

日本不妊学会雑誌

第 23 卷

第 2 号

昭和 53 年 4 月 1 日

目 次

会 告

第23回総会・学術講演会予告

原 著

- ウシの妊娠・分娩・産褥期における末梢血中 Progesterone, Estrone, Estradiol-17 β , Estriol, Cortisol および Corticosterone の動態について.....鳥居隆三・他..... 1
- Comparison of the Responses of the Circulating LH and FSH to Synthetic LH-RH and its Analogues in Rat of Different Sexual Conditions..... I. Yamazaki・他..... 6
- 特発性男性不妊に対するゴナドトロピン治療.....谷風三郎・他.....13
- 高度の精子形成障害をともなつた精索静脈瘤の1例——手術後5年間の精液所見の検討——.....広川信・他.....19
- Successful Quintuplet Pregnancy following Ovulation Induced with Human Menopausal Gonadotropin and Human Chorionic Gonadotropin..... S. Higashiyama・他.....25
- HMG を負荷した排卵障害患者の血中 Estrogen 動態.....伊東武久.....31
- うさぎにおける黄体機能と卵巣の Estrogen Receptor との関係.....玉舎輝彦・他.....41
- Clomid 妊娠例の予後に関する調査成績.....清水保・他.....48
- 高プロラクチン血症を伴う排卵障害婦人に関する研究.....山口省之・他.....54
- 閉鎖卵胞に関する形態学的研究——マウス胎仔および幼若マウスについて.....大山俊雄.....59
- 多嚢胞性卵巣症候群患者に対する卵巣楔状切除術の効果とその内分泌学的考察.....成田収・他.....69
- Clinical Observation of Traumatic Intrauterine Synechiae..... K. Koike・他.....77
- ヒト妊娠着床期および妊娠初期の黄体機能——血中 Progesterone, Estradiol-17 β 動態を中心に——.....立山浩道・他.....81
- 機能性不妊における着床期子宮内膜の病態に関する研究——特に機能性形態異常内膜の内分泌学的背景と Glycogen 産生能およびムコ多糖類分泌について.....楠原浩二.....86
- 不妊外来妊娠成功例の妊娠、分娩経過の検討.....白水功・他.....99
- スパイラルリングの臨床成績.....長野正男・他.....104
- 銅 IUD (COPPER-T) に関する基礎的検討 (その2).....村上旭・他.....111
- 新しい子宮内避妊器具 COPPER-T (T-Cu) の避妊効果について.....COPPER-T 研究会.....126
- 子宮筋腫と不妊——筋腫核出術の意義.....林明坤.....135
- お知らせ.....145

第23回日本不妊学会総会および 学術講演会予告(第2回)

第23回日本不妊学会総会および学術講演会は、下記の要領により開催されますので多数御参加下さい。

会 期 昭和53年11月17日(金)役員会(理事会, 評議員会, 幹事会), 総会, 理事長講演,
18日(土), 19日(日)学術講演会

会 場 京王プラザホテル 千160 東京都新宿区西新宿 2-2-1 TEL (03) 344-0111

学術講演会 I. 会長要請講演 軌跡と展望

司会 飯塚理八(慶応大医, 産婦人科, 教授)

1. ヒトの人工授精の展望

大野虎之進(東京歯科大, 市川病院長, 教授)

2. 我が研究の軌跡

西川義正(帯広畜産大, 学長)

II. 招請講演

1. Comparative study of the tubal factor by laparoscopy

司会 坂元正一(東大医, 産婦人科, 教授)

Milton. S. Nakamura (ブラジル)

2. Influence of the progestogen component on metabolic effects of oral contraceptives

司会 高木繁夫(日大医, 産婦人科, 教授)

M. H. Briggs (オーストラリア)

III. シンポジウム

不妊領域における外科的治療

司会 浜田宏(聖マリアンナ医大, 産婦人科, 教授)

高嶺浩(東京農工大農, 獣医学科, 教授)

1. 卵管成形術

河上征治(慶応大医, 産婦人科)

2. 子宮成形術

楠田雅彦(九州大医, 産婦人科)

3. 精管成形術

長田尚夫(聖マリアンナ医大, 泌尿器科)

4. Microsurgery と男性不妊

永田一夫(山口大医, 泌尿器科)

5. 動物系の外科的対策

舘 鄰(東大理, 動物学科)

IV. 教育講演

A. 理学系

司会 毛利秀雄(東大教養, 生物学科, 教授)

舘 鄰(東大理, 動物学科)

1. 性中枢回路網の可塑性と estrogen
新井 康 允 (順天堂大医, 第2解剖学)
 2. 哺乳類卵子透明層抗原の大量分離とその純化
及川 胤 昭 (山形大理, 生物学科)
- B. 畜産系
- 司会 佐久間 勇次 (日大農獣医, 獣医学科, 教授)
入谷 明 (京大農, 畜産学科, 教授)
1. 家畜の人工妊娠
金川 弘 司 (北大獣医, 臨床繁殖科)
 2. 家畜の人工授精
和出 靖 (農林省畜産試験場, 繁殖部)
- C. 泌尿器科系
- 司会 和久 正 良 (帝京大医, 泌尿器科, 教授)
竹内 弘 幸 (東京医歯大医, 泌尿器科, 助教授)
1. ヒト睪丸の電顕的研究
古屋 聖 児 (札幌医大, 泌尿器科)
 2. 停留睪丸
公平 昭 男 (横浜市大医, 泌尿器科)
- D. 産婦人科系
- 司会 大内 広 子 (東京女子医大, 産婦人科, 教授)
関場 香 (岡山大医, 産婦人科, 教授)
1. 性分化に関する諸問題
水野 正 彦 (東大医, 産婦人科)
 2. Prostaglandin の生殖に関わる意義
国本 恵 吉 (岩手医大, 産婦人科)
- V. 一般講演

演題申込資格 すべての講演者は本会会員に限ります。会員以外の方（共同発表者を含む）は、演題申込みと同時に、昭和53年度会費（8,000円）を納入の上、会員となつて下さい。

演題申込方法 必らず本誌に挿入されてある所定の用紙を使用し、800字以内の講演内容要旨を添付して書留郵便で送つて下さい。講演内容要旨は、そのまま写真印刷をして本誌第23巻4号（第23回日本不妊学会総会特集号）に掲載されます。（なお演題の採否は会長に一任させていただきます。）

演題抄録記載要領

- (a) 一研究施設より2題以上出題のときは、順位をつけて下さい。
- (b) 応募演題の内容が不備である場合は、再提出を求めることがあります。
- (c) 演題分類の項にしたがつて講演希望項目を指定し、抄録用紙の指定場所に分類番号を明記して下さい。
- (d) 抄録は直接オフセット印刷しますから**必らず和文タイプ**を使用し、外ワクの青線からはみださないようにして下さい。
- (e) 和文タイプは原則として14ポ明朝活字を使用しヨコ4.8ピッチ（24文字）タテ7ピッチ（38文字）でタイプして下さい。カーボンリボンを使用のこと。
- (f) 図および表は使用しないで下さい。
- (g) 文字の訂正は、白い紙を訂正個所に貼つて訂正して下さい。
- (h) 会長要請講演、シンポジウム、教育講演も（d）～（g）にしたがつて下さい。

演題発表方法 一般演題は各題7分以内とします。スライドプロジェクターは全会場とも1台ですので御注意下さい。使用するスライド枚数は一般演題については全部で10枚以内にとどめて下さい。

演題申込締切 昭和53年6月30日(当日消印有効)

演題申込先 〒160 東京都新宿区信濃町35

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室内

第23回日本不妊学会総会事務局宛 (TEL (03) 353—1211, 内線 2393, 2313)

総会, 理事会, 評議員会, 幹事会, 昭和53年11月17日(金) 午後

懇親会 評議員懇親会, 昭和53年11月17日(金) 午後5時30分

総懇親会, 昭和53年11月18日(土) 午後6時

参加申込方法 (1) 本誌に挿入されている振替用紙に、各事項を御記入の上、参加費を納入して下さい。

(2) 大学教室などに所属の方も必ず個人別にお申込み下さい。

(3) 締切 昭和53年7月31日

(4) 学会参加費 5,000円

総懇親会費 5,000円

第23回 日本不妊学会総会会長

飯塚理八

連絡先 〒160 東京都新宿区信濃町35

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室内

第23回日本不妊学会総会事務局

TEL (03) 353—1211, 内線 2393, 2313

第 23 回 日 本 不 妊 学 会 総 会

宿 泊 予 約 ご 案 内

この度の東京において開催されます総会ご出席の皆様方のご便宜をはかるため、日本交通公社団体旅行東京中央支店が宿泊のお手伝いをさせていただくことになりました。本学会が開催されます時期は都内のホテルが大変混雑しておりますのでお早目にご予約をお願い申し上げます。

日本交通公社団体旅行東京中央支店
第 23 回 日 本 不 妊 学 会 総 会 係
TEL 03(257)8421(担当 小口,木並)

○宿泊料金

A ランク	シングル	税・サービス料別	10,500円
	ツイン	〃	11,500円
B ランク	シングル	税・サービス料別	6,500円
	ツイン	〃	9,600円

○申込み方法、締切期限及び申込み送金先

下記宿泊申込み書にご記入のうえ、宿泊申込金(5,000円)を添えて9月30日(土)までに、現金書留でご送金願います。

〔申込み送金先〕

〒101 東京都千代田区神田鍛冶町 3-3 大木ビル内

(株)日本交通公社団体旅行東京中央支店第23回日本不妊学会総会係宛

○取消料

当日	前日	2日前	3日前	4日以前
80%	20%	20%	20%	事務費実費

..... き り と り 線

申込者	氏名		住 所	(〒)	TEL					
No.	ふりがな氏名	年齢	性別	希望(○で囲む)		宿泊日(○を記入)				申込金
				ランク	シングル・ツイン	11/16	11/17	11/18	11/19	
				A・B	シングル・ツイン					5,000円
				A・B	シングル・ツイン					5,000円
				A・B	シングル・ツイン					5,000円
				A・B	シングル・ツイン					5,000円

CONTENTS

Plasma Progesterone, Estrone, Estradiol-17 β , Estriol, Cortisol and Corticosterone during Pregnancy, Parturition and Postpartum in Cows	<i>R. Torii, S. Nakama & T. Imori</i>	1
Comparison of the Responses of the Circulating LH and FSH to Synthetic LH-RH and its Analogues in Rats of Different Sexual Conditions	<i>I. Yamazaki, H. Nakagawa & K. Yoshida</i>	6
Gonadotrophin Treatment to Idiopathic Male Infertility	<i>S. Tanikaze & S. Kamidono</i>	13
Varicocele in a Severe Oligospermic Patient: Semen Analyses in a 5-Year Period after Ligation of the Internal Spermatic Veins	<i>M. Hirokawa, T. Iwamoto, H. Fujii & K. Matsushita</i>	19
Successful Quintuplet Pregnancy following Ovulation Induced with Human Menopausal Gonadotropin and Human Chorionic Gonadotropin	<i>S. Higashiyama & H. Okada</i>	25
Serum Estrogen Response to Human Menopausal Gonadotropin Administration in Anovulatory Infertile Women	<i>T. Ito</i>	31
Relation of Luteal Function and Estrogen Receptor in the Rabbit Ovaries	<i>T. Tamaya, Y. Ohno, S. Nioka, N. Furuta & T. Motoyama, H. Okada</i>	41
Follow-up Studies on Pregnancies and Children Born from Mothers Treated with Clomiphene for Induction of Ovulation	<i>T. Shimizu, R. Nakamura & Y. Sugiyama</i>	48
Hyperprolactinemia and Ovulation Failure—Radioimmunoassay and Circulating Level of Prolactin in Anovulation	<i>S. Yamaguchi, T. Utsunomiya & H. Katagiri</i>	54
Morphological Studies on Mouse Atretic Follicles	<i>T. Ooyama</i>	59
The Effect of Ovarian Wedge on Resection on Ovulation and Pregnancy and its Endocrinological Consideration in Patients with Polycystic Ovary Syndrome	<i>O. Narita, S. Manba, K. Higashide, S. Goto, I. Kobayashi, Y. Shimosuga, T. Kimura & Y. Tomoda</i>	69
Clinical Observation of Traumatic Intrauterine Synechiae	<i>K. Koike, M. Mimura & K. Mizuno</i>	77
On the Function of Human Corpus Luteum during Implantation Period in Conceptual Cycles and Subsequent Early Pregnancy—Circulating Levels of Plasma Progesterone and Estradiol-17 β	<i>H. Tateyama, K. Kajiwara, T. Utsunomiya, S. Yamaguchi & T. Kadota</i>	81
The Pathogenesis of the Endometrium during Nidative Period in Functional Sterility—Especially, Its Endocrinological Background and the Activities of Glycogen Production and Mucopolysaccharide Secretion	<i>K. Kusuhara</i>	86
Review of Pregnancy and Delivery in 171 Infertility Patients	<i>I. Shiramizu, N. Suzuki, T. Uemura & Y. Shiozima</i>	99
Clinical Evaluation on Spira-ring	<i>M. Nagano, H. Sato, S. Amemiya, S. Yamamoto & H. Ohashi</i>	104
A Fundamental Study of COPPER-T (Intrauterine Device)—part 2	<i>A. Murakami, Y. Kurata, T. Matsumoto, M. Koyama, T. Yuuki & J. Kashihara</i>	111
Clinical Experience of COPPER-T Intrauterine Contraceptive Device	<i>COPPER-T Study Group</i>	126
Sterility and Uterine Myoma—Significance of Conservative Surgery	<i>Min-K. Lin</i>	135

ウシの妊娠・分娩・産褥期における末梢血中 Progesterone, Estrone, Estradiol-17 β , Estriol, Cortisol および Corticosterone の動態について

Plasma Progesterone, Estrone, Estradiol-17 β , Estriol, Cortisol and Corticosterone during Pregnancy, Parturition and Postpartum in Cows

大阪府立大学農学部家畜外科教室

鳥居隆三 中間実徳 蘭守龍雄
Ryuzo TORII Sanenori NAKAMA Tatsuo IMORI

Department of Surgery and Obstetrics, School of Veterinary Science,
College of Agriculture, University of Osaka Prefecture

ウシの妊娠・分娩・産褥期にわたる末梢血中の性ステロイド・ホルモンの Progesterone, Estrone, Estradiol-17 β , Estriol, および糖質副腎皮質ホルモンの Cortisol, Corticosterone を、Radioimmunoassay および Competitive Protein Binding Assay 法を用いて、その動態につき検討を行なった。その結果、Progesterone は、妊娠期著明な変化はなく、分娩に近づくに従って減少を示した。Estrone, Estradiol-17 β はともにその傾向は類似し、とくに妊娠後期に急激な増加を示し分娩後は速やかに減少した。Estriol は、Estrone, Estradiol-17 β とはやや異なり中期より漸増を示した。Cortisol と Corticosterone は、妊娠期を通じほとんど著明な変化はなく、ただ分娩時に高値を示すものがみられた。

緒言

近年 Competitive Protein Binding Assay, Radioimmunoassay の進歩はめざましく、ウシの末梢血中のステロイド・ホルモンの測定においても、これらの方法が導入され、少量の血液サンプルを用いて、末梢血中での動態が明らかにされつつある。しかしながら、妊娠・分娩・産褥期にわたる各種ステロイド・ホルモンの動態について検討されたものは極めて少ない。我々は、これらの時期を通じて、ウシの末梢血中 Progesterone, Estrone, Estradiol-17 β , Estriol, Cortisol および Corticosterone の動態について詳細に検討を行なったので報告する。

材料および方法

本実験に用いたウシは、本学農場および近郊酪農家によって飼育・維持されているホルスタイン系雌ウシ、計

259頭である。採血は、すべてヘパリン加血液として午前11時から午後1時の間に頸静脈より行ない、速やかに遠心して血漿を分離、測定に供するまで-20°Cに保存した。

末梢血中のステロイド・ホルモンの測定は、すでに我々が報告した方法によつた¹⁾。すなわち、血漿3mlを石油エーテルおよびメチレンクロライドで抽出した後、Sephadex LH-20 micro columnを用いて、Progesterone (以下Pと略) および Estrone (以下E₁と略)、Estradiol-17 β (以下E₂-17 β と略)、Estriol (以下E₃と略)の純化・分離を行ない、Pは抗11 α -OH-P-11-BSA抗血清、E₁, E₂-17 β , E₃は抗E₁-17-BSA抗血清を用いたRadioimmunoassay (以下RIAと略)で測定を行なった。また、Cortisol (以下F_Kと略)とCorticosterone (以下B_Kと略)は、血漿0.5mlをメチレンクロライドで抽出後、Rudd法の変法による分配操作を加えて純

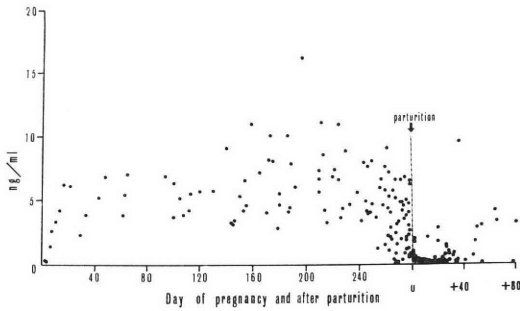


Fig. 1 Bovine plasma progesterone levels during pregnancy and postpartum.

化・分離を行ない、各々 Competitive Protein Binding Assay (以下 CPBA と略) により測定を行なつた。

成 績

1. 妊娠・分娩・産褥期における末梢血中 P の動態 (Fig. 1)

妊娠・分娩・産褥期にわたる末梢血中 P の動態は、授精により妊娠が成立したものでは、性周期の黄体の形成時にみられる P の増加と同様の傾向を認め、以後妊娠 150 日頃までは、大約 4 ~ 7 ng/ml の値を維持していた。その後、妊娠 150 日頃から 230 日頃にかけて 4 ~ 11 ng/ml とかなり個体によるバラつきがみられたが漸増する傾向を示し、その後分娩期に近づくにつれて徐々に低下した。この分娩前に起る P 下降のパターンは、個体により差があり、分娩 1 ~ 2 週間前から徐々に下降を示すもの、あるいは、分娩 1 ~ 2 日前から急激に下降するもの等がみられた。分娩前日から分娩当日にかけては、1 ng/ml 以下の極めて低い値を示し、分娩後も一般に低い値を持続したが、分娩後 20 ~ 40 日以降になると、時に高い値を示すものが徐々に増加する傾向を認めた。

2. 妊娠・分娩・産褥期における末梢血中 E₁, E₂-17β, E₃ の動態 (Fig. 2, 3 & 4)

末梢血中 E₁ および E₂-17β は、妊娠の初期から 120 日頃までは、E₁ で 50 ~ 70 pg/ml, E₂-17β で約 50 pg/ml の比較的低い値を示していたが、妊娠 120 日頃から 250 日頃にかけて、E₁ で 100 ~ 200 pg/ml, E₂-17β で 50 ~ 100 pg/ml と、わずかに増加がみられた。その後、妊娠 250 日頃より両者ともに急激に増加し、分娩 10 日前頃から分娩後 1 日目にかけては、E₁ で 1,500 ~ 2,500 pg/ml, E₂-17β で約 1,000 pg/ml と極めて高い値を示した。分娩後は、両者ともに速やかに低下を示し、30 pg/ml 以下となり分娩後 80 日頃まで全般的に低値が続いたが、その間 11 ~ 12 日, 18 ~ 21 日, 30 ~ 35 日および 40 日頃以降において、E₁ で 50 ~ 70 pg/ml, E₂-17β で 50 ~ 60 pg/ml の比較的高い値

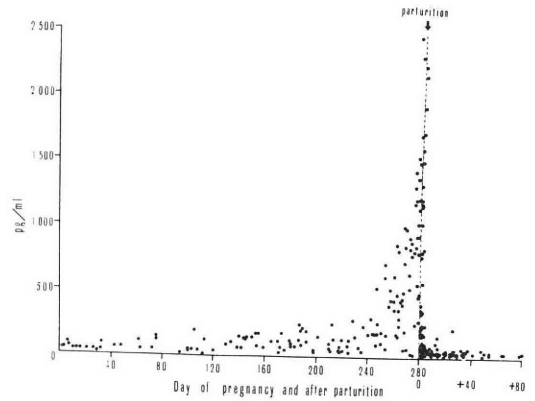


Fig. 2 Bovine plasma estrone levels during pregnancy and postpartum.

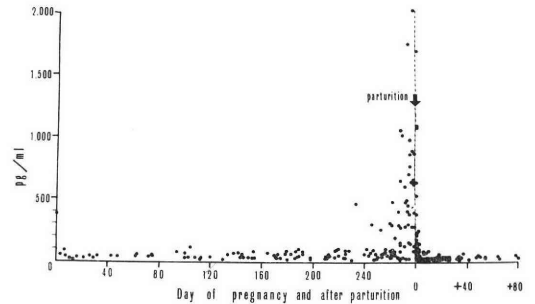


Fig. 3 Bovine plasma estradiol-17β levels during pregnancy and postpartum.

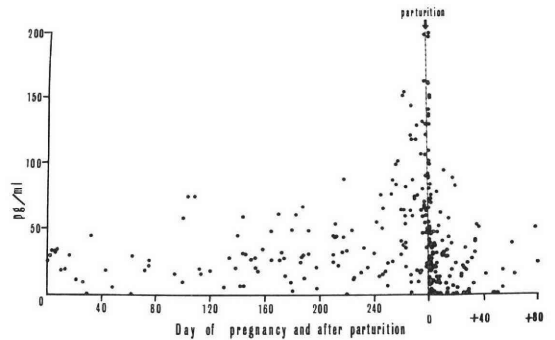


Fig. 4 Bovine plasma estriol levels during pregnancy and postpartum.

を示すものがみられた。

E₃ は、妊娠初期から妊娠 120 日頃までは、大約 10 ~ 30 pg/ml の低値を示し、妊娠 140 日頃から 230 日頃にかけて 10 ~ 60 pg/ml とわずかに増加の傾向を示した。その後妊娠 240 日頃より徐々に増加を示し、分娩 1 カ月前より分娩後 1 日目にかけて 100 ~ 200 pg/ml の高い値を示した。分娩後は低下し 80 日頃まで大約 30 pg/ml 以下の低値を示した。

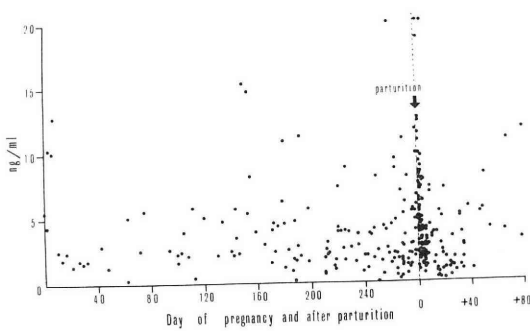


Fig. 5 Bovine plasma cortisol levels during pregnancy and postpartum.

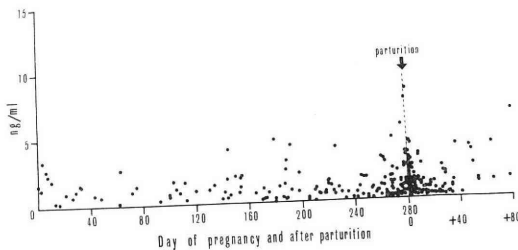


Fig. 6 Bovine plasma corticosterone levels during pregnancy and postpartum.

3. 妊娠・分娩・産褥期における末梢血中 F_K および B_K の動態 (Fig. 5 & 6)

F_K と B_K は、妊娠・分娩・産褥期を通じ極めて類似した傾向を示し、大略 F_K:B_K=3~7:1 の比をもつて変動していた。すなわち、F_K と B_K は、分娩前日に至るまで著明な増加・減少はみられず F_K で 1~5 ng/ml, B_K で 0.1~2 ng/ml の値を示した。しかし、分娩当日から分娩後 3 日目にかけて、F_K で 5~10 (20) ng/ml, B_K で 3~4 (8) ng/ml の高値を示すものが多くみられたが、また一方、F_K で 5 ng/ml, B_K で 2 ng/ml 以下の妊娠中とあまり差のないものも数多くみられた。分娩後は、F_K, B_K とともに 80 日頃まで妊娠期と大差のない値を示していた。

考 案

1. Progesterone (P) について

P は妊娠の維持に重要な役割を果しており、かつ他のステロイド・ホルモンの key Steroid となることから、その動態は重要な意義をもつと考えられる。近年、CPBA, RIA の開発とともに、ウシ末梢血中での P の動態についても数多くの報告がみられる²⁻¹⁶⁾。しかし、妊娠・分娩・産褥期を通じて検討されたものは少なく^{2, 11, 13)}、我々は、多数の検体を用いてこれら全期間を通じ詳細に検討を加えた。その結果、妊娠期における値および動態

は従来の報告と近似していたが、ただ中期におけるわずかな増加が幾分早く起ることを認めた。また、後期から分娩期に至る P 値の低下が、個体により開始時期にかなりの差がみられ、分娩 1~2 週間前から徐々に生じるものの他、1~2 日前から急激に低下を示すものもかなりの数にみられた。この分娩前にみられる P の低下については、Mills らのウシ卵巣の Perfusion 実験の結果によると、妊娠前中後期の各黄体について LH に感応して P を産生する能力自体に差を認めないとしており、血中 LH の低下によつて血中 P の減少が起るものとの類推を行なっている¹⁷⁾が、一方、末梢血中の LH は妊娠末期の時期にもとくに変化がなく^{10, 13)}、また Prolactin にも関連性が認められない¹⁰⁾という実験結果をも参考にすると、下垂体性 Gonadotrophin の影響よりも、Estrogen の急増により子宮内膜中の Prostaglandin が増量し、これが黄体に対して直接的に退行を促進する (luteolytic 作用) 結果、血中 P の低下が起るのではないかと類推する。分娩後の性周期の回復は、直腸検査および初回発情の時期から早いものでは分娩後 30~35 日、遅いものでは 80 日頃に各々黄体が確認出来たが、これら臨床的知見と P 値の増加回復の時期の間には、よく一致がみられた。

2. Estrogens (E₁, E₂-17β, E₃) について

ウシの Estrogens の動態に関する十分な測定報告は従来ほとんどなく、大部分が妊娠初期あるいは末期から分娩期にかけての成績である。今回我々は、妊娠・分娩・産褥期にわたつて、E₁, E₂-17β, E₃ につき検討を加えたが、妊娠の初期から中期にかけては、三者ともにほとんど大きな変化は認められなかつた。しかし、妊娠 240 日頃以降において、E₁, E₂-17β は急激な上昇を示し、分娩後 1 日目においてもなお高値を示すものを約 1/3 例に認めた。E₁ につき Hoffman ら⁹⁾は、分娩前にピークは認められなかつたと報じているが、Edqvist らをはじめとする多くは、分娩 2~5 日前にピークがみられたという^{4, 10, 14, 15, 18)}。また、E₂-17β については、Edqvist ら^{4, 18)}は、分娩前の増加は認められなかつたというが、Smith ら¹⁴⁾はわずかに E₂-17β の上昇を認め、E₁ と極めて類似した傾向を認めている。我々は、先に Androstenedione が妊娠 210 日頃より急激に増加することを報告した¹⁹⁾。また、ウシの胎盤中には C₁₇₋₂₀ desmolase の欠除とともに aromatizing enzyme が証明されている^{20, 21)}。これらのことより、妊娠後期の E₁, E₂-17β の急激な増加は、我々の得た Androstenedione の成績より、Androstenedione が直接胎盤で convert され、分泌された結果と推測している。また、このような高値の出現とともに、その後生じる急激な低下は、胎盤での

Estrogen 合成能の停止¹⁰⁾および宮阜性胎盤の部分的剝離や胎膜の娩出によるもの⁴⁾と考えられる。従つて、分娩後もなお高い値を示していたことと、胎仔の娩出を終つて胎盤が排出されるまでの時間とは関連があるものと推測される。分娩後の性周期の回復時期は、個体によりかなりの差を認めたが、初回発情および成熟卵胞の出現と E₁, E₂-17β の高値出現の時期にはよく一致がみられた。

E₃ については、従来全く報告はみられないが、我々の成績では、E₁, E₂-17β の動態とはやや異つていた。これは、妊娠期における E₃ の origin が E₁, E₂-17β と異つていることも当然考えられ、今後十分に分析・検討を要する。

3. F_K と B_K について

F_K と B_K は、妊娠期を通じ、ほぼ同様な傾向を示し、かつ著明な変化はみられなかつた。Randel ら¹¹⁾は、中期に著明な増減を認めたと報じているが、その分析はなされてない。Smith らをはじめとする多くは、分娩直前から分娩当日に高値を認め、分娩の initiator となり得る可能性を示唆している^{3,10,14,22,23,24)}。我々が各個体につき、分娩期前後を経時的に追跡したものでは、分娩期以前からの増加傾向はほとんど認められず、分娩当日に至つて増加を示し分娩後 1~3 日頃にも高値を示すものがみられた。このように、我々の成績で分娩以前の増加が認められなかつたことから、母体の血中 Glucocorticoid が分娩の initiator としての役割をもつものとは考えられず、分娩当日における高値はむしろ分娩のストレスによるもの^{14,25)}と考える。さらにこれらは、分娩後の泌乳の initiator としての役割をもつもの¹⁴⁾ではないだろうかと推測する。

文 献

- 1) 鳥居隆三, 藪守龍雄: ウシ末梢血中 Progesterone, Estrone, Estradiol, Estriol, Cortisol および Corticosterone の測定法, 家畜繁殖誌, 20: 153, 1975.
- 2) Donaldson, L. E., Bassett, J. M. and Thornburn, G. D.: Peripheral plasma progesterone concentration of cows during puberty, oestrous cycle, pregnancy and lactation, and the effects of undernutrition or oxogenous oxytocin on progesterone concentration, J. Endocrinol., 48: 599, 1970.
- 3) Edqvist, L. E., Ekman, L., Gustafsson, B. and Johansson, E. D. B.: Peripheral plasma levels of oestrogens and progesterone during late bovine pregnancy, Acta Endocrinol., 72: 81, 1973.
- 4) Edgerton, L. A. and Hafs, H. D.: Serum

- luteinizing hormone, prolactin, glucocorticoid, and progesterin in dairy cows from calving to gestation, J. Dairy Sci., 56: 451, 1973.
- 5) Glencross, R. G., Munro, I. B., Senior, B. E. and Pope, G. S.: Concentration of oestradiol-17β, oestrone and progesterone in jugular venous plasma of cows during the oestrous cycle and in early pregnancy, Acta Endocrinol., 73: 374, 1973.
- 6) Henricks, D. M., Roland, R. D. and Hill, J. R.: Progesterone secretion in the cycling and pregnant cow, Fed. Proc., 28: 771, 1969.
- 7) Henricks, D. M. and Dicker, J. F.: Serum luteinizing hormone and plasma progesterone levels during the estrous cycle and early pregnancy in cows, Biol. Reprod., 2: 346, 1970.
- 8) Henricks, D. M., Lamond, D. R., Hill, J. R. and Dicky, J. F.: Plasma progesterone concentration before mating and in early pregnancy in the beef heifer, J. Anim. Sci., 33: 450, 1971.
- 9) Henricks, D. M., Dicky, J. F., Hill, J. R. and Johansson, W. E. Plasma estrogen and progesterone levels after mating, and during late pregnancy and postpartum in cows, Endocrinol., 90: 1336, 1972.
- 10) Hoffman, B., Schams, D., Gimez, T., Ender, M. L., Herrmann, C. and Karg, H.: Changes of progesterone, total oestrogens, corticosteroids, prolactin and LH in bovine peripheral plasma around parturition, with special reference to the effect of exogenous corticoids and prolactin inhibitor respectively, Acta Endocrinol., 73: 385, 1973.
- 11) Randel, R. D. and Erb, R. E.: Reproductive steroids in the bovine. VI. Changes and interrelationship from 0 to 260 days of pregnancy, J. Anim. Sci., 33: 115, 1971.
- 12) Robertson, H. A. and Sarda, I. R.: A very early pregnancy test for mammals: Its application to the cow, ewe and sow, J. Endocrinol., 49: 407, 1971.
- 13) Schams, D., Hoffman, B., Fisher, S., Marz, E., Karg, H.: Simultaneous determination of LH and progesterone in peripheral bovine blood during pregnancy, normal and corticoid-induced parturition and the post-partum period, Reprod. Fert., 29: 37, 1972.
- 14) Smith, V. G., Edgerton, L. A., Hafs, H. D. and Convey, E. M.: Bovine serum estrogens, progestins and glucocorticoids during late pregnancy, parturition and early lactation, J. Anim. Sci., 36: 391, 1973.
- 15) Symons, A. M.: Levels of oestrogen and progesterone in the plasma of the cow du-

- ring the last month of pregnancy, *J. Endocrinol.*, 56 : 327, 1973.
- 16) Wetteman, R. P. and Hafs, H. D. : LH, prolactin, estradiol and progesterone in bovine blood serum during early pregnancy, *J. Anim. Sci.*, 36 : 51, 1973.
 - 17) Mills, R. C. and Morrisette, M. C. : Progesterone synthesis by perfused bovine ovaries of early and late pregnancy, *J. Reprod. Fertil.*, 22 : 435, 1970.
 - 18) Edqvist, L. E. and Johansson, E. D. B. : Radioimmunoassay of estrone and estradiol in human and bovine peripheral plasma, *Acta Endocrinol.*, 71 : 716, 1972.
 - 19) 鳥居隆三, 中間実徳, 柳谷源悦, 清水亮佑, 藺守龍雄 : 妊娠, 分娩および産褥期におけるウシ末梢血中 4-Androstenedione の動態, *家畜繁殖誌*, 21 : 106, 1975.
 - 20) Ainsworth, L. and Ryan, K. J. : Steroid hormone transformation by endocrine organs from pregnant mammals. I. Estrogen biosynthesis by mammalian placental preparation in vitro, *Endocrinol.*, 79 : 875, 1966.
 - 21) Ainsworth, L. and Ryan, K. J. : Steroid hormone transformation by endocrine organs from pregnant mammals. II. Formation and metabolism of progesterone by bovine and sheep placental preparation in vitro, *Endocrinol.*, 81 : 1349, 1967.
 - 22) Echterkamp, S. E. and Hansel, W. : Plasma estrogens, luteinizing hormone, and corticoid in postpartum cows, *J. Dairy Sci.*, 54 : 800, 1971.
 - 23) Heitzman, R. J., Adams, T. C. and Hunter, G. D. : The assay of corticosteroids in plasma of the dairy cow, *J. Endocrinol.*, 47 : 133, 1970.
 - 24) Heitzman, R. J., Baird, G. D. and Mather, I. : Plasma corticosteorid levels in normal and ketotic cow, *J. Endocrinol.*, 48 : XVI, 1970.
 - 25) Adams, W. H. : The elective induction of labor and parturition in cattle, *J. Am. Vet. Med.*, 154 : 261, 1969.

Plasma progesterone, estrone, estradiol-17 β , estriol, cortisol, and corticosterone during pregnancy, parturition and postpartum in cows

**Ryuzo Torii, Sanenori Nakama
and Tatsuo Imori**

Department of Surgery and Obstetrics, School of Veterinary Science, College of Agriculture, University of Osaka Prefecture, Sakai Osaka 591

Plasma progesterone, estrone, estradiol-17 β , estriol, cortisol, and corticosterone were measured during pregnancy, parturition, and postpartum in Holstein cows by radioimmunoassay and competitive protein binding analysis method.

Plasma progesterone levels in pregnancy period showed almost as same as, or a little higher than those in luteal phase of cycle until about 230th day of gestation, then they tended rather to decrease. Within a week or two before parturition, some of them began to slow down, and in all cases, the levels dropped to less than 0.5 ng/ml, just before the labor. In postpartum, generally very low levels continued for about 80 days.

As concerned plasma estrone and estradiol-17 β , the levels showed rather low in pregnancy period from the time of conception through about 250th day, but after that time, the levels elevated sharply up to parturition; the very high levels continued between -10 to +1 day of parturition with a peak at parturition. In postpartum, generally very low levels of these two estrogens continued for about 80 days. On the other hand, plasma estriol began to increase little by little from the very low levels at around 120th day, and from 240th day the levels increased considerably up to parturition. In postpartum, the levels showed almost as same as such the pattern in other two estrogens. Plasma cortisol and corticosterone were rather simple in pattern throughout pregnancy period, except the levels considerably high near term and at parturition. In postpartum, no appreciable change was observed for about 80 days.

(受付 : 昭和52年 7 月18日)

COMPARISON OF THE RESPONSES OF THE CIRCULATING LH AND FSH TO SYNTHETIC LH-RH AND ITS ANALOGUES IN RATS OF DIFFERENT SEXUAL CONDITIONS

Iwao YAMAZAKI, Hidekazu NAKAGAWA and Keiji YOSHIDA
Medicinal Research Laboratories, Central Research Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka

Abstract: The subcutaneous injection of LH-RH and its alkylamine analogues including des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide, at the dose to ovulate in 50% (ED₅₀) of diestrous rats, into ovariectomized estrogen-progesterone treated and 26-day-old male rats, respectively, elevated the serum LH to variable extents with relatively uniform elevation of the serum FSH. Comparison of the elevated serum levels of LH and FSH caused by the intravenous or subcutaneous ED₅₀s of LH-RH, des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide and des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide in estrogen-produced pseudopregnant rats demonstrated that the effects of the former two compounds were less lasting than that of des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide in the subcutaneous route.

Introduction

In the previous reports^{1,2)}, the response of the circulating LH and FSH to single doses of LH-RH was compared in ovariectomized estrogen-progesterone treated (OEP), proestrous, diestrous, estrogen-produced pseudo-pregnant, and 26-day-old male rats. The OEP animals with elevated pituitary LH were the most sensitive to LH-RH, whereas although the contents of pituitary LH and FSH were comparable³⁾, proestrous rats were more sensitive than diestrous animals. In the present experiments, the responses of the circulating LH and FSH to LH-RH and its analogues with high potencies were comparatively studied in OEP, 26-day-old male, proestrous, and estrogen-produced pseudo-pregnant rats.

Materials and Methods

Selection and preparation of the animals used as well as the estimation of the serum LH and FSH by radioimmunoassay followed the descriptions in the previous reports^{1,2)}.

Test agents used were synthetic LH-RH with lots 2, 5, and 10 presenting respective

subcutaneous ED₅₀ of 164, 197, and 191 ng/100 g body weight for induction of ovulation in diestrous rats, des-Gly¹⁰-LH-RH-methylamide (analogue I), des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide (analogue II), with lots 2 and 7 with respective ED₅₀s of 28 and 26 ng/100 g body weight, des-Gly¹⁰-LH-RH-n-propylamide (analogue III), des-Gly¹⁰-LH-RH-n-butylamide (analogue IV) and des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide (analogue V). They were prepared for injection similarly to LH-RH^{1,2)} for intravenous and subcutaneous administrations.

Results

I. Ovariectomized Estrogen-Progesterone Treated (OEP) Rats.

Both LH-RH and analogue II at an intravenous dose of 5 ng/100 g body weight elevated the serum LH and FSH (Figs. 1 and 2). The sharp elevation of the serum LH from about 270 ng/ml to about 1,700 ng/ml at 5 minutes by the dose of LH-RH declined gradually to about 1,000 ng/ml at 30 minutes, to about 500 ng/ml at 60 minutes and to a level somewhat higher than the control level at 120 minutes. Also the elevated serum LH

to a peak about 1,900 ng/ml at 10 minutes after the administration of analogue II was followed by gradual declination to 1,100 ng/ml at 60 minutes and to about 500 ng/ml at 120 minutes. Thus, analogue II was proved to be more effective and longer lasting in elevating the serum LH than LH-RH. A relatively high serum FSH level of about 900 ng/ml prior to the administration of LH-RH was slightly but persistently elevated by LH-RH reaching gradually to about 1,200 ng/ml at 20 minutes and the serum level of FSH

at 120 minutes was slightly higher than the control one (Fig. 2). Analogue II behaved similarly to LH-RH but the peak serum FSH about 1,400 ng/ml was attained at 120 minutes.

LH-RH, analogues I, II, III, IV, and V in respective subcutaneous doses of 200, 160, 30, 55, 6,000, and 3.7 ng/100 g body weight, which were the rough ED₅₀s for ovulation induction in diestrous rats^{4,5}, were administered subcutaneously to OEP rats (Fig. 3). Analogue V was the most effective

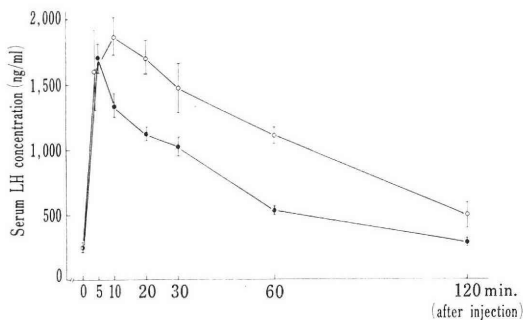


Fig. 1 Changes in serum LH concentrations in response to a single intravenous administration (5 ng/100 g body weight) of synthetic LH-RH (●—●) and des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide (○—○) in the ovariectomized estrogen-progesterone-pretreated rat. LH concentrations were determined by radioimmunoassay, and expressed in terms of NIAMDD-Rat-LH RP-1 (mean ng, ± S. E.).

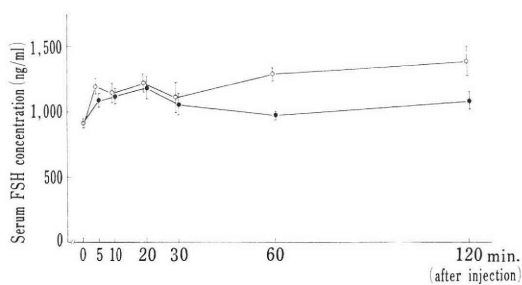


Fig. 2 Changes in serum FSH concentration in response to a single intravenous administration (5 ng/100 g body weight) of synthetic LH-RH (●—●) and des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide (○—○) in the ovariectomized estrogen-progesterone-pretreated rat. FSH concentrations were determined by radioimmunoassay, and expressed in terms of NIAMDD-Rat-FSH RP-1 (mean ng, ± S. E.).

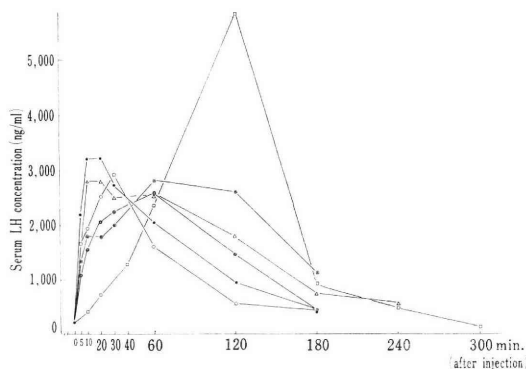


Fig. 3 Changes in serum LH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH and its analogues in the ovariectomized estrogen-progesterone-pretreated rat. ●—●: LH-RH (200 ng/100 g b. w.), ○—○: des-Gly¹⁰-LH-RH-methylamide (160 ng/100 g b. w.), ⊙—⊙: des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide (30 ng/100 g b. w.), ⊖—⊖: des-Gly¹⁰-LH-RH-n-propylamide (55 ng/100 g b. w.), △—△: des-Gly¹⁰-LH-RH-n-butylamide (6,000 ng/100 g b. w.), □—□: des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide (3.7 ng/100 g b. w.).

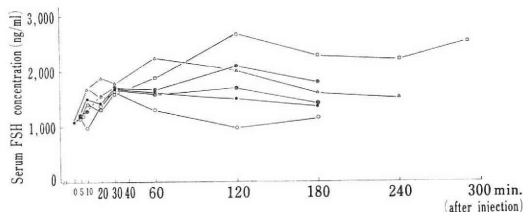


Fig. 4 Changes in serum FSH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH and its analogues in the ovariectomized estrogen-progesterone-pretreated rat. Abbreviations are as in Fig. 3.

in elevating the serum LH. In addition, the elevation of the serum LH by analogue V was gradual but progressive to a peak about 5,800 ng/ml at 120 minutes followed by gradual declination to about 900 ng/ml at 180 minutes and to about 500 ng/ml at 240 minutes. In contrast, elevation of the serum LH by other analogues was relatively sharp in onset and peak LH levels by LH-RH and analogue IV were obtained within 10 to 20 minutes, that by analogue I was within 30 minutes, and those by analogues II and III were obtained within 60 minutes after the administration. The peak LH levels by all the analogues except analogue V were approximately 3,000 ng/ml.

Analogue V elevated the serum FSH gradually but persistently (Fig. 4). A peak level about 2,700 ng/ml at 120 minutes was therefore sustained in some undulation until 300 minutes later. Analogues III and IV, though to a less extent, were also effective in elevating the serum FSH. Other analogues were less effective.

II. 26-Day-Old-Male Rats.

Serum LH levels before the administration of LH-RH or its analogues in 26-day-old male rats were about 40 ng/ml. The subcutaneous doses of LH-RH, analogues I, II, or III which produced the induction of ovulation in half of diestrous rats^{4,5)} were used in the immature male animals (Fig. 5). LH-RH was the most effective in elevating the serum LH, but the elevating pattern in immature male rats was somewhat different from that in OEP rats. The relatively gradual elevation of the serum LH by LH-RH reached to a peak about 350 ng/ml at 30 minutes after the administration. In contrast, sharp elevation of the serum LH by analogue I reached to a peak about 270 ng/ml at 10 minutes and, thereafter, the elevated level declined to a level below the control at 60 minutes. Other analogues were less effective in elevating the serum LH but longer-lasting than analogue I.

A considerably high serum FSH level, about 340 ng/ml, in immature male rats was further elevated by the analogues used (Fig. 6). The early response to analogue II was less remarkable than that to the other analogues. The peak elevation attained from 10 to 30 minutes after administration of each

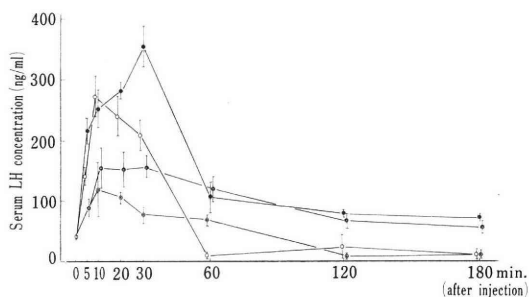


Fig. 5 Changes in serum LH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH and its analogues in the 26-day-old male rat. ●—●: LH-RH (200 ng/100 g b. w.), ○—○: des-Gly¹⁰-LH-RH-methylamide (160 ng/100 g b. w.), ⊙—⊙: des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide (30 ng/100 g b. w.), ●—●: des-Gly¹⁰-LH-RH-n-propylamide (56 ng/100 g b. w.).

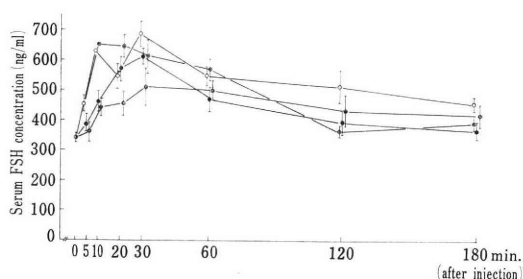


Fig. 6 Changes in serum FSH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH and its analogues in the 26-day-old male rat. Abbreviations are as in Fig. 5.

peptide was followed by gradual declination and the serum FSH levels even at 180 minutes was slightly higher than the control level.

III. Intact Proestrous Rats.

Both serum LH and FSH concentrations in intact proestrous rats were about 40 ng/ml. The subcutaneous administration of LH-RH at a dose of 24.5 ng/100 g body weight, which induced ovulation in half of proestrous rats⁶⁾, gradually elevated serum LH to a peak of about 260 ng/ml at 30 minutes (Fig. 7). The serum levels of LH at 120 and 180 minutes after the administration were still slightly higher than the control level. In contrast, the elevation of the serum FSH

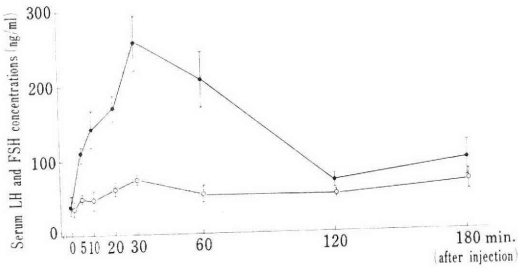


Fig. 7 Changes in serum LH (●—●) and FSH (○—○) concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH (24.5 ng/100 g b.w.) in the proestrous rat.

by the dose of LH-RH was slight but persistent and the serum levels of FSH at 120 and 180 minutes after the administration were about 51 and 66 ng/ml, respectively.

IV. Estrogen-Produced Pseudopregnant Rats.

Serum levels of LH and FSH in estrogen-produced pseudopregnant rats were about 20 and 60 ng/ml, respectively. LH-RH, analogues II, and V at intravenous doses, which induced ovulation in half of pseudopregnant rats⁶, elevated both the serum LH and FSH. However, the response patterns in these rats were markedly different from those in OEP, immature male, and proestrous rats. The gradual elevation of serum LH caused by the three peptides reached the peak at 90 minutes after the administration (Fig. 8). In contrast to OEP, immature male, and proestrous rats,

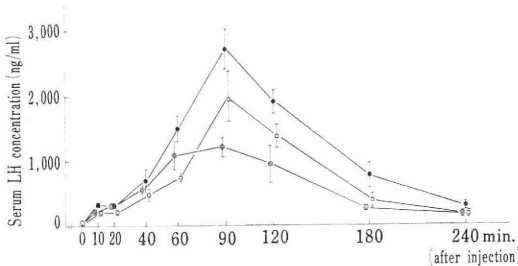


Fig. 8 Changes in serum LH concentrations in response to a single intravenous administration of synthetic LH-RH and its analogues in the estrogen-produced pseudopregnant rat. ●—●: LH-RH (23,900 ng/100 g b.w.), ○—○: des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide (117 ng/100 g b.w.), □—□: des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide (7.9 ng/100 g b.w.).

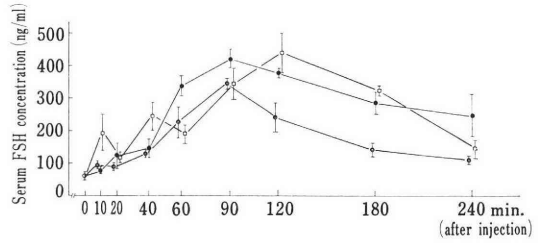


Fig. 9 Changes in serum FSH concentrations in response to a single intravenous administration of synthetic LH-RH and its analogues in the estrogen-produced pseudopregnant rat. Abbreviations are as in Fig. 8.

pseudopregnant rats were rather sluggish to LH-RH in elevating the serum LH. The peak elevation of the serum FSH to these analogues in pseudopregnant rats was also obtained at 90 or 120 minutes after the administration (Fig. 9). Similar elevating patterns of both the serum LH and FSH were obtained by the subcutaneous administration

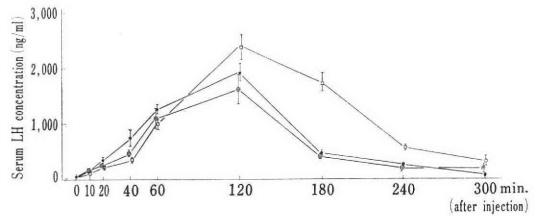


Fig. 10 Changes in serum LH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH and its analogues in the estrogen-produced pseudopregnant rat. ●—●: LH-RH (12,600 ng/100 g b.w.), ○—○: des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide (225 ng/100 g b.w.), □—□: des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide (15.3 ng/100 g b.w.).

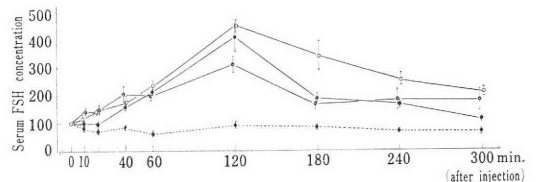


Fig. 11 Changes in serum FSH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH and its analogues in the estrogen-produced pseudopregnant rat. Abbreviations are as in Fig. 10.

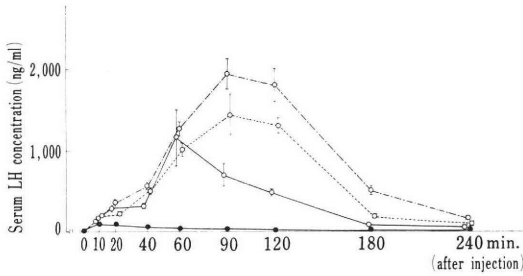


Fig. 12 Changes in serum LH concentrations in response to a single intravenous administration of des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide in the estrogen-produced pseudopregnant rat. ●—●: 5 ng/100 g b. w., ○—○: 50 ng/100 g b. w., ○---○: 500 ng/100 g b. w., ○- · -○: 5,000 ng/100 g b. w.

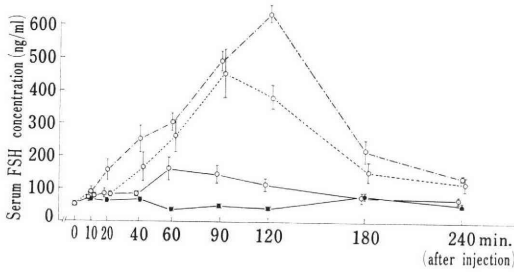


Fig. 13 Changes in serum FSH concentrations in response to a single intravenous administration of des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide in the estrogen-produced pseudopregnant rat. Abbreviations are as in Fig. 12.

of LH-RH, analogues II, and V at doses which induced ovulation in half of the animals (Figs. 10 and 11).

When 5, 50, 500, and 5,000 ng/100 g body weight of analogue II were injected intravenously into pseudopregnant rats, elevation of both the serum LH and FSH as well as duration of their effects were dose-related (Figs. 12 and 13). However, compared with OEP rats, which were the most sensitive to either LH-RH or its analogues, pseudopregnant rats were markedly sluggish even to analogue II. The intravenous dose of 5,000 ng/100 g body weight in pseudopregnant rats was almost equivalent in elevating the serum LH to that of 5 ng/100 g body weight in OEP rats. Elevation of the serum LH and FSH by intravenous doses of 0.5, 5, 50, and 500 ng/100 g body weight of analogue V in

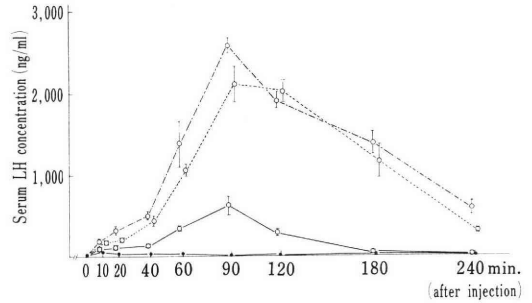


Fig. 14 Changes in serum LH concentrations in response to a single intravenous administration of des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide in the estrogen-produced pseudopregnant rat. ●—●: 0.5 ng/100 g b. w., ○—○: 5 ng/100 g b. w., ○---○: 50 ng/100 g b. w., ○- · -○: 500 ng/100 g b. w.

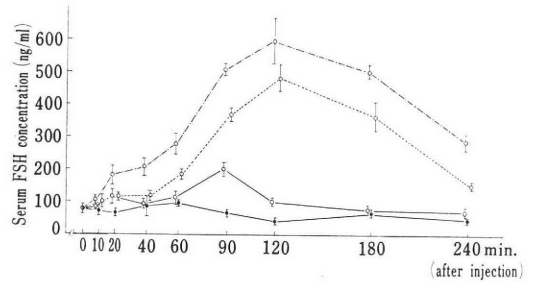


Fig. 15 Changes in serum FSH concentrations in response to a single intravenous administration of des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide in the estrogen-produced pseudopregnant rat. Abbreviations are as in Fig. 14.

pseudopregnant rats was also dose-dependent (Figs. 14 and 15). In this respect, analogue V was more potent than analogue II and the intravenous dose of 50 ng/100 g body weight of analogue V in pseudopregnant rats corresponded roughly in elevating the serum LH to that of the 5 ng/100 g body weight of LH-RH in OEP rats.

Discussion

The serum LH and FSH levels in response to intravenously administered analogue II in OEP rats were higher than those in response to the same dose of LH-RH (Fig. 1). The finding is compatible with the previous results that analogue II was more potent than LH-RH in the ovulation-inducing activity in

the animals having various sexual conditions⁶⁾. Thus, it is reasonable to compare the gonadotrophic nature of LH-RH analogues by the ovulating ED₅₀s of the respective agents in inducing the biological response.

As shown previously^{4,5)}, the subcutaneous ED₅₀s of LH-RH, analogues I, II, III, IV, and V in inducing ovulations in diestrous rats were 200, 160, 30, 55, 6,000, and 3.7 ng/100 g body weight, respectively. When these ED₅₀s of the respective analogues were injected subcutaneously into OEP rats, the resulting peak elevations of the serum LH and FSH were relatively uniform except that caused by analogue V (Fig. 3). However, analogue V differed significantly from other analogues in 1) gradual elevation of the serum LH, and 2) the higher peak serum LH level attained at a later period. Although analogue V was the most effective in elevating the serum FSH persistently than the other analogues, difference in the elevated serum FSH values by these analogues was not remarkable. However, mechanism of the characteristic elevation of the serum LH and FSH by analogue V could not be elucidated from the present experiments.

In OEP rats, even other analogues than analogue V did not always induce the same serum LH or FSH patterns to each other by subcutaneous administration (Figs. 3 and 4). These results are in consistent with the results of Coy et al.⁷⁾ Therefore, the relative activities of the analogues expressed in terms of the serum LH or FSH should be determined in comparison with the whole time-course.

Immature male rats, proestrous rats, and estrogen-produced pseudopregnant rats were markedly less sensitive to the peptides studied than OEP rats in elevating both the serum LH and FSH levels. The intravenous dose of 50 ng/100 g body weight of analogue V in pseudopregnant rats corresponded roughly to that of 5 ng/100 g body weight in OEP animals.

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. Ryo Nakayama for his kind guidance and helpful advices 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 supplying the synthetic LH-RH and its analogues.

References

- 1) Yamazaki, I., Nakagawa, H., Yoshida, K., and Kimura, Y.: Effects of etrogens-progesterone treatment on serum and pituitary gonadotrophin levels and gonadotrophin release after LH-RH treatment in ovariectomized rats. *Jap. J. Fert. Steril.* 22 : 33, 1977.
- 2) Yamazaki, I., Nakagawa, H., and Yoshida, K.: LH and FSH response to subcutaneous or intravenous LH-RH in rats at different sexual conditions. In preparation.
- 3) Yamazaki, I., Nakagawa, H., Yoshida, K., Kimura, Y., and Shimamoto, K.: Responses of pituitary gonadotrophin to luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in rats of various sexual conditions. *J. Takeda Res. Lab.* 36 : 71, 1977.
- 4) Fijino, M., Shinagawa, S., Obayashi, M., Kobayashi, S., Fukuda, T., Yamazaki, I., Nakayama, R., White, W. F., and Rippel, R. H.: Further studies on the structure-activity relationships in the C-terminal part of luteinizing hormone-releasing hormone. *J. Med. Chem.* 16 : 1144, 1973.
- 5) Fujino, M., Fukuda, T., Shinagawa, S., Kobayashi, S., Yamazaki, I., Nakayama, R., Seely, J. H., White, W. F., and Rippel, R. H.: Synthetic analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) substituted in position 6 and 10. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 60, 406, 1974.
- 6) Yamazaki, I., Nakagawa, H., and Yoshida, K.: Induction of ovulation by LH-RH and its analogues in rats of various preovulating sexual conditions. In preparation.
- 7) Coy, D. H., Coy, E. J., Schally, A. V., Vilchez-Martinez, J., Hirotsu, Y., and Arimura, A.: Synthesis and biological properties of [D-Ala-6, Des-Gly-NH₂-10]-LH-RH-ethylamide, a peptide with greatly enhanced LH- and FSH-releasing activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 57 : 335, 1974.

各種条件のラットの LH-RH 誘導体に対する血清 LH および FSH の反応

山崎 巖・中川 秀和・吉田 啓司

武田薬品工業株式会社中央研究所医薬研究所

LH-RH またはその誘導体を OEP ラット, 26 日齢雄性ラットに単回投与後の血清 LH および FSH 濃度変動パターンを測定した. LH-RH および des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide を含む 10 位 alkylamine 置換誘導体それぞれの diestrous ラット排卵誘起 ED₅₀ 量を卵巣摘除estrogen-progesterone 前処置ラット(OEP ラット)に皮下投与後の血清 LH パターンは検体によ

り差異がみられたが, 26 日齢雄性ラットではさらに OEP ラットにおけるそれらとは異なったパターンが得られた. OEP ラット, 26 日齢雄性ラットとも FSH パターンには検体による大きな差はみられなかった. estrogen 誘起偽妊娠ラットにおける LH-RH, des-Gly¹⁰-LH-RH-ethylamide および des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide 静脈内または皮下投与の場合の各 ED₅₀ 量をそれぞれの経路で同条件のラットに投与後の経時的血清 LH および FSH 変動パターンから前 2 者は静脈内投与の場合に反応の持続性が低く, des-Gly¹⁰-[D-Leu⁶]-LH-RH-ethylamide はとくに皮下投与の場合反応持続性が大であった.

(受付: 昭和 52 年 10 月 1 日)

特発性男性不妊に対するゴナドトロピン治療

Gonadotrophin Treatment to Idiopathic Male Infertility

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 石神襄次教授)

谷 風 三 郎 守 殿 貞 夫

Saburo TANIKAZE Sadao KAMIDONO

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. Joji Ishigami)

特発性男性不妊症に対する Gonadotrophin 治療として HCG 単独投与110例及び HCG-HMG 併用投与19例についてその臨床効果の比較検討をおこなった。治療効果は両群とも無精子症では極端に悪く又、乏精子症でも卓越したものは得られず両治療法の間にも有意の差は認めなかつた。しかし後者では無精子症でも組織学的に Spermatogenic Arrest を呈するものでの精子出現率が前者に比して高い事と、前者では妊娠例がないが後者では1例ではあるが妊娠に成功したことから HCG-HMG 併用は HCG 単独よりもやや効果的であることが示唆される。しかし HCG-HMG 投与前後のホルモン動態を観察すると血中 LH, FSH, Testosterone いずれも下降傾向にあり, LHRH に対する反応性も著明に低下していることから下垂体の抑制がかなりあることが示唆され, 未だ投与量, 投与期間, 症例の選択などに検討の余地があるように思われる。

緒 言

最近, 精子形成に関する基礎的研究には目ざましいものがある。しかし精子形成障害に対する治療は未だ経験的要素が強く, しかもその治療成績は必ずしも良好とは言えず, 治療により妊娠の成立に至る症例は非常に少い。従来, 我々はこれらの精子形成障害に対して種々の治療を行ってきたが, 基本の方針としてまず非内分泌療法を第一選択とし, 無効のものに限り種々の内分泌療法を行つている。その詳細についてはすでに石神の報告がある¹⁻³⁾。

本稿では精子形成障害のうち特に原因の明らかでない特発性男性不妊に対するゴナドトロピン治療について特に HCG 単独療法と HCG-HMG 併用療法に分けその臨床成績の比較を中心に, 後者では内分泌的変動も合わせ述べる。

対象および方法

対象は本学外来を受診した無精子症および乏精子症患者のうち精路通過障害, 明らかな内分泌的障害, 性染色体異常などの基礎的疾患を有しない, いわゆる特発性不妊患者で, 使用法は HCG 単独療法では1000~2000単位を週2回筋注で1~4ヵ月連用し, HCG-HMG 併用

療法では HCG 2000単位, HMG 150単位を週2回筋注で3ヵ月連用とした。又 HCG-HMG 併用療法では内分泌的変動をみるため投与前および投与後2週間以降に LHRH 100 μ g を静注し LH, FSH, Testosterone の反応性を観察した。

血中 LH, FSH はヒト血中 LH, FSH 測定用キット(第一ラジオアイソトープ・東京)を用い, 血中 Testosterone は Furuyama ら⁴⁾の方法に準じ, いずれも RIA にて測定した。治療効果は便宜上, 無精子症で治療により 5×10^6 /ml 以上精子の出現したものを有効, 乏精子症で 10×10^6 /ml 以上増加したものを有効, 又運動率は30%以上改善したものを有効とした。

結 果

Table 1 に HCG 単独療法の治療成績を示す。症例数は無精子症68例, 乏精子症43例で治療効果は無精子症では1000単位使用群で全例無効, 2000単位使用群で12例中2例有効であった。又乏精子症で精子数が 10×10^6 /ml 以下の重症症例では1000単位使用群で23例中5例有効, 2000単位使用群で9例中3例有効で, 精子数 10×10^6 /ml 以上の軽症症例では1000単位使用群で6例中1例有効, 2000単位使用群で5例中2例有効であった。しかし今回の使用経験では妊娠の成立した症例はなかつた。

Table 1 Sperm count and clinical effects to HCG treatment

	Sperm count Duration (month)	Azoospermia		Severe oligospermia (<10×10 ⁶)		Moderate-mild oligospermia (>10×10 ⁶)	
		Number of cases	Number of improved cases	Number of cases	Number of improved cases	Number of cases	Number of improved cases
1000 UNIT (twice in week)	1	8	0	1	0	1	0
	2	23	0	11	2	5	1
	3	24	0	10	2		
	4	1	0	1	1		
2000 UNIT (twice in week)	1	1	1	1	0	2	1
	2	7	0	4	2	2	1
	3	4	1	3	1	1	0
	4			1	0		
Total		68	2	31	8	11	3

Table 2 Histological findings and clinical effects to HCG treatment

	Number of cases	Number of improved cases	%
Hypospermatogenesis	21	3	14.3
Spermatogenic arrest	31	2	6.5
Germinal cell aplasia	23	0	0

Table 2に HCG 単独療法を施行した症例のうち、生検にて睾丸組織像を得た症例について組織像と治療効果との関係を示す。Germinal Cell Aplasia では23例中全例無効、Spermatogenic Arrest では29例中2例有効、Hypospermatogenesis では18例中3例に有効であった。

次に最近施行した HCG-HMG 併用療法について

Table 3, 4に無精子症例、及び乏精子症例の治療結果を示す。無精子症では Spermatogenic Arrest を呈したものは5例でその中で4例に精子の出現をみたが有効は1例のみであった。又 Germinal Cell Aplasia を呈したものは5例でそのうち1例に精子の出現をみたが全例無効であった。乏精子症では精子数10×10⁶/ml以下の症例は7例で精子数では2例に有効、運動率では2例に有効でこのうち1例は精子数、運動率ともに有効で妊娠が成立した。(Case No. 6) 又、精子数10×10⁶/ml以上の症例は2例のみであるが、いずれも無効であった。

次に Fig. 1に HCG-HMG 併用療法を施行した症例の使用前後における血中 LH, FSH, Testosterone 値を示す。各ホルモン値には症例によつて、かなりの変動があり、又その反応性にも一定の変化を認めなかつた。し

Table 3 Sperm count and motility before and after HCG-HMG treatment and histological findings of azoospermic patients

Case No.	Sperm count (×10 ⁶)		Motility (%)		Histological findings		
	Before	After	Before	After	Tubulus	Leydig cell	Peritubular fibrosis
1	0	8		40	Spermatogenic arrest	Normal	(-)
2	0	2		50	Spermatogenic arrest	Normal	(-)
3	0	0.5		0	Spermatogenic arrest	Decreased	(-)
4	0	0.3		0	Spermatogenic arrest	Decreased	(-)
5	0	0			Spermatogenic arrest	Increased	(+)
6	0	0.2		0	Germinal cell aplasia	Decreased	(-)
7	0	0			Germinal cell aplasia	Normal	(+)
8	0	0			Germinal cell aplasia	Normal	(+)
9	0	0			Germinal cell aplasia	Normal	(+)
10	0	0			Germinal cell aplasia	Increased	(+)

Table 4 Sperm count and motility before and after HCG-HMG treatment and histological findings of oligospermic patients

Case No.	Sperm count($\times 10^6$)		Motility(%)		Histological findings		
	Before	After	Before	After	Tubulus	Leydig cell	Peritubular fibrosis
1	2	5	20	70	Hypospermatogenesis	Normal	(-)
2	3	5	65	50	Spermatogenic arrest	Decreased	(+)
3	5	7	40	60	Spermatogenic arrest	Normal	(-)
4	5	15	40	50	Hypospermatogenesis	Normal	(-)
5	6	13	60	60			
6*	6	18	30	65			
7	7	7	50	60	Spermatogenic arrest	Decreased	(-)
8	18	8	40	50			
9	26	20	60	50			

* succeeded in pregnancy

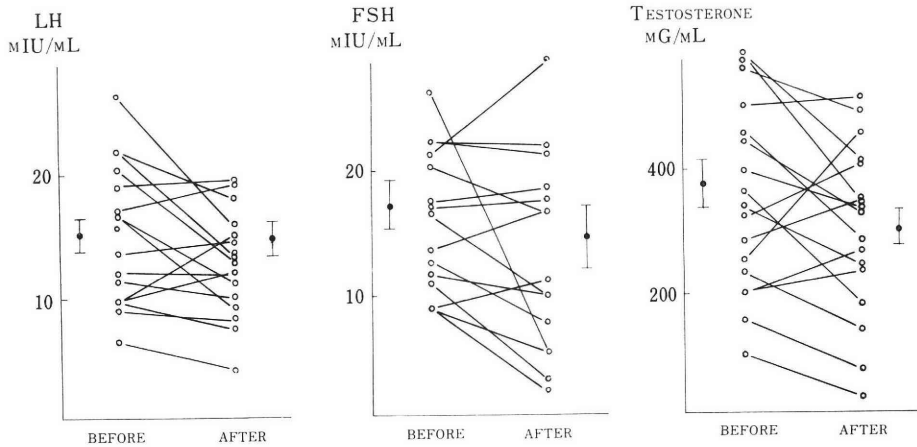


Fig. 1 Plasma LH, FSH and Testosterone before and after HCG-HMG Treatment

かし各症例の平均値では LH, FSH, Testosterone ともに下降傾向を示した。Fig. 2に同じく使用前後での LHRH test に対する LH の反応を示す。ピーク値は使用前後を問わず投与後30分にあるが、明らかに全症例で 使用後の反応性の低下がみられ、特にピーク値の低下が 著明であった。又ピーク値が正常より高値を示した4例 ではこの傾向がより明らかであった。Fig. 3に同じく FSH の反応を示す。ピークを示す時間が LH の如く一 定しないために明らかでないが、全体的にはやはり低下 傾向を示した。Fig. 4に同じく Testosterone の反応を 示す。使用前後ともに LHRH に対する明らかな増減は ないが、全体的には使用後はやはり低下傾向を示した。 Fig. 5に各症例の基礎値とピーク値の平均値の関係を% Increase として示す。これで見ると LH のみ有意差を もって低下しており、FSH, Testosterone では有意差 は認めなかった。

考 案

従来睾丸における精子形成には FSH が主として関与 し Testosterone が補助的に働くと言われてきた。しかし最近の研究⁵⁻⁸⁾により精子形成に最も密接な関係を有するのは Testosterone で、FSH が補助的に働いている事が明らかにされ一般に信じられるようになってきている。すなわち Steinberger らはラット精細管の培養により大量の Testosterone を添加することにより Spermatocytes の減数分裂を生じせしめ Spermatids までの分化をひきおこす事を、更にFSH の添加により Spermatids の成熟がおきる事を実験的に明らかにした。又精細管のホルモン代謝に関する研究⁹⁻¹²⁾からも幼弱ラット精細管を開いた in vitro の培養で Testosterone の 5 α -reduction が強くおこる事が明らかにされ間接的に Steinberger らの説を支持している。特に Matsumoto

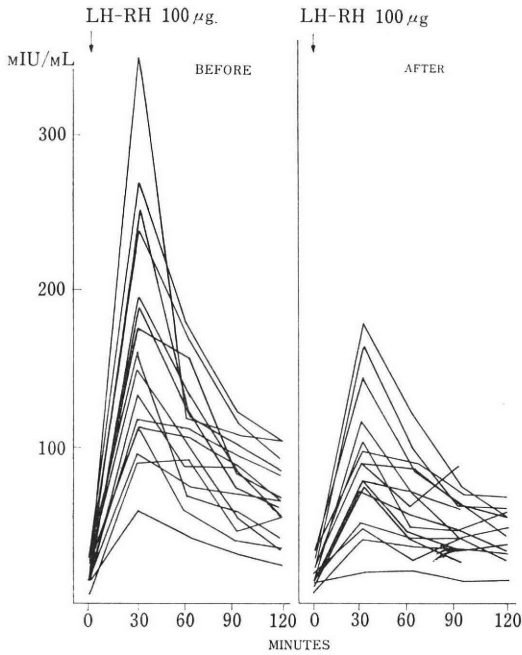


Fig. 2 Plasma LH response to LH-RH test before and after HCG-HMG treatment

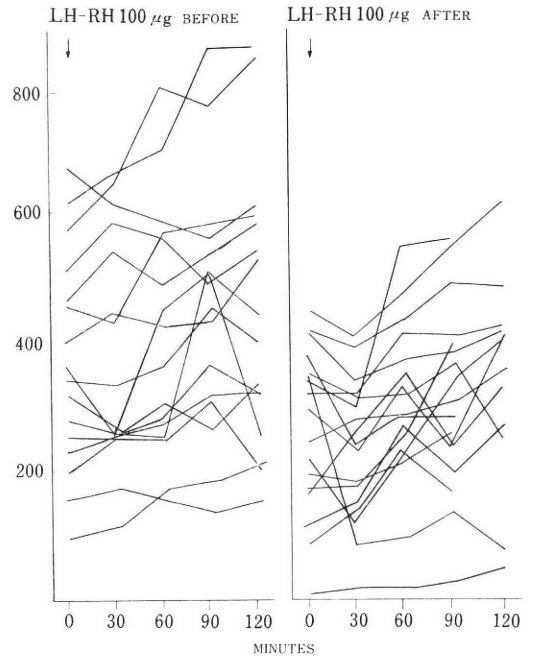


Fig. 4 Plasma Testosterone response to LH-RH test before and after HCG-HMG treatment

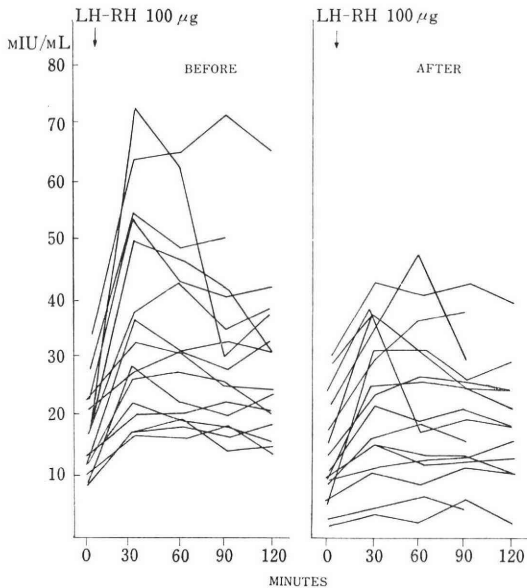


Fig. 3 Plasma FSH response to LH-RH test before and after HCG-HMG treatment

& Yamada¹¹⁾はラット精細管では Pachyten Spermato-cytes が著明に増加し、減数分裂が活発におきる頃に管内の 5 α -reductase 活性が強くなる事を明らかにしてい

る。

一方治療の面から言えば、Testosterone を使用する試みはなされているが^{13,14)}、一般には rebound phenomenon を利用するか、副性器の賦活を通じて精子の運動を増強させる目的で用いられており、通常量の Testosterone では、むしろ下垂体の抑制の方が強く内因性 Testosterone 分泌が低下し精子数の増加は望めない。この事から HCG 等による内因性 Testosterone の分泌増加をはかる方が精細管内の Testosterone 濃度を上昇させ得るものと思われ、更に FSH 成分の多い HMG を同時に使用する事は先述した Steinberger の実験結果とも照らし合わせると言えよう。実際に Johnsen¹⁵⁾は Hypogonadotropic Eunuchoidism に対して HCG-HMG 併用療法にて完全な性線成熟をみたすと述べ、Martin¹⁶⁾、Gemzell and Kjessler¹⁷⁾らも同様の結果を示している。しかし通常男性不妊患者の多くはゴナドトロピン値は正常もしくはやや高値を示し¹⁸⁾今回の我々の使用経験ではさほど良い結果は得られなかった。又 HCG 単独療法と HCG-HMG 併用療法との間に明らかな差はなく、HMG の有用性も得ることができなかった。又、Schwarzstein¹⁹⁾は乏精子症に対して HMG を使用し12例中5例に反応を認め、そのうち2例に妊娠を確認し、これらの症例の睾丸生検組織像で Spermiogenic Stage での障害であれば有効率が高いとしている。しか

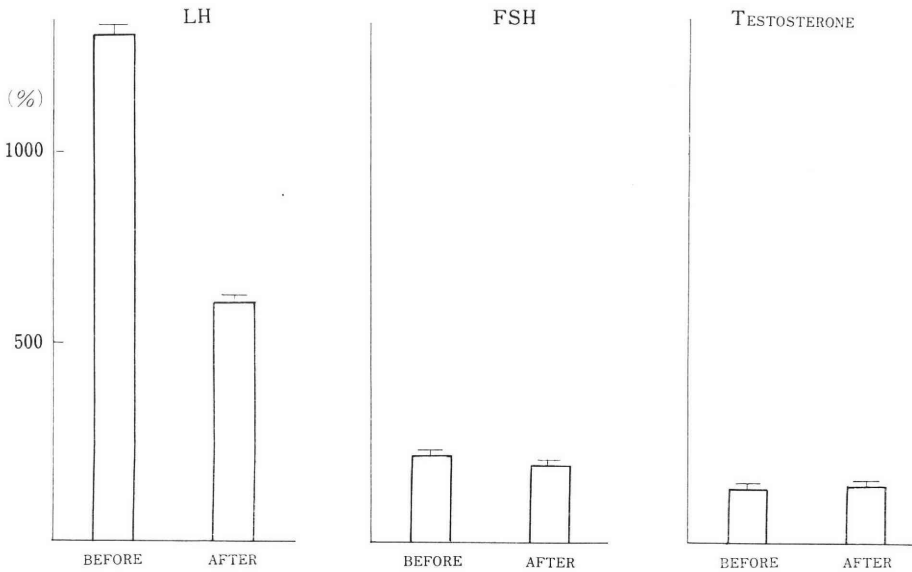


Fig. 5 % Increase of peak level to LH-RH test before and after HCG-HMG treatment
 (% Increase = peak/basal level × 100 Mean ± SE)

し我々の結果では、Hypospermatogenesis の症例でもそれ程効果がなく睪丸組織像から症例の選択をするには限界がありむしろ投与量、投与期間等に検討すべきものがあるように思われる。

次にゴナドトロピン投与における内分泌の変動に関しては文献も乏しいが²⁰⁻²²⁾、岩動ら²²⁾は HCG 長期投与により Testosterone 値は投与終了後低下する傾向にあるとし、我々の検索においても、Testosterone, LH, FSH いずれも下降傾向を示した。又使用前後の LHRH-test でも、いずれも反応性の低下を認めた。特に LH の低下傾向は著明であり下垂体の抑制によるものと考えられる。しかし今回の検索では、HCG-HMG 併用療法の直接の影響か、上位中枢への short feed back によるものか明らかではない。又岩動ら²²⁾は HCG 療法後の rebound 現象の可能性について述べており我々も現在調査中であるがいずれにしても下垂体抑制の面から考えると投与量、投与期間を設定するには注意深くなければならぬ事は言うまでもない。

結 語

特発性男性不妊症に対するゴナドトロピン療法として HCG 単独療法及び HCG-HMG 併用療法についてその臨床効果につき比較検討を試み更に HCG-HMG 療法については内分泌の変動も検索し次のような結果を得た。

(1) 臨床的には HCG 単独療法と HCG-HMG 併用療法の間には著明な差はなかった。しかし妊娠成功例は前者で 1 例もなかったが後者では 19 例中 1 例に認め

た。

(2) 睪丸組織像と臨床効果の関係でみると Germinal Cell Aplasia では全例無効で、Spermatogenic Arrest でも殆んどの症例で無効であった。

(3) ゴナドトロピン長期投与により血中 Testosterone, LH, FSH いずれも下降傾向を示し、下垂体に抑制がおきる可能性が示唆された。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を頂いた恩師石神襄次教授に深謝いたします。

なお本論文は第 21 回日本不妊学会総会において谷風が発表した。

文 献

- 1) 石神襄次：男子不妊の治療，臨泌，31：475，1977.
- 2) 石神襄次：男子不妊，産婦治療，34：588，1977.
- 3) 石神襄次：男子不妊，あすへの産婦人科展望，室岡一編，金原出版，p. 206，1977.
- 4) Furuyama S., Mayes M. D., Nugent A. C.: A radioimmunoassay for plasma testosterone, Steroids, 16: 415, 1970.
- 5) Steinberger E., Duckett G. E. - Hormonal control of spermatogenesis, J. Reprod. Fertil. Suppl., 2: 75, 1967.
- 6) Steinberger, E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis, Physiol. Rev., 51: 1, 1971.
- 7) Steinberger E. et al.: Study of spermatogenesis and steroid metabolism in cultures

- of mammalian testes, *Recent progr. Horm. Res.*, 26 : 547, 1970.
- 8) Steinberger, E.: Androgens and spermatogenesis, *Acta Endocr. Suppl.*, 177 : 388, 1973.
 - 9) Rivarola M. A. and Podesta E. J.: Metabolism of testosterone-¹⁴C by seminiferous tubulus of mature rat, *Endocrinol.*, 90 : 618, 1972.
 - 10) Yamada, M. et al.: Formation of 5 α -reduced products from testosterone in vitro by germ cells from immature rats, *Acta Endocr.*, 71 : 393, 1972.
 - 11) Matsumoto K. and Yamada, M.: 5 α -Reduction of testosterone in vitro by rat seminiferous tubules and whole testes at different stages of development, *Endocrinol.*, 93 : 253, 1973.
 - 12) 松本圭史, 山田盛男: アンドロゲン標的細胞としての精細胞, *臨科学*, 10 : 1613, 1974.
 - 13) 石神襄次: 男子不妊症のホルモン療法, *産婦世界*, 23 : 18, 1971.
 - 14) Brown J. S.: The effect of orally administered androgens on sperm motility, *Fert. Steril.*, 26 : 305, 1975.
 - 15) Johnson S. G.: A study of human testicular function by the use of HMG and HCG in male hypogonadotropic eunuchoidism and infertilitism, *Acta Endocri.*, 53 : 315, 1966.
 - 16) Martin F. I. R.: The stimulation and prolonged maintenance of spermatogenesis by human pituitary gonadotrophins in a patient with hypogonadotropic hypogonadism, *J. Endocr.*, 38 : 431, 1967.
 - 17) Gemzell C. and Kjessler B.: Treatment of infertility after partial hypophysectomy with human pituitary gonadotrophins, *Lancet*; Mar., 21 : 644, 1964.
 - 18) Ishigami J, and Kamidono S.: Clinical evaluation of male infertility, *Guuma Symp. on Endocr.*, 13 : 95, 1976.
 - 19) Schwarzstein, L.: Human menopausal gonadotropins in the treatment of patients with oligospermia, *Fert. Steril.*, 25 : 813, 1974.
 - 20) Reiter E. O. et al.: FSH suppression during short term HCG administration, *J.*

Clin. Endocr. Metab., 34 : 1080, 1972.

