴雄, 東山 秀聲, 大野 洋介, 岡田 弘二

4. 多嚢胞卵巣の楔状切除前後の内分泌動態, (1)

九大・産婦人科

尾上 敏一, 津田 知輝, 中村 元一, 倉野彰比古  
永田 行博, 楠田 雅彦

九大温研・産婦人科

片桐 英彦

5. 排卵障害に対する腹腔鏡下による卵巣生検後の妊娠9例の検討

川崎市立川崎病院・産婦人科

宮本 尚彦, 福田 俊子, 中村 英世, 岩田 嘉行  
山本 浩

10.30~11.20 II (演題6~10)

6. Human Menopausal Gonadotropin 排卵誘発に関する臨床内分泌学的検討

九大温研・産婦人科

立山 浩道, 梶原 健伯, 宇津宮隆史, 山口 省之  
門田 徹

7. Gonadotropin 療法を反復施行した症例の内分泌学的検討

横浜市大・産婦人科

高口 二郎, 植村 次雄, 鈴木 直行, 塩島 令儀

筑大・産婦人科

岩崎 寛和

8. 正常周期と Clomiphene 排卵周期の内分泌動態の比較検討

慶大・産婦人科

上野 裕, 中村 幸雄, 塗 百寛, 田辺 清男  
中島 進, 小林 俊文, 飯塚 理八

9. 短縮卵胞期周期を有する不妊婦人の内分泌環境

慶大・産婦人科

池田 友信, 武田 信豊, 沖 利貴, 丸田 茂徳  
森 一郎

10. 制限給餌マウスの発情回帰に対するグルコース, カゼインおよび PMS の効果

慶大・農学部家畜繁殖

中西 喜彦, 加藤 文雄, 小川 清彦

11.20~12.10 III (演題11~15)

11. ラット卵細胞の成熟分裂に対するエストロゲンの抑制作用

京大・産婦人科

鈴木 瞭, 森 崇英, 北川 道夫, 西村 敏雄  
帝国臓器薬理研究部  
神戸川 昭

12. 人卵胞液の生化学的分析 第3報

“ステロイドホルモン動態について”

慶大・産婦人科

小林 善宗, 鈴木 秋悦, 飯塚 理八

13. ヒト卵胞の性ステロイド生合成機能と組織構造との関係

京大・産婦人科

藤田 泰彦, 森 崇英, 鈴木 瞭, 西村 敏雄

14. ヒト内茨膜細胞の細胞間結合

札幌医大・産婦人科

福島 道夫, 川瀬 哲彦, 橋本 正淑

15. 低カルシウム食飼育モルモットの卵巣にみとめられた形態変化

慶大・産婦人科

依田 和彦, 鈴木 秋悦, 飯塚 理八

慶大・病理

山口 寿夫

午後の部

14.15~14.55 IV (演題16~19)

16. Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  の steroidogenesis に対する下垂体ホルモンの影響

京都府医大・産婦人科

加藤 恵一, 中田 好則, 高野 登, 村上 利樹  
加藤 英子, 小畑 義, 岡田 弘二

## 17. ヒト黄体の Steroidogenesis に関する研究

第1報：妊娠初期および末期黄体の progesterone 合成におよぼす PGE<sub>2</sub> の影響

札幌医大・産婦人科

野村 靖宏, 西島 毅, 福島 道夫, 東口 篤司

榎本 深, 田中 昭一, 佐竹 実

## 18. 月経周期制御因子としてのプロスタグランディン

岩手医大・産婦人科

伊藤 邦 郎

19. 16,16D<sub>1</sub>methyl trans  $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub>methyl ester(16DM-PGE<sub>1</sub>) の luteolysis について

日大・産婦人科

富田 雅弘, 加藤 秀雄, 村井 一郎, 増田 隆昭

坂田 寿衛, 田 根 培, 吉田 孝雄, 高木 繁夫

## 14.55~15.35 V (演題20~23)

20. C<sub>19</sub>, C<sub>21</sub> ステロイドの生物効果の比較

金沢大・病理

小川 誠 一

三楽病院産婦人科

唐沢 陽 介

別子住友病院産婦人科

鎌田 昌 平

## 21. 着床前受精卵および黄体での cholesterol 側鎖切断酵素系の活性

北大・産婦人科

田中 俊誠, 河東 寛, 藤本征一郎, 一戸喜兵衛

## 22. 排卵後の合成 corticosteroid 投与と卵胞発育及び月経周期への影響について

東京医歯大・産婦人科

小山 嵩夫, 矢追 良正, 西 望, 熊坂 高弘

斎藤 幹

23. ヒト妊娠初期黄体における C<sub>21</sub> Steroids 産生とその調節

日大・産婦人科

増田 隆昭, 加藤 秀男, 坂田 寿衛, 田 根 培

吉田 孝雄, 高木 繁夫

## 15.35~16.15 VI (演題24~27)

## 24. 排卵時家兔卵巢中ヒスタミン濃度におよぼすインドメサシンの効果

京大・産婦人科

森川 博史, 岡村 均, 本橋 享, 万井 正章

西村 敏雄

## 25. 月経および初期妊娠黄体に対する HCG の作用

慶大・産婦人科

塗 百寛, 中村 幸雄, 上野 裕, 中島 進  
田辺 清男, 河上 征治, 飯塚 理八

足利日赤産婦人科

黒川 博厚, 浅岡 健

## 26. ヒト初期妊娠黄体のステロイドホルモン分泌に及ぼす HCG の作用

慶大・産婦人科

中島 進, 田辺 清男, 上野 裕, 塗 百寛  
中村 幸雄, 飯塚 理八

## 27. 月経黄体と妊娠黄体の HCG (LH) Receptor の比較検討

慶大・産婦人科

田辺 清男, 中島 進, 塗 百寛, 上野 裕  
中村 幸雄, 飯塚 理八

## 第2群 神経内分泌と RH, RIH

## 16.15~17.05 (演題28~32)

28. 合成 (D-Leu<sup>6</sup>, Des-Gly<sup>10</sup>-NH<sub>2</sub>)-LH-RH-EA の臨床応用及びホルモン動態について

東京医歯大・産婦人科

矢追 良正, 熊坂 高弘, 西 望, 斉藤 幹  
チューレン大・内科

有村 章, D. H. Coy, A. V. Schally

## 29. 下垂体茎切断動物における下垂体の内分泌機能に関する研究

自治医大・産婦人科

赤堀 彰夫, 荒木 重雄, 玉田 太郎

## 30. Dopamine および Serotonin の下垂体性 Gonadotropin 分泌に及ぼす影響

金沢医大・産婦人科

桑原 惣隆, 浮田 俊彦

## 31. 妊娠初期の絨毛及び脱落膜におけるプロラクチン・ドーパミンの測定

東京医歯大・産婦人科

久保田俊郎, 熊坂 高弘, 鈴木 明, 矢追 良正  
斉藤 幹

## 32. Anorexia nervosa 婦人の LH-RH test, Premarin test, Clomid test

および脳波学的検討

鳥取大・産婦人科

金田 健一, 吉賀 峻, 沢原 光信, 田頭 稔弘

## 第1日 10月4日(火) 第2会場

## 午前の部

## 第3群 睪丸と性ホルモン

9.40~10.30 I (演題33~37)

33. 思春期及び成人の停留睪丸における steroid 代謝について

東京医歯大・泌尿器科

吉田謙一郎, 根岸 莊治, 大島 博幸

34. 停留睪丸の h.C.G. 投与に関する一考察

横浜市大・泌尿器科

公平 昭男, 穂坂 正彦, 木下 裕三, 西村 隆一

高井 修道

35. 停留睪丸の研究(第二報)

—実験的停留睪丸の組織学的検討—

慈恵医大・泌尿器科

谷野 誠, 稲葉 善雄, 小寺 重行, 町田 豊平

36. 睪丸の走査電子顕微鏡による観察

1. ヒト及びラットの正常睪丸

2. 実験的停留睪丸

慈恵医大・泌尿器科

稲葉 善雄, 小寺 重行, 谷野 誠, 高田 準三

町田 豊平

37. 実験的睪丸免疫と内分泌学的検討(第1報)

川崎医大・泌尿器科

田中 啓幹, 大森 弘之, 鈴木 学

10.30~11.30 II (演題38~43)

38. 不妊精細管壁の組織化学

名大・泌尿器科

欄 芳郎, 三宅 弘治, 三矢 英輔

39. Efferent Ductuli Ligation による Spermatogenesis の障害と Sertoli cell junction

札医大・泌尿器科

古屋 聖児, 三宅 正文, 白木佳代子, 熊本 悦明

40. Early Androgenized Male Rat における Spermatogenesis と Sexual Behavior の検討

札医大・泌尿器科

坂 丈敏, 丸田 浩, 木村 正一, 生垣 舜二

熊本 悦明

41. Testicular Feminization Syndrome

—性ステロイドレセプターでの検討—

京府医大・産婦人科

二岡 清昇, 玉舎 輝彦, 本山 敏彦, 古田 典夫

朴 震光, 岡田 弘二

42. 脊髄損傷患者の男子性腺機能

東北大・泌尿器科

光川 史郎, 石井 延久, 松田尚太郎, 白井 将文

福島労災病院泌尿器科

千葉 隆一

43. 慢性透析患者における性機能に関する研究 (第一報)

岡山大・泌尿器科

赤枝 輝明, 森岡 政明, 大橋 輝久

**第4群 精液・精子・精嚢腺・精管・副睪丸**

11.30~12.10 I (演題44~47)

44. 精管結さつにより生ずる人精のうの形態学的変化について

福島労災病院泌尿器科

棚橋 善克, 千葉 隆一

45. 精索静脈瘤の臨床的研究 (第6報)

精漿酸フォスファターゼ値の変動とその臨床的意義について

藤沢市民病院・泌尿器科

広川 信, 岩本 晃明, 藤井 浩

横浜市大・第1病理

松下 和彦

朝倉医院

朝倉 茂夫

46. 射精と末梢神経モノアミンとの関連について

東北大・泌尿器科

木村 行雄

東北薬科大・薬品作用

木皿 憲佐, 只野 武, 酒井 兼司

47. 雄性ラット生殖器系における Monoamine Oxidase (MAO)

活性の組織化学的ならびに生化学的検討

金沢医大・産婦人科

友田 明, 桑原 惣隆

## 午後の部

## 14.15~15.05 II (演題48~52)

48. 男性不妊症患者精液の粘性に関する研究 (第2報)  
大阪医大・泌尿器科  
岡野 准, 松瀬幸太郎, 高崎 登, 宮崎 重
49. 男性不妊症の臨床 [I] 精液所見と妊孕力  
名大・産婦人科  
下須賀洋一, 東出 香二, 後藤 潜二, 万羽 進  
成田 収, 友田 豊
50. 慢性血流障害による睾丸障害に関する実験的研究 (第一報)  
鹿大・泌尿器科  
前山 泰典, 岡元健一郎
51. 精子不動化抗体に関する精漿抗原の検索  
兵庫医大・産婦人科  
高 節子, 鎌田 敏雄, 窪田 耕三, 伊熊健一郎  
磯島 晋三
52. 睾丸障害と免疫に関する研究, とくに実験的片側性睾丸炎の検討  
帝京大・泌尿器科  
石田 克美, 和久 正良, 松本 泰, 豊島 穆  
坂本 正俊, 浜田 吉通, 山本 隆次

## 第5群 子 宮

## 15.05~15.55 I (演題53~57)

53. 家兔の卵巣, 卵管, 子宮の Glucose-6-phosphate dehydrogenase  
東邦大・産婦人科  
石川 孝, 伊藤 元博  
東邦大・中央検査室  
畑下 敏行  
東邦大・生化学  
天野 久夫
54. 子宮頸管粘液に於ける LDH アイソザイムパターンの変動  
千葉大・産婦人科  
武久 徹, 菊池 義公, 加藤 孝子, 高見沢裕吉

55. CRYO-SCAN による頸管粘液の微細構造の観察 (第2報)

千葉大・産婦人科

前川 岩夫, 高見沢裕吉, 大久保綜也

国立横浜東病院

高野 昇

56. ヒト子宮頸管ムチンの特性と超微細構造

聖マリアンナ医大・産婦人科

佐賀 正彦, 林 方也, 服部 香, 浜田 宏

東海大・病理

小松 遵至

57. 子宮内膜と Prostaglandins

名大・産婦人科

松川 良治, 郵瀬 愛彦, 井元 宣胤, 太田 正博

蜷川 映己

15.55~16.45 II (演題58~62)

58. 不妊症治療時における子宮内膜像及び血中 progesterone 値について

岡大・産婦人科

秋本 暁久, 占部 清, 岡崎 裕行, 東条 好伸

吉田 信隆, 宇埜 昭, 相良 祐輔, 武田 佳彦

関場 香

岡大・第二病理

栄 勝 美

59. 子宮内膜ステロイドホルモン動態について

大阪医大・産婦人科

奥田喜代司, 柚木 孝士, 渡辺 克一, 岡崎孝之進

植木 実, 杉本 修

京大・産婦人科

麻生 武志, 村田 匡好

60. 子宮筋腫, 子宮腺筋症, 子宮内膜症における性ステロイドレセプター

京府医大・産婦人科

本山 敏彦, 玉舎 輝彦, 二岡 清昇, 朴 震光

大野 洋介, 岡田 弘二

61. 双角子宮に対する手術療法, 特に Jones-Jones 術式の意義

大阪医大, 産婦人科

神田 隆善, 宮崎 和典, 假野 隆司, 池田 良

内藤 勝義, 松本 健, 池田 義人, 岡崎孝之進

杉本 修

62. 満期分娩直後に発見された超手拳大筋腫分娩の2例

都立荏原病院産婦人科

森本 敬三, 羽里 幸彦, 宮入 毅匡, 石 敬子

中野 昭夫, 内出 洋道

東邦大・産婦人科

百瀬 和夫, 平川 舜

第1日 10月4日(火) 第3会場

午前の部

第6群 統計

9.40~10.40 I (演題63~68)

63. 当科における不妊婦人診療の推移

東北大・産婦人科

太田 憲道, 星 合 昊, 和田 裕一, 高橋 克幸  
平野 睦男, 鈴木 雅洲

64. 当大学病院開設後の不妊症の臨床統計

名古屋保健衛生大・産婦人科

米谷 国男, 上 田 真, 金子 享市, 馬島 秀泰  
福 島 穰

65. 当科不妊外来における妊娠成功例の検討

九大温研・産婦人科

山口 省之, 立山 浩道, 吉田 耕治, 松岡幸一郎  
佐 藤 等, 門 田 徹

66. 当科不妊外来における妊娠例の検討

岡山大・産婦人科

藤村 健次, 野上 一郎, 占 部 清, 秋本 眺久  
秋山 暢夫, 宇 埜 昭, 相良 祐輔, 関 場 香

67. 当科不妊外来における最近2年間の妊娠例の検討

九大・産婦人科

奈良迫純子, 中村 元一, 尾上 敏一, 津田 知輝  
倉野彰比古, 永田 行博, 楠田 雅彦, 片桐 英彦

68. 最近の不妊外来における妊娠成功例の検討

名大・産婦人科

東出 香二, 木 村 隆, 下須賀洋一, 万 羽 進  
成 田 収, 中 西 勉, 友 田 豊

10.40~11.40 II (演題69~74)

69. 遅延排卵に関する臨床統計的観察

都立墨田産院産婦人科

野 口 邦 夫

都立府中病院産婦人科

大 塚 晴 久

東京医歯大・産婦人科

斉 藤 幹

## 70. 排卵が認められる不妊患者の治療について

阪大・産婦人科

根来 孝夫, 若尾 豊一, 田中 文男, 佐治 文隆  
中室 嘉郎, 倉智 敬一

## 71. 不妊患者の治療法としての AIH の意義と成績

富山県立中央病院産婦人科

舘野 政也, 西野 隆, 舌野 徹, 朝本 明弘  
林 義則, 大志摩敦朗

## 72. 多のう胞卵巣患者の術後経過について

九大・産婦人科

津田 知輝, 奈良迫純子, 中村 元一, 尾上 敏一  
倉野彰比古, 永田 行博, 楠田 雅彦

九大・温研

片 桐 英 彦

## 73. 妊卵の転帰に関する臨床統計的研究

厚生連村上病院, 新潟大・産婦人科

大原 康, 半藤 保, 竹内 正七

## 74. 不妊症患者の妊娠における治療, 検査別の予後について

一特に妊娠後期の合併症について一

大阪医大・産婦人科

假野 隆司, 神田 隆善, 宮崎 和典, 内藤 勝義  
伊藤 正尚, 長谷川博之, 岡崎孝之進, 杉本 修

## 午後の部

## 第7群 診察法・検査法・測定法

## 14.15~15.05 I (演題75~79)

## 75. レーザ光散乱による精子の運動性の測定

日医大第二病院産婦人科・同基礎物理

石川 孝次, 町田 利正, 安江 正俊, 川崎 尚和  
須田 信弘

## 76. 陰嚢内疾患の鑑別診断におけるサーモグラフィーの応用

山口大・泌尿器科

平山 嗣, 越戸 克和, 多嘉良 稔, 酒徳治三郎

## 77. Doppler 血流計による睾丸動脈血流の測定

千葉大・泌尿器科

相川 英男, 片山 喬, 柳 重行

78. Xe-133による陰茎内血流動態の研究

東北大・泌尿器科

石井 延久, 白井 将文, 光川 史郎, 松田尚太郎  
福島労災病院泌尿器科  
千葉 隆一

79. ディスポーザブル注入器を使用した子宮卵管造影撮影装置改良の試み

国立名古屋病院産婦人科

戸谷 良造, 三輪 是, 黒木 尚之, 鈴置 洋三

15.05~15.55 II (演題80~84)

80. ハイゴナビスによる排卵の予知

自治医大・産婦人科

田村 貴, 玉田 太郎

81. 粘液法—受胎期予知のための臨床的研究

愛知可世木産婦人科・京大霊長類研究所

可世木辰夫, 可世木公美子, 大島 清

82.  $^{125}\text{I}$ -Estradiol を用いた血中 Estradiol radioimmunoassay の基礎的検討と臨床応用

九大温研・産婦人科

宇津宮隆史, 立山 浩道, 山口 省之, 梶原 健伯  
片桐 英彦, 門田 徹

83.  $^{125}\text{I}$ -estradiol kit 法と  $^3\text{H}$ -estradiol RIA 法の比較について

横浜市大・産婦人科

植村 次雄, 高口 二郎, 鈴木 直行, 塩島 令儀

84.  $^{125}\text{I}$  をトレーサーとした  $\text{E}_2$ -RIA kit の検定とその臨床応用

東北大・産婦人科

古橋 信之, 星 合 昊, 太田 憲道, 和田 裕一  
芥藤 晃, 高橋 克幸, 平野 睦男, 鈴木 雅洲

15.55~16.45 III (演題85~89)

85. 続発性無月経患者の腹腔鏡所見

川崎市立川崎病院産婦人科

福田 俊子, 岩田 嘉行, 山本 浩  
独協医大・産婦人科  
堀口 文

86. クルドスコーピー施行時の呼吸, 循環動態

—脈波計測を中心として—

東邦大・産婦人科

小島 栄吉, 西田 修二, 柴田 直秀, 久保 春海  
平川 舜  
東邦大・中央検査室  
竹内 光吉  
独協医大・内科  
安楽 之孝

87. クルドスコーピーによる Ovarian Endometrioma の診断とその間脳・下垂体・卵巢機能  
東邦大・産婦人科  
清水喜代治, 小島 栄吉, 布施 養慈, 西田 修二  
久保 春海, 平川 舜
88. 外性子宮内膜症の X線像—とくに scoring の試み  
東邦大・産婦人科  
江沢 健夫, 百瀬 和夫
89. 子宮内膜症診断における超音波断層法の応用  
千葉大・産婦人科  
天神 弘尊, 高見沢裕吉  
防衛医大・産婦人科  
小林 充 尚

第2日 10月5日(水) 第1会場

午前の部

第8群 下垂体と性腺刺激ホルモン

9.30~10.20 I (演題90~94)

90. 成熟マウスの過排卵に及ぼす日齢の影響

東京農大・家畜繁殖

石島 芳郎, 穴吹 一広

91. 思春期女子における下垂体—性腺系

鹿大・産婦人科

釜付 真一, 林 信昌, 窪田源一郎, 河野 伸造  
森 一郎

92. Gonadotropin 分泌に対する Estrogen の Positive Feedback Effect の発現機序(1)

自治医大・産婦人科

荒木 重雄, 水上 尚典, 小沼 誠一, 赤堀 彰夫  
玉田 太朗

93. 脳下垂体前葉機能におよぼす Estrogen-Progestin 剤長期投与の影響

鹿大・産婦人科

丸田 茂徳, 沖 利貴, 池田 友信, 森 一郎

94. 無排卵患者における LH-RH テストの検討, 特に Estrogen との関係について

慈恵医大・産婦人科

山本 育代, 篠塚 正一, 中島 敏男, 細田 肇  
蜂屋 祥一

佼成病院

堀 洋二, 小幡 功, 杉田 元

10.20~11.00 II (演題95~98)

95. 家兎諸内分泌腺に対する抗 LH 血清, 抗 FSH 血清の免疫生物学的作用

慶大・産婦人科

中島 進, 牧野 恒久, 飯塚 理八

96. 家兎卵胞発育に対する抗 LH-RF 血清及び抗 LH 血清の免疫生物学的作用機序

東京歯科大・産婦人科

椎名 正樹, 岡井 良至, 佐藤 悠二, 牧野 恒久  
高 昌 弘, 大野虎之進

97. 男性不妊症例における間脳・下垂体・性腺系機能に関する内分泌学的, 形態学的研究

日大・産婦人科

小笠原 仁, 坂田 寿衛, 田 根 培, 大屋 敦  
柳沢 洋二, 高木 繁夫

98.  $17\alpha$ -pregn-4-en-20-yno 2,3-d isoxazol-17-ol (DANAZOL) の  
視床下部・下垂体卵巣系機能に対する作用および臨床応用

富山医科薬科大・東大分院

柳 沼 恣, 岡村 隆, 貝原 学, 小林 拓郎

11.00~11.50 III (演題99~103)

99. 雌ラットの無排卵性不妊における高プロラクチン血症の意義

帝京大・産婦人科

佐藤 直樹, 中浜 之雄, 大川 とみ, 岡野 秀子  
上滝 次郎, 沖永 莊一, 荒井 清

100. 産褥および性ステロイドホルモン投与時の血清 Prolactin 値の変動について

近畿大・産婦人科

服部 浩, 吉田 威, 鈴木 宏志, 淵 勲  
野田起一郎

101. In vitro における Haloperidol の Prolactin 分泌に対する抑制作用

日大・獣医家畜繁殖

佐藤 嘉兵

102. Sulpiride 投与例における下垂体卵巣系機能について

京大・産婦人科, 京大・第二内科

麻生 武志, 大迫 文磨, 村田 匡好, 本橋 享  
渡辺 恒久, 蘇 鈞煌, 松岡 賢光, 西村 敏雄

103. Prolactin-secreting pituitary micro adenoma を疑われた2妊娠例

群馬大・産婦人科

伊吹 令人, 佐藤 恒治, 大和田信夫, 重城 利国

午後の部

第9群 受精・着床

12.50~13.40 (演題104~108)

104. 日本白色家兎胚の凍結保存に関する研究

岡山大・畜産家畜繁殖

内海 恭三, 湯原 正高, 西村 和彦

105. Catalase の発生学的研究

第1報：家兔卵，胎児での出現について

ライオン油脂中央研究所

宮崎 恭子

東邦大・第2解剖

加藤 守男

東邦大・生化学

天野 久夫

東邦大・産婦人科

久保 春海

106. Fiblinoid の機能的意義に関する研究

東海大・産婦人科II

塩塚 幸彦, 小林 一夫, 藤井 成彬, 佐橋 徹

林 茂一郎, 林 茂興

107. ヒト透明層の Sperm binding properties

東海大・産婦人科

井上 正人, 藤井 明和

慶大・産婦人科

鈴木 秋悦, 飯塚 理八

108. 卵子の発生組織学的研究

(2) 一人工 hatching 後の家兔受精卵の移植について一

東邦大・第2解剖

野沢あき子, 加藤 守男

## 第2日 10月5日(水) 第2会場

## 午前の部

## 第10群 遺伝・先天異常

9.30~10.10 I (演題109~112)

109. 性発生異常症の臨床的分析とその social handicap よりの救出について

川崎医大・産婦人科

小川 重男, 佐藤 恒雄, 三上 知治, 杉山 守

110. Hormone-induced female intersex について

千葉大・泌尿器科

片山 喬, 相川 英男, 柳 重行, 島崎 淳

111. Klinefelter 症候群における taurodontism の出現頻度

京大・泌尿器科

小松 洋輔, 友吉 唯夫, 吉田 修

京大・口腔外科

藤本 篤, 吉武 一貞

112. Klinefelter 症候群の精神神経学的研究

—性格検査を中心に—

東邦大・泌尿器科

松本 英正, 安藤 弘

東邦大・精神神経科

石井 紀道, 新井 尚賢

10.10~10.40 II (演題113~115)

113. Mayer-Rokitansky-Küster 症候群の臨床経験

名大・産婦人科

萬羽 進, 木村 隆, 下須賀洋一, 東出 香二

成田 収, 中西 勉, 友田 豊

114. マウスにおけるエチレングリコールジメチルエーテルの催奇形性に関する研究

東京女子医大・産婦人科, 公衆衛生

植村 和子, 大内 広子, 石津 澄子

115. PMS と HCG によるマウスの過排卵誘起におよぼす遺伝要因の影響

日大・衛生, 公衆衛生

伊藤 雅夫, 遠藤 克

## 第11群 避妊と不妊法

10.40~11.10 I (演題116~118)

116. 経口避妊薬服用時における代謝の変動と下垂体機能

聖マリアンナ医大・産婦人科

林 方也, 神谷 卓, 石井 明治, 服部 香  
浜田 宏

117. 経口避妊薬長期投与時の副作用に関する研究

—第4報 血液凝固・線溶系及び血清脂質の変化について

関東通信病院産婦人科

木暮 正彦, 塚田 一郎, 街風 喜雄

118. 経口避妊薬服用婦人の LDH isozyme pattern について

新潟大・産婦人科

佐藤 芳昭, 鳥取 孝成, 小川 弘良, 高橋 威  
竹内 正七

11.10~11.40 II (演題119~121)

119. Ethynodiol diacetate-ethynyl estradiol 合剤の生物学的効果発現について

京都府医大・産婦人科

木村 正, 東山 秀馨

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

並びにその修復過程について

都南総合病院産婦人科

高野 利典, 阪口 耀子, 蜂屋 祥一

121. IUD の材質, 形態, 表面積, 及び弾性とその効果に関する臨床的研究

小山市立小山病院産婦人科

大内 義也, 石浜 淳美

### 午後部

## 第12群 卵 管

12.50~13.30 (演題122~125)

122. 排卵後の家兎卵管 isthmus の運動について (in vitro)

九大温研・産婦人科

是永 迪夫, 門田 徹

123. ヒト卵管間膜の収縮性におよぼす Neurotransmitters と Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  の影響

京大・産婦人科

森川 博史, 岡村 均, 万井 正章, 竹中 章  
西村 敏雄

124. 卵管形成術症例の HSG 像の解析

国立横浜東病院

園田 俊雄, 高野 昇, 吉田 哲夫

千葉大・産婦人科

大久保綜也, 前川 岩夫, 高見沢裕吉

125. Microsurgery による卵管の端々吻合 (その 2)

—Co<sub>2</sub> surgical laser の応用

東海大・産婦人科 (I)

井上 正人, 篠塚 孝男, 杉原 義信, 見常多喜子

黒島 義男, 藤井 明和

東海大・形成外科

ナロン・ニムサクン, 谷野隆三郎, 長田 光博

第2日 10月5日(水) 第3会場

午前部

第13群 機能性不妊および免疫

9.30~10.30 I (演題126~131)

126. E<sub>2</sub> receptor 及び, その chromatin acceptor site に対する抗体産生について

京府医大・産婦人科

高野 登, 玉舎 輝彦, 志村 達興, 古田 典夫  
岡田 弘二

127. 精子不動化試験における補体活性経路について

兵庫医大・産婦人科

山本 充, 窪田 耕三, 高 節子, 鎌田 敏雄  
磯島 晋三

128. 抗精子抗体の受精卵に及ぼす影響について

兵庫医大・産婦人科

繁田 実, 伊熊健一郎, 戸田 一司, 鎌田 敏雄  
磯島 晋三

129. 当科不妊外来における血清精子抗体の検索結果について

新潟大・産婦人科

須藤 寛人, 森田 和雄, 吉沢 浩志, 高橋 威  
竹内 正七

130. 父方組織適合抗原に対する感作T細胞によって惹起される流早死産

阪大・産婦人科

若尾 豊一, 佐治 文隆, 根来 孝夫, 中室 嘉郎  
倉智 敬一

131. 最近6年間に当院不妊・月経異常症外来を受診した原発無月経患者の染色体分析

国立名古屋病院産婦人科

戸谷 良造, 鈴置 洋三

名市大・衛生

天羽 弘行

愛知県コロニー発達障害研究所遺伝学部門

大石 英恒, 孫田 信一

## 10.30~11.20 II (演題132~136)

## 132. 原因不明不妊夫婦の HLA 抗原系について

神戸大・泌尿器科

守殿 貞夫, 時里 和子, 真弓 研介, 石神 囊次

神戸大・第三内科

中尾 実信

東海大・血液センター

辻 公美

兵庫医大・産婦人科

磯島 晋三

## 133. 機能性不妊婦人の妊娠と卵胞期卵巣機能

群馬大・産婦人科

竹中 恒久, 品田 孝夫, 横田 佳昌, 森田 清子

西沢 隆司

## 134. 機能性不妊症における黄体機能

名市大・産婦人科

竹内 一郎, 真野 哲郎, 万歳 稔, 花田 征治

水野金一郎, 八神 喜昭

## 135. 反復せる機能性子宮出血, 散発性無排卵の一婦人の心身医学的考察

(特にその親子関係について)

川崎市立川崎病院心療産婦人科

長田 宏, 岩渕庄之助, 山本 浩

東京都済生会中央病院産婦人科

落合 寛, 明石 敏男

## 136. 向精神神経剤の性機能への影響と不妊症治療への応用

鹿大・産婦人科

中島 清子, 沖 利貴, 窪田源一郎, 本部 輝治

立志 芳弘, 池田 友信, 森 一郎

## 第14群 疫学・その他

## 11.20~11.50 (演題137~139)

## 137. 初潮発来時の身体的発育と一地域にみられた初潮早発傾向の停止について

自治医大・産婦人科

玉田 太朗, 野口 忠男

## 138. 不妊症におけるマイコプラズマの意義

九大・産婦人科

永田 行博

九大・ウイルス学教室

和田 俊雄, 岩坂 剛

139. 不妊夫婦間における細菌学的研究

東京女子医大・産婦人科

吉田 茂子, 三吉百合子, 斎藤 洋子, 松峯 寿美

午後の部

第15群 流産・早産

12.50~13.40 (演題140~144)

140. 切迫流産の内分泌動態

関西医大・産婦人科

堀越 順彦, 木下 道雄, 芦原 孝三, 余語 郁夫  
榎木 勇

141. 胎仔除去 (fetectomy) の妊娠経過に及ぼす影響の形態学的観察

新潟大・産婦人科

小幡 憲郎, 半藤 保, 竹内 正七

142. 習慣性流産および反復性周産期死亡に対するヨートレシチン (有機ヨード製剤) 療法の検討

慶大・産婦人科

春日 義生, 中村 幸雄, 河上 征治, 小林 俊文  
飯塚 理八

足利日赤産婦人科

黒川 博厚, 長島 勇, 浅岡 健

143. 誘発排卵による妊娠の予後

東大・産婦人科

佐藤 孝道, 小池 貞徳, 森 宏之, 神保 利春  
水野 正彦, 坂元 正一

144. 最近5年間 (1972~1976) に於ける頸管縫縮術の成績

哺育会病院

水谷 佐

# 招 請 講 演

10月4日(火)・第一会場・13.40~14.10

## Physiology and Pharmacology of Luteinizing Hormone-releasing Hormone (LH-RH)

チューレーン大学・医学部 教授

有 村 章

# 教 育 講 演

10月5日(水)・第一会場・13.40~14.00

## 家畜の受精卵移植について

農林省畜産試験場

杉 江 侑

PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY OF LUTEINIZING  
HORMONE-RELEASING HORMONE (LH-RH)

Tulane University School of Medicine, U.S.A.

Akira Arimura

Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) was isolated from porcine hypothalamic extracts, characterized and synthesized by us in 1971. Since synthetic preparation of LH-RH became available, numerous reports on experimental and clinical studies on LH-RH appeared. Antisera were generated against LH-RH, and radioimmunoassay (RIA) for this peptide was established. Immunoreactive LH-RH levels in the peripheral plasma and the plasma of the hypophysial portal blood were found to be the highest in the proestrous afternoon in rats and during the midcycle in women. They were lowest during diestrus in the rat and early follicular phase in women. Passive immunization of cycling rats with antiserum to LH-RH completely blocked preovulatory surge of gonadotropins and blocked ovulation. These results indicate that hypothalamic LH-RH regulates cyclic gonadotropin release. The cyclic change of the gonadotropin secretion is not only controlled by cyclic surge of LH-RH release from the hypothalamus into the hypophysial portal vessel, but also by cyclic change of the pituitary responsiveness to LH-RH. The pituitary LH response to LH-RH is greatest when the preovulatory LH surge occurs. The fluctuation of the pituitary responsiveness during the estrous cycle also appears to be controlled by endogenous LH-RH secretion, which may be influenced by the upper central nervous system. This view was supported by the finding that cyclic change of the pituitary responsiveness was abolished by nullifying the endogenous LH-RH activity by passive immunization in the rat.

LH-RH is abundant in the median eminence of the hypothalamus, but it seems to be synthesized in the neurons located in the preoptic area and transported through their axons to the basal medial hypothalamus. Some of the neurons in the preoptic area project their axons around the organum vasculosum of lamina terminalis (OVLT). The physiological role of LH-RH in OVLT remains unknown, but the possibility of a neurotropic effect, including the influence on the sexual behavior, can be considered. The LH-RH fibers, as examined by immunocytochemical method, are clearly differentiated from other peptidergic and mono-aminergic fibers. Most of the LH-RH like molecule, especially in the perikarya, appears to be larger than the LH-RH decapeptide and

does not bind with an antibody which recognizes only the whole structure of the molecule, but binds with an antibody whose antigenic determinant site resides in a fraction of the molecule. On the other hand, LH-RH in the medial basal hypothalamus equally binds with either antibody. During the axonal transportation, the large LH-RH, probably pro-LH-RH or the intermediate, may be matured by cleavage. The medial basal hypothalamus, including the median eminence, appears to contain small, biologically and immunologically fully active LH-RH decapeptide.

Stimulation of LH and FSH release by administration of LH-RH or LH-RH agonists in animals and humans encouraged clinicians to use those peptides for diagnosis and treatment of various disorders of gonadal function, mainly secondary amenorrhea. Although the treatment was occasionally successful, the overall results are still far from satisfactory. While various superpotent LH-RH agonists appeared, these results are unsatisfactory also. The effect of superactive analogues is often inhibitory rather than stimulatory in gonadal function. For instance, an adequate amount of LH-RH is essential for normal implantation and gestation, but the treatment with large doses of superactive agonist during early pregnancy completely prevented implantation of fertilized ova in rats. This paradoxical effect of the LH-RH agonist could be partly due to excess release of gonadotropins or an abnormal LH/FSH ratio. However, the pattern of the blockade of implantation was quite different from that observed in the rat treated with excess doses of HCG. Excess doses of HCG partially interfered with implantation, whereas the LH-RH agonist completely prevented implantation. The agonist-treated animals soon restored normal estrous cycles and the subsequent mating resulted in normal pregnancy and parturition. Although the mechanism of the paradoxical effect of LH-RH agonists remains unknown, the results suggest the possibility of using a LH-RH agonist rather than the antagonist for post-coital contraceptive.

## 家畜の受精卵移植について

農林省畜産試験場

杉 江 侖

ほ乳動物の卵子を母体から取り出して育て、子を生産することができる、畜産の分野では遺伝的にすぐれた形質をもつ母親から多くの子孫を生産することや、社会的に需要の多い品種を急速に増産することなどが可能になり、産業的にきわめて有益に利用できると考えられる。このような考えを具体化するために家畜の受精卵移植に関する研究が始められ、すでに牛・馬・めん羊・山羊・豚・うさぎなど、各種の家畜で移植した卵子から発育した子畜が生産されている。受精卵の移植に関する技術は、とくに産子数の少ない家畜の繁殖に利用すると有益と考えられ、産業上の重要性からみて牛の繁殖技術として利用価値が高く評価されている。しかしこの技術は実施の過程で、 1. 多排卵誘起処置 2. 受精卵の採取 3. 卵子の移植 4. 卵子の保存 5. 卵子を提供する雌畜と受け入れて育てる個体との排卵期の同期化など、それぞれ特殊な技術を用いなければならない。さらに実施に当つて各技術とも、それぞれ特定な条件や制約がある。したがつて、卵子を移植して子畜を生産するためには、それぞれの条件が充され、各技術が完全に実施されなければならない。

上記のうち、卵子の保存を除く各技術は、ほぼ開発され、海外の数ヶ国では受精卵の移植技術が企業化され、会社組織で実施されている。卵子の保存では凍結保存技術の完成が当面の課題となつていて、多くの研究者が実験を続けている。現在までの結果では、マウス・ラッテ・うさぎなど小動物の卵子凍結で、かなり生存率が高くなつて来たが、家畜の卵子を用いた凍結保存では生存性が悪く、私共はまだ家畜の凍結卵子移植で受胎例を得ていない。

本題では、これらの家畜の受精卵移植に関連する技術開発の現状について紹介したいと思う。

# 会 長 講 演

10月4日（火）・第一会場・13.20～13.40

## 雌性性機能からみた加齢と間脳・下垂体系

鹿児島大学医学部産婦人科

森 一 郎

## 雌性性機能からみた加齢と間脳・下垂体系

鹿児島大学産科婦人科学教室

森 一 郎

加齢に伴う雌性の性機能について、本年の内分泌学会総会では下垂体・卵巣系を主として述べたので、今回は間脳・下垂体系を中心に触れてみる。

成熟・更年期・老年期婦人について、gonadotropin(G)をみると、Gは更年期から急増し、老年期でも70才代まで漸増の傾向を示した。LHとFSHの関係は、前者が更年期で、後者が老年期でそれぞれ比較的に増していた。またLH-RHに対する反応及びLH-RHも、上述のGのパターンに一致していた。ところが成熟期去勢婦人について、G、LH-RHに対する反応、LH-RHをみると、更年期婦人に比べいずれも増あるいは鋭敏になっていた。一方、雌ラットで加齢に伴う間脳並びに下垂体のc-AMPの変化をみると、老化が進むにつれ、活性は一般に低下し、下垂体に比べ間脳ではこれがめだつたが、estradiol( $E_2$ )やLH-RHのこれらへのとりこみでも同様な傾向が認められた。したがって、老化が進むにつれ雌性では、Gに関し、間脳及び下垂体いずれでも機能が低下するが、前者がより著しいのではないかと考える。

次にラットで性行動をみると、性行動の多い発情前期では、皮質及び間脳両部でNA、DAの増、5-HTの減、性行動をみない発情後期や静止期では以上の逆がみられ、静止期に、 $E_2$ や脳内のNA及びDAをあげるような薬物(向精神神経剤)を投与すると、性行動や、発情期に近い陰スミア像の発現をみた。ところが老化前期及び老化期では、両部のNAやDAは減少し、上述の向精神神経剤では性行動をみることはあったが、 $E_2$ 投与では性行動並びに陰スミア像の変化は全く認められなかった。したがって性行動については、 $E_2$ よりも上述のような向精神神経剤(5-HTを下げるような薬物でも一部)がより深い意義をもつものではないかと思うが、これは性意識や性行動について、心理状態の異常な婦人での低下の一因、また加齢での情動の意義を示唆するものではないかと考える。

## シンポジウム I (S-I)

10月5日(水)・第一会場・14.00~16.30

思春期の性機能をめぐって

## シンポジウム II (S-II)

10月5日(水)・第一会場・16.30~18.00

生殖と免疫

## S-I

## 1 哺乳類および鳥類の性成熟について

鹿児島大学農学部  
小川清彦

一般的に哺乳類では、雄は精巣の急激な発育と精子形成機能の達成をもって春機発動とし、射精機能の確立をもって性成熟とみることができよう。一方雌では卵巣の急激な発育と排卵に至る大卵胞の発育開始をもって春機発動とし、性成熟は雌の完全生殖周期(受精着床、妊娠、分娩、哺育)を全うすることの出来る状態に達することで性成熟とすることが妥当とみられる。しかし実際には春機発動と性成熟を余り厳格に区別せず、第二性徴が明確に出現すること、あるいはとくに雌の場合、初潮(霊長類)、初回発情(家畜)、膈の開口(ラット、モルモット)などの外部徴候あるいは初回排卵をもって、これらを示す事象にあてることが多い。

性成熟の到来は、視床下部一下垂体一性腺系の相互作用によるが、これに環境的要因、遺伝的要因、栄養状態および疾病などが影響を与えている。普通、野生動物では繁殖季節は明瞭であるが、哺乳類の中の家畜といわれる動物のうちには、人為的な選抜淘汰により季節性が失われたものが多い。すなわち、ウシ、ブタなどは周年にわたり繁殖可能になっている。しかし性成熟には、季節的变化に伴う諸要因が、かなり関与しており、そのうち光ないし光周性変化(とくに日長変化)は、春機発動の遅速あるいは性成熟過程の長さに影響する傾向がある。長日繁殖動物あるいは多くの周年繁殖動物でも、日長時間の増加は促進的に働き、反対に短日繁殖動物(羊など)では、日長時間の減少が促進的に働く例が知られている。

