Vol. 23

NFGZAD
No. 4

Japanese Journal of Fertility and Sterility

October 1978

日本不妊学会雑誌

第 23 巻　　第 4 号

昭 和 53 年 10 月 1 日

—— 目　　次 ——

第 23 回 （社） 日本不妊学会学術総会抄録号

原　著

Studies on Progesterone Receptor in Rabbit Uterus ……T. Tamaya・他…… 1

Tamoxifen 投与症例の内分泌動態
——Clomid 投与症例との比較において——……田 島 朝 信・他…… 8

LH and FSH Responses to Subcutaneous or Intravenous Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH) in Rats at Different Sexual Conditions ……I. Yamazaki・他……15

Ethynodiol diacetate と ethynyl estradiol の合剤の生物学的効果発現について……東 山 秀 聲……24

妊卵の転帰に関する臨床的研究……半 藤　保・他……31

胞胚の子宮組織に及ぼす作用について
——片側妊娠ラットを実験モデルとして——……遠 藤　守・他……36

不妊症におけるマイコプラズマ感染の意義……永 田 行 博・他……45

頸管粘液抽出液における精子不動化作用
——原因不明不妊症婦人群とコントロール群との比較——……須 藤 寛 人・他……51

不妊症の哲学……卜 部　宏……60

Determination of Fructose and Glucose in Semen : Evaluation and Comparison of Colorimetric and Enzymatic Methods ……M. Motoshima・他……64

ヒト精液におけるロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)とシスチンアミノペプチダーゼ(CAP) ……大 矢 正 算・他……75

先天性両側精管欠損症の 4 例……勝 岡 洋 治・他……81

CONTENTS

Studies on Progesterone Receptor in Rabbit Uterus ····· *T. Tamaya, N. Furuta, S. Boku, T. Tsurusaki, N. Ide, Y. Ohno & H. Okada* ···· 1

The Hormonal Dynamics Picture of Tamoxifen Treatment Cases, in Comparison of Clomid Treatment Cases ····· *C. Tajima, Y. Tamaki, Y. Hayashi & H. Takamizawa* ···· 8

LH and FSH Responses to Subcutaneous or Intravenous Luteinzing Hormone-Releasing Hormone (LH-RH) in Rats at Different Sexual Conditions ····· *I. Yamazaki, H. Nakagawa & K. Yoshida* ···· 15

Biological Activities of 3 Different Types of Ethynodiol Diacetate-ethynyl Estradiol Combinations ····· *S. Higashiyama,* ···· 24

Clinical Studies on the Outcome of Pregnancy ····· *T. Hando Y. Ohhara & T. Ishiguro* ···· 31

Some Informations from the Blastocyst to the Endometrial Cell ····· *M. Endo* ···· 36

Mycoplasma Infection and Infertility ····· *Y. Nagata T. Iwasaki & T. Wada* ···· 45

Sperm Immobilization Effects in Human Cervical Mucus Extracts the Comparison between Women with Infertility due to Unknown Causes and the Control Group ····· *N. Sudo, K. Morita, H. Yoshizawa, T. Takahashi & S. Takeuchi* ···· 51

Philosophy of Sterility ····· *H. Urabe* ···· 60

Determination of Fructose and Glucose in Semen: Evaluation and Comparison of Colorimetric and Enzymatic Methods ····· *M. Motoshima* ···· 64

Leucine Aminopeptidase (LAP) and Cystine Aminopeptidase (CAP) in Human Semen ····· M. *Oya, Y. Katsumata, O. Suzuki, O. narita K. Higashide & Y. Shimosuka* ···· 75

Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens four Personal Cases ····· *Y. Katsuoka, Y. Murakami, N. Kawamura, M. Ohkoshi & H. Ishikawa* ···· 81

お 知 ら せ

第10回世界不妊学会は，すでに本誌でお知らせいたしましたように，1980年（昭和55年）9月20日から26日までスペインのマドリッドで開催されます．

そのさい，学会に先立ち，2日間にわたり下記のテーマで，プレコングレス，シンポジウムおよび教育講演が計画されています．

また，希望があれば，専門的テーマなどによるミーティングのための便宜をはかる用意がされております．

その概略は，25日，26日の午後を除く，午前9時から午後1時までおよび午後3時から5時までの時間帯で，1会議2時間単位です．

Ⅰ. SPERMATOGENESIS	Induction and Distribution Clinical and Physiological Aspects
Ⅱ. OVULATION	Induction and Distribution Clinical and Physiological Aspects
Ⅲ. PSYCHOSEXUAL AND SOCIAL ASPECTS OF FERTILITY	Psychosexual/social
Ⅳ. PROBLEMS OF GAMETE TRANSPORTATION	Female Male
Ⅴ. IMMUNOLOGY IN REPRODUCTION	Female Male
Ⅵ. CONTROLE OF FERTIRITY	Female Male
Ⅶ. NEUROENDOCRINOLOGY OF REPRODUCTION	Female Male
Ⅷ. FERTILIZATION AND IMPLANTATION	Fertilization Implantation
Ⅸ. ENVIRONMENTAL AND IATROGENIC ASPECTS OF REPRODUCTION	Environmental factors and iatrogenic factors
Ⅹ. GENETICS IN REPRODUCTION	

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

STUDIES ON PROGESTERONE RECEPTOR IN RABBIT UTERUS

Teruhiko TAMAYA, Norio FURUTA, Sinko BOKU,
Toshihiro TSURUSAKI, Norimasa IDE, Yousuke OHNO
and Hiroji OKADA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 602, Japan

Abstract: The studies on progesterone receptor were made in the comparison with the uterus and the so-called non-target tissues in the rabbit.

Progesterone protein bindings were detected in the uterine cytosol, but to the smaller extent in spleen and liver cytosols, when calculated to an unot cytosol protein concentration. Sucrose gradient analysis showed that progesterone 8S binding was detected only in the uterine cytosol, and progesterone 4S binding in the liver cytosol and that, whereas progesterone protein bindings of more than 8S, and 4~5S regions happened to be observed in the spleen cytosol of high protein concentration, no obvious binding peak in the diluted cytosol was detected.

Progesterone-uterine cytosol complex bound to the uterine nuclei in the greater extent than to the nuclei of spleen and heart.

Progesterone-uterine 8S protein complex bound to uterine chromatin more than to either spleen or liver chromatin, and stimulated the in-vitro chromatin RNA transcription in the uterus more than in the other tissues.

These results indicate that the tissue-specific action of progesterone receptor exists in the rabbit uterus as well as in the chick oviduct.

Introduction

Progesterone regulates specific cells of target tissue. Progesterone is a very tiny molecule of 314.5 daltons and enters into cells by simple diffusion. Evidence has been accumulated indicating that progesterone binds to its own receptor in the cytoplasm as the biological initial event, and progesterone-receptor complex translocates into the nucleus and binds to the chromatin. While O'Malley and co-workers have shown tremendous studies on progesterone receptor in aves (chick oviduct), there have been a few knowledges about progesterone receptor in mammals. We have studied progesterone receptor in rabbit uterus[1-3] and the nuclear translocation of progesterone-receptor complex[4], and finally we have demonstrated that the chromatin template activity is stimulated by progesterone-receptor complex[5,6]. The present study was carried out to determine such events in the rabbit uterine tissue, in the comparison with those in the non-target tissue.

Materials and Methods

Preparation of Cytosol, nuclei and chromatin

Immature female rabbits were estrogen-primed with daily subcutaneous injections of 50 μg estradiol-17β in sesame oil (0.1 ml) for 10 days, killed by decapitation 24 hours after the last injection, and the tissues were removed. All subsequent steps were performed at 4°C, except where indicated. The tissues were minced by scissors and homogenized with a glass-teflon homogenizer in 3 volumes (v/w) of buffer A (0.01 M Tris, 1.5 mM EDTA, pH 7.4). The homogenate was centrifuged at 800×g for

10 minutes. The supernatant was centrifuged for 1 hour at 248,800×g (max.) in a Hitachi RPS 55T rotor to yield the supernatant fluid (cytosol). Nuclei were isolated from the 800×g pellet according to the method of Buller et al[7]. The nuclear pellet was resuspended in 8 volumes (v/w) of buffer B (0.05 M Tris-HCl, 0.025 M KCl, 0.002 M $MgCl_2$, 0.5 M sucrose, pH 7.5 to yield the nuclear solution. Chromatin was isolated from these nuclei according to the protocol of Spersberg et al.[8].

Chemicals

Progesterone, cortisol, dextran, Norite A, unlabeled ribonucleoside triphosphates, dextran, charcoal, calf thymus DNA, cow fibrinogen, bovine serum albumin and heparin (sodium salt) were obtained from Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). RNA polymerase (E. coli) was purchased from Boehringer • Mannheim Co. (Mannheim, Germany). Hyamine 10-X was obtained from Packard Co. (Downers Grove, Ill.).

Determination of protein and DNA

Protein was determined by the method of Lowry et al.[9] or Buiret reaction[10], using bovine serum albumin as the standard. DNA was determined by the method of Burton[11], using calf thymus DNA as the standard.

Radioactive steroids and counting of radioactivity

[1, 2-^{3}H] progesterone (specific activity, 55.7 Ci/mmol) was purchased from New England Nuclear (Boston, Ma.), and [5, 6-^{3}H] uridine 5′-triphosphate ammonium salt (41 Ci/mmol) was obtained from Amersham (Buckinghamshire, England). Radioactivity was counted in 10 ml of toluene base solution (4 g of 2.5-diphynyloxazole and 0.1 g of 1,4-bis [2-(5-phenyloxazolyl)]-benzene in 1 l of toluene) by a Packard 3390 scintillation spectrometer at 30% efficiency.

Sucrose gradient centrifugation

Each cytosol and 7.0×10^{-9} M ^{3}H-progesterone alone or together with unlabeled cortisol (a 1000 fold excess) were incubated for 2 hours at 4°C. Linear gradients of 5 to 20% sucrose in buffer A were prepared at 4.5 ml in the teflon tube. The gradients on which the incubates were layered were centrifuged for 16 hours at 40,000 rpm [159,200 g (max.)] in a Hitachi RPS-55 T rotor at 4°C. After centrifugation, each fraction of 10 drops was collected from the bottom of the tube through a No. 21 gauge needle.

"8S component" means the combined samples from No. 10 to No. 19 of the fractions after the sucrose gradient centrifugation of uterine cytosol alone (0.4 ml) as shown in Fig. 2. The solution of "8S" component was diluted in buffer A for use.

Cow fibrinogen and bovine serum albumin were used as sedimentation coefficient markers to standardize the gradients.

^{3}H-progesterone labeled cytosol

^{3}H-progesterone (7.0×10^{-9} M) alone or together with unlabeled cortisol (a 1000 fold excess) and cytosols (0.5 ml) were incubated for 2 hours at 4°C. Five tenths ml of dextran charcoal solution (0.001% dextran, 0.1% Norite A and 0.25 M sucrose in buffer A) was added to each incubate, and then the incubate was agitated, stood for 30 minutes at 4°C, and centrifuged at 1,500×g for 10 minutes. Methanol (3.0 ml) was added to each supernatant fraction (0.2 ml), and radioactivity was counted as described before.

Nuclear binding of progesterone complex

^{3}H-progesterone (7.0×10^{-9} M) was incubated with 0.5 ml of either uterine cytosol or serum for 90 minutes at 4°C and then the nuclear solution (0.5 ml) was added to the incubate, which was hold for 30 minutes at 4°C, agitated after the addition of 4 ml buffer C (0.01 M Tris, 0.15 M NaCl, pH 7.4) and centrifuged at 1,500×g for 10 minutes. This performance was carried out twice. Methanol (3 ml) was added to the last nuclear pellet, and radioactivity was counted as described previously.

Chromatin binding of progesterone-8S protein comylex.

^{3}H-progesterone (7.0×10^{-9} M) was incubated for 90 minutes at 4°C with 0.5 ml of uterine 8S solution obtained as shown in Fig. 2, and the weakly bound and free steroids were absorbed by charcoal (0.5 ml) as shown previously.

The supernatant (0.5 ml) was incubated

with different chromatin solution for 30 minutes at 4°C, and then the chromatin was washed as shown in the nuclear binding experiment, and radioactivity in chromatin pellets was counted.

RNA synthesis

Steroids (50 ng) and uterine 8S solutions (0.5 ml) were incubated for 2 hours at 4°C, and incubated for additional 30 minutes at 4°C after the addition of an aliquot (0.5 ml) of different chromatin solutions. These chromatins were washed as shown in the nuclear binding experiment. RNA synthesis was examined according to the method of Tsai et al.[12] with minor modifications. E. coli RNA polymerase (8 units) was then added into each chromatin pellet together with 0.4 ml of the following components, 20 μmol of Tris-HCl (pH 7.9)/1.0 μmol of $MnCl_2$/ 0.5 μmol of β-mercaptoethanol. It was agitated and incubated for additional 10 minutes at 25°C. At the end of the incubation period, RNA synthesis was started by the addition of 0.6 ml of 0.25 μmol of ATP, CTP, GTP and 0.1 μmol of UTP and ^{3}H-UTP, 1.0 μmol of $MgCl_2$, 0.1 M NaCl and 400 μg of heparin and the incubation was continued for 20 minutes at 37°C. The reaction was terminated by the addition of 10% perchloric acid (5 ml) at 4°C. The incubates were poured on to the glass-fiber paper (Whatman GF/C discs). Filters were washed twice by 5% perchloric acid (5 ml), and dried up, and then hyamine 10-X (1 ml) was added and kept overnight. Radioactivity was determined as described before.

Results

1) Binding of ^{3}H-progesterone to cytosols of different tissues.

Fig. 1 gives the results of ^{3}H-progesterone cytosol bindings determined by charcoal adsorption. The uterine and liver cytosols exhibited more extensive bindings (per tube) than did spleen cytosol. When binding quantity is calculated to anunit protein concentration, the uterine cytosol demonstrated remarkable binding. The binding quantities were not influenced by unlabeled cortisol (a 1000 fold excess).

Sucrose gradient analysis of progesterone-

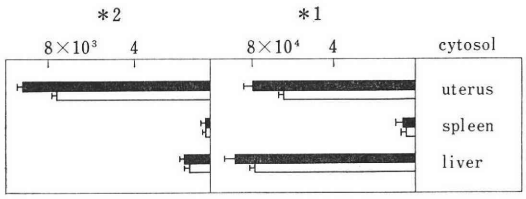


Fig. 1 ^{3}H-progesterone protein binding in the cytosols of the different tissues in the rabbit. ^{3}H-progesterone (7.0×10^{-9} M) was incubated with each cytosol and free steroid in each incubate was adsorbed by charcoal.
▭ : incubated together with a 1000 fold excess of unlabeled cortisol. Each value represents the mean±SEM of triplicate.
Each cytosol protein concentration is as followes ; 4.4 mg/ml in uterus, 20.4 mg/ml in spleen, and 28.4 mg/ml in liver.
*1 dpm for tube, *2 dpm for cytosol protein (mg).

cytosol complex showed that most of radioactivity was associated with the specific receptor which was sedimented approximately at 8S in the uterine cytosol as shown in Fig. 2. In the liver cytosol, ^{3}H-progesterone binding was in 4S region as in Fig. 2. However the gradient analysis happened to give ^{3}H-progesterone binding peaks of the higher region than 8S and of 4~5S region in the spleen cytosol (20.4 mg/ml of protein) as shown in Fig. 2, and no binding peak was observed in the more diluent spleen cytosol alone or together with unlabeled cortisol as shown in Fig. 3.

2) Binding of ^{3}H-progesterone-labeled uterine cytosol or serum to nuclei of different tissues.

As shown in Fig. 4, the nuclear binding quantity of ^{3}H-progesterone-uterine cytosol complex appeared to be to the greater extent to uterine nuclei than to other nuclei, when calculated to an unit of nuclear DNA concentration. However ^{3}H-progesterone labeled serum did not bind remarkably to the nuclei of uterus, spleen and heart.

3) Binding of ^{3}H-progesterone labeled 8S protein of the chromatin of different tissues.

As shown in Fig. 5, ^{3}H-progesterone-labeled uterine 8S protein complex bound to the uterine chromatin more than to the non-target chromatins.

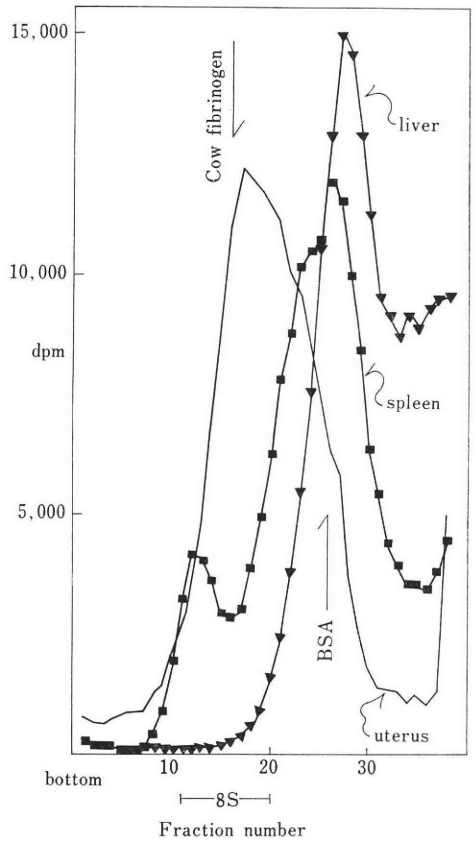


Fig. 2 Sedimentation pattern of ^{3}H-progesterone protein binding in the cytosols of different rabbit tissues. 5–20% sucrose gradient was centrifuged at 40,000 rpm for 16 hours at 4°C.

Each cytosol protein concentration is as same as in Fig. 1. Uterine "8S component" means the samples collected from No. 11 to No. 20 in the fraction.

4) Chromatin template activation

Progesterone-receptor complex activates the chromatin template in chick oviduct[13,14] and in rabbit uterus[5,6]. When progesterone-receptor complex bound to uterine chromatin, chromatin RNA transcription was activated in the uterine chromatin more than in the non-target chromatin as shown in Fig. 6.

Discussion

Progesterone regulates the target organ, and how it recognizes the target cell has been resolved by demonstrating its own receptor in target cells. There are, however, some problems to discuss in demonstrating or characterizing progesterone receptor. As shown in Fig. 1, the large amount of progesterone binding was observed in the liver cytosol and this binding was not decreased enough by unlabeled cortisol [a 1000 fold excess (w/w)]. But ^{3}H-progesterone binding capacity appeared to be extraordinal in the uterine cytosol, when calculated to an unit of protein concentration.

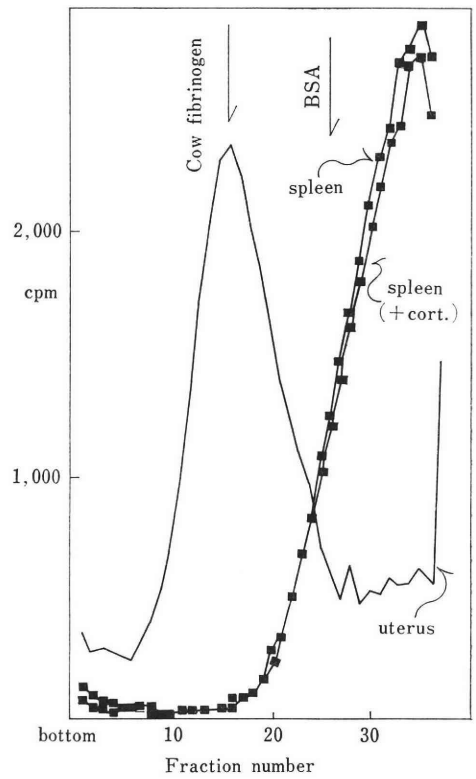


Fig. 3 Sedimentation pattern of ^{3}H-progesterone protein binding in the same method as shown in Fig. 2. Each cytosol protein concentration is 3.6 mg/ml in uterus and 8.8 mg/ml in spleen.

+ cort. means the incubate containing unlabeled cortisol (a 1000 fold excess).

We studied the progesterone receptor which was sedimented at 8S in the rabbit uterine cytosol[3]. Sucrose gradient analysis showed that 4S progesterone binding was observed in the liver cytosol, and that progesterone protein binding of more than 8S

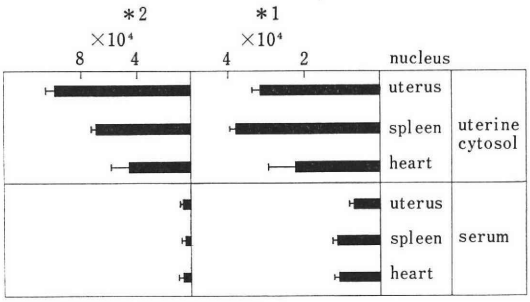


Fig. 4 Binding of ^{3}H-progesterone-prelabeled uterine cytosol or serum to nuclei of different tissues in the rabbit.

Each protein concentration is as follows; 4.5 mg/ml in uterine cytosol, 22.0 mg/0.5 ml in serum, 216 μg/0.5 ml [78 μg (0.5 ml) of DNA] in uterine nuclei, 480 μg/0.5 ml [140 μg (0.5 ml) of DNA] in spleen nuclei, and 600 μg/0.5 ml [96 μg (0.5 ml) of DNA] in heart nuclei. Each value represents the mean±SEM of triplicate.

*1 dpm per tube, *2 dpm per mg of cytosol (serum) protein and nuclear DNA.

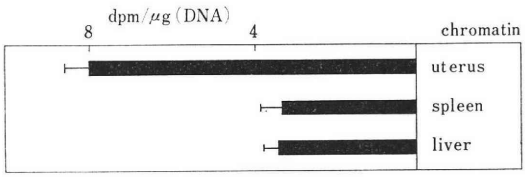


Fig. 5 Binding of progesterone-8S protein complex to different tissue chromatins. "8S component" was obtained as shown in Fig. 2, and incubated with ^{3}H-progesterone, where unbound steroid was adsorbed by charcoal. Then ^{3}H-progesterone-8S protein complex was incubated with different chromatins, where unbound complexes were removed by washing. Chromatin DNA concentration is as follows; 165 μg in uterus, 254 μg in spleen and 218 μg in liver. Each value represents the mean±SEM of triplicate.

region was observed at the high protein concentration of the spleen cytosol, but no obvious binding (maybe containing 4 to 5S binding) at the low protein concentration. Progesterone-4S binding is known to be

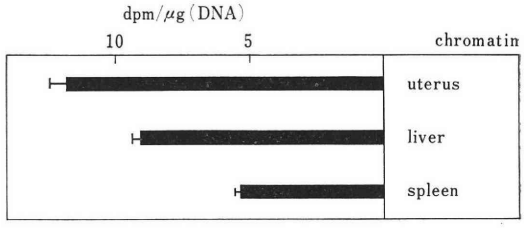


Fig. 6 RNA synthesis by progesterone-8S protein complex in the chromatins of different tissues.

Each chromatin DNA concentration is as follows; 195 μg in uterus, 172 μg in liver and 174 μg in spleen. Each value represents the mean± SEM of triplicate.

CBG in the rabbit[15] and therefore progesterone-4S binding in the liver cytosol might be that to CBG. Schrader et al.[16] recently claimed that the pure sedimentation value of progesterone receptor in chick oviduct cytosol is 6S, because the sedimentation is 6S in the diluted cytosol. Stancel et al.[17] showed that the 8S receptor aggregate involved complexing of the receptors with some other molecules present in the cytosol by homogenization of the tissue and these molecules were even present in non-target tissues. We confirmed that progesterone protein binding of more than 8S region in the spleen cytosol (high protein concentration) in Fig. 2 is the artificial aggregate of non-receptor molecules.

After progesterone binds to its own receptor in the target tissue, progesterone-receptor complex enters into the nucleus[4,18]. Fig. 4 showed that progesterone-cytosol complex appears to bind remarkably to the uterine nuclei when calculated to an unit of nuclear DNA concentration. While the non-target nuclei contained the obvious bounds, there may be some several binding sites in the non-target nuclei. Buller et al.[7] reported that 2 binding sites may exist in the target nuclei, one is specific and other is non-specific and the latter exists also in the non-target nuclei. Tamaya et al.[19] demonstrated that estrogen treatment increased the nuclear non-specific binding sites, to which progesterone-4~5S protein complex binds. In the same reasons, ^{3}H-progesterone-uterine cytosol complex (especially 4~5S

protein complex) is considered to bind to the uterine, spleen or heart nuclei.

Progesterone-receptor complex binds specifically to the chromatin in chick oviduct[20,21] and in rabbit uterus as shown in Fig. 5. These results suggested that chromatin contains so-called acceptor sites for progesterone-receptor complex which is transferred from the cytoplasm into the nucleus of target cell. Schrader et al.[22] identify 2 subunits of progesterone receptor in the chick oviduct and separate the two types of chromatin interaction, namely binding to DNA and binding to chromatin acidic protein which is tissue-specific. In the present study, 8S component is used in order to eliminate the influence of nonspecific protein for study of chromatin binding.

It is demonstrated in the chick oviduct that progesterone stimulated in-vivo RNA synthesis[23,24] and purified progesterone-receptor complex stimulated the RNA transcription in the in-vitro experiment[13,14]. The present study demonstrated that chromatin RNA transcription was stimulated by progesterone-receptor complex in the rabbit uterus more than in the other tissues. The stimulated transcription in the liver and spleen chromatins is considered to be nonspecific.

These results indicate that the tissue-specific action of progesterone receptor exists in the rabbit uterus as well as in the chick oviduct.

References

1) Ishihara, S., Tamaya, T., Shibata, M., Honjyo, H. and Okada, H.: Progestogen receptor in the rabbit and rat uteri, Folia. Endocrinol. Jpn., 49, 1254, 1973.
2) Okada, H., Ishihara, S., Tamaya, T., Honjyo, H., Shibata, M. and Shimura, T.: Steroid specificity of progestogen receptor in rabbit utetus, Folia. Endocrinol. Jpn., 50 : 1543, 1974.
3) Tamaya, T.: Studies on progesterone receptor —In connection with estrogen priming—, Acta Obstet. Gyencol. Jpn., 27 : 439, 1975.
4) Tamaya, T., Ishihara, S., Shimura, T., Nioka, S., Furuta, N. and Okada, H.: Studies on progesterone receptor in rabbit uterine cytosol —Nuclear translocation and chromatin binding—, Folia Endocrinol. Jpn., 51 : 1043, 1975.
5) Tamaya, T., Ishihara, S., Shimura, S., Motoyama, T. and Okada, H.: Studies on progesterone receptor —Chromatin binding sites of progesterone-receptor complex in the rabbit uterus, In the Proceeding of the 27th Congress of Japanese Obstetrical and Gynecological Society (Kyoto), p. 63, 1975.
6) Tamaya, T., Furuta, N., Nioka, S., Motoyama, T., Ishihara, S. and Okada, H.: Activation of chromatin template by progesterone-receptor complex in the rabbit uterus, In the Proceeding of the 49th Congress of Japan Endocrinologlcal Society (Tokyo), p. 515, 1976.
7) 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.
8) Spelsberg, T. C., Steggles, A. W. and O'Malley, B. W.: Progesterone-binding components of chick oviduct. III. Chromatin Acceptor Sites, J. Biol. Chem., 246 : 4188, 1971.
9) Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent, J. Biol. Chem., 193 : 265, 1951.
10) Mehl, J. W.: The biuret reaction of proteins in the presence of ethylene glycol, J. Biol. Chem., 157 : 173, 1944.
11) 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.
12) Tsai, M.-J., Schwartz, R. J., Tsai, S. Y. and O'Malley, B. W.: Effect of estrogen on gene expression in the chick oviduct. IV. Initiation of RNA synthesis on RNA and chromatin, J. Biol. Chem., 250 : 5165, 1975.
13) Buller, R. E., Schwarts, R. J., Schrader, W. T. and O'Malley, B. W.: Progesterone-binding components of chick oviduct. In vitro effect of receptor subunits on gene transcription., J. Biol. Chem., 251 : 5178, 1976.
14) Schwartz, R. J., Kuhn, R. W., Buller, R. E., Schrader, W. T. and O'Malley, B. W.: Progesterone-binding components of chick oviduct. In vitro effects of purified hormone-receptor complexes on the initiation of RNA synthesis in chromatin., J. Biol. Chem., 251 : 5166, 1976.
15) Chader, G. J. and Westphal, U.: Steroid-

Protein Interactions. XVI. Isolation and characterization of the corticosteroid-binding globulin of the rabbit., J. Biol. Chem., 243 : 928, 1968.
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) Stancel, G. M., Leung, K. M. T. and Gorski, J.: Estrogen receptors in the rat uterus. Relationship between cytoplasmic and nuclear forms of the estrogen binding protein., Biochemistry, 12 : 2137, 1973.
18) Schrader, W. T., Toft, D. O. and O'Malley, B. W.: Progesterone-binding protein of chick oviduct. VI. Interaction of purified progesterone-receptor components with nuclear constituents., J. Biol. Chem., 247, 2401, 1972.
19) Tamaya, T., Furuta, N., Nioka, S., Boku, S., Shimura, T. and Okada, H.: The mechanism of the action of progesterone —the effects of estrogen priming on the nucleus—, Folia. Endocrinol. Jpn., 53 : 1182, 1977.
20) Steggles, A. W., Spelsberg, T. C., Glasser, S. R. and O'Malley, B. W.: Soluble complex between steroid hormones and target-tissue receptors bind specifically to target-tissue chromatin, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 68 : 1479, 1971.
21) Steggles, A. W., Spelsberg, T. C. and O'Malley, B. W.: Tissue specific binding in vitro of progesterone-receptor to the chromatins of chick tissues., Biochem. Biophys. Res. Comm., 43 : 20, 1971.
22) Schrader, W. T. and O'Malley, B. W.: Progesterone-binding components of chick oviduct. IV. Characterization of purified subunits., J. Biol. Chem., 247 : 51, 1972.
23) O'Malley, B. W., McGuire, W. L. and Middleton, P. A.: Biological sciences, Altered gene expression during differentiation: Population changes in hybridizable RNA after stimulation of the chick oviduct with oestrogen, Nature, 218 : 1249, 1968.
24) O'Malley, B. W. and McGuire, W. L.: Progesterone-induced synthesis of a new species of nuclear RNA, Endocrinology, 84 : 63, 1969.

うさぎ子宮における progesterone receptor の研究

玉舎輝彦，古田典夫，朴　震光，鶴崎俊秀，
井出哲正，大野洋介，岡田弘二
京都府立医科大学産婦人科学教室

Progesterone の効果発現機構は哺乳動物においてはほとんど明らかにされていない．そこで，この機構を理解するためにウサギ子宮において，他の非標的組織と比較しながら分子生物学的アプローチより検討した．Progesterone receptor は子宮 cytosol にのみ存在し 8S に沈降し，肝臓や脾臓 cytosol にも progesterone との結合物が認められるが receptor としての性質をもつた蛋白結合ではなかつた．

さらに progesterone と子宮 cytosol との結合物は子宮核に特に著明に結合し，他の非標的組織核とも一部結合するが，これは非特異的なものと考えられた．さらにクロマチンとの結合も progesterone と子宮 cytosol より分画した 8S 蛋白との複合体は他の非標的組織クロマチンと較べ子宮クロマチンと著明に結合し，さらに著明にクロマチンテンプレート活性化を来たした．このようにウサギ子宮において progesterone は cytoplasm に存在する receptor と結合し核内において遺伝子レベルで働くものである．

(受付：昭和53年1月25日)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

tamoxifen 投与症例の内分泌動態

——Clomid 投与症例との比較において——

The hormonal dynamics picture of tamoxifen treatment cases, in comparison of Clomid treatment cases

千葉大学医学部産科婦人科学教室
田島朝信　田巻勇次
Choshin TAJIMA　Yuji TAMAKI
林　謙治　高見沢裕吉
Kenji HAYASHI　Hiroyoshi TAKAMIZAWA

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

間脳性排卵障害婦人33名に tamoxifen 療法を行ない21名(63.6%)に排卵を誘発した．内3名の血清 FSH, LH, estradiol (E_2) および progesterone を連日測定，Clomid 投与2症例のそれらと比較検討した．

1．Clomid 投与排卵症例の血清 FSH, LH は initial peak および mid-cycle peak の2つの peak を形成した．E_2 は LH mid-cycle peak と一致して peak を示しした．

2．Clomid 投与により排卵が起らなかつた症例の血清 FSH, LH は mid-cycle peak を欠如した．

3．tamoxifen 投与排卵症例の内分泌動態は clomid 投与排卵症例のそれと類似した．即ち血清 FSH, LH は各々投与開始第7および10日に第1の peak (initial peak) を，第18日に第2の peak (mid-cycle peak) を形成した．E_2 は血清 FSH, LH の initial peak に遅れて増加し mid-cycle peak に一致して peak を示した．

4．tamoxifen 投与により排卵が起らなかった症例の血清 FSH, LH は mid-cycle peak を欠如した．

緒　言

tamoxifen, the trans-isomer of 1-(P-β-dimethylaminoethoxyphenyl)-1, 2-diphenylbut-1-ene, および Clomid (clomiphene citrate) はともに anti-estrogen でありその構造式も類似している（図1，2）．

Clomid は Greenblatt[1] によりその排卵誘発作用の報告がなされて以来現在最も一般的な排卵誘発剤として使用され，排卵障害婦人にそれを投与した場合の内分泌動態についても既に検討されている（Jacobson et al. (1968)[2], Dignam et al. (1969)[3], 青野 (1973)[4]）．

tamoxifen は Klopper & Hall (1971)[5] によりはじめて使用された新しい排卵誘発剤である．既にいくつかの使用報告 (Klopper & Hall (1972)[5], Williamson & Ellis (1973)[6], Macourt (1974)[7], 田島他 (1976)[8], 片桐他 (1976)[9]) があるが，その投与症例の詳細な内分泌動態については未だ充分に明らかにされるに至つていない．

本研究においては（1）tamoxifen 投与症例の血清 FSH, LH, E_2 および progesterone の動態，(2) Clomid 投与症例と tamoxifen 投与症例の内分泌動態の比較を行ない以下の知見を得たので報告する．

研究対象および方法

千葉大学産科婦人科学教室内分泌不妊外来を受診した排卵障害婦人中33名の間脳性排卵障害婦人に tamoxifen 療法（表1）を行なつた．本研究の対象はその中の3名および上記内分泌不妊外来で Clomid 療法をうけた排卵障害婦人中の2名，計5名である．

tamoxifen および Clomid の投与方法は月経または progesterone による消退出血の第5日より1日 20 および100mg 5日間の連日服用とし，血清 FSH, LH, E_2,

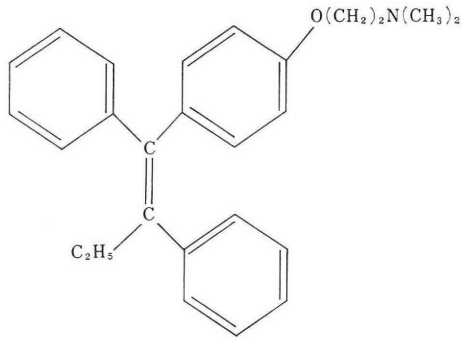


図 1　tamoxifen の構造式

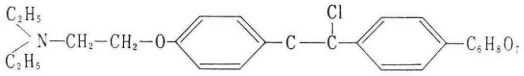


図 2　Clomid の構造式

表 1　tamoxifen 療法成績

	Patient Ovulated/Treated
Secondary amenorrhea (1)	7/10
Oligomenorrhea	5/ 9
Anovulatory cycle	9/14
Total	21/33

および progesterone を測定するとともに頸管粘液(CM), Huhner test および子宮内膜像をも検討した. なお Huhner test は頸管における運動精子が6以上認められた場合を陽性とした. tamoxifen および Clomid 投与開始前日または投与開始第1日より次回月経開始前日または月経間期に至るまで連日採血し, その血清 FSH, LH は第1ラジオアイソトープ研究所の HLH, HFSH キットを用いた二抗体法 radioimmunoassay により測定した. tamoxifen 投与症例の E_2 と progesterone は栄研イムノケミカル, Clomid 投与例のそれらは北里バイオケミカルの測定法に従つた.

結　果

1. tamoxifen 投与症例の内分泌動態

a) tamoxifen 投与無排卵症例

症例1, [redacted] 31歳, 稀発月経

初潮14歳, 結婚25歳, 妊娠3回, 分娩1回

昭和49年10月, 妊娠3ヶ月にて自然流産, その後12月4日より6日間の月経がありこれを最後に月経は稀発となつた. 当科受診時 BBT は一相性で稀発月経と診断された. Progesterone による消退出血第5日より1日50mg の Clomid を5日間連日服用させたが排卵はみられず再度 progesterone による消退出血の第5日より1日100mg の Clomid を5日間連日服用させたところ服用開始第14日に排卵が起つた. 今回は図3に示す如く月経の第5日より1日20mg の tamoxifen を5日間連日服用させた. 血清 LH は tamoxifen 服用開始第9日に52miu/ml の第1の peak(initial peak)を示すが, 一旦下降後再び上昇傾向を示した。しかし mid-cycle peak を欠除した. FSH は服用開始後第6日に initial

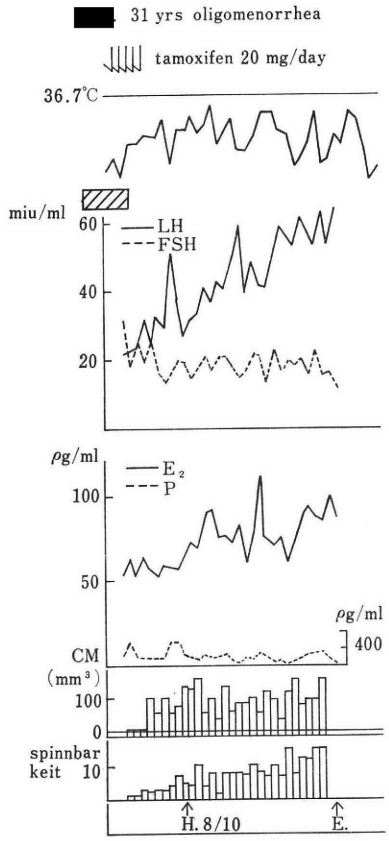


図 3　tamoxifen 投与無排卵症例(1)

peak と考えられる軽度の peak を認めるが LH とは違なり以後上昇傾向を示すことなく持続した. E_2 は tamoxifen 服用開始後次第に上昇し服用開始第22日には112pg/ml の低い peak を示したが LH mid-cycle peak の引き金にはなり得なかつた. progesterone はほとんど変動なく600pg/ml 以下の低値を持続した. CM, Spinnbarkeit は各々 160mm³ および15cm の最大値を示した. 服用開始第11日に実施した Huhner test は陽

性で，服用開始第32日に行つた子宮内膜像は mid-proliferative phase の所見を示した．この症例は次周期の tamoxifen 療法（1日40mg 5日間服用）では服用開始第33日に排卵した．

症例2，[redacted] 33歳，無排卵周期症

初潮10歳，結婚24歳，妊娠0回

BBT 上無排卵周期症と診断された．これまで Clomid 50mg 5日間連日服用療法の2周期で2周期とも排卵，tamoxifen 10mg 5日間服用療法の1周期では排卵誘発に失敗している．今回は1日20mg の tamoxifen を5日間連日服用させた．図4に示す如く，血清 LH は

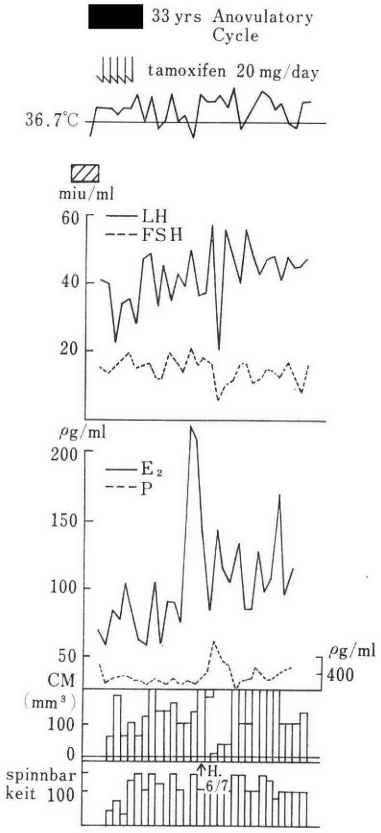


図 4 tamoxifen 投与無排卵症例(2)

服用開始第8日に initial peak を示すが，以後軽度の上昇傾向を示した．FSH は服用開始第5日に軽度の peak (initial peak) を示し，E_2 は第14日に peak を形成するが LH surge は認められなかつた．progesterone は一旦1100pg/ml の軽度の上昇を示すが以後低値を持続した．Clomid 50mg 5日間服用周期の CM 量（服用開始第14日に測定）は 100 mm³ であつたのに対して tamoxifen 服用開始第16日に測定した今回の CM 量は220mm³, Spinnbarkeit は10cm であつた．服用開始第16日に実施した Huhner test は陽性であつた．この症例は次周期の tamoxifen 20mg/day 5日間服用療法で排卵した．今回の tamoxifen 服用開始第32日の子宮内膜像は proliferative phase の所見を示した．

b) tamoxifen 投与排卵症例

症例1，[redacted] 25歳，無排卵周期症

初潮12歳，結婚23歳，妊娠1回，分娩0回

昭和50年10月，続発性不妊にて当科初診，24歳時自然流産の既往がある．約3ヶ月 BBT を観察したが無排卵であつた．Clomid 50mg を月経開始第5日より5日間連日服用させたところ服用開始第13日に排卵した．今回は月経開始第5日より1日20 mg の tamoxifen を5日間連日服用させたところ服用開始第18日に排卵した。図5に示す如く，血清 FSH は服用開始後軽度に上昇

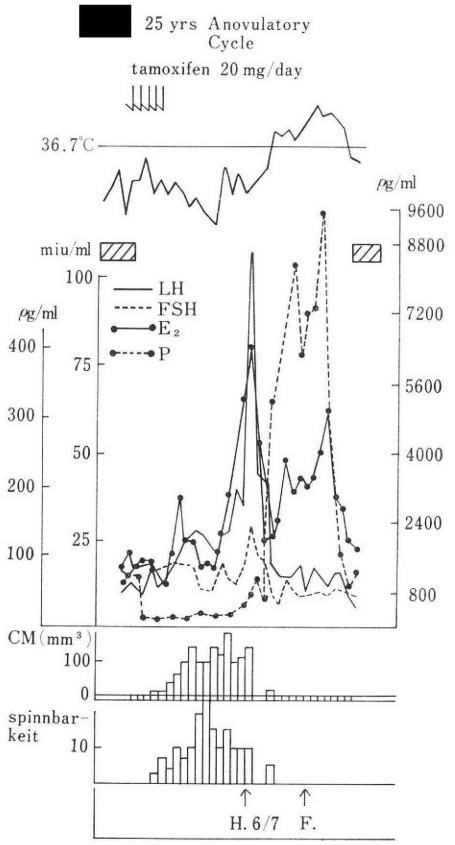


図 5 tamoxifen 投与排卵症例

し第7日には22miu/ml の initial peak を，第18日には29miu/ml の mid-cycle peak を示し以後下降して卵胞期レベルより低値を持続した．血清 LH は服用開始第10日に28miu/ml の initial peak を，第18日には107

miu/ml の著明な mid-cycle peak を形成，以後下降して卵胞期レベルより低値を持続した．FSH の initial peak 相当日頃より一旦上昇した E_2 は間もなく下降し，FSH の initial peak 後の第7日には再び上昇して LH mid-cycle peak(0日)相当日に410pg/ml の著明な peak を形成した．その後一旦下降したが再び次第に上昇して＋11日には再び330pg/ml の peak を示し，下降した．卵胞期に低値を持続した progesterone は－1日より次第に上昇し＋6日には8300 pg/ml の peak を示したが一旦下降後また上昇し＋10日には 9600 pg/ml の peak を示した．3ヶ月間の BBT 観察期間中に測定（1周期の月経開始第16日に測定）した CM 量および Spinnbarkeit は各々120mm³ および 10 cm であつたのに対して今回測定した CM 量および Spinnbarkeit は服用開始第15日に各々140mm³ および10cm の値を示した．LH mid-cycle peak（0日）当日に実施した Huhner test は陽性で＋8日の子宮内膜像は secretary phase を示すが腺と間質のアンバランスの所見を認めた．

Ⅱ） Clomid 投与症例の内分泌動態

a） Clomid 投与無排卵症例

症例1，[redacted] 24歳，稀発月経

初潮14歳，結婚21歳，妊娠0回

原発性不妊のため当科受診，BBT より稀発月経と診断された．当科受診後 Clomid 50 mg 5日間服用療法で排卵誘発に成功せず，今回1日100mg の Clomid を5日間連日服用させた．図6に示す如く血清 LH は服用開始第6日に initial peak と考えられる peak を示すが，血清 FSH の initial peak はわずかに認めれ，FSH, LH の mid-cycle peak は欠除した．E_2 は服用開始第11日に低い peak を示すが LH sugre の引き金とはなり得なかつた．服用開始第15日に実施した Huhner test は陰性であつた．次回月経初日に採取した子宮内膜像は排卵性変化を認めなかつた．この症例は次周期の Clomid-Epimestrol 療法（Clomid 100mg 5日間，Epimestrol 5 mg 10日間）で排卵した．

b） Clomid 投与排卵症例

[redacted] 31歳，無排卵周期症

初潮14歳，結婚26歳，妊娠1回，分娩0回

27歳時自然流産の既往がある．当科受診後2周期の Clomid 療法をうけ1周期は排卵，残る周期は無排卵であつた，今回は月経第5日より1日100mg の Clomid を5日間服用させた．図7に示す如く血清 FSH は服用開始第3日，血清 LH は第6日に initial peak を示し，第13日にはともに著明な mid-cycle peak を形成したがともに次第に下降し卵胞期より低値を持続，次回月経開始後上昇した．E_2 は LH mid-cycle peak 相当日

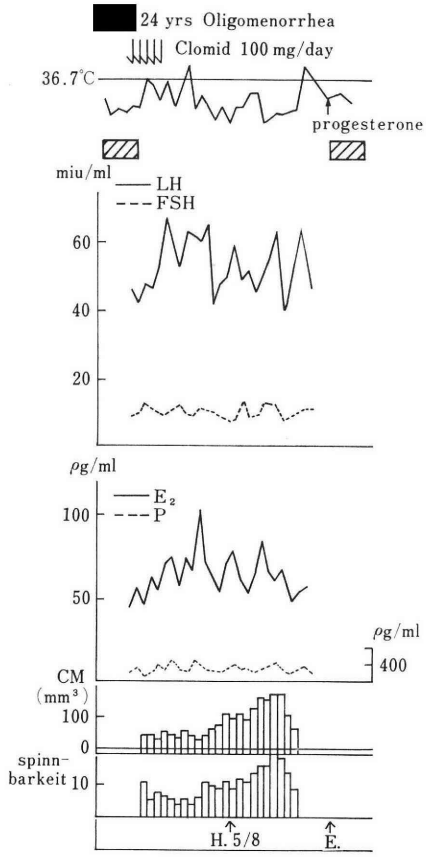


図 6　Clomid 投与無排卵症例

に peak を形成し，血清 progesterone 値は LH mid-cycle peak（0日）の＋6日に peak を示した．CM および Spinnbarkeit は周期を通して各々 60mm³ および 10cm 以下の低値であつた．Huhner test は陽性，子宮内膜像は排卵性変化を認めた．

Ⅲ） Clomid および tamoxifen 投与症例の内分泌動態の比較

表2は前述の tamoxifen および Clomid 投与症例の血清 FSH, LH および E_2 の動態を比較したものである．Clomid および tamoxifen 投与排卵症例は血清 FSH, LH の initial および mid-cycle peak と estrogen peak を認めるに対して Clomid および tamoxifen 投与無排卵症例は血清 FSH, LH の mid-cycle peak を欠除した．

考　案

排卵障害婦人に Clomid を投与した場合の内分泌動態については既に多くの報告がある．Jacobson (1968)[2] は Clomid 投与により排卵する排卵障害婦人の血清 FSH, LH は drug (initial) peak と mid-

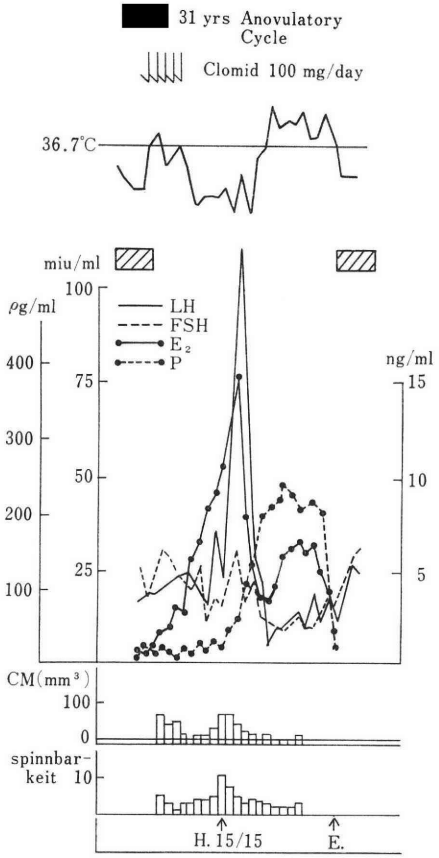


図 7　Clomid 投与排卵症例

表 2　Clomid および tamoxifen 投与症例の内分泌動態の比較

		FSH, LH		estrogen
		drug peak	midcycle peak	peak
Clomid	Clomid 排卵症例	+	+	+
	Clomid 無排卵症例	+	−	+
tamoxifen	tamoxifen 排卵症例	+	+	+
	tamoxifen 無排卵症例	+	−	+
	tamoxifen 無排卵症例	+	−	+

cycle peak の2つの peak が存在することを証明し，Clomid 投与による排卵誘発が成功するためには mid-cycle peak の存在が不可欠であると述べた．青野 (1973)[4] は Clomid 投与排卵症例の LH mid-cycle peak は内因性 E_2 の増加による2次的現象であると述べている．本研究の Clomid 投与排卵症例においても血清 FSH, LH の initial peak と mid-cycle peak が認められ，さらに LH mid-cycle peak 相当日に E_2 peak が認められた．

本研究の Clomid 投与無排卵症例においては E_2 は血清 FSH, LH の initial peak に後続して peak を形成したが LH mid-cycle peak は認められなかつた．正田ら (1975)[13]は Clomid 投与により排卵誘発に成功しなかつた症例を内分泌学的に検討して次の4型に分類している．I型は FSH, LH の initial peak とそれに続く E_2 peak が存在し排卵期に一致した LH surge があるにもかかわらず排卵しないもので多嚢胞性卵巣である場合が最も考えられるとし，II型は FSH, LH の initial peak の存在と E_2 の増加による peak があるが LH surge の不充分か欠如するもので Clomid+HCG 療法が有効であるとし，III型は FSH, LH の initial peak はあるが E_2 は増加せず LH surge のないもので Clomid-PMS or HMG-HCG 療法が適当とし，IV型は FSH, LH, E_2 および progesterone とも殆んど増加を認めないもので PMS or HMG-HCG 療法が有効であると考えられるとしている．本研究の Clomid 投与による無排卵症例は上記II型に相当する内分泌動態を示した．

排卵障害婦人に tamoxifen を投与しその内分泌動態を経日的に検討した報告はみられない．tamoxifen 投与による排卵が認められなかつた本研究の2症例の血清 FSH, LH は投与開始後次第に上昇して initial peak を形成し，また E_2 も2症例ともに各々服用開始第14および22日に peak を形成したが LH mid-cycle peak は欠如した．tamoxifen 投与排卵症例の血清 FSH, LH は tamoxifen 服用開始後次第に上昇し FSH は第7日，LH は第10日に initial peak を形成，さらに血清 FSH, LH はともに第18日に mid-cycle peak の出現を認めた．E_2 は FSH の initial peak 後に急増し LH mid-cycle peak に一致して peak を示した．tamoxifen 投与により排卵が起らなかつた本研究の2症例は血清 FSH, LH の initial peak および E_2 の低い peak を認めるが，FSH, LH の mid-cycle Peak を欠如したことより正田ら (1975)[13]の Clomid 投与無排卵症例のII型に該当する内分泌動態を示したものと考えられ，従つて tamoxifen 投与無排卵症例中にはさらに血清 FSH, LH の initial peak を欠除する症例の存在も考えられる．また本研究の tamoxifen 投与排卵症例の内分泌動態は Clomid 投与排卵症例のそれと類似した．即ち tamoxifen 投与排卵症例は Clomid 投与排卵症例と同様その血清 FSH, LH の initial および mid-cycle

peak と E_2 peak が存在する如くである．上述の事より考察して tamoxifen 投与症例は Clomid 投与症例と類似の内分泌動態を示すものと考えられるが，更に今後の検討を待ちたい．

Clomid の排卵誘発機序に関しては卵巣説と中枢説（間脳説）の2説がある．卵巣説は Clomid が卵巣の gonadotropine に対する感受性を亢進するとする説で，中枢説は Clomid が間脳の estrogene receptor に競合的に作用し gonadotropine の分泌を亢めるとする説である．最近では中枢説が主流で卵巣説は2義的なものとする主張が多い．本研究の Clomid 投与排卵症例の E_2 が血清 FSH の initial peak 後に急増した点より考えるとこれは間脳に作用して gonadotropine の分泌を亢進させたものと考えられる．

El-Sheikha et al., (1972)[10] はその論文中で tamoxifen は間脳に作用するのではないかと推察しているが，本研究の tamoxifen 投与症例の内分泌動態より考察してこれはやはり間脳—下垂体系に作用して gonadotropine の分泌を亢めるものと考えられるが更に今後の検討を待ちたい．

Clomid は秀れた排卵誘発剤であるが，その高い排卵率の割には妊娠率が低いと云われている．その原因の1つとして Clomid が CM を阻害することも考えられ種々なる estrogen 併用療法が試みられてきた（Sharf et al. (1971)[11], 田島 (1974))[12]．tamoxifen の CM に及ぼす影響については未だ充分な検討がなされていない．著者らは本研究とは別に数名の正常排卵周期婦人に tamoxifen を投与した．control 周期と tamoxifen 投与周期間の排卵期における CM 量および Spinnbarkeit に大差を認めなかつた．El-Sheikha et al.,(1972)[10]は有排卵機能性子宮出血の婦人に tamoxifen を投与し月経第22日の子宮内膜像を検討した．その結果腺上皮は estrogen 欠乏状態を思わせる貧弱な分泌反応を示したと述べている．著者らも本研究とは別に1例の去勢婦人に tamoxifen を投与し，tamoxifen 投与周期の子宮膜像を control 周期のそれと比較した．腺と間質の状態にアンバランスが存在することを認めている．本研究の tamoxifen 投与排卵症例の排卵後の子宮内膜像も同様な所見を呈した．従つて tamoxifen は直接的に子宮内膜に作用し腺と間質のアンバランスを生じさせる場合があり得るものと考えられる．

終りにあたり tamoxifen を提供して下さつた I.C.I 日本支社の横井博士に深謝致します．

文　献

1) Greenblatt, R. B.: Chemical induction of ovulation, Fertil. Steril. 12, 402, 1961.
2) Jacobson, A., Marshall, J., Ross, G. T. and Cargille, C. M.: Plasma gonadotropins during clomiphene induced ovulatory cycles, Am. J. Obstet. Gynecol., 102, 284, 1968.
3) Dignam, W. J., Pawlow, A. F. and Daane, T. A.: Serum FSH and LH measurements in the evaluation of menstrual disorders, Am. J. Obstet. Gynecol., 105, 679, 1969.
4) 青野敏博：排卵と FSH 及び LH の関係，日産婦誌，25, 945, 1973.
5) Klopper, A. and Hall, M.: New symthetic agent for the induction of ovulation: Preliminary traials in women, Br. Med. J., 1, 152, 1971.
6) Williamson, J. G. and Ellis, J. D.: The induction of ovulation by tamoxifen, J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 80, 844, 1973.
7) Macourt, D. C.: New symthetic agent for the induction of ovulation, Med. J. Aust., 1, 631, 1974.
8) 田島朝信：高見沢裕吉：Tamoxifen による排卵誘発，日不妊会誌，21, 114, 1976.
9) 片桐英彦，中村元一，中村正彦，柴田千城，倉野彰比古，永田行博，楠田雅彦：新しい排卵誘発物質 tamoxifen の臨床応用成績，日不妊会誌，21, 549, 1976.
10) El-Sheikha, Z:, Klopper, A. and Beck, J. S.: Treatment of menometrorrhagia with an anti-oestrogen, Clin. Endocrinol., 1, 275, 1972.
11) Sharf, M., Graff, G. and Kuzminsky, T.: Combined therapy with quinestrol and clomiphene in functional sterility, Obstet. Gynecol., 37, 260, 1971.
12) 田島朝信：Clomiphene citrate と併用した quinestrol および epimestrol の血清 FSH, LH およびその他の内分泌環境に及ぼす影響，日産婦誌，26, 601, 1974.
13) 正田常雄，青野敏博，三宅侃，衣笠隆之，谷沢修，倉智敬一：Clomid, Clomid-HCG および Clomid-HMG-HCG 各療法時における血中各種ホルモン測定による排卵誘発機構の研究，日産婦誌，27, 1081, 1975.

The hormonal dynamics picture of tamoxifen treatment cases, in comparison of Clomid treatment cases

Choshin Tajima, Yuji Tamaki
Kenji Hayashi and
Hiroyoshi Takamizawa

Dept. of Obs. & Gyn., Chiba University School of Medicine

Three patients suffering from ovulation dysfunction received tamoxifen, an anti-estrogen, agent and their serum FSH, LH, estradiol (E_2) and progesterone were determined daily. The results were compared with those derived from two patients receiving Clomid (clomifene citrate).

(1) In one out of the two patients receiving Clomid, ovulation were successfully produced. The patient showed two peaks for both serum FSH and LH, that is, the initial peak and the mid-cycle peak. E_2 reached its peak in a manner consistent with the mid-cycle peak of serum LH.

(2) In the other Clomid patient, who failed to have ovulation, serum FSH and LH did not show mid-cycle peak.

(3) In a patient who successfully had ovulation in response to the treatment with tamoxifen, the hormonodynamics picture was very similar to that of the patient who had ovulation on Clomid. The serum FSH and LH reached the initial peaks on the 7th and 10th days of treatment respectively, and the second peaks, that is, the mid-cycle peaks on the 18th day of treatment. The peak level of E_2 occured later than those of serum FSH and LH. It rose up to its peak at the same time when the mid-cycle peaks of these factors were observed.

(4) The remaining two patients who failed to ovulate despite the treatment with tamoxifen did not show the mid-cycle peaks of serum FSH and LH.

(受付：昭和53年2月16日)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

LH AND FSH RESPONSES TO SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE (LH-RH) IN RATS AT DIFFERENT SEXUAL CONDITIONS

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

Abstract: The responses of the serum LH and FSH in rats at different sexual conditions including ovariectomized estrogen-progesterone treated rats, proestrous rats, estrogen-produced pseudopregnant rats, and male rats at an age of 26 days, to subcutaneous or intravenous LH-RH were measured by the radioimmunoassay technique.

The pattern of the serum LH response differed markedly, when LH-RH was injected intravenously, between ovariectomized estrogen-progesterone treated rats, which were the most sensitive, and immature male rats, which were the least sensitive. In the former animals, sharp and dose-dependent rise of the serum LH was followed by the progressive declination, while the gradual and small rise of the serum LH was associated with the dose-related prolongation of the rise in the latter animals. The patterens of the LH response in diestrous and pseudopregnant rats resembled rather those in immature male animals. The patterns of serum LH response to LH-RH administered subcutaneously in ovariectomized estrogen-progesterone treated, immature male, and estrogen-produced pseudopregnant rats were essentially the same as those administered intravenously except that peak elevation were somewhat delayed in appearance than those caused by intravenous route. The FSH response to subcutaneous or intravenous administration of LH-RH was also the greatest in ovariectomized estrogen-progesterone treated animals but that in male animals was greater than those in proestrous, diestrous and pseudopregnant animals.

Introduction

Though the LH-RH administration into rabbits[1], rats[2,3] and hamsters[4] induced ovulation successfully, the clinical treatment of steril patients with LH-RH brought about unsatisfactory results[5,6]. The difference in effect of LH-RH between experimental animals and human patients seems to be attributable to the different ovulating conditions. The comparative studies[7] on the induction of ovulation by LH-RH in chlorpromazine-blocked proestrous rats, androgen-produced persistent estrous rats, intact diestrous rats, and estrogen-produced pseudopregnant rats demonstrated that the sensitivity of the pituitary response to LH-RH is essential, though the induction of ovulation was conditioned at the ovarian level. Thus, the present report deals with the serum LH and FSH responses to the subcutaneous or intravenous administration of LH-RH in ovariectomized estrogen-progesterone treated, intact proestrous, intact diestrous, estrogen-produced pseudopregnant, and immature male rats.

Materials and Methods

Female Sprague-Dawley rats purchased from Japan CLEA were allowed free access to a commercial diet of CE-2 (Japan CLEA) and drinking water in an air-conditioned

environment illuminating 14 hours a day from 7 : 30 to 21 : 30. The procedures to obtain intact proestrous and diestrous rats were described previously[8]. The induction of pseudopregnancy in rats was also described elsewhere[9] and the procedures to obtain ovariectomized estrogen-progesterone treated animals described in details[10] followed the original method of McCann et al.[11-13]. Following the device by Debeljuk et al.[14,15] male rats at an age of 26 days and weighing 60 to 90 g were also used.

LH-RH prepared as described previously[16] was administered subcutaneously or intravenously into groups of 4 or 5 respective unanesthetized animals at times from 13 : 00 to 16 : 00 and blood was sampled under ether anesthesia from the abdominal aorta at 0, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, and 240 minutes after the administration of LH-RH. The serum levels of LH and FSH were estimated radioimmunologically following the double antibodies technique of Midgley et al.[17-19].

Results

1. *Ovariectomized Estrogen-Progesterone Treated Rats*

The intravenous injection of 0.5, 5, 50, 500, and 5,000 ng/100 g body weight of LH-RH produced a dose-dependent increase in the serum LH from the previous levels ranging 140 to 180 ng/ml (Fig. 1). The peak increase by the three lower doses was found at 5 minutes, and that by 500 and 5,000 ng/100 g body weight was found at 10 and 30 minutes, respectively. The duration of the increase was also dose-related and the LH levels at 180 minutes after the higher three doses were still significantly elevated. The elevation of the serum FSH levels caused by the intravenous injection of the same doses of LH-RH was also dose-related, though the lowest dose (0.5 ng/100 g body weight) was ineffective (Fig. 1). In contrast to the serum LH, the elevation of the serum FSH was rather gradual and the peak was found 20, 30, or 45 minutes after the administration. The declination of the elevated level particularly caused by the higher two doses was markedly gradual, and significantly elevated levels were still observed 180 minutes after the administration.

Subcutaneous injections of LH-RH produced a sharp and dose-dependent elevation of the serum LH (Fig. 2). The pattern of the elevation was somewhat different from that caused by the intravenous administra-

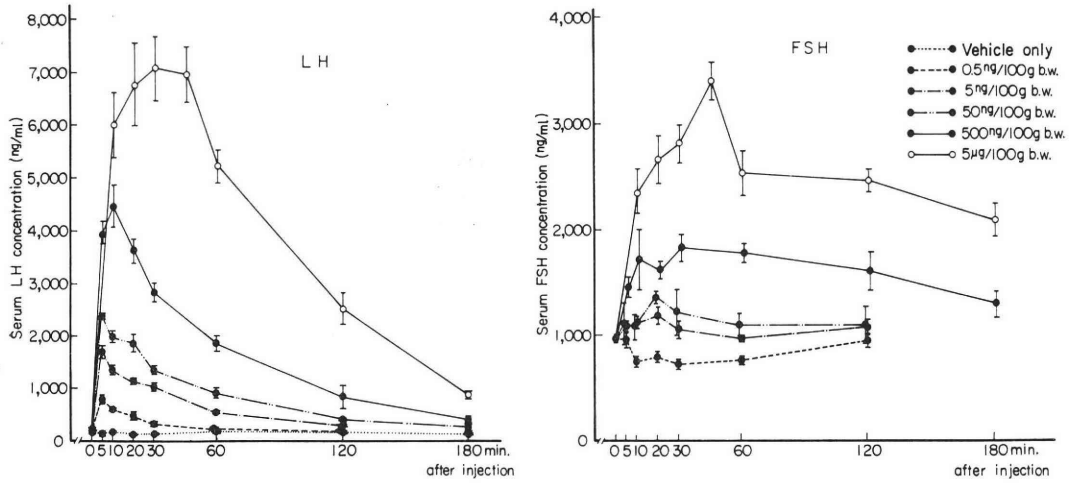


Fig. 1 Changes in serum LH and FSH concentrations in response to a single intravenous administration of synthetic LH-RH in ovariectomized estrogen-progesterone pretreated rats. LH and FSH levels were determined by radioimmunoassay, and expressed in terms of NIAMDD-Rat-LH RP-1 and NIAMDD-Rat-FSH RP-1, respectively (mean±S.E.).

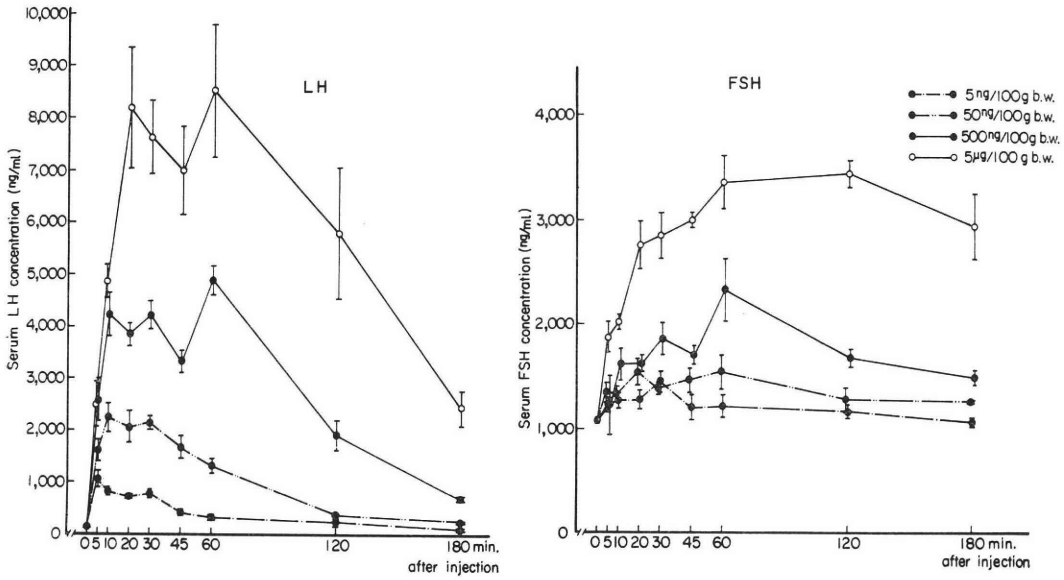


Fig. 2 Changes in serum LH and FSH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH in ovariectomized estrogen-progesterone pretreated rats. (mean±S.E.).