- 21) Reiter, E. O. and Kulin H. E.: Plasma testosterone response to short-term human chorionic gonadotropin administration in men with follicle-stimulating hormone suppressed by exogenous estrogen, *Fert. Steril.*, 26 : 340, 1975.
- 22) 岩動考一郎, 他: 男性不妊とゴナドトロピン療法, *産婦治療*, 34 : 593, 1977.

Gonadotrophin treatment to idiopathic male infertility

Saburo Tanikaze and Sadao Kamidono

Department of Urology, School of Medicine,
Kobe University
(Director: Prof. Joji Ishigami)

Total 129 patients of idiopathic male infertility were treated by HCG alone or HCG with HMG, and the clinical effects of 110 cases with HCG treatment and 19 cases with HCG-HMG combined treatment were reported.

The difference of the effects of both treatments was not so significant. But in the group of HCG treatment no couple was succeeded in pregnancy, and 1 couple was succeeded in the group of HCG-HMG treatment, moreover, in the azoospermic patients of the latter group, especially with the histology of spermatogenic arrest, higher percentage of appearance of sperm was recognized, so supposedly HCG combined HMG would be more powerful than HCG alone. But in this report, the cases which were treated by HCG-HMG were very a few so more accumulation of cases will be necessary.

On the other hand, in the group of HCG-HMG treatment endocrinological survey was made before and after treatment. As a result plasma LH, FSH and Testosterone were tended to decrease after treatment and the response to LH-RH test was suppressed significantly.

Finally we came to conclusion that more careful consideration of the dosis and duration of administration or selection of cases will be necessary.

(受付: 昭和52年10月17日)

高度の精子形成障害をともなつた精索静脈瘤の1例

——手術後5年間の精液所見の検討——

Varicocele in a Severe Oligospermic Patient :
Semen Analyses in a 5-Year Period after Ligation
of the Internal Spermatic Veins

藤沢市民病院泌尿器科

広川 信 岩本 晃明 藤井 浩
Makoto HIROKAWA Teruaki IWAMOTO Hiroshi FUJII

Department of Urology, Fujisawa City Hospital

横浜市立大学医学部第1病理学教室

松下 和彦
Kazuhiko MATSUSHITA

Department of Pathology, Faculty of
Medicine, Yokohama University

精子形成が高度に障害されている精索静脈瘤の1例に、有効な治療法と考えられている内精静脈の高位結紮術をおこない、約5年間にわたつて、精液所見について検索した。その結果は、精液所見に著しい改善を観察した。精子濃度は、手術後、一過性に激減し、その後、著明な変動をともないながら、増加の傾向を示した。手術後3年半くらいから、精子濃度が、 $37 \times 16\%/\text{ml}$ から $59 \times 10\%/\text{ml}$ の間を安定している。また、精子の活動性は、1年8カ月後から、驚くほど改善している。なお、睾丸生検像について、Johnsen の score 法でみると、右睾丸の平均スコア6.3、左睾丸の平均スコア5.6と不良である。

一例の経験にすぎないが、精液所見と睾丸生検像とが不良でも、精索静脈瘤に起因する精子形成の障害は、予後が不良でなく、精子形成能の回復力が予想以上に存在することが示唆された。

はじめに

精索静脈瘤が精子形成能を障害する事実は、最近では、良く知られてきている。Johnsonら(1970)¹⁾は、健康と思われる青年1592例を診察して、無症状の精索静脈瘤151例(約9.5%)をみだしている。94例の精液検査で、2000万以下の乏精子症27%、活動精子数の低下例56%を示して、妊孕性の低下を示唆している。Davis(1966)²⁾によると、男子不妊患者の252例から、51例(19%)に精索静脈瘤を診断し、そのうち45%の症例が精子濃度2000万以下である。また、Macleod(1965)³⁾は精索静脈瘤200例の検討で、精子濃度2000万以下を65%に観察している。

このように、男子不妊症の診療において、精索静脈瘤

の存在は、十分に注意されなくてはならない疾患である。逆に、未婚者で精索静脈瘤が診断されたとき、精子形成能について判定することが肝要である。現在では、精索静脈瘤の治療として、精索血管の高位結紮術がおこなわれ、その有効性が多くの人達により述べられている。しかし、その治療成績について、長期間に亘つて追跡した報告は少ないように思われる。筆者らは、約5年間にわたり精液所見を観察した1症例について報告する。

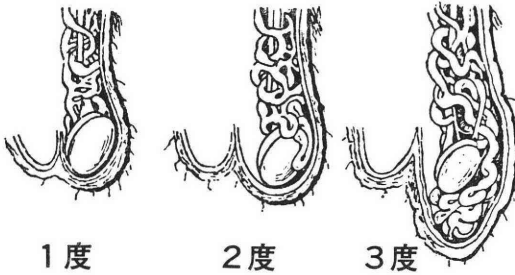
症 例

自験例：■■■■■■ 22歳(未婚)

約1カ月前から、左の陰嚢部に痛みと不快感とがみられて、昭和47年4月28日に泌尿器科を受診する。左陰嚢

内に、定型的な精索静脈瘤がみとめられた。

静脈瘤の程度、睪丸の大きさ、精液所見、睪丸の生検像、および、精索血管高位結紮術後における精液所見の変動は、下記のとおりである。



1 度 2 度 3 度

第1図 精索静脈瘤の程度

(1) 精索静脈瘤の程度

静脈瘤の程度は、Nechiporenko, 鈴木らの分類で第3度に相当する。

(2) 睪丸の大きさ (外表からの計測)

右睪丸：4.7×2.6×3.0cm

左睪丸：4.2×2.2×2.6cm

左睪丸の硬度は、右睪丸にくらべて、やや軟かい。

(3) 精液所見 (2回の検査値の平均)

精液量 3.9ml

精子濃度 9.5×10⁶/ml

エオジン不染精子 46.5%

(4) 左右睪丸の生検像

左右睪丸の変化を、生検像からみると、左右とも、かなり精子形成能の低下がみられる睪丸像である。小さな生検資料でありながら病変は一律でなく、精子形成過程の悪いところと比較的良いところが混在している。精子形成能について、Johnsen の score 法で判定すると、score の分布をみると、左睪丸では、score 6, score 5 が多く、右睪丸では、score 7, score 6 が多い。その平

表1 左右睪丸の精子形成能と間質の変化
左右睪丸のスコアの分布(%)

スコア	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
左 睪 丸	0	0	0	9	33	42	16	0	0	0
右 睪 丸	0	2	0	4	9	44	30	11	0	0

左右睪丸の平均スコア

左睪丸：スコア 5.6

右睪丸：スコア 6.3

間質の変化

	左睪丸	右睪丸
基底膜の肥厚	+	+
精細管の大小不同	+	+
精細管の不整	+	+
間質細胞	減小	
静脈の拡張	+	-
静脈の肥厚	-	-
間質の浮腫	+	+
間質の線維化	++	++

均 score は、左睪丸5.6, 右睪丸6.3である。また、score 8以上、つまり、精子が存在する精細管の割合をみると、右睪丸では、11%, 左睪丸ではみられない。このように、左右の睪丸を比較すると、静脈瘤のない右睪丸にも、精子形成の障害が存在している。しかし、左睪丸の障害よりも、右睪丸の方が少ない。なお、間質・基底膜の変化をみると、左右睪丸の間質に著明な線維化が同程度に観察された(表1, 写真1, 写真2)。

(5) 精索血管高位結紮術後における精液所見の変動

に、左内精静脈のみの高位結紮術をおこなつた。その後、静脈瘤は消失し、自覚症状もみられない。手術後、精液所見を約5年間にわたり検討した。



睪丸生検像 写真1

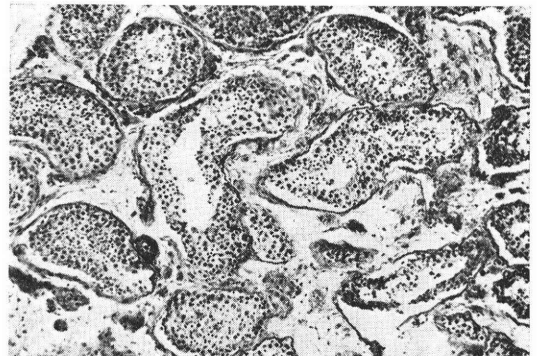
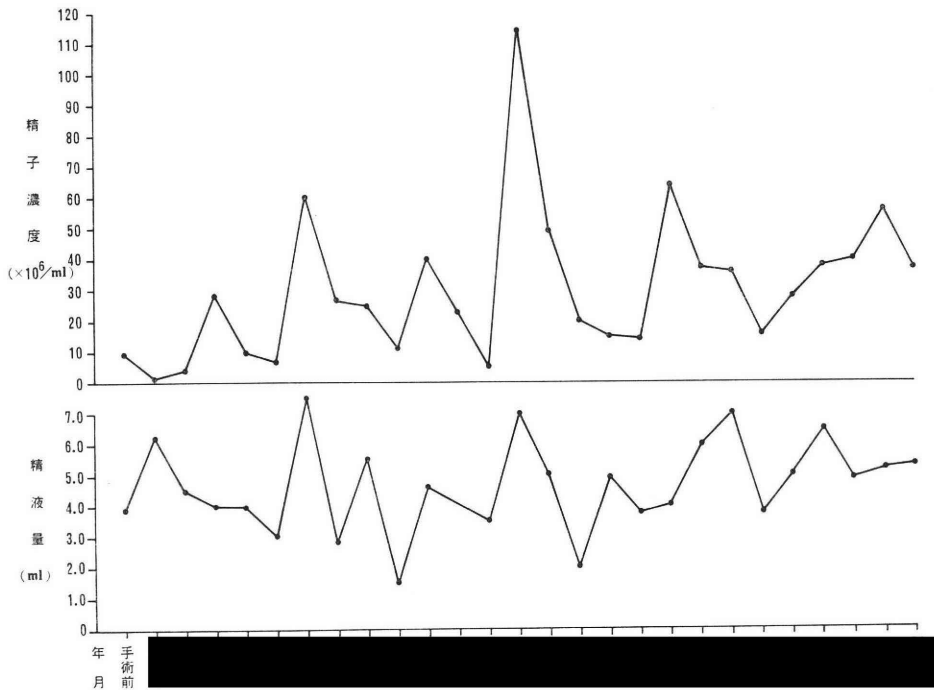
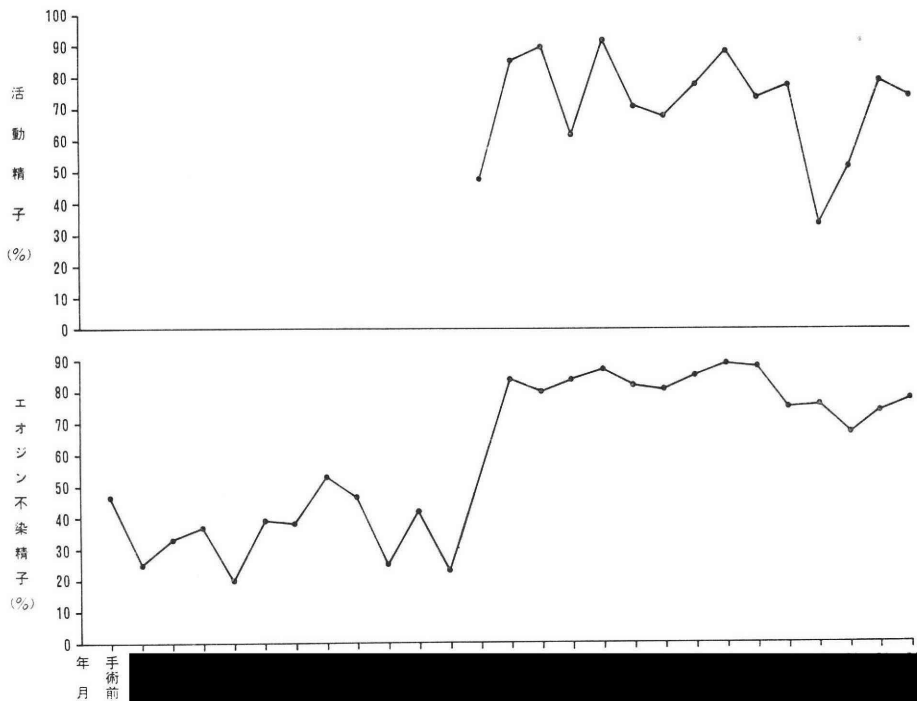


写真2

精子形成の悪い部位(写真1)と比較的良い部位(写真2)とが混在している



第2図 手術後の精液量と精子濃度の変動



第3図 手術後のエオジン不染精子と活動精子の変動

表 2 手術後の精液所見の改善と妊娠率

報告者	報告年	症例数	精液所見の改善率(%)		妊娠率(%)
Tulloch ⁵⁾	1955	30	67		30
Kiszka & Cowart ¹²⁾	1960	36	66		10
Hanley & Harrison ⁷⁾	1962	60	70		30
Zorgniotti et al. ⁹⁾	1966	117	70		40
Charny & Baum	1968	104	62		24
Dubin & Hotchkiss ¹³⁾	1969	88	68		29
Dubin & Amelar ¹⁴⁾	1970	111	81		48
根岸 ¹⁵⁾	1970	40	52		27
Hendry et al. ¹⁶⁾	1973	32	69		16
Meinhard et al. ¹⁷⁾	1973	14	36		14
Stewart ¹⁸⁾	1974	20	85		55
Dubin & Amelar ¹¹⁾	1975	504	71		55
Rost et al. ¹⁹⁾	1975	73	56		52
			精子濃度の改善率(%)	活動精子の改善率(%)	
Scott ⁸⁾	1961	108	78	81	29
石神ら ²⁰⁾	1965	11	64	45	27
Glezerman et al. ²¹⁾	1976	51	53	47	26

精液所見の変動をみると、手術後、1カ月、2カ月目では、100万、400万と精子濃度が高度に減少し、4カ月目では、2800万と驚くほど増加している。6カ月、7カ月目では、1000万、700万と低下しているが、その後、増加の傾向を示している。しかし、1年7カ月目の精子濃度は、500万と極度に減少し、その1カ月後の検査では、11,400万と極度に増加している。その後、精子濃度は、1400万から6400万の間を著しく変動している。手術後3年半くらいから、精子濃度が安定し、3700万以上を示している。エオジン不染精子、活動精子の回復についてみると、1年8カ月後から著明に改善されて、望ましい比率を示している(第2図、第3図)。

手術後、約5年間の経過で、上述したように、精子形成能が驚くほど回復している。

考 察

精索静脈瘤における妊孕性の関連について1930年、Wilhelm⁴⁾が、その重要性について言及しているが、1952年のTulloch⁵⁾による報告まで、あまり注目されていなかった。Tullochは、Azospermiaをともなつた精索静脈瘤の症例に、静脈瘤の剔除(Varicocelectomy)をおこなつて、妊孕性の回復がみられたことをはじめ報告している。その頃、Russell(1954)⁶⁾は、不妊男子に精索静脈瘤の頻度が高いことを観察している。その後、Hanley(1956)⁷⁾、Scott(1961)⁸⁾らが追試して、臨床成績を述べている。それ以来、精索静脈瘤の臨床的意義が認

識されてきている。

Zorgniottiら(1966)⁹⁾、Charnyら(1968)¹⁰⁾、およびDubinら(1975)¹¹⁾は、多数例の精索静脈瘤に手術をおこなつて、その治療効果を報告している。精索静脈瘤の手術療法(主に、精索血管の高位結紮術)後における精子形成能の改善と妊娠例について、内外の文献からみると、表2のようになる。大方の傾向として、手術後の精液所見の改善率は、60~70%である。

精液所見の改善について、内容的にみると精子濃度、活動精子数、および、精液中の形態学的変化が問題となる。Charny(1968)¹⁰⁾によると、精子濃度の改善が著明で、活動精子数の改善率が、精子濃度にくらべて良くない。一方、MacLeod(1969)¹²⁾は、活動精子数の方が、むしろ精子濃度よりも良く改善してくることを観察し、ときに、精子濃度が比較的不変である症例もあることを述べている。また、精液中の形態学的な変化として、精索静脈瘤が存在すると、Tapering sperm, Amorphous spermあるいは、Immature cellが多く出現し、治療により、その出現頻度が減少してくるのを見出ししている。Dubinら(1969)¹³⁾も、同様なことを発表している。Davisら(1966)¹⁴⁾は、精子濃度が40~60×10⁶/mlにある精索静脈瘤で、Primary or Secondary spermatocytesを10~20%と高率にみている。

手術後に、精液所見が改善してくる経過をみると、6カ月くらいが目安となる。Glezerman(1976)²¹⁾の報告をみると、精子濃度の改善率は、手術後6カ月以内に48.1

%, 1年までに85.1%である。また、活動精子数は、3カ月以内に41.6%, 6カ月までに79.1%の改善率を示している。精子濃度と活動精子数との両方が改善した症例は、45%である。非改善例についてみると、精子濃度では、39.2%, 活動精子数では、31.4%である。Scott (1962)²²⁾によると、精子濃度は、手術後の数週間、低下して、その後、2年間くらいにわたって精子濃度が増加していくことを述べている。Stewart(1974)¹⁸⁾は、精液所見の著明な改善を、手術後6カ月から18カ月の間にみられることを観察している。

Dubin ら(1975)¹⁴⁾は、妊孕性が低下している精索静脈瘤について、手術療法後の臨床成績が、手術前の精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の群と $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の群とで、予後がことなることを述べている。前者では、精液所見の改善88%, 妊娠68%, 後者では、精液所見の改善33%, 妊娠23%である。多くの報告例にみられる Follow-up は1~2年のものが多い。Dubin らの504例の集計は、10年間に亘る貴重な調査であるが、手術をしてから時間的経過でみた精液所見の変化について詳しく述べられていない。

筆者らの報告は、1例にすぎないが、内精静脈の高位結紮術後、5年間にわたる精液所見の変動について観察をして、興味深い現象がみられた。精子濃度の変動をみると、手術後2カ月間は極減し、4カ月になると、手術前の濃度 $9.5 \times 10^6/\text{ml}$ を $28 \times 10^6/\text{ml}$ と驚くほど上向っている。しかし、その後の経過で、 7×10^6 , 60×10^6 , 11×10^6 , 40×10^6 , 5×10^6 , 114×10^6 , 14×10^6 , 64×10^6 と、激しい増減を示し、精子濃度に大きな変動がある。手術後、3年半くらいから変動が少なくなり、精子濃度が安定してきている。一方、エオジン不染精子・活動精子の回復は手術後、1年8カ月くらいから著しい改善がみられている。

精子形成能が低下した精索静脈瘤の睾丸像について、いろいろと述べられているが、Dubinら(1969)¹³⁾は、精液所見の改善した59例の睾丸生検像を 検討して、Germinal cell hypoplasia 35例、比較的正常な睾丸像22例、著明な Peritubular fibrosis 2例と、精細管の変化が比較的軽度であることを示している。Meinhard(1973)¹⁷⁾らは、詳しい資料を示していないが、予後の判定に睾丸生検が、かなり役立つであろうと述べている。

自験例の睾丸像には、概して強い病変がみられているが、一部に、比較的軽い病変を示す精細管が存在している。この所見は、特徴的な変化と考えられる。

原因不明の乏精子症で、その妊孕性の回復を Johnsen の Score 法でみると、つまり成熟した精細管が75%以上と高率に保たれていないと期待できないと考えられて

いる²³⁾。この点からみると、経験した症例の妊孕性の回復は、悲観的となる。しかし、精子形成能が高度な障害を示した自験例であるが、手術後に、精子形成が著しく回復してきている。この事実からみると、睾丸生検像から予後の判定をすることが困難であること、また、精液の所見が不良でも、精索血管の高位結紮術をすることにより、精子形成能の回復が期待される点などを観察した。

ま と め

精索静脈瘤の症例で、精子形成が高度に障害された22歳の未婚男子に、精索静脈の高位結紮術をおこない約5年間にわたる精液所見について検討した。精子濃度は、手術後一過性に激減するが、徐々に回復してくる。しかし、しばらくの間、精子濃度の増減が激しく、著しく変動する現象がみられた。手術後、3年半くらいから、精子濃度の安定がみられ、 $37 \times 10^6/\text{ml}$ 以上を示している。一方、精子の活動性は、早くから回復を示し、手術後、1年8カ月後から著明に改善している。このように、手術療法の有効性を観察した。

(論文の要旨は、昭和52年6月、日本不妊学会関東・東北連合地方部会で報告した。)

文 献

- 1) Johnson, D. E. et al.: Varicocele: An innocuous condition?, South. Med. J., 63: 34, 1970.
- 2) Davis, J. E. et al.: Varicocele as contributing factor in male infertility: A preliminary report, New York J. Med., 66: 854, 1966.
- 3) Macleod, J. et al.: Seminal cytology in the presence of varicocele, Fertil. Steril., 16: 735, 1965.
- 4) Wilhelm, S. F.: 3) から引用。
- 5) Tulloch, W. S.: Varicocele in suffertility, Results of treatment, Brit. Med. J., 2: 356, 1955.
- 6) Russell, J. K.: Varicocele in groups of fertile and subfertile males, Brit. Med. J., 1: 1231, 1954.
- 7) Hanley, H. G. & Harrison, R. G.: The nature and surgical treatment of varicocele, Brit. J. Surg., 56: 64, 1962.
- 8) Scott, L. S.: Varicocele: A treatable cause of subfertility, Brit. Med. J., 18: 788, 1961.
- 9) Zorogniotti, A. W. et al.: 18) から引用。
- 10) Charny, C. W. & Baum, S.: Varicocele and infertility, JAMA, 204: 1165, 1968.
- 11) Dubin, L. & Amelar, R. D.: Varicocelectomy as therapy in male infertility; A study

- of 504 cases, *J. Urol.*, 113 : 640, 1975.
- 12) Kiszka, E. F. & Cowart, G. T. : Treatment of varicocele by high ligation, *J. Urol.*, 83 : 713, 1960.
 - 13) Dubin, L. & Hotchkiss R. S. : Testis biopsy in subfertile men with varicocele, *Fertil. Steril.*, 20 : 50, 1969.
 - 14) Dubin, L. & Amelar, R. D. : Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele, *Fertil. Steril.*, 21 : 606, 1970.
 - 15) 根岸壯治 : 精索静脈瘤に対する高位結紮術—その術式と手術成績—, *手術*, 24 : 1235, 1970.
 - 16) Hendry, W. F. et al. : Investigation and treatment of the subfertile male, *Brit. J. Urol.*, 45 : 684, 1973.
 - 17) Meinhard, E. et al. : Testicular biopsy in evaluation of male in fertility, *Brit. med. J.*, 3 : 577, 1973.
 - 18) Stewart, B. H. : Varicocele in infertility; Incidence and results of surgical therapy, *J. Urol.*, 112 : 222, 1974.
 - 19) Rost, A. et al. : Die Varicocele als Ursache von Fertilitätsstörungen, *Urologe*, 14 : 282, 1975.
 - 20) 石神襄次ら : 男性不妊に対する手術的療法, *泌尿紀要*, 11 : 1120, 1965.
 - 21) Glezerman, M. et al. : Varicocele in oligospermic patients: Pathophysiology and results after ligation of the internal spermatic vein, *J. Urol.*, 115 : 562, 1976.
 - 22) Scott, L. S. & Young, D. : Varicocele: A study of its effects on human spermatogenesis, and of the results produced by spermatic vein ligation, *Fertil. Steril.*, 13 : 325, 1962.
 - 23) Etriby, A. et al. : Testicular changes in subfertile males with varicocele, *Fertil. Steril.*, 18 : 666, 1967.
 - 24) Charny, C. W. : Effect of varicocele on fertility, Results of varicocelectomy, *Fertil. Steril.*, 13 : 47, 1962.
 - 25) 根岸壯治, 高木健太郎 : ヒトにおける精子形成能, *ホルモンと臨床*, 22 : 719, 1974.

Varicocele in a severe oligospermic patient : Semen analyses in a 5-year period after ligation of the internal spermatic veins

Makoto Hirokawa, Teruaki Iwamoto and Hiroshi Fujii

Department of Urology,
Fujisawa City Hospital

Kazuhiko Matsushita

Department of Pathology,
Faculty of Medicine, Yokohama
University

A 22 year-old unmarried man was admitted with a complaint of a left scrotal pain and the typical varicocele was showed on the left side. The high ligation of the internal spermatic veins was underwent on [REDACTED]. We have followed for up to 5 years an oligospermic patient who preoperative semen analysis showed sperm count 9.5 million/ml and eosin-unstained sperms 46.5%.

The postoperative sperm count dropped temporarily for a few months, and then risen surprisingly to 28 million/ml 4 months after operation. The level of sperm count increased and decreased between 5 million/ml and 114 million/ml within 3.5 years of operation and subsequently was stable ranging 37 to 59 million/ml. The improvement, including motile sperms and eosin-unstained sperms, was observed 20 months after operation.

Within a 5-year period following operation, the most impressive response is seen in the quality of sperm motility and in terms of the sperm count.

Spermatogenesis was assessed according to the testicular biopsy score count described by Johnsen. The mean score was 6.3 on the right testis and 5.6 on the left testis. We mentioned that the impressive therapeutic effect of high ligation of the internal spermatic vessels is found although semen values and histologic findings of spermatogenesis is poor.

Varicocele ligation should be performed on all male to prevent a decreased fertility potential.

(受付 : 昭和52年10月26日)

SUCCESSFUL QUINTUPLET PREGNANCY FOLLOWING OVULATION INDUCED WITH HUMAN MENO- PAUSAL GONADOTROPIN AND HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN

Shusei HIGASHIYAMA and Hiroji OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan.

Abstract: Induction of ovulation in anovulatory infertile patients with gonadotropins has significantly increased the incidence of multiple pregnancy. A quintuplet pregnancy that occurred after induction of ovulation with human menopausal gonadotropin (HMG) and human chorionic gonadotropin (HCG) is described. This case is the first quintuplet with a successful outcome in Japan, while the fetal wastage in cases of multiple pregnancies is high, often due to abortion and prematurity. Details of the treatment, the pregnancy and delivery are presented.

Induction of ovulation resulting in successful pregnancy in anovulatory women following administration of nonsteroidal agent, clomiphene citrate, and human gonadotropins have been reported in many literatures. Introduction of gonadotropin treatment into medical practice gave new hope to many anovulatory infertile patients, but coincidentally presented many new problems. Treatment of anovulatory patients with gonadotropins significantly increased the multiple pregnancy and the ovarian hyperstimulation¹⁾⁻⁸⁾. Multiple pregnancies have always created a great public interest.

The birth of the quintuplet in Japan stimulated enormous interest since no single quintuplets had previously survived and because of the skillful medical care and the successful outcome. Several cases of quintuplet pregnancy were reported from all over the world. The present report describes a patient treated with human menopausal gonadotropin (HMG) and human chorionic gonadotropin (HCG) who had a quintuplet pregnancy. All babies survived and developed normally.

Material and Case history

■■■■ was born in ■■■■ and a 26-year-old nullipara. She had menarche in ■■■■ and her menstrual periods were regular until ■■■■ when they became irregular with only 4-5 menstruations a year. She married in ■■■■. In ■■■■, she became amenorrhoeic and visited first to our clinic (Department of obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan) in ■■■■.

She underwent a routine infertility work-up with normal anatomical findings. Her physical and pelvic examinations were normal except for a small uterus, the body temperature curve (BBT) was flat, she did not respond to progesterone with withdrawal bleeding, serum levels of gonadotropins were low, and cervical mucus revealed low estrogen level.

Treatment

She was then treated with estradiol valerate followed by norethindrone in two consecutive cycles. In the next cycle after the hormonal treatment was ended, she received pregnant mare serum gonadotropin (PMSG)-HCG therapy. She was administered 2,000 IU of PMSG

daily for 14 days at which time she was found to have 0.16ml of cervical mucus with amoderately good ferming. HCG 5.000 IU was then given intramuscularly on 3 consecutive days. Although uterine bleeding occurred 5 days after the last injection of HCG, she did not responded with ovulation. It was therefore decided to induce ovulation with HMG-HCG therapy,

Before beginning this treatment serum levels of FSH and LH were reestimated by the double antibody raidoimmunoassay.

These results were as follows ;

The first estimation, FSH 4.2 mIU/ml
LH 4.8 mIU/ml

The second estimation, FSH 6.2 mIU/ml
LH 7.6 mIU/ml

She was given subcutaneously HMG (Humegon) after a withdrawal bleeding was induced. Two ampoules of HMG containing 75 IU of FSH and 75 IU of LH in one ampoule were given daily for 5 days. Because of the lack of increasing of cervical mucus at the time of the last injection of HMG, 3 ampoules of HMG were administered daily for 5 days followed by 2 ampoules

daily for 19 days, at which time she was found to have 0.16 ml of cervical mucus with a good ferming and spinnbarkeit as shown in Figure I. HCG 5,000 IU was then given intramuscularly on 3 consecutive days, to which she responded with ovulation. During this treatment course, she received repeated pelvic examinations and cervical mucus scorings. The patient showed lower abdominal pains and distension, and slight ovarian enlargement. HMG was totally used 5.025 IU for a period of 30 days.

In the first course of treatment, however, the ovulation did not be subsequent to become pregnant. Following the onset of menstruaton she was again given HMG-HCG treatment, and she was administered the above mentioned regimen of HMG as shown in Figure 2. Starting on the 8th day of the cycle, 2 ampoules of HMG was given daily for 6 days followed by 3 ampoules daily for 6 days, and then followed by 2 or 3 ampoules daily for 12 days, at which time her cervical mucus scoring revealed a good ferming and a high estrogen index. Five thousand IU of HCG was then given intramuscularly with 2 ampoules of HMG followed by 5,000

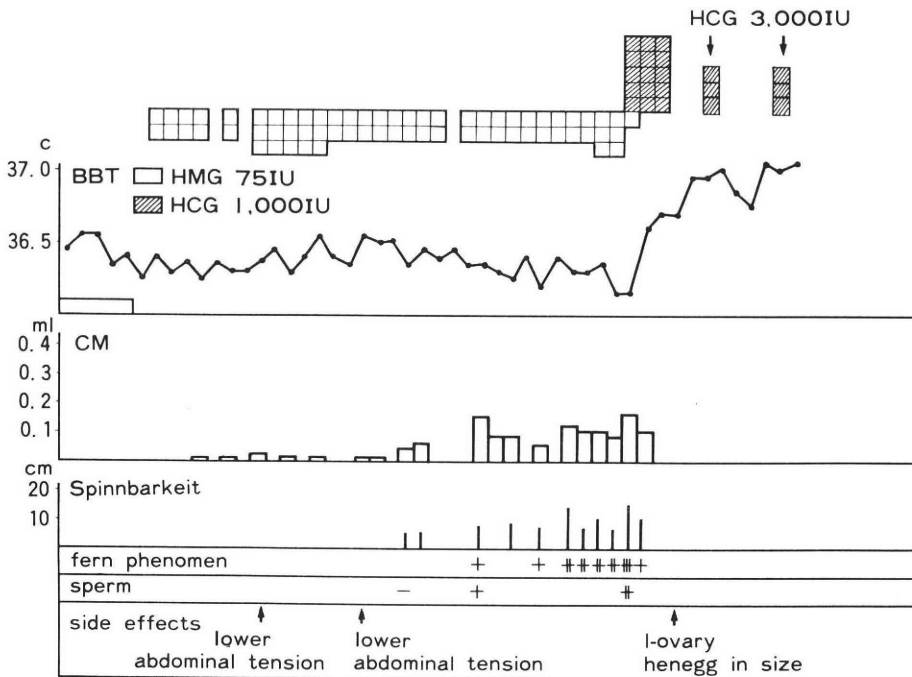


Fig. 1 Induction of ovulation with HMG-HCG therapy. BBT, quantity, spinnbarkeit and fern pattern of cervical mucus, and side effects during HMG-HVG therapy.

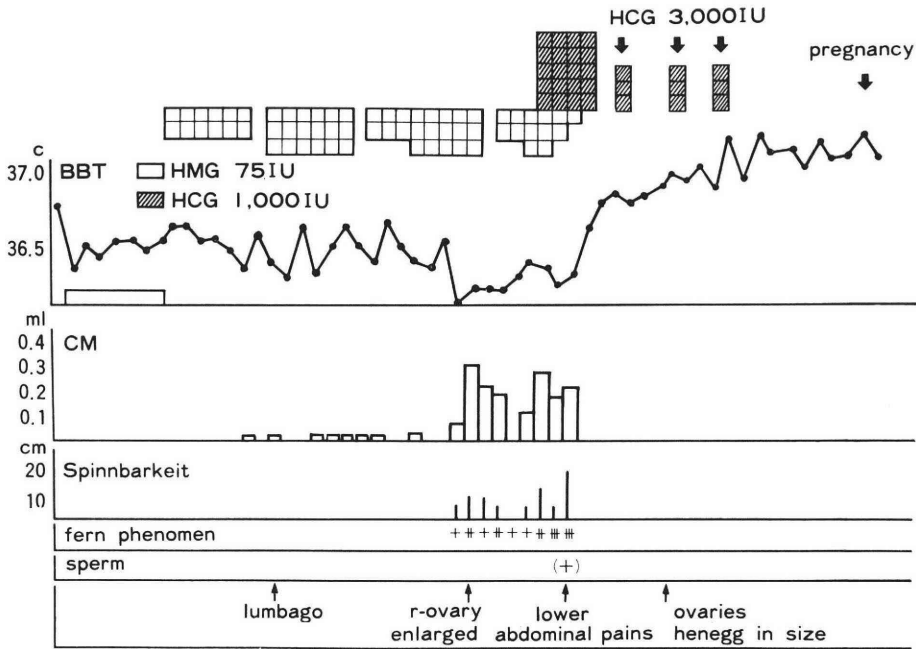


Fig. 2 Induction of ovulation and pregnancy following HMG-HCG therapy. BBT, quantity, spinnbarkeit and fern pattern of cervical, and side effects during HMG-HCG therapy.

IU of HCG with 1 ampoule of HMG on 2 consecutive days, to which she responded with ovulation and conception. She received repeated pelvic examinations and cervical mucus scorings in the second treatment course. She showed lower abdominal pains, distention, and ovarian enlargement, but she did not show the retention of ascites. The total dose of HMG summed to 4,800 IU for a period of 27 days.

Pregnancy

The last menstrual period started on the [redacted]. Her pregnancy ensued in [redacted]. She developed considerable nausea and complained of genital bleeding with slight lower abdominal pains in the first trimester. She remained on bedrest in a hospital. At her 32nd week of gestation, she visited to Kagoshima Municipal Hospital (Kagoshima city, Japan), the patient was pointed out that a multiple pregnancy was suspected because the uterus was significantly larger than expected. She was at once admitted into the hospital, and the multiple pregnancy was confirmed by ultrasonic tomo-

graphy which revealed more than 4 fetuses. At her 34th week of gestation ultrasonic tomography showed 5 fetuses in the hospitalization. She was followed with urinary estriol levels kept from 40 mg/24hr to 68 mg/24hr in the hospitalization.

At 38 weeks gestation the patient began to complain about increasing frequency of lower abdominal distension and increasing discomfort with backpains in the morning on [redacted]. On examination the cervix was about 8cm dilated, completely effaced and there was a vertex presentation of the first fetus. She was taken to the delivery room.

Delivery

After the membranes were artificially ruptured the first fetus—a boy, 1480 g, Apgar 9—was delivered by a vacuum extraction. The membranes of the amniotic sac were ruptured, and the second fetus—a girl, 1,800 g, Apgar 7—came in vertex presentation and delivered spontaneously. After the membranes were ruptured, the third fetus

—a boy, 1,130 g, Apgar 6—was descending in breech presentation and delivered by an assisted breech moneuver. After this an assisted breech extraction was performed on the fourth fetus following artificial rupture of the fourth amniotic sac a girl weighting 1,300 g with an Apgar of 9. The membranes of the fifth amniotic sac were ruptured and a breech extraction performed, delivering a 990 g, Apgar 9, boy. The placenta were delivered spontaneously and the uterus contracted well and there was no excessive bleeding.

The placenta weighed 1,200 grams. Examination of the placenta revealed five single placentas and hystlogic examination of the membranes indicated that the quintuplets developed from five ova. All baby survived and developed normally. The day of delivery was at her 38th week gestation and the delivery occurred 230 days after the time of ovulation.

Discussion

The incidence of multiple pregnancy has increased since the introduction of gonadotropin therapy to anovulatory infertile women. Important problems during the ovulation induction with HMG-HCG are ovarian hyperstimulation and multiple pregnancy. Concerning the induction of ovulation with HMG-HCG therapy serlection of patients is the most important problem. Not only because of its expense, but because of its greater complication rate, patients should not be administered HMG without a very careful evaluation. The through infertility investigation must be carried out. Tubal and uterine pathology should be ruled out, anovulation demonstrated, and s semen analysis obtained.

It is experienced that ovarian hyperstimulation usually occurs not only during administration of HMG, but following ovulation and several days after the last gonadotropin treatment⁹⁾. The ovarian hyperstimulation during gonadotropin therapy can be prevented in most instances with careful monitorings of ferming in cervical mucus and estrogens in serum or urine.

It is reported that the multiple pregnancy

rate is 20 to 30 percent in HMG-HCG therapy. Multiple pregnancies are secondary to multiple ovulations in the treatment with gonadotropins, and therefore silblings are not identical. The cause of gonadotropin-induced multiple ovulation is not completely understood. The multiple pregnancy has been observed in the absense of ovarian hyperstimulation^{2) 6) 10)}, and there are no means to control the number of ova released from the ovaries at the time of ovulation.

In animals during a normal estrus cycle, the number of follicles developing to maturity differs among species, but for species the number is quite constant. In the human female during the proliferative phase of the menstrual cycles, a group of follicles starts to grow, and after they have reached a certain size only one follicle goes to full maturation in most instances, while the others undergo atresia. As a consequence, only one offspring is the rule. On the other hand, during HMG-HCG therapy the effect of constant and exogenous FSH stimulation on follicular growth would mature mroe than one follicle. As shown in our case, it has been observed that multiple births following the induction of ovulation with HMG-HCG therapy are the result of multiple ovulation in many cases. The radio of FSH to LH, the difference of urinary FSH and pituitary FSH¹¹⁾, the individual ovarian responsibility to HMG, subsequently the size of the dose of FSH and the duration of therapy are important predisposing factors in the hyperstimulation of ovaries and superovulation. It is likely to be concerned that the margin between ineffective and effective doses of HMG in the same patient is very narrow^{2) 12)}. Moreover, HCG could also be a contributory factor in the supeovulation¹³⁾. In our patient, ovulation was probably induced by the first injection of HCG, and later injection may have caused the rupture of other mature follicles. Ovarian hyperstimulation and superovulation could also have been triggered by augumented ovarian response to gonadotropins after the initial treatment. In the present case, the first course of HMG-HCG therapy might have increased the number of follicles that become sensitive to exogenous gonadotropins.

Subsequently, excessive numbers of follicles might have matured, and therefore superovulation might have occurred.

The fetal loss in cases of multiple pregnancies is high, often due to abortion and prematurity. Accordingly, it is the most pressing problems to control the number of eggs released from the ovaries and prevent multiple births in the anovulatory infertile women treated with gonadotropins. In recent years, the maior emphasis has been to employ the monitoring of cervical mucus scoring and estrogens in urine or serum⁹⁾¹⁴⁾⁻¹⁶⁾. Especially, estrogen measurement is the only important parameter in the patients who respond to HMG with follicular maturation, but fail to produce appropriate changes in cervical mucus. Current methodology permits urinary estrogen evaluation within 4 hours¹⁶⁾, and daily projection become possible. However, there remains some problems in relation to estrogen level in urine and superovulation, because relationship between urinary estrogen excretion and superovulation is not a perfect one. Superovulation has occurred with relatively low urinary estrogen excretion¹⁷⁾ and high urinary estrogen is not necessarily followed by superovulation.

As abortion, premature labor and prematurity are increased in multiple pregnancies, and early diagnosis is important to improve fetal salvage. The main concern is prevention of premature labor, prematurity and toxemia. Strict bedrest is the only possible treatment to prevent abortion and premature labor. If complete bedrest without any household and job responsibility is not carried out, hospitalization is the most necessary. The hospitalization of patient permits early diagnosis of threatened premature labor and makes it possible to initiate treatment imidiately. The delivery should be rapid and atraumatic. The infants are usually small and vaginal delivery can generally be performed. If the delivery dose not proceed smoothly, delivery with cesarean section may become safest. The patient must be carefully observed for pastparutum hemornhage in recovery room for the first 24 hours.

Reference

- 1) Neuwirth, R. S., Todd, W. D., Turksoy, R. N. and Van De Wiele, R. L.: Successful quadruplet pregnancy in a patient treated with human menopausal gonadotropins, *J. Obstet. Gynecol.*, 91 : 982, 1965.
- 2) Gemzell, C. and Roos, P.: Pregnancies following treatment with human gonadotropins with special reference to the problem of multiple birth, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 94 : 490, 1966.
- 3) Turksoy, R. N., Toy, B. L. and Rogers, J.: Birth of septuplets following human gonadotropin administration in Chiari-Frommel syndrome, *Obstet. Gynecol.*, 30 : 692, 1967.
- 4) Aiken, R. A.: An account of the Birmingham "Sextuplets", *J. Obstet. Gynace. Brit. Cwlth.*, 76 : 684, 1969.
- 5) Hack, M., Brish, M., Serr, D. M., Insler, V. and Lunenfeld, B.: Outcome of pregnancy after induced ovulation: Follow-up of pregnancies and children born after gonadotropin therapy, *JAMA*, 211 : 791, 1971.
- 6) Thompson, C. R. and Hansen, L.: Pergonal (Menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy, *Steril. Fertil.*, 21 : 844, 1970.
- 7) Tewelewicz, R., James, S. L., Finster, M., Dyrenfurth, I., Warren, M. P. and Van De Wiele, R. L.: Quintuplet gestation after ovulation induction with menopausal gonadotropins and pituitary luteinizing hormone, *Obstet. Gynecol.*, 40 : 1, 1972.
- 8) Van. De Wiele, R. L. and Turksoy, R. N.: The use of human menopausal and chorionic gonadotropins in patients with infertility due to ovulatory failure, *Am. J. Obstet. Gyneocl.*, 93 : 5, 1965.
- 9) Karam, K. S., Taymor, M. L. and Berger, M. J.: Estrogen monitoring and the prevention of ovarian overstimulation during gonadotropin therapy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 115 : 972, 1973.
- 10) Roos, P. and Gemzell, C. A.: The isolation of human urinary follicle-stimulating hormone, *Biochem. Biophys. Acta*, 93 : 217, 1964.
- 11) Croocke, A. C., Butt, W. R., Palmer, R. F., Bertrand, P. V., Carrington, S. P., Edwards, R. L. and Anson, C. J.: Clinical trial of human gonadotropins. 1. The effect of pituitary and urinary follicle-stimulating hormone and chorionic gonadotropin on patients with idiopathic secondary amenorrhea, *J. Obstet. Gynaec. Brit Cwlth*, 70 : 604, 1963.
- 12) Neuwirth, R. S., Turksoy, R. N. and Van

De Wiele, R. L.: Acute Meigs' syndrome secondary to ovarian stimulation with human menopausal gonadotropins, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 91: 977, 1965.

- 13) Van De Wiele, R. L. and Turksoy, R. N.: Treatment of amenorrhea and of anovulation with human menopausal and chorionic gonadotropins, *J. Clin. Endocr.*, 25: 369, 1965.
- 14) Shaabam, M. and Klopper, A.: A study of the monitoring of gonadotropin therapy by the assay of plasma oestradiol and progesterone, *J. Obstet. Gynace. Brit. Cwlth.*, 80: 783, 1973.
- 15) McGarrigel, H. H. G.: The monitoring of gonadotropin therapy by plasma oestradiol and progesterone determinations, *J. Obstet. Gynace. Brit. Cwlth.*, 81: 657, 1974.
- 16) Tredway, D. R., Goebelsmann, U., Thorneycroft, I. and Mishell, Jr., D. R.: Monitoring induction of ovulation with human menopausal gonadotropin by a rapid estrogen radioimmunoassay, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 116: 1035, 1974.
- 17) Liggins, G. G. and Ibbertson, H. K.: A successful quintuplet pregnancy following treatment with human pituitary gonadotropin, *Lancet*, 1: 114, 1966.

HMG-HCG 療法による5胎妊娠

東山 秀聲・岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任: 岡田弘二教授)

HMG-HCG 療法により5胎妊娠が成立し、分娩にいたり、しかも5児とも生存したわが国初の症例について、その排卵誘発法の詳細を報告する。症例は26歳の続発性無月経の婦人で、初妊婦である。不妊に関する系統検査の結果、不妊の主な原因は排卵障害にあると考えられた。無月経は第2度無月経で、障害部位は間脳下垂体であると推定された。排卵誘発はPMSG-HCG療法では不成功であった。次いでHMG-HCG療法に切り換え、HMGの総投与量5,025 IU, HCG 5,000 IU, 3日間投与で排卵が誘発されたが、妊娠には結びつかなかった。引き続き第2クールのHMG-HCG療法を行ない、HMG 総投与量4,800 IU 使用し、続いてHCG 5,000 IU, 4日間投与により排卵誘発に成功し、これが妊娠に結びついた。療法中に軽度の卵巣刺激症状が認められ、右卵巣の腫大がみられた。分娩は推定排卵日から起算して230日後にみられた。5児とも生産であり、現在正常に発育している。

(受付: 昭和52年10月31日)

HMG を負荷した排卵障害患者の血中 Estrogen 動態

Serum Estrogen Response to Human Menopausal Gonadotropin
Administration in Anovulatory Infertile Women.

山口大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 鳥越正教授)

伊 東 武 久

Takehisa ITO

Department of Obstetrics and Gynecology Yamaguchi University

School of Medicine Ube, Japan

(Director: Prof. Tadashi Torigoe)

排卵障害患者54名に LH-RH テスト及び HMG 負荷テストを行ない血中 LH, FSH, estrone+estradiol 値の動態から6群に分類した。

group 1; 無排卵周期症で LH-RH テスト, HMG テストいずれも正常型のもの。 group 2; LH-RH テスト正常型, HMG テスト過剰反応型を示す第1度無月経で PCO が多く含まれる。 group 3; LH-RH テスト, HMG テストともに group 1 と類似の反応を示す第1度無月経。 group 4; LH-RH テスト正常型, HMG テストやや低反応型の第2度無月経。 group 5; LH-RH テスト low-poor 型, HMG テスト低反応型の第2度無月経で, HMG の投与量を増量すれば卵巣の反応性は改善されるもの。 group 6; LH-RH テストにて LH 正常, high-FSH 型, HMG テスト無反応型を示す第2度無月経で HMG を増量しても無反応であったが, 中には estrogen で抑制後の HMG 投与にて卵巣の反応性が改善された例も含まれる。

結 言

1969年 Abraham により steroid hormone の radi-immunoassay (RIA) が確立されてから, 血中 sex steroid hormone の微量測定が可能となり, 卵巣機能をより詳細に把握できるようになった。このことは不妊患者のホルモン動態を, より正確に正常排卵周期のホルモン動態へ補正しようとする不妊症の治療に画期的な進歩をもたらした。

一方 clomiphene citrate による排卵誘発が不可能な重症排卵障害例に対する排卵誘発法としては, 現在のところ human menopausal gonadotropin (HMG)療法がその主体をなしている。しかし HMG は強力な gonadotropin 作用を有するため過剰反応を起しやすく, 使用にあたっては十分な症例の選択と, 適当な投与量の決定及び注意深い管理が必要である。

今回, 著者は HMG を投与した排卵障害患者の血中 estrogen の変動を RIA で測定し, あわせて LH-RH

テストの結果をも加味して HMG 療法の治療方針の確立を目的に種々検討を加えたので, その成績を報告する。

研究 方法

1. 研究対象

対象は山口大学医学部附属病院産婦人科不妊症クリニックを受診した排卵障害患者54名 (HMG 投与86周期) で, その内訳は HCG, cyclofenyl, clomiphene citrate の投与にても妊娠しなかつた無排卵周期症6名 (HMG 投与10周期), 第1度無月経22名 (HMG 投与32周期), 第2度無月経26名 (HMG 投与44周期) であつた。

2. ホルモン測定法

1) 血中 estrone+estradiol (E_1+E_2) の測定
すでに著者らが発表した E_1 -17 oxime-BSA に対する抗体を用い, I^{125} を tracer とした RIA にて測定し, E_1+E_2 としてあらわした^{1,2)}。この RIA での within assay coefficient variation は8.67%, between assay coefficient variation は17.5%であり, 0.5pg/tube よ

り100pg/tube まで測定可能であった。

2) 血中 LH, FSH 測定

第1ラジオアイソトープ社の kit を用いて LH, FSH の RIA を行ない、2nd IRP HMG mIU/ml にてあらわした。

3) 尿中ステロイド測定

山口大学医学部附属病院中央検査部にて測定される urinary total estrogen, urinary steroid gas-chromatography のデータを参考にした。

3. 無月経の分類

無月経患者には17-hydroxyprogesterone capronate 125mg を筋注し消褪出血を起すものを第1度無月経とした。また17-hydroxyprogesterone capronate 125mg 投与では消褪出血を起さず、17-hydroxyprogesterone capronate 125mg と estradiol varelinate 10mg の投与にて消褪出血を起すものを第2度無月経とした。

4. LH-RH テスト

消褪出血後7~10日目の早朝空腹時に田辺製薬より提供を受けた合成 LH-RH 100µg を筋注して経時的に採血し、血中 LH, FSH を RIA にて測定した。

5. HMG 負荷テスト

消褪出血後5日目よりオルガノン社の Humegon (1 Vial 中 FSH 74~89IU, LH 50~86IU 含有) を2 vial ずつ連日筋注し、原則として10~15日間投与したが、頸管粘液が早期より急増し、早期に estrogen 高値が推定される時はその時点で投与を中止した。HMG 投与中連日早朝採血し、RIA にて血中 E₁+E₂ 値を測定した。また HMG 投与前、投与中間期、投与後期に24時間蓄

尿し、urinary total estrogen, urinary steroid gas-chromatography のデータを参考にした。

成績

1. LH-RH テスト

無排卵周期症 (group 1) の LH-RH テストの結果は前値、反応性ともに正常排卵婦人の範囲内にあつた。

第1度無月経は前値、反応性ともにほぼ正常排卵婦人の範囲内にあつた (図1)。しかも後述する HMG 投与によつて血中 E₁+E₂ 値が正常排卵婦人の排卵期までの血中 E₁+E₂ 値とほぼ一致する群 (group 3) と、HMG 投与によつて早期より血中 E₁+E₂ 値が急増する群 (group 2) との間には、LH, FSH ともに前直、反応性に有意差は認められなかつた。

第2度無月経は3群に分類できた。すなわち LH, FSH の前値、反応性ともに正常排卵婦人の LH-RH テストとほぼ一致する群 (group 4) (図2)、LH, FSH の前値が低く無反応の群 (group 5) (図3)、LH の前値、反応性は正常排卵婦人の LH-RH テストのそれとほぼ一致するが、FSH の前値が高く反応性が認められる群 (group 6) (図4) に分類できた。

2. HMG 負荷テスト

1) 血中 E₁+E₂ 値の変動

HMG 150IU/day 連日投与による血中 E₁+E₂ 値の変動をみると、group 1 では HMG 無投与の正常排卵婦人の E₁+E₂ 値とほぼ一致した変動が認められた (図5)。

第1度無月経では HMG 150IU/day 投与により、血

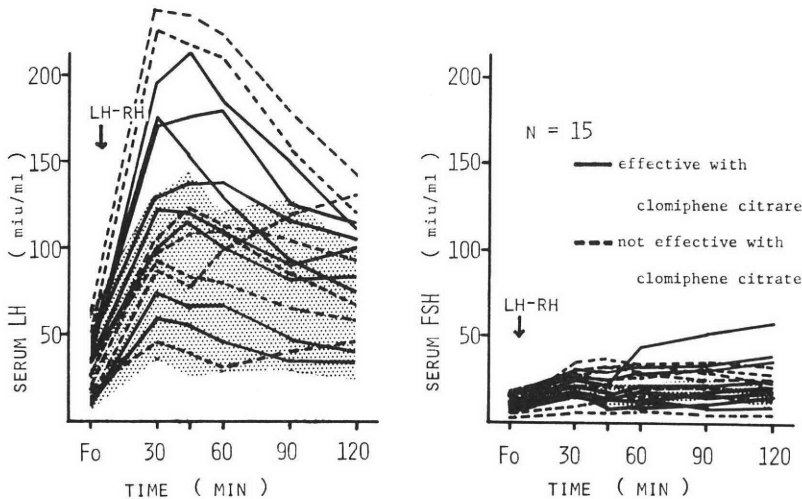


図 1

Effect of i. m. injection of 100µg synthetic LH-RH on serum LH and FSH in patients with 1st grade amenorrhea (group 2, 3). The shaded area indicates the response in ovulatory menstrual cycles.

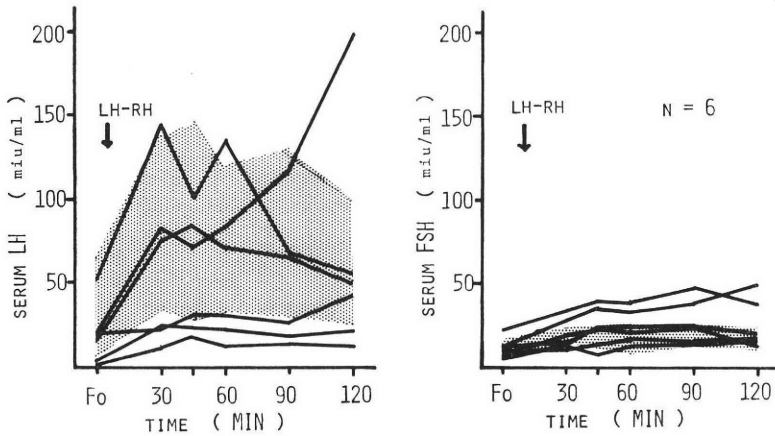


図 2

Effect of i. m. injection of 100 μ g synthetic LH-RH on serum LH and FSH in patients with 2nd grade amenorrhea who have normal response to LH-RH injection (group 4). The shaded area indicates the response in ovulatory menstrual cycles.

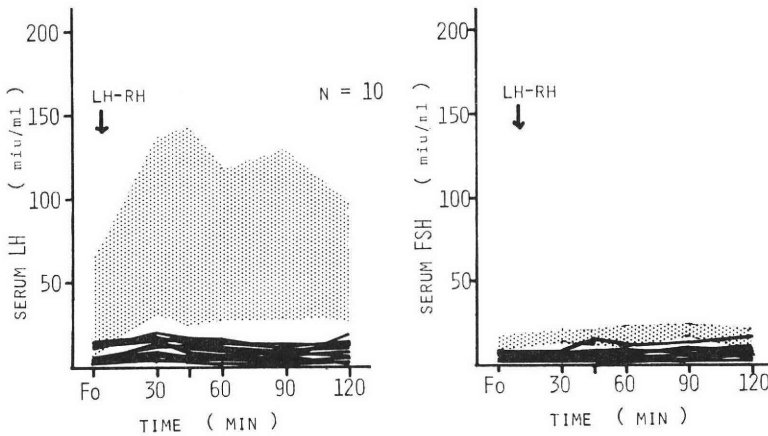


図 3

Effect of i. m. injection of 100 μ g synthetic LH-RH on serum LH and FSH in patients with 2nd grade amenorrhea who have low-poor response to LH-RH injection (group 5). The shaded area indicates the response in ovulatory menstrual cycles.

中 $E_1 + E_2$ 値が HMG 無投与の正常排卵婦人の $E_1 + E_2$ 値の変動とほぼ一致する群 (group 3) (図 6) と、HMG 投与初期より急激に $E_1 + E_2$ 値が増加する群 (group 2) (図 7) とに分類できた。group 3 は全症例が clomiphene citrate にて排卵誘発可能であったが、group 2 では 9 例中 7 例が clomiphene citrate 150mg 5 日間と HCG の投与では排卵誘発は不可能であった。これらの症例に clomiphene citrate 150mg 5 日間と vitamin C 400mg の併用を行なうと排卵誘発に成功したが、2 ~ 3 周期しか排卵周期は持続しなかった。

group 2 の症例の一部 (5 例) に腹腔鏡及び開腹術を行ったところ全例に polycystic ovary (PCO) を認め

た。更にこの全例に wedge resection を施行した結果、そのすべてに術後自然排卵を認めた。

group 2 の HMG 投与前の $E_1 + E_2$ 値は 60.3 ± 36.9 pg/ml (Mean \pm SD) と group 3 の 46.0 ± 29.6 pg/ml に比較して高値を示したが、有意差は認められなかった ($0.4 < P < 0.5$)。

HMG 投与後 group 2 は急激に血中 $E_1 + E_2$ 値が増加し、投与 2 日後で 400pg/ml にも達するものもあつた。また group 2 の症例中、頸管粘液が早期に増量し HMG 投与を中止したにもかかわらず、1 例に卵巣腫大と軽度の腹水貯留を認めた。

第 2 度無月経のうち group 4 は HMG 150IU/day 投

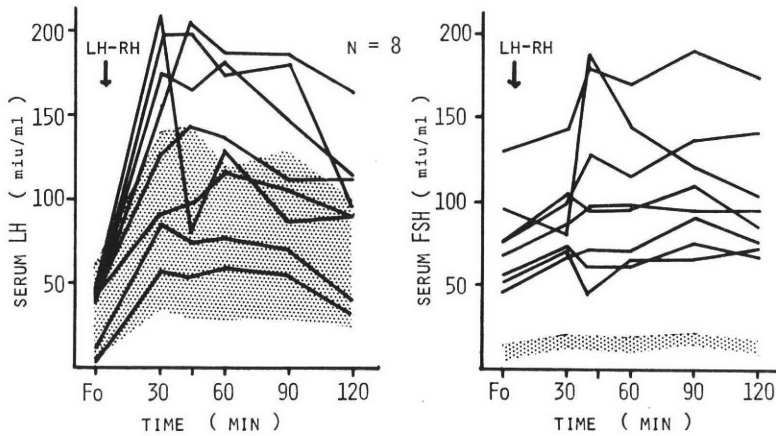


図 4

Effect of i. m. injection of 100 μ g synthetic LH-RH on serum LH and FSH in patients with 2nd grade amenorrhea who have high FSH levels (group 6). The shaded area indicates the response in ovulatory menstrual cycles.

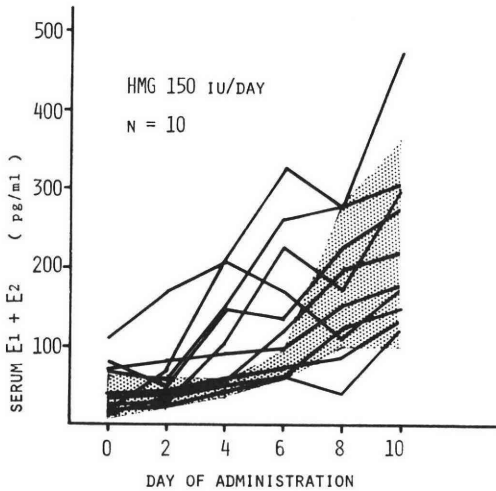


図 5

Effect of daily i. m. injection of 150 iu HMG on serum $E_1 + E_2$ levels in patients with anovulatory cycles (group 1). The shaded area indicates the mean \pm SD of serum $E_1 + E_2$ levels in normal subjects.

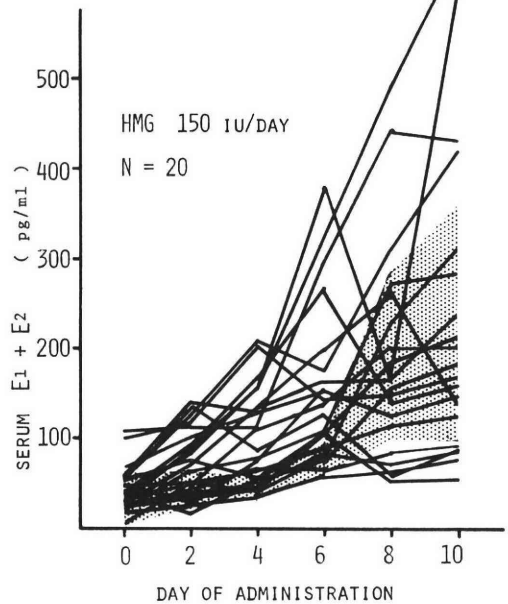


図 6

Effect of daily i. m. injection of 150 iu HMG on serum $E_1 + E_2$ levels in patients with 1st grade amenorrhea who have approximately normal response to HMG injection (group 3). The shaded area indicates the mean \pm SD of serum $E_1 + E_2$ levels in normal subjects.

与にて有意に $E_1 + E_2$ 値が増加し、HMG 無投与正常排卵婦人の $E_1 + E_2$ 変動値にほぼ一致した変動が認められた(図8)。この group では clomiphene citrate 50mg/day 投与では排卵誘発は不可能であつたが150mg/day にて排卵誘発に成功した。

group 5 では、血中 $E_1 + E_2$ 値の増加が HMG 150 IU/day 投与により HMG 無投与正常排卵婦人のそれとほぼ一致するものから、ほとんど増加しないものまで種々認められたが、clomiphene citrate 150mg/day 投与では排卵誘発は不可能であつた(図9)。

group 6 では HMG 投与にても血中 $E_1 + E_2$ 値の経目的増加は認められなかつた(図10)。

以上 6 group の HMG 150IU/day 投与に対する $E_1 +$

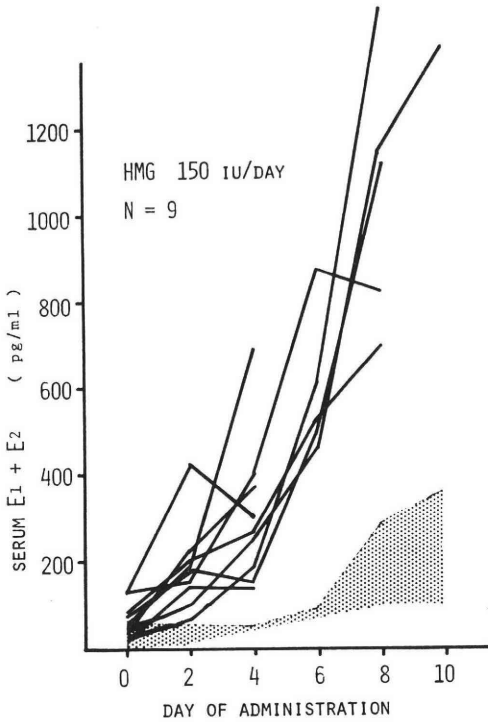


図 7

Effect of daily i. m. injection of 150 iu HMG on serum E_1+E_2 levels in patients with 1st grade amenorrhea who have early unexpectedly increasing of serum E_1+E_2 levels (group 2). The shaded area indicates the mean \pm SD of serum E_1+E_2 levels in normal subjects.

E_2 値の経日的変動の平均値をとり検討を加えた。その結果 group 1 と group 3 は正常反応型, group 2 は過剰反応型, group 4 はやや低反応型, group 5 は低反応型, group 6 は無反応型に分類できた(図11)。

2) 尿中ステロイドの変動

a) urinary total estrogen の変動

HMG 150IU/day 投与前, 投与中間期, 投与後期に 24時間蓄尿して測定した urinary total estrogen を各 group について検討した。血中 E_1+E_2 値の変動とほぼ一致する結果が得られたが, group 1 と group 2 との間には有意差は認められなかった(図12)。

b) urinary steroid gas-chromatography

group 2 の10例中 3例において, etiocholanolone, androsterone の fraction に増加を認めた。

3. group 5 の検討

group 5 のうち HMG 150IU/day 負荷テストにて良好な増加が認められなかった症例に, HMG を 225IU/day に増量すると, 血中 E_1+E_2 の増加は有意に改善

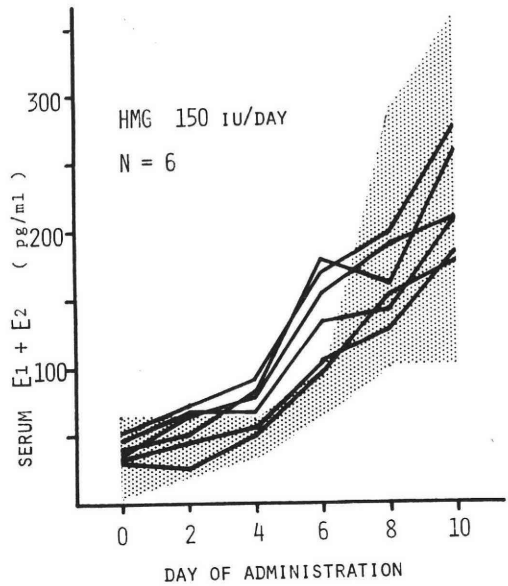


図 8

Effect of daily i. m. injection of 150 iu HMG on serum E_1+E_2 levels in patients with 2nd grade amenorrhea who have normal response on serum LH and FSH to LH-RH test (group 4). The shaded area indicates the mean \pm SD of serum E_1+E_2 levels in normal subjects.

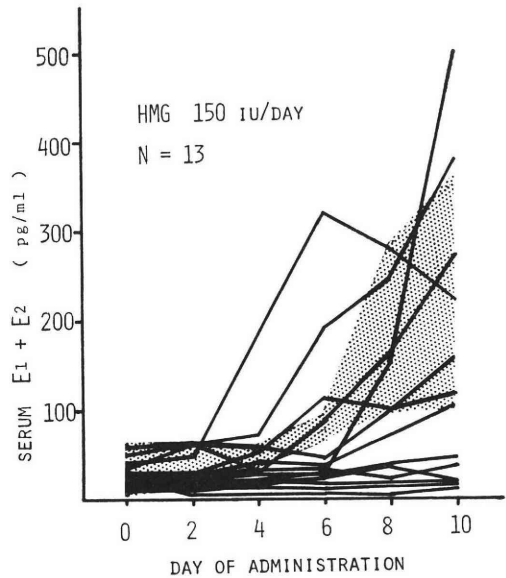


図 9

Effect of daily i. m. injection of 150 iu HMG on serum E_1+E_2 levels in patients with 2nd grade amenorrhea who have low-poor response on serum LH and FSH to LH-RH test (group 5). The shaded area indicates the mean \pm SD of serum E_1+E_2 levels in normal subjects.