鳥類においても、性成熟の過程は哺乳類のそれと基本的には同じ機序によるが、環境要因による影響は、より著しい傾向があり、また特殊なパターンをえがくものもある。

本課題では動物種が広範囲にわたるので、性成熟の様相も様々であり短時間で詳述することは、むづかしい。従って若干の事例をもとに論述したい。

## S-I

## 2 思春期に於ける性心理学的展開

千葉大学教育学部, 医学部産婦人科

武田敏

思春期男女生徒に対し、著者が13年前に行つたアンケートと本年5月に施行したものを比較し、小、中、高教師を対象とした調査、性に関する学校カウンセリングの内容分析により、思春期に於ける心理的展開の変化を研究した。初潮発来時に驚きやショックを強く訴える者は減少し、友人との比較に於ける時期的内容的偏差に関する不安が増加し、初潮により自分も生理学的に正常であるとの安心感が前面に出ている。児童期から思春期にかけて見られるSex aversion期は短縮、軽減し、その後の行動に於ても情意と反対の異性拒否的態度は少なくなって来た。性役割学習の時期に於て服装、髪型、言動等に異性化の認められた実例もあるがmonosexualな社会的風潮をその1因として考えさせる。異性に対するplatonicalな思慕はその比重を減じ直接行動に訴える手段を摸索する行動がみられ、性衝動の社会化、方向づけ、秩序化に苦悩する姿が認められる。マスコミによる性情報の氾濫はこの適応を一層複雑化し、困難なものとしている。恋愛は異性への同一化identificationと云われて来たが、同性間の見栄として異性所有欲が先行し、異性に承認される事により、自我の安定を求める要素が強い。この傾向は勿論女子に、より著明であるが、男子に於ては性的要求が行動の直接的因子となり、異性に対する制腹欲求は以前より減弱している。自我の発達、両親への依存からの離脱を望む一方、自己の能力に対する不信から、不安、葛藤を生じ、異性の存在により、これを解消しようとする心理もある。家庭外のある集団に帰属してこれを解消しようとする試み、不良グループに入るケースもある。自我の高揚と性の社会的適応不全、不満より、既成価値への挑戦、体制的权威否定の行動に訴える傾向も少なくなり、学生の過激的政治運動が低年齢層化した事件も報告されている。今日の思春期に於ける心理的問題の多くは、成長、成熟の加速化現象accelerationにより成人に近い体軀と生理を持ちながら、周囲の環境はこれに対し成人とは程遠い扱いをする現実のずれ及び思春期男女自身に於ける身体的、精神的発達のずれに起因する所が大きい事を指摘し度い。

## S-I

## 3 思春期男女における性成熟と下垂体一性腺系及び副腎機能

北里大学小児科  
奥水 隆

小児の血中や尿中の性ホルモン、ゴナドトロピンのレベルは成人に比し低値であるため従来その測定が困難であったが、近年ラジオイムノアッセイの進歩によりその正確な測定が可能となり、小児期においてもこれらのホルモンの年齢による変動や性差、思春期の性成熟との関係等についての知見が次々と報告されてきている。私共もすでに臍帯血から生後15才迄の全小児期に亘って血中性ホルモン、LH、FSH値及び合成LH-RHに対するLH、FSHの反応性等を検査し、新生児、幼若小児における極めて特徴的な下垂体一性腺系機能の年齢による変化や性差及び思春期の性成熟との関係等について報告した。今回はこれらのデータにその後得られた成績を加えてテーマに従って下記の諸項目について述べる。

- (1) 血中LH、FSH、Estrogens( $E_1, E_2, E_3$ ) Testosterone(T)の臍帯血を含む新生児から生後15才迄の歴年齢による変動と性差
- (2) 思春期前後における尿中LH、FSH、E、T排泄量の年齢による変動と性差
- (3) 合成LH-RHに対するLH、FSHの反応性の年齢による変化と性差
- (4) 思春期前後における副腎性 androgens すなわち血中DHEA-Sulfate、尿中17-KS及びその分画の年齢による変動及び性差
- (5) 各年齢におけるLH、FSHとT、 $E_2$ との相関からみた思春期前後の小児における下垂体一性腺系の特徴と性差
- (6) 思春期前及び思春期早期における副腎性 androgens とLH、FSH、E、T等との相関からみた副腎性 androgens の下垂体一性腺系の成熟に及ぼす影響
- (7) 血中LH、FSH、T、E、DHEA-Sulfate、尿中LH、FSH、T、E、17-KS及びその分画排泄量と思春期における性成熟の諸徴候(Tannerのstage)、身体発育、骨成熟(骨年齢)との相関

## S-I

## 4 思春期男子の性徴発達

大阪大学医学部泌尿器科学教室  
奥山明彦、水谷修太郎

発来不全を主とする思春期異常の症例について Follow upした結果をのべる。外陰部の発育状態はタナーにもとづき、外生殖器および陰毛を5段階に分類した。あわせて、LH-RH 負荷試験およびHCG 負荷試験を行ない、間脳下垂体性腺系の内分泌機能を追求した。両負荷試験にて反応良好のものでは、放置するか、短期間のLH-RH、HCG 投与にて思春期の発来をみた。一方、反応不良のものでは、テストステロン剤が必要であった。以上のことから、思春期発来不全の症例に対しては、その予後を想定するうえで、両負荷試験が有用であると考えられた。プラーデル・ビリー症候群、カルマン症候群、ヌーナン症候群など思春期発来不全を有する症例についても内分泌学的検討を加えた。また停留睪丸術後症例についても、思春期発来状況、内分泌学的機能および妊孕性を追求した。

## S-I

## 5 思春期の身体発育と性機能

筑波大学臨床医学系産婦人科学類  
岩崎 寛和

思春期医学は産婦人科学（または診療）の中でも重要な地位を占めており、この時期の管理の良し悪しは対象女児の将来における性機能成熟すなわち妊孕性の確立を支配する重要なポイントである。

戦後女子の体位向上は目覚ましく、それともなうて初潮年令の若令化が注目されて来たが、最近では多少の地域差はあるものの、ほとんど平均12才8ヶ月前後に固定化するに至っている。このこと自体は大変喜ばしい現象であるが、初潮前後から思春期後半にかけての管理態勢はなお不十分であり、とくに産婦人科医が関与する分野は極めて少ない現状である。無意味な羞恥心から産婦人科の門を入ることを拒否する風潮がある一方、医師の方にもこれに積極的に取組もうとする熱意に欠ける憾みがないとは云えない。

いうまでもなく、小児から思春期にかけての時期は、単に成人を小型にした時期ではなく、解剖学的にも機能的にも成長、発達の時期であり、しかもその両者の間にはもちろん密接な関連がある。したがってこの時期の管理には、生理的な身体発育と性機能発現から成熟に至る過程の実態を十分に把握すると同時に、同時期に発生する各種異常の病態生理の研究を推進し、併せてこれらの知識の普及に努力する必要がある。

ところで用語的には、思春期 puberty と青春期 adolescence とは同義あるいはやや異なった意味にと解釈がまちまちであり、さらに小児科領域では学令期のような異なったカテゴリーの区分が入って混乱がみられる。今後思春期医学として共通の基盤で検討して行くためには、純粋に生理学的な立場から用語を統一してかゝる必要があるであろう。

## S-I

## 6 思春期の性機能をめぐって

—「内分泌面からみた思春期女子の性機能」

鹿児島大学 産婦人科  
河野 伸造

思春期は成熟期への移行期で、身体的ならびに精神的に著変が起るが、女性にとって、内分泌系の役割はとくに重視されている。ところで、思春期女子において興味ある点は、思春期発達の機構と性成熟への過程であるがこれについては性腺（卵巣）は勿論、その上位にあって調節機構を営む視床下部や下垂体もきわめて重要な役割を演ずるものと思われるので、視床下部・下垂体—性腺系として以下触れてみたい。すなわち、小児期から思春期、さらに成熟期までの各期の女子について血中の関連各ホルモンのほか、それに関係をもつ因子について、分泌動態と調節機構面から検討してみた。

血中 FSH, LH は、いずれも 11 才頃より急増し、その後徐々に増加し、思春期後期で peak を示す傾向がみられた。ところが他の下垂体ホルモン、PRL, GH には殆んど変動はみられなかった。一方、LH-RH に対する下垂体の反応は思春期の過程のなかでは勿論、また成熟期と比べてみてもかなり異なり、上位からの調節ばかりでなく、フィードバック機構での反応性も微妙に影響している結果をえた。

次に性腺機能をみると、血中 estradiol-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>), progesterone (P) は、いずれも小児期ではきわめて低値で殆んど変動はみられなかったが、E<sub>2</sub> は 11 才頃より、すなわち丁度血中 FSH の時期に一致し一方 P はそれより若干遅れて、すなわち LH 上昇の時期に一致し、いずれも上昇していた。

他方 testosterone-estradiol binding globulin (TeBG) は、E<sub>2</sub> に対する affinity は小児、思春、成熟各期の女子間で殆んど差異はみられなかったが、capacity は小児期が高く、思春期になるにしたがって一般に低下する傾向がみられた。したがって、biological activity を有するとされている free E<sub>2</sub> が増し、その標的臓器の発育、機能に影響を及ぼしているのではないかと推察している。

また、動物実験からも視床下部・下垂体—性腺系の成熟過程について考察を加えたい。

## S-I

## 7 思春期男子の内分泌学的検討

札幌医科大学 泌尿器科  
丸田 浩, 生垣舜二

出生直後より思春期にいたるゴナドトロピン分泌動態について、近年多くの報告がなされている。これらの研究から、男女で多少の性差はあるが、出生直後に血中ゴナドトロピンは一時的に上昇するが、この後は思春期まで一定の低いレベルを保ち、思春期発来とともに徐々に成人レベルに上昇して行くことが明らかとなった。またこの上昇の過程で、思春期前期から思春期にかけて、睡眠時の pulsatile 分泌の波が顕著になり、これが思春期発来を示す一つの sign とも考えられるようになった。

このように思春期にいたり、ゴナドトロピン分泌上昇の始まる前に、まず睡眠時の pulsatile 分泌の亢進がみられることは、現在明らかとはなっていない思春期の発来機序を考察する上で、重要な手がかりといえよう。

そこで我々は、種々の思春期発来異常例につき、LH、FSH、さらに成長ホルモン(GH)、プロラクチン(PRL)の睡眠時における分泌動態を検討した。

思春期発来異常例としては、思春期前の性器發育不全(矮小陰莖)、思春期遅延症、male intersex、思春期早発症などである。

思春期遅延症や低ゴナドトロピン性類宦官症では、年令上は思春期となっても、ゴナドトロピンの basal 値は低く、また睡眠時の LH、FSH の変動も認められなかった。

一方思春期早発症は、年令が低くとも、思春期に相当する分泌パターンが認められ、MPA で治療に成功している症例では、ゴナドトロピン分泌が変化し、年令に相応した分泌パターンになっていた。

尚、同時に測定した GH や PRL の動きはゴナドトロピンの動きとは必ずしも一致しなかった。

このような睡眠時における思春期性分泌変動が、クロミフェンテストや LH-RH テストなどの視床下部一下垂体系ゴナドトロピン分泌予備能テストとどのような関係にあるのか興味ある所であり、この点についても検討する予定である。

## S-II

## 1 受精に関する循環抗体

兵庫医科大学産婦人科学教室  
磯島晋三, 香山浩二, 鎌田敏雄

原因不明不妊婦人の中には、血中に抗精子抗体が存在する場合のあることは、明らかであるが、現在試験法として精子不動化試験 tray sperm agglutination 法による結果が最も不妊症と関係あることが判明している。抗精子抗体作用は主として、IgG 及び IgM 分画に存在するが、頸管粘液中に移行する場合と、頸管で局所産生された IgA が作用する場合が考えられる。又、我々及び O Rain 等が受精卵中に精子特異抗原が存在することを証明したことにより、受精卵も長く抗精子抗体と接触することが考えられる。又、男性で Vasectomy を行った後、その約 50% に抗精子抗体が生じ、その一部は精漿に移行することがわかっており、抗精子抗体と接触した精子は頸管粘液を上昇しえないことを Fjahlbrand が報告している。事実我々の実験結果では *in vitro* で精子不動化抗体保有血清と接触した正常精子は、正常婦人頸管粘液内を通過できないことが判明した。従って、精子が腔内又は、頸管粘液内で抗精子抗体と接触すると、たとえ不動化が起らなくても頸管内を通過できないことになる。婦人が精子に感作される原因になる抗原は、主として、精子に附着している精漿抗原であることは明らかであるが、一部精子細胞膜抗原が原因になっていることも事実である。動物では、精子不動化抗体は、精漿抗原では産生されず、精子細胞膜抗原でなくてはならないことになっている。精子不動化には、通常補体を必要とするが、これは補体の classical pathway による活性化を必要とする。又、ヒトでは、頸管内に補体が分泌されており、その量は週期毎に一定ではない。これは血中抗体の頸管内への移行をみても、週期によって一定でない為、ある場合、血中に高力価の精子不動化抗体を保有していても、頸管粘液内には出現せず、精子が容易に通過しうる場合もある。精子不動化抗体を保有する婦人が妊娠することは稀であるが、その血中抗体価を追跡してゆくと、数ヶ月間という長い間隔で、下降即ち寛解状態がくることが判明した(コンドーム療法を行わなくても)。従って、寛解期を捉えるか、又は、抗体の頸管内へ移行しない時機を利用すれば妊娠することも不可能でなく、事実極めて稀であるが、抗精子抗体を持ちながら妊娠したケースも見つかった。

## S-II

## 2 妊娠と細胞性免疫

日本大学医学部産科婦人科学教室  
高木 繁 夫

従来、妊娠を Nature's transplantation とする考えがあり、これにしたがって、胎児を allograft とみなした場合、受精卵、胎芽、胎児の母体内生着には、母体の免疫能、特にその細胞性免疫能が重要となる。他方、妊娠時には、特異な内分泌環境が形成され、妊卵保持に与かるとされるが、これらの生物学的意義については、必ずしも明らかでない。よって妊娠を Nature's transplantation とするとの考えにしたがい 1) 妊娠と免疫、特に移植免疫学的観点よりの総説、2) 母体の免疫能、特に細胞性免疫能とその変化、3) 妊娠時の内分泌環境とその変化、4) ホルモンとの相関、などについて解説した上、免疫学的にみた胎児-胎盤系 (Immunological fetoplacental unit) とその意義につき、当教室の成績も含めて解説する。すなわち、妊娠時は、母体の免疫能、特に細胞性免疫能が、有意に変化するの、この変化の理由の一つとして、特異な妊娠時の内分泌環境が与かり、これらが重要な役割を演じているものと思われる。

したがって、妊娠時、胎児は胎児-胎盤系を中心とする特異な防禦機構、すなわち Immunological fetoplacental unit を形成し、これが、母体の拒絶反応に対する積極的働きかけとなり、この Nature's transplantation としての妊娠の成立、維持を全うすることになるものと思われる。

## S-II

## 4 能動免疫動物を用いた性腺系支配機構解析の実験モデルについて

東京大学農学部家畜生理学教室

高橋 迪 雄

性腺系支配機構解析の実験モデルとして、LH放出ホルモン(LHRH)或いは性腺ステロイドで能動免疫した動物を用いて行った我々のいくつかの実験を中心に、課題の問題について述べてみたい。

ホルモン分泌器官の除去とその代償療法が内分泌研究に有力な手段であったことは疑いない。生殖内分泌学でみれば、性腺除去、下垂体除去さらには中枢破壊実験もこの延長線上で捉えることができる。しかし多様な機能を荷う器官ないし部位の除去は、対象とする以外のホルモンに欠損状態を起すことが避けられず、このことがホルモン作用の解析を困難とし、ひいては誤った推論を導き出す原因となることもあった。このような観点から、我々は雌雄ラットをLHRHで能動免疫することを試み、LH次いでFSH分泌がほぼ停止することを確めた。そこでこのような動物を用いて、雌では排卵を外生的ホルモンにより誘起し、機能黄体の形成・維持にLHRH-GTH系がいかなる関与をしているかを解析した。また、雄では精巣の萎縮、精子形成の停止が起るが、外生的ホルモン投与によりこれを回復させる場合に、下垂体除去動物との間に差のあることから、精子形成に関与するLHRH-GTH系以外のホルモン系の存在を示唆した。

性腺ステロイドが直接又は間接に当該性腺に影響を及ぼしている現象が観察される。このような現象、特にそれが慢性的である場合の解析には、動物にそのステロイドの特異抗体を産出させることは実験の有力手段となる。そこで雌ラットに抗progesterone(P)抗体、雄ウサギに抗testosterone(T)抗体を産出させた。雌では偽妊娠誘起率が著るしく低下し、さらに異所移植下垂体により誘起した偽妊娠の維持にも正常動物と差のあることから、黄体相の成立・維持にPの中枢を介する作用が必須であることを示した。また雄ウサギでは内性的Tの中和によるLHの分泌亢進、Leydig細胞の肥大、さらには末梢血中の抗体結合Tの著るしい上昇を認めた。さらに精細管の萎縮、精子形成の停止が起り、精子形成に必要なアンドロジェンはLeydig細胞由来のTに完全に依存していることを示唆する成績を得た。

## S-II

## 3 男子不妊と免疫、とくに睪丸炎へのアプローチについて

帝京大学泌尿器科

和久 正 良

男子不妊と免疫に関する研究は泌尿器科においては泌尿器科とアレルギーに関する研究として昔よりなされてきた。その中には男子不妊に関する研究も少なくない。

われわれも小島弘敬助教授が中心となり、主として泌尿器科領域において細胞性免疫について検索を積み重ねてきた。男子不妊の面においてはその病態像の中に免疫の機序によるものではないかと推察されるものがあるが、その解明は困難を極める。

昭和46年第7回世界不妊学会議に協同研究として当科松本泰氏が14例の片側睪丸外傷(挫滅)の手術例を報告したが、手術時残し得た睪丸組織像も生検によりかなりの変性的変化があるのに気が付いた。とくにその中の一例についてはその後精液中の精子数が減少しはじめ、極度の乏精子症となるのがみられた。そのとき外傷を受けなかった健側睪丸の生検像はArrest of spermatogenesisの状態で見られたが、成熟精子は見られなかった。

以上の臨床所見をもととして2, 3の動物実験を行った。

実験的睪丸挫滅を作製したときの反応や、また、片側睪丸内に実験的無菌性睪丸炎を発生せしめ、これら炎症性変化ないしは変性に対する反応を検索した。

方法論の問題もあるが、健側睪丸が影響をうける可能性が確かにあると思われる。

一 般 講 演

## 1 原発性無月経患者の内分泌学的・細胞遺伝学的検討

九州大学温泉治療学研究所産婦人科  
○吉田 耕治, 立山 浩道, 宇津宮隆史  
山口 省之, 佐藤 等, 門田 徹

(目的と対象) 原発性無月経患者にはTurner症候群をはじめとする染色体異常の多いことが知られている。今回われわれは満18才までに月経発来認められない患者, および1~2回の性器出血しかみなかった者25名を対象に染色体検査および内分泌学的検査を行い, その発生病理やホルモン動態について検討した。

(方法) LH-RHテストは合成LH-RH 100 $\mu$ gを筋注, 一部は静注後30分, 60分, 120分に採血し2抗体法radioimmunoassayにてLH, FSHを測定した。染色体分析はGibcoのchromosome mediumを用いて末梢血リンパ球を培養してつくった標本中の平均30~50個の細胞を数え, そのうちの10個以上を写真撮影して行った。Turner症候群の患者では, インスリン負荷による血中GH動態, 50gGTT甲状腺・副腎皮質機能のscreeningテストも行った。また25例中7例は腹腔鏡による内性器の観察を行った。

(結果) 25例はすべて無月経を主訴としていたがこのうちTurner症候群が1例あり, 核型45,XOの既婚者で不妊も主訴としていた。残る24例中4例は腹腔鏡で確認できたpure gonadal dysgenesisか若しくはagenesisであった。LH-RHテストの成績はTurner症候群では概してhigh-good response型を示しており, 血中あるいは尿中estrogen値は低値を示していた。Turner症候群におけるインスリン負荷テストでは, 低responseであった。腹腔鏡による性腺像, 末梢血好中球drumstick, 臨床症状合併症などについてはスライドで供覧する。

(考案) 原発性無月経患者に染色体分析を試みた報告は1961年のJacobsに始まるが, 彼は32例中13例と40%弱の核型異常を見出している。性染色体異常と, 性染色質の出現率, 表現型などとの関係はいわゆるLyonの仮説や初期発生の問題ともからんで興味深いものがある。最近のradioimmunoassayによるホルモン定量や染色体のbandingなどの技術を応用して, これ等原発性無月経患者の発生病理が更に詳細に解明されていくことが期待される。

## 2 無月経婦人における内分泌環境の検討

北里大学医学部産婦人科  
馬嶋恒雄, 中居光生, 新井正夫

排卵障害に起因する無月経婦人の血中FSH, LH, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>をRIAにより測定し, 下垂体-性腺系の内分泌動態に関して総合的に検討を加えた。

北里大学病院産婦人科外来患者の中, 生殖年齢に属する続発無月経患者105名を対象とした。4群, 即ち, (A)無月経第一度-60日以内, (B)無月経第一度-60日以上, (C)無月経第二度-FSH非高値, (D)無月経第二度-FSH高値, の各群について得た結果は次の如くであった。

### (I) Gonadotropin(mIU/ml)

- (A) FSH : 15.8 $\pm$ 7.2, LH : 30.4  $\pm$  16.0  
(B) FSH : 12.4 $\pm$ 4.2, LH : 48.9  $\pm$  72.7  
(C) FSH : 12.9 $\pm$ 7.1, LH : 20.3  $\pm$  26.1  
(D) FSH : 127.6 $\pm$ 43.7, LH : 118.6  $\pm$  47.2

### (II) Estrogen (pg/ml)

- (A) E<sub>1</sub> : 77.8  $\pm$  56.6, E<sub>2</sub> : 81.5  $\pm$  41.7  
E<sub>3</sub> : 19.7  $\pm$  18.0  
(B) E<sub>1</sub> : 38.1  $\pm$  29.2, E<sub>2</sub> : 48.1  $\pm$  30.9  
E<sub>3</sub> : 13.7  $\pm$  21.1  
(C) E<sub>1</sub> : 31.8  $\pm$  24.2, E<sub>2</sub> : 46.3  $\pm$  28.7  
E<sub>3</sub> : 17.6  $\pm$  18.8  
(D) E<sub>1</sub> : 23.8  $\pm$  23.8, E<sub>2</sub> : 32.0  $\pm$  26.8  
E<sub>3</sub> : 22.7  $\pm$  27.7

これらの結果から, FSHおよびEstradiolが臨床所見に伴う病態を最もよく反映するものと考えられた。注目すべき点は, B群, C群におけるEstrogen産生状態の類似性である。この2群のProgesterinに対する消退出血の有無に現わされる相反する反応は従来のEstrogenのprimingという概念からは一見説明出来ない。

以上の結果をもとにEstrogen産生量の多寡以外の諸因子の問題に検討を加えた。

### 3 Prednisolone-clomiphene 療法における血中ホルモン動態

京都府立医科大学産婦人科学教室

○山元貴雄, 東山秀聲, 大野洋介,  
岡田弘二

副腎皮質機能正常な第1度無月経のうち, clomiphene 1日150 mg, 5日間投与を連続3周期行なっても排卵しないものを clomiphene 無効例とした。clomiphene 無効例に対し少量の prednisolone を clomiphene と併用すると, 秀れた排卵誘発効果がえられる。本研究では, prednisolone-clomiphene 療法中の血中ホルモン動態から, 本療法の作用機序の解明を行なった。clomiphene 無効例の血中LHの baseline level は正常または高値を示し, LH-RH 投与後のLHの反応は, 正常卵胞前期のそれと比較して過剰反応を呈した。一方, 血中FSHの baseline level は正常または低値を示し, LH-RH 負荷後の反応は過剰型, 良好型, 不良型の3型にわかれた。本療法で良好な排卵誘発率がえられた症例では, 負荷後のFSHの反応が良好または過剰型を示した。LHの反応性と誘発率の間には一定の関係はみられなかった。次に, 本療法中の血中LH, FSHは薬剤投与中から終了直後にかけての時期と排卵直前の時期にそれぞれピークがみられた。また, 血中 estradiol も薬剤投与中から終了直後にかけての時期とLHピークの直前の時期にそれぞれピークが認められ, このピークは正常排卵周期のそれよりも高値を示した。また, clomiphene-HMG-HCG に無効な症例に対しても, prednisolone-HMG-HCG の順次投与を行なると排卵が起こる例がみられた。

これらのことから, 本療法における prednisolone の意義は, prednisolone が clomiphene と協調して性上位に作用し, 前葉からのLH, FSHの分泌を促進することと, prednisolone が卵巣にも直接作用し, 卵巣の gonadotropin に対する感受性を亢進させることにあると考えられる。

### 4 多発卵巣の楔状切除前後の内分泌動態, (1)

九州大学産婦人科学教室

尾上敏一 津田知輝 中村元一 倉野 彰比古  
永田行博 楠田雅彦 片桐英彦※ ※九大温研

多発卵巣性卵巣 (PCO) の症例は日常の診療においても比較的多くみられるものであり, その病態および治療に関して数多くの研究がなされている。しかしながら本症の病因については不明な点が多く, 治療法として行なわれている卵巣楔状切除の意義についても明確な結論は得られていない。今回我々はPCOの内分泌動態を究明する試みとして楔状切除前後の血中ホルモンを測定し, またLH-RHに対する反応を術前後で比較した。さらに一部には間脳下垂体系機能検査としてプレマリン負荷試験も併用した。測定したホルモンはLH, FSH, estradiol および testosterone であり, いずれも radioimmunoassay を用いた。術前, 術後を通して可及的連日に採血した結果, gonadotropin については, LHは正常性周期よりも高く, FSHは正常あるいはやや低いという従来の報告と一致する結果を得た。また, LH, FSHともに cyclic な変化は認められず, 術前後を比較しても一定の変化は示さなかった。血中 estradiol についても術前後での変動は明らかでなかった。testosterone については術前値に正常よりもかなり高い値を示すものと, ほぼ正常値を示す2群に大別され, 特に多毛症を伴った例では男性値に比する事のできる高い testosterone 値を示した。術後には2群ともに低下する傾向がみられ, 特に術前高値を示したもののほど著明に低下するのが認められた。

以上の結果から, 臨床的にPCOと診断されたものの中には多くの異なった内分泌像を示すものが含まれており, それが病変の進行程度によるものか, PCOの発症機序が各々異なっているのか今後の検討をまたねばならないが, いずれにしてもPCOの病態をさぐるためには血中ホルモン測定, 楔状切除による変化, さらに手術が中枢に及ぼす影響をみるために連日採血による検討をさらに進める必要があると思われた。

## 5 排卵障害に対する腹腔鏡下による卵巣生検後の妊娠9例の検討

川崎市立川崎病院 産婦人科  
宮本尚彦, 福田俊子, 中村英世, 岩田嘉行,  
山本 浩

我々は昭和48年5月より、排卵障害のある不妊症患者に対し、腹腔鏡下による卵巣生検を35例施行し、術後において妊娠9例を経験したので検討を加え報告する。

年齢は20才から35才に及び、既往に分娩を経験したものの1例、流産を経験したものの2例をみたが、他の6例は妊娠を経験していない。排卵障害の症型をみると、散発性無排卵5例、無排卵周期症2例、第1度無月経2例で妊娠のみられなかつた症例より軽症のものが多い。ホルモン定量においては、エストロゲンが正常範囲内のもの5例、高値を示すもの2例、低値を示すもの2例であり、ゴナドトロピンは正常範囲内4例、高値を示すもの3例、低値を示すもの2例であつた。

腹腔鏡施行時の卵巣所見では、多嚢胞性卵巣3例、多嚢胞性卵巣に類するもの1例で、後の5例は非特異性卵巣であつた。それらの切除組織の病理所見では、多数の原始卵胞が認められるもの4例、少数認められるもの3例、原始卵胞の殆んど認められないもの2例であつた。

術後5例は特に何ら誘発剤を使用することなく妊娠したが、他の4例にはclomiphene + HCG(1例)、cyclofenil 単独(2例)、cyclofenil + HCG(1例)を使用している。

卵巣生検から妊娠までに要した期間は、2ヶ月以内のもの1例、4ヶ月以内のもの3例、6ヶ月以内のもの3例、7ヶ月以上のもの2例であつた。

以上の如く、多嚢胞性卵巣や比較的軽症の排卵障害例に、腹腔鏡下の生検の後に妊娠をみており、侵襲も少なく、より多くの情報も得られる事から、腹腔鏡で卵巣形態を観察した際に、卵巣生検を併施することは有意義であると考えらる。

## 6 Human Menopausal Gonadotropin 排卵誘発に関する臨床内分泌学的検討。

九州大学温泉治療学研究所 産婦人科  
立山浩道、梶原健伯、宇津宮隆史、山口省之、  
門田 徹

目的) 中枢性の排卵障害婦人に対するhMG療法は優れた排卵誘発法であるが、その使用に際しては、未だいくつかの問題点を有している。今回、hMGによる排卵例および妊娠例に関する臨床内分泌学的検討を行い、今後のhMG療法における指標を確立することを目的とした。

対象) LHRH testによりスクリーニングした中枢性排卵障害婦人のうち、排卵成功例10例、28周期、そのうち双胎2例を含む妊娠成功例4例、5周期を主たる対象とした。

方法) hMG 150~225 iu/dayの等量毎日投与を行い、頸管粘液の性状から卵胞成熟が推定された時期にhCG 10000 iu 投与を行った。その間、採血を、排卵までは1~3日毎に、排卵後も可能な限り3~5日毎に行い、妊娠例についてはとくに可及的長期に採血した。血中estradiol ( $E_2$ )、progesterone (P)、FSH、LHは、RIAにより測定し、その動態を観察した。

成績) 排卵障害婦人のhMG投与前の $E_2$ 値は、正常卵胞期のそれより低値であるが、卵胞成熟にともない指数関数的に急上昇し、排卵期には正常排卵期を上まわる値を示した。また、黄体期中期の $E_2$ 値も正常黄体期のそれより極めて高値を示し、P値も同時期には高値を示すものが大部分であった。しかし、BBT高温持続日数は、むしろshort luteal phaseの傾向がみられた。また、妊娠成功例では、双胎妊娠をも含めて、正常妊娠婦人の同時期よりは $E_2$ , P値ともに高値であるが、hMG排卵で妊娠に至らなかった周期との間には差異を認めなかった。

以上のことから、hMG排卵誘発時の血中 $E_2$ 値によるモニタリングを行うには、正常排卵期における値よりも高い300pg/mlを目標として行うべきであること、および、それで過剰刺激は予防できて、多胎妊娠を防止することは必ずしも容易でないことが示唆された。

## 7 Gonadotropin 療法を反復施行した症例の 内分泌学的検討

横浜市立大学医学部産婦人科学教室  
高口二郎、植村次雄、鈴木直行、塩島令儀  
筑波大学医学部産婦人科学教室 岩崎寛和

いわゆる重症排卵障害の治療に Gonadotropin 療法が広く行われているが、頸管粘液(CM)が増加するに拘らず排卵しない例や、CMが全く改善されない例もあるので投与法の工夫をする必要がある。我々はG療法を反復施行して妊娠した2例について本療法中の血中LH、FSH、E<sub>2</sub>及びCMを測定し興味ある知見を得たので報告する。

症例1. 27才 持続性無排卵周期症、Clomiphene (+HCG)療法を6クール行うも1度も排卵せず。HMG675IUにてCM0.3ml、羊歯形成F(+)となったのでHCG5000IU投与したが排卵不成功。E<sub>2</sub>は400pg/ml以上で高いが、高値の日数は2日間短い。その後の4クールはCM0.2ml以上、F(+)が4日続いてからHCGに切換えた所、全て排卵し最終クールで妊娠した。

症例2. 33才 第2度無月経、LH-RHテストの結果は下垂体性。HMG1500~2700IUで4クール行うもCMは殆んど増加せずE<sub>2</sub>も低値であった。その後の5クールはHMG投与時にclomiphene 100~150mg HCG500~1000IUを併用して全クール排卵した。しかし毎月本療法施行に拘らずcarry over effect は認められず、却ってHMG投与量は増加した。HMG投与中はFSHは32~40mIU/mlに上昇したが、LHは低く(2~8mIU/ml)、HCG併用に より上昇しLH/FSHも上昇、これにて一致してE<sub>2</sub>及びCMも増加した。最終クールにはHMG4725IU/17回に前半clomiphene 150mg 7日、後半HCG500~1000IU 7日を併用してCM0.33ml F(+)となったが、卵胞成熟に要する日数を考慮して1日休み、翌日(E<sub>2</sub>は750pg/mlから1069pg/mlに上昇)HCGに切換えて排卵し妊娠に至った。

以上G療法反復施行例の内分泌学的検討から、  
1)HMG投与でCMが0.1~0.2ml、F(+)になったら4日経ってからHCGに切換えた方がよい。正常周期のE<sub>2</sub>のパターンではLHピークの4日前から急上昇することから卵胞成熟には最低4日間は必要であろう。  
2)今回の症例ではcarry over effect は認められない。  
3)下垂体性無月経の治療にはHCG500~1000IUの併用によってより卵胞成熟が促進される。

## 8 正常周期とClomiphene 排卵周期の内分泌動態の 比較検討

慶応大学産婦人科：  
上野 裕・中村幸雄・塗 百寛・田辺清男  
中島 進・小林俊文・飯塚理八

(目的) clomiphene 排卵周期及びclomiphene+HCG 排卵周期の血中ホルモン動態を、正常性周期と比較検討し、clomiphene 排卵周期にみられる黄体機能不全、着床不全の解明を行わんとした。

(方法) 正常性周期婦人(24例)につき可及的逐日血中LH、FSH、Progesterone(P)、Estradiol(E<sub>2</sub>)をRIAにて測定し、正常性周期のこれらのホルモンの正常域(Mean±SD)を定めた。これらを対照として、clomiphene 排卵周期(12例)、clomiphene+HCG 排卵周期(10例)の血中ホルモン動態を各々比較した。また、一部の症例では、同一人におけるclomiphene 単独投与、clomiphene+HCG 投与周期の血中ホルモン動態及び着床期内膜診も検討した。

(成績及び結論) clomiphene 排卵周期のLHは投与後排卵迄は、正常周期の卵胞期よりやや高値を示し、排卵期、黄体期には同一レベルを示した。FSHでは、正常周期と同一レベルを示した。一方、E<sub>2</sub>は、排卵前、及び黄体期に著しい高値を示した。このように排卵期より黄体期にかけてE<sub>2</sub>値が著しく増加したということは、黄体期前半の大量のE<sub>2</sub>の投与は、避妊効果があるとの報告に関連して、Pとのアンバランス、受精卵輸送への影響をひきおこし、着床不全の大きな原因となり得ることが推定される。

clomiphene+HCG排卵周期では、LH、FSH、E<sub>2</sub>値に対する影響は、clomiphene 単独排卵周期のそれとほぼ同じだが、P値に関してはHCGを加えた周期の方が高い傾向を示した。このことは、clomiphene 単独周期にみられるE<sub>2</sub>の過剰に伴う相対的なPの低値によって生じたE<sub>2</sub>値とP値のアンバランスの是正を示唆し、clomiphene 排卵周期にみられる着床不全に対して良い結果をもたらす可能性を考えさせられる。

その可能性を確認するために我々の行った着床期子宮内膜診に於いて、clomiphene排卵周期のうちに見られた内膜診の遅れは、clomiphene+HCG投与によって是正される傾向があることが解った。

## 9 短縮卵胞期周期を有する不妊婦人の内分泌環境

鹿児島大学医学部産婦人科  
池田友信, 武田信豊, 沖 利貴, 丸田茂徳  
森 一郎

いわゆる機能性不妊婦人の中で卵胞期が延長している症例については、これまでしばしば検討されてきたが、卵胞期が著しく短縮している症例については、ほとんど顧みられなかった。われわれは過去10年間に当科不妊症クリニックを受診した1800名の不妊患者の中でBBTや頸管粘液所見からみて、排卵がほぼ定期的に周期の第9日以前に起っていると推定される婦人では、そのような周期に妊娠した例がなかったので、これを仮に過短卵胞周期症と呼び、種々の検討を加えてみた。

器質的病変をはじめ、排卵障害や男性因子のような明白な不妊因子が認められなかった862例の不妊患者のうち過短卵胞周期症と診断したものは46例(5.3%)であるが、初診時の年齢は $31.5 \pm 4.7$ 才と非過短卵胞周期群の $27.8 \pm 3.8$ 才( $n=816$ )に比べて高年齢のものが多かった。また過短卵胞周期症の排卵前2~3日の血中FSH, LH, E<sub>2</sub>値およびLH-RHテスト、さらに着床期とみなされている排卵後6日目の内膜診の成績を、正常周期を有する婦人の同時期と比較してみた。FSH, LH値は対照群と同様であったが、E<sub>2</sub>値は $63.4 \pm 19.6$  pg/mlで低く、LH-RHテストでは過剰反応を示すものが多かった。殊にLH-RH 100 µg 等注負荷15分後のLH値は $57.0 \pm 10.4$  ng/ml( $n=8$ )を示し、著明な増加を認めた。内膜診では対照群との間に差がなかった。これらのことから、過短卵胞周期症では下垂体からのgonadotropin(とくにLH)の放出機能が亢進状態にあって、Eの上昇以外のさ細な因子によってもLH-surgeが容易に起り、まだ受精の体制にない卵が排卵してしまう可能性を示唆しているように思われる。過短卵胞周期症では、周期第5日より結合型E(Premarin) 1.25mgを隔日3日間経口投与すると周期は改善するものが多く、42例125周期の投与で13例が妊娠した。Premarin投与で改善した周期の排卵前2~3日の血中E<sub>2</sub>値やLH-RHテスト成績は対照群とほぼ同様であった。

## 10 制限給餌マウスの発情回帰に対する

グルコース, カゼインおよびPMSの効果

鹿児島大学農学部家畜繁殖学教室  
中西喜彦, 加藤文雄, 小川清彦

目的: マウスやラットなどを、長期間低栄養で飼育すると、卵巣や子宮がしだいに退縮する。この原因は低栄養による下垂体からのGTHの分泌抑制に帰因することが明らかにされている。演者は先に長期制限給餌を行ったラットで、飽食後3~4日目に著しいGTHの分泌が起こり、発情が回帰することを明らかにした(J.E.69, 329, 1976, )。本実験は前述の飽食によるGTHの分泌がどのようなメカニズムで起こるかをグルコース, カゼインを投与して、栄養素の違いから検討した。さらに、卵巣の反応について、外因性のGTHとの相違を比較した。

材料・方法: 生後80日齢のICR系未経産マウスを用い、オリエンタル飼料NMFの60%制限給餌を20日間行った。その後以下の区に分けて4日目に屠殺した。A: NMF飼料飽食, B: カゼイン2g/日経口投与, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>: グルコース, 0.5g, 2g/日経口投与, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>: グルコース, 0.25g, 0.5g/0.5ml/日腹腔内注射, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>: PMSを各々15IU, 30IU投与後, 48時間後にLHを各々前者と等量ずつ腹腔内注射, E: 正常な発情期のもの(対照)。

結果: 制限給餌により20日までには完全に消失した発情は、A区とC<sub>2</sub>区ではほとんどの個体で4日以内に回帰した。血糖値は制限給餌によって有意に低下するが、正常な発情時の血糖値まで回復したのは前述のA区とC<sub>2</sub>区のみであった。卵巣重量は完全に回復しなかったが、発情の回帰した個体では充分な卵胞の発達が認められた。D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>区は約3倍という著しい重量増加と、卵胞の発達を認めた。子宮重量では、A, C<sub>2</sub>区共にE区の水準まで回復し、内膜上皮や子宮腺の発達が認められた。これに対して、D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>区では重量ではE区の約1.6倍と増加したが、筋層のみが発達し、内膜上皮や子宮腺の発達は著しく劣った。

## 11 ラット卵細胞の成熟分裂に対するエストロゲンの抑制作用

京都大学医学部婦人科学産科学教室  
鈴木 暎, 森 崇英, 北川道夫, 西村敏雄  
帝国臓器薬理研究部  
神戸川 昭

目的：哺乳動物の卵細胞は排卵刺激を契機として成熟分裂を再開するが目下その機序は充分明らかにはされていない。これまでは再開の促進因子と抑制因子の存在が想定され、促進因子による直接作用か抑制因子の解除による効果か議論が分かれている。われわれは抗プロゲステロン抗血清 (Anti-P) を用いて P が卵胞破裂を調節し、エストロゲン (E) は直接関与していないことを証明し得た。他方排卵刺激後の家兔成熟卵胞では E 産生も急激に高まる事実を明らかにしている。今回は卵細胞の成熟分裂におよぼす E の生殖生理的意義を明らかにすることを目的とした。

方法：22 日令の幼若ラット 5 匹に PMS 5 単位皮下注射し 56 時間後に hCG 10 単位と抗 E 家兔抗血清 (Anti-E) 0.4 ml を静注し、18 時間後に殺し 両側卵巣をブアン固定した。抗血清の投与量は内因性 E の中和相当量の約 40 倍であり、対照群には Anti-E と等量の正常家兔血清を投与した。固定標本から 6  $\mu$  の連続切片を作成し、卵細胞核を含む最大径によって卵胞を原始卵胞、125  $\mu$  以下の小卵胞、125~250  $\mu$  の中卵胞、250  $\mu$  以上の大卵胞に分類し、静止期から第 2 回の成熟分裂中期に至る過程を 8 期に分けて各期の卵細胞数を算定した。

成績：1 匹当りの平均卵胞数に対する分裂再開像を示した卵胞数の割合を再開率とした場合、実験群 1.74%、対照群 1.09% と前者で増加していた。これを卵胞の大きさ別にみると原始卵胞、小卵胞では Anti-E 処置の影響は全くみられず、中卵胞では実験群 11.2% に対して対照群 0.7%、また大卵胞では実験群 66.7% に対し対照群 34.2% と、いずれも Anti-E 処置による再開率の明瞭な上昇を認めた。分裂再開像を示した卵胞の大部分は 200  $\mu$  以上であったが、これ以下のもので最小の卵胞は 130  $\mu$  であった。時期別には、第 1、第 2 分裂とも中期のものが増加していた。

結論：E は 125  $\mu$  以上の中、大卵胞において成熟分裂に対する抑制因子として働いていると考えられる。

## 12 人卵胞液の生化学的分析 第 3 報

"ステロイドホルモン動態について"

慶大医・産婦  
小林善宗、鈴木秋悦、飯塚理八

卵胞成熟発育あるいは、卵子成熟と関連して、卵胞液の分析解明は非常に重要であるが、微量定量という方法上の困難さから、その報告は非常に少ない。

我々は、第 20 回、21 回不妊学会総会において、人卵胞液組成の蛋白量、蛋白定性定量分析、リボ蛋白定性分析等について、各周期における各卵胞より採取した卵胞液を用いて、各卵胞間の相違及び血清との比較について報告した。その結果、高分子蛋白分画ほど、卵胞液中の濃度は低く、又、血清と異なる蛋白分画 (分子量 100 万前後) が排卵前の卵胞液中に存在し、又、この卵胞液のリボ蛋白について血清と異なる分画の存在が判明した。

本学会においては、第 3 報として、卵胞液中のステロイドホルモンとして、エストラジオール及びプロゲステロンの濃度と、この両ホルモン間の相互関係について報告したい。卵胞直径について、2~5 mm、6~9 mm、10 mm 以上の 3 群に分類し、各々の血清比をとると、各々の群について、相互関係は、 $E_2 = E_{20P}$  で表わされる。このことは、卵胞成熟及び卵胞閉鎖の過程において、 $E_2$  と P の関係が、一定の増加率をもつことであり、卵胞の大きさによって、一定の比率をもつて変動していることが推察された。