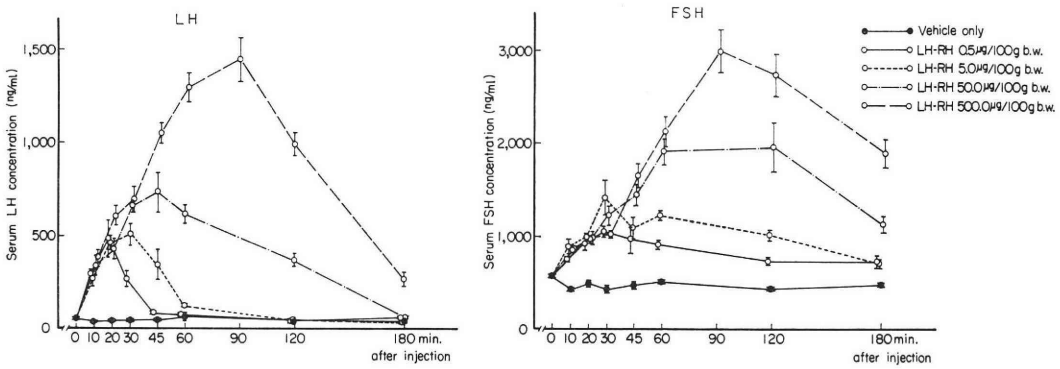


Fig. 3 Changes in serum LH and FSH concentrations in response to a single intravenous administration of synthetic LH-RH in 26-day-old male rats. (mean±S.E.).

tion. The peak elevation showed a plateau for 20 to 50 minutes followed by the gradual declination. The elevation of the serum LH in terms of the peak value was not significantly different between intravenous and subcutaneous administrations. The subcutaneous doses of LH-RH elevated also dose-dependently the serum FSH. The elevations of the serum FSH by subcutaneous doses were comparable to those by the intravenous doses, although that by the highest subcutaneous dose was considerably longer-lasting than that by the corresponding intravenous dose (Fig. 2). In addition, the elevation caused by the subcutaneous route was more gradual.

2. Immature Male Rats

The serum LH and FSH levels in immature male animals prior to the administration of LH-RH were about 55 and 600 ng/ml, which were markedly lower than those in ovariectomized estrogen-progesterone treated rats. The responses of the serum LH in the male rats to intravenous doses of LH-RH were also dose-dependent (Fig. 3). However, the elevation of the serum LH was gradual and the peak elevation caused by the lowest dose was observed 20 minutes after the

administration. Further increase in the dose delayed the time of the peak arrival. In contrast to the peak LH values of 4,500 and 7,100 ng/ml in response to 0.5 and 5 μg/100 g body weight of intravenous LH-RH in ovariectomized estrogen-progesterone treated rats, the corresponding values of the serum LH in the male animals were 490 and 510 ng/ml, respectively. In addition, the declination of the serum LH from the peak was relatively rapid, and the serum LH 180 minutes after the administration of 50 μg/100 g body weight was within the previous level. The responses of the serum FSH to the respective doses were also dose-related, and the elevation was gradual and the peak elevation was delayed in proportion to the increase in dose. The peak values of the serum FSH caused by the effective doses of LH-RH in male rats were comparable to those in ovariectomized estrogen-progesterone treated rats. However, the dose levels to obtain the same response in the former rats were about 100 times higher than those of the latter rats. Moreover, the elevated serum FSH in male rats was also sustaining.

The elevation of the serum LH caused by subcutaneous injection of 500 μg/100 g body weight of LH-RH was comparable to that caused by the intravenous injection of the same dose, but the elavations caused by the subcutaneous injections of the lower doses were significantly less than those caused by the intravenous injections of the same doses (Fig. 4). The elevation of the serum FSH caused by 500 μg/100 g body weight of LH-RH in the subcutaneous route was also comparable to that caused by the same dose in the intravenous route. Interestingly, the elevations of the serum FSH caused by the lower two doses in the subcutaneous route were higher, more rapid in onset, and longer-lasting than those caused by the same dose in the intravenous route.

3. Intact Proestrous Rats

The serum levels of LH and FSH in intact proestrous rats prior to the administration of LH-RH were about 60 and 50 ng/ml, respectively. The elevation of serum LH in response to the subcutaneous injection of LH-RH in proestrous rats were higher than that in the immature male animals (Fig. 5). In contrast, the elevation of the serum FSH caused by the subcutaneous injection was markedly less than that in the male animals. The peak value of the serum FSH in response to 500 ng/100 g body weight of LH-RH in proestrous rats was only about 320 ng/ml at 60 minutes after the subcutaneous administration.

4. Intact Diestrous Rats

The serum levels of LH and FSH in intact diestrous rats before the administration of LH-RH were about 14 and 140 ng/ml, respectively. Intravenous doses of LH-RH in diestrous rats produced a dose-dependent elevation of the serum LH (Fig. 6). The peak elevations induced by an intravenous dose of 5,000 ng/100 body weight of LH-RH in diestrous rats and by a subcutaneous dose

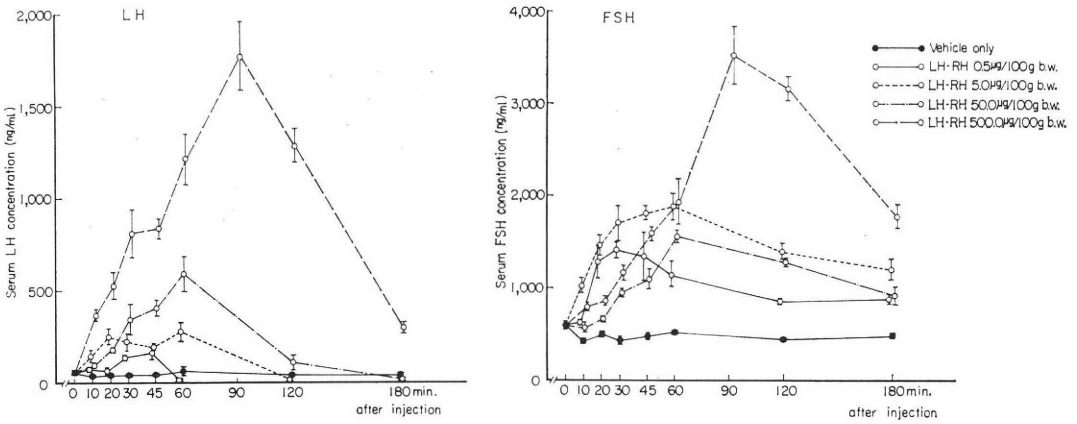


Fig. 4 changes in serum LH and FSH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH in 26-day-old male rats. (mean±S.E.).

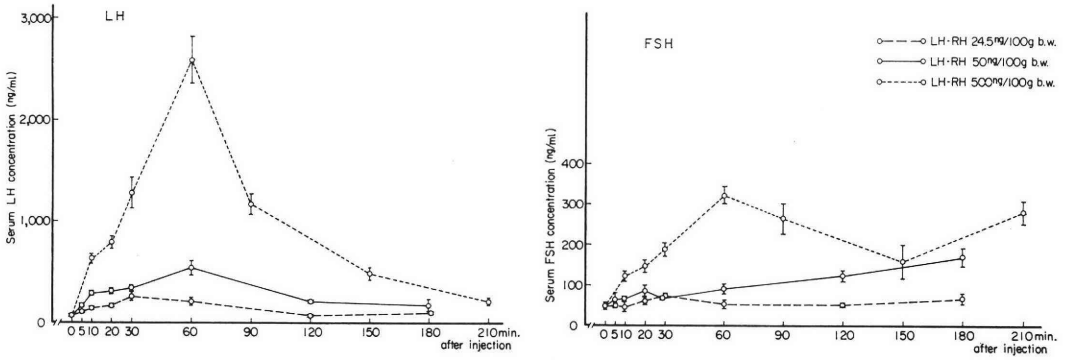


Fig. 5 Changes in serum LH and FSH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH in proestrous rats. (mean±S.E.).

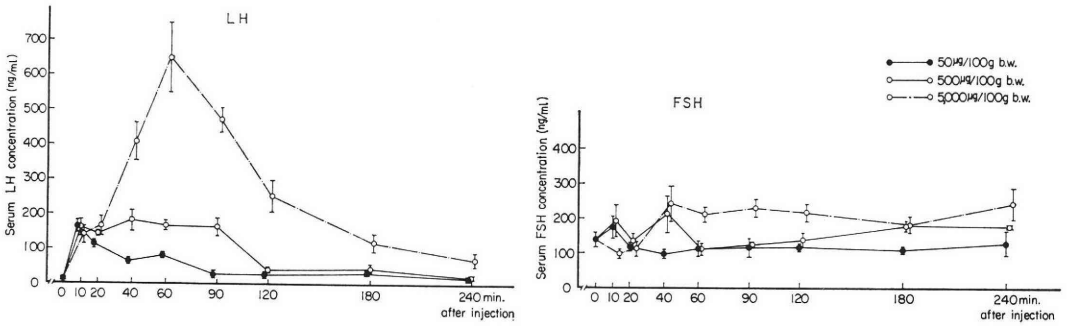


Fig. 6 Changes in serum LH and FSH concentrations in response to a single intravenous administration of synthetic LH-RH in diestrous rats. (mean±S.E.).

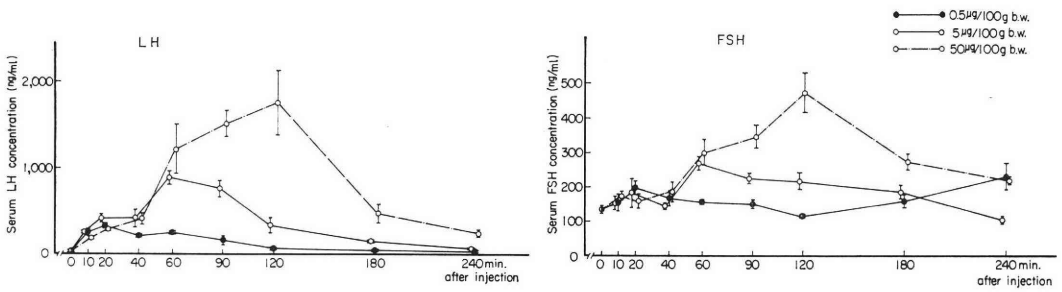


Fig. 7 Changes in serum LH and FSH concentrations in response to a single intravenous administration of synthetic LH-RH in estrogen-produced pseudopregnant rats. (mean±S.E.).

of 50 ng/100 g body weight in proestrous rats were comparable. The serum FSH response to the intravenous administered LH-RH in diestrous rats seemed to be lower than that to the subcutaneous LH-RH in proestrous animals.

5. Estrogen-Produced Pseudopregnant Rats

Before the administration of LH-RH, the serum levels of LH and FSH in pseudopregnant rats were about 40 and 150 ng/ml, respectively. The serum LH was elevated dose-dependently in response to intravenous doses of LH-RH (Fig. 7). The peak serum levels of LH 60 and 120 minutes after the intravenous injections of 5 and 50 μg/100 g body weight of LH-RH in pseudopregnant rats were about 890 and 1,800 ng/ml, respectively. Thus, the intravenous dose of 5

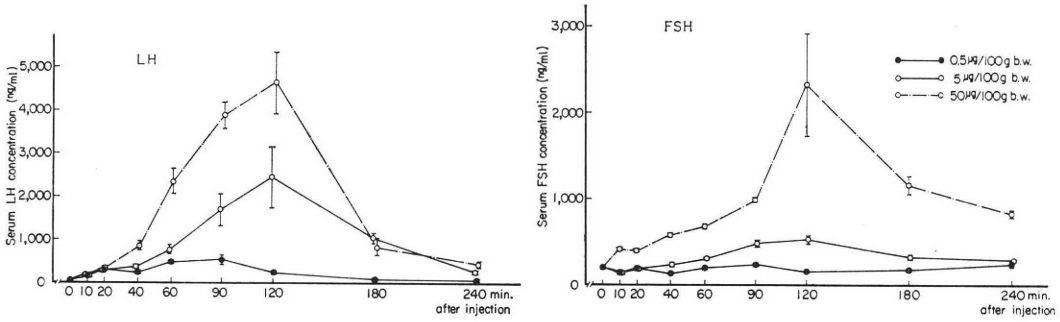


Fig. 8 Changes in serum LH and FSH concentrations in response to a single subcutaneous administration of synthetic LH-RH in estrogen-produced pseudopregnant rats. (mean±S.E.).

μg/100 g body weight of LH-RH in pseudopregnant rats was slightly more effective than the same dose in diestrous animals. Pseudopregnant rats were also responsive in elevating the serum FSH similarly to diestrous animals.

The elevations of the serum LH caused by subcutaneous doses of LH-RH were higher than those caused by the intravenous injections (Fig. 8). The peak elevations of the serum FSH in response to intravenous doses of 5 and 50 μg/100 g body weight of LH-RH were about 270 and 470 ng/ml, respectively. Interestingly, the LH-RH administration by the subcutaneous route into pseudopregnant rats was markedly more effective in rising the serum FSH than that by the intravenous route. The peak serum FSH levels caused by 5 and 50 μg/100 g body weight in the subcutaneous route were 520 and 2,300 ng/ml, respectively.

Discussion

The intravenous and subcutaneous doses of LH-RH elevated dose-dependently both the serum LH and FSH. However, sensitivity of the elevating response differed markedly depending on the respective groups of animals.

The elevation of the serum LH and FSH in ovariectomized rats resulting from removal of the feedback inhibitory mechanism of sexual steroids on the endogenous synthesis and release of the hypothalamic LH-RH is known[20]. The greatly enhanced pituitary responsiveness in these animals in releasing LH and FSH may be due to the continuous stimulation with increased endogenous LH-RH. The subcutaneous treatment of ovariectomized rats with combination of estradiol benzoate and progesterone was found to depress the elevated serum LH but not the elevated serum FSH[10]. Thus, these steroids seem to depress preferentially the release of pituitary LH rather than that of pituitary FSH, probably affecting the hypothalamic LH-RH. These findings agree well with the results of present experiments with ovariectomized estrogen-progesterone treated rats.

The pituitary of the male rats at 26-day of age was shown to release LH and FSH after the injection of LH-RH as reported by Debeljuk et al.[14] but the sensitivity was markedly low. The testicular cells in prepuberal ages were reported to have an ability to secrete testosterone[21]. And testosterone was also shown to decrease the release of LH from the pituitary of male rats in response to exogenous LH-RH[22].

The responsiveness of the pituitary in releasing LH and FSH to LH-RH in proestrous, diestrous, and estrogen-produced pseudopregnant rats, studied in the present experiments, was roughly in proportional to the ovulating responsiveness to LH-RH in respective groups of animals[7]. LH-Releasing responsiveness of pituitary to LH-RH was shown to be increased by estrogen[23]. In addition, estrogen in the peripheral blood or ovarian blood was reported to be greatly increased at proestrous compared to other stages[24,25]. It was also reported that LH-

releasing responsiveness of pituitary differes considerably depending on the sexual cycle, the highest in proestrous and the lowest in diestrous[26-28]. These evidences are well in accord with the present results. In estrogen-produced pseudopregnant rats, the increased presence of larger functional luteal bodies associated with the decreased presence of larger follicles[7] indicates the relatively increased progesterone secretion. In fact, progesterone concentration in blood was shown to be greatly increased in pseudopregnant rats[29-31]. Progesterone, alone or in combination with estrogen, was reported to depress the pituitary LH-releasing responsiveness to LH-RH[32]. The low sensitivity in releasing LH from the pituitary to exogenous LH-RH in pseudopregnant rats could be explained by these evidences.

The patterns of the serum LH response to intravenously injected LH-RH differed markedly between ovariectomized estrogen-progesterone treated rats on the one hand and immature male, diestrous, and estrogen-produced pseudopregnant rats on the other. In the former animals, sharp and dose-dependent rise of the serum LH was followed by the progressive declination, while the gradual and small rise of the serum LH was associated with the dose-related prolongation of the rise in the latter animals. Thus, the nature of the pituitary responsiveness to LH-RH in the former animals, which are artificially sensitized by ovariectomy and steroid treatment, may differ markedly from that in the latter animals, which are naturally exsiting type.

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.

References

1) Campbell, H. J., Feuer, G., Garcia, J., and Harris, G. W.: The infusion of brain extracts into the pituitary gland and the secretion of gonadotrophic hormone. J. Physiol. 157 : 30p, 1961.
2) Nikitovitch-Winer, M. B.: Induction of ovulation in rats by direct intrapituitary infusion of median eminence extracts. Endocrinology 70 : 350, 1962.
3) Arimura, A., Schally, A. V., Saito, T., Müller, E., and Bowers, C. Y.: Induction of ovulation in rats by highly purified pig LH-releasing factor (LRF). Endocrinology 80 : 515, 1967.
4) Arimura, A., Matsuo, H., Baba, Y., and Schally, A. V.: Ovulation induced by synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in the hamster. Science 174 : 511, 1971.
5) Zárate, A., Canales, E. S., Schally, A. V., Kastin, A. J. and Soria, J.: in Hypothalamic Hypophysiotrophic Hormones. Physiological and clinical studies. p. 251, Excerpta Medica, 1973.
6) Arai, K., Yanaihara, T., and Okinaga, S.: Induction of ovulation by synthetic LH-RH. Sanfujinka Chiryo 29 : 1, 1974.
7) Yamazaki, I., Nakagawa, H., and Yoshida, K.: Induction of ovulation by luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) and its analogues in rats of various preovulating sexual conditions. Endocrinol Japan (In press)
8) Yamazaki, I. and Nakayama, R.: LH-RH bioassay with a parameter of ovulation induction in the diestrous rat. Folia Endocrinologica Japonica 49 : 189, 1973.
9) Yamazaki, I. and Nakayama, R.: Prevention of implantation by estrogenic compounds in reference to after-effect on the fertility. J. Takeda Res. Lab. 30 : 49, 1971.
10) Yamazaki, I., Nakagawa, H., Yoshida, K., and Kimura, Y.: Effects of estrogen-progesterone treatment on serum and pituitary gonadotrophin levels and gonadotrophin release after LH-RH treatment in ovariectomized rats. Jap. J. Fert. Steril. 22 : 277, 1977.
11) McCann, S. M.: A hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor. Am. J. Physiol. 202 : 395, 1962.
12) McCann, S. M. and Taleisnik, S.: The effect of a hypothalamic extract on the plasma luteinizing hormone (LH) activity of the estrogenized, ovariectomized rat. Endocrinology 68 : 1071, 1961.
13) Ramirez, V. D. and McCann, S. M.: A highly sensitive test for LH-releasing activity: The ovariectomized estrogen progesterone-blocked rat. Endocrinology 73 : 193, 1963.
14) Debeljuk, L., Arimura, A., and Schally, A. V.: Studies on the pituitary responsiveness

to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in intact male rat of different ages. Endocrinology 90 : 585, 1972.
15) Debeljuk, L., Arimura, A., and Schally, A. V. : Stimulation of release of FSH and LH by infusion of LH-RH and some its analogues. Neuroendocrinology 11 : 130, 1973.
16) Fujino, M., Kobayashi, S., Obayashi, M., Fukuda, T., Shinagawa, S., Yamazaki, I., Nakayama, R., White, W. F., and Rippel, R. H. : Synthesis and biological activities of analogues of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH). Biochem. Biophys. Res. Commun. 49 : 698, 1972.
17) Midgley, A. R. Jr. : Radioimmunoassay : A method for human chorionic gonadotrophin and human luteinizing hormone. Endocrinology 79 : 10, 1966.
18) Midgley, A. R. Jr. : Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone. J. Clin. Endocr. Metab. 27 : 295, 1967.
19) Monroe, S. E., Parlow, A. F., and Midgley, A. R. Jr. : Radioimmunoassay for rat luteinizing hormone. Endocrinology 83 : 1004, 1968.
20) Yanaihara, T., Arai, K., Kanazawa, M., Okinaga, S., and Yanaihara, C. : The effect of ovarian steroid feedback upon radioimmunoreactive luteinizing hormone releasing hormone in the hypothalamus. Endocrinol. Japon. 22 : 525, 1975.
21) Lee, V. W. K., de Krester, D. M., Hundson, B., and Wang, C. : Variations in serum FSH, LH and testosterone levels in male rats from birth to sexual maturity. J. Reprod. Fert. 42 : 121, 1975.
22) Debeljuk, L., Arimura, A., and Schally, A. V. : Effect of testosterone and estradiol on the LH release induced by LH-releasing hormone (LH-RH) in intact male rats. Endocrinology 90 : 1578, 1972.
23) Debeljuk, L., Arimura, A., and Schally, A. V. : Effect of estradiol and progesterone on the LH-induced by LH-releasing release hormone (LH-RH) in intact diestrous rats and anestrous ewes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 139 : 774, 1972.
24) Presl, J., Horsky, J., Herzmann, J., Mikuláš, I. and Henzl. M. : Fluorimetric estimation of estrogen in the blood of infant female rats. J. Endocrinol. 38 : 201, 1967.
25) Yoshinaga, K., Hawkins, R. A., and Stocker, J. F. : Estrogen secretion by the rat ovary in vivo during the estrous cycle and pregnancy. Endocrinology 85 : 103, 1969.
26) Rippel, R. H., Johnson, E. S., and White, W. F. : Ovulation and serum luteinizing hormone in the cycling rat following administration of gonadotropin releasing hormone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143 : 55, 1973.
27) Gordon, J. H. and Reichlin, S. : Changes in pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing factor during the rat estrous cycle. Endocrinology 94 : 974, 1974.
28) Zeballos, G. and McCann, S. M. : Alterations during the estrous cycle in the responsiveness of the pituitary to subcutaneous administration of synthetic LH-releasing hormone (LH-RH). Endocrinology 96 : 1377, 1975.
29) Bartosik, D. and Szarowski, D. H. : Progravid phase of the rat reproductive cycle : Day to day changes in peripheral plasma progestin concentrations. Endocrinology 92 : 949, 1973.
30) De Greef, W. J. and Zeilmaker, G. H. : Blood progesterone levels in pseudopregnant rats : Effects of partial removal of luteal tissue. Endocrinology 95 : 565, 1974.
31) Welshen, R., Osman, P., Dullaart, J., de Greef, W. J., Uilenbroek, J. Th. J., and de Jong, F. H. : Levels of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol-17β and progesterone, and follicular growth in the pseudopregnant rat. J. Endocrinol. 64 : 37, 1975.
32) Arimura, A. and Schally, A. V. : Progesterone suppression of LH-releasing hormone-induced stimulation of LH release in rats. Endocrinology 87 : 653, 1970.

LH-RH に対する各種条件のラットの血清 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 に対する下垂体の反応性が種々の程度に異なる5条件のラットすなわち卵巣摘除 estrogen-progesterone 前処置ラット (OEP ラット), proestrous ラット, diestrous ラット, estrogen 誘起偽妊娠ラットおよび26日齢雄性ラットに LH-RH を単回静脈内または皮下投与後の血清 LH および FSH の経時的変動 pattern を radioimmunoassay 法により測定した.

これらのうちで, 反応性の最も高い OEP ラットと最も低い26日齢雄性ラットの血清 LH 濃度の変動 pattern 間にきわだった相違が認められた. すなわち前者では LH-RH 静注後極めて短時間に用量に比例した高さをもつ鋭い peak を形成し, その後急速に低下した. これに対して後者では LH-RH のいずれの用量を静注した場合でも血清 LH は同程度のゆるやかな勾配をもって上昇し, LH-RH が低用量の場合では短時間に上

昇が停止し，用量を増すにしたがって上昇反応は長く続くが，一旦 peak 形成後はいずれも急速に低下する pattern を示した．diestrous ラットおよび estrogen 誘起偽妊娠ラットにおける反応はいずれも 26 日齢雄性ラットに類似した type の反応を示した．FSH については OEP ラットの反応が最大であったが，26 日齢雄性ラットの反応が proestrous ラット，diestrous ラットおよび estrogen 誘起偽妊娠ラットの反応より大であった．

(受付：昭和 53 年 2 月 27 日)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

ethynodiol diacetate と ethynyl estradiol の合剤の生物学的効果発現について

Biological activities of 3 different types of ethynodiol diacetate-ethynyl estradiol combinations

京都府立医科大学産婦人科学教室（主任：岡田弘二教授）
東山 秀聲
Shusei HIGASHIYAMA

Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.
(Director: Prof. Hiroji Okada)

Ethynodiol Diacetate（EEDDA）と ethynyl estradiol（EED）の配合比率が異なる3種類の合剤，すなわち EEDDA/EED が10，20，ならびに40の製剤の生物学的効果とその効果発現に関し検討した．生物学的活性は progestational activity，estrogenic activity および anti-estrogenic activity を検べた．progestational activity は EEDDA/EED が大きいほど強く，また3種類の合剤とも少量では活性が上昇した後，大量では活性が低下する特異な用量反応曲線がえられた．estrogenic activity は EEDDA/EED が小であるほど強く，3種類の合剤とも大量では反応が低下した．anti-estrogenic activity は配合比が10の製剤の少量ではこの効果は認められなかつた．しかしこの製剤でも用量を増すと anti-estrogenic activity は用量に応じて強くなつた．配合比が20と40の合剤では，少量から用量の増加とともにこの活性は強くなつた．以上各合剤の各生物学的効果は EEDDA と EED の生物学的活性に加えて，合剤としての種々の効果が互に増強または干渉して表現される．

I はじめに

合成 progestogen の生物学的活性に関する研究は，これまで内外において数多く行なわれ，それぞれの生物学的特徴を利用して，産婦人科領域における種々の疾患の治療や診断の目的に用いられている．疾患の治療には progestogen が単独でも使用されるが，合成の estrogen である ethynylestradiol または mestranol との合剤の形で用いられることも多い．しかし estrogen との合剤の形で使用される progestogen 剤の生物学的効果に関する研究は，これまでそれほど多くはない．

本研究では19-norsteroid 系 progestogen の1つである ethynodiol diacetate と ethynyl estradiol の配合比率が異なる3種類の合剤について，progestational activity，estrogenic activity および anti-estrogenic activity の面から生物学的効果を検索し，配合比率の相違がこれらの生物学的効果の発現にどのような影響を与えるかに関して検討し，論じた．

II 実験材料ならびに実験方法

使用した薬剤は17 α-ethynyl-4-estrene-3 β, 17 β-diol-diacetate (ethynodiol diacetate) と17α-ethynyl-estradiol (EED) の合剤である．

ethynodiol diacetate と EED の配合比率は次の3種類の合剤である．

A．ethynodiol diacetate 40 : EED I
B．ethynodiol diacetate 20 : EED I
C．ethynodiol diacetate 10 : EED I

1) progestational activity

Mcphail assay によつて検討した．

650～1,100 g の幼若雌ウサギを使用し，estrogen priming として estradiol 5 μg/day の用量で連続6日間，毎日皮下投与を行ない，第7日より検体を投与した．検体は総量を5分して1日1回，5日間連続皮下

に投与した．投与終了の翌日，pentobarbital-Na(30mg/kg) 麻酔下に子宮を摘出し，摘出子宮は10%中性ホルマリンで固定した後，パラフィン包埋し，切片作成後ヘマトキシリン・エオジン染色を行なつた．子宮は組織学的に Mcphail score により，検体の progestational activity を判定した．結果の判定は3羽のウサギ子宮の score の平均によつて行なつた．

2) estrogenic activity

Rubin ら[1]による未熟マウス子宮重量法によつた．生後23日令の雌マウスに，ゴマ油に溶解した検体を1日1回，3日間連続皮下に注射し，最後の注射24時間後に断頭と殺した．ただちに子宮を摘出し，乱切後内容液をロ紙で吸収し，子宮重量を torsion balance で測定を行ない，100g 体重当りの重量で示した．

なお，各検体はゴマ油0.1ml の中に各用量が含まれるよう調整した．

3) anti-cestrogenic activity

未熟マウスにおける estrogen induced uterine growth に対する拮抗作用，すなわち estrone 0.3 μg に各検体を添加投与して，estrone による子宮肥大効果に対する拮抗効果を検討した．使用動物，方法は2）と同様である．

III 成　績

1) progestational activity

ethynodiol diacetate と EED の配合比率の大小に関係なく，総量1,000μg まではほぼ用量反応関係が認められたが，総量1,500μg 以上では各合剤とも反応の低下がみられ，特異な用量反応曲線がえられた(Table 1)．

各合剤間の反応を比較すると，同一用量では progestogen/estrogen の比が大であるほど，Mcphail score の平均値が高くなつた．ethynodiol diacetate と EED の配合比が40：1の製剤では，総量300μg 投与時の反応が Mcphail score の平均値3.3を示した．その他の配合比の製剤では Mcphail score の平均値が3に達したものはなかつた (Fig. 1)．

2) estrogenoc activityc

3種の配合比率の合剤とも1日0.03μg，総量0.09μg の投与で uterotrophic effect が認められた．これは ethynodiol diacetate 単独投与時には uterotrophic effect が総量30μg で始めて認められた[2]のと比較すると，各合剤とも非常に低用量で，uterotrophic effect を示すことになる (Table 2)．

対照の子宮重量に対する増加率は，progestogen/estrogen が小であるほど大きくなつた．すなわち，最高増加率は ethynodiol diacetate と EED の比率が10：1の製剤では524.6%，配合比が20：1では492.6%，40：1では448.7%であつた．また各合剤とも1日量300 μg，総量900μg 投与時には反応の低下が認められ，progestational activity の場合と同様に特異な用量反応曲線がえられた (Fig 2)．

Table 1 Progestational activity in immature rabbits

Compound	Total dose (μg)	No. of rabbit	McPhail score	
			range	mean
SC-11800EE (10：1)	0	3	0	0
	100	3	2	2.0
	300	3	2-3	2.7
	1000	3	2	2.0
	1500	3	1-2	1.7
	3000	3	1-2	1.7
SC-11800EE (20：1)	0	2	0	0
	100	3	2	2.0
	300	2	2-3	2.5
	1000	3	2-3	2.7
	1500	3	2-3	2.3
	3000	3	1-2	1.7
SC-11800EE (40：1)	0	2	0	0
	100	3	2-3	2.7
	300	3	3-4	3.3
	1000	3	3	3.0
	1500	3	2-3	2.7
	3000	2	2	2.0
pogesterone	100	3	3	3.0
	300	3	4	4.0

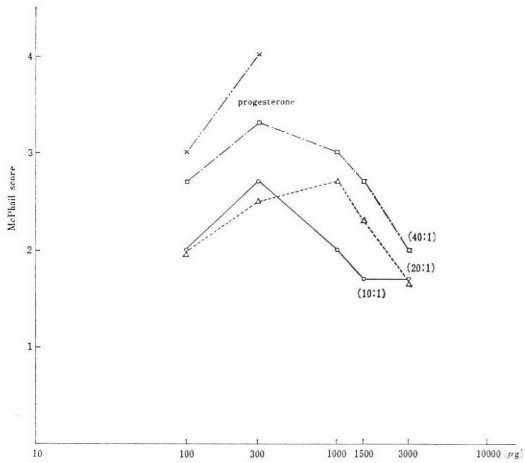


Fig. 1 Progestational activity in immature rabbits

Table 2 Estrogenic activity in immature mice.

Compounds	Daily dose (μg)	Uterine/Body weight (mg/100g BW)	Increase (%)
Vehicle only	—	86.3± 8.6(10)	—
SC-11800EE (10 : 1)	0.01	99.1± 6.7(7)	114.8
	0.03	200.9±17.6(6)**	232.8
	0.10	210.7±24.3(7)**	244.1
	0.30	412.8±26.4(8)**	478.3
	1.00	429.4±29.8(10)**	497.6
	10.00	452.7±22.0(7)**	524.6
	100.00	433.5±14.9(8)**	502.3
	300.00	387.2±20.8(7)**	448.7
SC-11800EE (20 : 1)	0.01	87.6± 5.0(8)	101.5
	0.03	152.1±11.6(8)**	176.2
	0.10	141.9±12.8(7)**	164.4
	0.30	387.4±34.4(9)**	448.9
	1.00	425.1±23.5(9)**	492.6
	10.00	366.5±12.1(9)**	424.7
	100.00	418.4±24.3(6)**	484.8
	300.00	386.6±23.2(7)**	447.9
SC-11800EE (40 : 1)	0.01	96.4± 8.7(8)	111.7
	0.03	145.5±13.2(7)**	168.6
	0.10	135.6±11.4(7)**	157.1
	0.30	327.9±18.6(8)**	379.9
	1.00	364.2±12.8(10)**	422.0
	10.00	385.0±20.3(10)**	446.1
	100.00	387.2±20.8(7)**	448.7
	300.00	319.8±14.5(5(**	370.6

Each value represents the mean±S. E. of mice.
**P<0.01 *P<0.05 different from control.
( ) Number of mic tested.

3) anti-estrogenic activity

Table 3に示したように ethynodiol diacetate と EED の配合比率が10：1の製剤では，1日量3μg，総量9μg までは estrone による子宮肥大効果に対する抑制効果は認められなかつた．しかしながら，1日量10μg，総量90μg 以上の用量投与時や，配合比率が20：1および40：1の製剤では用量の増加と共に estrone による子宮肥大のかなりの強い抑制効果が認められた．これは，ethynodiol diacetate 単独投与時の抑制効果と比較すると弱い．単独では総量300μg で40%以上の抑制であつたが[2]，合剤では ethynodiol diacetate と EED の比が40：1の製剤における1日量300μg，総量900μg 投与時のみ40%の抑制率に達した．

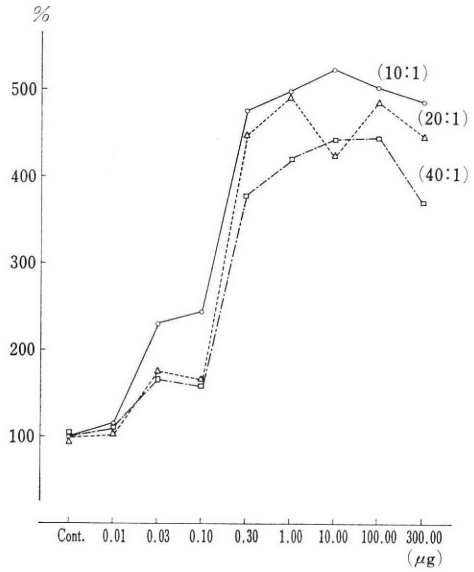


Fig. 2 Estrogenic activity in immature mice

また，Fig. 3に示すように estrone の子宮肥大効果に対する各種合剤の抑制効果は，progestogen/estrogen が大であるほど大きくなつた．

IV 考 按

ethynodiol diacetate の種々の生物学的効果は，すでに報告したように[2)3)]，ほぼ norethindrone のそれに似ている．すなわち progestational activity が認められるほか，estrogenic activity を示し，いわゆる estrogenic progestogen に属している．また androgenic activity, anobolic activity は軽度である．ethynodiol diacetate の中枢に対する抑制作用はほぼ norethindrone に匹敵する．17α-acetoxy progesterone 系の progestogen のように，ACTH 抑制効果や抗炎症効果などの glucocorticoid 様作用は認められない．

ethynodiol diacetate を経口的に投与すると，ネズミの胃内で17α-ethynyl-4-estrene-3β, 17β-diol が生成され，腸管内ではさらに反応が進んでこれ以外に ethynyl-estrene-3β, 17β-diol が生成される．また肝では3β の dehydration が起こることが証明され，投与された ethynodiol diacetate はラットの体内で容易に norethindrone に転換することが立証されている[2)]．したがつて ethynodiol diacetate が norethindrone と生物学的活性が類似するのは，これによると考えられる．

まず，progestational activity に関して ethynodiol diacetate は，Mcphail assay や Clauberg ウサギ子宮内膜炭酸脱水酵素活性の両法で，総量1,000μg までは用

Table 3 Anti-uterotrophic activity in immature mice.

Compounds	Daily dose (μg)	Daily dose of estrone (μg)	Uterine/ Body weight (mg/100g BW)	Inhibition (%)
Vehicle only	—	—	100± 3.6	—
SC-11800 EE (10 : 1)	0 §	0.3	394±15.4	—
	1	〃	411±17.1	+ 5.7
	3	〃	395±13.7	0
	10	〃	372±20.7	− 7.5
	30	〃	361±10.4	−11.2
	100	〃	351±17.0	−14.6
	300	〃	322±10.1**	−24.5
SC-11800 EE (20 : 1)	0 §	0.3	413±14.4	—
	1	〃	403±13.9	− 2.9
	3	〃	390±15.1	− 7.3
	10	〃	375±13.4	−12.3
	30	〃	356±10.1**	−18.3
	100	〃	345±15.8**	−21.7
	300	〃	289±14.1**	−32.6
SC-11800 EE (40 : 1)	0 §	0.3	431±17.5	—
	1	〃	392±15.5	−11.8
	3	〃	375±16.0*	−16.9
	10	〃	353±11.5**	−23.6
	30	〃	331±10.2**	−30.2
	100	〃	312±12.4**	−36.0
	300	〃	293± 9.8**	−41.7

Each value represents the mean ±S. E. of ten mice.
§, estrone control. **P<0.01, *P<0.05 differeent from estrone control.

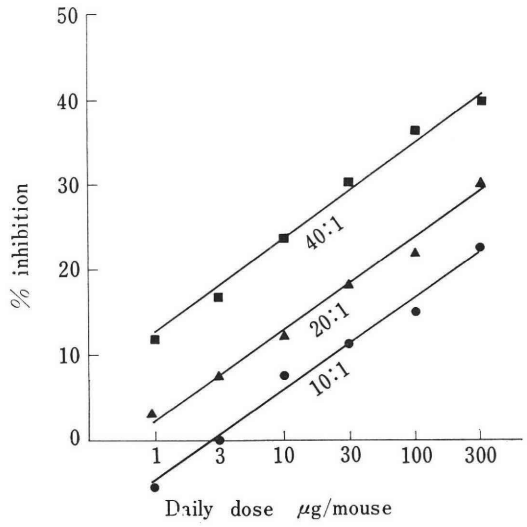


Fig. 3 Anti-uterotrophic acivity in immature mice.

量反応関係が認められたが，総量1,500μg 以上の用量では反応の低下がみられ，特異な用量反応曲線がえられた[2]．ethynodiol diacetate により，この特異な用量反応曲線がえられることは，Eltón[4]，Joness[5]によつても報告されている．これは，この物質に内在する estrogenic activity に基づく anti-progestational effect によると考えられる．しかしながら，同じ estrogenic progestogen でも，norethindrone，lynestrenol などではこのような特異な用量反応はみられない[2]．ethynodiol diacetate のウサギ子宮内膜への作用は，ほかの estrogenic progestogen と比較して極めて弱い点から，この progestogen が生体内で norethindrone へ転換するとはいえ，norethindrone とは生物学的活性が全く同様であるとはいえない面がある．

ethynodiol diacetate と EED の合剤の progestational activity は，Mcphail score の平均値が20 : 1 および10 : 1 の合剤においては低い．合剤の投与量が総量1,000μg までの範囲では，40 : 1 の製剤の Mcphail

score は2.7～3.3であるのに対し，20：1の製剤では2.0～2.7，10：1の製剤でも2.0～2.7であつた．既報[2]のethynodiol diacetate 単独では，総量200～1,000μgまでの Mcphail score の平均値は2.5～3.7となり，本実験で用いた ethynodiol diacetate と EED の配合比率が40：1の合剤とほぼ似た数値を示し，estrogen の添加が極めて微量である場合は，添加 estrogen は progestational activity に拮抗的な効果をおよぼさないと考えられる．子宮内膜炭酸脱水素酵素活性法において，少量の estrogen はむしろ progesterone による反応を上昇させることが知られている[6][7]．この現象は estrogen が子宮内膜の progesterone receptor を増加させるためである[8]．ethynodiol diacetate と EED の配合比率が40：1の合剤において，その総量100～300μg の範囲では ethynodiol diacetate 単独よりも Mcphail score の平均値が高いのは，微量の添加 EED による progesterone receptor の増加に基ずく progestational activity の増強が推定される．しかし，添加 estrogen 量を増すに従つて，添加 estrogen が拮抗作用を示し，progestational activity は低下するようであり，estrogen と progesterone の比が大になるに従い，progestational な反応は抑制される．このことは子宮内膜炭酸脱水素活性法でも確められている[7][9][10]．また ethynodiol diacetate 単独でみられたように[2]，合剤においても配合比率に関係なく，1,500μg 以上の総量になると Mcphail score 平均値が低下し，progestational activity の特異な反応曲線がえられた．これは前述のように，ethynodiol diacetate の特異な生物学的活性によるものであろうが，添加 estrogen の増加による anti-progestational effect の関与も考えられる．estrogen と progestogen の比が大であるほど子宮内膜炭酸脱水素酵素活性法で progesterone の反応が著明に抑制作用がみられたという報告[7][9][10]とも一致している．

ethynodiol diacetate はすでに報告したように1日量10μg，3日間の投与で明らかに uterotrophic effect が認められ[2]，同量の投与によつて子宮内膜上皮が columner となり，さらに Allen-Doisy 変法を用いた去勢ネズミの角化細胞出現はその1日量100μg 投与で陽性となつたことなど，この progestogen の特徴の一つはこのものが estrogenic activity を示すことである．ヒトに ethynodiol diacetate を投与すると EED へ転換することが報告され，Besch[11]は24時間尿中への EED 排泄は約0.1%であるとのべている．このように ethynodiol diacetate も norethindrone などの estrogenic progestogen と同様，生体内で EED に転換[12)-14)]し，その転換率もこれらの progestogen とほぼ同率であろう[13]と考えられる．したがつて，ethynodiol diacetate の estrogenic activity はまず，転化生成した EED によることが考えられる．しかし EED による以外に，もとの形の steroid, non-aromatic metabolate，さらに contaminate している estrogen も加わつて出現するものと思われる．

ethynodiol diacetate と EED の異なる3種の合剤の各用量における EED の含有量を示すと，Table 4 のようになる．EED 単独では1日量0.01μg，総量0.03μg

Table 4 Contents of EED in Ethynodiol Diacetate-EED Combinations

Compounds	(40：1) μg	(20：1) μg	(10：1) μg
単位μg			
300	7.316	14.285	27.272
100	2.439	4.761	9.090
30	0.732	1.429	2.727
10	0.244	0.476	0.909
3	0.073	0.143	0.273
1	0.024	0.048	0.090
0.3	0.007	0.014	0.027
0.1	0.002	0.005	0.009
0.03	0.0007	0.0014	0.0027
0.01	0.0002	0.0005	0.0009

の使用で，対照の2倍の uterotrophic activity を呈した．一方，合剤のうち ethynodiol diacetate と EED の配合比が10：1の製剤では，その0.1μg の EED 量は約0.009μg，40：1の製剤0.3μg の EED 量は約0.007μg となり，著明な uterotrophic activity は EED の用量からは認められないことになる．しかし Table 2 のように，40：1の製剤では0.3μg，10：1の製剤では0.1μg の使用量ですでに著しい uterotrophic activity が現われた．このことは ethynodiol diacetate と EED の合剤の estrogenic activity は，両ステロイドが相剰的に作用して出現することを示している．また3種の合剤の estrogenic activity は estrogen/progestogen が大になるほど強くなることは容易に予想され，実際にこの実験結果からもそれが立証された．しかし，各合剤とも1日量300μg，総量900μg の用量になると，子宮重量は用量反応関係から逸脱し，反応の低下がみられた．これは ethynodiol diacetate の estrogen antagonizing effect が原因と考えられる．

このように ethynodiol diacetate と EED の合剤が示す estrogenic activity は添加 estrogen, ethynodiol diacetate からの生成 estrogen，もとの形の compound metabolite, contaminate している estrogen に加え

て，estrogen に拮抗する作用など種々の干渉作用の結果として表現されたものと考えられる．

progesterone が estrogen に対し拮抗的に作用することはよく知られている．合成 progestogen も estrogen に対し拮抗作用を示すという報告は，Payne ら[15]，Edgren ら[16]，Dorfman ら[17] により行なわれた．教室においてもすでに，種々の合成 progestogen の estrogen antagonizing effect，すなわち anti-estrogenic activity について詳細に検討し，報告している[18]．ethynodiol diacetate の anti-estrogenic activity は総量300μg で始めて認められ，同じ 19-norsteroid 系の norethindrone が総量30μg 投与で拮抗的な効果がえられたとのと比較して，estrone の子宮重量増加に対する抑制は弱かつた．

一方，合剤の anti-estrogenic activity は ethynodiol diacetate 単独よりも一般に弱い．estrone による子宮重量増加の抑制率が40%に達する最小用量は ethynodiol diacetate では1日量100μg，総量300μg であるが，合剤では40：1の製剤で1日量300μg，総量900μg 投与時にのみ抑制率40%に達し，そのほかの用量およびほかの配合比率の合剤では，抑制率が40%に達しなかつた．また，各合剤の anti-estrogenic activity は progestogen/estrogen が大きくなるほど強くなる傾向が認められた．

これまでのべてきたように，ethynodiol diacetate と EED の合剤が持つ progestational activity, estrogenic activity, anti-estrogenic activity は ethynodiol diacetate と EED のそれぞれの生物学的効果が互に増強あるいは干渉作用を示すほか，合剤として持つ生物学的効果も増強効果を示したり，あるいは干渉してその結果として表現されると考えられる．合剤は progestogen と estrogen の配合比率の大小により，progestational な効果が強調される製剤，estrogenic な効果がより強く表面に現われる製剤などがあり，臨床上その使用目的によつて使い分けが可能となる．

V むすび

ethynodiol diacetate と EED の3種類合剤の生物学的効果とその効果発現について検討した．

1) Mcphail assay による progestational activity は3種類の合剤とも少量で上昇した後，下降する特異な反応曲線がえられた．

2) progestational activity について各合剤間の反応を比較すると，同一用量では ehtynodiol ethynodiol diacetate / EED が大であるほど，progestational activity は上昇した．また eythynodiol diacetate/EED が10/I と20/I の製剤では，progestational activity は ethynodiol diacetate 単独よりも弱かつた．

3) estrogenic activity は各合剤とも少量では上昇した後，多量では下降する特異な用量反応曲線がえられた．

4) 各合剤の estrogenic activity は ethynodiol diacetate 単独よりも強い．また，etnynodiol diacetate/EED が小であるほど，合剤の estrogenic activity は強くなつた．

5) estrone の子宮肥大効果に対する抑制効果を指標とした anti-estrogenic activity は，ethynodiol diacetate と EED の配合比が10：1の製剤では，その少量においては認められなかつたが，用量を増すとこの効果が出現した．また，その他の配合比の合剤では，少量から anti-estrogenic activity が認められ，用量の増加と共にその活性は強くなつた．

6) anti-estrogenic activity は，ethynodiol diacetate/EED が大であるほど大きくなつたが，一般に ethynodiol diacetate 単独よりも弱かつた．

7) progestational activity, estrogenic activity, および anti-estrogenic activity はそれぞれの生物学的効果の発現に対して互いに増強あるいは干渉作用を示し，その結果として各生物学的効果が表現されると考えられた．

岡田教授の御校閲に感謝します．

文　献

1) Rubin, B. L., Dorfman, A. S., Black, L., Dorfman, R. I. : Bioassay of estrogens using the mouse uterine response. Endocrinology., 49, 429–439, 1951.
2) 徳田源市，村上旭，東山秀聲，溝口直，岩崎俊策，小林仁也，折野克彦：17α-ethynyl-4-estrene-3β, 17β-diol-diacetate の生物学的効果に関する検討，日内分泌会誌，43, 905–914, 1967.
3) 東山秀聲：各種 Progestin の中枢作用に関する基礎的研究，産婦進歩，17, 279–300, 1965.
4) Eltan, R. L. and Nutting, E. F. : 17-Ethynyl-4-estrene-3, 17-diol Diacetate : A Unique steroidal "Progestin", Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 107, 991–994, 1961.
5) Jones, R. C., Edgren, R. A. and Taylor, R. T. : An Assay for Progestagens by the Intravenous Route, Steroid, 7, 551–556, 1966.
6) 辻　啓：家兎子宮内膜における炭酸脱水酵素の研究，日産婦会誌，15, 1001–1010, 1963.
7) 平田正昭：家兎子宮内膜炭酸脱水酵素活性よりみた estrogenic progestin の特異性，産婦進歩，17, 375–　, 1965.
8) 玉舎輝彦：Progesterone receptor に関する研究（とくに estrogen receptor との関連につい

て）日産婦会誌，27，439-446，1975.
9) Yamashita, K. and Kurouji, K. : Estrogen-Progesterone Antagonism on Endometrial Carbonic Anhydrase Activity, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 107, 444-447, 1961.
10) Miyake, T. : Progestational Substances, Methods in Hormone Reserch, II p. 127 Ed : by Dorfman, R. I., Academic Press, 1962.
11) Besch, P. K., Watson, D. J., Vorys, N. and Barry. R. D., Aromatization in vivo of 3 β, 17 β-bisacetoxy-17 α-ethynyl-19-norandrost-4-ene (SC-11800),Biochem. Biophys. Acta, 69, 417-418, 1963.
12) Brown, J. B. and Blair, H. A. F. : Urinary Estrogen Metabolites of 19-Norethisterone and its Esters [Summary], Proc. Roy. Soc. Med., 53, 433-435, 1966.
13) Breuer, H. : Studies on the Metabolism of 17α-Ethinyl-19-Nortestosterone Int. J. Fert., 9, 181-187, 1964.
14) 石原貞尚：合成 Progestin の Aromatization に関する研究，日内分泌誌，42，55- ，1966.
15) Payne, R. A., Hellbaum, A. A., Owens, J. N. Jr. : The effect of androgens on the ovaries and uterus of the estrogen treated hypophysectomized immature rat, Endocrinology., 59, 306-316, 1956.
16) Edgren, R. A. and CalHoun, D. W. : Estrogen Antagonisms : Inhibirion of Estrone-Induced Uterine Growth by Testosterone Propionate, Progesterone and 17-ethyl-19-nortestosterone, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 94, 537-539, 1957.
17) Dorfman, R. I., Kincl, F. A., Ringold, H. J. : Anti-estrogen assay of neutral steroids administered by subcutaneous injection, Endocrinology., 68, 17-24, 1960.
18) 溝口直：各種合成 progestin の estrogenic activity および anti-estrogenic activity に関する研究，日内分泌会誌，43，842-857，1967.

Biological activities of 3 different types of ethynodiol diacetate-ethynyl estradiol combinations

Shusei Higashiyama

Kyoto prefectural University of Medicine,
(Director : Prof. Hiroji Okada),
Kyoto, Japan.

Some biological activities of 3 different ethynodiol diacetate (EEDDA)/ethynyl estradiol (EED) ratio of compounds were investigated. EEDDA/EED ratio of compounds studied were 40, 20 and 10. Subcutanous administration of 3 compounds produced progestational activity in the Mcphail assay. But the dose response curves of 3 compounds in this assay were characteristic. The maximal responses were obtained in a total dose of 300 μg, and as the dose was increased above 1,500 μg, the responses of endometrium were reversed. The most strong progestational activity of 3 compounds was obtained in the ratio of 40 of EEDDA/EED, and as the ratio was decreased, progestational activity became weak. Three types of EEDDA-EED combinations produced increase in the weights of uterus in immature mice. The slope of dose-response-curves obtained with 3 types of compounds in uterotrophic activity were shallow and of the impeted type. These results might be due to their antiestrogenic activities.

Besides progestational and estrogenic activities, all tested compounds have inhibitory activities upon estrogen induced uterine growth in immature mice. Mous uterus, fully grown by administration of 0.3 μg of estrone, decreased its weight with simultaneous administration of compounds. The decrease was parallel with the dose of administered compounds. However, maximal effect was obtained with the dose of 900 μg and a larger dose had no more inhibitory effect.

Results obtained in this study suggested that biological activities were characterized by not only interaction between EEDDA and EED, but effects among progestational, estrogenic and antiestrogenic activities of EEDA and its metabolites.

(受付：昭和53年5月4日，特掲)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

妊卵の転帰に関する臨床的研究

Clinical studies on the outcome of pregancy

新潟大学医学部産婦人科（主任：竹内正七教授）
半藤 保　大原 康　石黒隆雄
Tamotsu HANDO　Yasushi OHHARA　Takao ISHIGURO

Department of Obstetrics and Gynecology
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Shoshichi Takeuchi)

新潟県内の都市部 A・B 診療所，ならびに農村部のC病院を妊娠12週以前に受診した妊婦 2,992例について，その妊娠の結末を観察した．

1) 自然流産率は，全妊娠の6.92%，人工妊娠中絶例を除外して計算すると9.62%，生産に対する割合でみると11.27%であつた．

2) 人工流産は30.95%．

3) 生産は，全妊娠の61.83%，人工妊娠中絶例を除外して計算すると86.00%．

4) 周産期死亡10.81，うち後期死産4.32，早期新生児死亡6.49であつた．

はじめに

妊娠の成立後，妊卵がどのような経過をたどるかについては，患者が妊娠の診断を求めていつ専門医を訪れるか，妊娠の確認方法，妊娠中絶の確認法，などの問題があり，一般に正確な妊娠の転帰を求めることは極めて難しい．まして，着床前の受精卵の転帰にいたつては，推測の域を出ない．この問題については，1968年米国の Stickle[1]が national data をもとに，推計学的成績を発表しているが，臨床の場で実際に妊卵の結末を調査した報告は，意外に少ない．

通常，妊娠早期における妊娠産物 product of conception の流産の確認は困難である．その理由は，検査用に入手し得る材料が多くは不完全であること，流産は自発的に発生することが多く，臨床家の観察する状態はしばしばその終末像に過ぎない．胎芽，あるいは胎児の死亡と妊娠産物の排出との間隔はまちまちで，死後変化があつたり，あるいは炎症などが排出物を修飾し，観察を困難にしているためである．これらの事情を考慮して，流産を臨床的に認められる clinical abortion と，臨床的に認めることのできない subclinical abortion とに分けることがある．後者の一つとして，最近 Bloch[2] (1976) が occult pregnancy という用語を提唱し，このような妊娠が少なくないことを示唆した．彼によれば，基礎体温曲線の高温相が12日以上続いた症例の37.5% (6/16例) に，血清 LH 濃度測定から occult pregnancy があつたという．

厳密な基準にしたがうなら，妊娠の診断には繊毛組織，あるいは胎児を証明する必要がある．それの困難な場合には，絨毛性ゴナドロピンの一定レベル以上の測定値を示す必要がある．ただしこれとても，HCG と LH との免疫学的交叉反応性や，異所性ゴナドトロピン産生腫瘍などの問題を考慮して判定しなければならない．

一般に自然流産の頻度は，10～15%[3]といわれている．この頻度には，妊娠診断の時期が示されていないこと，人工流産の混入している可能性があること，流産の確認が肉眼的所見によつていること，などの問題があつた．そこで，われわれはこれらの点を明らかにした上で，妊卵の結末がどのようになるかを調査したので報告する．なお，妊娠中期以降の妊卵の結末については，確認が容易のため，殆んど問題がない．

対象と方法

比較的受診者の多い新潟県内都市部の A，B 診療所

と，農村部のC病院を選び，昭和51年初めから昭和52年なかばに亘り，初診時妊娠と診断された全ての例について，その妊娠の転帰を追跡した．転医や，転居などのため，自院でその結末を確めることのできなかつた症例については，電話，郵便などにより確認した．また一部は，転医先の担当医からその結末を確めた．

初診時の妊娠週数と，対象患者数を表1に示す．何れも妊娠12週までに受診したものを選び，それ以後に初めて受診したものは，妊娠転帰の調査から除外した．また調査期間内に遭遇した8例の子宮外妊娠も除外した．

表1　初診時妊娠週数と患者数

妊娠週数	A・B診療所	C 病 院	合　計
4	5	3	8
5	126	66	192
6	217	104	321
7	225	186	411
8	457	239	696
9	460	311	771
10	180	102	282
11	126	62	188
12	102	21	123
合　計	1,898	1,094	2,992

妊娠初期の自然流産か，他の原因による不正性器出血か紛らわしい場合を含め，全ての自然流産例について妊娠反応と，病理組織学的絨毛確認検査とを行なつた．

成　績

A・B 診療所の妊娠症例数は，合計1,898例であるが，それらの転帰を表2に示す．自然流産は128例，6.74%であるが，人工流産877例（46.21%）を除外して計算すると，12.54%である．自然流産頻度は，しばしば生産数に対する比としてあらわされるので，これを応用すると14.40%（128/889）となる．

同様にC病院の妊娠症例数は，合計1,094例で，それらの転帰を表3に示す．自然流産に終つたものは，全妊娠数の7.22%（79/1,094）であつたが，人工妊娠中絶を施行された49例（4.48%）を除外すると，7.56%（79/1,045）であつた．

以上の3診療機関を合計した成績を表4に示す．2,992例の妊娠中，人工妊娠中絶に終つたものは926例30.95%，自然流産は全妊娠数の6.92%（207/2,992），ただし人工妊娠を除外すると9.62%（207/2,151），また生産数に対する比は11.20%（207/1,850）であつた．

自然流産の妊娠週数別頻度を，診療機関別にみると，

表2　妊娠週数別転帰（A・B診療所）

妊娠週	自然流産	人工流産	胎児死亡	生産	新生児死亡	合　計
4	1					1
5	1					1
6	6	21				27
7	13	79				92
8	18	161				179
9	25	314				339
10	22	167				189
11	13	85				98
12	7	50				57
13	8	36*				8
14	1	12*				1
15	3	7*				3
16	1	5*				1
17	2	5*				2
18	1	3*				1
19	1	2*				1
20	1	2*				1
21	1	2*				1
22	3	1*				3
23		1*				
24		2*				
25				1	1**	1
26						
27						
28						
29						
30						
31			1			1
32						
33						
34			1	3		4
35				2		2
36				7		7
37				10		10
38			1	71		72
39				172		172
40			1	251	1**	252
41				206		206
42				126		126
43				34		34
44				6		6
合　計	128	877	4	889	2**	1898

* 妊娠13週以後の初診につき，合計に含めず
** 生産後の死亡

表3　妊娠週数別転帰（C病院）

妊娠週	自然流産	人工流産	胎児死亡	生産	新生児死亡	合計
4	1	2				3
5	1	1				2
6	3	3				6
7	7	11				18
8	8	15				23
9	6	7				13
10	5	4				9
11	6	4				10
12	11	2				13
13	10	4*				10
14	6	2*				6
15		1*				
16	1					1
17	4					4
18	2					2
19						
20	1					1
21	2					2
22	2					2
23						
24	3					3
25						
26			1	3	2**	4
27				1		1
28						
29						
30				1	1**	1
31				1	1**	1
32			1	1	1**	2
33			1	1		2
34						
35				3		3
36			1	15		16
37				19	2**	19
38				73		73
39				179		179
40				266	3**	266
41				216	2**	216
42			1	124	1**	125
43				49		49
44				8		8
45				1		1
合計	79	49	5	961	13**	1094

* 妊娠13週以後の初診につき合計に含めず
** 生産後の死亡

表4　妊娠週数別転帰(A・B，C)

妊娠週	自然流産	人工流産	胎児死亡	生産	新生児死亡	合計
4	2	2				4
5	2	1				3
6	9	24				33
7	20	90				110
8	26	176				202
9	31	321				352
10	27	171				198
11	19	89				108
12	18	52				70
13	18	40*				18
14	7	14*				7
15	3	8*				3
16	2	5*				2
17	6	5*				6
18	3	3*				3
19	1	2*				1
20	2	2*				2
21	3	2*				3
22	5	1*				3
23		1*				
24	3	2*				3
25				1		1
26			1	3	2**	4
27				1		1
28						
29						
30				1	1**	1
31			1	1	1**	2
32			1	1	1**	2
33			1	1		2
34			1	3		4
35				5		5
36			1	22		23
37				29	2**	29
38			1	144		145
39				351		351
40			1	517	4**	518
41				422	2**	422
42			1	250	1**	251
43				83		83
44				14		14
45				1		1
合計	207	926	9	1850	14**	2992

* 妊娠13週以後の初診につき合計に含めず
** 生産後の死亡

表5　周産期死亡

	A・B診療所	C病院	合計
妊娠8カ月以後の後期死産	4人 (4.50)	4人 (4.16)	8人 (4.32)
生後1週未満の早期新生児死亡	1人 (1.12)	11人 (11.45)	12人 (6.49)
周産期死亡	5人 (5.62)	15人 (15.61)	20人 (10.81)
出生	889人	961人	1,850人

( ) 出生1,000に対する割合

平均週数±標準偏差値は，A・B 10.2±3.4週，C 12.1±4.6週，A・B +C 10.9±4.0週であつた．

表2，表3，表4から，周産期死亡は表5のように計

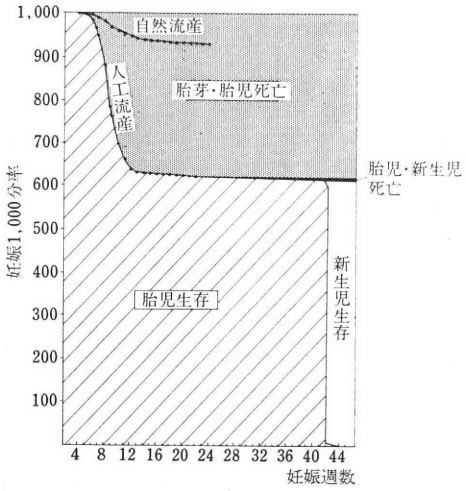


図1　最終月経週数別妊娠の転帰（A・B 診療所）

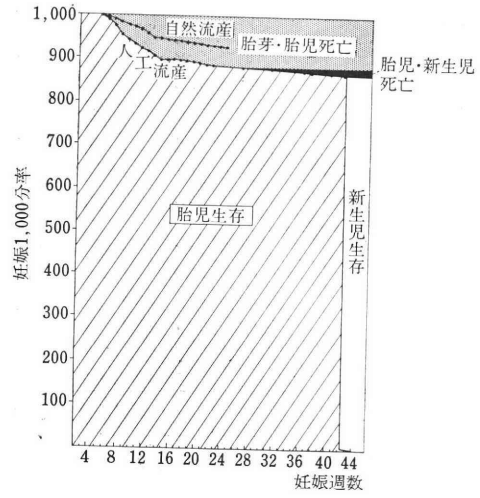


図2　最終月経後週数別妊娠の転帰（C 病院）

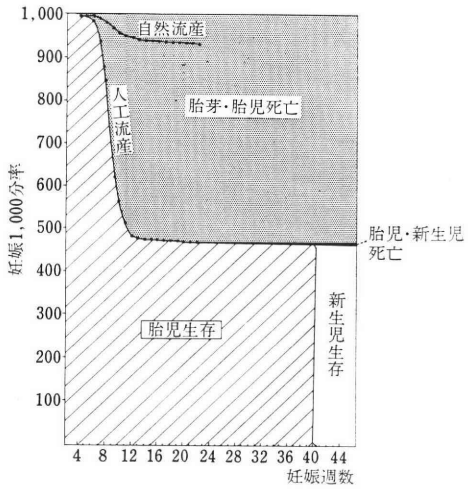


図3　最終月経後週数別妊娠の転帰（A・B, C 計）

算され，良好な成績であつた．

また妊娠12週以降の症例まで含めた全ての人工妊娠中絶例1,011例の平均週数±標準偏差値は，9.6±2.2週で，自然流産より幾分早い週数に分布していた．

表2，表3，表4から，妊卵の結末を妊娠週数に対応してグラフ化したものが，図1，図2，図3である．

分娩は，妊娠26週から45週に分布するが，生産でかつ早期新生児死亡のなかつた1,836例については，妊娠33週以降の分娩であつた．人工妊娠中絶，自然流産，生産分娩の妊娠週数別分布を図4に示す．

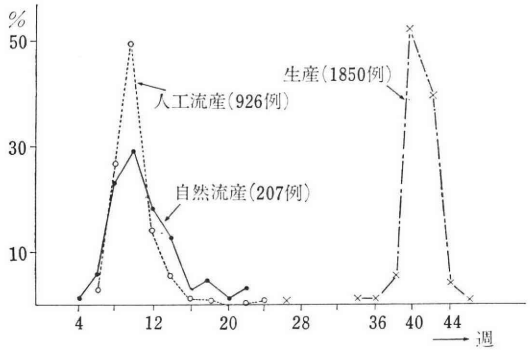


図4　流産，分娩の妊娠週数別頻度

考　案

近年，わが国を含め，先進諸国では多産多死型から少産少死型へと移行しつつある．少産にするためのいろいろな避妊法が研究，開発され，一方少死へのあらゆる努力が医学全般に亘つて払われている．このような趨勢から，一度び妊娠が成立した場合には，その妊卵が無事に成育していくようにすることが，reproduction の面から強

く要請されている．ところで従来の reproductive wastage についての成績は，推計学的なものが多く，臨床の交際面で観察したものは意外に少ない．

今回の成績は，いわゆる occult pregnancy[2] についても，できるだけ尿の妊娠反応と，子宮内容の病理組織学的検索を行なつて，これをとらえる努力を払つた．ただし実際には，妊娠成立前からの基礎体温測定や，尿中ないし血中ゴナドトロピン値の推移を追跡しなければ occult pregnarcy の全容をとらえることは不可能であり，今回はその極く一部がとらえられたに過ぎないといえよう．また自然流産については，病理組織学的に確認のあるものと，子宮の増大，軟化などの他，明らかに妊娠反応陽性を示したもののみを採用したので，流産率はやや少なく見積もられたと考えられる．

Roberts ら[4]は，20～29歳の婦人の性交頻度，避妊励行者の割合，卵の受精可能時間，などの因子を考慮し，理論的に妊卵の78%は reproductive wastage として失われてゆくと考えた．妊卵の転帰を考える上に一つの参考になろう．今回の成績では，最終的に妊卵の 61.4% (1836/2992) が生育し，残りは何らかの原因で死亡し，あるいは消耗したことになる．今後 gestational sac 確認の容易な超音波診断法[5][6]が，妊娠早期から利用されるなら，たま自然流産頻度は正確なものに近づいてゆくであろう．さらに多くの統計で採用されているように，自然流産率を生産に対する比でみるなら，今回の自然流産率は11.3% (207/1836) となり，Cavanagh ら[7]の成績と一致する．

結　語

新潟県内の都市部 A・B 診療所，ならびに農村部のC病院を妊娠12週以前に受診した妊婦2,992例について，その妊娠の結末を観察した．

1) 自然流産率は，全妊娠の6.92%，人工妊娠中絶例を除外して計算すると9.62%，生産に対する割合でみると11.27%であつた．

2) 人工流産は30.95%．

3) 生産は，全妊娠の 61.83%，人工妊娠中絶例を除外して計算すると86.00%．

4) 周流期死亡10.81，うち後期死産 4.32，早期新生児死亡6.49であつた．

竹内正七教授のご指導，ご校閲に深謝いたします．本論文の要旨は，第22回日本不妊学会総会において発表した．

文　献

1) Stickle, G.: Defective development and reproductive wastage in the United States. Amer. J. Obstet. Gynec. 100 : 442, 1968.
2) Bloch, S. K.: Occult pregnancy. Obst. Gynec. 48 : 365, 1976.
3) Pritchard, J. A. and MacDonald, P. C.: Abortion in Williams Obstetrics, 15 th ed. p. 483, Appleton-Century-Crofts, NY., 1976.
4) Roberts, C. J. & Lowe, C. R.: Where have all the conceptions gone? Lancet, I (No. 7905) : 498, 1975.
5) Donald, I.: Diagnostic ultrasonic echo sounding in obstetrics and gynaecology. Trans. Coll. Physi. Surg. Gynaecol. S. Afr. 11 : 61, 1967.
6) Hellman, L. M., Kobayashi, M. Fillisti, L. Lavenhar, M.: Growth and development of the human fetus prior to the twentieth week of gestation. Amer. J. Obstet. Gynec., 103 : 789, 1969.
7) Cavanagh, D. and Comas, M. R.: Abortion in Textbook of Obstetrics and Gynecology, ed, by Danforth, D. N., 2 nd ed. p. 335, Harper & Row, NY. 1971.