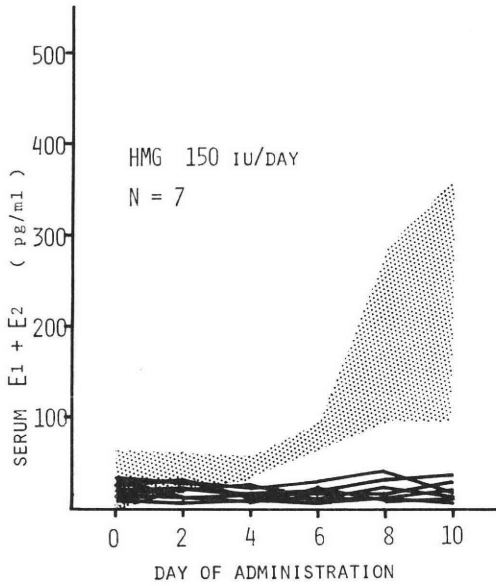


図 10

Effect of daily i. m. injection of 150 iu HMG on serum E₁+E₂ levels in patients with 2nd grade amenorrhea who have high FSH levels in LH-RH test (group 6). The shaded area indicates the mean±SD of serum E₁+E₂ levels in normal subjects.

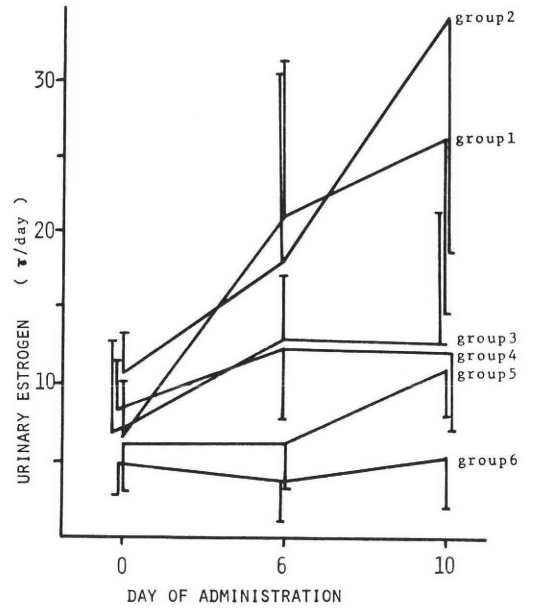


図 12

Urinary estrogen response (mean±SD) to daily i. m. injection of 150iu HMG in each group.

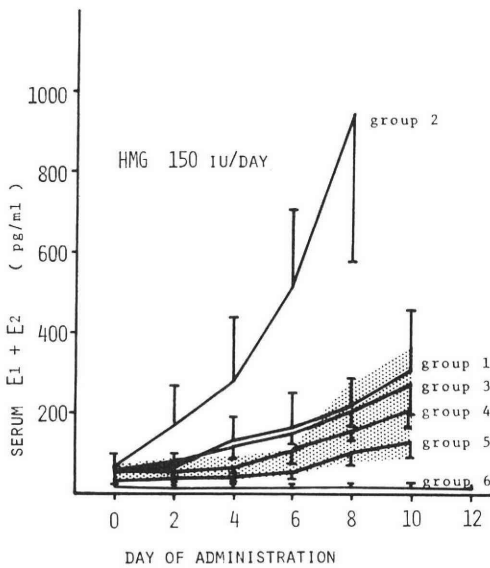


図 11

Serum E₁+E₂ response (mean±SD) to daily i. m. injection of 150 iu HMG in each group. The shaded area indicates the mean±SD of serum E₁+E₂ levels in normal subjects.

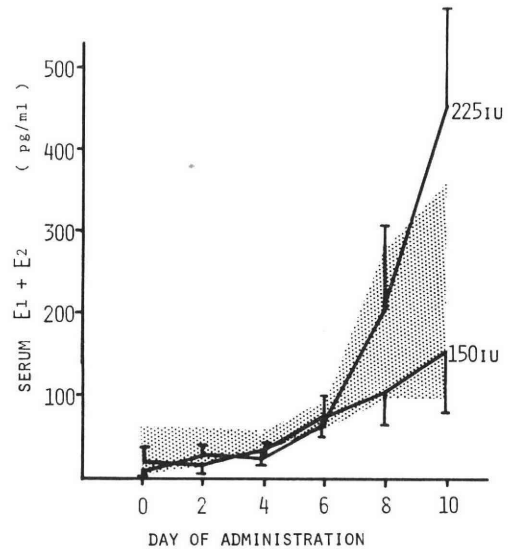


図 13

Serum E₁+E₂ response (mean±SD) to daily i. m. injection of 150 iu and 225 iu HMG in patients with 2nd grade amenorrhea who have low-poor response on serum LH and FSH to LH-RH test (group 5). The shaded area indicates the mean±SD of serum E₁+E₂ levels in normal subjects.

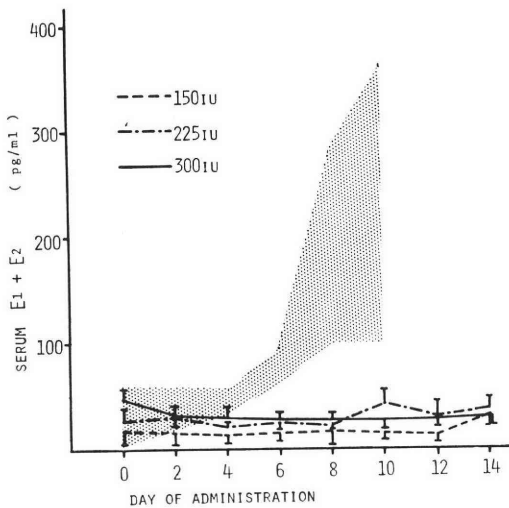


図 14

Serum E_1+E_2 response (mean \pm SD) to daily i. m. injection of 150, 225 and 300 iu HMG in patients with 2nd grade amenorrhea who have high FSH levels to LH-RH test (group 6). The shaded area indicates the mean \pm SD of serum E_1+E_2 levels in normal subjects.

($0.01 > P$) され、HMG 無投与の正常排卵婦人の上限のレベルに一致した反応が得られた(図13)。

4. group 6 の検討

HMG 150 IU/day 負荷テストにて無反応であった group 6 に HMG 投与量を 225IU/day 及び 300IU/day と増量したが、いずれも反応性の改善を認めなかつた(図14)。

この group は LH/FSH が小さいので、ethinyl estradiol 投与にて gonadotropin を抑制した上で、HMG 投与を行ったところ、ほとんどの例で改善は認められなかつたが、1例だけ反応が改善されそのまま妊娠した³⁾。

考 案

HMG を負荷して卵巣の機能を推測する方法は以前から試みられ、その指標に尿中 estrogen 値が用いられてきた⁴⁾。1969年 Abraham により性ホルモンの RIA が開発されてからは、尿中 estrogen と血中 estrogen との相関性が検討された。McGarrigle らは尿中 estrone と plasma estradiol とに有意な相関性がある⁵⁾とし、Tredway らは尿中 estrogen と血中 estradiol とに有意差はなかつたが、RIA で monitoring した方が卵巣の過剰刺激は少なかつたと述べている⁶⁾。著者の成績をみると、RIA による monitoring では group 1 と group 2 との間に有意差を認めたが、urinary total estrogen

では両者の間に有意差は認められなかつた。

今回著者は外因性 gonadotropin を負荷し、血中 E_1+E_2 を RIA で測定することにより卵巣の機能を検討した。しかし HMG は成熟卵胞だけに作用してのではないため、必ずしも卵胞の成熟度を反映しているとは断言できない。また HMG は FSH の純品ではないため、HMG 投与はそのまま FSH 作用をみているわけではない。しかし現在のところ、排卵障害のある卵巣の卵胞成熟度を判定するには HMG 負荷が最も有効な手段と考えられる。

group 1 と group 3 は無排卵周期症及び第1度無月経で LH-RH テストも正常型を示し、卵巣の反応性も類似していた。両者の間に有意差はないものの、group 1の方がやや反応性良好な傾向を示した。これらの group では、卵巣の反応予備能は充分あるため、HMG 療法の適応とはならず、clomiphene citrate, cyclofenyl の投与が望ましいと考えられる。

group 2 は HMG に対して hyperresponse を示す群で PCO が疑われる症例である。中村ら⁷⁾のいう PCO の criteria の①~③まではみだしているが、LH 比較的高値な例は全例ではなかつた。これは中村らも指摘しているように、彼らの criteria をみださない PCO も存在するので、第1度無月経で clomiphene citrate 無効な症例には注意深く HMG を投与し、嚴重な血中 estrogen の monitoring が必要と思われる。更にこれらの症例に対し、五十嵐⁸⁾のいう clomid+vitamin C を投与したところ排卵は誘発できたが、排卵周期は2~3周期しか持続しなかつた。しかし五十嵐は1例に長期持続排卵(5周期)を報告している。

この group の HMG 投与前の血中 E_1+E_2 値は、正常排卵周期の月経直後の E_1+E_2 値と比較してやや高値であつたが有意差はなく、PCO の estrogen 分泌にも卵胞期の gonadotropin レベルが必要なことを示唆している。この group の urinary steroid gas-chromatography では、11-deoxy-17KS が増加する例としない例が認められた。飯塚ら⁹⁾、田中ら¹⁰⁾は正常または低下、足高ら¹¹⁾は高値を示したと述べているところから、本邦の PCO の中には 11-deoxy-17KS の増加するものと、しないものがあると考えられる。

group 4 の第2度無月経で LH-RH テスト正常型は、group 3 と比較して卵巣の反応予備能は低いが HMG によく反応し、また clomiphene citrate の大量投与(150mg/day 以上)にても排卵が認められ、第2度無月経でもこの group だけが clomiphene citrate 投与の適応となる。

group 5 はいわゆる中枢性無月経で、group 1~4 に

表 1 Reasonable treatment in each group

group	classification	HMG stimulation (HMG 150 iu/day)	reasonable treatment
group 1	anovulatory cycle	normal response	cyclofenyl clomiphene citrate
group 2	1st grade amenorrhea (suspicion of PCO)	hyper response	wedge resection clomiphene citrate+VC
group 3	1st grade amenorrhea	normal response	cyclofenyl clomiphene citrate
group 4	2nd grade amenorrhea (LH-RH test, normal)	slightly poor response	high dose of clomiphene citrate HMG
group 5	2nd grade amenorrhea (LH-RH test, low-poor)	poor response	HMG high dose of HMG
group 6	2nd grade amenorrhea (LH-RH test, high FSH)	no response	suppression with estrogen before HMG (?)

比して HMG に対する卵巣の反応予備能は低下しており、HMG の投与量を増量する必要があった。一方立山らはこの group に属する症例では HMG 150IU/day では排卵しなかつた¹²⁾と述べている。

group 6 は卵巣性無月経と考えられる group で、HMG をかなり増量しても卵巣の反応性は改善されなかつた。Ross らは short luteal phase は normal luteal phase に比して FSH : LH ratio が低値である¹³⁾と述べているし、Bertrand らは gonadotropin を投与する際 FSH : LH ratio が 4.0 以上より 1.0 以下で投与する方が estriol の分泌は多かつた¹⁴⁾と報告していることから、この group 6 の卵巣刺激には HMG 増量のみでは問題があるように思われる。その点、1 例ではあるがこの group に ethinyl estradiol を投与して排卵、妊娠させえた¹⁵⁾ことは興味深い。

倉智ら¹⁵⁾のいう性腺不全型は LH、FSH ともに高値であり、Turner 症候群、閉経後婦人、原発性無月経などのように更に高度な卵巣機能不全が疑われる症例であるが、今回著者が検討した中には含まれていない。

以上の結果より各 group における適切な治療法をまとめてみると、表 1 のようになる。

今回著者は HMG の投与方法として 150IU 連日投与を行つたが、これはこの投与方法が最良というのではなく、反応性の画一化を期するために行つたもので、排卵誘発を目的とした HMG 投与に際しては、Shaaban ら¹⁶⁾、Tredway ら⁶⁾、青木ら¹⁷⁾、Wu¹⁸⁾、Freedman ら¹⁹⁾、March ら²⁰⁾のように血中 estrogen 値を monitoring しながら最良の投与方法を決定すべきである。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜りました恩師鳥越正教授に深謝します。尚御援助載きました教室内

分泌研究班の各位に謝意を表します。尚本論文の要旨は第 20 回日本不妊学会総会（昭和 50 年 10 月仙台市）において発表した。

文 献

- 1) Kato, H., Ito, T., Kido Y. and Torigoe T.: Preparation of ¹²⁵I-labeled estrone-tri tyrosine methyl ester. *Horm. Metab. Res.* 6 : 334, 1974.
- 2) 伊東武久 : ¹²⁵I-Estrone を用いた血中 Estrogen の Radioimmunoassay, 日産婦誌, 29 : 547, 1977.
- 3) Kato, H., Kido, Y., Ito, T., Torigoe, T., Suetsugu, N., Kobayashi K. and Horino M.: Effect of synthetic LH-RH on serum LH and FSH levels in patients with second grade amenorrhea. *Acta Obst. et Gynaec. Jap.* 20 : 137, 1973.
- 4) Melmed, H., Mashiach, S., Insler, V., Lunenfeld B. and Rabau E.: The response of the hyposensitive ovary to massive stimulation with human gonadotrophins. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwllth.* 76 : 437, 1969.
- 5) McGarrigle, H. H. G., Radwanska, E., Little V. and Swyer G. I. M.: The monitoring of gonadotrophin therapy by plasma oestradiol and progesterone determinations. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwllth* 81 : 657, 1974.
- 6) Tredway, D. R., Goebelsmann, U., Thornecy-roft I. H. and Mishell D. R.: Monitoring induction of ovulation with human menopausal gonadotropin by a rapid estrogen radioimmunoassay. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 15 : 1035, 1974.
- 7) 中村幸雄, 清水謙一, 黒川博厚, 齊藤 薫, 小林俊文, 飯塚理八 : clomiphene 無効なる多嚢胞性卵巣症例における LH-RH test の意義とそ

の治療, 産婦の世界, 25:1095, 1973.

- 8) 五十嵐正雄: ビタミンCと排卵誘発, 産婦治療, 33:515, 1976.
- 9) 飯塚理八, 中村幸雄, 清水謙一, 黒川博厚, 川村尚道: 多嚢胞性卵巣—主としてゴナドトロピン動態を中心として—, ホと臨床, 22:803, 1974.
- 10) 田中良憲, 宇埜 昭: 無排卵卵巣, 特に polycystic ovary の dynamic test からみた androgenicity. ホと臨床, 19:630, 1971.
- 11) 足高善雄, 倉智敬一, 宮崎正敏: 多嚢胞卵巣症例の尿中ステロイド排泄パターン, ホと臨床, 17:910, 1969.
- 12) 立山浩道, 宇津宮隆史, 梶原健伯, 門田 徹: 血中 FSH, LH および LH-RH test からみた HMG-HCG 排卵誘発法の適応に関する考察, 日産婦誌, 28:1233, 1976.
- 13) Ross, G. T., Cargille, C. M., Lipsett, M. B. Rayford, P. L. Marshall, J. R. Strott C. A. and Rodbard D.: Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles. Rec. Prog. Horm. Res. 26:1, 1970.
- 14) Bertrand, P. V., Coleman, J. R., Crooke, A. C., Macnaughton M. C. and Mills I. H.: Human ovarian response to gonadotrophins with different ratios of follicle-stimulating hormone: Luteinizing hormone assessed by different parameters. J. Endocr. 53:231, 1972.
- 15) 倉智敬一, 青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 衣笠隆之, 三宅 侃: 正常月経周期婦人および排卵障害婦人における LH-RH 負荷試験, ホと臨床, 21:913, 1973.
- 16) Shaaban M. M. and Klopper A.: A study on the monitoring of gonadotrophin therapy by the assay of plasma oestradiol and progesterone. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80:783, 1973.
- 17) 青木孝允, 風戸貞之, 友田 豊: HMG 療法における血中性ホルモンの測定と, それに基づく若干の考察, 日不妊会誌, 20:47, 1975.
- 18) Wu C.: Plasma estrogen monitoring of ovulation induction. Obstetrics and Gynecology. 46:294, 1976.
- 19) Freedman R. S. and Van Der Walt L. A.: Treatment of anovulation with human menopausal gonadotrophin. SA Medical Journal. 50:519, 1976.
- 20) March, C. M., Tredway D. R. and Mishell D. R.: Effect of clomiphene citrate upon amount and duration of human menopausal Gonadotrophin Therapy. Am. J. Obstet. Gynecol. 125:699, 1976.

Serum estrogen response to human menopausal gonadotropin administration in anovulatory infertile women

Takehisa Ito

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

Eighty-six cycles in 54 anovulatory infertile patients consisting of 10 cycles in 6 anovulatory cycles, 32 cycles in 22 first grade amenorrheas and 44 cycles in 26 second grade amenorrheas were studied. The LH-RH test was carried out using an i.m. injection of 100 μ g LH-RH, and the human menopausal gonadotropin (HMG) stimulation test was performed by daily i.m. injections of 150 IU HMG for 10-15 days in all patients. Serum LH, FSH and E₁+E₂ levels were measured by radioimmunoassay. Patients were divided into 6 groups according to their responses to the LH-RH and HMG injections.

GROUP 1; anovulatory cycle with a normal LH and FSH response to LH-RH and with a normal E₁+E₂ pattern to daily administrations of 150 IU HMG. This group responded to clomiphene citrate or cyclofenyl therapy.

GROUP 2; first grade amenorrhea with a normal response to LH-RH injections and with a hyper-response to HMG injections. Many patients with polycystic ovaries were included in this group. This group responded to clomiphene citrate-vitamin C administration, and this group also gained spontaneous ovulation after an ovarian wedge resection.

GROUP 3; first grade amenorrhea which showed the same responses to LH-RH and HMG administration as group 1. This group also responded to clomiphene citrate or cyclofenyl administration.

GROUP 4; second grade amenorrhea with a normal response to LH-RH injections and with slightly poor E₁+E₂ responses to 150 IU HMG injections. This group responded to high doses of clomiphene citrate.

GROUP 5; second grade amenorrhea with both low-poor LH and FSH responses to LH-RH injections and poor E₁+E₂ responses to 150 IU HMG injections. But a daily administration of 225 IU HMG resulted in a normal E₁+E₂ response.

GROUP 6; second grade amenorrhea with high FSH and normal LH responses to LH-RH in-

jection and with no E_1+E_2 response to 150 IU HMG injections, which indicated ovarian amenorrhea, however, one case became pregnant after 3 months of ethinyl estradiol administration fol-

lowed by a 150 IU HMG injection.

Although there was another group in which the levels of serum LH and FSH were high, such cases were not recognized in this study.

(受付：昭和52年11月4日)

うさぎにおける黄体機能と卵巣の Estrogen Receptor との関係

Relation of Luteal Function and Estrogen Receptor in the Rabbit Ovaries

京都府立医科大学産婦人科学教室

玉 舎 輝 彦 大 野 洋 介 二 岡 清 昇
Teruhiko TAMAYA Yousuke OHNO Suminori NIOKA
古 田 典 夫 本 山 敏 彦 岡 田 弘 二
Norio FURUTA Toshihiko MOTOYAMA Hiroji OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan.

うさぎでは黄体維持に estrogen が関与しているがこのことを estrogen receptor (ER) の面より検討した。hCG 投与雌うさぎの黄体を含む卵巣 cytosol に estrogen と特異的に結合し、8 S に沈降する高分子を分離した。hCG 投与後の卵巣での ER の変動を調べるため卵巣 cytosol の ER 量は反応速度論的に最大結合部位数より求めた。また ER は estrogen と結合して核内に取り込まれているものもあり、核内 ER を測定する必要があるので、exchange 法で核内 estradiol (E₂) 結合能を測定した。黄体機能の表現としての血中 E₂, progesterone 値や形態的变化 (卵巣重量や肉眼的測定可能な黄体数) と卵巣 cytosol や核での E₂ 結合能の変動とは両者ともほぼ平行して変わり、hCG 投与後5日目付近が最も高く、10日目には元の状態近くまで低下していた。すなわち、うさぎ卵巣黄体機能と ER の量的変動は一致して変化し、この面から estrogen と黄体機能とが密接に関係していることが推測された。

緒 言

Estrogen がうさぎ黄体機能の維持に関与していることが知られている¹⁻³⁾。Estrogen が作用するにはその作用部位である receptor が標的細胞の細胞質に存在することは衆知のことである。そこで、うさぎ黄体で estrogen receptor (ER) の存在や、黄体機能と ER 量との関係が調べられたが^{6,7)}、十分明らかでない。そこで、ここでは成熟雌うさぎにおいて hCG で排卵誘発し、黄体を含む卵巣で ER を可溶性分画で特徴づけをし、さらに反応速度論的検討により、ER 量を測定した。また内因性の estrogen の多い卵巣では ER も核内に多量取り込まれているので、核内 E₂ の結合能を exchange 法^{8,9)}で求めた。そして黄体機能の変動 (血清中の E₂ と progesterone の変動および形態学的変動) と ER の変動とを比較検討した。

実験材料および方法

1. 放射性ステロイドおよび放射能の測定
Estradiol-17β-6,7-³H(³H-E₂,比放射能は48.0Ci/mmol) は New England Nuclear 社製のものを使用した。放射能の測定は toluene scintillator (DPO 4 g/l, POPOP 0.1g/l in toluene) 10ml を加えて、Packard 3390液体シンチレーションカウンターで測定した。
2. 黄体 cytosol および核の調製法
成熟雌うさぎ (約2 kg) に hCG (200IU) を耳静脈より静注し、定められた日に断頭屠殺後、開腹し卵巣を取り出し4°C の cold room で全卵巣組織を細切し buffer A (0.01M Tris, 1.5mM EDTA, pH 7.4) を湿重量の4倍加えてテフロンホモゲナイザー (間隔0.13~0.20 mm) でホモゲナイズ (3ストローク) して、800×g で10分間遠沈、上清を日立高速遠心器55P-2型、RPS-55-T

ローターを用い 4°C , $248,800\times\text{g}$ (max.) で1時間遠沈し, 上清を cytosol とした.

核の調製法は Buller ら¹⁰⁾の方法にしたがい, $800\times\text{g}$ pellet に 0.5M sucrose を含む buffer B (0.05M Tris HCl, 0.025M KCl, 0.002M MgCl_2 , pH 7.5) を子宮湿重量の4倍加えホモゲナイズし, $1,200\times\text{g}$ で10分遠沈後, この pellet に 1.75M sucrose を含む buffer B を子宮湿重量の4倍加えホモゲナイズし4枚のガーゼでろ過した. このろ液を $2,500\times\text{g}$ で20分遠沈し, この pellet に 0.5M sucrose を含む buffer B を子宮湿重量の8倍加え軽くホモゲナイズし (この場合は手動) 2枚のガーゼでろ過後, このろ液を核液とした.

3. 蔗糖密度勾配遠沈法

日立 DGK-U 型密度勾配作成装置により, 10% glycerol を含む buffer A に蔗糖を溶解し, その密度が $5\sim 20\%$ の linear gradient になるように作成し合計 4.5ml とした. これに試料 0.4ml ($6.0\times 10^{-9}\text{M}$ $^3\text{H}\text{-E}_2$ と cytosol とを 4°C で2時間インキュベートしたもの) を重層した. 前述と同一遠心器およびローターを用い 4°C で $50,000\text{rpm}$ [$248,800\times\text{g}$ (max.)] で16時間超遠沈した. 使用したチューブはポリエチレン (日立製) で遠心後チューブの底に21ゲージ針を刺入して滴下させ, 10滴を1分画として分画採取し, methanol 3.0ml を加えて放射能を測定した.

4. ステロイド特異性

Cytosol 0.5ml と $^3\text{H}\text{-E}_2$ 0.95ng と各種非放射性ステロイド (Sigma 社製) 50ng とを 4°C , 2時間インキュベートし, dextran coated charcoal (DCC) 0.5ml [0.001% dextran (Sigma 社製), 0.1% Norite A (Sigma 社製), 0.25M sucrose in buffer A を用いた] を加え攪拌後, 30分間静置した後, $1,200\times\text{g}$ で10分遠心しその上清 0.2ml に methanol 3.0ml を加え放射能を測定し結合形とした. DCC により前述と同じように遊離形を吸着し, 結合形の放射能を測定した.

5. 黄体形成卵巣における E_2 結合能

卵巣 cytosol 0.5ml (この場合の cytosol は3匹のうさぎから得た6コの卵巣より調製した.) と $^3\text{H}\text{-E}_2$ ($6.0\times 10^{-9}\sim 6.0\times 10^{-10}\text{M}$) を 4°C で2時間インキュベートし, 反応速度論的検討するため Scatchard plot¹¹⁾を作成し, 解離定数 (Kd) および最大結合部位数 (Bm) を求めた.

そして hCG 投与後の cytosol 分画での Bm を単位蛋白量当りで表わし, その変動を検討した.

6. 核内の E_2 結合能

標的細胞の E_2 は細胞質で ER と結合すると核内に取り込まれる. この場合核内 E_2 結合能を Anderson ら^{8,9)}の方法 (変法) を用いて測定した. $^3\text{H}\text{-E}_2$ ($6.2\times$

10^{-9}M) と核液 0.5ml (3匹のうさぎより得た6コの卵巣より調製した) とを 25°C , 30分間インキュベート後, ただちに 4°C で10分放置し, 4ml の 0.15M NaCl を含む buffer A で2回洗滌し, $1,200\times\text{g}$ で10分遠沈し上清を捨てる. 最終 pellet に methanol 3.0ml を加え攪拌後, 放射能を測定した. この放射能値を用いた核浮遊液に含まれる DNA で補正し, hCG 投与後の変動を検討した.

7. 血清中 steroid の測定

血清中の E_2 および progesterone は第一ラジオアイソトープ社製 I^{125} E_2 システムと I^{125} progesterone システムによる二抗体法で測定した.

8. 蛋白量および DNA 量の測定

蛋白量は Biuret 反応¹²⁾を用い発色後 $552.5\text{m}\mu$ で, DNA 量は Burton 法¹³⁾により発色後 $610\text{m}\mu$ で島津製 Spectronic 20, Baush & Lomb により吸光度を測定し, 蛋白量は牛血清アルブミン (Armour 社製), DNA 量は小牛胸腺 DNA (Sigma 社製) による標準曲線より算出した.

実験結果

1. 卵巣の重量変化と肉眼的黄体数の変化

hCG 投与後の卵巣重量は5日目までに増加し, 10日目には元の重量近くまで低下していた (Fig. 1). さらに

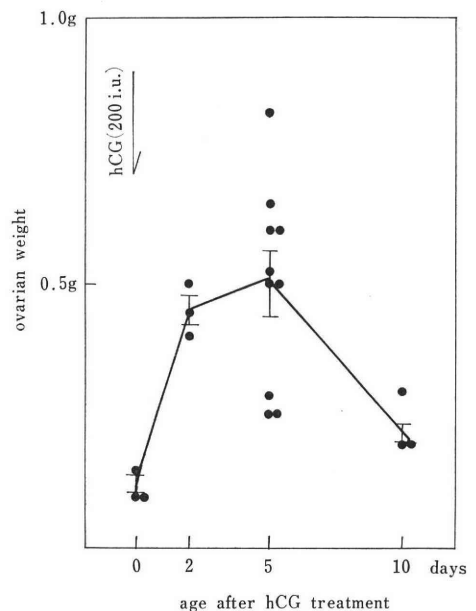


Fig. 1 The alteration of the ovarian weight after hCG treatment to the female rabbit. Each plot was obtained from 2 ovaries of one rabbit. (means \pm SEM)

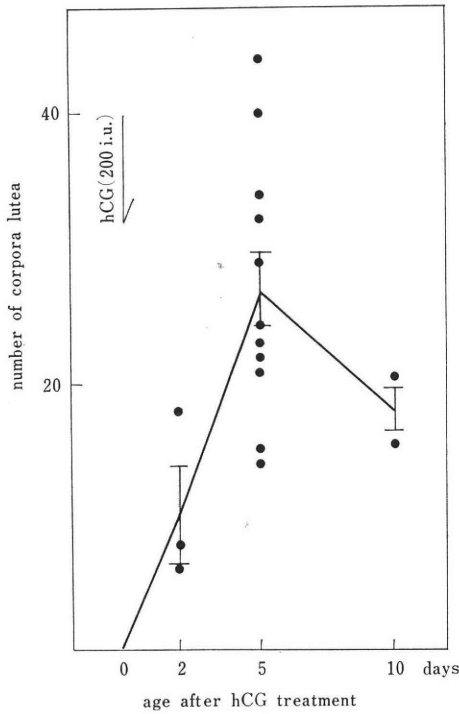


Fig. 2 The alteration of macroscopic number of corpota lutea after hCG treatment to the female rabbit. Each plot was obtained from 2 ovaries of one rabbit. (means±SEM)

hCG 投与後の肉眼的に検出される黄体数は5日目までは増加の傾向にあり、10日後には黄体検出数は減少した (Fig. 2).

2. 血清中の Steroid レベル

血中の E₂ レベルは hCG 投与後5日目ごろに少し上昇傾向にあり、また15日目ごろには元のレベルにもどった (Fig. 3). また血中 progesterone レベルは hCG 投与後5日目に高度に上昇し10日目には元のレベルに近くもどった (Fig. 4).

3. ER の特徴

³H-E₂ と黄体形成卵巣 cytosol との結合物の蔗糖密度勾配遠沈パターンは Fig. 5 に示すように、Cow fibrinogen 付近の 8 S 結合と BSA 付近の 5 S 結合が存在した。うさぎ子宮 cytosol で検討した ER¹⁴⁾ と同様に 8 S との結合が特異的なもので、5 S 結合の多くは非特異的なものであると考えられる。

さらに E₂ 結合高分子の steroid 特異性を検討すると (Fig. 6), 対照と較らべると progesterone, cortisol, testosterone, norethindrone によつてはほぼ同程度に結合量が減少するが, estrogen である E₂, stilbesterol, ethynyl estradiol ではさらに強く結合阻害がおこる。

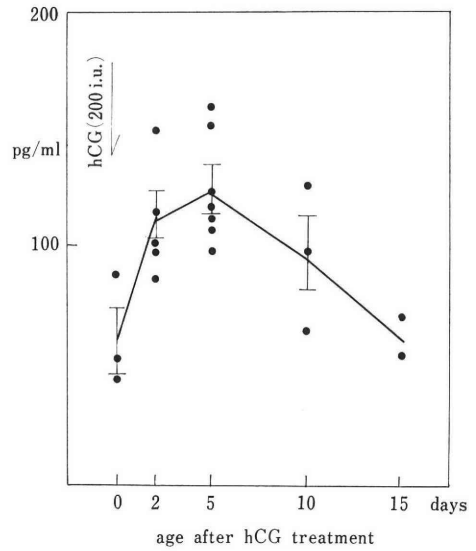


Fig. 3 The levels of plasma E₂ after hCG treatment th the female rabbit. (means±SEM)

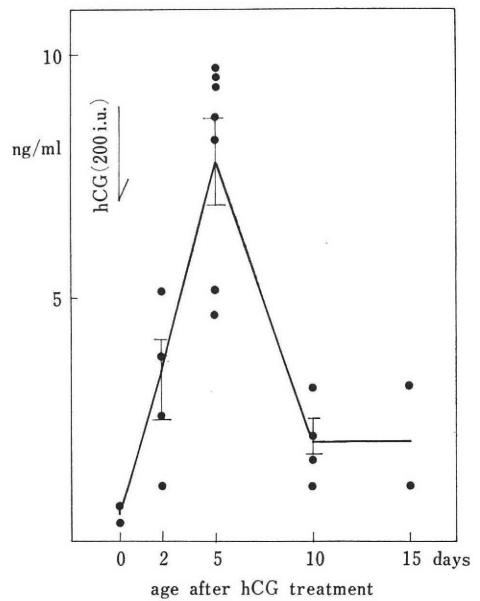


Fig. 4 The levels of plasma progesterone after hCG treatment to the female rabbit. (means±SEM)

これは DCC によつて非特異的な結合部分が十分吸着されていないため上記 non-estrogenic steroid でもある程度結合阻害がおこる。また ER も少ないのでこの結果となつたと考えられる。いづれにしても estrogen にのみ特異的な結合をする蛋白であるといえる。

4. 黄体形成卵巣の cytosol および核分画での E₂ 結

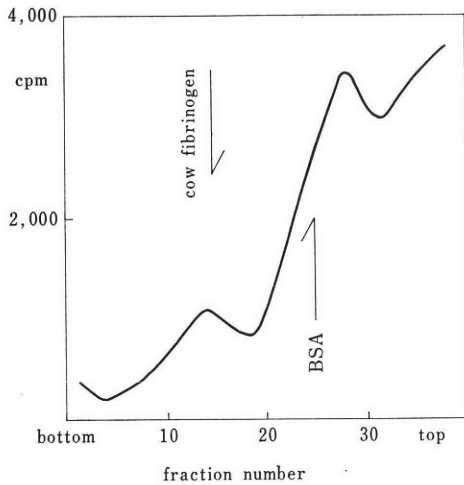


Fig. 5 The sedimentation profile of ³H-E₂ binding ovarian cytosol. 5~20% sucrose gradient was centrifuged at 248,200×g for 16 hours at 4°C. BSA=bovine serum albumin.

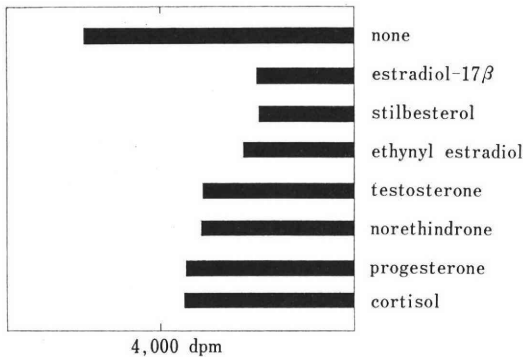


Fig. 6 The steroid specificity study of ³H-E₂ binding protein in the rabbit ovarian cytosol. The ovarian cytosol was obtained from one rabbit on the 5 days after hCG treatment. ³H-E₂ (0.95ng) and unlabeled steroids (50 ng) were incubated with the cytosol. Free steroids were adsorbed by DCC. The data were based on the average of 3 plots.

合能

まず cytosol での E₂ 結合を反応速度論的に検討すると (Fig. 7), 解離定数 (Kd) は $1.4 \times 10^{-9} M$ で, 最大結合部位数 (Bm) は hCG 投与後変化する. Bm を単位卵巣 cytosol 蛋白当りとして表現し, hCG 投与後の変化をとらえると Fig. 8 に示したようになる. hCG 投与後 5 日目にピークをもち, 10 日目以後に元のレベルにもどる.

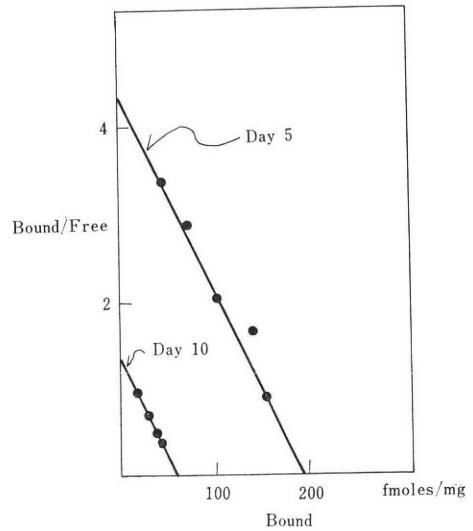


Fig. 7 Scatchard plot of E₂ protein binding in the ovarian cytosol and the alteration of the maximal binding sites on the age after hCG treatment.

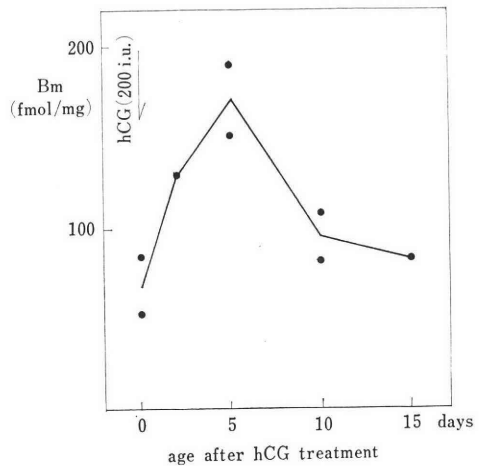


Fig. 8 The alteration of the maximal binding sites (Bm) in the ovarian cytosol on the age after hCG treatment.

また核分画での E₂ の結合能の変動は cytosol での ER の Bm の変動とほぼ平行していた (Fig. 9).

考 案

多くの種属では黄体は gonadotropin により直接支配されているが, うさぎで黄体機能の維持には estrogen が関与している¹⁻⁵⁾ことが知られているので, estrogen

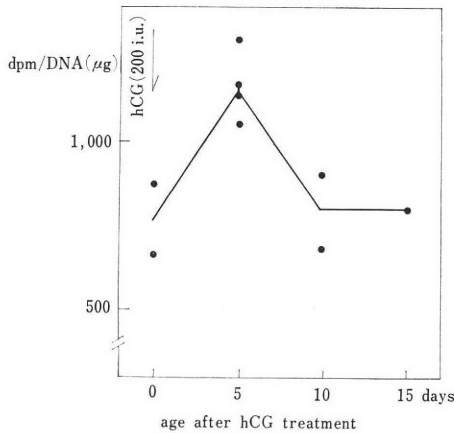


Fig. 9 The alteration of E_2 binding capacities in the ovarian nuclei on the age after hCG treatment. This was determined by exchange assay. Each plot was the average of 3 determination.

の作用部位である ER の検出や特徴づけが必要である。うさぎ黄体に ER が存在していることが知られ^{6,7)}、Scott and Rennie⁷⁾はうさぎ黄体において 6.3 S に沈降する ER を分離し、解離定数 (K_d) = $2.3 \times 10^{-11} M$ (蔗糖密度勾配遠沈により結合形と遊離形とに分ける) を報告し、さらにうさぎ子宮での ER の沈降定数 7.8 S と異なつた分子を検出している⁷⁾。我々の示した $K_d = 1.2 \times 10^{-9} M$ は DCC により検討したもので Scott and Rennie⁷⁾による $K_d = 2.3 \times 10^{-11} M$ は蔗糖密度勾配遠沈法により結合形と遊離形とに分離することによつて検討したものであり、これよりステロイド-蛋白結合をしらべた場合、DCC とくらべると結合は解離しにくいと考えられる¹⁵⁾ので、 K_d 値の違いが生じたと考える。また蛋白濃度のちがいによつて、沈降定数の違いが生じることもある¹⁶⁾ので ER の子宮や黄体での沈降定数の違いが生じたのではないかと考えられる。我々は E_2 -ER 結合に対しては $K_d = 1.4 \times 10^{-9} M$ であり、低電解質下では 8 S に沈降する高分子を検出した。これはうさぎ子宮で ER について検討した結果と¹⁴⁾同じであつた。

血中 E_2 、progesterone 値の変動と黄体を含む卵巣 cytosol の ER 量の変動とがほぼ平行していた。この場合 cytosol の ER はこれから利用できる estrogen 作用部位と考えられる。 E_2 は ER と結合して核に取り込まれる。この場合 Anderson ら^{8,9)}の exchange assay の理論により、加温で核内 E_2 -ER 複合体が解離し、 3H - E_2 -ER 複合体が産生され、これを低温条件下で測定し核内 ER 量を知るものである。この場合核に取り込ま

れた E_2 -ER 量をすべて測定することは出来ない¹⁷⁾が、ER の量的変動としてとらえることができると考えられる。Fig. 6, 7 に示したように cytosol の ER 量と核での E_2 結合能の変動はほぼ平行している。したがつて、血中ステロイドの変動と組織内での ER 量の変動とが一致していて、黄体機能と ER とが密接な関係にあることがうかがえる。

しかし estrogen によつて ER が合成される機構や estrogen によつて ER の結合部位が飽和されることなどの現象が一体になつて ER が検出されたと考えられ、さらに progesterone による抗エストロゲン作用が加わることも考えられ(この場合黄体における progesterone receptor の検出はされていないが)、たとえば他種属で認められているように¹⁸⁻²⁰⁾、progesterone を投与すると ER が減少し、結果的に luteolysis となることも考えられる。

黄体機能をみるには血中の progesterone 値をみるのがよく、また黄体を含む卵巣の重量や肉眼的測定可能な黄体数など形態学的変化でもみることができる。卵巣における肉眼的測定可能な黄体数の変化について、hCG 投与後数が増加するがこれはむしろ黄体が生長し肉眼的に測定可能になつたと思われ、逆に 10 日目では黄体が退縮し測定不可能になつたと考えられる。

Flint ら²¹⁾は偽妊娠うさぎへの LH 投与による luteolysis について機能的 luteolysis (ステロイド合成や代謝低下) が形態的 luteolysis (黄体重量低下) に先行すると述べている。

また Lee ら⁶⁾はうさぎ黄体 cytosol での ER の減少が黄体の形態的退縮に先行することから ER が黄体機能に関係していると考えている。

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ の投与でうさぎ黄体の急速な退縮がおこり^{22,23)}、この prostaglandin の作用は黄体での急速な ER の減少と関係がある²⁴⁾と報告された。

さらに clomiphene による抗エストロゲン作用が ER を介してもたらされ^{25,26)}、Tamaya ら³¹⁾によるとうさぎ黄体で clomiphene が luteolysis をおこす。したがつてうさぎ黄体において、その維持にはエストロゲン、つまりその作用部位である ER が関与しているといえる。

そして progesterone による抗 estrogen 作用¹⁸⁻²⁰⁾、過剰の LH²⁷⁻²⁹⁾、prostaglandin^{22,24,30)}による luteolytic effect を考え合わせると、うさぎ黄体機能維持にはもつと複雑な機構が関与していると考えられる。

文 献

- 1) Robson, J. M.: Maintenance of ovarian and luteal function in hypophysectomized rabbit by gonadotrophic hormones, J. Phy-

- siol. (London), 90 : 435, 1937.
- 2) Renaie, P. : Luteal-hypophyseal interrelationship in the rabbit, *Endocrinology*, 83 : 323, 1968.
 - 3) Allen, W. M. and G. P. Heckel : Prolongation of corpus luteum in pseudopregnant rabbit, *Science*, 84 : 161, 1936.
 - 4) Holt, J. A., Keyes, P. L., Brown, J. M. and Miller, J. B. : Premature regression of corpora lutea in pseudopregnant rabbits following the removal of polydimethyl-siloxane capsules containing 17β -estradiol, *Endocrinology*, 97 : 76, 1975.
 - 5) Miller, J. B. and Keyes, P. L. : Progesterone synthesis in developing rabbit corpora lutea in the absence of follicular estrogens, *Endocrinology*, 97 : 83, 1975.
 - 6) Lee, C., Keyes, P. L. and Jacobson, H. I. : Estrogen receptor in the rabbit corpus luteum, *Science*, 173 : 1032, 1971.
 - 7) Scott, R. S. and Rennie, P. I. C. : An estrogen receptor in the corpora lutea of the pseudopregnant rabbit, *Endocrinology*, 89 : 297, 1971.
 - 8) Anderson, J. N., Clark, J. H. and Peck, Jr., E. J. : Oestrogen and nuclear binding sites determination of specific sites by $[^3\text{H}]$ oestradiol exchange, *Biochem. J.*, 126 : 561, 1972.
 - 9) Anderson, J. N., Peck, Jr., E. J. and Clark, J. H. : Nuclear receptor estrogen complex : accumulation, retention and localization in the hypothalamus and pituitary, *Endocrinology*, 93 : 711, 1973.
 - 10) Buller, R. E., Toft, D. O., Schrader, W. T. and O'Malley, B. W. : Progesterone-binding components of chick oviduct. VIII Receptor activation and hormone-dependent binding to purified nuclei, *J. Biol. Chem.*, 250 : 801, 1975.
 - 11) Scatchard, G. : The attractions of proteins for small molecules and ions. NY. Acad. Sci. Annals., 51 : 660, 1949.
 - 12) Mehl, J. W. : The Biuret reaction of proteins in the presence of ethylene glycol, *J. Biol. Chem.*, 157 : 173, 1944.
 - 13) Burton, K. : A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid, *Biochem. J.*, 62 : 315, 1956.
 - 14) Tamaya, T., Nioka, N., Shimura, T., Takano, N., and Okada, H. : Contribution of functional groups of 19-nor-progestogens for progesterone and estradiol- 17β receptors in rabbit uterus, *Endocrinology*, 100 : 1579, 1977.
 - 15) 玉舎輝彦, 石原貞尚, 志村達興, 二岡清昇, 古田典夫, 岡田弘二 : Progesterone receptor の分離およびその安定性の検討, *日内泌誌*, 52 : 541, 1976.
 - 16) Schrader, W. T., Heuer, S. S. and O'Malley, B. W. : Progesterone receptors of chick oviduct : Identification of 6S receptor dimers, *Biol. Reprod.*, 12 : 134, 1975.
 - 17) 玉舎輝彦, 石原貞尚, 志村達興, 二岡清昇, 古田典夫, 岡田弘二 : ウサギ子宮における progesterone receptor—特に核内移行とクロマチンとの結合について—, *日内泌誌*, 51 : 1043, 1975.
 - 18) Brenner, R. M., Resko, J. A. and West, N. B. : Cyclic changes in oviductal morphology and residual cytoplasmic estradiol binding capacity induced by sequential estradiol-progesterone treatment of spayed rhesus monkeys, *Endocrinology*, 95 : 1094, 1974.
 - 19) Tseng, L., and Gurdip, E. : Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41 : 402, 1975.
 - 20) Hsueh, A. J. W., Peck Jr., E. J. and Clark, J. H. : Progesterone antagonism of the estrogen receptor and oestrogen-induced uterine growth, *Nature*, 254 : 337, 1975.
 - 21) Flint, A. P. F., Grinwich, D. L., Kennedy, T. G. and Armstrong, D. T. : Metabolism of the corpus luteum during luteolysis in the pseudopregnant rabbit, *Endocrinology*, 94 : 509, 1974.
 - 22) Keyes, P. L. and Bullock, D. W. : Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on ectopic and ovarian corpora lutea of the rabbit, *Biol. Reprod.*, 10 : 519, 1974.
 - 23) Scott, R. S. and Rennie, P. I. C. : Factors controlling the life-span of the corpus luteum in the pseudopregnant rabbit, *J. Reprod. Fertil.*, 23 : 415, 1970.
 - 24) Jacobson, H. T., Bullock, D. W. and Keyes, P. L. : Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on estrogen receptor in corpus luteum and uterus, *Exc. Med. Int. Congr. Series No. 256. Fourth Int. Cong. Endocrinol.*, Washington, Adstr. 472, 1972.
 - 25) Ruh, T. S. and Ruh, M. F. : The effect of antiestrogens on the nuclear binding of the estrogen receptor, *Steroids*, 24 : 209, 1974.
 - 26) 北嶋正智 : エストロゲン, 抗エストロゲン剤の作用機構に関する研究, *日産婦誌*, 27 : 121, 1975.
 - 27) Spies, H. G., Coon, L. L. and Gier, H. T. : Luteolytic effect of LH and HCG on the corpora lutea of pseudopregnant rabbits, *Endocrinology*, 78 : 67, 1966.
 - 28) Stormshak, F., and Casida, L. E. : Effect of gonadotropins on corpora lutea of pseudopregnant rabbits, *Endocrinology*, 75 : 321,

- 1964.
- 29) Stormshak, F., and Casida, L. E.: Effects of LH and ovarian hormones on corpora lutea of pseudopregnant and pregnant rabbits, *Endocrinology*, 77 : 337, 1965.
- 30) Caldwell, B. V. Tillson, S. A., Brock, W. A. and Speroff, L.: The effect of exogenous progesterone and oestradiol on prostaglandin F levels in ovariectomized ewes, *Prostaglandins*, 1 : 217, 1972.
- 31) Tamaya, T., Ohono, Y., Nioka, S., Motoyama, T., Furuta, N., Boku, S. and Okada, H.: Luteolytic effect of clomiphene citrate in the rabbit corpus luteum, *Fertil. Steril.* Submitted. 1978.

Relation of luteal function and
estrogen receptor in the
rabbit ovaries

**Teruhiko Tamaya, Yousuke Ohno,
Suminori Nioka, Norio Furuta,
Toshihiko Motoyama and
Hiroji Okada**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kyoto Prefectural University of
Medicine, Kyoto, Japan

The luteal function of the rabbit ovary is known to be regulated by estrogen, which is

expected to bind to estrogen receptor prior to demonstrating the biological effect. In the 248,200×g supernatant (cytosol) of the pseudopregnant rabbit ovary, estrogen receptor was characterized to be 8S protein in the low salt medium and the dissociation constant was 1.4×10^{-9} M at 4°C, determined by charcoal adsorption. While the ovary contains a plenty of estrogens, many estrogen-receptor complexes are translocated into the nuclei. Such a nuclear estrogen receptor is more biologically meaningful. Therefore quantities of the nuclear estrogen binding were determined by the exchange assay according to the method of Anderson et al. The luteal function was monitored by the ovarian weight, the number of corpora lutea and plasma estradiol-17 β and progesterone levels. The receptor level of the ovary was determined by maximal binding sites in the cytosol and the nuclear level by the exchange assay. The levels of cytosol receptor and nuclear binding capacity in the ovaries containing corpora lutea were parallel, and rather higher on day 5 and decreased near the baseline on day 10 after the administration of hCG. The alteration of the monitored luteal function was closely related to that of estrogen receptor level. These results indicate that the luteal function of rabbit ovary is dependent on estrogen.

(受付: 昭和52年8月17日)

Clomid 妊娠例の予後に関する調査成績

Follow-up Studies on Pregnancies and Children Born from Mothers Treated with Clomiphene for Induction of Ovulation

国立京都病院産婦人科

清水 保 中村 隆一

Tamotsu SHIMIZU Ryu-ichi NAKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology Kyoto National Hospital

三重大学医学部産婦人科教室

杉山 陽一

Yoichi SUGIYAMA

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

Clomiphene citrate (Clomid と略) により排卵が誘発され、妊娠した51例の予後について調査し、その成績を対照群(排卵障害を伴わない本院不妊外来妊娠例) 133例と比較したところ自然流産率は対照群9.81%、Clomid 妊娠群17.64%、双胎妊娠率は Clomid 妊娠群にのみ5.88%にみられ、Clomid 妊娠群では自然流産率、双胎妊娠率が高い成績がえられた。新生児では体重、身長および SFD, LFD 出生率においては両群の間に有意差はみられなかった。しかし体重2,500g 以下の未熟児出生率では対照群1.61%に対し Clomid 妊娠群では12.19%と高く、これは双胎妊娠早産例によるもので、単胎児では両群の間に差はみられなかった。児の性別比では女児100に対し対照群では男児126.67、Clomid 妊娠群では男児186.67と男児出生率が高い成績がえられた。胎児付属物について、胎盤重量、さらに臍帯の長さなどについて比較した結果両群の間に有意差はみられなかった。

I はじめに

Clomiphene citrate (Clomid と略) は Greenblatt, Barfield らによつて排卵誘発作用を有することが報告されて以来、現在までに estrogen 分泌を伴う排卵障害例に対し、排卵誘発効果の高いことが臨床的に多数報告されている。

Clomid は排卵誘発率が高いのみならず、その投与方法が簡便であり、副作用が少なく、連用も可能であり、さらに安価である。このように多数の利点を有することから現在では排卵誘発に最も多用されている薬剤ともなっている。しかし臨床面に広く用いられている薬剤でありながら、Clomid により妊娠した症例の予後についての調査報告はいまだ少ない。

今回 Clomid により排卵が誘発され、妊娠した症例の妊娠経過、新生児さらには胎児付属物などについて検

討を加えた結果、若干の興味ある知見をえたのでその成績を報告する。

II 調査対象

国立京都病院不妊外来において治療している患者のうち、排卵障害を認め、Clomid 投与により排卵が誘発され妊娠した症例 (Clomid 妊娠と略) を対象とした。その内訳は、散発性無排卵5例、無排卵周期症9例、第1度無月経37例の計51例であった。一方同じく不妊外来において排卵障害以外の原因で治療し、妊娠した症例133例を対照群とした。そしてこれら各群における成績を比較対比した。

III 成績

[I] 妊娠経過に関する検討

i) 自然流産率

表 1 妊娠経過

	切迫流産 (%)	自然流産 (%)	自然流産移行 (%)
Clomid 妊娠群 (51例)	17 (33.72)	9 (17.64)	$\frac{9}{17}$ (52.94)
対 照 群 (133例)	45(外妊3) (33.83)	13 (9.81)	$\frac{13}{45}$ (28.88)

表 2 異常妊娠

	子宮外妊娠 (%)	双胎妊娠 (%)	胞状奇胎 (%)
Clomid 妊娠群 (51例)	0 (—)	3 (5.88)	1 (1.96)
対 照 群 (133例)	3 (2.26)	0 (—)	0 (—)

自然流産率について、両群の成績を比較対比すると、表1のごとく、対照群の9.81%に対して Clomid 妊娠群では17.64%と高率に自然流産が発症する成績が認められた。

ii) 切迫流産率

妊娠経過中に子宮出血を来し、臨床で、切迫流産と診断し治療を行った頻度について両群の成績を比較すると、表1のごとく、両群ともほぼ同率の33.80%前後の値を示し、高率の切迫流産症状を発症する成績が認められた。

iii) 切迫流産より自然流産への移行率

切迫流産症状を呈した症例のうち、自然流産に移行する頻度について、両群の成績を比較すると、表1のごとく、対照群では約29%であるに反し、Clomid 妊娠群では約53%と高値を示し、自然流産への移行率がきわめて高い特長が認められた。

iv) 異常妊娠

異常妊娠は表2に示すごとくである。Clomid 妊娠群では胞状奇胎1例と2卵性双胎妊娠3例(5.88%)が認められた。一方対照群では子宮外妊娠3例がみられたが、いずれも卵管通過障害にて通水加療後に妊娠した症例であつた。

〔Ⅱ〕 新生児に関する検討

i) 生下時体重の比較

両群における生下時体重を、各在胎週数別に比較すると図1のごとくである。各在胎週数を通じて、Clomid 妊娠群は対照群を全体としてやや下回っており、平均値では Clomid 妊娠群3127.14±360.04g, 対照群3180.08±350.75g という臨床成績がえられた。しかし統計学的に

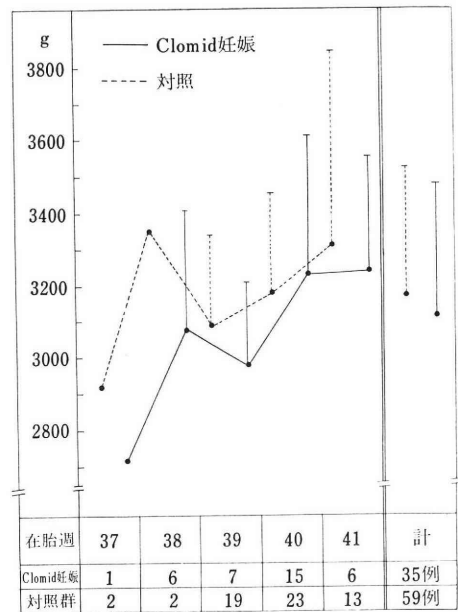


図 1 在胎週数と生下時体重

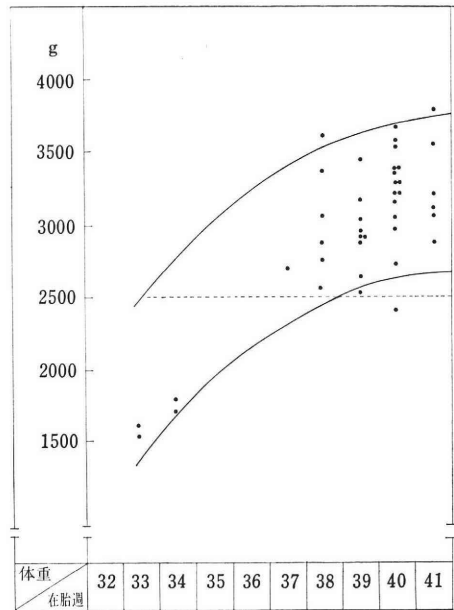


図 2 Clomid 妊娠例の生下時体重の分布

両群の間に有意差は認められなかった。

さらに Clomid 妊娠群の各在胎週数における生下時体重の分布を示すと図2のごとくである。— $\frac{2}{3}$ 以下に相当する SFD は2例(4.89%)認められたが、その1例は在胎第39週の双胎児であり、さらに他の1例は双角子宮より出産した在胎第40週の児であつた。また体重2,500g以下の未熟児は5例認められているが、このうち

表 3 新生児の比較

	SFD (%)	LFD (%)	2500g以下 (%)
Clomid 妊娠群 (41)	2(4.88)	2(4.88)	5(12.19)
対 照 群 (59)	2(3.39)	4(6.78)	1(1.69)

	男	女	女兒 ; 男兒	周産期死亡例
Clomid 妊娠群 (43)	28	15	100.00 ; 186.67	2
対 照 群 (68)	38	30	100.00 ; 126.67	0

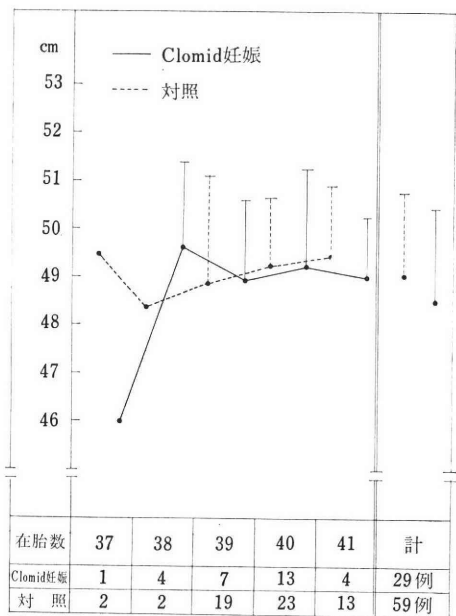


図 3 在胎週数と身長

4例は在胎第33週と第34週の双胎早産児であり、他の1例は上記の双角子宮からの出産児であつた。この成績を対照群と比較すると表3のごとくである。すなわち、SFDとLFDの出生頻度については両群の間に大差を認めないが、体重2,500g以下の未熟児の出生率では対照群の1.69%に対し、Clomid妊娠群では12.19%の高率を示し、その主因は双胎妊娠に依存する事実が認められた。

ii) 生下時身長と比較

両群における生下時身長を、各在胎週数別に比較すると図3のごとくである。在胎第38週を除き、Clomid妊娠群は対照群をやや下回っており、平均値においてはClomid妊娠群48.51±1.93cm、対照群49.18±1.71cmという臨床成績がえられた。しかし統計学的に両群の間に有意差は認められなかつた。

iii) 新生児の性別比と周産期死亡

出生児の性別比について比較すると、表3のごとくで

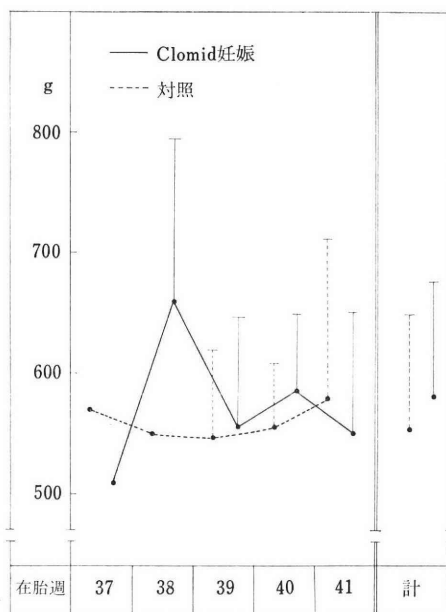


図 4 在胎週数と胎盤重量

ある。すなわち対照群においては女兒100に対し、男兒130弱の比率であるがClomid妊娠群では女兒100に対し、男兒190弱と男兒の出産率が高い成績がえられた。一方周産期死亡例は表3に示すごとく対照群の0に対し、Clomid妊娠群では2例認められた。その内訳は、1例は在胎第33週1,545gの双胎児であり、他の1例は在胎第39週2,650gの満期産成熟児で、頭位分娩により正常な分娩経過で出産したが、生後約3時間目に死亡、病理解剖の結果、頭蓋内出血を認めた症例であつた。なお外表奇形は両群を通じ1例も認められなかつた。

〔Ⅲ〕 胎児付属物に関する検討

i) 胎盤重量の比較

両群における胎盤重量を、各在胎週数別に比較すると図4に示すごとくである。一部を除きClomid妊娠群は対照群をやや上回っており、平均値においてはClomid妊娠群581.90±98.02g、対照群556.36±92.93gという臨床成績がえられた。しかし統計学的には両群の間に有意差は認められなかつた。

ii) 臍帯の長さの比較

両群における臍帯の長さを各在胎週数別に比較すると図5のごとくである。在胎第41週を除きClomid妊娠群は対照群をやや上回っており、平均値においてはClomid妊娠群57.33±14.41cm、対照群55.13±11.14cmという臨床成績がえられた。しかし両群の間には統計学的に有意差は認められなかつた。さらに臍帯巻絡の頻度ではClomid妊娠群14.7%、対照群17.6%と両群の間

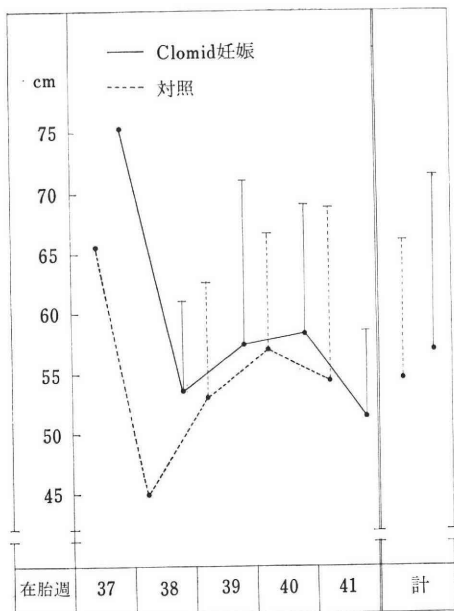


図 5 在胎週数と臍帯の長さ

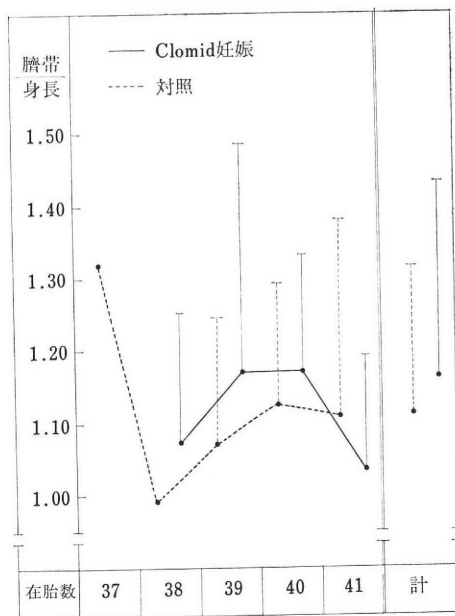


図 7 在胎週数と臍帯/身長

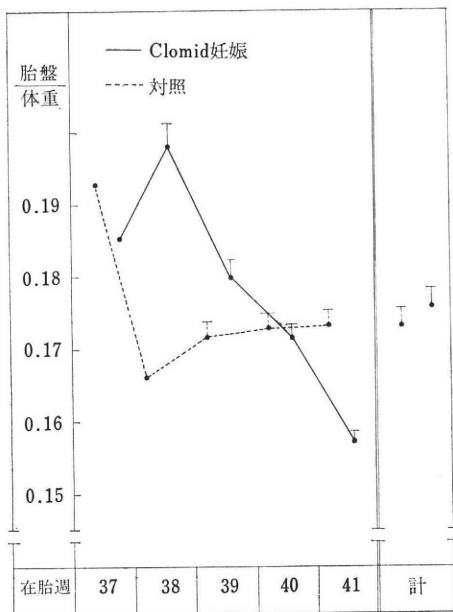


図 6 在胎週数と胎盤/体重

に著差はなく、また臍帯真結節、臍帯卵膜付着、臍帯狭窄などの異常は両群において全く認められなかった。

iii) 胎盤/体重の比較

両群における胎盤重量と体重との比率を各在胎週数別に比較すると図6に示すごとくである。平均値では Clomid 妊娠群0.1765±0.2332, 対照群0.1737±0.0240 と両群の間に有意差はみられなかった。しかし在胎週数

の進行に伴うこの比率の推移を比較すると、対照群ではほぼ平坦な推移を示すに反し、Clomid 妊娠群では在胎週数の進行につれて、この比率が漸次低下する傾向を示した。

iv) 臍帯/身長の比較

両群における臍帯の長さとし長の比率を各在胎数別に比較すると、図7に示すごとくである。一部を除き Clomid 妊娠群は対照群をやや上回り、平均値においては Clomid 妊娠群1.1595±0.2730, 対照群1.1106±0.2159 で、両群の間には統計学的な有意差は認められなかった。さらに在胎週数との関係においても特記すべき傾向はみられなかった。

IV 考 案

Clomid は、わが国においては、昭和48年8月1日より排卵誘発剤として保険薬価にも採用され、それ以来排卵誘発率が高く、使用方法も簡便であるなどの多くの利点を有することから現在では一般臨床医にいたるまで広く好んで使用されている。そして Clomid の登場により、無排卵周期症、第1度無月経などの estrogen 分泌を伴う排卵障害例に対しては、first choice として Clomid 療法がまず行われ無効例さらには第2度無月経に対しては gonadotropin therapy といった排卵誘発法が施行されているといっても過言ではない。しかし現在まで Clomid 妊娠例の予後についての調査成績の報告例もいまだ少ないところから、今回本院不妊外来における Clomid 妊娠例の予後について調査し、その成績について

て種々の観点より検討をこころみた。

〔1〕 妊娠経過

妊娠中子宮出血を生じ、臨床上切迫流産と診断しえた頻度は、本院不妊外来妊娠例の総計では211例中69例；32.70%と高率であった。

この数値は児希望が強く、異常出血をみた場合、直ちに来院し妊娠経過を充分 follow up しえたため、このような高率となつた背景をも考慮する必要がある。

切迫流産頻度を比較すると両群とも34%弱とほぼ同率であった。一方自然流産率は子宮外妊娠例を除外して比較すると、対照群の130例中13例；10.00%に対して、Clomid 妊娠群では17.64%の値を示し、Clomid 妊娠群に高率に自然流産が発症する成績が認められた。さらに切迫流産から自然流産への移行率を比較すると、対照群では28.88%で、このうち子宮外妊娠を除外して比較すると対照群では42例中13例；30.95%に対して、Clomid 妊娠群では52.94%の値を示し、Clomid 妊娠群では高率に自然流産に移行する特長が認められた。

以上の成績を要約すると、Clomid 妊娠群は対照群と比較して、切迫流産発症頻度においては大差はないが、自然流産移行率ならびに自然流産率が高い特長が認められた。この原因については、子宮発育不全などの子宮因子の関与もまったく無視しえないが、近年自然流産と染色体異常との合併頻度について50%前後とする報告も多くみられ、さらに Boué らの排卵誘発剤によつて妊娠した場合の流産例には有意に染色体異常が多いとする報告などもみられる。これら細胞レベルにおける染色体検索成績と、本調査成績における Clomid 妊娠例の自然流産移行率が高率であるという特長を合わせ考えた場合、Clomid 妊娠の自然流産例には妊卵の先天異常に基づくケースが多いという事実を示唆するものと考えられる。

なお自然流産例のうち胎状奇胎が1例含まれているが、Clomid と胎状奇胎発生の因果関係についてはなお明らかではない。ただ自然発生率に比してやや頻度が高いとする報告がみられている。

〔2〕 新生児

体重ならびに身長について比較した場合、対照群との間に有意差はなく、さらに $\frac{1}{3}$ 以下に相当する SFD の出生率も対照群との間に著差は認められなかった。一方2,500g 以下の未熟児の出生率は対照群に比して約7倍と高い成績が認められ、これらの症例はいずれも双胎早産児ならびに子宮奇形からの出産児であつて、正常子宮からの単胎児においては未熟児ならびに SFD の出生率は Clomid 妊娠群と対照群との間に有意差は認められなかった。

他方児の性別比について検討を加えると、自然妊娠例

では女兒対男児の比率は一般に100対105前後といわれている。Clomid 妊娠例の児の性別比についての報告は数少ないが、女兒100に対して Hack らは男児120、三宅の全国集計では男児132.3、阪大では189.2といずれも男児出生率の高い成績が報告されている。本院においても、女兒100に対して対照群126.67、Clomid 妊娠群186.67と対照群においても男児出生率は高く、Clomid 妊娠群ではさらに高率で阪大の成績とほぼ一致する傾向を示していた。このように Clomid 妊娠群に男児出生率が高い原因については現在なお明らかでない。この原因の一部として、臨床レベルで想定される一因子としては、Clomid は抗 estrogen 作用を有することから、排卵時、頸管粘液量の減少が特異的で、この変化と X および Y 染色体を有する精子の貫通能力の差異が微妙に反映していることも推定されうる。現在 Clomid 療法に際しては頸管粘液を増量する目的で estrogen 剤を併用する方法も行われているが、今回の症例はいずれも Clomid 単独投与のケースである。今後頸管粘液量と出生児の性差との関係についての研究がなされる必要があるものと考えられる。

〔3〕 胎児付属物

Clomid 妊娠例の胎児付属物についての検討成績はいまだみられていない。胎盤重量ならびに臍帯の長さの絶対値を在胎週数との関係において対照群と比較した場合、両群の間には有意差を認めなかった。しかし胎盤重量と生下時体重との比率を在胎週数との関係において比較した場合、対照群ではこの比率は在胎週数との間にほぼ平坦な推移を示すが、Clomid 妊娠群では在胎週数がすすむにつれて、この比率は漸次低下する Pattern がみられた。

胎盤と体重比の意義については胎盤機能を示す大まかな指標であつて、死胎の場合この比率は大きくなり、胎盤単位重量当りの機能低下のため、絶対量の増加で機能低下を cover するという一応の推測をなしえるといわれている。Clomid 妊娠例においても今後症例数をさらにふやして胎盤機能検査をも施行し、検討を加える必要があると考えられた。

V ま と め

Clomid 妊娠51例について調査し、その成績を対照群(排卵障害を伴わない本院不妊外来妊娠133例)と比較したところ次のごとき結果がえられた。

1) 自然流産率は対照群9.81%、Clomid 妊娠群17.64%、双胎妊娠率は対照群0%、Clomid 妊娠群5.88%であつて、Clomid 妊娠群では自然流産率および双胎妊娠率が高い成績がえられた。

2) 新生児の体重および身長では両群の間に有意差はなく、さらに SFD, LFD の出生率でも両群の間に著差は認められなかった。しかし体重 2,500g 以下の未熟児出生の頻度は対照群 1.61%, Clomid 妊娠群 12.19% と Clomid 妊娠群に高率にみられた。しかしこれは双胎妊娠早産例によるもので、単胎児間の比較では両群の間に差は認められなかった。

3) 児の性別比については、女児 100 に対し対照群では男児 126.67, Clomid 妊娠群では男児 186.67 と Clomid 妊娠群において男児出生率が高い成績がえられた。

4) 胎盤重量、臍帯の長さについて比較した結果、両群の間に有意差はみられなかった。

文 献

- 1) 三宅 侃：日産婦誌，29：46，1977.
- 2) Hack, M. et al.：J.A.M.A. 211：791，1970.
- 3) Hack, M. et al.：J.A.M.A. 220：1329，1972.
- 4) Kistner, R. W.：Am. J. Obst. Gynecol. 89：97，1964.
- 5) Goldfarb, A. F.：Obstet. Gynecol. 31：342，1968.
- 6) Boué J. G.：Lancet 1：679，24 Mar, 1973.
- 7) Boué J. G.：Humangenetik 19：275，1973.

Follow-up studies on pregnancies and children born from mothers treated with clomiphene for induction of ovulation

Tamotau Shimizu, Ryu-ichi Nakamura

Department of Obstetrics and Gynecology
Kyoto National Hospital

Yoichi Sugiyama

Department of Obstetrics and Gynecology
School of Medicine Mie University

In an attempt to investigate whether clomiphene citrate has any effect on the course of

pregnancies or on the newborn babies delivered from mothers who had received the medication with it for induction of ovulation, a statistical study on the outcome of pregnancies, newborn babies and their appendices was undertaken. The results were summarized as follows:

(1) Spontaneous abortion occurred by a significantly higher incidence in the treated mothers (17.64%) than in the control subjects (9.8%). Twin pregnancies was found only in the treated group with the incidence of 5.88%.

(2) No significant difference in body weight, height of newborns as well as in the incidence of SFD and LFD was found between the treated and control groups. However, the incidence of premature babies, as defined by the body weight less than 2500 g, was significantly higher in the treatment group (12.19%) than that in the control (1.61%). The major cause of this difference was presumed to be due to the observed high incidence of twin pregnancies with resulting increase in premature deliveries. Therefore it was concluded that there is no significant difference in incidence of premature babies between the two groups as long as single birth is concerned.

(3) A sex ratio of 186.67 males to 100 females was recorded in the treated group while that in the control group was 126 males to 100 females, thus a higher chance of birth was allocated to a boy than to a girl.

(4) No significant difference was observed in weight of the placenta and length of the umbilical cord between the two groups.