### 13 ヒト卵胞の性ステロイド生合成機能と組織構造との関係

京都大学医学部婦人科学産科学教室  
藤田 泰彦, 森 崇英,  
鈴木 瞭, 西村 敏雄

目的と方法：閉鎖卵胞についてすでに報告したごとく卵胞のステロイド生合成機能はその組織構造によって著しく修飾されると考えられる。今回はヒト卵胞の組織構造の変化と性ステロイド生合成機能との相関関係について検討した。婦人科疾患による開腹患者の卵巣片より個々の卵胞を剔出し、一部組織学的検討に供した後、acetate- $^{14}\text{C}$ を基質として3時間の incubation を行い、そのステロイド生合成機能を progesterone, androgen, estrogen にわたる9種のステロイドへの $^{14}\text{C}$ の取り込みを、reverse dilution technique にて分析した。

結果：卵胞の構造と生合成パターンを比較した結果、おおむね次の3型に分類可能であった。1) 发育卵胞型；組織構造上、顆粒膜細胞、莢膜細胞ともに増殖程度弱く、かつ胞体も小型でその主要産生ステロイドは androstenedione で3種の androgen への取り込みは全体の60~70%を示した。2) 成熟卵胞型；特に顆粒膜細胞の増殖が著明となり、かつ両細胞ともに大型化を示したが、基底膜構造は良く保たれており莢膜細胞層における充血反応も認められない。主要産生ステロイドは estradiol となり、2種の estrogen への取り込みは全体の45~50%を示した。3) 排卵前卵胞型；莢膜細胞層血管、特に両細胞間の部分において充血反応が著明であり、かつ基底膜の乱れが認められた。顆粒膜細胞では胞体の上下方向への肥大、莢膜細胞では胞体の肥大とともに多くの空胞化像が認められたが、これらは各例毎にその程度に差が認められた。主要産生ステロイドは progesterone, 17-HO progesterone で4種の progesterone への取り込みは59~78%に達した。

総括：以上の検討より卵胞はその組織構造の変化に伴う特徴あるステロイド生合成機能を有し、特に estrogen の産生と顆粒膜細胞の増殖程度が相関すること、および LHによる排卵刺激後の卵胞ではその時間的推移に併行して組織構造の変化が進行し、かつ progesterone の産生が増加することが判明した。

### 14

### ヒト内莢膜細胞の細胞間結合

札幌医科大学産婦人科学講座  
福島道夫, 川瀬哲彦, 橋本正淑

<目的> 卵巣には、顆粒膜細胞、内莢膜細胞、外莢膜細胞、黄体細胞などの細胞が存在しており、現在まで各細胞の電顕的な研究がなされてきた。最近、顆粒膜細胞や、黄体細胞の細胞間結合については報告される様になってきたが、内莢膜細胞については、ほとんど報告されていない。今回、我々はヒト内莢膜細胞の細胞間結合について観察を行なったので報告する。

<材料および方法> 手術時に得られた排卵前卵胞を材料とした。得られた材料は、2.5% グルタルアルデヒド-リン酸緩衝液 (PH7.4) にて30分間固定後、一晚リン酸緩衝液に浸しておいた。その後2% オスミウム酸-リン酸緩衝液 (PH7.4) にて1時間固定し、エタノール脱水後、エポン812にて包埋した。

ランタナム処理をする為、材料を2% グルタルアルデヒドと1% ランタナムを含むカコジル酸緩衝液にて5時間固定し、1% ランタナムを含むカコジル酸緩衝液中に一晚浸した。その後、1% オスミウム酸と1% ランタナムを含むコリジン緩衝液にて後固定を行なった。さらに0.5% 酢酸ウラニールにて一晚ブロックステイニングを行ない、その後エタノール脱水し、エポン812にて包埋した。

<成績> 排卵前卵胞において、内莢膜細胞には豊富な滑面小胞体、絨毛状クリステを有する糸粒体、多数の脂肪滴が観察された。

又、内莢膜細胞の細胞間結合は、二種類認められ、梯子状構造と五層膜構造が観察された。前者では隣接する細胞膜間には比較的規則的に繰返される隔壁を有しており、Septatelike cell contact であると思われる。後者では、隣接する細胞膜は五層構造として観察され、その五層構造の中心部にランタナムが通過しているのが見られた。又、この部分が接線方向に切断されると、不鮮明ではあるが、六角形様の構造が観察され Gap junction であると思われる。

## 15 低カルシウム食飼育モルモットの 卵巣にみとめられた形態変化

慶大産婦人科  
依田和彦、鈴木秋悦  
飯塚理八

慶大病理  
山口寿夫

卵巣におけるゴナドトロピンの作用機序を初めとして、単一卵胞の選択機序、閉鎖卵胞発生メカニズムなど、卵巣の生殖生物学は、未だ十分に解明されていない。しかし、最近、ホルモンレセプター概念の導入と、卵胞環境の生化学的形態学的研究によつて、卵胞発育にともなう卵胞液、顆粒膜細胞ならびに卵子の動態が次第に明らかにされてきた。

卵胞は基底膜によつて卵胞周囲の組織層と境界されているが、卵胞発育過程での基底膜の機能的な動態に関する報告は非常に少ない。

われわれは、卵胞基底膜が卵胞環境の変動と関連して重要な役割を果たしていることを想定して、2・3の実験的研究を行つてきた。

とくに、本学会では、基底膜が生化学的には、酸性ムコ多糖類を組成としていることから、カルシウムとの関連で、なんらかの機能的変化を惹起し、卵胞環境に2次的変化をもたらすと仮定の下に、低カルシウム飼料で飼育したモルモットの卵巣に関する形態変化について報告したい。

低カルシウム飼料としては0.2%カルシウム含有飼料を作り、4~6週間飼育後に卵巣を摘出し、光顕ならびに電顕レベルで形態変化を観察した。

その結果、光顕レベルで卵胞の形態、とくに、顆粒膜細胞群と卵子に著明な変性像をみとめたが、基底膜の機能的変化の先行を示すことが考えられる。

## 16 Prostaglandin F<sub>2α</sub>の steroidogenesis に対する 下垂体ホルモンの影響

京都府立医科大学産婦人科学教室  
加藤恵一、中田好則、高野 登、村上利樹、  
加藤英子、小畑 義、岡田弘二

先に我々は prostaglandin (PG) F<sub>2α</sub> 投与により *in vivo* において早期には血中 progesterone 濃度は上昇し、その後低下すること、またその上昇は生合成によるものであり、産生部位として卵巣の他に副腎が大きな役割を果たしていることを報告したが、今回この PG F<sub>2α</sub> の作用に対する下垂体ホルモンの影響を検討した。

prednisolone を未熟ラットに連日投与して ACTH の分泌を抑制しておき、PG F<sub>2α</sub> を静注すると、ACTH の分泌が正常な状態では PG F<sub>2α</sub> 投与の30分後に著明な血中 progesterone の上昇が見られるにもかかわらず、血中 progesterone は2時間まで変化はなかった。また、PG F<sub>2α</sub> 投与前の濃度は両者の間で差は認めなかった。また未熟ラットに PMS と HCG を投与し、その後 PG F<sub>2α</sub> を投与すると投与後30分及び1時間後に血中 progesterone は上昇し、その後投与前の level に戻るが、ACTH 分泌を先の方法で抑制しておき、PMS と HCG を投与したラットでは PG F<sub>2α</sub> 投与後2時間まで血中 progesterone は変化を認めなかった。この場合にも PG F<sub>2α</sub> 投与前の progesterone は ACTH 分泌の抑制に関係なくほぼ同様であった。

このことから ACTH 分泌の抑制、すなわち副腎の機能低下の状態では PG F<sub>2α</sub> の steroidogenesis に対する作用は低下しているといえる。

また ACTH 分泌を抑制したものと、しないものに PMS, HCG を投与した時の卵巣の組織では、mature follicle の形態、数において両者に大差がないことから、follicle の maturation と PG F<sub>2α</sub> による steroid 産生能の間には直接関係を認めなかった。

## 17 ヒト黄体の Steroidogenesis に関する研究

第1報：妊娠初期および末期黄体の progesterone 合成におよぼす PGE<sub>2</sub>の影響

札幌医科大学産婦人科

野村靖宏、西島 毅、福島道夫、東口篤司、  
槇本 深、田中昭一、佐竹 実

ヒト黄体の steroidogenesis に関する報告は散見されるが、妊娠初期黄体および末期黄体の産生能を比較検討した報告は見られない。

今回、妊娠初期と末期黄体の progesterone 合成におよぼす prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の影響を invitro で検討し、また妊娠初期と末期黄体の電顕的観察も行ったので報告する。

妊娠初期 (8~12週) 黄体 4例 17個、末期黄体 (39~40週) 黄体 13例 22個を対象とした。黄体は摘出後 Krebs 液で 10分間 pre-incubation し PGE<sub>2</sub> 10 μg/ml 添加後 15、30、60、120分と incubate した。各 medium 中の progesterone を RIA で測定した。電顕用には黄体を glutaraldehyde で前固定、osmium 酸で後固定し Epon 812 にて包埋した。

成績：pre-incubation 後の medium 中の progesterone 値は妊娠初期黄体で  $1047 \pm 154$  pg/ml/mg tissue、末期黄体で  $598 \pm 147$  pg/ml/mg tissue と妊娠初期黄体が高かった。電顕所見でも初期黄体は多数の脂肪滴と無数の滑面小胞体が見られ活発な steroid 分泌を示したのに対し末期黄体ではそれらの減少が見られた。また PGE<sub>2</sub> 添加物の medium 中の progesterone 値は初期黄体で 15分  $633 \pm 206$ 、30分  $939 \pm 302$ 、60分  $1217 \pm 332$ 、120分  $1225 \pm 339$  pg/ml/mg tissue と incubate 60分 で peak となり 120分まで続いた。末期黄体では 15分  $678 \pm 201$ 、30分  $597 \pm 343$ 、60分  $876 \pm 343$ 、120分  $902 \pm 255$  pg/ml/mg tissue と incubate 後 120分にも増加を示したが初期黄体に比べると progesterone 産生能は低かった。

## 18 月経周期制御因子としてのプロスタグランジン

岩手医科大学産婦人科

伊藤 邦 郎

Prostaglandin (以下 PG と略) は、月経周期制御因子としてとくに黄体機能調節に関連しての意義が重要視されてきた。黄体機能調節因子には、黄体刺激と黄体退縮の二機構があり、PG 自体この双方の作用を有する。しかし、人間に於ける機能についてはまだ不明の点が多い。

われわれは、内因性 PG の動態を血漿 PG および PGF<sub>2a</sub> 尿中主代謝物 (以下 PGF<sub>2a</sub>-MUM と略) 測定から追求し、あわせて Estrogen, Progesterone, FSH, LH, 17α-hydroxyprogesterone を測定し、PG 投与時および PG 合成阻害剤投与による影響を調べ、黄体機能調節による月経周期制御の臨床応用の可能性について検討した。

研究方法：対象は正常月経周期、黄体機能不全、無排卵周期、月経困難症各 20 例とし、前述の各種ホルモンを測定すると共に、受胎調節を希望した婦人 10 例について PG 投与および PG 合成阻害剤による黄体機能への影響を検討した。成績：1. 月経周期の PG の変化は、LH 分泌ピーク時に最低値を示し、以後黄体形成に伴い漸増し、Progesterone 減少時にピークを示す一定の Pattern を示し、黄体退縮との関連性を示唆する成績が得られた。2. 月経血中 PG 濃度は正常月経周期の平均 PGE<sub>1</sub>: 8.18, PGF<sub>2a</sub>: 18.44 ng/ml に比し、黄体機能不全症は、PGE<sub>1</sub>: 29.97, PGF<sub>2a</sub>: 24.44 ng/ml と有意に高い。3. 黄体機能不全症は、PG 濃度の動態から分類すると、PG 過剰分泌と分泌不全ないし合成阻害型に大別され、それぞれ Progesterone 分泌不全、Estrogen 分泌不全型に相応する。4. PG 合成阻害物質とくに Indometacin には PGF<sub>2a</sub>-MUM の動態からも明らかな抑制効果がみられた。5. PGE<sub>1</sub> 誘導体の投与により黄体機能早期退縮が投与例全例に確認された。6. 黄体機能賦活作用を有する hCG にも PG との拮抗作用が認められた。7. 月経困難症では内因性 PG 生成過剰症が認められ、子宮筋攣縮と黄体機能異常の成因への関与が確認された。結論：月経周期制御因子として PG は、とくに黄体機能の調節作用に重要な意義を有することが本研究から確認することが出来た。

## 19 16,16D<sub>1</sub>methyl trans $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub>methyl ester (16DM-PGE<sub>1</sub>) のluteolysisについて

日本大学医学部産婦人科学教室

○富田雅弘 加藤秀雄 村井一郎 増田隆昭  
坂田寿衛 田根培 吉田孝雄 高木繁夫

[目的]: 従来PGF<sub>2α</sub>及びそのAnalogueのヒト黄体に対するluteolytic actionについては問題があり、我々も亦これの基礎的、臨床的検討を行ないPGF<sub>2α</sub>はその副作用も関連してluteolytic actionが明瞭でなく、luteolytic actionのみを強くしその他の作用の弱いF<sub>2α</sub>誘導体で認められると報告して来た。最近F系も異なりE系での新誘導体16DM-PGE<sub>1</sub>には月経誘発効果があり従来のF<sub>2α</sub>系のそれとほぼ同一効果を認めため、そのluteolytic actionについても検討を行なった。

[方法]: 動物では非妊あるいは妊娠にかかわりなくPGF<sub>2α</sub>, E<sub>1</sub>, 16DM-PGE<sub>1</sub>をそれぞれ投与し、黄体期の短縮、妊卵の着床障害、子宮筋の収縮効果に及ぼす影響について調べた。またヒトのそれにおいては正常黄体期に16DM-PGE<sub>1</sub> 0.5~0.6 μg/min, PGF<sub>2α</sub> 80~100 μg/minをそれぞれ経静脈的に投与し、その後の臨床経過と併せて血中ステロイド量を経時的に検討した。

[成績]: まず16DM-PGE<sub>1</sub>の非妊動物でのluteolytic actionを比較するとPGF<sub>2α</sub>のそれに比し $\frac{1}{2}$ 、妊娠動物のそれでも $\frac{1}{2}$ であったがその結果としての流産効果はほぼ同一程度であった、又子宮筋に及ぼす収縮効果のみ100倍の強さを示した。一方ヒトのそれにおいてはPGF<sub>2α</sub>の投与により子宮出血をみたものは7例で、うち黄体期の後半が1例であり、16DM-PGE<sub>1</sub>では4例中、黄体期の後半のもの3例に出血を認めた。次にPGF<sub>2α</sub>, 16DM-PGE<sub>1</sub>投与のこれでProgesterone濃度を比較すると、16DM-PGE<sub>1</sub>のそれはPGF<sub>2α</sub>のそれに比し著明に低下し、また投与の中止により回復したから、Estradiol濃度をみるとPGF<sub>2α</sub>で変化なく、16DM-PGE<sub>1</sub>で低下を認めた。[結論]: 16DM-PGE<sub>1</sub>投与後ヒトのProgesterone濃度に及ぼす影響では低下し、また子宮出血発来効果も著明であった。このことは16DM-PGE<sub>1</sub>がPGF<sub>2α</sub>に比べ平滑筋収縮作用が100倍も強いとされる為おそらく卵巣血管、子宮血管などに働きそのための結果も亦考えられる。従って今後この点について検討の余地がある。

## 20 C<sub>19</sub>, C<sub>21</sub> ステロイドの生物効果の比較

金沢大学医学部病理学教室※三楽病院産婦人科※※

別子住友病院産婦人科※※※

小川誠一※ 唐沢陽介※※ 鎌田昌平※※※

精巣静脈血中に分泌されるC<sub>19</sub>ステロイドのテストステロン、デハイドロエピアンドロステロン(DHA) 5-アンドロステンダイオール-3β, 17βと4-アンドロステンダイオン-3, 17と、C<sub>21</sub>ステロイドであるプレグネロンとデソキシコルチコステロンを雌ラット新生時(生後5日齢)、未熟雌ラットの副腎摘除例、同副腎・卵巣同時摘除例および成熟雌ラットの卵巣摘除例等に投与してスミア像を観察し性成熟への影響を検討した。ぼう検後、下垂体、甲状腺、胸腺副腎、卵巣、子宮の各重量を測定し、生食液投与の対照例と比較し有意差を追及した。視床下部への影響はDHA, 4-アンドロステンダイオン、プレグネロンではみられず、テストステロンや5-アンドロステンダイオールでは成熟後連続発情の像を示した。未熟時の投与ではDHAが膈開口を最も早く示し他のステロイドでは3日以内に開口するものはなかった。器管重量では卵巣、子宮にステロイドの生物活性に由来する軽重の差がみられた。

組織像では男性化の影響を受けた例では卵巣が著しい変化を示した。ステロイドの生物効果の検定の基礎的資料を得た。

## 21 着床前受精卵および黄体での cholesterol-側鎖切断酵素系の活性

北海道大学医学部産婦人科学教室  
田中俊誠 河東寛 藤本征一郎  
一戸喜兵衛

着床前受精卵の胞胚液には豊富な steroidohormone が存在しているが、これはそれ自身が合成し morula から blastocyst への転換、ないしは implantation そのものの過程を調整しているのか、母体側（黄体）由来の steroidohormone が胞胚に移行してこの機構を調整しているのか未だ明確にされていないが、本研究の目的はこの解明にある。

(方法) (1) PMSG-HCG による排卵誘発後 6 $\frac{1}{2}$  日の家兔受精卵の胞胚液、および黄体の homogenate を酵素源とする。(2) [26- $^{14}$ C] cholesterol を基質とし、cofactor を添加して好氣的に incubation する (37°C、90 分間)。(3) kjeldahl 装置を利用した水蒸気蒸留により遊離した  $^{14}$ C - isocaproic acid を trap し、LSC により放射能を測定するが、この放射活性は cholesterol 側鎖切断酵素系の活性を示すとともに受精卵、および黄体における cholesterol から pregnenolone への合成能を表わす。

(結果) (1) 排卵誘発後 6 $\frac{1}{2}$  における黄体数は両側卵巣中平均  $26.3 \pm 3.3$  (M $\pm$ SE)、胞胚数は平均  $21.3 \pm 2.7$  であった。(2) 両側全黄体、および両側全受精卵における全放射活性は、それぞれ  $1,530 \pm 160$  cpm、 $380 \pm 75$  cpm であった。(3) 黄体 (8mg, protein) に胞胚液 (0.8mg, protein) を添加して酵素源とすると、黄体単独の場合より放射活性は 1/10 に低下した。

(考察) (1) 胞胚自身に黄体の 1/4 程度の pregnenolone 合成能が認められたが、この意義については現在不明である。(2) 胞胚液中にはかなり高濃度の progesterone が存在している。従って、胞胚液を黄体に加えた場合に活性が低下したのは胞胚液中の progesterone が酵素系を阻害したと考えられるが、この点に関して今後の研究が待たれる。

## 22 排卵後の合成 corticosteroid 投与と卵胞発育及び月経周期への影響について

東京医科歯科大学医学部産婦人科  
小山 嵩夫、矢追 良正、西 望、  
熊坂 高弘、齋藤 幹

合成 corticosteroid hormone を投与すると月経異常が認められることは日頃臨床的に知られているが、その作用機序は不明である。最近ヒヒヤヒトにおいて卵胞期初期に triamcinolone acetone (TA) を投与すると排卵が阻止されることがわかってきた。今回は排卵直後に TA を投与することにより、黄体機能及びその後の月経周期、排卵に及ぼす影響について検討を加えた。アレルギー-外来通院中及び避妊を目的として当大学外来を訪ずれた婦人で、正常周期をもっていること確認した 10 人の成熟婦人の排卵直後に TA 40mg を 1 回筋注し、その後月経迄 3~4 日間隔に採血し、血中 LH, FSH, estradiol, progesterone を RIA にて測定した。次周期以後は主として BBT にて観察した。なお TA を投与する前の周期において同時期に採血のみを行ない、血中ホルモンを測定し対照とした。排卵後の TA 投与により血中 LH, FSH, estradiol に対照に比して軽度の減少が認められたが、血中 progesterone にはとくに変化は認められなかった。TA を投与された黄体期の長さには変化はなかったが、次周期 (第 2 周期) では 10 例中 7 例においてその周期が短縮され、かつ排卵は全例において block された。3 周期及び 4 周期目では 10 例中各々 4 例及び 8 例に BBT 上二相性の pattern が観察された。これらのことから TA は視床下部-下垂体に作用して gonadotropin 分泌を抑え、同時に卵巣からの estrogen 分泌も抑制し、その結果卵胞発育、排卵に大きな影響を与えることが推察される。その作用は long acting で 1~2 月経周期にわたるが、その後は回復し、影響は一時的なものであり、今後 TA の月経周期上における投与時期や投与量を変えることによって、卵胞発育、排卵、黄体形成の mechanism を探る重要な手がかりが得られることと思われる。

## 23 ヒト妊娠初期黄体における $C_{21}$ Steroids 産生とその調節

日本大学医学部産科婦人科学教室  
 増田隆昭 加藤秀男 坂田寿衛  
 田根培 吉田孝雄 高木繁夫

目的) ヒトの黄体期から妊娠に至るまでの期間における progesterone ( $\Delta^4P$ ) 産生とその調節機構を, *in vivo*, *in vitro* で検討することを目的とした。

方法) 黄体期と妊娠初期での母体末梢血(MPV), 卵巣動・静脈血(OA, OV) の $\Delta^4P$  とその前駆物質である pregnenolone ( $\Delta^5P$ ) 及び sulfate ( $\Delta^5P \cdot S$ ) 濃度は, それぞれRIAで測定した。また, 両期間での黄体さらには妊娠初期胎盤のmicrosome分画を用いて incubation 実験を行い, その際の  $3\beta$ -ol-dehydrogenase ( $3\beta$ -HSD) 活性をも比較検討した。

成績) 黄体期における $\Delta^4P$ ,  $\Delta^5P$  と $\Delta^5P \cdot S$  濃度はそれぞれ, MPV, OA とOVでほぼ等しく, $\Delta^4P$  は  $2.0 - 3.4 \text{ ng/ml}$ ,  $\Delta^5P$  は  $1.9 - 2.9 \text{ ng/ml}$ ,  $\Delta^5P \cdot S$  は  $26 - 43 \text{ ng/ml}$  となり, 妊娠初期の $\Delta^4P$  濃度は  $OV \geq OA > MPV$  となり,  $\Delta^5P$  と $\Delta^5P \cdot S$  との比率は  $OV > OA > MPV$  となり, 黄体期のそれに比べるとMPVの $\Delta^4P$  では  $5 - 10$  倍, OAでのそれでは  $10 - 20$  倍, OVのそれでは  $30$  倍となり, 著しい増加を示した。次にOVの $\Delta^5P$  はほぼ10倍の増加をみたが, MPV, OA でのそれは明らかでなく, また $\Delta^5P \cdot S$  のそれはOA, OVで  $2 - 5$  倍となり, MPVのそれで認められなかった。他方, 黄体組織の $\Delta^5P$  より $\Delta^4P$  への転換能 (n. mole product/mg protein/min) あるいは諸種のsteroids によるその阻害率から黄体の $3\beta$ -HSD 活性を比較すると, 妊娠初期黄体の転換能は  $16.2 - 83.1$  となり黄体期のその  $50 - 100$  倍となり, また胎盤のそれと比べて  $4 - 8$  倍の高率を示した。またその場合の阻害率は $\Delta^4P$  で  $7.6 - 27.6\%$ , estradiol で  $3.4 - 13.2\%$  となり, 内因性steroidによる阻害作用を認めることができなかった。総論) MPV, OA, OV における $\Delta^4P$  ならびにその前駆物質の $\Delta^5P$ ,  $\Delta^5P \cdot S$  との動態を, 黄体期と妊娠初期とで比較検討する一方, 非妊黄体と妊娠黄体との $3\beta$ -HSD活性を比較し,  $\Delta^5P$  より $\Delta^4P$  への転換率と,  $\Delta^5P$ , estradiol による $\Delta^4P$  産生阻害のないことを確めて, 妊娠初期黄体における $\Delta^4P$  産生増加の機構を明らかにした。

## 24 排卵時家兔卵巣中ヒスタミン濃度におよぼすインドメサシンの効果

京都大学医学部婦人科学産科学教室  
 森川博史, 岡村 均, 本橋 亨, 万井正章  
 西村敏雄

プロスタグランディン (PG) が排卵機構において重要な役割を果していることは, その生合成阻害剤であるインドメサシン (IND) がラット, 家兔において卵胞破裂を抑制することからも明らかにされている。しかしこの PG がどのような機構を介して排卵に関与しているのかという点については明らかでない。われわれは先に家兔卵巣中ヒスタミンの排卵過程における変動を観察し排卵機構への関与を考察した。今回 IND 投与後の卵巣中ヒスタミンを経時的に測定することにより PG がヒスタミンを介して卵巣レベルで排卵機構に関与している可能性を検討した。3 kg 前後の家兔に HCG 100 iu 静注と同時にインドメサシン (IND) ( $50 \text{ mg/ml}$  suspension in 0.1 M phosphate buffer PH 8.0) を  $20 \text{ mg/Kg}$  の割合で静注し投与後 6 hr から 20 hr まで経時的に卵巣中ヒスタミンを Shore らの方法で測定した。HCG と IND 投与群では投与後 20 hr までどの家兔においても排卵は抑制されていた。卵巣中ヒスタミンは 6 hr から 11 hr までは HCG 単独投与群と HCG と IND 投与群との間に差は無く, また HCG 単独投与の場合にみられた 12 hr から 15 hr での上昇は HCG と IND 投与群ではみられなかった。この結果から明らかなように, IND によって惹起される卵巣における PG の生合成阻害は排卵に必要と考えられる卵巣中ヒスタミンの増加を抑制しており, このヒスタミン減少のため排卵が抑制されたと考えられる。従って, PG はその卵巣平滑筋への収縮性や排卵酵素活性の賦活作用とともに卵巣中でヒスタミンを増加させるという機構を介して排卵に役立っているという点も考えられる。

## 25 月経および初期妊娠黄体に対するHCGの作用

慶応大学産婦人科：※足利日赤産婦人科：  
 塗 百寛・中村幸雄・上野 裕・中島 進  
 田辺清男・河上征治・飯塚理八※黒川博厚※浅岡 健

(目的) ヒト月経および初期妊娠黄体妊娠10週迄におけるHCGによる血中ステロイドホルモン分泌の変化を比較しHCGの黄体刺激作用(luteotropic effect)を検討した。

(対象及び方法) 正常黄体前期、後期にHCG 5,000 IU隔日3回筋注し、血中LH, FSH, Progesterone(P), Estradiol(E<sub>2</sub>)を対照周期と比較した。また黄体中期にHCG 2,000 IU 1回静注による血中ステロイドホルモン動態を経時(あるいは経日)の比較した。血中LH, FSH, P, E<sub>2</sub>はRIAにて測定した。

(成績及び結論) 黄体前期にHCG 2,000 IU静注すると血中Pは上昇し、6~8時間にピークを示したが血中E<sub>2</sub>は有意の増加を認めなかった。HCG 5,000 IU隔日3回筋注後は対照周期に比し血中E<sub>2</sub>, Pは著しく高値を示した。黄体前期より後期での増加が著明であった。正常妊娠、切迫流産例いずれも、HCG投与によって血中のE<sub>2</sub>とPは変化を示さなかった。黄体期のHCG投与後による血中E<sub>2</sub>とPの増加はHCGの刺激作用によるものと考えられる。初期妊娠の黄体に対する刺激作用は認められなかった。これは初期妊娠に黄体のHCGレセプターはすでに、高濃度の血中(内因性)HCGに飽和されている為と推定される。

## 26 ヒト初期妊娠黄体のステロイドホルモン分泌に及ぼすHCGの作用

慶応義塾大学医学部産科婦人科学教室  
 中島 進 田辺清男 上野 裕  
 塗 百寛 中村幸雄 飯塚理八

(目的) 従来より、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(HCG)は、黄体に作用してステロイドホルモン分泌を促進するとされ、臨床面に於いても、黄体機能不全症、初期流産の治療等に広く応用されているが、近年のReceptorの概念からして、我々は、既に血中に多量に内因性のHCGが存在する状態で、外来性に投与したHCGが、さらに妊娠黄体を刺激してステロイドホルモン分泌を促進することに疑問をいだき以下の実験を行った。

(方法) ヒト月経黄体ならびに初期妊娠黄体(6~9週)をin vitroでincubationし、HCGを添加してmedium内Progesterone(P)、17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone(17 $\alpha$ -OHP)、Estradiol(E<sub>2</sub>)、および組織内cyclic AMP濃度をRadioimmunoassay法を用いて測定した。

(結果) ①cyclic AMP : 月経黄体ではHCG添加によりすみやかに著明な増加がみられ、30~40分後にpeakを示し、以後減少する傾向を示したが、妊娠黄体ではこのような変化はみられなかった。

②ステロイドホルモン : 月経黄体では、HCG添加により、P, E<sub>2</sub>は有意な増加を示し、17 $\alpha$ -OHPも増加傾向がみられたが、妊娠黄体ではこのような変化はみられず、対照群との間に有意な差は認められなかった。

(考案) 以上の結果は、外来性に投与したHCGは月経黄体に対してはluteotropicに作用するが、妊娠黄体に対してはその作用が認められないことを示し、これは、胎盤から多量のHCGが放出されている妊娠下に於いては、黄体のReceptorはすでに内因性のHCGによって飽和されており、外来性に投与したHCGの作用する余地が存在しないためと推測される。

## 27 月経黄体と妊娠黄体のHCG (LH) Receptor の比較検討

慶応大学産婦人科：

田辺清男・中島進・塗百寛  
上野裕・中村幸雄・飯塚理八

(目的) Luteotropic complexの一つとしてHCG(LH)が一般に認められており、黄体機能不全や初期流産の治療としてHCGが広く用いられている。しかし月経黄体のReceptorに関する報告はみられるも、妊娠黄体に果してHCG(LH) Receptorは存在するのか、また妊娠時のHCG投与は果して効果があるのかを検討した報告はみられない。そこで今回、我々は手術の際に得られた黄体を用い、そのHCG(LH) Receptorを分析し、かつHCG療法について、検討を加えたので報告する。

(方法) 材料として、手術時に得た月経黄体、妊娠黄体を、分析するまで $-70^{\circ}\text{C}$ 以下に保存し用いた。また黄体のReceptorは、2,000gの遠心による上清を用いた。一方、生物活性を有する標識HCGを得る為に、我々はmildな条件のchloramine T法によるiodinationを用いた。以上の黄体Receptor及び $^{125}\text{I}$ -HCGを用い、すでに我々がラットTestisのHCG(LH) Receptorを用いたRRAの際に検討したbuffer, incubation時間、温度でincubationを行ない、その結果をScatchard plotに描き、Receptorの分析を行なった。

(成績) (1) 月経黄体においては標識HCGの結合が認められ、またcold HCGにより阻害された。そのReceptorはScatchard plotよりhigh affinityのものは、 $K_a=1.0 \times 10^{-4} \text{ pM}^{-1}$ 、Receptor数 $10 \text{ pM/mg} \cdot \text{prot}$ 、low affinityのものは、 $K_a=2 \times 10^{-5} \text{ pM}^{-1}$ 、Receptor数 $100 \text{ pM/mg} \cdot \text{prot}$ 程度であった。(2) 妊娠黄体においては、妊娠7週の黄体には $^{125}\text{I}$ -HCGの特異的結合が多少認められた。

(考察) 以上より、月経黄体にはHCGのReceptorが存在し、かつ外来性に投与したHCGが黄体細胞膜と結合し、黄体刺激作用を引き起こす可能性が示唆される。しかし妊娠8週以降の黄体では、HCGのReceptorは存在しないか、あるいは外来性にHCGを投与してもそれがReceptorと結合する余地がなく、従って外来性のHCGが黄体刺激作用を表わす可能性がないものと思われる。ただ、妊娠7週の黄体では、HCGの特異的な結合が認められるようであるが症例数が少なく、結論は差し控えたい。また妊娠5、6週の黄体は入手できず今後の検討に待ちたい。

## 28 合成(D-Leu<sup>6</sup>, Des-Gly<sup>10</sup>-NH<sub>2</sub>)-LH-RH-EA の臨床応用及びホルモン動態について

東京医科歯科大学産科婦人科学教室

チューレン大学内科学教室\*

矢追良正、熊坂高弘、西望、斉藤幹、  
有村章\*、D.H. Coy\*、A.V. Schally\*

LH-RHのPotent analogである(D-Leu<sup>6</sup>, Des-Gly<sup>10</sup>-NH)-LH-RH-EA(D-Leu<sup>6</sup>-LHRHと略す)の健康男子及び正常月経周期婦人卵卵期初期における投与時のホルモン動態及び月経周期への影響についてはすでに報告し、ヒトであってもPotentでしかもLong actingであることを紹介した。今回我々はD-Leu<sup>6</sup>-LHRHによる排卵誘発を意図して無排卵症婦人にこのAnalog 25 $\mu\text{g}$ を皮下投与(1回及び連日)し、ホルモン動態につき検討した。下垂体性無月経として下垂体垂全副症例ではAnalog 1回投与によってLH、FSH放出は全く認められなかった。それと対照的に無排卵周期婦人ではFSHは3時間まで上昇して頂値を、LHは4時間まで上昇し6時間後まで頂値を示し、共に24時間後には前値に復した。Analog 1日1回、5~6日間連日投与で2時間までのホルモン動態をみると、LH、FSHの前値及び反応性は第2日目を大きく上まわり、第3日目以降は極端に低下した。このような傾向は続発無月経婦人に於いても認められ、両群の多くはAnalog最終投与日から5日目に消褪出血を来たしている。FSH放出に比しLH放出が優位であり最初の2~3日間に頸管粘液が急速に改善され卵胞成熟徴候を示した続発無月経の一例で、引き続きHCG投与により排卵が誘発された。

このAnalogにあってはLH放出が強力でありすぎるために先ずSteroid産生が促され、続いてNegative Feedbackが働いてFSH放出が抑制されてしまうために、卵胞のMildな発育は望めない。このような投与形式ではある程度発育ないし成熟した卵胞がある場合に排卵が期待できる。卵胞のMildな発育を促すためには生理状態を再現することが大切であり、膈内投与或いは少量づつの頻回投与等の投与方法の工夫が必要であろうが、その方式については今後更に検討されよう。

## 29 下垂体茎切断動物における下垂体の 内分泌機能に関する研究

自治医科大学産婦人科学教室

赤堀彰夫 荒木重雄 玉田太朗

(目的) 従来、間脳下垂体は一つのunitとしてあつかわれ、間脳下垂体性腺系の研究の際に常に内因性視床下部ホルモンの影響が考慮されねばならず下垂体独自の生理作用を知ることは困難であつた。そこで私共は下垂体茎を切断し下垂体独自の生理作用を解明しようと試みた。

(方法) ラットの側頭部より脳底に達し下垂体茎を切断後シリコンプレートを挿入し再癒合を防止した。更にこの動物の下垂体が機能を有するかを検討するため以下の実験を行つた。

- (1)下垂体茎切断后3ヶ月にわたり採血した。
  - (2)血中プロラクチン、LH、FSHを測定した。
  - (3)下垂体茎切断後L-DOPAを静注し血中プロラクチンの反応を見た。(4)下垂体茎切断後Gn-RH、TRHを連日投与し組織学的変化を検討した。
- (成績) 手術後の経日的採血における血中プロラクチンは1週後には著明に上昇し、コントロールの5~10倍に達し3ヶ月後にも高値を維持した。L-DOPAの静注後1時間でプロラクチンは低下し、LH、FSHは手術後急速に低下しGn-RHの投与により反応が見られたが一般に反応は低かつた。一方下垂体、副腎、子宮の重量は有意に減少し卵巣重量も減少したが甲状腺重量は差がなかつた。Gn-RH、TRH投与群では卵胞の大きさが回復し、甲状腺では上皮の立方化の回復が見られた。下垂体は視床下部ホルモンを投与した群では細胞の大きさの回復が見られた。

(結果) 下垂体茎切断後も下垂体はプロラクチン、LH、FSH及びおそらくTSH分泌機能を有することが明らかとなり、視床下部の影響なく下垂体独自の内分泌機能を解明する上で有力な手段となることが示唆される。

## 30 Dopamine および Serotonin の下垂体性 Gonadotropin 分泌に及ぼす影響

金沢医科大学産科婦人科学教室

桑原 惣隆・浮田 俊彦

従来、Falk法により組織化学的にラット視床下部正中隆起部外層に集積するMonoaminesの動態と性周期との関係を観察し、両者間に密接な関係のあることを認めたが、今回はこれら中枢神経内Monoaminesの主成分と考えられるDopamineおよびSerotoninの全身投与の下垂体性LHおよびFSH分泌に及ぼす影響をみるため以下の実験を行なった。

[実験方法] 生後80日のWistar系雌性ラットを卵巣摘除後、少なくとも1ヶ月以上を経たものにProgesterone 20mgとEstradiol 50 $\mu$ gとによるEpブロックを行ない、投与後3日目に実験に供した。合成LHRH (5 $\mu$ g, 10 $\mu$ g, 15 $\mu$ g), Dopamine (5mg, 10mg) およびSerotonin (1mg, 2mg)の各薬剤を皮下投与し、30分および60分後の血中および下垂体LHおよびFSH濃度をR I法で測定し、これら薬剤のShort Effectを検討した。

[実験成績] 比較対照の目的で行なったLHRH投与後のLHおよびFSH分泌については、LHRHの各量を投与後、明らかな血中値の上昇および下垂体値の減少が認められ、今回用いたR I法の妥当性を確認した。

Dopamine投与群では何れの投与量でも著明なLH分泌促進の所見を示したが、FSH分泌については下垂体値の明らかな減少に比し血中値の上昇は軽微であった。

Serotonin投与群ではLH分泌に余り影響が認められず、一方、FSH分泌については下垂体値の著しい減少に比べ血中値の上昇は僅かであった。

[結論] 以上の成績より、下垂体性LH分泌においてDopamineはより重要なNeurotransmitterの1つと考えられ、全身的に投与したSerotoninの影響は少いことを認めた。一方、FSH分泌に対し、全身的投与したDopamineあるいはSerotoninの何れの場合も下垂体での合成抑制作用が放出促進作用よりも強いことを示唆する成績を得た。

### 31 妊娠初期の絨毛及び脱落膜における プロラクチン・ドーパミンの測定

東京医科歯科大学産科婦人科学教室  
久保田俊郎 熊坂高弘 鈴木 明  
矢追良正 齊藤 幹

目的 神経内分泌の分野において、プロラクチン (PRL) 及びその Inhibiting factor といわれるドーパミン (DA) は、極めて興味ある物質であるが、その Peptide hormone との関係はまだ不明の点が少ない。最近 Riddick (1977) らが培養実験で、ヒト脱落膜中で PRL の産生が行われていることを報告している。我々は本研究において、妊娠初期の絨毛・脱落膜中の PRL 及び DA を測定し両者の関連性を検討した。

方法 材料はヒト妊娠初期の絨毛並びに脱落膜を用いた。DA は、Chang (1964) の原法に従い酸性ブタノール液抽出、活性アルミナ吸着後 0.1 M 酢酸液に溶出した。分離定量はエチレンジアミン縮合法により蛍光的に測定した。PRL は、D.H. Riddick (1977) の方法に従い、0.05 M Phosphate Buffer で抽出し定量は Radioimmunoassay により測定し、同時に一定量 DA を添加し 30 分間インキュベートした後の PRL 値も同方法で測定した。

成績 ①妊娠初期脱落膜より約  $1ng/0.1g$  の PRL が測定できた。②妊娠初期脱落膜及び絨毛より、約  $50ng/g$  前後の DA が検出された。③脱落膜抽出液に DA を加えたインキュベート実験により、PRL 値が低下する傾向が見られた。以上により、妊娠初期胎盤又は脱落膜には PRL 及び DA が含まれ、両者が視床下部・下垂体におけるのと同様に互いに何らかの関連を及ぼしていることが判明した。

独創点 脱落膜中の PRL 測定の報告は、本邦では殆ど見られない。胎盤中のカテコールアミン測定は、本邦では桑原らの報告があるが、我々は脱落膜中の DA と PRL を測定しその成績から、視床下部・下垂体以外の場所でもこの両者が相関して内分泌活動を行っていることを示唆した。

### 32 Anorexia nervosa 婦人の LH-RH test Premarin test Clomid test および脳波学的検討

鳥取大学医学部産婦人科  
金田健一 吉賀 峻  
沢原光信 田頭稔弘

近年 anorexia nervosa の女性が婦人科の内分泌外来を受診する case が増えてきた。ことに未婚女性に多く、続発性第二度無月経が多いことから、その排卵誘発法が臨床的に問題になる。本疾患の成因については飢餓による二次的な身体反応とする説と、精神的原因が視床下部を介して下垂体の機能を低下させるという説がある。取り扱われる領域も内科、精神科、産婦人科と多岐にわたっている。内分泌機能検査では、

gonadotropin が低下し、LH-RH に対する反応は不良で卵巣機能は減退するが、甲状腺及び副腎皮質機能にはそれほど低下が認められないことが多い。私達は最近受診した本疾患の内で LH-RH test、間脳-下垂体の positive feedback をみるために Premarin test、間脳性の排卵障害に有効とされる Clomid test 及び本学の下田がのべているいわゆる間脳症特有の脳波異常の有無を検索できた 4 名の患者を報告する。受診時の検査成績：1) LH-RH test はすべて低反応 2) Premarin test はすべて反応不良型 3) Clomid test はすべて無効 4) 脳波はすべて 6Hz の spike and wave で異常であつた。下田はこの脳波が本疾患の特徴で、間脳視床下部～中脳の障害であるとのべている。治療経過中の成績：その内 2 名は LH-RH test が低反応から良好反応へ改善され、Clomid test も無効から有効へと改善された。このように本疾患は病態の改善によつて、gonadotropin 状態が回復するのが興味深い。なお、Clomid test は Clomid 50mg/日 5 日間投与によつて排卵又は出血のあつたものを有効とした。

### 33 思春期及び成人の停留辜丸における steroid 代謝について

東京医科歯科大学 泌尿器科  
吉田 謙一郎, 根岸 荘治,  
大島 博幸

ヒト停留辜丸と正常下降辜丸との形態的差異に関する報告は多くを見るが、steroid hormone の合成過程に関する検索は少ない。そこで我々は 12 才から 36 才までの片側性停留辜丸患者の 9 症例につき、辜丸固定の際得られた生検組織の cell-free homogenate を用い、isotope labell の標識 steroid の incubation により androgen 生成に関する in vitro 実験を行ったので報告する。