Clinical studies on the outcome of pregnancy

Tamotsu Hando, Yasushi Ohhara and Takao Ishiguro

Department of Obstetrics and Gynecology Niigata University School of Medicine

(Director : Prof. Shoshichi Takeuchi)

Twenty nine hundred and ninety eight pregnancies which were diagnosed before 12 weeks of gestation at urban A and B obstetric clinics and at rural C hospital in 1976 and first half of 1977 were followed on the outcome of them. Some of them were ascertained either by phone or by letter when pregnant patients removed or changed their attending obstericians. All of the pregnancies were thus follwed their outcome. Every effort was paid to differentiate early spontaneous abortion from functional uterine bleeding or from bleeding not associated with pregnancy by urinary HCG determinaton and/or by histopathological examination.

The following results were obtained :

1) The rate of spontaneous abortion was 6.92 % of all pregnancy, 9.62% when artificial abortion was eliminated, 11.27% when the number of spontaneous abortion was compared with that of live birth.

2) The rate of artificial abortion was 30.95%.

3) The rate of live birth was 61.83% of all pregnancy, 86.00% when artificial abortion was eliminated.

4) Perinatal death rate was 10.81. The rate of still birth after 28 weeks of pregnancy was 4.32 and early infant death rate was 6.49 per 1000 live birth.

(受付：昭和53年３月22日)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

胞胚の子宮組織に及ぼす作用について

——片側妊娠ラットを実験モデルとして——

Some informations from the blastocyst to the endometrial cell

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室（主任：蜂屋祥一教授）
遠　藤　　守
Mamoru ENDO
1st. Dept. of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. S. Hachiya)

着床周辺期における胞胚と子宮組織の相互作用を研究する為片側妊娠ラットを用い，妊娠側，非妊娠側子宮における核酸量，蛋白量，thymidine kinase activity を測定し，比較検討した．

1) 妊娠側においては妊娠第5日目（L_5，以下 Ln と略記）以降，蛋白量は増加した．

2) DNA 量は妊娠側において L_4 にピークがみられ，その後低下し，L_6 よりほぼ一定の値をとつた．非妊娠側では有意の変化を示さなかつた．

3) RNA 量は両側ともに L_4 においてピークをみたが，立ち上がりは妊娠側に著明であつた．

4) RNA/DNA 比については妊娠，非妊娠両者の間で L_4 より差異が認められ，妊娠側では L_6 にピークを示し，その後は一定値をとつた．これに反し，非妊娠側では L_6 に最小値を示し，その後は有意の変化を示さなかつた．

5) 単位蛋白量当りの thymidine kinase activity は妊娠側では L_4 でピークに達し，その後 L_5，L_6，で急激に低下，L_9 では最小値を示した．非妊娠側ではほぼ一定のレベルに保たれていた．これを湿重量当りに換算すると，妊娠側は非妊娠側よりほぼ1日の遅延が認められた．

以上より，妊娠という内分泌環境の成立ならびに胞胚の存在が，着床前では子宮組織における thymidine kinase activity を亢進せしめ，続いて DNA 合成の増加，すなわち細胞増殖を誘発すると考えられ，着床後は細胞増殖に代つて DNA 合成酵素活性の低下による DNA 合成の抑制，単位細胞当りの RNA 量の増加，更には蛋白蓄積の増大等，子宮組織の機能化がおこると考えられた．つまり妊娠側と非妊娠側とでは蛋白量，核酸量及び thymidine kinase activity の推移に差違を認め，又，子宮内膜の機能的な反応態度は胞胚の着床前と着床後において増殖から分化へと全く様相を異にするものであることを確認し得た．

I. 緒言および目的

妊娠成立過程におけるその初期に，胞胚着床の機序が内分泌環境，すなわち estrogen と progesterone の timely で巧緻な組み合わせの下に成立することは，遅延着床実験でも知られている事実である．一方，分子生物学的レベルではステロイドホルモンが標的臓器細胞内の特異的レセプター蛋白と結合して核に直接的に作用することより，ホルモンによる遺伝情報発現をしていることが次第に明らかとなつてきている．

しかしながら，このような研究面での発展の反面，妊娠成立の際に，ホルモン標的臓器である子宮組織が胞胚の影響をどのような形で受けとめ，さらに胞胚に対してどのような役割を果しているか，すなわち胚—内膜相互作用についての機能的な面よりの追求はきわめて知見に乏しい．

これらの点で，形態学的には，卵着床の以後より形成される子宮内膜間質細胞の脱落膜化，もしくは脱落膜細

胞の発現が特異的変化として注目されるところであるが，木下等[1]は動物実験モデルを用いて，この脱落膜化には妊娠内分泌環境のみならず，胞胚の存在が大きな役割を果しており，内分泌環境および胞胚の双方の因子の共軛のもとに脱落膜形成が起ると報告している．

本研究においては，このような形態学的な視点を妊娠時における子宮組織の機能，すなわち生化学的な面より裏付けるための基礎的な研究として，片側結紮妊娠ラットモデルを用いて，妊娠側，非妊娠側におけるそれぞれの子宮組織における核酸量（DNA および RNA），蛋白蓄積量，ならびに DNA 合成の指標としての thymidine kinase 活性を比較検討することにより，着床準備状態から妊卵の着床にとつて必要な子宮組織の機能，ならびに着床後の胞胚と子宮組織の相互作用につき解明を試みた．

II. 実験対象

Wister-Imamichi 系雌成熟処女ラット（170–240g）の背部を切開し，血管損傷による血流障害を注意し，片側の utero-tubal junction を 2 号絹糸をもつて結紮，約 2 週間経過後，腟スミアーにて 4 日周期の排卵を確認し，発情前期または発情期に成熟雄性ラットと同居交尾せしめた．翌朝，腟栓ならびに精子確認の日をもつて妊娠第 1 日（L_1）とした．飼育条件は 24°C，オリエンタル飼料，水は自由に摂取せしめ，日照時間は11時間とした．妊娠ラットは断頭，瀉血のうえ子宮を頸部より剔出した．なおその際に非結紮側の子宮は妊娠，結紮側の子宮は非妊娠の状態を呈している．(写真)

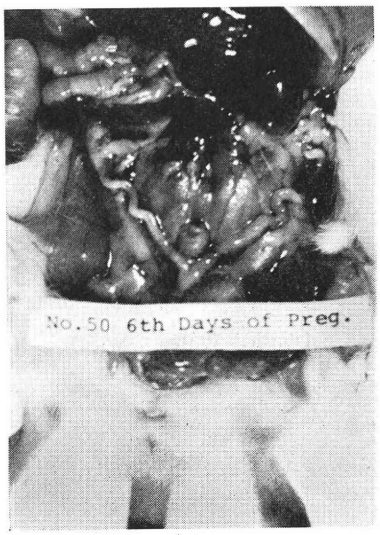


写真 L_6 の開腹所見，左側子宮は妊娠の為 noddle を形成している．

剔出した妊娠ならびに非妊娠子宮は，4 °C のもとで周囲組織たる脂肪，間膜血管を注意深く分離除去したのち，間膜縁に沿い内膜組織の保全を十分に注意しつつ縦軸に沿いクーパーをもつて展開 phosphate buffer solution（4 °C, ph 7.4）にて胞胚を完全に洗い出したのち非結紮側妊娠子宮は着床部を中心とした noddle 形成部を，また，結紮側非妊娠子宮は適宜に切り出しを行なつた．しかし妊娠側 L_4 以前では noddle の形成は肉眼的に判別不可能であるため，L_3, L_4 においては適宜に切り出し，直ちに 4 °C の条件下にて実験に供した．

実験に際してこの切り出した組織の重量を直ちに測定，蛋白定量は Lowry 法[2]により，核酸は Schmidt-Tanhauser[3] ならびに Schneider[4] の方法に準拠して RNA, DNA の分画を得，それぞれを Brown の Orcinol 反応[5]，Burton の diphenylamine 反応[6]にて比色定量を行なつた．また thymidine kinase activity は Bresnic & Karjara の方法[7]によつた．

それらの方法の詳細は以下に述べるごとくである．

III. 測定方法

1. 蛋白定量

組織片を200mM Tris-HCl (ph 8.0)＋4 % SDS にて Potter の Teflon homogenizer を用いて homogenate し，8000×g にて遠沈，上清を蛋白液として用いた．定量法は少量の試料（約20～50mg）であるため，最も鋭敏度の高い Lowry の Folin phenol 法[2]によつた．標準蛋白は Bovine Albumine (Merk) を用い，660mμ の波長を用いて測定した．

2. 核酸の抽出・分画操作・定量

i) DNA, RNA fraction の抽出・分画

Schmidt-Tanhauser 法[3] および Schneider 法[4] により図 1 のごとく行なつた．すなわち，約20～50mg の組織片を氷冷下，3 ml の10% perchloric acid（以下10% PCA と略記）中で Potter の Teflon homogenizer を用いて homogenize した．さらに cold 10% PCA, 3 ml を加えて懸濁液とし，攪拌により十分洗浄後，3000 rpm にて 5 分間遠沈，沈渣に 3 ml の cold 10% PCA を加え3000rpm 10分間の遠沈操作を 2 回行ない，上清の acid soluble fraction を除去した．得られた沈渣に H_2O, 0.8ml を加え水解したのち95% ethanol 3.2 ml を加え，攪拌洗浄し氷冷下 3000 rpm 5 分間遠沈した．次いで同様の操作を95% ethanol 3 ml で 2 回施行，その沈渣を 4 ml の ethanol -ether (3 : 1, v/v) に懸濁，3000rpm 5 分間遠沈を 2 回行ない lipid fraction を除去した．この沈渣に 1 N KOH 0.6 ml を加え懸濁

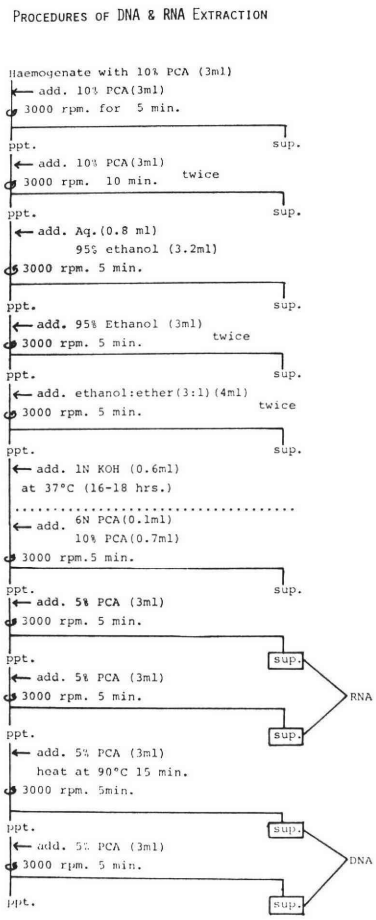


図 1　核酸の抽出・分画操作

液とし，これを37°C, 16～18時間にわたり加水分解を行なつた．さらに6 N PCA 0.1ml をもつて中和，0.7ml の cold 10% PCA を加え3000rpm 5分間遠沈し，得られた沈渣に3 ml の cold 5% PCA を加え3000rpm 5分間遠沈，RNA 分画を含む上清を得，さらにこの操作を反復して得られた上清を前回のものと合せて RNA 分画とした．(Total 6 ml) またこの沈渣に cold 5% PCA 3 ml を加え，90°C 15分間加熱，直ちに氷冷下3000rpm 5分間遠沈，これを反復して得られた上清を DNA 分画とした．(Total 6 ml)

ii) DNA の assay

DNA の定量は Burton の diphenylamine 法[6]によつた．すなわち diphenylamine 1.5g を100ml の氷酢酸に溶解し，1.5ml の濃硫酸を加え，使用前にさらに0.5ml の acetoaldehyde (16mg/ml) を加え diphenylamine 試薬とした．試料1 ml に diphenylamine 試薬6 ml を加え30°C にて16～20時間放置，これを610 mμ の波長で測定した．なお standard は Herring DNA (Sigma) を用い，20, 40, 60, 80, 100μg/ml に調製し，これをもつて DNA の standard solution とした．

iii) RNA の assay

RNA の定量は Brown の Orcinol 反応[5]によつた．すなわち，塩化第2鉄75mg と Orcinol 200mg を水5 ml に溶解し，それと30%HCl 100ml を混和させ反応液とした．この反応液4.5ml と RNA 分画1.5ml を混和，総量6 ml とし10分間湯煎，急冷後30分間室温に放置した．RNA の standard は Torula Yeast RNA (Sigma) を用い Hitachi Perkin-Elmer 139 VV-VIS 分光光度計を用い波長670mμ にて比色定量した．

なお DNA，RNA 量は単位湿重当りの量 (μg/mg) で表示した．

3. thymidine kinase activity

50～70mg (wet weight) の組織片を2 ml の100mM Tris-HCl Buffer(pH 8.0) をもつて homogenize し，4 °C 下8000×g にて30分間遠沈，上清を酵素液として測定に供した．

測定法は Bresnic & Karjara による DEAE-Cell-

Procedures of Thymidine Kinase Assay

DEAE-Cellulose Disc Method by
Bresnick & Karjala (Can. Res., 24 : 841, 1964)

Tissue, haemogenized with 200mM Tris-HCl
↓
Centrifugation 8000g at 4°C
↓
Reaction with Reagents at 37°C as follows

Enzyme Solution	200μl
0.2M Tris-HCl (pH 8.0)	200μl
120mM Glycerophosphate	25μl
100mM $MgCl_2$	25μl
1mM Tdr-2^{14} C(30000cpm)	25μl
100mM ATP-Na	25μl

↓
Stop the Reaction at 100°C
↓
Apply to DEAE Cellulose Paper (DE-81)
↓
Drying
↓
Immerse by 1 nM Ammonoim Formate for 10′
↓
Rinse with Distlled Water (Twice)
↓
Immerse 95% EtOH
↓
Dry at 80°C
↓
To Counting Vial PPO 4.0g
POPOP 0.4g
Toluen 1000ml

図 2　thymidine kinase 測定法

ulose 法[7] に準拠した. (図2) 反応系は 1 mM TdR-2^{14}C(30,000cpm ; specific activity 58mCi/mM, Radio active concentration 53μCi/ml, Radio active Center, Amersham) 25μl ; 100mM ATP 25 μl ; 120mM α-glycerophosphate 25μl ; 100mM $MgCl_2$ 25μl ; 0.2M Tris-HCL Buffer (pH 8.0) 200μl で, これらに酵素液200μl を加え総量500μl とし, 37°C 30分間 incubation させ, 直ちに100°C 3分間で反応を停止せしめこれを多種同時濾過器 FM-30 (XICOM Co, Tokyo) にセットした DEAE-Cellulose paper (DE-81, ϕ 3 cm, Tokyo Roshi Co, Ltd) に apply, 室温にて減圧下吸引乾燥後, 1 mM ammonium formate 中にて10分間洗浄, 再度蒸留水にて十分に洗浄したのち, 95% ethanol で洗い80°C にて乾燥した. この操作により結合しない free の TdR-^{14}C は完全に除去され thymidine から酵素作用で転換した dTMM-^{14}C のみが cellulose paper の上に残留することになる. この DEAE-cellulose paper を scintilation cocktail (POPOP 100 mg/1, PPO 4 g/1) 6 ml の入つた vial に入れ, 液体 scintilation counter(Packard, Model 2405)にて測定し, 蛋白量ならびに湿重量相当の測定値をもつて酵素活性値として表記した.

IV. 実験成績

1. 蛋白量の比較

妊娠側ならびに非妊娠側子宮における蛋白量の蓄積の推移は図3のごとくである. すなわち, L_3 より L_5 に至る間で蛋白の蓄積は妊娠側でやや優位である程度であるが, その後着床日たる L^5 を境として次第にその蓄積はより優位となつている.

2. DNA, RNA 量の推移

i) DNA 量の推移

湿重量当りの DNA 量の経日的推移は図4に示したごとく, 妊娠側においては L_4 にピークが認められ, その後次第に低下し, L_6 よりほぼ一定の値を示すようになる. 一方, 非妊娠側においては, L_5 にややピークを認めるも, 全体として有意の変動を殆んど示していなかつた.

ii) RNA 量の推移

RNA 量の経日的推移は図5 に示したごとく, 妊娠側, 非妊娠側とも L_4 においてピークを示すも, 特にその立ち上がりは妊娠側に著明である. 妊娠側においてはその後次第に一定の値を示すようになる. 非妊娠側においては L_4 のピークから L_5 にかけて下降するとともに, L_5 以降ではほぼ一定の値を示すに至る.

妊娠側, 非妊娠側ともに, その立ち上がり等は同様の

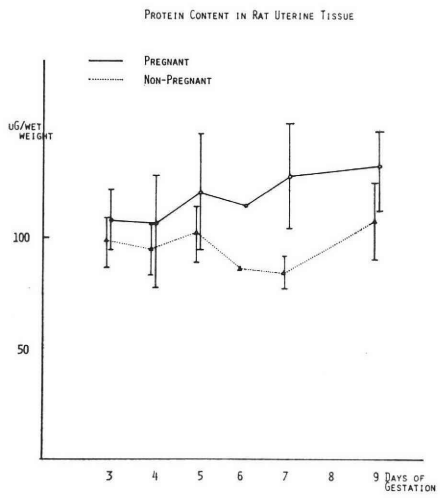


図 3　蛋白量の経日的変化

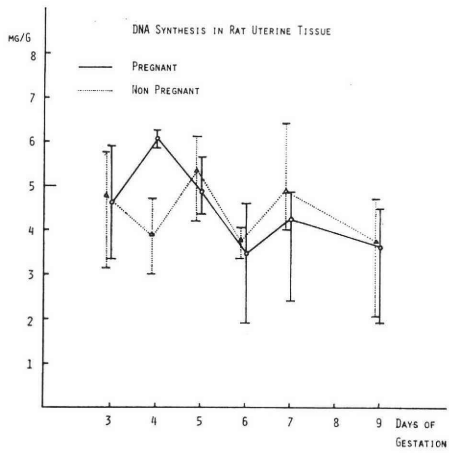


図 4　DNA 量の経日的変化

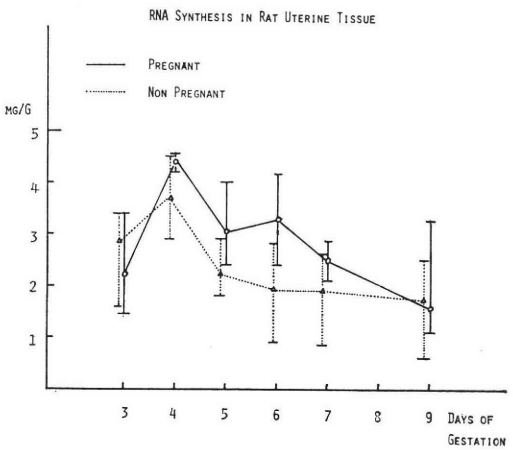


図 5　RNA 量の経日的変化

傾向を示すが，RNA 量は L_3～L_9 の間妊娠側において常に高値を示していた．

iii) RNA/DNA 比

臓器，組織における蛋白の生成を DNA→RNA→Protein という一連の代謝過程でみた場合，RNA/DNA 比の検討も機能的解釈をする上で大きな意義があると考えられる．すなわち，一定の DNA 量は一定の細胞数を表現するものであり，一定の DNA より生成される RNA，すなわち RNA/DNA 比は単位細胞あたりで生成される RNR 量を表現するものと解釈される．図6は妊娠，非妊娠側での RNA/DNA 比を経日的に示したものであるが，その比は既に L_4 より差異が認められ，妊娠側では L_6 に最大値を示し，その後は一定の値を示した．一方，非妊娠側では L_6 に最小値を示し，その後は殆んど変化が認められなかつた．妊娠，非妊娠側との両者の比較では，L_4～L_6 までその差異はきわめて顕著であつた．この事実は単位細胞当りでの RNA 量が妊娠側で有意に高いことを意味している．

3. thymidine kinase activity

図7(a)のごとく，蛋白量当りの thymidine kinase activity は妊娠側においては L_4 で最大値に達し，その後 L_5～L_6 に急激に活性の低下が認められ L_9 では最小の値を示していた．非妊娠側では妊娠側ほど活性値に大きな変動はみられず，L_3～L_6 で漸次低下し，その後は一定のレベルを保つていた．すなわち，妊娠側と比較して非妊娠側での活性値はほぼ同一のレベルに保たれていた．これを DNA の推移と比較するために，湿重量当りの酵素活性を示すと図7(b)のごとき傾向が認められた．妊娠側においては L_3 より L_4 に至る間に，本酵素活性は次第に増加するもその後は低下し，L_6～L_7 の間に一度最小値を示し，L_8 に再びやや上昇する．非妊娠側においては，本実験において確認した限りにおいては

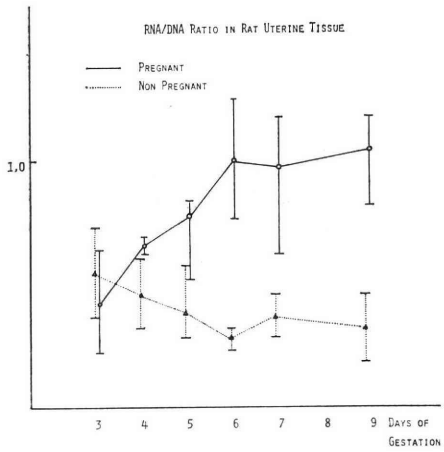


図 6　RNA/DNA 比の経日的変化

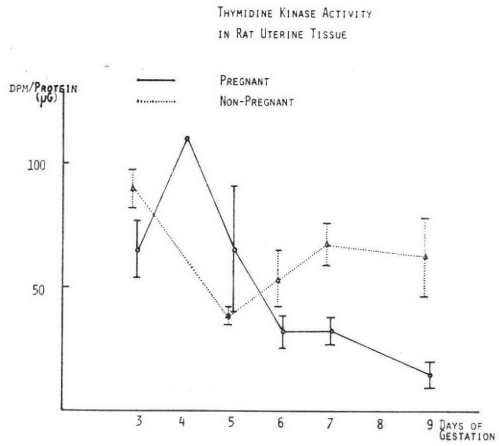


図 7 (a)　Thymidine kinase activity（蛋白量当り）の経日的変化

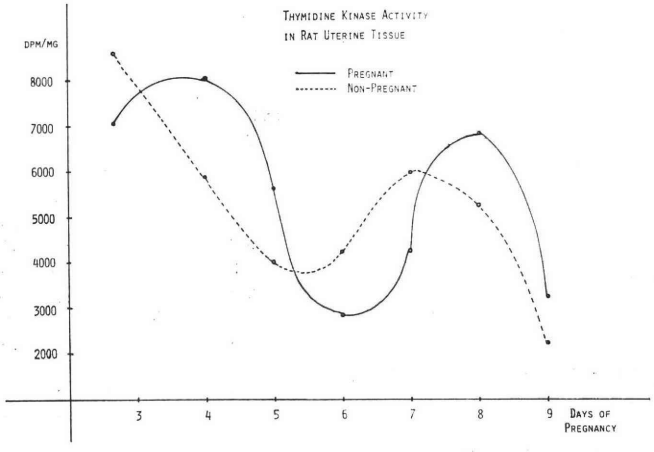


図 7 (b)　Thymidine kinase activity（湿重量当り）の経日的変化

L_3 に最大値を示し，その後下降 L_6 に最小値を示すも再び L_7 で上昇，L_9 で下降する傾向が認められた．

すなわち非妊娠側と妊娠側とでほぼ周期の上で1日の差が認められ，非妊娠側においては約1日早くこの酵素活性が上昇する傾向が認められた．

V. 考　案

gonadal hormone を子宮組織に投与した際に見られる生化学的変化については幾多の報告があり，estrogen の子宮内膜組織に対する作用については，それの投与により RNA 合成に初まり，次いで蛋白合成，DNA 合成が逐時的に増加することが Aizawa & Mueller[8] により確認され，かつまた広く容認されている事実である．また一方，progesterone 作用について須川ら (1967)[9]は子宮組織の蛋白合成を actinomycin D により block した際には progesterone の DNA 合成抑制作用を認めないことにより，従来より考えられていた progesterone の DNA 合成抑制作用はある種の蛋白 (represser protein) との共軛のもとに発揮されると報告している．

一方，以上のような exogeneous なホルモン投与による一連の報告の他に，妊娠時における内分泌環境下での胞胚と子宮組織の相互の対応性，すなわち胞胚と子宮組織は相互にいかなる生物学的な作用を及ぼし合っており，そこで endogeneous な内分泌環境がどのような意義を持つようになつてくるのか，これら三者の関係について検討を加えた報告はきわめて少ない．

本研究はラットの片側卵管のみを結紮，交配せしめ，同一個体内における同一内分泌環境という条件のもとで，妊娠，非妊娠おのおのの子宮がどのような性格の差を示し，それがいかなる因子に由来するのかを検討することを目的としたものである．

今回の実験においては200mM Tris-HCl (ph 8.0)＋4％ SDS の8000×g 上清の蛋白分画中，非妊娠子宮に比して妊娠子宮においては明らかな逐日的蛋白蓄積の推移が認められたが，これが1)，細胞増殖の結果としてか，2)，妊卵由来の特異物質が蛋白の蓄積を促進しているのか否か，さらにまた3)，着床周辺期における子宮組織の意義を検討すべく，細胞増殖の指標たる核酸含量ならびに細胞増殖能の指標である thymidine kinase activity の二つの面から検討を行なつた．

DNA 合成から蛋白合成に至る細胞内代謝に関しての報告をみると，Watson & Crick[10] による DNA の二重螺旋構造の解明，次いで Stanley による自己増殖系における核酸の意義づけ，Casperson, Brachet 等による蛋白合成の旺盛な細胞の cytosol fraction 中には RNA もまた多く存在することが報告され，最近では DNA は染色体の histone と結合した形で存在し (Neidle, A. & Waelsch, H. 1964[11]; Bosh, H. 1965[12])，これが遺伝子の本質であると推察されている．また，さらにこの histone は DNA に対する gene inhibitor としての役割を果しており，核 DNA に用意されている種々の遺伝情報が histone の制御のもとで m-RNA への転写が行なわれ，次いで細胞質内の ribosome において合成されるアミノ酸配列を規制しつつ個々の臓器，組織特有の構造と機能を有する蛋白合成が行なわれると解釈されている．この細胞の蛋白合成は核酸代謝を起点とする gene transcription と密接な関連性があり，これらの代謝，調節は酵素の de novo ならびに salvage 系路にもとずくことも明らかにされており，この酵素の合成ならびに活性化機転も DNA 合成が estrogen 作用を契機として亢進するのと同様にある種の酵素活性もまた恐らくはホルモン作用のもとにおいて核酸代謝を regulate しているとも考えられている．

1. DNA 合成に関して

以上の事実を妊娠子宮においても確認するべく，DNA の逐日的蓄積の推移をみると，今回の実験においても DNA 量，RNA 量等について，これらの代謝過程の推移，すなわち DNA→RNA→蛋白合成の一連の代謝過程からみると，従来のこれらの報告と基本的に同様の事実が認められた．すなわち，妊娠経過とともに妊娠子宮側でのその重量の増加については L_7～L_9 までの間は急激な増加をすることは当然のことながら，さらに着床に至るまでの L_3～L_5 に至る間においては，そこでの単位重量当りの DNA, RNA の蓄積の増加が明らかとされた．すなわち DNA の蓄積は単位組織重量当りでは妊娠側において着床前には急速に上昇し，その後は下降してから一定の値を示している．非妊娠側においては数値の上で多少のばらつきはあるも，ほぼ一定の値を示していた．

このように今回の実験では，妊娠側において単位重量あたりの DNA 合成が着床前に増加し，着床期を境としてその後漸次低下してくることを認めたが，この着床後における DNA 量の低下について更に検討を加えるべく，DNA 合成酵素の一つたる thymidine kinase activity の面よりさらに検討を加えた．

2. DNA 量と TdR kinase 活性との関連性

本酵素系については従来より多くの知見が発表されており，Leo 等 (1966)[13]は原発性肝癌の増殖率に比例し，その酵素活性が増加していることを報告しており，Roth (1970)[14]は原発性肝癌における DNA 合成量に比して，thymidine の DNA への incorporation が亢進する最

初の段階は TdR kinase 代謝による dTMP (deoxy thymidine monophosphate) への nucleoside の燐酸化によるものであり，このことは生物の増殖に共通したことであるとしている．

このように thymidine kinase activity が細胞増殖に深い関連性を持つことは，単に悪性腫瘍のみならず再生肝 (Beltz 1962[15], Bianchi 1962)[16], 胎児肝(Bresnick 1964)[15], および hepatoma (Bresnick & Thompson 1964[17], Bukovsky & Roth 1964[18], Roth 1970[14])等でも証明されている．Bollum & Potter (1959)[19] は再生肝においての DNA 合成の initiator として TdR kinase の活性上昇を報告しているごとく，本酵素は DNA 合成に不可欠なものと考えられている。(Hashimoto et al 1972[20], Okuda et al 1972[21])．

今回の実験においても DNA 含量と thymidine kinase activity との間には常に平行関係が成立しており，妊娠側の L_5 までの DNA 量の増加に比例して，その TdR kinase 活性も上昇しており，その後も TdR kinase 活性は DNA 量に平行して低下していることが明らかとなつた．この関係は TdR kinase 活性が妊娠側よりも約1～2日早く低値を示すことのほかは非妊娠側においても同様であるが，これらの事実を総合的に解釈すると恐らく妊娠成立後より着床までの期間における内分泌環境と胞胚の持つ何らかの因子が子宮組織における DNA 合成系酵素活性を亢進せしめ，さらには，DNA 合成をも旺盛にさせているとも言え，また，着床後に妊娠子宮組織での酵素活性ならびに DNA 量がほぼ一定の値にとどまることは，胞胚自身が子宮組織の核酸合成を一定の値に規制しているのではないかとも解釈された．しかしながら，非妊娠側の DNA 合成と酵素活性との関連性については，多少の平衡関係が成立するも，この結果の機序については尚多くの検討が必要とされよう．

以上のごとく着床成立後の DNA 量が低下してくる事実は TdR kinase 活性の低下にもとずくものであることが明らかにされたが，次に蛋白合成へと引きつがれる為の重要な鍵である RNA 量ならびに RNA/DNA 比について検討を加えた．

3. RNA 量の推移と RNA/DNA 比について

RNA の機能については既に述べたごとく，個々の臓器，組織特有の機能発現に結びつく蛋白合成に深い関連があるとされているが，妊娠側においては L_4 をピークとしてその後次第に低値を示してくる．しかしこの妊娠側での単位重量当りの RNA は非妊娠側を常に凌駕している．この値は，見かけ上は低値を示しているが，DNA→RNA→Protein という一連の代謝過程からみると，単位細胞当りでの RNA 量が大きな意義を有すると考えられる．すなわち既に述べたごとく，一定の DNA 量は一定の細胞数を表現するものとするならば，RNA/DNA 比は単位細胞当りの RNA 量を表現するものとも言え，この湿重量当りの妊娠側における RNA 量の見かけ上の低下は実際には妊娠側において，L_4 から次第に単位細胞当りの RNA 量が増加していることを示すものであり，このことは L_4 までの細胞増殖に代つて，その後の子宮組織の持つ機能，すなわち，その後に続く子宮組織に含まれる蛋白量の増加へと引きつがれることとなり，この子宮組織細胞当りの RNA の増加は妊卵の保持，発育に大きな機能的意義を持つてくるものと言えよう．またこの単位細胞当りの RNA/DNA 比の大きな増加は非妊娠側における RNA/DNA 比と比較してみると胞胚の存在が何らかの引き金となつてくるものと解釈された．

このように DNA, RNA, ならびに RNA/DNA の推移について検討を加えてきた結果によれば着床を境としてその前には DNA 合成の旺盛な時期，その後には単位細胞当りの RNA 量の増加する時期の二期に明確に区分することが出来る．すなわち，既に progesterone が子宮内膜細胞に対して estrogen との共軛のもとに cell differentiation の作用を発揮することはよく知られた事実であり，同時にこの progesterone が妊娠成立ならびに維持に際してきわめて大きな生物学的意義を有することは疑いもない事実である．Bullough (1963)[22] はこの cell differentiation の分岐点として dicophase なる概念を提唱し，また，その場において mitosis を制御する chemical messenger として chalone と命名された物質を取り出し，それが adrenaline との complex により mitotic activity を支配することを報告している．(Bullough & Laurence 1964)[23] 順川 (1971)[8] も progesterone が estrogen により誘起されるある種の蛋白質との共軛下に DNA 合成を強く抑制するとし，これは内膜細胞の life cycle において G_1-stage より s-stage への移行の過程に，細胞増殖から分化への分岐を決定する represser protein が progesterone との共軛のもとに生物学的効果を発現するものと結論している．これら progesterone の内膜細胞に対するいわゆる分化作用は今回の実験によつても着床後における DNA 合成の低下に代わつて単位細胞当りの RNA 量の増加と蛋白の増加という事実によつて明らかに子宮組織が progesterone 量の増加と相まつて着床とその維持という目的に方向づけられたと考えることが出来た．

以上の結果を総合的に考察するならば，まず，妊娠成立後より特異な内分泌環境の成立ならびに胞胚そのもの

の存在が，子宮組織における thymidine kinase activity を亢進せしめ，それに続く DNA 合成の亢進，すなわち細胞増殖が誘発されてくると考えられる．このように，まず細胞の増殖はその後の子宮組織における着床環境を形成するためのものと解釈され，続いて着床後は DNA 合成酵素活性の低下による DNA 合成の抑制すなわち，細胞増殖の停止に代わって，RNA 量の増大，更には蛋白蓄積の増大等の子宮組織の機能化，progesterone の estrogen と共軛のもとにおこなわれる cell differentiation 成立，すなわち妊卵の保持，発育へと結びついてゆくと思われる．また，妊娠側子宮で単位細胞当りの RNA の蓄積ならびに蛋白量の L_4 以降での増大の理由は，estrogen, progesterone の支配の下に形成される環境を背景とし，さらに胞胚それ自身が大きく関与しているためであることが本実験により新たに証明されたと言えよう．

VI. 結　論

本実験において我々の樹立した片側妊娠ラットによる実験系を用いて妊卵着床時における子宮環境を，細胞増殖ならびに細胞増殖能さらに蓄積蛋白の面より検討し次の如き結論を得た．

1．この着床環境ならびにその後の胞胚維持機構に関しては従来考えられていた estrogen, progesterone という単なる gonadal steroid hormone に対しての子宮組織の反応性のみに依存するばかりでなく，着床前より妊卵それ自身の存在が L_8～L_5 までの間に着床環境の形成に大きく関与している．

2．さらに着床後においては非妊娠子宮と比較することにより妊卵着床を契機として，子宮組織における cell differentiation，すなわち単位細胞当りの RNA の増加，それに引き続いて蛋白量の増加をもたらすことを明らかにし得た．同時にそこに発現する蛋白の蓄積も妊卵の発育に大きく関与していることも示唆された．

3．このように，子宮内膜の機能的な反応態度は胞胚の着床の前期と後期において増殖から分化へと全く様相を異にするものであることを本実験により確認し得た．

しかしながら，いかなる妊卵の性格が DNA 合成系，酵素活性を上昇せしめてゆき，蛋白量の増加を起こしているのか，また，これらの生成された蛋白の持つ機能的意義ならびにDNA 合成に関与する thymidine kinase activity がいかなる因子と機序により制御されるかに関しては今後さらに内分泌的因子をも含めて検討されねばならない．

稿を終るに臨み，本研究を終始御指導，御校閲を賜わりました恩師蜂屋祥一教授，栄養学教室の林伸一教授，直接御指導いただいた木下英夫講師に衷心より謝意を表します．

なお本論文の要旨は第28回日産婦総会において発表した．

文　献

1) Kinoshita, H.: Some informations from the blastocyst to the endometrial cell. J, Fertil, Sterili. 22 : 67, 1977.
2) Lowry, O. H. Nira, J. R. Fark, A. L. & Randall, R. J. : Protein mesurment with the folin phenol reagent. J, Biol, Chem. 193 : 265, 1951.
3) Schmidt, G. & Tanhauser, S. G.: A method for the determination of deoxyribonucleic acid and phosphoproteins in animal tissues. J, Biol, Chem. 161 : 83, 1951.
4) Schneider, W. C.: Phosphorus compounds in animal tissues, Ⅲ A comparison of methods for the estimation of nucleic acids. J, Biol, Chem. 164 : 747, 1946.
5) Brown, A. H.: Determination of pentose in the presence of large quantities of glucose. Biochem, J. 62 : 269, 1956.
6) Burton, K.: A study of the conditions and mechanisms of the diphenylamine reaction for the colorimetiric estimation of deoxyribonucleic acid. Biochem, J. 62 : 315, 1956.
7) Bresnic, E. & Karjala, R. J.: End-product inhibition of thymidine kinase activity in normal and leukemic human leucocytes. Cancer Res. 24 : 841, 1964.
8) Aizawa, Y. & Meuller, G. G.: The effect in vivo and in vitro of estrogens on lipid synthesis in the rat uterus. J, Biol, Chem. 236 : 381, 1961.
9) Sugawa, T.: Report on the theme commissined by Japanese Obstetrical and Gynecological Society. The 22 th Annual Meeting of J, O, G, S, (Osaka).
10) Watson and Crick: Nature. 171 : 737, 1953.
11) Neidle, A. & Waelsch, H.: Science. 145 : 1059, 1964.
12) Bosh, H.: Acad, Press. 99, 1965.
13) Leo, M. A. Morris, H. P. & Weber, G.: Comparative biochemistry of hepatomas. Ⅵ Thymidine incorporation into DNA as a measure of hepatoma growth rate. Cancer Res. 26 : 465, 1966.
14) Roth, J. S.: The Phosphorylation of thymidine as a factor controlling cellular proliferation New Brunswick, N, J.: Rutgers University Press. 141, 1970.
15) Richard, E. B.: Comparison of the content

of thymidylate synthetase, deoxycytidylate deaminase and deoxyribonucleoside kinases in normal and regenerating rat liver. Arch, Biochem, Biophys. 99 : 304, 1962.
16) Bianchi, P. A., Crathorn, A. R. & Shooter, K. V. : Thymidine kinase and DNA synthesis in normal and regenerating liver. Biochem, Biophys, Acta. 61 : 728, 1962.
17) Edward Bresnick, Thompson, U. B., Morris, H. P., & Liebelt, A. G. : Inhibition of thymidine kinase activity in liver and hepatomas by TTP and d-CTP, Biochem, Biophys, Res, Comun. 16 : 278, 1964.
18) Bukovsky, J. & Roth, J. S. : Studies on Thymidylate phosphatase, thymidine kinase and thymidylate kinases activities in some transplantable rat hepatom. Advan, Enxyme Regulation. 2 : 371, 1964.
19) Bollum, F. J. & Potter, V. R. : Nucleic acid metabolism in regenerating rat liver. Cancer, res. 19 : 561, 1959.
20) Hashimoto, T., Arima, T., Okuda, H. & Fujii, S. : Purification and properties of deoxythymidine kinases from the Yoshida Sarcoma. Cancer, Res. 32 : 67, 1972.
21) Okuda, H., Arima, T., Hashimoto, T. & Fujii, S. : multiple forms of deoxythymidine kinase in various tissues. Cancer, Res. 32 : 791, 1972.
22) Bullough, W. S. Nature. 199 : 859, 1963.
23) Bullough, W. S. & Laurence, E. B. Exp, Cell, Res. 33 : 176, 1964.

Some informations from the blastocyst to the endometrial cell

Mamoru Endo

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine
(Director : Professor Shoichi Hachiya)

The levels of DNA, RNA and thymidine kinase activity were estimated to clarify the relationship between Oocyte and uterine tissue around the period nidus implantation, subjecting adult female rats whose salpinx were ligated unilaterally.

1) Protein level of pregnant uterine hone indicated the tendency to increase after 5th day of gestation (L_5).

2) DNA level in the pregnant side reached to the maximum level on L_4, then it exhibited the tendency to decrease. After L_6, it maintained almost the same level.

In the non-pregnant side, there was no significant difference in DNA levels during those time periods.

3) The maximum level of RNA was on L_4 of both sides, though the increasing rate of the pregnant side was higher than that of the non-pregnant one.

4) In the comparison of RNA/DNA rate on both sides, significant difference could not be detected after L_4. The pregnant side indicated the highest rate on L_6, thereafter maintaining the same rate. On the contraly, the non-pregnant side indicated the lowest rate on L_6.

5) The rate of thymidine kinase activity per protein in the pregnant side reached to the maximum on L_4, then it exhibited the tendency to decrease rapidly until L_9.

On the contraly, this rate of the non-pregnant side maintained almost the same rate throughout all of the time periods.

On the other hand, the rate of thymidine kinase activity per wet weight of the pregnant side indicated almost the same pattern as that of the non-pregnant one with the exception of one day delay.

In conclusion, before nidus implantation establishiment of hormonal envilonment caused by fertilization and existence of blastocyst activates the thymidine kinase activity of uterine tissue. Then, an increase of DNA synthesis, which can be considered as induction of cell proliferation,is followed. After implantation, inhibition of DNA synthesis (due to inactivation of thymidine kinase activity), increase of RNA level per cell and accumulation of protein can be considered to reveale the function of uterine tissue.

It was recognized in this report that the functional reaction of uterine tissue shows complete different characteristics of proliferation and differentiation in the pre-implantation and the post-implantation phases.

(受付：昭和53年5月6日特掲)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

不妊症におけるマイコプラズマ感染の意義

Mycoplasma Infection and Infertility

九州大学医学部産婦人科学教室（主任：滝一郎教授）
永田 行博
Yukihiro NAGATA

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

九州大学医学部ウイルス学教室（主任：森良一教授）
岩坂 剛
Tsuyoshi IWASAKA

Department of Virology
(Director: Prof. R. Mori)

九州大学医学部実験動物施設（主任：半田純夫助教授）
和田 俊雄
Toshio WADA

Laboratory of Animal Experiments
(Director: Associate Prof. S. Handa)

マイコプラズマの感染が不妊症にどの程度関与しているかを見るために，不妊症のうち不妊の原因がはっきりしない，いわゆる unexplained infertility の症例を中心として，正常妊婦，正常非妊婦のマイコプラズマ感染について比較検討し，次の結果をえた．

1．不妊症40例のうち25例（63%）に T-mycoplasma が，4例（10%）に L-mycoplasma が分離された．

正常妊婦38例のうち26例（68%）に T-mycoplasma が，4例（11%）に L-mycoplasma が分離され，正常非妊婦42例では T-mycoplasma が26例（62%）に，L-mycoplasma が2例（6%）に分離された．

これらのマイコプラズマ感染率には不妊症，正常妊婦正常非妊婦の間に推計学的に有意の差を見出せなかつた．

2．マイコプラズマ感染には年齢，月経周期，妊娠週数による一定の傾向は見られなかつた．

3．マイコプラズマ感染が認められた不妊症25例のうち6例（24%）がマイコプラズマに対する治療を行うことなく妊娠した．

以上の結果は不妊婦人のみでなく，妊婦，非妊婦などの生殖器にかなり高率にマイコプラズマの感染が認められ，マイコプラズマの感染がただちに不妊症に結びついているとは言えないということを示唆している．

緒　言

不妊症には多くの原因が関与しているが，最近の検査法の発達とともにその治療法にも著しい進歩が見られる．それに伴い，種々の検査を行つても不妊の原因がはつきりしない，そして確かな治療法がなく，その対策に苦慮する不妊症，いわゆる unexplained infertility の症例が不妊症のなかのかなりの割合を占めるようにな

つた.

最近マイコプラズマが不妊症や流早産に関わりがあるのではないかという報告が見られる. とくに unexplained infertility と言われている患者からのマイコプラズマの分離率が高く, マイコプラズマに対する治療によつて妊娠が成立したという報告[5)6)7)]は重要である.

著者らはマイコプラズマが不妊症とどのような関わりがあるかを追求すべく, 不妊症患者からのマイコプラズマの分離を中心として若干の検討を加えたのでその結果を報告する.

実験対象

いわゆる unexplained infertility と考えられる不妊症40例, 正常妊婦38例, 正常非妊婦42例, その他2例の総計122例をこの実験の対象とした.

不妊症40例は九州大学医学部附属病院産婦人科不妊外来を訪れた不妊症患者のうち, 種々の検査でもとくに異常が認められず, 不妊の原因が不明の症例である. 年齢は24歳から38歳で平均28.5歳, 不妊期間は1年8ヶ月から13年で平均4年2ヶ月である.

正常妊婦38例は年齢21歳から41歳で平均28.4歳である. 主として妊娠初期を対象としたが, 妊娠5週より41週まで含まれる.

正常非妊婦42例は婦人科的にとくに異常が認められない正常性周期を持つ経妊経産非妊婦であり, 年齢は28歳から48歳で平均35.2歳である.

その他2例は卵巣機能不全による無月経患者である.

実験方法

1. 材料の採取

子宮頸管より採取した. 分泌物を除去し, 子宮頸管内に軽く綿棒を挿入し, それを分離, 培養に供した.

2. マイコプラズマの分離, 培養 (表1)

(1) L-mycoplasma (large colony forming mycoplasma)

培地は Hayflick の培地[9)] を使用した.

(A)寒天培地に直接塗抹し, 37°C でローソク培養し, 2日後より7日後まで毎日顕微鏡下で観察した.

(B)液体培地2ml に綿棒を投入し, サーモミキサーで充分攪拌した後, 37°C で培養した. 2, 3, 5および7日後に寒天培地に滴下塗抹し, (A)と同一条件下で培養し, 2日後より7日後まで顕微鏡下で観察した.

(2) T-mycoplasma (tiny colony forming mycoplasma, Ureaplasma)

Taylor-Robinson の培地[17)] を使用した.

2ml の液体培地に綿棒を投入し, サーモミキサーにて充分に攪拌した. その0.2ml を1.8ml の液体培地に加えて10倍稀釈とし, さらに10^{-6}まで10倍の段階稀釈を行つた. 37°C で培養しつつ, 毎日2, 3回, 1週間観察し, 液体培地の色調が黄色からオレンジないし赤色に変化した時, その前後1管ずつ計3管を同一稀釈系列から取り出し, 寒天培地に滴下塗抹した. 37°C, 1～2日間ローソク培養し, 顕微鏡下で観察した.

Table 1 Medium used for Isolation and Cultivation of Mycoplasmas

1. Hayflick's Medium	
Mycoplasma Broth Base (BBL)	70ml
25% Fresh Yeast Extract	10ml
Horse Serum (unheated)	20ml
2.5% Thallium Acetate	1ml
100,000 IU/ml of Penicillin	1ml
(pH 7.8)	
2. Taylor-Robinson's Medium	
Mycoplasma Broth Base (BBL)	70m
25% Fresh Yeast Extract	10ml
Horse Serum (unheated)	20ml
10% Urea Sol.	1ml
0.2% Phenol Red Sol.	1ml
100,000 IU/ml of Penicillin	1ml
(pH 6.0)	
Solid Medium: Ionagar 1%	
HEPES Buffer 0.05M	
pH 6.5	

3. マイコプラズマの同定

コロニー形態, 血清要求性, 450mμ フィルター通過, 抗菌物質無添加の培地を通過してもコロニー形態が変化しない性質により L-mycoplasma であることを確認した. さらにこの L-mycoplasma はコロニー形態, 増殖速度, アルギニン分解試験陽性, ブドウ糖分解試験陰性, TTC (2, 3, 5-triphenyl-tetrazolium chroride) 還元試験陰性により, Mycoplasma hominis と推定した.

また, 液体培地で10倍段階稀釈, 培養し, pH の上昇が認められ, かつ寒天培地上にウレアーゼ反応[16)]を示す倭小集落が認められるものを T-mycoplasma とした.

実験成績

1. マイコプラズマの分離率

(1) 不妊症 (表2)

40例中25例, 62.5%に T-mycoplasma が分離された. L-mycoplasma は4例, 10%であつた. そのうち, 原発性不妊症は29例中17例, 58.6%, 続発性不妊症は11例中8例, 72.7%に T-mycoplasma が分離され, L-myco-

Table 2 Isolation-Rates of Mycoplasmas in Infertile Women

	Number of Cases	T-mycoplasma	L-mycoplasma
Primary Infertility	29	17(58.6%)	3(10.3%)
Secondary Infertility	11	8(72.7%)	1(9.1%)
Total	40	25(62.5%)	4(10.0%)

plasma は原発性不妊症に3例，10.3%，続発性不妊症に1例，9.1%であつた．

(2) 正常妊婦

T-mycoplasma は38例中26例，68.4%，L-mycoplasma は4例，10.5%に分離された．

(3) 正常非妊婦

T-mycoplasma は42例中26例，61.9%，L-mycoplasma は2例，5.8%に分離された．

(4) その他

2例中1例に T-mycoplasma が分離された．

以上の成績を表3に示したが，総計122例に対し，T-mycoplasma が78例，63.9%に，L-mycoplasma が10例，8.2%に分離された．しかし，L-mycoplasma が分離された10例のうち，単独に分離されたものは原発性不妊症の1例のみで，他の9例はすべて T-mycoplasma とともに分離された．

また，マイコプラズマの分離率について，不妊症，正常妊婦および正常非妊婦のそれぞれの間の差の検定を行つたが，有意の差は見出せなかつた．同様に，原発性不妊症と続発性不妊症の間にも有意の差はなかつた．

2. 年齢，月経周期，妊娠週数による T-mycoplasma の分離率

Table 3 Isolation-Rates of Mycoplasmas from Uterine Cervix

	Number of Cases	T-mycoplasma	L-mycoplasma
Infertile Women	40	25(62.5%)	4(10.0%)
Pregnant Women	38	26(68.4%)	4(10.5%)
Non Pregnant Healthy Women	42	26(61.9%)	2(5.8%)
Miscellaneous	2	1(50.0%)	0
Total	122	78(63.9%)	10(8.2%)

Table 4 Isolation-Rates of T-mycoplasma

Age	Infertile	Pregnant	Non Pregnant	Total
-25	1/2 (50.0%)	9/10(90.0%)		10/12(83.3%)
26-30	22/31(71.0%)	12/18(66.7%)	4/ 6(66.7%)	38/55(69.1%)
31-35	2/6 (33.3%)	4/ 7(57.1%)	9/17(52.9%)	15/30(50.0%)
36-	0/1	1/ 3(33.3%)	13/19(68.4%)	14/23(60.8%)

Table 5 Isolation-Rates of T-mycoplasma

Day of Menstrual Cycle	Infertile	Non pregnant	Total
1- 7	4/ 6(66.7%)	1/ 1(100%)	5/ 7(71.4%)
8-14	7/ 9(77.8%)	9/12(75.0%)	16/21(76.2%)
15-21	4/ 7(57.1%)	8/11(72.7%)	12/18(66.7%)
22-	10/18(55.6%)	8/18(44.4%)	18/36(50.0%)

Table 6 Isolation-Rates of Mycoplasmas in Pregnant Women

Gestational Age	Number of Cases	T-mycoplasma	L-mycoplasma
5- 8 weeks	11	6(54.5%)	
9-12	10	8(80.0%)	4(40.0%)
13-16	11	8(72.7%)	
17-	6	4(66.7%)	

(1) 年齢（表4）

不妊症は26歳から30歳の71%，正常妊婦は25歳以下の90%，正常非妊婦は36歳以上の68.4%がもつとも高い分離率であつた．

(2) 月経周期（表5）

不妊症，正常非妊婦とも月経周期の前半期に高率に分離され，月経周期の後半期，とくに月経直前がもつとも低率であつた．しかし有意の差はなかつた．

(3) 妊婦週数（表6）

妊婦9週から12週で80%に分離され，その後低下し，17週以降で66.7%の分離率であつた．

考　按

不妊症のうち無排卵に起因するものは clomiphen citrate, cyclofenil, HMG などの薬剤の登場により，その排卵率，妊娠率とも著しく改善された．しかし，女性側のみならず，男性側にも全く不妊の原因が発見されない不妊症が増えつつあり，いわゆる unexplained infertility として現在もつとも我々を悩ましており，今後解決してゆくべき大きなテーマである．

最近，泌尿生殖器系によく見られるマイコプラズマのうち，倭小集落を作る T-mycoplasma が妊孕性に重要な影響を及ぼしているのではないかと考えられるようになつた．

Gnarpe and Friberg[6] は5年以上の原発性不妊症のうち，いわゆる unexplained infertility の52組の夫婦について子宮頸管と精子から T-mycoplasma の分離を行つたところ，90%前後の陽性率であり，対照の妊婦はわずか22.5%の陽性率であつたと報告した．そして，T-mycoplasma 陽性例に doxycycline を投与し陰転化することによつて，最終的に29%が妊娠したとし，unexplained infertility と言われているものに T-mycoplasma の感染による不妊症が多くあるのではないかと示唆した[5)7)]．

著者らはマイコプラズマが不妊症にどの程度関与しているかを見るために，unexplained infertility の症例とともに，妊娠初期を中心とした正常妊婦，正常性周期をもつた経妊経産非妊婦（正常非妊婦）を対照としてマイコプラズマ感染について比較検討した．その結果，不妊症のみでなく，正常妊婦，正常非妊婦からの T-mycoplasma の分離率は高く，62%から68%であつた．そして，これらの間に推計学的に全く有意の差は認められなかつた．

また，年齢による感染の差があるのか，デーデルライン桿菌のような常在菌とすれば月経周期によつて影響をうけるのか，あるいは妊娠周数によつてその分離率に差があるのか，なども分析した．しかし，これらには，はつきりした一定の傾向は見出せなかつた．

T-mycoplasma が流早産に関係しているのではないかということは以前から言われており，妊婦からの T-mycoplasma 分離についての報告は多く見られる（表7）[1)2)4)6)11)]。もつとも低い分離率を示したのは Gnarpe and Friberg[6]の22.5%であり，もつとも高い分離率は Braun et al.[1]の70.9%であるが，前者の分離率は他の報告よりかなり低率である．

不妊症患者からの分離率は表8に示したが[2)6)8)15)]，

Table 7　Isolation-Rates of Mycoplasmas in Healthy Pregnant Women

Worker	T-mycoplasma	Mycoplasma hominis
Gnarpe and Friberg (1972)	9/ 40(22.5%)	3/ 40(7.5%)
Kundsin and Driscoll (1970)	21/ 50(42.0%)	10/ 50(20.0%)
De Louvois et al. (1974)	51/ 92(55.4%)	22/ 92(23.9%)
Foy et al. (1970)	116/199(58.2%)	37/199(18.5%)
Braun et al. (1970)	404/568(71.1%)	223/568(39.3%)
Present investigation, Nagata et al.	26/ 38(68.4%)	4/ 38(10.5%)

Table 8　Isolation-Rates of Mycoplasmas in Infertile Women

Worker	T-mycoplasma	Mycoplasma hominis
De Louvois et al. (1974)	62/120(51.6%)	14/120(11.7%)
Ouchi et al. (1977)	63/106(59.4%)	25/106(23.5%)
Taylor-Robinson (1974)	22/ 32(68.8%)	
Gnarpe and Friberg (1972)	47/ 52(90.4%)	
Present investigation, Nagata et al.	25/ 40(62.5%)	4/ 40(10.0%)

Gnarpe and Friberg[6] は 90.4% と高い分離率を報告しており，著者らを含めた他の報告が概ね60%前後の分離率であるのと対照的である．しかし，これらの報告は対象が全て同一であるとは言えず，比較するのは困難かも知れない．すなわち，著者らと Gnarpe and Friberg はいわゆる unexplained infertility を対象としており，他の報告者の対象である不妊症とは厳密には区別されなければならない．だが，不妊症と妊婦のマイコプラズマ感染率に有意の差がなかつたという報告[2]や著者らの結果からも，T-mycoplasma を不妊症の原因と決めつけるには早計であるように思われる．

また，Friberg and Gnarpe[5][7] は T-mycoplasma の治療，陰転化により29%に妊娠の成立を見たと報告し，あたかも T-mycoplasma が不妊の原因であるかのように述べたが，それを治療せずに放置しておいたら，どのような結果を示しただろうか．

著者らは不妊症のみならず，正常妊婦，正常非妊婦にもほぼ同率に T-mycoplasma が分離されたことより，膣内あるいは子宮内など生殖器系の常在菌である可能性も否定できず，治療することなく経過を観察した．その結果，10ヶ月以内に9例（22.5%）に妊娠の成立を見た．T-mycoplasma 陽性例だけについて見ると，25例中6例，24%の妊娠率であり，Gnarpe and Friberg の治療後の妊娠率29%とそれ程差はないように思われる．また，教室不妊外来での排卵周期を持つた不妊症群の妊娠率27%（651例中176例）[14]ともほぼ同率である．

Mycoplasma hominis (L-mycoplasma) についてはどの報告も T-mycoplasma ほど高率に分離検出されていない．著者らの結果も6～11%の検出率であつた．しかし，Mycoplasma hominis がむしろ不妊に関係しているのではないかとも考えられている．Love et al.[12]は原発性，続発性不妊症168例の19.2%が Mycoplasma hominis 陽性を示したのに対し，185例の正常非妊婦には4%しか分離されず，妊婦110例では10%だつたとした．また，Mycoplasma hominis 陰性の131例中25%が妊娠したが，陽性例は13.5%の妊娠率であつたと報告している．

男性のマイコプラズマ感染も不妊の原因になりうるとも言われている．すなわち，マイコプラズマが精子に附着することにより，精子の運動性あるいは受精能力に影響を及ぼしているのではないかと考えられている[3][8]．

この著者らの実験では女性だけを対象としたが，いわゆる unexplained infertility と言われている不妊症と正常妊婦，正常非妊婦の間に感染率に差は見出せなかつた．しかし，この結果をもつてただちにマイコプラズマが不妊症と関係ないとも言えない．男性側の精子に対する影響も観察する必要がある．あるいはマイコプラズマによる子宮内膜[10]，卵管[13]などの炎症も考慮する必要があるかも知れない．

すなわち，この実験の結論として言えることは，かなりの婦人の生殖器にマイコプラズマの感染が認められるが，これがただちに不妊症と結びついているとは言えないと言うことであろう．

稿を終るにあたり，御指導，御校閲いただいた滝一郎教授，森良一教授に感謝致します．

本論文の要旨は第22回日本不妊学会（1977年）において発表した．

文　献

1) Braun, P., Klein, J. O., Lee, Y. H. and Kass, E. H.: Methodologic investigations and prevalence of genital mycoplasmas in pregnancy, J Infec Dis, 121 : 391, 1970.
2) De Louvois, J., Blades, M., Harrison, R. F., Hurley, R. and Stanley, V. C.: Frequency of mycoplasma in fertile and infertile couples, Lancet, 1073, June 1, 1974.
3) Fowlkers, D. M., Dooher, G. B. and O' Leary, W. M.: Evidence by scanning electron microscopy for an association between spermatozoa and T-mycoplasmas in men of infertile marriage, Fertil Steril, 26 : 1203, 1975.
4) Foy, H. M., Kenny, G. E., Wentworth, B. B., Johnson, W. and Grayston, J. T.: Isolation of Mycoplasma hominis, T-strains and cytomegalovirus from the cervix of pregnant women, Am J Obstet Gynec, 106 : 635, 1970.
5) Friberg, J. and Gnarpe, H.: Mycoplasma and human reproductive failure, 111. Pregnancies in "infertile" couples treated with doxycycline for T-mycoplasmas, Am J Obstet Gynecol, 116 : 23, 1973.
6) Gnarpe, H. and Friberg, J.: Mycoplasma and human reproductive failure, 1. The occurrence of different Mycoplasmas in couples with reproductive failure, Am J Obstet Gynecol, 114 : 727, 1972.
7) Gnarpe, H. and Friberg, J.: T-mycoplasmas as a possible cause for reproductive failure, Nature, 242 : 120, 1973.
8) Gnarpe, H. and Friberg, J.: T-mycoplasmas on spermatozoa and infertility, Nature, 245 : 97, 1973.
9) Hayflick, L.: Tissue cultures and mycoplasmas, Ann N Y Acad Sci, 79, Art. 10 : 285, 1960.
10) Horne, H. W., Hertig, A. T., Kundsin, R. B. and Kosasa, T. S.: Sub-clinical endom-

etrial ihflammation and T-mycoplasma, a possible cause of human reproductive failure, Int J Fertil, 18 : 226, 1973.
11) Kundsin, R. B. and Driscoll, S. G. : Mycoplasmas and human reproductive failure, Surg Gynec Obstet, 131 : 89, 1970.
12) Love, W., Jones, M., Andrews, B. and Thomas, M. : Mycoplasmas in human infertility, Lancet, 1130, May 19, 1973.
13) Mardh, P. A. and Westrom, L. : Tubal and cevical cultures in acute salpingitis with special reference to Mycoplasma hominis and T-strain mycoplasmas, Br J Vener Dis, 46 : 179, 1970.
14) 永田行博，倉野彰比古，津田知輝，中村正彦，熊本熙史，楠田雅彦：教室不妊外来における排卵性機能性不妊婦人の検討，日不妊会誌，19 : 208, 1974.
15) 大内広子，吉田茂子，斎藤洋子：不妊および流，早産とマイコプラズマ，産婦人科治療，34 : 519, 1977.
16) Shepard, M. C. and Howard, D. R. : Identification of "T" mycoplasmas in primary agar cultures by means of a direct test for urease, Ann N Y Acad Sci, 174 : 809, 1970.
17) Taylor-Robinson, D., Martin-Bourgon, C., Watanabe, T. and Addey, J. P. : Isolation of T-mycoplasmas from dogs and squirrel monkeys : biological and serological comparison with those isolated from man and cattle. J Gen Microbiol, 68 : 97, 1971.
18) Taylor-Robinson, D. : T-mycoplasmas and infertility, Nature, 248 : 267, 1974.

Mycoplasma Infection and Infertility

Yukihiro Nagata,

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

Tsuyoshi Iwasaka,

Department of Virology,
(Director : Prof. R. Mori)

Toshio Wada

Laboratory of Animal Experiments,
(Director : Associate Prof. S. Handa)

40 unexplained infertile women were studied to ascertain the frequency of Mycoplasmas in the genital tract and the results were compared with those of 38 normal pregnant women and 42 non-pregnant healthy women.

1. T-mycoplasma was isolated in 63% of infertile women, 68% of pregnant women and 62% of non-pregnant women. Mycoplasma hominis was isolated in 10% of infertile women, 11 % of pregnant women and 6% of non-pregnant women. The differences among those are not statistically significant.

2. The incidence of Mycoplasma infection was not related to age, menstrual cycle and gestational week.

3. During follow up without treatment for Mycoplasmas, six out of 25 infertile women with Mycoplasma infection became pregnant within 10 months.

From these data, it is difficult to support the suggestion that Mycoplasma are associated with failure to conceive.