(受付：昭和52年9月14日)

高プロラクチン血症を伴う排卵障害婦人 に関する研究

Hyperprolactinemia and Ovulation Failure —Radioimmunoassay and Circulating Level of Prolactin in Anovulation—

九州大学温泉治療学研究所産婦人科 (主任：門田徹教授)

山口省之 宇津宮隆史 片桐英彦
Seishi YAMAGUCHI Takafumi UTSUNOMIYA Hidehiko KATAGIRI

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

プロラクチン (PRL) RIA キットにつき、その測定範囲、精度、回収率、検体の希釈と検体量の影響の検討を行い、良好な結果を得た。また正常性周期婦人9例、排卵障害例96例の PRL、及び Gonadotropin を測定し、以下の結果を得た。即ち PRL の正常値は $18.2 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$ であり、排卵障害例に正常上限を越すものを43%認めた。80ng/ml 以上の高値を示すものが10例あり、そのうち2例は pituitary macroadenoma であった。PRL 高値10例では Gonadotropin は概ね低値であったが、その他の例では Gonadotropin と PRL との間に相関は認められなかった。臨床症型別分類においても、一定の傾向は認めなかった。10ng/ml 以下の低 PRL 値を示す群中に Kallmann 症候群を1例認めた。

1. 緒言

血清プロラクチン (PRL) の測定が1971年以後 Sinha et al.¹⁾, Cole et al.⁴⁾などにより radioimmunoassay (RIA) により行われて以来、臨床面での PRL 分泌障害に関する報告が多数みられるようになった。特に不妊症の領域において、高 PRL 血症に伴って排卵障害を来す例が報告されている。高 PRL 血症と性機能との関連については PRL が gonadotropin 分泌、特に luteinizing hormone (LH) の cyclic な分泌異常を来すといわれ (Healy et al., 1977)²⁾, (Bohnet et al. 1976)³⁾, (青野敏博他, 1975)¹⁾, 卵巣の gonadotropin 感受性に変化はない (Kemmann et al., 1977)⁵⁾とも、また卵巣への直接作用の可能性 (Rolland et al., 1977)⁶⁾も示唆されており、その詳細については不明な点が多い。

本研究においては、最近開発された PRL の RIA キットについて基礎実験を行い、キットの臨床的有用性について検討を加え、さらに、この RIA キットを用い、排卵障害婦人の内分泌動態を PRL 値を中心に解析し、

高 PRL 血症における下垂体機能、卵巣の gonadotropin 感受性について考察を加えて、不妊症領域における高 PRL 血症のあつかいについて臨床的検討を行った。

2. 研究材料及び方法

今回血中 PRL 測定の対象としたのは当科不妊外来を訪れた排卵障害婦人96名と正常性周期婦人9名である。

血中 PRL 測定は第一ラジオアイソトープ研究所製のプロラクチンキット「第一」を用いて以下の方法により行った(図1)。

被検血清0.1ml を ^{125}I -PRL 0.1ml, 抗血清0.1ml, 燐酸緩衝液0.5ml と混和後, 4°C にてインクベイトする。72時間後に抗家兔 γ グロブリン血清0.1ml を加えてさらに 4°C で18時間インクベイトした後2,000r.p.m で30分間遠沈し、上清を吸引除去し、沈殿中の ^{125}I レベルをオートウェルカウンターにて測定した。標準 PRL は米国 Calbiochem 社製のものを200ng/ml~1.56ng/ml の間で倍数希釈した8ポイントで結合率を求め、計測値を大型計算機により3次式あるいは sigmoidal curve に

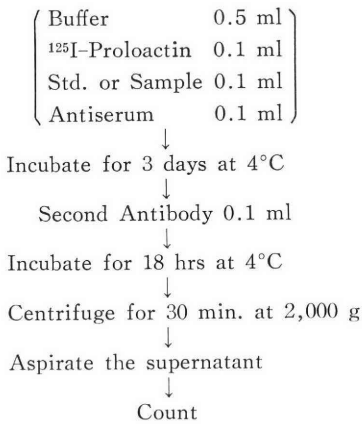


図 1 Assay procedure of 1 step assay.

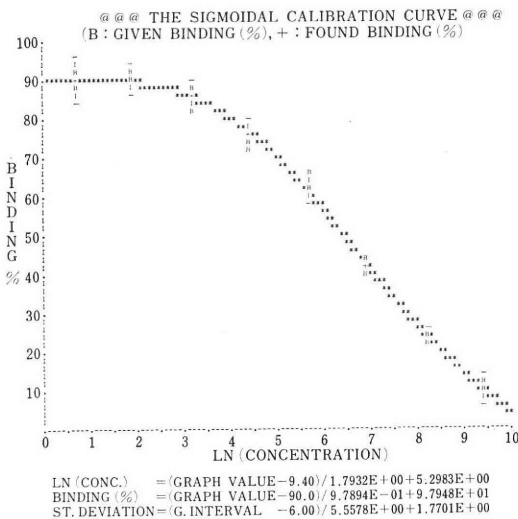


図 2 Computer analyzed standard curve for prolactin RIA.

解析して標準曲線を描いた。同時に同一の被検血清を用いて、血中 LH, FSH, E₂ を ¹²⁵I をトレーサーとした RIA (宇津宮他, 1976)¹²⁾により行った。

3. 結 果

1) 標準曲線と測定範囲

図 2 はコンピューターにより解析した標準曲線であり、12.5ng/ml から 200ng/ml の間でほぼ直線となつた。

2) 精度

高, 中, 低各濃度の検体を同一アッセイにおいて 6 回測定した結果は表 1 に示すとおりで、いずれの場合も、変異係数は 10% 以内であつた。異なるアッセイにおける同様な検討では 18.3% の変異係数が得られた (表 2)。

3) 回収率

PRL 低値の血清に既知量の PRL を添加し、その実

表 1 Within assay precision

Sample No.	1	2	3
(1)	15.7 ng/ml	25.9 ng/ml	176.2 ng/ml
(2)	18.7	25.8	163.3
(3)	14.9	26.2	187.3
(4)	18.5	27.5	144.3
(5)	18.7	24.9	164.2
(6)	18.8	24.5	177.1
Mean	17.5	25.8	168.8
±SD	1.8	1.1	14.9
CV	10.0%	4.1%	8.9%

表 2 Inter assay precision

#1 (ng/ml)	#2 (ng/ml)	% difference
13.08	11.21	16.7
61.46	44.01	39.7
157.78	177.00	12.2

$$CV = \sqrt{\frac{d^2}{2n}} = 18.3\%$$

表 3 Accuracy

PRL added (ng/ml)	found*	expected	% deviation
0	17.5	—	—
3.13	19.5	20.6	- 3.4
6.25	20.1	23.7	-15.0
12.5	27.5	30.0	- 8.2
25	36.9	42.5	-13.1
50	55.3	67.5	-18.0
100	96.8	117.5	-17.6
200	247.4	217.5	+13.8

* mean value of quadruplicate assays

測値と予想値とを比較して accuracy を検討した実験では表 3 のように非常に良好な回収率が得られ、実測値と予想値との相関の決定定数は r²=0.98 であつた。

4) 検体の希釈と検体量

被検血清を磷酸緩衝液を用いて 2 倍から 32 倍まで希釈して測定した結果は図 3 の通りで、非常に良好な相関が認められ、また血清量を 0.1ml から 0.4ml まで増加して測定した結果も満足すべきものであつた (図 4)。

5) 臨床例

i) 2 相性の BBT を有する正常性周期婦人 9 名における血中 PRL 値は 18.2±4.6ng/ml (mean±s. d.) であり周期による変動は認めなかつた。

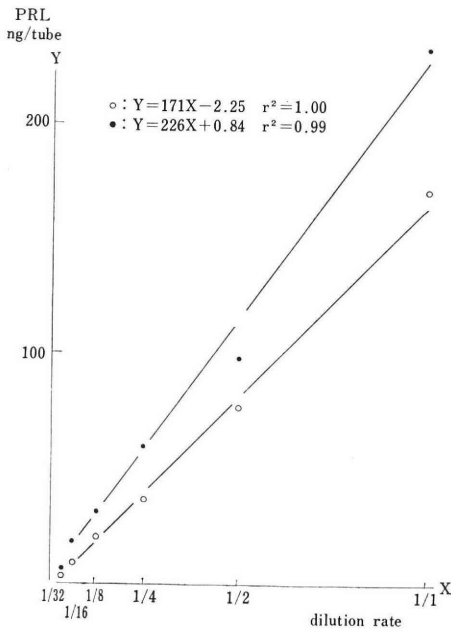


図 3 Effect of plasma dilution on RIA.

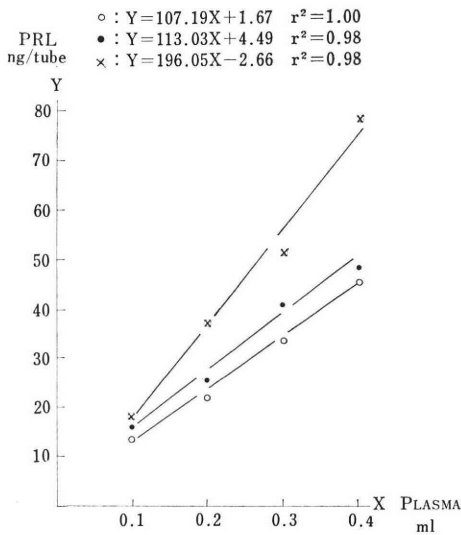


図 4 Effect of increased plasma volume on RIA.

ii) 排卵障害例の第Ⅰ度無月経42例, 第Ⅱ度無月経23例, 無排卵周期症25例, 多嚢胞性卵巣6例における血中 PRL 値は図5に示すように, 第Ⅱ度無月経群で非常に高値を示す例が認められ, 第Ⅱ度無月経の54.8%に高 PRL 血症が認められた他は, 症型により一定の傾向は認められず, むしろ症例によるばらつきが多く認められた. 表4は高 PRL 血症を示した10例の内分泌環境を示

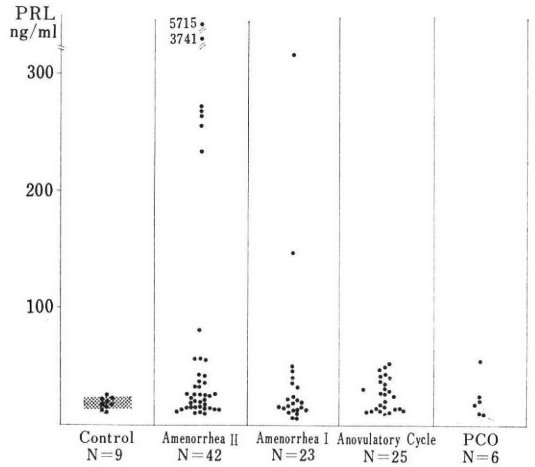


図 5 PRL level in anovulatory cases

したもので, 下垂体の macroadenoma の2例で著明な高 PRL 値を示し, また乳汁漏出を4例に認めた. FSH, LH 分泌は共にやや低下している傾向があり, LH-RH に対する反応性も低下しているのが認められた. しかしながら HMG に対する反応は良く, 排卵から妊娠に至った例も3例に認められた. 一方低 PRL 血症を示した5例について表5に示した. Kallmann 症候群の1例では低 PRL, 低 FSH, LH が著明であり, LH-RH 投与により FSH と LH とで反応性に差が認められた.

4. 考 案

血中 PRL 測定に用いたプロラクチンキット「第一」は, 測定域12.5~200ng/ml の間で安定した値を得る事ができた. 12.5ng/ml 以下の測定については, 被検血清と抗体とを24時間プレインキュベートする2step法により感度をあげる事ができ, さらに必要であれば被検血清量を0.4ml 位まで増加する事も可能であると思われたが, 臨床上問題となるのは, むしろ, 中, 高濃度の PRL レベルであるため, 今回の実験に用いた1step法で十分であると思われた. また, 問題になる事の多い200ng/ml 以上の高 PRL 血症の場合は血清の希釈実験の結果では32倍希釈でも十分測定可能であり, 通常の臨床例での測定においては, 本実験に用いた測定域が最も実用性の高いものと思われた.

測定の精度と回収率も満足すべき結果を得る事ができた.

RIA の特異性に関しては, 本実験では検討しなかったが, 第一ラジオアイソトープ研究所のデータによれば, HCS, TSH, LH, FSH, GH に対する反応性は非常に低い事が報告されている.

表 4 Hormonal parameters of hyper PRL cases

CASE	PRL (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Gest. W.B.	Response to LH-RH		Therapy	
					FSH	LH	ov./induc.	preg.
1.	81.5	2.5	4.7	(-)	poor	poor	not yet married	
2.	147.4	9.5	11.9	(+)	good	good	not yet married	
3.	234.2	3.5	8.9	(-)	poor	poor	CB-154	
4.	255.7	1.0	7.8	(-)	poor	good	HMG	7/12 (+)
5.	266.4	3.6	4.8	(-)	poor	poor	HMG	2/2 (+)
6.	268.7	9.1	7.8	(-)	poor	poor	HMG	7/10 (-)
7.	271.2	9.6	12.6	(-)	good	good	HMG	3/4 (+), (+)
8.	316.8	10.0	17.3	(+)→(-)	good	good	HMG	1/1 (-)
9.	3741	2.9	18.4	(-)	poor	poor	operation	
10.	5715	1.7	4.3	(-)	poor	poor	operation	

* pituitary macroadenoma ** galactorrhea cases

表 5 Hormonal parameters of hypo PRL cases

CASE	PRL (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Gest. W.B.	Response to LH-RH	
					FSH	LH
1.	9.2	5.6	4.8	(-)	good	poor
2.	7.3	12.2	17.0	(+)	good	good
3.	6.2	10.4	16.2	(+)	good	good
4.	9.8	4.8	5.2	(-)	good	poor
5.	9.8	96.5	109.0	(-)	good	good

* Kallmann's syndrome

PRL の RIA において問題となるのは標準品の力価であり、本キットに用いられている標準品は Calbiochem 社 (USA) 製のものである。この標準品を用いた、正常婦人の PRL 値は $18.2 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$ であつた。この正常値は National pituitary agency の標準品を使った Franks et al., (1977)⁶⁾ の $7.2 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ や NI-AMMD 標準品の 9.8 ng/ml (Healy et al., 1977)⁷⁾ より高く、CIS 製の hPRL-RIA Kit を用いた時の 15.2 ng/ml (米沢他, 1977)⁸⁾ や Lewis hPRL 203-1 を用いた時の $18.0 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ (Ehara et al., 1973)⁹⁾ に近い値であつた。

以上の結果から本キットは臨床的に広く応用可能であり、特に排卵障害婦人における高 PRL 血症の診断や、間脳下垂体系の機能検査の一端として、また、下垂体腫瘍のスクリーニングにも有用であると思われた。

高 PRL 血症は無月経の 33% (Seppälä et al., 1977)¹⁰⁾、13.4% (Healy et al., 1977)⁷⁾、15~20% (Franks et al., 1977)⁶⁾ に認められるといわれている。本研究において測定した 96 名の排卵障害婦人では、その 43% に正常性周期の $18.2 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$ 以上の高 PRL 血症を認めた。

特に第 II 度無月経において高値を示すものが多く、5715 ng/ml、3741 ng/ml の非常な高値を示した 2 例はトルコ鞍の単純 X 線撮影において異常を認める macroadenoma であつた。

その他に 80 ng/ml 以上の高 PRL 血症を認めた 8 例においては、1 例を除いて、全例第 II 度無月経であり FSH、LH とも低下しているものが多いところから、この中にはトルコ鞍のポルトモグラフィー等によつて発見される microadenoma の例も含まれているものと推定された (Chang et al., 1977)³⁾。

これらの高 PRL 血症例に対してゴナドトロピンによる排卵誘発を行つたところ、5 例 29 周期中 20 周期に排卵を認め、そのうち 4 周期に妊娠を認めた結果からは、臨床的には特にゴナドトロピンに対する反応性は低下している印象は受けなかつたが、今後さらに検討を要すると思われる。低 PRL 血症を示した 5 例については Kallmann 症候群の 1 例をはじめとしてその原因は不明であり、その内分泌環境に関してはさらに検討中である。

御校閲をいただいた門田徹教授に感謝いたします。コ

ンピューターによるデータ処理については当研究所理科
川上弘泰助教授の御協力を得ました。本キットは第一ラ
ジオアイソトープ研究所の提供によりました。

文 献

- 1) 青野敏博, 塩路武徳, 倉智敬一: 乳汁漏出性無月経, 産と婦, 42: 1200, 1975.
- 2) Bohnet, H. G., Dahlén, H. G., Wuttke, W., Schneider, H. P. G.: Hyperprolactinemic Anovulatory Syndrome, J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 132, 1976.
- 3) Chang, R. J., Keye, W. R., Young, J. R., Wilson C. B., Jaffe, R. B.: Detection, evaluation, and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea, Am. J. Obstet. Gynecol., 128: 356, 1977.
- 4) Cole, E. N., Boyns, A. R.: Radioimmunoassay of human plasma prolactin with an antiserum raised against extracts of amniotic fluid, J. Endocrinol., 58: xxiv, 1973.
- 5) Ehara, Y., Siler, T., VandenBerg, G., Sinha, Y. N., Yen, S. S. C.: Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation, Am. J. Obstet. Gynecol., 117: 962, 1973.
- 6) Franks, S., Jacobs, H. S., Hull M. G. R., Steele S. J., Nabarro J. D. N.: Management of hyperprolactinaemic amenorrhoea, Br. J. Obstet. Gynaecol., 84: 241, 1977.
- 7) Healy, D. L., Pepperell, R. J., Stockdale, J., Bremner, W. J., Burger, H. G.: Pituitary Autonomy in Hyperprolactinemic Secondary Amenorrhea: Results of Hypothalamic-Pituitary Testing, J. Clin. Endocrinol. Metab., 44: 809, 1977.
- 8) Kemmann, E., Gemzell, C. A., Beinert W. C., Beling, C. B., Jones, J. R.: Plasma prolactin changes during the administration of human menopausal gonadotropins in nonovulatory women, Am. J. Obstet. Gynecol., 129: 145, 1977.
- 9) Rolland, R., Corbey, R. S.: Hyperprolactinemia and hypogonadism in the human female, Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol., 7/5: 337, 1977.
- 10) Seppälä, M., Lehtovirta P., Ranta, T.: Discordant patterns of hyperprolactinaemia and galactorrhea in secondary amenorrhoea, Acta Endocrinol., 86: 457, 1977.
- 11) Sinha, Y. N., Selby, F. W., Lewis, U. J., Vanderlaan, W. P.: A Homologous Radioimmunoassay for Human Prolactin, J. Clin. Endocrinol. Metab., 36: 509, 1973.
- 12) 宇津宮隆史, 立山浩道, 梶原健伯, 糸永美子, 門田 徹: 正常性周期婦人および排卵障害婦人における LH-RH test, ホと臨床, 24: 319, 1976.
- 13) 米沢健三, 板橋芳夫, 中村 護: Prolactin Radioimmunoassay Kit の基礎検討, ホと臨床, 25: 339, 1977.

Hyperprolactinemia and ovulation failure

—Radioimmunoassay and circulating level of prolactin in anovulation—

Seishi Yamaguchi, Takafumi Utsunomiya and Hidehiko Katagiri

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

A simple and sensitive radioimmunoassay method for prolactin was described. The assay was performed in double antibody method and the data was analyzed by computer. A range of assay was 200 ng/ml to 12.5 ng/ml. Inter- and intra-assay precision was in satisfaction. Good results were obtained in study of accuracy and recovery.

Various amount of plasma and different dilution were applied to the system to determine over and/or under concentration of the assay range.

Circulating prolactin levels were 18.2 ± 4.6 ng/ml in normal ovulatory cases. No significant change was observed in menstrual cycles. Determined prolactin levels in 96 cases of anovulation were variegated. Forty three percent of these cases showed abnormal prolactin secretion. Ten patients including 2 cases of pituitary macroadenoma showed very high prolactin over 80 ng/ml where low FSH and LH levels and poor responses to LH-RH were observed. Low prolactin concentration was determined in 5 cases including a case of Kallmann's syndrome.

Ovulation induction with HMG and HCG was performed in 29 cycles of 5 cases, resulting 20 induced ovulation and 4 pregnant cases.

These results showed that this radioimmunoassay method for prolactin was useful in the diagnosis and treatment of anovulation and further study for interaction of hyperprolactinemia and anovulation.

(受付: 昭和52年12月14日, 特掲)

閉鎖卵胞に関する形態学的研究

——マウス胎仔および幼若マウスについて——

Morphological Studies on Mouse Atretic Follicles

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室（指導：飯塚理八教授）

大 山 俊 雄

Toshio OOOYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,

Keio University, Tokyo

(Director: Prof. Rihachi Iizuka)

近年、産婦人科内分泌療法の進歩にともない、卵胞の発育動態、さらには閉鎖過程についての研究は、重要性を増しつつある。本研究では、マウス胎仔および幼若マウスを用い、閉鎖卵胞を中心に、光顕ならびに電顕による、実験的観察を加えた。

卵巣内卵子数の減少は、大多数が、卵胞閉鎖によるものであるが、それに要する時間には日令によつて差異がみられ、出生前後の時期には、極めて短時間で閉鎖過程が完了すると考えられる。

卵胞発育開始前の卵巣では、変性卵を中心に、卵胞様の構造が観察され、さらに変性卵では、核に最初の形態変化が観察された。

オートラジオグラフィによる観察で、卵子の核に屈曲、彎入などの形態変化を認めるにもかかわらず、その顆粒膜細胞層に、相当数の取り込みを認める卵胞が観察された。

I 緒 言

卵巣内の卵子数は、原始生殖細胞が、卵黄嚢壁から性隆起に移動する間にその数を増し、性分化が完了する時期に、原始生殖細胞から発生した卵祖細胞数は、有系分裂によつて増加し、胎生5カ月までに最高値に達する。しかしその後は、有系分裂がその時点で終ることと、卵子の退行変性によつて、卵子数は最高値の約30%にまで減少し、しかもその中の約50%が、すでに閉鎖卵胞の徴候を示していることが認められている。さらに思春期を経て、排卵が開始されると、排卵による卵子数の減少が加わるが、その数は正常性周期婦人で一生の間で400個前後であることから、残る約99.9%の卵子は、閉鎖卵胞の中で変性消滅していくことになる。しかし、胎生期、生後を問わず、卵巣組織内に含まれる多数の卵胞の発育成熟、あるいは閉鎖過程の詳細は、今日十分に解明されていない。卵胞の閉鎖過程を明確にすることは、排卵機序の解明のみならず、外因性の性腺刺激ホルモンを負荷する排卵誘発法の応用との関連でも、非常に重要であ

る。閉鎖卵胞の形態学的研究としては、Himmelstein-Braw et al¹⁵, Mossman et al²¹, Motta²², Ingram¹⁸などの報告がなされてきているが、閉鎖過程の初期の形態学的変化、さらに卵胞における閉鎖変化の起点などについては、明らかにされてきていない。従つて、本研究においては、マウスを用い、胎仔卵巣、出生直後期卵巣を中心として、卵胞発育の動態と、閉鎖卵胞に関する形態学的検討を、光顕ならびに電顕を開いて比較観察し、さらにオートラジオグラフィを用いて、発育卵胞と閉鎖卵胞の機能面について、比較検討することを目的とした。

II 実験材料ならびに方法

実験に供した動物は、ddy系成熟マウスで、慶応義塾大学医学部実験動物センターで飼育したものをを用いた。雌マウス45匹に対し同系の雄マウス5匹を用いて交配させ、陰栓と陰スメアーに精子を確認したものを分離飼育し当日より起算して、胎生14日目から日令40日までの胎仔ならびに幼若マウス卵巣を摘出した。胎生期の材料は

妊娠マウスを、ネンプタル麻酔下で開腹し、子宮切開によつて取出した胎仔を断頭、直ちに腹部を横断し、腹腔内諸臓器を除去し、下記の固定液に浸した。同腹の全胎仔を同一操作により、光顕用試料は約3時間、電顕用は約30分間固定したのち、固定液を滴下した時計皿に移し、実体顕微鏡下で卵巣を摘出し、新固定液中で引き続き固定を行なつた。幼若マウスは、断頭、開腹後直視下で卵巣を摘出し、直ちに固定を行つたが、出生直後のマウスについては、胎仔に準じた方法をとつた。

光顕試料の固定は10%ホルマリンを用い、固定時間は、前固定を含め、いずれも6時間となるように調製した。ついで、エタノール系列(50~100%)、およびキシロールを用いて脱水ののち、パラフィン包埋を行ない、5 μ の連続切片にH-E染色を施行した。

電顕試料は、pH 7.4に調製し、0.1モル磷酸緩衝した2.5%グルタルアルデヒドを用い、4°C下で1時間固定したのち、同緩衝液中で数回洗浄し、1晩冷暗所に放置した。試料はさらに、1%オスミウム酸で1時間固定後、緩衝液中で数回振盪洗浄し、エタノール系列(50~100%)、およびアセトン系列による脱水操作を経てEpon 812に包埋した。薄切切片は、酢酸ウラニル染色液、および鉛染色による二重染色後、日立Hu-11Bで観察した。

オートラジオグラフィ用試料としては、日令3日から40日までの性周期発現前幼若マウスを用いた。標識化合物は³H-thymidine(第1化薬, specific activity 5.2 ci/mM)を使用し、それぞれ2 μ Ci/体重grを腹腔内に投与し、投与後15分、30分、60分で卵巣を摘出した。試料は前記の一連の操作で光顕用標本とし、5 μ の連続切片を作成した。マウントは薬剤(さくらNR-M2)を使用し、ディッピング法で行ない、露出時間は6週間、現象は(KONIDOL-X)を使用、20°C5分間で行なつた。その後H-E染色を行ない、³H-thymidineの標識顆粒膜細胞数と全顆粒膜細胞数とを、個々の卵胞で計測した。なお、卵胞は卵子の最大横径で観察し、最も多くの取り込みを認めた投与後30分の標本を用いた。

III 実験成績

マウス胎仔では、胎生10日目頃より性腺の確認は可能であるが、外観上から性の区別は明らかでなく、13日目頃より次第に卵巣の形態が明瞭となつてくる。胎生14日目になると卵巣は薄く延長し、肉眼的にも精巣との区別が可能となる。生殖細胞はこの時期までに、すでに有糸分裂過程を終了しており、減数分裂前期の過程、すなわち、細糸期、合糸期、太糸期、複糸期を経過していく。これら一連の過程で卵子の核はそれぞれクロマチン分布に特徴的な変化を示し、光顕レベルでの観察でも、その

区別は可能である。実験では作成標本のうち、卵巣の最大横径で観察を行ない、個々の卵子を以下にのべる基準で判別し、経時的にその割合をまとめた。

Leptotene(細糸期)：核全体に一樣に分布していた原線維状の構造物は次第に集合し、不規則な線維状を示してくる。更に一本の電子密度の高い軸線維“cores”が出現するとともに前記線維状構造は鞘を呈して、これを取り囲む。これは光顕的には細いchromosomeとして核全体に認められ、その端がカギ状に屈曲して見えるのが特徴である。(hooked end)

Zygotene(合糸期)：前記“cores”が一對を成し、核内で局在を示すようになる。光顕的にはchromosomeが核の中央に集中し、花束状の像として認められる。(Bouquet formation)

Pachytene(太糸期)：“cores”を線維鞘がとり囲み更にこの周囲にクロマチンが集合して、いわゆる“synaptonemal complex”を形成する。光顕的には個々のchromosomeが巾を増し、典型的なジュヅ状の肥厚が認められる。

Diplotene(複糸期)：“cores”と線維鞘との接触が密となり、光顕的にはchromosomeが延長して細くなり、核全体がやや膨化する。

なお、マウスおよびラットでは複糸期から更に“diptyate stage”に進むが(Franchi et al¹⁴)、ヒトおよび猿では複糸期でとどまり、卵胞発育開始後もその構造を保っている。(Baker et al^{4,6})

次に変性の判定基準であるが、今回の観察では、一般の細胞に準じ、以下に挙げるGondos¹⁵の条件を満たすものを変性と判定した。すなわち、細胞死の過程として、核の濃縮、断片化、核膜の屈曲、彎入、断裂、核クロマチンの核周辺への凝集と、それにとりなり核中央の明瞭化、N:C比の増大、さらには細胞質では、ミトコンドリアの膨化および破裂、小胞体の膨張、細胞質全体の空胞化、細胞質膜の断裂などである。

以上の条件をもとに、個々の卵子を減数分裂各相に分類し、その百分率を日令ごとにまとめた結果が表1である。すなわち、胎生15日目より、細糸期の卵母細胞が現われ始め、ごく短期間の合糸期を経て、比較的期間の長い太糸期に移行するとともに、太糸期の卵母細胞は出生直前には、全体の大多数を占め、出生を境にして急激に減少し、次の複糸期を経過して静止期に移る様子を示している。全体の期間を通じ、変性卵は常に数パーセントの割合で認められている。観察に供した標本の1例を示すと、胎生18日目の卵巣では、生殖細胞減数分裂前期の各発育段階の卵子群に、変性卵が混在している様子が観察される(写真1)。

表 1 マウス生殖細胞減数分裂前期各相の百分率

	卵祖細胞	細糸糸	合糸糸	太糸糸	複糸糸	静止期	変性卵	計総測卵した数
胎生15日	91.1	4.5	0.7				3.7	1321
18日	1.8	4.4	2.1	87.5	0.7		3.5	1080
20日				86.9	3.1	1.8	8.2	969
日齢 0日				50.6	23.7	18.5	7.2	954
1日				12.3	23.6	57.7	6.4	801
3日				5.3	13.9	76.2	4.6	749
							(%)	

次に電顕像であるが、卵子の核は円形ないし類円形の形態をとるものが多く(写真2, 3, 4), これらの卵子では、核クロマチンが数カ所に集合し、いわゆる“synaptonemal complex”の像を示すものがあるが(写真4), その分布は、ほぼ一様であり、核膜の連結性も保たれている。また細胞質には核膜直下にゴルジ装置を認め(写真3, 4), ミトコンドリアは広く細胞質内に分布しているが、その形態は多様であり(写真2, 3), 粗面小胞体がこれに接している像を多く認める(写真2, 3, 4)。

これに対し、核に屈曲、彎入、断裂像の認められる卵子では、クロマチンが核周辺に凝集し、細胞質小器官の消失しているもの(写真5), あるいは、ほぼ原形を保つ細胞質小器官が少数であるが認められるもの(写真8)などが観察された。これらの卵子では、扁平な核を備えた細胞が接し、あるいはとり囲む像が多く観察されている(写真5, 6, 8)。

以上の卵子とは別に、細胞質小器官の構造に形態的变化を認めず、しかも核クロマチンもほぼ一様に分布しているが、核の一部にクロマチンを欠き、これに接する核膜に断裂を示す卵子が観察された(写真7)。

一方、卵胞卵では、卵子と、これに接する顆粒膜細胞層との間に透明層が形成されており(写真9, 10, 12), 透明層を介して接する両者からは、それぞれ多数の微絨毛および細胞質突起が伸びている像が観察されるが(写真9, 10), このような卵胞では、顆粒膜細胞層中に、分裂像が、しばしば観察された(写真11)。

すでに卵胞腔が形成されている卵胞では、卵胞腔に面した顆粒膜細胞に接して、細胞質小器官と空胞で充満した集団が観察されることがあり(写真13), 腔内には大小の小胞の集合体が浮遊している。この円形の集合体には限界膜が認められず、腔内に一様に分布する顆粒と連続性をもっている。この卵胞の卵細胞では、透明層との間

表 2 オートラジオグラフィ(発育卵胞)

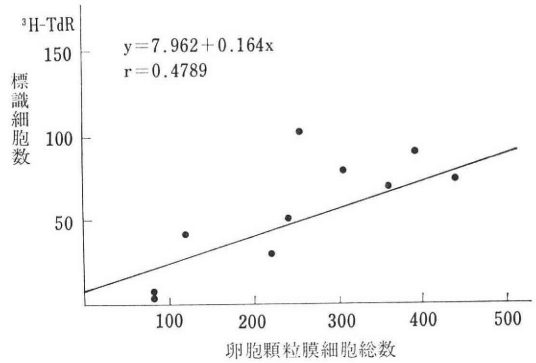
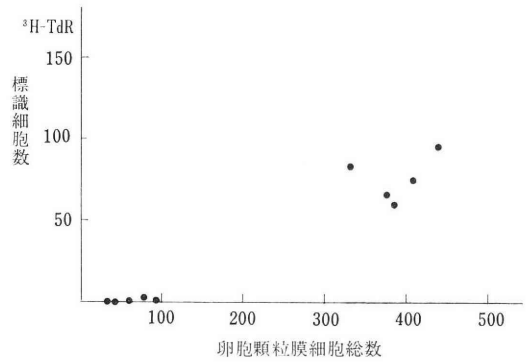


表 3 オートラジオグラフィ(閉鎖卵胞)



に不規則な間隙を認め微絨毛も少ない(写真12)。

次にオートラジオグラフィの成績であるが、まず観察した卵胞を、先に挙げた変性基準をもとに、卵子の形態から、発育卵胞(写真14)と閉鎖卵胞(写真15, 16)とに選別した。さらに、個々の卵胞で、顆粒膜細胞総数と、³H-thymidine 標識細胞数とを計測し、表2, 表3の結果を得た。発育卵胞群では、この関係を回帰分析法で直線回帰したところ、表2の結果を得たが、閉鎖卵胞群では、標識細胞数の点で、それぞれ異なる傾向をもつ卵胞群が存在することが知られた(表3)。

IV 考 按

卵胞の閉鎖、すなわち atresia とは「卵子が排卵以外の方法で卵巣から消失する過程」と定義されるが、その方法として、自己融解、近接細胞による貪食作用、卵巣表面からの排出が考えられている。しかしながら、これらはいずれも、閉鎖過程後の処理過程と解釈され、そこに至る過程、つまり閉鎖の機序は不明である。

卵子の卵巣からの消失は胎生期の卵子発生成熟過程からすでに開始されており、マウスでは胎生末期から出生直後に至る、減数分裂前期の発育過程で、卵子数の減少が最も著しいとされている。

ところで、閉鎖の起点から卵子の消滅に至る一連の閉鎖過程と、それに費やされる時間との関連は、閉鎖の機序を知る上で重要である。そこで各卵巣ごとに、全卵子中に占める変性卵の割合を経時的に観察し、計測を行なった。胎生15日目以降日令3日までの卵巣では、細糸期から複糸期に至る各發育過程卵子の割合が、日令とともに変動する中で、変性卵は常に数パーセントを占めており、さらにそれ以降日令40日までの卵巣についても、検索を加えたが、その割合には大きな変動を認めなかった。閉鎖過程が常に一定時間内に完了するとするならば、この結果から、日令のいかんにかかわらず、卵子は一定の割合で消失していくという結論に導かれ、諸家の報告と若干異つた結果となる。一般にマウスでは、胎生18日目頃に卵子数は最高値に達し、その後急激に減少して、生後数日目までに半減することが、明らかにされており、その後は $\log y = a + b(x - \bar{x})$ (y : 卵子数, x : 日令, Jones et al¹⁹⁾) の関係で、ゆるやかな減少を続けていく。従つて、出生前後の多数の卵子の消失が表1に示す数パーセントの変性卵が原因とすれば、閉鎖過程は極めて短時間で進行すると考えられ、さらに、日令によつて、閉鎖過程完了までの時間は一定ではないと結論される。

Pedersen²⁰⁾は、發育卵胞の面から検討を加えているが、それによると、性周期発現前のマウスでは、一定の卵胞が次の段階の卵胞にまで到達する過程は、日令の若いマウスほど短時間で進むとしている。この現象は閉鎖過程の場合にも類似した傾向がみられ、興味深い。しかしながら、閉鎖過程の時間を決める要素として、卵子あるいは卵胞の大きさは重要であり、当然のことながら、体積の増大ともない、閉鎖に要する時間も延長することは、容易に想像される。さらに性周期発現前の卵巣は、性腺刺激ホルモンに対する感受性の面でも移行期にあり、この点と時間との関連についても十分に考慮する必要がある。従つてこの問題については、さらに厳密な検討が必要であろう。

性腺刺激ホルモンと卵胞發育の関連については、性周期発現前マウスの場合、日令7日を境とし、その前後で、性腺刺激ホルモンに対する感受性に差がみられることが、明らかにされている。すなわち、日令7日以前の卵巣に性腺刺激ホルモンを負荷しても、また抗性腺刺激ホルモンで下垂体を抑制しても、發育開始卵胞数は、対象との間に有意の差が認められないと報告されている(Peters et al²⁸⁾)。ところで、この移行期は、先にのべた卵子数の急激な減少曲線が、それ以降のゆるやかな減少に移行する時間と一致しており、卵胞の發育過程ならびに閉鎖過程両面にわたり、これを選択、調節する場所

が、下垂体以外にも存在する可能性を示唆している。一方、性周期発現後の性腺刺激ホルモンと、閉鎖卵胞との関係について、Ingram¹⁷⁾は、ホルモン負荷により、卵巣からの卵子消失が早められるとし、さらに Jones et al²⁰⁾は、これを逆の立場から証明し、下垂体摘出により卵子消失は明らかに遅延するとしている。これは、下垂体が、卵胞閉鎖過程の速度を調節していることを示しているが、發育卵胞と閉鎖卵胞両者の選択の機序は不明である。

卵胞の閉鎖過程とは別の観点から、臨床に関連したもう一つの問題は、個体そのものの加齢にともなう、卵子および卵胞の変化である。そこで幼若期卵胞との形態的比較の目的から、次のような実験を行なった。

380日令の ddy 系加齢マウスで、膣スメアを連日観察し、周期性変化の認められなかつたもの10匹を用いた。これを対照群と処置群とに分け、処置群には、まずPMS(セロトロピン、帝国臓器) 5 i. u を腹腔内投与し、48時間後に HCG(持田製薬) 5 i. u を追加した。処置後12時間で断頭、開腹し、摘出した卵巣から標本を作成、形態的観察を行なった。なお、卵胞の形態は Pedersen et al²⁰⁾の分類に従つた。

対照群卵巣は、大部分が結合織で占められ、わずかの卵胞が散見されるにすぎず、形態的に發育卵胞と思われるものは、小卵胞および中卵胞に限られていた。それ以外の卵胞では、透明層のみを残し、卵子が消失しているもの、卵子が變形し、透明層との間に、間隙の認められるもの、顆粒膜細胞層の配列が乱れ、断片化した卵子が認められるもの、などが観察された。これら個々の卵胞については、幼若期卵巣でも、同様の形態のものが認められている。

処置群では、卵巣重量は対照群の約7.4倍に増加していたが、連続切片上で、卵管および子宮に卵子は認められなかつた。組織像では、対照群に比較して、中卵胞ないし大卵胞の占める割合が高く、顆粒膜細胞層の増殖が目立つが、その卵子の大多数に、不正、變形、濃縮を認めた。一方、卵子の形態に変化のみられないものは、小卵胞ないし中卵胞に限られていた。その他には、顆粒膜細胞の細胞質が極端に膨化したもの、顆粒膜細胞層の厚さに比較して、卵胞腔の占める割合が極めて大きく、Pedersen et al²⁰⁾の分類のいずれにも該当しないものなど、対照群にはみられなかつた形態をもつ卵胞が観察され、顆粒膜細胞層だけが、卵胞内で不均衡な發育をとげている点が目立つた。以上のように、性腺刺激ホルモン負荷によつて、卵胞の閉鎖過程が早められるという結果が得られ、Ingram¹⁷⁾の報告と一致した。具体的には、性周期不整の加齢マウスでは、排卵を惹起するに至らない

量の性腺刺激ホルモン負荷によつて、卵巣の著明な肥大と、不均衡な卵胞発育が認められた、と結論される。

哺乳類卵子に関連した超微細構造についての報告は、ヒト (Baca et al³⁹, Baker et al⁵², Gondos et al¹²³), 猿 (Baker et al⁶²), 豚 (Adams et al¹², Anderson et al²⁹), 家兎 (Hadek¹⁴²), ラット (Franchi et al¹¹², Palombi et al²⁴²), マウス (Byskov⁸⁹, Tsuda²⁹⁹, Yamada et al³⁰⁰), その他多数があげられる。これらの報告の多数は、主に発育過程卵子を中心に観察され、個々の微細構造については、本実験でも、いずれも諸家の報告と同様の観察結果を得た(写真 2, 3, 4, 9, 10)。

閉鎖過程を超微細構造の面から観察したものは、ヒト (Gondos^{123, 132}, Baker et al⁵²), ラット (Franchi et al¹¹²) などがあり、閉鎖過程のかなり進行した卵子と、近接細胞による食食作用が紹介されている。閉鎖過程のかなり進行したと思われるものは本実験でも観察されたが(写真 5, 6, 8), いずれもその周囲に扁平な核をもつ細胞が接し、あるいは、とり囲んでいる。写真 7 は、核および細胞質小器官の状態からは、発育過程の卵子とも受けとれるが、核の一部にクロマチンを欠く部分を認め、これに接する核膜に断裂がみられる。このような所見は、諸家の報告する発育過程卵子にはみられず、初期変性卵であるという見方も否定できないと思われる。これに関連して Gondos¹³² は、細胞質よりも核の変化の方が著明である卵子を観察している。本実験でも、同じ傾向の卵子が、いくつか観察され(写真 8), 閉鎖過程の起点と関連して興味深い。

マウス卵巣では、日令 7 日まではすでに卵胞発育が開始されており (Pedersen²⁶², Peters²⁷²), これにともなう形態変化としては、卵子そのものの増大、顆粒膜細胞が扁平状から円柱状となり、分裂増殖によつて数を増してくること、卵子の最外層と顆粒膜細胞層との間に透明層が形成されることがあげられる。透明層では、これを介して接する卵子および顆粒膜細胞から、それぞれ微絨毛および細胞質突起が伸びているのが観察される(写真 9, 10)。

Björkman⁷² は、顆粒膜細胞質突起は、透明層を貫通して卵子表面に達し、あるものでは細胞質内に深く侵入し、核から数ミクロンの部分まで伸びていることがあると報じている。顆粒膜細胞の機能として、ホルモン産生作用は広く知られているが、さらに栄養物を卵子中に送り込み、卵子の成熟にも影響を与えていると考えられている (Chiquoine⁹², Fleming¹⁰², Hope¹⁶²)。従つて、卵胞発育開始後は、顆粒膜細胞の動態が、卵胞、特に卵子の発育動態あるいは、閉鎖過程に大きく関与していることが想像される。そこで、顆粒膜細胞の機能的な一面と

卵胞全体の形態との関連を知る手がかりとして、DNA 合成の一環として必要な ³H-thymidine の取り込み像を、オートラジオグラフィで観察した。発育卵胞群では、卵胞の増大とともに、顆粒膜細胞への取り込みが増加する傾向が認められ、仲野ら²³²の報告と一致した。一方閉鎖卵胞群では、二つの傾向がみられ、閉鎖過程がかなり進行したと思われるものでは取り込みはほとんど認められず(写真 15), また、卵子の核に軽度の形態変化を認めたものでは著明な取り込みを認めた(写真 16)。この結果、閉鎖卵胞群では、顆粒膜細胞への取り込みの点で、二つの傾向の異なる卵胞が存在することが知られた。さらに、³H-thymidine の取り込みに限つて言えば、卵子に軽度の形態変化を認める卵胞でも、その顆粒膜細胞は、発育卵胞に匹敵する機能を有している。すなわちこの卵胞を、初期閉鎖卵胞と解釈すれば、卵胞の閉鎖は、卵子に優先して開始されるという結論に導かれる。しかし、さらに詳細な検討は、電顕オートラジオグラフィによつて観察することが望ましいと思われる。

卵巣での卵胞の発育動態、さらには閉鎖の機序の解明については、多くの研究者が、多方面から分析を加えてきているが、依然として、未知の部分が多い。特にその中でも、排卵を頂点とした発育過程に向う卵子と、閉鎖過程をたどる卵子との選択、調節の機序の解明は重要な課題であり、産婦人科内分泌療法法の進歩にともない、その臨床面での重要性が高まつてきており、早急に明らかにされる必要がある。

V 結 論

胎仔および幼若マウス卵巣を中心に、光顕ならびに電顕を用い、卵胞発育の動態と閉鎖卵胞に関する形態学的観察を行ない、さらにオートラジオグラフィを用いて、発育卵胞と閉鎖卵胞の機能面について比較検討した。

(1) マウス胎仔では、胎生 10 日目頃より性腺が確認され、胎生 14 日目頃には、卵巣の形態が明瞭となり、精巣との区別が可能となる。

(2) 胎生 15 日以降、日令 3 日までの卵巣では、細糸期から複糸期に至る、減数分裂前期各発育過程卵子の割合が、日令とともに変動する中で、変性卵は常に数パーセントの割合で認められた。

(3) 卵子が卵巣から消失するに要する時間は、各日令によつて異なり、出生前後の時期には極めて短時間で消失していくと考えられる。

(4) 卵胞発育開始前の卵子では、超微細構造の面で、細胞質の形態的变化に比較して、核に、より著明な変化を認めるものが多く観察され、さらに核に最初の形態変化を認める卵子が観察された。

(5) 本来まだ卵胞発育の開始されていない胎生期卵巣で、変性卵を中心に卵胞様構造が観察された。

(6) 加齢マウス卵巣で、個々の卵胞を観察したが、幼若期マウス卵巣と比較し、卵胞の形態に差は認められなかった。

(7) 加齢マウス卵巣でも、性腺刺激ホルモン負荷により、卵胞の閉鎖過程が早められることが観察された。

(8) 排卵を惹起するに至らない量の性腺刺激ホルモン投与で、加齢マウス卵巣の著明な肥大と、不均衡な卵胞発育が認められた。

(9) オートラジオグラフィによる観察から、発育卵胞では、卵胞の増大にともない、顆粒膜細胞への³H-thymidineの取り込みが増加する傾向が認められた。

(10) 卵子の核に屈曲、彎入などの形態変化が、みられるにもかかわらず、相当数の顆粒膜細胞への³H-thymidineの取り込みを示す卵胞が認められた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った恩師飯塚理八教授ならびに、御指導、御鞭撻を承った鈴木秋悦助教授、本学電子顕微鏡研究室、藤原達司先生に深甚なる謝意を表わすとともに、御協力をいただいた教室員各位に厚く感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は第19回および20回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) Adams, E. C., and Hertig, A. T.: Studies on guinea pig oocytes, *J. cell Biol.* 21 : 397, 1964.
- 2) Anderson, E., and Beams, H. W.: Cytological observations on the fine structure of the guinea pig ovary with special reference to the oogonium, primary oocyte and associated follicle cells, *J. Ultrastruct. Res.* 3 : 432, 1960.
- 3) Baca, M., and Zamboni, L.: The fine structure of human follicular oocytes, *J. Ultrastruct. Res.* 19 : 354, 1967.
- 4) Baker, T. G., and Franchi, L. L.: A quantitative and cytological study of oogenesis in the rhesus monkey, *J. Anat.* 100 : 761, 1966.
- 5) Baker, T. G., and Franchi, L. L.: The fine structure of oogonia and oocytes in human ovaries, *J. Cell. Sci.* 2 : 213, 1967.
- 6) Baker, T. G., and Franchi, L. L.: The fine structure of oogonia and oocytes in the rhesus monkey, *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 126 : 53, 1972.
- 7) Björkman, N.: A study of the ultrastructure of the granulosa cells of the rat ovary, *Acta Anat.* 51 : 125, 1962.
- 8) Byskov, A. G.: Ultrastructural studies on the preovulatory follicle in the mouse ovary, *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 100 : 285, 1969.
- 9) Criquoine, A. D.: The development of the zona pellucida of the mammalian ovum, *Amer. J. Anat.* 106 : 149, 1960.
- 10) Fleming, W. N.: Fine structure of the bovine oocyte from the mature graafian follicle, *J. Reprod. Fert.* 29 : 203, 1972.
- 11) Franchi, L. L. and Mandl, A. M.: The ultrastructure of oogonia and oocytes in the foetal and neonatal rat, *Proc. Roy. Soc. B.* 157 : 99, 1962.
- 12) Gondos, B., Bhiraieus, P., and Hobel, C. J.: Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 110 : 644, 1971.
- 13) Gondos, B.: Cell degeneration: light and electron microscopic study of ovarian germ cells, *Acta Cytol.* 18 : 504, 1974.
- 14) Hadek, R.: The structure of the mammalian egg, *Intern. Rev. Cytol.* 18 : 29, 1965.
- 15) Himelstein-Braw, R., Byskov, A. G., Peters, H., and Faber, M.: Follicular atresia in the infant human ovary, *J. Reprod. Fert.* 46 : 55, 1976.
- 16) Hope, J.: The fine structure of the developing follicle of the rhesus ovary, *J. Ultrastruct. Res.* 12 : 592, 1965.
- 17) Ingram, D. L.: The effect of gonadotrophins and oestrogen of ovarian atresia in the immature rat, *J. Endocrin.* 19 : 117, 1959.
- 18) Iagram, D. L.: The ovary, chap. 4 : P 247, London Acad. Press, 1962.
- 19) Jones, E. C., and Krohn, P. L.: The relationships between age, numbers of oocytes and fertility in virgin and multiparous mice, *J. Endocrin* 21 : 467, 1961.
- 20) Jones, E. C., and Krohn, P. L.: The effect of hypophysectomy on age changes in the ovasies of mice, *J. Endocrin.* 21 : 497, 1961.
- 21) Mossman, H. W., and Duke, K. L.: Comparative morphology of the mammalian ovary, P 47, P 237, The Univ. of Wisconsin Press, 1973.
- 22) Motta, P.: Histochemical evidence of early stages of atretic follicles in different mammals, *Histochem. and Cytochem.* 20 : 599, 1972.
- 23) 仲野良介, 水野正允, 片山和明, 橋場信之, 鷲尾元夫: 卵胞発育のメカニズムに関する基礎的検討, *産婦進歩*, 27(5) : 367, 1975.
- 24) Palombi, F., and Stefanini, M.: Ultrastructural analysis of nucleolar evolution in the rat primary oocyte, *J. Ultrastruct. Res.* 47 : 61, 1974.
- 25) Pedersen, T., and Peters, H.: Proposal for

- a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary, *J. Reprod. Fert.* 17 : 555, 1968.
- 26) Pedersen, T. : Follicle growth in the immature mouse ovary, *Acta Endocrin.* 62 : 117, 1969.
- 27) Peters, H. : The development of the mouse ovary from birth to maturity, *Acta endocrin. (Kbh.)* 62 : 98, 1969.
- 28) Peters, H., Byskov, A. G., Lintern-moore, S., Faber, M., and Andersen, M. : The effect of gonadotrophin on follicle growth initiation in the neonatal mouse ovary, *J. Reprod. Fert.* 35 : 139, 1973.
- 29) Tsuda, H. : An electron microscope study on the oogenesis in the mouse, with special reference to the behaviours of oogonia and oocytes at meiotic prophase, *Arch. histol. Jap.* 25(5) : 533, 1965.
- 30) Yamada, E., Muta, T., Motomura, A., and Koga, H. : The fine structure of the oocytes in the mouse ovary studied with electron microscope, *The Kurume Med. J.* 4(3) : 148, 1957.

Morphological studies on mouse atretic follicles

Toshio Ooyama

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Keio University, Tokyo
(Director: Prof. R. Iizuka)

1. The percentage variations within each stage of meiotic prophase among mouse oocytes from

the 15th day of fetal life to the 3rd day after birth were investigated. The degenerating oocytes were constantly observed on a small percentage. Many investigators have proved that the loss of oocytes in this period is dominant. The results indicate that the duration it takes degenerating oocytes to disappear from the ovary is shorter in this period than later.

2. The fine structure of the oocytes in this period was investigated with electron microscope, with special reference to the atretic oocytes. They always attached to or were surrounded by adjacent cells. These cells may concern with the disposal processes of atretic oocytes. Some atretic oocytes were observed that have chromatin condensation to the periphery of the nucleus or infolding of the nuclear membrane without any marked sign of degeneration in the cytoplasm. It is suggested that the process of atresia begins in the nucleus of the primordial oocytes.

3. Atretic follicles were compared with growing follicles in the immature mouse ovary with autoradiographs prepared after pulse-labelling with tritiated thymidine. The atretic follicles were classified into two groups from their labelling index of granulosa cells. In the group that have marked sign of atresia such as nuclear fragmentation, cytoplasmic vacuolization, the labelling index was almost zero. The other group that are thought to be early stage of atresia showing infolding of the nuclear membrane had no difference in labelling index from the growing follicles. It is suggested that the first sign of atresia may be recognizable in the follicular oocytes.

(受付: 昭和52年11月28日, 特掲)

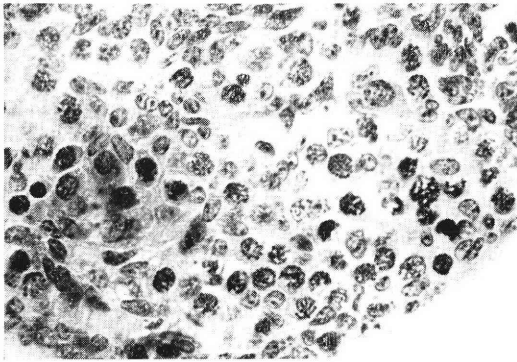


写真 1 胎生18日マウス卵巣 840×
減数分裂前期各相の卵子を示す

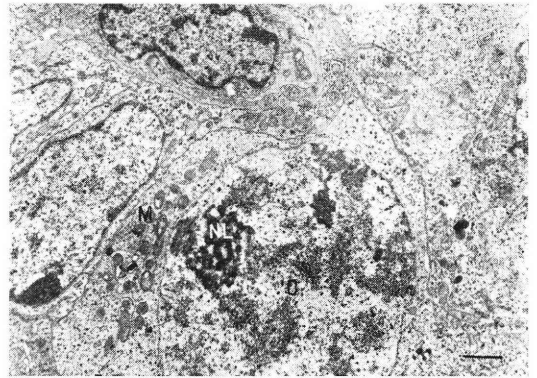


写真 2 胎生18日 11000×
(O: 卵子, NL: 核小体, M: ミトコンドリア)
類円形の核を備えた卵子

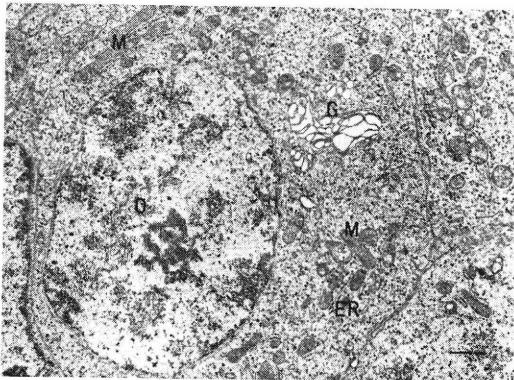


写真 3 胎生18日 11000×
(O: 卵子, M: ミトコンドリア, G: ゴルジ野,
ER: 小胞体)
核膜直下にゴルジ装置を認める

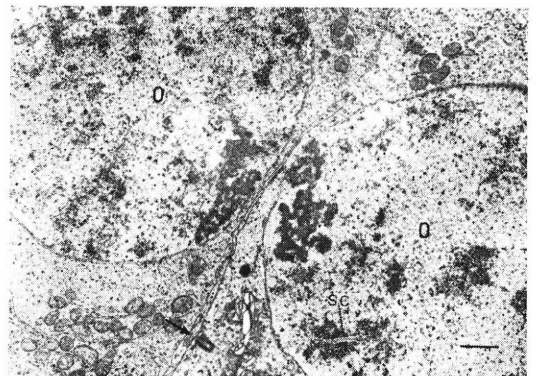


写真 4 胎生18日 11000×
(O: 卵子, SC: "synaptonemal complex",
(↑): 中心小体)
核クロマチンの集合像を示す

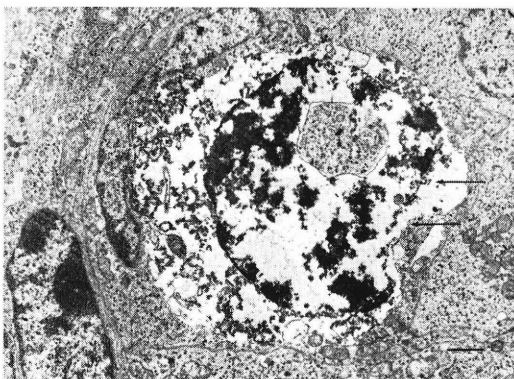


写真 5 胎生18日 11000×
(↑): 核の彎入, 核膜の断裂を示す

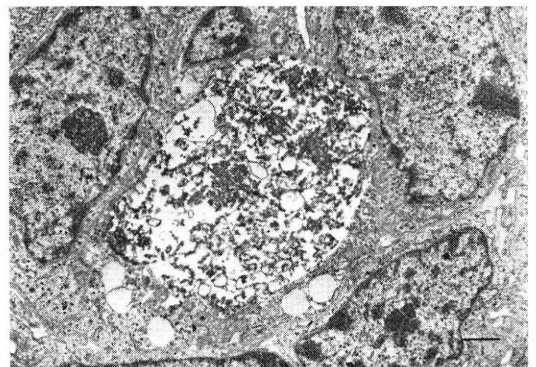


写真 6 胎生18日 11000×
変性細胞と, それをとり囲む近接細胞を示す

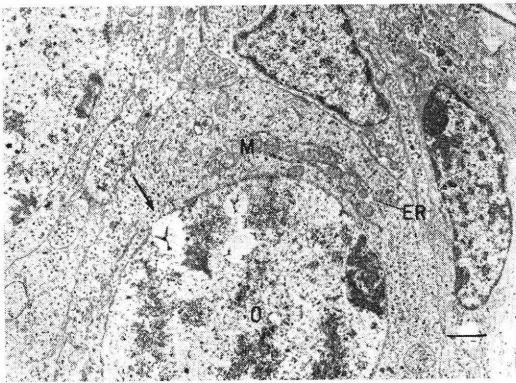


写真 7 胎生18日 11000×

(O: 卵子, M: ミトコンドリア, ER: 小胞体)
(↑): 核クロマチン欠除, および核膜の断裂を示す

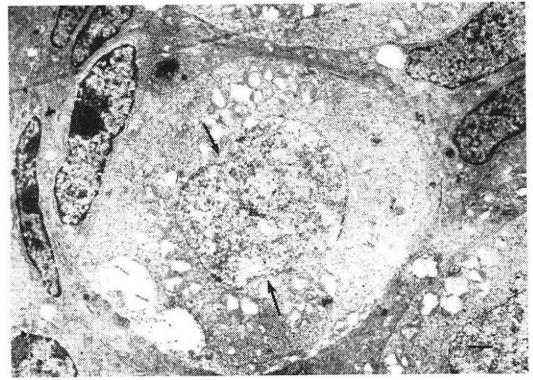


写真 8 日齢20日 6400×

(↑): 核膜の屈曲, 彎入を示す

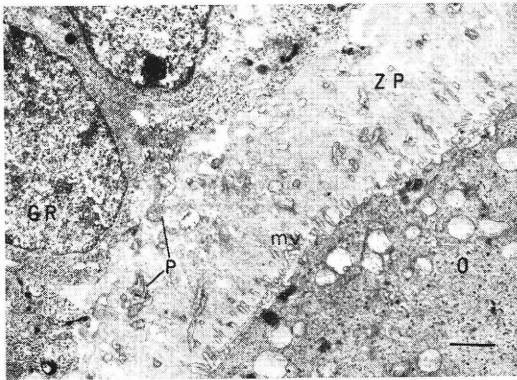


写真 9 日齢15日卵胞卵 13000×

O: 卵子, GR: 顆粒膜細胞, ZP: 透明層,
P: 顆粒膜細胞細胞質突起, mv: 卵子微絨毛)
透明層中への細胞質突起および微絨毛の突出を示す

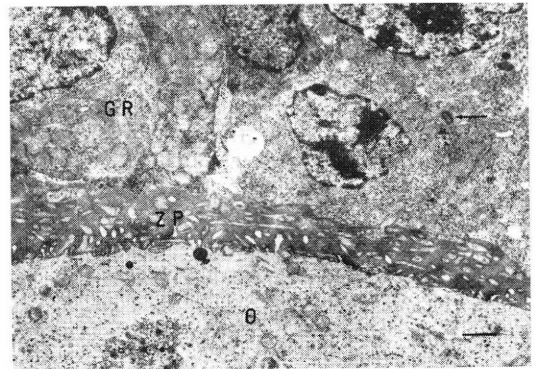


写真 10 日齢35日卵胞卵 10000×

(O: 卵子, GR: 顆粒膜細胞, ZP: 透明層,
(↑): 中心小体)

顆粒膜細胞層の分裂像を示す

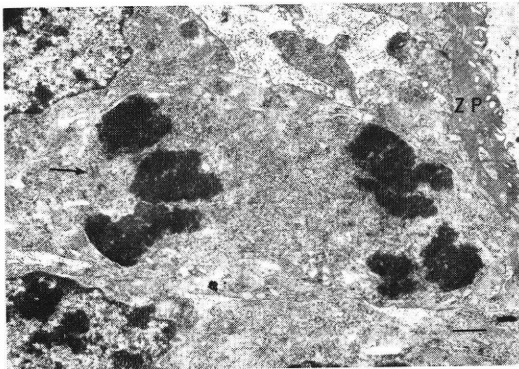


写真 11 日齢35日卵胞卵 10000×

(ZP: 透明層, (↑): 中心小体)
顆粒膜細胞層中にみられた分裂像

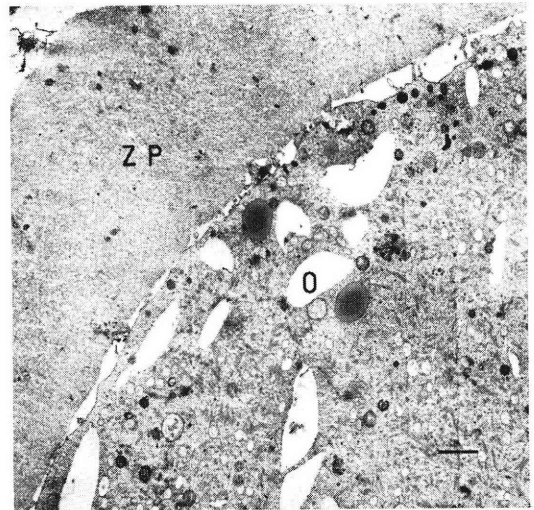


写真 12 日齢40日卵胞卵 8000×

(O: 卵子, ZP: 透明層)
透明層中への微絨毛の消失を示す

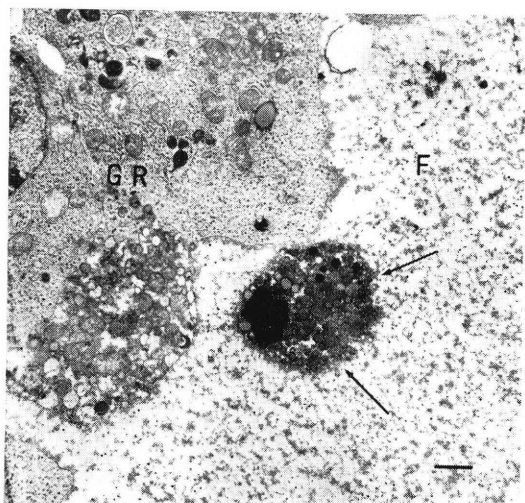


写真 13 日齢40日卵胞 (写真12) の卵胞腔
8000×

GR: 顆粒膜細胞, F: 卵胞腔
(↑): 卵胞腔内の顆粒との連続性を示す

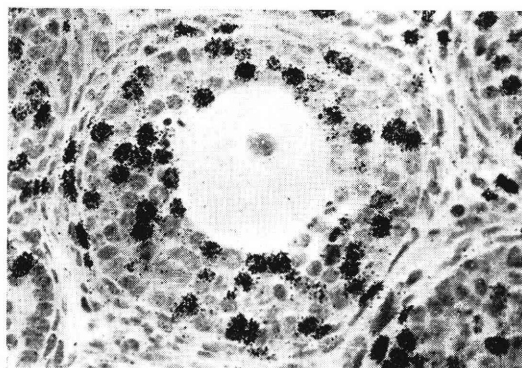


写真 14 オートラジオグラム (発育卵胞)
900×

顆粒膜細胞への ^3H -thymidine の取り込みを示す

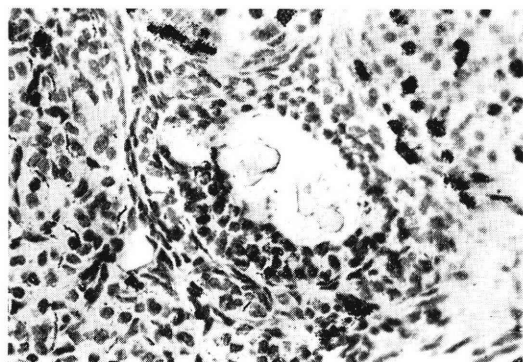


写真 15 オートラジオグラム (閉鎖卵胞)
840×

顆粒膜細胞への取り込みは認めず

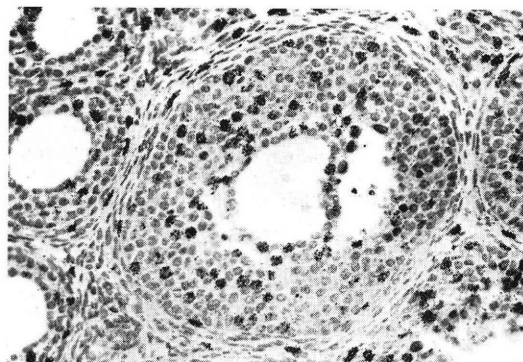


写真 16 オートラジオグラム (閉鎖卵胞)
580×

相当数の顆粒膜細胞への取り込みを認める

多嚢胞性卵巣症候群患者に対する卵巣楔状切除術 の効果とその内分泌学的考察

The Effect of Ovarian Wedge Resection on Ovulation and Pregnancy
and its Endocrinological Consideration in Patients with
Polycystic Ovary Syndrome

名古屋大学医学部産婦人科教室 (主任: 友田豊教授)

成 田 収 万 羽 進 東 出 香 二
Osamu NARITA Susumu MANBA Kohji HIGASHIDE
後 藤 濬 二 小 林 巖 下 須 賀 洋 一
Shunji GOTO Iwao KOBAYASHI Yooichi SHIMOSUGA
木 村 隆 友 田 豊
Takashi KIMURA Yutaka TOMODA

Obst. & Gyn. Dept. of Medical school Nagoya
University, Nagoya, Japan

多嚢胞性卵巣症候群の病態を解明する目的で、本症患者52例に、wedge resection を行い術後の性周期、妊娠等に及ぼす影響について観察した。更に尿中 steroid hormone、及び血中 gonadotropin を測定し、本症の内分泌像についても検討を加えた。

その結果、wedge resection 後の自然排卵率は 67.3%、clomiphene 等の排卵誘発剤を併用し、排卵した症例を合せると、52例中50例96.2%に、排卵を誘発する事が可能であった。妊娠は24例、52.2%に認められた。

術後、第一回排卵までの日数は平均22日であり、40日以内に90%が排卵した。

しかし本症は、手術後、比較的早期に自然排卵を停止し、以降排卵誘発剤の併用が必要であった。

尿中17KS は、正常からやや高値を示し、副腎抑制卵巣刺激試験により、11-deoxy-17-KS が上昇し、又 estrogen も急激に増加した。

又 wedge resection 前後の血中 gonadotropin を測定し、更に LH-RH 負荷を行い、その変動を追跡した所、血中 LH は、やや高値を示したが、手術前後の gonadotropin 値の変動及び、LH-RH に対する反応性に有意差を見出せなかった。

I 緒 言

1935年 Stein-Leventhal¹⁾は、無月経に両側性多嚢胞性卵巣 (polycystic ovary P. C. O.) を伴い、卵巣の楔状切除 (wedge resection) によって卵巣機能が回復し月経が正常化した7症例を報告した。

以来、Stein-Leventhal 症候群として多くの研究者により注目されるようになった。

本症の臨床像が、月経異常、不妊、肥満、男性型発

毛、乳房の萎縮、時に陰核肥大を伴う事等から、本症の内分泌学的背景が注目され、発生原因、病態の解明に対する努力が続けられて来た。

最近では、Stein-Leventhal が報告した典型的な症候のすべてを示す症例ばかりではなく、P. C. O. を伴い、これ等の症候の一部を具備しただけの症例も、P. C. O. 症候群として報告されるようになった。

P. C. O. 患者に、両側卵巣の W. R. を行うと排卵が起る事は、以前から知られており、数多くの報告²⁻³⁾⁷⁾⁸⁾

がある。

著者等は、P. C. O. と診断された患者52例に W. R. を行い、術後の性機能、排卵、妊娠の状態について検討し、併せて手術前後の尿中 steroid hormone, 血中 gonadotropin の測定を行い、若干の知見を得たのでここに報告する。

II 研究対象及び方法

名古屋大学医学部産婦人科外来を受診した不妊患者のうち、排卵障害を認め、各種の排卵誘発剤の投与にも拘らず、妊娠の成立を認めなかった症例に、卵巣の W. R. を行い、肉眼的病理組織学的に P. C. O. と診断した症例を、研究対象とした。

P. C. O. とは、卵巣の肉眼的所見で、表面灰白色平滑の光沢ある被膜を有し、略正常の2倍以上に腫大した卵巣で、病理組織学的には白膜が肥厚し、被膜下に多数の小嚢胞が存在するものをいい、52症例であった。

尿中 steroid hormone の測定は、pregnanediol については、当教室の北西⁴⁾が報告した方法、尿中17KS、及びその分画については、小池⁵⁾が報告した方法により gas liquid chromatography で測定した。

また、total estrogen は、J. B. Brown⁶⁾の方法に準じた rapid assay 法によつて測定した。

副腎抑制卵巣刺激試験は、dexamethasone (D. X. M) 3mg/day の抑制のもとに、human menopausal gonadotropin (hMG) 225IU/day 3日間の刺激を行い、尿中 total estrogen, pregnanediol, total 17-KS および、その6分画の変化を追求した。

follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) の測定は、第一ラジオアイソトープの radioimmuno assay-kit を使用し、15分ごとの血中 LH, FSH の変動、並びに LH-RH 100 μ g/body 静注後の変動を測定した。術後の LH-RH テストは、術後10日目に基礎体温が、未だ低温であることを確認の上施行した。

III 成績

1) 臨床症状

P. C. O. 症候群を診断する場合、月経異常、排卵障害、卵巣腫大の他、多毛、肥満等の随伴症状も重要な臨床所見である。

その頻度は第一表の如く多毛を有するものは、52例中9例、17.3%、肥満は、13例、25%、双合診により卵巣の腫大を認めたものは、36例69.2%であった。

不妊期間は、2年以上が大多数であった。

月経異常は、無排卵周期症11例、稀発月経24例、続発無月経(I) 17例であった。

表1 臨床所見

臨床所見	症例数	%
多毛	9	17.3
肥満	13	25
卵巣腫大	36	69.2
不妊期間(年)		
2>	7	13.5
2~4	17	32.7
4~6	12	23.1
6<	16	30.8
無排卵周期	11	21
月経異常病型 稀発月経	24	46.2
続発無月経(I)	17	32.7

2) W. R. の排卵、妊娠に及ぼす影響

① 排卵率

無排卵周期症においては、W. R. により11例中9例、81.3%に、術後の自然排卵を認めた。

無効例には、clomiphene 等の排卵誘発剤の併用により、全例に排卵を誘発することができた(第II表)。

稀発月経も、W. R. により19例、79.2%に排卵を認めたが、続発無月経(I)の患者では、17例中7例、41.2%にしか排卵を誘発する事ができなかった。

しかし、clomiphene 等の排卵誘発剤を併用すると続発無月経(I)では更に8例が排卵し、合計では、17例中15例、88.2%の排卵率を得た。

すなわち、W. R. 後の自然排卵率は、患者の月経異常の病型によつて異なり、無排卵周期症が最も良好な成績を示した。

全症例の W. R. 後の自然排卵率は、67.3%、clomiphene 等の排卵誘発剤を併用し、排卵した症例を合せると、52例中50例、96.2%に排卵を誘発する事が可能であった。

② 妊娠率

46例中24例、52.2%に妊娠の成立を認めた。これを病型別にみれば、無排卵周期症、9例中5例、55.6%、稀発月経、24例中14例、58.3%、続発無月経(I)、17例中5例、29.4%であった。

妊娠成功までの期間をみると、3カ月以内が9例、3カ月から6カ月まで4例、6カ月から1年以内が5例であり、1年以内の妊娠例は、全体の75%をしめしていた。

2年以上経過して妊娠した症例は、僅か3例12.5%にすぎなかった(第3表)。

③ W. R. 後の排卵持続周期

W. R. 後の自然排卵の持続周期を、追跡した成績を

表 2 卵巢楔状切除術後の排卵及び妊娠率

月経異常病型	症例数	排 卵 率				妊 娠		
		楔状切除術 (単独)	%	楔状切除術 + 排卵誘発剤	計	%	%	
無排卵周期	11/52	9/11	81.8	2/2	11/11	100	5/9	55.6
稀発月経	24/52	9/24	79.2	5/5	24/24	100	14/24	58.3
続発無月経(I)	17/52	7/17	41.2	8/10	15/17	88.2	5/17	29.4
計		35/52	67.3	15/17	50/52	96.2	24/46	52.2

表 3 手術後から妊娠までの期間

期 間	症 例 数	%
3 カ月未満	9	75%
3 ~ 6	4	
6 ~ 12	5	
12 ~ 24	3	25%
24 ~ 36	1	
36 カ月以上	2	
計	24	100%

図 1 に示した。

一年以上排卵を続けている 5 例を除いて、妊娠に成功しなかった 20 例の平均は、2.5 カ月であった。

即ち本症は、W. R. により、術後排卵周期を確立しても、比較的早期に再び無排卵となり、排卵周期を持続する為には、排卵誘発剤の併用が必要となつた。

次に W. R. から最初の排卵までの日数を調べると、図 2 の如く、平均 22 日であった。

排卵例の 90% は、40 日以内に排卵を来していた。

従つて、W. R. 後 40 日を過ぎてても、排卵が起つて来ない症例には、比較的早期に排卵誘発剤の投与を行い積極的に排卵を促進する必要があると思われる。

④ 排卵誘発剤の併用と排卵

術前 clomiphene 使用により、少なくとも 1 回以上の排卵を認めたものと、排卵のなかつたものを病型別に分類し、W. R. の効果を検討した。

続発無月経 (I) においては、術前 clomiphene を使用し排卵を認めた症例は、2 例、認めなかつた症例は、10 例であつた (表 4)。排卵を認めなかつた 10 例の W. R. 後の自然排卵は 3 例であつた。排卵のなかつた 7 例に、clomiphene を併用すると、6 例に排卵を認めた。

術前、clomiphene で排卵した症例 9 例のうち 7 例は、W. R. のみで術後自然排卵を来とし、排卵しなかつた 2 例にも排卵誘発剤を投与すると、2 例とも排卵誘発が可能であつた。

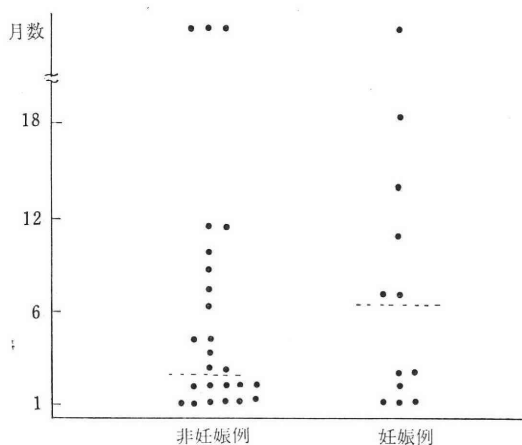


図 1 卵巢楔状切除術後の排卵持続周期

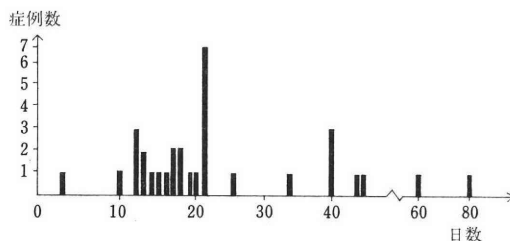


図 2 卵巢楔状切除術後より排卵迄の日数

また、術前 clomiphene で排卵しなかつた総計 22 例のうち、12 例は術後自然排卵を来とし、排卵のなかつた 10 例に再度 clomiphene を投与すると、9 例に排卵を認めた。

すなわち、P. C. O. 患者に W. R. を行うと卵巢の排卵機能を亢進させ、自然排卵を起こすのみならず排卵誘発剤に対する感受性を増強させ、排卵誘発率を上昇させる事が明らかとなつた。