#### <方法>

両側辜丸より得られた生検材料は、その一部を Bouin 固定にて組織学的検索に供するとともに、他は重量測定後 homogenize し 800G で 20 分遠沈後、その上澄である cell-free homogenate を酵素源として用いた。基質として  $^{14}\text{C}$ -pregnenolone もしくは  $^{14}\text{C}$ - $17\alpha$ -OH prog. を用い充分量の NAD 及び、もしくは NADPH 添加のもと、 $37^\circ\text{C}$  で  $\text{O}_2 : \text{CO}_2 = 95 : 5$  の気相下で 20 分 incubation を行った。incubation 後の各 steroid は適当な solvent system にて薄層クロマトグラムに展開、分離、抽出後各 steroid を同定、定量した。

#### <結果>

Pregnenolone を基質とした場合、停留側での組織重量あたりの testosterone 生成は下降側に比し、その低下がみられるが、androgen 生成に参与する酵素群活性は停留側で低下しているものが多いものの、逆にそれ等の上昇例も存在した。組織学的には精子形成障害が停留側で顕著であったが、その程度はまちまちで精上皮がほとんど認められないものから、精子形成がみられる例まで存在した。又 Leydig 細胞は停留側では萎縮型あるいは空胞変性型が多く、その集団も下降側に比し小さかった。これ等 Leydig 細胞は、停留側と下降側との testosterone 生成比と密接な関連がみられた。

### 34 停留辜丸の h.C.G 投与に関する一考察

横浜市大泌尿器科

公平昭男, 穂坂正彦, 木下裕三, 西村隆一, 高井修道

停留辜丸における辜丸下降及び精子形成促進に対する内分泌学的治療としては、従来 h.C.G 10,000~20,000 I.U. が使用されてきた。その副作用としては、小児において陰茎の増大がみられるといった軽微なものが指摘されている程度であった。今回われわれは、h.C.G 刺激による間質細胞機能の変化を片側性停留辜丸症例において以下の方法で検討した。

<対象及び方法> h.C.G 4,000 I.U. を 3 日間筋注し、4 日目の辜丸固定術の際に辜丸生検により検体を採取した。(1) in vitro の androgen 合成能: 2~27 才の h.C.G 非刺激例 33, h.C.G 刺激例 16, 計 49 辜丸, 方法は穂坂の方法に準じた。Substrate は, progesterone- $7\alpha$ - $^3\text{H}$  1.0  $\mu\text{Ci}$  を使用し, testosterone (T) までの各生成物の変換率を検索した。(2) 電顕学的所見: 思春期前後群, h.C.G 刺激, 非刺激群について検討した。

<結果及び考察> (1) in vitro の androgen 合成: T 生成については、0-4 才では、停留側、反対側陰嚢内辜丸共に T 生成はみられないが、5 才より反対側は T 生成が増加し停留側を凌駕しこの差は成人に至るまで継続する。h.C.G 刺激例では 9 才までは反対側は停留側に優位を保ちつつ非刺激例よりも T 生成は増加を示す。しかし 10 才を越えると反対側辜丸では、非刺激例よりも T 生成は低下する。この傾向は成人に近づくにつれて著明となる。(2) 電顕学的には、3~5 才における停留辜丸症例の停留側及び反対側共に h.C.G 非刺激例では未熟であるが、刺激例では両側共成熟を示す。一方 10 才以後になると h.C.G 非刺激例では停留側が依然として未熟であるのに対し反対側辜丸は成熟を示す。しかしながら h.C.G 刺激例では停留側が成熟を示すのに対し、反対側辜丸の間質細胞では空胞変性がみられた。10 才以後の h.C.G 刺激の際、反対側辜丸にみられた T 生成の低下及び間質細胞の変性は一定以上の成熟した間質細胞に対する h.C.G の overstimulation の結果であると考えられる。<結論> 以上は、あくまでも 4,000 IU. 3 日間投与後の短期間の所見であるが、少くとも今回の投与量に近い現行の h.C.G による治療は 10 才以後の片側性停留辜丸症例に対しては、より健全な反対側辜丸を変性に至らせる可能性が高いので注意を要する。

### 35 停留睪丸の研究(第二報)

—実験的停留睪丸の組織学的検討—

東京慈恵会医科大学 泌尿器科  
谷野 誠, 稲葉善雄, 小寺重行, 町田豊平

前回総会で発表済みの、実験的停留睪丸の組織学的変化に加え、今回はこれら動物群の副腎及び前立腺の組織学的検討を加えた。更に実験的に作成した停留睪丸を経時的に陰のう内にもどし、それらの睪丸の組織学的変化及び下垂体の光頭及び電頭の観察を新たに行った。生後3週目のウイスター今道系ラットを2グループに分け、一方のグループは一侧の停留睪丸を作り、他方のグループには一侧の停留睪丸と共に、片側の除睪術を施行した。

生後7週目、術後4週目にて両グループの停留睪丸を陰のう内に下降せしめた。停留睪丸を解放してから2週後及び6週後にト殺し、それぞれのグループの睪丸比較検討を行った。まず停留睪丸と下降睪丸の重量比であるが、下降睪丸の重量増加率は停留睪丸のその約3倍であった。しかし同じ停留睪丸でも片側正常睪丸のないグループは、あるグループに比べてその重量増加率は倍になることが判明した。下降させた睪丸同志でも、片側正常睪丸がない場合、ある場合に比べて20%位、その成育が早められた。それぞれのグループの組織学的変化の精細管の萎縮の程度の差があるが、下降睪丸の成育に活発化している様に見られた。

まとめ 新たに行った動物実験の結果から、明らかに片側停留睪丸の場合には、他側正常睪丸の影響を受けることが推測された。

### 36 睪丸の走査電子顕微鏡による観察

1. ヒト及びラットの正常睪丸
2. 実験的停留睪丸

東京慈恵会医科大学泌尿器科  
稲葉善雄, 小寺重行, 谷野 誠,  
高田準三, 町田豊平

睪丸機能障害の睪丸組織の検査は重要で、今までに多くの報告をみるが、睪丸の走査電顕での研究は試料作成がむつかしいこともあり、あまり報告をみない。今回我々は光頭と走査電顕とを対比して、睪丸組織、特にセルトリ細胞の構造を立体的に観察した。観察材料は、成熟ラットの正常睪丸、ラットの実験的停留睪丸(前立腺痛息者)であった。試料は1.6%グルアルデヒドによる灌流固定後、5ミリに薄切し、再びグルタルアルデヒド液に浸し、陰圧下で浸漬固定した。これをエタノール脱水し、一部はキシロールを経てパラフィン包埋、一部は液体窒素による凍結切断ののち、アミルイソアセテートを経て、臨界点乾燥、金属蒸着して走査電顕標本を作製した。

結語 1.ヒト及びラット精細管を光頭一走査電顕対比によって観察した。2.セルトリ細胞表面に多数の糸状突起がみられた。3.糸状突起は精子、精子細胞などに付着していた。4.高令者ヒト精細胞では、精細胞系のみでなく、セルトリ細胞も萎縮変性していた。5.実験的停留睪丸では、種々な程度の精細胞系の剝離脱落がみられた。

## 37 実験的睪丸免疫と内分泌学的検討 (第1報)

川崎医大泌尿器科  
田中啓幹, 大森弘之, 鈴木 学

人あるいは動物の異種ないし同種の睪丸や精子の抽出物を抗原とした実験的アレルギー性睪丸炎の報告は既に多くみられる。これら報告の中、郷倉 (1974) および倉田 (1976) は睪丸や精子の不溶性リポ蛋白分画中の細胞膜系に精細胞膜 integral protein と思われる特異抗原の存在を報じている。われわれもこの方法に準じて、牛、豚、ラットの睪丸より抗原を作成し、ラットに感作、その免疫学的検討を行うとともに内分泌環境の変化を検索している。

一方、gonadotropin や steroid conjugated protein を抗原とした睪丸の実験的能動免疫についても近年報告がみられる。われわれは Testosterone-3-BSA を抗原としてラットを免疫し、その睪丸の内分泌的形態的变化を検討中である。

今回は、異種抗原として牛、豚の睪丸、同種抗原としてラットの睪丸より精細胞細胞膜系特異抗原を作成し、それをもってラットを5週以上に亘って Freund's complete adjuvant (FCA) と共に4回免疫した結果、ラット抗血清との間に Micro-Ouchterlony 法にて高率に1本の沈降線が生ずることを証し、それは個体差もない。なお、免疫電気泳動法、皮内反応なども検討中であるので併せ報告する。ちなみに睪丸の形態学的変化についても検索したが、FCA 対照群と比し萎縮がみとめられた。

内分泌学的検討では、今回血清 Testosterone 値を Testosterone-11 $\alpha$  hemisuccinyl-BSA を抗血清としたRIAで測定したのでその結果を報告する。

## 38 不妊精細管壁の組織化学

名古屋大学医学部泌尿器科  
欄 芳郎、三宅弘治、三矢英輔

我々は男子不妊症の不妊精細管における一次の変化は、精細管壁におこるとの考えから、研究をすすめているが、今回は精細管壁の肥厚を主に、酸性ムコ多糖類の分布及び消長から追求し、いささかの知見を得たので報告する。実験試料は名大泌尿器科外来を受診した男子不妊症患者の睪丸生検より得た。53°C、2時間 Urea-cpc で処理した後、1% cpc-カルノア液で固定後、コロイド鉄法、フタロシアンニン色素法 (ICI 製 alcian blue 使用) を実施した。又各種消化酵素により消化実験も併せ行った。結果は精細管壁に、コンドロイチン硫酸 A 及び C、間質部にコンドロイチン硫酸 B が多く分布した。尚、この他に PAS 染色により、精細管活性をみたが、精細管内の精子形成能が低下するに比例して、精細管内のアミラーゼで消化される PAS 陽性物質が増加していることが分った。

### 39 Efferent Ductuli Ligationによる Spermatogenesisの障害と Sertoli cell junction

札幌医科大学泌尿器科

古屋聖児 三宅正文 白木佳代子  
熊本悦明

ヒト睪丸においては、Sertoli cell junction が最も効果的な Blood-testis barrier として機能することそして高度精子発生不全睪丸では、Sertoli cell junction の透過性の変化 (Lanthanum-tracer) と形態的变化が認められることを、昨年の本学会で報告した。今回は、Rat 睪丸において、Efferent ductuli の結紮により Spermatogenesis の障害を起し、その damaged testis における精細管上皮の変化及び Sertoli cell, Sertoli cell junction の形態的变化を観察した。

(方法):

adult Wister-rat を用いて、Efferent ductuli を結紮し、結紮後 1日、1, 2, 3, 4 週間に睪丸を摘出して、光顕的、電顕的観察をおこなった。

(結果):

(1) 睪丸重量の変化: 結紮 1 日目は対照群よりやや重量の増加をみたが、1~4 週間目では、対照群より  $58 \pm 14\%$  の重量の減少を示した。

(2) 精細管上皮の変化: 結紮後 1 週間では、Sperm Spermatid の消失がみられる。2 週間では、Spermatocyte の脱落、消失がみられ、3 週間以後では、Sertoli cell 以外の germ cell の脱落、消失がみられ、Sertoli cell only tubules が多数散見される。上皮の脱落、消失に伴って管腔の拡大が認められる。

(3) 電顕的観察では、Sertoli cell は管腔内圧の上昇のためか、基底膜側へ圧迫された形態をとる。Sertoli cell junction の微細構造及び Lanthanum の透過性については、検討中である。

### 40 Early Androgenized Male Rat における Spermatogenesis と Sexual Behavior の検討

札幌医科大学泌尿器科

坂丈敏, 丸田浩, 木村正一  
生垣舜二, 熊本悦明

出生直後の雌ラットに androgen を投与すると下垂体 gonadotropin の分泌型は雄型となり、不妊ラットになる事は広く知られている。

しかし出生直後の雄ラットに androgen を大量投与した場合の影響については解明されている点が少ない。そこで我々は雄ラットの critical period に testosterone propionate を大量に投与し spermatogenesis; sexual behavior について検討しいくつかの知見を得たので報告する。

方法]

1) 出生直後の Wister 系雄ラットを使用

2) 生後 2 日目 testosterone propionate  $500 \mu g$ ,  $1 mg$  及び  $1 mg$  3 日間連続投与した。対照群にはごま油のみの注射を施行。

これらラットを経日的に睪丸組織像の変化について検討した。

3) 又、成熟後 sexual behavior についても検討した。

sexual behavior の観察方法は Beach (1948) に準じた。すなわち 5 分間の adaptation-period 後 latency, incomplete copulatory response, complete copulatory response 及び ejaculatory response について観察した。

結果及び考察]

1) 睪丸組織所見; T. P. 投与群では対照群に比し spermiogenesis の遅延、あるいは精細管内での germ cell の配列の乱れが認められた。

2) sexual behavior ;

i) latency period ; T. P. 投与群では対照群に比し latency period の遅延が認められる。

ii) copulatory response ; T. P. 投与群では全く copulatory response を示さないラットが認められたほか、対照群に比し、copulatory response の頻度の低下が認められた。

iii) ejaculatory response ; T. P. 投与群では ejaculation 迄の所要時間の増大、あるいは response の消失が認められた。

以上の data は出生直後の androgen 大量投与が何らかの形で間脳の性中枢に作用した結果であると考えられるが、更に内分泌動態をも検討する予定である。

## 41 Testicular Feminization Syndrome

— 性ステロイドレセプターでの検討 —

京都府立医科大学産婦人科学教室  
二岡清昇, 玉舎輝彦, 本山敏彦,  
古田典夫, 朴 震光, 岡田弘二

Testicular Feminization Syndrome (TFS) が 標的細胞の androgen receptor の欠損に起因する可能性が考えられている。そこで TFS 患者および前立腺癌患者の抽出精巣を標的組織にえらび, androgen および estrogen receptor の検索をおこなった。

それぞれの精巣の homogenate の 248,200×g 上清を cytsol として  $^3\text{H}$ -estradiol ( $^3\text{H}$ -E<sub>2</sub>) および  $^3\text{H}$ -dihydrotestosterone ( $^3\text{H}$ -DHT) との結合について 蔗糖密度勾配遠心による沈降定数および反応速度論的に検討し解離定数を求めた。TFS 患者の精巣では  $^3\text{H}$ -E<sub>2</sub> との結合は 7~8 S 付近に認められ、 $^3\text{H}$ -DHT との結合は認められなかった。一方前立腺癌のために抽出された正常精巣の場合は  $^3\text{H}$ -E<sub>2</sub>, および  $^3\text{H}$ -DHT の両方とも 7~8 S 付近にそれぞれ 7~8 S 結合蛋白を認めた。

反応速度論的検討においては  $^3\text{H}$ -E<sub>2</sub> の場合は解離定数は TFS 精巣, および正常精巣とも  $K_d = 2.5 \times 10^{-9} \text{M}$  を示し、 $^3\text{H}$ -DHT の場合は正常精巣において、 $K_d = 1.8 \times 10^{-9} \text{M}$  を示した。

またステロイド特異性の検討では、 $^3\text{H}$ -E<sub>2</sub>-蛋白結合では特に E<sub>2</sub> が結合阻害をおこし、 $^3\text{H}$ -DHT-蛋白結合には Testosterone が強い結合阻害をおこした。

以上のことより TFS においては androgen receptor の欠損により androgen に対しては感受性を持たず、estrogen receptor が存在するため、estrogen には反応を示すものと推察された。

## 42 脊髄損傷患者の男子性腺機能

東北大学泌尿器科 森福島労災病院泌尿科  
光川史郎 石井延久 松田尚太郎 白井将文

※ 千葉隆一

脊髄損傷で入院している 20 才から 70 才の男子を対象にして、男子性腺機能を辜丸生検辜丸の大きさ、HCG 負荷前後の血中テストステロン値を指標にして検査し、それらを受傷部位、受傷からの期間、年齢、知覚の程度から比較検討した。その結果まず辜丸生検による造精機能では、胸椎患者で一番低下しており、又受傷からの期間では、1 年以内の比較的新しい患者では造精機能は全く見られず 3 年以上経った患者では僅かであるが造精機能がみられる例が増えている。次に年齢では 40 才代の患者において造精機能の低下が一番すすんでおり、又知覚の面では全く無い患者より少しでもある患者の方が造精機能に関して保たれていることが判明した。全体的には基底膜の肥厚が全例にみられたことが特徴的であった。尚その他、辜丸の大きさ、HCG 負荷前後の血中テストステロン値についても併せて述べる予定である。

### 43 慢性透析患者における性機能に関する研究 (第一報)

岡山大学泌尿器科  
赤枝輝明, 森岡政明, 大橋輝久

〔目的〕最近慢性透析患者における impotence の問題がクローズアップされる様になり, 我々は外来透析患者に LH-RH test, HCG test を施行し, impotence 特に性欲との関係について検討した。又その内 impotence の治療を希望した患者に対し HCG 或るいは testosterone 療法を行い, その治療効果とホルモンの関係について検討した。〔症例〕外来透析患者 22 名に LH-RH test, 20 名に HCG test を施行し, その内 1 名に HCG 療法, 4 名に testosterone 療法を施行した。〔方法〕LH-RH test は第一製薬製合成 LH-RH100 $\mu$ g を静注し, 血漿 LH, FSH を第一ラジオアイソトープ研究所製 RIA キットにて測定した。HCG test は HCG 4000 単位を 3 日間連続筋注し, 血漿 testosterone を T-11-succinate-BSA を抗原として作成された特異性の高い抗血清 (帝国臓器製薬製) を用いたクロマトグラフィー不要の PIA 法にて測定した。又副腎性 androgen である DHEA 及び, DHEA-S を DHEA-11 $\alpha$ -succinate-BSA, DHEA-3 $\beta$ -succinate-BSA を抗原とする抗血清 (帝国臓器製薬製) を用いた RIA 法にて測定した。又 HCG 療法は HCG 2000 単位, testosterone 療法は testosterone depot 100 ㊦ を各々週 2 回筋注し, 血漿 LH, FSH, testosterone を測定した。〔結果及び考察〕① LH-RH に対する LH は全例 basal level が高値であり遅延型反応を呈した。② LH-RH に対する FSH の反応は basal level が低値であり低反応であった。③ HCG 負荷に対する testosterone は大部分が basal level 低値であり低反応であった。又性欲をほとんど感じない impotence 群では著明な反応低下を認めた。④ impotence を訴える患者において testosterone depot を投与した患者では全例改善が認められ慢性透析患者における性欲低下は男性ホルモン低下と密接な関係がある事が示唆された。

### 44 精管結さつにより生ずる人精のうの形態学的変化について

福島労災病院泌尿器科  
棚橋普克, 千葉隆一

男子に対する優性手術としての精管結さつ術は, 今日広く一般化しているが, 施行後に内性器の形態がいかに変化するかは, 我々泌尿器科医にとつて非常に興味深い問題である。とくに精のうは, 中空性臓器であり, 精管結さつ前後の変化を知ることは, いまだに定説のない精のう機能を解明する上での一つの糸口となるものと考えられる。

さて, 精管を露出し, 造影剤を注入する精のう造影法は, 経時的にその変化をとらえるには問題があるので, 生体に無侵襲かつくり返し何度でも施行できる超音波断層法を用いて精管結さつ前後の精のう形態の変化を検索することを試みた。

超音波断層法として最も一般的な方法である経腹壁的接触複合検査では, 恥骨後方に存在する精のうの摘出は非常に困難であり, かつまた再現性にも乏しい。一方, 坐位による経直腸的超音波断層法は, 直腸に近接している精のうをとらえるには, 音波を遮る何物も存在しないから非常に好都合であり, また被検者の固定が確実で, 再現性がいちぢるしく高いことから, 経時的に精のうの変化を知るのには最適であると考えこの方法を用いることとした。

今回は, AlocaSSD-60 型超音波発生表示装置と泌尿器科専用装置 (特殊な検査用イス) を用いて検索を行なつた。また, 断面形状の変化のみでなく, 各断層像上での精のうの面積を計測し, それらの和に各断面間の距離を乗ずることにより精のうの体積を求め, その変化についても検索した。

#### 45 精索静脈瘤の臨床的研究(第6報)精漿酸フォスファターゼ値の変動とその臨床的意義について

藤沢市民病院 泌尿器科

広川 信・岩本晃明・藤井 浩

松下和彦(横浜市大第1病理)朝倉茂夫(朝倉医院)

目的と方法: 精索静脈瘤の存在が、活動精子数・精子濃度に悪影響を及ぼすことは知られている。精液中の酸フォスファターゼ(以下ACPと略)が高値を示す現象を観察し、報告している。今回、精液中のACPについて多数例の検討をし、その臨床的な意味を考察した。対象は、精索静脈瘤37例、乏精子症24例、減精子症( $20\sim 40\times 10^6/ml$ )12例、 $40\times 10^6/ml$ 以上の群22例、無精子症4例、精管結紮3例、Klinefelter症候群11例の113例である。

成績: (1) ACP値の変動域は、 $12\times 10^6\sim 284\times 10^4$  KA である。便宜上、 $50\times 10^4$  KA 以上を高値と判定し、高値例の比率をみると、無精子症25%、精管結紮0%、Klinefelter症候群18%、乏精子症39%、減精子症25%、 $40\times 10^6/ml$ 以上の群46%、精索静脈瘤65%である。とくに、精索静脈瘤のなかで、精子濃度が $40\times 10^6/ml$ 以上の場合、79%にACPが高値である。(2) 精子の活動性が良好な症例では、相対的にACP値が低い傾向にあるが、不良な症例では、ACP値が高い傾向を示した。しかし、精索静脈瘤をともしない症例ではこのような傾向をみとめない。(3) JohnsenのScore法による睾丸生検像と精液のACP値との間には、特に相関がない。しかし、静脈瘤のない症例とくらべ、精索静脈瘤では、精細管内のSloughingが比較的著明にみとめられている。精子形成過程で、若い精子細胞までにACPが多く存在した。

結論: 精索静脈瘤の症例では、精液のACPが高値を示す現象が多く、他の不妊例と比較して有意差がある。また、活動精子数の比率と相関がみられた。しかし、ACPが精子の活動性に直接的な影響を及ぼすとは考えられない。精液中のACPの由来は、前立腺からと考えられているが、精細管内でSloughingをした細胞の一部に崩壊がおこり、ACPが放出されて、その結果、精液中のACPが高値を示すのではないかと推定した。

#### 46 射精と末梢神経モノアミンとの関連について

東北大学泌尿器科,\* 東北薬科大学薬品作用学教室\*\*  
木村 行雄,\* 木皿 憲佐,\*\* 只野 武,\*\* 酒井 兼司\*\*

我々は射精の3現象, すなわち seminal emission, ejaculation および内尿道口閉鎖はすべて  $\alpha$ -adrenergic receptor の支配を受けていることを本学会で発表して来たが, 今回 synaptic vesicle における化学伝達物質の動態が射精の発現とどのような関連をもつかを後部尿道圧曲線を使用し、薬理的に検討したので、その成績を報告する。

実験材料および方法: 実験には10kg前後の雄の雑種成犬を使用した。我々がこれ迄本学会で報告して来た下腹神経刺激下の後部尿道圧曲線を使用し、各種向神経薬剤を投与し、この曲線に対する影響より seminal emission および ejaculation に対する効果を観察した。

実験成績: 後部尿道圧曲線上, noradrenaline (NA) および dopamine (DA) の投与により ejaculation が認められた。しかし ejaculation の認められた犬に serotonin (5-HT) を投与すると ejaculation は消失した。Reserpine (Res) 投与24時間後には seminal emission の起こらないことが認められたが、この時 NA および DA を投与すると seminal emission および ejaculation の回復することが認められた。さらに Res 処置後 NA および DA を投与し、ejaculation の回復した犬に 5-HT を投与すると ejaculation の消失することが認められた。一方、下腹神経刺激により seminal emission および ejaculation の認められない犬に cocaine を投与した場合、後部尿道圧の上昇は認められたものの ejaculation は消失したままであった。cocaine 処置後, NA を投与すると ejaculation は回復するが DA 投与時では ejaculation の回復は認められなかった。尚、diethyldithiocarbamate 投与時の seminal emission および ejaculation に対する影響についても検討中なので考察を加えあわせて報告する。

#### 47 雄性ラット生殖器系における Monoamine Oxidase (MAO) 活性の組織化学的ならびに生化学的検討

金沢医科大学産科婦人科学教室

友田 明・桑原 惣隆

雄性ラット生殖器系(精巣・精巣上体・精管・精嚢腺および前立腺)における MAO 活性とその局在について、組織化学的ならびに生化学的に検討を加えた。すなわち、組織化学的には Glenner らの方法に従い、生化学的には Hendley and Snyder の方法を用いて組織内 MAO 活性を定量した。なお、生化学的定量法においては、三種類の Monoamine を基質として使用したが、type A MAO と type B MAO の共通の基質としては、Tyramine を、type A MAO に特異的基質としては Octopamine を、type B MAO に特異的基質としては Phenylethylamine をそれぞれ用いた。

組織化学的に、精巣の精細管基底部と精細管内部および間質に MAO 活性の局在が観察された。精巣上体・精管・精嚢腺および前立腺においては、各組織の上皮細胞内に MAO 活性の局在が観察された。

生化学的には、Tyramine を基質とした場合、精巣上体および前立腺ではそれぞれ 3.089 および 3.020 (n-mole/mg tissue/hr, 以下同様) と比較的高い活性を示し、精巣では、1.067 と低い活性を示した。Octopamine を基質とした場合、精管および前立腺の活性はそれぞれ 0.947 および 0.891 と高く、精巣では 0.414 と低い活性であった。さらに、Phenylethylamine を基質とした場合には、精巣上体および精管の活性がそれぞれ 1.307 および 1.026 と高く、精巣では 0.387 と比較的低い活性を呈した。Phenylethylamine を使用した場合の MAO 活性 (PEA-MAO) と Octopamine の場合の MAO 活性 (OA-MAO) との比率 PEA-MAO/OA-MAO をみると、精巣では 0.9348、精巣上体では 1.7350、精管では、1.0834、精嚢腺では 1.1987 および前立腺では 0.7744 とそれぞれ組織別に異なった値を示した。

以上の観察結果から、雄性ラット生殖器系に局在する MAO 活性はその基質 Monoamine 代謝を介して、雄性ラットの生殖機構と何らかの密接な関連性を有するものと思われるが、組織別に関与する Monoamine の種類や活性の程度は異なるものと思われる。

#### 48 男性不妊症患者精液の粘性に関する研究 (第2報)

大阪医大泌尿器科

岡野准、松瀬幸太郎、高崎登、宮崎重

精液の粘度は前立腺分泌物中の蛋白分解酵素的作用により変化することが知られており、精液の粘度が低下しないことが不妊の原因となっている場合がある。われわれは精液の粘性と不妊との関係を知る目的で人精液の粘度を測定した。第21回の本学会では、射精後の精液の粘性の変化と時間との関係(精液粘度は射精後30~60分ではほぼ一定粘度に達し、射精直後の $\frac{1}{10} \sim \frac{1}{50}$ となる)、液化後の正常精液の粘度(10 centi poise 以下)、禁欲期間と精液粘度との関係(相関性はみられなかった)および、精子数と粘度との関係(相関性はみられなかった)について報告した。

今回は精子運動率、精子運動速度および精液中の果糖と射精30~60分後の精液の粘度との関係について報告する。

精子運動率と精液の粘度との関係についてみると、精子運動率が低下しているものでは、精液の粘度が高く、正常値まで達しないものが多く、この関係は normospermia > oligospermia fair > oligospermia poor の順に強くみられた。また、まったく運動性のみられない asthenospermia では全例正常より高い粘性を示した。

精子運動速度と精液粘度との関係については、normospermia と oligospermia fair では、粘度が高いものでは運動速度が遅いという関係がみられたが、oligospermia poor では両者の間に一定の関係がみられなかった。また、同一人の精液について、射精直後と粘度低下後の精子運動速度とを比較すると、前者よりも後者の方が精子運動速度が速い。

精液中の果糖濃度と精液粘度との関係については現在検索中である。

## 49 男性不妊症の臨床

## (I) 精液所見と妊孕力

名古屋大学医学部産婦人科学教室  
下須賀洋一, 東出香二, 後藤清二  
万羽 進, 成田 収, 友田 豊

不妊因子のうちで、男性因子に対する認識の重要性が強調されてきている。当婦人科不妊外来においても、男性因子のスクリーニングとして、精液検査を施行している。昭和50年1月より昭和51年12月までの、最近2年間に施行した精液検査について、その検査所見と妊孕力について検討を加えた。

精液量が1 ml未満の症例、或いは精子濃度が1 ml 1千万未満、或いは精子運動率が、20%未満の症例においては、妊孕力は極度に低かった。

妊娠成功症例の約70%は、精液量2~6 ml、精子濃度40~250×10<sup>6</sup>/ml、精子運動率40%以上の範囲内であった。またこの範囲内の妊娠成功率は、他に比較して約2倍と良好であった。

精液の妊孕力の評価において、精液量、精子濃度、精子運動率ともに重要であるが、中でも精子運動率が最も良い指標となると考えられた。

次に精液中のLDH及びそのアイソザイムを測定した。精液中には、精子特異性を有するLDH-Xが認められた。このアイソザイムは、精子減少症では正常精液に比し低値であった。

## 50 慢性血流障害による睪丸障害に関する実験的研究(第一報)

鹿児島大学 泌尿器科  
前山泰典、岡元健一郎

睪丸の慢性血流障害に関する実験は歴史が古く1879年 Miflet が犬の内精系動脈に人工的栓塞を作つたのを始めとし、幾多の研究がなされているが、内精系動脈の結紮が慢性血流障害となることが証明されたのは1948年 Harrison が睪丸の血管走行、吻合状態について詳細に記載してからである。以後1952年 Harrison が家兎を用い内精系動脈の完全結紮、一時虚血による実験、本邦では1958年福田が同じく家兎を用い睪丸回転症の実験を行い精細管障害について詳細な報告を行つている。

今回我々は犬を用い、内精系動脈の完全結紮及び、Doppler 血流計を利用し内精系動脈の狭窄を作成、経時的に睪丸障害を観察し、ある程度の所見を得られたので第一報として報告する。

## 1. 障害の型として2型が大別された

1) 電撃型: 精細胞はそのまゝの配列を感じさせる状態で Sertoli cell までエ死となる。これは血管支配領域の梗塞等による完全虚血等が考えられる。2) 従来からいわれている様に精子方向より徐々に又は急速に障害されていく型で、乏血の程度及び期間により精細胞障害の程度、精細管径、精細管壁の変化、間質増殖に違いがある。

2. 障害の部位は長期観察障害群では睪丸縦隔を中心に結合織の増殖、中隔、間質の結合織の増殖を伴い、精細管障害程度は一様ではないが各小葉単位に、縦隔近接部、かつ中隔近接部より白膜方向に障害が起きる傾向にある。それは血行動態の中樞、末梢の関係による精細管障害、管径萎縮が前提になるものと考えられる。縦隔、中隔の変化は精子輸送路の障害も考えられ興味深い。

3. 最終的に精細管が結合織に置換されていく過程を基底膜の管腔への陥入状態の種々相と共に観察し得た。これは精細管周囲結合織の状態に左右されるものと思われ、同程度の障害でも短期観察例は結合織の増殖及び基底膜の管腔陥入は少なく、長期のものに反対の傾向がみられた。

以上症例も少なく検討段階であるが第一報とする。

## 51 精子不動化抗体に関する精漿抗原の検索

兵庫医科大学産科婦人科学教室  
高 節子, 鎌田敏雄, 窪田耕三,  
伊熊健一郎, 磯島晋三

患者血清中に見出される抗精子抗体は精子細胞膜抗原に対するものと、精子附着抗原として存在するが、我々は原因不明不妊婦人血中精子不動化抗体は主として、精漿抗原に対するものであると報告してきた。従って精漿抗原の分析精製が病因を解明するのに必要となる。精漿中には他臓器には見られない抗原成分が少なくとも6種あり、この中の2種は人乳との共通抗原であり、他の4種は精漿特異抗原であることが判明したが、共に coating antigen として対応する抗体で精子を不動化することが明らかになった。しかし吸収実験によって、不妊婦人血中に存在する精子不動化抗体は、人乳抗原に対するものではなく、精漿特異抗原に対するものであることを証明したので、4種の精漿抗原の中で、どの抗原成分が精子不動化に関与しているかを明らかにする為本実験を行った。

〈実験方法〉 poolした無精子症患者精漿より飽和硫酸塩析法にて精漿蛋白を沈澱させ、透析後Sephadex G 200, DEAE-cellulose で分画し、各分画を免疫電気泳動法にて抗原成分を確認した後、精子不動化抗体保有患者血清(いろいろな特異血清を用いた)を吸収し、我々の行っている精子不動化試験にて、不動化作用が残存しているか否かを調べてみた。

〈実験結果〉 ①精子不動化抗体保有患者血清を人乳蛋白で吸収しても精子不動化作用は低下せず、精子不動化抗体は人乳共通抗原に対する抗体ではないことを確認した。

②精漿を分画して、DEAE cellulose にて得られたFr. 2には4種の精漿特異抗原(No. 4, 6, 9, 10)の中No. 9, 10のみが分画されてきたが、No. 9抗原の方が量が多かった。この分画で吸収すると、精子不動化作用はほとんど消失した。

③Fr. 3には、4種の精漿特異抗原が混合しており、本分画による吸収では、部分的な精子不動化作用減少がみられたが、re-chromatography でNo. 9抗原がほとんど消失すると共に、精子不動化作用減少も消失した。従ってNo. 9抗原が、精子不動化に関与している可能性が高い。

## 52 睪丸障害と免疫に関する研究, とくに実験的片側性睪丸炎の検討

帝京大学泌尿器科  
石田克美・和久正良・松本 泰・  
豊島 穆・坂本正俊・浜田吉通・山本隆次

睪丸中には生体の異分子の精子が存在するために睪丸の挫滅により障害された精子成分が体の中に吸収されるとそれに対し、細胞性ならびに液性の何らかの免疫反応が起こるのであろうことは今までもたびたび示唆されている。われわれも昭年46年第7回世界不妊学会議、東京にすでに14例の片側睪丸外傷(挫滅)手術例を報告した。その時すでに外傷を受けてより日数を経過している例もあつたが該睪丸の組織所見には

1) Hypospermatogenesis  
2) Arrest of spermatogenesis  
3) Edema necrosis, bleeding and fibrosis of interstitial tissues がみられ、臨床的に健側睪丸組織にも障害の起こつた例が見られた。その例は高度の乏精子症も発現した。

これらの現象を解明するためにわれわれは実験的に無菌性睪丸炎を発生せしめた動物についての免疫動態を追及し、その所見を発表する。

### 53 家兔の卵巣, 卵管, 子宮の Glucose-6-phosphate dehydrogenase

東邦大学産婦人科<sup>1)</sup> 同中央検査室<sup>2)</sup> 同生化学<sup>3)</sup>  
石川 孝<sup>1)</sup> 伊藤元博<sup>1)</sup> 畑下敏行<sup>2)</sup> 天野久夫<sup>3)</sup>

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH)が生殖組織に如何に関与しているかを検討するため、家兔の卵巣, 卵管, 子宮についてG-6-PDH活性と電気泳動分析を行ない、第20回本学会総会において発表した。G-6-PDH アイソエンザイムは寒天電気泳動法で三種類のBandを認めたが再現性に乏しいため、今回はpolyacryl amid gel (PAG) disc 泳動法を用いて分析を試みた。

3週間以上雄と隔離したものを非妊娠群、自然交配後20日目のものを妊娠群として検討した。両群の卵巣, 卵管, 子宮と妊娠群の乳腺, 約0.2gを蔗糖液中でhomogenizeし冷却遠沈後その上清を試料とした。活性はLöhl-Waller法、総蛋白はLowry法によった。電気泳動分析はOrnstein-Davisの処法から $K_3F_2(CN)_6$ を除外したものをを用い、泳動ゲル1本につき試料50 $\mu$ l, 4mA定電流で約4時間泳動した。酵素染色は渡辺・武田法を参考とした。

各臓器の酵素活性(mU/mg. Protein)は非妊娠群: 卵巣 41.0mU/mg. P., 卵管 5.1mU/mg. P., 子宮 13.5mU/mg. P., 妊娠群: 卵巣 153.6mU/mg. P., 卵管 51.9mU/mg. P., 子宮 17.7mU/mg. P., と卵巣は非妊娠群に較べ妊娠群では約3.7倍の活性の上昇が認められたが、卵管, 子宮では著明な変化はみられなかった。各臓器の抽出液をPAG disc 電気泳動すると、すべての臓器で陽極側に4本のBandとさらに陰極側に2本のBandに分離され、生殖組織に分布するG-6-PDHは同様なアイソエンザイムであることが観察された。

### 54 子宮頸管粘液に於けるLDHアイソザイムパターンの変動

千葉大、産婦人科  
武久 徹、菊池義公、加藤孝子、  
高見沢裕吉

頸管粘液中には種々の酵素が存在し、性周期により変動することはすでに報告してきたが、特にLDH活性の測定は排卵日診断に応用出来ることが判明してきた。そこで我々は頸管粘液中のこのLDH活性の変動が、何により作用されているのか解明せんとして、主にホルモン投与による影響を検討し、更にLDHアイソザイムのどの分画が特異的に誘導されるのか検討し、若干の新知見を得たので報告する。

(材料及び方法)

当科不妊外来を訪れた婦人より、連日頸管粘液を採取し、LDH活性並びにそのアイソザイムパターンの分析を行った。LDH活性並びにアイソザイムの測定は我々が以前に報告した如く行った。対照として正常婦人の頸管粘液をも検索した。同時に26名の婦人から連日午前9時に採血し、血中LHをRIAにより測定した。無処理群、HMG投与群、Clomid投与群、Estriol投与群、Minipill投与群及び無排卵周期群とにわけ検索を行った。

(成績)

正常性周期を有する婦人の頸管粘液中のLDH活性は排卵期で最低となり卵胞後期、黄体前期で10~100倍ときわめて高い活性となる。活性の変化はそれぞれの群で異なり、HMG投与群では卵胞後期からすでに低値となり排卵後直ちに急激に上昇する。Clomid投与群では排卵期に鋭角的に活性が急降下し、最低となるが、最低値も他の群に比し高い。Estriol投与群ではClomid投与群と類似の傾向を示し、Minipill投与群では周期的変動パターンを示さず、無排卵周期群と類似の傾向を示した。LH peak日とLDH最低日の一致例はBBT低温最終日との一致例より多く、排卵の決定に有効である。LDHアイソザイムでは活性の高い時期でM型活性が高く、低くなるに従いM型活性が減少し、相対的にH/M比が高くなる傾向が認められ、頸管粘液中のLDH活性の変動はM型活性の変動によることが判明した。更にこのM型LDH活性がどのホルモンにより変動されるのか各種ホルモン投与による活性の変動から、最も大きな因子はエストロゲンであることが示唆された。

## 55 CRYO-SCANによる頸管粘液の 微細構造の観察(第2報)

千葉大学産科婦人科 前川 岩 夫  
高見沢 裕 吉, 大久保 綜 也  
国立横浜東病院 高野 昇

ヒト頸管粘液(CM)の微細構造の観察には水分を含んだままで生物標本の観察が可能なCryo-Scanning Electron Microscopy(CRYO-SCAN)を用いるのが現時点では最適な方法であると考えられる。この方法を用いて観察した全てのCMに網状構造を認め、かつ正常性周期婦人のCMでは、そのmesh sizeが排卵期に最大となり、黄体期には急激に縮小するという周期性を有していることを第1報で報告した。

今回は同じ方法すなわち、CM採取後、量、性状、牽糸性、結晶形成等物理学的性状検査後、直ちに2.5%グルタル固定(24時間以上)後、液体窒素で瞬間凍結、JEOL, JSM-50A型電子顕微鏡を用いて、HMG, Clomiphene, Mini-pill等投与例におけるCM微細構造の変化を観察し、物理的性状との関連につき検討を加えた。また、これらホルモン負荷時のCM微細構造の変化と、ホルモン環境についても若干の検討を加えた。

## 56 ヒト子宮頸管ムチンの特性と超微細構造

聖マリアンナ医大産婦 東海大医病理\*  
佐賀正彦 林 方也 服部 香 浜田 宏  
小松遵至\*

排卵期ヒト頸管粘液よりGibbons法(1959)に準じてムチンの分離をおこない、それについての特性に関して種々の検討を試みたところ、①cellulose acetate電気泳動で原点に留り、PAS陽性、Ochtalony法で血清蛋白を証明しえず、②超速心法で単一ピーク移動から、ほぼ単一成分であり、③生化学的にシアル酸5%、蛋白26%、糖32%の構成で、糖蛋白であることが推定された。④更にこのムチンは適当な溶媒で膨潤ゲルを再現することから、精製過程で、物理化学的特性を保持し、⑤レオロジカルな検討から、ムチン粘性率が極めて高く、長い巨大分子を想定させ、また粘性率はイオン強度、PHの影響をうけることから、生体高分子電解質(ポリアニオン)であり、ムチンゲルの本態はこの巨大分子相互のからみ合い、静電的結合などによる分子間架橋の結果生じた網状構造であろうと推定した。

さらに精製ムチンにより再現されたgelの凍結乾燥処理による走査電顕(SEM)の観察により、くもの巣状網状構造を証明し、原粘液が示す同様な網状構造はムチンが主役を演じていることを証明した。したがって精製ムチンは、頸管粘液の今後の解析に適当なモデルとして取扱われうるものと思われる。しかし倍率からみてSEM上の網状構造がムチン分子間結合の証明であるとは必ずしも考えられず、更に結晶学的、物理的方法による追求が必要と思われる。

## 57 子宮内膜と Prostaglandins

名古屋大産婦人科  
 松川良治, 邨瀬愛彦, 井元宣胤,  
 太田正博, 蜷川映己

Prostaglandins (以下PGs と略す。)が, 排卵現象, 月経発来など, 性機能に深くかかわりあっていることが明らかになりつつある。今回, ヒト性周期に伴う子宮内膜中のPGsの動態を把握することによって, 月経発来機序の解明を試みた。

第1に, ヒト子宮内膜中のPGs濃度を検討した。子宮内膜をhomogenateし, methanolで抽出後, RIAで測定した結果, PGF<sub>2</sub>α値, PGE<sub>1</sub>値共に, 卵胞期に比較して黄体期に高値を示した。特に, 黄体期末期に高値を示した。

第2に, ヒト性周期に伴う子宮内膜中のPGs生合成を検討した。ミンスした子宮内膜と, arachidonic acidとのincubation実験により, 黄体期にPGs生合成の増加を認めた。

第3に, 子宮内膜中のPGsの局在を, 蛍光抗体法間接法及び直接法で検討した。抗体は, mixed anhydride法にて作製した抗原を, 家兎に免疫させて得たもので, titrationは, 8000倍であり, 特異性の高いものであった。蛍光抗体法にて観察した結果, 卵胞期に比較して, 黄体期, 特に末期の子宮内膜では, その表面及び, 内膜腺上, 内膜腺周囲に, 著明なPGsの局在を証明しえた。血管周囲のPGsの局在をcontrolと比較してみると, 黄体期の血管周囲に局在を認めえた。