(受付：昭和53年3月27日)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

頸管粘液抽出液における精子不動化作用

——原因不明不妊症婦人群とコントロール群との比較——

Sperm Immobilization Effect in Human Cervical Mucus Extracts
The Comparison between Women with Infertility due to Unknown Causes and the Control Group

新潟大学産科婦人科教室
須藤寛人　森田和雄　吉沢浩志
Norihito SUDO　Kazuo MORITA　Hiroshi YOSHIZAWA
高橋威　竹内正七
Takeshi TAKAHASHI　Shoshichi TAKEUCHI

Department of Obstetrics & Gynecology
Niigata University School of Medicine

原因不明不妊症婦人と無精子症不妊婦人（対照群）の排卵期頂の頸管粘液より，抽出液をとり，抽出液のDonor 精子に対する不動化作用を検索した．

pH 6.8以下の低値検体に，強度の不動化作用を認めた．pH 低値検体は原因不明不妊症群に対照群より多く認めた．pH 7.0以上の対照検体を経時間的に観察したところ，1時間値の平均は，血清を100とすると66.5±11.1であつた．以上より抽出液における非免疫的不動化作用が示唆された．

原因不明不妊症群では，対照群よりさらに強い不動化作用のある事，そして補体を加えると，加えなかつた時よりさらに不動化率が高まる検体の多いことが認められた．以上より免疫学的機序による不動化作用もある可能性が示唆された．対象婦人の血清精子不動化試験は全て陰性であつたことから，本試験を in vivo において推察すると，頸管粘液における精子に対する局所免疫作用の存在が考えられるが，精子に特異的なものであるか否かは不明である．

I. 緒　言

原因不明の不妊症婦人に血清精子抗体が証明されるという報告は多い[1)2)]．最近の研究では女性の内性殖器液，特に頸管粘液における免疫学的研究が進められ，原因不明不妊症婦人に局所免疫学的見地からみた免疫現象の存在が示唆されている[3)4)]．

不妊診療において，日常行われている Huhner テストは頸管粘液に対する精子の適合性を運動率，上行性で検索している[5)]．しかし精液，頸管粘液を物理化学的にみた時，いかなる物質が Huhner テストの良好，不良好に関与しているかについての研究は乏しい．

頸管粘液は成分的には High Viscosity Component (HVC) と Low Viscosity Component (LVC) に分けられ，免疫グロブリンは LVC に存在していることが知られている[6)]．そこで著者らは頸管粘液抽出液 (LVC) における精子の運動率（裏面からみた場合は不動化率）を検索し，原因不明不妊娠症婦人と正常婦人においてどのような差があるかを検討した．

II. 実験材料と方法

1．対象患者：1977年1月より10月までの期間に当科不妊外来を受診した患者のうち，不妊諸検査を施行して，不妊原因の判明しえない夫婦の婦人（原因不明不妊症婦人群）と原因が無精子症のみと診断された夫婦の婦人（無精子症不妊婦人群）を対象とした．無精子症不妊婦人群を精子に感作されていない妊孕性のある正常婦人群とみなしコントロール群とした．最終的には無精

子症不妊婦人群23名，原因不明不妊症婦人群37名についての頸管粘液抽出液について検索した．これらの患者における頸管粘液の性状については本実験使用検体の採取前に既に詳しく調べてあり，排卵期で粘液量0.2cc 以上，透明，索引性10cm 以上，シダ状結晶良好の満足すべき結果を得ていた．

2．頸管粘液の採取：BBT より推察した排卵直前期の頸管粘液をペニシリン注射器で採取した．採取にあたっては，腟分泌物や不透明な粘液の混入をさけて，透明な粘液だけを吸引した．外子宮口より腟内に下垂している頸管粘液を清潔な綿球でふき除き，頸管内粘液だけを吸引する努力も払つた，頸管粘液をすばやく蓋付の小チューブに移し，重量を測定し，−20°C に保存した．重量で0.1g 以上の検体にのみ抽出操作を行つた．

3．抽出法：頸管粘液の採取後２週間以内で検体を隔解し，重量（g）と等しい値の容量（ml）の Bakers Buffer(pH 8.0) を加え，図１の如く抽出した．すなわち，直径３mm のガラス玉を１～３個小チューブに入れ，30分間震動ミキサー上で強く攪拌し，4000回転30分遠心し上清を LVC 成分を含んだ抽出液とし，これを−20°C に保存した．

4．精液，精子：健康な男子学生より，用手的に採取した精液で，精子数60×10⁶/ml 以上，運動率70%以上のものをテストに用いた．本実験においては Baker's Buffer にて精子数20×10⁶/ml に調整し使用した（図１）．

5．頸管粘液抽出液・精子適合試験：(1) 補体を加えない系のテスト：流動パラフインを満した Friberg 反応板の well に頸管粘液抽出液を５μl とり，調整精液１μl を加え軽く攪拌し，カバーグラスを載せて37°C でインキュベートした(図２)．テストの初期（最初の無精子症不妊婦人群の15検体と原因不明不妊症婦人群の15検体）ではインキュベーション後30分，１時間，２時間，４時間そして以降のテストにおいてはインキュベーション後１時間で精子の運動率を調べた倒立顕微鏡の400倍視野下で，全体で100個の精子を数え運動率（S）を測定した．１回毎のテストにおいて，精子不動化作用を認めない未婚婦人血清を陰性コントロールとし，この運動率（C）に対する検体の比較的運動率（relative motility rate: R. M. R.）を R. M. R＝S/C×100の式で算出した．(2) 補体を加えた系のテスト；頸管粘液抽出液５μl にモルモット血清１μl を補体として加え，次いで調整精液１μl を加えた．以下の手順は補体を加えなかつた系と同様にし，比較的運動率を算出した．個々の検体は，補体を加えた系も補体を加えない系も同一の精子を用い，テストは２回，つまり２人の異つ

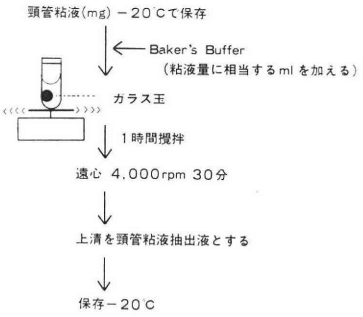


図 1　頸管粘液抽出法

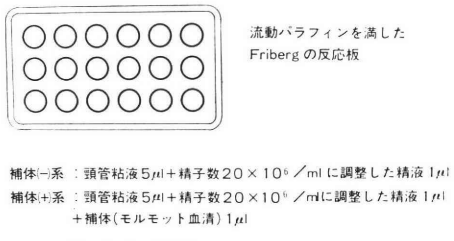


図 2　頸管粘液抽出液・精子適合試験の検査手技

た精子に対して行い２回の比較的運動率の平均値を算出した(図２)．

6．pH 測定：BTB 試験紙を用い，頸管粘液抽出液の pH を測定した．

7．補体：凍結乾燥した殺精子作用のない補体力価，CH_{50} 274単位のモルモット血清を使用した．

8．血清精子不動化試験：対象患者となつた，原因不明不妊症婦人36名，無精子症不妊婦人23名の全患者より採血し，それらの血清において磯島[1]らの変法を用いた著者ら[8]で行う血清精子不動化試験を行つた．

9．頸管粘液抽出液における IgM の検出：樋口ら[9]の単純免疫拡散法に従つた．

III. 結　果

1．補体を加えない系の頸管粘液抽出液・精子適合試験を経時間的に観察した結果を図３，図４に示した．図３は無精子症不妊婦人群（15例）における結果で，図４は原因不明不妊症婦人群（15例）における結果である．図３より，無精子症不妊婦人群における pH 6.8以下の検体は３例あり，そのうち２例（pH 5.8，pH 6.8）は30分値でそれぞれ０%，13.3%ときわめて低い比較的運動率を示し，残りの１例（pH 6.6）は30分値，１時間値では良好な比較的運動率を示したが，２時間値では22.5%と低値であつた．原因不明不妊症婦人群では pH 6.8以下の検体は３例（pH 6.2，pH 6.8，pH 6.8）に認

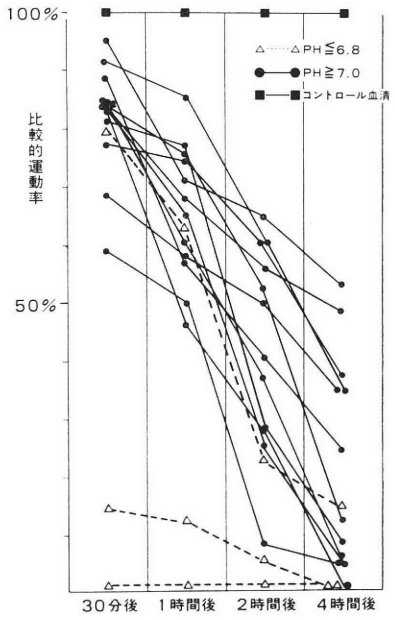


図 3　頸管粘液抽出液・精子適合試験(補体非添加)
無精子症不妊婦人

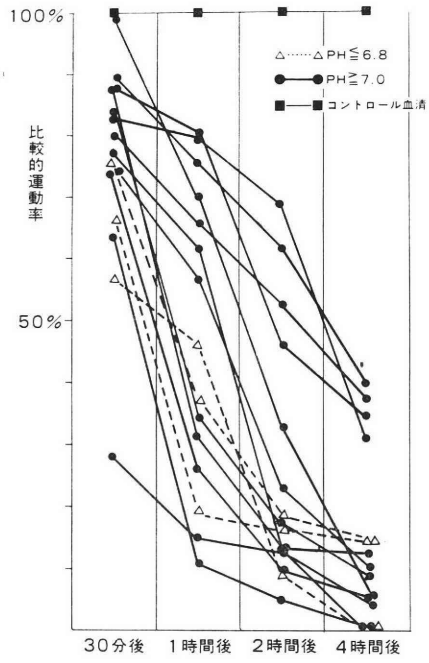


図 4　頸管粘液抽出液・精子適合試験(補体非添加)
原因不明不妊症婦人

められ，いずれも1時間値でそれぞれ17.9%，46.4%，36.4%2時間値で15.0%，8.6%，15.9%とさらに低い比較的運動率を示した．上記の pH 低値例6検体にて，1時間値で50%以上，2時間値で75%以上の不動化が起つた（表1）．

2．pH 7.0以上の検体についてみると，無精子不妊症不妊婦人群では，12例すべてが，比較的運動率は1時間値で40%以上であつた．2時間値では8例が25%以上で，4時間値では6例がきわめて低値を示した(図3)．原因不明不妊症群において pH 7.0以上の検体は15例中12例あり，特徴のあることは，12例中5例において1時間値で比較的運動率が40%以下を示した．2時間値では12例中7例が25%以下であり，4時間値ではさらに低い値を示した（図4）．

表 1　pH 低値症例(pH≦6.8)の検討

	症例数	比較的運動率	
		1時間値 50%以下	2時間値 25%以下
原因不明不妊症群 N＝15	3	3(100%)	3(100%)
無精子症不妊群 N＝15	3	2(75%)	3(100%)

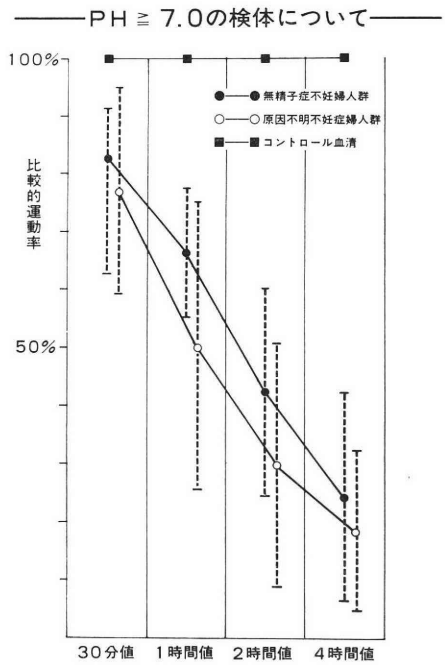


図 5　原因不明不妊症群と無精子症不妊婦人群における頸管粘液抽出液・精子適合試験（補体非添加）

3．pH 7.0以上の検体について，経時間的にみた比較的運動率の平均値は，無精子症不妊婦人群においては，30分値，1時間値，2時間値，4時間値で，それぞれ82.1±9.2%，66.5±11.1%，42.2±17.9%，24.2±

17.5%であり，原因不明不妊症群では，それぞれ77.0±18.2%，50.4±24.6%，29.8±21.0%，18.0±14.7%であつた(図5)．すなわち，原因不明不妊症婦人群では，いずれの時間における平均値も，無精子症不妊婦人群より低値であつた．原因不明不妊症婦人群においては，無精子症不妊婦人群に比し，ばらつきの大きいことが特徴として認められた(図5)．無精子症不妊婦人群と原因不明不妊婦人群との差を比較すると30分値及び4時間値で差が小さく，1時間値及び2時間値において両群の差が大きい．これより，両群の差を検索する上には，1時間値判定を適当とすることが示唆された．以後の頸管粘液抽出液・精子適合試験では1時間値で判定を行つた．

4．表2，表3は，それぞれ無精子症不妊婦人群，原因不明不妊婦人群における各検体のpHおよび補体を加えない系と補体を加えた系の頸管粘液抽出液・精子適合試験の1時間値の比較的運動率および両系の差を示

表2　頸管粘液抽出液・精子適合試験
(無精子症不妊婦人群)
補体(−)系，補体(+)系および両系の差

No.	氏名	pH	比較的運動率，1時間値		差
			補体(−)	補体(+)	
1	[redacted]	7.4	44.5	43.5	− 1.4
2		7.2	58.9	42.5	−16.5
3		7.6	65.2	52.6	−12.6
4		7.6	58.0	58.0	0
5		7.4	60.0	58.0	− 2.0
6		6.6	63.9	49.4	− 4.5
7		7.2	58.6	61.2	+ 2.6
8		7.6	57.5	46.1	−11.4
9		5.8	0	0	0
10		7.6	76.1	52.1	−24.0*
11		7.6	86.0	71.5	−14.5
12		7.6	71.5	77.6	+ 6.1
13		7.6	75.6	70.4	− 5.2
14		6.8	13.3	8.6	− 4.7
15		7.6	77.7	69.7	+ 8.0
16		7.6	63.0	65.0	+ 2.0
17		6.4	64.0	70.0	+ 6.0
18		7.8	69.0	70.0	+ 1.0
19		7.2	53.0	56.0	+ 3.0
20		6.4	65.0	58.0	− 7.0
21		7.2	73.0	74.0	+ 1.0
22		7.6	75.0	74.0	+ 1.0
23		7.0	70.0	59.0	−11.0

* 補体(−)系の比較的運動率−補体(+)系の比較的運動率>20%

表3　頸管粘液抽出液・精子適合試験（原因不明不妊症婦人群）
補体(−)系，補体(+)系および両系の差

No.	氏名	pH	比較的運動率，1時間値		差
			補体(−)	補体(+)	
1	[redacted]	7.6	65.6	41.3	−24.3*
2		7.6	26.6	17.7	− 8.9
3		6.2	68.0	36.7	−31.3*
4		7.0	70.0	21.6	−48.4*
5		6.8	46.6	54.7	+ 8.1
6		7.0	80.3	31.0	−41.7*
7		7.2	53.3	45.0	− 8.3
8		7.4	30.8	35.4	+ 4.6
9		7.4	13.3	10.5	− 2.8
10		7.0	10.7	10.0	− 0.7
11		6.8	67.7	35.6	−32.1*
12		7.0	93.1	78.1	−15.0
13		7.4	44.4	61.9	+17.5
14		7.0	96.0	75.0	−21.0*
15		7.4	53.0	45.0	+ 8.0
16		6.2	60.0	70.0	+10.0
12		7.2	95.0	78.0	−17.0
18		7.2	64.0	60.0	− 4.0
19		7.2	58.0	68.0	+10.0
20		6.6	65.0	45.0	−20.0*
21		7.0	85.0	80.0	− 5.0
22		7.6	85.0	84.0	− 1.0
23		6.8	48.0	45.0	− 3.0
24		7.6	70.0	66.0	− 4.0
25		7.0	73.0	70.0	− 3.0
26		6.8	70.0	30.0	−40.0*
27		5.6	3.0	0.0	− 3.0
28		7.6	69.0	65.0	− 4.0
29		6.8	40.0	25.0	−15.0
30		6.8	65.0	58.0	− 7.0
31		6.6	58.0	35.0	−23.0*
32		7.8	76.0	80.0	+ 4.0
33		7.2	78.0	50.0	−28.0*
34		6.8	70.0	81.0	+11.0
35		7.4	88.0	78.0	−10.0
36		7.4	75.0	88.0	+13.0

* 補体(−)系の比較的運動率−補体(+)系の比較的運動率>20%

したものである．頸管粘液抽出液のpHの分布を図6に示した．これより，pH 6.8以下の低値例は，無精子症不妊婦人群では23検体中5例21.7%，原因不明不妊症婦人群では，36検体中12例33.3%であり，原因不明不妊症婦人群に，統計的に弱い有意性（$p<0.05$）をもつ

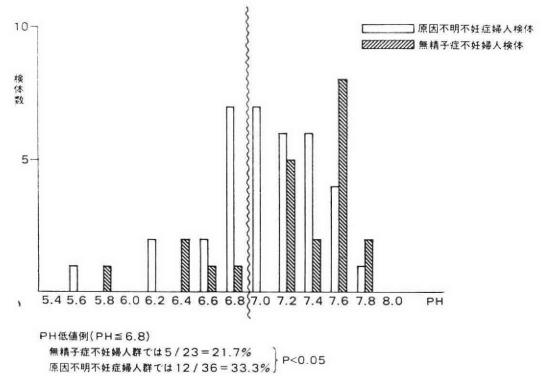


図 6　頸管粘液抽出液の pH の分布

て pH 低値例が多いことがわかつた(図6)．

5．表2および表3の結果について pH 6.8以下群と pH7.0以上群に分けて，比較的運動率 (R. M. R.) を0%，0%<R. M. R.<25%，25%≦R. M. R.<50%，50%≦R. M. R.<75%，75%≦R. M. R.≦100%の5段階に細区分した（表4，表5）．表4において，pH 7.0以上の検体で50%以上の運動率低下を示した例は，無精子症不妊婦人群では18検体中わずか1例5.5%であるが，原因不明不妊症婦人群では24検体中5例20.8%と多かつた（P<0.01）．即ち原因不明不妊症婦人群の頸管粘液抽出液には，pH が良好であつても，強度に精子不動化作用を示す検体があることが知れた．一方，表5において，補体を加えた系についてみると，運動率が50%以上低下する検体は，無精子症不妊婦人群では18検体中4例22.2%，原因不明不妊症婦人群では，24検体中9例37.5%であつた（P<0.05）．

6．表2，表3より補体を加えて20%以上の運動率の低下が認められた検体を集計してみると，無精子症不妊婦人群では23検体中1例4.3%，原因不明不妊症婦人群では36検体中10例27.8%と，有意差（P<0.01）をもつて，原因不明不妊症婦人群で運動率の低下が認められた（表6）．つまり一部の原因不明不妊症患者の頸管粘液抽出液には，補体を加えると，テストの上では強い

表 4　頸管粘液抽出液・精子適合試験(補体非添加)

群 / pH / 比較的運動率 (R.M.)	無精子症不妊婦人群 n=23			原因不明不妊症婦人群 n=36		
	≦6.8	≧7.0	計	≦6.8	≧7.0	計
M=0	1	0 *	1	0	0 **	0
0<R.M.<25	1	0	1	1	2	2
25≦R.M.<50	0	1	1	3	3	6
50≦R.M.<75	3	12	15	8	9	17
75≦R.M.<100	0	5	5	0	10	10
	5	18	23	12	24	36

* 50%以上不動化した検体　1/18= 5.5%
** 50%以上不動化した検体　5/24=20.8%
} P<0.01

表 5　頸管粘液抽出液・精子適合試験(補体添加)

群 / pH / 比較的運動率	無精子症不妊婦人群 n=23			原因不明不妊症婦人群 n=36		
	≦6.8	≧7.0	計	≦6.8	≧7.0	計
0	1	0 *	1	1	0 **	1
0<R.M.R,<25	1	0	1	0	4	4
25≦R.M.R.<50	1	4	5	7	5	12
50≦R.M.R.<75	2	14	16	3	7	10
75≦R.M.R.<100	0	0	0	1	8	9
	5	18	23	12	24	36

* 50%以上不動化した検体　4/18=22.2%
** 50%以上不動化した検体　9/24=37.5%
} P<0.05

表 6　頸管粘液抽出液精子適合試験において補体を加えて20%以上運動率の低下が認められた検体数

	pH≦6.8	pH≧7.0	合　計
無精子症不妊婦人	$^{0}/_{5}=0$ } ※	$^{1}/_{18}=5.5$ } ※※	$^{1}/_{23}=4.3$ } ※※※
原因不明不妊症婦人	$^{5}/_{12}=41.7$ }	$^{5}/_{24}=20.8$ }	$^{10}/_{36}=27.8$ }

※，※※，※※※，それぞれにおいて有意差あり　$P<0.01$

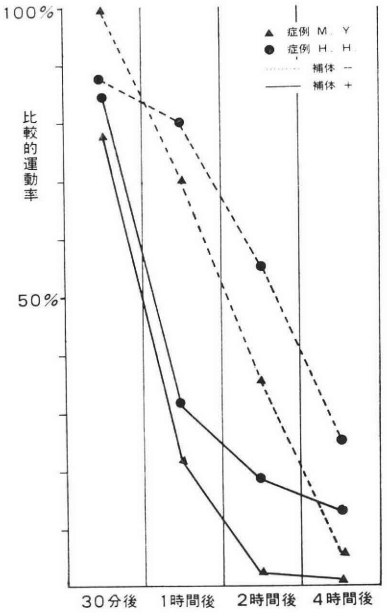


図 7　頸管粘液抽出液・精子適合試験補体を加えて運動率の低下する2検体

表 7　頸管粘液抽出液における IgM の検索

	検体数	陽性検体数
無精子症不妊婦人	23	0
原因不明不妊症婦人	36	2

不動化作用を認める検体のあることがわかつた．このような典型的な2検体（原因不明不妊症婦人群の No. 4, No. 6）の比較的運動率を経時間的に観察した（図7）．

7．血清精子不動化試験は全例陰性であつた．

8．頸管粘液抽出液における IgM の検索において，原因不明不妊症婦人群の2検体（No. 4, No. 6）にのみ IgM を検出しえ，他の検体には検出しえなかつた（表7）．非常に興味のあることには，この2検体は補体を加えて強度の精子不動化作用を認めた典型的な2例と一致した．

IV. 考　案

Behrman は "The Cervix is the Gateway of Reproductive Garden" と記している[10]ように，精子の上行性という観点からみた時，頸管は妊孕現象における第1の関門である．とりわけ頸管腺より分泌される頸管粘液の量的，質的良し悪しは頸管因子を決定する重要な要因であると思われる．当科不妊外来における，1974年より3年間の retrospective に検索した時の頸管因子の不妊原因としての頻度は9.3%であつた[11]．

日常，不妊診療に専従していると，原因の判明しない不妊症患者によく遭遇する．その頻度は施設によりかなり異なるが，当科の不妊統計では17.0%の高きに及ぶ[11]．このような原因不明不妊症の患者に，さらに精査を進めると，通常の頸管粘液性状検査および精液検査では正常であるのに，Huhner Test は不良である症例にまれではあるが遭遇する．in vivo に認められる精子不動化作用はどうして起るのか，最近注目されてきているように，頸管粘液の免疫作用として説明できるのかという点に著者らは興味をいだいた．

血清精子不動化試験は磯島ら[1]によりスタンダード化され，原因の判明しない不妊症患者の精密検査のひとつとして，広く実験室テストとして行われてきつつある[12]．血清精子不動化試験は補体を必要とする免疫現象であると理解されている[13]．著者らも原因不明不妊症患者において血清精子不動化試験陽性の5名を発見し，テストにおいて補体の必要性を認めている[14]．もし免疫的不妊症が存在するならば，頸管粘液や子宮分泌液，卵管分泌液において精子不動化現象が認められなければならないと考えられる．

そこで，今回著者らは，原因不明不妊症婦人の頸管粘液と対照検体として，無精子症不妊婦人の排卵日頃の頸管粘液を集め，まず頸管粘液を Friedman & Shulman ら[15]の変法で抽出を行い，きわめて粘稠性のない成分を抽出しこれを検体として用いた．ごく一部の検体は粘稠性が残つたのでテストには用いなかつた．これらの抽出液には多量の各種免疫グロブリンが含まれていることを著者らは既に認めている[16]．

頸管粘液抽出液の pH を無精子症婦人群と原因不明不妊症群についてみたところ，後者に，より pH 低値例を多く認めた．pH が6.8以下の頸管粘液抽出液では，1時間でほぼ50%以上，2時間で75%以上の精子不動化

が起るというはつきりした事実が確められた．頸管粘液の pH の変化は採取すると同時に きわめて 短時間で大きく変化することが知られている[17]．著者らは採取した頸管粘液を抽出するまでの期間−20°C で保存したり，室温で抽出操作を行つたりしたので，pH も当然 in vivo に比し変化していると考えられる．pH 8.0 のBaker's Buffer を抽出用緩衝液として使用しているにもかかわらず，多数検体において酸性を示した詳細の理由は不明である．

頸管粘液抽出液における精子の経時的運動率を調べたところ，1回毎にとつたコントロールとしての未婚婦人血清中では，4時間でも不動化はほとんど認められなかつた．無精子症不妊婦人の頸管粘液抽出液で pH が 7.0 以上の良好検体においても，2時間，4時間の incubation では強い不動化現象を認めた．精子は個有の運動性を保つために，外界より糖質を精子細胞質内にとり込みエネルギー源としている[18]．抽出時に用いた Baker's Buffer には充分量のグルコースが含まれているから，この点では問題はない．したがつて頸管粘液抽出液中のなんらかの物質が active に精子不動化作用に関与したと考えられる[19]．LVC 中には，蛋白質，酵素，activators, inhibitors, 各種血清蛋白質等の水容性の高分子物質 (soluble macromolecules) ならびにアミノ酸，脂質，糖質，尿素，電解質(low molecular weight components) 等が含まれていることが知られている[6]．しかし，いずれの物質が精子不動化作用を示すかの critical な研究は乏しい．

頸管粘液抽出液・精子適合試験の1時間値で，不動化率50%以上を認めた例は，pH 7.0 以上の無精子症不妊婦人群の 18検体中わずか1検体 5.5%であつたのに比し，原因不明不妊症婦人群の24検体中では5例20.8%にもあるという事実が注目される．そこで著者らは[16]頸管粘液抽出液について種々の免疫学的検索を試みた．その結果，原因不明不妊症婦人群は無精子症不妊婦人群に比し，より多くの IgA および secretory piece を証明した．IgA 抗体は免疫学的に補体非要求性であることから，この5人に認められた精子不動化現象は IgA 抗体による精子不動化作用と考えても矛盾はない．

補体を加えた系および補体を加えない系でのテスト結果を比較すると原因不明不妊症婦人群の 36 検体中 10 例 27.8%の頸管粘液抽出液に補体（使用したモルモット補体は精子不動化作用，殺精子作用の認められない）を加えた後に20%以上の運動率の落込みを観察したことは，免疫学的に補体を必要とする IgG, IgM 抗体が精子を不動化させたものと考えられよう．

著者の1人須藤はかつて頸管粘液抽出液には IgM を検出できないと発表した[20]．しかし今回の頸管粘液抽出液の全検体60例における IgM の検索において，2検体では IgM の存在を明らかに検出しえた．興味深いことは，この2検体は，頸管粘液・精子適合試験において強度の精子不動化現象を示した原因不明不妊症婦人からのものであつた．この IgM 抗体の証明が，補体を添加することにより，精子を不動化させるる可能性を考えることは許されよう．IgM の認められなかつたその他の原因不明不妊症患者の頸管粘液抽出液において補体を加えてはじめて不動化作用が認められたものは，補体依存性の IgG 抗体と精子膜との抗原抗体反応の結果と推察されよう．

著者らの行つた頸管粘液抽出液・精子適合試験では補体を加えずとも精子不動化現象が認められたこと，また被験者の血清精子不動化抗体はすべて陰性であつたことなどより，頸管粘液の精子不動化作用は，血清精子抗体の頸管粘液への漏出したものによるとは考えられない．しかし一部の原因不明不妊症婦人の頸管粘液抽出液に，免疫が関与する精子不動化作用があることが示唆された．しかし，頸管粘液抽出液・精子適合試験において認められた免疫学的精子不動化現象が，免疫学的に厳密な意味で「精子特異的」の抗原抗体反応によつて起つているのかという点については著者らは十分な証拠をもちあわせていない．不妊症婦人によく観察される，各種細菌による頸管炎，特に慢性頸管炎に対して，生体が起した免疫，非免疫学的防御体制が，たまたま精子細胞膜に対しても，無差別に起したため，精子不動化現象が起つた可能性を否定しえない．この点について将来研究が進められていくべきであろう．

V. 結　論

1. in vitro における頸管粘液抽出液には，血清に比して，きわめて強い精子不動化作用が認められた．

2. pH 6.8 以下の，pH 低値頸管粘液抽出液は，pH 7.0以上の検体に比し，明らかに強い精子不動化作用を示した．

3. 精子に感作されていない婦人の頸管粘液抽出液にも，精子不動化作用を認めたので，精子に対する直接的免疫現象とは関係のない頸管粘液抽出液の非免疫的精子不動化作用の存在が注目された．

4. 補体を加えない系のテストにおいて，原因不明不妊症婦人の5例の頸管粘液抽出液（pH は，7.0 以上）で，対照群より強い精子不動化作用を認めた．これより，これらの検体においては例えば IgA 系などの抗体による免疫的精子不動化作用の関与が示唆された．

5. 原因不明不妊症婦人の多数の頸管粘液抽出液検体

において，補体を加えてはじめて，強い精子不動化現象を認め，対照群では，ほとんどこの様な検体を認めなかつたことから補体依存性の IgG 抗体の精子膜に対する抗原抗体反応として，精子不動化が起る可能性が示唆された．

6．原因不明不妊婦人の頸管粘液抽出液のうち，補体を加えてはじめて強い精子不動化作用を認めた2検体で，例外的に IgM を検出し得た．

7．頸管粘液抽出液・精子適合試験を行つた全例の被験者血清における血清精子不動化試験は陰性であつた．

8．頸管粘液抽出液・精子適合試験で認められた免疫的精子不動化現象が，精子細胞膜に specific に起るものか，各種細菌に対してでも起りうる non-specific な現象でありうるのかという疑問は将来明らかにされるべき問題であることを提起した．

本論文の一部要旨は第25回日本産科婦人科学会北日本連合部会において発表した．

文　献

1) 礒島晋三：妊孕現象に関する免疫学的研究．第23回日産婦会，1971.
2) Shulman, S.: Reproduction and antibody response, CRC Press, Cleaveland, 1975.
3) Kremer, J. and Jagar, S.: The sperm-cervical mucus contact test: A preliminary report, Fertil. Steril. 27: 335, 1976.
4) Sudo, N., Shulman, S. and Stone,. M. L.: Antibodies to spermatozoa IX. sperm-agglutination phenomenon in cervical mucus in vitro: A possible cause of infertility, Am. J. Obstet. Gynecol. 129: 360, 1977.
5) Davajan, V. and Nakamura, R.: The cervical Factor, eds, Behrman, J. and Kistner, R. Progress in infertility 2nd ed. p 17, Little Brown; Boston, 1975.
6) Schumacher, G. F. B.: Biochemistry of cervical mucus, Fertil. and Steril. 21: 697, 1970.
7) Rose, N. R., Hjort, T., Rümke, P., Harper, M. J. K. and Vyazov, O.: Techniques for ditection of iso-and auto-antibodies to human spermatozoa, Clin. Exp. Immunol. 23: 175. 1976.
8) 須藤寛人，森田和雄，吉沢浩志，高橋威：当科で行う精子抗体の検索手技について，日産婦会新潟地方部会会誌，10：63-66，1977.
9) 樋口正臣，竹内正七：単純免疫拡散法の簡易法について，日産婦会新潟地方部会会誌，7：33，1975.
10) Behrman, J.: The cervical factor, in Progress in Infertility, p. 21, Little Brown Boston, 1968.
11) 須藤寛人，森田和雄，吉沢浩志，高橋威，竹内正七：当科不妊外来患者の臨床統計（1974年1月—1976年12月）日産婦会新潟地方部会会誌，11：5，1977.
12) Jones, W. R.: Immunological aspect of infertility, eds Scott, J. S. and Jones, W. R., Immunology of human reproduction, p. 375, Academic Press, England, 1976.
13) Isojima, S., Tsuchiya, K., Tanaka. C., Naka, O. and Adachi, H.: Further studies on sperm.immobilizing antibody found in sera of unexplained cases of sterility in women, Am. J. Obstet. Gynecol., 112: 199, 1972.
14) 須藤寛人，森田和雄，吉沢浩志，高橋威，竹内正七：原因不明不妊症患者における血清精子抗体の検索，日産婦誌：30：685，1978.
15) Friedman, M. R. and Shulman, S.: Human cervica. mucus and antibodies to spermatozoa, Fed. Proc. 33: 814, 1974.
16) 森田和雄，須藤寛人：未発表データ．
17) Kroeks, M. V. A. M.: Cervixslijm, Theses work Utrecht University, De Boer-Cuperus B. V., Utrecht, 1976.
18) Hafez, E. S. E.: Sperm transport eds. Behrman., J. and Kistner: R., Progress in Infertility 2nd edition p. 143, Little Brown, Boston. 1975.
19) Blasco, L.: Clinical approach to the evaluation of sperm-cervical mucus interactinos, Fertil. Steril. 28: 1131, 1977.
20) 須藤寛人，竹内正七：不妊症婦人における精子に対する局所免疫，臨床婦人科産科，31：733. 1977.

Sperm Immobilization Effect in Human Cervical Mucus Extracts The Comparison between Women with Infertility due to Unkno-wn Causes and the Control Group

Norihito Sudo, Kazuo Morita, Hiroshi Yoshizawa, Takeshi Takahashi Shoshichi Takeuchi,

Department of Obstetrics & Gynecology
Niigata University School of Medicine

The purpose of this study was to investigate the sperm immobilizing effects of cervical mucus extracts of women whose cause of infertility was unknown.

From January 1977 to October 1977, cervical mucus specimens were obtained in our outpatie-

nt infertility clinic. The control group was composed of women whose fertility work-up was revealed to be completely normal and whose consorts were found to be azoospermic. The reason why cervical mucus extracts used instead of cervical mucus itself was to investigate the immobilizing effect in low viscosity components of cervical mucus in which adequate immunoglobulins had been extracted and, as a result, to be able to look for the possible immunological reactions between the donor sperm and cervical mucus. The samples used in this study consisted of 36 samples from the infertile group and 26 from the control group. Two different tests, one with and one without guineapig comlements, were carried out simultaneously. The relative motility rate was calculated using non-immobilizing serum as the reference in each test. The sperm immobilization test in sera was performed by the modified Isojima method.

The conclusion of this study are summarized as follows:

1. A stronger sperm immobilizing effect was obtained in cervical mucus extracts than in human sera.

2. The sperm immobilizing effect was far stronger in low pH (less than 6.8) samples of cervical mucus extracts than in higher pH (more than 7.0) samples.

3. The sperm immobilizing effect was alsoobserved in cervical mucus extracts of the control group, thus, non-immunological factors appear to play an important role in vitro.

4. In the complements-non-added tests, five samples (pH above 7.0) or 20.8% from the unexplainedly infertile group showed greater sperm immobilization than the control group. It can be assumed that IgA antibody may be related to the immobilization in these 5 samples.

5. In the complements-added tests, ten samples or 27.8% of cervical mucus extracts from the unexplainedly infertile group showed stronger immobilizing effects than in the complements-not-added tests. This trend was not observed in the control group samples. It suggests that immunological reactions took place between IgG antibody and sperm membrane due to the presence of complements.

6. IgM was detected only in two samples out of the entire sample tested. In these two samples, profound sperm immobilization was observed in the complements-added tests.

7. All the sera were negative by sperm immobilization testing. But some samples of cervical mucus extracts among the unexplainedly infertile women showed immobilization due to possible immunological reactions. Therefore it is appropriate to consider that local immunity in cervical mucus might be related in vivo.

8. The sperm immobilization involving immunological factors were found in this study. However, in strict sense, it is not cleat whether this is immunologically specific. Since cerviacl infection is not uncommon, it is worth while to compare whether similar responses could be seen to various bacteria.

(受付：昭和53年2月27日)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

不 妊 症 の 哲 学

"Philosophy of Sterility"

日本バプテスト病院産婦人科
卜 部 宏
Hiroshi URABE
Dep. of obst. & Gynec. Japan Baptist Hospital.

長年不妊症の治療に当つていると不可解な出来事に出くわす，その度に不妊症つて一体何んなのかと考えさせられてきた．

ひとを肉体と精神とに分離しないで，もともと一つであるひととしての患者に接することの重要性と，医学がひと自身の為に存在しなければならないことを実感して，20年を隔てた不妊学会を通じて，妊娠率の動向，隅然との出合，社会構造の変化，医学の原点を不妊症の治療はどうあるべきかを論じた．

現代の患者の多くは不安環境の中に生活しているので，この不安からの脱出を支えることが不妊治療の出発点である．

その方法の一つにあるがままの姿の認識がある．そしてこの認識には自己の主体性と自立性に基づく自己発見が重要である．などから

挙子希望者と長年月かかわり合を持つているうち，患者自身の人生とのかかかわり合に意識が集中するときなど，医師としてのつらさを感じずにはおられないときがある．不妊症つて一体何んだろうか，医学はこの患者にとつてほんとうに役立つているのだろうか，など時には不妊外来をほつぽり出して，どこかに逃避したくなる衝動におそわれることが誰でもあるだろう．こんなことで悩むこと自体現代の社会構造における臨床医学ではナンセンスかも知れない一面はあるけれど，臨床医として人間の存在をより深く認めれば認めるほど現代科学であるはずの医学にさえ，無力感を患者の求める"挙子希望"と言う願望の前に認めざるを得ない．だからといつて現代医学が無価値であるとは毛頭感じていない．医学の進歩の目ざましさの恩恵を受けている現代人はすばらしいなと感ずる．にもかかわらず新しい生命の誕生に関する限り，いや多くの難病と呼ばれるグループもそうであろうが，その無力さには勝ち得ない．しかしながらこの認識があつてこそ，医師としての情熱が湧くことも事実である．またこの認識が深まつてこそ，不妊患者の人間性の認識の重要さにも実感として気付くことになるであろう．

さて著者は次の言葉に気付いて以来，不妊症の哲学とは何なのかについて考えをまとめることによつて，不妊に悩む多くの患者の支えになり，役立てばと考えるようになつた．

「ひとはもとは一つであつた．それを人間自身が思考によつて肉体と精神に分離してしまつた．しかし治療医学という言葉が妥当とするならば，その中にあつては"ひと"は一として総合され，医学の中に人間が入るのではなく，人間の中に医学が入るのである」

また私達西洋医学を信奉するものにとつても「現代にあつても，こどもは恵まれると言わざるを得ない」と言う言葉は生命の絶対性の前に現代医学の無力さを素直に認識させるものである．このような認識のもとに論を進めてみたい．

1. 偶然との出合

偶然とは再現性の否定であり科学とはほど遠い現象である．それ故に科学を学ぶものにとつて，その存在を否定せざるを得ない．然しながら科学をする心にとつてほんとうに否定してよいのだろうか，「失敗とは正しく進んでいる現象の認識不足である」という意味の言葉があるように科学する心にとつて偶然の意味する現象を今一度考えて見なければならないのではなかろうか，それで

は不妊外来において出合う偶然と思われる現象とは何か，それは次のようなものがある．男性不妊と考えられる精子数が1000×10^4以下の夫婦に起る自然妊娠例，AIH を施行していてなかなか妊娠しなかつたのに，たまたま休院したその週期に妊娠した例，AIH を施行しているとき，AIH，施行日と排卵日とのあまりにも大きなずれがあるにもかかわらず妊娠した例，長年月一定医療機関に通院した患者がたまたま他の医療機関に転医してまもなく無治療期間に妊娠に恵まれる例，患者の転居を契機に，別居を契機に，勤務をやむなく中止したのを契機に，改めて仕事を始めたことを転機に妊娠した例，長い不妊治療の後やむなく自づから妊娠をあきらめて医師の手から離れた後に妊娠した例，通院中，または通院の中断による無治療期間に妊娠する例，など数々の偶然との出合が外来診療の中に散見されることなどはどなたも経験されたことであろう．

2．不妊症の妊娠率の歴史的動向

不妊学会が創設されて早や22年になる．その間に不妊学会誌を中心にして報告された数々の外来総計から見た妊娠率の動向について考えて見たい．昭和39年，五十嵐織田，佐々木は8.8%～16%とし，昭和30年代の始め，坂倉の報告では昭和30～35年で28.6%とある．昭和40年代前半として岡村は11.5%，西村は24.4%加藤は17.8%～26.4%，とし，40年代後半は楠田は31.9%，小畑は12.8%，田中は20.5%，金岡は31.7%，高田は29.6%，伊東は23.6～27.9%とし，50年代に入つて飯田は12.8%，伊東は25.7%などの報告に接する．

考えるに患者1個人が医療機関とのかかわり合の仕方を日本人の性格および日本の医療の中で考えてみると，患者と医療機関との関係はそれほど密接な関係が存在しているのではなく，現代に近づくにつれてその密度は粗になつていると言えよう．このような社会環境で外来総計を報告される方々の努力は大変なものがある．このように考えると妊娠率として出て来る数字は医療機関の性格と医療と患者とのかかわり合い方などから現実には相当の幅があるものと考えてよいであろう．

不妊症を外来診療の1部門として重視されるようになつて以来約20年の歳月に学会研究および医薬品の進歩は目ざましいものがある．それにもかかわらず不妊診療統計に現われる妊娠率の変動はほとんど変らないといえるのではないだろうか，この点に今一度注目して，その本質を考えて見る必要があるのではないだろうか．

3．医学的アプローチ（生物学的側面）

不妊症の医学的アプローチを歴史を通じて考察すれば，昭和35年坂倉は絶対不妊を51.7%（無精子症，基礎体温曲線一相性，卵管疏通検査で描写式通気法で閉鎖形をこの中に含む），比較的不妊を40.8%，その他に分けている．中島（S33）は不妊症患者の検査として1．卵管疏通検査，2．排卵現象の有無，3．夫の精子の状態，4．子宮内膜の周期性変化，5．性器結核の有無，6．その他（患者に対する指導）をあげ，治療の系統化として卵管検査室（卵管通水治療，卵管通気治療）再来（腟内容異常の治療）（結核の治療）（子宮内膜不全の治療）（無月経・無排卵月経の治療）（頸管粘液の治療）不妊相談所（性交時期の指導）（人工授精）入院治療(卵管疏通手術）（卵巣楔状切除術）（特殊検査）などの記載がある．

約20年後の今日，現代産婦人科学大系（S47）を中心に不妊患者を大別すると，男性因子が25%，女性因子が75%（排卵障害，15%，卵管因子30～44%，子宮因子，10～15%，頸管因子10%）とされている．また各因子の妊孕性に及ぼす影響として特に女性因子の重要度として，1．卵管因子，2．子宮体部因子，3．子宮卵管結合部の障害，4．腹膜因子を含めて卵巣一卵管相互関係の障害，5．排卵障害があげられている．また不妊期間が2～3年群の総合診断では，子宮発育不全，子宮位置異常，黄体機能不全，黄体期不全内膜などの機能性因子の頻度が高いとされている．各不妊因子の診断に最小限度必要な検査としてあげているものは外陰，腟因子，子宮頸管因子，子宮体部因子，卵管因子，卵巣因子，腹膜因子，内分泌因子，全身因子，精神神経因子，性交因子，に分け，それぞれの検査法が報告されているが20年前と比較して見ると各因子が細分されたことと，カルドスコピー，ラパロスコピー，H. S. G. の診断法の正確度の向上および必要時に各種ホルモンの定量が正確かつ容易になつた．などがあげられよう．

4．日本の夫婦の社会環境（社会学的側面）

多くの社会学の方々の日本人論の中から2，3を拾つて見ると，相手との一体感を求める心である甘えを基調とする日本人は相手に自づと常に，なにかを求めている．夫婦という2人の人間として一体感を求める方法，生活技術というものが身についていない日本人はその仲介としての子供の存在を本質的に心理的に求める感情が特に強いのではなかろうか，それと共に自分の家庭の独立，よい意味での個人主義の発達が見にくい日本人では自分達は自分達という感覚が育ちにくく，他人とのかかわり合の上に自分が存在している．このような心理環境に育つている為に何故自分達だけが子供にめぐまれないのかと自問自答の日々の中に置かれ勝ちである．その精

神環境から自分の意志,自分の人生観,自分の生き方などを基にして，他人とのかかわり合いを中心にした生き方から日本の家庭，日本の夫婦は本質的に逃れることが容易ではない．それは主体性の喪失ということが非常に大きな役割を演じているからである．このことは私達の社会の歴史の中に生きている言葉の中に見出すことができる．例えばよく交通事故の加害者がともすれば私も被害者だとなにげなく言う言葉の発想の中に自己の主体性が完全に埋没され不在であることを見ることが出来る．それは相手を傷つけたことに対する自己としての責任が見られない．これは加害と災難とが簡単にすりかえられてしまうからである．また被害と言う受け身性をそのまま一語の表現に組んだ損害を意味するインド・ヨーロッパ語の damage を見ると，価値や有用性を損う害とあつて被害と言う受け身性はない，このように突進んで見ると日本人の受け身的心が被害という言葉を生んだのだといえる．家の構造から考えて見ると日本ではよい意味での個人主義は育つ可能性が少いといわれている．日本の家では個室の存在が明確でない構造上からしていかに相手に順応するか，あるいは相手を順応させるかという習慣が発達する。家と家との関係から見ると，日本の家は互に孤立的であるに反し他の国の多くは家と家との垣根がなく個人としても話がし易く交際も生れ易いなどに比すればこの形態的原因も個人主義の発達の阻害が歴史的に現存しているといえる．以上述べた主体性の喪失とか個人主義の阻害と言うことが不妊患者の精神葛藤の基本をなしているものの一つと考えている．

5．病気と医療

医療は（宮本）医師と患者との間に治療を介して成立する人間関係であるが，両者の関係は病気を越えてその予防にまで拡大されねばならない場合がある．田所は医療は医学の目的のうちの一部にすぎない，治療の対象となるものは抽象化された病気ではなくて，病気に苦しんでいる人間，すなわち患者でなければならない．人間と人間とのふれ合いの中に見る真剣勝負であるといいたい，医療の原点は医師と患者の人間関係であり，その信頼関係にある．医療は患者自身のもつ，回復力に対して一つのきっかけ，あるいは手助けを与えるということは現代の進歩した医学においても通ずると述べている．

健康は精神的ならびに肉体的に労働力が正常に維持されている状態であり，必ずしも病気のないということではない，この定義によれば労働力の低下あるいは消失した状態を病気ということができる．われわれ人間はどのような環境におかれても外的自然と内的自然のいずれからも逸脱することはできない．外的自然と内的自然は生命現象を介して一体となつているから，病気の外因はそのまま内因に転化しうるわけである．（宮本）

このように医療と病気とのかかわり合いを不妊症の治療に当つて今一度自分なりに考えて見る必要性が現代社会構造の中にあつて不妊症を取扱う医師には新らしく課せられつつあるのではないだろうか，そしてこのことの発展そのものが不妊症の治療に大きなエネルギーを放出するであろう．

まとめ

再現性の乏しい妊娠現象，特に原因の不明確な症例の検討は当然科学性に乏しいことは認めざるを得ない．しかしながら不妊症という領域および妊娠現象そのもの，あるいは生物学的現象というものは科学の進歩にかかわらず生命現象を内在している限り，その現象の解明には常に困難さの存在を認識せずにはおれない．といつて数字に現われる形でのみ追い求めても不妊の治療目的である妊娠現象へ近づくことの困難さをも感ずる．

各種の治療の結果としての妊娠と偶然とも思われる妊娠との間に介在する共通すると思われる現象こそ，現在の不妊治療の医療の中で必要なものの一つではないだろうか，現に治療を中止したり，やむを得ず休院したり，転医ということを通じて起る無治療時の妊娠率（西村14.2%，卜部31%，金岡42.7%）の報告に接するとき，1．に述べたような偶然とも思われる症例の個々の経過が教えるものへの配慮と研究がなされなければならないのではなかろうかと考える．また，2．に述べたように妊娠率の歴史的傾向を昭和30年の始めから現在までの20年間を医学，産婦人科学の進歩と対比しながら考えて見ると，それぞれの報告者によつて，その条件に差こそあれ，昭和30年代と昭和40年後半とにそれほど大きな差は認められないといえよう．しかし妊娠例の原因別妊娠率を眺めて見ると医学の恩恵の大きさを,特に無排卵,手術療法などの症例の中に見出すことができる．原因別の治療効果が大きなのにかかわらず，全体としての変動が小さいことは，いうまでもなく小さな原因，あるいは原因不明，いわゆる機能性不妊と呼ばれる群のいかに多いこと，および現代医学で科学的に追求し難い患者群が多くを占めていることを示している．そこで著者は不妊症患者の基本的対処の仕方として考えられる一つに，個人としての治療のあり方と全体としての個人の治療のあり方という全く逆方向から思考するあり方（東洋医学的あり方と西洋医学的あり方）という2つの考え方の配慮の必要性が問われているように思う．

さて上述した3，4，5，を通じて20年を隔てた医療を本質的に眺めるとき，医学の生物学的側面の変化と社

会学的側面の変化に我々は正しく対応できているのだろうか，現代社会構造および日本の医療制度の中で医師として困難さを感ずるものに社会学的側面とのかかわり合い方と，西洋医学の中で個人としての患者の治療のあり方へのアプローチではなかろうか．

この二つの問題は患者と医師とのかかわり合に基礎がある点で共通しており，人間を中心に考えなければアプローチできない点で共通している．そのために，4．で述べた社会の影響による患者の性格と患者自身の性格をかねそなえた患者の理解と，患者が医療に対応するとき必ずしも正しい対応が出来てない患者をあるべき姿に導入する方法と，不妊症における医療の基本的認識とを不妊症を取扱う医師は学ばなければならない．このことは当然先ず医師としての人間が問われなければならない．そして人間医師を通じて患者に及ぼす影響の重要性を認識しなければならない．

これらのことの必要性は20年を隔てた現在，現代医療を対比して眺めれば自づと理解出来るのではないだろうか，再びこの点について述べると，現代医療は生物学的側面に比重がかかりすぎるため，社会学的側面の配慮によつて救われるであろう不妊患者がともすれば取り残されていることが妊娠率の動向および偶然との出合の中に見出されると言えるのではなかろうか．また現代の社会構造によつて現代の患者は20年前の患者より当然社会から受けている精神葛藤は強く，したがつて患者自身の持つ人間としてのエネルギーを十二分に放出することが出来なくなつている．この人間自身の持つエネルギーと言う考えは妊孕現象を考える場合に無配慮であることはできない一つである．この人間自身の持つエネルギーを十二分に放出する方法について社会学的側面より種々の方法が報告されている．その中で大きな比重を占めるものに主体性あるいは個人主義に基づく自己への自立であると考えている．それは人間のあるがままの姿への接近とその認識が最も有用に自己のエネルギーを放出出来る状態であると考えるからである．

挙子希望ということは人間の基本的欲望といえるほどに強い願望であるため，その願望を満すために不妊患者は真剣そのものである．このことは患者自身が神経集中あるいはとらわれの身になり易い状態にあるといえる．また現代社会構造の中で育つているとき，ひとはともすれば科学的という言葉によつて生物学的現象である妊娠を純科学的現象と妄想し易く，そのことによつて常に自己の間近に妊娠が待ちかまえているという感覚にとらわれて，この心理状態に気づかないことによる不安に満たされて生活し易い．またある目的を遂行する場合に自己自身の持つエネルギーを撥揮しようと努力しているようでも，その認識の裏に自己以外のものに転稼したままでそれに気づかず行動している．このような行動はとらわれの行動にすぎないことに気づかないために起る不安の中に生活し易い．

これらの不安環境の中にある人間は自己の持つ生物学的エネルギーは十二分に撥揮することはできないことは事実である．したがつてこの不安環境からの脱出を支えることが先づ必要な治療の出発点ではなかろうか，この為に今の自己のあるがままの姿を認識させねばならないのである．

"Philosophy of Sterility"

Hiroshi Urabe

Dep. of obst. & Gynec. Japan
Baptist Hospital

For many years I have participated in the treatment of sterility and have had many surprising experiences which were difficult to understand. Every time I had these experiences I wondered just exactly what sterility is.

Man is made up of body, spirit, mind and soul which cannot be separated. It is therefore important that we treat the patient as a whole person when we treat his or her sterility problem. I have, therefore, realizing that medicine must exist for the benefit of persons, stated here what the ideal treatment of sterility should be.

After twenty years of attending the sterility society, I have stated the changing trends in pregnancy rates, understand of unexpected pregnancy, changes in social organization, and origin of medicine. Since many of today's patients are very insecure living in their environment and are wanting support in escaping from this uneasiness, we can use this as a starting point in helping them as we treat their sterility.

One method of accomplishing this is to be sure she understands herself by leading her to independent self-discovery and self-acceptance.

(受付：昭和53年3月27日)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

DETERMINATION OF FRUCTOSE AND GLUCOSE IN SEMEN : EVALUATION AND COMPARISON OF COLORIMETRIC AND ENZYMATIC METHODS

Masanobu MOTOSHIMA, M. D.*
Diane S. Fordney SETTLAGE, M. D., M. S.
Section of Reproductive Biology, Department of Obstetrics and Gynecology,
University of Southern California School of Medicine,
Los Angeles, California 90033
* Present adress ; 5-9 Nishimatsuejo-Machi Yatsushiro-City,
Kumamoto-Ken 866

Abstract: Carbohydrates, especially, fructose and glucose, are important energy source for sperm. The assay of semen fructose and glucose is an essential examination for the treatment of the male infertility. Resorcinol method has long been used for the determination of semen fructose. Recently an enzymatic method by which both fructose and glucose can be assayed at the same time has been developed. This technique, HK-PGI method, is very specific for glucose and fructose, and more accurate than the former. Disadvantage of the latter is saturation of the reagents. It occurs when glucose and fructose concentrations are more than 4,000 ug/ml. Another disadvantage is that complete purification of the reagents could not be achieved yet and that then correction of the values obtained must be necessary. But the greatest advantage of the HK-PGI method is that fructose and glucose can be assayed from a very small sample source at the room temperature and it is very available for the determination of seminal carbohydrates.

Introduction

Until 1945, the reducing substance in semen was believed to be glucose (McCarthy, J. F. et al. 1927, Hotchkiss, R. S. et al. 1938, Huggins, C. et al. 1942. MacLeod, J. et al. 1942). In 1945, Mann identified fructose as the major reducing substance in semen (Mann, T. 1945, Mann, T. 1946). It was not until 1961 that a small amount of glucose was definitely identified in semen (Hornstein, 0.1961) witha concentration of 1/10 to 1/25 that of fructose (Hornstein, O. 1961, Eliasson, R. 1965, Mann, T. et al. 1966, Münzel, M. et al. 1965, Peterson, R. N. et al. 1971, Rassner, G. 1970). Recent reports have established that semen glucose, despite its low concentration, has as important a role for sperm metabolism as fructose (Freund, M. et al. 1958, Peterson, R. N. et al. 1969). The first method for fructose determination in biological fluids was published by Seliwanoff in 1887. This method utilized the color reaction between fructose and resorcinol. In 1934, this technique was considerably improved by Roe (1934) and a deeper color with better sensitivity could be achieved. This modification was then adapted for the measurement of semen fructose by Mann in 1946 and 1948. In last 10 years, two enzymatic methods have been developed for the determination of glucose (Bergmeyer, H.-U. 1963, Eliasson, R. 1965, Hornstein, O. 1961. Mann, T. et al. 1966, Münzel, M. et al. 1965, Nennstiel, H.-J. et al. 1969, Peterson, R. N. et al. 1969, Peterson, R. N. et al. 1971, Pfleiderer, G. et al. 1957, Slein, M. W. 1963). One of these can also be used to assay fructose concentration in semen.

The purpose of this paper is the evalua-

tion and the comparison of a colorimetric and an enzymatic method for the determination of fructose in human semen with particular attention to technical problems which might arise during such assessments.

Materials and Methods

I. Materials

Semen was obtained from healthy donors with proven fertility. It was collected manually into glass beaker and processed after liquefaction.

II. Resorcinol Method

For the determination of fructose in human semen with the colorimetric method, Settlage's modification (Settlage, D. S. F. 1971) of Mann's technique (Mann, T. 1964) was used. Accordingly, 0.1 ml of the semen sample, 2.0 ml distilled water, 0.5 ml 0.2 N $Ba(OH)_2$ (J. T. Baker Chemical No. 1006) and 0.5 ml 5% $ZnSO_4$ (J. T. Baker Chemical No. 4382) were added to centrifuge tubes. They were mixed briefly on a vortex mixer and centrifuged at 500 g (1,500 rpm) for 10 minutes (International Portable Refrigerated Centrifuge PF-2). After centrifugation, 1.0 ml of the supernatant, 1.0 ml of distilled water, 2.0 ml of 1% ethanolic resorcinol (Baker & Adamson No. 2167) solution and 6.0 ml of 30% HCl (Baker & Adamson No. 1778) were mixed on a vortex mixer and incubated in a water bath of 90°C for 10 minutes. Absorbance was measured after cooling at room temperature.

1. Maximal absorbance and standard curves.
   Scanning of standard fructose solutions was done initially with Coleman double beam spectrophotometer (Model 124). Fructose standard solutions of varying concentrations were then read with the Shimadzu spectrophotometer (QV-50) at the identified peaks of 405 and 480 nm.
2. Effect of incubation temperature on the assay.
   Standard fructose solutions of varying concentrations were incubated in a water bath at 80°C or at 90°C for 10 minutes in order to evaluate the effect of different incubation temperatures.
3. Stability of the color reaction produced.
   Duplicate samples of standard fructose solutions were prepared (Group A and B). Repeated readings were taken at 480 nm every 10 minutes begining at 10 minutes after incubation for 90 minutes and every 30 minutes for the next 60 minutes. Next, triplicate samples of standard fructose solutions were read at 405 nm immediately and 72 hours after incubation. After first reading, samples were kept at 4°C.
4. Effect of glucose present in samples on the assay for fructose.
   Varying known amounts of glucose were added to varying known amounts of fructose and these solutions were read at 405 nm.

III. Hexokinase-Phosphoglucose Isomerase Method

The principle of this method is shown in Figure 1. Fructose or glucose is phosphorylated to fructose-6-phosphate (F-6-P) or to

$$\text{GLUCOSE}+\text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{HK}} \text{G-6-P}+\text{ADP}$$

$$\text{FRUCTOSE}+\text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{HK}} \text{F-6-P}+\text{ADP}$$

$$\text{G-6-P}+\text{NADP}^{+} \xrightleftharpoons{\text{G-6-PDH}} \text{GLUCONATE-6-P}+\text{NADPH}+\text{H}^{+}$$

$$\text{F-6-P} \xrightleftharpoons{\text{PGI}} \text{G-6-P}$$

Fig. 1 Principle of the HK-PGI Method

glucose-6-phosphate (G-6-P) by adenosine triphosphate (ATP) and hexokinase (HK). G-6-P is oxidized with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH) and nicotinamide-adenine-denucleotide phosphate (NADP) to gluconate-6-phosphate. Thus, reduced nicotinamide-adenine-nucleotide phosphate (NADPH) is obtained. The amount of NADPH is equivalent to the amount of glucose. NADPH is determined by virtue of its absorbance at 340 nm and thus glucose is assayed. F-6-P is converted into G-6-P by phosphoglucose isomerase (PGI). G-6-P is then converted to gluconate-6-phosphate and NADPH is measured again. The fructose value is obtained by substracting the absorbance reading before adding PGI from the reading after adding PGI. The technique we used is a modification of the procedure as reported by Nennstiel et al. (1969).

A 0.1 ml test sample was mixed with 1.0 ml of 0.33 N perchloric acid (PCA) (BMC No. 15900) on a vortex mixer briefly and then centrifuged at 20,000 g for 20 minutes (Sorvall RC-2B) to effect deproteinization. Next, 0.25 ml of the supernatant was neutralized with 2.5 ml triethanolamine buffer (BMC No. 15931). The mixture of the reagents (MR) containing of 0.1 ml NADP, 0.1 ml ATP, 0.02 ml HK/G-6-PDH for each determination was prepared (BMC No. 15931). The neutralized sample was then mixed with 0.22 ml of MR on a vortex mixer. The absorbance was read at 340 nm with the Shimadzu spectrophotometer 15 minutes after mixing. Fructose was assayed 15 minutes after adding 0.025 ml of PGI (2 mg/ml ; BMC No. 15433) to the samples.

1. Maximal absorbance and standard curves.
   Standard fructose solutions were scanned with the Coleman double beam spectrophotometer and standard curves for glucose and fructose were establishd with the Shimadzu spectrophotometpr at the identified peak of 340 nm.
2. Stability of absorbance readings.
   In order to assess the stability of fructose values in this method, we read the absorbance of the prepared samples 24 hours, 48 hours, and one week after preparation of the solutions. The samples had been stored 4°C after reading during that time.
3. Minimum speed and duration of centrifugation for elimination of protein.
   For this purpose, pooled semen sample was first dialysed against distilled water for 3 days at 4°C to remove fructose. Centrifugation at 10,000, 15,000, and 20,000 g was done for dialysates treated with PCA for 1, 5, 10, and 20 minutes and in some cases for 30 and 60 minutes respectively. An additional sample was centrifuged at 30,000 g for 90 minutes to attempt complete elimination of protein. Following this centrifugation of samples at differing speeds and durations stated earlier, absorbances for all samples were determined at 340 nm to evaluate protein interference in these fructose free samples.
4. Effect of deproteinization with PCA on fructose content.
   Dialysed semen samples were devided into two groups. The samples of the first group (Group C) were adjusted to fructose concentration of 1,000, 2,000, 3,000, and 4,000 ug/ml respectively, and assayed as described above. Thus, varying known amounts of fructose were added to the samples in the first group prior to deproteinization. In contrast, the samples of second group (Group D) were first deproteinized and then adjusted to the same fructose levels of the samples of the first group. Fructose concentrations were then determined enzymatically on each group.
5. Effect on fructose values due to incomplete purification of the reagents.
   At the present time, a complete purification of HK as well as of G-6-PDH has not been achieved, so there are traces of PGI present in both HK and G-6-PDH (Klotzsch, H. et al. 1963, Rassner, G. 1970, Schmidt, F. N. 1961). In order to determine the conversion rate of fructose to F-6-P to G-6-P caused by the PGI traces present in HK and G-6-PDH, and hence erroneously lower fructose levels and higher glucose levels, we did the following experiments. Standard fructose solutions of 500, 1,000, 1,500, 2,000, 2,500, 3,000, 3,500, and 4,000 ug/ml were prepared. After adding MR to the samples, we measured the absorbance of NADPH every 5 minutes for an hour and every 10 minutes for an additional hour with Shimadzu spectrophotometer.

IV. Comparison of both assays.

In order to evaluate data reported by one or the other fructose determination methods, and to decide whether there are advantages to one over the other in certain sitiations, a comperative study was done.

1. Standard curve characteristics.
   Standard fructose solutions of lower concentration (0–5,000 ug/ml) and higher concentration (0–15,000 ug/ml) were read by both methods with Shimadzu spectrophotometer and the characteristics of both standard curves were compared.
2. Difference in obtained values.
   The fructose concentration in frozen

semen sample was determined by both methods simultaneously and values were plotted comperatively.

V. Statistical analysis.

The student's T test was used for statistical evaluation throughout the study. P values of <0.05 were considered significant.

Results

I. Resorcinol method characteristics

1. Maximal absorbance and standard curves
There are two peaks of 405 and 480 nm as shown in Figure 2. The fructose standard curve which was read at 405 nm is shown in Figure 3 and is linear up to 15,000 ug/ml.
2. Effect of incubation temperature on assay
As shown in Figure 4, the color reaction does not develop completely at 80°C. The values obtained from samples incubated at 80°C are approximately 20% lower than those samples incubated at 90°C. The difference is significant ($P<0.01$).
3. Stability of the color produced
The color produced is stable. Absorbance does not essentially change for 3 days (Table 1 and 2). However, there is a tendency for absorbance to be slightly higher 72 hours later.
4. Effect of glucose present in samples on the assay for fructose.
As can be seen in Table 3, there is no interference by glucose with fructose assay except when 20,000 ug/ml of glucose were added to 1,000 ug/ml of fructose ($P<0.01$).

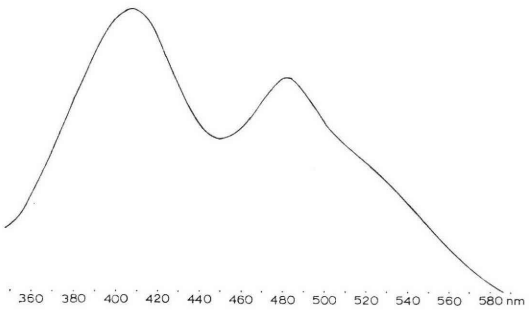


Fig. 2 Scan of Fructose by Resorcinol Method

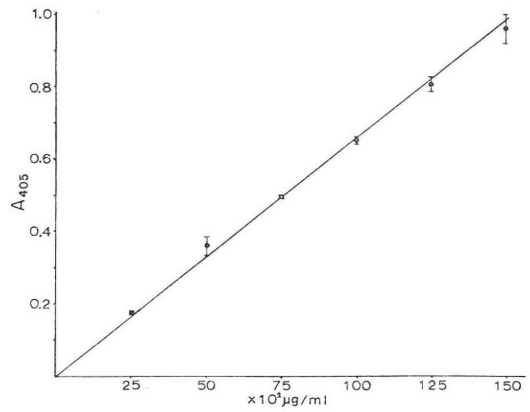


Fig. 3 Standard Curve for Fructose (Resorcinol Method)

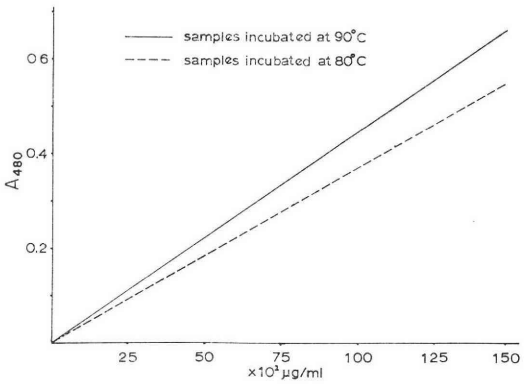


Fig. 4 Effect of Temperature on the Assay (Resorcinol Method)

II. HK-PGI method characteristics.

1. Maximal absorbance and standard curves.

Table 1 Variation in absorbance readings repeated at increasing intervals from 10 to 150 minutes after incubation (480nm)

	Group A Fructose concentration (ug/ml)			Group B Fructose concentration (ug/ml)		
	5,000	10.000	15,000	5,000	10,000	15,000
X	0.232	0.444	0.66	0.244	0.438	0.65
SD	0.066	0.007	0.02	0.003	0.005	0.01

Table 2 Stability of absorbance reading (405 nm)

		Fructose concentration (ug/ml)					
		2,500	5,000	7,500	10,000	12,500	15,000
Immediate absorbance reading (N=3)	X	0.178	0.357	0.495	0.65	0.82	0.97
	SD	0.005	0.025	0.004	0.01	0.02	0.04
Absorbance reading 72 hr. later (N=3)	X	0.191	0.373	0.520	0.67	0.83	0.98
	SD	0.003	0.033	0.008	0.04	0.03	0.04
Change observed		NS*	NS	P<0.01	NS	NS	NS

NS* : Statistically not significant

Table 3 Effect of Glucose on the Resorcinol Fructose Assay

Fructose Concentration (ug/ml)		Control	Glucose Concentration Added (ug/ml) 1,000	2,000	5,000	10,000	20,000
1,000	X	0.110	0.105	0.112	0.125	0.133	0.165
(N=3)	SD	0.012	0.001	0.005	0.006	0.008	0.009
Difference			NS*	NS	NS	NS	p<0.01
2,500	X	0.162	0.181	0.188	0.194	0.187	0.211
(N=2)	SD	0.020	0.021	0.008	0.010	0.016	0.013
Difference			NS	NS	NS	NS	NS
5,000	X	0.324	0.342	0.331	0.324	0.338	0.327
(N=3)	SD	0.016	0.005	0.022	0.007	0.009	0.006
Difference		NS	NS	NS	NS	NS	NS
10,000	X	0.62	0.62	0.62	0.62	0.65	0.64
(N=2)	SD	0.01	0.01	0.01	0.02	0.04	0.01
Difference		NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS* : Statistically not significant

There is a single peak of 340 nm. The standard curve for fructose is shown in Figure 5 and for glucose in Figure 6.

2. Stability of the absorbance readings.
The solutions are rather stable if the fructose samples are stored at 4°C, as shown in Figure 7. There is no significant difference in values 24 hours later exeept at the concentration of 2,500 ug/ml (P<0.05). However, after 48 hours, the absorbance readings become significantly lower in all concentrations (P<0.05) except 2,000 ug/ml.

3. Minimum speed and duration of centrifugation for elimination of protein.
The spectrophotometric peak of protein at 277 nm is still discernible in samples which had been centrifuged at 30,000 g for as long as 90 minutes. Practically, however, a centrifugation at 20,000 g for 20 minutes is sufficient to eliminate

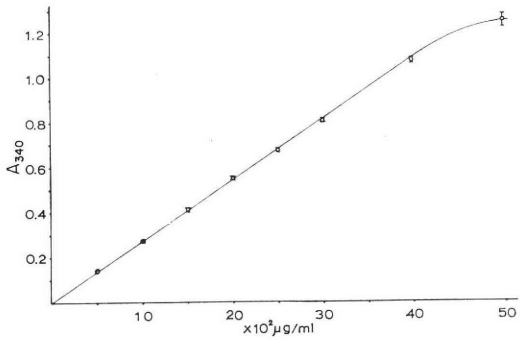


Fig. 5 Standard Curve for Fructose (HK-PGl Method)

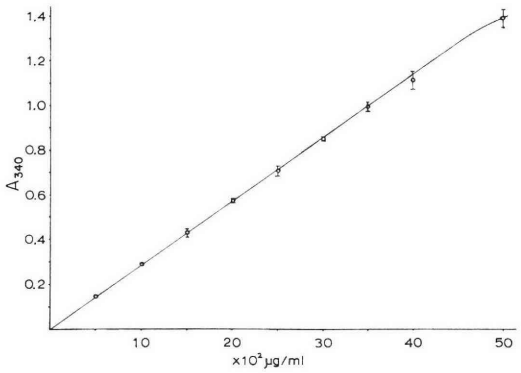


Fig. 6 Standard Curve for Glucose (HK Method)

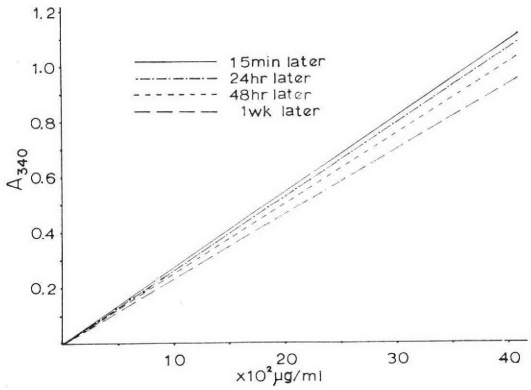


Fig. 7 Effect of Time on Fructose Assay (HK-PGl Method)

interfering protein at 340 nm, as shown in Table 4.