3) 内分泌学的検査

① 尿中 steroid hormone の分泌動態

本症患者 8 例の尿中 17KS 値は、4.65 ~ 11.86 mg/day

表 4 卵巣楔状切除術前後の Clomiphene 投与と排卵の関係

月経異常病型	卵巣楔状切除術前の Clomiphene 投与と排卵		排 卵 例	
			卵巣楔状切除術後	卵巣楔状切除術 + Clomiphene
無 排 卵 周 期	有効例	2	2	—
	無効例	2	1	1
稀 発 周 期	有効例	5	4	1
	無効例	10	8	2
続 発 無 月 経 (I)	有効例	2	1	1
	無効例	10	3	6
計	有効例	9	7	2
	無効例	22	12	9

表 5 尿中ホルモン分泌動態

尿中 Steroids	正常月経周期婦人 (N=8) (mg/day)	多嚢胞性卵巣患者婦人 (N=8)		
		base line 値 (mg/day)	Dexa methasone 負荷値 (mg/day)	Dexa methasone +hMG 負荷値 (mg/day)
Total-17KS	5.52(1.73~14.3)	8.17(4.65~11.86)	1.93(1.35~2.55)	4.94(1.94~12.13)
Androsterone	2.52(0.25~6.88)	4.01(1.55~5.12)	0.89(0.29~1.44)	1.89(0.28~3.31)
Etiocolanolone	1.46(0.46~3.94)	2.86(1.03~5.15)	0.92(0.51~1.12)	2.64(0.72~8.77)
Dehydroepiandrosterone	0.28(0.01~0.78)	0.49(0.14~1.10)	0.06(0.01~0.14)	0.23(0.04~0.87)
11-Keto-Etiocolanolone	0.42(0.19~0.78)	0.47(0.04~0.87)	0.03(0.012~0.04)	0.03(0.06~0.08)
11-OH-Androsterone	0.60(0.06~3.84)	0.70(0.58~1.03)	0.04(0.01~0.08)	0.10(0.03~0.36)
11-OH-Etiocolanolone	0.25(0.01~1.02)	0.32(0.07~1.23)	0.01(0~0.01)	0.03(0.02~0.05)
Pregnanediol luteal	3.71(1.0~8.1)	0.37(0.1~0.7)	0.2(0.1~0.3)	0.39(0.1~0.5)
Total Estrogens Follicular	50.5(13.9~114.4)	27.1(13.6~39.4)	42.6(15.7~6.3)	362.5(28.1~790)

の範囲内にあり、その平均は、 $8.17 \pm 2.41 \text{mg/day}$ で、正常婦人 8 例の $5.52 \pm 3.87 \text{mg/day}$ に比べてやや高く、D. X. M. による副腎抑制によつて $1.93 \pm 1.20 \text{mg/day}$ と著明に低下し、hMG 負荷によつて $4.94 \pm 4.35 \text{mg/day}$ とやや上昇した。

17KS 6 分画中の 11-deoxy-17KS 中の androsterone は、 $1.55 \sim 5.12 \text{mg/day}$ の範囲でその平均は、 $4.01 \pm 0.49 \text{mg/day}$ で正常月経周期婦人の $2.52 \pm 0.84 \text{mg/day}$ に比し、やや高値を示し、D. X. M. 負荷にて $0.89 \pm 0.21 \text{mg/day}$ と抑制され、hMG にて $1.89 \pm 0.88 \text{mg/day}$ とやや増加した。

また、dehydroepiandrosterone は、 $0.14 \sim 1.10 \text{mg/day}$ の範囲で、その平均は、 $0.49 \pm 0.16 \text{mg/day}$ であり、正常の $0.28 \pm 0.12 \text{mg/day}$ に比し、やや高いが 1 例を除き正常範囲内にあつた。

一方 11-oxy-17KS 成分である 11-keto-etiocholanolone, 11-OH-androsterone, 11-OH-etiocholanolone は、

ともにほぼ正常婦人の値であり副腎抑制によつて著明な低下を認めたが、hMG で刺激しても、殆んど増加しなかつた。

pregnanediol は、全例 1.0mg/day 以下で正常婦人の卵胞期の値に等しく、副腎抑制によつても変化はなかつた。

total estrogen は、 $13.6 \sim 39.4 \mu\text{g/day}$ の範囲にあり、その平均は、 $27.1 \pm 14.1 \mu\text{g/day}$ で、hMG による刺激で、 $362.5 \pm 81.7 \mu\text{g/day}$ と著明な上昇を認めた。

② 下垂体性 gonadotropin 分泌動態と LH-RH 負荷試験

8 例の PCO 患者の W. R. 前の血中 LH の 15 分ごとの変動は、最低 9mIU/ml から最高 52mIU/ml の間にありその平均は、 $34 \text{mIU/ml} \pm 12 \text{mIU/ml}$ で正常月経周期婦人の $16.4 \text{mIU/ml} \pm 8.1 \text{mIU/ml}$ より高値を示した。

LH-RH 負荷後の値は、30~60 分にピークを示したも

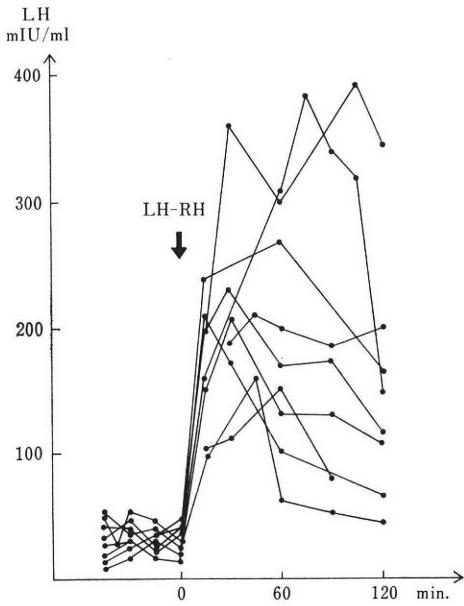


図 3 多嚢胞卵巣患者の LH-RH 負荷試験成績 (手術前)

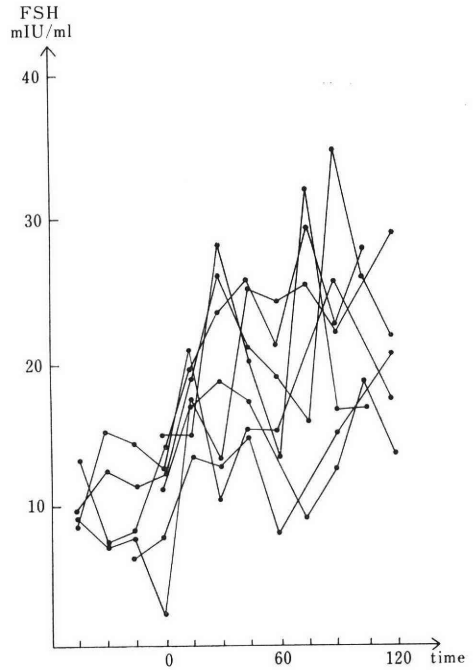


図 5 多嚢胞卵巣患者の LH-RH 負荷試験成績 (手術前)

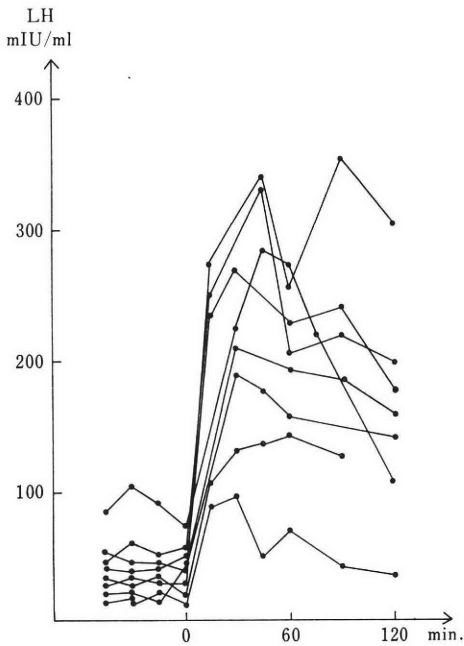


図 4 多嚢胞卵巣患者の LH-RH 負荷試験成績 (手術後10日目)

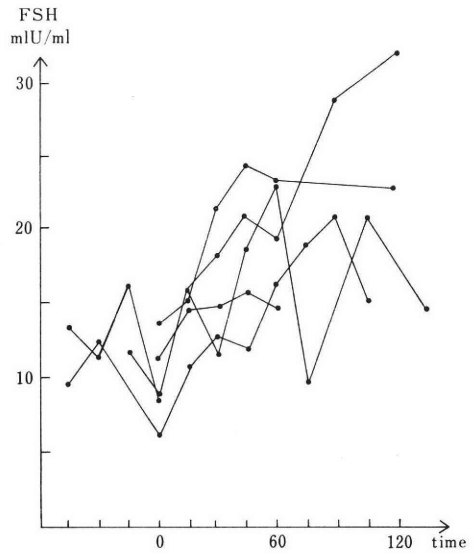


図 6 多嚢胞卵巣患者の LH-RH 負荷試験成績 (手術後10日目)

が多く、いずれも良好な LH の放出を示した。

W. R. 後10日目に同様、LH の15分間ごとの測定及び LH-RH 負荷試験を施行し術前のそれと比較すると、15分ごとの変動は、最低14.6mIU/ml から最高97

mIU/ml の範囲にあり、その平均は49.6mIU/ml±13.2 mIU/ml で有意差を認めなかつた。

LH-RH 負荷後の反応パターンにも術前のそれと比較し、有意の変化を認める事が出来なかつた。

次に FSH についてみると、W. R. 前の15分間ごと

の変動は、最低2.3mIU/ml から最高16.7mIU/ml の間にあり、その平均は、 10.8 ± 3.7 mIU/ml であった。

LH-RH 負荷後の値は、投与前値の2倍以上の良好な反応を認め、そのパターンは、120分まで漸増の傾向を示した。

W. R. 後の FSH は、術前の値に比較し低い平均値を示したが有意差はなく、術前と同様120分まで漸増の傾向を示し、著明な反応パターンの差を見出す事は出来なかつた。

IV 考 察

多嚢胞性卵巣症候群の患者は、卵巣腫大と共に月経異常、多毛、肥満等を伴い、本症診断に際し、重要な所見となるが、報告者により頻度の上で可成の差が報告されている。

1963年迄の187の文献を集計し1097例の分析を行なつた Goldzieher⁷⁾の報告によれば、肥満は、16~49%、多毛は、17~83%、無月経は、15~77%、基礎体温2相性は、12~40%の範囲であつたという。

これは、本症の病態の多様性を示すと共に、単なる卵巣機能不全の程度から、典型的な Stein-Leventhal 症候群を示す症例迄、種々な程度の病像を示す症例が、P. C. O. 症候群として取り扱われ、研究の対象とされて来た事によるものと思われる。

著者等の症例は、すべて開腹により肉眼的、病理組織学的に一定の規準をもうけ、P. C. O. と診断した症例のみを対象とした。

その結果、多毛を有するものは、20.9%、肥満は、23.3%に認めたのみであり、Stein-Leventhal の記載した臨床所見を必ずしも具備していない症例も多数認められた。

P. C. O. の患者に、W. R. を行うと、卵巣機能が改善され、排卵性周期が回復するとの報告は、現在迄に多数認められる。

Goldzieher⁷⁾によれば、W. R. 後に月経が整調となつたものは、6~95%、妊娠の成立は、13~89%の範囲で報告されていると述べ、その成績には、大きな差がある。彼自身の成績では、月経が整調となつたもの80%、妊娠したもの63%と手術療法の効果が大きいことを強調している。

著者等の成績では、W. R. のみで、52例中35例、67.3%に自然排卵を認め、妊娠例は24例であつた。術後、自然排卵を来さない症例も、clomiphene 等の排卵誘発剤の併用により更に15例に排卵が起り、著しく排卵誘発率を向上させる事が可能であつた。

又術前、clomiphene 等の排卵誘発剤に反応しない症

例でも、術後、clomiphene を併用すると、排卵を起して来る症例が認められた。

我が国でも、楠田等⁸⁾は、65例の患者に W. R. を行い、約70%に術後自然排卵周期を認め、33例、58.6%に妊娠を来している。

即ち W. R. は、本症の卵巣の排卵機能を亢進させ、自然排卵を起すのみならず、排卵誘発剤に対する感受性をも増強させるものと思われる。

以上のように W. R. は、P. C. O. 患者にとつて有効な治療法の1つである。

しかしながら、W. R. 後確立された排卵性周期も、妊娠成立のないまま、再び無排卵状態へと移行する症例も多数認められた。術後1年以内に自然排卵が停止した症例は、20例、1年以上排卵が続いた症例は、5例で、むしろ比較的早期に自然排卵を停止してしまう症例の方が多いとの成績を得た。

術後の自然排卵は、平均2.5カ月で停止し、その後は、排卵誘発剤の併用が必要となる。

術後最初の排卵は、平均22日でおこり、40日以内に90%が排卵して来る事から、40日を越えても、排卵の起らない症例については、比較的早期から排卵誘発剤を併用する事が必要と思われる。

楠田等⁸⁾も、自然排卵の持続周数は、約半数の症例が、3周期までで、又約80%の症例は、6周期以上の自然排卵周期を持続する事なく、再び無排卵の状態へと移行していくと、述べている。

W. R. 後の妊娠成功例は、挙児を希望した46例中24例、52.2%で、最終の排卵率が96%と高率なのに較べて、必ずしも良好とは言えなかつた。

この原因として前述した如く、術後比較的早期に再び無排卵となり、排卵誘発剤にも反応しなくなる症例のある事、更には、Buttram⁹⁾等も述べている如く、手術により卵巣、卵管間に、線維性の癒着を生じ、排卵が起つているにも拘らず、妊娠に至らない場合もある為と思われる。

W. R. の最終の目標は、性周期の回復と共に挙児を希望する婦人に対しては、妊娠を成功させる事である。

その意味では、W. R. の適応症を厳密に、選定すると共に、術後の癒着防止等、手術手技にも充分注意を払わなければならない。

P. C. O. 患者の病態を究明するために、本症の男性化徴候に着目し、androgen を測定した報告は、数多い¹⁰⁻¹¹⁾¹³⁾¹⁷⁾。androgen は、尿中17KS として排泄されるため、その異常高値が期待されたが、著者の測定成績では、正常もしくはやや高値程度であり、正常月経婦人との間に有意差を認めなかつた。また DXM による副

腎抑制下に、hMG 負荷を行い、17KS 及びその分画を測定してみると、DXM 抑制によつて低下した total 17KS は、hMG 刺激により反応するが、その分画では、11-oxy-17KS は反応せず、11-deoxy-17KS が増加した。

従つて total 17KS の測定のみならず、その分画、中でも 11-deoxy-17KS の測定が本症を診断する上で役立つものとする。

本症の病因に関し、Mahesh¹²⁾らは卵巣における steroidogenesis の障害、すなわち aromatization enzyme および 3β -ol-dehydrogenase の不足を挙げている。

著者の成績では、hMG の刺激で estrogen の増量を認めた。

この結果より、卵巣における steroidogenesis の障害は軽微であると考えられる。倉智¹³⁾も同様の成績を報告している。

本症が、W. R. によつて排卵を起して来るメカニズムは、本症の病因と関連し現在の所、定説はない。

肥厚した白膜の機械的除去が排卵障害の改善につながるとする機械説¹⁴⁾、或は、W. R. により hormone 産生機序に変動が起り排卵が起るとする内分泌説¹⁴⁾がとえられている。

機械的な機序により排卵するという説に対しては clomiphene の登場以来、多くの患者が本剤に反応し、排卵するという事実から否定的な見解が増えつつある。

一方、内分泌説については、①卵巣の部分的切除により卵巣内 steroidogenesis に変動を来し、gonadotropin に反応するようになる。②卵胞数が減少し、単位あたりの卵胞の受ける下垂体からの刺激量が増加する。③手術により局所に炎症性変化を来し、局所の充血、血管の拡張、次いで循環血流量が増加し、gonadotropin への接触量が増加するという説等がある。これ等の説を実証する意味で W. R. 前後に尿中、血中ホルモンの測定を行った報告は、現在迄に多数認められる。Gandy¹⁵⁾らは、8人の患者に W. R. を行い、W. R. 前後の testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone を測定し手術後 3～5日目ではいずれも減少すると報告し、Southren¹⁶⁾らも手術後 7～13日目の血中 testosterone の低下を報告している。

また、下垂体 gonadotrophin 分泌に対する影響についても Judd 等¹⁴⁾は、手術後 13～25日目では LH の ovulatory surge をのぞいては有意に変動しないと述べている。

著者らも手術前後の LH, FSH, の変動並びに LH-RH 負荷後の反応性を検討し、W. R. の中枢に対する影響について検討を加えた。その結果、W. R. 後、FSH, LH 共著明な変動を示さず、又 LH-RH に対する反応

についても有意差を認めなかった。

飯塚ら¹⁷⁾(1975)も同様な報告を行つているが、田中らは¹⁸⁾(1976)、典型的な P. C. O. 患者の場合では、W. R. 後 1カ月においては、LH 値が大幅に減少すると報告し、W. R. 後の新たなホルモン動態を論ずるには、術後少くとも 1カ月以上経過した段階で行うのが妥当であると主張している。

このように、W. R. 後の下垂体性 gonadotropin の変動については、未だ一致した見解に達していないが、この問題は P. C. O. の診断基準の確立、ホルモン連続測定の必要性を示すものと思われ、P. C. O. の発生機序の解明と共に今後の研究課題としての解決がまつられる所である。

文 献

- Stein, I. F., and Leventhal, M. L.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Amer, J, Obstet, Gynec.* 29: 181, 1935.
- Ebstein, J. A. and Kupperman, H. S.: Diagnosis and result of therapy of ovarian tunica fibrosa with cystic changes, *Amer, J. Obstet, Gynec.* 82: 343, 1961.
- Goldzieher, J. W. and Green, J. A.: The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features, *J, Clin Endocr.* 22: 325, 1962.
- 北西正明: Gas Liquid chromatography による尿中 pregnandiol 測定法に関する研究, *日産婦誌*, 22: 1275, 1970.
- 小池達夫: Gas-liquid chromatography による女子尿中 17ケトステロイドの定量に関する研究, *日内分泌会誌*, 46: 1011, 1970.
- Brown, J. B., MacLeods, C, et al.: A rapid method for estimating oestrogens in urine using a semi-automatic extractor, *J. Endocr.* 42: 5, 1968.
- Goldzieher, J. W. and Axelrod, L. R.: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease, *Fertil Steril.* 14: 631, 1963.
- 楠田雅彦, 津田知輝, 奈良迫純子, 中村元一, 尾上敏一, 倉野影比古, 永田行博, 片桐英彦: 多嚢胞卵巣患者の術後経過について, *不妊会誌*, 22: 380, 1977.
- Buttram, V. C. and Vaquero, C.: Post-ovarian Wedge resection adhesive disease, *Fertil Steril.* 26(9): 874, 1975.
- Horton, R. et al.: Plasma androgens in patients with the polycystic ovary syndrome, *J. Clin Endocr.* 28: 479, 1968.
- Goldzieher, J. W. and Axelrod, L. R.: The polycystic ovary. II urinary steroid excretion, *J. Clin Endocr.* 22: 425, 1962.
- Mahesh, V. B. and Greenblatt, R. B.: Iso-

- lation of dehydroepiandrosterone and 17 α -hydroxy 5-pregnenolone from the polycystic ovaries of the stein-leventhal syndrome, *J. Clin Endocr.* 22 : 441, 1962.
- 13) 倉智敬一, 宮崎正敏: 多嚢胞性卵巣の病態と診断基準, *ホと臨床*, 22 : 791, 1974.
 - 14) Judd, H. L., Ring, L. A., Anderson, D. C. and Yen, S. S. C.: The effects of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome, *J. Clin Endocrinol Metab.* 43 : 347, 1976.
 - 15) Gandy, H. M., Moody, C. B. and Peterson, R. E.: Androgen levels and adrenalvenous plasma, proceedings of the sixth Pan-American Congress of Endocrinology, *Excerpta Medica Foundation, Amsterdam*, 1966, p. 223.
 - 16) Southren, A. L., Gordon, G. G., Tochimoto, S., Olino, J., Sherman, D. H. and Pinzon, G.: Testosterone and androstenedione metabolism in the polycystic ovary syndrome: Studies of the percentage binding of testosterone in plasma, *J. Clin Endocr.* 29 : 1956, 1969.
 - 17) 飯塚理八, 中村幸雄, 清水謙一, 黒川博厚, 川村尚道: *ホと臨床*, 22 : 803, 1974.
 - 18) 田中俊誠, 沓沢武, 藤本征一郎, 松田正二: 卵巣性無排卵症における楔状切除術前後の血中ゴナドトロピン動態について, *日産婦誌*, 28 : 417, 1976.
 - 19) Patton, W. C., Berger, M. J., Thompson, I. E. et al.: Pituitary gonadotropin responses to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in patients with typical and

atypical polycystic ovary disease, *Amer. J. Obstet, Gynec.* 121 : 382, 1975.

The effect of ovarian wedge resection on ovulation & pregnancy and its endocrinological consideration in patients with polycystic ovary syndrome

Osamu Narita, Susumu Manba,
Kohji Higashide, Shunji Goto,
Iwao Kobayashi, Yoichi Shimosuga,
Takashi Kimura and Yutaka Tomoda

Obst. & Gyn. Dept. of Medical school
Nagoya University, Nagoya, Japan

A total of 52 patients of Polycystic ovary syndrome with surgical wedge resection were examined by the clinical and endocrinological methods.

96% of these were shown to have ovulation, as spontaneous ovulation in 67%, induced ovulation in the remaining one. 90% of ovulations occurred within 40 days, but spontaneous ovulations had not continued for long period after surgical operation. Pregnancy rate was 53% 17-KS was slightly higher than the normal range. 11-deoxy-17-KS and estrogen were remarkably increased by the dexamethason suppressive-ovary stimulating test. Serum gonadotropin levels and response to LH-RH test before and after surgical wedge resection showed no significant difference, while LH levels increased slightly.

(受付: 昭和52年12月23日, 特掲)

CLINICAL OBSERVATION OF TRAUMATIC INTRAUTERINE SYNECHIAE

Koichi KOIKE, Mikio MIMURA and Kinichiro MIZUNO

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya
City University Medical School
(Director: Prof. Yoshiaki Yagami)

Abstract; Use of hysteroscopy and time honoured HSG are necessary for accurate diagnosis of intrauterine synechiae. In this study 13 cases of intrauterine synechiae diagnosed by the above methods are described. Except for one case of secondary infertility, the rest were all cases of habitual abortion.

Curettage was performed with the aid of hysteroscopy in all cases excepting one. Eight of the 13 cases resulted in pregnancy and normal delivery.

Preface

In 1948 the subjects of intrauterine synechiae were reviewed by Asherman¹⁾ who described 29 women suffering from "traumatic amenorrhea", which now known as Asherman's syndrome.

Intrauterine synechiae usually follows intrauterine manipulations, such as dilatation and curettage. Asherman²⁾ reported that an incidence of 68 percent was observed in patients undergoing more than two times dilatation and curettage. The synechiae may be due to active fibrosis or mild infection of the endometrium. Occasionally it may be found in endometrial tuberculosis or submucosal myoma. The presence of synechiae in the uterine cavity may result in hypomenorrhea, missed abortion, incomplete abortion and low fertility^{2,3,4,5,8)}.

Halbrecht⁵⁾ reported 26 cases of habitual abortion (three or more consecutive abortions) associated with intrauterine synechiae and concluded that the latter may be a secondary cause of habitual abortion. Since its recognition, many different methods have been proposed for the treatment of this syndrome, and the efficacy of treatment of each method has been evaluated by either the anatomical correction of the uterine cavity or the symptomatic improvement in hyper-

menorrhoea and/or dysmenorrhoea. Previous publications, however, have seldom stressed the importance of reproductive performance as a criterion for evaluating the efficacy of treatment.

This study aims at investigating the cause of intrauterine synechiae and to compare the outcome of pregnancies before and after treatment.

Materials and methods

During the period, 1971-1975, twenty five of 1323 HSG performed were suspected to have filling defect(s). Except for eight cases which was not followed up, hysteroscopy was performed in all cases. Four of them were proved to have endometrial polyps. The remaining 13 had intrauterine synechiae, and their ages ranged from 24 to 33. All their main complaint was a desire for child-bearing. The tentative diagnosis at the outpatient clinic was secondary infertility (one case) and habitual abortion* (12 cases). Routine infertility studies revealed no other abnormalities except the synechiae. In patients with a mild form of synechiae, only simple curettage was performed, but in patients with severe and/or extensive synechiae,

* Habitual abortion is defined as two or more consecutive abortions.

lysis had to be performed by abdominal approach. Follow-up HSG and hysteroscopy were performed in all 13 cases.

Results

Their obstetric histories are summarized in Tab. 1. Cases 3 and 7 were one para. Excluding caes 13, they were all habitual aborters. The times of previous dilatation and curettage are shown in Tab. 2, with an average of 3.5 times/person in habitual aborters. Figure 1 shows the HSG finding

Table 1 Times of intrauterine manipulation

	habitual abortion	secondary sterility	total
0	0	0	0
1	0	0	0
2	5	1	6
3	3		3
4	0	0	0
5	1	0	1
6	2	0	2
7	1	0	1
T	12	1	13

Mean of intrauterine manipulation is 3.5 times.

of case 1 who suffered from Asherman's syndrome. The hysteroscopic finding is demonstrated in Fig. 2. Hysteroscopy allowed resection of the synechiae under direct vision. After treatment, the patient became pregnant and had a normal delivery. Follow-up HSG and hysteroscopy revealed a normal uterine cavity (free of synechiae) in cases who underwent curettage only. While synechiae was still present in the patient undergoing lysis through abdominal approach, as demonstrated in Fig. 3 and Fig. 4, the latter figure shows the pathological finding of the synechiae. The prognosis of

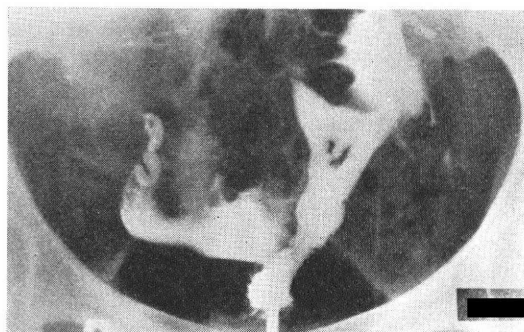


Fig. 1 Shows HSG before lysis. Two irregular filling defects noted in the central part of uterine cavity (case 1).

Table 2

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Parity	Treatment	Outcome
1		25	ditto	G2, SA2	Curettage	term del.
2		24	ditto	G2, SA2	ditto	term del.
3		25	ditto	G6, P1, SA4, AA1	ditto	term del.
4		33	ditto	G6, SA6	ditto	term del.
5		24	ditto	G2, SA2	ditto	term del.
6		26	ditto	G2, SA2	ditto	term del.
7		34	ditto	G4, P1, SA3	ditto	term del.
8		29	ditto	G3, SA3	ditto	(-)
9		24	ditto	G2, SA2	ditto	(-)
10		25	ditto	G3, SA3	ditto	(-)
11		30	ditto	G7, SA6, AA1	ditto	(-)
12		33	ditto	G6, SA4, PD2	transabdominal lysis	spontaneous abortion at 3rd month
13		27	2nd sterility	G2, SA1, AA1	Curettage	term del.

* H.A. denotes habitual abortion

G mens gravida, SA spontaneous abortion, AA artificial abortion, P para and PD premature delivery

(-) denotes failure of pregnancy after lysis



Fig. 2 Shows hysteroscopic findig (same case) before lysis.

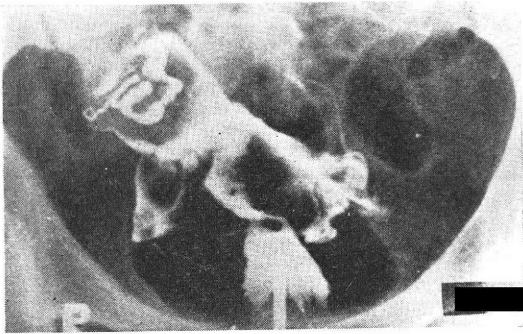


Fig. 3 Shows HSG before lysis (case 12).



Fig. 4 Schema of Fig. 3, arrows show areas of adhesion.

the 12 cases are shown in Tab. 1. Seven of the 11 habitual aborters resulted in term delivery. Two of the 7 patients who already had normal delivery are now pregnant at

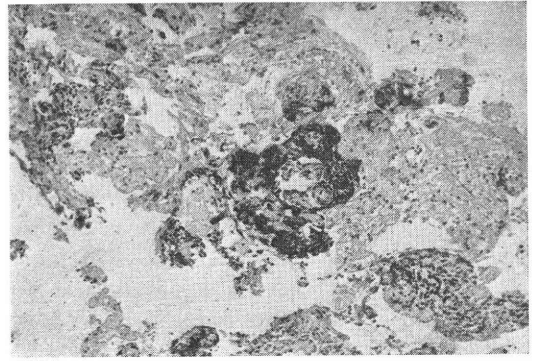


Fig. 5 Histology of the curetting. Hyaline degeneration noted.

7th month. Case 12 undergoing laparotomy resulted in spontaneous abortion at the 3rd month of pregnancy. Case 13 also had term delivery after lysis of the synechiae. The complete lysis of synechiae after operation was identified by direct visualization under the hysteroscope.

Discussion

Intrauterine defects interpreted as synechiae by HSG are frequently disproved by hysteroscopy. Neither the extent nor the severity of intrauterine synechiae can be established with certainty by HSG alone. Levine and Neuwirth⁶⁾ reported an accurate diagnosis of intrauterine synechiae could be made by hysteroscopy. Additionally, transcervical endoscopy allows resection of synechiae under direct vision, a method much safer than blind curettage or hysterotomy. Oesler et al.⁷⁾ reported 41 patients treated for repeated abortions. All suffered from intrauterine synechiae diagnosed by HSG. After lysis followed by introduction of an intrauterine device to prevent readhesion, the reproductive performance was significantly improved. Sixteen women conceived and had a total of 20 pregnancies. Fourteen of the 20 pregnancies terminated in live birth, and 6 resulted in abortion. This is in contrast to the 48 abortions out of the 57 pregnancies in the same patients before treatment.

As is already known, intrauterine synechiae is one of the etiological factors of infertility. All the 13 cases presented who

visited our OPD had the same complaint desire of childbearing. One of them underwent abdominal operation for lysis of synechiae and later resulted in abortion which is ascribed to adhesion. Eight of the other twelve cases undergoing simple curettage resulted in pregnancy followed by normal delivery. Hence, if the infertility is due to severe and extensive intrauterine synechiae so that lysis could only be achieved through abdominal approach, the prognosis is often bad. However, most intrauterine synechiae can be lysed by simple curettage and a high pregnancy rate with delivery of live baby can be expected.

Acknowledgement

The authors wish to thank Prof. Y. Yagami, for the suggestions of this survey, and for the provision of laboratory and staff facilities.

References

- 1) Asherman, J. G.: Amenorrhea traumatica. J. Obst. Gynec. Br. Commonw. 55: 23, 1948.
- 2) Asherman, J. G.: Traumatic adhesions. J. Obst. Gynec. Br. Commonw. 57: 892, 1950.
- 3) Alvinm, S.: Synechiae of the uterine cavity after curettage. Am. J. Obst. Gynec. 83: 1959, 1962.
- 4) Charles, M. M. and Robert, I.: Intrauterine adhesions secondary to elective abortion. Obst. Gynec. 48: 422. 1976.
- 5) Halbrecht, I.: Infertility (habitual abortions)

and pseudosterility. Fertil. Steril. 4: 272, 1953.

- 6) Levine, R. U., Neuwirth, R. S.: Simultaneous laparoscopy and hysteroscopy for intrauterine adhesions. Obst. Gynec. 42: 441, 1973.
- 7) Oesler, G., David, A., Insler, V. and David, M. S.: Outcome of pregnancy after treatment of intrauterine adhesions. Obst. Gynec. 44: 341, 1974.
- 8) Paul, T. Topkins: Traumatic intrauterine synechiae. Am. J. Obst. Gynec. 83: 1599, 1962.
- 9) Watanabe, K.: The 14th Annual Meeting of Japanese Obstetrical and Gynecological Society. Mar. 1962.

子宮腔癒着症の臨床成績

小池 皓式・三村三喜男・水野金一郎
名古屋市立大学医学部産婦人科学教室

子宮腔癒着症の正確な診断のためには子宮卵管造影所見では不十分であり、それには子宮鏡を併用することが必要である。両者の併用のもとに子宮腔癒着症と診断した。最近5カ年間の13症例について考察した。1例の続発性不妊症を除き他はすべて習慣性流産の症例であった。

習流症例12例のうち1例を除いてはキューレッティジのみにて癒着剝離治療をしえた。その内の8例は正常分娩をし生児を得た。1例についてはキューレッティジのみでは剝離が不十分にて開腹手術をしたが、術後妊娠3カ月にて流産に終わった。

続発性不妊症の1例はキューレッティジ後に妊娠をし、更に分娩により生児を得た。

(受付: 昭和52年7月4日)

ヒト妊娠着床期および妊娠初期の黄体機能

—血中 Progesterone, Estradiol-17 β 動態を中心に—

On the Function of Human Corpus Luteum during
Implantation Period in Conceptual Cycles and
Subsequent Early Pregnancy
—Circulating Levels of Plasma Progesterone and Estradiol-17 β —

九州大学温泉治療学研究所産婦人科 (主任: 門田徹教授)

立山 浩道 梶原 健伯 宇津宮 隆史
Hiromichi TATEYAMA Kenpaku KAJIWARA Takafumi UTSUNOMIYA
山口 省之 門田 徹
Seishi YAMAGUCHI Toru KADOTA

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

ヒト妊娠着床期周辺および妊娠初期の黄体機能の意義については興味あるところであるが、これに関する報告は数少ない。そこで著者らは、当科不妊外来で各種治療後に妊娠し得た症例の排卵後より妊娠14週頃までの血中 Progesterone, estradiol-17 β および hCG- β を RIA にて検索し以下の結果を得た。

- 1) 各種治療群における着床期 (又は黄体中期) の P, E₂ 値は妊娠群, 非妊娠群間に有意差は認められなかった。
- 2) 妊娠着床期における E₂ はとくに surge としては認められなかった。
- 3) 母体血中への hCG- β の出現は排卵後 8~21日目にあつた。
- 4) 妊娠14週までの観察において P は予定月経頃をピークとしその後はほとんど上昇を示さないが E₂ は徐々にではあるが着実に上昇しつづけた。このことは、月経黄体と妊娠黄体での E₂ の生合成の相異や妊娠ごく初期からの絨毛の E₂ 生合成関与などが推察された。

緒 言

ヒトにおいて妊娠着床期周辺および妊娠初期の内分泌態を知ることは、月経黄体、妊娠黄体の生殖生理学上の意義についてのさらに詳細な知見を得て、不妊症や産科領域において診療上大きな飛躍となり得るが、これに関する報告は数少ない。そこで著者らは、当科不妊外来で各種治療後に妊娠し得た症例の排卵後より妊娠14週頃までの血中 progesterone (以下 P と略称), estradiol-17 β (以下 E₂ と略称) を中心とした内分泌動態を検索し、妊娠着床期および妊娠初期の黄体機能の生殖生理学上の意義について考察した。

実験対象ならびに実験方法

対象は当科不妊外来において妊娠し得た症例である。その内訳は、自然妊娠11例, clomiphene (-hCG) 妊娠7例, hMG-hCG 妊娠3例, hCG 黄体刺激療法妊娠4例の合計25例である。

これらの症例の妊娠黄体期に1~数回採血して血中 P, E₂ および hCG- β の動態を観察し、非妊時の P, E₂ 値と比較検討し妊娠着床期周辺の黄体機能について考察した。また、これらの症例中自然妊娠1例, clomiphene (-hCG) 妊娠3例, hMG-hCG 妊娠2例, hCG 黄体刺激療法妊娠2例の合計8例については、その後も可及

的頻回に、長期に P, E₂ の動態を観察し、妊娠初期の黄体機能について考察した。

血中 P, E₂ および hCG-β は全て radioimmunoassay で行った。

実験成績

1. 妊娠成立周期の黄体期内分泌動態

1) 妊娠黄体期における P, E₂ の動態

Fig. 1, 2 は各種治療により妊娠し得た症例の排卵後の P, E₂ 動態を示したものである。Fig. 中 shadow の部分は正常性周期婦人の非妊時黄体期 P, E₂ の mean ± SD を示している。P は排卵後急激に上昇して非妊時では Day+8 頃をピークとし Day+10 頃より下降がみられるが、妊娠周期ではこの下降傾向は認められず、Day+15 頃でもさらに上昇傾向がみられた。

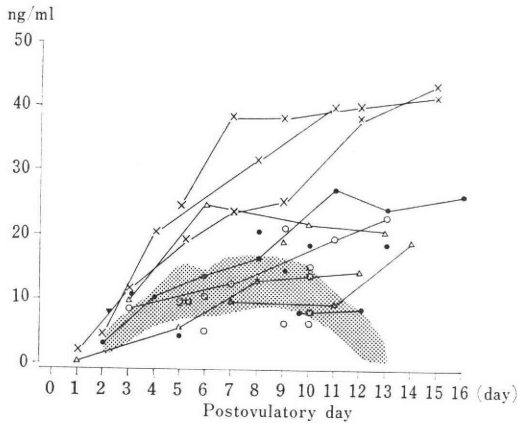


Fig. 1 Plasma levels of progesterone during conceptual cycles.

○ : spontaneous ● : clomiphene (-hCG)
 △ : hCG stimulation × : hMG-hCG

E₂ の動態も P とほぼ同様な傾向を示したが、hMG-hCG 妊娠例 3 例中 2 例に Day+10 頃に一過性の下降を呈した後再び上昇した例があり、このうち 1 例は Day+81 で流産に終わった。

また、Day+8 頃までの P, E₂ 値は自然妊娠例では正常周期の範囲内にあつたが、clomiphene (-hCG), hCG 黄体刺激療法妊娠例ではいくぶん高値で、hMG-hCG 妊娠例では明らかに高値を示した。

2) 妊娠着床期の P, E₂ 値

Day+6~+10 を着床期と考えて着床期の P, E₂ 値をみると、Table 1 のごとく正常性周期婦人の P は 12.6 ± 3.83ng/ml, E₂ は 189.6 ± 61.7pg/ml であり、自然妊娠例ではそれぞれ 11.3 ± 5.1ng/ml, 197.0 ± 48.8pg/ml で両者間に有意差を認めなかつた。また、clomiphene (-hCG), hCG 黄体刺激療法妊娠例では、Table 1 のご

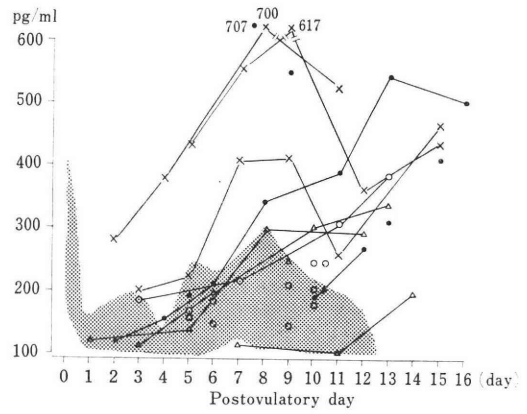


Fig. 2 Plasma levels of estradiol during conceptual cycles.

○ : spontaneous ● : clomiphene (-hCG)
 △ : hCG stimulation × : hMG-hCG

Table 1 Plasma levels of progesterone and estradiol in mid-luteal phase during nonconceptual and conceptual cycles.

Methods	Progesterone (ng/ml)	Estradiol (pg/ml)
	mean ± S.D. (N)	mean ± S.D. (N)
control	12.6 ± 3.83 (16)	189.6 ± 61.7 (16)
spontaneous preg.	11.3 ± 5.41 (9)	197.3 ± 51.8 (9)
clmiphene (hCG) preg. (-)	18.0 ± 8.12 (33)	304.6 ± 174.0 (33)
	preg. (+)	16.1 ± 4.92 (5)
hCG stemulation preg. (-)	19.3 ± 6.69 (37)	268.9 ± 115.8 (31)
	preg. (+)	19.4 ± 5.01 (4)
hCG-hMG preg. (-)	30.3 ± 24.2 (9)	964.8 ± 850.1 (9)
	preg. (+)	31.2 ± 6.99 (3)

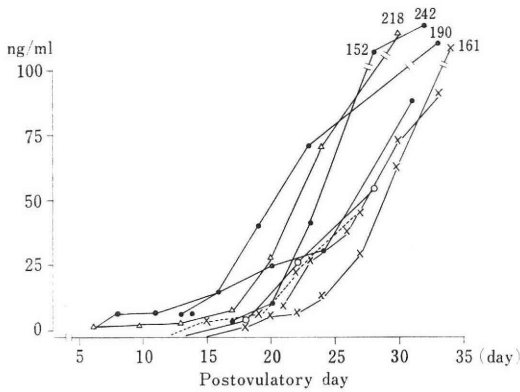


Fig. 3 Plasma levels of hCG-β during conceptual cycles.

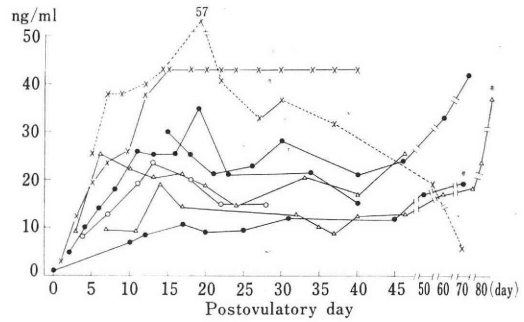


Fig. 4 Plasma levels of proesterone during conceptual cycle and early pregnancy.

○ : spontaneous ● : clomiphene (-hCG)
 △ : hCG stimulation × : hMG-hCG
 : aborted case # : threatened abortion

とくいくぶん高値で、hMG-hCG 妊娠例では極端に高値を示し、3例中2例は双胎であった。しかしながら、これら治療期の非妊時の P, E₂ 値との間には有意差を認めなかった。

2. 妊娠着床期周辺の血中 hCG-β の動態

Fig. 3 のような採血方法による hCG-β の母体血中への始めて出現の確認は、もつとも早い例で Day+8 であり、もつとも遅かったのは Day+21 であった。Day+81 で流産に終わった例では Day+15 で、その後約10日間の観察では hCG-β の上昇パターンは他の正常妊娠経過例のそれとほぼ同様であった。

3. 妊娠初期の P, E₂ 動態

比較的長期に観察し得た 8 例の P は、予定月経頃をピークとしてその後はほとんど不変のままか、あるいはわずかに低下傾向を示し、Day+40~+50 (妊娠 8~10) 以後は再び上昇傾向を示し、Day+50~+60 (妊娠 10~11 週) 以後に P の上昇は著明となった。流産例では、Day+22 頃より急激に P は下降しはじめて、Day+30 に一過性に上昇したもののその後は下降して Day+81 に流産した。

E₂ は、Day+10 頃に一過性に下降した 2 例があるが、総じて排卵後より着実に上昇しつづけた。P の動態が不変かあるいはわずかに低下傾向を示したのに反して、E₂ は徐々にではあるが上昇し、P, E₂ の分泌パターンの相異を示した。また、E₂ のさらに著明な上昇傾向は P 同様に Day+50~+60 以後であった。

前述のごとく、P, E₂ の動態が異なることから P/E₂ ratio をみると、着床期頃から Day+15 前後に 50~100 のピーク値を示したが、その後は下降して Day+40 頃では P/E₂ ratio は 10~20 まで低下した。

考 案

1. 妊娠着床期の内分泌動態について

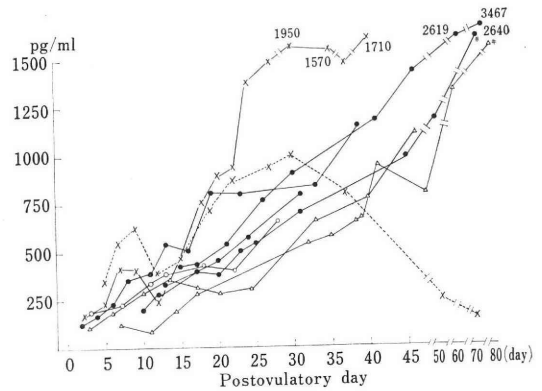


Fig. 5 Plasma levels of estradiol during conceptual cycles and early pregnancy.

○ : spontaneous ● : clomiphene (-hCG)
 △ : hCG stimulation × : hMG-hCG
 : aborted case

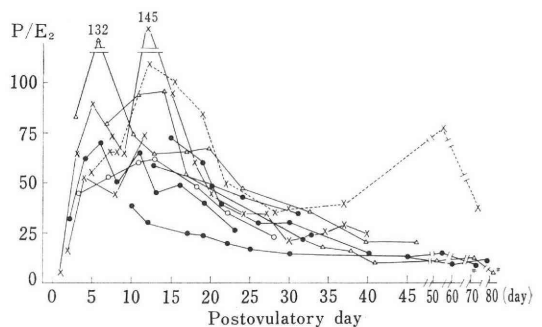


Fig. 6 P/E₂ ratio during conceptual cycles and early pregnancy.

○ : spontaneous ● : clomiphene (-hCG)
 △ : hCG stimulation × : hMG-hCG
 : aborted case # : threatened abortion

排卵後形成された黄体は、主として P, E₂ などの sex steroid hormone を生成分泌し、子宮内膜に作用して妊卵の着床を助けると同時に、その後も妊娠黄体として妊娠初期の内分泌環境維持の中心的役割を果している。この様なことから各種治療期の妊娠着床期の P, E₂ 動態を検索したところ、正常非妊婦人の黄体中期の P, E₂ と自然妊娠例のそれとに有意差を認めず、clomiphene (hCG) や hCG 黄体刺激療法妊娠でいくぶん高値を、また、hMG-hCG 妊娠では極端に高い P, E₂ 値をみとめた。しかしながら、これら各種治療群の非妊時の値との間には有意差を認めず (Table 1)、妊娠着床期の P, E₂ 値には特異的な所見はないものと考えられた。

同様な報告を、Johansson, Rosenfeld et al, Corker et al, も行っている。一方、Karow et al, は非妊時の黄体中期の P : 11.7ng/ml, E₂ : 194pg/ml に比べて自然妊娠のそれは P : 24.0ng/ml, E₂ : 260pg/ml と高値であり、さらに clomiphene 妊娠例の着床期 P, E₂ 値はそれよりも高値を示したと述べ、これは clomiphene 排卵が卵巣過剰刺激をきたしたことによるものであろうと考えている。著者らも、排卵誘発例では妊娠例、非妊例ともに P, E₂ の高値を示す症例が多いことを認めており、とくに hMG-hCG 妊娠 3 例の着床期 P, E₂ 値は他の群に比べて 2~2.5 倍以上の高値を示し 2 例に双胎をみとめたことから、他の 1 例も多排卵であることが強くうかがわれた。

一方、Shing et al. は、非妊時黄体中期の P が低い症例をその後経過を観察したが妊娠することはなく、低 P が着床障害の一因であることを認めている。

また、Thomas et al. はヒトの妊娠例 4 例中 2 例に着床期 E₂ surge をみとめているが、Bosu et al. は赤毛猿の実験で着床期 E₂ が欠如かあるいは低値でも着床は起り得ると報告している。また、谷はラットの実験で、estrogen は透明帯の消失時期をはやめるが、着床期 estrogen surge は認められず、E₂ は排卵後より漸増的なパターンを示したと述べている。Mihsell, et al., Cork et al. や著者らはヒトにおいていわゆる着床期 estrogen surge は認めていない。

2. 妊娠初期の黄体機能について

妊娠 4~5 週から妊娠 8~10 週頃までの P, E₂ の動態において、P は不変かまたはわずかに下降傾向を示したにもかかわらず、E₂ は徐々にではあるがほぼ着実に上昇しつづけたという P, E₂ 動態の相異には興味を持たれた。著者らは月経黄体と妊娠黄体における steroidogenesis の相異を推測し、その原因として胎児や絨毛が関与しているのではないかと考えた。Corker et al. や Tulchinsky et al. もこの点に興味をもち、Cor-

ker et al. は E₂ 生合成に卵巣間質の関与を、また Tulchinsky et al. は妊娠ごく初期よりすでに絨毛での estrogen 生合成が行なわれていることを推測している。

このような P の動態からみて、妊娠黄体機能のもつとも活発な時期は妊娠 5~6 週頃であり、P, E₂ ともに著明な上昇傾向を示した妊娠 10~11 週頃が steroidogenesis の luteoplacental shift の時期と考えられた。Yoshimi et al, Mishell et al. も P および 17 α -hydroxyprogesterone の動態よりみて同様の報告をしている。臨床的には、Froewis, Tulsky et al. の妊娠黄体を有する側の卵巣摘出の症例報告で、また、Csapo et al. は luteectomy を行つた実験により妊娠黄体を摘出しても流産にいたらないのは妊娠 8 週以後であろうと考えている。しかしながら、妊娠黄体よりの P 分泌は分娩時まで行われているという Lemari et al. の興味ある報告もあるが、その生理的意義については未だ不明である。

結 語

ヒトにおいて妊娠成立周期および妊娠初期の黄体機能を血中 P, E₂ 動態より検索して以下の結果を得た。

1. 妊娠着床期の P, E₂ 値は、自然妊娠、排卵誘発妊娠、hCG 黄体刺激療法妊娠の各群の非妊時の黄体中期の P, E₂ 値と比較して同程度かあるいはいくぶん高値であつたが、推計学的には有意差を認めなかつた。
2. 妊娠着床期における E₂ はとくに surge としては認められなかつたが、着実に上昇した症例が多かつた。
3. 妊娠初期の P, E₂ 動態において、P は不変かあるいはいくぶん低下傾向を示し、E₂ は徐々にではあるが着実に上昇しつづけたことは、月経黄体と妊娠黄体における P, E₂ 生合成の相異や E₂ 生合成に他の因子の関与が考えられた。
4. さらにこのような P, E₂ 動態よりみて、妊娠黄体のもつとも活発な時期は妊娠 5~6 週頃で、その functional life span は妊娠 10~11 週頃までであろうと考えた。

片桐英彦講師の御助言および松岡加代子君、松木昌子君の実験協力に感謝いたします。

文 献

- 1) 梶原健伯, 立山浩道, 宇津宮隆史, 門田 徹: 血中 estradiol radioimmunoassay 時の defatting について, 産と婦, 44 : 1191, 1977.
- 2) Johansson, E. D. B.: Plasma levels of progesterone in pregnancy by a rapid competitive protein binding assay. Acta Endocrinol. 61 : 607, 1969.
- 3) Rosenfeld, D. L., Garcia, C. R.: Endo-

- metrial biopsy in the cycle of conception. *Fertil. Steril.* 26 : 1088, 1975.
- 4) Corker, C. S., Michine, E., Hobson, B., Parbroasingh, J., Hormonal patterns in conceptual cycles and early pregnancy. *Br. J. obstet. Gynaecol.* 83 : 489, 1976.
 - 5) Karow, W. G., Gentry, W. C.: Corpus luteum function during pregnancies of previously infertile women. *Obstet. Gynecol.* 48 : 603, 1976.
 - 6) 梶原健伯, 立山浩道, 宇津宮隆史, 村上利樹, 門田 徹: Clomid 排卵後の黄体機能—血中 progesterone, estradiol-17 β を中心に—, 日産婦誌, 28 : 667, 1976.
 - 7) 梶原健伯, 立山浩道, 宇津宮隆史, 山口省之, 門田 徹: 人工排卵誘発時の黄体機能に関する研究, 日産婦誌, 28 : 1062, 1976.
 - 8) Shing, K. Y., May, L. S.: Plasma progesterone in women with a history of recurrent early abortions. *Fertil. Steril.* 28 : 151, 1977.
 - 9) Thomas, K., Hertogh, R. DE., Pizaro, M., Exter, C. V.: Plasma LH-RH, 17 β -estradiol, estrone, and progesterone monitoring around ovulation and subsequent nidation. *Int. J. Fertil.* 18 : 65, 1973.
 - 10) Bosu, W. T. K., Johansson, E. D. B.: Implantation and maintenance of pregnancy in mated thesus monkeys following bilateral oophorectomy or luteectomy with and without progesterone replacement. *Acta. Endocrinol.* 79 : 598, 1975.
 - 11) 谷 立夫: 着床周辺期における内分泌環境と胚に対する性ステロイドの作用に関する実験的研究, 日産婦誌, 26 : 269, 1974.
 - 12) Mishell, D. R. Jr., Thorneycroft, I. H., Nagata, Y., Murata, T., Nakamura, R. M.: Serum gonadotropins and steroid patterns in early human gestation. *Am. J. obstet. Gynecol.* 117 : 631, 1973.
 - 13) Tulchinsky, D., Hobel, C. J.: Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17 α -hydroxyprogesterone in human pregnancy. III. Early normal pregnancy *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117 : 884 : 1973.
 - 14) Yoshimi, T., Strott, C. A., Masshall, J. R., Lipsett, M. B.: Corpus luteum function in early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29 : 225, 1969.
 - 15) Froewis, J.: Wann erfolgt die ausreichende umschaltung der schwanger-schaftserhaltenden hormonproduktion des corpus lateum graviditatis auf die plazent J. Wien. Klin. Wschr. 20 : 368, 1963.
 - 16) Tulsky, A. S., Koff, A. K.: Some observations on the role of the corpus luteum in early human pregnancy. *Fertil. Steril.* 8 : 118, 1957.
 - 17) Csapo, A. I., Pulkkinen, M. O., Kaihola, H. L.: The relationship between the timing of luteectomy and the incidence of complete abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118 : 985, 1974.
 - 18) Lemarie, W. G., Conly, P. W., Moffett, A., Spellacy, W. N., Cleveland, W. W., Savard, K.: Function of the human corpus luteum during the puerperium: Its maintenance by exogenous human chorionic gonadotropin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 110 : 612, 1971.

On the function of human corpus luteum during implantation period in conceptual cycles and subsequent early pregnancy: Circulating levels of plasma progesterone and estradiol-17 β

Hiomichi Tateyama, Kenpaku Kajiwara, Takafumi Utsunomiya, Seishi Yamaguchi and Toru Kadota

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

Clinical endocrinological research on the function of human corpus luteum during conceptual cycles and subsequent early pregnancy was made in the view of circulating sex steroids level. Plasma progesterone (P), estradiol-17 β (E₂) and hCG- β concentrations were determined by sensitive radioimmunoassay. Results are as follows.

1) Plasma levels of P, E₂ during implantation period showed no significant difference between conceptual and mid-luteal phase in non-conceptual.

2) Plasma hCG- β became detectable between 8th and 21th postovulatory day in normal pregnancy and showed a sharp rise immediately after then. An important role of hCG on the transformation of corpus luteum menstruation to graviditatis and the continuous secretion of sex steroid hormones was suggested.

3) On further observation up to 14th week of gestation, plasma levels of E₂ continued to increase, whereas that of P remained unchanged, showing a decrease of P/E₂ ratio. This finding suggested the existence of different mechanism and/or source of E₂ secretion.

4) A marked increase of both hormone levels occurred about 10th week of gestation which seemed to be the time of luteo-placental shift of steroidogenesis.

(受付: 昭和52年9月30日)

機能性不妊における着床期子宮内膜の 病態に関する研究

——特に機能性形態異常内膜の内分泌学的背景と Glycogen
産生能およびムコ多糖類分泌について——

The Pathogenesis of the Endometrium during Nidative
Period in Functional Sterility
—Especially, Its Endocrinological Background and the Activities of
Glycogen Production and Mucopolysaccharide Secretion—

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室第1講座（主任：蜂屋祥一教授）

楠原 浩二

Koji KUSUHARA

1st. Dept. of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University

School of Medicine

(Director: Prof. S. Hachiya)

着床期の子宮内膜異常が妊卵の着床障害因子となる事は容易に推定されるが、その機序については不明な点が多い。著者はこの点を明らかにする目的で機能性不妊の4型の機能性形態異常内膜に発現する Glycogen 産生能（以下G産生能と略）、ムコ多糖類分泌（以下 M. P. S. 分泌と略）について検討した。

正常型内膜では排卵後3日目頃より腺のG産生、M. P. S. の分泌は亢進し、着床期に最も旺盛となり、9日目以降急速に低下する。一方間質は着床期までG産生に著変がなく、9日目以降、前脱落膜の形成に伴って前脱落膜細胞のG産生が旺盛となり、G産生は腺から間質に移行する。以上の所見から着床期をピークとした腺のG、M. P. S. は受精卵の子宮腔内における栄養源としての意義を有し着床に直接関与すると思われる。また9日目以後形成される間質のGは着床卵の発育に寄与するものと考察された。

異常内膜のG、M. P. S. の分泌形態は、1) 同時性異相型は着床期における腺のG産生と M. P. S. 分泌低下、さらには分泌期後期の前脱落膜形成遅延による間質のG産生低下が明らかであった。この所見から本型では着床期における受精卵の栄養障害による着床障害となり、仮に着床した場合でも発育障害となるものと思われた。

2) 分離性異相型は形態的に腺の分泌性変化が未熟でG産生も低下しており、主に腺の機能異常に基づく着床障害と思われた。

3) 偏在性混合型は形態的に未熟部分のみならず成熟部分でもG産生低下が明らかで、形態的成熟部分も含めた全内膜での着床障害が考えられた。

4) 分泌不全型は形態的にも腺腔内分泌を欠如するがまた腺のG産生を欠如していた。

以上の様に機能性形態異常内膜各型は機能的にもそれぞれ特徴的なG産生、M. P. S. 分泌異常を示しながら、要約すればこれらは何れも受精卵の着床、発育障害となり不妊、不育の原因になると考察された。

緒言

妊卵の着床とその維持には受精卵の適度な分割と子宮

内膜の受容性が必要な事は Chang^{1,2)}、その他の動物実験では既に証明されている。ヒトにおいても同様 ovo-endometrial interaction として子宮内膜が、着床と妊

卵の維持に果す役割は大きいといえる。したがって、着床期の内膜異常が妊卵着床障害因子として無視し得ない事は言うまでもない。1937年 Rock & Bartlett¹³⁾が初めて異常内膜と不妊との相関について報告して以来、Jones¹⁴⁾、Palmer¹⁵⁾により黄体機能異常の面から機能性不妊における内膜診の意義が指摘されはじめた。

黄体期の機能異常内膜の成立機序に関して Foss¹⁶⁾等^{17,18)}は、B. B. T. の面から、さらに Glass¹⁹⁾等^{8,20)}は Pregnandiol の測定からそれぞれ黄体機能異常の存在を明らかにした。しかし、これとは対称的に Roland²¹⁾は分泌期異常内膜を伴う症例で尿中 Pregnandiol が正常な例がある事を述べ、さらに Jones²²⁾はホルモン刺激に充分反応し得ない異常内膜の存在を指摘している。

これらの報告からも理解されるように、異常内膜の形成機序については卵巣ホルモンの分泌異常と内膜の反応性異常の両面から考慮する必要があると思われる。問題を複雑にしている因子として従来、妊卵の着床環境形成に関する研究、とくに母体側子宮内膜異常の特徴とする形態学的所見が報告者^{17,18,23)}により差異があり、それぞれを異常内膜の本態としている点であった。1969年蜂屋⁷⁾は機能性不妊婦人の着床期内膜診から、機能性異常内膜を黄体機能異常に基づくもの、内膜の反応性異常に基づくものとして統合整理し、形態学的に4型に分類している。しかし形態学的にとらえた内膜異常で、どの程度の異常がどのような機序で着床障害因子となつているか、現在までの所解明されたとは言い難い。そこで本研究は機能性不妊における異常内膜の着床障害因子としての本態を解明する目的で、着床期および分泌期後期内膜につき、病理組織学的分析とその背景となる内分泌環境、ならびにこれと関連する内膜の分泌機能について検討し、ささかの知見を得たので報告する。

研究方法

1. 検索対象

検索対象は1972年4月より1977年10月まで、東京慈恵会医科大学婦人科不妊症外来患者のうち、B. B. T. 曲線より排卵性周期を有し、子宮卵管造影法、卵管通気法、精液検査、性交後試験等 routine の不妊症検査にて、不妊原因となる異常をみとめないいわゆる機能性不妊婦人227例である。

2. 検索方法

最低2カ月間の B. B. T. 測定の後、推定排卵日より6日ないし7日目を中心に Meig's curette にて子宮内膜全面搔爬術を施行。内膜組織片は直ちに10%ホルマリン固定の後標本作製。Hematoxylin-Eosin 染色にて日付診を行なつた。組織の一部を PAS 染色および

diastase 消化試験、Alcian-Blue 染色、metachromasia 染色 (PH. 2.5, 4.1, 7.0) 等の組織化学的検索に供した。

これらのうち121例について内膜診前日から当日にかけての24時間畜尿より尿中 Pregnandiol (以下 Pd と略)、総 Estrogen (以下 E と略) を定量し、さらに67例については内膜診施行直前の血中 Progesterone (以下 Pg と略) および Estradiol (以下 Ed と略) を定量した。Pd は Klopper-神戸川変法で、E は Brown-神戸川変法で、Pg, Ed は Radioimmunoassay にて定量した。なお推定排卵日の決定には B. B. T. より、低温相より高温相への移行で、陥落日の明瞭な場合は陥落日を、不明瞭な場合は36.7°C 以下の最終日を推定排卵日とした。

3. 内膜の日付診および機能性異常内膜の病理組織学的診断基準

内膜の日付診は Noyes et al²⁴⁾の知見をさらに modify した蜂屋の基準²⁾により診断し、機能性異常内膜については表1の機能性形態異常分類²⁾に従い診断した。日付診にあつては、B. B. T. からみた内膜診実施日 (B. B. T. dating) と ±1 日以内の組織所見の一致を日付診正常型とし、器質的異常の合併例は対象より除外した。

結 果

I 病理組織学的分析

(1) 組織診断成績

検索対象227例の組織診断成績は表2の通りである。すなわち正常型は117例・51.5%で、機能的異常内膜は各型あわせ110例・48.5%であつた。機能性異常内膜のうちわけはその頻度順にみると、同時性異相型が58例で

表1 着床期子宮内膜の機能性形態異常の組織学的診断基準

-
- I. 同時性異相型 Concurrent splitting type :
腺と間質は並行した分泌性変化を示すが、内膜全体にわたつて排卵を中心とした月経周期に一致せず多くの場合遅れているもの(写真1)。
 - II. 分離性異相型 Separated splitting type :
腺と間質の分泌性変化が並行せず、一つの要素が遅れるため両者間の離反が生じる。多くの場合腺成分の分泌機能が障害される事が多い(写真2)。
 - III. 偏在性混合型 Localized mixed type :
局所的に分泌性変化の未熟な部分が全内膜に一定のスペースをもって混在する(写真3)。
 - IV. 分泌不全型 Insufficient secretory type :
腺・間質とも正常分泌期には出現しない特異的形態でかつ形態的機能のうえで分泌障害がある(写真4, 5)。
-

表 2 機能性不妊の子宮内膜組織診断成績

内膜診断	分泌期前期				着床期		分泌期後期						症例数
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
正常型	22				42		53						117(51.5%)
	1	10	6	5	11	31	21	14	10	5	3	—	
同時性	10				23		25						58(25.6%)
	—	1	1	8	7	16	12	5	3	2	2	1	
機能性異常	2				16		9						27(11.9%)
	—	—	1	1	6	10	4	1	3	—	1	—	
偏在性	1				3		15						19(8.4%)
	—	—	1	—	1	2	5	3	2	2	3	—	
分泌不全	—				2		4						6(2.6%)
	—	—	—	—	1	1	3	1	—	—	—	—	
	35				86		106						227(100.0%)

(全異常例中52.7%)で最も高頻度を示し、以下分離性異相型27例(24.5%)、偏在性混合型19例(17.2%)、分泌不全型は最も少なく6例(5.4%)であった。異常内膜出現率と内膜診実施時期の関係では、内膜診実施時期を排卵後2日目から5日目までの分泌期前期、および6日・7日目の着床期、それ以降の分泌期後期にわけ、各期の異常内膜の出現率をみると、前期は35例中13例・37.1%、着床期は86例中44例・51.2%、後期は106例中53例・50.0%と着床期が最も高頻度であった。さらに異常内膜各型の好発出現時期を観察すると、同時性異相型は分泌期後期でやや減少する傾向もあるも約25.0%でほぼ一定。分離性異相型は着床期に最も多い。偏在性混合型は分泌期後期に増加している。分泌不全型は例数が少なく特徴ある分布を求め難かった。

(2) 異常内膜各型の病理組織学的分析

機能性形態異常内膜の各型を病理組織学的に分析し、集約した結果は以下の如くである。

i) 同時性異相型

本型の内膜診実施日と日付診との関係は図1に示す。すなわち腺・間質の分泌性変化は平行するが日付診上遅れる、いわゆる遅延型は58例中54例93.1%で、これと逆の所見の、いわゆる促進型は4例6.9%である。図1は横軸に内膜診実施日(B. B. T. dating)を、縦軸に日付診(endometrial dating)を示し、両者の差がB. B. T.-endometrial dating間の差(gap)である。遅延型は2日から最高5日と多彩なgapを示すが、促進型は4例中1例のみ3日のgapで、残り3例はいずれも2日間

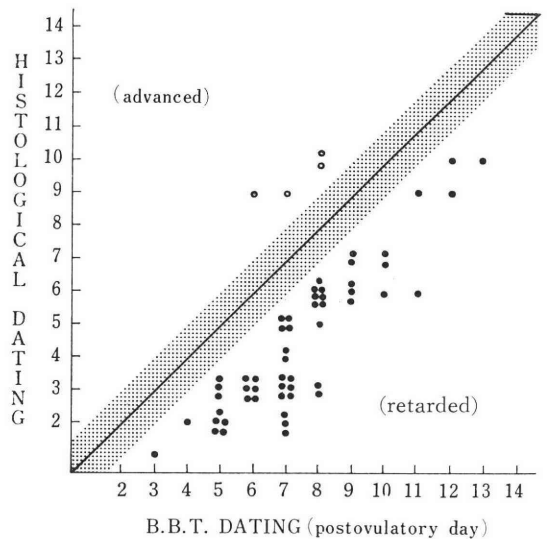


図1 同時性異相型の組織診断成績

であった。また gap の程度を B. B. T. dating の推移でみると、遅延型では着床期にやや gap が拡大するも分泌期が進むにつれてその遅延がとりもどされる傾向はみられなかった。

ii) 分離性異相型

本型の腺・間質の関係を図2に示した。27例中、間質のみ日付診上一致、腺遅延の解離例は20例・74.0%、腺のみ一致、間質やや促進する解離例・4例14.8%、間質促進、腺遅延の解離例3例・11.1%で本型では腺促進・間質遅延による解離型は認められなかった。また図2は腺と

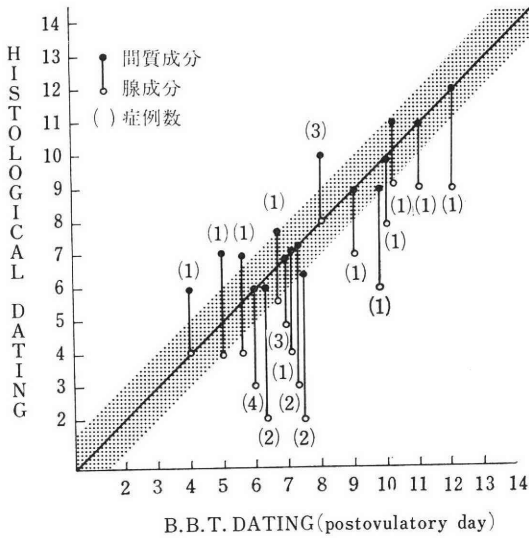


図 2 分離性異相型の腺・間質の相互関係

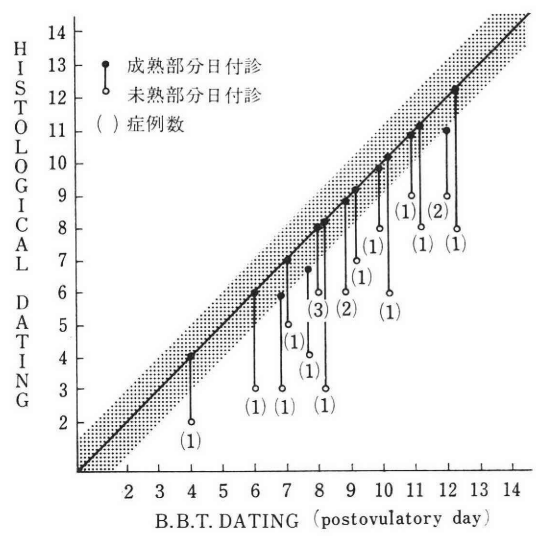


図 3 偏在性混合型の成熟・未熟部分の組み合わせ

表 3 正常型および同時性異相型の経日的ホルモン変動

Pg	正常型	1.50	5.08±1.15	7.96±4.26	7.34±3.31	6.50±4.77	2.68
	同時性	3.37±0.43	4.49±2.93	4.48±1.37	4.62±1.95	2.08±0.63	—
Pd	正常型	1.87±0.37	1.88±1.36	3.87±2.20	2.13±0.60	2.02±1.40	2.20±1.58
	同時性	1.89±0.94	6.24±3.70	1.14±0.74	1.53±0.71	0.5 ±0.21	0.59
B.B.T. dating		5	6	7	8	9	10
Ed	正常型	30.1	103	158.4±100.46	150.9±103.67	164.0±59.98	144
	同時性	145±54.2	250±63.2	92.4± 34.02	106.62±89.47	173	—
E	正常型	36.7	41.76±27.61	45.12±18.75	64.68±24.89	49.12±25.21	43.36±24.46
	同時性	29.73±5.69	73.27	30.15±27.04	52.43±14.72	49.52	94.84

Pg=serum progesterone : ng/ml
Ed=serum estradiol : pg/ml

Pd=urinary pregnandiol : mg/24hrs
E =urinary estrogen : μg/24hrs

間質両者の解離度を示しているが、両者の gap は期間を通じ 2~3 日であり、分泌期後期にいくにしたが gap が縮少する傾向は観察されなかった。

iii) 偏在性混合型

本型の分泌性変化の未熟部分の出現状況を図 3 に示した。日付診一致部分と未熟部分との差は 2~3 日が多く、B. B. T. dating からみた gap の度合は分泌期後期にいくにしたが縮少する傾向はみられなかった。

iv) 分泌不全型

正常の内膜にはみられない特異な形態のため、日付診断の困難な本型は病理組織学的特徴から A 型、B 型の 2 型に大別されるが、これらは小数例のため時期的推移による変化を詳細に観察する事は困難であつた。

II 機能性異常内膜の内分泌的背景

異常内膜各型について尿中 Pd, E, 血中 Pg, Ed を定量し内膜正常型例と比較し検討した。

(1) Pg, Pd 測定結果

表 3 の上段に正常型および同時性異相型の排卵後 5 日

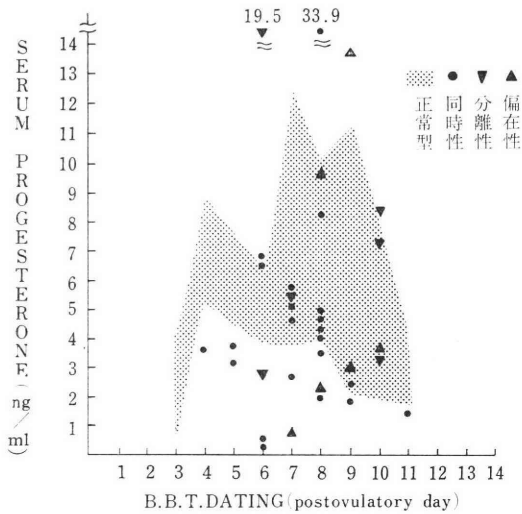


図 4 機能性形態異常各型の血中 Progesterone 値

から10日までの Pg, Pd 値の経日的変動を示した.正常型群では排卵後6日目より Pg, Pd, ともすみやかに増加し, 両者とも7日目にピークが発現し, それぞれ Pg: $7.96 \pm 4.26 \text{ ng/ml}$, Pd: $3.87 \pm 2.20 \text{ mg/day}$ であり, 8日目を以降漸減する.

同時性異相型では Pg, Pd とも8日目にピークがあり, その値は Pg: $4.62 \pm 1.95 \text{ ng/ml}$, Pd: $1.53 \pm 0.71 \text{ mg/day}$ と正常群に比し低値である. しかも Pg, Pd のピーク形成が8日目で正常群に比し1日遅延していた.

分離性異相型と偏在性混合型の Pg 値については図4に, Pd 値については図5に示すようにそれぞれの値をプロットした. 分離性異相型は Pg 測定例6例中3例が正常型群より高値, 2例正常範囲内, 1例のみ低値, Pd 例では17例中12例が正常型群上限付近, 2例高値, 3例が低値であった. したがって本型では Pg, Pd が正常値上限ないしやや高値の傾向にあるといえた.

偏在性混合型は Pd 測定例10例中, 5例高値, 5例がやや低値とその傾向をとらえにくい, Pg 測定の6例では4例正常範囲内, 2例やや低値で本型ではほぼ正常範囲内といえた.

(2) Ed, E 測定結果

表3の下段に正常型および同時性異相型の排卵後5日目から10日目までの血中 Ed 値, 尿中 E 値の経日的変動を示した. 正常型では Ed は7日目にピークで $158.47 \pm 100.46 \text{ pg/ml}$, E は8日目にピークで $64.68 \pm 24.89 \mu\text{g/day}$ であり以後漸減する. 一方同時性異相型のは Ed, E は8日目にピークで, それぞれ $106.62 \pm 89.47 \text{ pg/ml}$, $52.43 \pm 14.72 \mu\text{g/day}$ と正常型に比し低値で, しかも Ed のピーク形成が1日遅延する.