ヒト月経周期における, 子宮内膜中PGs濃度の変動, PGs生合成の変動及び, PGs局在の変動を解明したが, PGsと月経発来との間には, 深いかわりあいがあるものと推察される。

## 58 不妊症治療時における子宮内膜像及び血中 progesterone 値について

岡山大学医学部産婦人科・第二病理\*  
 秋本晁久, 占部清, 岡崎裕行, 東条好伸,  
 吉田信隆, 宇埜昭, 相良祐輔, 武田佳彦, 関場香, 栄勝美\*\*

不妊症の検査時, 子宮内膜の診断は, 単に黄体機能の状態のみならず, 着床時の子宮内膜の状態を知り得る必須の検査である。

今回我々は, 不妊症の種々の治療時における, 子宮内膜像及び血中プロゲステロン値を測定し, 検討を加えたので報告する。対象は, 当科不妊外来婦人約70名に対して, 黄体期に子宮内膜のBiopsyを行うと同時に, 血中プロゲステロンをRIA法にて測定した。子宮内膜は日付診を行い, 各種治療方法との検討を行った結果, クロミッド単独投与群では, 子宮内膜日付診にて月経周期日と一致せず, 遷延傾向が認められた。これらは, H.C.G.投与及び, 黄体ホルモン投与によりある程度月経周期と一致してくることより, クロミッド単独投与では, 黄体機能の低下があることがうかがわれた。その他セキシソビッド投与及びその他の治療方法については, セキシソビッド投与では, 内膜日付診と月経周期日と一致例が比較的多く認められた。その他治療方法については, 子宮内膜日付診及び血中プロゲステロン値について検討を加えたが, 例数が少ない為か一定の傾向は認められなかった。

## 59 子宮内膜ステロイドホルモン動態について

大阪医科大学産科婦人科<sup>1)</sup>京都大学医学部産科婦人科<sup>2)</sup>

奥田喜代司<sup>1)</sup>、柚木孝士<sup>1)</sup>、渡辺克一<sup>1)</sup>  
 岡崎孝之進<sup>1)</sup>、植木実<sup>1)</sup>、杉本修<sup>1)</sup>  
 麻生武志<sup>2)</sup>、村田匡好<sup>2)</sup>

近年、血中ホルモンの詳細な分析および標的臓器における receptor の検討を通じて、ホルモンの生物学的意義に関する研究が進められている。われわれは、子宮内膜中のステロイドホルモンを測定することにより、血中ホルモンよりさらに直接的に子宮内膜のホルモン環境をとらえようと考え、正常月経周期をもつ婦人の血中、および子宮内膜中の progesterone (P)、 $20\alpha$ -dihydroprogesterone ( $20\alpha$ P)、 $17\alpha$ -hydroxyprogesterone ( $17\alpha$ P)、androstenedione (A)、estrone ( $E_1$ )、estradiol ( $E_2$ ) を測定し、両者の月経周期における動態と、その相関を検討した。

実験材料は、正常月経周期を有する症例の子宮全剝時に剔出子宮より内膜を採取し、術直前の肘静脈血を採血した。採取した子宮内膜は、回収率補正用の標識ホルモン buffer 溶液と共に homogenize した後、アセトンで抽出した。その後 celite chromatography により各ホルモンを分離し、radioimmunoassay で測定した。子宮内膜中の各ステロイドを、ng/g wet tissue で表わすと、卵胞期、黄体期の P は 1.16、3.46、 $20\alpha$ P は 2.3、2.9、 $17\alpha$ P は 1.1、1.7 で、以上 3 つのホルモンは卵胞期より黄体期に高値を示したが、これに反して  $E_1$ 、 $E_2$  は、卵胞期子宮内膜に黄体期に比して、高濃度に認められた。また A は月経周期による有意な濃度差は認められなかった。内膜中と血中のステロイドの比を、ng/g wet tissue/ng/ml で表わすと、卵胞期で P : 2.3、 $20\alpha$ P : 1.4、 $17\alpha$ P : 2.9、A : 1.6、 $E_1$  : 4.8、 $E_2$  : 1.5 となり、黄体期の各位は 6.3、2.8、1.3、1.2、3.4、4.5 でステロイドにより、特異的であり、即ち卵胞期において、P、 $20\alpha$ P、 $E_2$  は著しく大きく、 $17\alpha$ P、A、 $E_1$  では小さかったが、黄体期においては、この比がすべてのホルモンで低下を示し、とくに P、 $20\alpha$ P、 $E_2$  の下降は著しかった。以上の如く、内膜血漿濃度比は正常月経周期において特異的なパターンを示し、内膜 receptor と関連していると考えられ、さらに黄体機能不全、機能性子宮出血などの疾患でのステロイドホルモンの生物学的意義と病態との関係の解明上有用な手がかりになると思われる。

## 60 子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症における性ステロイドレセプター

京都府立医科大学産婦人科学教室  
 本山敏彦、玉舎輝彦、二岡清昇、  
 朴 震光、大野洋介、岡田弘二

子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症などは卵巣ステロイドに影響されると知られている。またいずれも性ステロイドの標的組織(子宮)ゆかりのものである。そこで、これら病的組織における estrogen, progestogen, androgen などの receptor の検索をおこなった。各組織はホモゲナイズし、この  $248,200 \times g$  上清を cytosol とした。この cytosol と  $^3H$  でラベルした estradiol- $17\beta$  ( $E_2$ )、progesterone (P)、 $5\alpha$ -dihydrotestosterone ( $5\alpha$ -DHT) と incubate し、dextran coated charcoal により遊離形を吸着し反応速度論、蔗糖密度勾配遠沈法で検討した。子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮内膜症のいずれにも  $E_2$ 、P、 $5\alpha$ -DHT と結合する高分子(7~8S)を認め、解離定数(Kd)は  $E_2$  は  $2.5 \times 10^{-9} M$ 、P は  $2.0 \times 10^{-9} M$ 、 $5\alpha$ -DHT は  $1.8 \times 10^{-9} M$  であった。また正常筋層や内膜との結合部位数と各病的組織での結合部位数とを比較検討中である。

以上のように、血中の性ステロイドである E、P、testosterone も何らかの形でレセプターを介して子宮での病変に関係していると考えられた。

## 61 双角子宮に対する手術療法

特に Jones - Jones 術式の意義

大阪医科大学産科婦人科  
 神田隆善、宮崎和典、假野隆司、池田良  
 内藤勝義、松本健、池田義人、岡崎孝之進  
 杉本修。

最近、本学において HSG、Hysteroscopy にて双角子宮と診断された 13 例（双角双頸 4 例、双角単頸 8 例）では、3 例が満期産の経験があり、1 例が原発性不妊であった。これらの妊娠総数は 25 回であり、流産総数は 19 回であった。流産率は 76% となり、一般の流産率に比して非常に高率であった。

不育症の原因として、双角子宮はかなりの割合を占めており、これに対する療法は、現在手術療法がもっとも有力と考えられ、strassman 術式などがあるが、本学においては Jones - Jones 術式を積極的におこない良好な成績を得たので報告する。

Jones - Jones 術式を施行した症例は 39 例で、内訳は双角単頸 33 例、双角双頸 6 例であった。適応としては、習慣性流産 22 例を含む、既産に流産のみの 26 例、（流産総数 90 回）早産 6 例（早産総数 13 回）原発性不妊 5 例、二次性不妊 2 例である。術后妊娠成立をみたのは 27 例で、術后 8 ヶ月から 1 年 9 ヶ月であった。

妊娠総数 35 回で、うち満期産 22 回（経膈分娩 21 回、帝王切開 1 回）、早産 6 回（8 カ月 4 回、9 カ月 2 回）、流産 7 回（3 カ月 2 回、5 カ月 4 回、6 カ月 1 回）であった。

双角子宮においては、中隔の存在が妊娠継続の障害の大きな要因を占めているとされており、Jones - Jones 術式にて中隔を切除し、子宮内腔をより正常な形態にすることが、妊娠継続をより良好な状態にすると考えている。術式並びに術后管理についても報告する。

62 満期分娩直後に発見された超手拳大筋腫  
分娩の 2 例

都立荏原病院産婦人科 東邦大学産婦人科\*  
 ○森本敬三 羽里幸彦 宮入毅 石 敬子  
 中野昭夫 内出洋道 百瀬和夫\* 平川 舜\*

子宮は、妊娠成立における最終段階の完成に重要な役割を演ずるが、人卵着床の絶対的条件が尚十分には解明されていない現在、子宮のどの程度の異常が妊娠の成立を妨げるか、厳密に知ることは困難であろう。事実、分泌性変化の乏しい卵管や頸管粘膜にも人卵は着床しうるし、腹膜や卵巣妊娠さえ報告されている。子宮の異常、すなわち絶対不妊とは云えないにしても、この部分の病変が不妊に関与することは容易に想像できる。子宮筋腫は婦人の 10~20% に認められ、妊娠との合併頻度は 0.03~7.5% の高頻度まで報告者によってかなりの差異が見られる。発生部位別でみると秦らは、子宮体部 95% が最も多く、頸部 4%、頸陰部 1% は少なく、これを層別にみると壁内 60~70%、漿膜下 10~15%、粘膜下 10~15% といっている。Elfing.K. は妊娠と粘膜下筋腫合併の頻度は 0.02% といっている。さらに満期妊娠、分娩における粘膜下筋腫の合併は稀である。それは筋腫による脱落膜の発育異常や、子宮位置異常、子宮腔の狭窄、変形などの為に妊卵の正常着床が妨げられ、又妊娠が成立しても筋腫の続発性変化の為に起こる、子宮の異常収縮等により流早産をきたしやすいからである。我々は、27 才の初産婦で 2700g、男児を満期分娩直後、出血のため腔内に超手拳大の粘膜下筋腫を発見し、産褥 10 日目、腹式手術により摘出した筋腫分娩の 1 例と、25 才の初産婦で、2950g、男児を満期分娩後、産褥熱を併発し、筋腫の壊死、感染のおこった超手拳大筋腫分娩を腹式手術で摘出した例とを報告する。

## 63 当科における不妊婦人診療の推移

東北大学医学部産科婦人科学教室  
太田憲道・星合 昊・和田裕一・  
高橋克幸・平野睦男・鈴木雅洲

最近の不妊婦人の診療の動向が、特に内分泌学的検査に進展をみたが、過去における不妊診療とどのような相違点があるかを知る目的で、当科における不妊臨床統計をおこなった。

調査材料は、昭和44年5月/日より昭和46年4月30日に至る満2年間、及び昭和46年/月/日より昭和50年/2月3/日迄の満5年間に、当科外来を訪れた結婚婦人を対象とした。

全外来数に対する不妊患者数は、前者では6232人に対し797人で12.8%、後者は21668人中1481人で6.8%を占めている。初診時年齢をみると、両者とも25才から29才の間に受診した者が最も多く、各々38.5%と49.7%を占めている。また不妊期間が3年以内の者は、前者では53.0%と有意に高率であり、10年以上の者は、後者では3.2%であるが、前者では17.4%と比較的多くを占めている。結婚年齢は両者とも20才から24才の間に結婚する者が多く、各々63.8%と58.8%であった。初潮年齢は両者とも14才が最も多く、月経は周期・持続日数・経血量において、正順3-6日・中等量のものが最も多くを占めていた。また検査・診断において、前者は内診・HSG・細菌特に結核菌の検索が主で、後者においては内診・HSG・BBT・精液検査に重点がおかれ、特に精液検査とBBT測定の頻度が高くなっている。因子別にみると、前者では卵管因子が最も多くを占めるのに対し、後者では内分泌因子が最も多くを占めている。

結論として、過去と現在における不妊婦人の一般的問診事項について、不妊期間以外にはそれ程差異はないが、不妊因子において、前者は骨盤内炎症に起因するものが多く、後者は内分泌に関するものが多くを占めていた。この差は抗生物質の発見と内分泌検査方法の進歩によるものと思われる。

## 64 当大学病院開設後の不妊症の臨床統計

名古屋保健衛生大学産婦人科  
米谷国男、上田 真、金子亨市、  
馬島秀泰、福島 種

昭和48年6月に当大学病院を開設以来昭和51年12月までに挙児希望を主訴として来院した患者209例について不妊の原因的分析を中心に検討を行った。挙児希望患者の年次推移をみると登録をはじめた49年には3.1%、50年3.6%、51年5.6%と年々増加の傾向にあり、挙児希望は全新患者5104例中209例4.1%を占めていた。原発、続発不妊の比率は原発134例(64%)に対し続発75例(36%)であった。挙児希望を主訴として来院するまでの不妊期間は1~2年の間に最も頻度が高く原発では3年以内に62.7%、続発は64%が受診し、受診は早めになって来た傾向が認められるものの原発不妊において来院するまでに5年以上経過している者が全体の約2割いることは問題がある。虫垂切除26例(19.4%)も対照(19.0%)に比し有意差なく、他の既往開腹術も不妊と関連性は認められなかった。続発不妊の先行妊娠は自然流産29例(38.7%)、人工妊娠中絶16例(21.3%)と60%が流産と関連を持つことが判明した。不妊因子を原発、続発不妊別に分析してみると当院では原発、続発ともに機能性不妊が最も多くそれぞれ全体の20.9%、17.3%を占め、次いで原発では卵管、内分泌、男性が17.2%の同率で並び、続発では卵管17.3%、内分泌16.0%、男性10.7%であった。また不妊因子重複例は続発4.0%に対し原発11.9%と明らかに原発不妊に多く認められた。その他原発不妊の1例に45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq)のTurner症候群および続発不妊の1例に子宮内膜結核が発見された。原発、続発不妊別に性周期別分類を試みると正常排卵周期はそれぞれ59.7%、64.0%、不整排卵周期は13.4%、10.7%、無排卵周期症4.5%、6.7%であった。第1度無月経は原発、続発とも10%に認められたが第2度無月経は続発不妊にはなく、原発不妊の第2度無月経5例(3.7%)中、前述のモザイク型Turner症候群1例とArgonz Del Castillo症候群の疑い1例があった。

## 65 当科不妊外来における妊娠成功例の検討

九州大学温泉治療学研究所附属病院産婦人科  
山口省之, 立山浩道, 吉田耕治, 松岡幸一郎  
佐藤 等, 門田 徹

1971年から1975年までの5年間に挙児希望で当科を訪れた1093名の患者のうちで1976年6月末日までに妊娠した不妊期間1年以上の217名を対象に検討を行い以下の結論を得た。

1) 初診時までの不妊期間は原発不妊では不妊期間が2年から8年までの間で妊娠率に大きな差がないのに反し続発不妊では不妊期間が4年を越えると妊娠率が急減する。2) 妊娠例217例中96%は初診より妊娠までの診療期間は2年以内であった。3) 不妊患者の原因別頻度では卵管異常, 精子異常, 排卵異常の順となっているが妊娠例では逆に排卵異常の頻度が高かった。4) 妊娠成立周期か, その数周期前までに行なった診療で頻度の高かったものは, 通水と子宮卵管造影法を合わせた卵管疎通刺激がトップで84.23%, 次いでクロミフェンを代表とする排卵誘発群の13.51%, フーナートテスト12.91%, 性ステロイド剤内服8.41%, 着床期子宮内膜生検8.11%, A.I.H. 3.60%の順であった。5) 子宮内膜生検の周期にそのまま妊娠した16名の内膜像は日付診とcalendar dateがほぼ一致していた。妊娠周期特有の内膜像は発見できなかった。6) 妊娠予後については, 妊娠成功例全体の流産率は11.5%, 周産期死亡率は3.85%と同一時期における一般外来のコントロール群に比してかなり高かった。クロミフェン, クロミフェン+HCG妊娠を合わせた42例では9例(21.43%)が流産に終っており非常にその頻度が高い。通水による妊娠では11.4%が流産し, 内膜生検周期妊娠例では12.5%でほぼ全体の流産率と等しかった。7) 多胎妊娠はクロミフェン妊娠に1例, クロミフェン+HCG妊娠で2例あり児の性別が異なることから多発排卵と思われる。8) 妊娠成功例217例中の分娩時の処置では帝王切開の率が異常に高く64.5%を占め同時期の一般分娩の1.4%に比しても相当高い。217例中の分娩結果の判明している99例中に占める割合では更に高く14.04%は帝王切開となっていた。9) 分娩後の平均月経来までの期間はアンケートで結果のわかった95例の平均が3.837カ月, 無月経の者が6名あった。

## 66 当科不妊外来における妊娠例の検討

岡山大学医学部産婦人科  
藤村健次, 野上一郎, 占部 清, 秋本晁久  
秋山暢夫, 宇埜 昭, 相良祐輔, 関場 香

最近2年間の不妊患者は, 総外来患者中の約10%を占めている。又, 総不妊患者中の妊娠率は, 約14%である。今回我々は, 昭和50, 51年度の不妊外来患者中妊娠の成立した約110例について, 原発・続発不妊の占める割合, 不妊期間, 結婚年齢, 治療期間及び妊娠した周期に行った治療法等について検討を加えたので報告する。原発・続発不妊の占める割合は, 各々約60例, 55例で, 原発不妊がやや多かった。受診時の平均年齢は, 原発不妊27.3才 続発不妊23.3才と大きな変化は認めなかった。不妊期間では, 5年以上不妊にての妊娠例が, 続発不妊に比べて, 原発不妊に多く認められた。治療期間に関しては, 原発不妊では, 短期間例が多いが, 続発不妊では, 原発不妊に比較すると長期例が多かった。妊娠例中の不妊原因別では, いわゆる機能的な不妊がかなり多く, その他卵巣因子, 頸管因子, 不妊検査中特に通気・通水テスト, H.S.G後の妊娠例がかなり多く認められた。妊娠した周期に行った治療法よりみると, クロミッド使用群, 通水・通気・H.S.G群, セキソビット使用群の順に妊娠例が多かった。特に続発不妊ではクロミッド使用群に妊娠率が良いのが特徴的であった。又, 休業期間における妊娠例もかなり認められた。その他では, A.I.H.2例, H.M.Gにて1例の妊娠が認められた。妊娠する前の周期と妊娠した周期での治療方法の組み合わせでは, 原発不妊では, セキソビット連続使用例にて妊娠が多く, 続発不妊では, クロミッド連続使用例に妊娠が多かった。又休業期間にもかなりの妊娠例があり, 休業前の治療の影響も考えられるが, 妊娠に関する未知の要因が多いことが考えられる。

## 67 当科不妊外来における最近2年間の妊娠例の検討

九州大学医学部産婦人科学教室

奈良迫純子 中村元一 尾上敏一 津田知輝

倉野彰比古 永田行博 楠田雅彦 片桐英彦※

※現所属 九大温研

我々は過去、当教室不妊外来における妊娠成功例につき、いくつかの知見を発表してきた。今回は、昭和50年1月より昭和51年12月までの2年間に妊娠に成功した80例につき種々の観点より検討を加えたので報告する。原発不妊と続発不妊の割合は5対3で、原発不妊がやや多かったが、不妊外来における両者の割合を考慮すると、過去の報告と同様に、続発不妊の妊娠率が高かった。初診時年齢分布では、26~30才台が最も多く全体の63%を占め、また初診時年齢の若い症例程、妊娠成立までの期間が短かった。臨床症型において、排卵障害群と非排卵障害群では、前回に比し、後者がやや増加し、58.4%を占めた。妊娠に結びついたと思われる直接有効療法では、クロミッドなどの排卵誘発法が約半数を占めた。この中では、クロミッド+HCG療法が、前回報告に比べ増加し、排卵誘発法として定着した事が実証され、また、最近排卵剤として認識を新たにされたタモキシフェンにより5例の妊娠をみたのが注目された。妊娠後の転帰については、前回報告に比べ流産率がかなり減少した。これは、当外来において妊娠した全例に対し、原則として妊娠確定時よりゲスタゲン投与を行い、また、流産予防に関する積極的な指導が実を結んだものと考えられる。症型別では黄体機能不全群で、流産率が有意に高く、全体の2倍近い高率を示した。これに関連して我々は、黄体機能不全例に対する有効療法と妊娠率との関係、妊娠成立後の治療と予後との関係等につき、さらに検討を加えた。次に我々は、ここ数年間で、何らかの理由で通院を中止した全症例にアンケート調査を行ったところ、この2年間に妊娠成立が確認された症例が22例あり、その内の21例は全くの無処置周期妊娠であり、しかも、その中の3例は、通院時無排卵周期症であった。我々は、これらの諸例に検討を加えたが、不妊症における、心理的因子、環境因子等の問題が改めて痛感された。

## 68 最近の不妊外来における妊娠成功例の検討

名古屋大学医学部産婦人科学教室

東出 香二、木村 隆、下須賀 洋一  
万羽 進、成田 収、中西 勉、友田 豊

昭和49年1月より、昭和51年12月までの、3年間に、挙児希望を主訴として、当科不妊外来を訪れた婦人は、1097名であり、これは新来患者総数の11.6%を占めている。

1097例中、182例、16.6%に妊娠の成立をみた。この182例中、約55%が排卵障害例であり、次いで約15%が、不妊因子不明群であつた。他の不妊因子によるものは、約5%から10%の範囲を占めるにすぎなかつた。

妊娠率を検討すると、女性因子では、排卵障害例が、約45%と最も高く、一方、男性因子例では、約5%と最も低く、不妊因子不明群では、約10%であつた。

妊娠例の約40%が、初診時年齢は、25才から27才であり、25才から29才までが、約60%と、その過半数を占めた。

初診時不妊期間は、2年以上3年未満が、最も多く、約35%を占め、1年以上3年未満が、約65%と、その大部分を占めた。

初診後、妊娠成立までの期間(初診年月日より、妊娠に至る最終月経第1日目までの期間)は、約80%が1年未満であつた。

妊娠成立後の転帰は、分娩60%、妊娠中8%、流産12%、不明20%であつた。

## 69 遅延排卵に関する臨床統計的観察

都立墨田産院<sup>1)</sup> 都立府中病院<sup>2)</sup> 東京医科歯科大学<sup>3)</sup>  
 1) 野口邦夫 2) 大塚晴久 3) 斉藤幹

最近の内分泌学および細胞遺伝学の進歩により卵に対する種々のアプローチがなされ、そのAgingおよびOverripenessが問題の焦点となっている。蛙、ラットにおいては遅延排卵による受精卵の異常の増加が報告されているが、ヒトにおいては未だ詳細な検討はなされていない。われわれはすでに第21回不妊学会総会において、通常の月経周期の変動を越えて遅延した排卵により妊娠した婦人の妊娠経過および分娩時の母児の状態について報告したが、今回は排卵日そのものにより早期群、遅延群を設定し、それらの妊娠経過、児の状態等についてretrospectiveに推計学的考察を試み、以下の結果を得た。

月経周期からある程度排卵日を推測できるが、周期毎に相当の排卵日変動を示す。早期群では不妊症の頻度が高い傾向がみられる。切迫流産の頻度は早期群でやや高率であり、遅延群ではむしろ低率である。早期群では在胎日数の短いものが少なく、遅延群では在胎日数の延長しているものが少なかった。遅延群では新生児体重平均値が高く、3,000g以下が少なく、LFDが多い傾向がみられる。遅延群ではFetal distressの頻度が少ない。遅延群では男児が多い傾向がみられる。児の奇形、周産期死亡はいずれも正常群に属した。

## 70 排卵が認められる不妊患者の治療について

大阪大学医学部産科婦人科学教室  
 根来孝夫、若尾豊一、田中文男、  
 佐治文隆、中室嘉郎、倉智敬一

近年排卵誘発剤の進歩により、無排卵不妊患者の治療は比較的一般に広く行われるに至った。しかし排卵が認められるにもかかわらず不妊を訴える患者の治療は、原因の多様性とあいまって、いまだ有効確実な法はない。

我々は今回、昭和46年9月から昭和52年4月までの5年7ヶ月の間に大阪大学医学部産婦人科外来に挙児希望を主訴として来院した患者のうち、BBTにより排卵が認められるにもかかわらず不妊であった症例を治療し、109名の妊娠成功例を得た。排卵を認めるにもかかわらず不妊であった症例の不妊原因ならびに治療法について報告する。BBTで排卵が認められた者について、①子宮卵管造影法(HSG) ②Rubin test ③精液検査 ④Huhner test ⑤抗精子抗体価検査 ⑥子宮内膜検査等の検査を行った。治療法としては、①HSGあるいはRubin testによる卵管疎通法 ②乏精子症治療 ③頸管粘液不良症例ならびに黄体機能不全症例にはホルモン療法 ④排卵が認められるが低温相の延長が認められる症例あるいはAIHの様に排卵期を確実にしたい症例にはクロミフェンによる排卵誘発療法 ⑤AIHを行った。その結果妊娠した109名のうちAIHによったものは20名、HSGあるいはRubin testの卵管疎通によったものは23名であった。また妊娠成功例中、ホルモン単独療法あるいは上記の治療法にホルモン併用療法をうけたものは39名、クロミフェンの投与をうけたものは44名であった。妊娠に成功したうち、直接妊娠に結びついたと思われる治療法が見つからないものは22名であった。更に検査の判定と治療法の適応について詳細に報告する。

## 71 不妊患者の治療法としてのAIHの意義と成績

富山県立中央病院産婦人科  
 〇館野政也、西野隆、舌野徹、朝本明弘、  
 林義則、大志摩敦朗

不妊原因はR.I.A.によるホルモン測定の進歩、LH-RHの臨床応用などにより可成り明らかにされるようになってきた。一方、種々の臨床的な検索によっても原因不明の不妊例は数多い。

最近、我々はこのような原因不明不妊例にA.I.H.を施行する機会が増えてきたので、今回過去約1年半の間におけるA.I.H.施行例について検討を加えたので報告する。即ちその成績は全不妊例の約15%にA.I.H.を施行し、妊娠成功率も約15%である。妊娠成功例はA.I.H.施行回数の極めて少ない例に認められた。又原因不明不妊例でもA.I.H.施行例にしばしば妊娠を経験するのでこのような例にA.I.H.を施行することは意義があると考ええる。又、A.I.H.不成功例には黄体機能不全、高令、子宮形態異常および肥満などが認められた。これらについて検討する。

## 72 多くの卵巣患者の術後経過について

九州大学産婦人科学教室  
 津田知輝 奈良迫純子 中村元一 尾上敏一  
 倉野彰比古 永田行博 楠田雅彦 片桐英彦※ ※九大温研

Polycystic ovary (以下PCOと略す)と診断された症例に卵巣くさび状切除術を行うことは今日では一般的であり、またその手術後の経過についても多くの報告がある。私達も今回、65例のPCO症例について多角的な検討を加えてみたので報告する。

PCOの診断は基礎体温表、各種臨床検査、排卵誘発剤に対する反応、ホルモン測定値より行った。術前に卵巣腫大を確認し得たものは20例であった。卵巣くさび状切除術は原則として両側に行った。

術後自然排卵周期を獲得したものは約70%であり排卵誘発剤による排卵獲得例も含めると90%弱の症例に認められた。くさび状切除術後自然排卵するまでの日数は65%が術後30日以内に、約90%が60日以内であり自然排卵がある例ではほとんどが2ヶ月以内に認められる様であった。またその自然排卵の周期持続周数をみると、約半数の症例が3周期までしか継続せず約80%の症例は6周期以上自然排卵周期を継続することなく再び無排卵へと移行してゆく様であり、計画的そして積極的な早期妊娠成立への努力が必要であることが示唆された。

再び無排卵となった症例には各種排卵誘発剤を使用したのがクロミッドに比較的良好に反応した。術後の妊娠成立は33例58.6%に認められた。また卵巣の大きさによっても術後経過にある程度の差異が認められた。その他卵巣の組織学的所見の違いと術後経過との関係、術前術後のホルモン動態の変化と術後経過との関係についても若干の検討を加え報告する。

## 73 妊卵の転帰に関する臨床統計的研究

厚生連村上病院, 新潟大学産婦人科教室  
 大原 康, 半藤 保, 竹内正七

「研究目的」妊卵が着床後どのような転帰をたどるのかについては、臨床統計上未だに多くの混乱を示している。その理由は対象例が少ないこと、対象のとり方によるバラつき、妊卵の結末に関する判定の方法などにあると考えられる。これらの点を正すために本研究を行なった。「方法」比較的受診者の多い都市部A, 農村部Bの2つの産婦人科診療機関を選び、約1年半の間に受診した妊娠3カ月以前の全ての妊婦2057例の予後を追求め、妊卵の転帰を明らかにした。なお人工妊娠中絶例は除外した。途中転医した症例は郵便連絡、あるいは電話連絡によりその妊娠の結末を問い直し、一部症例については転医先の医師から結末を確かめた。なお流産標本は全て組織学的に絨毛の確認を行なった。

「成績」2057例中、妊娠16週までに流産したものは184例(8.9%), 17週から28週までに流産したものは28例(1.3%), 流産計212例(10.3%)であった。また後期死産8例、早期新生児死亡12例であった。したがって周産期死亡率は10.9であった。また妊卵1000に対する生産率は88.8で、fetal wastage率は11.2%であった。

「独創点」従来妊卵の転帰についてはStickles(1968)の妊娠1000についての推計学的成績があるのみで、臨床的に全ての妊娠がどのような転帰をとるのかについて、多数例について確認した研究は、内外ともにみられない。

## 74 不妊症患者の妊娠における治療、検査別の予後について — 特に妊娠後期の合併症について —

大阪医科大学産科婦人科  
 假野隆司、神田隆善、宮崎和典、内藤勝義  
 伊藤正尚、長谷川博之、岡崎孝之進、杉本修

不妊症の妊娠の予後に対しては早期に関する報告は多いが、後期の合併症の検討は比較的少ない。この点に注目して以下の統計的検討を行なった。対象は昭和51年1月1日より昭和52年4月30日まで本学の産科外来にて全経過を観察し得た全分娩者632例であり、その内本学不妊クリニックで最終月経周期に、検査、あるいは治療をうけた患者は69例であった。このうちその後妊娠早期に流産に終わった患者は8例であり、残り59例について妊娠後期の合併症のうち、妊娠中毒症、貧血、早産、奇形に特に注目して、無処置妊娠分娩例と比較検討した。処置群は検査、治療としては子宮卵管造影、通気検査、通水検査、治療、Hysteroscopy HCG療法、Clomid(HCG)療法、Sexovid療法、HMG-HCG療法等を行なった。無処置群563例のうち妊娠中毒症は83例14.7%であり、早産および切迫早産は34例6.0%であり、奇形は総数9例1.6%であった。また多胎妊娠は7例であり、1.2%であった。処置群では症例が少ないが、妊娠中毒症はclomid群で多少高く、早産、切迫早産もclomid群で高かった。貧血(10.5g/dl Hb以下)もclomid群で認められた。また奇形としてはSexovid群で高度の口蓋裂、狼咽を伴ったAnencephalus 1例と、HCG療法においてGolden Har Syndromeが認められた。また多胎妊娠はHMG療法で双胎1例が認められた。なお、出生体重、男、女別についても報告する。

## 75 レーザ光散乱による精子の運動性の測定

日本医大第二病院産婦人科 同基礎物理  
石川孝次 町田利正 安江正俊 川崎尚和  
須田信弘

精子は精液中に浮遊せる運動性をもつ細胞でありその運動性は精子数、運動率と共に受精能と大きな関係を有すると考えられている。そこで男性不妊因子の解明の一手段として精子にレーザ光線を照射しレーザ準弾性散乱光を観測することによって、精子の運動性を測定することを目的とした。その目的のため今回は従来から行われている光顕的な精液検査法と比較検討してみた。

ヒト精子を検体セルに入れレーザ光を照射する。ブラウン運動に似た精子の運動を把えるには準弾性散乱を利用する。又、He-Neガスレーザは6328Åの発振線があり、鋭いスペクトル巾及びスペクトル強度を有しているので本研究に有利であるという理由よりレーザ光線として使用した。光源はHe-Neガスレーザを用い、検体により散乱されたレーザ光はフォトマルチプライアーに入射させ、その出力をコリレーションコンピュータに入れ自己相関を取りシンクロスコープにて記録する。測定は数十秒以内に終了する。この短時間で測定出来るということは精子の時間的老化を防ぐ意味でも有利である。精子の運動は反射された散乱光のドブラー巾によって決まり、従ってドブラーシフトを計算することにより精子の運動性が求まる。

本実験により以下についてのデータを得た。

- 1) 光顕的に求めた精子の速度と本法によるそれとの比較
- 2) PHの影響による精子速度の変化
- 3) 精子数と精子速度の関係
- 4) 精子運動率と精子速度の関係
- 5) 時間的経過と精子運動性の関係
- 6) 体液中における精子運動性の変化
- 7) その他

今回新しい試みとしてレーザ光準弾性散乱を利用し、精子の運動性を観察した。本研究がルーチン化すればより定量的かつより正確なデータを得ることが出来、男性不妊因子の解明の一手段とすることが可能となる。

## 76

### 陰嚢内疾患の鑑別診断におけるサーモグラフィの応用

山口大学医学部泌尿器科  
平山 嗣・越戸克和・多嘉良稔  
酒徳治三郎

サーモグラフィ（以下thと略す）は体表面より自然発生する赤外線を検出し、その温度パターンを映像パターンとして表現する方法である。本法は操作が比較的簡単で無害かつ無痛であるため乳癌の診断法をはじめとして広く医学的分野に応用されている。

当教室ではインポテンスの診断にthを使用しその有用性を発表した。今回われわれは30例の陰嚢内疾患に対してthを施行しその温度パターンを検討した。その結果thが陰嚢内疾患の鑑別診断にきわめて有用であると考えられるので報告する。

一般に血流増加を伴う疾患や炎症を伴う疾患では温度上昇がみられた。予想に反し陰嚢水腫でも温度上昇がみられた。これは熱産生の増大のためではなく貯溜した液のために熱容量が増大したためと考えた。副睾丸炎などの炎症では同部に一致して温度上昇がみられた。腫瘍については精上皮腫では高温となり奇形腫では低温を示した。陰嚢水腫と精上皮腫はどちらも温度上昇がみられるが前者は熱容量の増大によるものであり、後者は熱産生の増加によるものであるから陰嚢を冷却した後にthを施行すれば両者の鑑別は可能であると思われる。また急性副睾丸炎と精索軸捻転症のように鑑別が困難なものに対してもthは有用ではないかと思われる。

症例がまだ少ないため、いまだ検討すべき点はあるがthは陰嚢内疾患の鑑別の一方法として、今後さらに研究開発が望まれる。

## 77 Doppler 血流計による睪丸動脈血流の測定

千葉大学医学部泌尿器科教室  
相川英男 片山喬 柳重行

超音波を利用したDoppler型血流計を使用し睪丸動脈血流を測定した。

Doppler型血流計は浅い所にある血管血流を測定する場合に、非観血的に行い得る他、組織障害その他生体に対する障害がないためくり返えし測定可能である。副睪丸炎などの炎症場合の末梢血管抵抗の変化、炎症、ノウ胞の鑑別、精系静脈瘤の手術前、手術後の変化、腫瘍の場合の血流変化について検索し、不妊症患者の睪丸血流の減少に言及する。

## 78 Xe-133による陰茎内血流動態の研究

東北大学泌尿器科 ※福島労災病院泌尿器科  
石井延久 白井将文 光川史郎 松田尚太郎

※千葉隆一

従来よりヒト陰茎の勃起に際して陰茎の静脈系の閉鎖機構が重要な役割を演じていると考えられてきた。しかし勃起のmechanism自体が殆ど解明されておらず、あくまで仮説の域を脱しない状態である。

そこで我々は勃起のmechanismの解明の目的の一つとして特殊な放射性ガスであるXe-133を用いて陰茎の血流動態、即ち勃起に際して陰茎の静脈系の閉鎖機構が働くか否かを検討してみた。方法は極く少量のXe-133を陰茎海綿体に注入し、その減衰曲線を描かせ、更に患者にVisual sexual stimulation(V.S.S)を負荷することにより生理的な勃起をおこさせてその前後でXe-133減衰曲線の変化を観察した。検査対象は対照群として正常な勃起があり性生活に全く支障のない不妊症患者、機能的インポテンスを含む勃起不全患者並びに全く正常勃起の不能な脊髄損傷患者を選び検索した。

結果はV.S.S負荷前のXe-133減衰曲線はむしろゆるやかで、非勃起時の陰茎海綿体内の血流量はあまり多くないことがわかった。しかしV.S.S負荷により完全な勃起の認められた症例ではXe-133減衰曲線の著明な下降曲線がみられた。更に勃起が不完全ながらみられた症例にても同様に程度の差こそあれXe-133減衰曲線は全例下降した。しかし全く勃起のおこらない症例ではXe-133減衰曲線の下降はV.S.S負荷しても認められなかった

以上よりヒト陰茎の勃起は単なるうっ血による現象ではなく、勃起時に多量の血液が流れこむと同時に陰茎内より流出する血液量も増加し、静脈遷流系の閉鎖がなくとも勃起は十分におこりうるという結論であった。

## 79 ディスポーザブル注入器を使用した、子宮卵管造影撮影装置改良の試み

国立名古屋病院産婦人科  
戸谷良造 三輪是 黒木尚之 鈴置洋三

産婦人科の日常診療、特に不妊症外来において、子宮卵管造影撮影あるいは、卵管通水、通気検査は、必要欠くべからざる検査である。

従来、これらの検査時に用いる注入装置は、金属製のNTK式などが広く使用されているが、これらの器具では、使用一洗浄一消毒を繰り返すため、破損、薬液の漏れを生じやすく、また感染の危惧も大きい。これらを改良するため、合成樹脂製の造影剤注入嘴管を作製し、これを固定する鉗子を考案した。加えてX線による術者の被曝を避けるため、遠隔自動注入及び注入圧測定装置に改良を加えた。①ディスポーザブル注入嘴管、子宮腔部の嘴管挿入部分は、弾力性のある合成樹脂を使用し、ゴム球以後の管状部分、翼状の鉗子との固定装置は硬い合成樹脂製とした。②注入嘴管固定鉗子は左右二対の単釣鉗子の一葉に嘴管の翼状の固定部分を圧迫固定するよう考案した。③注入器固定台の考案。子宮卵管造影撮影の際には、子宮の屈位を伸展せしめるよう、牽引して固定する必要があるため、患者の体格に合わせて高さの調節をし得るよう、造影剤注入装置の固定台を考案した。④自動注入装置。ツルース万能注入器A-2型に30mlの注射器をセットし、20ml/minの速度にて注入、これを内径3mm、長さ2mのテフロン管にて注入器に連続した。⑤注入圧測定装置。武井医科機械製の膀胱内圧測定器を改良した。従来の通水用注入圧測定装置は、受圧装置に多量の薬液を必要としたが、直径6mmの小型の受圧装置を用いることにより、受圧装置に流れる造影剤は、約2mlに減少しさらに、粘稠性の高いヨード造影剤使用時にも使用しうるよう圧感度スイッチを200mmHg、400mmHgの切り換えとした。

## 80 ハイゴナビスによる排卵の予知

自治医科大学産婦人科  
田村 貴，玉田太朗

＜意義＞ 不妊患者の治療、特に人工授精、性交指導を行うとき、その排卵時期を確実に予知することは極めて重要である。この予知のため現在、頸管粘液（CM）を観察する方法が広く行われている。然るに一部の症例ではCMが採取できず、或は又終始粘稠で腔内分泌物と区別できないまま排卵期を過ぎてしまうことがある。一方ハイゴナビス（HIG.）の半定量で測定される尿中LH peakは血中LH peakに時間的に一致する（玉田、1976）こと、及び排卵は血中LH peak後24～36時間に生ずることが知られている。そこでHIG.を用い排卵の予知ができるかどうかを検討するため、CMの変化と尿中LHの変動の相関を観察した。＜方法＞対象としてBBT上排卵性の患者10名15週期をえらんだ。過去のBBTより予想排卵日を決め、その3～4日前より、毎日早朝尿中LHをHIG.で半定量し、陽性を示す最高稀釈倍数が連日上昇し、peak（HIG. peak）に達して后下降に転ずる迄追跡した。同時に連日CMを観察し、その量及び結晶牽糸性の度数が最高（CM peak）になる時期とHIG. peakになる時期を比較した。患者には検査期間中1日水分摂取量がほぼ一定となる様指示した。＜成績＞①排卵期に向いHIG.で陽性の最高稀釈倍数は次第に増加してpeakを作り后下降に転じた。一方CMの量及び結晶牽糸性の度数はHIG.陽性の最高稀釈倍数とほぼ平行して増加し、peakを作り、后下降した。②HIG. peakのほぼ同じ日にCM peakが見られたが一部例外もあった。（症例2）。（症例1）連続2週期の排卵期に於て頸管内にCMは存在せず子宮腔部は粘稠な分泌物で覆れ、CMによる排卵予知は不能であった。一方CM peakは8倍でBBT上この日に排卵した。（症例2）連続2週期に於てHIG. peakはCM peakに1日遅れたがBBT上HIG. peakの日に排卵した。＜結論＞①HIG.で排卵前期に連日LHを半定量することでCM観察困難な例でも排卵を予知できる（症例1）。②CMより正確に排卵日を推定できる（症例2）。

## 81 粘液法—受胎期予知のための臨床的研究

愛知可世木産婦人科 京大霊長類研究所  
可世木辰夫 可世木公美子 大島 清

子宮頸管粘液の性状は、排卵前後の性ホルモンの変動につれて変化し、且つ精子の収受に深い関係があるので、これをしらべることによつて、受胎可能の時期を或る程度まで推測することができる。

Billingsはこれをクライアント自身に観測させ、受胎期を予知して、避妊に応用した。(Ov法)Roetzerはこれに外陰の徴候を加味して(ST法)高い成功率をあげている。これらはNFP(自然な家族計画)と呼ばれている。

我々はこれを身近な避妊法として実用できるか否かを検討するために、不妊患者をAID, AIH及び一般群に分け、夫々性器粘液を観察記録させ、受胎日との関係を検討した。

患者は毎朝BBTを測定記録し、それに子宮口又は陰外口の粘液が少量でさらさらしていれば緑、粘性で増加すれば黄、牽糸性となれば白、それに出血は赤で標示して図表にラベルする。

観察記録は或る程度の習熟が必要で、患者中から指導員を養成して後輩の指導にあたらせる。これまでに得た資料では正常なBBT図型と健全な粘液ボタンを持つ症例はAID, AIH, 一般の順に減少する。受胎日の観測をするためにはAI群が総てに便利である。

白の日の持続期間は1-4日が最も多く、卵巣機能が悪ければ短縮し、黄の日だけしか認められない者もある。逆に分泌が多く、白の日も長く、緑の日をほとんど認めない例もある。

白の日は妊娠し易く、白の日の最終日をピークと名づける。黄の日の初日及び白の日の初日から起算し、更にピークから逆算して夫々何時受胎したかを表に作ると、ピークから起算した場合が最も分散が少なく、ピーク前3日、後2日の5日間に集中している。白の日の長さは経験で判るから、受胎期を予知することは可能である。稀に黄の日に妊娠する例もあるが、上述の限界をはみ出すものではない。