4. Effect of deproteinization with PCA on the assay.

A tendency for this method of deproteinization to lower fructose values slightly was noted (Table 5). The difference in fructose values, however, between samples to which fructose was added before or after deproteinization is statistically not significant. The values of both groups are also in good agreement with the standard curve.

5. Effect on fructose values due to incomplete purification of the enzymes.

The conversion from fructose to gluconate-6-phosphate and NADPH after adding MR is low but quite constant for at least 2 hours. Calculated conversion rate factors are listed in Table 6. At 15 minutes after mixing the fructose

Table 4 Absorbance of Fructose free Semen after Centrifugation at Various Speeds for Varions Durations (Duplicated Samples)

Speed (g)	Duration (min) 1	5	10	20	30	60
A. Absorbance before adding PGI						
10,000	0.029	0.020	0.018	0.008	0.004	0.004
	0.019	0.011	0.017	0.004	0.003	0.003
15,000	0.017	0.008	0.009	0.003	0.000	0.000
	0.017	0.011	0.005	0.005	0.000	0.000
20,000	0.017	0.010	0.004	0.003	—	—
	0.019	0.014	0.008	0.003	—	—
25,000	0.018	0.010	0.010	—	—	—
	0.018	0.011	0.009	—	—	—
B. Absorbance after adding PGI						
10,000	0.027	0.021	0.017	0.010	0.007	0.006
	0.020	0.018	0.012	0.012	0.007	0.006
15,000	0.020	0.014	0.014	0.005	0.003	0.000
	0.025	0.014	0.011	0.006	0.008	0.000
20,000	0.018	0.013	0.011	0.005	—	—
	0.024	0.016	0.014	0.006	—	—
25,000	0.017	0.014	0.013	—	—	—
	0.020	0.015	0.012	—	—	—

Table 5 Effect of Deproteinization on the Assay

		Fructose concentration (ug/ml)			
		1,000	2,000	3,000	4,000
Group C	X	0.265	0.574	0.85	1.09
(N=3)	SD	0.008	0.009	0.01	0.01
Group D	X	0.280	0.591	0.85	1.11
(N=3)	SD	0.005	0.008	0.01	0.01
Difference		NS	NS	NS	NS

NS* : Statistically not significant

Table 6 Conversion Rate from Fructose (ug/ml) to Glucose (ug/ml) after Adding MR

Time after adding MR (min)	Fructose concentration							
	500	1,000	1,500	2,000	2,500	3,000	3,500	4,000
15	5	15	20	25	30	35	40	45
20	10	20	30	40	50	60	70	80
25	15	25	40	55	70	80	95	110

with MR, approximately 1.2% of the original fructose concentration is converted to NADPH, 2.0% being converted at 20 minutes and 2.8% at 25 minutes.

III. Comparison of both assay techniques.

1. Standard curve characteristics.
The HK-PGI method is very accurate for lower concentrations of fructose and glucose up to 4,000 ug/ml (Figure 8), but saturation occurs in the concentrations higher than 5,000 ug/ml (Figure 9). On the other hand, the resorcinol method is more variable in the lower concentrations (Figure 8) but no saturation of the reagents occurs up to at least 15,000 ug/ml of fructose (Figure 9).
2. Differences in obtained values.
In semen samples, the fructose concentration obtained with the HK-PGI method is higher than the resorcinol method in all cases (Table 7), but the differences are not significant.

Discussion

The resorcinol method has long been used for fructose determination of semen and other biological fluids, but basic studies on this assay are quite minimal (Roe, J. H.

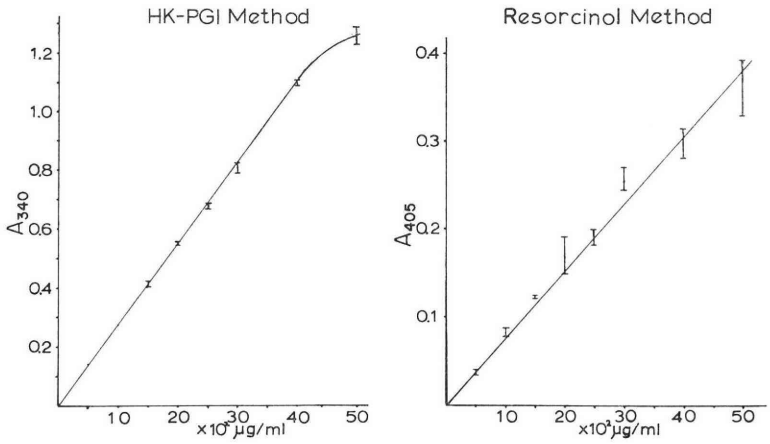


Fig. 8 Low Fructose Concentration

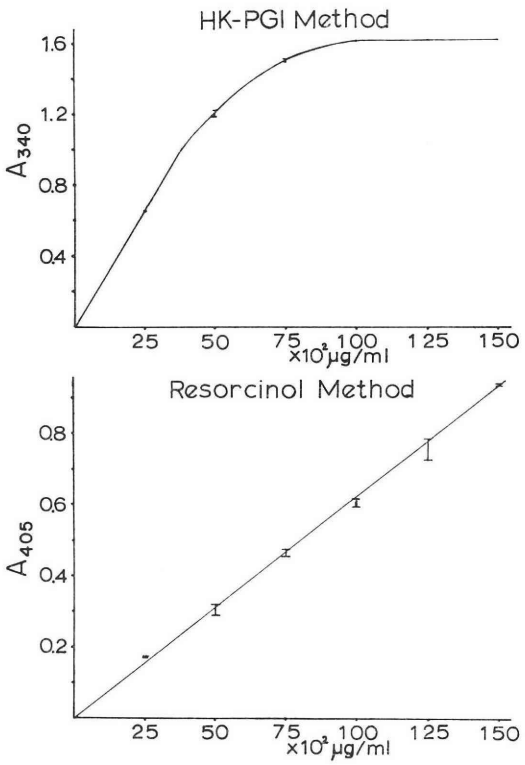


Fig. 9 High Fructose Concentration

Table 7 Comparison of Values

Case	HK-PGI method	Resorcinol method	Difference (%)
1	3590 ug/ml	3500 ug/ml	+2.5
2	2430 ug/ml	2250 ug/ml	+5.3
3	3800 ug/ml	3770 ug/ml	+0.8
4	4190 ug/ml	3940 ug/ml	+1.2
5	1370 ug/ml	1360 ug/ml	+0.7

1934, White, I. G. 1959). The maximal absorbance has been studied by White (1959), who reported only one peak at 480 nm. We identified another peak at 405 nm which was considerably higher than that at 480 nm. Therefore, we usually read the absorbance at 405 nm in our experiments. Roe (1934) stated that pentose and glucose can interfere with the resorcinol method. We could confirm that only very high concentrations of glucose interfere with only very low concentration of fructose. For practical purpose, this interference is unimportant, since human semen fructose concentration is very high and glucose concentration is very low (Eliasson, R. 1965, Mann, T. et al. 1966, Münzel, M. et al. 1965, Peterson, R. N. et al. 1971, Rassner, G. 1970).

Temperature levels and duration of incubation vary considerably among prior investigators. Roe (1934) incubated urine and blood samples at 80°C for 8 minutes in his determination of fructose. Mann heated samples at 80 to 85°C for 10 minutes in his first publication on the semen fructose assay (1948), but later he modified this to 90°C for 10 minutes (1964). Davis and McCune (1950) incubated for 2 minutes and did not report the temperature used. When White (1959) heated samples at 80 to 85°C, he found that the color did not develop completely in less than 20 minutes. Samples which were heated for only 10 minutes increased in absorbance readings after an hour at room temperature. We incubated the samples at 90°C for 10 minutes and color produced was very stable for at least 3 days. As shown in Figure 4, color does not develop completely in lower temperature. It should be stressed that temperature and duration of incubation must be always identical, since the color is dependent upon the velocity of a reaction at elevated temperature (Roe, J. H. 1934).

The HK-PGI method is highly specific and accurate, and is done at room temperature (Rassner, G. 1970, Klotzsch, H. et al. 1963, Schmidt, F. H. 1961, Schmidt, F. H. 1963). In spite of these advantages, there are some other problems. Nennstiel and Alich (1969) centrifuged samples at 15,000 g for 1 minute and Rassner (1970) used 20,000 rpm for 15 minutes to eliminate protein. In our experiment, even a sample which had been centrifuged at 30,000 g for 90 minutes contained protein, so complete elimination of denatured protein is extremely difficult to accomplish. However, the maximal absorbance of NADPH is located at 340 nm and that of seminal protein is at 277 nm. Samples are diluted with reagents and buffer as well. Therefore, in actuality, the centrifugation at 20,000 g for 20 minutes or 15,000 g for 30 minutes is adequate to sufficiently eliminate protein from a sample read at 340 nm. The speed and duration which Nennstiel and

Alich (1969) used are obviously slower and shorter. Rassner's method recording rpm is not comparable.

A major problem is that of incomplete purification of the enzymatic reagents. HK and G-6-PDH contain a small amount of PGI (Klotzsch, H. et al. 1963, Schmidt, F. H. 1961) and when MR is added to a sample containing both glucose and fructose, the traces of PGI present in MR start to convert fructose to G-6-P. The resulting error must be corrected, as the demonstrated conversion rate could be significantly affect glucose values. This is done by Rassner (1970) as well as by Schmidt (1961) in the following way. They continued to measure the absorbance even after the reaction of glucose with MR was almost finished, reading at least 3 times over a period of 6 minutes. They then corrected for the action of PGI impurities by connecting the slope as determined by these 3 absorbance readings plotted against the time following MR addition, thus extrapolating the initial value for glucose. This rather complicated procedure becomes very inconvinient with increasing numbers of samples, particularly since it requires one blank for each sample. In an attempt to simplify and shoten the procedure, we established correction standard curves and then calculated correction factors for given amounts of fructose present in samples at times read (Table 6). We then corrected for the action of PGI-traces by consulting the table for the appropriate value. We could demonstrate in our experiment that the table's accuracy is sufficient for the determination of glucose and fructose concentration in semen. Furthermore, we would like to emphasize its easy and rapid handling for multiple samples.

Saturation of enzymatic reagents cofronted us with a more serious problem of the enzymatic method. As we have shown in our standard curves for the enzymatic method (Figure 6 and 7), there is a perfect lineality, and thus accuracy as well, fructose and glucose values up to 4,000 ug/ml. Dilution of the sample is necessary for high values, possibly adding dilution error to the procedure. On the other hand, saturation does not occur even in very high concentrations of fructose in the resorcinol method.

Fructose concentrations obtained with HK-PGI method were higher than the resorcinol method as Rassner reported (1970), probably due to the higher sensitivity of the enzymatic assay. However, without significant differences it would not seem to be a practical advantage. Correspondence of the 2 techniques is quite good.

For thc determination of semen glucose, Münzel and Klingmüller reported that thin layer chromatography is convenient for semiquantitative assay but this is less sensitive (Münzel, M. et al. 1965). The glucose oxidase method has also been used recently (Hornstein, O. 1961, Eliason, R. 1965, Mann, T. et al. 1966, Münzel, M. et al. 1965, Peterson, R. N. et al. 1969, Peterson, R. N. et al. 1971). It is specific for β-D-glucose (Schmidt, F. H. 1963) with about a 1% interference from mannose, xylose, altrose and galactose (Bergmeyer, H.-U. et al. 1963, Froesch, E. R. et al. 1956). The HK method is specific for glucose (Rassner, G. 1970, Schmidt, F. H. 1961, Slein, M. W. 1963). Two studies regarding semen glucose assay have been reported with this method (Rassner, G. 1970, Nennstiel, H.-J. et al. 1969). The glucose concentrations obtained with HK method is generally consistent with the glucose oxidase method (Hornstein, O. 1961, Eliasson, R. 1965, Mann, T. et al. 1966, Münzel, M. et al. 1965, Peterson, R. N. et al. 1971, Rassner, G. 1970).

A great advantage of the HK-PGI method is the measurement of both glucose and fructose concentrations at the same time even when a sample is very small, which enables assessment of their relationship to each other under the same conditions.

We are very acknowledged to Drs. Robert M. Nakamura and Ekkehard W. Jecht for valuable suggestion and discussion.

This work is supported by the grant from Ford Foundation.

References

1) Bergmeyer, H.-U. and Bernt, E.: Method of Enzymatic Analysis. ed. by Bergmeyer, H.-U: p. 123, New York, Academic Press, 1963.
2) Davis, M. E. and McCune, W. W.: Fruc-

tolysis of human spermatozoa. Fertil. Steril. 1 : 362, 1950.
3) Eliasson, R. : Accurate determination of glucose in human semen. J. Reprod. Fertil. 9 : 325, 1965.
4) Freund, M. and MacLeod, J. : Effect of addition of fructose and of glucose on the fructolysis and motility of human semen. J. Appl. Physiol. 13 : 506, 1958.
5) Froesch, E. R. and Renold, A. E. : Specific enzymatic determination of glucose in blood and urine using glucose oxidase. Diabetes 5 : 1, 1956.
6) Hornstein, O. : Vergleichende Untersuchungen zum Fructose und Glucose-gehalt des menschlichen Spermaliquors. Ärch. klin. exp. Derm. 212 : 257, 1961.
7) Hotchkiss, R. S., Brunner, E. K. and Grenley, P. : Semen analyses of two hundred fertile men. Amer. J. Med. Sci. 196 : 362, 1938.
8) Huggins, C., Scott, W. W. and Heinen, J. H. : Chemical composition of human semen and of the secretion of the prostate and seminal vesicles. Amer. J. Physiol. 136 : 467, 1942.
9) Klotsch, H. and Bergmeyer, H.-U. : Method of Enzymatic Analysis. ed by Bergmeyer, H.-U. : p. 156, New York, Academic Press, 1963.
10) MacLeod, J. and Hotchkiss, R. S. : The distribution of spermatozoa and of certain chemical constituents in the human ejaculate. J. Urol. 48 : 225, 1942.
11) Mann, T. : Studies on the metabolism of semen. 2. Glycolysis in spermatozoa. Biochem. J. 39 : 458, 1945.
12) Mann, T. : Fructose, a constituent of semen. Nature 157 : 79, 1946.
13) Mann, T. : Fructose and fructolysis in semen in relation to fertility. Lancet 1 : 446, 1948.
14) Mann, T. : The Biochemistry of Semen and of the Male Reproductive Tract. ed. by Mann, T. : p. 239, London, Methuen & Co. Ltd., 1964.
15) Mann, T. and Rottenberg, D. A. : The carbohydrate of human semen. J. Endocr. 34 : 257, 1966.
16) McCarthy, J. F., Stepia, C. T., Johnston, M. B. and Killian, J. A. : Glycolysis in semen. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 25 : 54, 1927.
17) Münzel, M. and Klinngmüller, G. : Die Zuckerbestimmung im Spermaliquor mit der Dünnschichtchromatographie. Arch. klin. exp. Derm. 221 : 250, 1965.
18) Nennstiel, H.-J. and Alich, R. : Fruktosebestimmung im Ejakulat mittels Mikrolitersystem. Ärztl. Lab. 15 : 197, 1969.
19) Peterson, R. N. and Freund, M. : Glycolysis by washed suspension of human spermatozoa. Effect of substrate, substrate concentration and changes in medium composition on the rate of glycolysis. Biol. Reprod. 1 : 238, 1969.
20) Peterson, R. N. and Freund, M. : Factors affecting fructose utilization and lactic acid formation by human semen. The role of glucose and pyruvic acid. Fertil. Steril. 22 : 639, 1971.
21) Pfleiderer, G. and Grein, L. : Eine enzymatische Bestimmung der D(+)Glucose im Blut. Biochem. Z. 328 : 499, 1957.
22) Rassner, G. : Quantitativ-enzymatische Bestimmung von Glucose, Fructose und Hexosephosphaten im Spermaplasma in einem Arbeitsgang, Ärch. klin. exp. Derm. 236 : 115, 1970.
23) Roe, J. H. : A colorimetric method for the determination of fructose in blood and urine. J. Biol. Chem. 107 : 15, 1934.
24) Schmidt, F. H. : Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. Klin. Wschr. 39 : 1244, 1961.
25) Schmidt, F. H. : Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden. Internist 4 : 554, 1963.
26) Seliwanoff, T. : Notiz über eine Fruchtzuckerreaction. Ber. chem. Ges. 1 : 181, 1887.
27) Settlage, D. S. F. : Establishment of normal parameter in semen analysis of the rhesus monkey (Macaca mulatta). Thesis, University of California at Davis, December 1971.
28) Slein, M. W. : Method of Enzymatic Analysis. ed. by Bergmeyer, H.-U. : p. 117, New York, Academic Press, 1963.
29) White, I. G. : Studies on the estimation of glycerol, fructose, and lactic acid with particular reference to semen. Aust. J. exp. Biol. 37 : 441, 1959.

精液内果糖およびブドウ糖測定

元島正信

Diane S. Fordney SETTLAGE

Section of Reproductive Biology Department of Obstetrics and Gynecology University of Southern California School of Medicine

現住所：八代市西松江城町 5-9
元島産婦人科医院（院長：元島正信）

精液内果糖は，精子の最も重要なエネルギー原で，更に最近になり，精液内の少量のブドウ糖も，精子のエネルギー代謝に，大きな役割を果すこともわかってきた．

Resorcinol 法は，Resorcinol と果糖の反応を応用したもので，Mann が精液内に果糖を同定して以来，長い間使われている．最近，酵素法によって果糖とブドウ糖を同時に測定できる，HK-PGI 法が開発された．Resorcinol 法は，検体の加温が必要で，恒温槽の温度，加熱の時間に一定でなければならぬ．測定値のばらつきが大きいが，試薬の saturation はない．HK-PGI 法は，ブドウ糖および果糖に特異的で，測定値のばらつきがなく，室温下に正確な測定が行える．酵素試薬の purification が完全でないこと，果糖およびブドウ糖が高濃度の場合，試薬の saturation が起る欠点があるが，最大の長所は，検体が少い場合も，果糖とブドウ糖が同時に測定できることである．

（受付：昭和 53 年 2 月 20 日）

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

ヒト精液におけるロイシンアミノペプチダーゼ (LAP) とシスチンアミノペプチダーゼ (CAP)

Leucine Aminopeptidase (LAP) and Cystine Aminopeptidase (CAP) in Human Semen

名古屋大学医学部法医学教室
大矢正算　勝又義直　鈴木修
Masakazu OYA　Yoshinao KATSUMATA　Osamu SUZUKI

Department of Legal Mediine, Nagoya University School of Medicine

名古屋大学医学部産婦人科学教室
成田収　東出香二　下須賀洋一
Osamu NARITA　Koji HIGASHIDE　Yoichi SHIMOSUKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine

ヒト精液中の leucine aminopeptidase (LAP) と cystine aminopeptidase の両活性を，竹中法により測定，検討を加えるとともに，精液と血清における本酵素の生化学的性質を比較し，以下の成績を得た．

ヒト精液中には血清とくらべはるかに高い LAP, CAP 活性が認められ，これらはすべて精漿に存在していた．LAP, CAP 活性値は，精子濃度とはほとんど相関がみられなかつた．また，正常精液と不妊精液の LAP, CAP 値を比較しても，何ら有意の差が認められなかつた．しかしながら，本酵素は基質特異性，熱安定性，L-methionine 阻害に関して，妊婦血清の aminopeptidase (oxytocinase) と明らかに異つた態度を示した．

以上より，ヒト精漿の aminopeptidase の生理的意義は現在のところ不明であるが，妊婦血清中の oxytocinase とは全く異なる役割を演じているものと考えられる．

緒　言

生殖能力の有無は，産婦人科や泌尿器科においてはもちろんのこと，法医学においても，民事上は結婚，離婚，認知，相続などに関して，刑事上はわいせつ姦淫に関して問題となることがある．男性側の因子としては精子が最も重要であるが，一方，ヒト精液中には多数の酵素が含まれており，これまでこれらの酵素と受胎能との関係がいろいろ議論されている[1]．

Aminopeptidase は exopeptidase に属する蛋白分解酵素で，ペプチド鎖のN末端に存在する α-アミノ酸を遊離させる．本酵素はヒトの臓器体液中に広く分布しているが，ヒトの精液中にはとくに強い活性が認められる[2]．Leucine aminopeptidase (LAP) はN末端に leucine が，cystine aminopeptidase (CAP) は cystine が存在する場合に，これらをペプチド鎖から切離する酵素であり，それぞれ人工基質 L-leucyl-β-naphthylamide あるいは L-cystine-di-β-naphthylamide を用いて容易に比色測定しうる[3][4]．とくに CAP は Oxytocinase と事実上同一にみなすことができ，oxytocinase 活性の測定は CAP 活性を測定することにより代用しうる[4]．LAP, CAP は共に妊娠の進行に伴つて妊婦血清中に増加し，胎盤機能の動向を適確に反映しているため，産婦人科領域においては胎盤機能の検査法として重

要視されている[5)6)].

一方，LAP, CAP は共にヒト精液中には血清とくらべはるかに高い活性が認められるが[7)8)]，その生理的役割，とくに受胎能との関係についてはほとんど明らかにされていない．今回 aminopeptidase の生理的意義を解明する一端として，ヒト精液中の LAP, CAP 両活性を測定，検討を加えるとともに，精液と血清における本酵素の生化学的性質を比較し，若干の知見を得たので報告する．

材料と方法

1．血清

正常非妊婦25例および妊娠末期における妊婦18例から静脈血を採取し，血清を遠心分離した．

2．精液

名古屋大学医学部産婦人科における不妊患者の夫40例および一般妻子ある男子22例から用手法により精液を採取した．精液量，精子濃度，運動率，奇形率などを調べた後，一般男子精液は直ちに12,000g 10分間遠心し，精漿と精子成分とを分離した．精子細胞は同一人の精液量と等量の生理食塩水に浮遊させ，凍結融解を10回反復した．

3．LAP 活性の測定法

竹中法[9)]に準じて行つた．基質液として L-leucyl-β-naphthylamide·HCl (40mg/dl) を使用し，酵素反応によつて分離された β-naphthylamine を p-dimethyl-aminobenzaldehyde にて発色させ，465nm で比色測定した．竹中法に従つて，試料100ml が1時間に1mg の β-naphthylamine を遊離させるをもつて，1単位とした．

4．CAP 活性の測定法

基質液として L-cystine-di-β-naphthylamide・HCl (40mg/dl) を使用するほかは，竹中法[9)]による LAP 活性の測定と同様に行い，同一単位で表わした．

成　績

表1は精液（不妊患者の夫と一般正常男子の合計），正常血清，妊婦血清における LAP, CAP 活性値を表わしたものである．精液の LAP は正常血清とくらべ平均約140倍，妊婦血清とくらべても約60倍の強い活性を示している．精液の CAP は妊婦血清の約7倍の値を有している．正常血清では CAP 活性が測定しえないほど低い．LAP/CAP は精液が平均110であるのに対し，妊婦血清では15と著しい差がある．

表2は正常男子精液ならびにそれぞれから分離した精漿と精子浮離液における LAP, CAP 活性値を表わしたものである．両活性値共に精液と精漿とはほとんど同じであり，精子浮遊液には無視しうるほどの活性しか認められない．

表3，表4，表5は不妊患者の夫の精液における LAP, CAP 活性値を表わしたものである．表3は精子濃度40×10⁶/ml 以上の正精子症群，表4は精子濃度40×10⁶/ml以下の乏精子症群，表5は無精子症群である．こ

表1　精液，正常血清，妊婦血清における LAP, CAP, 活性値

	例数	LAP(単位) 平均値 ±標準偏差	CAP(単位) 平均値 ±標準偏差	LAP/CAP
精　液	62	5,724±2821	52±28	110
正常血清	25	40± 12	0	／
妊婦血清	18	104± 33	7± 2	15

表2　正常精液，精漿，精子浮遊液における LAP, CAP 活性値

	例数	LAP(単位) 平均値 ±標準偏差	CAP(単位) 平均値 ±標準偏差	LAP/CAP
正常精液	22	5,268±2942	47±25	112
精　漿	22	5,370±3025	48±25	112
精子浮遊液	22	0	0	／

表3　不妊正精子症の精液における LAP, CAP 活性値

No.	精子濃度 (×10⁶/ml)	LAP(単位)	CAP(単位)	LAP/CAP
1	59	8,700	117	74
2	113	6,900	65	105
3	73	3,000	40	75
4	61	8,600	56	154
5	160	2,700	16	174
6	125	5,200	34	153
7	70	6.000	50	121
8	47	9,800	59	167
9	90	6,200	42	149
10	76	5,500	44	124
11	41	4,400	31	142
12	120	7,900	69	115
13	88	15,200	151	101
14	65	4,900	55	90
15	100	2,100	37	58
16	55	4,700	35	134
17	64	2,100	18	116
18	63	2,600	31	84
平均	82	5,900	53	110

表 4　不妊乏精子症の精液における LAP, CAP 活性値

No.	精子濃度 (×10⁶/ml)	LAP(単位)	CAP(単位)	LAP/CAP
1	32	12,500	132	95
2	10	6,100	48	127
3	36	5,700	78	73
4	11	6,600	69	96
5	35	3,100	24	130
6	35	6,300	43	145
7	26	8,100	81	100
8	13	5,100	64	79
9	21	5,500	25	220
10	36	7,800	69	113
11	35	6,900	83	116
12	33	2,700	27	100
13	17	2,700	29	93
14	2	6,800	52	130
15	4	6,800	59	115
16	9	8,300	81	103
17	8	1,600	22	73
平均	21	6,200	58	107

表 5　不妊無精子症の精液における LAP, CAP 活性値

No.	精子濃度 (×10⁶/ml)	LAP(単位)	CAP(単位)	LAP/CAP
1	0	3,100	44	69
2	0	4,800	31	153
3	0	6,600	47	140
4	0	5,000	42	119
5	0	7,800	81	97
平均	0	5,400	49	111

れらはすべて各人によつて活性値の高いものから低いものまでいろいろであり，精子濃度と活性値にはとくに相関がみられない．平均値においても，LAP, CAP 活性共に正精子症群，乏精子症群，無精子症群の間に有意の差はみられない．また，これらの値は表 2 に示した正常精液における値とほとんど等しい．

図 1 は精漿，正常血清，妊婦血清を温度を変えて30分加熱した場合の LAP の残存活性を示したものである．精漿と正常血清の LAP は60°C までは安定であり，65°C 以上では急激に失活している．妊婦血清の LAP は 50°C までは安定であるが，55°C で失活しはじめ，60°C では大部分消失する．

図 2 は精漿と正常血清を温度を変えて30分加熱した場合の CAP の残存活性を示したものである．精漿の CAP は LAP よりやや安定で，70°C で大部分失活する．妊婦血清の CAP は LAP の場合と同様の傾向を

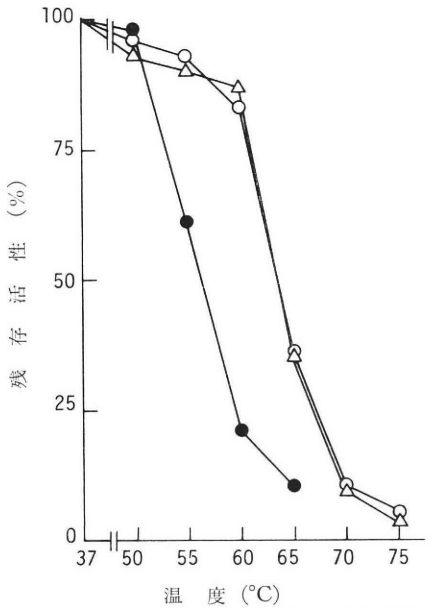


図 1　30分加熱による LAP の残存活性
—△—△—：精漿
—○—○—：正常血清
—●—●—：妊婦血清

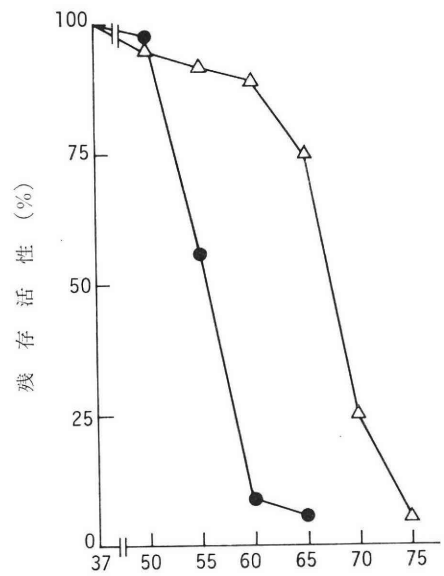


図 2　30分加熱による CAP の残存活性
—△—△—：精漿
—●—●—：妊婦血清

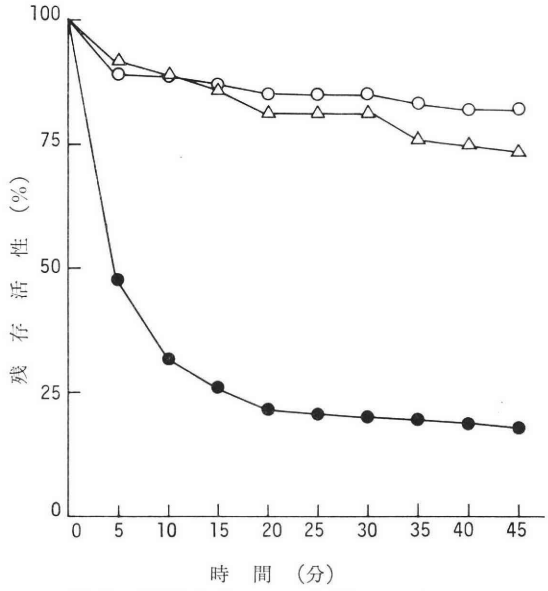


図 3　60°C 加熱による LAP の残存活性
—△—△—：精漿
—○—○—：正常血清
—●—●—：妊婦血清

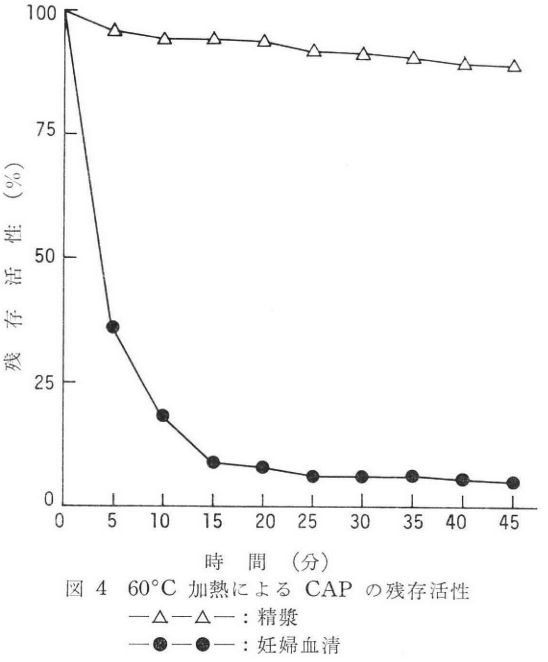


図 4　60°C 加熱による CAP の残存活性
—△—△—：精漿
—●—●—：妊婦血清

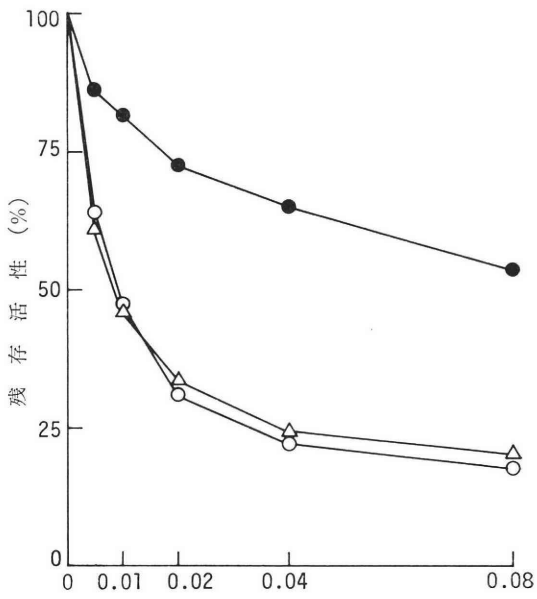


図 5　L-methionine 阻害による LAP の残存活性
—△—△—：精漿
—○—○—：正常血清
—●—●—：妊婦血清

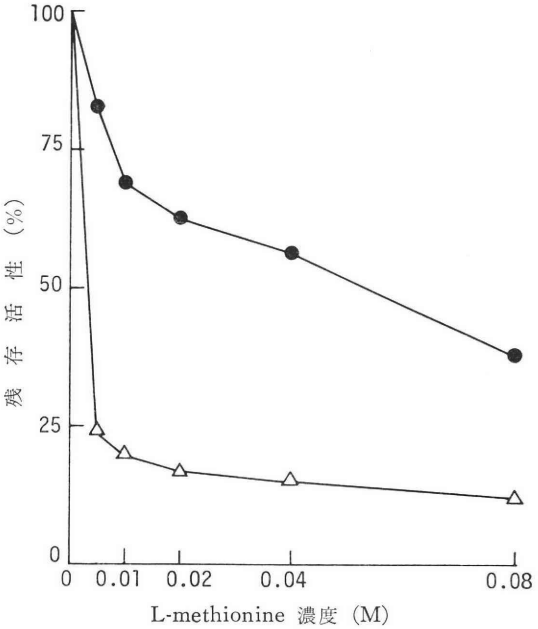


図 6　L-methionine 阻害による CAP の残存活性
—△—△—：精漿
—●—●—：妊婦血清

示している．

図3は精漿，正常血清，妊婦血清を60°C にて時間を変え加熱した場合の LAP の残存活性を示したものである．精漿と正常血清では同程度に安定であるが，妊婦血清では30分の加熱によつて大部分失活する．

図4は精漿と妊婦血清を60°C にて時間を変え加熱した場合の CAP の残存活性を示したものである．精漿では非常に安定であるが，妊婦血清では30分の加熱によつてほとんどの活性を失う．

図5は精漿，正常血清，妊婦血清の LAP を阻害剤で

ある L-methionine の濃度を変えて測定した場合の残存活性を示したものである．精漿と正常血清では 0.02 M の濃度で 2/3 ほどが阻害されるに反し，妊婦血清では 1/3 ほどしか阻害されない．

図6は精漿と妊婦血清の CAP を阻害剤である L-methionine の濃度を変えて測定した場合の残存活性を示したものである．いずれも LAP とくらべ若干強く阻害されるが，ほぼ LAP の阻害傾向と同様である．

考　察

ヒト精漿中に大量の aminopeptidase が存在することは，最初 Lundquist ら[2] によつて報告された．その後 LAP に関しては，Krampitz と Doepfmer[7] がヒト精漿において血清の3～5倍の活性を認めたのが最初であるが，CAP に関しては未だ報告がみられない．我々の測定結果，ヒト精液の LAP は正常血清の約140倍，妊婦血清の約60倍とはるかに強い活性が認められた．また，精液の CAP は妊婦血清の約7倍の活性を示した．精液中にこのような著しく高い活性の存在は，本酵素が生理的に何らかの重要な意味を持つのではなかろうかと，当然予想されるところである．Thorsteinsson[10] はウサギやウシとくらべヒトの精漿が最も大量の aminopeptidase を含んでいるところから，本酵素はゲル形成蛋白の分解に重要な役割を果しているのではないかと主張した．Morvay ら[8] は本酵素が精液を液化，均一化することにより受精に関与している可能性も否定できないと述べ，CAP 活性の測定が受精能を知る補助的パラメーターになりうるとした．しかしながら，我々の測定結果では，精液の LAP，CAP 値は精子濃度ととくに相関がみられたわけではなかつた．さらに，正常精液と不妊精液を比較しても，活性値に何ら有意の差を見い出すことはできなかつた．

これまですでに，正常血清の aminopeptidase は LAP 活性のみで CAP 活性を欠いており，妊娠時に母体の血中に出現する aminopeptidase は LAP，CAP 両活性を有していることが明らかとなつている[11]．一方，精漿の aminopeptidase は LAP/CAP が 110 前後であるのに対し，妊婦血清の aminopeptidase は15と両者の間にも基質特異性の違いが認められた．正常血清の CAP は活性が測定しえないほど低く，精漿と比較することができなかつた．ただし，両者は基質特異性が同じで，LAP/CAP が110前後であつても矛盾はない．

我々は先に，正常血清の LAP は60°C 30分の加熱に安定で，0.02M L-methionine に阻害されるのに対して，妊婦血清の酵素は60°C 30分の加熱により失活し，0.02M L-methionine に阻害されないことを明らかにした[5][11]．今回の実験によつて精漿と血清を比較したところ，精漿の aminopeptidase は60°C 30分の加熱に安定であり，0.02M L-methionine 阻害に感受性を示した．これは精漿の aminopeptidase が正常血清の LAP とは類似しているが，妊婦血清の酵素とは明らかに異つたものであることを示している．

以上我々の研究によつて，ヒト精漿の aminopeptidase は妊婦血清中に出現する酵素と基質特異性，熱安定性，L-methionine 阻害の3点に関して異つた態度を示すことが明らかとなつた．妊婦血清中の aminopeptidase は oxytocin を不活化し，oxytocinase と同一に見なしうるものである[3][4]．したがつて，ヒト精漿の aminopeptidase の生理的役割は現時点ではまだ不明であるとしかいえないが，少くとも妊婦血清中の oxytocinase とは全く異なる役割を演じているものといえよう．

Aminopeptidase は人体内においてはほとんどの臓器体液中に広く分布しているが，前立腺にもかなりの活性がみられるため，ヒト精漿の aminopeptidase は前立腺から由来するものとされている[12][13]．前立腺以外では，精巣，精巣上体，副精管に強い酵素活性の存在することが知られている[10]．精嚢には aminopeptidase 活性がみられない[13]．Vanha-Perttula[14] は精細管が本酵素の産生部位としている．このように，本酵素の由来に関しては，まだ完全に明確にされているとはいえず，前立腺由来ということにも問題がないわけではない．LAP，CAP はいずれも精子成分にはほとんど活性がみられないので，本酵素は少なくとも精子から由来するものではないと考えられる．いずれにしても，本酵素の生理的意義の解明にあたつては，まずその由来部位を決定することが，今後の問題であろう．

結　語

ヒト精液中には血清とくらべはるかに高い aminopeptidase (LAP, CAP) 活性が認められ，これらはすべて精漿に含まれていた．精液の LAP, CAP 値は精子濃度ととくに相関がみられなかつた．また，正常精液と不妊精液との LAP, CAP 値を比較しても，何ら有意の差がみられなかつた．ヒト精漿の aminopeptidase は基質特異性，熱安定性，L-methionine 阻害に関して妊婦血清の aminopeptidase (oxytocinase) と明らかに異なつた態度を示した．以上より，本酵素の生理的意義は現在のところ不明であるが，妊婦血清中の oxytocinase とは全く異なる役割を演じているものと考えられる．

文　献

1) Mann, T.: Protein constituents and enzy-

mes of the seminal plasma, The Biochemistry of Semen and of the male Reproductive Tract: p. 161, London, Methuen & Co. Ltd, 1964.
2) Lundquist, F., Thorsteinsson, T. & Buus, O.: Purification and properties of some enzymes in human seminal plasma, Biochem. J. 59 : 69, 1955.
3) Green, M. N., Tsou, K. C., Bressler, R. & Seligman, A.: The colorimetric determination of leucine aminopeptidase activity with L-leucyl-β-naphthylamide hydrochloride, Arch. Biochem. Biophys. 57 : 458, 1955.
4) Tuppy, H. & Nesvadba, H.: Über die Aminopeptidaseaktivität des Schwangerenserums und ihre Beziehung zu dessen Vermögen, Oxytocin zu inaktivieren, Mh. Chem. 88 : 977, 1957.
5) Mizutani, S., Yoshino, M. & Oya, M.: Placental and non-placental leucine aminopeptidases during normal pregnancy, Clin. Biochem. 9 : 16, 1976.
6) Mizutani, S., Yoshino, M. & Oya, H.: A comparison of oxytocinase and L-methionine-insensitive leucine aminopeptidase during normalpregnancy, Clin. Biochem. 9 : 228, 1976.
7) Krampitz, G. & Doepfmer, R.: Über das Vorkommen der Leucin-Aminopeptidase im menschlichen Spermaliquor, Klin. Wschr. 39 : 1300, 1961.
8) Morvay, J., Falkay, G. & Sas, M.: The l-cystine-aminopetidase content of human semen, Int. Urol. Nephr. 5 : 345, 1973.
9) Takenaka, M.: A new method for the determination of leucine aminopeptidase in serum (use of p-dimethylaminobenzaldehyde for coloration), Bull. Yamaguchi Med. School 11 : 57, 1964.
10) Thorsteinsson, T.: Proteolytic activity of human, rabbit and bull semen with special references to peptidases in the genital tract of male rabbit, Amer. J. Physiol. 194 : 341, 1958.
11) Oya, M., Yoshino, M. & Asano, M.: Human placental aminopeptidase isozymes, Experientia 30 : 985, 1974.
12) Mattila, S.: Studies on the polymorphism of the human prostatic aminopeptidase, Lab. Invest., Suppl. 10 : 36, 1968.
13) Herrmann, W. P.: Immunologische Charakterisierung der Aminopeptidasen im menschlichen Spermaplasma, Arch. klin. exp. Derm. 233 : 269, 1968.
14) Vanha. Perttula, T.: Aminopeptidases of the testicular tissue: compartmental and subcellular distribution, Scand. J. Clin. Invest. 27, Suppl. 116 : 9, 1971.

Leucine aminopeptidase (LAP) and cystine aminopeptidase (CAP) in human semen

Masakazu Oya, Yoshinao Katsumata and Osamu Suzuki

Department of Legal Medicine, Nagoya Uuiversity School of Medicine

Osamu Narita, Koji Higashide and Yoichi Shimosuka

Department of Obstetrics and Gynecology Nagoya University School of Medicine

The activities of seminal leucine aminopeptidase (LAP) and cystine aminopeptidase (CAP) were determined in 22 fertile and 40 infertile semen samples. Some enzymatic properties of the seminal aminopeptidases were also examined and compared with those of the serum enzymes. The results were summarized as follows:

1. The level of seminal LAP was about 140-fold higher than that of normal serum LAP and about 60-fold higher than that of pregnancy serum LAP. The level of seminal CAP was about 7-fold higher than that of pregnancy serum CAP. Negligible CAP activity was found in normal sera.

2. LAP and CAP activities in seminal fluids were almost equal to those in seminal plasma, whereas only traces were present in sperm cells.

3. There was no significant difference in seminal LAP and CAP activities among normospermia, oligospermia and azoospermia.

4. There was no significant difference in seminal LAP and CAP activities between fertility and infertility.

5. LAP/CAP of seminal aminopeptidase was about 110, and that of pregnancy serum aminopeptidase about 15.

6. Seminal LAP and CAP, and normal serum LAP were heat-stable at 60°C for 30 minutes and sensitive to 0.02 M L-methionine inhibition, while pregnancy serum LAP and CAP were heat-labile at this temperature and insensitive to inhibition by this amino acid.

In the present study we were unable to find any reason why seminal plasma contained such high LAP and CAP activities. From the results presented here, however, the seminal aminopeptidase seems distinct from the pregnancy serum aminopeptidase, i. e. oxytocinase.

(受付：昭和53年4月10日)

日本不妊学会雑誌
第23巻 第4号 1978

先天性両側精管欠損症の4例

Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens Four Personal Cases

東海大学泌尿器科学教室
勝岡洋治　村上泰秀
Yoji KATSUOKA　Yasuhide MURAKAMI
河村信夫　大越正秋
Nobuo KAWAMURA　Masaaki OHKOSHI

From the department of Urology, Tokai university, school of medicine
(Director: Prof. M. Ohkoshi)

練馬総合病院泌尿器科
石川博義
Hiroyoshi ISHIKAWA

From the department of Urology, Nerima general hospital

昭和47年から昭和51年までの4年間に4例の先天性両側精管欠損症を経験した．いずれも不妊を主訴として来院した患者である．

本症の診断は触診，精管精嚢腺撮影，試験手術によつて行なわれているが，自験例はいずれも手術の際に発見，確認されている．

睾丸生検の組織学的所見はいずれも正常な造精機能を示していた．

また，一例に腎欠損，他の一例に精系静脈瘤の合併をみた．

本症の多くは睾丸機能が正常に保たれていることから治療をあきらめることなく精路復元手術，人工受精（AIH）の工夫を積極的に行なうべきことを強調すると共に，治療の可能性につき検討した．

なお，本邦における報告例は96例を数え，自験例は93～95例に当る．

われわれは，昭和47年から昭和51年までの4年間に東海大学病院と練馬総合病院泌尿器科を訪れた男子不妊の原因の中で，比較的稀とされている両側精管欠損症の4例を経験したので報告するとともに文献的考察を試みた．

症　例

第1例
患者・[redacted] 28歳，農業
主訴・3年間の不妊
既往歴・5歳時，両側鼠径ヘルニア手術
家族歴・妻，婦人科的に異常なし
現病歴・昭和45年，山形市の某婦人科で精液検査を行なつたところ，無精子症と言われ，約1カ月加療を受けた．同年，某大学泌尿器科で精管閉塞の疑いで精管精嚢腺造影を行なつたが目的を達しなかつたとのことである．再精査の為昭和47年当院を受診した．なお，結婚後性生活には支障を認めていない．

現症・体格中等度，胸腹部に異常は認めない．外陰部正常，陰毛の発育良好，触診上両側睾丸，副睾丸は正常．両側精索は触知できるが精管は不明で硬結を触れるのみである．前立腺は正常．

精液所見，量4ml，乳白色，粘稠度正常，検鏡上精子認めず．なお，尿中17-KSは，15.8mg/dayであつた．

尿所見，異常なし

本例に精管精嚢腺造影と睾丸組織検査を施行した．

手術所見，腰麻下に両側陰嚢部に縦切開を加え，陰嚢内容を露出した．睾丸，副睾丸は正常．副睾丸尾部より3cmの長さに渡り正常精管が存在するが，次第に細くなり索状物に移行するのがみられた．その索状物も2cm位の長さで消失した．陰嚢上部に再び正常精管が現われたが，それ以上中心部への検索は行なわなかった．反対側も同様の所見であつた（図1），睾丸組織像は各段階の精子形成がみられ，造精機能は全体によく保たれている状態であつた．

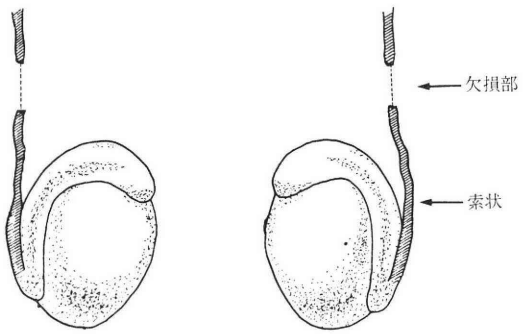


図1　症例1の手術所見

以上により本例の無精子症の原因は，両側精管部分的欠損による通過障害によることが確認された．この患者には AID を勧めた．

第2例

患者・[redacted] 33歳，会社員

主訴・3年間の不妊

既往歴・特記すべき事なし

家族歴・妻，婦人科的に正常

現病歴・昭和47年，某都立病院，某大学病院でいずれも無精子症と言われた．再検の為昭和48年当院を受診した．性生活に支障を認めていない．

現症，体格中等度，胸腹部に異常は認めない．外陰部正常，陰毛の発育正常，触診上両側睾丸，副睾丸は正常．両側精嚢腺は触知できるが，精管は不明であつた．前立腺は正常．

精液所見，量0.9ml，乳白色，粘稠度低下，検査上精子認めず．

尿所見，異常なし

本例に精管精嚢腺造影と睾丸組織検査を施行した．

手術所見，腰麻下に型の如く両側陰嚢部に縦切開を加え，陰嚢内容を露出した．睾丸，副睾丸が正常であることを確認したのち，精管を検索した．副睾丸尾部より一部精管は，認められるも急速に萎縮し，細い索状となり消失していた．それ以上中心部は調べていない．この所見は

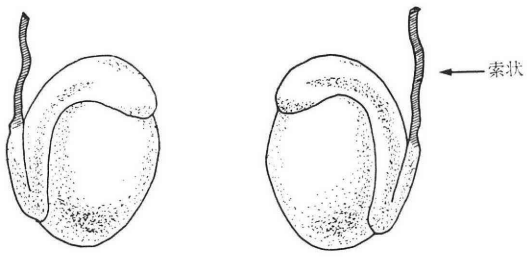


図2　症例2の手術所見

両側同様であつた（図2）．

睾丸組織像，左右共に正常な精子形成を示していた．精管及び索状部は管腔構造なく線維化していた．

以上により本例の無精子症の原因は両側精管欠損による通過障害によることが判明した．この患者には AID を勧めた．

第3例

患者・[redacted] 38歳，自衛官

主訴・5年間の不妊

既往歴・昭和30年，原因不明の片側性睾丸腫大．昭和36年，肺結核で3ヶ月入院加療．同年，ホジキン氏病．昭和41年，虫垂切除．昭和45年，十二指腸潰瘍穿孔．

家族歴・妻，婦人科的に異常なし

現病歴・昭和49年，近医にて無精子症と言われ，精査目的で当院を受診した．性生活に障害を認めていない．

現症・体格中等度．胸腹部に異常を認めない．外陰部正常，陰毛の発育正常，触診上両睾丸，副睾丸に異常なし，両側精管は触知でき，連珠状変化など認められなかつた．前立腺は正常．

精液所見，量0.2ml，淡白色，粘稠度低下，検鏡上精子は認めず．

尿所見，異常なし

排泄性腎盂像，左腎は正常であるが，右腎は造影されなかつた．後腹膜気体注入と DIP の併用で右腎欠損が認められた．

本例に精管精嚢腺造影と睾丸組織検査を施行した．

手術所見，局所麻酔下に両側陰嚢部に縦切開を加え，陰嚢内容を露出した．両側睾丸，副睾丸は全く正常であり，両側精索は陰嚢内において正常であつた．X-P 所見は，両側精管は精嚢腺移行部に近接して消失していた（図3）．睾丸組織像，正常な精子形成を示していた．

以上により，本例の無精子症の原因は両側精管欠損による通過障害によることが推察された．

第4例

患者・[redacted] 37歳，会社員

主訴・3年間の不妊

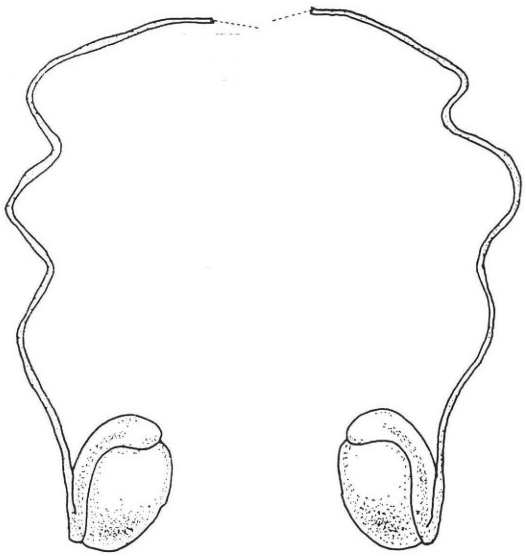


図 3　症例3の手術所見および Vesiculography

既往歴・特記すべきことなし

家族歴・妻は，婦人科的に異常はない．

現病歴・再婚後3年を経るが不妊であり精査目的で当院へ昭和51年受診した．前妻との間に一子あるが妻の不義が離婚理由になつている．

現症・体格中等度，胸腹部に異常を認めない．左陰嚢壁に蔓状に静脈の怒張を観察した．睾丸は両側共に大きさも緊張度も正常で副睾丸も正常であつた．両側精索は触れるも精管は不明瞭であつた．前立腺は異常なく精嚢腺は触れ得なかつた．

以上，無精子症及び左精系静脈瘤の診断のもとに入院した．

精液所見，量0.5ml，乳白色，アルカリ，検鏡上精子を認めず．

排泄性腎盂像，両側ともに排泄機能良好で上部尿路，膀胱の形態も正常．

本例に精索静脈瘤根治術と睾丸組織検査を施行した．

手術所見，腰麻下に鼠径部に皮膚切開を加え筋層を分離したのち，鼠径管を出し外鼠径輪を経て陰嚢内容を創外へ露出した．睾丸，副睾丸は正常であつたが，蔓状静脈叢は怒張していた．静索より精管を分離せんとするも精管は触知できなかつた．そこで，末梢まで剝離をすすめると，盲端に終る精管端を発見し，副睾丸尾部まで追及した．全長約5 cm であつた．精管静脈瘤に対して高位血管結紮法を応用して手術を終了した．右側を再び触診にて注意深く観察すると，左側同様に途中にて中断せる精管を観察した（図4）．

睾丸組織像一部に精子形成の低下をみるが全体に形成

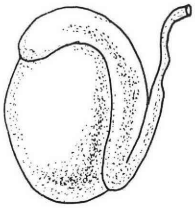


図 4　症例4の手術所見

能は，比較的良く保たれていた．以上により，本例の無精子症の原因は，両側性精管欠損による通過障害によることが明らかになつた．

考　案

泌尿生殖器系統の諸器管にしばしば奇型が認められる．

男子においては発生学上 mesonephric duct（Wolff 管）が精液路（Sexual duct system）として発達し，Wolff 管の下端部より発生した尿管芽が mesonephric cord と合流し，尿路（urirary system）が形成される．このような発生過程における異常が奇形を生むことになる．精管欠損も同一機序による奇型である（Young. 1949）[1]．

先天性精管欠損症の最初の記載は，John Hunter (1755)[2] が剖検例について報告したのに始まると言われている．臨床例では，Priesel (1924)[3] の詳細な報告がある．その後多数の報告があり，その数は外国文献上200例をこえている．

本邦における第1例は，佐藤 (1937)[4] が報告した．以来，本邦においても本症の報告は次第に数を増し，森 (1964)[5] は35例を，折笠(1968)[6] は73例をそれぞれ集計している．最近では，重松(1973)[7] が50例，高崎(1976)[8] が89例を集めている．

著者は本論文を纏めるに当たり本邦文献と自験例を加えて96例を集め得た．最近5年間の症例を表1に示す．

先天性精管欠損症の発生頻度につれて酒徳(1967)[9] は男子不妊症患者1430例中17(1.2%)，森は360例中6 (1.7%)，折笠は260例中2 (0.76%) に本奇型をみている．外国では，Foss (1950)[10] は男子不妊症200例中3 (1.5%)，Charny (1965)[11] は12000例のうち37 (0.4%) に本症を発見している．

これらの内で無精子症例についてみると一層本症の比率が高くなる．酒徳は487例の無精子症のうち17(3.5%)，O'Cornor(1961)[12] は157例中10(6%)，Girgis(1969)[13] は843例中40 (4.7%)，Rubin(1975)[14] は117例中12(0.2%) に本例をみており，恐らく無精子症の5—10%に本

表1 本邦先天性精管欠損症例（1973年以降）

No.	報告者	報告年	年齢	患側	主訴	合併奇形
82	沢村・他	1973	32	両(55)	不妊	なし
83	沢村・他	1973	24	両(56)	不妊	両側副睾丸尾部および精嚢腺欠如
84	高安・他	1973	32	両(57)	不妊	左副睾丸尾部欠如
85	近沢・他	1973	30	両(58)	不妊	両副睾丸附着異常 両副睾丸尾部欠如
86	中村・他	1973	34	両(59)	不妊	左停留睾丸
87	高塚	1973	28	右	不妊	副睾丸尾部欠如 精嚢腺発育不全
88	細川・他	1973	53	左	陰嚢腫脹	副睾丸尾部欠如
89	荻須・他	1975	28	両(60)	不妊	不明
90	高崎・他	1976	26	左	血精液 排尿痛 残尿感	右精嚢腺発育不全，位置異常 左精嚢腺欠如
91	高崎・他	1976	33	右	不妊	なし
92	高崎・他	1976	33	両(61)	不妊	両副睾丸の嚢腫状腫大
93	自験例	1978	28	両(62)	不妊	なし
94	自験例	1978	33	両(63)	不妊	なし
95	自験例	1978	38	両(64)	不妊	右腎欠損
96	自験例	1978	37	両(65)	不妊	精系静脈瘤

奇型が存在する様である．

この事実は男子不妊症の中に本症の存在を常に留意すべきことを物語つている．

罹患側は著者の集計した96例中，両側欠損65例，偏側欠損30例，（うち右側14例，左側16例），不明一例である．半数以上に両側欠損が認められる．左右差は認められないが，このことは百瀬（1959）[15]，重松も指摘している通りである．

精路と尿路が同一原基より発生することから合併奇型が多いことは前に述べた．合併奇型の内訳は諸家の報告によると副睾丸奇型が圧倒的に多く，次いで腎欠損，睾丸欠損が多く他に低形成腎，停留睾丸，尿道下裂，鎖肛，外陰部発育不全，前立腺発育不全，精嚢腺欠損及び発育不全，射精管の嚢胞状拡張などの報告をみる．自験例では一例に腎欠損，他の一例に精系静脈瘤の合併をみた．

特に腎欠損の合併頻度は96例中9例（9.4%）にみられた．5例は1側精管欠損と同側の腎欠損であり，残り4例は両側精管欠損に腎欠損を合併していた．通常，精管欠損の当該側に腎欠損がみられること，全症例の10%前後に腎欠損ならびに腎奇型がみられる点は，Rubinの記述と同様である．したがつて本疾患の発見時には合併奇型の発見，とりわけ精路と尿路の全般にわたり検索に努め，障害が存在すれば可能な限り治療を施すべきである．

ところで各報告者の本症の診断根拠は触診精管精嚢腺撮影，試験手術によつている．この中には外診時に精管異常なしと診断されているにもかかわらず精管精嚢腺撮影や手術により発見されているものもあり，自験4例いずれも手術の際発見されている．そのうち一例は精系静脈瘤根治術時に一側に発見されたものであり，対側は触診のみで診断した．このことは陰嚢内精管（精系部）の欠損であれば初診時に注意深く診察することにより発見できることを物語つている．

しかし，精管走行の全過程を観察することは骨盤内の手術的検索によつてのみ行なえるものである．酒徳は骨盤内手術により骨盤内精路の状態を調べ，精管欠如には全欠如と部分的欠如があること，さらに部分的欠如には精系部精管のみ欠如する「外型欠如」と骨盤内精管のみ欠如する「内型欠如」の2型があることを報告している．自験例は「外型欠如」であるが骨盤内精路の検索を行なつていないので「内型欠如」も加わつているかどうかはわからない．

両側精管欠損症があれば不妊となることは当然の理屈であるが偏側精管欠損にも不妊原因になることがある．これには対側睾丸の造精機能障害，対側副睾丸の閉塞性変化，対側精管の閉塞性変化，対側精管，副睾丸結合異常，対側射精管のろ胞状拡大の報告がある．

一般的に先天性精管欠損症においては造精機能が正常に保たれていると言われているので精路復元手術，AIH（配偶者間人工受精）などによつて妊孕を成功させようとする試みは考えられることである．

表 2

1. 精路復元手術
   a. 偏側性精管欠損例
      (対側睾丸造精機能障害例)
      交叉性精管副睾丸吻合術
      交叉性精管精管吻合術
   b. 両側性精管欠損例
      (部分的欠如例)
      直接法　睾丸および副睾丸精嚢腺吻合術
      間接法　欠損部の代用精管置換
2. AIH
   a. 副睾丸穿刺液利用
   b. 精管残存末端洗浄液利用
   c. 人為的精液瘤の利用
3. AID

著者は過去の報告より本症に対する手術療法と精液利用の具体例を纒めてみた(表2). 偏側性精管欠損は対側睾丸造精機能障害例がその対照になる. 交叉性精管副睾丸吻合術は Sandler (1950)[16] が試みているが成功しなかつたと報告している. しかし, Charny は5例中4例に正常精液をみるようになつたと述べている. O'Cornor は同手術を5例に施行し2例に成功したが, そのうち1例は精管結紮後の症例であり, もう一例は外傷によつて生じた精管閉塞例である. 交叉性精管精管吻合術の応用は高崎の報告がある. その結果は正常精液を得ることができなかったと述べている. これらの結果が思わしくないのは先天性精管欠損症では精嚢腺の発育状態が悪いことによると推定している. 両側性精管欠損の部分欠如例では直接法として睾丸及び副睾丸精嚢腺吻合術が考えられるが, 睾丸の発育における温度の影響を考えると成功は期待できない. 間接法には欠損部の代用精管による補塡法がある. 本法の利用は文献上いまだみないが代用精管の素材と共に, 今後研究されるべき方法と考えられる.

次に人工受精の為の精液の集め方の方法であるが一つは, 副睾丸穿刺液利用がある. Sandler によると Schulfze, Guttwacher, Sangree 等は副睾丸よりの穿刺液中に活動性のある精子を確認し, これより人工受精を試みたが失敗したと言う. これについて折笠は副睾丸に存在する精子と射精液中の精子とでは, 呼吸代謝様式が異なつていることから, 副睾丸中の精子には妊孕性がないことが予想されると述べている.

副睾丸穿刺液の採取と同じ理由により精管残存末端よりの洗浄液利用がある.

さらに Schoyman (1968)[17] により考案された方法として人為的に作成した精液瘤の利用がある. Hanley (1956)[18] は両側精管欠損症でみられた精液瘤を穿刺して得られた精子を用い, 人工受精により分娩に成功した一例を報告した. 彼は, 副睾丸頭部の精子には妊孕性があることを指摘した. このことから Schoyman は, 人為的精液瘤を作製し4例の妊娠に成功している. 一方, Cagnaf (1973)[19], Rubin らは良好な成績を得ていない.

前述したように精管欠損例では精子形成は正常のことが多いので日々生成される多数の精子はどこかの部位で, 吸収, 破壊されなければならない. 動物実験により副睾丸で破壊されることが知られている. Glover (1969)[20] はウサギを用い, 精管結紮後精子は副睾丸で直ちに貪喰 (phagocyte) されることを観察した. また, 精管結紮後には精子に対する自己抗体が産生されることが報告されている (Ansbacher 1972)[21]. また, 本症では副睾丸機能に変化をきたしていることなどが本手術が不成績な結果に終わつている理由と考えられている.

以上述べてきた治療努力が不成功で挙子を強く希望する患者に対しては, AID (非配偶者間人工受精) が適応となるであろうが, 現時点では法律的にも未解決であり, あまり推賞できることではない.

結　語

1. 我々は過去4年間にわたり計4例の先天性両側精管欠損症を経験した. いずれも不妊を主訴として来院した患者である.

2. 本疾患の多くは睾丸機能が正常に保たれていることから, 治療を諦めることなく, 精路復元手術, 人工受精 (AIH) の工夫を積極的に行なうべきであることを強調した.

3. 本邦における報告例は96例を数え, 自験例は, 93, 94, 95, 96例に当たる.

本論文の要旨は第375回東京地方会で発表した.

文　献

1) Young, D.: Bilateral aplasia of the vas deferens. Br. J. Surg. 36 : 417, 1949.
2) Hunter, J. Nelson, R. E.: Congenital absence of the vas deferens. A review of the literature and report of three cases. J. Urol. 63 : 176, 1950.
3) Priesel, A.: Über das Verhalten von Hoden und Nebenhoden bei angeborenem Fehlen des Ductus Deferens, Virchows Arch (pathol Anat) 249 : 246, 1924.
4) 佐藤三郎：正常尿路ヲ有シ副睾丸腫脹ヲ来セル右側輸精管ノ先天的畸形ニ就テ，日泌尿会誌，26 : 617, 1937.
5) 森昭，長久謹三，宇野博志，吉田泰，山本治：

先天性精管欠如症，泌尿紀要，10：607，1964.
6) 折笠精一，網野層，仲野谷裕介：先天性精管欠損症，臨泌，22：715，1968.
7) 重松俊朗，中川克之，三好信行，江藤耕作：先天性精管欠損症—本邦80例の統計的観察—，西日泌尿，35：75，1973.
8) 高崎登，岡野准，大西真尚，宮崎重：先天性精管欠損症3例，泌尿紀要，22：289，1976.
9) 酒徳治三郎，吉田修，小松洋輔，高山秀則，原田貞，上山秀磨：先天性精管欠如症について，泌尿紀要，13：769，1967.
10) Foss, G. L.: Aplasia of the vasa deferentia as a cause of sterility. Lancet. 259：737, 1950.
11) Charny, C. W. and Gillenwater, J. Y.: Congenital absence of the vas deferens. J. Urol. 93：399, 1965.
12) O'Cornor, V. J.: Surgical correction of male sterility. J. Urol. 85：352, 1961.
13) Girgis, S. M., Etriby, A., Ibrahim, A. A. and Sadek, A. K.: Terticular biopsy in azoospermia. Fertie Steril. 20：467, 1969.
14) Rubin, S. O.: Congenital obsence of the vas Deferens. An analysis of fourteen personal cases. Scand. J. Urol. Nephrol. 9：94, 1975.
15) 百瀬剛一，島崎淳，片山喬，内海滉，遠藤博志：先天性精管欠損症に就て，日不妊会誌，4：351，1959.
16) Sandler, B.: Sterility due to congenital absence of the vasa. Lancet. 259：136, 1950.
17) Schoyman, R.: La. Création d'un spermatocéle artificiel daus les agénésies du canal deferent. Bull Soc R Belge Gynecol Obstet. 38：307, 1968.
18) Hanley, H. G., prenancy following artificial insemination from epididymal cyst. Proc Soc Study Fertil. 8：20, 1956.
19) Cognat, M. and Guilland,J. Y.: Le spermatocélé veineux pour aplesie congenitale du deferent causes d'échec et étude critique. A propos d'une statistique personelle de 7 cas. Andrologie. 5：37, 1973.
20) Glover, T. D.: Experimental occlusion of the epididymis in the rabbit. Int. J. Fertil. 14：215, 1969.
21) Arsbacher, K., Keung- Yeung. K. and Wurster, J. C.: sperm antibodies in vasectomied men. Fertil, steril. 23：640, 1972.

Congenital bilateral absence of the vas deferens; four personal cases

Yoji Katsuoka, Yasuhide Murakami
Nobuo Kawamura and Masaaki Ohkoshi

From the department of Urology,
Tokai university, school of medicine,
lsehara, Kanagawa
(Director: Prof. M. Ohkoshi)

Hiroyoshi Ishikawa

From the department of Urology
Nerima general hospital

In the routine investigation of male infertility during the last four years between 1972 and 1976 bilateral aplasia of the vas deferens was found. All of the cases were confirmed on the basis of surgical exploration. In most histologic examination of surgical specimens of the testes showed that spermatogenesis was normal. Of these cases 2 were associated with aplasia of the kidney on the affected side and varicocele each other.

Judging from the literature, the appearance of biopsy specimens of testes is most normal. Endeavours to produce surgical correction and AIH was emphasized. This possibilty was discussed.

If careful search is made for the condition, it will probably prove to be a commoner cause of absolute sterility than is suggested by the number of published reports.