分離性異相型, 偏在性混合型の Ed 値を図6に, E 値

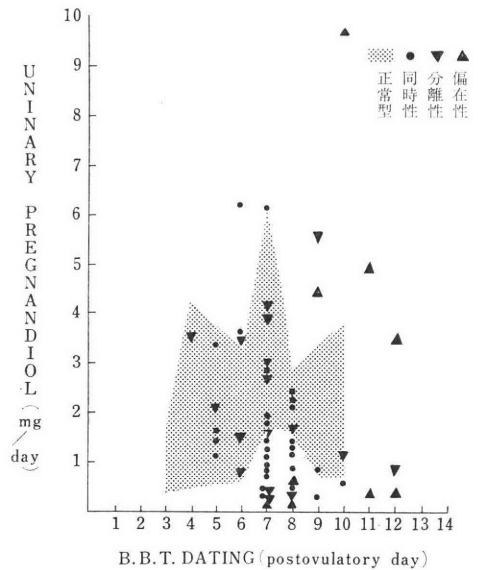


図 5 機能性形態異常各型の尿中 Pregnanndiol

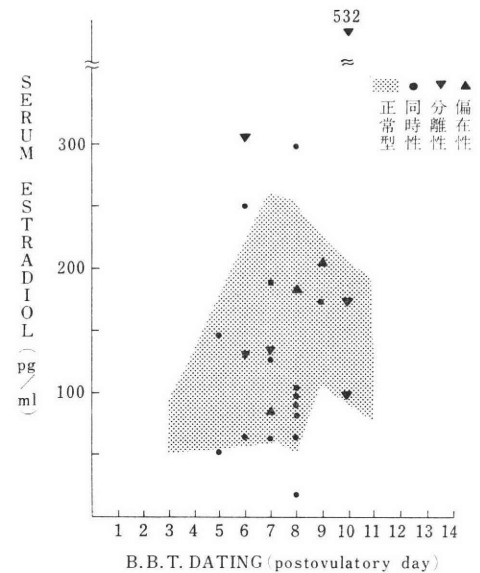


図 6 機能性形態異常の血中 Estradiol

を図7に示すようにプロットし正常型群と比較した.

分離性異相型の Ed 測定例6例中, 4例は正常型範囲内, 2例高値, E 測定の12例では5例が正常型範囲内なるも, うち3例は下限値付近で, 4例低値, 3例のみやや高値であった. したがって本型の E 分泌は正常範囲内ないしやや低値であった. 偏在性混合は E 測定8例中4例は正常範囲内, 3例やや高値, 1例低値. Ed の4例はいづれも正常群範囲内であった事から本型の E 分泌はほぼ正常型と同様と思われた.

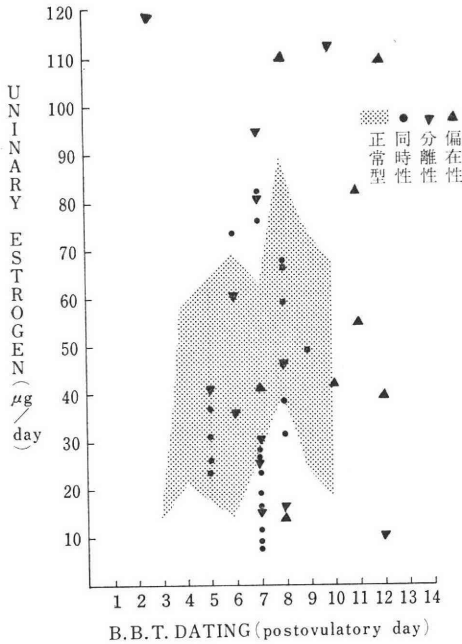


図 7 機能性形態異常各型の尿中 Estrogen 値

分泌不全型は症例が少ないため内分泌的背景について結論が得られなかった。

III 機能性異常内膜の組織化学的分析結果

対象例のうち正常型32例および機能性異常型32例、さらに着床期内膜診で日付診正常を確認し得た症例の増殖期中期内膜5例、増殖期後期内膜5例、合計74例についてPAS染色およびdiastase消化試験、Alcian-Blue染色、metachromasia染色を施行した。

(1) PAS染色法およびdiastase消化試験

PAS染色法にて内膜腺腔内、腺細胞質内、間質細胞内、間質細胞間隙に一部にhomogeneousな部分とその中の微細な顆粒状のPAS陽性物質をみとめ、後者はdiastase消化試験にて消化された。よってこれらPAS陽性物質は中性ムコ多糖類(以下M.P.S.と略)およびGlycogen(以下Gと略)と判定された。図8は正常増殖期内膜および分泌期内膜の腺のPAS陽性物質の周期的変動と機能性異常内膜を比較した結果である。同様図9は内膜間質組織の結果である。組織化学的反應を量的に判定する事は議論の予地が、あるが本研究では便宜上Blanchet²⁵⁾の基準に修正を加え以下の通りに判定した。

腺成分については、i) 腺細胞および腺腔内に全く認めないものを(-)、ii) 腺細胞基底部に少量の微細顆粒が出現するが腺腔内には認めないもの(±)、iii) 核下および核周囲にかけ粗大顆粒が現われ、腺腔内にも少量存在するもの(+)、iv) 核上部から腺腔側細胞質にかけ、さ

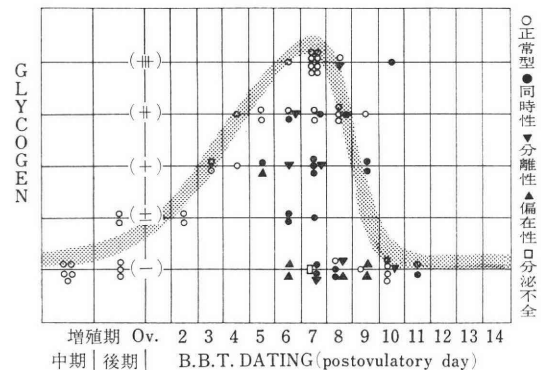


図 8 正常型および機能性形態異常各型の内膜腺の Glycogen 産生能

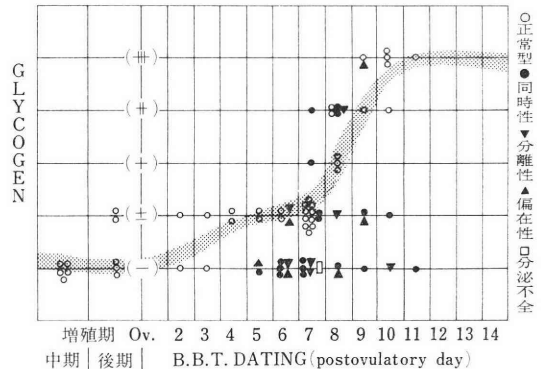


図 9 正常型および機能性形態異常各型の内膜間質の Glycogen 産生能

らに腺腔内に塊状となつて存在するもの(++)、v) 主に腺腔内分泌物として多量に存在するもの(+++)とした。

また間質成分では i) 間質細胞内および細胞間隙に全く認められないものを(-)、ii) まばらで散在性に間質細胞質内に微細顆粒として存在するもの(±)、iii) 比較的均一に間質細胞質内に存在する場合を(+)、iv) 間質細胞内および間質細胞間隙に存在する場合を(++)、v) 前脱落膜細胞をみとめ、細胞質内と細胞間隙に著明に存在するものを(+++)とした。

正常型内膜では図8のごとく、排卵後3日目頃より腺のG産生が亢進し、M.P.S.の分泌が亢進し、着床期に最も旺盛となり、9日目以降急速に低下する。

一方間質では図9のごとく、着床期までG産生に著変なく、9日目以降、前脱落膜の形成に伴なつて前脱落膜細胞のG産生が旺盛となる。この時期を境にG産生は腺から間質へ移行する。

以上の如き正常型の経日的変化と機能性異常各型のGlycogen産生の分布状況を比較してみたのが図8、図9で、同時性異相型は着床期10例中内膜腺のG(+++)の

例は1例もなく、(++)例が2例で、残り8例は(-)~(+)で、ほぼ全例でG産生不足ないし欠如を示した。すなわち着床期における内膜腺のG産生とM. P. S. 分泌低下を示した。さらには分泌期後期で前脱落膜形成遅延による間質細胞のG産生低下がみとめられた。

分離性異相型では7例中、8日目、10日目の2例のみ正常型の腺と一致したG産生をみるが、残り5例は着床期においても腺のGは(-)~(+)であり、本型における腺のG産生低下、M. P. S. 分泌異常が明らかであった。一方間質においては正常型のそれと著変がない。本型では主に腺の分泌性変化の未熟性による腺のG産生低下がみられた。

偏在性混合型は6例で、5日目の1例と着床期の2例、および8~9日目の3例はいずれも正常型に比しG産生が低下し、さらに形態的に成熟した部分においてもG産生低下を示し、全内膜におけるG産生低下が明らかであった。

分泌不全型は1例のみであるが形態的に腺腔内分泌物にG産生、M. P. S. 分泌が欠如していた。

以上の如く異常内膜は各型に特徴あるG産生異常、M. P. S. 分泌異常の所見が明らかであった。

(2) Alcian-Blue 染色, metachromasia 染色法

Alcian-Blue 染色法では正常月経周期の着床期を中心とする腺上皮細胞内および間質細胞内では確認出来ず、わずかに分泌期後半で腺上皮細胞の腺腔端細胞膜ならびに排泄管表層に陽性となる程度である。したがって月経周期を通しての経日的変化、さらには正常内膜と異常内膜を比較するまでにいたらなかつた。metachromasia 法 pH2.0, 4.1, 7.0ではいずれも増殖期の間質細胞間隙に存在する陽性物質が出現するも経日的変動はとらえ難かつた。また腺細胞内にも見い出せない。わずかに分泌期後期で前脱落膜細胞間隙に出現する所見をとらえ得たとどまつた。

考 按

妊卵着床の場である子宮内膜が月経、再生、増殖を経た後、排卵を機して妊卵の着床とその保持のためのきわめて合目的な分泌性変化をおこす事は周知の事である。したがって着床期内膜の機能的異常が着床障害となる事は容易に推察される事で、この点から機能性不妊における内膜異常については数々の報告があるも現在なお多くの問題点を含んでいる。その一つは異常内膜の形態学的所見に対する解釈の相違であり、さらには異常内膜の成立機序についてである。また形態的異常と機能との関連については明らかにされているとはいえない。以上の観点から著者は機能的異常内膜を蜂屋^{1,2)}の機能性形態異

常分類にしたがい病理組織学的に分析するとともに、その内分泌的背景から成立機序を考察し、Glycogen 産生を中心に異常内膜の機能的側面をとらえ、着床障害因子としての機能性異常内膜について分析を行なつた。

I 機能性異常内膜の病理組織学的所見と内分泌学的背景について

現在まで報告されている機能性異常内膜の形態学的所見について文献的にまとめてみると、① Noyes²⁶⁾等¹⁸⁾の inadequate secretory endometrium に代表される日付診上の不一致像、② Moszkowski²⁸⁾等の腺・間質間の日付診上の分離像、③ Traut²⁷⁾の未熟腺と成熟内膜との混在像-irregular maturation of the endometrium、④ 河合⁷⁾の日付診不能で特異な分泌期異常像-atypische Sekretionsphase、等極めて多彩であり、各人がそれぞれの病理組織学的所見を機能性異常内膜の本態としており統一されるにいたっていない。この点から1969年蜂屋¹⁾は着床期内膜の機能的異常を組織学的に分類し、i) 同時性異相型、ii) 分離性異相型、iii) 偏在性混合型、iv) 分泌不全型の4型に分類し機能性形態異常とした。著者は本研究で前記 i)-iv) の分類が合理的であると考え、以下各型について考察を行なつた。

(1) 同時性異相型について

本型は従来より黄体機能異常との関連から Gilliam¹⁵⁾の inadequate secretion phase Endometrium, Noyes²⁶⁾の underdeveloped secretory endometrium と呼ばれたものにほぼ相当する。すなわち腺、間質が排卵後の平行した分泌性変化をするものの、分泌化が未熟で日付診が B. B. T. dating に比し遅延するタイプである。著者の成績では排卵後3ないし4日目よりすでに少数例ながら出現し、全周期を通じ全体の20~25%内外の頻度で、分泌期後期においても出現率の減少を認めなかつた。さらに B. B. T.-endometrial dating gap が分泌期後期になつてもかならずしも縮小しない事、本型の出現率が分泌期後期でも減少しない事等からすると、Noyes²⁶⁾が報告した本型の未熟性が時間的推移と共に未熟性をとりもどし成熟化をとげる事は例外的な場合と推察され、飯塚⁴⁾の報告でもこの成熟化は否定的である。本型のE, Ed, P, Pg の測定結果から黄体期における Estrogen, Progesterone 両者の分泌低下が明らかで、本型の成立機序として Estrogen 分泌も含めた全黄体機能不全が推察された。国本⁸⁾は形態学的に本型と一致する異常内膜で、尿中 Pd 測定より黄体機能不全と診断された例はPdが1.0mg/24hrsと正常群の2.15mg/24hrsに比し低値であるといひ、また Jones¹⁴⁾, Cooke²⁵⁾は血中 Pg の測定でも著者の結果と同様 Pg 低値であると報告している。このような Progesterone 分泌低下に Estrogen 分泌不

足も加わった結果、腺、間質共に未熟ながら日付診上両者間のバランスを保っているものと思われる。

事実 Good²⁹⁾は去勢雌 *maccaca mulatta monkey* による実験で E-priming 後少量の Ed・Pg 剤投与にて本型と同様の組織所見内膜 (Hypoplasia type) を得ている。

以上、本型の背景にある黄体機能不全と Gonadotrophin との関係について 国本⁸⁾は Pd 低下の内膜診異常例では Gonadotrophin 分泌異常がある事、さらに Vandekeekhorre²⁰⁾は B. B. T., 高温期 Pg 値, LH 値の3者には相関があり, Pg 分泌不全では LH の低下を認めたとする。また教室細田³⁰⁾は本型の B. B. T. で高温相期間が比較的短い事、低温相から高温相への移行が長い事から、本型の中核機能の低下を推定している。

いづれにしろ本型の成因には直接的には黄体機能不全があげられるがその根底には間脳—下垂体レベルでの機能異常が推定された。

(2) 分離性異相型について

本型は腺と間質とが分泌性変化の上で跛行するため日付診上両者間に離開が生じる型である。Glass¹⁹⁾は腺の未熟性のため間質との間に分泌性変化の“hormoney”を失なったタイプとして、形態学的に本型と類似する異常型について secretory hypoplasia としている。腺・間質の離開には理論的に①間質促進—腺遅延②間質遅延—腺促進の組み合わせが考えられるが著者の成績では本型の殆んど例で腺の未熟性のため間質との間に跛行を生じた例であった。杉本⁹⁾は着床期内膜診で“発育過剰促進像”の28例中、間質のみ促進する例が13例で腺のみの促進は少ないとし、田巻⁵⁾も“interval 法”において、促進型でその半数が間質のみの促進であったと報告している。以上の腺・間質の解離像について Tredway³⁰⁾等^{22, 23)}は黄体機能不全の示標の一つとして重要視しており、その成因として E・P ratio に問題があると指摘し、Good²⁹⁾は去勢雌サルの E-priming 後、Ed および Pg 投与にて正常分泌期内膜像が得られる事を確認した後、Ed 一定、Pg のみ増量投与の実験で間質の強い浮腫、血管増生、間質前脱落膜細胞の発達が生じ、一方腺は退行性で両者間に跛行のおこる事を見出ししている。著者の本型の卵巢ホルモンの測定結果も Pg, Pd やや高値、E, Ed 正常ないしやや低値と、E に対する Pg の優位性を思わせる結果であり、本型が E, P 分泌の unbalance の形をとった黄体機能異常に基づくものと推定された。さらに細田³⁰⁾は本型の B. B. T. が低温相期間が短縮している事から卵胞期の E-priming の量的、時間的欠如ないし不足が本型の誘因の一つであると E-priming の重要性を指摘している。

いづれにせよ本型の成立機序から考えると従来黄体機能不全として画一的に行なわれている Pg 補充療法には疑問をいだかせる。事実著者ら¹⁰⁾の本型に対する治療成績では rebound 療法、E 補充療法が最も好成績で、本型の治療にはむしろ antiprogesterational activity を有する E 剤投与がより合理的方法と思われ、今後内膜像を示標とした個別的治療法の必要性が考えられた。

(3) 偏在性混合型について

本型は採取日の日付診に一致した正常内膜の同一組織内に隣りあわせる如く、分泌性変化の未熟な内膜が一定のスペースで混在している異常型である。ここでいう混在とは Noyes³¹⁾のいう内膜採取部位による正常範囲内での variety ではなく同一組織内での混在をいう。Traut & Kuder²⁷⁾は同様の組織像を成熟の不規則性の点で“irregular maturation”とよび、Grant¹⁷⁾は習慣性流産婦人の月経前内膜診で増殖期内膜腺の混在像が約8%にあり、これを mixed endometrium とし妊卵の不育の点から本型の重要性を指摘している。

蜂屋^{1, 2)}は本型の成立機序について内膜の局所的反応性の異常としたが、著者の成績でも本型の Pd, Pg, E, Ed 値ともほぼ正常型範囲内であり、本型が内膜の反応性異常を推定する結果であった。Mckelvey^{32, 33)}は月経の延長、過多月経婦人の月経時内膜診で、組織学的に irregular shedding と診断した例で Pd 値が5~10mg/day と決して低値でない事から内膜の反応性異常の存在を推定し、さらに Gilliam¹⁸⁾は分泌期および月経時内膜診より irregular shedding を伴うものは B. B. T. が高温相持続中より月経が開始し、しかも月経持続期間の長い事を報告した。教室細田³⁰⁾も本型の月経発来様式が、高温相持続期間中より発来する破綻型が61.5%と多い事から Mckelvey^{32, 33)}の述べた内膜の irregular shedding の存在を推定している。このような月経時内膜の剝脱・再生不全が増殖期における内膜の均一な成熟を障害し、さらに分泌期において局所的に内膜の成熟を障害し、その結果本型にみられる如く局所的な未熟像が混在するものと推定された。

本型のような内膜の反応性異常についての報告は多いとはいえない。西村¹⁴⁾は B. B. T. より正常黄体機能が推定される例に機能性不全内膜を認める事から、target organ としての内膜の反応性異常の存在を推定し、黄体機能不全内膜というより黄体期不全内膜などの総括的名称を提示している。

(4) 分泌不全型について

本型の形態学的所見は通常月経周期の内膜には出現しない特異な所見のため日付診の困難な異常型で、その形態的所見より A, B の2型に分類した。従来の報告

のうち日付診不能な異常像として Glass¹⁹⁾は分泌期後期例で、間質の浮腫、細胞浸潤、腺腔の鋸歯状形成なく、円形で腺上皮が萎縮状の組織像を secretory hypoplasia の一型とし、また Moszkowski²⁰⁾は内膜が僅少で全く日付診不能な endometrial sclerosis を報告しているが、これらは機能性異常というより背景に器質的異常の存在がうかがわれる。河合⁷⁾は不妊婦人の11%内外において鋸歯状腺腔かむしろ相対的に拡張した傾向の腺で、腺細胞散在形、単層で核・細胞質比が大きく Glycogen 含有量が少なく、間質では浮腫が採取日に相当するかむしろ高度な特異な形態の異常型を Atypische Sekretionsphase とし著者のA型に類似した異常型の存在を報告している。本型の内分泌的検索では症例が少ないため結論を下し得なかつたが、教室細田⁸⁾は本型で E, Pd 共に高値である事、排卵後 E 剤投与後の着床期内膜にて A 型類似の組織像が出現する事から、本型の成立機序を増殖期における強い E 作用の後の排卵後の高単位の E, Pg 作用によるものと推察している。著者の成績でも E, Pg とも低値ではなく、単に黄体機能異常のみでは解決出来ず、河合⁷⁾も A. S. には中枢性が介在している事を示唆している。今後なお詳細な検討が必要と思われた。

II 機能性異常内膜の Glycogen 産生能について

人受精卵の着床は排卵後 6～7 日目に成立するといわれ²⁴⁾、この時期の子宮内膜は受精卵の分化、内膜自身の分泌機能維持のために炭水化物、脂質等の著るしい代謝が行なわれるとされている。さらに着床直後の妊卵の栄養源は内膜被覆上皮および腺上皮からの分泌物で、Hughes²⁵⁾によればその主なものは Glycogen を中心とした糖代謝と酸素の供給があげられている。Zondek²⁶⁾は不妊婦人の内膜 Glycogen 含有量を測定した結果、不妊婦人の 18.4%において Glycogen 含有の少ない事から“Glycopenia uteri”とよび、Hughes²⁷⁾は習流婦人の分泌期内膜診で 15%が日付診上未熟であり、これら全てで Glycogen が組織化学的に少ないか欠如している事から、形態学的異常と Glycogen 含有の相関を明らかにした。この Glycogen の代謝異常が着床前の受精卵の死をまねくと推定し、着床異常と Glycogen 代謝異常の相関に注目した。

さらに Hughes²⁵⁾は正常内膜と機能性不妊婦人内膜内の Glycogen 量を経目的に定量した (mg % Glycogen) 結果、形態的正常内膜では増殖期に低値で排卵後直ちに増加し、月経周期 17～19 日目にピークを形成、以降漸減する結果を得ている。

これと機能性不妊婦人の Glycogen 含有量を比較した結果、後者では明らかに正常内膜に比し低値であると

いう。この結果より Hughes²⁵⁾は着床における Glycogen の意義を明らかにした。

以上の如く従来不妊・不育における Glycogen の意義については定量的方法により推察されているにすぎない。しかし妊卵の着床とその保持に果す Glycogen の役割を考えた場合、単に量的問題ばかりではなく、内膜内における Glycogen の局在性をも当然考慮にいれなければならない。このような観点から著者は機能性異常内膜の Glycogen 産生能とその局在性を明らかにし正常内膜と比較、検討した。

正常内膜の腺では、排卵後 2 日目ですでに核下空胞に一致して Glycogen の産生をみとめ、3 日目を降さらに著明となり腺腔内にも出現する。さらに排卵後 6～7 日目では腺腔内は Glycogen 顆粒にて充滿され Glycogen 産生のピークをむかえる。この時期は妊卵の側からみると妊卵の子宮内膜への接着の時期でもあり、この時期の Glycogen は受精卵の栄養源としての意義を有するものと思われる。

着床期をすぎ排卵後 9 日目を降になると腺の分泌能は不活発となり腺腔内 Glycogen 顆粒は消失し homogenous な濃縮状粘液となる。これに反し血管周囲や被覆上皮下に形成された前脱落膜細胞には細胞質内、さらに細胞間隙に豊富な Glycogen 顆粒が形成される。この間質内 Glycogen は蜂屋²⁸⁾の言う如く妊卵着床の場合の母体血液との交流前の重要な栄養源と考えられる。

以上を要約してみると、着床期をピークとする腺の Glycogen 産生は主に受精卵の栄養源としての意義を有し、前脱落膜細胞形成に伴う間質の Glycogen 産生は母体血管との交流ができるまでの着床卵の主な栄養源となるものと推定される。このように腺と間質は妊卵の着床とその保持の目的のためにそれぞれの役目を分担しており、いずれかの障害あるいは両者の障害が不妊・不育に関連すると思われる。

以上の観点から機能性形態異常内膜の各型の Glycogen 産生能とその意義を考察してみると、同時性異相型は腺と間質の未熟性に伴って着床期においては腺の Glycogen 産生が低下しており、着床期における受精卵の栄養障害による着床障害因子となり、さらに分泌後期においては、前脱落膜形成遅延による間質の Glycogen 産生低下により仮に着床が成立した場合でも着床卵への栄養供給障害から不育に結びつくと思われた。いづれにしる本型では着床障害とその保持の障害の両面より不妊・不育に関連するものと思われる。

次に分離性異相型では形態的に主に腺の分泌性変化が未熟である。本型では前述した様に着床期において 7 例中 5 例で主に腺の Glycogen 産生低下が明らかであつ

た。この事は着床期における妊卵への栄養障害の面で着床障害因子となるものと推定された。杉本の⁹⁾は形態上、本型と類似する促進型16例で12例に Glycogen 産生異常例がある事を報告している。

偏在性混合型では着床期から分泌期後期にわたって腺、間質の Glycogen 産生低下が明らかであったが、さらに形態的に成熟部分においても産生低下をみとめ、全内膜での機能異常がみとめられた。この点での着床障害、着床卵保持障害から不妊・不育との関連が推定された。

分泌不全型は形態的にも腺腔内分泌を欠如するが Glycogen 産生も欠如しており、妊卵の着床保持に不適な環境と思われた。

池沢の¹⁰⁾は著者の分泌不全型A型と形態上類似する異常内膜で Glycogen 欠如ないし不足する事、さらに定量的にも Glycogen 含有量の減少をみとめ不妊・不育との関連を推定している。

以上の事項を要約するならば増殖期を経た後、子宮内膜は妊卵の着床とそれに続く着床卵の発育を助けるべく極めて合目的な Glycogen 産生をいとなんでおり、着床期までは腺が主体で、分泌期後期では間質が主体となつているといえる。したがって各型に特徴ある Glycogen 産生異常を示す機能性形態異常内膜は、何れも受精卵の着床・発育の障害となり不妊・不育の要因となるものと考察された。

稿を終るにあたり終始御指導賜りました蜂屋祥一教授に深謝するとともに教室の諸先生に心より感謝いたします。本論文要旨は第19回日本不妊学会総会、第28回日本産婦人科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 蜂屋祥一：女子不妊症の診断，子宮因子，日産婦会誌，22：722，1970。
- 2) 蜂屋祥一：現代産科婦人科学大系，第7巻A，病理組織検査法：166，中山書店，1972。
- 3) 細田 肇：機能性不妊における子宮内膜因子の研究，日不妊誌，22：191，1977。
- 4) 飯塚理八：着床の研究，第23回日産婦総会宿題報告，東京，1971。
- 5) 田巻勇次：不妊領域における子宮内膜日付診に関する研究，日産婦会誌，28：161，1976。
- 6) 池沢紀郎：不妊症子宮内膜に関する研究，日不妊会誌，7：49，1962。
- 7) 河合信秀：子宮内膜機能不全，特に非典型的な分泌期像と不妊症について，産婦の実際，13：301，1964。
- 8) 国本恵吉：不妊領域における黄体機能不全に関する研究，日不妊会誌，8：123，1963。
- 9) 杉本 修，中堀 等，他：不妊診断の問題点，産

婦治療，16：320，1968。

- 10) 楠原浩二，蜂屋祥一，細田 肇，他：機能性不妊の原因と治療に関する研究，日産婦会誌，28：1062，1976。
- 11) 西村敏雄，杉本 修，他：不妊原因についての統計的観察，日不妊会誌，12：26，1967。
- 12) Chan, M. C.: Development and fate of transferred rabbit ova or blastocyste in relation to the ovulation time of recipients, J. of Exp. Zool. 114: 197, 1950.
- 13) Rock, J. & Bartlett, M. K.: Biopsy studies of human endometrium criteria of dating and information about menorrhagia, J.A.M.A. 108: 2022, 1937.
- 14) Jones, G. S., Aksel, S. & Wenz, A. C.: Serum progesterone values in the luteal phase defects, Obst. & Gynec. 44: 26, 1974.
- 15) Palmer, A.: The diagnostic use of the basal body temperature in gynecology and obstetrics, Obst. Gynec. Survey. 4: 1, 1949.
- 16) Foss, B. A., Herbert, W. H., & Hertig.: The endometrium and sterility, Fertil. & Steril. 9: 193, 1958.
- 17) Grant, A., McBride, W. G. & Moyes, J. M.: Luteal phase defects in sterility, Internat. J. of Fertil. 4: 315, 1959.
- 18) Gilliam, J. S.: Study of the inadequate secretion phase endometrium, Fertil. & Steril. 6: 18, 1955.
- 19) Glass, S. J., Miller, W. & Rosenblum, G.: Secretory hypoplasia of the endometrium, Fertil. & Steril. 6: 344, 1955.
- 20) Vandekerckhove, D. & Dhont, M.: The relationship between serum LH levels, as determined by radioimmunoassay, and the life span of the corpus luteum, Ann. d'Endocrinol. 33: 205, 1972.
- 21) Roland, M.: The use of high oral doses of progesterone to the responsiveness of the endometrium in auovulatory cycles and chronic abortes, The Am. Society for the study of Sterility 11th anual conferance, 1955.
- 22) Jones, G.: Luteal phase defect. Progress in infertility, p 299, Boston, Little, Brown Co., 1968.
- 23) Moszkowski, E., Woodruff, J. D. & Jones, G. E. S.: The inadequate luteal phase, Am. J. Obst. & Gynec. 83: 363, 1962.
- 24) Noyes, R. W., Hertig, A. T. & Rock, J.: Dating the endometrial biopsy, Fertil. & Steril. 1: 3, 1950.
- 25) Arzac, J. P. & Blanchet, E.: Alkaline phosphatase and glycogen in human endometrium, J. Clin. Endocrinol. 8: 315, 1948.
- 26) Noyes, R. W.: The underdeveloped secretory endometrium, Am. J. Obst. & Gynec. 77: 929, 1959.

- 27) Traut, H. F. & Kuder, A.: Irregular shedding and irregular ripening of the endometrium, *Surg. Gynec. & Obst.* 61 : 145, 1935.
- 28) Cooke, I. D. & Morgan, C. A.: Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile women, *J. of Obst. & Gynec. British. Common.* 79 : 647, 1972.
- 29) Good, R. G. & Moyer, D. L.: Estrogen-Progesterone relationship in the development of secretory endometrium, *Fertil. & Steril.* 19 : 37, 1968.
- 30) Tredway, D. R. & Mishell, D. R.: Correlation of endometrial dating with luteinizing hormone peak, *Am. J. Obst. & Gynec.* 117 : 1030, 1973.
- 31) Noyes, R. W.: Uniformity of secretory endometrium, *Obst. & Gynec.* 7 : 221, 1956.
- 32) Mckelvey, J. L., Samuels, L. T.: Irregular shedding of the endometrium, *Am. J. Obst. & Gynec.* 53 : 627, 1947.
- 33) Mckelvey, J. L.: Irregular shedding of the endometrium, *Am. J. Obst. & Gynec.* 60 : 523, 1950.
- 34) Hertig, A. T., Rock, T., & Adams, E. C.: A description of 34 human ova within the first 17 days of development, *Am. J. Anat.* 98 : 435, 1956.
- 35) Hughes, E. C., Jacons, R. D., Rubulis, A. & Husney, R. M.: Carbohydrate pathways of the endometrium, *Am. J. Obst. & Gynec.* 85 : 594, 1963.
- 36) Zondek, B. & Stein, L.: Glycogen content of the human uterine mucosa glycopoenia uteri, *Endocrinol.* 27 : 395, 1940.
- 37) Hughes, E. C.: Ness, A. W. & Lloyd, C. W.: The nutritional value of the endometrium for implantation and in habitual abortion, *Am. J. Obst. & Gynec.* 59 : 1292, 1950.
- 38) 蜂屋祥一: 子宮の環境(上), *Sexual Medicine*, 4 : 26, 1977.

The pathogenesis of the endometrium during nidative period in functional sterility —Especially, its endocrinological background, and the activities of glycogen production and mucopolysaccharide secretion

Koji Kusuhara

1st. Dept. of Obstetrics and Gynecology,
The Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. S. Hachiya)

It has been known that dysfunctional endometrium is one of the factors responsible for in-

fertility, however the mechanism of it has not been elucidated. For the purpose of elucidation of this mechanism, Glycogen (G) and Mucopolysaccharide (MPS) were examined upon 4 types of dysfunctional endometrium with comparison with normal endometrium.

In normal endometrium, G production and MPS secretion in glands began to increase from the 3rd postovulatory day, and these levels reached to the maximum during the nidation period. After 9th postovulatory day, these levels in glands exhibited the tendency to decrease. In stroma, these levels did not show significant increase by nidation period, then G production were increased in predecidual cells with the formation of predecidua.

The findings of each type of dysfunctional endometrium follows:

1) Concurrent splitting type; low level of G production and MPS secretion in glands during nidation period, and low level of G production in stroma in late secretory phases were obvious.

2) Separated splitting type; low level of G production and morphological immature glands were obvious.

3) Localized mixed type; not only in immature part but also in matured part, the production of G was low.

4) Insufficient secretory type; lack of secreted substance in morphological findings and lack of G production were obvious.

These results suggest that G and MPS act on fertilized ovum as nutrition during the nidation period, showing the highest level at the time in normal endometrium. It also suggests that G produced after 9th postovulatory day acts on development of implanted ovum.

In comparison with normal endometrium, each type of dysfunctional endometrium showed significant differences in G production and MPS secretion. In conclusion, it can be considered that insufficiency of G production and MPS secretion is one of the factors responsible for disturbance of nidus implantation and development.

(受付: 昭和52年12月20日, 特掲)

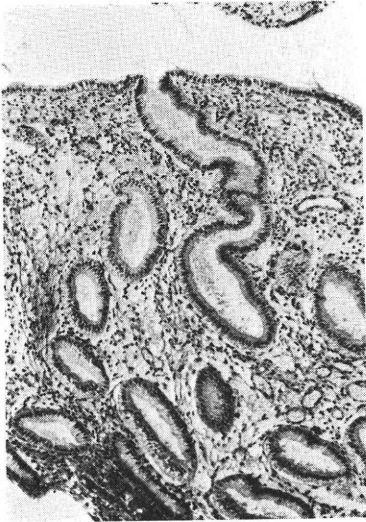


写真 1 同時性異相型

排卵後 7 日目採取。腺上皮は一部偽重層部分を認め、所々に核下空隙も存在し日付診断は排卵第 2 日目。腺・間質両成分の遅延像

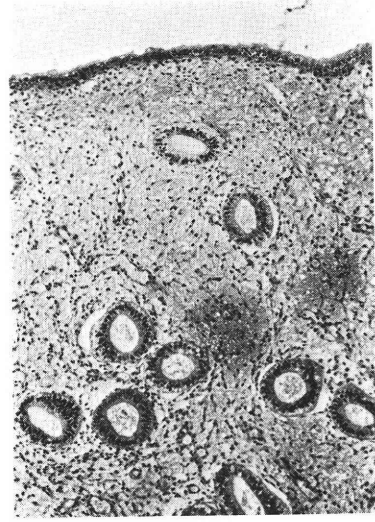


写真 2 分離性異相型

排卵後 7 日目採取。腺は部分的に偽重層部分あり腺上皮円柱状、不規則な核下空隙あり 2 日目相当、間質は著明な浮腫と naked nuclei 型細胞をみとめ 7 日目相当。腺・間質両者間の解離像

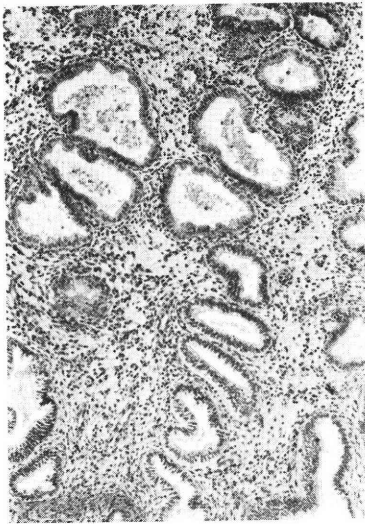


写真 3 偏在性混合型

排卵後 9 日目採取。左上方部腺は腺細胞は低く方形、腺腔側辺縁やや不鮮明で 9 日目相当であるのに対し右下方の腺は偽重層と部分的核下空隙あり 3 日目に相当。未熟な部分の混在像



写真 4 分泌不全型 A 型



写真 5 分泌不全型 B型

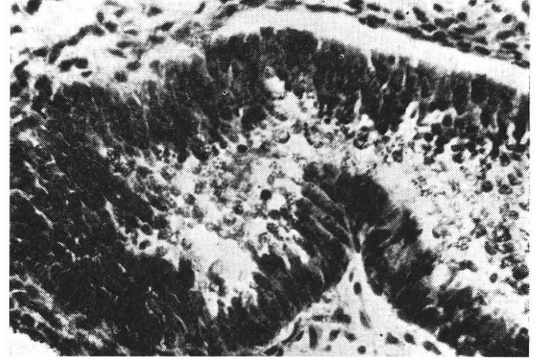


写真 6 内膜腺腔内 Glycogen (PAS 染色)
排卵後7日目採取. 腺腔内の微細な Glycogen
顆粒像

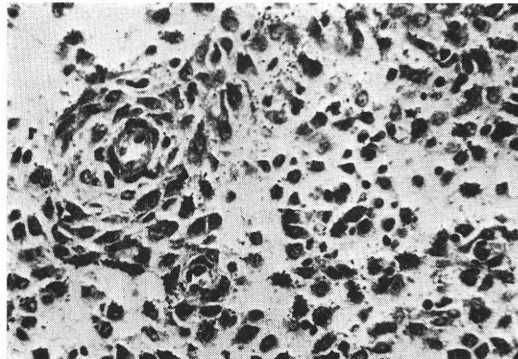


写真 7 前脱落膜細胞質内および細胞間隙内の
Glycogen 顆粒像 (PAS 染色)
排卵後12日目採取正常内膜型. 血管周囲の前脱
落膜細胞の細胞質内および細胞間隙内に比較的
集簇して存在する Glycogen 顆粒像

不妊外来妊娠成功例の妊娠, 分娩経過の検討

Review of Pregnancy and Delivery in 171 Infertility Patients

横浜市立大学産科婦人科学教室

白水 功 鈴木 直行

Isao SHIRAMIZU Naoyuki SUZUKI

植村 次雄 塩島 令儀

Tsuguo UEMURA Yoshinori SHIOZIMA

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

治療により, 妊娠に成功した不妊症患者171例の妊娠経過, 分娩経過について観察した. 流産率は, 対照群と差がなく, 早産率が高い事が認められた. 特に排卵障害患者では, 予定日超過分娩が少なく, 短時間分娩が多い事が認められた.

緒言

不妊症の原因, 治療等に関する統計調査は極めて多く, 又, 不妊症患者の妊娠成功例における妊娠経過についての報告は散見するが, 分娩経過についての報告は殆どない. 本研究の目的は, 不妊症患者, 特に排卵障害患者の妊娠, 分娩経過を知る事によつて, より適切な妊娠及び分娩管理を見出す事にある.

研究対象及び研究方法

昭和47年1月から, 昭和50年12月迄の4年間に, 横浜市立大学病院, 及び横浜市民病院において, 不妊期間1年以上の不妊症患者で, その後妊娠に成功した例につき, 妊娠, 分娩経過を検討した. 追跡し得た妊娠成功例は171例で, うち147例(84.8%)が生児を得た. 147例

中, 排卵障害の認められない患者(以下, 正常排卵群)92例, 排卵障害患者(以下, 排卵障害群)55例であつた(Table 1). 尚対照群には, 昭和49年度横浜市立大学産科婦人科学教室産科統計を用いた. 又, 流産統計は田中¹⁾, 楠田²⁾, 藤原³⁾, 高野⁴⁾の調査を対照とした.

研究成績

1. 妊娠経過

流産は, 正常排卵群15.2%, 排卵障害群18.2%で, 対照群10.1~25.6%と有意差がなかつた(Table 2). 早産は, 正常排卵群23.9%, 排卵障害群18.2%と, 何れも対照群8.6%よりも有意に高率を示した($P < 0.005$). これに対し予定日超過分娩は, 正常排卵群6.5%, 排卵障害群1.8%, 対照群8.0%で, 不妊症患者及び, 正常排卵群と対照群では, 有意差認められないが, 排卵障害群と対照群を比較すると有意差($P < 0.005$)をもつて, 排卵障害群に低率を示した(Table 3). 妊娠合併症を, 前期破水, 妊娠中毒症, 羊水混濁, 陣痛微弱, 癒着胎盤, 分娩時出血, 死産では何れも対象群に比し差が認められなかつ

Table 1 Sterile Women

Ovulatory Women	92
Anovulatory Women	55

Table 2 Abortion

	田中	楠田	藤原	高野
Ovulatory Women	14(15.2%)			
Anovulatory Women	10(18.2%)			
	11.7%	16.7%	10.1%	25.6%

Table 3 Numbers of Parturients

	Ovulatory Women	Anovulatory Women	In '74 Total Parturients
Premature Labor	22* (23.9%)	10* (18.2%)	(8.6%)
Mature Labor	64 (69.6%)	44 (80.0%)	(82.7%)
Overterm Labor	6 (6.5%)	1* (1.8%)	(8.0%)

(* P<0.005)

Table 4 Pathology of Labor & Pregnancy

	Ovulatory Women	Anovulatory Women	In '74 Total Parturients
Early Rupture of the Bag	9 (9.8%)	4 (7.3%)	(20.8%)
Toxemias of Pregnancy	2 (2.2%)	4 (7.3%)	(4.5%)
Spoiled Amniotic Fluid	6 (6.5%)	3 (5.5%)	
Weak Pains	1 (1.1%)	1 (1.8%)	(6.1%)
Placenta Accreta	2 (2.2%)	1 (1.8%)	(3.9%)
Abnormal Hemorrhage	5 (5.4%)	4 (7.3%)	(5.8%)
Atonic Bleeding	1 (1.1%)	0	(0.9%)
Still Birth	1 (1.1%)	1 (1.8%)	(1.7%)

た. 正常排卵群の死産は, 妊娠23週で, 早期破水, 遂落分娩によるものであり, 排卵障害群の死産は, 妊娠34週で原因不明の胎内死亡によるものであった (Table 4).

2. 分娩経過

分娩時間について, 初産婦では28時間以上, 経産婦では18時間以上を遷延分娩とし, 初産婦6時間以内, 経産婦2時間以内を短時間分娩とした. 正常排卵群の遷延分娩は, 初産婦7.6%, 経産婦2.2%で, 短時間分娩は, 初産婦10.9%, 経産婦2.2%であった. これに対し, 排卵障害群では, 初産婦, 経産婦, 共に遷延分娩が0%で, 短時間分娩が27.3%であった. 即ち短時間分娩は, 対照群 (初産婦12.0%, 経産婦4.1%) に比して, 正常排卵群では, 差が認められないが, 排卵障害群では, 有意に高率を示した ($P<0.05$). 逆に遷延分娩は, 正常排卵群では差が認められないが, 排卵障害群では圧倒的に低率を示した (Table 5). 帝王切開率, 児の生下児体重,

Apgar Score は Table 6, 7, 8 に示す如くで, 排卵障害群には産科手術例が全くなかった.

3. 症例

症例 1 24歳, 原発性不妊症, 第1度無月経, 不妊期間4年3カ月

clomiphene 投与後の排卵で妊娠, 妊娠3カ月で切迫流産, ホルモン療法を行った. pregnogram (図1) に示す如く, 尿蛋白, 浮腫を認め, 子宮底がやや低い順調に経過し, 妊娠38週2日で, 陣痛3分間歇となつて約3時間後に全足位で2200gのSFD男児出産した. 分娩時間は4時間31分と短時間分娩であった.

症例 2 34歳(高年初産婦), 原発性不妊症, 第2度無月経, 不妊期間6年2カ月

HMG-HCG と clomiphene 併用療法で排卵し妊娠, pregnogram (図2) に示す如く, 尿蛋白, 尿糖認めるが, 子宮底順調に発育する. 妊娠39週6日で, 内診点数

Table 5 Duration of the Labor (I + II stage)

Primipara	Ovulatory Women	Anovulatory Women	In '74 Total parturients
Time > 28 hrs.	7 (7.6%)	0	8.1%
Time < 6 hrs.	10 (10.9%)	15 (27.3%)*	12.0%
Multipara			
Time > 18 hrs.	2 (2.2%)	0	4.9%
Time < 2 hrs.	2 (2.2%)	0	4.1%

(* P < 0.05)

Table 6 Obstetrical Operations

	Ovulatory Women	Anovulatory Women	In '74 Total Parturients
Caesarean Section	5 (5.4%)	0	5.4%

Table 7

	Ovulatory Women	Anovulatory Women	In '74 Total Parturients
SFD	3 (3.3%)	2 (4.4%)	9.9%
LFD	4 (4.4%)	2 (4.4%)	3.4%

Table 8 Apgar Score

	Ovulatory Women	Anovulatory Women	In '74 Total Parturients
0~ 2	1 (1.1%)	2 (3.6%)	(1.9%)
3~ 6	9 (9.8%)	2 (3.6%)	(6.2%)
7~10	79 (85.9%)	48 (92.8%)	

2点 (梅沢法) だったが、2日後、内診点数8点となり入院、入院後2時間32分と短時間分娩で3250gの女児娩出した。

症例 3 38歳 (高年初産婦)、原発性不妊症、第2度無月経、不妊期間5年8カ月

clomiphene-HCG 療法で排卵、妊娠し、妊娠4カ月で切迫流産、ホルモン療法を行った。pregnogram (図3) に示す如く、尿蛋白、浮腫、高血圧を認めたが、妊娠40週6日で2925gの女児娩出した。分娩時間は2時間10分と短時間分娩であった。

考 按

横浜市立大学病院及び、横浜市民病院の不妊クリニックで、診療中妊娠成功した171例の妊娠経過、分娩経過に関する統計調査を行った。

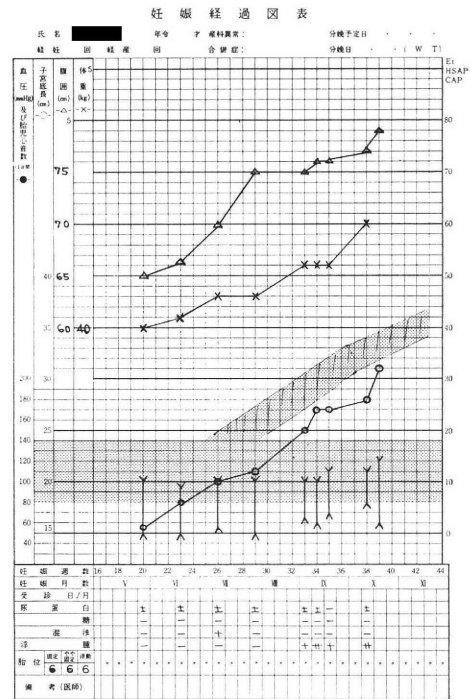


図 1

1. 妊娠経過

流産率については、田中¹⁾11.7%、楠田²⁾16.7%、藤原³⁾10.1%、高野⁴⁾25.6%と報告している。今回の成績では、正常排卵群 (15.2%)、掛卵障害群 (18.2%) 共に、諸家の報告と有意差を認めなかった。不妊症患者妊娠成功例の早産率についての報告は少なく、田中¹⁾が7.8%、Goldfarb⁵⁾が15.0%、高野⁴⁾が4.6%と述べているにすぎない。我々の成績では、正常排卵群 (23.9%)、排卵障害群 (18.2%) 共に対照群 (8.6%) に比して有意に高率

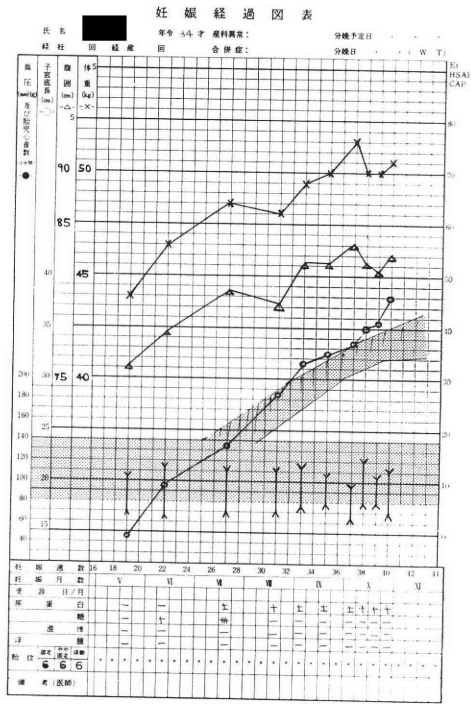


図 2

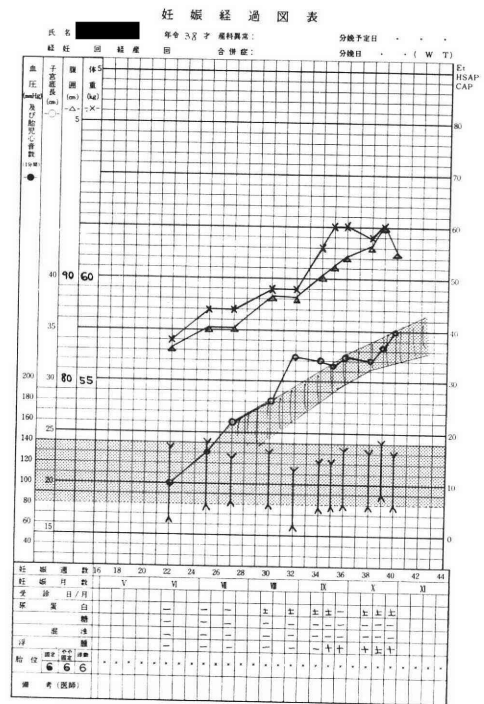


図 3

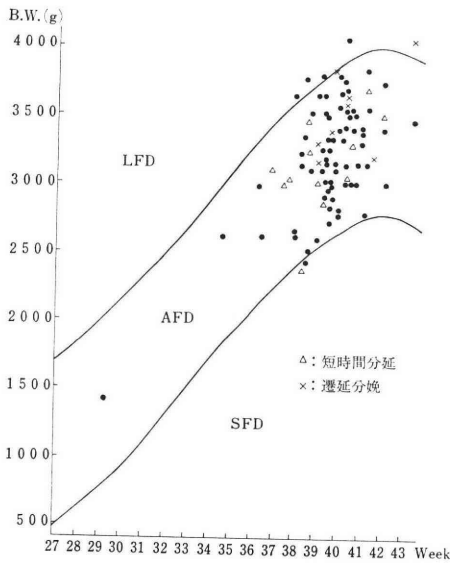


図 4 Ovulatory women.

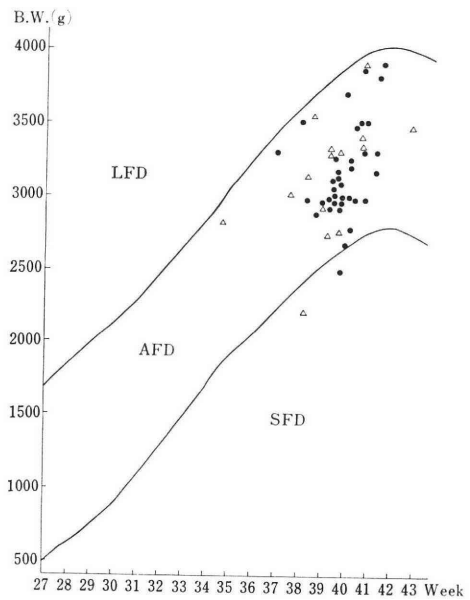


図 5 Anovulatory women.

である事が認められた。これに対して予定日超過分娩については、排卵障害群 (1.8%) が対照群 (8.0%) より有意に少い事が認められた。

これは不妊症患者が妊娠しにくい原因、例えば卵巣機能異常、炎症、子宮の腫瘍等、いずれも妊娠維持にとって不利な条件であると考えられ、妊娠初期に十分な安静

と加療で流産を予防し得ても、早産が多く、予定日超過分娩が少いという結果をまねくものと思われる。

2. 分娩経過

不妊症患者妊娠成功例の分娩経過に関する報告は殆どなく、わずかに田中氏が帝王切開 6%、遷延分娩 4.8%、

高野⁴⁾が帝王切開4.6%と産科の常識の線を越えるものではなく、正常婦人の場合に比して相異がないと報告しているにすぎない。我々の成績では、初産婦短時間分娩は、排卵障害群(27.3%)と対照群(12.0%)、又排卵障害群と正常排卵群(10.9%)で有意差あり、排卵障害群に短時間分娩が多い事が認められた。又、遷延分娩は排卵障害群に皆無であった。そこで図4、5の如く、正常排卵群、排卵障害群別に児の生下児体重、分娩時週数、分娩時間の関係を図示してみたが、正常排卵群の短時間分娩12例中、AFDが殆どでSFDは1例のみであり、排卵障害群の短時間分娩症例では、AFDが殆どでSFDは15例中、わずか1例認められたにすぎなかつた。又在胎週数も38週から42週の範囲が、15例中、13例であった。従つて排卵障害婦人に短時間分娩が多い原因は、分娩時週数や、児体重によるものではないと思われる。この原因については、明らかでないが、排卵障害婦人における間脳—下垂体—卵巢系の機能が関与している可能性も否定し得ない。

結 語

横浜市立大学病院及び横浜市民病院不妊クリニックで妊娠成功した171例を対象として統計検討した所、不妊症患者(正常排卵群、排卵障害群)に早産率が高い事が認められた、特に排卵障害群に予定日超過分娩が少く、短時間分娩が多い事が認められた。これらの原因については、明らかでないが、更に今後症例数を増やして検討すると共に内分泌学的検討をする必要がある。いずれにしろ排卵障害婦人に、排卵誘発して妊娠した症例の分娩経過を知る事が、このような婦人のより良い分娩管理上必要と思われる。

文 献

- 1) 田中良憲：不妊外来における妊娠例の検討，特に予後に対する追跡調査，産婦世界，24：81，1972。
- 2) 楠田雅彦，立山浩道，熊本熙史，中村正彦：当科不妊外来における妊娠成功例の検討，日不妊会誌，16：122，1970。
- 3) 藤原幸郎，小坂博治，山本孝也，劉松森：不

妊患者・妊娠成功例の検討，日不妊会誌，16：332，1970。

- 4) 高野 昇，清水三郎，高見沢裕吉：当科不妊外来における妊娠例の検討，日不妊会誌，20：383，1975。
- 5) Goldfarb, A. F. et al. : Criticel review of 160 clomiphene related pregnancies, Gbst. & Gyne., 31 : 342, 1968.

Review of pregnancy and delivery in 171 infertility patients

Isao Shiramizu Naoyuki Suzuki,
Tsuguo Uemura and
Yoshinori Shiozima

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

A follow-up study was made of the course of pregnancy and delivery in a series of 171 cases of infertility at the Yokohama City University and Yokohama Municipal Hospitals in which the patients successfully conceived after infertility of more than one year's duration.

The results indicated that the incidence of premature birth was higher among those patients with a previous history of infertility and also that delivery past the expected date of confinement was less frequent and a short duration of labor was more frequent notably in the presence of anovulatory women.

There is no denying the possibility that abnormalities of the thalamo-pituitary-ovarian system in women with ovulatory disturbance might be concerned in these phenomena, the true causes of which still are not clear.

In all events, it seems necessary to investigate the course of delivery following conception achieved by induction of ovulation in cases with anovulatory women.

Knowledge thus gained will certainly prove of help in the better management of delivery in such women.

(受付：昭和52年8月3日)

スパイラリングの臨床成績

Clinical Evaluation on Spira-ring

中央鉄道病院産婦人科

長野正男 佐藤肇 雨宮定夫
Masao NAGANO Hajime SATO Sadao AMEMIYA

山本幸彦 大橋浩文
Sachihiko YAMAMOTO Hirofumi OHASHI

Department. of Obstetrics & Gynecology, Central Hospital
of Japanese National Railways

1974年12月31日を cutoff date とし、1965年9月以降スパイラリングを挿入した451例、総計16,249.5婦人月の長期臨床成績を、Tietze-Lewit の方法で算出した。

6年の純累積妊娠率は5.8%、脱出率2.5%、出血・疼痛による除去率23.1%であつた。累積継続率は2年まで急速に減少するが、それ以後の減少は緩かで、50%以下となつたのは6年を過ぎてからであつた。

以上の成績から、本型は有用性の高い IUD であるといえる。また、成績の向上のためには、術後管理の重要性を強調した。

定期交換について検討したところ、交換によつて、むしろ妊娠率が増加したという興味ある結果をえた。定期交換の必要性の有無については、IUD の避妊作用持続期間などの問題を明らかにした上で、再検討する必要がある。

緒言

1928年に登場した Gräfenberg ring は、社会的背景のため抹殺されたが、第二次大戦後の人口爆発を契機に、Pill について、IUD が“新しい避妊法”の名のもとに、再び登場してきた。

以来、多種多様な型のものが考案され試用されてきた。初め、Lippes Loop に代表される挿入除去が容易な型が出現し、ついで、避妊効果を高め副作用を減ずるよう改良が加えられ、近年は、銅イオンの相乗効果を利用した Cu-T、Cu-7 や、徐放性黄体ホルモン含有の Gra-vigard などの bioactive device が主流となつている。

しかるに、わが国では、挿入除去に頸管拡張を要する太田リングと優生リングのみが、公認されているにすぎない。

1965年、太田は諸外国の IUD と同様に、頸管拡張を要しないスパイラリングを試作した。われわれは、1965年9月から10年余にわたつて本型を試用し、600症例をこえるに至つた。この間、本型の臨床成績、副作用原因、避妊機序などについて検討してきたが、ここでは、臨床

成績を報告するとともに、わが国特有の定期交換について、二、三の考察を加えたい。

実験対象、実験方法

対象は1965年9月から1974年12月までの間に、当科で本型を挿入した451例である。このうち、他型から本型へ交換したものおよび既往に IUD の使用経験があつたもの118例、使用経験の全くなかつたもの333例で、これらの初回挿入時年齢、妊娠回数、分娩回数を表1に示すが、両者間に差を認めない。

定期交換の問題を検討するため、対象者を以下の4群に分けた。

A群：全症例について交換を中止とせず継続とみなしたものの

B群：全症例で初回挿入後中止または交換までの first segment のみ

C群：A群で、既往に IUD 経験のないもの

D群：B群で、既往に IUD 経験のないもの

ただし、本型除去後期間をおいて再挿入したものは、統計から除外した。

Table 1 Subjects

Age at First Insertion											
	No. of Cases	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	over45	Average			
Cases with Experience	118	1	9	44	37	24	3	35.4±4.6			
Cases without Experience	333	10	67	126	96	32	2	33.1±4.8			
Total Cases	451	11	76	170	133	56	5	33.7±4.8			

Number of Pregnancy											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Average
Cases with Experience	5	15	33	28	18	9	4	6			4.0±1.7
Cases without Experience	13	55	80	75	45	38	15	4	3	5	4.0±1.8
Total Cases	18	70	113	103	63	47	19	10	3	5	4.0±1.8

Number of Delivery									
	0	1	2	3	4	5	6	Average	
Cases with Experience	1	7	76	30	1	2	1	2.3±0.8	
Cases without Experience	1	28	214	78	10	1	1	2.2±0.7	
Total Cases	2	35	290	108	11	3	2	2.2±0.7	

Table 2 Categories of Terminations or Events (Tietze, C. and Lewit, S., 1973)

Use-related Terminations
Accidental pregnancy
Expulsion
Removal for bleeding and/or pain
Removal for other medical reasons
Removal for planning pregnancy
Removal for other personal reasons
Non-related Terminations
Removal at investigator's choice
Release from study (RFS)
Loss to follow-up (LFU)

挿入後は、異常のない限り、7日、1、3、6カ月目、以後6カ月毎に来院させ、経過を観察した。また、挿入前、および挿入後は1年毎に腔細胞診を、交換あるいは除去時は、リング付着子宮内膜の組織診、およびリング付着 debris の細胞診を施行した。当該受診日に来院しないものには、呼出しあるいは電話または書面で経過をチェックした。

定期交換は、当初は1~2年、ついで2~3年毎とした。初回挿入から交換までの在置期間は10~72月、平均25.3月であった。

成績の統計処理は1973年の Tietze-Lewit の勧告¹⁾に準拠した。Tietze は中止理由を、use-related の6項

目、non-related 3項目(表2)に分けているが、われわれは、本型に特有な後述の部分下垂を含めた下垂と、定期交換とをそれぞれ別項目とした。これらは Tietze の方式での investigator's choice に含めるべきかも知れない。また、出血を中止理由とするものには、症状は軽微ではあるが、出血に関連した理由で中止したと推定されたものも含めた。これらは other medical または other personal reasons にあたるかも知れないが、副作用としての出血を検討するため、出血の項に一括して扱った。

Cutoff date は1974年12月31日とした。

成績

各群ともほぼ同一の傾向を示したので、主としてA群の成績(表3)について述べる。

I 純累積継続率 (Net Cumulative Continuation Rate)

A群の純累積継続率は1年81.5、2年69.3%と急速に減少するが、以後の減少は緩かとなり、50%以下となるのは6年以後であった。未経験のC群では3年で58.2%と、A群との開きが4.0%と最大になるが、以後、差の拡大を認めなかつた。

1、2年の継続率は、諸外国の成績²⁾の上位の値で、満足すべき acceptability があるといえる。

II 中止理由

Table 3 Net cumulative pregnancy, expulsion, removal, and continuation rates

	No. of Cases Entering the First Month of Each Period	Woman Months of Use	Net Cumulative Event Rate per 100 Women					Other Personal	Net Cumulative Continuation Rate
			Pregnancy	Expulsion	Bleeding/Pain	Removals for			
						Other Medical	Planning Pregnancy		
One Year	451	4,496.0	2.0 (0.9-3.9)	1.7 (0.7-3.4)	11.8 (8.7-15.0)	0.7 (0.2-2.1)	1.3 (0.4-2.9)	1.0 (0.3- 2.5)	81.5 (77.7-85.4)
Two Years	311	7,696.0	3.1 (1.3-4.8)	2.2 (1.0-4.2)	18.2 (14.3-22.1)	0.7 (0.2-2.1)	3.2 (1.4-5.0)	3.2 (1.4- 5.0)	69.3 (64.7-74.0)
Three Years	235	10,158.5	4.1 (2.0-6.1)	2.5 (1.2-4.6)	19.4 (15.4-23.4)	1.1 (0.3-2.7)	3.8 (1.8-5.8)	7.0 (4.2- 9.7)	62.2 (57.2-67.1)
Four Years	186	12,146.5	4.4 (2.3-6.6)	2.5 (1.2-4.6)	20.9 (16.7-25.0)	1.1 (0.3-2.7)	4.2 (2.1-6.3)	7.7 (4.8-10.6)	59.2 (54.1-64.3)
Five Years	150	13,766.5	5.3 (2.9-7.7)	2.5 (1.2-4.6)	22.1 (17.8-26.4)	1.1 (0.3-2.7)	4.2 (2.1-6.3)	9.0 (5.8-12.1)	55.9 (50.7-61.1)
Six Years	122	15,003.0	5.8 (3.2-8.4)	2.5 (1.2-4.6)	23.1 (18.7-27.5)	2.1 (0.8-4.5)	4.2 (2.1-6.3)	11.0 (7.4-14.6)	51.4 (46.0-56.7)
Seven Years	85	15,799.5	6.5 (3.7-9.3)	2.5 (1.2-4.6)	24.5 (20.0-29.1)	2.1 (0.8-4.5)	4.2 (2.1-6.3)	16.0 (11.3-20.6)	44.2 (38.7-49.8)
Eight Years	48	16,249.5	6.5 (3.7-9.3)	4.1 (1.7-6.5)	24.5 (20.0-29.1)	2.1 (0.8-4.5)	4.2 (2.1-6.3)	19.0 (13.8-24.3)	39.6 (33.9-45.2)

Table 4 Cases terminated by pregnancy

Case	Age	Grav	Para	Experience	Ordinal following First	Month Insertion Last	Ring in place or expell	Prognose
1	36	5	2	OTA-M.R.	4	2	in place	ind. ab.
2	31	4	2	—	20	5	in place	ind. ab.
3	39	3	2	—	32	19	in place	ind. ab.
4	27	2	2	—	13		expell	deliv.
5	26	1	1	—	23	10	in place	ind. ab.
6	25	2	1	—	4		?	ind. ab.
7	36	4	2	OTA-M.R.	50	29	in place	ind. ab.
8	31	4	2	—	10		?	ind. ab.
9	37	3	2	OTA-R.	57	22	?	ind. ab.
10	30	2	2	—	8	5	in place	ind. ab.
11	36	3	2	—	33	13	in place	ind. ab.
12	29	2	2	—	4		expell	ind. ab.
13	34	2	2	—	7		in place	ind. ab.
14	39	2	2	—	46	18	in place	ind. ab.
15	28	1	1	—	11		in place	deliv.
16	39	6	2	—	33	2	in place	ind. ab.
17	39	5	3	—	77	7	in place	ind. ab.
18	32	2	2	—	67	15	in place	ind. ab.
19	35	3	2	—	8		in place	sp. ab.
20	37	5	3	Wing	19		in place	ind. ab.

Use-related termination には、妊娠、自然脱出、出血、疼痛、他の医学的理由、妊娠希望、他の個人的理由による除去の6項目(表2)がある。このうち、中止率をもつとも左右する前三者について述べる。

1. 妊娠

本実験期間中20例の妊娠が認められた(表4)。初回挿入後の妊娠8例、交換後のもの12例であった。初挿時の妊娠では、6カ月以内2例、1年以内6例と1年以内の

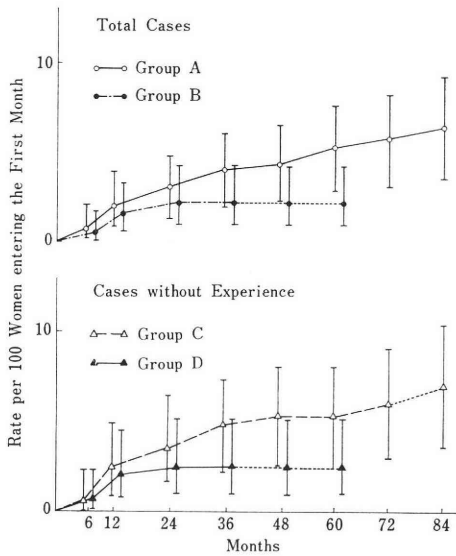


Fig. 1 Net cumulative pregnancy rate

ものが多かったが、交換後のものでは、半数が最終交換後1年以上を経過して妊娠していた。症例1, 10は下降を認め短期間で交換した例で、下降と妊娠との関係を示唆するものである。

純累積妊娠率は、1年2.0, 2年3.1%で、諸外国のものとはほぼ同様であった。

各群の累積妊娠率を比較したものが図1である。この成績は、定期交換はむしろ累積妊娠率を高める危険性があることを示唆している。

これら妊娠例で子宮内器具在否を確認しえたものは、他医院にて中絶をうけた3例を除いた17例で、うち2例は不感脱出例(症例4, 12)であった。

また、妊娠例には、無症状のため、定期的に来院しな

かった症例が少なくなかったことは、定期検診の重要性を再認識させるものである。

2. 自然脱出

自然脱出は11例で、完全脱出6例、部分脱出5例であった(表5)。完全脱出の1例(症例3)は脱出に気づいていない。

在置中副作用のあつたものは2例のみで、いずれも出血であった。脱出時に血性帯下を訴えたものは2例にすぎず、他の9例はいずれも無症状であった。

症例11を除き、すべて初挿時のもので、挿入後1年以上が多かった。

純累積脱出率は、1年1.7, 2例2.2%で、諸外国のdeviceに比し極めて低率であった。

3. 出血・疼痛による除去

本理由による中止例(A群)は87例で、6カ月以内29例33.7%, 1年以内49例, 56.3%, 2年以内72例, 82.8%であった。平均装着期間は16.1月であった。

純累積中止率は、6カ月, 1年, 2年それぞれ6.8, 11.8, 18.2%と増加したが、以後の増加率は軽度であった。

症状としては、すべて出血で、疼痛によるものはなかった。また、在置期間の短いものでは月経過多が、長いものでは不正出血や月経持続日数の延長によるものであった。後者には、その症状は軽微ではあるが不安感のため除去を希望した症例が含まれている。本来、この不安感による除去は、Tietzeの other medical reasonsに含めるべきであろうが、その根底に出血があるため、本項目に含めた。このような症例では、定期交換の時期に中止するものが多く、かつ、20歳代および40歳代にこの傾向が強い。

Table 5 Cases terminated by expulsion

Case	Age	Grav.	Para.	Experience	Ordinal following First	Months Insertion Last	Complaints		Expulsion	
							Period in place	Expelled time	noticed or innocent	complete or partial
1	39	3	2	OTA-R.	9		—	—	notice	complete
2	33	6	2	? Type	13		—	—	notice	complete
3	29	3	2	—	26		spotting	—	innocent	complete
4	25	1	1	—	2		—	—	notice	complete
5	26	1	1	OTA-R.	2		—	—	notice	complete
6	30	2	2	—	9		—	bloody disch.	notice	complete
7	38	6	2	—	5		—	—		partial
8	34	1	1	OTA-M.R.	16		bloody disch.	bloody disch.		partial
9	26	3	1	—	7		—	—		partial
10	31	3	3	—	1		—	—		partial
11	38	4	2	—	96	6	—	—		partial

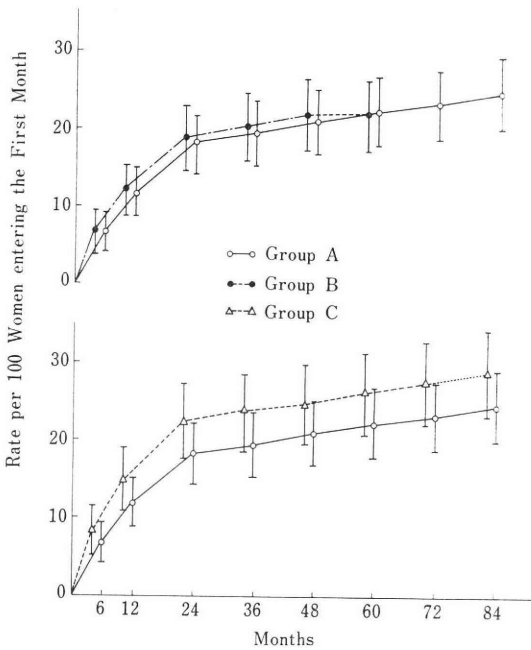


Fig. 2 Net cumulative removal rate for bleeding/pain

以上のような理由で、比較的高い中止率となつたのであろう。

各群の中止率を比較(図2)すると、定期交換によつて中止率は改善されない。また、当然のことながら、使用経験のないもの(Group C)では中止率が高いが、それも2年までで、以後その差は広がらなかつた。

4. その他の中止理由

A群の上記以外の理由による中止例数およびその平均装着期間は、他の医学的理由6例,31.3月,妊娠希望15例,18.2月,他の個人的理由43例,42.6月。Non-relatedでは、investigator's choice 12例, RFS 9例, LFU 16例, “下降” 15例であつた。

考 按

1962年, IUD の第1回国際会議が New York で開催されるや, IUD は新しい避妊法として一躍脚光を浴びた。これを契機に、それまで長い歴史をもちながらも、本法にむしろ批判的であつたわが国の研究機関でも、にわかに研究が活発となり、1974年8月, 実に42年目にして、太田型リングに限つて、避妊器具として公認されるに至つた。

世界的に多種多様な IUD が考案され試用されてきたが、避妊法としてのすべての条件を満足させるものは、残念ながら完成されていない。現在、もつとも注目を浴びているのは、第三世代の bioactive device³⁾⁴⁾である。

われわれは、1965年からスパイラルリングを試用してきた。本型は太田リングと Margulie spiral の折衷型で、第二世代に属す。サイズは一種類のみである。

ところで、わが国では受胎調節の効果判定には、主として Stix-Notstein 法が用いられてきた。在来型の効果判定には、本法をはじめ、実に種々雑多な判定法が用いられ、相互の成績を比較することは勿論、諸外国の成績と比較することは、全く不可能であつた。

現在、Tietze-Lewit の算出方式が世界的に IUD の効果判定基準となつている。1967年, Tietze は IUD の acceptability と effectiveness を検討するため、中止理由を9項目に分類し、一定の算出法を用い、純累積継続率、純および粗累積中止率などを算出することを提案した。この提案では、再挿入後の late segment は別症例として扱つたが、1973年の勧告では、この late segment は統計から除外し、初回挿入から初回除去までの first segment のみで算出するよう改正した。

われわれはスパイラルリングの成績を算出するにあたり、二、三の問題点に遭遇した。

その一つが定期交換である。定期交換はわが国独自のもので、諸外国では異常のない限り除去を行なわない。われわれは除去と挿入を同時に行ない、また、型やサイズの変更のないものを定期交換した。従つて、acceptability をみるためには、定期交換はむしろ継続として取り扱う方が妥当と考えた。加えて、定期交換の意義を検討するため、前述のように4群に分けて比較検討した。

また、Tietze の中止項目にないものに下降がある。スパイラルリングでは、device 全体の下降のほか、既に報告⁵⁾したように、平面変形による部分下降がある。これら下降による除去は、investigator's choice に含めるべきかもしれないが、下降の問題を検討するため、別項目とし、non-related に含めた。

Tietze の方式に準拠して、われわれの451例の成績を検討した。症例数は必ずしも多くないが、われわれのように長期間にわたる成績は未だ報告されていない。諸外国の成績は1~2年にすぎず、従つて、成績の比較は1, 2年の成績をもつてするほかない。

スパイラルリングの累積継続率は、諸外国の device の成績のうちの優れた部類に属し、acceptability が高いことを示した。継続率が50%以下となるのは、挿入後6年以降で、前半は副作用、後半は個人的理由による中止率の増加にもとづくものであつた。

累積妊娠率は標準的値であつた。

累積自然脱出率は極めて低く、不活性型の 1/5~1/10、活性型に比べても遙かに低率であつた。これはスパイラ

リングの骨軸周辺に巻いたコイルの効果によるものであろう。

医学的理由による累積除去率は、不活性型に比べ若干低率ではあるが、活性型とは同様なし若干高い成績を示した。これは、前述したように、副作用による不安感のため中止したのではないかと推定されるものまで含めたため、高率となつたと考えられる。事実、公認後は不安による中止例は減少し、止血剤投与により継続する症例も増えている。また、1976年から硬度を増した材質のものを使用しているが、変形率が少なく、副作用も減少したように思われる。

太田型リングとの比較は、比較しうる文献も見当らないので、不可能であるが、われわれの太田リングの少数例の経験からみて、太田リングの方が副作用の出現率が低く、症状の持続期間も短いようである。

以上の各 event の出現は、従来6カ月以内が多いといわれていたが、スパイラリングでは、2年までは増加傾向が認められた。従つて、この間厳重に管理する必要がある。

次に、わが国特有の定期交換について、臨床成績にもとづいて、われわれの見解を述べたい。

われわれの成績では、定期交換によつて、副作用による中止率や自然脱出率を減少させるとはいえず、むしろ逆に、妊娠率が増加したという注目すべき成績がえられた。また、交換後、出血などの副作用が消失するまで、かなり期間を要することなどを考え合わせると、現在の device では、定期交換の必要性を疑問視するものである。

しかし、IUD の避妊機序の詳細は未だ解明されていない。挿入された IUD が、いつまで避妊に必要な作用を持続しうるかが解明されない限り、諸外国のように除去の必要性がおこるまで装着を続けた方がよいのか、或いは、わが国のように定期交換した方が理想的かを、即断することはできない。

われわれは、本実験以後、定期交換の期間を5年以上に延長し、検討中である。

IUD 法実施に当り、最も重要なことは定期的な follow-up である。妊娠例に定期的に受診しなかつた症例が多かつた事実は、これを裏づけるものである。

スパイラリング在置のまま分娩した2症例を経験したが、妊娠、分娩経過に異常をみず、また、児にも異常を認めなかつた。

また、spacing の目的で使用した15例は、除去後、諸家の報告と同様、妊孕性に影響を与えず、妊娠分娩経過および児に異常は認められなかつた。

ところで、諸外国の IUD はいずれもレ線撮影のためのバリウムを含有し、bioactive のものでは、さらに銅線や黄体ホルモンが付加されている。これらの長期使用による生体作用や催奇形の問題は、十分に明らかにされているとはいえない。長期使用という観点から、IUD の材質について、その安全性を今後とも十分検討してゆくことが必要である。われわれの細胞診、組織診の成績では、長期装着例でも、問題となるような異常所見は認められなかつた。

なお、われわれは現在まで重篤障害例は、1例も経験していない。

スパイラリングのサイズは、現在一種類にすぎず、すべての子宮腔に適合し、かつ、失敗率を減少させるためには、なお何種類かのサイズが望ましい。

結 語

Tietze の算出方式を用い、スパイラリング451例の長期間の成績を検討し、acceptability, effectiveness とともに高く、有用性の高い IUD であるという結論をえた。

継続率を左右する最大の因子は、副作用としての出血で、これを改善するためには、更に器具を改良する必要がある。

定期交換はむしろ妊娠率を高めるが、その他の中止率には影響しないという成績をえた。定期交換の必要性、期間などについて、避妊機序の解明とともに、今後検討してゆく必要がある。

本論文の要旨は第20回日本不妊学会総会で発表した。

参 考 文 献

- 1) Tietze, C., and Lewit, S.: Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception, *Studies in Family Planning*, 4(2): 35, 1973.
- 2) Intrauterine Devices: Population Reports Series B, No. 2, 1975.
- 3) 我妻 堯, 久保武士, 宇都宮睦房, 堀口貞夫, 三枝義人: 銅付加 IUD: Gravigard の臨床効果について (第3報), *臨婦産*, 30(3): 245, 1976.
- 4) 橋口精範, 鈴木秀悦, 石浜淳美, 我妻 堯, 宇都宮睦房, 水野正彦, 久保武士, 内田 智, 藤井仁, 堀口貞夫, 広井正彦, 布川 修: 新しい子宮内避妊器具 Uterine Progesterone System (UPS) の臨床効果について, *臨婦産*, 30(3): 251, 1976.
- 5) 長野正男, 雨宮定夫, 佐藤 肇, 山本幸彦, 大橋浩文: スパイラリングの変形と副作用, *産婦治療*, 35(1): 89, 1977.