未だ症例数が少ないので今後も検討を続けるが、NFPは受胎期予知の目的で充分有用なものと考え

82  $^{125}\text{I}$ -Estradiol を用いた血中 Estradiol radioimmuno assay の基礎的検討と臨床応用

九大温泉治療学研究所産婦人科  
宇津宮隆史, 立山浩道, 山口省之, 梶原健伯, 片桐英彦, 門田 徹

<目的>  $^{125}\text{I}$  をトレーサーとした血中 estradiol ( $\text{E}_2$ ) RIA kit の基礎的検討, および臨床応用の可能性について検討した。<方法> plasma は 0.05~0.5 ml を用いた。ether 抽出後 50% methanol と hexane による液々分配で defatting を行ないその後 RIA を行なう方法である。RIA は  $\text{E}_2$ -6-oxime-BSA を抗原として作製した抗体と  $^{125}\text{I}$ - $\text{E}_2$  とを用いた 2 抗体法 RIA である。<成績> 各 6 回の測定における recovery は  $93.0 \pm 9.0\%$  (mean  $\pm$  SD) で bound % は  $45.1 \pm 2.0\%$  であつた。また defatting 時の methanol 層および hexane 層への  $\text{E}_2$  の移行の割合をみると methanol 層は  $90.7 \pm 3.6\%$  (N = 7) hexane 層は  $5.80 \pm 0.60\%$  (N = 7) で  $\text{E}_2$  はほとんど methanol 層に残っていた。各濃度段階での recovery をみると  $7.5 \sim 240 \text{ pg/tube}$  の間で  $79.5 \sim 115.7\%$ , 変動係数 (CV) は  $3.57 \sim 15.25\%$  であつた。しかし  $3.75 \text{ pg/tube}$  での CV は  $48.45\%$  であつた。within assay precision は  $10 \sim 370 \text{ pg/tube}$  の間で CV の平均は  $8.09 \pm 4.42\%$  (N = 4) between assay precision の CV は  $11.30\%$  (N = 17) であつた。standard curve は  $12.5 \sim 200 \text{ pg/tube}$  の間でほぼ直線的となつた。accuracy は  $Y = 0.997 X + 20.18$ , および  $Y = 0.947 X - 4.14$  の直線に回帰された。また測定 plasma 量を  $0.05$  から  $0.5 \text{ ml}$  まで用いて 3 例について測定し, plasma 量の検討を行なつたところ, それぞれ  $Y = 580.9X + 12.5$ ,  $Y = 113.8X + 6.29$   $Y = 444.5X + 12.98$  の直線関係が得られた。また  $^3\text{H}$  をトレーサーとした  $\text{E}_2$  kit による測定値との比較を 99 検体について行ない, 相関係数  $0.880$  と良い相関が得られた。正常月経周期婦人 86 例の血中  $\text{E}_2$  値は卵胞前期  $61.75 \pm 9.29 \text{ pg/ml}$ , 中期  $85.22 \pm 28.13$ , 後期  $161.00 \pm 54.22$ , 排卵期  $236.63 \pm 121.32$ , 黄体前期  $106.65 \pm 38.69$ , 中期  $171.00 \pm 61.84$ , 後期  $103.16 \pm 72.74$  であつた。

### 83 $^{125}\text{I}$ -estradiol kit法と $^3\text{H}$ -estradiol RIA法の比較について

横浜市立大学医学部産婦人科学教室  
植村次雄、高口二郎、鈴木直行、塩島令儀

<目的>血中estradiol ( $\text{E}_2$ )を簡易に測定するため試作された $^{125}\text{I}$ - $\text{E}_2$  kit について検討し、従来の $^3\text{H}$ - $\text{E}_2$ による測定法と比較したので報告する。

<方法>このkitでは $\text{E}_2$ -6-oxime-BSAによる抗血清、 $\text{E}_2$ -6- $^{125}\text{I}$ を使用する。非妊婦人の場合、血清0.3mlを用い、ether抽出後、columnchromatoを省略し、その代り50% methanol と n-hexane で分配し、血中油状物質を除去する。free と bound の分離は二抗体法による。

<成績>本法の回収率は $88.8 \pm 6.8\%$ 、water blank  $46 \pm 4.2\text{pg}$ 、water 100 p $\mu\text{l}$ に $\text{E}_2$  20、50、100 p $\mu\text{g}$ を加えた accuracy では、平均値、変動係数は $23.4 \pm 1.0\text{pg}$ ; 4.4%、 $54.8 \pm 4.1\text{pg}$ ; 7.5%、 $106.6 \pm 7.5\text{pg}$ ; 7.0%であり、within assay 及び between assay の平均値、変動係数は $126.7 \pm 6.7\text{pg/ml}$ ; 4.5%、 $125.2 \pm 15.4\text{pg/ml}$ ; 12.3%であった。標準 $\text{E}_2$  0 p $\mu\text{g}$ のときの cpm bound % を100とすると、 $3.1\text{pg/tube}$ の cpm bound % は $95.1 \pm 2.3\%$ で両者間に有意差( $p < 0.001$ )を認めた。 $^3\text{H}$ - $\text{E}_2$ を用い columnchromato 処理後測定する牧野の測定法と本法との相関を75検体についてみると、相関係数 $0.9434$ 、 $p < 0.001$ 、 $Y = 1.0363X + 14.6001$ でかなり高い相関が認められた。本測定法による同一症例の経日的 $\text{E}_2$ の変動も $^3\text{H}$ - $\text{E}_2$ による方法のものとほぼ平行関係を示し、また、正常周期婦人の卵胞期前期、卵胞期後期、排卵期、黄体期の $\text{E}_2$ 値は $102.0 \pm 24.5\text{pg/ml}$ 、 $166.3 \pm 21.9\text{pg/ml}$ 、 $281.3 \pm 52.9\text{pg/ml}$ 、 $169.8 \pm 60.5\text{pg/ml}$ であり、排卵障害婦人では無排卵周期症 $94.0 \pm 20.4\text{pg/ml}$ 、第1度無月経 $54.7 \pm 16.6\text{pg/ml}$ 、第2度無月経 $23.0 \pm 15.8\text{pg/ml}$ であった。

<まとめ>本kitの基礎的検討及び臨床的応用を行い、ほぼ満足すべき結果を得た。本法は $^3\text{H}$ - $\text{E}_2$ を用いる従来の方法に比し、同一検体数を測定するのに要する操作時間は $1/4 \sim 1/5$ であり、簡易な測定法といえる。

### 84 $^{125}\text{I}$ をトレーサーとした $\text{E}_2$ -RIA kitの検定とその臨床応用

東北大学医学部産科婦人科  
古橋 信之・星合 昊・太田 憲道・  
和田 裕一・斉藤 晃・高橋 克幸・  
平野 睦男・鈴木 雅洲・

血中エストロダイオール(以下 $\text{E}_2$ と略)のラジオイムノアッセイ(RIA)による測定については、多くの報告があるが、これらのRIAの大部分はトレーサーとして $^3\text{H}$ を使用しており、 $\gamma$ 線放出系をトレーサーとしたRIAの開発がなされてきた。今回我々は、第1アイソトープが開発した $^{125}\text{I}$  標識 $\text{E}_2$ -RIA kit について検討する機会を得たので、その成績を報告する。(方法)

本kitの抽出方法にはエーテルが用いられており、また、その分離、精製には50%メタノール、n-ヘキサンが使用されている。標識抗原は6位に $^{125}\text{I}$  labeled Estradiol、抗体系は $\text{E}_2$ -6-CMO-BSA 作成抗 $\text{E}_2$ 血清を使用しており、2抗体法にてウェルシンチレーションカウンターで測定した。

(成績)

- 1) 標準曲線は $\text{E}_2$  6.25 ~ 800 pg/ml 間において測定に用いる良好な型を示しており、標準 $\text{E}_2$ の回収率は $89.6 \pm 4.1\%$ であった。
- 2) 3回の assay の interassay precision では C.V. 5.5 ~ 8.6%。6検体での intraassay precision では C.V. 1.8 ~ 18.5%であった。
- 3) accuracy に関する検討では、deffating 操作をしなかった妊娠3ヶ月の血清では相関係数 $0.9998$ 、deffating 操作をした血清では $0.9860$ と明らかな相関を示す結果を得た。
- 4) 測定に用いた血清量に対する測定値の変動ではほぼ直線傾向を示した。

以上の検討結果より本kitは、 $^{125}\text{I}$ をトレーサーとしているためウェルシンチレーションカウンターにて測定出来ること、メタノール、n-ヘキサン deffating 操作により、比較的安易に精製が出来ること、エバホレットが短時間で出来ること等の利点があることより、排卵誘発療法などで $\text{E}_2$ レベルの変化を早急に知りたい時などの臨床応用に十分使用可能であると考えられた。

## 85 続発性無月経患者の腹腔鏡所見

川崎市立川崎病院 産婦人科  
 福田俊子, 岩田嘉行, 山本 浩,  
 堀口 文 (独協医大)

続発性の第2度無月経の婦人3例について内分泌学的及び腹腔鏡的検索を行い更にHMG・HCGクルールの成績を合せ比較研究を行ったので報告する。

第1例は27才、看護婦で初潮は16才、不順であり年に3~4回の稀発月経であつたが、次第に無月経となり、Kaufmann療法により月経の発来をみている。尿中及び血中エストロゲンは低値でLH・RH testはpoor responseであつた。腹腔鏡所見は卵巣は両側とも小指頭大で發育不全型、腹腔鏡下に行つた biopsyによる所見は白膜の肥厚があり、原始卵胞を多数認めたが成熟卵胞及び黄体はみられなかつた。術後HMG・HCG投与により排卵を認めた。

第2例は27才の事務員で初潮は12才、以後月経は正調であつたが、24才頃から無月経となり、FSH, LHは低値、尿中エストロゲン値は正常であつたにもかかわらず第2度の無月経でKaufmann療法により月経の発来をみた。LH・RH testはpoor responseで腹腔鏡では卵巣はやゝ小、表面白色で硬く滑沢であつた。組織所見は全く原始卵胞を認めず、術後のHMG・HCG投与は無効であつた。

第3例は28才の看護婦で13才の初潮以後月経は不順で24才頃から第2度無月経となり既に他医にて種々治療を行つたが、排卵誘発に成功せず当院受診した。血中エストロゲン、FSH, LHは共に低値で、LH・RH testはpoor responseであつた。腹腔鏡所見では、卵巣は左右共に細長でやゝ小、1側は表面に嚢嚢があり萎縮性、他側には卵胞2~3個を認めた。組織学的には被膜の肥厚があり、原始卵胞は極めて少なかつた。HMG・HCGクルールで排卵は認められなかつた。

以上のように、続発性無月経患者3例の卵巣はいずれも小さく發育不全で、LH・RH testはpoor responseでhypopituitarism hypogonadismに属していた。しかし腹腔鏡下に行つた組織生検で原始卵胞を有する第1例はHMGにより反応があり、原始卵胞の少なく或は認められなかつた他の2例にはHMGが無効であつた。このようにホルモン環境は似かよつてはいたがHMGへの反応性はLH・RH testよりも組織所見と一致するようと思われる、腹腔鏡による卵巣生検が排卵誘発の治療方針の確立に示唆を与えらる。

86 クルドスコピー施行時の呼吸、循環動態  
— 脈波計測を中心として —

- 1) 東邦大学医学部産婦人科学教室  
 2) 同中検、3) 獨協医大内科学教室  
 1) 小島栄吉、西田修二、柴田直秀、  
 久保春海、平川舜、2) 竹内光吉、3) 安楽之孝

クルドスコピー施行に際し、被検者に要求される胸膝位という特異な体位から、気道の閉塞を思わせる臨床的徴候あるいは頻脈等の循環系障害の発現を経験する。しかし、この体位は、骨盤腔内の観察および、小手術操作を行う上に至便である。かような条件下における循環動態を、ことに指先容積脈波(以下脈波)諸計測値の変動を中心として、ケタミン麻酔下(平均1mg/kg静注)にて追求検討したので、以下その成績を報告する。〔方法〕検査項目は、脈波から得られる情報と動脈血ガス分圧である。計測は、麻酔開始前に仰臥位及び胸膝位にて行い、麻酔開始直後、さらに、5、10、15、20分後にそれぞれ計測した。〔対象〕当科不妊外来を受診し、クルドスコピー施行例9名について、それらの情報の検討を加えた。〔成績〕1) 駆血時間、縮期昇脚時間：二者は同様の動きを示し、胸膝位で短縮、麻酔下では延長傾向を示した。2) 等容縮期時間：胸膝位で延長し、麻酔下では短縮傾向を示した。3) 心力係数、心拍効果：胸膝位では低下傾向を、麻酔下では上昇傾向を示した。4) 全血管抵抗指数、細動脈弾性率：胸膝位で上昇し、麻酔下では低下傾向を示した。5)  $P_{aO_2}$ ：体位変換での変化は認められず、麻酔後低下し、その後経時的に回復傾向を示した。6)  $P_{aCO_2}$ ：体位変換での変化は認められず、麻酔後漸時上昇の後、低下傾向を示した。7) PH：麻酔後に低下傾向を示した。以上の成績より、胸膝位という体位では、等容縮期時間の延長、駆血時間の短縮をみ、一回心拍出量の低下を暗示する情報が得られた。又、末梢血管抵抗の上昇は、生体の防御機構が働き、弾性率及び全血管抵抗指数の高値を生むものと思われる。胸膝位ケタミン麻酔は、経時的変動値からみて一過性に換気を抑制し、 $P_{aO_2}$ の低下、 $P_{aCO_2}$ の上昇等を惹起したものである。

## 87 クルドスコーピーによる Ovarian Endometrioma の診断とその間脳・下垂体・卵巣機能

東邦大学産婦人科学教室

○清水喜代治, 小島栄吉, 布施養慈,  
西田修二, 久保春海, 平川舜

不妊患者のうち, クルドスコーピー(クルド)により診断された endometrioma (E), surface implant (S.I.) 例を対象に LH-RH テストを施行し, その間脳・下垂体機能を検討した。クルドの適応は Beecham の分類の stage 1~2, Acosta の分類の mild~moderate (cul-de-sac に癒着のない stage), 杉本分類の I 期に限定される。対象は, クルドのみ施行例 9, クルド後開腹例 4, クルド不能開腹例 4。一側卵巣にみとめられた例 1 1, 両側卵巣例 2 である。大きさはほぼ正常大より鶏卵大。クルドによる診断の結果, 一側卵巣群では (E) 型 8, (S.I.) 型 3。両側卵巣群では, 両側 (E) 型 4, (E)+(S.I.) 合併形 1 である。臨床分類は, 散発性無排卵周期症 (O.A-C) 1 6, 第 1 度無月経 (Igd.Am.) 1。clomiphene 有効例は (O.A-C) 1 5, (Igd.Am.) 0。クルドによる小切開術により排卵周期改善例は (O.A-C) 7, (Igd.Am.) 1 である。LH-RH テストにより, PCO 型 1 2, 間脳不全型 5。PCO 型のうち clomiphene 有効例 1 2, 小切開術有効例 7。間脳不全型で clomiphene 有効例 5 である。以上, クルドにより ovarian endometrioma, surface implant type と診断された 1 例を除く 1 6 例全例が, 排卵成績のよい散発性無排卵周期症に属し, LH-RH テストの成績も排卵誘発法によく反応する間脳不全型, PCO 型に分布する。散発性無排卵周期症の全例が clomiphene によく反応し, 排卵成績も良好である。PCO は内分泌学的には, 間脳障害の特殊型と分類されるところから, 排卵障害を合併する ovarian endometrioma の患者では, 視床下部レベルの障害が示唆される。一般に endometriosis の患者で高度の排卵障害はきわめて稀であるといわれるが, 今回の成績からも, 下垂体障害, 卵巣機能の廃絶した卵巣障害は存在せず卵巣レベルでの排卵機能は保持され, 排卵誘発法によく反応する。

## 88 外性子宮内膜症の X 線像 とくに scoring の試み

東邦大学産婦人科

江沢健夫, 百瀬和夫

子宮内膜症は近年増加の傾向にあり, 不妊を主訴として開腹した患者では 1/3 に認められるくらいである。しかし特有の所見を欠くため診断は難かしく, 続発月経困難症, 子宮周辺の結節状硬結などから推測するにとどまり, 術前の正診率は 20~70% といわれる。内視鏡や超音波断層法も試みられているが, 一般的とはいえない。

そこで婦人科日常検査法の 1 つである子宮卵管造影法で特徴的な変化はないか, 検査後開腹して内膜症を確認した 211 例について, 子宮像, 卵管像, 卵巣腫大像に分けて検討した。

- 1) 子宮像: 正常子宮や発育不全が少なく, 陰影欠損, 辺縁粗大不正, ポリープ状増生などの形態的变化や位置異常が高率にみられた。
- 2) 卵管像: 疎通性は比較的よく保たれているが, 走向に異常があったり, 膨大部が腫脹し, 周囲癒着を疑わせる例が多かった。
- 3) 卵巣像: 両側または一側性の腫大が高率に認められた。

これらの変化が内膜症例では, 2 つまたは 3 つ, 合併してみられるのが特徴的に思われたので, 以下の基準により score をつけることを試みた。

子宮: 0 点, 正常像。1 点, アトニー, 内膜肥厚像など。2 点, 強制位。

卵管: 0 点, 両側通過。1 点, 一側癒着。2 点, 両側癒着。

卵巣: 0 点, 腫大なし。1 点, 一側腫大。2 点, 両側腫大。

正常婦人では score が 0 である筈であるが, 子宮内膜症では平均 2.9 であった。保存手術後の妊娠率は 26.1% で, 妊娠までの期間は平均 1 年 1 カ月, 再手術率は 5.2% で, 再手術までの期間は平均 3 年半であった。妊娠成功例における score は平均 2.6 であり, 再手術例では 4.2 であった。子宮内膜症は早期に発見し, 保存手術により妊孕性の向上をはかることが必要である。

## 89 子宮内膜症診断における超音波断層法の応用

千葉大学産婦人科  
 天神弘尊(千葉大)、小林充尚(防衛医大)  
 高見沢裕吉(千葉大)

最近、超音波断層法は産婦人科領域において広く応用されている。この為、不妊と関連性が高いといわれている子宮内膜症を疑わせる患者を中心に超音波断層法を応用し、手術診断と比較検討した。

過去3年間、千葉大学不妊外来を受診した患者は1,066人あり、このうち腫瘍の存在を疑わせる患者91人につき超音波断層法を行なった。器械はAloka 超音波診断装置を使用した。

超音波診断の内訳は子宮筋腫23、子宮内膜症21、皮様嚢腫14、良性卵巣嚢腫(以下clear cyst)14所見なし11、その他8であった。このうち手術を受けた患者は33人あり、これらの手術診断の内訳は子宮筋腫14、子宮内膜症13、良性卵巣嚢腫4、皮様嚢腫2であった。手術診断が子宮筋腫であった14例の超音波診断の内訳は、子宮筋腫11、皮様嚢腫2、clear cyst1であった。手術診断が子宮内膜症であった13例の超音波診断の内訳は子宮内膜症10、皮様嚢腫3であった。手術診断が皮様嚢腫、良性卵巣嚢腫であった症例の超音波診断はいずれも正診であった。

以上の如く、超音波診断上、子宮内膜症と鑑別しなければならぬものに、皮様嚢腫、ダグラス窩に存在する子宮筋腫があり、その他にも膿瘍、卵巣癌等とも鑑別が難しい。

子宮内膜症の超音波診断上の特徴は1) cystic massの輪廓はclear cystほど平滑ではないこと 2) cystic mass の中に淡いエコーが存在することが多く、皮様嚢腫よりはエコーが少ないこと 3) 周囲にdenseなエコーが存在すれば癒着を疑わせる点である。

## 90 成熟マウスの過排卵に及ぼす日齢の影響

東京農業大学家畜繁殖学研究室  
 石島芳郎・穴吹一広

過排卵誘起における反応差の要因解析の一環として、成熟マウスの過排卵に及ぼす日齢の影響を検討した。

供試マウスは、当研究で閉鎖集団で維持しているCF#1系の未経産雌で、生後60日、80日、100日、120日、140日、160日、180日、200日、220日、240日、280日、320日および360日の各日齢のものをを用いた。過排卵処理は、各日齢の日の午後4~5時にPMS(セロトロピン、帝臓)を5IU皮下注射し、ついで48時間後、HCG(農林省動薬検標準品)を5IU皮下注射する方法を採用した。排卵検査は、いずれの場合もHCG注射後24時間にマウスを殺し、卵管膨大部の卵子を顕微鏡下で算定した。

今回の過排卵処理で、60日~360日齢のすべてのマウスに排卵が誘起できた。各日齢の平均排卵数±S. E. は次の通りである(供試例数)。

60日齢	23.0 ± 1.63	(44)
80	23.6 ± 1.78	(30)
100	21.0 ± 1.66	(36)
120	19.5 ± 2.04	(21)
140	16.8 ± 1.32	(28)
160	15.8 ± 1.29	(29)
180	18.1 ± 1.44	(32)
200	14.2 ± 1.69	(31)
220	9.7 ± 2.08	(7)
240	11.0 ± 1.78	(7)
280	10.0 ± 1.71	(6)
320	7.7 ± 1.74	(7)
360	5.0 ± 2.45	(4)

以上のように、成熟マウスの過排卵処理に対する反応は、60日~80日齢が最も高く、その後いくぶん低下するが、180日齢まではさして大きな変化ではなく、200日齢を境に急激に低下することがあきらかとなった。この結果から、成熟マウスの過排卵誘起においては6カ月以内であれば日齢の影響はさして大きいものではなかった。

## 91 思春期女子における下垂体-性腺系

鹿児島大学医学部産婦人科

釜付真一, 林 信昌, 窪田源一郎  
河野伸造, 森 一郎

第2次性徴の発来に伴ない身体的・機能的な著変がみられる思春期では, 内分泌系のなかでもとくに間脳・下垂体, 性腺系の機能調節はきわめて不安定であり, どのようにして成熟期へと変化し, 確立されていくかということは, 本系の障害の診断や治療上きわめて重要ではないかと思われる。

そこで, 小児期から思春期, さらに成熟期までの女子について血中 FSH, LH, estradiol-17 $\beta$ ならびに progesterone をRIAにより測定するとともに, LH-RH 荷重試験を行ない, それらの変動をみた。

血中 FSH および LH 値は小児期では殆んど変動はみられなかったが, FSH 値は 11 才より急増し, 小児期の凡そ 2 倍に上昇した。一方, LH 値も 11 才頃より上昇し, 13 才に急増がみられた。その後, 両ホルモンとも徐々に増加し, 17 才および 18 才で peak を示す傾向がみられた。

血中 estradiol-17 $\beta$  および progesterone 値はいずれも小児期ではきわめて低く, 殆んど変動がみられなかったが, estradiol 値は 11 才頃より増加し, 一方 progesterone は 13 才頃より増加の傾向がみられた。

ところで LH-RH 100  $\mu$ g の one shot 静注法による下垂体のゴナドトロピン放出反応は, 一般に成熟期女子よりも 16~18 才の思春期女子で血中 LH ならびに FSH 値, とくに LH 値の著増を示す症例が多くみられた。

以上の結果から女性の間脳・下垂体・性腺系は一般に思春期後に成熟に達し, 機能調節が確立されるのではないかと思われる。

## 92 Gonadotropin 分泌に対する Estrogen の Positive Feedback Effect の発現機序(1)

自治医科大学 産婦人科学教室

荒木重雄 水上尚典 小沼誠一  
赤堀彰夫 玉田太郎

目的: Estrogen (E) が下垂体からの Gonadotropin (G) 放出を促進することは周知の事実である。私どもは Estradiol (E<sub>2</sub>) を長時間持続静注し人においてはじめて E<sub>2</sub> の strength-duration relationship を明らかにした。今回は E の positive feedback effect 発現機序を解明しようとするため実験を行った。方法: (1) 卵胞期の婦人 10 名のボランティアに E<sub>2</sub> を 500  $\mu$ g / 24hr の測定で 66 時間にわたり持続静注し plasma E<sub>2</sub>, LH 及び FSH を測定し positive feedback effect の発現時期を検討した。(2) 他の 15 名の卵胞期婦人にも同様の E<sub>2</sub> の持続静注を行い, その間の各時期に Gn-RH 10  $\mu$ g 又は 100  $\mu$ g を静注し下垂体の反応性を検討した。結果: (1) E<sub>2</sub> 500  $\mu$ g / 24hr の静注により plasma E<sub>2</sub> は 200~400  $\mu$ g/ml に維持された。(2) G 放出に対する positive feedback effect の発現時期は卵胞期の各期によつて異つた。卵胞期後期では 36 時間, 中期では 48 時間を要した。前期では 66 時間の処置では positive feedback effect は発現しなかつた。(3) Gn-RH を 100  $\mu$ g を投与すると LH は速やかに上昇した。E<sub>2</sub> 処置前では 50~100  $\mu$ g/ml E<sub>2</sub> 静注開始後 24 時間では反応性は control と同等かやや大きい反応が得られた。60 時間後には control の 3~7 倍に達する反応を認めた。(4) Gn-RH 10  $\mu$ g の群でも低値ではあつたが同様なパターンが得られた。(5) FSH の反応性は LH の 1/10~1/20 で極めて小さかつた。結論: (1) plasma E<sub>2</sub> を 200~400  $\mu$ g に 36~48 時間以上維持すると G 特異的に LH に対して positive effect が出現する。(2) E<sub>2</sub> の処置により下垂体の Gn-RH に対する反応性は 24 時間以後漸増大し positive feedback effect 発現時期には, 下垂体は極めて大きな反応性を獲得する。(3) 以上の事実は mid-cycle の G surge の発現機序の解明に一つの示唆を与えるものと考えられる。

### 93 脳下垂体前葉機能におよぼす Estrogen-Progestin 剤長期投与の影響

鹿児島大学医学部産婦人科  
丸田茂徳, 沖利貴, 池田友信, 森一郎

脳下垂体ホルモンの分泌調節の一端を知るため、estrogen剤の長期投与によるnegative feed backの状態においてLH-RHおよびTRH負荷を行ない、血中LH、FSH、PRL、TSH、ACTHおよびステロイドホルモン値の変動を観察した。

Norethisterone 2mg, Mestranol 0.1mgの合剤(以下EP剤)で偽妊娠療法を行なっている子宮内膜症患者で治療前にはほぼ正常な月経周期をもっていたもの16例について、LH-RH 100 $\mu$ gまたはTRH 500 $\mu$ gを1回経静脈投与して、投与前および投与後15、30、60、120、180分時の血中ホルモンをRIAキットにより測定した。

100日以上EP剤長期投与によって、血中のFSHは平均 $0.2 \pm 0.1$  ng/ml, LHは $1.4 \pm 0.5$  ng/ml, PRLは $27.5 \pm 17.6$  ng/ml, TSHは $3.3 \pm 0.7$   $\mu$ U/ml, ACTHは $41.5 \pm 12.2$  pg/mlとなり、コントロール群(黄体期)に比べ、FSHおよびLH分泌は著しく抑制、PRL分泌は亢進していたが、TSHおよびACTH分泌はほとんど影響をうけなかった。一方ステロイドホルモンは、コントロール群に比べ、cortisol(C)はやや高値を、progesterone(P)およびestradiol(E<sub>2</sub>)は低値を示したが、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>値では特別なことはなかった。これらに対するLH-RHテストでは、FSH、LH、PRL、TSH、ACTH、C、P、E<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>いずれも影響をうけなかった。他方TRHテストでは、PRLが著明に増加した。TSHおよびT<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>はコントロールなみに増加した以外は特別なことは認められなかった。

### 94 無排卵患者における LH-RH テストの検討 特に Estrogen との関係について

東京慈恵会医科大学産婦人科 \*佼成病院  
山本育代, 篠塚正一, 中島敏男, 細田肇  
蜂屋祥一, \*堀洋二, \*小幡功, \*杉田元

無排卵周期症及び無月経患者54例についてLH-RHテストを行ない、その成績と試験前の卵胞ホルモン値に基いて、臨床診断との関係を検討した。対象は、第一度無月経12例、第二度無月経31例、無排卵周期症11例であり、第二度無月経のうち原発性無月経は9例で、ターナー症候群4例、睪丸女性化症1例、原発性性腺形成不全症3例等の性腺性無月経と、その他1例であった。なお原発性無月経については、全例染色体のcheckを行なった。

方法：原則としてホルモン剤投与を行なう前にLH-RHテスト(100 $\mu$ g筋注法)を施行し、血清中E<sub>2</sub>の定量と共に、投与前、投与後15分、30分以後120分までのLH・FSHを測定した。

成績：①負荷前LH値が $10^{mU}/ml$ 以下例では、18例全てが第二度無月経であり、中枢性(視床下部、下垂体性)無月経であった。LH値が $10^{mU}/ml$ 以上例では第一度無月経及び散発性無排卵周期症の23例全例と第二度無月経のうち、性腺性無月経の全例8例が含まれたが、その他視床下部下垂体性の2例(クロミフェン投与後18日目及び加療中第一度無月経に移行した例)がみられた。②負荷前のFSH値が $25^{mU}/ml$ 以上では全例の5例が第二無月経であり、Anorexia Nervosa 1例の他は性腺性無月経であった。FSH値が $8^{mU}/ml$ 以下では第二度無月経が $\frac{9}{11}$ 例と高頻度に認められた。③LH-RHテストの結果30分値以外に最高値を示すものは僅か $\frac{7}{4}$ 例でありその結果30分値を $\Delta LH$ とし、負荷前LHとの比率を $\Delta LH/LH$ として負荷前血清中E<sub>2</sub>との関係を検討したところ、 $\Delta LH/LH$ が5.5以下でE<sub>2</sub>が $25^{Pg}/ml$ 以下では第一度無月経はなく、性腺性無月経の全例を含む第二度無月経が17例に認められた。 $\Delta LH/LH$ が15以上でE<sub>2</sub>値が $30^{Pg}/ml$ 以下の例は、Anorexia Nervosa、クッシング症候群及び下垂体腫瘍(術後)であった。それ以外の領域では、第一度無月経及び散発性無排卵周期症がみられたが、少数例のAnorexia Nervosaもみられた。

以上の成績に考察を加え報告する。

## 95 家兔諸内分泌腺に対する抗LH血清、抗FSH血清の免疫生物学的作用

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室  
中島 進・牧野恒久・飯塚理八

(目的) 本研究は、新しい免疫学的アプローチを応用し、まず実験動物モデルをLHあるいはFSHで免疫し、多量の抗LHあるいは抗FSH血清を産生し続ける状態で内因性のLHあるいはFSHを中和し、その欠落症状から逆に、LH、FSHの家兔諸内分泌腺に対する作用を窺うことを目的とした。

(方法) ovine LH(NIH-LH-S<sub>18</sub>)あるいはovine FSH(NIH-FSH-S<sub>11</sub>)を抗原とし雌家兔を免疫し、2週毎にboosterを繰り返す一方、同時に採血し、血中の抗体価をin vitroで<sup>125</sup>I-LHあるいは<sup>125</sup>I-FSHとの結合能から判定し、抗体価が十分に平衡に達した後屠殺し、脳下垂体、甲状腺、副腎、卵巢、及び子宮を剔出し、湿重量の変化とその組織像を比較検討すると共に、家兔のmajor progestinである20 $\alpha$ -hydroxypregn-4-en-3-one(20 $\alpha$ -OH-P)並びにEstradiol(E<sub>2</sub>)の血中レベルを免疫の期間モニターした。

(成績) 得られたLHあるいはFSHに対する抗体は、それぞれ<sup>125</sup>I-ovine LH, FSHと1:10,000倍希釈で約50%の結合能を示し、humanあるいはrat LH, FSHなどと交叉反応を示した。免疫群の諸臓器重量は、LH免疫群に於いては、卵巢および子宮の著明な減少がみられ、組織学的には、卵巢の間質組織の減少と、子宮内膜の著明な萎縮が観察された。一方、FSH免疫群に於いては、子宮重量の減少並びにその内膜の萎縮とともに、卵巢に於いては成熟卵胞の欠如が特徴であった。脳下垂体、甲状腺、副腎に関しては、LH、FSH免疫群共に、対照群と比較して著明な変化はなく、又、血中20 $\alpha$ -OHP、E<sub>2</sub>も低値ながら測定可能であった。

(考案) 以上の結果は、家兔に於いて、LHは、主に卵巢の間質組織に作用して、Luteotropinとして重要な役割を果たすと共に、FSHは、主に卵胞に作用して、その成熟に対して重要な役割を果たすことを示す事実であるが、一方、家兔卵巢は、LHあるいはFSHの刺激によらないbasal levelの20 $\alpha$ -OHP、E<sub>2</sub>の分泌が可能であることを示唆するものと思われる。

## 96 家兔卵胞発育に対する抗LH-RF血清及び抗LH血清の免疫生物学的作用機序

東京歯科大学産婦人科学教室  
椎名正樹、岡井良至、佐藤悠二、牧野恒久、高島 弘、大野虎之進

間脳視床下部-下垂体前葉-卵巢系におけるLH-RF及びLHの作用機構を包括的に解明する目的で、LH-RF及びovine LH(NIH-LH-S<sub>18</sub>)を抗原としてactiveに成熟雌家兔を免疫してLH-RF及びLHに対する抗体を産生せしめ、内因性のLH-RF及びLHの作用を中和し、家兔血中LH(LH-RF免疫家兔)及び20 $\alpha$ -hydroxypregn-4-en-3-one(20 $\alpha$ -OH-P)をRadio-immunoassayにて測定し、同時に下垂体・卵巢・子宮を組織学的に検索した。得られた抗LH-RF及び抗LH血清は<sup>125</sup>I-LH-RF, <sup>125</sup>I-ovine LHと1:2000, 1:10000倍希釈で各々20%, 50%の結合能を示した。更にそれらの抗血清の生物学の活性を検討するに、0.8 mlの抗LH-RF血清を4日周期のラットの発情前期の午後に静注投与するとLH及びFSHのsurgeが消失し翌朝の排卵が完全に阻止され、又、0.2 mlの抗LH血清をD<sub>8</sub>妊娠ラットに皮下投与すると、全ての妊卵の消失と共に血中progesteroneの減少を認めた。LH-RF及びLH免疫家兔の下垂体の重量は対照群に比較して明らかに有意な減少は認められなかったが、卵巢及び子宮のそれは著明な減少を示した。組織学的には、LH-RF及びLH免疫両群共に子宮内膜と卵巢間質の著明な萎縮を認めたが、卵胞の発育に関しては、LH免疫群では顕著な抑制はみられなかったが、LH-RF免疫群では卵胞の発育はある段階で完全に停止していた。一方、LH-RF免疫家兔の血中LH及び20 $\alpha$ -OH-Pは低値ながら検出可能であり、更にLH免疫家兔でも免疫前後を通じて血中20 $\alpha$ -OH-Pの濃度には有意の差は認められなかった。以上の結果は、家兔下垂体前葉及び卵巢は血中LH-RF及びLHが完全に中和されたのちにも、それぞれLH及び20 $\alpha$ -OH-Pを低値ながら分泌し得ることとLH-RFが同時にFSH-RFであることを再確認することを示唆するものと思われる。

## 97 男性不妊症例における間脳・下垂体・性腺系機能に関する内分泌学的、形態学的研究

日本大学医学部産婦人科  
 ○小笠原 仁 坂田寿衛 田 根 培  
 大屋 敦 柳沢洋二 高木繁夫

〔目的〕男性不妊症の原因を内分泌学的、形態学的見地から探究し、本症の診断と治療の有力な指針を得ようとした。

〔対象と方法〕対象は乏精子症25例、無精子症20例、Klinefelter症候群2例、正常対照5例、計52例。方法は①下垂体分泌能テスト：LH-RH 100  $\mu$ g 1回筋注、以下経時的に採血。血中LH、FSHの基礎値、反応ピーク値、ピーク倍率を測定。②下垂体negative feedback test：Testosterone (T) 100～200mg又はEstradiol (E<sub>2</sub>) 200 mgを1回筋注、以下経日的に採血。血中FSH、LH、T、DHTを測定。③睾丸機能の予備能テスト：HCG 1万単位を隔日5回筋注、その間各筋注直前に採血、各々について血中T、DHT、E<sub>2</sub>を同時測定。④内分泌検査前に睾丸組織検査を施行、光顕又は一部電顕的考察を施行した。

〔結果〕乏精子症～無精子症の殆どの症例に至っても上記①、②、③の血中の内分泌測定値では殆ど正常対照と有意の差がみられなかった。

この様な場合の組織所見では精子形成能不全がかなりの程度に証明されたが、これらの症例中には少くとも精子形成能の完全欠如例はみられなかった。

しかし、同じ無精子症でも血中FSHが上昇しているような症例では組織学的に精子形成能はなく、また血中FSH、LHの両者が上昇しているもの、たとえばKlinefelter症候群では高度の精細管障害のみならず、間質の過形成（光顕）、T合成能の高度障害（電顕）があることをみとめた。

〔考按〕現行の血中ホルモン検査法では必ずしも性腺機能を正確に評価しえない症例もあるため睾丸組織検査結果とより密接な相関々係のある各種の血中ホルモン検査法を併用することが望まれる。

## 98 17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yno 2, 3-d isoxazol-17-ol (DANAZOL) の視床下部・下垂体・卵巢系機能に対する作用および臨床応用

富山医科薬科大学、東京大学医学部分院  
 柳 沼 亮、岡村 隆、貝原 学、小林拓郎

DANAZOLは17 $\alpha$ -ethinyltestosteroneの誘導体である。

この物質には、エストロゲン作用やプロゲステロン作用は存在せず、僅かなアンドロゲン作用があると言われている。さらに抗ゴナドトロピン作用が証明されている。従って臨床的に広く使用されうる可能性があると考えられる。

この臨床応用の目的で、5人のボランティアに、この物質を1日600mg、月経周期の第5日目から20日間連続投与し、月経周期におよぼす影響を観察し、次の結果を得た。

一例においては、服用中経陰出血は認められず、服用終了後46日目に比較的多量の月経出血が出現した。

二例において、服用の第12日目より微量の経陰出血が服用終了頃までつづき、月経出血が服用終了後19日目あるいは34日目に出現した。

他の二例においては、服用終了頃に5から9日間の微量経陰出血が出現し、服用終了後25日目あるいは46日目に月経出血が認められた。

全ての症例において、服用中基礎体温が軽度上昇した。血中のプロゲステロン値から排卵は服用中抑制されたと推定された。若干の症例におけるLH-RH投与試験から、この排卵抑制は、この物質の視床下部作用によると考えられる。

臨床的に子宮内膜症患者に、1日800mgを長期間投与した結果では、子宮内膜を萎縮せしめ、症状の改善が認められた。

同様の投与方法により、卵巢欠落症状や更年期症状に対しても有効であると思われた。

機能性子宮出血や月経時乳腺痛にも効果が認められる場合があった。

これら疾患についての治療法を、症例を中心にして詳述する。

## 99 雌ラットの無排卵性不妊における高プロラクチン血症の意義

Effect of hyperprolactinemia on anovulatory cycle in androgenized female rats.