(受付：昭和53年3月3日)

第 23 回
日本不妊学会総会

プログラムならびに講演抄録集

会　期　　昭和53年11月
会　場　　京王プラザホテル
会　長　　飯　塚　理　八

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

会長あいさつ

第23回日本不妊学会総会ならびに学術講演会を東京で開催されるにつき，そのお世話をすることとなり大変光栄に思います．

当学会も既に国際学会を東京で経験し，さらに待望の日本医学会の分科会にも加入し，発展の一路をたどつていることは周知の通りであります．本学会の創設に参画された恩師安藤畫一先生は Reproduction の問題については，つとに各方面からの知識，技術の総合を提唱されていたわけで，理系，畜産系の諸先生方とはとくに親しく交流されていたのであります．

医薬のみならず，各方面のインテグレートにより Reproduction の研究する場が漸やく定着したと云つても過言ではないと思いますが，この間には，長谷川前理事長，澤崎理事長の御苦心の跡がまた結実しつつあるともいえます．諸先生方にも今集会が実りあるものであることと信じます．

飯　塚　理　八

第23回　日本不妊学会総会ならびに学術講演会

会　　長：慶応義塾大学医学部教授　　飯　塚　理　八

会　　期：昭和53年11月17日(金)・総会・役員会・理事長講演

昭和53年11月18日(土)・19日(日)・学術講演会

会　　場：京王プラザホテル

東京都新宿区西新宿 2—2—1

TEL (03) 344—0111

学術講演会

期　　日：昭和53年11月18日(土)・19日(日)

会　　場：京王プラザホテル5階コンコードボールルーム

総　　会

期　　日：昭和53年11月17日(金)・午後4時

会　　場：京王プラザホテル5階・コンコードボールルーム

総懇親会

期　　日：昭和53年11月18日(土)・午後6時

会　　場：京王プラザホテル4階・花の間

役　員　会（理事会・評議員会・幹事会）

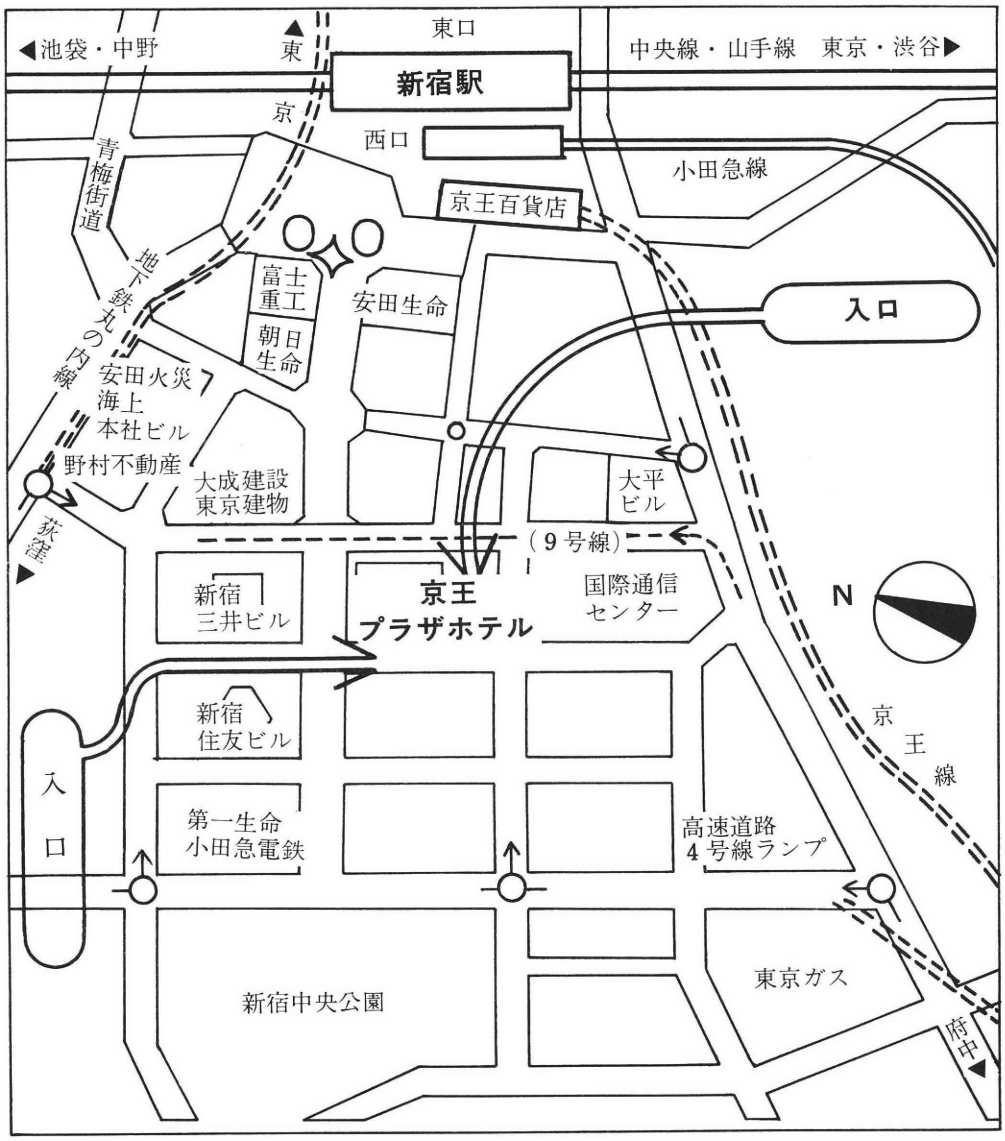
期　　日：昭和53年11月17日（金）午後

会　　場：理事会・幹事会京王プラザホテル4階・雅の間

評議員会 5階・コンコードボールルーム

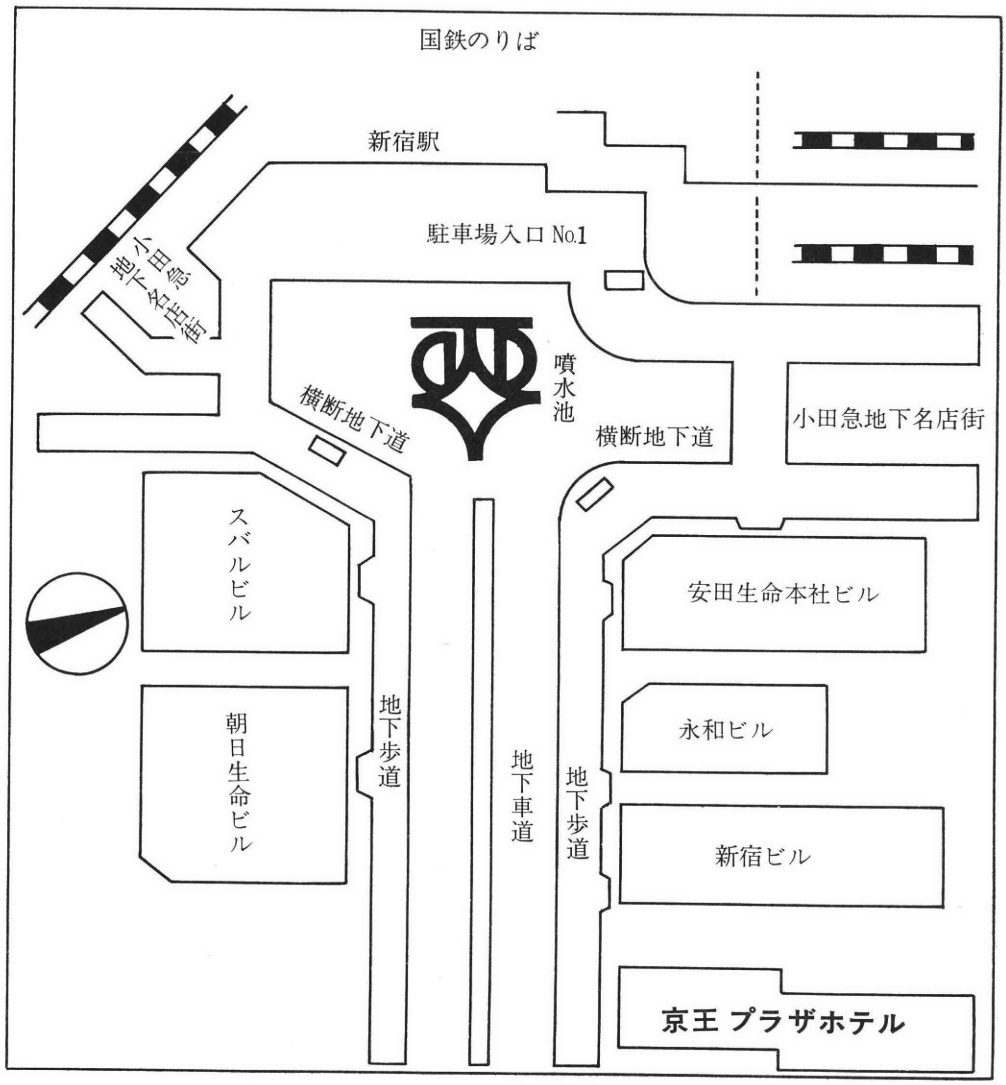
新理事会：11月18日(土)・正午

会場への案内図



学会場附近の案内図

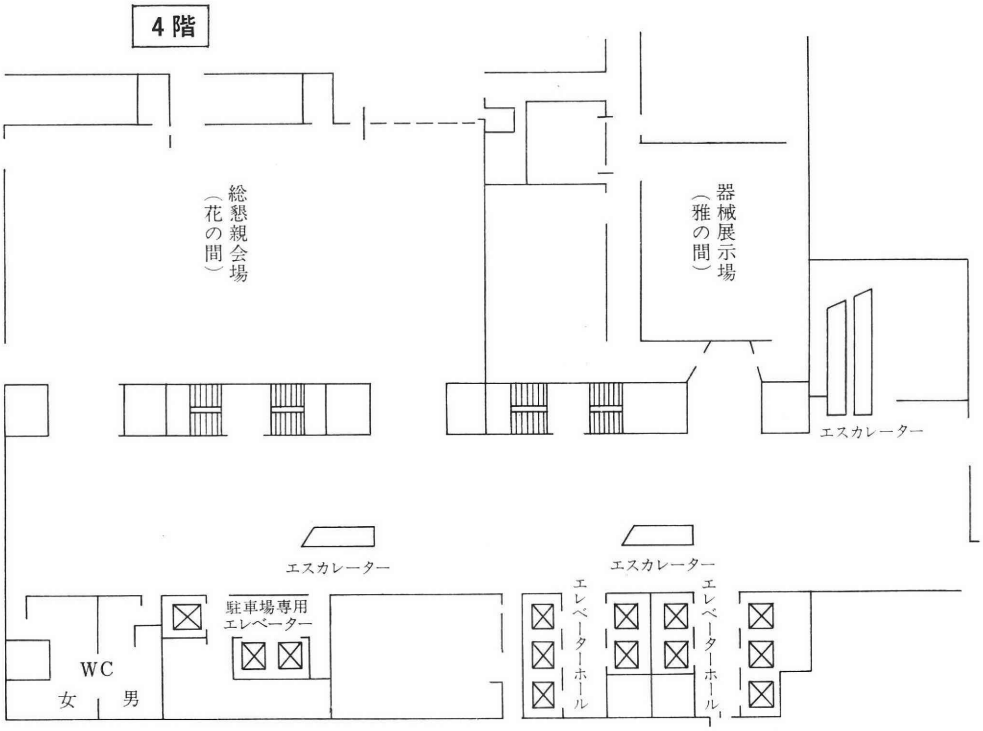
新宿駅西口より
徒歩7分

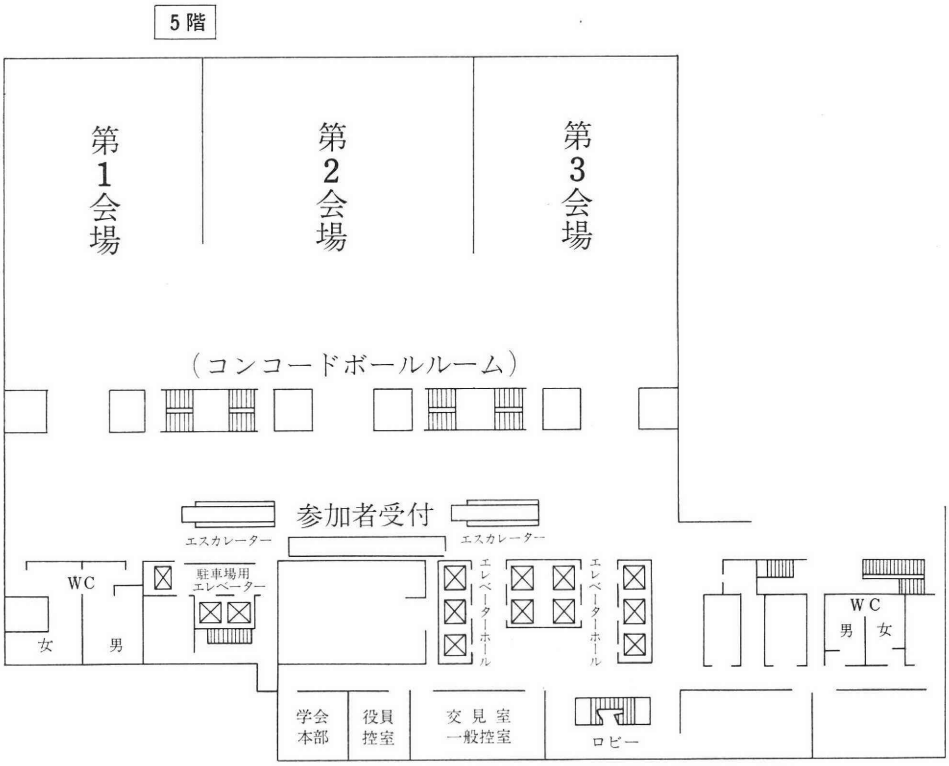


学会場へ新宿駅から地下道，および車道案内図

会場見取図

京王プラザホテル





ご注意とお知らせ

1. 参加者の方に

(1) 本総会ならびに学術講演会の参加申込みがすんでいない方は，受付けで参加手続きをして下さい．参加費は6000円です．

(2) 会場内では，名札を必らず着用して下さい．

(3) 総懇親会の受付は会場内でも致します．当日午前中に申込んで下さい．会費は6000円です．

2. 一般演者の方に

(1) 講演時間は**7分以内**です．終了1分前に青ランプ，終了時に赤ランプでお知らせいたします．講演時間は厳守して下さい．

(2) 次演者，次々演者，同群演者は指定された席について下さい．

(3) 演者は各群の**間始30分前**までに，スライドをスライド受付係に提出して下さい．

(4) 演者は講演終了後も所定の席でその群の講演が終了するまで待機して下さい．

3. シンポジウム演者の方に

(1) 講演時間は各司会者の指示に従つて下さい．終了1分前に青ランプ，終了時に赤ランプでお知らせいたします．

(2) 演者はシンポジウムの間，指定の席に着席して下さい．

(3) 演者は，シンポジウム**間始30分前**までに，スライドをスライド受付係に提出して下さい．

4. 教育講演者の方に

(1) 講演時間は**20分以内**です．終了1分前に青ランプ，終了時に赤ランプでお知らせします．

(2) 講演**開始30分前**までにスライドをスライド受付係に提出して下さい．

5. スライドについて

(1) スライド映写機は全ての講演について**1台**ですので御注意下さい．

(2) 一般演題のスライドは**10枚以内**でお願いします．

(3) スライドはスライド受付で各自でホルダーに入れて試写して下さい．

6. 討論者の方に

(1) 質疑，討論は必らず座長の指示に従い，フロアーに設けたマイクを使用し，所属，氏名を明瞭に告げてから発言して下さい．

(2) 時間の都合でご希望にそえない場合には交見室を利用していただきます．

7. 役員の方に

各役員会を下記の要領にて11月17日（金）午後開催します．詳細については別にご連絡いたします．

(1) 幹事，理事会：12:00～14:00

(2) 評 議 員 会：14:00～16:00

(3) 役員懇親会：18:00～20:00

8. 全会員の方に

総会，その他が下記の要領にて11月17日（金）午後開催されます．御参加下さい．

会場：京王プラザホテル5階コンコードボールルーム

(1) 総　　会：16:00～17:00

(2) 理事長講演：17:00～17:20

(3) 歌曲，砂原美智子：17:30～17:50

日　程　表

第 1 日　　11月18日 (土)

第 1 会 場	第 2 会 場	第 3 会 場
	8：15　開会のあいさつ	
第 1 群 下垂体と性腺刺激ホルモン 8：20　I (1～ 5) 9：10　II (6～12) 10：20　III (13～17) 11：10　IV (18～21)	第 2 群 卵　管 8：20　(22～27) 第 3 群 子　宮 9：20　I (28～31) 10：00　II (32～36) 第 4 群 流産・早産 10：50　(37～42)	第 5 群 疫学・臨床統計 8：20　I (43～47) 9：10　II (48～51) 9：50　III (52～56) 10：40　IV (57～62)

昼　休
13：00　会長要請講演
14：00　招請講演
15：10　シンポジウム
18：00　総懇親会

第 2 日　　11月19日 (日)

第 1 会 場	第 2 会 場	第 3 会 場
第 6 群 機能性不妊と免疫 8：20　I (63～69) 9：30　II (70～74)	第 9 群 睾丸と性ホルモン 8：20　(97～103) 第 10 群 精液・精子・人工授精 9：30　I (104～109) 10：30　II (110～115)	第 13 群 卵巣と性ホルモン 8：20　I (124～130) 9：30　II (131～135) 10：20　III (136～142) 11：30　IV (143～146)
10：20　教育講演 A	11：30　教育講演 B	
第 1 群 下垂体と性腺刺激ホルモン 11：00　V (75～80)		
12：00　映　画		
昼　休		
第 7 群 診察法・検査法・測定法 13：00　I (81～84) 13：40　II (85～89) 第 8 群 副腎・甲状腺・心身症 14：30　(90～96)	第 11 群 神経内分泌と RH・RIH 13：00　(116～118) 第 12 群 遺伝と先天異常 13：30　(119～123)	第 14 群 受精・着床 13：00　I (147～151) 13：50　II (152～158) 第 15 群 避妊と不妊 15：00　(159～163)
	14：20　教育講演 C	
	15：00　教育講演 D	
	15：50　閉会のあいさつ	

理　事　長　講　演

11月17日(金)・コンコードボールルーム・17：00～17：20

人類にみるリプロダクションの特異性

澤　崎　千　秋

会　長　要　請　講　演

11月18日(土)・第1，第2合同会場・13：00～14：00

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・教授）

2. **我が研究の軌跡**

西　川　義　正（帯広畜産大・学長）

招　請　講　演

11月18日（土）・第1，第2合同会場・14：00～15：00

司会　坂　元　正　一（東京大医・産婦人科・教授）

1. **Comparative study of the tubal factor by laparoscopy**

Milton. S. Nakamura

(Professor of OBGY, Campinas Univ., Brasil)

司会　高　木　繁　夫（日本医・産婦人科・教授）

2. **Iufluence of the progestogen component on the matabolic effects of oral contraceptives**

M. H. Briggs

(Professor of Deakin Univ., Australia)

シンポジウム

11月18日(土)・第1，第2合同会場・15：10～17：40

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

慶応大医・産婦人科
河　上　征　治

2．子宮成形術

九州大医・産婦人科
楠　田　雅　彦
協力者　清川　博之，奈良迫純子，渡辺忠義

3．精管形成術

聖マリアンナ医大　泌尿器科
長　田　尚　夫

4．Microsurgery と男性不妊

山口大医・泌尿器科
永　田　一　夫

5．動物系の外科的対策，特に最近の哺乳動物実験発生学の進歩を中心として

東京大理・動物：筑波大医・基医
舘　　鄰，舘　澄江

教　育　講　演

A　理学系

11月19日（日）・第1会場・10：20～11：00

司会　**毛　利　秀　雄**（東京大教養・生物学科・教授）
舘　　鄰（東京大理・動物学科）

1．性中枢神経回路網の可塑性とエストロゲン

順天堂大医・第2解剖学
新　井　康　允

2．哺乳類卵子透明層抗原の大量分離とその純化

山形大理・生物学科
及　川　胤　昭

B　畜産系

11月19日（日）・第2会場・11：30～12：10）

司会　**佐久間勇次**（日本大農獣医・獣医学科・教授）
入　谷　　明（京都大農・畜産学科・教授）

1．家畜の人工妊娠

北海道大獣医・繁殖学科
金　川　弘　司

2．家畜の人工授精

農林省畜産試験場
和　出　　靖

C　泌尿器科系

11月19日（日）・第2会場・14：20～15：00

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．ヒト睾丸の電顕的研究
—セルトリ細胞及び血液—精巣関門（Blood-testis barrier, BTB）と精子発生の関係

札幌医大・泌尿器科
古　屋　聖　児

2．停留睾丸

横浜市立大医・泌尿器科
公　平　昭　男

D　産婦人科系

11月19日（日）・第2会場・15：00～15：40

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

東京大医・産婦人科
水　野　正　彦

2．Prostaglandin の生殖に関わる意義

岩手医大・産婦人科
国　本　恵　吉

一　般　講　演

第1日　11月18日 (土)　第1会場

午前の部

第1群　下垂体と性腺刺激ホルモン

8:20～9:10　I (演題1～5)

1. Clomiphene 投与周期における prolactin を中心とした血中ホルモンの推移について

関西医大・産婦人科
芦原　孝三，堀越　順彦，加藤　和光，中島　徳郎
余語　郁夫，椹木　勇

2. プロラクチン分泌異常例における内分泌動態

九州大温研・産婦人科
片桐　英彦，山口　省之，宇津宮隆史，門田　徹

3. ゴナドトロピンに対する卵巣の反応性と高プロラクチン血症の意義

山形大医・産婦人科
川越慎之助，斉藤　憲康，広井　正彦

4. 排卵周期を伴う乳汁漏出症について

長崎大医・産婦人科
谷口　忠臣，河野　前宣，小池　敏明，三浦　清犖
石丸　忠之，山辺　徹

5. 高 PRL 血症を有する月経異常患者の下垂体卵巣機能

防衛医大・産婦人科
関　克義，加藤　宏一

9:10～10:20　II (演題6～12)

6. Prolactin-secreting microadenoma が疑われ，CB 154投与により妊娠した1症例

信州大医・産婦人科，同順応内科*
冨田　和彦，塚本　隆是，塚原　嘉治，上田　典胤
小谷　俊郎，福田　透，雪村八一郎*，神応　裕*

7. 下垂体腺腫とプロラクチン

名古屋大医・産婦人科，同脳神経外科*
木村　隆，下須賀洋一，東出　香二，成田　収
中西　勉，友田　豊，高野橋正好*，桑山　明夫*

8. 高プロラクチン (Prl) 血性無排卵症の内分泌学的検討および治療

富山医薬大医，東大分院・産婦人科*
柳沼　恣，岡村　隆*，小林　拓郎*

9. CB-154投与により妊娠した高プロラクチン血症の3症例

東京女子医大・産婦人科，同内科*
松峯　寿美，植村　和子，大内　広子，出村　黎子*

10. Hyperprolactinemia を伴う不妊症患者に対する，治療，
特に内分泌診断と CB 154の使用効果

長岡赤十字病院・産婦人科
土田　勲，田中　康一，高橋　完明

11. 高プロラクチン血症と排卵障害

東京女子医大・産婦人科，同内科*
松峯　寿美，辻村　和子，手塚　紀子，里島　淳子
吉田　茂子，大内　広子，出村　黎子*

12. Bromocryptine 短期反復投与による乳汁漏出性無月経症の治療

大阪大医・産婦人科
小池　浩司，青野　敏博，塩路　武徳，安田　基
三宅　侃，倉智　敬一

10:20～11:10　Ⅲ (演題13～17)

13. ラット下垂体性 LH および FSH 分泌に及ぼす Dopamine および Serotonin の影響

金沢医大・産婦人科，自治医大・産婦人科*
桑原　惣隆，荒木　重雄*

14. ラットにおけるカテコラミン阻害物質のゴナッドトロピン (GTH) 放出に対する影響

日本大農獣医・家畜繁殖
佐藤　嘉兵

15. Testosterone Propionate のラット LH, FSH 分泌に対する Feedback 作用の解離

群馬大医・産婦人科
矢崎　千秋，長谷川喜久，五十嵐正雄

16. LH-RH に対するラット下垂体の in vitro の反応における性差と日令差

群馬大医・産婦人科
長谷川喜久，矢崎　千秋，水沼　英樹，矢崎　克己
五十嵐正雄

17. 思春期雌ラットにおけるゴナドトロピン及びエストラジオールの日内変動について

帝京大医・産婦人科
大川　とみ，岡野　秀子，佐藤　直樹，荒井　清
沖永　荘一

11:10～11:50　Ⅳ（演題18～21）

18．産褥婦人の下垂体卵巣機能

東北大医・産婦人科
和田　裕一，斉藤　晃，羽根田　敦，古橋　信之
平野　睦男，高橋　克幸，鈴木　雅洲

19．若年性出血における内分泌学的及び心理的因子関係

独協医大・産婦人科
堀口　文，長田　宏，橋口　精範

20．第Ⅱ度無月経の妊娠例の検討

国立名古屋病院・産婦人科
三輪　是，戸谷　良造，黒木　尚之，安江　弘之
内田　雄治，鈴置　洋三

21．Estrogen-Progestin 剤長期投与後の脳下垂体前葉機能

鹿児島大医・産婦人科
丸田　茂徳，沖　利貴，池田　友信，森　一郎

第1日　11月18日 (土)　第2会場

午前の部

第2群　卵管

8:20～9:20　(演題22～27)

22. 家兎卵管，子宮組織におけるカテコールアミンの推移について
東邦大医・産婦人科，産業医学研究所*
斉藤　真一，守　和子*

23. ヒト摘出卵管峡部輪状方向の反応と性ホルモン（特に β-receptor を中心にして）
九州大温研・産婦人科
松岡幸一郎，是永　迪夫，門田　徹

24. 人卵管間質部の形態と機能に関する研究
大阪医大・産婦人科，同第一生理*
伊藤　正尚，石田　正俊，奥田喜代司，柚木　孝士
植木　実，杉本　修，今井　雄介*

25. 最大エントロピー法（MEM）及び自己共分散による卵管運動の解析（in vitro）
九州大温研・産婦人科
是永　迪夫，松岡幸一郎，門田　徹

26. 腹腔鏡およびポリエチレンフードの利用により妊娠をみた卵管通過障害の1例
川崎市立川崎病院・産婦人科
曾山　嘉夫，青山　真一，宮本　尚彦，宮坂　昌人
岩田　嘉行，林　茂

27. 卵管形成術後の妊娠成功例について
国立横浜東病院
高野　昇，吉田　哲夫，園田　俊雄

第3群　子宮

9:20～10:00　I　(演題28～31)

28. いわゆる子宮腟部びらん症の3型分類と不妊症について
山梨県立中央病院・産婦人科
斉藤　正実

29. 子宮奇形のX線像
東邦大医・産婦人科
宮崎　憲，宮崎　知子，百瀬　和夫

30. 子宮内膜症の保存療法 1
DANAZOL の使用経験について

東海大医・産婦人科
林　茂一郎，石戸谷育子，林　茂興，見常多喜子
塩塚　幸彦

31. 子宮内膜症に対する Danazol の使用経験

松戸市立病院・産婦人科
田巻　勇次，細田　肇，林　謙治，浅沼　勝美
栗原　洋

10.00～10.50　Ⅱ　（演題32～36）

32. Prostaglandins の生合成に及ぼす Steroidhormones の影響に関する研究

名古屋大医・産婦人科
松川　良治，井元　宣胤，邨瀬　愛彦，金山　洋
太田　正博，蜷川　映巳，友田　豊

33. ヒト及びラット子宮内膜における Peroxidase 活性の変動とその意義について

千葉大医・産婦人科
森川　真一，菊池　義公，加藤　孝子，高見沢裕吉

34. ウサギ卵巣および子宮におけるプロラクチンとエストロゲンの相互作用について

京都府立医大・産婦人科
大野　洋介，玉舎　輝彦，井出　哲正，鶴崎　俊秀
朴　震光，岡田　弘二

35. 子宮頸管ムチンにおけるシアル酸の意義

聖マリアンナ医大・産婦人科，昭和大薬*
佐賀　正彦，浜田　宏，松村　剛*

36. 不妊症における頸管因子の分析
—特に血中ホルモンと頸管腺組織について—

慈恵医大・産婦人科
杉田　元，中島　敏男，楠原　浩二，徳倉　昭治
篠塚　正一，蜂屋　祥一

第 4 群　流産・早産

10:50～11:50　（演題37～42）

37. ヒト脱落膜絨毛および羊水中でのプロラクチン測定

東京医歯大医・産婦人科
久保田俊郎，熊坂　高弘，鈴木　明，矢追　良正
斉藤　幹

38. 黄体機能不全，初期流産例における C_{21} Steroid 動態について

日本大医・産婦人科
高崎　敏博，春山　登，田根　培，坂田　寿衛
吉田　孝雄，高木　繁夫

39. Clomid による排卵誘発後の妊卵の細胞遺伝学的研究（第2報）

北海道大医・産婦人科
田中　俊誠，桜木　範明，長瀬　俊彦，藤本征一郎
一戸喜兵衛

40. 習慣性流産患者の染色体に関する研究

京都大医・産婦人科
麻生　武志，本橋　亨，岡村　均，西村　敏雄

41. 免疫学的方法による実験流産の研究

新潟大医・産婦人科
岸　博士，小幡　憲郎，高橋　威，竹内　正七

42. 子宮卵管造影法における側面像と不育症との関連について

国立埼玉病院・産婦人科
村田　高明，亀井　清，吉村　泰典，渡辺　茂
浜田　康生，神田　郁子

第1日　11月18日（土）　第3会場

午前の部

第5群　疫学・臨床統計

8:20～9:10　I　（演題43～47）

43. 当院における不妊クリニック統計

平塚市民病院・産婦人科
末光　博雄，中野真佐男，印出　秀二，川村　尚道
前田　宣紘

44. 最近6年間の当科不妊外来統計

秋田大医・産婦人科
福島　峰子，太田　博孝，村田　純治，鈴木美千子

45. 当院不妊外来7年間の治療成績

国立名古屋病院・産婦人科
戸谷　良造，三輪　是，黒木　尚之，安江　弘之
鈴置　洋三

46. 当科における最近五ケ年間の不妊症の臨床統計

名古屋市立大医・産婦人科
小池　皓弐，三村三喜男，池内　政弘，中村　光治
山口　賢二，菱田　克己，小川　統久，八神　喜昭

47. 当大学病院開院後の不妊外来統計

北里大医・産婦人科
馬嶋　恒雄，中居　光生，尾崎　周一，西島　正博
前田　徹，新井　正夫，長内　国臣

9:10～9:50　II　（演題48～51）

48. 男子不妊症の診断と治療—1966例の統計的観察—

千葉大医・泌尿器科
片山　喬，柳　重行，相川　英男，島崎　淳

49. 人工排卵誘発による妊娠例の検討
—とくに，自然排卵例のそれとの比較に於て—

広島市・己斐産婦人科
己斐　秀豊

50. 排卵障害より妊娠130例の分析

東邦大医・産婦人科
田中　政信，清水喜代治，小島　栄吉，西田　修二
光本　繁之，平川　舜

51. 当科不妊外来における最近の排卵誘発成績

横浜市立大医・産婦人科
鈴木　直行，植村　次雄，浅井　義彦，松山　明美
白須　和裕，白水　功，三上　正憲，並木　俊始
土橋　招一，塩島　令儀

9:50～10:40　Ⅲ　(演題52～56)

52. 不妊患者における妊娠例の retrospective observation

富山県立中央病院・産婦人科
舘野　政也，舌野　徹，朝本　明弘，林　義則

53. 不妊外来における妊娠成功例の検討

東北大医・産婦人科
太田　憲道，星合　昊，高橋　克幸，平野　睦男
鈴木　雅洲

54. 当科不妊外来における妊娠成功例の検討

九州大温研・産婦人科
佐藤　等，片桐　英彦，安達　宣武，是永　迪夫
吉田　耕治，宇津宮隆史，松岡幸一郎，山口　省之
門田　徹

55. 最近3年間の不妊外来妊娠成功例の検討

京都大医・産婦人科
本橋　亨，岡村　均，麻生　武志，木下　幹久
野田　洋一，西村　敏雄

56. 当科不妊外来開設後の妊娠例の検討

名古屋保健衛生大医・産婦人科
米谷　国男，馬島　秀泰，金子　享市，上田　真
伊藤　誠，広田　穣，福島　穣

10:40～11:40　Ⅳ　(演題57～62)

57. 妊卵の転帰について

東京医歯大医・産婦人科，都立母子保健院*
蔡　友三，野口　邦夫，斉藤　幹
安村　鉄雄*，寿田　鳳輔*

58. 荻野法（カレンダー法）の再検討および本法と NFP との関係（第1報）

米寿診療所・産婦人科，練馬総合病院*
村山　茂，渋谷　孝*

59. 不妊と子宮内膜症

名古屋大医・産婦人科
下須賀洋一，木村　隆，後藤　濬二，東出　香二
有井吉太郎，成田　収，中西　勉，友田　豊

60．妊娠中及び非妊時の筋腫核出術の予後について

岡山大医・産婦人科
岸本　康夫，白河　尚子，吉田　信隆，秋本　晄久
相良　祐輔，関場　香

61．女性不妊の手術療法に関する臨床統計

大阪医大・産婦人科
西川　潔，神田　隆善，仮野　隆司，奥田喜代司
伊藤　正尚，杉本　修

62．当院における最近6年間の H.S.G の検討

東京都立荏原病院・産婦人科
中野　昭男，大野　礼子，石　敬子，宮入　毅匡
森本　敬三，羽里　幸彦

第2日　11月19日（日）　第1会場

午前の部

第6群　機能性不妊と免疫

8:20～9:30　I　（演題63～69）

63. ヒト胎盤に結合した免疫グロブリンの特異性について

大阪大医・産婦人科
根来　孝夫，若尾　豊一，佐治　文隆，中室　嘉郎
倉智　敬一

64. 血中 hCG 抗体を有した2例の続発性不妊症患者に関する検討成績

山口大医・産婦人科
宮内　文久，加藤　紘，伊東　武久，藤野　俊夫
山下　三郎，森岡　均，鳥越　正

65. 不妊患者血中における抗卵自己抗体の存在

京都大医・産婦人科
西本　利文，森　崇英，高井　一郎，甲田　平吾
西村　敏雄

66. 血清精子凝集抗体の免疫学的分析

新潟大医・産婦人科
須藤　寛人，森田　和雄，吉沢　浩志，高橋　威
鍋島　曜子，竹内　正七

67. 原因不明不妊症（夫婦）の免疫学的研究
——精子・リンパ球混合培養試験——

新潟大医・産婦人科
吉沢　浩志，金沢　浩二，須藤　寛人，森田　和雄
大野　雅弘，高橋　威，竹内　正七

68. 抗精子抗体 IgG 及び Fab 処理精子の頸管粘液内通過性について

兵庫医大・産婦人科
伊熊健一郎，山本　充，香山　浩二，礒島　晋三

69. 不妊夫婦の男性側にみられる自己抗精子抗体について

大阪大医・産婦人科
八木　潤子，根来　孝夫，若尾　豊一，佐治　文隆
中室　嘉郎，倉智　敬一

9:30～10:20　Ⅱ　（演題70～74）

70. 不妊婦人の子宮内膜 glycogen 代謝に関する研究
—gestagen の影響について—
熊本大医・産婦人科
三森　寛幸，田添　康子，宗村　正英，中原　和彦
前山　昌男

71. 機能性不妊症患者の黄体期子宮内膜と，血中性ホルモン値との関係について
昭和大医・産婦人科
鈴木　秀宣，瀬尾　文洋，上原　一浩，矢内原　巧
中山　徹也，河合　信秀

72. 機能性不妊症における下垂体機能
東海逓信病院・産婦人科，名古屋市立大医・産婦人科*
竹内　一郎，花田　征治
真野　哲郎*，万 歳　稔*，水野金一郎*，八神　喜昭*

73. BBT の上昇過程より見た黄体機能の研究
長崎大医・産婦人科
河野　前宣，石丸　忠之，吉田　茂生，小池　敏明
三浦　清巒，山 辺　徹

74. 不妊婦人の頸管粘液不全について
佐世保共済病院
山下　裕国，渡辺　忠義

第1群　下垂体と性腺刺激ホルモン

11:00～12:00　Ⅴ　（演題75～80）

75. Tamoxifen 投与症例の内分泌動態
—Clomid 投与症例との比較—
熊本大医・産婦人科
田島　朝信，松浦　講平，前山　昌男

76. Prednisolone と clomiphene 併用中の血中ならびに尿中ホルモン動態
京都府立医大・産婦人科
小林　仁也，東山　秀聲，岡田　弘二

77. 長年不妊の後児を得ることの出来た hypopituitarism 姉妹の家系とその治療経過
北里研究所附属病院・産婦人科
白井英一郎，磯野　光志

78. 人排卵誘発のための HMG 療法における多胎妊娠の新しい予防法
群馬大医・産婦人科
五十嵐正雄，峯 岸　敬，矢崎　千秋，北村　邦夫

79. 各種排卵障害患者における Gonadotropin (HMG) 反応性の検討

東京大医・産婦人科
田中　和子，水谷　勝美，武谷　雄二，多賀　理吉
神保　恒雄，長阪　恒樹，森　宏之，水口　弘司
木川　源則，坂元　正一

80. 下垂体腺腫剔除後婦人における HMG-HCG 療法による3胎妊娠・分娩と尿崩症の発症

大阪大医・産婦人科，同脳神経外科*，広島大医・脳神経外科**
山本美代子，青野　敏博，倉智　敬一
金城　孝*，渡部　優*
魚住　徹**

12：00～12：10　映画供覧

卵管内視鏡による卵管内所見の映画撮影について

横須賀市・毛利産婦人科
毛利　隆彰

第2日　11月19日（日）　第1会場

午後の部

第7群　診察法・検査法・測定法

13：00～13：40　I　（演題81～84）

81．子宮内膜症の HSG 診断へのある試み

仙台市・向仁会・永井病院
永井　宏，古賀　詔子

82．ヒステロスコピーによる卵管子宮口の形態学的研究

聖マリアンナ医大・産婦人科，慶応大医・産婦人科*
石塚　文平，浜田　宏
飯塚　理八*

83．腹腔鏡による卵巣形態と内分泌動態

九州大温研・産婦人科
宇津宮隆史，片桐　英彦，山口　省之，立山　浩道
門田　徹

84．不妊婦人に施行した腹腔鏡―最近2年間，71例の成績

川崎市立川崎病院・産婦人科
中村　英世，福田　俊子，岩田　嘉行，林　茂
山本　浩

13：40～14：30　II　（演題85～89）

85．血中ホルモン動態からみた Progesterone 負荷試験の意義

九州大医・産婦人科
永田　行博，奈良迫純子，津田　知輝，中村　元一
倉野彰比古，楠田　雅彦

86．安定同位体トレーサー法による男子不妊症における Testosterone の微量動態観察

金沢大医・第一病理，東京薬大・薬品物理*，別子住友病院・産婦人科**，三楽病院・産婦人科***
小川　誠一，篠原　佳彦*，馬場　茂雄*，鎌田　昌平**
唐沢　陽介***

87. 不妊婦人における頸管粘液中の LDH 活性とそのアイソザイムの変動について

千葉大医・産婦人科
武久　徹，菊地　義公，加藤　孝子，森川　真一
高見沢裕吉

88. 新しい睾丸測定器（Orchidometer）および，その臨床応用について

山口大医・泌尿器科
越戸　克和，那須　誉人，滝原　博史，平山　嗣
酒徳治三郎

89. 精子運動の客観的測定法：精子運動能

東北大医・泌尿器科，東邦大医・泌尿器科*
光川　史郎，松田尚太郎，石井　延久，白井　将文*

第8群　副腎・甲状腺・心身症

14：30～15：40　（演題90～96）

90. 続発性無月経症例に対する glucocorticoid による排卵誘発効果とその作用機序について

山形大医・産婦人科
斉藤　憲康，川越慎之助，広井　正彦

91. 甲状腺機能と妊孕性

東京大医・産婦人科，同第3内科*
杉本　充弘，水野　正形，坂元　正一，長滝　重信*

92. 当科における原発性無月経50例の臨床的検討

新潟大医・産婦人科
佐藤　芳昭，鳥取　孝成，田中　邦男，竹内　正七

93. Clomiphene 排卵周期における頸管粘液の動態について

九州大医・産婦人科
津田　知輝，中村　元一，奈良迫純子，尾上　敏一
中村　正彦，倉野彰比古，永田　行博，楠田　雅彦

94. 不妊症の心身医学的研究
—性的不適応について（夫側に焦点をあて）—

川崎市立川崎病院・心療産婦人科，済生会中央病院・産婦人科*
長田　宏，岩淵庄之助，坂倉　啓一
落合　寛*，高橋　明*

95. Impotence に関する臨床的検討—第1報—

岡山大医・泌尿器科
赤枝　輝明，森岡　政明，大橋　輝久，荒木　徹
大森　弘之

96. イエウサギ排導リンパ管結紮後の精巣の電子顕微鏡的研究
—主に間質の変化について—

東邦大医・泌尿器科
三浦　一陽，村上　憲彦，中島　孝雄，白井　将文
安藤　弘

第2日　11月19日 (日)　第2会場

午前の部

第9群　睾丸と性ホルモン

8：20～9：30　(演題97～103)

97. Zinc chloride のラット下垂体—睾丸系におよぼす内分泌学的影響
東北大医・産婦人科
古橋　信晃，鈴木　雅洲

98. ラットにおける Testosterone 投与によるはねかえり現象に関する組織学的並びに組織動態論的研究
山口大医・泌尿器科
那須　誉人，酒徳治三郎

99. 精上皮（ヒト及び rat）の発育
札幌医大・泌尿器科，同皮膚科*
三宅　正文，古屋　聖児，熊本　悦明
竹田　勇士*

100. 男性不妊患者における血中プロラクチンの作用に関する研究
神戸大医・泌尿器科
日根野　卓，羽間　稔，松本　修，富岡　収
谷風　三郎，守殿　貞夫，石神　襄次

101. 停留睾丸の研究（第三報）
実験的停留睾丸と外因性ホルモンの関係
—HCG 投与による組織学的検討—
慈恵医大・泌尿器科
稲葉　善雄，谷野　誠，小寺　重行，町田　豊平

102. 睾丸におけるゴナドトロピンの作用機序に関する免疫組織学的研究
第Ⅲ報：ヒト睾丸における内因性 FSH の局在について
日本大医・泌尿器科
北島　清彰，佐藤　安男，小川　成海，岡田　清己
岸本　孝

103. 男子不妊症における睾丸の染色体の研究
慶応大医・泌尿器科，同産婦人科*，慶応健康相談センター**
石川　博通，田崎　寛，田村　昭蔵*，木下　芳広**

第10群　精液・精子・人工授精

9：30～10：30　I　（演題104～109）

104. 最近5年間における人工授精の成績について

広島大医・産婦人科
松岡　敏夫，藤原　篤

105. 乏精子症に対するカリクレイン療法

神戸大医・泌尿器科
松本　修，羽間　稔，富岡　収，日根野　卓
谷風　三郎，守殿　貞夫，石神　襄次

106. カリクレイン・キニン系と生殖機能に関する研究

東京理科大薬・生理化学
兼子　智，森脇　千秋

107. 精索静脈瘤の臨床的研究（第8報）
精液中の精子および精細胞についての形態学的研究

藤沢市民病院・泌尿器科，同中検病理*，横浜市立大医・泌尿器科**
岩本　晃明，広川　信，松下　和彦*
高井　修道**

108. 精索静脈瘤の臨床的研究（第9報）
精索血管高位結紮術における精子形成能の変化

藤沢市民病院・泌尿器科，同中検病理*，朝倉医院**
広川　信，岩本　晃明，藤井　浩，松下　和彦*
朝倉　茂夫**

109. Postcoital test（PCT）の検討

慶応大医・産婦人科
持丸　文雄，小林　俊文，佐藤　博久

10：30～11：30　II　（演題110～115）

110. 犬雄性生殖器および脳内 Polyamine におよぼす脊損の影響

十和田市立中央病院・泌尿器科，東北薬大・薬品作用*
木村　行雄，只野　武*

111. 実験的高血圧ラットにおける睾丸の病態に関する研究

鹿児島大医・泌尿器科
長沼弘三郎，岡元健一郎

112. ヒト精液中に見出されたリブロースーペプタイドの代謝
Glucose-6-phosphate dehydro genase について

東邦大医・産婦人科，同生化学
伊藤　元博，石川　孝，中岡義明，天野　久夫

113. 実験的睾丸障害と免疫に関する研究（第2報）

帝京大医・泌尿器科
和久　正良，松本　泰，豊嶋　穆，石田　克美

114. 精子不動化抗体処理精子細胞の走査電子顕微鏡的検討

兵庫医大・産婦人科，共同研究部
窪田　耕三，香山　浩二，礒島　晋三，関　初香
奥村　明

115. Zona-free ハムスター卵子を用いたヒト精子の受精能力の検討（II）

東海大医・産婦人科
井上　正人，本田　育子，藤井　明和

第2日　11月19日（日）　第2会場

午後の部

第11群　神経内分泌と RH・RIH

13：00～13：30　（演題116～118）

116．妊娠維持に関する視床下部―下垂体機能

東京医歯大医・産婦人科，チューレン大・内科*
矢追　良正，熊坂　高弘，今北　哲雄，久保田俊郎
古市　賢一，鈴木　明，西　望，斎藤　幹
有村　章*，A. V. Schally*

117．LH-RH の gonadotropin 合成作用についての検討

近畿大医・産婦人科
鈴木　宏志，服部　浩，吉田　威，野田起一郎

118．去勢ラットの視床下部及び正中隆起に於ける LHRH の局在性に関する免疫組織化学的研究

愛生会山科病院・産婦人科，慶応大医・産婦人科*
亀谷　謙
牧野　恒久*

第12群　遺伝と先天異常

13：30～14：20　（演題119～123）

119．Klinefelter 症候群（XXY）の足底紋について

京都大医・泌尿器科
小松　洋輔，桐山　啻夫，吉田　修

120．ヒト精巣性女性化症における H-Y 抗原の存在に関する研究

東京大医・産婦人科
是澤　光彦，佐藤　正仁，小池　貞徳，神保　利春
水野　正彦，坂元　正一

121．特発性胎児水腫の2例

仙台市・向仁会・永井病院
古賀　詔子，永井　宏

122．マウス卵巣の加令と先天異常仔発生頻度

北海道大医・産婦人科
岡田　雄一，一戸喜兵衛

123. 妊娠以前のホルモン投与が胎仔および受精卵に及ぼす影響について

山形大医・産婦人科
李　裕　華，斎藤　憲康，広井　正彦

第2日　11月19日（日）　第3会場

午前の部

第13群　　卵巣と性ホルモン

8：20～9：30　　I　（演題124～130）

124．ラット卵巣における stigma 表面の超微構造の動態

神戸大医・産婦人科
辻本　大治，福田　操男，片山　和明，武木田博祐
東條　伸平

125．同種，異種卵子の顆粒膜細胞への形態的機能的影響

北海道大医・産婦人科
守谷　修而，菊地　徳博，田中　俊誠，岡田　雄一
桜木　範明，藤本征一郎，一戸喜兵衛

126．ラット黄体における，$PGF_{2\alpha}$ による luteolysis と LH receptor の関係

京都府立医大・産婦人科
中田　好則，加藤　恵一，村上　利樹，高野　登
小畑　義，岡田　弘二

127．ブタ黄体の Prostaglandin Receptor（Proportion graph による解析）

札幌医大・産婦人科
槇本　深，野村　靖宏，東口　篤司，田中　昭一
橋本　正淑

128．下垂体摘除幼若ラットにおけるプロゲステロンの多発排卵に対する効果

神戸大医・産婦人科
福田　操男，辻本　大治，和田　裕充，片山　和明
武木田博祐，東條　伸平

129．日本ウズラにおける正常排卵及び LH 誘起排卵と卵胞壁の蛋白分解酵素との関連

日本大農獣医・家畜繁殖
中條　誠一，中村　明

130．幼若ラット誘発排卵に対する Reserpine および Monoamine の影響について

金沢医大・産婦人科
友田　明，桑原　惣隆

9：30～10：20　　II　（演題131～135）

131．PCO の走査型電顕像

東邦大医・産婦人科
間壁さよ子，小島　栄吉，西田　修二，柴田　直
岩城　章

132. 無排卵周期症に分布する多嚢胞性卵巣

東邦大医・産婦人科
小島　栄吉，西田　修二，平川　舜

133. Danazol の短期間および長期間投与の月経周期に対する検討

東大分院・産婦人科，富山医薬大・産婦人科*
岡村　隆，小林　拓郎，柳沼　忞*

134. エンドメトリオージスに対する偽閉経療法（Danazol）の内分泌系への影響

大阪医大・産婦人科
奥田喜代司，佐野　隆，大塚　憲衛，内藤　勝義
宮崎　和典，植木　実，杉本　修

135. エンドメトリオージスにおける偽閉経療法

大阪医大・産婦人科
佐野　隆，大塚　憲衛，奥田喜代司，長谷川博之
植木　実，杉本　修

10：20～11：30　Ⅲ　（演題136～142）

136. ヒト性周期における全身血，卵巣静脈血中の $PGF_2\alpha$，その代謝物およびステロイドの変動

東京大医・産婦人科
佐藤　和雄，安水　洸彦，三橋　直樹，河合　康夫
福岡　秀興，金子　義晴，木下　勝之，坂元　正一

137. HMG-HCG 治療中における HCG 授与前後の血中 Progesterone および 17 β-Estradiol 値

北海道大医・産婦人科
桜木　範明，田中　俊誠，長瀬　俊彦，藤本征一郎
一戸喜兵衛

138. 正常卵胞期卵巣の HMG＋HCG 負荷に対する時期別反応性（第1報）

千葉大医・産婦人科
前川　岩夫，戸出　健彦，内藤　正文，小堀　恒雄
高見沢裕吉

139. ゴナドトロピン療法時の血中17-OH プロゲステロン(17-OHP)，エストラジオール(Ed)，アンドロステンジオン（A），およびテストステロン（T）の変動，特にAとTの特異的な変化について

徳島大医・産婦人科
乾　泰延，高橋　久寿，松家　五朗，三村　経夫
吉崎　健一，加藤　秀之，山野　修司，増田　歳久

140. 高単位 HCG の排卵引金効果と黄体機能に及ぼす影響

九州大医・産婦人科
中村　元一，奈良迫純子，津田　知輝，尾上　敏一
中村　正彦，倉野彰比古，永田　行博，楠田　雅彦

141. ヒト月経黄体のステロイド生合成機能と組織構造との関係

京都大医・産婦人科
藤田　泰彦，森　崇英，鈴木　瞭，木下　康
西村　敏雄

142. ヒト妊娠初期黄体における progesterone, pregnenolone 生成と hCG との相関に関する研究

日本大医・産婦人科
北村幸太郎，土橋　一慶，田　根培，津端　捷夫
大屋　敦，吉田　孝雄，高木　繁夫

11：30～12：10　Ⅳ　（演題143～146）

143. 卵胞期の estrogen 投与と排卵及び月経周期への影響について

東京都立母子保健院・産婦人科，東京医歯大医・産婦人科*
小山　嵩夫，安村　鉄雄，寿田　鳳輔
斉藤　幹*

144. ヒト卵巣中ヒスタミン濃度について

京都大医・産婦人科
森川　博史，岡村　均，万井　正章，竹中　章
西村　敏雄

145. 排卵機構における卵巣血管系の働らきについて

北海道大医・産婦人科
牧野田　知，沓沢　武，藤本征一郎，一戸喜兵衛

146. 高年不妊症患者の取扱い

鹿児島大医・産婦人科
池田　友信，中島　清子，丸田　茂徳，森　一郎

第2日　11月19日（日）　第3会場

午後の部

第14群　受精・着床

13：00～13：50　I　（演題147～151）

147．豚卵胞卵の体外培養と受精

京都大農・畜産
丹羽　皓二，入谷　明，今井　裕

148．マウスにおける排卵数および排卵卵子の受精能に及ぼす PMSG 投与量の影響について

北里大獣医畜産・家畜育種繁殖
福田　芳詔，土田　薫，細井　俊江，笠井　健吉
豊田　裕

149．ラット受精卵分割に及ぼす抗精子抗体の影響

兵庫医大・産婦人科
長谷川昭子，繁田　実，香山　浩二，礒島　晋三

150．ブタ胎盤の子宮及び絨毛上皮における Prostaglandin dehydrogenase の組織化学的検出

新潟大農・畜産
新村　末雄，石田　一夫

151．Catalase の発生学的研究
第Ⅲ報，胎盤での光顕，電顕組織化学

東邦大医・第二解剖，同生化学
岡田　詔子，加藤　守男，天野　久夫

13：50～15：00　II　（演題152～158）

152．ヒトおよびブタ卵細胞のレクチン結合能に関する研究

京都大医・産婦人科，山形大理・生物*
長谷川美知子，森　崇英，西村　敏雄
及川　胤昭*

153．マウス透明帯ならびに卵細胞実質に対する抗体の卵子および精子の受精能に及ぼす影響

農林省畜産試験場・繁殖部
角田　幸生，杉江　佶

154．マウス透明帯の精子結合能と透明帯の精子受容器について

岡山大農・家畜繁殖
内海　恭三，湯原　正高

155. 抗ヒト透明層抗体の精子—透明層結合に対する影響

東海大医・産婦人科，慶応大医・解剖*
井上　正人，藤井　明和，上見　幸司*

156. Fibrinoid の機能的意義に関する研究Ⅱ

東海大医・産婦人科
塩塚　幸彦，石戸谷育子，林　茂興，林　茂一郎
佐橋　徹，小林　一夫

157. 早期排卵の妊孕能について

徳島大医・産婦人科
三谷　弘，森下　一

158. 頸管妊娠における着床期内分泌動態

済生会神奈川県病院・産婦人科
佐藤　義之，仁科　進弘，檜垣　敬二

第15群　避妊と不妊

15：00～15：50　（演題159～163）

159. 分娩後の避妊，特にその開始時期について

米寿診療所・産婦人科
村山　茂

160. 家兎における Cu-IUD の卵管内および子宮内受精卵におよぼす影響

東北大医・産婦人科
水上　端，鈴木　雅洲，高橋　克幸，安部　徹良

161. IUD 避妊機序の一考察
—Ring 挿入時のヒステロスコピー所見から—

秋田大医・産婦人科
関　守利，福島　峰子

162. Pill の長期服用後における一症例の検討（特に卵巣の病理組織学的所見について）

茅ケ崎市立病院・産婦人科，慈恵医大・第一産婦人科*
高野　利典，福島　和夫，大高　東皓
阪口　耀子*，峰屋　祥一*

163. 合成性ステロイド剤投与時の代謝の変動と下垂体 HGH，Gonadotropin 分泌動態

聖マリアンナ医大・産婦人科
林　方也，石井　明治，神谷　卓，服部　香
浜田　宏

理　事　長　講　演

11月17日（金）・17:00～17:20・コンコードボールルーム

人類にみるリプロダクションの特異性

澤　崎　千　秋

会　長　要　請　講　演

11月18日(土)・13:00～14:00，第1・第2合同会場

1．ヒトの人工授精の展望

大　野　虎　之　進

2．我が研究の軌跡

西　川　義　正

人類にみるリプロダクションの特異性

澤　崎　千　秋

自然界に生きる哺乳動物は，元来，種族保存と適者生存なる自然の摂理に従つて，自然界の調和のなかに於て，そのリプロダクションを営んでいる．

これに反し，人類は性欲の常存と大脳皮質の働きによる叡知とによつて，そのリプロダクションを特異化しているのみならず，逆に自然界のハーモニーを崩しつつある．

すなわち，性欲の常存は，人類の不断の繁殖に通じ，種族保存のモーターとなつている．

他方，人類のもつ叡知は，人類繁殖のしくみを明らかにし，この調節に成功しつつあるが，同時に医学の進歩，生命の尊厳，人権意識の向上等を来たすことにより，適者生存とは凡そうらはらの現象を招来しつつあり，生物学的跛行状態にある．

人類は，この矛盾を孕んだまま，限られた地球上に於て，年毎に驚異的に増加しつつあるので，生きるための食糧生産，エネルギー確保に関心がもたれ，人口問題が世界的レベルに於て深刻化しつつある．

但し，文化の発展には地域的格差が甚しく，また民族，国々の歴史，宗教の違い，立地条件の相違等々が，リプロダクションの本質とその意義についての見方に複雑多彩な隔りを醸しているので，人口問題の受け止め方もまた様々で，地球人を打つて一丸とした画一化は到底不可能である．

その他，人間の叡知は，リプロダクションに関し，自然科学的，社会的，経済的，文化的，思想心理的等々凡ゆる面に特異的影響を及ぼしているので，リプロダクションが人類生活の根幹とさえいえる．

かくして人類に特有な叡知は，そのリプロダクションに由来した生活活動に功罪両面の矛盾を生じ，その解決にも限界があるので，人類は自然破壊→公害→人類の破壊へと自縄自縛の危険な道へのめりこみつつある．

人類よ驕る勿れ！

今こそ，人類は自然界を構成する一因子にしか過ぎないことを自覚して，謙虚に自然への順応を計るべきである．

そして，医学の立場からリプロダクション現象を考察し，対策を講じ得る場は，わが学会しかないことに深く思いを致して，本学会に課せられた使命の重大さを，改めて矜持をもつて自覚すべきである．

ヒトの人工授精の展望

東京歯科大市川病院長
大野虎之進

ヒトの人工授精は，1799年，英国の John Hunter により施行されたのを嚆矢とするが不妊治療法の一方法として比較的広く応用されだしたのは1940年代以後である．本邦では，演者の恩師故安藤画一教授が1949年，慶大家族計画相談所で施行したのが AID の第１例である．それ以来，約30年間に AID の実施例は5000例以上に達している．その間凍結法による精子の保存法の研究も進展し，1954年に凍結精子による最初の妊娠例をみ，精液銀行が現実のものとなつた．

一方，とくに Single AID（１周期１回授精）による妊娠例は，生殖生理学上に幾多の知見をもたらした．たとえば，妊娠初期の内分泌的動態，ヒトの妊娠持続日数，性細胞の生存期間の問題などである．これら，現在までの人工授精の研究ならびに実態と，その周辺をめぐる諸問題を浮き彫りにし，今後の人工授精の進むべき方向を展望する．さらに AID に関する法律的問題点や AID を施行している夫婦の心理面なども取り上げる．

我が研究の軌跡

帯広畜産大学長
西　川　義　正

昭和11年に学窓を出てから40年間，家畜の繁殖や人工授精に関する研究あるいは技術の普及などの道を一途に歩いてきた．今にして思えば業績の内容は，演題にそぐわない全くお粗末で恥ずかしいものである．研究生活の前半は，いわゆるメソドロジーも今日のように進んでおらず，竹槍戦法のきらいは免れない．今日では生殖生理の分野だけでも極めて細かく分化し，それぞれの細分された専門分野に長年月をかけているのが研究者の常識となつている．しかし私の研究生活のかなりの部分は，雌雄いずれの側の問題についても手がけねばならず，しかもそれぞれかなりの広い分野にわたつて仕事をせざるをえなかつた．そのようなことで，研究内容も雑駁なものが多いが，主たる業績について，研究着手の動機，発展の過程やその結果などにつき概要を述べる．

招　請　講　演

11月18日(土)・14：00～15：00・第1，第2合同会場

1. Comparative study of the tubal factor by laparoscopy

Milton. S. Nakamura

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

M. H. Briggs

Comparative study of the tubal factor by laparoscopy

Milton. S. Nakamura
Professor of OBGY. Campinas Univ., Brasil

The objective of this study is to compare the results obtained by three preliminary methods in the investigation of the tubal function : kimoinsuflation, hysterosalpingography and the chromotubation test under laparoscopic vision.

The author studied 647 patients who were carriers of sterility or conjugal infertility. From our study, we can come to the following conclusions :

1) kimoinsuflation (KI) and hysterosalpingography (HSG) showed to be simple methods, not very traumatizing and technically easily performed ;
2) in the individual analysis of every method, kimoinsuflation showed to be the one which evidenced the greatest cause of diagnostic error ;
3) confronting the results statistically-as to the diagnostic acuity, the chromotubation test showed to be superior to kimoinsuflation and to hysterosalpingography ;
4) the best method used isolated for the diagnosis of the tubal factor was chromotubation.

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

Michael Briggs
Professor of Human Biology. Division of Biological and Health Sciences. Deakin University, Geelong, Australia

ABSTRACT

At the doses used in either progestogen-only or progestogen-estrogen combination oral contraceptives, few metabolic changes are caused by any of the commonly used progestogens. This is in contrast to the estrogens, which induce pronounced changes in many parameters. Higher doses of progestogens cause significant alterations in several biochemical tests, for example in specific plasma protein fractions.

Probably the most significant metabolic alteration induced by progestogens is an enhanced plasma insulin response during a glucose tolerance test. This occurs in many women and appears to be independent of the type of progestogen.

Interaction between estrogen and progestogen can occasionally be demonstrated. Partial reversal of estrogen-induced changes in plasma proteins occurs with levonorgestrel, but not with other commonly used progestogens.