Clinical evaluation on spira-ring

**Masao Nagano, Hajime Sato,
Sadao Amemiya, Sachihiko Yamamoto
and Hirofumi Ohashi**

Depart. of Obstet. & Gynec., Central Hospital
of Japanese National Railways

Since September, 1965, we have done research on more than 600 women wearing the Spira-rings designed by Ota in 1965.

Tietze-Lewit's method was performed on 451 cases, total 16,249.5 woman-months of use, which were cut-off on 31 December, 1974. However, we treated the replacements not as terminations but as continuations, because we reinserted the devices, the same size and same type, right after the removal.

The net cumulative event rates by type per 100 women at 1, 2, 3, 4, 5 and 6 years were as follows; those of accidental pregnancy were 2.0, 3.1, 4.1, 4.4, 5.3 and 5.8, those of expulsion were 1.7, 2.2, 2.5, 2.5, 2.5 and 2.5, and those of removal for bleeding and/or pain were 11.8, 18.2, 19.4, 20.9, 22.1 and 23.1 respectively. The net cumulative continuation rates in the same respective years were 81.5, 69.3, 62.2, 59.2, 55.9 and 51.4.

In 333 cases without previous experience of IUDs, the continuation rate was lower than that

of total cases mentioned above, because of the increase of removals for bleeding. The maximum difference was found at 3 years, about 4 per cent and after then this difference did not increase.

It seems that the rate of the removal for bleeding is relatively high. It may be because we included the terminations for vague anxiety about bleeding in this group, though the symptoms were very slight and seldom. In fact, terminations for this reason decreased after the authorizations of IUDs for use as contraception.

From these results, we can conclude that the Spira-ring is useful device as it is well tolerated and has low event rates.

Next, to examine the problems of periodic replacement popularly handled in Japan, we compared the results mentioned above with those of first segment, in the latter the replacements were treated as terminations. Consequently, we found the interesting results that the periodic replacements could not improve the cumulative rate of the expulsion and that of the removal for bleeding, and rather increased the cumulative pregnancy rate in long term use. However, we can't conclude from our results that the replacement of devices are unnecessary, because the contraceptive actions of IUD and their duration are not yet clear. These problems are now in study.

(受付: 昭和52年8月3日)

銅 IUD (COPPER-T) に関する基礎的検討 (その 2)

A Fundamental Study of COPPER-T (Intrauterine Device) —Part 2—

京都第二赤十字病院産婦人科 (院長: 宇山理雄博士)

村 上 旭

Akira MURAKAMI*

金沢大学がん研究所病態生理部

倉 田 自 章

Yoriaki KURATA**

株式会社ミドリ十字中央研究所

松 本 剛 小 山 守

Tsuyoshi MATSUMOTO*** Mamoru KOYAMA***

結 城 隆 柏 原 純 一

Takashi YUUKI*** Junichi KASHIHARA***

* Department of Obstetrics and Gynecology,
Second Red Cross Hospital of Kyoto

** Cancer Research Institute, Kanazawa University

*** Central Research Laboratories,
The Green Cross Corporation

COPPER-T の慢性毒性試験を家兎を用いて行なった。COPPER-T は銅線およびプラスチック部分に分け家兎子宮角内に装着し1年間観察した。

1. 一般症状, 体重, 飼料摂取量および感覚器管に対する影響は認められなかった。
2. 血液学的検査, 血液生化学的検査および血清中銅および鉄含量に, 対照群との間に差は認められなかった。
3. 尿検査, 肝機能・腎機能検査においても各群間に差異は認められなかった。
4. 肉眼的剖検所見では子宮をはじめ各臓器において異常所見は認められず, 臓器重量においても各群間に差はみられなかった。
5. 組織学的検査では銅線装着群に於て, 時に子宮粘膜の軽度肥厚をおこす以外には著変を起さないと判断された。

COPPER-T は子宮内装着プラスチック製避妊具であり, T字形をしているプラスチックの, 脚部に巻かれた高純度銅線から溶出する微量の銅イオンによって避妊効果が増強される¹⁻³⁾。

このたび COPPER-T の安全性に関する研究の一端として, 成熟家兎 (雌) の子宮角内に COPPER-T を

装着し, 1年間にわたる慢性毒性試験を実施したので, その結果を報告する。

I 実験材料および方法

1. 実験動物

実験動物として, 日本在来種白色家兎の体重2.5kg 前

後(生後12~15週)の雌を使用した。動物は温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の家兎飼育室で個別飼育し固型飼料(日本クレア製 CR-2)および水は自由に摂取させた。動物は購入後1週間予備飼育し健全なものを選んで、1群10羽ずつを用いた。

2. 使用材料

家兎子宮角内に装着する材料として、KABI社(スエーデン)製 COPPER-T を用いた。COPPER-T は銅線とプラスチックに分け、プラスチックとしてはT字形の脚部を長さ2cmに切断して用い、銅線は直径約1.5mmのコイルに巻き直してプラスチックと同様2cmの長さを使用した。プラスチックおよび銅線の一端は縫合糸を結び子宮内装着時の固定用に供した。

3. 実験方法

家兎をチオペンタール・ナトリウム麻酔下に背位に固定し、下腹部を正中線にそつて切開した。子宮角を露出し卵管接合部より約3cm下の子宮角に3mmの切開を加え銅線又はプラスチック棒を挿入した。銅線又はプラスチック棒の一端に結合した縫合糸と子宮角切開創の縫合糸を結び合せて、銅線又はプラスチック棒を子宮角内に装着固定した。銅線又はプラスチック棒の他端は子宮角内で移動性を持たせた。なお銅線又はプラスチック棒は右側子宮角に装置し左側子宮は無処置のままとした。また対照群として子宮角に切開を加えたのみの sham operation 群を設けた。

4. 検査項目と方法

1) 一般症状・体重・飼料摂取量

一般症状は装着期間中毎日観察し、体重および飼料摂取量は1カ月毎に、それぞれ測定した。

2) 感覚器に対する影響

視覚・聴覚および皮膚感覚について次のような検査法を実施した。

視覚についてはペンライトによる瞳孔反射を観察し、聴覚についてはベルの音に対するプレイヤー反射を観察、皮膚感覚については背部および側腹部にピン刺激を加えて収縮反応を観察した。

3) 血液学的検査

装着前および装着後1, 3, 6および12カ月に耳動脈より採血し、赤血球数、白血球数、血小板数を TOA microcell counter (CC-1002型) で測定した。ヘモグロビン量はシアンメトヘモグロビン法で、ヘマトクリット値は高速遠沈法で測定した。又白血球分類像は血液塗抹標本を Wright Giemsa 染色で算定した。

4) 血液生化学的検査

血清総蛋白は Pulfrich の屈折計で、血清アルカリフォスファターゼ (SALP) は Kind-King 法で、A/G 比

は cellulose-acetate 膜電気泳動後 densitometry (DENSITRON 20M JOOKOO) で、 Na^+ 、 K^+ は炎光々度法 (I. L.-343型) で、Fe および Cu 含量は原子吸光分析法 (島津原子吸光・フレイム分光々度計 AA-650型) で測定し、総コレステロール (シノテスト102号)、血糖 (デキストロステックス・マイルス三共)、尿素窒素 (アゾステックス・マイルス三共) はそれぞれ試験紙法によつた。又肝機能検査として SGOT, SGPT (Reitman-Frankel 変法) および BSP 排泄試験を行なつた。BSP の投与量は20mg/kg とし、投与30分後の血中 BSP 残存率を測定した。

5) 尿検査

尿量は代謝ケージを用いて24時間尿を測定し、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンについては新鮮尿について試験紙法 (マルティステックス・マイルス三共) を用いて検査した。また腎機能検査として PSP 排泄試験を行なつた。PSP の投与量は1.0mg/body とし、PSP 投与直前に水50mlを強制内服させ、PSP 投与30分後までの尿中排泄率を測定した。

6) 病理解剖学的検査

COPPER-T 装着1年後上記各検査終了後、各家兎を瀉血により屠殺し剖検した。

銅線又はプラスチック棒および Sham. op. 群の子宮角装着部は切開して観察し、その他の諸臓器の異常の有無を観察した。さらに脳、下垂体、心、肺、肝、腎、脾、副腎、卵巢および子宮を摘出し湿重量を測定した。

7) 組織学的検査

脳、下垂体、甲状線、心、肺、胸線、肝、腎、脾、膵、副腎、胃、小腸、大腸、骨髄(大腿骨)、子宮および卵巢について摘出後、10%ホルマリンで固定後、パラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色により鏡検した。また子宮についてはパラジメチルアミノベンチリデン・ロダニン法⁴⁾による銅染色も併せて行なつた。

8) 統計処理

各観察項目の対照群と装着群との有意差検定には F-検定法を用いた。

II 実験結果

1. 一般症状、体重、飼料摂取量

1) 一般症状: 子宮内装着手術の後数日間、各群とも2~3例ずつ軟便を観察したがすべて3~4日で回復した。それ以降は実験期間を通じて異常症状は全く認められなかつた。

2) 体重変化: 各群の平均体重変化は Fig. 1 に示すようであつた。プラスチック群に於て、8カ月目にやや

抑制がみられたが対照群に比べて有意な変化ではなく 1 カ月後には回復が見られた。

3) 飼料摂取量：各群の一日当り平均飼料摂取量を体重100g 当りのグラム数で表わし Fig. 2 に示した。銅線装着群、プラスチック装着群ともに対照群との間に差は認められなかった。

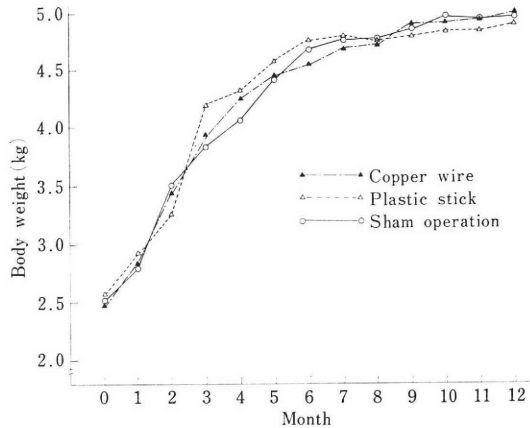


Fig. 1 Growth curve of rabbits.

2. 感覚器管に対する影響

対照群を含め各群ともすべて視覚、聴覚、皮膚感覚に異常を示す動物はみられなかった。

3. 血液学的検査

装着前および装着後 1, 3, 6 および 12 カ月後の血液学的検査の結果を Table 1-1, 1-2, 1-3, 1-4 および

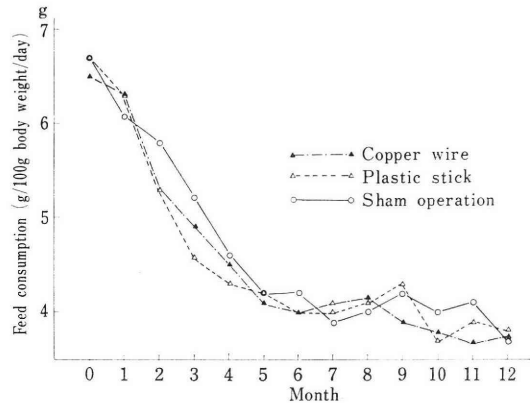


Fig. 2 Daily average feed consumption of rabbits.

Table 1-1 Hematological findings of female rabbits before insertion

group	Ht (%)	Hemo-globin (g/dl)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (10 ² /mm ³)	Hemogram					Plate-lets (10 ⁴ /mm ³)
					lympho-cytes (%)	neutro-phil (%)	mono-cytes (%)	eosino-cytes (%)	baso-phil (%)	
Copper wire	38.0 ± 3.1	12.5 ± 2.1	550.6 ±94.7	67.2 ±17.6	46.4 ± 1.3	42.0 ± 1.4	6.8 ± 1.6	1.7 ± 1.0	3.1 ± 0.3	32.0 ±14.2
Plastic stick	38.3 ± 3.4	14.3 ± 3.1	502.0 ±65.8	53.2 ±14.2	46.0 ± 0.9	42.4 ± 1.6	6.8 ± 1.8	1.6 ± 0.7	3.2 ± 0.3	41.0 ±15.7
Sham operation	38.3 ± 3.8	11.5 ± 1.2	515.6 ±81.3	57.8 ± 8.7	46.9 ± 2.6	41.7 ± 1.7	6.8 ± 1.4	1.6 ± 0.9	3.0 ± 0.5	3.22 ±12.5

mean ± S.D.

Table 1-2 Hematological findings of female rabbits after insertion (1 Month)

group	Ht (%)	Hemo-globin (g/dl)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (10 ² /mm ³)	Hemogram					Plate-lets (10 ⁴ /mm ³)
					lympho-cytes (%)	neutro-phil (%)	mono-cytes (%)	eosino-cytes (%)	baso-phil (%)	
Copper wire	36.5 ± 3.4	11.3 ± 1.9	450.0 ±35.7	51.3 ±12.9	46.2 ± 1.6	42.1 ± 1.4	6.8 ± 1.6	1.8 ± 0.3	3.2 ± 0.5	46.1 ± 6.0
Plastic stick	36.9 ± 2.5	11.4 ± 0.9	478.4 ±49.0	57.1 ±14.0	46.0 ± 2.4	42.3 ± 1.7	7.0 ± 1.5	1.6 ± 0.4	3.1 ± 0.5	48.4 ±15.0
Sham operation	37.2 ± 2.6	11.3 ± 0.9	499.5 ±31.0	55.7 ±12.7	45.9 ± 1.3	42.5 ± 0.7	6.9 ± 1.0	1.5 ± 0.3	3.1 ± 0.6	43.7 ±10.7

mean ± S.D.

Table 1-3 Hematological findings of female rabbits after insertion (3 Months)

group	Ht (%)	Hemoglobin (g/dl)	RBC (10^4 /mm ³)	WBC (10^2 /mm ³)	Hemogram					Platelets (10^4 /mm ³)
					lymphocytes (%)	neutrophils (%)	monocytes (%)	eosinocytes (%)	basophils (%)	
Copper wire	41.4 ± 2.3	12.5 ± 0.9	549.8 ±20.5	68.5 ± 6.9	47.5 ± 4.6	44.4 ± 4.6	4.8 ± 1.1	1.3 ± 0.5	2.2 ± 0.5	37.7 ± 6.9
Plastic stick	38.7 ± 1.4	11.7 ± 0.8	540.2 ±21.5	69.8 ±10.3	49.6 ± 3.7	42.3 ± 3.5	4.6 ± 0.9	1.3 ± 0.4	2.3 ± 0.6	36.3 ± 6.8
Sham operation	39.9 ± 1.1	12.4 ± 0.4	547.6 ±24.9	70.0 ± 8.1	47.5 ± 3.5	44.1 ± 3.9	4.6 ± 1.1	1.2 ± 0.3	2.6 ± 0.4	39.9 ± 6.4

mean ± S.D.

Table 1-4 Hematological findings of female rabbits after insertion (6 Months)

group	Ht (%)	Hemoglobin (g/dl)	RBC (10^4 /mm ³)	WBC (10^2 /mm ³)	Hemogram					Platelets (10^4 /mm ³)
					lymphocytes (%)	neutrophils (%)	monocytes (%)	eosinocytes (%)	basophils (%)	
Copper wire	40.8 ± 2.0	12.1 ± 0.9	572.3 ±23.2	72.9 ± 6.8	49.3 ± 9.3	43.7 ± 9.0	3.3 ± 1.0	0.9 ± 0.5	3.2 ± 0.7	38.4 ± 7.8
Plastic stick	40.1 ± 1.3	12.2 ± 0.4	564.3 ±19.6	73.1 ± 5.0	50.9 ± 9.3	41.9 ± 9.9	3.6 ± 1.3	1.0 ± 0.4	3.1 ± 0.7	37.9 ± 6.2
Shma operation	39.8 ± 1.8	12.3 ± 0.5	569.2 ±22.4	71.9 ± 5.5	50.5 ± 7.9	42.7 ± 7.5	3.2 ± 0.9	0.9 ± 0.4	2.8 ± 0.4	41.8 ± 6.1

mean ± S.D.

Table 1-5 Hematological findings of female rabbits after insertion (12 Months)

group	Ht (%)	Hemoglobin (g/dl)	RBC (10^4 /mm ³)	WBC (10^2 /mm ³)	Hemogram					Platelets (10^4 /mm ³)
					lymphocytes (%)	neutrophils (%)	monocytes (%)	eosinocytes (%)	basophils (%)	
Copper wire	39.8 ± 3.1	12.7 ± 1.1	560.4 ±38.8	66.9 ± 8.1	57.4 ±11.9	37.5 ±12.5	2.3 ± 0.9	1.0 ± 0.7	1.9 ± 0.7	43.4 ± 7.8
Plastic stick	40.4 ± 2.9	13.0 ± 1.3	584.8 ±27.6	69.2 ± 4.1	56.2 ±10.8	37.9 ± 4.2	2.9 ± 0.2	1.0 ± 0.7	2.2 ± 0.7	40.8 ± 6.0
Sham operation	39.6 ± 2.9	12.5 ± 1.0	571.0 ±35.8	72.7 ± 5.8	54.9 ± 6.6	37.9 ± 6.8	3.6 ± 1.1	1.1 ± 0.5	2.6 ± 0.5	41.5 ± 7.5

mean ± S.D.

Table 1-5 に示した. 赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量および白血球分類値の測定値はすべて正常域を示し異常は見られなかった.

4. 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を Table 2-1, 2-2, 2-3, 2-4 および Table 2-5 に示した. 血清総蛋白および A/G 比は装着月数に比例して増加する傾向が窺われたが, 対照群も同様に変化することから生理的なものであろうと

考えられる. SGOT, SGPT, SALP, 総コレステロール, グルコース, 尿素窒素および Na⁺, K⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Cu²⁺ 含量では各測定時とも銅線装着群, プラスチック装着群ともに対照群との間に差はみられなかった. 又 BSP 排泄率も対照群との間に差は認められなかった.

5. 尿検査

尿検査の結果は Table 3-1, 3-2, 3-3, 3-4 および Table 3-5 に示した. 尿量, pH, 蛋白, グルコース,

Table 2-1 Biochemical findings of female rabbit serum before insertion

group	Total protein (g/dl)	A/G	SGOT (R·F unit)	SGPT (R·F unit)	SALP (K·A unit)	Total chole-sterol (g/dl)	Blood sugar (mg/dl)			BUN (mg/dl)			Electrolytes (mEq/L)		Metallic ion (ppm)		BSP 30min (%)
							45	90	130	10	20	40	Na ⁺	K ⁺	Fe ²⁺³⁺	Cu ²⁺	
Copper wire	6.1 ± 0.7	1.0 ± 0.1	23.6 ± 4.4	39.4 ± 6.0	6.6 ± 3.1	53.4 ± 6.2	3/10	7/10	0	10/10	0	123.9 ± 3.7	3.8 ± 0.4	2.53 ± 0.25	0.89 ± 0.25	0.5 ± 0.2	
Plastic stick	6.2 ± 0.6	1.1 ± 0.2	29.9 ± 5.8	32.5 ± 6.4	6.4 ± 2.0	51.0 ± 11.1	2/10	8/10	0	10/10	0	123.9 ± 5.3	3.7 ± 0.4	26.4 ± 0.28	1.04 ± 0.32	0.5 ± 0.1	
Sham operation	6.9 ± 0.9	1.1 ± 0.2	25.1 ± 3.7	35.7 ± 6.7	8.0 ± 1.9	52.4 ± 5.7	0	10/10	0	10/10	0	125.3 ± 4.6	3.8 ± 0.4	28.8 ± 0.27	0.86 ± 0.20	0.5 ± 0.2	

mean ± S.D.

Table 2-2 Biochemical findings of female rabbit serum after insertion (1 Month)

group	Total protein (g/dl)	A/G	SGOT (R·F unit)	SGPT (R·F unit)	SALP (K·A unit)	Total chole-sterol (g/dl)	Blood sugar (mg/dl)			BUN (mg/dl)			Electrolytes (mEq/L)		Metallic ion (ppm)		BSP 30min (%)
							45	90	130	10	20	40	Na ⁺	K ⁺	Fe ²⁺³⁺	Cu ²⁺	
Copper wire	7.1 ± 0.9	1.2 ± 0.2	32.7 ± 11.7	32.6 ± 7.4	9.0 ± 4.9	38.8 ± 16.3	1/10	9/10	0	10/10	0	128.0 ± 3.2	3.1 ± 0.6	2.42 ± 0.78	1.20 ± 0.38	0.6 ± 0.1	
Plastic stick	6.1 ± 1.2	1.1 ± 0.2	30.4 ± 6.8	29.0 ± 6.0	4.5 ± 2.3	44.2 ± 13.7	3/10	6/10	1/10	10/10	0	124.0 ± 2.4	3.3 ± 0.6	2.36 ± 0.54	0.96 ± 0.34	0.9 ± 0.1	
Sham operation	6.5 ± 0.6	1.1 ± 0.3	31.0 ± 5.7	32.4 ± 6.6	7.6 ± 3.1	40.0 ± 9.1	1/10	9/10	0	10/10	0	125.8 ± 3.9	3.7 ± 0.6	2.53 ± 0.21	0.89 ± 0.25	0.6 ± 0.2	

mean ± S.D.

Table 2-3 Biochemical findings of female rabbit serum after insertion (3 Months)

group	Total Protein (g/dl)	A/G	SGOT (R·F unit)	SGPT (R·F unit)	SALP (K·F unit)	Total chole-sterol (g/dl)	Blood sugar (mg/dl)			BUN (mg/dl)		Electrolytes (mEq/L)		Metallic ion (ppm)		BSP 30min (%)	
							45	90	130	10	20	40	Na ⁺	K ⁺	Fe ²⁺³⁺		Cu ²⁺
Copper wire	7.0 ± 0.5	1.3 ± 0.4	32.8 ± 7.8	3.11 ± 11.3	8.4 ± 3.0	46.7 ± 8.4	4/10	5/10	1/10	5/10	5/10	0	131.0 ± 3.7	3.5 ± 0.6	2.00 ± 0.41	1.00 ± 0.35	0.9 ± 0.3
Plastic stick	7.2 ± 0.6	1.4 ± 0.4	26.8 ± 11.2	19.8 ± 7.4	8.0 ± 2.3	47.2 ± 9.3	3/10	7/10	0	8/10	2/10	0	131.0 ± 3.9	3.9 ± 0.3	1.71 ± 0.53	1.02 ± 0.23	0.8 ± 0.2
Sham operation	7.5 ± 0.6	1.3 ± 0.3	30.0 ± 5.7	21.9 ± 6.6	8.2 ± 2.2	55.7 ± 6.9	4/10	4/10	2/10	7/10	3/10	0	128.0 ± 5.0	4.0 ± 0.3	2.29 ± 0.59	0.82 ± 0.16	0.7 ± 0.1

mean ± S.D.

Table 2-4 Biochemical findings of female rabbit serum after insertion (3 Months)

group	Total protein (g/dl)	A/G	SGOT (R·F unit)	SGPT (R·F unit)	SALP (K·A unit)	Total chole-sterol (g/dl)	Blood sugar (mg/dl)			BUN (mg/dl)		Electrolytes (mEq/L)		Metallic ion (ppm)		BSP 30min (%)	
							45	90	130	10	20	40	Na ⁺	K ⁺	Fe ²⁺³⁺		Cu ²⁺
Copper wire	7.4 ± 1.0	1.7 ± 0.2	29.6 ± 7.8	24.5 ± 3.8	6.9 ± 1.3	45.2 ± 7.9	3/10	6/10	1/10	9/10	1/10	0	132.0 ± 2.7	3.7 ± 0.5	2.34 ± 0.34	0.91 ± 0.23	1.0 ± 0.4
Plastic stick	7.3 ± 0.6	1.6 ± 0.3	28.7 ± 6.6	25.3 ± 7.0	7.6 ± 1.6	54.8 ± 8.5	0	10/10	0	10/10	0	0	134.0 ± 4.2	3.6 ± 0.5	2.87 ± 0.35	1.04 ± 0.16	1.0 ± 0.3
Sham operation	7.3 ± 0.7	1.5 ± 0.2	25.7 ± 9.1	27.1 ± 6.2	7.1 ± 1.3	45.9 ± 4.9	2/10	7/10	1/10	10/10	0	0	131.9 ± 3.1	3.7 ± 0.5	2.99 ± 0.53	0.79 ± 0.18	0.9 ± 0.3

mean ± S.D.

Table 2-5 Biochemical finding; of female rabbit serum after insertion (12 Months)

group	Total protein (g/dl)	A/G	SGOT (R·F unit)	SGPT (R·F unit)	SALP (K·A unit)	total cholesterol (g/dl)	Blood sugar (mg/dl)			BUN (mg/dl)		Electrolytes (mEq/L)		Metallic ion (ppm)		BSP 30min (%)
							45	90	130	10	20	40	Na ⁺	K ⁺	Fe ²⁺³⁺	
Copper wire	8.2 ± 1.1	1.8 ± 0.3	29.5 ± 4.1	26.3 ± 5.9	9.8 ± 3.2	73.3 ± 9.6	3/10	7/10	0	10/10	0	135.0 ± 4.8	4.5 ± 0.3	2.31 ± 0.47	1.15 ± 0.41	1.0 ± 0.3
Plastic stick	7.8 ± 1.0	1.6 ± 0.4	30.8 ± 3.2	30.9 ± 7.2	10.1 ± 3.5	70.5 ± 9.1	3/10	6/10	1/10	10/10	0	133.3 ± 4.7	4.1 ± 0.4	2.40 ± 0.43	1.11 ± 0.42	1.1 ± 0.3
Sham operation	7.7 ± 0.9	1.5 ± 0.3	31.7 ± 2.3	25.3 ± 5.6	9.3 ± 3.0	65.5 ± 7.7	4/10	5/10	1/10	10/10	0	132.9 ± 4.1	4.2 ± 0.4	2.32 ± 0.42	0.97 ± 0.23	1.0 ± 0.3

mean ± S.D.

Table 3-1 Urin lysis in female rabbit before insertion

group	Vol-ume (ml)	pH			protein*			Glucose		Ketone bodies		Occult blood		Urobilinogen**		Bilirubin		PSP 30min (%)	
		6	7	8	9	-	±	+	±	+	±	±	±	±	±	±	±		
Copper wire	150 ± 25	0	0	10/10	0	0	6/10	4/10	0	0	0	0	10/10	0	0	0	0	0	74.9 ± 6.7
Plastic stick	154 ± 30	0	0	10/10	0	0	4/10	6/10	0	0	0	0	10/10	0	0	0	0	0	73.4 ± 4.2
Sham operation	161 ± 27	0	0	10/10	0	0	5/10	5/10	0	0	0	0	10/10	0	0	0	0	0	71.3 ± 6.9

mean ± S.D.

* ± trace, +30 mg/dl ** ± 0.1 Ehrlich unit/dl, + 1 Ehrlich unit/dl

Table 3-2 Urinalysis in female rabbits after insertion (1 Month)

group	Vol- ume (ml)	pH			Protein*			Glucose			Ketone bodies			Occult blood			Urobilinogen**			Bilirubin		PSP 30 min (%)					
		6	7	8	9	6	7	8	9	6	7	8	6	7	8	6	7	8	6	7							
		0	0	10/10	0	0	7/10	3/10	0	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	10/10		0	0			
Copper wire	126 ±10	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0 <td>0</td> <td>10/10</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10/10</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5/10</td> <td>5/10</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10/10</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>69.3 ±5.0</td>	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	0	0	5/10	5/10	0	0	10/10	0	0	69.3 ±5.0
Plastic stick	143 ±25	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	8/10	2/10	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	7/10	3/10	0	0	10/10	0	0	71.0 ±2.5
Sham operation	136 ±17	0	0	0/10	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	4/10	6/10	0	0	10/10	0	0	69.4 ±4.6

* ± trace, +30 mg/dl ** ±0.1 Ehrlich unit/dl, +1 Ehrlich unit/dl

mean±S.D.

Table 3-3 Urinalysis in female rabbits after insertion (3 Months)

group	Vol- ume (ml)	pH			protein*			Glucose			Ketone bodies			Occult blood			Urobilinogen**			Bilirubin		PSP 30 min (%)					
		6	7	8	9	6	7	8	9	6	7	8	6	7	8	6	7	8	6	7							
		0	0	10/10	0	0	5/10	5/10	0	0	10/10	0	0	0	0	10/10	0	0	0	0	10/10		0	0	10/10	0	0
Copper wire	130 ±33	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	2/10	8/10	0	0	10/10	0	0	71.0 ±3.9
Plastic stick	135 ±36	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	3/10	7/10	0	0	10/10	0	0	72.2 ±5.0
Sham operation	148 ±37	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	10/10	0	0	3/10	7/10	0	0	10/10	0	0	74.2 ±6.3

* ± trace, +30 mg/dl ** ±0.1 Ehrlich unit/dl, +1 Ehrlich unit/dl

mean±S.D.

Table 3-4 Urinalysis in female rabbits after insertion (6 Months)

group	Vol- ume (ml)	Ph			protein*			Glucose			Ketone bodies			Occult blood			Urobilinogen**			Bilirubin		PSP 30 min (%)	
		6	7	8	9	0	±	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	±	+	+	-		+
Copper wire	121 ±34	0	0	10/10	0	0	5/10	5/10	0	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	0	0	10/10	0	0	74.4 ±5.6
Plastic stick	138 ±27	0	0	10/10	0	0	4/10	6/10	0	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	0	0	10/10	0	0	69.2 ±3.1
Sham operation	131 ±30	0	0	10/10	0	0	4/10	6/10	0	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	0	0	10/10	0	0	70.1 ±3.3

mean ± S.D.

* ± trace, +30 mg/dl ** ±0.1 Ehrlich unit/dl, +1 Ehrlich unit/dl

Table 3-5 Urinalysis in female rabbits after insertion (12 Moths)

group	Vol- ume (ml)	pH			protein*			Glucose			Ketone bodies			Occult blood			Urobilinogen**			Bilirubin		PSP 30 min (%)		
		6	7	8	9	0	±	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	±	+	+	-		+	
Copper wire	147 ±30	0	0	9/10	1/10	0	7/10	3/10	0	0	10/10	0	0	0	7/10	3/10	0	0	10/10	0	0	0	0	72.6 ±5.0
Plastic stick	152 ±30	0	0	10/10	0	0	5/10	5/10	0	0	10/10	0	0	0	10/10	0	0	2/10	8/10	0	0	0	69.5 ±7.4	
Sham operation	146 ±23	0	0	8/10	2/10	0	5/10	5/10	0	0	10/10	0	0	0	8/10	2/10	0	0	1/10	9/10	0	0	70.2 ±7.8	

mean ± S.D.

* ± trace, +30 mg/dl ** ±0.1 Ehrlich unit/dl, +1 Ehrlich unit/dl

Table 4 Organ weight and the weight per 100 g of body weight.
(upper: wet weight
(lower: weight per 100 g of body weight))

group	Body weight (kg)	Brain (g)	Hypo-physis (mg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidney (g)		Adrenal (mg)		Uterus (g)		Ovary (mg)	
								R	L	R	L	R	L	R	L
Copper wire	5.00	12.5	42.3	13.1	13.6	130.7	2.1	15.1	15.1	277.8	274.1	5.1	208.0	205.2	
	±0.20	±1.4	±4.8	±1.5	±2.0	±8.7	±0.4	±1.3	±1.3	±17.5	±21.4	±0.8	±27.8	±28.2	
Plastic stick	4.90	0.25	0.85	0.27	0.27	2.62	0.04	0.30	0.30	5.57	5.49	0.10	4.16	4.11	
	±0.27	±0.02	±0.07	±0.03	±0.05	±0.15	±0.01	±0.03	±0.03	±0.34	±0.38	±0.01	±0.57	±0.50	
Sham operation	4.98	11.9	43.9	12.7	15.0	126.8	2.1	13.4	13.5	269.8	271.0	4.4	208.1	206.8	
	±0.26	±1.8	±3.8	±1.2	±1.5	±10.6	±0.4	±1.4	±1.3	±14.4	±14.7	±0.6	±28.1	±25.0	
		0.24	0.90	0.26	0.31	2.59	0.04	0.27	0.28	5.52	5.54	0.09	42.6	4.23	
		±0.04	±0.06	±0.03	±0.03	±0.18	±0.01	±0.03	±0.03	±0.39	±0.41	±0.01	±0.60	±0.53	
		12.5	40.8	12.6	14.6	126.0	2.2	14.7	14.8	271.2	272.2	4.8	216.3	217.0	
		±1.2	±3.5	±1.3	±1.8	±7.1	±0.5	±0.9	±1.0	±15.4	±15.7	±0.7	±21.9	±20.5	
		0.25	0.82	0.25	0.28	2.53	0.04	0.30	0.30	5.46	5.48	0.09	4.35	4.37	
		±0.02	±0.08	±0.04	±0.04	±0.20	±0.01	±0.02	±0.02	±0.43	±0.41	±0.02	±0.55	±0.54	

R: Right, L: Left mean±S.D.

ケトン体, 潜血, ウロビリノーゲン, ビリルビンの測定値は各群とも各測定時を通じほぼ正常域を示し対照群との間に差はみられなかった。又 PSP 排泄試験においても対照群との間に有意差は認められなかった。

6. 病理解剖学的検査

1) 肉眼的所見: 装着群および対照群ともに各群2~3例ずつ肺の小うつ血ないし点状出血が認められた以外は内臓諸臓器の異常は全く認められなかった。又銅線およびプラスチック装着部分および Sham op 部分も修復し炎症々状は認められなかった。

2) 臓器重量および体重比重量: 摘出臓器重量および体重比臓器重量を Table 4 に示した。各臓器とも絶対重量, 体重比重量ともに対照群装着群間に差は認められなかった。

7) 組織学的検査

(1) 銅線装着群

脳: 大・小脳の神経細胞に変性その他の病変なく, 間質にも著変ない (Photo 1, 2).

心: 心筋・間質に著変はない (Photo 3).

肺: 気管支・肺胞・血管系のいずれも著変はない (Photo 4). 肉眼的点状出血に相当する小出血巣は認められたが, 対照群との間に有意な差はない。

肝: 肝細胞・星細胞に著変なく, 胆管系・血管系にも病変はない (Photo 5).

腎: 糸球体・細尿管・間質のいずれも著変はない (Photo 6).

脾: 淋巴濾胞の発育良く, 脾髄も著変はない (Photo 7).

膵: 腺細胞・ラ氏島・間質ともに著変ない (Photo 8).

消化管(胃, 小腸, 大腸): 各部の粘膜層に著変は見られない (Photo 9~11).

内分泌腺(下垂体・甲状腺・副腎): 実質細胞・間質にいずれも病変は見られない (Photo 12~14).

卵巣: 卵胞・黄体・間質に著変はない (Photo 15).

胸腺: 皮・髓に著変はない (Photo 16).

骨髄: 著変はなく, 対照群と有意差を示さない (Photo 17).

子宮: 子宮粘膜はほぼ健全に保たれ著変は示さないが (Photo 18, 19), 一部分が軽く肥厚している像を見ることもある (Photo 20). 同部分は間質細胞がまばらで, 腺・血管に乏しく, polyp 様であるが, 炎症性細胞の浸潤はほとんど見られない。非装着部分の粘膜は著変はなく, 間質はより緻密である (Photo 21, 22). 腺の拡張・肥大や分泌像は認められない。

(2) プラスチック装着群

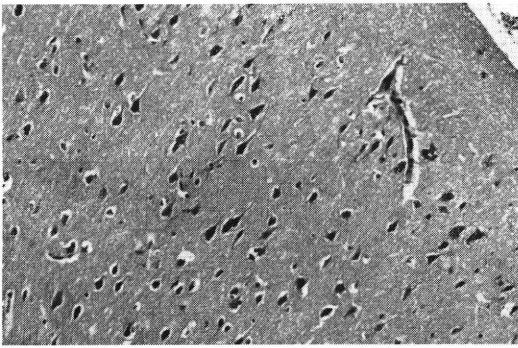


Photo 1 大脳：著変なし
銅線装着群
(R. No. 9)

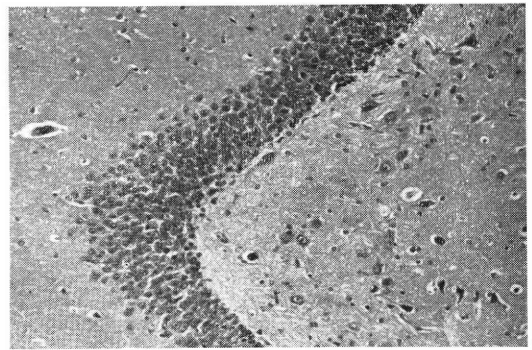


Photo 2 小脳：著変なし
銅線装着群
(R. No. 8)

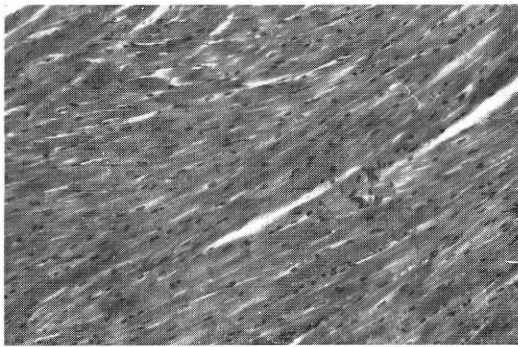


Photo 3 心：著変なし
銅線装着群
(R. No. 15)

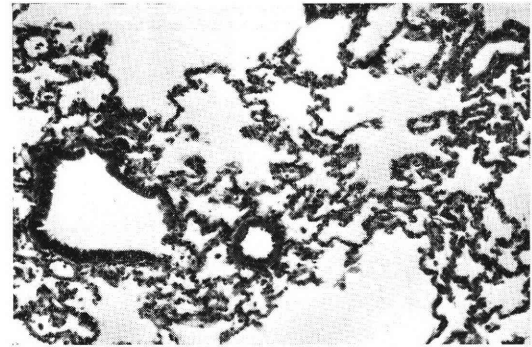


Photo 4 肺：著変なし
銅線装着群
(R. No. 25)

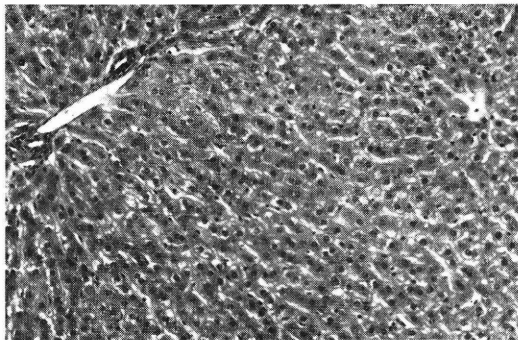


Photo 5 肝：著変なし
銅線装着群
(R. No. 9)

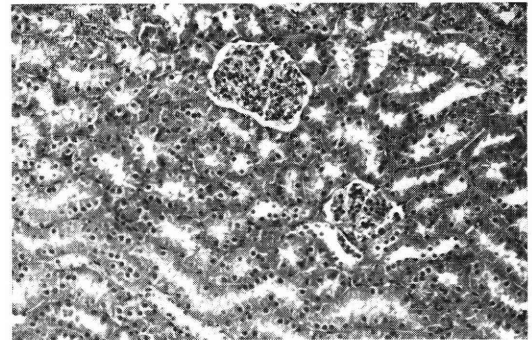


Photo 6 腎：著変なし
銅線装着群
(R. No. 25)

子宮以外の被験諸臓器に何等の認めるべき病変はない。

子宮の装着部分における粘膜には著変なく、間質は緻密で、炎症性変化も見られないし (Photo 23)、非装着部の粘膜とも有意差はない。腺の拡張・肥大はない。

(3) 対照群 (Sham operation)

諸臓器に認めるべき病変はなく、子宮粘膜にも著変は

見られない (Photo 24)。

(4) 銅染色

銅線装着群の子宮角に於て、銅線接触部の腺上皮下組織に銅が検出された以外に銅の染色はみられなかった。

III 考 察

銅 IUD, COPPER-T の慢性毒性試験として、COP-

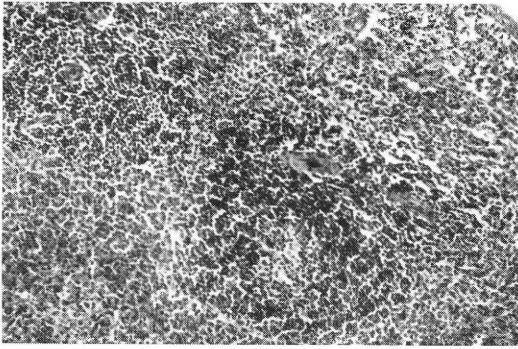


Photo 7 脾：著変なし
銅線装着群
(R. No. 25)

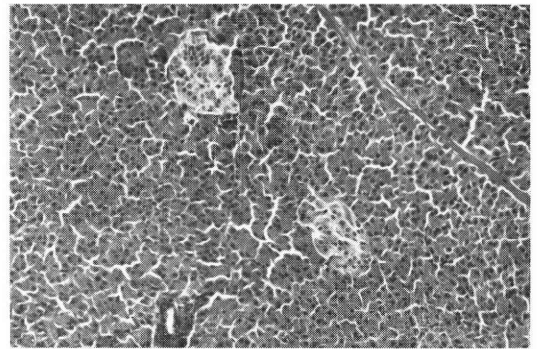


Photo 8 肝：著変なし
銅線装着群
(R. No. 8)

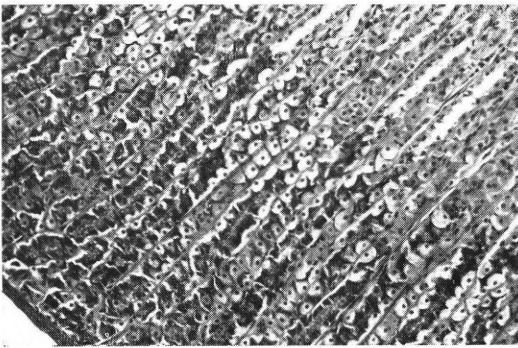


Photo 9 胃：著変なし
銅線装着群
(R. No. 8)

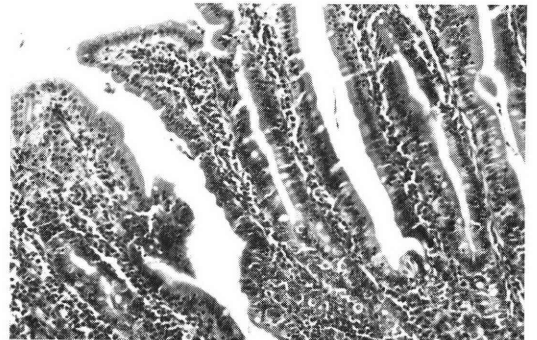


Photo 10 小腸：著変なし
銅線装着群
(R. No. 8)

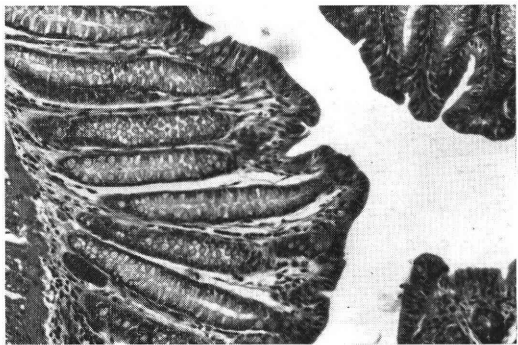


Photo 11 大腸：著変なし
銅線装着群
(R. No. 8)

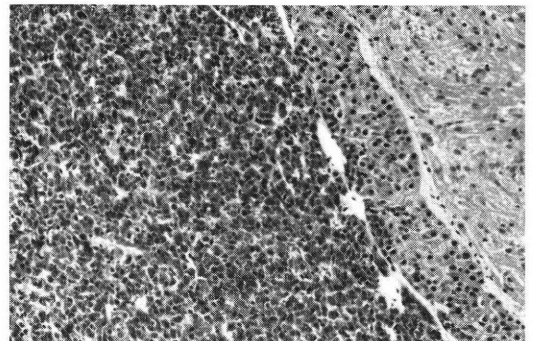


Photo 12 下垂体：著変なし
銅線装着群
(R. No. 15)

PER-T の銅線部分およびプラスチック部分を分離し、それぞれ10羽の家兎の子宮角内に装着し1年間観察した。対照群には sham op のみを施した。1年間の観察期間を通じて、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査の結果に装着群と対照群との間に差はみられなかった。又血清中の銅イオンおよび鉄イオン含量にも銅線

装着群と他群の間に差は見出せなかった。

剖検所見に於て、各群ともに2~3例の肺点状出血が認められたが、組織学的な検査では、うつ血や炎症々状は認められず、屠殺時の一時的な変化であろうと推定される。

子宮角内の装着部分は肉眼的には異常は認められな

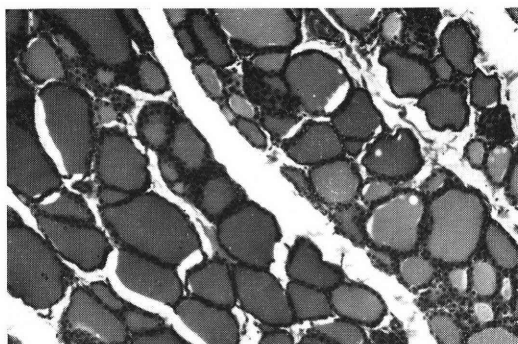


Photo 13 甲状腺：著変なし
銅線装着群
(R. No. 8)

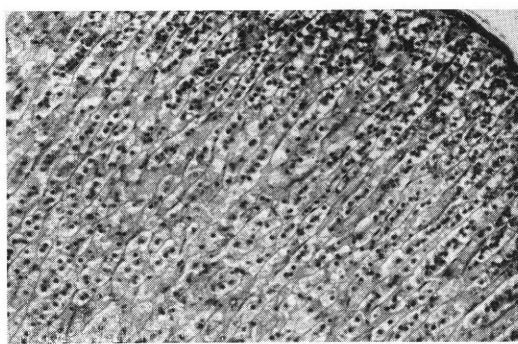


Photo 14 副腎：著変なし
銅線装着群
(R. No. 25)

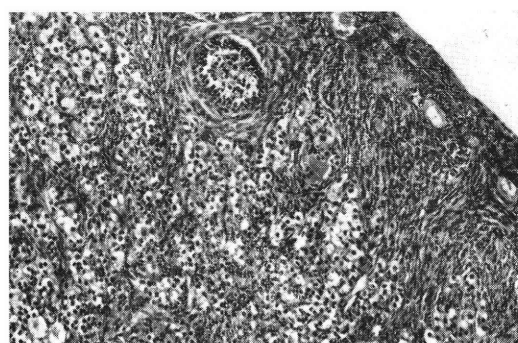


Photo 15 卵巣：著変なし
銅線装着群
(R. No. 9)

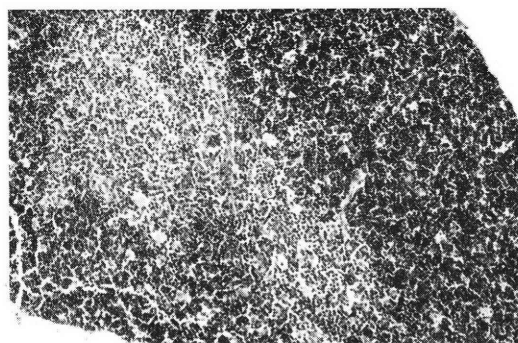


Photo 16 胸腺：著変なし
銅線装着群
(R. No. 8)

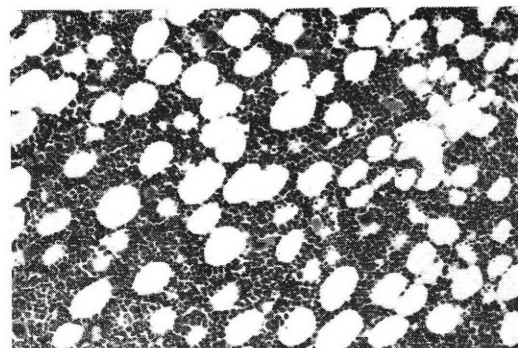


Photo 17 骨髄：著変なし
銅線装着群
(R. No. 15)



Photo 18 子宮：著変なし
銅線装着群
(R. No. 25)
銅コイル装置部

つたが、組織学的検査では銅コイル装着部の子宮粘膜の一部に軽度の粘膜肥厚 (Polyp 様) を認めることがあった。しかし出血、壊死などの変化はなく、腺は肥大・分泌の像は示さない。このような粘膜肥厚は必ずしも銅線より溶出する銅イオンの作用と関連づけることは出来ない。家兎子宮角内装着の場合人体使用の場合とは異なつ

て、子宮腔の広さに対し過大な表面不平滑装置を挿入したことになるから、子宮壁に過大な物理的の刺激が加わり上記変化が起つた可能性が高いからである。

IV 要 約

COPPER-T の慢性毒性試験を家兎を用いて行なつ

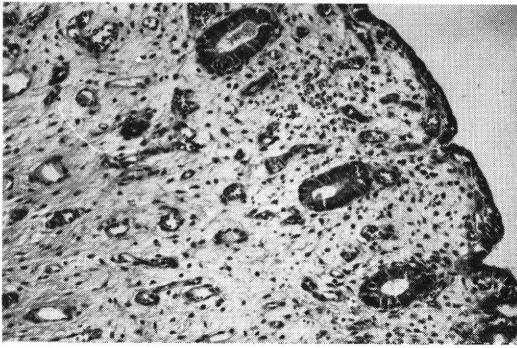


Photo 19 子宮：著変なし
銅線装着群
(R. No. 9)
銅コイル装置部

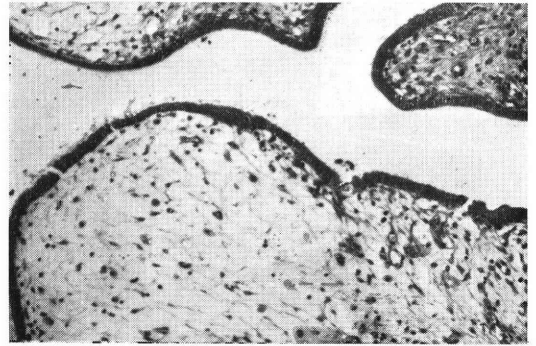


Photo 20 子宮：軽度肥厚
銅線装着群
(R. No. 15)
銅コイル装置部

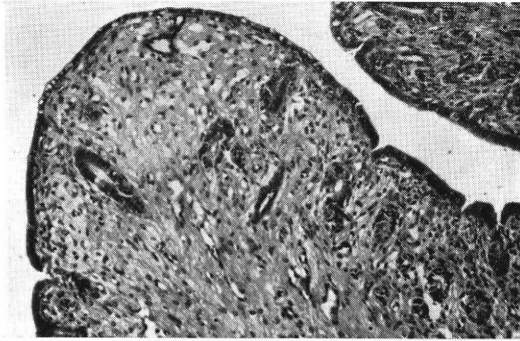


Photo 21 子宮：著変なし
銅線装着群
(R. No. 25)
銅コイル非装置部



Photo 22 子宮：著変なし
銅線装着群
(R. No. 8)
銅コイル非装置部

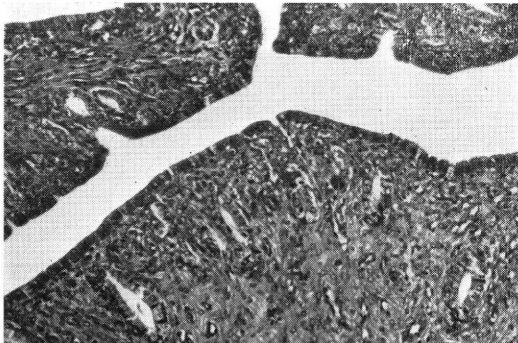


Photo 23 子宮：著変なし
プラスチック棒装着群
(R. No. 11)
プラスチック棒装置部

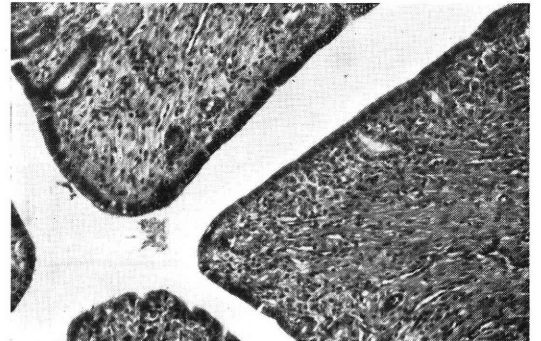


Photo 24 子宮：著変なし
対照群
(R. No. 32)
Sham operation 部

た。COPPER-T は銅線およびプラスチック部分に分け家兎子宮角内に装着し1年間観察した。

1. 一般症状、体重、飼料摂取量および感覚器官に対する影響に異常は認められなかった。

2. 血液学的検査、血液生化学的検査および血清中銅および鉄含量に、対照群との間に差は認められなかった。

3. 尿検査、肝機能・腎機能検査においても各群間に差異は認められなかった。

4. 肉眼的剖検所見では子宮をはじめ各臓器において、異常所見は認められず、臓器重量に於ても各群間に差は見られなかった。

5. 組織学的検査では銅線装着群に於て、時に子宮粘膜の軽度肥厚をおこす以外には著変を起さないと判断された。

6. 以上の結果、COPPER-T を構成する銅線およびプラスチックの子宮内 1 年間装着による、家兎に対する影響は、物理的的刺激作用にもとずくと考えられる子宮粘膜の軽度肥厚を除き全身の影響はないものと考えられる。

文 献

- 1) Zipper, J., Medel, M. and Prager, R.: Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 105: 529, 1969.
- 2) 玉舎輝彦, 中田好則, 大野洋介, 本山敏彦, 石原真尚, 岡田弘二: 銅 IUD の避妊効果発現機構, *日産婦誌*, 28(7): 727, 1976.
- 3) 鈴木雅洲, 高橋克幸, 広瀬洋子, 中川公夫, 平野睦男, 渡辺正昭, 水上 端: 子宮内装着 Cu-IUD の作用機序についての検討—第 1 報—, *日不妊誌*, 21(3): 383, 1976.
- 4) 岡本耕造, 上田政雄, 前田隆英, 水谷 昭, 杉山武敏: 顕微鏡的組織化学, 上巻: 60, 医学書院, 1976.

carried out by using rabbits. COPPER-T was divided into two components, a copper wire part and a plastic part and each of them was inserted into the uterine horn of rabbit for one year's observation, respectively.

1. No abnormal effect of COPPER-T was found on their general symptoms, body weight, feed consumptions and sense organs.

2. No significant differences were observed between each of test groups and the control group concerning the hematological and biological test results and Cu- and Fe-ion contents in the sera.

3. There were no differences between the two groups in the results of urinalysis, liver function and kidney function.

4. No abnormality was noticed in macroscopic observations of uteri as well as other organs and no differences of organ weights were found between the two groups.

5. It could be concluded from a histological examination that no significant symptom would occur except an occasional slight hypertrophy of endometrium in the test group with copper wire.

6. From the facts described above, we may conclude that no systemic symptom except a slight hypertrophy of endometrium due to the physical stimulus of copper wire was observed in rabbits into whose uteri copper wire was inserted.

(受付: 昭和52年11月15日, 特掲)

A fundamental study of COPPER-T (intrauterine device)

—Part 2—

Akira Murakami

Department of obstetrics and Gynecology,
Second Red Cross Hospital of Kyoto

Yoriaki Kurata

Cancer Research Institute, Kanazawa
University

**Tsuyoshi Matsumoto, Mamoru Koyama,
Takashi Yuuki and Junichi Kashihara**

Central Research Laboratories, The Green
Cross Corporation

A chronic toxicity test of COPPER-T was

新しい子宮内避妊器具 COPPER-T

(T-Cu) の避妊効果について

COPPER-T 研究会

Clinical Experience of COPPER-T Intrauterine Contraceptive Device

COPPER-T Study Group

(Director: Takashi Wagatsuma, Eikichi Matsuyama)

我妻 堯* (東京大学産婦人科・研究会世話人)

松山 栄吉** (東京厚生年金病院産婦人科・研究会世話人)

内田 智 (青梅市立総合病院産婦人科)

金子 実*** (茨城県立中央病院産婦人科)

倉智 敬一 (大阪大学産婦人科)

佐賀 正彦 (聖マリアンナ医科大学産婦人科)

関場 香 (岡山大学産婦人科)

東条 伸平 (神戸大学産婦人科)

玉田 太朗 (自治医科大学産婦人科)

橋口 精範 (独協医科大学産婦人科)

藤井 仁**** (東京日立病院産婦人科)

穂垣 正暢***** (母子愛育会愛育病院産婦人科)

堀口 貞夫 (東京都立築地産院)

村上 旭 (京都第二赤十字病院産婦人科)

室岡 一 (日本医科大学産婦人科)

山田 文夫 (大阪市立今宮市民病院産婦人科)

新しい銅付加 IUD である COPPER-T の有用性を、16機関で研究会を組織し検討した。昭和50年7月より昭和52年1月 (cut-off-date: 昭和52年1月31日) までの1年7カ月にわたり954名の婦人に COPPER-T を装着し、その結果をもとに Tietze-Lewit の統計手法により累積中止率を算出した。17カ月の使用における net 累積中止率および gross 累積中止率は、おのおの妊娠0.9, 1.0, 自然脱出1.6, 1.7, 出血または疼痛による除去0.3, 0.4, 妊娠希望による除去3.2, 3.5, および他の個人的理由による除去0.3, 0.4であった。COPPER-T 装着後の月経周期、月経期間および自覚症状などに変化はなく、また血清銅量および血清鉄量にも変化は認められなかった。

以上の成績から、COPPER-T は避妊効果が高く、かつ副作用の少ない IUD と考えられる。

1. はじめに

子宮避妊器具(IUD)は経口避妊薬とともに出生抑制、避妊の手段として世界各国で広く用いられ、その使用者は過去に使用した婦人まで含めると、世界全体で数千万人に達するといわれる。このように IUD が避妊法として用いられるようになったのは主として次のような理由による。

1) 避妊効果が高い

経口避妊薬や不妊手術ほどではないとしても、100人の女性が1年間使用して4~5件の妊娠が起こるにすぎず、従来のコンドーム、オギノ式などに比較すれば効果が優れている。

2) 避妊に対する動機が低くても使用可能

経口避妊薬は毎日内服を必要とするし、コンドームなどは性交の都度使用せねばならないが、IUD は一度医師を訪れて挿入してもらえば、その後は定期検診のみで、毎日避妊について思い出したり考える必要はない。

* 現: 国立病院医療センター産婦人科

** 現: 母子愛育会愛育病院

*** 現: 筑波大学医学部産婦人科

**** 現: 母子愛育会愛育病院産婦人科

***** 現: 都立大塚病院産婦人科

- 3) 男性の協力を必要としない
- 4) 作用が局所的である

全身作用によつて避妊効果を現すのではないから、全身的な疾患を有する婦人やピルの禁忌例などにも使用できる。

- 5) 性行為と無関係に避妊可能

コンドーム、殺精子剤のように、セックスと関係の深い方法とは異なるために、ムードをこわす恐れがなく、受け入れられやすい。

我が国においては、従来主としてリング型の IUD が普及していたが、昭和49年8月に国産 IUD として太田リング、優生リングの2種類が製造、販売を許可され、昭和52年11月には国産のリング型ではない IUD である FD-1 と米国製の Lippes Loop とが使用許可された。これらはいずれも Nonmedicated IUD とよばれるもので、上述のような利点とともに次のような欠点も有する。

- 1) 自然脱出

脱出に気付かないと妊娠する。とくに部分的脱出では気付かぬことが多い。

- 2) 副作用：出血および疼痛

月経時出血量の増加、月経持続期間の延長、月経間の不正出血などが主で、副作用により使用を中止したいと希望する婦人の訴えの大部分を占める。そのほか下腹痛の起こる場合もある。

- 3) IUD 装着中の妊娠

避妊効果はかなり高いにもかかわらず、装着中に妊娠の起こることもあり得る。

これら IUD の長所と短所とは、IUD の形態・材質・硬軟・内膜に接触する面積などに複雑に関係することが、数多くの IUD の臨床成績から明らかにされつつある。とくにポリエチレン製や酢酸ビニール製の IUD

は、表面積が大きい程避妊効果は高いが、その反面、子宮腔を無理に押し広げたり、内膜を傷つけたり、子宮筋に対する刺激が強く加わつて、非妊娠子宮の収縮に影響を与えるために、上記の疼痛・出血・自然脱出などの副作用が起こる率は高くなる。

このように IUD の避妊効果を高めることと、副作用を少なくすることはまったく反対の関係をもつために、この点が IUD 改良の大きな障害とされてきた。

しかるに1968年に Zipper¹⁾らが、各種金属の子宮内避妊作用を検討し、銅に強い着床阻止作用のあることを発見して以来、銅を付加した IUD の臨床応用が広く行われるようになった。

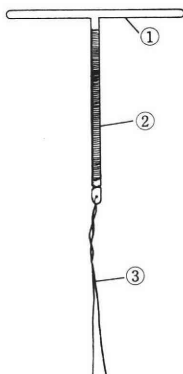
我々は銅付加 IUD の最初の製品である COPPER-T 200 (アクチエボラゲート・カビ社製、ミドリ十字輸入、以下 T-Cu と略) の臨床効果を検討する機会を得たのでその成績について発表する。

2. 臨床試験機関、研究期間

表題に示す日本全国16の医療施設において、昭和50年7月より52年1月までの1年7カ月間に上記施設を訪れた避妊希望の婦人に挿入し、臨床効果を検討した。

3. IUD ならびに挿入器の構造、材料

T-Cu は、図1に示すように、横軸32mm、縦軸35mm、太さ直径1.5mm のポリエチレン製の Tatum T型の IUD の縦軸に、直径0.25mm、長さ265mm の銅線(純度99.99%)を巻きつけたもので、銅線の子宮腔内における表面積は200mm² である。縦軸の下端部にはポリエチレンのモノフィラメント糸2本が結び付けてあり、直径は0.25mm である。挿入器は、外筒が直径3.7mm のプラスチック製の円筒で、途中に移動可能なストッパーがはめてあり、内部にはプラスチック製の挿入棒がはいつている。IUD は挿入器の先端にはいつた状態で、ポ



部分No.	名称	原料	寸法 (mm)
①	T型棒	ポリエチレン	横棒の長さ 32
			縦棒の長さ 35
②	コイル	銅	長さ 265, 径 0.25 ピッチ0.7, 巻数41
③	ひも	ポリエチレン	長さ 220, 径 0.25

図 1 T-Cu の形状

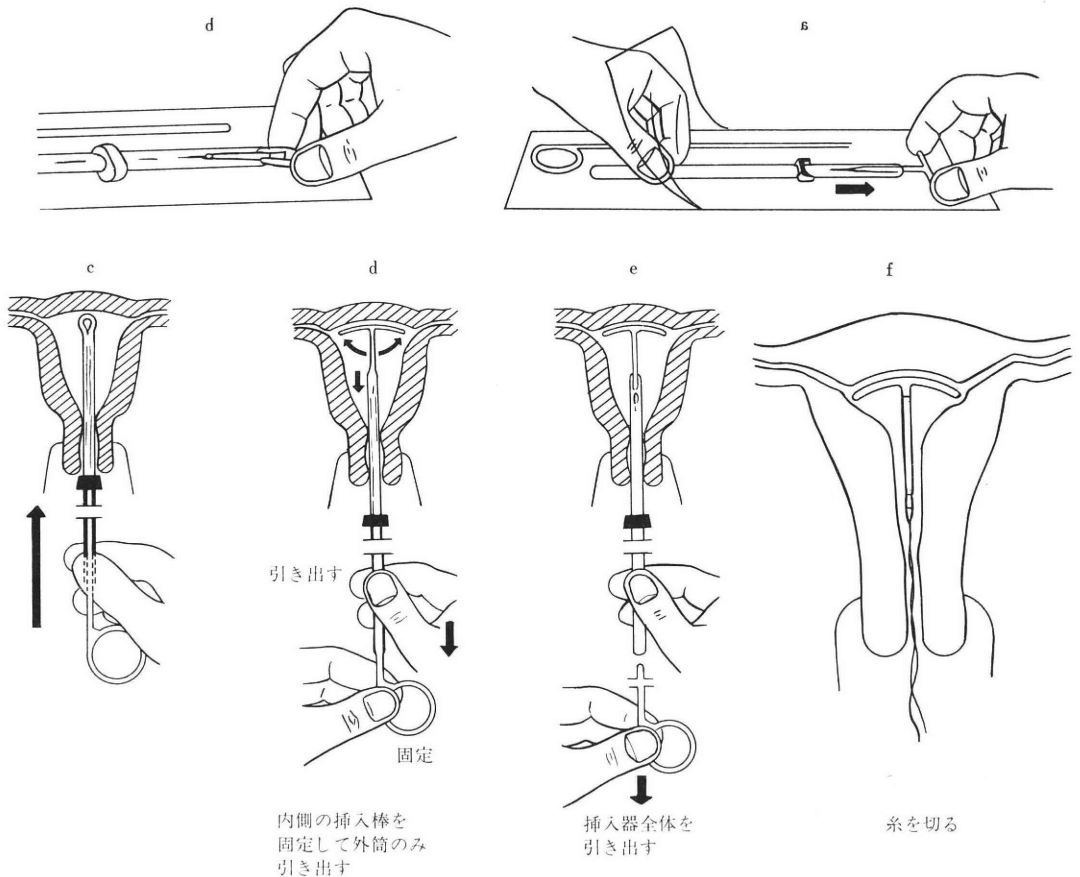


図 2 T-Cu の装着操作

リエチレン製の袋の中に滅菌包装されており、挿入器はディスプレイズブルである。

4. 挿入操作

挿入直前に、IUD の T 型の横軸を図 2 のように、挿入器外筒の中にたたみ込まねばならない。これは IUD を包装から取り出して滅菌済み手袋をはめて行ってもよいが、慣れると包装に用いたフィルムの上から容易に行うことができる。ただし挿入直前に行わないと、IUD が弾性を失って横軸が元にもどらなくなり、子宮腔内から脱出する原因となるから注意が必要である。

装着希望婦人について問診・内診を行い、禁忌例を除外し、子宮の位置、大きさを確めた後に、陰鏡をかけて腔内と子宮腔部、外子宮口を十分に消毒、単鉤鉗子で腔部を牽引し、子宮ゾンデを挿入、子宮腔の長さ、広さ、頸管の癒着の有無などを確かめた後に、挿入器のストッパーを先端から子宮腔の実測長（通常は 7 cm）に合わせる。次いで腔部を牽引したまま、挿入器を子宮ゾンデとまったく同じ操作で子宮底に達するまで挿入する。この

さい頸管内や内子宮につかえた場合には、決して無理に力を加えず、必要があれば頸管拡張を行う。またこのさいに T の横軸が広がる面と子宮腔平面とを合致させる必要があるが、ストッパーの方向によって容易に判断できる。挿入器先端の IUD が子宮底部に達したら、内部の挿入棒を固定したままで、外筒を約 12mm 引き出すと横軸が広がる。次いで挿入器全体を引き出し、糸を外子宮口から約 2 cm で切断する。

5. 対象

16施設において挿入装着した婦人は954例、その年齢、妊娠歴、避妊の経験、月経歴、挿入時の他覚的所見は表 1 に示すようである。年齢的には 25～39 歳が大多数を占め、また主として経産婦に挿入したが、未産経妊婦 13 例、未妊婦にも 44 例挿入した。

装着時期は原則として月経開始後 10 日以内とし、流産、人工妊娠中絶および出産後の婦人においては、原則として次回月経が開始するのを待つて装着した。装着後は 1, 3, 6 カ月、1 年、1 年 6 カ月目に定期的に来院

表 1 対象の内訳

項目	装着数(%)		
年 齢	~19歳	2(0.2)	
	20~24	80(8.4)	
	25~29	372(39.0)	
	30~34	297(31.1)	
	35~39	156(16.4)	
	40~44	41(4.3)	
	45~	6(0.6)	
妊 娠 歴	経産婦	897(94.0)	
	経妊・未産婦	13(1.4)	
	未妊婦	44(4.6)	
避妊経験	IUD	311(32.6)	
	経口避妊薬	54(5.7)	
	IUD+経口避妊薬	38(4.0)	
	避妊経験なし	551(57.8)	
月 経 歴	周 期 {順	840(88.1)	
	{不順	114(11.9)	
	月 経 量 {少	70(7.3)	
		{中	838(87.9)
{多		46(4.8)	
月経障害	{なし	743(77.9)	
	{あり	211(22.1)	
他 覚 的 所 見	子 宮 {位置異常	{なし	866(90.8)
		{あり	88(9.2)
	{大きさの異常	{なし	920(96.4)
		{あり	34(3.6)
	{形の異常	{なし	948(99.4)
		{あり	6(0.6)
ス メ ア	{陰 性	953(99.9)	
	{疑 い	1(0.1)	
	{悪 性	0(0.0)	

させて、経過を観察した(表2)。定期検診時には月経周期、月経持続期間、月経量、月経時障害、不正出血、腹痛、腰痛、帯下などの異常の有無について問診するとともに、内診により T-Cu の位置異常の有無および脱出の有無を確認した。膣スミアについては年1回検査した。また一部の婦人については血液を採取し、血清銅および血清鉄を測定した。

6. 臨床成績

昭和52年1月31日を Cut-off-date として、954例につき Tieze & Lewit²⁾の生命表方式による累積中止率を計算した。結果は表3, 4, 5に示すとおりである。

1) 妊娠

954例中、妊娠例は6例、100女性あたり6カ月0.1、12カ月0.5、17カ月1.0で、他の IUD の妊娠率に比して低く、避妊効果の極めて高い IUD であることが認められた。6例中 IUD 脱出後の妊娠0例、はいったままの妊娠は6例で、妊娠時期と装着期間との関係は4, 7, 8, 12, 14, 15か月後に各1例で、装着期間全体に及んでおり、12カ月以上を経過しても妊娠のおこりうることは注意を要する。なお妊娠例は1例を除き全例人工的に中絶を受けた。1例については正常分娩し、新生児になんら異常は認められていない。

2) 自然脱出

954例中脱出14例、脱出率6カ月0.9、12カ月1.7、17カ月1.7で、14例中8例が6カ月以内に、全例が12カ月以内に脱出をおこなっている。

3) 出血・疼痛による除去

出血・疼痛による除去は33例、除去率は6カ月2.0、12カ月3.5、17カ月4.2であった。IUD に銅を付加することによってある程度副作用を軽減しえたとはいつても、なお除去を必要とする例のあることは注目に値する。ただし他の IUD に比較すると、その率は低いといえよう。

4) 出血・疼痛以外の副作用による除去

子宮内膜炎1例、卵巣出血1例、子宮癌併発1例(IUD 装着後1カ月目膣スミアで発見されたもので、装着前から発症していたものと考えられる)。

5) その他の中止例

妊娠希望による除去は19例で、その他に夫の死亡、夫の精管切除、転勤などで中止したもの計3例があった。以上をまとめると、954例中17カ月後の中止例は94例、継続例は860例で、中止率は表5に示すようである。

6) その他の副作用

IUD 装着後の月経周期・月経出血量・持続期間などについての調査結果を表6に示す。とくに著しい影響は認められないが、個々の症例については月経持続期間の延長、とくに真の月経に先立つて、いわゆる“つく程度の出血 (spotting)” が2~3日続く1例あることが認められ、その場合には月経持続期間が全体として7~8日間に延長することになった。

7) 血清銅および血清鉄の変動

上述のように、T-Cu 装着者の一部について、装着前と装着中に血液(末梢血)を採取し、血清中の銅と鉄の量を測定した。図3に示すように、これら二つの金属の量について変化は認められなかった。

7. 考 察

IUD を実際に臨床応用するにさいには、挿入の

表 3 装着期間別中止の内訳

装着期間	使用に関係ある中止						使用に無関係な中止				合計	
	(a) 妊娠	(b) 自然脱出	除 去			小計	(g) 研究者の選 択による 除去	(h) 研究対象か らの除外	(i) 追跡不 能	小計		
			(c) 出血・ 疼痛	(d) 他の医 学的理 由	(e) 妊 娠希 望							(f) 他 の個 人的理 由
1カ月		4	8	2	1	15			14	14	29	
2 "		1	2			4				0	4	
3 "			3			3				0	3	
4 "	1	1	1			3				0	3	
5 "		2	4			6				0	6	
6 "			1			2				0	2	
7 "	1	1	2		1	5				0	5	
8 "	1		3		3	8				0	8	
9 "		2	3	1	1	7				0	7	
10 "		2	1		3	6				0	6	
11 "		1			1	2				0	2	
12 "	1		2		2	5				0	5	
13 "			2		3	5	1			1	6	
14 "	1				1	2	1			1	3	
15 "	1				1	2				0	2	
16 "			1		2	3				0	3	
17 "						0				0	0	
18 "						0				0	0	
19 "						0				0	0	
合計	6	14	33	3	19	3	78	2	0	14	16	94