帝京大学医学部産科婦人科学教室  
佐藤直樹, 中浜之雄, 大川とみ, 岡野秀子  
上滝次郎, 沖永荘一, 荒井 清

Prolactin (PRL) の下垂体性 Gonadotropin (G) 抑制効果は、各種の動物で報告されており、人間でも高プロラクチン血症と無排卵性無月経の症例が報告されているが、その作用機序の詳細は不明な点が多い。一方生後5日令前後の雌ラットに Testosterone Propionate (T・P) を投与すると、加齢で高PRL血症になり、性成熟期に無排卵性不妊になる事が知られている(A-ラット)。今回我々はA-ラットを用いて加齢に伴う下垂体中及び血中FSH, LH及びPRLを経目的に測定し、無排卵性不妊の発現にPRL分泌が如何に関与しているか検討した。生後5日令のWistar系幼若ラットにT・P 100  $\mu$ gを皮下投与し、7, 14, 21, 30, 35, 及び44日令に採血屠殺し、下垂体中及び血中FSH, LH及びPRLをRIA法で測定した。TP投与群のFSHは下垂体中及び血中ともに7日~21日令に、それぞれ68.5  $\pm$  7.5  $\mu$ g/P及び1710  $\pm$  154.3 ng/mlとピーク値を示すが、対照に比べそれぞれ39-50%の有意な減少を示した。又30日~44日令では差はなかった。T・P投与群の下垂体中及び血中LHは、30日令(725.6  $\pm$  170.6 ng/P) 或は35日令(0.8  $\pm$  0.1 ng/ml) から加齢と共に上昇したが、対照群では35日令にそれぞれ473.8  $\pm$  229.5 ng/P及び0.5  $\pm$  0.1 ng/mlとピーク値を示しその後減少した。T・P投与群の下垂体中PRL値は30日令から加齢に伴い上昇し、35日令で47.5  $\pm$  5.6 mIU/Pで対照に比べ約2.4倍と有意に上昇した。(P<0.05)。一方血中PRL値も30日令から1268  $\pm$  418  $\mu$ IU/mlと対照に比し有意に上昇し(P<0.05)、以後加齢と共に著明に上昇する。この様にA-ラットでは下垂体中及び血中PRLは30日令から著明に上昇し高PRL血症を来すが、この時期では tonic LH分泌は抑制されず、phasic LH分泌の抑制が見られた。即ちA-ラットでは内因性高PRL血症の結果、phasic LH分泌が特に抑制効果をうけ、無排卵性不妊を発生すると推定される。

## 100 産褥および性ステロイドホルモン投与時の血清 Prolactin 値の変動について

近畿大学医学部産婦人科  
服部 浩, 吉田 威, 鈴木宏志, 淵 勲, 野田起一郎

Prolactinのもつ生理的意義、特に gonadotropin 分泌との関係については、まだ充分解明されていない部分が多い。

産褥1カ月における、母乳分泌状態と、血清 Prolactin 値と血清 FSH 値について、昨年の本学会において報告した。今回、我々は、産褥1カ月における血清 Prolactin 値、血清 FSH 値と、次回月経発来までの期間との関係、更に性ステロイドホルモン剤使用により、下垂体よりの gonadotropin 分泌を抑制した場合の、血清 Prolactin 値の変動について検討した。

分娩後における初日月経発来までの期間と産褥1カ月目における血清 FSH 値、血清 Prolactin 値との関係について検討し次の結果を得た。血清 FSH 値 4.0 ng/ml 以下では、月経発来日数は平均 145.0  $\pm$  89.1 日、その時の血清 Prolactin 値の平均は、87.1  $\pm$  31.4 ng/ml であった。血清 FSH 値 4.0 ~ 7.0 ng/ml では月経発来日数は平均 116.3  $\pm$  87.3 日、その時の血清 Prolactin 値 70.3  $\pm$  54.3 ng/ml であり、血清 FSH 値 7.0 ng/ml 以上では、月経発来日数 49.2  $\pm$  24.6 日、血清 Prolactin 値 16.7  $\pm$  4.4 ng/ml であり、血清 FSH 値、血清 Prolactin 値と次回月経発来までの期間との間に、密接な関係が認められた。

更に、産褥という時期ばかりでなく、子宮内膜症での性ステロイドホルモン長期連続投与患者の血清 Prolactin の変動、経口避妊薬として性ステロイドホルモンを周期的に投与した場合の血清 Prolactin 値の変動について検討したので、報告する。

## 101 In vitro における Haloperidol の Prolactin 分泌に対する抑制作用

日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室  
佐藤 嘉兵

向中枢神経物質、Haloperidol (HAL) の投与が、Prolactin (PRL) の分泌を促進させることが知られている。一方、HAL が下垂体前葉 (AP) に直接作用して PRL の分泌を抑制する可能性が示唆されているが十分な観察が少ない。本実験ではラット AP の In vitro 培養法を用いて HAL の PRL 分泌抑制作用について検討した。方法、<sup>1</sup>Wistar 成熟雌ラットを断頭後、直ちに AP を取り出し半切した。1 ml の 199 培養液を含む培養管 1 本につき半切 AP 4 コ含まれるようにした。半切 AP は同一個体からの半分を control 他の半分を実験群として組合せて用いた。30 分間の前培養を行い、その終了時に培養液を捨て、代りに各量の HAL を含む 1 ml の 199 液を加え、さらに 3 時間培養を継続した。培養は 37°C、O<sub>2</sub> 9.5% - CO<sub>2</sub> 5% の気相下で行った。培養終了時に AP の重量の測定を行った。培養液および AP 中の PRL 含量は Polyacrylamid gel による disc electrophoresis により測定した。実験Ⅰ、雄ラットの視床下部を視交叉から乳頭体まで、厚さ 2 mm、幅 2 mm の範囲で切り出しこの組織片 2 コと半切 AP 4 コとの同時培養を行った。この同時培養系への各量の HAL 添加が PRL 分泌におよぼす影響について検討した。培養並びにその他の方法は実験Ⅰに順じた。結果、実験Ⅰ、HAL の 2.5, 5.0, および 10.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の添加は培養液中への PRL の放出を有意に減少させた。しかし 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の添加では有意な減少はみられなかった。一方、培養後の AP 中の PRL 含量は 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の添加では有意な変化はみられなかったが、2.5, 5.0, および 10.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  添加では有意な減少を示した。実験Ⅱ、視床下部組織と半切 AP との同時培養においても、HAL 2.5, 5.0, および 10.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の添加は実験Ⅰ同様、培養液中への PRL 放出量を有意に減少させた。培養後の AP 中の PRL 含量は 2.5 および 10.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  添加により有意に減少した。以上の結果から HAL が AP に直接作用して in vitro における PRL 分泌に抑制的に働きかける事が示唆された。尚、HAL 投与ラット AP の in vitro PRL 放出についても検討した。

## 102 Sulpiride 投与例における下垂体卵巣系機能について

京大産婦人科，京大第二内科  
麻生武志，大迫文鷹，村田匡好，本橋 亨，  
渡辺恒久，蘇 鈞煌，松岡賢光，西村敏雄

近時消化器潰瘍治療薬として用いられている sulpiride (Dogmatyl・藤沢薬品) の一定期間服用後に乳汁分泌と月経異常が発現する事が注目されている。演者らは本薬剤の女性生殖生理機能に及ぼす影響を内分泌学的に検討し、興味ある知見を得たので報告する。対照として規則的な月経周期を有する健康婦人 volunteer を選び control cycle として基礎体温を記録せしめると同時に全月経周期にわたり採血を行い、血中 LH, FSH, prolactin, estradiol, progesterone 動態を分析し、mid-cycle の LH 及び estradiol の peak の存在と黄体期 progesterone パターン及び基礎体温の高温相の所見から、これらが正常排卵周期であることを確認した。ついで次月経周期 (treatment cycle) に sulpiride 300 mg/day を連日内服せしめ臨床症状の詳細な観察、予定月経の発来の有無・基礎体温及び前記血中ホルモンの経日的変化について検討を行った。さらに引続いて一部の症例に対し CB-154 を投与し経過の追跡を行った。なお plasma LH, FSH, prolactin は第一ラジオアイソトープ社製の各ホルモン測定キットを用いて測定し、plasma estradiol, progesterone は演者らがすでに報告した specific radioimmunoassay 法 (Aso T. et al, Clin. Endocr., 4, 173, 1975) を用いた。Control cycle では全て正常範囲内にあった plasma prolactin レベルは、sulpiride 服用開始と同時に上昇を開始し、服用中は 50-200 mg/ml の高値が持続した。Treatment cycle の mid-cycle には plasma LH, FSH, estradiol の peak を欠如するか control cycle に比して軽度の上昇をみるのみで、これに続く黄体期の plasma progesterone レベルも低く、基礎体温の変化も不規則、非定型的で明らかな luteal insufficiency の像を呈し、予定月経がみられないか極めて僅かな月経様出血のみをみる症例が多かった。Sulpiride 投与中止ないし CB-154 投与により prolactin レベルが下降した症例では、control cycle と略同様の血中ホルモンパターンと月経周期の回復が認められた。

以上の成績より sulpiride 投与が hyperprolactinemia をもたらし、これが排卵、黄体機能に影響を与える事が明らかとなった。本薬剤の上位中枢に対する作用に関してはさらに検討を要するが prolactin の生殖機能に対する生物学的意義の追求に有用な手掛りが得られたと考えられる。

### 103 Prolactin-secreting pituitary microadenoma を疑われた 2 妊婦例

群馬大学産科婦人科学教室  
伊吹令人、佐藤恒治、大和田信夫、  
重城利国

最近 prolactin-secreting pituitary microadenoma の診断に polytomography、血中 prolactin 定量、などによる方法が提唱され、一方無月経を主訴とする不妊症患者のなかに hyperprolactinemia を伴う症例があり、これらは clomid などの排卵誘発剤に反応しないことが判明しつつある。我々は血中 prolactin 高値、polytomography により prolactin-secreting pituitary microadenoma が疑われた 2 症例が CB154 投与によつて妊娠し、その全経過を観察する機会を得たので報告する。

症例 1. 26 才。[ ] より無排卵症のため治療を受けていた。[ ] 当科受診、LH-RH test では反応良であつたが、clomid 100mg 5 日間及び clomid 150mg 5 日間の投与に反応せず。[ ] Galactorrhoe に気付き血中 prolactin を測定したところ 340ng/ml と高値を示した。脳神経外科で検査を受けたところ眼底、視野その他神経学的異常はなく、EEG も正常、頭部単純 x-p 及びトルコ鞍部断層 x-p で軽度の double floor を指摘された。その後 CB-154 を投与したところ血中 PRL が下降し、始めて排卵したが、CB154 中止で血中 PRL 値は再上昇した。LH-RH、T-RH 同時負荷試験をおこなつたのち再度 CB154 を投与したところ投与中に排卵し妊娠した。

症例 2. 27 才。都内某病院で無排卵症のため Sexovid、clomid などによる排卵誘発をおこなつたがどれも無効であつた。LH-RH test では反応良、Galactorrhoe は認められなかつたが血中 PRL は 180  $\mu$ g/ml と高値を示したため脳神経外科で検査をおこなつた。眼底、視野その他に異常なく、頭部単純 x-p 及びトルコ鞍部断層 x-p で double floor が認められた。その後 CB154 を投与したところ血中 PRL は下降し、頸管粘液は増量したが 120 cm にとどまつたため progesterone 50mg を投与したところ排卵しそのまま妊娠した。

### 104 日本白色家兎胚の凍結保存に関する研究

岡山大学農学部畜産学科家畜繁殖学教室  
内海恭三、湯原正高、西村和彦

実験動物胚の凍結保存に関する研究は主としてマウス胚に進められ、その方法が他の動物種に応用されつつある。家兎胚についても胚の発育段階や系統によって耐凍性の異なることが報告され、とくに Belt Dutch 種の耐凍性の高いことが認められている。本実験では演者らがラット胚で開発した凍結融解法を用いて、日本在来白色種胚の発育段階と耐凍性との関係、およびこれと White Belt Dutch 種胚の耐凍性を比較した。

供試胚は両系統とも自家繁殖経産雌に FSH0.5mg $\times$ 6 および HCG150 I.U. の過排卵処置によつて得た。2-細胞胚は HCG 後 24~28 時間に卵管から、初期胚盤胞は 70~74 時間に卵管子宮接合部から回収した。宿主は HCG150 I.U. で排卵誘起させ同期化した白色種雌を用いた。14% DMSO を添加した生理食塩水・不活化自家血清 (2:1) よりなる凍結用媒液に室温下で胚を浮遊させ、凍結精液用プラスチックストローに封入して、0℃まで冷却した。水中に 5 分の静置後 -18 度の D.A. 中で媒液を氷結せしめ直ちに -7 度の D.A. 中へ移し、その①として 1 度/4 分で -24 度まで胚の脱水過程を経、-44 度に直冷後、0.5~1 度/分で -79 度まで冷却後、-100 度 LN<sub>2</sub> ガスさらに -196 度 LN<sub>2</sub> ガスに各々 10 分静置後 LN<sub>2</sub> に浸漬した。その②として -7 度から 1 度/分で -56 度までさらに 1 度/分で -79 度まで冷却後、-100 度および -196 度の LN<sub>2</sub> ガスを経て LN<sub>2</sub> へ浸漬した。融解は 20 度の室温で 4 分間放置後、融解寸前に 37 度温水中にストローを移して完了した。37 度で 5 段階に分けて DMSO を除去し、検鏡によつて形態的観察の後、体外培養か宿主への移植によつて胚の生存性を確認した。

白色家兎の 2 細胞胚と胚盤胞の融解後の形態および体外培養による発育性も後者の方が良好で 80% 以上の生存率を示した。とくに②の法では融解後の DMSO 除去時の退行変性が著しく改善された。胚盤胞の移植後の発育は①の法では従来の演者の報告の如く数%に過ぎず、②の法では 40% の新生児が得られた。この成績は Belt Dutch 種のそれに匹敵する良好な成績である。又、既報の如く、ラット胚では①の法で良好な結果が得られていることから、種による耐凍性の機作の異なることも暗示された。

## 105 Catalase の発生学的研究

第1報：家兔卵，胎児での出現について

東邦大学医学部第2解剖<sup>①</sup>，生化学<sup>②</sup>，産婦人科<sup>③</sup>，  
ライオン油脂中央研究所<sup>④</sup>。  
宮崎恭子<sup>①</sup>，加藤守男<sup>①</sup>，天野久夫<sup>②</sup>，久保春海<sup>③</sup>。

目的：Catalase [1.1.1.6]は広く生物に存在する酵素でその作用機転生成などの研究はきわめて多い。しかし発生学的経過における catalase の出現についての報告はまだない。われわれは家兔の卵および胎児で catalase の出現する時期を検討した。

材料および方法：家兔未受精卵，5.5日，6日目受精卵，14日目胎児。

未受精卵：PMS 100 Iu 筋肉注射後48時間目にHCG 100 Iuを静注し，その後15時間目に未受精卵を摘出した。

受精卵：交尾後5.5日および6日目の卵を摘出した。

14日目胎児：交尾後14日目の胎児を摘出し，頭部，胸部，腹尾部に3分割した。

1% - glutalaldehydeで，卵は1時間，胎児は2時間固定し，胎児はTissue sectioner によって30μに薄切した。

染色液：○ 3, 3'-diaminobenzidinetetrahydrochloride 80mg  
○ trio-malate buffer pH9.2 39.2ml  
○ 1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

上記の試薬を濾過後，IN-NaOHによりpH9.2に調製。inhibitor: 3-amino 1, 2, 4-triazole又はKCNを染色液に加える。

上記の材料を調製済みの染色液およびinhibitor混入の染色液に入れ，37℃ 6.0 incubateし，オスミウム染色，脱水，エポン包埋後電顕切片とした。

現在，catalaseを直接染色する事は，かなり困難とされているため，われわれはmicrobody( Peroxisome)を染色し，間接的にcatalaseの存在を証明する方法を用いた。

結果：以上の方法による染色では，未受精卵，受精卵にmicrobody( Peroxisome)の存在は観察されず，従ってcatalaseも存在しないと推定される。14日目胎児では明らかにmicrobodyが認められ，catalaseの存在を間接的に証明することができた。

## 106

## Fibrinoid の機能的意義に関する研究

東海大学医学部 産婦人科 II

塩塚 幸彦 小林 一夫 藤井 成彬  
佐藤 徹 林 茂一郎 林 茂興

胎盤；及び絨毛脱膜接合部に出現する Fibrinoid は妊婦現象に重要な役割をなしていると推定されているが，その機能的意義は明らかではない。我々は従来より妊娠初期 絨毛脱膜接合部に発現するFibrinoidの経時的变化を追求し，すでに第21回不妊学会総会，第25回産婦関東連 部会で発表している。

今回Fibrinoidの組織学的検索を行うと共に超微形態学的検索を行い，さらにWISTER—今道ラットを用い，妊娠日数によるFibrinoidの出現を経時的に追求したので報告する。

検索方法及び検索対象：子宮筋層等の合併症のため摘出せる妊娠子宮，さらに人工妊娠中絶による材料を用いた。

光顕的にはホルマリン固定及びカルノア固定とし，HE染色，Vangison染色，Masson染色，~~2~~銀染色，PTH染色，Fibrin染色，PAS染色，トルイジンブルー染色を行なった。電顕的には，2.5%グルタルアルデヒド，及び1%オスミウム<sup>①</sup>の二重固定，EPON812包埋し，電顕的観察撮影を行なった。また，WISTER—今道ラットを用い，妊娠5日より20日までの経時的变化を組織学的に追求した。

検索結果：ヒト例では，妊娠5週においてすでにFibrinoidが出現しており，週数の推移と共に増加し，9週—10週になると絨毛脱膜接合部にほぼ連続した出現を示した。超微形態学的検索では，微細線維状構造，electron densityの高いamorphousな構造，collagen fiber，変性融解せる細胞内小器官の散在を認めた。以上の事より我々はFibrinoidの発現が絨毛間胎盤形成と密接な関係があり，その機能は母体側の絨毛細胞侵襲に対するprotectorとして重要な役割をなしているのではないかと考えている。なを，現在，ラットにおける妊娠週数の推移によるFibrinoidの発現を検討中である。

## 107 ヒト透明層の Sperm binding Properties

東海大学産婦人科 慶応大学産婦人科\*  
井上正人 藤井明和  
鈴木秋悦\* 飯塚理八\*

哺乳類の卵子は糖蛋白質から成る無構造の膜、透明層におおわれている。透明層は精子侵入に対する最大の関門であり、又多精子受精から卵子を守る重要な役割を果たしているにもかかわらず、その分子レベルでの構造についてはほとんど何も分っていない。

最近、Plant lectin がハムスター透明層と特異的に結合し受精を阻止すること、卵巣に対する抗体が透明層表面に沈着物を形成し、精子の結合及び侵入を阻止することが報告され、透明層レベルでの新しい避妊法の可能性を示唆するものとして興味深い。しかしながら、これまでヒト透明層に関する研究は、我々の知るかぎり、ほとんどなされていない。前回我々はヒト透明層の Solubility properties がマウス、ラット、ハムスターのそれとかなり異なることを報告し、ヒト透明層の特異性を指摘した。

今回はヒト透明層の Sperm binding Properties を調べ、さらに Trypsin, Plant lectin, 抗卵巣抗体の影響について検討した。婦人科手術時卵胞より吸引採集した卵子をヒアルロニダーゼ処理にて顆粒膜細胞を完全に除去してから実験に供した。受精された新鮮な精子は透明層に結合出来ないが、精漿除去後1時間培養した精子は多数結合した。しかし、マウス及びラットの透明層には結合出来なかった。0.01% Trypsin でヒト卵子を30分間処理すると、透明層の精子結合能は消失した。結合した精子は電顕上すべて正常な尖体を有しており、4時間の培養でも精子の透明層通過は認められなかった。

従って、ヒト透明層には種特異性の精子結合部位があり、蛋白部分がその本体であろうと推定される。

しかし、精子—透明層結合と Capacitation との関係についてはなお不明である。ヒト卵巣に対する抗体を家兎を用いて作成し、これをヒト透明層に作用させると、暗視野で light scattering 現象が見られ、精子の結合は阻止された。

## 108 卵子の発生組織学的研究

(2)人工 hatching 後の家兎受精卵の移植について一

東邦大学医学部第二解剖学教室  
野沢 あき子・加藤 守男

目的； 家兎の着床ま近い胞胚の被膜が単なる透明帯のみから形成されているのではなく、卵管（ムチン層）、子宮の分泌物、特に子宮分泌物がその構築の主体であること、また in vivo ではムチン層の付着により hatching が抑制されていることを報告した。

一方 Onuma 1968 らは in vitro の hatching による完全な裸出卵を移植しても、この卵は発育能を持たないことを報告している。そこで、I) 酵素による透明帯除去後の裸出卵を移植し、ムチン層付着による膜形成の有無と、その膜が透明帯の代りの膜として卵の発育が認められるか否か、II) ムチン層付着 (early expanding blastocyst) 卵を用い、透明帯を破って一部の細胞質をムチン層内に裸出（以下ムチン層内 hatch 卵）させて、移植後の卵の発育の有無を調べ、受精卵に対する透明帯とアルブミン層の役割を比較した。

方法； 自然交配あるいは、過排卵誘起した家兎の 8~16 cell stage 卵を用い、透明帯の除去は、Mintz (1962) の方法に準じて行った。裸出卵の発育能を調べるために一部の卵は in vitro で培養した。ムチン層内での hatching の誘起と移植は交配後 3~4 日目胚のものを用いた。hatching 誘起は卵の直径より小さい径の micro pipette を自作し、pipetting による物理的的刺激あるいは in vitro 培養による卵の発育によって誘起した。Recipient は HCG 100iu 投与により疑妊娘誘起を施したものをを用いた。

結果； 8~16 cell stage 卵は移植回収後卵の周囲にムチン層の付着を認めしたが、卵分割は認められず退行変性していた。培養卵は分割がみられた。ムチン層内 hatch 卵は移植後正常な発育がみとめられた。

考察； ムチン層内 hatch 卵が発育能を持つこと、これがマウスやラット等で hatching によって透明帯が消失する時期と一致していること、さらにこの時期以後透明帯はムチン層内で切れ切れになってしまうことから、この時期にはすでにムチン層の方が透明帯よりも卵の保護的役割が強くなっていると考えられる。

## 109 性発生異常症の臨床的分析とその social handicap よりの救出について

川崎医科大学 産婦人科学教室  
小川重男, 佐藤恒雄, 三上知治, 杉山 守

性腺, 性管発生異常症は, 性分化, 内分泌学, 染色体分析などの立場より多くの研究が行われているが, それら症例の臨床上的取扱いについての研究は少い。われわれは自験 79 症例について, 臨床の立場から分析を行った。年齢別主訴では, 10 才以下では, indifferent genitalia (I.G.), 発育遅延, 11 才~20 才では性腺発生障害, 腔欠症による原発性無月経, 20 才以上では腔欠症が多い。幼児期の I.G. では, 性腺の性別が判定されても, 思春期以後の性腺機能と第 2 次性徴発達の予見が困難であること, 新生児の I.G. ではこれに加えて出生の届出期日の規制により, 必要な各種検査成績が迅速に得られなければならず, これら症例の性の決定と治療方針の決定は容易ではない。思春期以後の性腺発生障害の種類, 程度の判定には, 詳細なホルモン測定, 染色体分析が不可欠である。出生時の不適切な性決定, 届出により長期間にわたって深い苦悩を強いられている患者が非常に多いことは重要な問題である。本症患者はそれぞれの異常のために抑圧された生活を行っているが, ①患者同志がグループをつくりはげまし合うことが不可能 ②性に対する欲求は正常人と同様であるが, 愛情問題では, 奇形, 性交不能のために常に回避的にならねばならず, 結婚も不能 ③これらの症例の性決定, 治療方針決定のために行われる多種類の検査を短日時に系統的に行う医療機関, 医師がないため, 転医を繰り返えさざるをえないことは本症患者の重大な social handicap である。われわれはこれら症例の治療の実際より, その治療方針の原則は, 医学的性 (性腺, 性管, 外陰, 染色体, 内分泌機能) の決定に続いて, 性交能力, 届出された性を重視し治療を行うことおよび本症に対し系統的, 迅速に正しい治療方針を決定できる医療機関を確立することが急務と考える。

## 110 hormone-induced female intersex について

千葉大学医学部泌尿器科学教室  
片山 喬・相川英男・柳 重行  
島崎 淳

妊娠初期に流産防止の目的で gestagen を投与した場合、その胎児が女兒であれば出生時に外陰部異常のみられることがあるという、いわゆる hormone-induced female intersex の存在は周知の事実であるが、われわれも昭和 34 年より 37 年にかけて 7 例を経験し報告している。しかしその後は全くこうした症例をみるこゝとなかつたが、最近本症と思われる 2 例を経験したので、この症例につき報告すると共に、かつて経験した症例の予後についても述べる。

最近の 2 例は生後 5 ヶ月および 2 才 11 ヶ月で、いずれも母親が妊娠初期に切迫流産のため黄体ホルモンの投与をうけていた。両例とも出生后すぐ外陰部の異常に気付いたが、chromosome は 46/xx、尿中 17 K S は正常であつた。

以前経験した症例の予後調査では陰核切断のみで十分なものが多く、性機能、性格形成の上においても問題はみられないように思われる。

## 111 Klinefelter 症候群における taurodontism の出現頻度

京都大学医学部泌尿器科学教室<sup>\*</sup>, 同口腔外科学教室<sup>\*</sup>  
小松洋輔<sup>\*</sup>, 友吉唯夫<sup>\*</sup>, 吉田 修<sup>\*</sup>, 藤本 篤<sup>\*\*</sup>,  
吉武一貞<sup>\*\*</sup>

taurodontism は Keith (1913) によって提唱されたもので、形態異常歯の一種である。冠部歯髓腔の深化が歯根部にまでおよび、歯冠と歯根との区別の不分明化、セメント、エナメル境界の消失、歯根形態の異常を示す歯を云う。

taurodontism を示す症例には染色体異常をふくむ先天性異常をほかに有する頻度が高いといわれる。稗田ら (1971) は taurodontism の症例から 47, XXY Klinefelter 症候群を見出し、注目を集めた。Klinefelter 症候群では taurodontism の頻度は高いという記載は散見されるが、どの程度のものか、現在、なお明らかにされていない。この点を明らかにするために不妊症によって発見された 47, XXY Klinefelter 症候群について、次の検討をした。

24 例の全歯パノラマ型レ線フィルムより第 1, 第 2, 第 3 大臼歯について、crown と body の長さを計測し、crown : body 比を算出した。対照として、口腔外科学教室の所蔵する全歯パノラマ型フィルムより無選択に抽出した Klinefelter 症候群と同年代の男女各 72 例を用いた。

これらの資料から Klinefelter 症候群における taurodontism の頻度を上記の各歯別、個体別に算出し、対照男女のそれと比較した。

## 112 Klinefelter 症候群の精神神経学的研究 ——性格検査を中心に——

東邦大学泌尿器科<sup>\*</sup>, 同精神神経科<sup>\*\*</sup>  
松本英重<sup>\*</sup>, 安藤 弘<sup>\*</sup>,  
石井紀道<sup>\*\*</sup>, 新井尚賢<sup>\*\*</sup>

Klinefelter 症候群に関する精神医学的研究は多数報告されているが、一般の社会人として生活している本症候群の系統的な精神病理学的研究は殆んどみられず、本邦では最近、河田、青木らが不妊を訴えて来院した症例について精神医学的観察を行なっているのみである。我々は不妊あるいは外生殖器発育不全を主訴に来院した 11 例の Klinefelter 症候群に、問診、知能検査 (WAIS)、性格検査 (Y-G test, TPI, Rorschach test)、脳波検査を施行し精神医学的検討を加えた。一部はすでに第 3 6 3 回泌尿器科学会東京地方会、第 6 5 回日本泌尿器科学会総会に於いて報告したが、今回は性格検査を中心に報告する予定である。

対象とした 11 症例は、いずれも精神疾患の既往や家系に精神病負因のない、一般の社会生活を営んでいる症例で、年齢は 24 才から 43 才まで、既婚者 6 例、未婚者 5 例である。

1. Y-G test : 11 例に行なった Y-G test の結果は、A 型 1 例 (9.1%)、B 型はなく、C 型が 7 例 (63.6%)、D 型が 2 例 (18.2%)、E 型が 1 例 (9.1%) であった。11 例中 7 例 (63.6%) が C 型で、内省的な性格傾向がみられるが、安定した社会適応性を示し、A 型、D 型の 3 例を含めると 11 例中 10 例、90.9% に社会適応性が認められた。E 型の 1 例は抑うつ性 scale が最高値で不安定消極型を示し、内省的、情緒不安定な傾向がみられた。

2. TPI : 11 例中 9 例 (81.8%) は、臨床的 scale で正常範囲ではあったが、6 例 (54.5%) に hypochondria の total score が 60 を越えており、心気症的意識がうかがわれた。2 例は、それぞれ hebephrenia と epilepsy の total score が異常値を示した。

3. Rorschach test : 総反応数 (Tt.R.) は、平均 16.9 で、 $< 20$  が 9 例 (81.8%) あり、自発性、創造性の乏しさが示唆された。又、初発反応時間 ( $T_1/R_1$ ) も平均 2.43 秒と長く、30 秒以上が 4 例 (36.4%) あり反応性の円滑な表出に欠け、情緒不安定な傾向がみられた。New F+ $\%$  では、 $\leq 70$  が 8 例 (72.7%)、P 反応では 5 例に低値を認め現実検討力の低下、一般的認知能力あるいは公共的知覚の乏しさがうかがわれた。体験型では外拡型 2 例、内向型 2 例、両向型 1 例、両貧型 6 例 (54.5%) であった。

## 113 Mayer-Rokitansky-Küster 症候群の臨床経験

名古屋大学医学部産婦人科学教室  
 萬羽進, 木村隆, 下須賀洋一, 東出香二,  
 成田収, 中西勉, 友田豊

膣欠損症は古くから知られている性器奇形であるが、近年、Hauser が、正常卵巣と卵管を有しながら、子宮は痕跡様で、膣欠損を伴う症例を、Mayer-Rokitansky-Küster syndrome (MRK-syndrome) と呼称し、注目されるようになった。

本症候群の痕跡子宮は様々な程度のもが存在し、膣欠損も不完全なものまで含めると、本症候群は多様な様相を呈す。我々は、最近10年間における、本症候群と考えられる21例について、内分泌学的、細胞遺伝学的更にMüller管の分化、発育程度について検索し、泌尿路系の異常合併についても検討を加えた。

内分泌学的検索により、卵巣機能は、ほぼ正常な機能を示しているが、子宮は痕跡子宮を有するもの2例、両側に痕跡子宮を有するもの10例、子宮を認めないもの5例、わずかに内膜組織を有するもの4例であった。細胞遺伝学的検索では全例、46, XXであった。

治療としての各種造瘻術の施行成績についても発表する。

## 114 マウスにおけるエチレングリコールジメチルエーテルの催奇形性に関する研究

東京女子医大 産婦人科 公衆衛生学教室  
 植村和子 大内広子 石津澄子

1) 目的：近年環境汚染物質など有害な化学薬品による催奇形性に関する研究がさかんである。私共は化学工業で使用されているエチレングリコールジメチルエーテル ( $\text{CH}_3\text{OCH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) を、妊娠動物に経口投与し、催奇形性の有無を検討した。

2) 方法：マウスはICRチャールズリバーを用い、♂14週令と♀12週令を交配させ、妊娠7、8、9、10日目の4日間、上記薬剤を490 mg/kg、350 mg/kg、250 mg/kgの割合に経口投与し、奇形発生の有無を対照群と比較した。

3) 成績：490 mg/kg 投与群は胎仔数407例中53例 (13.0%) に外脳症、尾欠損などの外表奇形が見出され、350 mg/kg では340例中14例 (4.1%) に、250 mg/kg 群では333例中1例 (0.3%) に、対照群では306例中1例 (0.3%) にという発生率で明かなDose-Responseが見られた。同様に死亡率も490 mg/kg 投与群では80例 (19.7%)、350 mg/kg 投与群で44例 (12.9%)、250 mg/kg 投与群で42例 (12.6%) 対照群においては34例 (1.1%) で、この場合も高濃度投与群に死亡例が多かった。さらに胎仔重量は対照群に比し、高濃度投与群程低値の傾向にあった。

4) 独創点：有害な化学薬品による、催奇形性の報告は従来多くされているがエチレングリコールによる研究成績は未だ報告がなく、私共の実験結果から、本物質によってかなり高率な奇形仔の発生があることが明らかになった。

## 115 PMSとHCGによるマウスの過排卵誘起におよぼす遺伝要因の影響

日大・医・衛生, 日大・医・公衆衛生  
伊藤 雅夫 遠藤 克

GTHによる過排卵反応に影響をおよぼす要因としての遺伝的背景を明らかにする目的で, C<sub>57</sub>BL/6系 CF#1 系マウスを用いF<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, 両親系へのBack-Cross を作出し, PMSとHCGに対する排卵反応性をそれぞれの動物で比較した。

1) C<sub>57</sub>BL/6系, CF#1 系の自然排卵数は8.8, 12.5であり, CF#1 系において有意に高かった。F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, BL-BC (F<sub>1</sub>×C<sub>57</sub>BL/6), CF-BC (F<sub>1</sub>×CF#1) における自然排卵数はそれぞれ13.5, 13.1, 12.3, 13.8であり, F<sub>1</sub> におけるHeterosis が認められ (Potence Ratio 1.54)。同時に高い斉一性が認められた。またF<sub>2</sub>, CF-BC においてもHeterosis の影響をうけているものと推察された。

2) PMS 1.5, 10 IUにHCG 5 IUを投与した時の排卵数は, PMSの用量が増加するにもなって直線的に高くなることが認められた。この時の用量反応直線の回帰線数は, C<sub>57</sub>BL/6 2.67, CF#1 1.96であり, F<sub>1</sub> は両系の値を有意に越える5.00であった。また, F<sub>2</sub>, BL-BC, CF-BC においてはC<sub>57</sub>BL/6と類似した値を示した。すなわち, 過排卵誘起による排卵数, 回帰係数ともに強いHeterosis の発現 (Potens ratio: PMS 1.5, 10 IU でそれぞれ1.62, 9.09, 28.17) が認められた。

3) 過排卵誘起による排卵数の自然排卵数に対する増加率は, 総体的にみて, C<sub>57</sub>BL/6 > CF#1 であり, F<sub>1</sub> は両系を越える高い増加率を示し, F<sub>2</sub>, BL-BC, CF-BC は両系の中間値を示した。

4) 自然排卵数, PMS 1.5, 10 IU 投与時の排卵数におけるHeritability をF<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> の表型分散から推定すると, それぞれ0.48, 0.51, 0.45, 0.20であり, PMS 10 IU 区において低くなるのが特徴的に示された。

5) 以上のようにPMSとHCGで過排卵を誘起した場合の排卵反応に対するHeritability は, GTHに対する反応性における従来の報告に比較して高いことが示されており, 同時に強いHeterosisが発現することが認められたことは, 過排卵反応に影響をおよぼす要因として遺伝的背景が大きなweight をしめていることが推察された。

## 116 経口避妊薬服用時における代謝の変動と下垂体機能

聖マリアンナ医科大学産婦人科  
林 方也 神谷 卓 石井明治 服部 香  
浜田 宏

各種の合成steroid がいわゆる "pill" として頻用されているが, 近年その代謝および内分泌に与える影響が重視されている。

我々も1967年以来, norethisterone 2mg+mestranol 0.1mg を1~7 2周期投与した20例および対照12例に50g OGTT を実施すると同時に, IRI, FFA, TG, 蛋白分画の測定を行ない18回総会で発表, 21回には服用中止後の変動について報告したが, さらに今回それと同時に行った下垂体機能としてのHGHの動態および血中FSH, LHの変化について検索を試みた。

服用16~20日目, 静脈血GTTは正常型8, 境界型5, 糖尿病型8例であり, それに対するIRI responseは正常型でほぼnormal pattern, 境界型でやゝ異常, 糖尿病型で異常をみる症例が多い。脂質代謝としてのNEFA, TG の変化も, 糖代謝の変動に比例してみられた。HGHは, GTT正常型で施行前正常範囲, 60分, 120分でやゝ低値, 180分で正常域に復し, 境界型でも同様であるが, やゝ値の変動が大きかった。さらに糖尿病型では, 施行前は正常域を示す症例が多いが, 60分, 120分では値の変動が大きく高値傾向を示し, 180分では逆に低値をみることが多い。

FSH, LHは各型いずれにても低値を示し, GTT施行中の変動は認められない。さらに糖および脂質代謝との関連においては, とくに著しい傾向はみられないが, 糖尿病型にFSH抑制がより強く, 正常型にやゝ高値を示す症例も存在した。LHに関しては, すべて抑制を示し差異はない。

以上, pill 服用中の代謝の変動と下垂体機能としてのHGH, FSH, LHの動態について検索し, その関連についての多少の考察を加えた。

## 117 経口避妊薬長期投与時の副作用に関する研究 — 第4報 血液凝固・線溶系及び血清脂質の変化について

関東通信病院 産婦人科  
木暮正彦, 塚田一郎, 街風喜雄

- ステロイド避妊薬の長期服用による血液凝固能亢進を検索する目的で, 服用者の血液凝固能, 線溶能, 血清脂質の測定を行ない, 以下の成績を得た。対象は, 服用前46例, 服用1年未満23例, 服用1~2年24例, 2~5年26例, 5~8年17例, 8~11年14例である。
- 1) 凝固能: Lee-White 凝固時間, ヘパリン凝固時間, プロトロンビン1段法, トロンボテスト, P-Pテスト, 第V因子, 第VII因子及びフィブリノーゲンを測定した。フィブリノーゲンについては服用後異常な高値を示すものがあつたが, 他の因子についてはピル服用による変化は認められなかつた。
  - 2) 線溶能: ユーグロブリン溶解時間, SK加ユーグロブリン溶解時間, ユーグロブリン平板法(標準法及び加熱法), 全プラスミン平板法(標準法及び加熱法)を行った。分層溶解時間に関しては服用前後及び服用年数による変化は認められなかつたが, フィブリン平板法の諸検査値は服用後やや高くなる傾向があり, とくに服用2年未満の群で異常高値を示すものが数例ずつ認められた。
  - 3) 血清脂質: トリグリセライドとリポ蛋白( $\alpha$ , pre- $\beta$ ,  $\beta$ )を測定した。トリグリセライドはピル服用後やや高値を示す傾向が明らかで, 服用2年未満の群で異常な高値を示す例が数例あつた。リポ蛋白については一定の傾向を認め難いが, 服用2年未満の群で, pre- $\beta$ 分画の著増と $\beta$ 分画の著減を示す例があつた。
  - 4) 総括: これらの検査法では血栓症の予知は困難であるが, 上述の成績からみて, 血液凝固能の亢進はピル服用後2年以内に起りやすく, 2年を超える長期服用者では血栓症発生率が却って減少するのではないかと思われる。
- なお, 同一人における凝固線溶系の値と血清脂質の値との間には相関関係は認められなかつた。

## 118 経口避妊薬服用婦人のLDH isozyme patternについて

新潟大学医学部産科婦人科学教室  
○佐藤芳昭, 鳥取孝成, 小川弘良  
高橋 威, 竹内正七

- 経口避妊薬(以下pillと略)を服用した際にみられる副作用として肝への影響や, 血液への影響が報告されている。今回わたくしたちは全身に広く分布し, その酵素学的な isozyme pattern 分析により病態や臓器別診断に役立つと言われている lactate dehydrogenase (LDH) isozyme を pill を服用した患者血清にて, 経月的に追求し非妊および妊娠の control と比較して酵素学的にその全身に対する影響を検討して興味ある結果を得た。
- 方法と対象: LDH-isozyme pattern の分析には寒天ゲル電気泳動法により分画したのちテトラゾリウム色素還元法で染色, デンシトメトリーによりその百分率を算出し陽性例よりLDH<sub>1</sub>, LDH<sub>2</sub>・・・LDH<sub>5</sub>とした。対象はpill (ovulen 50, sophia A) を combination method で服用した婦人10例(28検体), 妊娠30例, 妊娠中毒症19例, healthy control 16例について採血し, 直ちに測定に供した。
- 結果: 総LDH値で正常値上限(500単位)をこえたのは妊娠51% 健康婦人7%, pill服用者0%であつた。LDH isozyme よりみるとpill服用群ではcontrolと比較し服用1ヶ月目ではLDH<sub>4</sub>, LDH<sub>5</sub>の上昇をみとめ, 服用4~5ヶ月目では妊娠中毒症と類似するpattern (LDH<sub>2</sub>, LDH<sub>4</sub>, LDH<sub>5</sub>の上昇)を示した。
- 結論: LDH isozyme により臓器に由来する特徴的なpatternがみられる。今回はpillを服用したことが生体にいかなる負荷の形をとっているかを解明する目的の1つとしてLDH isozyme による分析を試みて, このpatternに反映されたものより, pillが主としてLDH<sub>4,5</sub>(肝や骨格筋), LDH<sub>3</sub>(肝, 脾, リンパ節)への負荷をもっていることを知り, 服用後の連続追求patternは正常妊娠よりも中毒症形に似ていることが判明し, pill服用者への検査としてLDH-isozyme が有意義と考えた。

## 119 ethynodiol diacetate-ethynyl estradiol 合剤の 生物学的効果発現について

京都府立医科大学産婦人科学教室

○木村 正  
東山 秀 聲

ethynodiol diacetate (EEDDA) と ethynyl estradiol (EED) の配合比率が異なる 3 種類の合剤について、その生物学的効果と効果発現に関し検討した。使用した 3 種類の合剤は EEDDA/EED が 10, 20 および 40 の製剤である。生物学的活性は progestational activity は Mcphail assay にて、estrogenic activity は未熟雌マウスに対する uterotrophic effect により、anti-estrogenic activity は estrone の子宮肥大効果に対する抑制効果により行なった。progestational activity は EEDDA/EED が大であるほど強く、その比が 40 の製剤は最も活性が強かった。3 種類の合剤とも、少量では活性が上昇した後下降するという特異な用量反応曲線がえられた。これは、それぞれの合剤のもつ anti-progestational な効果によるものである。estrogenic-activity は EEDDA/EED が小であるほど活性が強くなり、3 種類の合剤とも大量では反応が低下した。この特異な用量反応関係がえられるのは、大用量では合剤の抗 estrogen 効果が強く作用するためである。anti-estrogenic-activity は EEDDA/EED が 10 の製剤の少量投与時には、この効果は認められなかった。しかしながら、この製剤でも用量を増すと anti-estrogenic activity は用量に応じて強くなった。他の 2 種類の合剤、すなわち EEDDA/EED が 20 と 40 の製剤では、少量から用量の増加にしたがって anti-estrogenic activity は強くなった。

以上のように、EEDDA と EED の合剤の progestational activity, estrogenic activity および anti-estrogenic activity は EEDDA と EED の生物学的効果に加えて、合剤として持つ種々の生物学的効果が互いに増強作用を示したり、あるいは干渉した結果表現されると推定された。

## 120: Medroxyprogesterone acetate 投与における 家兔卵巣の組織学的研究並びにその修復過程について

：都南総合病院産婦人科  
：高野 利典、阪口 耀子、蜂屋 祥一

排卵抑制剤に関しては臨床的に種々の薬剤が使用され、それについて、多くの研究報告がなされている。しかし、その卵巣の形態的变化については未だ詳細な報告はみられない。今回我々はこの点につき Medroxyprogesterone acetate の 10~30 mg/kg を家兔に投与した時の卵巣の組織学的所見を検索し、更にその修復過程についての検討を試みいささかの知見を得たので報告する。

実験材料：使用家兔は成熟日本白色種雌家兔（初体重 2000 gr ~ 3000 gr）を使用し、使用薬剤は Medroxyprogesterone acetate 10 mg/kg ~ 30 mg/kg 並びに PMS 及び HCG を用いた。使用薬剤の投与方法は、Medroxyprogesterone acetate 10 mg/kg ~ 30 mg/kg を各々 3 ヶ月に 1 回の割合で家兔の背筋に注射し、投与期間は 3 ~ 9 ヶ月である。又修復過程については投与後 3 ヶ月、6 ヶ月の各々につき検討した。剔出卵巣は直ちにカルノア固定し、染色方法としてはヘマトキシリン・エオジン染色、ワンギーソン染色、アザンマロリー染色、PAS 染色を施行した。

実験成績：Medroxyprogesterone acetate 10 mg/kg 投与群に於ては黄体形成が認められた。20 mg/kg 投与群では発育卵胞の増加、間質腺細胞の軽度肥大を認め、30 mg/kg 投与群では成熟型卵胞の変性と間質腺細胞の肥大が著明であった。長期投与群では各型卵胞数の減少を認めた。その修復過程に関しては、20 mg/kg 投与群に於て 6 ヶ月目に交尾排卵処置後、各型発育卵胞の増加発現と黄体形成並びに間質腺細胞の軽度肥大を認めた。しかし、30 mg/kg 投与群に於ては各型卵胞数の減少と間質腺細胞の肥大が著明で、未だ卵巣の修復が十分でないことが示唆された。以上の観点より、Medroxyprogesterone acetate 投与における卵巣の修復過程は、その量と投与期間に影響をうけると考えられ、従って排卵抑制剤の臨床的応用に際しては今後とも十分なる検討を要するものと思われる。

## 121 IUDの材質、形態、表面積、及び弾性とその効果に関する臨床的研究

小山市立小山病院産婦人科  
大内義也 石浜淳美

子宮内避妊装置（以下IUDと略す）は、ビルとともに有効な避妊法の1つとして、広く世界中で使用されてる。

しかし、今日に至るも、いまだその作用機序が不明のところから、形態を異にした各種のIUDが世界各国から報告されている。

それらのIUDは、その形態によつてその効果に多少の違いがあり、何が原因かその判定が困難である。

われわれは同じ材質、同じ形態で表面積及び弾性を変えたA・B2種のIUDを試作し、ほぼ同じような対象に、同じ医師が短期間のうちに装着した。

A型120例、B型78例を装着し、2年間経過を観察し、Tietze-Lewitの生命表による累積率によつて効果を判定した。

その結果A型・B型では、避妊効果はもちろん、副作用等においても著明な差があることが判り、表面積、弾性等もIUDの作用機序と関係がある と推定させるので、その成績を簡単に報告する。

## 122 排卵後の家兎卵管isthmusの運動について (in vitro)

九州大学温泉治療学研究所、産婦人科  
是永迪夫 門田 徹

目的 近年避妊法の1つとして卵輸送を速める方法が提唱され、卵管運動と卵輸送に関する多くの報告がある。isthmus において卵管平滑筋は卵輸送の調節に重要とされており、今回われわれは排卵後のisthmusの輪状筋の運動を観察するため以下の実験を行った。