シ ン ポ ジ ウ ム

11月18日(土)・15：10～17：40・第1，第2合同会場

不妊領域における外科的治療

1. 卵管成形術	河 上 征 治
2. 子宮成形術	楠 田 雅 彦
3. 精管成形術	長 田 尚 夫
4. Microsurgery と男性不妊	永 田 一 夫
5. 動物系の外科的対策	舘 鄰

卵管成形術

慶応義塾大学医学部
河上征治

I. 卵管通過障害に対する手術適応の考え方
(1)造影剤の注入圧，量，速度調節可能，同時描写式，遠隔操作式子宮卵管像影（Kimo-HSGと略）による陰影と曲線の解析から卵管采，卵管周囲癒着（Peri-fimbrial adhesion＝PFA，Peri-tubal adhesion＝PTAと略），卵管溜水腫（Hydrosalpinx＝HYD），卵管延長（Tubal elongation＝ELN），子宮卵管角または卵管狭部等の卵管内腔の閉鎖（Intratubal Occlusion＝OCC）と分類し，８６例においてその開腹所見と組織像の関連性を調査した。
(2)ＰＦＡ，ＨＹＤ（注入圧２５０mmHg以下において卵管膨大部に限局する例→ＨＹＤ Ⅰ型，それ以上の拡大をⅡ型とする），ＥＬＮ，ＯＣＣ，について各々の線毛状態を主とした走査電顕所見と術後妊娠成立率を追跡し，予後からみた手術適応の撰択基準を作成した。
(3)手術例における卵管内精子の検討，すなわち術前授精（自然，人工）の経時的推移における卵管内精子の存在性と運動率を卵管状態（ＰＦＡ，ＨＹＤ，ＥＬＮ，ＯＣＣ Control）との関連性で観察した。
特にＨＹＤ中の精子運動性低下が特徴的。

Ⅱ．卵管形成術の再検討と工夫
(1)ＰＦＡ，ＰＴＡ の癒着剝離後の再癒着防止としての Cognat hoodの使用効果と他のＦimbrioplasty devices との比較
(2)Kimo-HSG による卵管溜水腫の内腔拡大の判定と切除開口部位の判定および切開，切除開口術に対する顕微鏡手術（micro surgery）の応用。
(3)卵管端々吻口術において肉眼的手術とmicro surgery とによる術後卵管内腔の走査電顕的比較。
(4)術中バルーン通気法による剝離開口術，卵管手術具の開発と使用経験。

Ⅲ．術後成績からみた卵管形成術
Ⅰ，Ⅱの資料より現時点でのＨＳＧの診断による卵管形成術の適応と撰択すべき術式を示し，当大学病院の１９７１～７８ における手術例について術後診断，術式の工夫別の予後を報告する。

子宮成形術

九州大学医学部　産婦人科学教室
○ 楠田雅彦
協力者　清川博之　奈良迫純子　渡辺忠義

不妊領域において子宮成形術の適応となる疾患としては、A）子宮奇形，B）子宮内腔癒着症，C）子宮筋腫，D）頸管無力症，その他が挙げられ、それぞれ不妊・不育の原因としての意義について種々の問題を有している。

今回は焦点を不妊・流早産の大きな原因となる子宮奇形のみに絞り、その成形術について主に術式の選択と手術法、手術時における留意点について述べる予定である。

子宮奇形の分類～諸型と、それらが reproductive performanceに及ぼす影響と reproductive failure の原因となる理由について考察するとともに子宮奇形の種類の術前診断の困難について言及する。

子宮成形術式としてはStrassmann 法が広く知られているが、Jones & Jones法、Tompkins法も有名であり、変法を加えるとなお数種の手技が報告されている。演者はStrassmann法 Jones & Jones 法の変法とTompkins法しか経験がないが、自験を基にし文献的考察を加味して各種奇形子宮に対する術式の選択基準、各術式の適、不適、長所、短所等について論じるとともに、手術に際しての留意点として、手術施行の時期、術直前の処置、術中の処置、止血に対する配慮、縫合の要領、術後癒着の防止策等についても言及する。各術式の原理と実際について、図および術中のカラースライドや手術前後の子宮造影像を供覧しつつ前記の術式の選択について論じ、Jones & Jones法の演者の変法について少し詳細に述べる。

現在までに溜血腫などを除き児を得る目的で行なった成形術例は２５例であり、最近の数例は未だ避妊中であるが、それらの術前・術後の reproductive performance について考察し、子宮奇形に対する成形術 metroplasty の適応と術式の選択について論ずるが、概して双角子宮とくに分離重複子宮は妊娠継続の可能性が大であるのに対して中隔子宮や軽度の双角単頸子宮は不妊、流産率が高い。なお、手術後妊娠までの期間、分娩様式についても言及する予定である。

不妊領域における外科的治療
3. 精管形成術

聖マリアンナ医大　泌尿器科
長　田　尚　夫

男子不妊症に対する外科的療法の適応は，Völter u Oswald によると，次の3つをあげている。

(1) 性器異常　　尿道下裂，尿道上裂，陰茎捻転症，陰茎成形性硬結，

(2) 睾丸性妊孕障害　　潜伏睾丸，精索静脈瘤，陰嚢水腫，鼠径ヘルニア，

(3) 精路通過障害　　閉塞性無精子症，避妊手術による精管閉塞

このうち，尿道下裂，尿道上裂は形成手術を行うと妊孕性に問題はなく，陰茎捻転症，陰茎成形性硬結は性交障害なので，(1)の性器異常を除いた，(2)の睾丸性妊孕障害と，(3)の精路通過障害について検討した。

潜伏睾丸の多くは小児期に手術を行ない，成人期まで放置しておくことは少ない。問題点としては，①小児期に睾丸固定術を行ない成人となってからの妊孕性，②成人期に睾丸固定術を行なったときの妊孕性，の2点について，自験例から考察を加える。

精索静脈瘤の自験妊娠例を呈示して検討を加える。そして，今までの精索静脈瘤手術による男子不妊症治療成績を紹介して，わが国の現状を考え，積極的に手術療法を行なうことを強調する。

避妊手術後の精管閉塞を含めた閉塞性無精子症に対する再開手術，とくに精管精管吻合術，精管副睾丸吻合術の最近の術式を紹介する。とくにmicrosurgery の導入は特筆されることである。また，手術手技や材質の点に触れる。今までの手術成績を年代順にまとめ，わが国の現状を考える。

精路再開手術後，射精液中に精子の出現をみて解剖学的に手術が成功しても，妊娠しないという，両者の手術成績にかなりのへだたりがみられている。精路閉塞によって障害された精子形成能が，精路再開によって充分に回復しないのではないかと考え，ラットを用いた精管切断実験を行ない，光顕ならびに電顕レベルでの形態学的検討を行なった成績について検討する。

Microsurgery と男性不妊

山口大学医学部　泌尿器科
永田一夫

男子不妊症のうち外科的治療の対象となるものは症例も少なく，従来の手術方式では満足すべき結果が得られないため，これまであまり顧みられることがなかった。一方，1960年 Jacobsonが手術用顕微鏡を利用し微小血管吻合に成功して以来，microsurgeryの発展はめざましいものがあり，各科領域で新たな治療法の確立をもたらしつつある。こうした中で，泌尿器科領域においても，近年，男子不妊症に対する観血的治療法へのmicro－surgery の応用が試みられるようになり，これまであきらめられてきた手術方法も行なわれるようになった。そのうち，もっとも著しい効果の認められるものが閉塞性無精子症に対する精路形成術と睾丸移植術である。

精路形成術のうち，特に精管結紮後の顕微鏡下精管再吻合術は従来よりの splint を使用した肉眼的手術法に比べてその治療成績は格段の差がある。このように良好な治療成績が得られるのは，microsurgeryの利点である，1) 正確な吻合が行なわれること，2)局所組織に及ぼす影響が少ないことなどによると思われる。しかし，吻合方法に関しては，未だ確立されているとはいえない。このため，より普遍的に行いうる方法を見出すため．ラット精管での microscopic vasovasostomy を行なったので検討する。また，臨床例での経験についても述べる。

睾丸移植については，停留睾丸に対する自家移植や，すでに造精能力を失った患者への他家移植など，これまでと，まったく発想の異なった治療も行なわれつつある。われわれも停留睾丸の自家移植を経験したので報告する。

不妊領域における外科的治療
― 動物系の外科的対策，特に最近の哺乳動物実験発生学の進歩を中心として ―．

東大理・動物；筑波大医・基医．
館 鄰・館 澄江．

ラットやマウスの初期胚を用いた，実験発生学的な研究の最近の進歩は著しく，哺乳動物胚，または，その遺伝子に人為的な操作を加える可能性が現実のものとして，強く示唆され始めている。また，それらの結果は，不妊領域に於ける未来の研究・技術の発展の方向を暗示するものでもあると思われる。本シンポジウムでは，1）異形質マウス（allophenic mice）の生産，2）完全遺伝的ホモ型マウス（completely homozygous mice）の生産の成功，3）初期胚細胞移植，に関する最近の話題を紹介し，さらに，我々の研究室で現在行なっている移植異種胚の養床についての実験結果を論議したい。

教　育　講　演

A　理　学　系　　11月19日(日)・10：20～11：00・第1会場

性中枢回路網の可塑性と estrogen　　新　井　康　允

哺乳類卵子透明層抗原の大量分離とその純化　　及　川　胤　昭

B　畜　産　系　　11月19日(日)・11：30～12：10・第2会場

家畜の人工妊娠　　金　川　弘　司

家畜の人工授精　　和　出　　靖

C　泌尿器科系　　11月19日(日)・14：20～15：00・第2会場

ヒト睾丸の電顕的研究　　古　屋　聖　児

停留睾丸　　公　平　昭　男

D　産婦人科系　　11月19日(日)・15：00～15：40・第2会場

性分化に関する諸問題　　水　野　正　彦

Prostaglandin の生殖に関わる意義　　国　本　恵　吉

性中枢神経回路網の可塑性とエストロゲン

順天堂大学医学部第2解剖学教室
新井康允

神経内分泌調節に関与する中枢は神経性入力系ばかりでなく，ホルモンによるフィードバックも処理するわけで，体性運動系あるいは知覚系と比較するとソフトな性格をもっている。ゴナドトロピンの分泌調節の中枢の一つと考えられる視床下部弓状核を例にとると，新生時ではニューロピルは未熟で，細胞間隙もかなりありシナップスの数も少い。思春期に近づくにつれて，細胞体もニューロピルも発達し，シナップスも増加して行く。これは，成体でゴナドトロピン分泌調節に作働しているこの核の神経回路が出生後早期には未だほとんど存在していないことを示す。最近，我々の研究室の結果から，思春期発来に際してエストロゲンがシナップス形成に促進的に働くことが判明した。すなわち，ＰＭＳを投与して，排卵を早発させた場合，３日後に排卵が確認された個体の弓状核のシナップスの数が対照の約２倍に増加し，１５０日令のものとほとんど変らないほどになる。一方ＰＭＳ投与前に卵巣摘出したものでは，対照と差がない。この結果は3日間で卵巣のホルモンによりシナップス数が成体のレベルに達したことを示す。またエストロゲンのシナップス形成促進作用は新生時エストロゲン投与でも認められることが判明した。これは，脳の性分化の機序を考えるうえにも重要な要因となる。成熟雌ラットの弓状核を島状に弧立させた場合，神経性入力が切断されて変性し，弓状核内のシナップスは半減するが，依然として半数の無傷のシナップスが見られる。これは弓状核内の神経回路の存在を暗示し，弓状核ニューロンが軸索を正中隆起外層に送るだけでなく，反回側枝により，又は介在ニューロンとして弓状核内の回路網を形成していることを示す。この神経回路は弓状核の入力系に対する反応を同調したり，同期的に増巾，減弱したりするのに役立つと考えられる。さらに興味あることは術後，エストロゲンを投与すると，島内のシナップスが増加することである。核外からの入力は除外されているので，成体でも弓状核ニューロンがエストロゲンに対する可塑性を有することが推定される。はたして，性周期中でも性中枢がエストロゲンに対してソフトな対応を示すかどうかは未だ確かでない。

ホ乳類卵子透明層抗原の大量分離とその純化．

山形大学理学部生物学科発生学研究室
及川胤昭

最近，ある種の原因不明の不ニン症患者の血清中に多量の自家抗体としての透明層抗体が存在し，その抗体がブタ卵子透明層と交叉反応を示すことが明らかにされました。しかし，卵子の大量回収法が開発されていないため，その研究はかなり限定されております。

最近，演者がその為の方法を確立したのでこゝに報告いたします。屠殺場から入手したブタの卵巣を一端，−20°Cで凍結し，これを解氷し，付属器官を取り除き小型の挽き肉機で卵巣を挽き肉にします。その挽き肉を生理食塩水（$_{P}$H 7.4）に浸し，よくかきまぜます。その後ガーゼで大きい肉片を口過して取り除き，その口液を更に80μのステンレスメッシュでこします。その時，卵子は100μ前後あるのでメッシュ上に残ります残つたものには口胞細胞の塊りが混入しているので，残つたものを少量の緩ショウ液のはいつている時計皿に移し，1N NaOH で活性化したガラスウール筆でかき回します。その時筆には口胞細胞だけが吸着されます。この，筆を使つての操作を何回か繰り返すと結果的に時計皿には卵子と透明層だけが残ります。各じて1000 個の卵巣から乾重量にして約30mgの卵子と約30mgの透明層を得ることが出来ます。このようにして回収されたブタ卵子と透明層を8M 尿素を含む $_{P}$H 7.4 の少量の緩ショウ液に浸し，ゆるやかにスターラーでカクハンすると1 時間以内にすべての透明層が溶解します。この時，卵細胞そのものは溶けないで残りますそこで，溶けないで残つている卵細胞成分をメンブランフイルターで除去し，口液だけを回収します。この口液をあらかじめ8M 尿素を含む緩ショウ液で平衡化してあるSephadex G200 カラムで分画します。その時高分子分画と低分子分画の二分画が得られます。低分子分画はもうそれ以上分画できないが，高分子分画はSepharose 6B カラムで更に二分画に分離できます。この様にして得られる三つの分画を分子量の大きい方からPZMⅠ. PZMⅡ, PZMⅢ, と命名しました。PZMⅠとPZMⅡはSDS電気泳動的に単一ですが，PZMⅢは，たとえゲル口過で単一であつたとしても，６本のバンドから構成されています。これはブタ卵子透明層物質が少なくとも三つの分子種から構成されていることを示すと思われます。

家畜の人工妊娠

北大　獣医　繁殖
金川　弘司

1972年以降、カナダ・アメリカでは牛の受精卵移植（人工妊娠）が商業ベースで企業化されていて、昨年まで過去4年間演者もそれら人工妊娠事業に携わっていたのでその概要を紹介する。

先ず血統がよく、能力、体格共に優秀なDonor雌牛に性腺刺激ホルモン（PMSG，またはFSH）を投与して過剰排卵を誘発させ、過剰に排卵された卵子に対して優秀雄牛から得られた凍結精液で人工授精を行い、受精卵に導き、この沢山の受精卵を手術的、または非手術的に子宮内から回収して、顕微鏡下で検査後、性周期の同期化されたRecipient雌牛（雑種牛）の子宮内に手術的に一個ずつ移植し、一度に沢山の秀れた父牛と母牛からの仔牛を生産するのが家畜の人工妊娠である。

上記の様なカナダ・アメリカでの牛人工妊娠事業の各段階の諸問題を紹介しながら、現段階での問題点や今後の研究課題についても検討を試みたい。現段階での問題点はいかに沢山の良質の受精卵を回収し、それら受精卵の移植後はいかに高い妊娠率を得るかである。良質受精卵を得るにはホルモン処置、人工授精および卵回収技術が大切であり、受胎率向上では受精卵の質、それらの取扱いと保存方法、移植技術およびRecipient雌牛の選択や発情同期化の問題が大切な要因となろう。

今後の研究課題としては、より簡易化された卵検査方法や非手術的移植方法の開発、全兄弟を避けるための混合精液の使用、卵の体外培養や長期保存(特に凍結保存)、大動物における体外受精、移植前の性別判定、性成熟以前の仔牛に対する人工妊娠の応用および人為的卵の分割と双仔の生産など沢山の問題が残されていて、これら今後の研究課題に対する現状と人工妊娠技術の発展性についても検討を試みたい。

家畜の人工授精

農林省畜産試験場
和出　靖

Ⅰ　液状精液による人工授精　1）精液希釈液とし卵黄緩衝液の有効性が報告されて以来、牛の人工授精は急速に発展した。わが国ではトランキライザー添加卵黄緩衝液による希釈精液が、4℃保存において有効保存日数4日で用いられている。2）馬の人工授精では、わが国における精液希釈液として馬研液及びトランキライザー添加卵黄緩衝液CGH－27があり、希釈精液は4℃保存において8時間程度で用いられている。3）豚の人工授精は、わが国では粉乳糖液による15℃保存精液（有効保存日数2～3日）と、カフェイン添加粉乳緩衝糖液による6～7℃保存精液（有効保存日数5日）による人工授精が行われている。4）めん羊及び山羊の人工授精において、わが国ではトランキライザー添加希釈液による（山羊、有効保存日数7～10日）人工授精技術が確立している。

Ⅱ　凍結精液による人工授精　1）牛凍結精液による受胎例の報告（1952）以後、凍結精液による人工授精が急速に発展し、現在牛の人工授精はほとんどが凍結精液によって行われている。わが国では0.5㎖ストローによる凍結精液により乳牛118万頭、肉牛39万頭、計157万頭(1975)が人工授精されており、広域人工授精所が設立されている。2）馬の凍結精液において、わが国のストロー法による受胎率は、計657頭の授精により46.9％～67.1％、平均56.8％で、錠剤法による受胎率は計512頭の授精により平均42.9％である。3）豚の凍結精液はアクロソーム異常精子の出現率が多いなどの問題が残されている。アルミパックによる薄層急速凍結法及び錠剤法による受胎例が報告されており、薄層急速凍結法によって73.9％（17／23）の受胎率が得られている。4）めん羊及び山羊においても凍結精液による受胎成績が報告されており、わが国における受胎例では1～1,022日保存精液の授精により77.8％（430／542）の受胎率が得られている。

ヒト睾丸の電顕的研究
－セルトリ細胞及び血液－精巣関門(Blood–testis barrier, BTB)と精子発生の関係－

札幌医大泌尿器科
古屋聖児

セルトリ細胞は単なるgerm cellの支持細胞としての機能ばかりでなく，精子発生の維持にとって重要な働きをしている。セルトリ細胞はBTBを形成し，このBTBによって精細管は２つのcompartmentに分けられる。１つはbasal compartmentと呼ばれspermatogoniaを含む領域で，もう１つはadluminal compartmentと呼ばれ，spermatocyte～spermatidを含むcompartmentである。このadluminal compartment内では，germ cellは血液からtransportされてきたsubstance or hormoneと直接接触できず，セルトリ細胞を介してのみ接触できる。即ち，精子形成細胞の成熟・減数分裂(spermatogenesis)は，このBTBによって作られた特殊環境の中で進行するのである。

従って，セルトリ細胞やBTBの発育パターン，微細構造，germ cellとのinteraction及びgonadotropinとの関係などを検討することにより，精子発生の維持機構や精子発生不全の病態生理を解明する手がかりが得られると考えられる。

以上の点に踏まえ，ヒト睾丸を中心とした所見を以下の項目に従って述べてみたい。

A．セルトリ細胞の発育パターン
- a.分裂増殖(proliferation)と成熟(maturation)
- b.成熟化の形態的Index
  - 核，Sertoli junction，管腔形成

B．BTBの発育パターン
- a.微細構造
  1. membrane fusion
  2. HMM－binding filament
  3. subsurface cistern
- b. germ cellとのinteraction
- c. gonadotropinの影響

停留睾丸

横浜市大医学部　泌尿器科
公平昭男

停留睾丸は泌尿器科領域における最も頻度の高い先天異常疾患の一つであり，想像されている以上の不妊率を有する。しかしながら本症の病態の解明，治療の方法に関しては，最近の約20年間，ほとんど発展をみていないといってよく，従ってその治療成績も行き詰った状態にあるといって過言ではない。演者は従来となえられていた本症の病態生理及び治療について検討し，さらに最近の研究からより正しいと思われる病態とその対応策についてのべたい。

片側性停留睾丸症例の停留側睾丸，反対側陰嚢内睾丸を対象とし睾丸生検組織を用いた追跡実験法によりTestosterone 生成率を検索したところ，従来末梢血中Testosterone値などより正常とみなされていた停留側睾丸の間質細胞機能は低下している事が判明した。反対側睾丸も正常睾丸の中間に位置する可能性のある事が推定された。またhCG刺激によりその反応を検討したところ，反対側睾丸では思春期前ではhCG刺激によりTestosterone生成率は，増加するが，思春期以后では減少を示した。電顕的所見とあわせ検討したところhCGの過剰刺激により間質細胞が変性に至ったためと思われた。

一方，最近の研究によれば (1)精細管の詳細な検討から停留側睾丸は生下時すでに正常睾丸と異なり機能低下が存在し，正常と思われている反対側睾丸もその中間に位置する。（Hedinger）。(2)諸家の統計より，片側性停留睾丸症例では治療后でもfertilityは50～60％と低い。(3)間質細胞機能は，精子形成に直接関与することが知られてきた。これらの諸事実から①精子形成能の改善のためにはより機能のよい反対側睾丸を治療の対象とすべきである。②hCG投与は睾丸下降のためにではなく，反対側睾丸の機能改善のために用いるべきであって乱用すべきでない。③反対側睾丸の障害には，先天的要因の他に二次的因子の関与の可能性があれば，その防止が治療の第一歩である。

性分化に関する諸問題

東京大学医学部産婦人科
水　野　正　彦

性の分化は，雌雄同一な未分化組織が，性によって明瞭な形態的差違を示す生殖臓器へと分化して行く，個体発生上極めてユニークなプロセスであり，従来も多くの研究がなされて来たが，本質的な点では，今なお未解決な部分が少なくない。そこで，この教育講演では，性分化について今なお未解決な諸問題を，演者らの最近の研究成果をもとに考察すると共に，その背景となっている現在の知見を概観することにしたい。

講演では，以下のような項目をのべる予定である。

1）性分化異常の臨床：演者らの教室で経験した症例の統計的観察，出生前診断の可能性などについてのべる。

2）性機能系の morphogenesis：性分化の初期現象を電子顕微鏡学的に考察する。

3）性機能系の endocrinology：性機能系を胎児内分泌学的に観察する。

4）Morphogenesisの支配因子：Organ cultureによる testicular inducer の証明，それと H-Y antigen との関係，mullerian inhibitorの存在とその本態に関する研究などについてのべる。

Prostaglandinの生殖に関わる意義

岩手医科大学産婦人科
国　本　恵　吉

1930年，KurzrockおよびLiebにより精液の生化学的研究の中で発見された人精液の子宮筋に対する収縮および弛緩作用は，1935年に，その作用の本態は精液中の不飽和脂肪酸によるものであることが，von Eulerにより確認され，Prostaglandin（以下PG）と命名された。以来40数年にわたる広範な研究進歩により，PGは生体内に広く分布し，人体諸臓器の機能にきわめて強力な生物学的作用と薬理学作用を及ぼすことが明らかとなった。なかでも，生殖生理に占める意義として，その生成部位において，従来のホルモンの支配下に密接な関連性を有しながら妊孕現象全般に関与する重要性が強調されるに至っている。

現在では，PGの中間代謝物として想定されていたEndoperoxide（PGG_2，PGH）の同定について，Prostacycline（PGI_2），Thromboxane A_2なども同定され血小板凝集や血管収縮作用に関することが明らかとなり，分娩時の動脈管および臍帯血管閉鎖あるいは，胎盤循環調節への関与などが確認されて，PGの意義が更に重要視されることとなった。生殖生理に占める意義は，女性性機能では視床下部のLH-RH分泌への関与，排卵から黄体退縮への関与，卵管運動に対する影響など妊孕成立から，着床後の脱落膜によるPG生成促進についでhCGとの拮抗作用による妊娠維持機構への関与，子宮筋収縮作用による分娩発来機序への関与など妊孕現象全般にわたるほか，黄体退縮作用による月経発来機序への関与などが報告されている。一方，男性性機能では，女性性機能に比し得られた成績は少ないが，生体組織中で最も多くの分画と多量のPGを含む精液の生殖生理学的意義の再考が求められている。最近ではPG投与によるLH分泌亢進と血中Testosterone濃度への影響が報告され，精液中PGの意義は射精後の女性性器への影響のほか，男性性器中の生成部位での局所作用の意義が考究される様になってきた。本講演でPGの生殖生理学的意義について，男女両性の性機能との関連性を総合的に解説したい。

一　般　講　演

1 Clomiphene 投与周期における prolactin を中心とした血中ホルモンの推移について

関西医科大学産婦人科学教室
芦原孝三、堀越順彦、加藤和光、中島徳郎、余語郁夫、
樋木　勇

Clomiphene（CL）投与に際して尿中、血中ホルモンを測定した成績は従来多数報告されている。今回、とくにCL投与周期の prolactin（PRL）の変化に焦点を合わせて検討をおこなってみた。

研究対象と方法：無排卵症によってCLの投与を受けた患者15名を対象とした。これらの対象より隔日～7日毎に採血し、得られた血液は血清に分離した上で−20℃のもとにホルモン測定時まで凍結保存した。ホルモンの測定はPRL, LH, FSH, estradiol (E_2), progesterone (P) および 17α−hydroxyprogesterone についてそれぞれの specific radioimmunoassay によって測定した。

成績と結論：CL投与周期における卵胞期やCL投与によっても排卵が誘発されなかった症例では、たとえLH, FSH, E_2 などが増加した場合でもPRL分泌の著しい変化は認められなかった。ところが、排卵成功例で、とくに黄体期においてHCGの投与を受けた症例では、HCG投与時の E_2, P, 17Pの増加が大きく、これに伴ってPRLの著明な増加がみられた。また、1例の排卵例で、HCGを投与しなかったにもかかわらず月経前期にPRLの一過性の増加が認められた。

以上の成績から、PRLの分泌増加にはある程度以上の E_2の増加とともにPなどの付加が必要とされることが推測されたが、それとは別にも何らかのPRL分泌亢進機構の存在が考えられる。また、CL投与自体は直接にはPRL分泌に対して何らの影響も及ぼさなかった。

2 プロラクチン分泌異常例における内分泌動態

九州大学温泉治療学研究所　産婦人科
片桐英彦，山口省之，宇津宮隆史
門田　徹

高プロラクチン（PRL）血症と性機能との関連については不明な点が多いが，臨床的には排卵障害婦人に高頻度に高PRL血症が認められる。99例の排卵障害婦人中，80ng/mℓ以上の著明な高PRL血症を示した12例について，内分泌学的検討を行なったので報告する。

これらの高PRL血症例ではFSHは1.0～17.7 mIU/mℓ，LHは4.1～18.4 mIU/mℓの間に分布し，正常値より有意に低下している。この中でもFSH，LHともに著明に低値を示す例ではLH～RH 投与による下垂体の反応も低下している。

この12例中5例にトルコ鞍の単純撮影で異常のある下垂体腫瘍が認められた。下垂体腫瘍例のPRL値は170.6～5715ng/mℓと広く分布しており，2000 ng/mℓ以上のPRL値を示す2例ではFSH，LHともに低くLH−RHに対する反応も低下していたが他の3例ではLH−RHの反応は良好であった。TRH 400 μg投与によるTSHの反応は良好であったがPRL の反応は低下しておりクロールプロマジン投与試験においても反応は非常に低下していた。しかしCB−154投与試験やL-Dopa 投与によりPRL は著明に減少するのが認められた。血中estradiol レベルは全例低値であり1.9～41.7 pg/mℓ の間に分布し，血中PRL値とは特に関連を認めなかった。

著明な低PRL血症を示すKallmann 症候群の例においてはLH-RH投与，TRH投与により下垂体レベルでの反応が認められたがクロールプロマジン投与には反応しなかった。以上の結果から高PRL血症では下垂体腫瘍例が多く，その際のPRL値と血中E_2，FSH，LH値とは特に相関を認めなかった事，下垂体腫瘍例ではPRLの基礎値だけでなく，他の負荷試験の結果も異常であることが推定された。今後micro-adenomaと思われる例についても更に検討を加えたい。

3 ゴナドトロビンに対する卵巣の反応性と高プロラクチン血症の意義

山形大学医学部産科婦人科学教室
川越慎之助　斎藤憲康　広井正彦

無月経症婦人の中には高プロラクチン（ＰＲＬ）血症を伴なう例がしばしばみられる．このような婦人では一般にクロミッド療法やゴナドトロピン療法による排卵誘発には抵抗を示す例が多く，その原因として視床下部におけるエストロゲンフィードバック機構の障害や，卵巣におけるゴナドトロピンに対する反応の低下などがあげられている．しかし，一方では高ＰＲＬ血症性無月経症例でもゴナドトロビン療法で排卵する症例もみられる．そこで外因性ゴナドトロピンに対する卵巣の反応性に及ぼすＰＲＬの影響を知る為に次の実験を行なった．

幼若ラットに対してＰＭＳ５—30単位を授与して，さらに bovine ＰＲＬ の種々量を追加投与し，ＰＭＳ投与の48時間目に採血して血中エストロゲン（Ｅ）を測定した．しかし，Ｅはいずれの群でもＰＭＳ単独投与群に比較して有意の差は認めなかった．さらに，ＰＭＳ投与後52時間目にＨＣＧを投与して排卵を誘発し，この間に種々量のＰＲＬを投与したが，どの群においてもＰＲＬ無処置群と排卵数，排卵率に有意差はみられなかった．また，卵巣重量にも各群の間に差は認めなかった．

この成績はＰＲＬが卵巣のゴナドトロピンに対する反応性を低下させることはないことを示唆しており，高ＰＲＬ血症における無排卵，無月経の機序は他にあるものと考えられる．

4 排卵周期を伴う乳汁漏出症について

長崎大学産婦人科教室
谷口忠臣，河野前宣，小池敏明
三浦清巒，石丸忠之，山辺　徹

乳汁漏出症の大部分はamenorrhea—galactorrhea症候群と呼ばれ、無月経を伴う場合がほとんどである。ところで今回私どもは排卵性周期を伴う乳汁漏出症の３例を経験し、これらに内分泌学的検索を加えたので報告する。

対象と方法：

1.正常周期婦人の卵胞期および黄体期に各々採血し、h—PRL、gonadotropin、estrogen（E_2）およびprogesteron（P）を測定し、これを対照とした。

2.乳汁漏出の３例はすべて頭部外傷および薬物服用の既往はない。これらの症例にBBT測定を行ない、同時に２～３日毎に採血を行ない、血中のh—PRL，FSH，LH，E_2およびPを測定した。さらに卵胞期にLH—RH test およびTRH test を施行した。また3症例の各々にトルコ鞍撮影および脳神経学的検索を行ない、また高温相７日目頃に内膜日付診を施行した。

成　績：

1.正常周期婦人の血中h—PRL 値、 FSH値およびLH 値は卵胞期ではそれぞれ19.0±4.5ng/ml,13.2±2.3miu/mlおよび13.2±10.6miu/mlであり、黄体期では18.0±2.9ng/ml，7.2±2.3miu/mlおよび4.4±3.7miu/mlであった。

2.３症例ともBBTは２相性を示した。

症例１の血中h—PRL値は卵胞期および黄体期を一括して平均すると32.5±7.4ng/ml であり、症例Ⅱでは30.6±9.3ng/ml および症例Ⅲでは26.0±4.3ng/mlと、全例とも正常周期婦人よりやや高値であった。また血中gonadotropin 値は全例とも正常レベルを示し、さらにTRH およびLH—RH testもgood—response であった。

また血中E_2，P値および内膜日付診などの結果から、症例Ⅲに黄体機能不全症が認められたが、他の２症例は正常であった。

結論：

排卵周期婦人で乳汁漏出が認められ、その際の血中h—PRL値は正常レベルよりも高いが 40ng/ml は越えず、この程度では排卵機構に障害を与えないものと思われた。

5 高PRL血症を有する月経異常患者の下垂体卵巣機能

防衛医科大学校産科婦人科
関　克義，加藤宏一

近年ヒトprolactin(PRL)のradioimmunoassayによる測定が可能となり，月経異常患者にかなりの割合で高PRL血症(hyperprolactinemia)を有する患者が存在することが判明した。われわれはhyperprolactinemiaを有する無月経患者の下垂体前葉機能およびergocryptineによる治療について報告して来た。今回はhyperprolacti--nemiaを有する月経異常患者の下垂体前葉，卵巣機能ならびにclomiphene, HMG-HCGあるいはergocryptineによる治療効果について発表する。88名の月経異常患者中14名(16%)にhyperprolactinemiaを認めた。臨床的に下垂体腫瘍を2名に認めた。14名の患者中，11名は第2度無月経，2名は第1度無月経，1名が稀発月経であった。血中LHおよびFSHの基礎値，luteinizing-hormone releasing factor (LRF)に対する反応はほぼ正常であった。しかし血中estradiolは低値を示した。TSHは3.2μU／mlと正常域ながらやや高値を示した。14名にclomipheneを投与した結果，4名が排卵し，10名は排卵しなかった。13名にHMG-HCG療法を行い，11名に排卵が誘発された。hyperprolactinemiaがいかなる機構によって排卵を障害するかはいまだ確定していない。しかし今回検討した患者においては下垂体gona--dotrophのLRFに対する反応性は保たれており，かつ卵巣もgonadotropinに良好に反応した。したがってPRLは視床下部下垂体卵巣系において視床下部以上の中枢レベルで排卵機構を障害するのではないかと推測される。

6 Prolactin-secreting microadenomaが疑われ，CB154投与により妊娠した1症例

信州大学産婦人科　冨田和彦，塚本隆是，
塚原嘉治，上田典胤，小谷俊郎，福田　透
信州大学順応内科　雪村八一郎，神応　裕

血中Prolactin(PRL)測定が可能になって以来，排卵障害を主訴とする不妊患者のうち高PRL血症を伴うものがかなりの数にのぼることが判明しつつある。なかでも血中PRLが300ng/ml以上を呈するものはProlactin-secreting pituitary adenomaの可能性が強く，この診断にはPRLの測定，Polytomography，L-dopa負荷試験等が試みられている。しかし，microadenomaの場合にはこれらを用いても診断困難なこともあり，血中PRL 300ng/ml以上が唯一の診断根拠となる場合も多いとされている。我々もこのような血中PRLが異常高値を示し，microadenomaを強く疑った例にCB154を投与したところ妊娠の成立をみたので，その経過概要につき報告する。

症例は28才の未産婦。初潮は14才。21才の妊娠中絶時まで28日型の順調なる月経をみている。しかし，中絶以降月経は年3回程度の稀発型となり，同時にgalactorrheaが持続し，24才の結婚以後もこの状態は不変であった。昭和50年より不妊を主訴に他医でClomid等の投与を受けていたが，排卵誘発は不成功。本年1月当科初診時のBBTは低温一相性。血中PRL値450ng/mlと高値を示したのでadenomaを疑いtomography(5mm間隔)，CT scan，視野検査等を施行するも異常所見はみられず，L-dopa試験の反応も良好であった。しかし，TRH testによるPRLの変動はみられず，LH-RH testは反応不良で髄液中のPRLも45ng/mlであった。なお，血中steroid値はいずれも正常範囲であり，Premarin testは未施行である。microadenomaに対する確診がつかないままCB154(7.5mg/day)を投与したところ血中PRLは下降，LH-RH testも反応良好となり，TRH testにも反応するようになった。以後数回の出血をみたが排卵しないため，CB154を12.5mg/dayと増量したところ投与直後の才1回目の排卵で妊娠が成立し，現在follow-up中である。

7　下垂体腺腫とプロラクチン

名古屋大学医学部産婦人科学教室
脳神経外科学教室
木村隆，下須賀洋一，東出香二，成田収，
中西勉，友田豊，高野橋正好，桑山明夫

プロラクチン（以下PRL）のradioimmunoassayの確立により、乳汁漏出性無月経症の病態生理が次第に明らかにされてきた。今回我々は、37例の乳汁漏出性無月経症の患者を、器質性，機能性，薬剤関連性の3つの群に分類し、その症状，ホルモン動態，治療予後について検討を加えた。器質性と診断された22例の症例のうち10例に下垂体腺腫摘除術を施行した。このうち大部分はsuprasellar extensionの症例で、手術療法のみで血中PRL値は正常に復せず，CB－154療法ないし放射線療法を併用して、約半数は月経が再開し、1例が妊娠した。他の12例では、CB－154療法のみで1例，hMG－hCG療法で2例が妊娠した。これら器質的疾患にLH－RH test，TRH testなどを施行すると、suprasellar extensionの症例では、基礎値，反応値とも低値を示した。しかしmicroadenomaの症例では、その基礎値，反応値とも種々であり、LH－RH test，TRH testのみでは鑑別診断法とはなり得なかった。機能性疾患では、血中PRL値が200ng／mlを示す事は少なく、LH－RH testでは低反応から過反応までさまざまであった。薬剤関連性では、スルピライドによるものが2例あり服用中止によりすみやかに月経が再開した。

8　高プロラクチン（Prl）血性無排卵症の内分泌学的検討および治療

富山医科薬科大学医学部※・東大分院産婦人科※※
※柳沼　忠
※※岡村　隆，※※小林拓郎

代表的三症例をあげて検討する。

(1) 原発性甲状腺機能低下性乳漏性無月経症 32才 経産婦。BMR，T_3-RSU，T_4 の低値，TSH の高値，尿中エストロゲンの低下を認める。サイロキシン投与により軽快する。おそらくTRH過剰放出による結果と考えられる。乳漏性無月経症の場合に甲状腺機能検査が必要であることを示す。

(2) 下垂体microadenomeによると思われる乳漏性無月経症28才。4年前の産褥以来発症する。6ヶ月前から頭痛あるも他の脳腫瘍症状はない。トルコ鞍の断層写真によりmicroadenomaの疑い。血中FSH，LHは正常値，LH-RHに対する反応も正常である。CB154は頭痛え進のため投与を中止する。Clomidにより排卵する。無月経の原因は中枢性であると推測される。産褥に引続いて存在する無月経の場合には特にmicroadenomaについて精査する必要があろう。

(3) 機能性中枢性無月経症 35才。3年前 HMG(PMS)－HCG により妊娠分娩をしている。今回精査によるも脳腫瘍は認められない。血中FSH，LH およびそのLH-RH 反応性の低下が存在する。CB154 あるいは L-Dopa により血中Prl は低下する。初回の HMG-HCG は無効，次のHMG・CB154-HCG の2回目に排卵し正常の黄体期を伴う。次周期 HMG-HCG により再び排卵する。これらはPrlが卵胞のHMGに対する作用および黄体機能には影響しないことを示す。その後CB154の長期投与によっても排卵する。これらの事実はPrlが，あるいはPrl放出の原因が中枢・下垂体に影響して無月経を惹起したことを推測せしめる。

9 CB－154 投与により妊娠した高プロラクチン血症の3症例

東京女子医大　産婦人科、　内科*
松峯寿美、　植村和子
大内広子、　出村黎子*

我々は東京女子医大産婦人科不妊外来を訪れた患者のうち、高プロラクチン血症を伴う排卵障害を認めた13例にCB－154を投与したところ、3例（うち1例は下垂体腫瘍を伴う）に妊娠成立をみたので報告する。

症例1. 29才主婦。主訴：無月経と挙児希望。17才で初潮発来するも以後無月経。近医にてホルモン治療を受けたが自然排卵が起らず当科を紹介されて来院。体格中等度。乳房圧迫による乳汁分泌なし。LH－RHテストは正常反応だが血中プロラクチンが1780ng／mlと異常高値を示した。トルコ鞍撮影によりトルコ鞍の拡大を認め、Polytomographyにより下垂体腫瘍を確認。下垂体予備能検査は正常の為、CB－154の投与を開始。投薬開始より3ケ月目の月経の再来。4ケ月目に自然排卵を認め、5ケ月目には妊娠が成立した。現在妊娠経過は順調である。

症例2. 28才主婦。主訴：無月経と挙児希望。13才で初潮発来。以後3ケ月から1年と間隔が不規則な月経があり25才過ぎから無月経、体格は良好、乳房圧迫により乳汁分泌なし。LH－RHテストは正常反応を示したが血中プロラクチンが1150ng／mlと異常高値。トルコ鞍の拡大は認めない。下垂体予備能検査正常。CB－154の投与により55日目に月経再来。その後2ケ月目に妊娠成立。現在妊娠経過順調。

症例3. 24才主婦。主訴：月経不順と挙児希望。13才に初潮発来。以後30日型の規則正しい月経周期であったが22才頃より不順となり当科を受診。体格やゝ不良。乳房圧迫による乳汁分泌なし。HSGで重複子宮を認めたが、卵管の通過性は良好。LH－RHテストは正常反応を示したが血中プロラクチンが90ng／mlと高値を示した。CB－154投与により正常値となり妊娠に成功、現在妊娠経過は順調。

以上、高プロラクチン血症の不妊患者に、CB－154を使用し妊娠した3例の治療経過を述べる。

10 Hyperprolactinemiaを伴う不妊症患者に対する治療，特に内分泌診断とCB154の使用効果

長岡赤十字病院　産婦人科
土田　勲，田中康一，高橋完明

1971年Prolactin（PRL）が分離精制され，RIA法が確立し，Hyperprolactinemiaの病態が明確になりつつあります。我々は昭和51年10月より昭和53年4月迄の約2年半　治療に抵抗した無月経，稀発排卵，無排卵症，黄体形成不全症などの60症例に対し血中LH，FSH，PRLを測定した結果，PRL25ng/ml 以上17名（28.3%），100ng/ml以上8名（13.3%）を認めた。

Hyperprolactinemiaに対する内分泌検査としては，CB154，ℓ－Dopa，TRH，CPZ検査その他，甲状腺機能検査，ブドウ糖負荷検査（Insulin，GH測定）Insulin LHRH，TRH三重負荷検査，副腎下垂体機能検査があり，新潟大学第1内科内分泌班の指導を得て，PRL 100ng/ml以上の症例に対し上記諸検査を施行し，内分泌学的に4症例をForbes Albright Syndromeと診断し得た。relative Hyperprolactinemia（PRL 100ng/ml以下）の症例については内分泌検査を検討中である。

Hyperpolactinemiaと判明した症例に対する従来の治療法はClomid（HCG），卵巣楔状切除＋Clomid・HCG，及びHMG・HCGの3療法が主体であったが最近CB154の臨床治験が報告されつつある。我々は上記Forbes－Albright－Syndrome 4症例にCB154投与により全例排卵に成功した。既ち1例目は下垂体腺腫手術放射線治療後HMG・HCG治療効果なく、CB154 15mg 6ケ月投与第1度無月経となり更に20mgに増量しClomid HCG併用し排卵に成功した。2例目はCB154 15mg 6ケ月投与更に20mg増量した所排卵妊娠。3例目はCB154 7.5mg PRL正常更に10mgに増量排卵した。4例目は7.5mg 15mg 20mg 6週投与により排卵した。これらの結果によりForbes－Albright Syndromeを示す症例にはCB154の治療は非常に有効と思われた。その他PCOでHyperprolactinemiaを示した2症例がありそのうち1例にCB154投与により排卵妊娠分娩す。Clomid・HCG治療中Hyperprolactinemiaが判明，CB154加療により排卵妊娠分娩した1例がある。relative Hyperprolactinemiaに対しては治療的に検討した結果を報告する。

11 高プロラクチン血症と排卵障害

東京女子医大　産婦人科、　内科*
松峯寿美、辻村和子、手塚紀子、里島淳子
吉田茂子、大内広子、出村黎子*

我々は東京女子医大産婦人科不妊外来を訪れた患者のうち排卵障害を伴なう全症例に血中ＦＳＨ、ＬＨ、プロラクチンの定量及びＬＨ－ＲＨテストを行い以下の結果を得たのでここに報告する。

排卵障害を認める婦人101人中高プロラクチン血症を認めたものは36例（30％）であった。

高プロラクチン血症の36例は血中プロラクチン値が30～1780ng／dlに分布していた。これらの患者はトルコ鞍撮影及び下垂体予備能検査を行ったが、トルコ鞍撮影により明らかな下垂体腫瘍をみたものは僅か1例であった。又、ＬＨ－ＲＨ、ＴＲＨ、ＧＲＨ、Insulin等の各種負荷試験による下垂体予備能検査の結果はほゞ正常であった。

クロミフェンに対する反応性は全例共認められず、Gonadotropineに対しては血中プロラクチン値の低い少数例に認められた。

高プロラクチン血症36例中13例にＣＢ-154の投与を行った。その成績は、ＣＢ-154の投与後すみやかにプロラクチン値の低下をみ、投与中は正常値を持続した。

ＣＢ-154投与例13例中、３例が妊娠に成功し、現在妊娠経過を観察中である。

以上の結果から、排卵障害を伴なう高プロラクチン血症の治療にＣＢ－154は有効であった。

12 Bromocryptine短期反復投与による乳汁漏出性無月経症の治療

大阪大学医学部産科婦人科
小池浩司，青野敏博，塩路武徳，安田　基，
三宅　侃，倉智敬一

〔目的〕　乳汁漏出無月経症候群の治療にbromocryptineが有効なことが知られている。しかし安全でかつ有効な投与方法は，未だ確立されていない。我々はかねてから短期反復投与法を提唱してきたが，今回はその成績を報告する。

〔対象及び方法〕　乳汁漏出無月経症27例を対象としてbromocryptineを月経または消退出血の５日目頃から，１日2.5～7.5㎎ずつ短期間投与（１～４Ｗ）し，原因疾患別，投与量別，投与周期別のそれぞれの排卵率，妊娠率を調べた。また同時に，投与期間中の血中prolactin（PRL），LH，FSH，estradiol（E_2）を測定して，治療中のホルモン動態を明らかにした。

〔成績〕　①症例別排卵率に関しては，27例中18例（67％）が排卵し，Chiari-Frommel症候群では75％，Argonz-del-Castillo症候群では０％であった。なお血清中，PRLの基礎分泌値が100ng／㎖　以上では排卵率が低い傾向がみられた。②投与量別の排卵率は2.5㎎で29％，５㎎で66％，7.5㎎で39％であった。③投与量と投与期間の組み合せによる排卵率は，2.5㎎２Ｗで29％，５㎎では１Ｗ 42％，２Ｗ 65％，３Ｗ 100％，４Ｗ以上86％であった。7.5㎎では１Ｗ０％，２Ｗ 44％，３Ｗ 40％，４Ｗ以上33％であった。④挙児希望例　15例中10例（67％）が妊娠し６例が満期分娩し，全例奇形はなく，出生体重も正常範囲内にあった。投与量別の妊娠数は2.5㎎で１例，５㎎で５例，7.5㎎で１例であった。なお，bromocryptineのみでは妊娠しなかった症例に対して，clomipheneの併用療法で１例，HCGの併用療法で１例，clomipheneとHCGの併用療法で１例の妊娠例をみた。⑤投与期間中の副作用として初期に軽度の嘔気，倦怠感を訴えるものが多かったが，その為に投薬を中止した例は27例中１例のみであった。⑥bromocryptineの投与により血中PRLが速やかに低下し，E_2 の上昇とLHの周期性放出がみられるようになった。

〔結論〕　乳汁漏出無月経症に対するbromocryptineの短期反復投与法は，母体と胎児にとって安全でかつ有効な治療法と考えられる。

13 ラット下垂体性LHおよびFSH分泌に及ぼすDopamineおよびSerotoninの影響

金沢医科大学，産科婦人科学教室　桑原　惣隆
自治医科大学，産科婦人科学教室　荒木　重雄

視床下部におけるDopaminergic Neuronal System あるいはSerotoninergic Neuronal Systemの下垂体性 Gonadotropine 分泌調節に関与することを示唆する所見を従来より観察して来たが，今回は，外的に投与したDopamine (DA) やSerotonin (5HT) の下垂体LHおよびFSH分泌に及ぼす影響をNIH-NIAMDDのRat用Kitを用いたSpecific RI法で検討したので報告する。

Wistar系雌ラットを用い，去勢後1カ月以上経過した後，Ep-blockを行ない，その後3日目にDopamine 5mg/kg, 10mg/kg, Serotonin 2mg/kgまたは1mg/kgを皮下注射し，60分後に採血ならびに下垂体を採取し，それぞれLHおよびFSHを測定した。

LH分泌については，去勢後Ep-blockで顕著な血中値の減少と下垂体値の上昇を示し，貯溜効果と解釈された。この状態でDA 10mg/kgを投与すると，60分後で血中値ならびに下垂体値は共にさらに低値となり，強い分泌抑制作用を示すことを認めた。一方，DA 5mg/kg 投与では血中値が上昇しており，血中放出が促進されることを知った。5HT 2mg/kgまたは1mg/kg投与では何れも下垂体値の変動は僅かであるが血中値の著明な上昇を示し，血中への放出促進作用があることを認めた。

FSH分泌については，去勢後，Ep-blockによりLH同様，下垂体値の上昇と血中値の低下を示し，DA 10mg/kg 投与で著しい抑制効果が示され，一方，DA 5mg/kg投与では軽度の血中値の上昇を認めた。

5HT 5mg/kg では血中放出が軽度に抑制され 5HT 1mg/kg 投与では明らかに促進を示した。

以上の成績より，去勢後Ep-blockを行なった条件下ではDA, 5HTともに投与量に従って抑制または促進作用を示し，その変化はLH値においてより著明であることを認めた。

なお，これらの作用は下垂体に対する直接効果より，むしろ上位中枢を介するものと思われる。

14 ラットにおけるカテコラミン阻害物質のゴナドトロピン（GTH）放出に対する影響

日本大学農獣医学部　家畜繁殖学教室
佐　藤　嘉　兵

目的：GTHの放出に脳内カテコラミン（CA）が関与しており、この中、GTH 放出促進に作用するものとして、ドーパミン（DA）とするものと、ノルエピネフリン（NE）とするものに分れており、現時点では未だ明確な結論はなされていない。本実験では、カテコラミン阻害物質として知られている2，3の薬物のラットにおけるGTH 放出に対する影響について排卵の有無を指標として検討を加えた。方法：4日の性周期を反復する成熟雌ラット（Wistar系）を用いた。発情前期の日の12：30 に薬物を腹腔内に投与した。投与後19時間目に動物を供試し、卵管内卵子の有無及びその数を顕微鏡にて観察した。用いた薬物はSulprid (SL)、Haloperidol (AHL)、α-Methylp-Tyrosin (α-MPT)、L-DOpa で各れも所定量が0.1 mlの生理食塩水中含まれる様に調整した。また、一部の薬物については第Ⅲ脳室内投与を上記の時刻に行った。結果：SLの2.5、5.0 および 7.5 mgの投与により排卵は各々66%、40%、0% と抑制された。SL7.5 mg と L-dopa 2.5 mg の同時投与では、排卵率が43%となりSL の排卵抑制は部分的に解除された。HAL の1および2 mgの投与では、各々排卵率は40%および0%で明らかに排卵が抑制された。HAL 2.0 mg と L-dopa 2.5 mgの同時投与では、8例中3例に排卵が認められた。直、上記の二群において、対照群（生理食塩水に投与）では、全例に排卵が認められている。α-MPT 1 mgの投与では、排卵率は対照群（100%）にくらべ20%と減少した。しかし、α-MPT 1 mg と L-dopa 2.5 mg の同時投与により、排卵率は57%と回復した。一方SL（125 μg／5 μl）の第Ⅲ脳室内投与は、9例中7例に排卵阻害が認められた。対照群（生理食塩水5 μl）では、10例中全例に排卵が認められた。

15 Testosterone Propionateのラット LH、FSH分泌に対するFeedback作用の解離

群馬大学医学部産科婦人科学教室
矢崎千秋　長谷川喜久　五十嵐正雄

Schallyらは、FSH－RFのin vivo assay法としてtestosterone propionate(tp)を2回注射した去勢オスラットにおける下垂体のFSH含量の低下をしらべる方法が最も良いという成績（Endocrinology80：313，1967）を発表している。私共は今回、tp注射が血中FSH、LHにどのような影響を与えるかを検討したので報告する。

（方法）　Holtzman系成熟オスラット及び去勢後1カ月以上のオスラットにtp1.5㎎を1日おきに2回皮下注射し、血中FSH、LHをNIAMDDの提供のRadio immuno assayで測定した。

（結果）　成熟オスラットでは、tp注射前の血中LHは14.05±2.29n㎎/㎖で、tp1回注射で速やかに低下し、1日後5.73±1.55n㎎/㎖、2日後3.36±0.87n㎎/㎖となつた。一方FSHの下降はゆるやかで、tp注射前で297.1±28.4n㎎/㎖、初回注射後2日目で225.6±22.1n㎎/㎖と低下し、その後5日目までは、それ以上の下降を示さなかつた。去勢オスラットでは、血中LHはtp初回注射後2日目には著明に減少し、以後6日間は低値を持続した。FSHは、tp初回注射後3日間は減少せず、4日から7日にかけて減少を示した。各々のラットでtp注射前を100％としてその減少を見ると、血中FSHは、初回注射後6日目に最低となつたが、この日でさえも前値の28％程度の減少で、LHの96％以上の減少に比べ、tpによるFSH分泌抑制は極めて軽度であつた。また、去勢ラットでは、血中FSH、LHともに増加した。以上の結果から、tpは血中LHに対し強いnegative feedback作用を示すが、FSHに対するn．f作用は弱く、睾丸中のtp以外の因子によるFSH抑制機序の存在が示唆される。

16 LH－RHに対するラット下垂体のin vitroの反応における性差と日令差

群馬大学産科婦人科学教室
長谷川喜久　矢崎千秋　水沼英樹　矢崎克己
五十嵐正雄

Incubation法とPerifusion法を用いて、種々の条件下のラット下垂体前葉（Pit）のLH－RHに対する反応性について検討した。

〔方法〕　ホルツマン系の成熟雌（F）、成熟雄（M）、去勢雌（CF）および幼弱雌（IF）のラットのPitを用い、半切して2時間Incubationする方法と沢野の方法によりPerifusionを行ない、Mediumの中のFSHとLHをNIAMDDのRadioimmunoassay法により定量した。Perifusion法は1㎖／10分の流速でMediumを流し、90分後にLH－RHを40分間流した。

〔結果〕　Incubation法での結果：MではLH－RHの最少有効量（MDD）は1n㎎であり、かつ余りよいDose Response（DR）が得られないのに対し、FではMDDは100p㎎であり、10n㎎まで直線的なDRを示した。CFではMDDは10n㎎と高く、またDRが10n㎎から1000n㎎の間で見られなかつた。IFのpitのLH－RHに対する反応性は最も良く100p㎎から10n㎎まで直線的なDRが見られた。

Perifusion法での結果：成熟雌の発情後期と成熟雄での成績は大体一致し、MDDは1n㎎であつた。発情前期におけるラットPitのLH放出は前2者と全く異なり、100p㎎により増強された。一方、IFは発情前期のFと比較すると、LHよりFSHの方が良好な反応を示し、MDDは100p㎎であつた。CFのPitではLH－RH100p㎎によりFSHとLHの放出の増加が見られたが1n㎎にLH－RHを増やしてもGnの放出はあまり増強されずDRは見られなかつた。

〔結論〕　以上の結果から、LH－RHに対するラットPitのMDD、RSおよびFSHとLHの放出比率は、日令、性や去勢により変化し、特にLHに関しては発情前期の成熟雌が最高でありFSHに関しては未熟雌で最高であつた。

17 思春期雌ラットにおける ゴナドトロピン及びエストラジオール の日内変動について

帝京大学医学部　産科婦人科学教室
大川とみ・岡野秀子・佐藤直樹
荒井　清・沖永荘一

〔目　的〕 成熟雌ラットの血中エストラジオール（E_2）、LH、FSH、プロラクチン（PRL）値は4～5日の排卵周期に従って変動するが、LH、FSH、PRLについては、正常明暗交代下で午後に高値をしめす分泌リズムの存在が知られている。我々は性成熟過程にある幼若雌ラットにおいて、E_2 LH、FSH、PRLの分泌動態を検討するため、以下の実験を行なった。

〔方　法〕 Wistar系雌ラットは一定の明暗条件（明期7：00～19：00）とし、生後14日、28日に2時間毎、24時間にわたって、股静脈より採血、屠殺し、血清を分離後、E_2、LH、FSH、PRLをRIA、コルチコステロン（B）をCPB法にて測定した。

〔結　果〕 LH、FSHレベルはともに7日＞14日＞28日令の順に高く、性成熟に伴い血中レベルが減少するパターンをとる。日内変動はLHでは14日令でEpisodicな分泌パターンをとり、暗期に高値をとる傾向にあった。28日令では変動は小さく周期性はみられない。一方FSHは14日、28日令とも明・暗による差はみられなかった。PRLレベルは14日＜28日令と成熟に伴って血中レベルが増加する。日内変動は14日令では24hほぼ一定値を維持するが28日令では暗期に高い傾向にあった。血中E_2レベルはゴナドトロピンと同様に7日＞14日＞28日令の順に高く、14日、28日とも暗期開始前後に低値をとり、8：00に高値をとる同じ分泌パターンを示した。血中B値は14日＜28日令であり、その日内変動の巾も28日令の方が大きかった。

〔結　語〕 思春期幼若ラットでは14日令において、ゴナドトロピン及びエストラジオールもコルチコステロン同様、日内変動が存在する事を示した。

18 産褥婦人の下垂体卵巣機能

東北大学医学部産科学婦人科学教室
和田　裕一，斎藤　　晃，羽根田　敦，古橋　信之
平野　睦男，高橋　克幸，鈴木　雅洲

産褥期における授乳ならびに性機能の回復に関するProlactin（PRL）の役割については，なお不明な点が多い。我々は産褥婦人の血中PRL，LH，FSH，Estradiol（E_2）を測定してその相互関係について検討を加え，更に一部の婦人にTRHを負荷して血中PRLの反応性をしらべ，産褥期における下垂体PRL分泌予備能についても検討した。

結果：　産褥婦人の血中PRL値は，分娩後数日間著明な高値を示し，以後徐々に低下する傾向がみられたが，授乳婦人では産後3カ月目でも343 ± 124 ng/mlと正常月経周期婦人の値178 ± 82 ng/mlより高値を示した。また産後1カ月目における授乳婦人と非授乳婦人の内分泌動態を比較すると，前者では高PRL，低E_2，後者では低PRL，高E_2の傾向がみられたが，LH，FSHは両者で差は認められなかった。

次に，産褥婦人にTRH500μgを静注投与し，PRLの反応性について検討した。その結果，PRLの反応性は，授乳からTRH投与までの時間の長さによって影響を受けたが，産褥直後ではTRH投与前値，最高値ともに著明な高値を示した。しかし産後1カ月目では，授乳婦人はなお過大な反応を示したのに対し，非授乳婦人は，既に正常月経周期婦人とほぼ同様の反応性を示した。また長期授乳を続けた婦人のPRL反応性は徐々に低下した。

以上の結果から，産褥期における下垂体PRL分泌能の変化の過程が推測され，またPRLが卵巣へ何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

19 若年性出血における内分泌学的及び心理的因子関係

独協医科大学産科婦人科
堀口　文・長田　宏・橋口精範

思春期における月経異常のうち精神的因子と無月経との関係についてはよく知られているがこれと同じ間脳下垂体性腺系の異常の一つである機能性出血も起りうるのではないかと考えられる。共同研究者の長田は既に第20回不妊学会総会及び心身医学総会において機能性出血患者の心的背景について報告し親子関係の悪条件が影響を与えてSeparation bleedingの形としてあらわれるとのべており私共も今回6例の若年性出血患者の殆んどの例に同様な心的背景や心身症によるものと思われる他の症状をみることができたので内分泌学的所見と併せ報告する。

年令は13才から17才までの中学生及び高校生で初潮は9才から12才、1例を除き以後整調、6例中4例は月経不順、2例は頻発月経に引続き機能性出血を来している。発生から来院までは5例は半年から2年であるが1例は4年間適当な治療もうけず大量の出血でショック状態となり初診時のHbは5g/dlで輸血400mlを要した。内分泌学的にはLH・RH testでは高度貧血例を除いて反応は良くestrogenの分泌も比較的良好で13才の2例は稍々高値を示した。次に心理的因子について考察すると性格は一般に明るく6例中5例は両親も揃って恵まれているが高度貧血例は父親がなく祖父は同居しているが母親は働きに出ており多量の出血のため救急車で運ばれるまで放置された孤独な生活であった。6例中5例が学校生活と関係があり2例は試験の度に屢々出血し特に高校入試時に同時に再発している。1例は修学旅行から帰宅したと同時に尋麻疹と不正出血を来し、1例は登校拒否のため発熱、膀胱炎様症状及び不正出血などを繰返していたが中学卒業後全治した。1例は幼児より尋麻疹や湿疹が出来やすい体質であったが嘔吐、腹痛及び不正出血を来して入院、母親の言によると登校時に精神的外傷をうけた既往があるとのことであった。以上思春期では学校と家族の与える影響は大きく内分泌学的にはそれ程の障害はみられなくても心身の発育期における家庭的、社会的体験が情緒的に間脳下垂体性腺系に何等かの影響を与えているものと考えられる。

20 第Ⅱ度無月経の妊娠例の検討

国立名古屋病院　産婦人科
三輪　是　戸谷良造　黒木尚之
安江弘之　内田雄治　鈴置洋三

従来Kuppermanの分類による、第Ⅱ度無月経は、重症な排卵障害例と考えられてきた。我々は、月経異常症不妊症外来を開設して7年になるが、この間81例の第Ⅱ度無月経例を経験した。このうち、12例は、自然排卵又は排卵誘発により妊娠した。12例の初診時年令は、21才～31才に分布し、6例が未婚、無月経期間は、7ヶ月ないし70ヶ月であった。当院では、gestagen testは、progesterone 50mg 1回筋注法、estrogen + gestagen testは、estradiol valerate 10 mg及び17α-hydroxy-progesterone capronate 250mg筋注法を採用している。HMG-HCG療法は、既婚者のみ行ない、未婚者には、間歇的に、経口法又は、筋注によるKaufmann療法又はclomid療法を行なっている。HMG-HCG療法における妊娠例は、4例あり、うち、3例は、挙児に成功したが、1例は、卵巣妊娠と子宮内妊娠の同時妊娠であり、挙児し得なかった。挙児に成功した1例は、anorexia nervosaであり、1例は、Sheehan症候群であった。HMG-HCG療法を行なった症例で投与周期には妊娠の成立をみなかったが、その後に妊娠した症例は2例あり、1例はclomid投与により妊娠、他の1例は自然排卵による妊娠であり、共に、挙児に成功した。第Ⅱ度無月経でありながら、HMGを使用せずに妊娠した症例は、6例あり、そのうち2例は、clomidにより妊娠、1例は、Kaufmann及びclomid投与を行ない、持ち越し効果の観察中に妊娠した症例であった。clomidによる妊娠例中1例は、3回妊娠し、1回は流産に終ったが、2児を得、他の1例は、2回妊娠し、1回は流産に終わったが、1回は2卵性双胎妊娠であり、2児を得た。

我々が第Ⅱ度無月経であることを確認し、以後長期間観察した症例中に12例の妊娠例を経験した。そのうち6例はHMG-HCG療法を行なっていない症例の妊娠例であった。これらの症例はいづれもKaufmann療法やclomid療法を一時期受けてはいるが自然排卵による妊娠例もあることから、LH、FSHが高値でない第Ⅱ度無月経例には自然治療する症例があるものと考えられる。

21 Estrogen-Progestin剤長期投与後の脳下垂体前葉機能

鹿児島大学医学部産科婦人科学教室
丸田茂徳，　冲　利貴
池田友信，　森　一郎

前回，われわれは子宮内膜症患者で偽妊娠療法施行時の下垂体機能について報告したが，今回は本療法終了後の下垂体機能の変化について検討した。

Norethisterone 2.0mg，Mestranol 0.1mgの合剤で180日から359日間偽妊娠療法を行った後のBBTからみると，消退出血後26.7±2.3日目に自然排卵を認め，以後排卵周期がくりかえされたもの（33例中18例…以下，Ⅰ群），および消退出血後38.3±9.8日目に無排卵性月経を認め翌周期より排卵周期に移行したもの（33例中15例…以下，Ⅱ群）の2群に大別された。

各群の一部について，治療終了後2週目，4週目，6週目にLH-RH，およびTRH負荷試験を行ない，FSH，LH，PRL値の変化から下垂体機能を観察した。

治療終了後2週目では，FSH，LH値は，Ⅰ群では夫々，3.1±1.4ng/ml，3.9±1.7ng/ml，Ⅱ群では夫々，2.8±1.5ng/ml，3.3±1.6ng/mlで，両群ともやや低値で，LH-RHに対する反応は両群とも軽度に抑制されていた。だがⅡ群ではⅠ群に比べて抑制傾向がやや強度であった。PRL値は，1群では8.6±3.8ng/ml，Ⅱ群では9.7±4.1ng/mlと共に正常域で，TRHに対する反応も両群ともに亢進し，とくにⅡ群ではⅠ群に比べ，より強い反応が認められた。治療終了後4週目ではFSH，LH，PRL値，およびLH-RHに対するFSH，LHの反応は正常に回復し，両群間に差は認められなかった。一方，TRHに対するPRLの反応は，Ⅰ群では正常域であったが，Ⅱ群ではなおやや亢進していた。治療終了後6週目では，Ⅱ群のTRHに対するPRLの反応も正常に回復した。

以上，Ⅱ群では，治療終了後2週，および4週でTRHに対するPRLの反応は，Ⅰ群に比べ亢進していた。また，LH-RHに対するゴナドトロピンの反応は治療終了後2週目では抑制傾向が認められた。したがって排卵周期の回復には，TRHに対するPRLの反応性の異常亢進が関与するのではないかとも考えている。

22 家兎卵管，子宮組織におけるカテコールアミンの推移について

東邦大学医学部産婦人科* 産業医学研究所**
斉藤真一* 守　和子**

卵管及び子宮のカテコールアミン代謝動態把握の一環として，神経興奮の直接的な指標になる組織 Noradrenaline (NA) と血中MAO活性の生理的状態（排卵，受精，着床，妊娠中期，分娩直前）における経時的推移を検索し，同時に血中Progesterone (P) との関係を検討し，興味ある知見をえたので報告する。

非妊娠時と自然交尾後（10，15，24時間，3，7，14，29日）の各時期における成熟家兎卵管及び子宮組織のホモジネートよりえられた上澄は，アルミナにより前処理され，酢酸溶出液は螢光反応検出器を備えた高速液体クロマトグラフにより自動的に分析された。螢光反応はTHI法によった。血中MAOはMAO test-wako，PはRIAにより測定した。

卵管NAは交尾後10時間から24時間目にかけて減少傾向状態を持続し，10時間目に最も減少し非妊娠時に比べて有意に減少した。3日目にほぼ正常のレベルに復し，29日目まで同様の状態だった。子宮のNAは29日目に非妊娠時の約$\frac{1}{100}$以下と著しく減少した。血中MAO活性は交尾後10日目より高活性の傾向を示し，24時間から3日目にピークに達し，以後低下し，29日目に正常状態の約$\frac{1}{2}$の活性に低下した。血中Pは妊娠経過に伴ない増量した。

このように卵管では排卵周辺から卵が膨大部を移動する極く初期にNAが減少すること及び子宮NAと血中MAO活性が平行して減少する時に分娩が近いこと，即ちNAは卵管には排卵期周辺に，子宮には分娩直前にそれぞれ関与し，血中MAO活性が著しく低下した時に分娩が間近かであることが示唆された。

23 ヒト摘出卵管峡部輪状方向の反応と性ホルモン（特にβ－receptorを中心にして）

九州大学温泉治療学研究所　産婦人科
松岡幸一郎，是永迪夫，門田　徹

卵管平滑筋運動は卵輸送に重要な働きをもつことが示唆されている。近年、卵輸送を早め着床能力獲得前に卵を子宮に到達させ、避妊を達成する試みがなされ卵管平滑筋に関する多くの報告がある。われわれはこれまで、ヒト摘出卵管輪状方向自発運動及び外因性noradrenaline,field stimulation の反応の性周期による違いにつき報告してきたが，性ステロイドの作用を明確にするため，今回血中性ステロイド値と卵管平滑筋反応及びα－，β－ receptorの関係の検討を行った。特に血中性ステロイドの特殊な状態，すなわち閉経期，妊娠時，胞状奇胎，手術時の排卵遅延例につき，正常性周期群との比較を行い，性ホルモン作用の検討を行った。観察は手術時に摘出した48例の峡部輪切部をリング状にKrebs-Ringer 液中に懸下して行った。またfield stimulation,noradrenaline に対する反応は卵管の大きさなどの個体差を考慮して，反応を自発収縮量で除した値を用いた。

noradrenaline反応度はestrogen 100 pg/ml を前後して2以下から2以上へと大きくなる。ただprogesteroneが存在すると，その反応はestrogenの値にかかわらず小さく，反応度は1.2以下であった。β-blockerの前処置群ではprogesterone,estrogenの低い時期では反応増大率は大であった。それに比べestrogenのみが存在し，反応の大きい例ではβ-blockerの作用は余り著明ではなかった。progesteroneの存在する検体の反応はβ-blockerによりわずかの反応増大が観察されたが，全く認められないものもあった。ただ黄体期例でもacetylcholineにはよく反応した。field stimulation に対する反応においても，黄体期後期から卵胞期初期にかけて張力の低下が観察され、これはβ-blockerで消失し正の反応が大となった。一方閉経期例でも5年以内の例は抑制反応を示した。以上ヒト卵管平滑筋は性ホルモン消失の後β-dominantとなり，かつestrogenの出現によりβ-receptor が消失または抑制されるものと思われる。妊娠例も考慮にいれ考察すると，黄体ホルモンが出現した場合の自発運動の抑制，反応度の抑制にはβ-receptor 以外の機構が介在するものと思われる。

24 人卵管間質部の形態と機能に関する研究

大阪医科大学産科婦人科学教室　＊同第一生理学教室
伊藤正尚，石田正俊，奥田喜代司，柚木孝士，
植木　実，杉本　修，　＊今井雄介

卵管間質部は、子宮への移行部として、周辺が子宮筋にとりまかれており、物理的にももっとも狭い部分である。精子上昇や妊卵下降時の生理学的意義についてはなお不明な点が多く、形態、機能面より再検討の必要が多い。

まず、形態面について、子宮筋腫や上皮内癌の診断にて単純子宮全摘した15例について卵管間質部における結合織および筋線維の分布、走向をHE、PTAH、アザンマロリー染色より検討した。

一方、ヒステロスコープ直視下にbiopry用のchannelからユニークメディカル社製多極形カテーテル電極を卵管間質部に挿入し、この先端より2 mm間隔に作った表面環状電極にて、この部の収縮を棘波でもって、三栄測器製ビジグラフに導出記録せしめた。

研究対象は、当科に受診せる正常月経周期を有する婦人で、なんらかの原因で、内視鏡外来に受診せる15例をcontrolとし、その他、機能性不妊患者16例についても検討した。

（成績）

control群についていえば、活動電位では黄体期に比して、卵胞期の方がやや高く、棘波の出現間隔も卵胞期の方が短い。一般に、振動数（収縮）は、卵胞期中期より後期にかけて増加し、排卵前後にピークを示した。黄体期ではこれが減少した。不妊症群では、振動数は、卵胞期初期より中期にかけては増加するが、排卵前後になると、これが減少し、黄体期にはやや増加し、黄体期後期になると減少するごとく、排卵期に注目すべき変動を示している。

結合型エストロゲン剤、prostaglandin $F_{2\alpha}$、α-blockerの投与による影響についても、検討を加えた。

25 最大エントロピー法（MEM）及び自己共分散による卵管運動の解析（in vitro）

九州大学温泉治療学研究所　産婦人科
是永迪夫，松岡幸一郎，門田　徹

MEM（最大エントロピー法）はデータ長が短かい時，ブラックマンーターキー法や高速フーリエ法に比べ，スペクトル分解能や分散において優れた結果をもたらす。また，自己共分散はデータの周期成分，不規則成分の検出にしばしば用いられる。摘出卵管輪状方向運動は性周期により違いがあることを既に報告したが，今回上記の手段を用い，卵管運動の詳細な解析を行った。手術時摘出したヒト卵管18検体を用い，峡部輪切部1㎜をリング様にKrebs-Ringer 中に懸下し，実験開始より1時間半後の自発運動をデータレコーダに記録した。A-D変換器にて離散値化し，サンプリング周期はNyquist 周波数を考慮し1秒とし，データ長は600秒とした。自己共分散計算には $C_{(r\triangle t)}=\frac{1}{N-r}\sum_{r=1}^{N-r} X(i)\cdot X(i+r)$ を用いた。なおスペクトル，自己共分散とも最大値を1とし，相対的波形の観察を行った。なお計算にはTSSによる九大電算機センターの電算機を使用した。

共分散図においては，卵胞期初期にはτ＝0より初期減少が存在し，その後に小さいが周期成分が出現し始める。しかしその周期成分出現頻度は小であった。卵胞期後期にはτ＝0よりの減少は小さいまま周期成分が出現し，その頻度は他群に比べ最も大であった。一方黄体期例では他群よりτ＝0よりの初期減少が大きく，かつ周期成分は非常に小さいか，または観察されなかった。MEM法は，ラグにより分解能及び分散が変化するがFPEの最小値は必ずしも存在せず，赤池による $2-3\times\sqrt{(全サンプリング数)}$ を考慮し，ラグは60とした。以上によるMEM スペクトル分析では，卵胞期後期群に鋭いピークが現れ，かつ0.007／秒，0.14／秒，0.20／秒 の如く一定の比率でピークが出現した。これに比べ，黄体期例ではその最大ピークは0－0.03／秒に現れ，かつ低周波全般にわたってのスペクトルをもち，その中に低周波ピークが近接して出現し，高周波にはピークをもたないのが特徴であった。一方黄体期後期から卵胞期初期にかけては1つの低周波ピークが顕著となり，他のピークが減弱してくることを確認した。

26 腹腔鏡およびポリエチレンフードの利用により妊娠をみた卵管通過障害の1例

川崎市立川崎病院産婦人科
會山嘉夫，青山真一，宮本尚彦，宮坂昌人，
岩田嘉行，林　茂

卵管通過障害は、今日でも女性不妊の主要因子の一つであり、その手術的療法の予後はまだ必ずしも良好ではない。このたび、われわれは、まず腹腔鏡下の手術を行い、更に10カ月後の卵管形成術の際にポリエチレンフード（Scurasil）を使用して妊娠に成功した強度の癒着を併つた卵管の通過障害例を経験したので報告する。

症例は初診時29才、不妊期間4年の未経妊未産婦で、16才の時虫垂炎から腹膜炎を併発した既往を有する。子宮卵管造影（HSG）像で左卵管閉鎖および右卵管通過障害を疑わせる所見がみられたため、1976年4月腹腔鏡を施行した。なお、他の不妊症検査では、内膜分泌像の軽度遅延と、通気曲線の攣縮型を除き他は正常であつた。

腹腔鏡では、両側付属器周囲の強い癒着のため卵管の走行は不明であつたが、腹腔鏡の観察下に剝離したところ、左卵管の嚢状閉鎖、右卵管のZ字様走行ならびに右卵巣表面の癒着による埋没が明らかとなつた。右卵巣と卵管が通常の位置関係を保つところまで剝離を進め出血を凝固して様子をみた。

その後9カ月を経ても妊娠がなく、通気およびHSGにも改善の傾向がみられなかつたため、1977年2月開腹手術を行つた。左卵管は前回観察時と同様嚢状閉鎖を呈し、また、右卵管采の周囲には癒着組織が生じてphimosis状となつてはいたが、前回剝離した卵管および卵巣の漿膜面は保たれていた。両側卵管の腹腔端を大きく開口し、夫々1コのポリエチレンフードで周囲を覆つた。

手術の8週の後、腹壁よりフードを除去し、更に4週の後HSGを再施したところ、造影剤の拡散は不良ではあつたが両側卵管の通過性は保たれていた。患者は、術後8カ月の10月5日を最終月経として妊娠し、1978年6月19日、健児を正常分娩した。腹腔鏡による癒着剝離と開腹による開口術と侵襲が2分されたところに成功の原因があるように思われる。

27 卵管形成術後の妊娠成功例について

国立横浜東病院
高野　昇　　吉田哲夫　園田俊雄

目的：　女性不妊因子の中でも卵管因子は，難治なものが多く，術式の工夫，改良によって疎通性の回復率に進歩がみられてはいるが，本来の目的である妊娠成立への期待は未だ少ない。

卵管形成術の適性な症例選択，術後管理など卵管性不妊の今後の治療指針の一つとするため，卵管形成術後の妊娠成功例を中心として症例検討を行った。

方法：　手術は月経終了から排卵期までの卵胞期を選び，術中卵管の一部を採取する機会のあったものについては，光学ならびに走査型電子顕微鏡による病理組織学的観察を行った。術後経過については，月経終了後２～３日に通気，通水試験，３～６カ月毎にHSG撮影を原則として経過を観察した。

術前経過，術前HSG像，術式，開腹所見，術後HSG像，通気曲線など総合的に妊娠例の検討を行った。

結果：　卵管性不妊93例，143卵管に形成術を施行，75卵管52.4％に疎通性を回復させ，16例17.2％に妊娠の成立を認めた。その内訳は正常分娩13例，流産3例，子宮外妊娠1例であった。これら妊娠例の採用術式については，卵管端々吻合術が最も多く，次いで癒着剝離術，開口術の順であった。病理組織学的検討については，光学ならびに走査型電子顕微鏡所見とも，妊娠例全例ほぼ正常生理的範囲の像を呈していた。またこれら症例の術後のHSG像は，術前のHSG像とくらべ，全例改善が認められ，通気曲線についても，妊娠成立前には，ほぼ正常と考えられる曲線を示していた。

28 いわゆる子宮腟部びらん症の３型分類と不妊症について

山梨県立中央部産婦人科
斉藤正実

いわゆる子宮腟部びらんが不妊症の頸管因子の一つとして重要であることは諸家により指摘されていることであり、子宮腟部びらんの治療により挙児できた症例報告も枚挙にいとまがない。が、不妊症学的にいわゆる頸管因子としてあげられるものについては、いずれもびらんとの関係は不明である。従来、子宮腟部びらんについては大きさ、自覚症、頸管粘液の性状等について研究されており、びらんの形態については、あまり関心がもられておらず、詳細な観察となると一挙にコルポスコーにまで飛躍してしまうことが多かったと思われる。われわれは、びらんの大きさ、頸管粘液の性状はもちろんであるが、とくに肉眼的な形態に著目して不妊症との関係を検討し、びらんを次の３型に分類した。Ⅰ型は肉眼的にびらん（－）のものから生理的範囲内のものであり、Ⅱ型は大きなびらんであって帯下その他の自覚症を伴っているが、外子宮口周辺は突出していない。Ⅲ型は大部分が巨大なびらんであって、外子宮口周辺が最も突出しているのが顕著な特徴であって、しばしば外ほんを伴っている。

冷凍療法によってびらんの治療を行ったところ、Ⅰ、Ⅱ型では特別な関係を認めなかったが、Ⅲ型にのみ高率な妊娠例を得た。妊娠の成立は、びらんの縮小と同時に突出していた外子宮口周辺が陥没してからであった。このような事実から頸管因子としてのびらんの意義は大きさよりも、その形態にあると考えられる。

対照として妊婦の初診時の子宮腟部を観察したところ、すべてⅠ、Ⅱ型に属し、Ⅲ型は一例もいなかった。

29 子宮奇形のX線像

Radiological Studies on the uterine malformation

東京　東邦大学　産婦人科
宮崎　憲、宮崎知子、百瀬和夫
Miyazaki,K., Miyazaki, T. and Momose,K.