表 4 Gross 累積中止率

中止の種類	6カ月			12カ月			17カ月			
	中止率 (%)	LL	UL	中止率 (%)	LL	UL	中止率 (%)	LL	UL	
妊 娠	0.1	0.0	0.6	0.5	0.1	1.3	1.0	0.4	2.2	
自 然 脱 出	0.9	0.4	1.7	1.7	0.8	2.5	1.7	0.8	2.5	
除 去	出血・疼痛	2.1	0.1	3.0	3.5	2.2	4.7	4.2	2.8	5.7
	他の医学的理由	0.2	0.0	0.8	0.4	0.1	1.0	0.4	0.1	1.0
	妊娠希望	0.1	0.0	0.6	1.6	0.7	2.5	3.5	1.9	5.0
	他の個人的理由	0.2	0.0	1.3	0.4	0.1	1.0	0.4	0.1	1.0
追 跡 不 能	1.5	0.7	2.3	1.5	0.7	2.3	1.5	0.7	2.3	

(LL: 95%信頼限界 下限)
(UL: " " 上限)

難易と安全性、避妊効果、副作用、装着者の安全性、避妊効果の持続期間などが問題にされる。以上これらについて考察を加える。

1) 挿入の難易と安全性

本研究にさいして各機関ごとに挿入の難易についても調査したが、表7に示すように、大部分の例については

挿入容易であった。挿入困難例も麻酔により挿入が可能となった。T-Cu を挿入器の中にたたみ込んだ場合の先端の直径は、Lippes Loop や Gravigard (Cu-7) に比べてやや大であるため、内子宮口通過のさいに困難を感じる場合もあり、未妊婦への使用は Cu-7 よりやや困難である。挿入器全体は軟らかくて弾性に富んでいるため

表 5 Net 累積中止率

中止の種類	6カ月目			12カ月目			17カ月目			
	中止率 (%)	LL	UL	中止率 (%)	LL	UL	中止率 (%)	LL	UL	
妊娠	0.1	0.6	0.6	0.5	1.0	1.2	0.9	0.4	2.0	
自然脱出	0.9	0.4	1.7	1.6	0.8	2.4	1.6	0.8	2.4	
除去	出血・疼痛	2.0	1.1	3.0	3.4	2.2	4.6	4.1	2.7	5.5
	他の医学的理由	0.2	0.0	0.8	0.3	0.1	1.0	0.3	0.1	1.0
	妊娠希望	0.1	0.0	0.6	1.5	0.6	2.3	3.2	1.8	4.7
	他の個人的理由	0.2	0.0	1.2	0.3	0.1	1.0	0.3	0.1	1.0
全中止率	3.5	2.5	4.6	7.6	6.0	9.3	10.4	8.5	12.6	
継続率	96.5			92.4			89.6			
婦人月数	5,426.0			9,956.5			11,651.0			

(LL: 95%信頼限界 下限)
(UL: " " 上限)

表 6 T-Cu 装着後の経過

項目	3カ月目 [継続数 914]	6カ月目 [継続数 875]	9カ月目 [継続数 800]	12カ月目 [継続数 671]	15カ月目 [継続数 402]	
月 経 周 期	不変	883(96.6)	859(98.2)	787(98.4)	663(98.8)	397(98.8)
	短縮	10(1.1)	4(0.5)	7(0.9)	1(0.1)	3(0.7)
	延長	21(2.3)	12(1.4)	6(0.8)	7(1.0)	2(0.5)
月 経 期 間	不変	876(95.8)	849(97.0)	787(98.4)	655(97.6)	395(98.3)
	短縮	4(0.4)	2(0.2)	0(0.0)	3(0.4)	2(0.5)
	延長	34(3.7)	24(2.7)	24(1.6)	13(1.9)	5(1.2)
異 常 月 経 量	不変	873(95.5)	855(97.7)	785(98.1)	647(96.4)	395(98.3)
	減少	11(1.2)	7(0.8)	7(0.9)	15(2.2)	3(0.7)
	増加	30(3.3)	13(1.5)	8(1.0)	9(1.3)	4(1.0)
月 経 時 障 害	なし	880(96.3)	840(96.0)	780(97.5)	644(96.0)	395(98.3)
	軽い	30(3.3)	29(3.3)	18(2.3)	24(3.6)	7(1.7)
	重い	4(0.4)	6(0.7)	2(0.3)	3(0.4)	0(0.0)
出 血	なし	887(97.0)	867(99.1)	795(99.4)	659(98.2)	398(99.0)
	あり	27(3.0)	8(0.9)	5(0.6)	12(1.8)	4(1.0)
自 覚 下 腹 痛	なし	903(98.8)	865(98.9)	791(98.9)	666(99.3)	398(99.0)
	あり	11(1.2)	10(1.1)	9(1.1)	5(0.7)	4(1.0)
症 状 脳 痛	なし	907(99.2)	867(99.1)	795(99.4)	667(99.4)	401(99.8)
	あり	7(0.8)	8(0.9)	5(0.6)	4(0.6)	1(0.2)
帯 下 増 加	なし	894(97.8)	857(97.9)	788(98.5)	656(97.8)	400(99.5)
	あり	20(2.2)	18(2.1)	12(1.5)	15(2.2)	2(0.5)

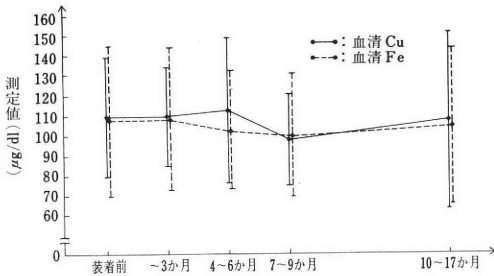
()内は継続数に対する%

に、強度の前屈あるいは後屈例にも挿入でき、穿孔の危険は少ない。したがって挿入にさいしての安全性は十分に保たれている。挿入前に挿入器内に長時間装填しないような注意は必要である。

2) 避妊効果

すでに述べたように、避妊効果が高く、この点ではひじょうに優れた IUD といえよう。

3) 副作用率および脱出率



	装着前	~3か月	4-6か月	7-9か月	10-17か月
血清Cu (µg/dl)	109 ± 30 (n=82)	109 ± 25 (n=116)	112 ± 37 (n=61)	97 ± 23 (n=49)	107 ± 44 (n=39)
血清Fe (µg/dl)	107 ± 38 (n=84)	108 ± 36 (n=121)	102 ± 30 (n=64)	99 ± 31 (n=51)	104 ± 39 (n=39)

図 3 血清銅および血清鉄の推移

表 7 装着操作, 装着時処置および装着時障害

項目	人数 (%)
装着操作	容易 903 (94.7)
	やや難 48 (5.0)
	非常に難 3 (0.3)
装着時処置	無処置 914 (95.8)
	頸管拡張 37 (3.9)
	麻酔 3 (0.3)
装着時障害	なし 866 (90.8)
	下腹痛あり 59 (6.2)
	腰痛あり 5 (0.5)
	出血あり 24 (2.5)

T-Cu の原型あるいは担体をなしている T 型の IUD は, Tatum⁹⁾ によつて考案されたもので, 彼によれば T 型は子宮が収縮したさいの子宮腔の変化に対して最も適合しやすく, 子宮腔を無理に変形させたり, 子宮筋に刺激を与えてその収縮を促すことがないといわれる。また, 3 点で子宮腔に接するため脱出し難いともいわれる。ただしポリエチレンのみの T 型では細くて面積も小さいため, 妊娠率は 20% 以上にも達して実用にならなかつた。銅を付加してその避妊効果を利用するために, 担体として利用されることになつたわけであるが, 本調査の結果は, ほぼ彼の説を裏付けることになり, 出血や疼痛などの副作用が少なく, 脱出率も低いことが示された。ただし出血や月経持続期間の延長は完全に消失したわけではなく, IUD の全体に対して今後検討すべき課題である。

4) 安全性

T-Cu に付加した銅線から溶出する銅の量は, 1 年当たり 10.3mg と推定されており, 装着 2 カ月後からは 1 日当たり約 45µg の一定量が溶出するのみといわれる⁴⁾。

これは通常の食事から採取喉収される銅の 1 日当たり平均量 2.5mg の 2% 以内にすぎず, 溶出量がすべて体内に吸収されたとしても問題になりえない量である。本調査でも, 装着婦人の血中の銅の濃度に変化のないことが示されており, この点に関する報告は世界各国から発表されている^{4,5,6)}。また T-Cu 装着中の婦人の頸管粘膜, 月経血中の銅の濃度が上昇していることが報告されており, 溶出した銅の一部はこのような径路から排泄されると推定されている。銅が重金属であるため, 銅付加 IUD を体内に装着することに不安を抱くむきもあるが, 本来生体内に存在する重金属であり, T-Cu に使用されている量では生体に対してなんら障害を与えないことは, すでに世界各国で認められている。世界保健機構 (WHO) による生殖生理研究特別計画の中の IUD 部門でも, すでに銅付加の高い IUD として世界各国で使用を推奨している。T-Cu 除去後の妊娠性の回復と, 次の妊娠に対する影響については, 今回の調査ではまだ示されていないが, 同じ銅付加 IUD の Cu-7 については本邦でも我妻が報告しており⁷⁾, 外国からは T-Cu についての報告もある^{8,9,10,11)}。

T-Cu が子宮腔内にはいつたままで妊娠した場合の胎児への影響については, このような研究が方法論的に困難であるため, 多数の症例を集めるためには国際的な研究に待つほかはない。最近の米国からの発表では, 胎児に対して有害な影響のないことが報告されている。

5) 妊娠効果持続期間

T-Cu は 2 年から 3 年で交換を必要とするが我が国のように医療機関の普及している場合には不都合はなく, むしろ定期検診によつて癌などの早期発見に役立つものと考えられる。

6) 銅の避妊機序

IUD の避妊機序については, 銅付加 IUD や黄体ホルモン付加 IUD が出現し, 臨床的に効果を挙げている現在でも, なお詳細は不明である。内膜間質における phagocytes の増加のほか, 内膜細胞における酵素系の変化, とくに亜鉛を含む酵素の活性が低下することから, 銅が亜鉛と競合するのではないかという説が注目されている。本邦では村上¹²⁾らがウサギ内膜において, 黄体ホルモンレセプターと progesterone の結合を銅イオンが阻止することを推定している。このほか prostaglandins 合成系の変化や, 免疫学的な理論も最近では一部で主張されているが, 避妊機序の詳細な総説については他にゆずることとする。

8. おわりに

以上の調査により, 銅付加 IUD である Copper-T

は臨床的に安全で使用しやすく、避妊効果が高く、副作用発症率の低い IUD であると考えられる。

文 献

- 1) Zipper, J., Mendel, M. and Prager, R. : Toxic action of copper and zinc on implantation rates in rabbits. 6th World Congress on Steril. & Fertil. Tel Aviv, Abst. p 154, May 20, 1968.
- 2) Tietze, C. and Lewit, S. : Recommended procedure for the statistical evaluation of intrauterine contraception. *Studies in Family Planning*, 4 : 35, 1973.
- 3) Tatum, H. J. : The "T" intrauterine device and recent advances in hormonal anticonceptual therapy. Proceedings of the VI Northeast Obstetrics and Gynecology Congress, Bahia, Brazil, Oct. 4-9, 1968.
- 4) Hagenfeldt, K. : Intrauterine contraception with Copper-T device. 1. Effect on trace elements in the endometrium, cervical mucus and plasma. *Contraception*, 6 : 37, 1972.
- 5) Elstein, M. and Daunter, B. : Copper absorption from I. U. C. D. s. *Br. Med. J.* 2 : 776, 1973.
- 6) 松本清一, 高田道夫, 石浜淳美, 落合 真, 飯塚理八, 河上征治, 東山秀聲, 小畑 義, 木津取二, 楠田雅彦, 永田行博, 竹内正七, 広井正彦, 布川 修, 奥山通雄, 関場 香, 秋山暢夫, 宇野 弘, 小林拓郎, 石井明治, 二階堂賛, 橋口精範, 加藤広英, 松山栄吉, 玉田太朗, 野口忠男, 鈴木雅洲 : 銅付加 IUD : Cu-7 に関する研究(第1報). *日不妊会誌*, 21 : 370, 1976., 同(第2報). 同, 22 : 214, 1977.
- 7) 我妻 堯, 久保武士, 宇都宮睦房, 堀口貞夫, 三枝義人 : 銅付加 IUD-Gravigrard の臨床効果について(第3報). *臨婦産*, 30 : 245, 1976.
- 8) Fortier, L., Lefebvre, Y., Larose, M. and Lancot, R. : Canadian experience with a copper covered intrauterine contraceptive device. *Am. J. Opstet. Gynecol.* 115, 291, 1973.
- 9) Tatum, H. J. : The first year of clinical experience with Copper-T intrauterine contraceptive system in the United States and Canada. *Contraception*, 6 : 179, 1972.
- 10) Landesman, R., Kaye, R. E. and Wilson, K. H. : A two-man experience with the Copper "T" intrauterine device. *Contraception*, 7 : 477, 1973.
- 11) Mishell, D. R., Israel, R. and Freid, N. : A study of the Copper T intrauterine contraceptive device (T-Cu 200) in nulliparous women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116 : 1092, 1973.
- 12) 村上 旭, 村上利樹, 玉舎輝彦, 小山 守, 松本剛 : 銅 IUD (COPPER-T) に関する基礎的検討(その1). *日不妊会誌*, 23 : 205, 1978.

Clinical experience of COPPER-T intrauterine contraceptive device

COPPER-T Study Group

Director : Takashi Wagatsuma and Eikichi Matsuyama

The effectiveness and acceptability of COPPER-T, a new copper-bearing intrauterine contraceptive device, was examined by 16 organizations for 1 year and 7 months from July 1975 to January 1977 (cut-off-date; January 31, 1977) covering 954 insertions (11,678 woman-months of use). The cumulative termination rates were computed by the statistical procedure recommended by Tietze and Lewit. Net and gross cumulative termination rates at 17th month were 0.9 and 1.0 for accidental pregnancy, 1.6 and 1.7 for expulsion, 4.1 and 4.2 for removal for bleeding and/or pain, 0.3 and 0.4 for removal for other medical reasons, 3.2 and 3.5 for removal for planning pregnancy, and 0.3 and 0.4 for removal for other personal reasons, respectively.

No significant changes were observed in menstrual cycle, duration of menstrual period, subjective symptom, serum copper and iron level.

The use-effectiveness, good tolerance, and low incidence of side effects of COPPER-T were assessed in this study.

(受付 : 昭和52年12月2日, 特掲)

子宮筋腫と不妊—筋腫核出術の意義

Sterility and Uterine Myoma—Significance of Conservative Surgery

東邦大学医学部産婦人科教室

林 明 坤

Min-Kuen LIN

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

最近13年間に造影法後、開腹手術により子宮筋腫を確認された210例の子宮X線像、不妊を主訴として造影法をうけた4,797例の子宮像を比較して、不妊患者における子宮筋腫の意義を検討し、さらに筋腫核出を行なった172例の術後妊娠率、再手術率を追求し、以下の成績をえた。

1. 子宮筋腫の手術患者210例のX線像による分類では陰影欠損、変形が32.4%、弛緩状子宮、粗大不正、ポリープ状増生が計39.0%であり、ほとんど異常を認めないものが13.8%にあつた。
2. 不妊患者の造影法4,797例では欠損、変形が2.5%、弛緩像、辺縁粗大不正、ポリープ状増生計17.2%であつた。
3. 不妊婦人で開腹手術により筋腫を認めた頻度は3.0%と予想外に低かつたが、不妊症関連手術990例中19.1%であつた。
4. 全子宮筋腫手術患者における核出術の割合は21.8%であるが、20歳代から30歳代前半の比較的若年婦人では半数以上に核出術が行なわれている。また経妊と経産回数のないものほど核出術が多く行なわれている。
5. 不妊患者における筋腫核出術後の妊娠率は32.0%で、純粹に核出術のみでは47.4%の高い妊娠率であつた。
6. 術後の再手術は15例で、うち核出術と子宮内膜症の手術が7例あり、これらは筋腫そのものの再発というよりは併存した内膜症の進行によるものである。
7. 子宮筋腫による低妊孕性の原因は明らかでなく、不妊因子は症例によつて異なるものと思われるが、不妊以外に過多月経、月経痛などの症状があり、造影法で欠損、変形を示すものでは、積極的に核出術を行ない、妊孕性の向上をはかるべきである。

緒 言

不妊の原因は多種類あり、疾病の変遷にともない、その頻度もかなり変動する²¹⁾。たとえば、ここ十数年来、炎症性疾患の減少により、卵管疏通障害に起因する不妊の率は着実に低下しつつあり、代つて卵巣機能不全、あるいは腫瘍性疾患が目されるようになった。子宮はもつとも腫瘍のできやすい臓器の一つであり、とくに筋腫は30歳代後半以降の婦人では20%以上にも認められると報告されるほどである^{8,19)}。その発生機転は現在までの

ところ明らかではないが、ホルモンに密接な関係があり、性成熟期に発生したとき、妊孕性にどのように影響するか、不妊診療上、重要な問題となつている。例えば鷲卵大程度の筋腫を持ちながら妊娠している症例は稀でなく、妊娠と筋腫の合併は0.5%前後とされている⁹⁾。しかしまた筋腫核出後、比較的早い時期に数年来の不妊が解消する例も少なくない。

不妊患者における子宮筋腫の診断とその頻度、治療法としての筋腫核出術の意義について、最近13年間の教室における資料をもとに統計的考察を加え、不妊診療上、

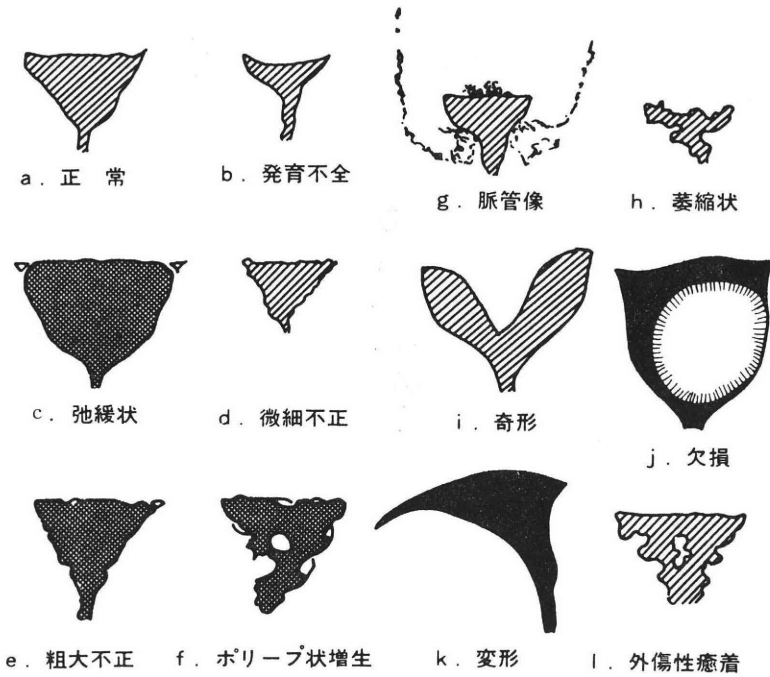


図 1 不妊患者における主な子宮 X 線像

興味ある知見を得たので報告する。

I. 子宮筋腫の X 線像 (図 1, 2)

1. 対象と方法

1964年1月から1976年12月末までの13年間に、子宮卵管造影法後、開腹手術により子宮筋腫を確認した210例について術前のX線像を検査し、主な特徴を追求することにより、筋腫のX線診断基準の設定を試みた。腺筋症、外性子宮内膜症などを合併し、それらによる変化が強く出ているものは除外し、2～3の特徴が併存している例では、より著明な変化の方を採用した。たとえば陰影欠損と辺縁不正では前者をとり、偏位と変形の合併では後者をえらんだ。

2. 成績

210例の主な特徴と頻度をまとめると図2のようになる。

1) 子宮容量の増大—弛緩像 (図 1, c)

非妊子宮の容量は正面像から予想されるほど大きくはなく、TV-レントゲンで観察すると、2～3ml 注入で既に両側卵管像が出現し、5ml 以上要することは比較的少ない。ところが子宮に筋腫があると、内腔に形態的变化を起こさない時期にすでに弛緩像を呈し、7～10ml 以上が容易に注入される。これは面積の増大よりはむしろ前後径が増加するためともいわれるが、Pietilä (1969)¹⁴⁾によると正常子宮底の幅は4cm 以下、子宮腔長

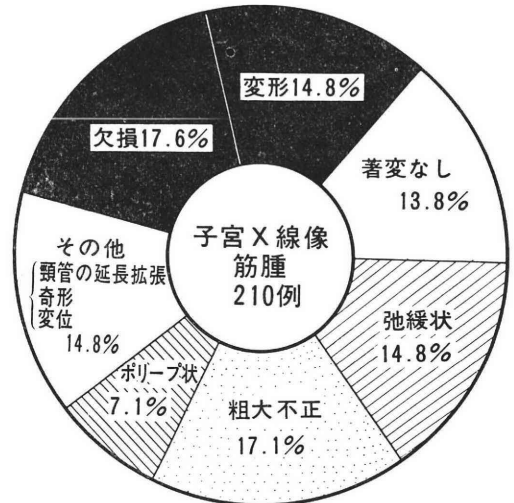


図 2 子宮筋腫の X 線像

は8cm 以下であり、前者が5～6cm 以上、後者が9cm 以上のときは筋腫を疑うとしている。

弛緩子宮とされたのは210例中31例14.8%であった。なかには弛緩状と診断されてから数年後に、はじめて筋腫を触知されるようになった症例も含まれている。

2) 粘膜の変化

正常子宮像の辺縁は直線状、あるいは内方に軽く彎曲した曲線状であるが、筋腫では辺縁の粗大不正 (図 1,

e), ポリープ状の変化 (図 1, f) が計 51 例 24.2% に認められた。これは筋腫ではしばしば粘膜の過剰増生を合併する事実を裏づけるものと思われる。ことに子宮像の中に小指の先をそいだような、丸く、淡い陰影欠損が多数みられるときは、過多月経や凝塊排出を訴えることが多いので、全面搔爬により内膜の変化を確認するとともに、筋腫の有無を追求すべきである。

3) 陰影の欠損 (図 1, j)

粘膜下筋腫でもつとも著明であり、透視下で観察すると、比較的少量注入したところで欠損像として現われるが、追加注入して卵管像が出現するほどになると、腫瘤が造影剤におおわれて見えなくなる。欠損の表面は平滑であるので、悪性腫瘤、遺残胎盤などと区別できる。210 例中 37 例 17.6% にみられた。

4) 変形 (図 1, k)

粘膜下および壁内筋腫で著明であるが、腫瘤の大きさ、場所により変形は多様となる。左右子宮角の僅かな非対称性から半月状、三日月状、鎌状なども表現される。左右側壁の筋腫では変形がとくに目立つが、前後壁の筋腫では側面または斜位の撮影を要することもある。

その頻度は 210 例中 31 例 14.8% で、欠損像とともに筋腫にもつとも特異的な変化と考えられる。

5) 頸管の延長、拡大

子宮下節に筋腫ができたときや腫瘤が成育して頸部を牽引するような位置にあるときに見られる。その頻度は 210 例中 13 例 6.2% であった。

6) 子宮奇形

子宮底部中央の壁内に筋腫が発生したときは弓状または双角単頸子宮にまぎらわしい像になる。奇形子宮と筋腫が合併することもありうる。その頻度は 210 例中 6 例 2.9% にすぎなかった。

7) 子宮像の偏位

漿膜下筋腫でも或程度大きくなると、子宮像は左右または前後に圧排される。その頻度は 210 例中 12 例 5.7% であった。卵巣腫瘍でも子宮像正常のまま位置異常を来たすが、卵管膨大部が弧状に伸びているので、鑑別は容易である。

8) 子宮像に著しい変化がないもの

X 線上ほぼ正常とされたものは 210 例中 29 例 13.8% と予想以上に高率であった。なかには他の手術のさいに偶然発見された小筋腫も含まれているが、手拳大～小児頭大漿膜下筋腫で、ほとんど子宮像に変化のない例もあつた。しかし卵管を通して腹腔内に流出した造影剤により、腫瘤像が浮き出ることがあるので、慎重に残像を観察する必要がある。Reinberg も子宮 X 線像に余り変化がなく、硬い腫瘤に触れるときは、漿膜下筋腫のことが

多いとし、触診と造影法を併用すれば、少なくとも妊孕性を阻害するほど発育した筋腫の診断は容易となる。

II. 不妊患者における子宮筋腫

1. 対象と方法

1964 年 1 月から 1975 年 12 月までの 12 年間に当科外来を訪れた不妊症患者 7,540 例中各種検査あるいは開腹手術により、臨床的に子宮筋腫と診断されたものは 209 例であるが、そのほか既往に他医で筋腫核出手術を受けたものが 19 例あつた。したがって不妊患者における子宮筋腫の頻度は約 3% 前後と推定される。

この不妊患者 7,540 例中、当科で子宮卵管造影法を施行したものは 4,797 例であるが、そのうち 990 名は造影法後不妊症治療の目的で開腹手術を受けている。筋腫患者で手術を受けたものは 209 例中 189 例 90% であり、うち 172 例は筋腫核出手術を行っているが、17 例は子宮全摘を行わざるを得なかつた。これらの造影法施行例の子宮 X 線像を分析し、不妊症患者における造影法が筋腫の診断に対してどのような意義を有するかを検討した。

2. 成績

1) 造影法施行不妊例の子宮 X 線像 (図 3)

- i. 正常像 (図 1, a) : X 線上ほぼ正常の子宮腔形態を示すものは、4,797 例中 2,307 例 48.0% であつた。
- ii. 発育不全 (図 1, b) : 小さい子宮腔を有し、発育不全子宮と思われるもので、807 例 17.0% に認められた。
- iii. 弛緩像 (図 1, c) : 正常に近い形態を有するが、内腔の増大が認められるもので 274 例 5.7% であつた。
- iv. 辺縁不正像 (図 1, d, e) : 炎症性変化と考えられる微細不正像が 184 例 4.0%、内膜の増生を示す粗大不正像が 312 例 6.5% に見られた。
- v. ポリープ状増生 (図 1, f) : 236 例 5.0% であつた。
- vi. 外傷性内腔癒着像 (図 1, l) : 外傷性の癒着ないし辺縁不正と考えられるもので、各 0.9% 認められた。
- vii. 欠損および変形 (図 1, j, k) : 筋腫患者で約 $1/3$ に認められた欠損および変形像は、それぞれ 82 例 1.7%、40 例 0.8% に過ぎなかつた。
- viii. その他 : 萎縮像 66 例 1.4%、奇形 (弓状子宮を含む) 262 例 5.4%、脈管像 130 例 2.7% などが見られた。

以上の成績を一般筋腫患者の X 線像 (図 2) と比較して見ると、欠損像ないし変形像を呈するものは著明に少なく、これらが筋腫にかなり特徴的な変化であることが推定される。一方弛緩像、辺縁粗大不正、ポリープ像などは減つてはいるが、なお筋腫群の約 $1/2$ の頻度で認められており、これらを直ちに筋腫に特異的な変化とはいえない。ただし、この 4,797 例中には少数とはいえ筋腫患者も含まれているので、さらに開腹手術により筋腫の有無

表 1 不妊患者における筋腫

年度	不妊患者	不妊症手術	筋腫手術 (189例)		既往に筋腫手術	手術なし	筋腫総数
			核出	全摘			
1964	577	81	9	2	2	2	15
65	597	99	9	2	3	1	15
66	556	96	5	3	0	0	8
67	678	99	11	1	0	0	12
68	603	75	19	0	1	1	21
69	607	77	17	3	3	1	24
70	738	92	15	2	0	0	17
71	629	57	12	0	1	2	15
72	695	92	24	0	2	7	33
73	649	66	15	2	1	2	20
74	610	68	18	0	1	2	21
75	601	88	18	2	5	2	27
計	7540	990	172	17	19	20	228

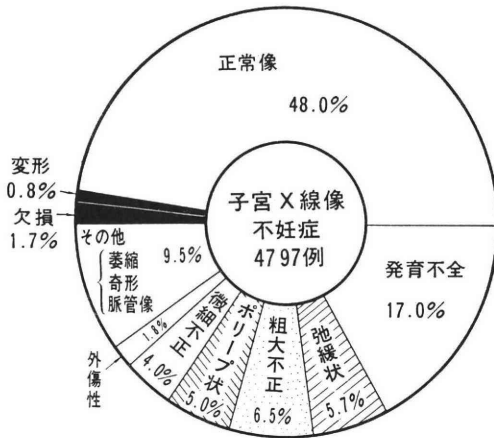


図 3 不妊患者における子宮X線像

を確認し得た例のみを対象として検討を行った。

2) 開腹患者の子宮X線像

990例の開腹患者のうち筋腫を認めたものは189例、非筋腫例が801例であり、両群における各子宮X線像の頻度を比較して見ると、変形ないし欠損像は筋腫群22.2%：非筋腫群3.1%、辺縁粗大不正像20.1%：8.5%、弛緩像16.9%：8.5%、ポリープ像16.9%：8.5%、内腔癒着像1%：0.7%といずれも筋腫群に多く、非筋腫群に多いものは正常像15.3%：47.9%、発育不全1%：11.1%、辺縁微細不正0：6.4%、外傷性辺縁不正0：0.2%、子宮萎縮0：1.6%、脈管像1%：2.2%などであった。筋腫群における各子宮像の出現率は図1の一般筋腫患者とほぼ類似するが、変形および欠損像は約10%減少しており、これは対象が不妊患者で小筋腫が多かったためであろう。

一方各子宮像中における筋腫患者の頻度を見ると、変形ないし欠損像を呈するものでは62.6%、ポリープ像50%、辺縁粗大不正像35.8%、弛緩像32%であるが、その他、内腔癒着像で25%、奇形子宮像で18%に筋腫が見られたことは一応注目すべき所見である。正常子宮像を呈しながら筋腫を有するものは7%に存在するが、発育不全、微細不正像、外傷性辺縁不正像、萎縮像においては、ほとんど筋腫を見ることはなかった。

III. 子宮筋腫における核出術

1. 対象

1964年1月より1975年12月末までの12年間に当科で手術し、組織診により子宮筋腫が確認された951例を対象とした。

2. 成績

1) 子宮筋腫の手術々式

術式としては腹式単純子宮全摘除術が最も多く行なわれ、621例65.3%、腔式単純全摘除術は90例9.5%、腔上部切断術は32例3.4%であり、筋腫核出術は208例21.8%であった。妊孕性の温存、向上を目的とした保存手術が他の報告に比して高率であり、対象に不妊症が多かったためと思われる。

2) 年齢と筋腫核出術 (表2)

a. 手術時年齢：20~24歳は12例1.3%、25~29歳71例7.5%、30~34歳127例13.3%、35~39歳163例17.1%、40~44歳229例24.0%、45~49歳259例27.2%、50歳以上91例9.6%であった。35歳以後が80%を占め、子宮筋腫が性成熟期後半以降に多いことを示すが、これはもちろん筋腫発生の時期を示すものではない。

表 2 手術時年齢と筋腫核出術

年 齢	例数	核出術数	率
20~24	12	7	58.3%
25~29	71	61	85.9
30~34	127	80	63.0
35~39	163	45	27.6
40~44	229	12	5.2
45~49	258	2	0.8
50以上	91	1	1.1

b. 手術時年齢と核出術例との関係：20~24歳の12例中7例58.3%に、25~29歳では71例中61例85.9%に、30~34歳では127例中80例63.0%に、35~39歳では163例中45例27.6%に、40~44歳では229例中12例5.2%、45~49歳では258例中2例0.8%、50歳以上91例中1例1.1%に核出術を行なった。すなわち、20歳代から30歳代前半の比較的若年婦人では半数以上に保存手術が行なわれ、40歳以上では極めて例外的に（癒着強度で子宮摘出不能場合など）核出が行なわれるにすぎない。

3) 主訴と筋腫核出術

a. 主訴別：性器出血を主訴としたものは399例41.9%、腫瘍147例15.5%、月経痛などの疼痛139例14.6%、不妊116例12.2%、その他150例15.8%であった。

b. 主訴と核出術の関係：出血では核出術を行なったものが最も少く、399例中24例6.0%、腫瘍では147例中24例16.3%に、疼痛を主訴とした139例中18例13.0%で、不妊例では116例中107例92.2%、その他の主訴（帯下、便秘、浮腫、排尿障害等）では150例中35例23.3%に保存手術が行なわれた。当然のことながら核出術は不妊を主訴としたものに最も高率92.2%に行なわれ、その他の主訴ではほとんど差がなく、平均10%程度であった。これらの中には未婚婦人、妊娠時、帝切時の核出も含まれている。

4) 経妊回数と核出術（表3）

a. 経妊回数：0回は242例25.5%、1回は123例12.9%、2回は141例14.8%、3回は127例13.4%、4回以上は318例33.4%であった。

b. 経妊回数と核出術の関係：0回は242例中112例46.3%、1回は123例中47例38.2%、2回は141例中21例14.9%、3回は127例中9例7.1%、4回以上は318例中19例6.0%に核出術が行なわれ、経妊回数の少ないものほど核出術が多く行なわれていることが明らかになったが、次の経産回数の場合ほど著明ではない。

5) 経産回数と核出術（表4）

a. 経産回数：未産婦が377例39.7%、1回経産が120例12.6%、2回が253例26.6%、3回が119例12.5%、4

表 3 経妊回数と筋腫核出術

経妊回数	例数	核出術数	率
0	242	112	46.3%
1	123	47	38.2
2	141	21	14.9
3	127	9	7.1
4以上	318	19	6.0

表 4 経産回数と筋腫核出術

経産回数	例数	核出術数	率
0	377	179	47.5%
1	120	19	15.8
2	253	8	3.2
3	119	1	0.8
4以上	82	1	1.2

回以上が82例8.6%であった。

b. 経産回数と核出術の関係：未産婦では377例中179例47.5%、1回経産は120例中19例15.8%、2回経産は253例中8例3.2%、3回経産では119例中1例0.8%、4回以上は82例中1例1.2%であった。

6) 筋腫の大きさと核出術

a. 大きさ別：子宮鶯卵大以下90例9.5%、鶯卵大252例26.5%、手拳大394例41.4%、小児頭大165例17.3%、成人頭大以上50例5.3%であった。

b. 大きさと核出術の関係：鶯卵大以下の90例中46例51.1%、鶯卵大では252例中60例23.8%に、手拳大では394例中69例17.5%に、小児頭大では165例中22例13.3%に、成人頭大以上では50例中11例22.0%に核出術を行なっている。手術時の子宮の大きさは手拳大のものが最も多いが、核出術例は鶯卵大以下で最も高率であり、これは若年者で、育児希望または不妊のため早く発見されたためと思われる。

7) 筋腫の発生部位と核出術

a. 発生部位別：漿膜下筋腫294例30.9%、壁内筋腫235例24.7%、粘膜下筋腫66例6.9%、混合型筋腫340例35.8%、頸部筋腫16例1.7%であった。

b. 筋腫の発生部位と核出術：漿膜下筋腫294例中102例34.7%に、壁内筋腫235例中29例12.3%に、粘膜下筋腫66例中4例6.0%に、混合型筋腫340例中71例20.9%に、頸部筋腫16例中2例12.5%に保存手術が行なわれた。すなわち発生部位別では漿膜下筋腫で最も高率に核出術が行なわれ、混合型がこれにつき、粘膜下筋腫では最も低率であった。これは筋腫の発生部位によつて核出術に難易があるためかもしれない。

表 5 筋腫核出術後の妊娠と再手術率

	(A)		(B)		(C)	
	例数	核出術における比率	妊娠例	妊娠率	再手術例	再手術率
筋腫核出術総数	172		55	32.0%	15	8.7%
核出術のみ	78	45.3%	37	47.4	5	6.4
核出術+その他の手術	94	54.7	18	19.1	10	10.6
核出術+卵管形成	37	21.5	2	5.4	2	5.4
核出術+卵巣の手術	16	9.3	4	25.0	1	6.3
核出術+子宮内膜症の手術	41	23.8	12	29.3	7	17.1

表 6 核出術より妊娠までの期間

妊娠までの期間	1年以内	2～3年目	4～5年目	6年目以後	不詳	計
	例数	29	21	4	0	1
率 (%)	52.7%	38.2	7.3	0	1.8	100
平均	15.1カ月					

以上を要約すると、子宮筋腫の核出術は比較的若年の、経妊、経産回数のない婦人で、しかも小型の漿膜下に発生したものに重点的に行なわれたことが裏づけられたものと思われる。

IV. 不妊患者における核出術

1964年から1975年末までに不妊を主訴として当科に受診し、その後、開腹手術をうけた患者は990例で、うち189例に子宮筋腫が認められ、これに対し核出術が172例91.0%に行なわれた。外来年度別にみると子宮筋腫の頻度は5～25%と大きく変動するが、卵管形成術のように明らかな減少傾向、子宮内膜症のような増加傾向はみられなかった。また子宮筋腫は卵管閉塞症や子宮内膜症と合併することが多く、これらに対する手術に副次的に核出術が行なわれることも屢々である。核出後の妊娠率、妊娠迄の期間、その経過、さらに再手術例の頻度についてアンケート調査した(表5)。

1. 筋腫核出術後の妊娠率

172例の核出術中、純粹に核出術のみのものは78例45.3%にすぎず、卵管形成術に核出術を併用したものの37例21.5%、核出術と子宮内膜症の手術(剝離またはチョコレート腫切除)41例23.8%、核出術とその他の卵巣手術併用16例9.3%であった(表5-A)。

筋腫核出術のみでは78例中37例47.4%が術後に妊娠したが、核出術と卵管形成術では37例中わずか2例5.4%、核出術と内膜症の手術併用は41例中12例29.3%、核出術と卵巣手術は16例中4例25.0%で、計172例の核出術に

ついては55例32.0%の妊娠率であった(表5, B)。すなわち筋腫核出術のみでは約半数が術後に妊娠し、不妊症開腹手術のなかでは最も高率であった。しかし核出術と卵管形成術後の妊娠率は極めて悪く、筋腫と卵管閉塞が合併した場合には再発などの問題を考慮し、むしろ根治的に子宮全摘すべきかもしれない。

また近年増加傾向にある子宮内膜症は筋腫と合併することがあり、その術前診断は困難であるが、症状の強さ、進行性などからむしろ筋腫より早期に発見し、対策を講ずべきものであろう。核出に併用した卵巣の手術は楔状切除がほとんどあり、これはやはり筋腫にしばしばみられる多のう胞卵巣に対し、診断的、治療的效果をばかつたためである。

2. 核出後妊娠までの期間(表6)

術後妊娠55例における手術から妊娠成立までの期間は表6の如くで、1年以内29例52.7%、2、3年目が21例38.2%、4、5年目以降はわずかに4例7.3%に減っている。術後期間が短いほど予後追求が十分にでき、妊娠例が把握されやすいためもあるが、2、3年で急激に低下するのは、年齢による卵巣機能の衰退、筋腫再発の可能性など幾つかの因子が関与するものと思われる。

3. 妊娠経過

術後妊娠55例中、予後不明は12例あり、妊娠中の1例を除く残り42例中、自然流産に終わったものは14例33.3%であり、依然として流産率が高いことを示す。満期産は28例66.7%で、そのうち経膈自然分娩が11例で、17例が帝切をうけている。これは長い不妊期間、高年齢、子宮

表 7 核出術より再手術までの期間

再手術までの 期間	1年以内	2~3年目	4~5年目	6~7年目	8~9年目	10年目以後	計
例 数	0	2	5	5	1	2	15
率 (%)	0	13.3	33.3	33.3	6.7	13.3	100
平 均	5年8カ月						

筋腫手術後などの条件が加味されたためである。しかし妊娠中、分娩時の子宮破裂はなかつた。

4. 筋腫核出術後の再手術(表5, C)

a. 頻度: 172例中15例8.7%に再手術を行なっているが、核出術のみでは78例中5例6.4%, 核出術とその他の手術は94例中10例10.6%であつた。そのうち核出術と卵管形成術では37例中2例5.4%, 核出術と卵巣の手術16例中1例6.3%, 核出術と子宮内膜症の手術は41例中7例17.1%であつた。すなわち再手術の原因としては筋腫の再発のみでなく、子宮内膜症が関係したものである。

b. 核出術より再手術までの期間(表7)

1年以内の再手術例がなく、2, 3年目は15例中2例13.3%, 4, 5年目は5例33.3%, 6, 7年目は同じく5例33.3%, 8, 9年目は1例6.7%, 10年目以降は2例13.3%で、再手術までの平均期間は5年8カ月であつた。

子宮筋腫は、単発よりむしろ数コ以上多発することが多いとされ、開腹時に肉眼的に認められるものをすべて核出したつもりでも、小さい核が筋層内に残される可能性は高い。文献的には100個以上の核出例も報告されているが、小さなものまで丹念に切除することと子宮全体の機能を温存することのどちらが大切かを考えるとき、子宮壁に多数の細かい切開を加えることの意味は少ない。しかし患者が若いほど筋腫再発の危険性は高いといわれている。核出後1~12年の観察期間で再手術に至つたものは172例中15例8.7%であつた。もちろんほとんど無症状で検査の機会をもたない例もあるが、不妊が持続する限り、頻回に受診している筈であるので、再発が10%を大きく越えることはないと思う。

考 按

1. 子宮筋腫の診断

子宮筋腫は過多月経をはじめとする性器出血、月経痛などの疼痛、腫瘍感を主徴とし、中年以後に好発するため、訴えを聴くだけで見当がつくくらい、ありふれた疾患になっている。これにもとづいて腔内診をすれば、腫大、変形、硬化した子宮が触知され、ほぼ確認がつく。しかし発生した場所、大きさによつては見落されることも少なくない。ことに不妊婦人では比較的若年でもあ

り、筋腫がさほど成育せず、発見が難しい。また漿膜下筋腫の触診は、肥満婦人でなければ容易であるが、妊孕性に影響することがより大きい粘膜炎、壁内筋腫では特殊検査が必要となる。

子宮卵管造影法。子宮腔の変化をX線により観察するわけで、漿膜側の変形を明らかにできない短所はあるが、もつとも客観性がある。造影法後、子宮筋腫を確認した210例ではその1/3に欠損、変形があり、容量の増大、粘膜炎の粗大不正像、ポリープ状増生も計39.0%に認められた一方、不妊患者の造影法では、欠損が1.7%、変形が0.8%に認められ、計2.5%は従来の報告にほぼ一致するが、弛緩状子宮、辺縁粗大不正、ポリープ状増生を計17.2%にあり、これらのなかには、その後の検査や開腹手術により筋腫をみつかる率が高い。

子宮内全面搔爬。造影法で種々の変形、内膜の変化を認めたときは、ひきつづいてその周期の後半に全麻のもとで、子宮腔内全面搔爬を行なう²⁴⁾。麻酔をかけることにより腹壁の抵抗はとれ、触診はより確実となり、外来診察では触知困難であつた腫瘍や抵抗が発見されうる。また内腔の吸引搔爬により採取される組織片の量、性状の観察、検鏡により粘膜炎の形態や機能を推測できる。

子宮鏡。近年、子宮出血の診断にも応用されつつあるが、伸展性に乏しい子宮腔の全景を把握するにはかなりの習練を要する。粘膜炎下筋腫の発見とその治療方針の確立には重要である。

骨盤内視鏡。漿膜面の筋腫の診断には有用であるが、本法でようやく発見される程度の筋腫が妊孕性にどの程度影響するかは疑問である。

超音波断層法。任意の部位で子宮を断面像として観察できるので、今後の応用が期待されるが、教室ではなお十分な資料を有していない。

要するに不妊を主訴とし筋腫の疑いがある患者では、まず造影法により子宮腔の形態を把握し、全面搔爬、内視鏡などでこれを確認し、妊孕性への影響を考慮しながら治療方針をたてるのが妥当であろう。

2. 子宮筋腫における妊孕性

筋腫で手術した患者では妊孕性が明らかに低く、教室の資料でも未妊婦25.5%、未産婦39.7%で、これは対照

(厚生省出生力調査, 1975)の10%より著しく高率である。

このよう筋腫患者の不妊原因については、古くから多くの説があげられている。たとえば筋腫にしばしば見られる粘膜の過剰増殖、腫瘍の圧迫による粘膜の萎縮、子宮腔の変形、延長による卵着床の阻害、さらに付属器の変化に注目して、卵管の炎症性変化や卵巣嚢腫の合併も高率に認められている。しかし妊卵着床の絶対条件が人でなお明らかでなく、大きな筋腫をもつまま妊娠する例も稀ではないので、子宮筋腫は不妊因子としては絶対的なものではなく、妊孕性を低下させる原因は症例によつて異なるものと考えられる。すなわち、形態的な異常それ自体が直ちに不妊原因を示すものではないが、より重大な原因探索への手がかりを示すこともある(木下, 1975)¹⁴⁾ので、子宮の形態的变化には十分に注意しなければならない。

3. 不妊患者における子宮筋腫

不妊婦人にどのくらいの頻度で筋腫が存在するか、明らかにすることは困難である。病理学的には性成熟期後半以降の婦人では20%以上に認められ、また筋腫婦人の不妊率は30~40%と高率であるのに、不妊婦人で子宮筋腫を発見する率は予想外に低く、せいぜい3~4%程度であった。これは対象が比較的若年層に偏っているためもあるが、小筋腫を診断することの困難さを示すものであろう。

杉本ら(1969)^{18,19)}は不妊患者1,837例中、内診、造影法、腹腔鏡などで筋腫を確認したものの61例3.3%で、これに既往に核出をうけた4例を加えても65例3.5%にすぎないと述べている。教室の不妊7,540例中、開腹手術をうけた990例については、189例に筋腫を認め、これは全不妊婦人の2.5%にしか相当しないが、手術例では19.1%を占める。うち半数以上は卵管閉塞症や外性子宮内膜症手術における副次的な核出例であつたが、筋腫核出だけのものも78例45.3%にあり、これらでは術後妊娠率が高く、しかも比較的早期に妊娠が成立しているのも、筋腫の妊孕性への影響が示唆されたものといえよう。

不妊患者における筋腫核出の適応としては、(1)他に重大な不妊原因がなく、(2)過多月経、月経痛などの症状があり、(3)鶏卵大以上、あるいは造影法で欠損、変形が認められ、(4)35歳以下、(5)腔細胞診、子宮内膜診で悪性変化の恐れがないこと、などが挙げられる^{5,18)}。しかし筋腫の成長傾向、術後妊娠まで平均1,2年を要すること、核出術の安全性を考えれば、発見次第、できるだけ早期に保存手術にふみきるべきであらう。

4. 子宮筋腫核出術

筋腫核出術そのものは古く、前世紀後半から既に試みられていたが、出血や感染に対する方策が不十分で、術

後死亡、合併症が多く、汎用されていると限らず、アメリカでも研修生の10%以下しか経験しないとされる(Lardaro, 1960)⁶⁾ほどであり、若年婦人、不妊患者でもみすみす全摘されて、永久的、完全不妊になつている例を見うける。近年、ようやく子宮全摘の心因への影響が重視され、妊孕性の保存が考慮されるようになり、輸液、感染防止、手技の向上とあいまつて、多数例の経験が報告され、教室でも子宮筋腫手術の20%以上を核出術が占めるほどである。

しかし術後成績を単純に比較することは、著者らによつて方針、対象が一樣でないため、ほとんど無意味に近い。たとえば術式を腹式のみに限定するもの、腔式も含めるもの、対象も不妊婦人だけでなく、妊婦における核出を加えたもの、40歳以上で数人の児があつても妊孕性存続を意図するもの(Vishnevsky, Israel, 1958)などである。純粋に妊孕性の向上をはかつて、不妊婦人のみを対象とすれば、せいぜい数十人という少数例に限られる(表8)。

5. 核出術後の妊娠

最近20年間の主な報告をまとめてみると、表8のようになるが、前述の如き理由によつて、これにより妊娠率の優劣を単純に比較することはできない。例えば大戦前の症例を集めた Finn ら(1950)⁴⁾によれば、筋腫3439例中核出は432例で、これから腔式および副次的な核出を除外し、さらに予後を追求しえた212例については53例25.0%の妊娠率であり、うち原発不妊では47例中15例31.9%、続発不妊5例中3例60.0%の妊娠率であつたという。Ingersoll & Malone (1970)^{5,10)}の集計もほぼ同様で、496例中116例で核出を行ない、うち1年以上の不妊で、他に原因はなく、正常の2倍大以上の子宮で、術後2年以上経過した75例について、妊娠37例49.3%で、うち1年以上、22例、2年以内4例、3年以後11例であつたと述べている。

わが国では西村、杉本ら(1969, 1971)^{18,19)}、三井²⁰⁾、菊地(1967, 1976)¹⁵⁾らの報告があるが、術後妊娠率は40~50%で、われわれの資料とほぼ同じである。核出筋腫の大きさは、数については妊娠率に影響ないとされているが、若年者ほど妊娠しやすく、35歳以降では10%以下に減少するという資料もあり(Davids, 1959)³⁾、妊孕性の向上のためには保存手術に躊躇しないとする意見(E. Novak, 1951)が妥当なところであらう。

なお核出後の妊娠例では流産率が高く、20~40%にも上り、教室でも予後のわかっている42例中14例33.3%で、生児獲得の点では依然として問題が残されている。妊娠後半から分娩時における子宮破裂の報告はほとんどないが、子宮筋層の瘢痕、長い不妊期間後の高年初産な

表 8 不妊患者における筋腫核出後の妊娠と再手術率

	対象年度	筋腫手術	核出術	術後妊娠率	不妊→妊娠 (%)	再発 (%)	再手術 (%)	
Finn et al	(1950)	1932~1943	3,439	432	25% (53/212)	34.6% (18/52)	23% (49/212)	11.3% (24/212)
Munnel	(1951)	1932~1947		370	29.7 (70/236)	47.8 (11/23)	20.8 (49/236)	12.3 (29/236)
Davids, AM	(1952)	1921~1950		1,150	51.4 (432/841)	30~50%		5%
Brown, AB	(1956)	1930~1950		335	42.5 (74/174)	52.4 (11/21)	28.2 (66/234)	14.9 (35/234)
Mc Cormick, TA	(1958)	1946~1955	1,497	66	21.2 (14/66)	30 (6/20)		6.1 (4/66)
Larado, HH	(1960)	1935~1958		157	63.5 (45/66)		12.7% (20)	6.4% (10)
Ingersoll	(1963)	20年間		139		50 (28/56)		
Brown, JM	(1967)	1946~1960		131	50.6 (43/85)	42.9 (6/14)		31.6 (30/95)
Malone, LJ	(1969)	1944~1962		125	49.3 (37/75)	52.5 (31/59)	26.6% (単発) 58.8% (多発)	11.1% (単発) 31.3 (多発)
Leoffler, FE	(1970)	1954~1962		180	37.8 (31/82)	39.1 (9/23)		25.9 (30/116)
三井 武	(1967)		327	43		45.4 (10/22) (単発61.8) (多発22.2)		4.7 (2/43)
菊地 三郎	(1976)	1961~1974		75		22.7 (17/75)	8.6 (3/35)	
杉本 修	(1969)	1959~1965	322	40		57.5 (23/40)	2.5 (1/40)	
百瀬 和夫, 林	(1978)	1964~1975		172		47.4 (37/78) (核出のみ) 19.1 (18/94) (卵管, 内膜症) (卵巢手術と併用)		6.4 (5/78) (核出のみ) 10.6 (10/94) (卵管, 内膜症) (卵巢手術と併用)

どの条件を考慮すれば、帝切率が著しく高くなるのも止むえないと思われる。

6. 核出術後の再発, 再手術

子宮筋腫も他の腫瘍性疾患と同じくその成因は明らかではないが、Myomkeim に対する種々の刺激、とくに性ホルモンが重視され、その発育には年齢、妊娠、分娩、人種、栄養、遺伝などが関与する。多発性のことが多く、臨床的には単発であっても、顕微鏡的には多数の芽を秘めていることがありうる。

Ingersoll & Malone (1970)⁹⁾は核出後5年以上追求しえた125例中、単発45例における再発率26.6%、再手術率1.1%であったのに対し、多発80例では、それぞれ58.8%におよび31.1%に倍加したと報告し、Brown (1956)¹⁰⁾も腔式88、腹式247、妊娠との合併や副次的な核出も含めた335例中、2~5年追求した58例では再発11例18.9%であったのに、5年以上経過した176例では再発55例31.3%で、うち子宮摘出を要したものは35例14.9%、核出より全摘までは平均6.9年であったという。

本邦諸家の報告は、これらよりかなり低率であるが、それでも10%程度の再発があり、ことに若年の多発性の筋腫では再発率が高いようである。われわれの今回の調査対象は不妊婦人であり、比較的小型のものが多かつ

たためか、核出のみでは6.4%の再手術であり、子宮内膜症などを合併したものでは10.6%に増加した。これらは筋腫そのものの再発というよりは併存した内膜症の進行によるものである。従つて核出術にあつては入念に小さな核も切除する必要があるが、筋層の著しい変形、機能障害を残さないように配慮しなくてはならない。

(稿を終るに臨み、木下佐教授の御校閲に感謝致します。また直接御指導、鞭撻いただいた百瀬和夫助教授に謝意を表すると共に、資料の集計、整理に協力された教職員各位に感謝の意を表します。

本稿の要旨は昭和51年3月、日産婦東京地方部会及び1977年11月第7回 Asia 産婦人科学会(Bangkok)において発表した。))

参考文献

- 1) Brown, A. B. et al.: Myomectomy. Am. J. Obst. & Gynec., 71 : 4, 1956.
- 2) Brown, J. M. et al.: Abdominal myomectomy. Am. J. Obst. & Gynec., 99 : 1, 1967.
- 3) Davids, A. M.: The management of fibromyomas in infertility and abortion. Clinic. Obst. & Gynec., 2 : 337, 1959.
- 4) Finn, W. F. et al.: Abdominal myomec-

- tomy: Special reference to subsequent pregnancy and to the reappearance of fibromyomas of the uterus. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 60: 109, 1950.
- 5) Ingersoll, F. M.: Fertility following myomectomy. *Fertil & Steril*, 14: 596, 1963.
 - 6) Lardaro, H. H.: Extensive myomectomy. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 79: 1, 1960.
 - 7) Loeffler, F. E. et al.: Myomectomy at the Chelsea Hospital for women. *J. Obst. & Gynec. British Cwth.*, 77, 1970.
 - 8) Munnell, E. W. et al.: Abdominal myomectomy, advantages and disadvantages. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 62: 1, 1951.
 - 9) Miller, J. et al.: The relationship of uterine fibromyomata to infertility., *S. A. Medical J.*, 17: Jan, 1953.
 - 10) Malone, L. J.: Myomectomy: recurrence after removal of solitary and multiple myomas. *Obst. & Gynec.*, 34: 2, 1969.
 - 11) Pietilä, K. et al.: Zur Röntgendiagnose des Uterusmyoms. *Fortschr. Röntgenstr.*, 122: 3, 1975.
 - 12) Rubin, J. C.: Uterine fibromyomas and sterility. *Clin. Obst. & Gynec.*, 1: 501, 1958.
 - 13) Stevenson, C. S.: Myomectomy for improvement of fertility. *Fertil & Steril.*, 15: 4, 1964.
 - 14) 木下 佐: 子宮内腔異常, 不妊症診療のすべて, 南江堂, 1975.
 - 15) 菊地三郎: 子宮筋腫, 産婦の世界, 28: 7, 1976.
 - 16) 小林 隆: 妊娠と筋腫, 産と婦, 43: 6, 1976.
 - 17) 佐藤喜一: 子宮卵管レ線像読影に関する知見補遺(子宮筋腫について), 福島医学雑誌, 12: 2, 1962.
 - 18) 杉本 修, ほか: 不妊と子宮筋腫, 産と婦, 36: 1260, 1969.
 - 19) 西村敏雄, ほか: 壁内筋腫に於ける子宮保存手術, 産と婦, 57: 923, 1971.
 - 20) 野田克己, ほか: 筋腫をめぐる諸統計, 産と婦, 43: 6, 1976.
 - 21) 林 基之: 女性不妊症の時代的推移, 産と婦, 42: 10, 1975.
 - 22) 三谷 靖: 子宮筋腫と不妊, 産婦の世界, 18: 11, 1966.
 - 23) 三井 武: 子宮筋腫の保存的手術療法, 臨婦産, 21: 6, 1967.
 - 24) 百瀬和夫, ほか: 不妊診療における子宮内全面搔爬の意義—子宮X線像との関連, 産婦治療, 29: 459, 1974.
 - 25) 百瀬和夫, ほか: 子宮筋腫と不妊症, 産と婦,

43: 6, 1976.

- 26) 渡辺金三郎, ほか: 核出術後の妊娠分娩をめぐる, 産婦の実際, 18: 7, 1969.

Sterility and uterine myoma —Significance of conservative surgery

Min-kuen Lin

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine Toho University

Hysterosalpingograms (HSG) of 210 cases of uterine myoma which were confirmed by laparotomy were studied in comparison with those of 4,797 cases of infertile patients who visited our clinic during last 13 years. The significance of the uterine myoma in infertility was discussed and the rates of pregnancy and reoperation in 172 patients who were undertaken myomectomy were investigated.

- 1) Of 210 cases of uterine myoma in HSG, shadow defect and deformity were observed in 32.4%, atony, roughly irregular contour and polypoid hyperplasia were observed in 39.1% and no remarkable change were noted in 13.8%.

- 2) In hysterosalpingograms of 4,797 cases in infertile patient, shadow defect and deformity were observed in 2.5%, atony, roughly irregular contour and polypoid hyperplasia were observed in 17.2%.

- 3) The frequency of uterine myoma which was confirmed by laparotomy was 3.0% in infertile women, and it was 19.1% in 990 cases who had infertility operation.

- 4) Myomectomy was observed in 21.8% for uterine myoma and more than half of those cases between 20 to 35 years of age underwent to myomectomy. The lower the gravidity and parity were the higher the frequency of myomectomy.

- 5) The rate of pregnancy who were undertaken myomectomy was 32.0% in 172 cases and that of those who had myomectomy only was 47.2%.

- 6) Reoperation were done in 15 cases of which 7 cases were complicated with external endometriosis.

- 7) From above data, it is not clear how the uterine myoma influences on infertility. However, if we find shadow defect and deformities in HSG of infertile women complaining of hypermenorrhea and dysmenorrhea, myomectomy has to be done for improvement of infertility.

(受付: 昭和53年1月6日, 特掲)

昭和52年度第2回通常総会議事録

日 時 昭和52年10月4日(火) 13時~14時23分
場 所 鹿児島県文化センター 大ホール

開会当時の会員数 2,396名

本日の出席会員数 1,449名(含 委任状出席797)

議事経過およびその結果

定款第26条にもとづき沢崎理事長が議長となり「出席会員数は委任状を含め1,449名であり、定款28条に定める定足数を充足し本総会は成立した」旨発言し開会。

議事録署名人に木下佐, 飯塚理八2名を選出し、次の議案を順次審議した。

議 事

第1号議案 次々期会長および学術講演会・総会開催地について(定款第5条)

昭和54年度会長および学術講演会・総会開催地については、理事会原案通り下記の如くすることを全員一致にて可決、承認した。

会 長 熊 本 悦 明(札幌医科大学泌尿科教授)

開催地 札 幌 市

第2号議案 理事欠員補充について(定款第13条, 16条)

林基之理事逝去に伴う理事欠員補充については、評議員会にて理事会の意向を徴した上下記の候補者を決定した旨報告あり、全員一致にて可決、承認した。

理 事 塩 島 令 儀(関東支部 横浜市立大学医学部産婦人科教授)

ただし任期は現理事の在任期間とする。

協議・報告事項

- (1) 本年度学術講演会について
森一郎会長より挨拶ならびに準備状況についての報告が行われた。
- (2) 次期学術講演会について
飯塚理八次期会長より挨拶ならびに企画案についての説明が行われた。
- (3) 副理事長挨拶
前回理事会にて互選された松本副理事長より、挨拶ならびに抱負が述べられた。
- (4) 学会事務所移転について
木下理事より昨年秋の総会議決に基づき、本年2月16日学会事務所の移転を完了し、それに伴った定款第2条を下記の如く改訂した旨報告あり、一同承了した。
定款第2条 旧:この法人は、事務所を東京都大田区大森西7丁目5番22号におく。
新:この法人は、事務所を東京都新宿区市ケ谷砂土原町 1-1, 保健会館別館におく。
- (5) 昭和51年度収支決算および昭和52年度収支予算について
これについてはすでに本年度第1回通常理事会、総会において議決承認を得ているが、木下理事より補足説明および52年度上半期の予算執行状況についての報告があり、一同承了した。なお51年度決算について森山監事より監査結果の報同が行われた。
- (6) 会員名簿作成について
高木代表幹事より名簿作製の進行状況について理事会におけると同様の報告があり、一

同了承した。

- (7) 会誌編集について
飯塚理事より本年度の会誌発行状況および今後の編集方針について、理事会における同様の発言があり、一同了承した。
- (8) 就業規定について
高木代表幹事より事務職員の就業規定が理事会にて承認され、さらに付随する諸規定について検討中である旨報告あり、一同了承した。
- (9) 故林副理事長御遺族よりの寄付金について、理事長より上記についての報告があり、その使途については、理事会、評議員会の決定通り会長および理事長に記念品を贈ることが了承された。
- (10) 日本学会議員候補者推せんについて、理事会、評議員会での決定通り、黒田恭一理事を候補者として推せんすることを了承した。
- (11) 国際不妊学会について
坂元理事より国際不妊学会の役員改選、次期世界大会その他について理事会、評議員会における同様の報告が行われた。

以上をもって、本日の議事全部を終了し、沢崎理事長は閉会を宣し散会した。

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

昭和52年10月4日

(社) 日本不妊学会 52年度第2回通常総会
議 長 沢 崎 千 秋
議事録署名人 木 下 佐
同 飯 塚 理 八

昭和 53 年 4 月 1 日

会員各位殿

日本不妊学会

理事長 澤 崎 千 秋

通信総会

法人規定により前年度決算および当年度予算は、5月末日までに文部省に提出しなければならないため、例年と同様に昭和52年度決算ならびに昭和53年度予算について本通信総会での御審議をお願いしたいと存じます。

下記理事会案につきよろしく御検討の上、同封の葉書にて5月10日までに賛否をお知らせ下さい。期日までに御通知のない場合は御承認を得ましたものとさせていただきます。なお御不審の点につきましては事務局宛お問い合わせ下さい。

議案ならびに説明書

I. 昭和52年度収支決算の件

昭和52年4月1日より53年2月28日までの収支に基づく年度末決算見込は149～150頁に示す如くである。ただし年度末における多少の変更は了承されたい。

収支合計では8,806,787円が余剰金として次年度に繰越されることになるが、51年度よりの繰越金を除いた年度内収支では4,205,459円の残であり、しかも今年度は日本シェリング社よりの18口(180万円)の賛助会費が加わっていることを考慮すると、会費値上げ2年目の余剰金として決して過大な額ではないと思われる。おそらく数年後には年度内収支は赤字となり、それまでの余剰金によって会計を維持する状態になるであろう。ただ毎年の余剰金をそのまま次年度の通常会計に繰入れるのは必ずしも合理的ではないので、53年度よりは一部を運営基金として積立て将来の財政悪化に対する予備金とする方式をとりたい。

a. 収 入：収入総額は32,099,416円で予算に対し1,828,088円の増である。

- (1) 正会員会費収入は、52年度会費については会員数、徴収率ともにやや増加したため予算より増収となったが、過年度会費の徴集率は予算より低かった。
- (2) 賛助会費は1社退会により5万円減。
- (3) 特別掲載料は希望者が予想より多かつたため増収となっている。
- (4) 購読料は購読会員数の減少と未収分がやや多かつたため減収となった。
- (5) 広告料は掲載社の増加により増収。
- (6) 利子収入の増は51年度における52年度会費前納者が比較的多かつたこと等によると思われる。

b. 支 出：支出総額（次年度繰越金を除く）は、23,292,629円で予算（予備費を除く）に対し1,819,071円の減である。したがって収入の増加分と合せて次期繰越金が予算より3,647,159円の増となっている。

- (1) 会誌印刷費は印刷代値上りが予想ほどでなかつたため約30万円の支出減となった。
- (2) 委員会経費は臨時の理事会、幹事会等の開催が少なかつたことと、保健会館内の会議室を使用して経費を節減したため予算の約半額で済んだ。
- (3) 名簿作製費は森永乳業の援助を受けたため60万円の減となった。
- (4) 事務費は各項目多少の増減があるが、ほぼ予算通りであつた。

II. 昭和53年度収支予算の件

昭和53年度収支予算案は151～152頁に示す如くである。ただし52年度よりの繰越金、53年度当初会員数な

どがなお確定的でないため、多少の変更があり得ることを了承されたい。

- a. 収 入：収入総額は35,198,787円であるが、繰越金を除く年度内収入は26,392,000円であり、これは52年度予算に対し722,000円の増である。52年度の年度内収込見込に対しては約110万円の減少であるが、これは主として特別掲載料の減額による。
- (1) 正会員52年度会費については、年度当初会員数2433人、年度内徴集率約76%として算出、過年度会費は52年度会費未納者520人、年度内徴集率約60%として算出した。
 - (2) 賛助会員会費は2社（1口および1/2口）退会のため15万円の減とした。
 - (3) 特別掲載料は後述の如く一般原著の数を増加して特別掲載を減らす方針をとったため前年度予算より減額した。購読料、広告料、利子収入、雑収入等はほぼ52年度実績に準じた。
- b. 支 出：支出総額（予備費を除く）は30,438,700円で、52年度予算（予備費を除く）より5,327,000円の増であるが、これは主として将来に備えて各種積立金を増額したためである。
- (1) 総会補助費を10万円増額した。
 - (2) 会誌印刷費は、4号分で一般原著48編288頁、会告その他70頁、広告60頁、計418頁。各号2800部発行の予定で5,850,000円、それに超過頁、特別掲載、総会抄録等の自己負担分約180頁2,500,000円を加えて8,350,000円を計上した。特別掲載による会員の負担を出来るだけ軽減するため一般原著掲載予定数を従来より大幅に増加し、また経費節減のため51年度より止むなく中止して来た各支部学術講演会の抄録掲載を復活することにした。
 - (3) 委員会経費は52年度は予算の約半額で済んだが、今年度は役員改選のため理事会、幹事会等の開催が多いと予想されるので52年度予算と同額にした。
 - (4) 給与手当は、本年度より事務員を1名減らして2名とし、月額307,500円×17.5カ月（賞与を含む）＋アルバイト料、残業手当等約40万円、計5,800,000円を計上した。
 - (5) 福利厚生費は、本年度より事務員の健康保険、厚生年金、雇用保険、労災保険加入を実施する予定であるため、その負担金分約35万円を増額した。
 - (6) 通信費は52年度実績により100,000円の減とした。
 - (7) 諸事業積立金は臨時の事業経費（たとえば創立25周年行事、事務所移転等）に対応するための積立金である。
 - (8) 名簿作製積立金は、おそらく2年後には必要と思われる名簿改訂のための積立金である。
 - (9) 運営基金は、将来予想される財政状態悪化に対する経常費予備金として新たに設けたものであり、本年度は会費値上以後の累積余剰金のうちより5,000,000円を積立てることにした。
 - (10) その他の諸経費はほぼ前年度実績に準じて計上した。

昭和 52 年度収支決算書案 (見込)

自昭和52年4月1日 至昭和53年3月31日

収入の部

単位 円

項 目	決 算 額	52年度予算額	増 減 (△)	備 考
I 会 費 収 入	20,366,500	20,060,000	306,500	
会 員 会 費	16,716,500	16,360,000	356,500	説明書 I-a-(1)
賛助会員会費	3,650,000	3,700,000	△ 50,000	I-a-(2)
II その他の収入	7,131,588	5,610,000	1,521,588	
医学会助成金	100,000	100,000	0	
特別掲載料	4,276,188	3,000,000	1,276,188	I-a-(3)
購読料	466,750	800,000	△ 333,250	I-a-(4)
広告料	1,000,000	840,000	160,000	I-a-(5)
予金利子	1,239,270	850,000	389,270	I-a-(6)
雑収入	49,380	20,000	29,380	
III 燥趣金収入	4,601,328	4,601,328	0	
前期繰越金	4,601,328	4,601,328	0	
合 計	32,099,416	30,271,328	1,828,088	

註：年度内収入 (I + II)

52年度決算額 27,498,088円

52年度予算額 25,670,000円

会費収入の内訳

(1) 正会員会費 計 16,716,500円

52年度会費 15,036,500円(1879人分, 徴収率 77.2%)

過年度会費 1,680,000円(210人分, 徴収率 43%)

(2) 賛助会員会費

18口 1社 (日本シエリング)

1口18社 (オルガノン, 太田製薬, 小野薬品, 大日本製薬, 山之内, サンド薬品, 日本ブリストル, ミドリ十字, 協和醸酵, 科薬抗生物質, 武田薬品, 三共, 第一製薬, 持田製薬, 塩野義, 帝国臓器, エセックス日本, 藤沢薬品)

1/2口 2社 (エーザイ)

支出の部

単位 円

項 目	決 算 額	52年度予算額	増 減	備 考
I 事業費	10,765,323	12,387,200	△ 1,621,877	
總會補助金	900,000	900,000	0	
總會諸経費	202,840	330,000	△ 127,160	説明書 I-b-(1)
会誌印刷費	7,092,380	7,400,000	△ 307,620	
会誌發送費	894,310	900,000	△ 5,690	
会誌編集費	100,000	100,000	0	
I. F. F. S. 会費	85,910	100,000	△ 14,090	
支部運営費	376,100	357,200	18,900	I-b-(2)
委員経費	417,358	900,000	△ 482,642	I-b-(3)
名簿製作費	400,000	1,000,000	△ 600,000	
雑費	296,425	400,000	△ 103,575	I-b-(4)
II 事業費	10,027,306	10,224,500	△ 197,194	
給与手当	6,864,680	6,800,000	64,680	
福利厚生費	74,800	90,000	△ 15,200	
旅費交通費	762,810	800,000	△ 37,190	
事務所費	1,353,216	1,357,500	△ 4,284	
印刷費	19,600	50,000	△ 30,400	
通信費	456,880	600,000	△ 143,120	
消耗品費	202,620	200,000	2,620	
器具備品費	50,000	50,000	0	
修繕費	73,700	50,000	23,700	
会議費	2,390	30,000	△ 27,610	
会計指導費	132,000	132,000	0	
公租公課	5,000	5,000	0	
慶弔費	0	30,000	△ 30,000	
雑費	29,610	30,000	△ 390	
III 引当金繰入支出	2,500,000	2,500,000	0	
退職積立金	2,000,000	2,000,000	0	
諸事業積立金	500,000	500,000	0	
IV 次期繰越金	8,806,787	5,159,628	3,647,159	
当期余剰金	8,806,787	5,159,628	3,647,159	
合 計	32,099,416	30,271,328	1,828,088	

註：年度内支出（（I + II + III）

52年度決算 23,292,629

52年度予算 25,111,700

昭和 53 年度収支予算書案

収入の部

単位 円

項 目	予 算 額	52年度予算額	増 減 (Δ)	備 考
I 会 費 収 入	21,006,000	20,060,000	946,000	
会 員 会 費	17,456,000	16,360,000	1,096,000	説明書Ⅱ-a-(1)
賛助会員会費	3,550,000	3,700,000	Δ 150,000	Ⅱ-a-(2)
Ⅱ その他の収入	5,386,000	5,610,000	Δ 224,000	
医学会助成金	100,000	100,000	0	
特別掲載料	2,500,000	3,000,000	Δ 500,000	Ⅱ-a-(3)
購読料	756,000	800,000	Δ 44,000	
広告料	1,000,000	840,000	160,000	
予金利子	1,000,000	850,000	150,000	
雑収入	30,000	20,000	10,000	
Ⅲ 繰越金収入	8,806,787	4,601,328	4,205,459	
前期繰越金	8,806,787	4,601,328	4,205,459	
合 計	35,198,787	30,271,328	4,927,459	

註：年度内収入 (I + II)

53年度予算額	26,392,000円
52年度予算額	25,670,000円
52年度決算額	27,498,008円

会費収入の内訳

(1) 正会員会費 計 17,456,000円

53年度会費 8000円×1850人=14,800,000円

(会員数 2433人, 年度内徴収率 約76%)

過年度会費 8000円×332人=2,656,000円)

(52年度会費未納者 520人, 年度内徴収率 約60%)

(2) 賛助会員会費

18口 1社 (日本シエリング)

1口17社 (オルガノン, 太田製薬, 小野薬品, 大日本製薬, 山之内, サンド薬品, ミドリ十字, 協和醸酵, 科薬抗生物質, 武田薬品, 三共, 第一製薬, 持田製薬, 塩野義, 帝国臓器, エセックス日本, 藤沢薬品)

1/2口 1社 (エーザイ)

支出の部

単位 円

項 目	予 算 額	52年度予算額	増 減 (△)	備 考	
I 事業費	12,650,000	12,387,200	262,800		
総会補助費	1,000,000	900,000	100,000	説明書II-b-(1)	
総会諸経費	330,000	330,000	0		
会誌	印刷費	8,350,000	7,400,000	950,000	II-b-(2)
	発送費	1,100,000	900,000	200,000	
	編集費	100,000	100,000	0	
I. F. F. S. 会費	100,000	100,000	0		
支部運営費	370,000	357,200	12,800		
委員経費	900,000	900,000	0	II-b-(3)	
名簿作製費	0	1,000,000	△ 1,000,000		
雑費	400,000	400,000	0		
II 事務費	9,288,700	10,224,500	△ 935,800		
給与手当	5,800,000	6,800,000	△ 1,000,000	II-b-(4)	
福利厚生費	450,000	90,000	360,000	II-b-(5)	
旅費交通費	500,000	800,000	△ 300,000		
事務所費	1,368,700	1,357,500	11,200		
通信費	500,000	600,000	△ 100,000	II-b-(6)	
印刷費	50,000	50,000	0		
消耗品費	250,000	200,000	50,000		
器具備品費	50,000	50,000	0		
修繕費	75,000	50,000	25,000		
会議費	30,000	30,000	0		
会計指導費	150,000	132,000	18,000		
公租公課	5,000	5,000	0		
慶弔費	30,000	30,000	0		
雑費	30,000	30,000	0		
III 引当金繰入支出	8,500,000	2,500,000	6,000,000		
退職積立金	1,000,000	2,000,000	△ 1,000,000		
諸事業積立金	1,500,000	500,000	1,000,000		
名簿作製積立金	1,000,000	0	1,000,000	II-b-(7)	
運営基金積立金	5,000,000	0	5,000,000	II-b-(8)	
IV 予備費	4,760,087	5,159,628	△ 399,541	II-b-(9)	
合 計	35,198,787	30,271,328	4,927,459		

註：年度内支出 (I + II + III)

53年度予算 30,438,700円

52年度予算 25,111,700円

52年度決算 23,292,629円

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部を越す分については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。

編集会議からのお知らせ

1. 超過頁は全文刷り上りで10頁をこえない範囲で認める。
2. 同一著者による論文の掲載は同一号に1編とする。
3. 内容について著者にアドバイスすることもある。
4. 著者校正は原則として初校のみ1回とする。
5. 受付年月日を論文の末尾に掲載する。

日本不妊学会雑誌 23巻2号

昭和53年3月25日印刷
昭和53年4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