実験方法 家兎11羽をもちいHCG50~100IUを静注し、24時間後3例、48時間後4例、72時間後および96時間後各2例をair embolismにてと殺した。子宮卵管摘出後ただちにisthmus輪切部1.0~1.5mmをkrebs-Ringerにて灌流し実験開始後1.5時間後よりfield stimulationを行った。一方でflushing法により子宮、卵管より卵を採取した。

結果 1) 実験開始より1時間後の自発運動頻度を比べると、96時間例10.6~17.4/分(13.0/分)、72時間例6.4~8.0/分(7.2/分)、24時間例4.6~9.4/分(7.6/分)に対し、48時間例は1.8~5.0/分(3.4/分)と低かった。(カッコ内は平均) 2) noradrenaline  $10^{-5}$  g/ml 投与では、24時間例全例が著明な活動頻度の減少、tonusの減少をしめしたが、96時間例では逆にtonusの上昇が認められ、48時間および72時間例ではtonusの上昇したもの2例、減少したもの1例で、他3例は変化が認められなかった。3) field stimulationは1 m sec., 10秒間, supramaximal voltageで行われ、40~50 pulses/sec. で反応は最大となった。又10~100 pulses/sec. の反応はguanethidine  $10^{-5}$  g/ml, phenoxybenzamine  $2 \times 10^{-6}$  g/ml, phentolamine  $2 \times 10^{-7} \sim 2 \times 10^{-6}$  g/mlにより消失した。50 pulses/sec. の反応は72時間例で最大反応487 mg 重を発生したのに対し24時間例では93~125 mg 重と最も小さかった。4) 24時間例摘出卵41個中22個(54%)は卵巣側卵管に、18個(44%)は子宮側卵管に、1個(2%)は子宮にあり、48時間例の24個がすべて子宮側卵管内にあった。72, 96時間例では5個しか得られなかったが、うち4個は子宮内に他の1個は子宮側卵管にあった。

## 123 ヒト卵管間膜の収縮性におよぼす Neurotransmitters と Prostaglandin $F_{2\alpha}$ の影響

京都大学医学部婦人科学産科学教室  
森川博史, 岡村 均, 万井正章, 竹中 章,  
西村敏雄

われわれは先にヒト卵管間膜なかでも卵巢と卵管采の間の部分, mesotubarium ovarica (MTO) の形態と自然収縮性について報告した。そしてMTO が十分な筋組織を有し排卵時にその収縮性が強まることから卵の卵管口への取り込みに重要な役割を演じていることを示唆した。今回はこのMTOの薬剤に対する効果について in vitro で検討した。開腹術を受けた婦人26人より得られた標本よりMTO (約7 mm × 1 mm × 1 mm) を切り出し Krebs 液で満たした muscle chamber 中で卵巢側を固定し卵管采側を pressure transducer に接続した。溶液中に norepinephrine (NE), acetylcholine (Ach), prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (PGF $_{2\alpha}$ ) を最終濃度  $10^{-6}$  g/ml となるよう加えその効果を記録した。収縮反応を示した標本はどの薬剤に対しても tonic な収縮で、個々の収縮能の増強や収縮頻度の増加といった変化は観察できなかった。全般的に Ach, PGF $_{2\alpha}$  にはよく反応して収縮性を示したが NE に対する反応性は一定しなかった。MTO の自然収縮性はすでに報告したごとく排卵期に有意に強かったが、NE, Ach, PGF $_{2\alpha}$  に対しての反応収縮性はそれぞれ月経周期のどの時期においても差異は認められなかった。MTO はこれら薬剤に反応して収縮性を示すという筋組織の特徴を有するが、その運動性は主に内分泌環境の変化によって左右されるものと考えられる。

## 124 卵管形成術症例の HSG 像の解析

国立横浜東病院 園田俊雄, 高野 昇, 吉田哲夫  
千葉大学産科婦人科 大久保綜也, 前川岩夫  
高見沢 裕吉

目的：手術によって、比較的容易に卵管疎通障害に対し疎通性の回復をはかることができるが、本来の目的である妊娠成立への期待は末だ少ない。適性な卵管形成術症例の選択、術後管理等卵管不妊因子の治療指針の一助とするため、術前術後の HSG 像を解析し、あわせて卵管病理組織所見と比較検討した。

方法：HSG 像については造影剤（水性エンドグラフィン）3～5 ml 注入直後、造影剤追加 6～10 ml 注入直後（以上正面像）、つづいて側面像の撮影、さらに造影剤注入終了から5分後に正面像の4枚撮影により検討した。卵管陰影の異常をチェックし、側面像を加え卵管走行方向、走行形態、陰影の時間的変化等につき検討し、卵管の一部を採取する機会のあった症例については、走査型電子顕微鏡による粘膜上皮表面微細構造の観察結果も加え比較検討した。

なお、術後経過については月経終了後2～3日に通気試験、3～6カ月毎にHSG撮影を原則として観察を加えた。

結果：一年以上術後経過を観察し得た卵管形成術例は83例で、形成術を加えた126卵管中62卵管（49.2%）に一年以上の疎通性回復を認め、15例18.1%に妊娠の成立をみた。

卵管に異常陰影のみられたものには光学ならびに走査型電子顕微鏡像に異常所見がみられ、卵管走行方向、走行形態に異常がみられる例では癒着、子宮内膜症あるいは腫瘍の存在する傾向がみられた。妊娠例の術後 HSG 像は卵管走行方向、走行形態ならびに腹腔拡散像も一般正常例にみられると同様のパターンを示し、その病理組織像も（走査型電子顕微鏡像も含め）は正常生理的範囲の像を示すものが殆んどであった。

## 125 Microsurgery による卵管の端々

吻合(その2)

— CO<sub>2</sub> surgical laser の応用

東海大学産婦人科(I) 東海大学形成外科\*

井上正人 篠塚孝男 杉原義信 見常多喜子

黒島義男 藤井明和 ナロン・ニムサクン\* 谷野隆三郎\* 長田光博\*

女性不妊症のうち卵管因子によるものが最も多いが、従来の外科的手術による妊娠成功率は全体的にかなり低い。最近 Microsurgery が卵管の手術に応用されるようになり、まだ少数例ではあるが、不妊手術後の卵管再疎通術や卵管角部の閉塞の治療において画期的な成果が報告されている。又 Microsurgery の進歩により卵管移植が技術的に可能となり、ヒツジを用いた実験では、卵管の自家移植後の妊娠がすでに報告されている。現在の所卵管の損傷が高度な場合は治療法はないが、もし卵管移植が臨床的に可能となれば、健康な卵管が婦人科手術時に比較的容易に入手出来ることから、卵管性不妊の治療上有力な手段となるものと期待される。我々は家兎をモデルに

Microsurgery を用いて、卵管移植の実験に着手しているが、今回 CO<sub>2</sub> laser を使用する機会を得たので、その有用性について検討した。卵管は出血し易く、血腫の形成は癒着の大きな原因となるため、卵管の吻合に際しては出血のコントロールが重要な問題となる。一方 CO<sub>2</sub> laser は、(1) 組織の切断の際出血がほとんどないこと、(2) 切断面附近の組織損傷が少ないこと、などの特徴を有し止血困難な手術に対して主に用いられている。成熟家兎卵管を SHAPLAN

791 CO<sub>2</sub> surgical laser を用いて切断し、顕微鏡下に 10/0 ナイロン糸にて筋層及び漿膜を吻合した。CO<sub>2</sub> laser の使用により卵管断端からの出血はほとんどなく、吻合は極めて容易であった。術後 1~4 週後に再開腹し、癒着の有無及び疎通性の有無を色素通水によりチェックし、吻合部分は摘出して組織学的検査に供した。

これまでの所、4 個の卵管について検討し、術後の疎通率は 100% であった。吻合部周囲の癒着はあっても極めて軽度であった。

現在吻合部位の卵管上皮の変化について、光顕及び走査電顕にて検討中である。

126 E<sub>2</sub> receptor 及び、その chromatin acceptor

site に対する抗体産生について

京都府立医科大学産婦人科学教室

高野 登, 玉舎輝彦, 志村達興, 古田典夫, 岡田弘二

標的組織における estradiol-17 $\beta$ (E<sub>2</sub>) の効果発現機構は、その細胞質内で E<sub>2</sub> と cytosol receptor とが結合して核内へ入り、その複合体が chromatin 上の acceptor site と結合し、chromatin の template 活性化をきたすことによると考えられている。cytosol receptor は蛋白であり、また chromatin 上の acceptor site も蛋白であろうと考えられている。そこで、免疫学的アプローチを試みるため、S-D 系雌ラットの子宮 cytosol を Plescia らの方法に準じて等量の complete Freund's adjuvant とともに成熟雌ウサギに 1 週毎に 8 週間投与し、最終投与の 1 週後に心腔穿刺にて採血し、ラット子宮 cytosol に対する抗血清を得た。さらに、Spelsberg らの方法に準じて未熟雌ウサギ子宮より、non-histone chromatin を作成し、成熟雌モルモットに同様に 6 週間投与し、chromatin に対する抗血清を得た。そこで、<sup>3</sup>H-E<sub>2</sub>、ラット子宮 cytosol (estrogen receptor を含む) と、それに対するウサギの抗血清、O'Malley らの方法により調整したラット子宮 chromatin との相互関係より検討すると、E<sub>2</sub> receptor の抗体を含むと思われる血清を加えると、E<sub>2</sub> receptor 結合部位に対するより、E<sub>2</sub>-receptor 複合体の chromatin 結合部位に対する結合阻害が生じ、receptor の chromatin 結合部位に対する抗体が産生された可能性が考えられた。またモルモットより得られた抗血清(ウサギ子宮で E<sub>2</sub> receptor の chromatin acceptor site に対する抗体を含む)を用い、同様にウサギ子宮 cytosol (E<sub>2</sub> receptor を含む)、及び、chromatin との相互関係を検討した。chromatin acceptor site に対する抗体を加えると、E<sub>2</sub>-receptor 複合体の chromatin 結合が阻害された。以上より、E<sub>2</sub> receptor に対する抗体や、その chromatin acceptor site に対する抗体が産生されたと考えられ、steroid の効果発現や、効果抑制を理解するのに役立つと考えられる。

## 127 精子不動化試験における補体活性経路について

兵庫医科大学産科婦人科学教室  
山本 充, 窪田耕三, 高 節子,  
鎌田敏雄, 磯島晋三

抗精子抗体検出法の一つである精子不動化試験が一般化するにつれて、本反応に不可欠な補体について検討することが必要になった。反応感度を高めるのに最も適当なモルモット血清は高率にヒト精子に対する毒性を有するものが存在する為、補体として用いる為には必ず毒性試験を行い、毒性の無い血清のみを使用する必要があった。又補体としてはMayer's 50% hemolytic Unit が200CH50/ml以上のもので、最も鋭敏な反応を得る為には必要であることを報告してきたが、今回精子不動化に補体が如何なる経路を経ているかを検討してみた。補体の活性化は二つの経路によって起こることが知られており、一つはI9MやI9G抗体による抗原-抗体反応の結果活性化され、9つの補体成分、11の補体蛋白の関与するclassical pathwayと呼ばれるものであり、他はC1C4、及びC2の関与なしに補体成分以外の少なくとも4つの蛋白とC3が関与してC5-C9を活性化するalternative pathwayと呼ばれるものである。

＜実験方法＞①補体にEGTAを加え $Ca^{++}$ を奪取したものと、精子不動化抗体保有婦人血清（非動化）を用いて精子不動化試験を行い、精子不動化作用の有無について検討を行った。

②C4欠損モルモット血清を補体とし、精子不動化抗体保有婦人血清を用いて、精子不動化試験を行い、精子不動化作用の有無について検討を行った。

＜実験結果＞①EGTAを加えた補体は精子不動化作用を発揮できなかった。

②C4欠損モルモット血清を補体として用いた場合、精子不動化は起らなかった。

③56°C、30分間加熱モルモット血清を用いても不動化は起らない。以上の点よりみて、本試験に於ける補体の活性化はclassical pathwayを経って行なわれていることが明らかになった。

## 128 抗精子抗体の受精卵に及ぼす影響について

兵庫医科大学産科婦人科学教室  
繁田 実, 伊熊健一郎, 戸田一司,  
鎌田敏雄, 磯島晋三,

抗精子抗体保有婦人の不妊の原因は精子不動化抗体が頸管粘液内に浸出して来て、上昇してくる精子に障害を与えることが一因である。他方我々は動物実験で受精卵が胞胚に至るまで精子特異抗原を細胞膜上に保有していることを明らかにした点よりみて、もし母体が抗精子抗体を保有していても、その力価が弱く、頸管内を通過して受精が成立した場合、受精卵が分裂しつつ卵管内を下降し、子宮内膜に着床するまでの段階で、又たとえ着床しても妊卵が発育する過程で常に抗体の洗礼を受け、受精卵が障害を受けて、着床障害、発育障害を起こすことがみかけ上不妊症として扱われている可能性もある。このような見地より受精卵がin vitroで抗精子抗体と接触した場合、偽妊娠ラットの子宮内に移植された後、いかなる経過をとるか、又他方ラット精子で能動的に免疫した免疫雌偽妊娠ラットの子宮内に移植された受精卵はいかなる経過をたどるかを検討した。

＜実験結果＞①受動的免疫群においては抗精子抗体処理群と対照群の間に着床率においては有意の差はなかったが、L19における正常発育率においては対照群に比して有意に低下した。②能動的免疫群においても精子免疫群及び対照群の間に有意差はなかったが、正常分娩率においては精子免疫群は対照群に比して有意に低下した。

## 129 当科不妊外来における血清精子抗体の検索結果

について

新潟大学産婦人科教室

○須藤寛人, 森田和雄, 吉沢浩志

高橋 威, 竹内正七

過去3年間の、当科不妊外来における原因不明不妊症患者の頻度は、不妊外来受診者のうちで完全な検査を受けた者のなかの、17%という高い頻度を占めている。そこで当科不妊外来を訪れて原因不明不妊症と診断された34名と対照婦人63名について本年1月より血清精子抗体の検索を行った。

検査手技として、W H O のいわゆる“精子免疫研究グループ”で推奨されている、①Tray Agglutination Test(微量血清精子凝集反応試験)と②Tray Immobilization Test(微量血清精子不動化反応試験)、をそれぞれ若干変法した、2つの異った試験を用いた。

成績：微量凝集試験では、原因不明不妊症婦人群の23.5%に、対照婦人群の1.6%に陽性者を認めた。微量不動化試験による陽性者は、原因不明不妊症群では、わずか1名(2.9%)、対照婦人群では1名(1.6%)であった。

同様の試験を14名の原因不明不妊症の男性に対して行い、1名にだけ陽性者を認めた。

現在まで、微量凝集試験、微量不動化試験ともに陽性例の1例、および微量凝集試験のみ陽性の1例が妊娠した。

## 130 父方組織適合抗原に対する感作T細胞によって惹起される流早死産

大阪大学医学部産科婦人科学教室

若尾豊一, 佐治文隆, 根来孝夫,

中室嘉郎, 倉智敬一

流早死産の中には母児間の組織適合抗原の差から生じる免疫学的機序によるものが含まれていると考えられる。我々は組織適合抗原の確立した近交系マウスを用いて実験的に流早死産を惹起させ検討を加えてきた。その結果メスがオスの組織適合抗原に強度に感作された場合、胎仔重量が減少した。この減少は主として感作リンパ球の影響によることが判明した。感作リンパ球にはT細胞、B細胞の2種の細胞群が含まれている。そこで我々は、今回感作リンパ球のうちいかなる細胞群が免疫学的流早死産に関与しているかについて以下の検討を行なった。

近交系C57BL/6Jマウスに他の近交系C3H/Heマウスの皮膚移植及び脾細胞投与を行ない、免疫をうけたC57BL/6JマウスからC3H/Heの組織適合抗原に対する感作脾細胞を得た。感作脾細胞からB細胞を除去するため、マウスmyeloma MOPC-104Eで山羊を免疫して得た抗血清(抗Th-B抗血清)を用いた。この抗血清を補体存在下で上記感作脾細胞と作用させ、感作T細胞浮遊液を作った。C3H/Heオスマウスと交尾して妊娠したC57BL/6JメスマウスのD7(交尾後7日目)に感作T細胞浮遊液を静注した。対照には正常C57BL/6Jマウスの脾細胞を抗Th-B抗血清で処理して注射した。Disに開腹し子宮の状態を観察し、胎仔の生死、生存胎仔数、胎仔・胎盤の重量を測定した。その結果実験群では7匹中6匹に流死産がみられ胎仔総数55匹中13匹23.6%が流死産仔であった。対照群では5匹中2匹5.1%が流産がみられ胎仔総数39匹中2匹5.1%が流産仔であった。次に実験群の平均生存胎仔数は6.0±1.6で対照群7.4±1.8と統計学上有意の差はなかったが生存胎仔の平均重量では実験群は833±139mgであり対照群の1050±194mgに比べ有意に低下した。胎盤重量は実験群131±18mg、対照群131±16mgで両群の間に差は無かった。

以上の結果、免疫学的流早死産の主体は感作T細胞であることが判明した。

### 131 最近6年間に当院不妊・月経異常症外来を受診した原発無月経患者の染色体分析

国立名古屋病院産婦人科

※名古屋市立大学医学部衛生学教室

※愛知県コロニー発達障害研究所遺伝学部門  
戸谷良造 鈴置洋三 ※天羽弘行 ※大石英恒 ※孫田信一

我々は、1970年12月から1976年12月までの6年間の間に、40例の原発無月経患者を経験した。このうち、4例の明らかな Rokitansky Syndrome を除いて、36例に染色体検索を行った。また続発無月経患者のうち、初潮のみで以後ほとんど自然出血をみなかった症例、及び極度の二次性徴欠如を認めた症例10例に染色体の検索を行った。原発無月経患者のうち21例は46,XXで、女性として染色体構成に異常を認めなかった。このうち4例は、副腎性器症候群であり、1例はTurner症候群、2例は二次性徴の發育不全を伴った Rokitansky Syndrome 症候群であった。また1例は排卵を有し、膣及び正常大の子宮を認めるも先天的な子宮腔閉鎖のための子宮性無月経であった。女性として、染色体分析上異常を認めた14例のうち、7例は46,XYであり、2例は46,XXq<sup>-</sup>、2例は45,X、1例は46,XX/45,X、1例は46,XXq<sup>-</sup>であった。46,XXq<sup>-</sup>の3例及び45,Xの2例、46,XX/45,Xの1例の臨床症状はTurner症であり46,XXq<sup>-</sup>の1例は、pure gonadal dysgenesisであった。46,XY例のうち1例は、男性仮性半陰陽にて、本人の希望により、外陰部形整術を繰り返し施行して、男性に変更した。pure gonadal dysgenesisに属する症例は5例あり、このうち4例は開腹により、性腺の検索をしたところ、3例は、両側ともStreakであったが、1例は両側とも痕跡的な睪丸を有していた。また1例を除いては、類宦官症体型であった。Testicular feminizationの1例の性腺は右側に腹腔内睪丸を認めたが左側は、既往に切除されていた。続発性無月経例10例のうち8例は、46,XXにて異常を認めなかったが、Turner phenotypeを伴っていた2例は、46,XXq<sup>-</sup>及び45,Xであった。

### 132 原因不明不妊夫婦のHLA抗原系について

神戸大学泌尿器科、※同第三内科、※※東海大学血液センター、※※※兵庫医大産婦人科

守殿貞夫、時里和子、真弓研介、石神襄次

※中尾実信、※※辻 公美、※※※磯島晋三

#### <目的>

ヒトの主要組織適合抗原であるHLA抗原の研究の進歩に伴い、近年HLAと疾患感受性の関係が注目されている。

不妊夫婦において男性に外性器及び精液所見等に特に異常を認めず、また女性も産婦人科的に異常を認めない原因不明の不妊については、現在、諸家により種々の方法で研究がなされているが、その一つの考え方として免疫学的な機序が想定されている。

今回、われわれはHLA抗原の免疫反応との関連から不妊夫婦のHLA抗原を検討し、若干の知見を得たので報告する。

#### <対象と方法>

当科不妊外来を訪れた男性不妊にて外性器所見及び精液検査にて異常を認めないもので、女性側も産婦人科的に特に異常を認めないと診断された不妊夫婦30組、計60名について、HLA抗原分析をおこなった。Ficall-Conray遠心分画法で分離した、リンパ球につき、TerasakiらのMicrocyto-toxicity testに準じてHLAタイピングをおこなった。使用血清は、ベーリングベルケ社製及び東海大学血液センターより提供された113種を用いた。検定抗原数は、Locus Aが11、Locus Bが17であった。

また女性については、兵庫医大産婦人科に依頼して血中精子不動化因子を検定してもらい、抗精子抗体をチェックした。

#### <結果>

- ① Locus Aでは、HLA表現型発現頻度に特に異常を認めなかった。
- ② Locus Bでは、BW35の発現頻度が高かった。
- ③ BW35が発現した女性について、血中精子不動化因子は認めなかった。

## 133 機能性不妊婦人の妊娠と卵胞期卵巣機能

群馬大学医学部産婦人科  
竹中恒久、品田孝夫、横田佳昌、  
森田清子、西沢隆司

1) 目的. 排卵性機能性不妊婦人の中で、卵胞期の長い稀発排卵性婦人が妊娠する場合、しばしば卵胞期の短縮が認められる。このことは順調な卵胞発育と排卵がその後の卵巣機能に重要な関係を持つと考えられる。そこで、卵胞期の長さと妊娠とその経過および血中ホルモン値について検討した。

2) 方法. ① 妊娠例 102 例の基礎体温について妊娠前 1～2 周期と妊娠周期の計 255 周期の分析から卵胞期の長さや妊娠成立およびその経過について検討した。② 7 例の卵胞期 19 日以上稀発排卵婦人に少量の Cyclofenil 投与（月経周期 5 日目から 1 日 100mg を 5 日間）を行ない卵胞期を短縮させ、血中 FSH, LH, Estradiol および Progesterone 値の変化を検討した。

3) 成績. ① 機能性不妊婦人の妊娠例においては妊娠周期は妊娠前の周期に比べ、平均 4 日間の卵胞期の短縮が認められ、これは推計学的に有意差があつた。② 妊娠経過が順調で分娩したものは 18 日以内の短い卵胞期の妊娠がほとんどであつた。③ 少量の Cyclofenil 投与により 7 例の稀発排卵婦人 5 例に卵胞期の短縮が認められ、この際 control に比べ卵胞期のホルモン値に明らかな変化はなかつたが、黄体期の血中 LH および Progesterone 値の上昇が認められた。以上の結果正常な卵胞期即ち正常卵胞発育、正常正常排卵が正常黄体機能、正常妊娠、正常妊娠経過に重要な役割を持つことがわかつた。

4) 独創点. 正常妊娠に必要な人の卵巣機能が卵胞発育即ち卵胞期の卵巣機能に左右されることを明らかにした。

## 134 機能性不妊症における黄体機能

名古屋市立大学医学部産婦人科  
竹内 一郎 真野 哲郎 万歳 稔  
花田 征治 水野 金一郎 八神 喜昭

不妊症の治療には、多岐にわたる原因の正確な診断が必要であるが、諸検査で異常の認められない、いわゆる機能性不妊症としか診断し得ない症例が少なからず存在する。

一方、血中ホルモンの微量測定法の進歩により、着床期周辺に問題を有する黄体機能不全の内分泌的検索がなされ、積極的なホルモン療法が行なわれる様になってきている。

今回我々は、機能性不妊症患者の血中ホルモンを R I A 法により測定し若干の知見を得たので報告する。すなわち、機能性不妊症で基礎体温が良好（松本の分類 I 及び II 型）なものの 25 例を対象とし、一周期連続採血、一部症例では黄体期隔日採血し、血中 Progesterone、Estradiol、LH、FSH を R I A 法により測定した。

その結果、黄体期血中 Progesterone が低値であり黄体機能不全と考えられる症例が、対象の約 20% に存在した。Estradiol 値についても、低値の症例が見られたが、症例による差が大きく他のホルモンとの相関関係は認められなかった。さらに、黄体期血中 Progesterone 低値例に HCG 療法を行った結果、Progesterone 値は著明に改善され 1 例は妊娠に成功した。

以上より、原因不明の機能性不妊症の一部に黄体機能不全が存在し、たとえ基礎体温が良好であっても血中ホルモン測定を行う意義があると考えられる。

### 135 反復せる機能性子宮出血，散発性無排卵の 一婦人の心身医学的考察。

(特にその親子関係について)

川崎市立川崎病院・心療産婦人科

長田 宏・岩淵庄之助・山本 浩

東京都済生会中央病院・産婦人科 落合 寛・明石敏男

いわゆる不妊症を治療する際に、卵管疎通検査、ホルモン分析、精液検査等々の身体的検査の重要であることは論をまたないが、一方心理的側面もまた見逃し得ない重要な要素であることをわれわれは女性としての不妊婦人の立場から男性としての夫側の立場から、また夫婦としての一組の男女の立場からとらえ本学会総会でもたびたび報告してきた。今回は機能性子宮出血をくり返す、散発性無排卵の患者で17才から26才の現在まで追跡している一婦人の心的背景を特にその親子関係に焦点をあて考察を加え報告する。

症例は26才の婦人で、17才のとき機能性子宮出血で来院し、以後9年間に亘り治療関係がつづいている。途中不妊外来でも検索を行ったが身体的には特に異常を認めなかった。機能性子宮出血を不規則に反復し、散発性無排卵に陥るがその経過から多分に心因的要素の絡みあっていることを推測し、XXXXXXXXXX から心療産婦人科でも検索をつけることにした。患者は同胞3人の長女で小学6年の頃から母方の姓を名の様になったが、成長するにつれこの事実に対して内心不満を持っていた。高校3年の終り頃から異性関係を持つ様になり、現在までに3人の男性を遍歴している。短大卒業保健所、幼稚園に勤務し職場でのトラブルもあったが、男性をめぐるトラブルのときに機能性子宮出血の頻度も程度も強く現われた。面接をくり返すうちに患者自身は必ずしも児を希望していないことを告白した。また患者の父は公務員、病弱で、無気力な男性であり、母は男性的女性で、いわゆる「かまう」母親像には極めて乏しく、旧来の家制度にとらわれてもいた。患者の散発性無排卵、機能性子宮出血あるいは男性遍歴の過程を考察する際にこの冷淡ともいえる両親との親子関係が重要な側面であると考え、ここに焦点をあて心的背景について講演に際し詳述したいと思う。

### 136 向精神神経剤の性機能への影響と不妊症治療への 応用

鹿児島大学産婦人科

中島清子、沖 利貴、窪田源一郎、

本部輝治、立志芳弘、池田友信、森 一郎

近年、視床下部における性中枢機能と情動との関係が注目されているので、性機能に対する向精神神経剤投与の影響を、雌ラットや機能性不妊婦人について、観察した。

すなわち、reserpine,  $\beta$ -DOPA, iproniazidを成熟雌ラットに投与し、陰脂膏、性行動、脳内のアミンやセロトニンの消長をはじめ、弓状核部に刺入した微細電極で多ニューロン発射活動についてみたところ、成熟雌ラットでは、reserpine投与で間脳、大脳皮質部のアミンやセロトニン量は低下し、視床下部弓状核部の多ニューロン発射活動、性行動、陰脂膏の発情像は抑制されたが、 $\beta$ -DOPAやiproniazid投与ではほぼ逆の傾向を示した。

次に、いわゆる機能性不妊婦人に各種心身医学的スクリーニングテストを行い、心身医学的「正常群」、「異常群」に群別し、治療経過を観察したところ、挙児成功率は「異常群」では「正常群」に比べて有意に低いことがわかった。その他「異常群」では、BBTの乱れや特異な卵管攣縮像が多くみられ、社会環境や心理状態の面でも幾つかの共通した問題点がわかった。

また、reserpineやchlorpromazine投与で、血中gonadotropinや尿中catecholamineは一般に低下し、 $\beta$ -DOPA投与では血中gonadotropinやestradiolは増加傾向を示し、phenobarbital投与時と同様に性周期が改善されたのが多かった。

以上、心身医学的にみて問題のある機能性不妊患者の治療では、患者の社会・環境面の改善指導、精神療法に加え、適切な向精神神経剤の投与は、性機能の改善や挙児率の向上をはかる意味で、意義あるものと思われる。

## 137 初潮発来時の身体的発育と一地域にみられた 初潮早発傾向の停止について

自治医科大学 産科婦人科学教室

玉田太朗 野口忠男

### (目的)

身体発育の促進と初潮早傾化については、多くの報告がある。私どもは某大学附属小・中学校で、約900人の女子の身長、体重をlongitudinal に追跡し、その初潮発来との関連を研究したところ、2,3の興味ある結果を得たので報告する。とくにこの学校の11歳女児のクラスでは10年来来潮率がほぼ一定であり、初潮早発傾向の停止が示唆されたが、これが全国的な傾向であるか否かを調査・考察したい。

### (方法)

上記学校の昭和34年より昭和42年までに入学した女生徒につき、年2回の身長・体重測定結果と初潮発来年月を調査した。

### (結果および考察)

1. 初潮発来時の身長は平均148cmであるが、これを初潮発来年齢ごとにみると、9歳では145cm、10歳では147cm、11歳では149cm、12歳では152cm、と年齢と共に増加する傾向がみられた。

2. これに対し、初潮発来時の体重は平均41.2kgであるが、年齢ごとにみると、9歳では39.9kg、10歳では41.0kg、11歳では40.8kg、12歳では41.9kg、13歳では40.5kgと年齢にともなう明らかな増加傾向を認めなかった。

3. 11歳のクラスにおける来潮率は、昭和39年から49年まで35~50%の範囲にあるが、年度にともなう増加傾向を認めなかった。この11年間の同クラスの身長の平均は142~147cmのあいだ、体重は34~38kgのあいだにあり、この両者とも年度と共に促進する傾向はみられなかった。

この結果(1)わが国では身長は平均148cm、体重は41.2kgで来潮するといえる。また初潮発来時の身長は初潮発来年齢がおそくなるほど増加する傾向があるが、体重にはそのような傾向を認めない。(2)今回の調査対象では来潮率の停滞があった。このクラスの身長・体重も10年来停滞しているが、その平均値が昭和50年の全国学校統計のそれとほぼ一致していることは興味がある。

## 138 不妊症におけるマイコプラズマの意義

九州大学医学部産婦人科学教室  
永田行博 和田俊雄※ 岩坂 剛※

※ウイルス学教室

不妊症には多くの原因が関与しているが、現在ルチンに施行できる種々の検査法によっては、その原因が判明しない、いわゆるunexplained~idiopathic infertilityがかなりの割合を占めている。

最近マイコプラズマが不妊症の原因として重要な働きをしており、治療によってかなりの妊娠が認められたとの報告がある。演者らもマイコプラズマが不妊症とどのような関わりを持っているかを検討中であるので、これまでに得た結果を報告する。

マイコプラズマの分離、同定には繁雑な手順を要するが、次のような方法によった。L- マイコプラズマはHayflick's mediumを使用し1. Direct agar cultureは37%、Co2 5% N2 95%でincubateし、2. Broth cultureは37℃にincubateし、2, 3, 5, 7日目にagarに植えついだ。colonyの形成を見たものは2日目毎に植えついだ。T- マイコプラズマはTaylor-Robinson's mediumを使用し、Broth cultureにてピンク色に変化した時点でagarに植えついだ。これらは全て7日目まで観察した。最終的にはcolonyの大きさ、形態、Urease test、Glucose分解、生長速度、生長阻止テスト等でLおよびT- マイコプラズマを同定した。実験対象として原因のはっきりしない不妊症40例(原発不妊29例、続発不妊11例)、正常妊婦36例(妊娠2ヶ月~10ヶ月)についてまず検討した。T- マイコプラズマは不妊症で25例/40例(62.5%)、妊婦で24例/36例(66.7%)、L- マイコプラズマは不妊症で4例/40例(10.0%)、妊婦で3例/36例(8.2%)であり、不妊症患者と妊婦との間に有意の差は見られなかった。また、不妊症のうち原発不妊は17例/29例(58.6%)、続発不妊は8例/11例(72.7%)のT- マイコプラズマが発見され、L- マイコプラズマはそれぞれ10.3%、9.1%であった。このほかcontrolとして正常性周期婦人とも比較検討したので報告する。

## 139 不妊夫婦間における細菌学的研究

東京女子医大 産婦人科  
吉田茂子 三吉百合子  
斎藤洋子 松峯寿美

## 1) 研究目的

不妊の原因として細菌感染の占める役割は大きい。子宮頸管及び精液からの起炎菌の分離や一般細菌培養については、古くから多くの研究が行われ、細菌による頸管粘液の精子受容性の低下や、精液中の精子凝集、不動化等が不妊の原因として報告されている。しかしこれらの一般細菌以外にもマイコプラズマ特に *Ty*-*My*-*coplasma* が不妊の原因となることを認め抗生物質の治療を行った。

## 2) 方法

不妊夫婦の子宮頸管粘液、精液中の一般細菌及びマイコプラズマの分離培養を行い、一般細菌とマイコプラズマ感染の病態像を電子顕微鏡によって追求した。更に陽性の夫婦に薬剤感受性テストにより抗生物質投与を行った。

## 3) 結果

不妊夫婦より75%にマイコプラズマを分離し、40%の夫婦に一般細菌を証明した。薬剤投与前及び投与後の電顕像を妊娠成立した症例につき示す。

## 4) 独創点

原因不明の不妊例に一般細菌とマイコプラズマを分離し、薬剤治療により妊娠成立をみた。

## 140 切迫流産の内分泌動態

関西医科大学産婦人科学教室  
堀越順彦、木下道雄、芦原孝三、余語郁夫、樺木 勇

目的：妊娠初期切迫流産患者に対して、progesterone (P)あるいはhCGを投与した場合における、経時的、経日的の血中hCG, hPL, estradiol (E<sub>2</sub>), P, 17α OH progesterone (17 OH-P)の動態を観察して、初期流産の予後との関連について若干の検討をおこなった。

研究対象と方法：初期切迫流産患者はすべて妊娠5～12週に限った。これらのうちhCG 10,000 IU 連日投与例5例、P 50～100mg 連日投与例5例、その他の切迫流産例6例に対して、血中ホルモンを経時的、経日的測定を行った。また切迫流産発症時においてのみホルモン測定を55例に対して行い、70例の正常妊婦を対照とした。測定はRIA法によった。

成績：切迫流産の発症時、妊娠5～12週の殆どの時期において、hCG, P, E<sub>2</sub>は妊娠同時期の正常値と比較して予後不良例のみ低値であった(P<0.05～0.1)。ところがhPLには有意差が認められず、妊娠9週以降において予後不良例が低い傾向にあった。妊娠5～6週の切迫流産例にhCG 10,000 IUを筋注した場合、血中hCGは注射2～4時間に明らかな下降を示し、その1～2日後には、予後良好例では大きく上昇した。またhPLは妊娠の極く初期の低値症例ばかりで明確には結論できないが、全体として低レベル範囲内ではあり、hCG投与後短期間の上昇を示す例が多くみられた。hCG投与例の血中Pはその変化がまちまちで、またP 100mg投与によっては血中各ホルモンへの影響は殆ど認められなかった。次に血中各ホルモンの経日的観察によって、予後良好例では妊娠8～10週にまずhCGが、次いでPとE<sub>2</sub>とが上昇した。また予後不良例では、発症時から各ホルモン値が低いもの、hCGが正常値をとっているにも拘らず、PとE<sub>2</sub>の低値が続くもの、当初各ホルモンがすべて正常レベルであったにも拘らずPとE<sub>2</sub>, hPL, hCGの順に低下してくるものなどが見られた。

以上により、妊娠初期切迫流産管理におけるホルモン測定の意義と共に、妊娠8～10週が妊娠時の内分泌機能の一つのCritical periodであることを強調したい。

141 胎仔除去 (fetectomy) の妊娠経過に及ぼす影響の形態学的観察

新潟大学医学部産婦人科教室  
小幡憲郎, 半藤 保, 竹内正七

〔目的〕

胎仔除去 (fetectomy) による, ラット胎盤の形態学的変化を検索し, さらに胎仔除去胎盤に対する母体の移植免疫ことに細胞性免疫の発現の有無を形態学的に検索した。

〔方法〕

正常性周期を有する成熟ウイスター系ラットを使用した。妊娠第12日, 14日目に外科的に全ての胎仔を除去し, 胎仔除去後4日, 8日後にラットを屠殺して得た197胎盤を検討した。

〔成績〕

①免疫学的拒絶の形態学的表現を胎盤附着部位への小円形細胞浸潤の有無でみると, 胎仔欠損胎盤に対する細胞性免疫の発動はみられなかった。

②胎仔除去胎盤の排出すなわち流産現象は, 観察期間の範囲ではみられなかった。

③ fetectomy 後の胎盤の形態学的変化は, fetectomy の時期により差を認めた。すなわち, 妊娠第12日 fetectomy 施行群では labyrinth zone は著明な変性, 壊死に陥入るが, basal zone において, small basophilic trophoblast は著明な増殖を示した。妊娠第14日 fetectomy 施行群は, 前述の第12日目 fetectomy 施行群と異なり, labyrinth zone の変性は軽度でありこの部位での maternal blood sinus の拡大が著明であった。small basophilic trophoblast の増殖は見られたが, 12日 fetectomy 群に比べその程度は軽度であり又, glycogen cell が著明にみられた。

以上の実験結果の詳細を, ヒト流産の発現機序と関連づけて考察する。

142 習慣性流産および反復性周産期死亡に対するヨールソレンチン (有機ヨード製剤) 療法の検討

慶応大学産婦人科: 足利日赤産婦人科:  
春日義生・中村幸雄・河上征治・小林俊文  
飯塚理八: 黒川博厚: 長島 勇: 浅岡 健

不育症は, 挙児希望患者総数の約20%におよぶ重要な診療対象である。その要因は多元的であり, 子宮形態異常・頸管不全症に対しては手術的療法がほぼ満足すべき成績をあげており, 習慣性初期流産については, 従来からの安静療法に加え, 黄体ホルモン療法等が行なわれてきた。しかしながら, 特に周産期の反復性胎児死亡に関しては, 血液型不適合因子や内分泌・代謝性疾患の検索を加えても原因を究明しえない症例が大多数であり, 的確な治療対策というべきものが見られない現状である。

このような原因不明の周産期死亡を予防する目的でヨールソレンチン (ヨールソレンチン) による沃素微量療法が有効であったという興味ある報告 (関口: 周産期医学4巻823頁, 産婦治療9巻622頁) に接し, その追試を試みるとともに, 甲状腺機能 ( $T_3$ ,  $T_4$  基礎代謝率), 胎盤機能 (尿中エストリオール, 胎盤重量・性状, 新生児所見) を中心に, その内分泌学的検討を行なった。さらに習慣性流産についても適応を検討し,  $T_3$ ,  $T_4$  および血中エストロゲン, プロゲステロン値の動態を追究した。

対象は, 昭和51年1月以降受診の該当症例全例で, 内訳は, 原因不明の周産期胎児死亡既往例5例と習慣性流産例20例である。ヨールソレンチンの投与は, 妊娠成立直後から1日300  $\mu g$  3回分服とし, 最短4週間から最長24週間の投与を行なった。

治療結果は, 未だ妊娠継続途中の8症例も含め全例良好な結果 (途中経過を含む) であった。本剤投与前の  $T_3$ ,  $T_4$  値は, 全例正常範囲内であり, 本剤投与により明らかな影響はみられなかった。また習慣性流産例において経日的に観察した血中 E, P 値についても, 対照正常域内にあって, 本剤投与の影響と思われるものは見られなかった。対象例全例において, 本剤服用時の自他覚的副作用ならびに出産児への影響と思われるものは認められなかった。

## 143 誘発排卵による妊娠の予後

東京大学産婦人科

佐藤孝道, 小池貞徳, 森 宏之,  
神保利春, 水野正彦, 坂元正一

研究目的：排卵誘発後の妊娠にしばしば高頻度にみられる自然流産の原因や、あるいは先天異常との関係は早急に解明されなければならない問題である。本研究では、これらの問題解明の手がかりを得るために、クロミフェンやゴナドトロピンの投与方法および排卵前後の経過と、妊娠の予後との関係につき検討した。

研究方法：昭和48年3月から昭和51年3月までの3年間に、当科でクロミフェン単独により妊娠した41例と、HMG-HCG療法により妊娠した20例を対象とした。

研究結果：クロミフェンによる妊娠41例中、予後の判明したものは31例で、うち22例は満期分娩、9例は妊娠3ヶ月以前に自然流産した。多胎はなかった。流産に影響を与える因子として、母体年齢、妊娠・分娩歴、不妊症の治療歴、月経周期、クロミフェン投与量、基礎体温からみた排卵日について検討した。その結果、月経周期が不順の場合は、順調(25~35日周期)の場合にくらべ、またクロミフェンの投与量が100mg/日の場合は、50mg/日にくらべ、それぞれ高い頻度で流産が認められた。

HMG-HCG妊娠では、20例中、満期分娩は11例、妊娠24週未満の流産は5例、妊娠24週以降の早産は3例、予後不明は1例であった。多胎は5例あり、最高は四胎で、このうち3例が早産した。多胎の発生と排卵障害の重症度、HMG・HCGの投与量、頸管粘液量の変化などの関係につき検討したが、有意の関係は認められなかった。

胎児の先天異常としては、クロミフェン妊娠では、血管腫および停留睾丸が1例、HMG-HCG妊娠では、外反足が1例あったが、特記すべき傾向は認められなかった。なお、HMG-HCG妊娠では、妊娠24週以降に生まれた計22児のうち、6児が周産期に死亡した。

## 144 最近5年間(1972~1976)に於ける頸管縫縮術の成績

哺育会病院

水谷 佐

私は1972年から1976年に至る5年間に70例の頸管縫縮術(SHIRODKAR OR MC DONALD METHOD)を行った。

成功例は56例(80%)

その中前期破水(主として高位破水例と思はれる)例についての成功率は20例(85%)であった。

## 投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録（題名、著者名、所属を含む）を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
  - a. 雑誌の場合  
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次  
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。  
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち  
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

- 例1. Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy, Amer, J, Obstet, Gynec. 25 : 104, 1933
2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博: 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4 : 13, 1959
3. 中島精, 中村正六, 角田英昭: 人工妊娠中絶と妊孕性, 日不妊誌, 2(4) : 38, 1957
  - b. 単行本の場合  
著者名：題名、巻数：頁数、発行所、年次
- 例1. Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F.: Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2 : p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965
9. 原稿の採否、掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する。掲載は、原則として受付順による。
10. 特別掲載を希望する場合は、受付順序によらず、すみやかに論文を掲載する。この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。(但し、特に費用を要した場合は、その一部を著者負担とすることがある)  
それ以上を必要とする場合は、原稿に総別刷部数を朱書すること。30部をこす分についての実費は著者負担とする。
12. 投稿先および諸費用の送付先は、東京都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4号

昭和52年9月25日印刷  
昭和52年10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