子宮は発生学的に種々の奇形が成立しやすい条件下にある。しかし形態的変化が卵着床，妊娠，分娩という子宮機能の障害－不妊，流早産，難産と必らずしも直結しない。これは奇形の分類に一定の基準がなく，多数例についての検討を欠いていたためと思われる。

1964年1月から1976年12月までの13年間におこなった6,280例の子宮卵管造影法で，子宮の奇形を双角双頸，完全中隔，双角単頸，不完全中隔，双口，単角，副角，弓状，その他に分け，その頻度を造影法の適応別にしらべた。

原発不妊3,398例では奇形175例5.16％であり，比較的重症例が多くみられた。

続発不妊1,768例では120例6.79％で，比較的軽症例が多く，最終妊娠経過をみると，異常分娩で頻度がもっとも高く，112例中14例125％であり，流早産がこれにつぎ，549例中48例8.7％と高率であった。

習慣流産では317例中44例13.88％と，適応別では最高率であり，双角単頸子宮，弓状子宮が多かった。

子宮の変形，奇形はfertilityに密接な関係があるので，不妊，不育，異常分娩反復例では，造影法により内腔の形態を客観的に観察することが，日常診療上有用である。

30 子宮内膜症の保存療法 1

DANAZOLの使用経験について

東海大学医学部産婦人科
林　茂一郎，石戸谷　育子，林　茂興
見常　多喜子，塩塚　幸彦

子宮内膜症は月経困難症の原因となりまた性成熟期婦人では不妊の重要な原因の一つとなっている。その治療法としては保存療法、手術療法等種々であるが特に挙児希望の場合には手術療法を行い難く治療に困難を来たすことが少なくない今回最近欧米で内膜症治療剤として使われているDANAZOLの使用を経験したので報告する。

（検査対象）挙児希望の婦人で試験開腹、腹腔鏡検査、内診所見等により骨盤子宮内膜症と診断された9例を対象とした。

（検査方法）　1) DANAZOL投与方法 月経周期5日目よりDANAZOL 400mg～600mg投与を行った。

2) 内分泌学的検査方法、投与開始前にLH- RHtestを行うと共に投与後1カ月目ごとに血精中 FSH,LH尿中Estrogen、pregnandiol値の測定を行った。

3) 2週に1回診察を行ない硬結の縮少状態の検索を行うと共に性器出血の有無下腹痛 等の自覚症状についての問診を行った。

4) 腟内膜症のあった1例と投与後開腹手術となった例においては子宮内膜、及び内膜症組織の組織学的、組織化学的ならびに電顕による超微形態学的検査を行った。

（検査結果）　投与開始後3～4週目に少量の性器出血が数例に認められたが、他に特に副作用は認められず下腹部緊満感、下腹痛等の自覚症状の改善が認められた。血中,尿中ホルモン測定値ではLH，FSH共に低下の傾向が認められた。

組織学的検査では内膜は萎縮状であり腟内膜症組織も組織の縮少を示した。投与中止後の下垂体、卵巣機能の回復状態、投与例の卵巣の組織学的変化については現在検討中である。

31 子宮内膜症に対するDanazolの使用経験

松戸市立病院産婦人科
田巻勇次　細田肇　林謙治
浅沼勝美　栗原洋

Danazolは合成Ethisteroneの誘導体で、ゴナドトロピンの抑制作用を有することから、近年欧米において子宮内膜症の治療に用いられており、臨床的に高い治療効果が報告されている。今回、子宮内膜症の婦人にDanazolを投与しその治療効果及び臨床検査について検討を行った。

腹腔鏡又は開腹術により子宮内膜症であることが確認された5例に1日600㎎のDanazolを1～6ケ月間にわたって投与した。投与中及びその前後に適宜、BBT測定、内分泌細胞診、ホルモン測定、子宮内膜検査を施行した。

結果

①投与中BBTは1相性となり、投与終了後は全例2相性となった。

②内分泌細胞診ではKPI、MI共に減少した。

③FSH、LH共に軽度抑制傾向が認められた。投与中Progesterone値は1.0 ng/mℓ 以下で不変であった。

④全例共に固定した萎縮性内膜像を示すということはなく、症例により内膜像に差が認められた。又、同一症例においても内膜採取時期により内膜像の変動がみられた。

⑤治療効果　4例中、著効2例、有効1例、軽度有効1例であった。他の1例は副作用のため1ケ月間で投与中止した。

⑥副作用　1例は強度疲労感、肝機能異常のため1ケ月間の投与にて中止。その他の症例にも、体重増加、疲労感、浮腫、Acne、関節痛等の副作用が認められた。

投与中の副作用が比較的高率にみられたが、子宮内膜症に対する治療効果は高く、Danazolの有用性を認めた。

32 Prostaglandinsの生合成に及ぼすSteroidhormonesの影響に関する研究

名古屋大学産婦人科
松川良治、井元宣胤、邨瀬愛彦、金山洋
太田正博、蜷川映巳、友田豊

月経発来の機序については、未だ十分解明されていない。特に、ホルモンの消退と、消退性出血との間に介在する機序は、明らかではない。しかし、prostaglandins（以下PGsと略す。）のもつ子宮収縮ないしは、血管収縮作用を考えると、この機序にPGsが、深い関わりをもつものと考えられる。一方ヒト子宮内膜中PGsは、性周期に伴って変動し、特に黄体期末期に高値となり、PGs生合成に関与する酵素活性も高まっていることを報告してきた。

今回、rat子宮を用いて、性ホルモンが、PGs生合成にどのように影響を与えるのかを検討した。又子宮中のPG—receptorについても検討を加えた。

去勢ratを用い、estradiol及び、progesteroneを投与した。投与後、経時的に、rat子宮中のphospholipase活性、synthetase活性、PGs濃度、及びPG－receptorを、それぞれ測定した。phospholipaseの測定は、^{14}C－arachidonic acidを投与したrat肝より抽出した基質を用いた。synthetaseの測定は、^{14}C－arachidonic acidのPGsへのconversionにより測定した。PGsの測定は、われわれの開発したradioimmunoassay法によって行なった。PG－receptorの測定は、2万Gの遠心により得られた沈渣を用いて行なった。

薬剤投与後、0、2、6、12、24時間に、子宮を摘出し測定した結果、PGs濃度は、2時間後よりやや上昇した。一方、phospholipase、synthetase活性は、6時間以降に約2倍の上昇を認めた。PG－receptorsite数は、24時間後に増加を認めた。actinomycinD、puromycinの同時投与では、これらの増加は抑制された。

以上より子宮におけるPGs産生は、hormoneにdependentであることが明らかとなった。

33 ヒト及びラット子宮内膜における Peroxidase 活性の変動とその意義について

千葉大学医学部産科婦人科学教室
森川真一、菊池義公、加藤孝子、高見沢裕吉

ラットにエストロゲンを投与すると子宮の Peroxidase 活性の増加することが知られていたが、これは子宮内のエオジン好性細胞の増加によるものと考えられていた。しかしながら最近、本酵素活性の増加は子宮組織自体の反応性によるものであり、エストロゲン反応性組織以外では本酵素活性の増加はみられず、エストロゲン反応性の Protein marker として使用され得ることが示された。そこで我々はラット及びヒト子宮内膜に於ける本酵素活性の変動について検索した。

実験動物は Sprague-Dawley 系ラットを用い、Peroxidase 活性の測定は Himmlhach らの方法で行った。

ラット子宮の Peroxidase 活性の年令的変化を調べると膣開口期以前の未成熟ラット子宮では活性値はきわめて低値で、膣開口期以後本酵素活性は急速に増加し、１００倍以上に達する。成熟ラットの両側卵巣を剔除すると Peroxidase 活性は減少し、対照ラットの約 1/1000 以下となる。この両側卵巣剔除ラットに４０μg/kg の 17β－estradiol を投与すると Peroxidase 活性は２０ hr～40 hr で最高値に達するが、非剔除対照ラット子宮のそれ迄には達しなかった。性周期によるラット子宮の Peroxidase 活性の変動を調べると Estrus で高値を示すものが多く、Diestrus では低値であったヒト子宮内膜では成熟ラット子宮の Peroxidase 活性に比し、1/100 以下の低値を示す例が多く、月経周期による変動をみると排卵期前後で高くなる傾向が認められた。子宮筋層内では子宮腺筋症のあるものを除いて Peroxidase 活性は測定不能であった。プレマリン投与例の Peroxidase 活性についても併せて報告する。

34 ウサギ卵巣および子宮におけるプロラクチンとエストロゲンの相互作用について

京都府立医科大学　産婦人科学教室
大野洋介，玉舎輝彦，井出哲正，
鶴崎俊秀，朴　震光，岡田弘二

ウサギにおいて乳腺がプロラクチン（以下 PRL）の標的臓器であることはよく知られている。我々はすでにウサギ卵巣および子宮も PRL の標的臓器であることを報告し，さらに PRL レセプターを検出，その性格を明らかにしてきた。そこで今回は PRL とエストロゲンの相互作用についてウサギ卵巣および子宮について検討した。

hCG 偽妊娠ウサギに PRL 50 iu 連日５日間投与すると，対象と比べて卵巣重量に著変はなかったが，子宮重量の著明な増加が認められた（非投与群；3.48±0.43 gr，投与群；8.0±1.0 gr）。同時に測定した血中 E_2，P には投与群，非投与群で有意の差は認められなかった。ウサギでは PRL は luteotrophic な効果があることが知られているが，ここで子宮への直接効果も存在することが考えられた。

そこで去勢雌ウサギをもちい，PRL 投与群，PRL 非投与群，E_2 投与群，E_2＋PRL 投与群について子宮重量を測定，検討を加えた。子宮重量について非投与群と PRL 投与群には有意の差を認めなかったが，PRL＋E_2 投与群は E_2 投与群に比し有意に子宮重量の増加が認められた。

このように PRL がウサギ子宮に作用する時，エストロゲンの存在は不可欠なものであり，また PRL がウサギ子宮におけるエストロゲンの作用を増幅させることを明らかにした。

35　子宮頸管ムチンにおけるシアル酸の意義

聖マリアンナ医大産婦人科，昭和大薬※
佐賀正彦，浜田宏，松村剛※

頸管粘液の物理的特性を規定するムチンは比較的低分子の糖鎖が多数ペプチド鎖に結合した糖蛋白質であり，この糖鎖末端にはシアル酸が多く含まれるため，その酸性基の存在により高分子電解質の性質を持つものと考えられている。一方精子尖体には蛋白分解酵素（アクロシン）の他にノイラミニダーゼの存在も明らかにされており，頸管ムチンのシアル酸の存在が精子侵入機構に関与しうる可能性が考えられる。そこで糖蛋白としてのムチンの物理的特性におけるシアル酸の寄与を推定する実験を行なった。すなわち，イラミニダーゼがムチンに与える影響を調べ，また対イオンがどのような機序でムチンの性状規定に関与しているかを考えてみた。

研究方法は，ヒト排卵期頸管粘液よりGibbons 法で得たムチン，一部ウシ発情期頸管粘液について，粘度計，レオメーターなどを用いてレオロジカルな検討を行い次の結果を得た。

(1)　ムチン溶液粘度は溶媒が純水では極めて高く，中性塩添加により低下するという高分子電解質の挙動を示した。

(2)　ノイラミニダーゼ添加によりムチン粘度は経時的に低下することが判明した。

(3)　対イオンであるpolycation添加によりムチン粘度が上昇を示すことから糖鎖末端のシアル酸を介する静電的結合もムチンゲル性状を規定する因子であることがわかった。

以上の結果から，シアル酸はムチン性状規定に大きく寄与し得るものであり，もし何らかの方法により頸管粘液ムチンのシアル酸を増加させることが出来れば，ムチンゲルをより強固にするので精子侵入を阻止させうることも可能であろう。また従来この糖蛋白質についてはペプチド部分の重要性が論議されてきたが，こゝでは糖部分もムチンゲル特性を決める重要な因子の一つであることを明らかにした。

36　不妊症における頸管因子の分析
― 特に血中ホルモンと頸管腺組織について ―

東京慈恵会医科大学産婦人科
杉田　元，中島敏男，楠原浩二
徳倉昭治，篠塚正一，蜂屋祥一

不妊症患者の診断，治療において，頸管粘液の量，性状の変化を観察することは，排卵時期の予測並びに精子通過性の問題という点から見ても必須検査項目の一つである。

ところで，ＢＢＴが二相性を示しているにもかかわらず，頸管粘液の分泌不良な症例にしばしば遭遇するが，この本態については従来Estrogenとの関係から検討されてきた。今回われわれはこの様な頸管粘液分泌不全例の本態を解明する目的で，頸管粘液分泌能とEstrogen，さらには頸管腺組織との相関について検討を行なった。

検索対象は，排卵性不妊婦人４６例で，排卵時頸管粘液量を測定し，同時期血中Estradiol（E_2）をＲＩＡにて定量，さらに同時期に頸管腺Biopsyを行ない，これらの相関について検討した。尚コントロールとして，正常月経周期婦人16名のE_2を測定した。また若干名の無排卵症に対するClomid 投与例及び，ＨＭＧ投与例について同様の検討を行なった。

頸管粘液分泌能は0.2 mlを境に分泌良好群と不良群に大別した結果，良好群26例で，E_2はコントロールと有意差はなかった。また分泌不良群は20例で，E_2はコントロールに比しやや低値の傾向を示すが，両者間に有意差は認められなかった。

頸管腺Biopsyの病理組織学的所見では，分泌良好群は全例正常組織像を示した。一方，分泌不良群では，正常組織を示す症例の外，種々の形態的異常を伴なう例が多く見られた。

従来，頸管粘液分泌不全は，Hormon 活性低下が主因と考えられていたが，本研究よりHormon 活性と伴に組織反応性の異常及び，頸管腺の形態異常に起因することが明らかになった。

37 ヒト脱落膜絨毛および羊水中でのプロラクチン測定

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

【目的】妊娠時における母体血中のプロラクチン（PRL）の上昇についての報告は数多く、また、Tyson(1972)、Friesen(1972)らは、羊水中に高濃度のPRLを証明したが、この源泉は明らかでない。Riddickら(1977)が、人満期脱落膜におけるPRL分泌能を証明したことに着目し、今回我々は妊娠初期絨毛あるいは脱落膜中に存するPRLを測定し、同時にHPLも測定して比較検討した。次に、脱落膜および絨毛の抽出物を、Column chromatographyで分画し、そのPRLのパターンを、I^{125}-PRL及び羊水中のPRLと比較し、さらに羊水中のPRLについても検討を加えた。

【方法】ヒト妊娠初期の絨毛あるいは脱落膜よりのPRLの抽出法は、第22回不妊学会総会にて発表した方法で行い、その測定は、RIA kitで行った。羊水は満期のものを分娩時に採取し、遠沈後その上清を冷凍保存したものを使用した。Columnは2×93㎝、SephadexG-100を使用し、流速20㎖/hour、4℃で、2.5％BSAでCoatingした後使用した。

【成績】妊娠初期脱落膜中のPRL値は絨毛中のそれの約4倍で、9週でピーク値81.06±2.13ng／0.1g乾燥重量を示した。これに反しHPLは、絨毛中の方が脱落膜中より約6倍高く、13.53±3.49μg／0.1gと分布の違いを示した。満期羊水12例のPRL値は533.75±39.92ng／㎖に達し、同時に測定した臍帯血及び母体血中のそれの約2.2倍を示した。Column chromatographyによるパターンは、絨毛・脱落膜・羊水ともそのピークが、void volumeから数えFfruction Noで50番目前後であり類似のパターンを示したが、Pituitary I^{125}-PRLのピークよりわずかに早く表われた。またピーク値の比較では羊水・脱落膜に比し絨毛は低値を示した。

【考按】妊娠初期脱落膜中より高濃度のPRLが検出できたが、これはHPLとも交叉反応を示さずまた分布も異なった。以上の結果から、これが羊水中に含まれる高濃度のPRLの源泉である可能性が考えられる。

38 黄体機能不全，初期流産例におけるC_{21}Steroid動態について

日本大学医学部産科婦人科学教室
高崎敏博，春山　登，田　根培，
坂田寿衛，吉田孝雄，高木繁夫

〔目的〕習慣性流産例のなかには黄体期からひき続いてprogestesterone（$\triangle^4$p）濃度が低値となるものがあり，殊に初期流産例における卵巣のホルモン生成分泌機能が十分でなく，それが原因となる場合があるものと推測されている。そこで黄体期から妊娠初期に至る期間で母体末梢血（MPV），卵巣静脈血（Ov−V），子宮静脈血(Ut−V）の$\triangle^4$p, pregnenolone（$\triangle^5$p), pregnenolone sulfate（$\triangle^5$p−S）さらにはpregnanediol(Pd)濃度を測定し各々の関連を求めて，黄体機能不全，初期流産例における態様あるいは変動を検討した。〔方法〕予め子宮筋腫合併婦人で月経周期との関連をチェックした上，筋腫摘出術時におけるMPV, Ov−V, Ut−V を採取しこれを対照とした。ついで黄体機能不全婦人については子宮内膜日付診の都度，入院加療した切迫流産例では経日的に，採血，採尿を行ない測定に供した。〔結果〕正常月経周期，正常妊娠初期婦人における各々の濃度は，MPVにおいて$\triangle^4$ pが排卵後の第8日で10.3±2.9ng/㎖と最高値となりその後一旦下降し，ついで第15—25日から再び上昇し，$\triangle^5$p, $\triangle^5$p−Sは黄体期のそれが卵胞期より高く第25—35日から上昇した。他方Ov−V, Ut−V における各々の濃度は黄体期MPVでほぼ同量であり，妊娠第8—10週の期間で$\triangle^4$pはいずれのcompartment でも急増し，$\triangle^5$p, $\triangle^5$p−SはOv−Vのみ有意の増加となった。また各々の濃度相関はMPVになく，Ov−V, Ut−Vの$\triangle^4$pと$\triangle^5$p, $\triangle^4$pと$\triangle^5$p−Sとの間にそれを認めた。つぎに子宮内膜日付診の遅れが2日以内の症例の$\triangle^4$pは3.2—7.4ng/㎖，3日以上のそれでは1.0—4.5ng/㎖の範囲にあり，妊娠第6—10週切迫流産例で予後不良となったそれで1.9—7.8ng/㎖となった。そしてこれらのいずれにおいても$\triangle^5$p, $\triangle^5$p−Sも一致して低値となることを認めた。したがって黄体機能不全，妊娠初期流産例においては黄体機能を巡って末梢性及び中枢性に3β−ol dehydrogenase或いはside chain cleavage enzyme活性の低下や，その他の機序が与っているものと推測される。

39 Clomidによる排卵誘発後の妊卵の細胞遺伝学的研究（第2報）

北海道大学医学部 産婦人科学教室
田中 俊誠、 桜木 範明、 長瀬 俊彦、
藤本征一郎、 一戸喜兵衛

現在無排卵症婦人に対して各種の排卵誘発剤が頻用されているが、わが国においては誘発後の妊卵、および新生児に関する細胞遺伝学的な検討は未だしの感がある。動物実験においては過排卵処置の着床前受精卵では染色体異常個体の出現頻度が高くなることが伝えられているが、ヒトにおける排卵誘発の場合にも流産率の上昇、染色体異常ならびに奇形児の頻度の問題が残されている。

（目的）clomidによる妊娠成功例で流産児や新生児の染色体異常および奇形の有無と発生頻度を検索する。

（方法）北大不妊外来においてclomid単独、もしくはclomid－HCGにより妊娠したが、自然流産に終わった20例中9例に染色体分析を施行した。また、新生児については臍帯血の白血球培養による染色体分析を施行した。

（成績）(1)初期（16週以内）自然流産率：clomid単独、clomid－HCGにより現在まで87例が妊娠し、20例が自然流産したので流産率は22.9％である。(2) clomid服用周期と流産率：clomidの授与量とは無関係に授与第1回目での妊娠の場合は24.1％（7/29）、授与第7回目以降では62.5％（5／8）と高い流産率を示した。一方、授与第2～5回目における妊娠の場合は14.6％（6／41）であった。(3)流産胎児の染色体分析：20例の自然流産中9例が核型分析に成功し、3例に異常を認めた。分析結果は92, xxxx、 47, xy, E^+、および45, x or 45, xx; c- であった。(4)新生児の染色体分析：現在までにclomidによりえられた新生児40例に染色体分析を施行したが、46, xyが20例、46, xxが20例であり、1例の異常も認めなかった。(5)多胎率：現在までに45例中2例（4.4％）の双胎を認めた。(6)新生児：先天奇形は1例もなく、平均体重は3147.8±115.4（n＝30, M±SE）gで特記すべき点はなかった。

40 習慣性流産患者の染色体に関する研究

京都大学医学部婦人科学産科学教室
麻生武志、本橋 亨、岡村 均、西村敏雄

自然流産児の多くに染色体異常が認められることが近年明らかにされているが、その出現の原因としては胎生初期の環境要因の影響による突然変異によるものの他に、両親の一方、あるいは両親の双方に染色体異常が存在するため不均衡な染色体異常を有する配偶子が形成され、これが受精して異常染色体の個体が発生し流産に至る場合がある。

既往に3回以上の妊娠初期における自然流産を経験した10組の夫婦、計20人の染色体分析を行ったところ2例に染色体異常が発見されたので、その分析成績並びに臨床経過について報告する。

症例1は妻31才主婦、夫33才染色工、結婚後10年でこの間に妊娠3カ月で6回自然流産を経験している。夫は健康かつ染色体46XY、正常男性karyotypeであった。妻は血液学的、内分泌学的異常なく、子宮卵管因子も正常であったが染色体は46 XX,t(1q−;Cq+)のbalanced B/C translocationであった。本症例ではこの転座染色体のためにtrisomyまたはmonosomyのunbalance 個体が生じ流産に至ったと考えられる。

症例2は妻26才、事務職員、夫25才、事務職員で結婚後3年の間に3回、妊娠3－4カ月で自然流産を来している。妻は健康で特記すべき不妊不育症の因子はみられず、染色体も46XXと正常女性karyotypeであった。夫は生来著変をみず健康であったが、染色体分析の結果45XY,t(Dq,Dq)で、D/D translocation carrier(Robertson translocation)であることが判明し、過去3回の流産はunbalanced typeの個体が発生したために起った可能性が強く示唆された。以上妊娠初期に頻回に流産を繰返した2組の夫婦で妻1、夫1に転座による染色体異常が認められた。転座の仕方により、また異常染体の関与しない卵子が受精すると表現型は正常な胎児となる可能性もあるので、習慣性流産例では妻のみならず夫の染色体分析を他の諸検査と共に行って適切な指導と治療を行う必要がある。

41 免疫学的方法による実験流産の研究

新潟大学医学部産婦人科学教室
岸　博士，小幡憲郎，高橋　威，竹内正七

今回私達はWister系ラットを用いて，免疫学的操作によって流産を惹起せしめる実験を行ない，passive immunization とactive immunizationの両実験系の結果を比較検討した。

A. passive immunization

妊娠13～14日令で摘出したラット胎盤から胎盤細胞浮遊液を作成し，これを家兎に注射して抗胎盤血清を得た。この抗胎盤血清をラット血球及び血清にて吸収後，妊娠12日目より3日間 1㎖/day 腹腔内注射した。妊娠20日目に開腹して胎仔；胎盤の状態を観察し，健在する胎仔，胎盤の重量を測定，流産胎盤は組織学的検索を行った。Control 群として，正常家兎血清を同じscheduleで投与した。

B. active immunization

上記と同様の胎盤細胞浮遊液をラット背部に注射し免疫。最終注射より4週おいてmating させ，妊娠20日目に開腹，同様の観察，検索を行なった。Controlは細胞浮遊液の替りに生食を用いた群とした。

成績

1. passive immunization においては胎仔総数 110 のうち41(37%) に流産を認めた（対照 2.5%）
2. active immunizationの系では胎仔数87のうち流産17，胎仔死2で計19（22%)に障害を認めた（対照 0%）。
3. 胎仔，胎盤重量は次の如くで（カッコ内は対照群）

passive immun.	胎仔	3.68±0.46(3.68±0.43) g
	胎盤	0.40±0.06(0.45±0.09)
active immun.	胎仔	3.44±0.53(3.86±0.43)
	胎盤	0.43±0.06(0.46±0.08)

passive 群は胎盤，active 群は胎仔重量の減少が著明であった。

4. 流産胎盤の組織学的検索ではpassive imm.群で Labyrinth zone の障害，active imm.群では basal zone の障害が目立ち，両群に明らかな差違を認めた。

42 子宮卵管造影法における側面像と不育症との関連について

国立埼玉病院産婦人科
村田高明　亀井　清　吉村泰典
渡辺　茂　浜田康生　神田郁子

子宮卵管造影法は不妊症検査としては不可欠の検査法でありながら、X線TV装置が利用され機能的な面からも検討され得るようになつて来ているが、その読影については未だ判然とした見解がなされていないと思われる。

飯塚らは妊よう性を基準としたscoringの解析で子宮くう形態異常の分類をなし、更に、子宮くう形態別妊娠とその経過について述べ、妊卵着床部周辺の形態についての示唆を与えている。このことから、私共は流産後の患者の子宮卵管造影を行い、特に子宮くう底頂部の側面像について着目し、その結果と流産との関連について既に本学会で報告した。即ち、初期流産例では約半数に尖状平坦像がみられ、次いで発育不全型，過前屈，子宮くう軸の稔れ等がみられ中期流産例では尖状平坦像の頻度が更に増加している。

子宮くう底頂部の異常形態を示す患者は、元来不妊であることが多く、また、前述の子宮くう底頂部異常が認められた不妊症患者は妊娠した場合でも不育症であることが多い。このことはWertheim等の述べている如く、子宮壁の発育がひ弱で妊娠に伴つて発育ができない故、早期流産が起り易いということ、更には官川の切迫流産帯との関連を裏付けしていると考えられる。

そこで、これらの症例には妊娠初期より、塩酸ビペリドレート，塩酸イソクスプリン等の子宮筋鎮けい剤を用いることによつて、流産及び不育症の予防と防止を行い好成績を得たので報告する。

43 当院における不妊クリニック統計

平塚市民病院産婦人科
末光博雄、中野真佐男、印出秀二
川村尚道、前田宣紘

昭和５０年１０月より昭和５３年６月までの２年８ヶ月間の平塚市民病院産婦人科の不妊期間１年以上の不妊患者５５０名について統計的に観察した。特に気がついた点を上げてみると

(1) ルーチン検査後、自然に妊娠に到った例が妊娠成功例中、約６割をしめている。
(2) 妊娠への動機づけとしてＡ，Ｉ，Ｈ，クロミッド服用後、子宮卵管造影法、内膜診、フーナー・テストの順であった。
(3) 男性因子は原発性不妊だけでなく、続発性不妊にもウエイトを占めているにもかかわらず、精子検査の施行率が低く、その重要性を痛感した。
(4) ＨＭＧ－ＨＣＧ、ｃｌｏｍｉｄ＋ＨＭＧ－ＨＣＧ 療法で排卵に成功するも、妊娠に到ることができなかった。

44 最近６年間の当科不妊外来統計

秋田大学　医学部　産婦人科学教室
福島　峰子　　太田　博孝
村田　純治　　鈴木美千子

昭和47年５月より、昭和52年12月まで秋田大学産婦人科外来を新患として受診した5,701名中、内分泌・不妊クリニーク受診は695名（12.2％）であった。昭和49年以降次第に当クリニーク受診率が高くなり、とくに最近２年間は新患外来総数の約20％を占める。

その中挙児希望し不妊検査を充分施行し得た593例を対象として不妊因子の分析を行った。原発不妊は73.8％、続発不妊は26.2％であった。不妊因子としては１症例が１因子のみによると限らないが最も大きい原因１つだけとした場合、排卵障害43.5％（卵巣障害23.1％、間脳―下垂体障害20.4％）、卵管因子7.1％、子宮因子6.4％、男性不妊6.1％、頸管因子4.1％、機能性不妊、その他の順であるが、主原因より続発して生じている所見とは別に不妊因子が重復していると考えられる症例の２因子までとると排卵障害50.3％（卵巣障害28.2％、間脳―下垂体22.1％）、子宮因子13.2％、卵管因子12.2％、男性因子6.9％、頸管因子6.3％、機能性不妊、その他の順となる。不妊期間は２年までが30％、以後４年まで23％、以後９年まで20％、10年以上が2.8％にあった。

不妊婦人の既応歴では虫垂切除が多く、続発不妊では初回妊娠の人工中絶後、１回分娩後が多く問題を提起した。

性器結核は９症例（1.5％）で極めて低率であることが示された。

肥満が原因と考えられる症例は13症例（2.2％）神経性食欲不振症３症例（0.5％）であった。

排卵障害では持続無排卵47.0％、散発無排卵4.2％、また排卵があっても黄体機能不全と診断された症例は52％でかなり高頻度であった。また、排卵誘発、黄体機能刺激療法、偽妊娠療法、楔状切除術、薬液通水療法、その他の治療の結果も報告する。

45 当院不妊外来7年間の治療成績

国立名古屋病院　産婦人科
戸谷良造　三輪　是　黒木尚之
安江弘之　鈴置洋三

昭和45年12月、当院において不妊外来を設けてから、52年12月までの7年間の治療成績を報告する。挙児希望患者の総数は、2325例であり、治療対象例は、1971例であった。原発不妊例は、1228例（62.3％）であり、続発不妊例は、743例（37.7％）であった。不妊期間としは、1年以上3年未満の患者が860例あり、全体の43.6％を占めていた。不妊因子の検索では、基礎体温測定により排卵障害を認めたもの、605例（30.7％）であり、そのうち334例（16.9％）は、自然排卵を認めない症例であった。HSGにより、子宮に不妊因子を認めたものは、1575例中380例（24.1％）、卵管両側通過性を認めなかった症例は102例（6.5％）、1側のみ通過例は351例（22.3％）であった。1側のみ通過例の多くは、通過性を認めるも異常所見を有しており、これを加えた卵管因子異常例は453例（28.8％）であった。男性因子では、精液検査にて異常が認められた症例は、検査した原発不妊611例中199例（32.6％）であり、そのうち過少精子症は、174例（28.5％）、無精子症は、25例（4.1％）であった。全症例中、妊娠例は、652例であった。同一人における反復妊娠例を含めると、716妊娠となった。妊娠に最も関与したと考えられる治療法は、排卵誘発療法244例（34.1％）、HSGや通水検査などの卵管拡張療法241例（33.7％）、test curettage などの手術療法13例（1.8％）、排卵誘発療法＋卵管拡張療法28例（3.9％）、AIH8例（1.1％）、手術療法＋卵管拡張療法3例（0.4％）、基礎体温測定下に妊娠に成功したもの176例（24.6％）、その他3例（0.3％）であった。妊娠率は、原発不妊1228例中、355例（28.9％）であり、続発不妊743例中297例（40.0％）であった。当院における妊娠例の治療効果に卵管拡張療法が、大きく関与しているのは、HSG撮影を自動注入器にて行ない、約400 mmHg の高圧にて注入していることが関与していると推察される。

46 当科における最近五ヶ年間の不妊症の臨床統計

名古屋市立大学医学部産婦人科学教室
小池皓弋，三村三喜男，池内政弘
中村光治，山口賢二，菱田克己，小川統久，八神喜昭

挙児希望の主訴で当科を受診した不妊症の患者のうち昭和47年より昭和51年の5ヶ年間を初診とする患者は634例で，これは同期間の外来患者の2.5％にあたり，そのうち原発性不妊症は459例（72.4％），続発性不妊症は175例（27.6％）であった。

これらの不妊患者について解析をおこなった。

634例中115例に妊娠の成立をみた。この妊娠例のうち76例は原発性不妊症であり39例は続発性不妊症であり，その過半数は初診時年令21才から26才であった。これらの症例についての不妊因子の解析及び治療について詳述する。

いまだ妊娠をみない症例についての検討では男性因子によると思われるもの26.8％，卵巣因子12.1％，卵管因子12.9％頸管因子12.1％であった。

なお，初診時不妊期間は2～3年のものが⅓を占めていた。一方，不妊期間10年以上のものが4％みられた。

47 当大学病院開院後の不妊外来統計

北里大学産婦人科
馬嶋恒雄，中居光生，尾崎周一，西島正博
前田　徹，新井正夫，長内国臣

昭和46年7月に当院開院以来，昭和52年5月までの約7年間に挙児希望を主訴として来院した患者のうち，HSGを施行した1504例を不妊外来受診者として登録した。各症例は昭和53年5月までfollow upし，以下の分析，検討を行った。

1)登録患者数は同期間の総新患者数34688例の4.3％にあたる。原発，続発不妊の比率は908例(60.4％)対596例(39.6％)であり，平均不妊期間は原発例3年1カ月，続発例2年7カ月である。

2）不妊因子別分類では，原発例で男性因子(21.6％)，続発例で卵管因子(17.6％)が第1位であった。

3）続発不妊の失行妊娠としては自然流産(40.1％)が最多であり，全症例の既往症は虫垂切除(30.8％)が第1位であった。結核の既往は2.8％にみられ，1279例の月経培養検査で3例(0.2％)の性器結核が発見されている。

4）治療では，各因子別の妊娠率をみると内分泌因子が原発例(39.3％)，続発例(48.5％)とも第1位を示した。不妊原因が内分泌因子の場合にはかなりの治療効果が得られた。又，AIHは原発，続発を含め379例に行われ，53例(14.0％)の妊娠成功をみている。

5）1504例中妊娠例は432例(28.7％)で原発例240例(26.4％)，続発例192例(32.2％)であった。妊娠症例の80.2％に諸検査開始後1年以内に妊娠成立をみていることは注目される。

48 男子不妊症の診断と治療 － 1966例の統計的観察 －

千葉大学医学部泌尿器科学教室
片山　喬・柳　重行・相川英男
島崎　淳

昭和33年より51年末までの19年間に千葉大学医学部附属病院泌尿器科を不妊を主訴として来院した1966例につき若干の統計的観察を行なうとともに，これら症例の妊娠成立の予后につき行なった調査結果の概要を報告する。

1966例中精液採取不能であった159例を除く1807例中精液正常のものは439例（24％）にみとめられ，またKlinefelter症候群22例，男子性腺不全症24例を除くと，1322例が男子不妊症と考えられた。このうち射精障害（逆行性射精）11例，精路通過障害41例のほかは造精機能障害ないし精子運動性低下のものであった。無精子症も459例に認められ，この睾丸生検像では精細胞欠如型が最も多く認められた。

男子不妊症例のplasma LH，FSH，testosteroneおよびprolactin値についても検討を加えたが，LHは無精子症および精子数1×10^6/ml以下の減精子症において，FSHはこの両者のほか9×10^6/ml以下の減精子症において有意に高値を示していた。しかし睾丸生検像のJohnsen Scoreとの間には相関がみられなかった。

精液採取不能例および射精障害例を除く1796例について妊娠成立に関する調査を行なってみた。不明のものについてはアンケート調査をし，妊娠成立の有無の判明したものは996例（55.5％）であった。妊娠率は全体で39.8％，無精子症5.6％，9×10^6/ml以下の減精子症38.1％，$10\sim19\times10^6$/ml 55.2％，$20\sim29\times10^6$/ml 53.2％，$30\sim39\times10^6$/ml 51.6％という成績であった。治療の有無との関係をみたが差がみられなかった。

49 人工排卵誘発による妊娠例の検討 ーとくに、自然排卵例のそれとの比較に於て

己斐産婦人科
己斐秀豊

クロミツド、ＨＭＧを主力とする人工排卵誘発が、ひろく不妊臨床で実施されるようになって、当初より予想された、多胎発生を含む副作用が、現実に、社会的注目をあびる段階に至ったが、その流産率、多胎率などに関する諸家の報告には可成りの差がみられる。とくに、その妊娠経過に関しては、同一期間の不妊症での自然排卵例との厳密な比較に基づく多数例の分析に乏しい。

演者は最近６年間に、自身で排卵誘発を行なって妊娠成立し、妊娠経過を最后まで追跡した人工排卵成功例　１７０例（内、クロミツド　１４５、ＨＭＧ２４ＷＲ－ＰＣＯ　１）を、同期間に妊娠した自然排卵例の不妊症患者　５１４名と対比し、妊娠経過、副作用などを比較検討し、とくに、①ＢＢＴ上の推定排卵日を知り、②分娩時に人為的分娩誘導を行なわなかった例では、在胎日数、新生児所見を分析した。

①人工排卵例の流産は２０名（流産率１１.８％）で自然排卵例の３７名（７.２％）に比し高率であった。

②妊娠例を抽出した母集団である無排卵症は５８９名で、クロミツドでは排卵率６８.１％、妊娠率３６.３％、ＨＭＧでは、それぞれ６９.１％、５１.９％であり誘発時の卵巣腫大は、０.５１％および１６.１％であった。

③人工排卵例１７０名のうち、他の不妊因子の治療も同時に加えて妊娠成立したのは８１例で、行なった治療内容を因子別にみると、着床因子が４１例（５０.８％）、卵管因子３０（３７.０％）の順で、自然排卵例でのそれが、卵管因子２７８（５４.０％）、着床因子が９８（１９.９％）の順であることと対照的であった。

④ＢＢＴ上のＯ－ｄａｙよりの在胎日数は、人工排卵例が、２６４.３±１.０日で、自然排卵例の２６３.３±０.６日と差が認められなかった。

⑤新生児体重では、両者に差なく、新生児性比では人工排卵例で♂１６６.７：♀１００で、自然排卵例の♂１０１.１：♀１００と差が顕著であった。

50 排卵障害より妊娠１３０例の分析

東邦大学医学部産婦人科教室
田中政信，清水喜代治，小島栄吉，西田修二
米本繁之，平川　舜

〔目的〕　排卵障害から排卵誘発法により排卵，妊娠の成立した１３０例を対象に，臨床分類，排卵障害部位を分析し，これと妊娠に成功した誘発法を対比して，排卵障害の治療指針の検討を目的とした。　〔対象〕　卵管，その他の不妊因子を除外した排卵障害群。　〔成績〕　黄体機能不全症（６）（以下カッコ内は症例数），LH-RHテスト：PCO型（４），視床下部障害型（以下視障型と略）（２），妊娠成立の排卵誘発法，Clomid（３），Clomid-HCG（２），LH-RH（100 γ）テスト周期（１）。散発性無排卵周期症（３５），うちPCO型（２２），視障型（１３），誘発法，Clomid（７），Clomid-HCG（２），PMS.Gテスト周期（１），DXM-HMGテスト周期（１），LH-RHテスト周期（４），LH-RHテスト次周期自然排卵・妊娠（５），TRHテスト周期（２），繰越効果（１），Premarin 20 mg（１），Culdoscopic Wedge Resection（以下Culd.W.R.と略）（５），自然排卵妊娠（６）。持続性無排卵周期症（３３），うちPCO型（２４），視障型（９），誘発法，Clomid（１０），Clomid-HCG（２），LH-RHテスト周期（１），LH-RHテスト次周期自然排卵・妊娠（１），Gestagen rebound（２），繰越効果（３），Culd.W.R.（６），自然排卵妊娠（８）。第１度無月経（４８），うちPCO型（２２），視障型（２６），誘発法，Clomid（１２），Clomid-HCG（４），Sexovid（１），HMG-HCG（４），PMS.Gテスト周期（１），LH-RHテスト周期（３），LH-RHテスト次周期自然排卵・妊娠（３），Gestagen rebound（２），繰越効果（１），Culd.W.R.（８），自然排卵妊娠（９）。第２度無月経（８），うちPCO型（１），視障型（５），下垂体障害型（２），誘発法，Clomid（１），Clomid-HCG（１），HMG-HCG（４），Clomid-HMG-HCG（１），繰越効果（１）。

以上の成績より，無排卵周期症，第１度無月経の排卵誘発法のfirst choiceがClomidであることは論をまたない。今回の分析結果からLH-RH（100 γ）テスト周期，および同テスト次周期での自然排卵からの妊娠例が，それぞれ（９），（８）存在すること，Culd.W.R.による妊娠例が（１９）存在することを特記したい。Culd.W.R.の奏効例については，pcosの楔状切除効果の機序を理解する上に興味ある示唆を与える事実と考える。

51 ： 当科不妊外来における最近の排卵誘発成績

： 横浜市立大学産婦人科学教室
：鈴木直行，植村欽雄，浅井義彦，松山明美，
白須和裕，白水功，三上正憲，並木俊始，土橋沼一，塩島令儀

近年、LH—RHの開発及びＲＩＡの進歩により、血中gonadotropin、性Steroid．hormoneの測定も比較的容易となり、排卵障害婦人の障害の程度及び障害部位の診断が容易に行なわれるようになり、排卵誘発に際し、大いに役立つようになった。更に、最近になり、ＨＭＧが保健薬として使用出来るようになって以来、その使用例数、周期数、量共に著しく増加し、上記ホルモン測定法と相まって、従来、妊娠が困難であった重症排卵障害婦人にも排卵が期待できるようになってきた。そこで、我々は昭和５０年３月１日より、昭和５３年５月３１日までに当科不妊外来にて治療を受けた排卵障害婦人１１５名の排卵誘発成績を集計し、昭和５２年２月以前の当科の排卵誘発成績と比較し、主にHMG+HCG療法及びClom：phene療法について若干の考察を試みたので報告する。

排卵障害婦人の内訳は、散発性無排卵周期６例、持続性無排卵周期２１例、第１度無月経４４例、第２度無月経４４例であった。

第１度無月経３９例はClomiphene１６５周期投与により４５.５％の排卵率を示し、ＨＭＧ療法には１５例、４９周期に９３.９％の高い排卵率を示し、うち７例が妊娠した。第２度無月経はClomiphe—neに３１例、９０周期投与により、１１.１％の排卵があり、ＨＭＧには２０例、９１周期に３４.１％の排卵があり、うち５例が妊娠した。ＨＭＧ療法の排卵率は、以前の成績と比較すると、第１度無月経、３３.３％、第２度無月経１１.８％に対し、著しい増加を示した。又、種々の排卵誘発法のうちでＨＭＧ療法の占める割合も、8.2％から２０.７％と急激な増加が認められた。しかしながら、ＨＭＧ療法による副作用も増加しており、今後、その使用にあたり、更に検討を加えて行きたい。

52 不妊患者における妊娠例の retrospective observation

富山県立中央病院産婦人科
舘野政也，舌野　徹，朝本明弘，林　義則

不妊に関する最近の診断法，検査法および治療法にはめざましい進歩がみられ，不妊患者の取り扱い法も福雑となってきているが，妊娠の絶対条件となる排卵の有無の検査，卵管疎通性の検査，頸管粘液に関する検査および精子の数と運動性に関する検査法の施行は現在でも不妊患者に対する検査の基本である。これらの検査に異常が認められない場合，我々は症状に応じて，クロミドやセクソビットの使用，黄体機能不全に対する黄体ホルモンやＨＣＧの使用，更には頻回のＨＳＧや通水法などを行なった後或いはＡＩＨ施行後の妊娠を経験することがしばしばである。今回我々は過去２年間における不妊患者の中で妊娠に成功した約50例についてretrospectiveに検討を行なったところ，我々が従来から主張してきているようにＨＳＧや通水法施行後の妊娠例次いでクロミド（又はセクソビット）一黄体ホルモン（又はＨＣＧ）投与後の妊娠例が多かったので，これら妊娠例について検討を加えてみたいと思う。

53

不妊外来における妊娠成功例の検討

東北大学医学部産科学婦人科学教室
太田　憲道，星合　昊，高橋　克幸
平野　睦男，鈴木　雅洲

昭和46年1月より昭和50年12月までの5年間に，挙児希望を主訴として当科不妊外来を訪れた婦人は1481名で，総新来患者の6.8%を占め，また原発不妊と続発不妊の比率は7：3であった。このうち妊娠成功例は233例で不妊婦人全体の約15%を占め，妊娠成功例における原発不妊と続発不妊との比は6：4で，不妊婦人全体の比率とほぼ似かよった傾向がみられた。来院するまでの不妊期間は，原発不妊・続発不妊ともに1～2年の間に最も頻度が高く，3年以内に原発不妊の65.4%，続発不妊の75%が受診し，5年以上を経過してから受診したものは，原発不妊1.5%，続発不妊9.5%で，ともに早期受診の傾向が認められた。妊娠成功例を不妊因子別にみると，排卵障害によるものが最も多く，卵管を中心とした器質的障害，ついで男性不妊の順であった。治療方法をみると，排卵誘発剤を使用して妊娠した例が，全体の半数を占め，排卵誘発剤を使用した群の約80%はclomidによる妊娠例であった。HSGを撮ったのみで妊娠した例は約25%，次いで通水療法をおこなった例の順であった。この治療方法による妊娠例の頻度は原発不妊，続発不妊ともにほぼ同じであった。このため，HSGで異常を認められた不妊婦人と比較して排卵障害による不妊婦人の妊娠率が高い結果がえられた。これは排卵誘発剤の開発が進み，日常の臨床に使用されるようになったためであろう。

54　当科不妊外来における妊娠成功例の検討

九州大学温泉治療学研究所　産婦人科
佐藤等，片桐英彦，安達宣武，是永迪夫，吉田耕治，宇津宮隆史，松岡幸一郎，山口省之，門田徹

1976年1月1日より1977年12月31日までの2年間に当科で診療を行った不妊外来患者総数764名中，妊娠が確認された者は，179名であった。この179名を対象に臨床統計をとり，以下の結果を得たので報告する。

1）初診までの不妊期間平均は，原発性不妊では34.5月，続発性不妊では28.4月であり，各々が妊娠成立までに要した診療期間は，各々平均，原発12.1月，続発10.0月であった。

2）不妊原因別にみると，いわゆる機能性不妊（妊娠成立までに，明らかな不妊原因を確認できなかったものを含む）が約22.6%であり，これを除外すると排卵異常（無月経Ⅰ度，無月経Ⅱ度，無排卵周期症及びPCO）が34.2%を占めて，第1位であり，次いで卵管疎通障害（HSG，通水曲線及び腹腔鏡で確認されたもの）7.2%，精子異常5.0%であり，この三大原因以外は，いずれも4%未満で，子宮形態異常（双角子宮，子宮筋腫等），子宮内膜症，黄体機能不全，子宮内膜ポリープ，頸管粘液分泌不全等の診断であった。

3）妊娠成立に有効であったと考えられる治療は，治療休止期間の自然妊娠23.7%を除けば，クロミフェン投与20.7%，卵管疎通刺激（通水及びHSG）17.1%，Huhner試験6.0%，AIH 5.8%，HCG投与5.8%等が上位を占め，他に，HMG投与，子宮内膜生検，筋腫核出術，卵巣楔状切除術等があげられる。

4）妊娠の予後についても，あわせて報告する。

55 最近3年間の不妊外来妊娠成功例の検討

京都大学医学部婦人科学産科学教室
本橋　亨、岡村　均、麻生武志、木下幹久、
野田洋一、西村敏雄

昭和50年1月より昭和52年12月までの3年間に挙児希望を主訴として当科を訪れた患者1655名(同期間の初診一般患者総数の10.5％)中232名に妊娠の成立をみた(妊娠率14.0％)。これらを不妊原因別に分けてみると排卵障害が26.7％と最も多く、次いで卵管因子(24.4％)、黄体機能不全(20.9％)、機能性不妊(原因不明群17.8％)男性側因子(6.7％)の順であった。

初診時不妊期間は男性側因子の群に平均値4年7ヶ月と特に長い傾向がみられた。初診より尿中hCG測定により妊娠と診断されるまでの通院期間は機能性不妊群が最も短かく(平均値7ヶ月)、男性因子群が最も長かった(平均値1年5ヶ月)。全体の流産率は7.3％と一般妊娠と差はなく、排卵障害群と黄体機能不全群の両者でその半数を占めた。

妊娠成立に直接結びついたと思われる治療法別に分けてみると、clomid投与群が20.4％と最も多く、次いで黄体期のケスターゲン投与群(18.4％)、その周期における卵管通気通水療法又は子宮卵管造影法施行群(15.0％)無処置群(14.3％)の順であった。アンケート調査を中心として妊娠、分娩、新生児について検討したところ、追跡できたものは141例(65.6％)で、このうち妊娠37週未満の早産例が9例(64％)にみられた。妊娠38週以降分娩でのSFDは3例(2.0％)、周産期死亡は4例(2.8％)と一般妊娠に比べて特に多い傾向はみられなかった。双胎は2例(0.86％)で共に卵管因子群にみられた。帝切分娩は12例(8.5％)と通常妊娠の一般帝切率に比し特に高いということはなかった。児の性別は全体としては男児73例(51.8％)、女児68例(48.2％)で有意の差はみられなかったが、clomid投与周期に妊娠した例に限ってみると男児26例(63.4％)、女児15例(36.6％)と男児の多い傾向が認められた。

56 当科不妊外来開設後の妊娠例の検討

名古屋保健衛生大学産婦人科
米谷国男，馬島秀泰，金子享市，上田　真
伊藤　誠，広田　穣。福島　穣

昭和48年6月に当大学病院を開設以来，不妊外来を訪れた挙児希望患者は年々増加の傾向にあり，昭和51年12月までに登録された患者は209例(全新患数の4.1％)となった。この209例(原発134例，続発75例)中，昭和52年12月までに81例(388％)が妊娠した。原発および続発不妊の妊娠率はそれぞれ34.3％，46.7％であった。妊娠した81例について，初診より妊娠までの期間，不妊因子別の妊娠率，妊娠に関与したと思われる検査，治療法，妊娠の転帰などについて検討した。

主な結果は，1）81例中1年以内にその77.8％，2年以内に91.4％が妊娠し，妊娠可能の目安を一応2年としても良さそうである。2）不妊因子別にみると機能性不妊が最も高い妊娠率を示し，原発および続発機能性不妊の妊娠率はそれぞれ53.6％，76.9％ときわめて高率であった。これに対し男性因子による不妊例の妊娠例はAIDによるものを除くと31例中2例(6.5％)という低率で，殊に続発不妊の8例は全く妊娠しなかった。3）排卵誘発による妊娠例10例，人工受精成功例5例の他に子宮卵管造影，卵管通気直後の妊娠例が27例みとめられ，卵管検査の治療的有用性の一面が再認識された。一方無処置のまま経過観察中妊娠した例は27例あった。4）妊娠例の転帰をしらべてみると，妊娠3カ月までの自然流産は79例中6例(7.6％)と決して高率ではなく，妊娠成立と同時に原則として全例入院させいわゆるplacentationがほぼ完了する時期まで積極的にcareする治療法が実を結んでいるのではないかと考える。これに対して妊娠4カ月以降におけるfetal wastageとして頸管無力症で縫縮術施行したが破水し流産した1例，常位胎盤早期剝離1例，早産による未熟児死亡1例および無脳児1例をみとめた。5）当科分娩例は60.6％で帝切率は43例中6例(14.0％)と当大学病院の一般帝切率4.5％に比し極めて高率であった。

57 妊卵の転帰について

東京医科歯科大学産婦人科
蔡　友三、　野口邦夫、　斉藤　幹
都立母子保健院　　安村鉄雄、　寿田鳳輔

最近の内分泌学の進歩により排卵の生理が解明されつつはあるが、未だ不明の点が多い。
一方細胞遺伝学の分野における進歩も著しく、卵子に対する種々のアプローチがなされ、そのaging (老化) およびoverripeness (過熟) が問題となっている。われわれは第21回総会および第22回総会においてそれぞれ通常の排卵日変動を越えて遅延した排卵による妊娠の結果および比較的遅延した (18日以上) 排卵による妊娠の結果について報告した。
今回は75 percentile以上とさらに遅延した排卵により妊娠した婦人の妊娠結果について報告する。基礎体温を記録することにより、排卵日を推定し、妊娠の判明した436例を対象とした。結果　排卵日は最短8日から、最長102日の範囲に分布し、13日から17日までの5日間が36.0％と大多数を占め、39日以降は極端に減少した。排卵日は20.9±11.9 (M±SD) 日であり、最頻値は15日であり、中央値は17日であった。

排卵日分布の75 percentile以上を基準として25日以上を遅延群とし、75 percentile以下を正常群として以下の項目について両群をよく検討した。　切迫流産の頻度は遅延群にて35.2％、正常群にて26.0％と前者にやや多かった。　流産の頻度はそれぞれ6.7％、9.4％でありこれらも差がなかった。

双胎の頻度は遅延群0％、正常群1.8％と差がなかった。　早産の頻度は遅延群3.8％、正常群3.0％で差がなかった。　予定日超過の頻度は遅延群4.8％、正常群2.7％と差がなかった。　児性別比における男児の割合は遅延群10.4％、正常群52.6％と差がなかった。　未熟児の頻度は遅延群1.0％、正常群4.0％と差がなかった。
本文の独創点として長期間収集した例より、排卵日を分析し遅延排卵を推定して、妊卵の予後を正確に検討した。

58 荻野法（カレンダー法）の再検討および本法とＮＦＰとの関係　（第１報）

米寿診療所　，　練馬総合病院
村山　茂
渋谷　孝

1.最近ＩＵＤ、ピルの有効性の限界が明らかにされると共に、所謂自然の受胎調整法、即ち荻野法やジンプトターマルメソッドにより排卵を予測して家族計画を行う方法、Natural Family Planning（ＮＦＰ）が再検討されている。このような傾向に伴い、荻野法は誤りが多いという伝統的概念に対する反論や、荻野学説の原著を英訳してこれを広めたいという意向が一部外国の学者の間でおこりつつある。演者は荻野法と共にＢＢＴ法、粘液法（ビリング法）等の普及率、理解程度、実施上の有効性等について個別的に観察を行つているのでその成績について述べたい。（現在迄の総数２９７名）
2.荻野法の正確な理解者は極めて少いが、周期の一定期間は不妊期であることを理解している者はかなり多い。（７４,７％）。またこれを実際の家族計画に応用している者、つまり不完全な理解のまま荻野法を実施している者は３０.６％であつた。（毎日新聞の統計は利用率の調査は行つているが、理解度についての調査は行つていない。）　3.従来ＢＢＴの利用者は日本は外国に比してその比率が極めて高いといわれてきたが、事実そのとおりで、ＢＢＴ使用経験者は４８％と驚くべき高率であつた。しかしその使用継続率は非常に悪く、平均数か月の利用で中止する者が多い。　4.粘液法（ビリング法）について調査したが、排卵期の粘液増量については明かに認め得る者は１３.０％、説明をきいて気のつく者は５２.０％であつた。つまり少くとも６５.０％は本法の応用が可能であることを示した。事前に示指すればこの比率は更に高まるであろう、また荻野法との併用は今後の課題である。　5.コンドームの使用者は毎日の統計にも見られるように非常に多い。（８２％）ただ一部の者が常時本法のみに頼つていることは問題で、今後啓蒙の必要性が感ぜられた。

59 不妊と子宮内膜症

名古屋大学医学部産婦人科学教室
下須賀洋一，木村隆，後藤滝二，東出香二
有井吉太郎，成田収，中西勉，友田豊

挙児を希望して来院した患者のうち、子宮内膜症が主たる原因と考えられる症例に対して、保存手術療法及び黄体モルモン療法を行なっている。そしてその成績については本学会でも度々報告してきた。今回は非妊娠群についても検討を加え以下の結果を得た。

1) 保存手術後の妊娠率は約50%であり、大部分の症例は術後のホルモン療法期間を除くと2年以内に妊娠した。

2) 保存手術前の不妊期間が2年未満の患者の妊娠率は約60%であるのに対し、2年以上の患者では約30%であった。

3) 明らかな卵巣子宮内膜症を有する患者では、ホルモン療法単独では治療効果が不充分であり、保存手術療法の適応と考えられた。

4) 妊娠に成功しなかった症例では内膜症々状が再燃し、再度ホルモン療法あるいは手術療法を必要とする症例が少なからず認められた。再保存手術後の妊娠成功例は現在までに2例であった。

5) 再開腹時の所見では、卵巣子宮内膜症が再び増大し、ダグラス氏窩は閉鎖し、妊孕性の回復が全く困難と考えられ、根治手術を行なわなければならない症例が多かった。

保存手術療法により、かなり進行した子宮内膜症を有する患者に、妊娠率の向上を認めたが、一方では妊娠に至らない症例において、内膜症の再燃が認められ、再開腹時に根治手術を行なわざるを得ない症例も少なくない。従って保存手術療法の適応については今後更に検討を加える必要がある。

60 妊娠中及び非妊時の筋腫核出術と予後について

岡山大学医学部産婦人科学教室
岸本　康夫，白河　尚子，吉田　信隆，
秋本　昶久，相良　祐輔，関場　　香

子宮の形態異常が，不妊及び流産の原因となることは，古くから論じられているが，子宮の形態異常の原因となる子宮筋腫は，30代では20%の婦人に認められると言われる程頻度の高い疾病である。そこで，子宮筋腫合併不妊及び妊娠の治療，その予後について最近12年間の教室における資料を統計的に考察を加え，興味ある結果を得た。

最近12年間に子宮筋腫核出術を受けた91例の患者の内，予後の追跡し得た例は57例であった。その内訳は，Ⅰ群：妊娠と筋腫合併，12例，Ⅱ群：非妊時に筋腫核出，挙児希望，36例，Ⅲ群：筋腫核出術後に挙児希望しなかった例，9例であった。Ⅰ群では，妊娠2～6ヶ月に筋腫核出術を施行したが，いずれも予後良好で，全員満期分娩で，帝王切開6例，経腟分娩5例，不明1例と，筋腫核出は，その妊娠の予後を好転させるものであることを物語っているものと考えられる。一方，Ⅱ群では，筋腫核出術後の妊娠例は，19例（約50%）その内，満期産となった例は12例（帝王切開8例，経腟分娩4例）流産に至った例は5例で筋腫核出術後妊娠した例の約25%を占めた。Ⅱ群の内，未妊婦と経妊婦を比較検討するに未妊婦では22例中9例（約40%）が妊娠したが，その内3例が流産に至っている。一方，経妊婦では15例中10例（約67%）もが妊娠し，流産に至ったのはわずかに1例のみであった。

以上のことから，妊娠中の筋腫核出術は，適応を充分選べば危険なものでないこと，また，非妊時の筋腫核出も，積極的にすすめるべきであると考えられる。

61 女性不妊の手術療法に関する臨床統計

大阪医科大学，産科婦人科
西川　潔，神田隆善，仮野隆司，奥田喜代司，
伊藤正尚，杉本　修

女性不妊において、手術療法によりその妊孕性を回復せしめることは、その適応を充分検討した上で行うならば充分効果のあるものである。しかしながら従来より特に卵管形成術においてはその妊娠率の低さの故か、ともすれば積極的にとり組まれていない現況である。

わが教室では従来より不妊症患者に対してその適応を充分検討したうえで手術療法を積極的に行ってきた。すなわち卵管形成術、奇形子宮形成術、子宮内膜症保存手術、子宮筋腫核出術、卵巣楔型切除術などである。

今回われわれは卵管形成術、子宮筋腫核出術、卵巣楔型切除術を昭和49年1月より昭和52年12月までの4年間に西川婦人科クリニックで施行した117例について臨床統計的検討を加えたので報告する。4年間に不妊外来を訪れた患者は3002例で、そのうち不妊に関する基本的検査を受けたものは2289例である。卵管形成術の適応となったのは、両側卵管閉鎖の診断の確定せる195例（8.5％）で、あらかじめ卵管通水法などでも効果なく、手術療法以外に妊孕の望み得ぬ者である。そのうち115例に卵管形成術を施行し、術後39例（34％）の妊娠を認めた。

術式は卵管開口術50例、卵管吻合術15例、卵管移植術13例、卵管周囲癒着剥離術37例である。卵管形成術に際してはポリエチレン管挿入のみならず、卵管粘膜の損傷を防ぐために挿入チューブ、挿入法などについて新しい方法を試みた。子宮筋腫核出術は17例に施行し8例（47％）に妊娠の成立をみた。

卵巣楔型切除術は35例に施行し12例（34％）に妊娠を認めた。卵巣楔型切除術は主として諸種排卵誘発法を試みるも効果の認め得なかった多嚢胞卵巣を疑われる症例に施行しているが、硬化型、萎縮型卵巣に対しても一部試みた。術式は型のごとくであるが乱刺法を併用した。

以上についてその臨床統計のみならず、その術式についての考察をも併せ検討を加えたので報告する。

62 当院における最近6年間のH.S.Gの検討

東京都立荏原病院産婦人科
中野昭男　大野礼子　石　敬子　宮入毅臣
森本敬三　羽里幸彦

初めてX線により子宮造影を試みたのはNemenow（1909）で造影剤にはLugol液を用いたという。Laffay（1901）によって創製されたLipiodol Heuser（1926）により初めてH.S.Gに応用され刺激性のない優れた造影剤のため広く行われるようになった。対象は、昭和47年から52年までの都立荏原病院産婦人科外来患者で、使用器具としては、ＮＴＫ式，ネジコミ式および百瀬式を使用し、造影剤はEndografin（水様性）およびLipiodol ＵＦ（油性）を症例に応じて選択した。

成績：都立荏原病院で行ったH.S.G 549例、その主な適応症は不妊が224例で全体の40.8％を占め、次に下腹部腫瘤、136例が24.8％、流産後90例で16.4％、習慣性流産が37例で6.8％、帝王切開後26例で4.7％、不正出血15例で2.7％、子宮外妊娠9例で1.6％、その他12例で2.2％となり、患者の年令分布は、18才より64才までであった。

不妊患者224例の卵管疎通については両側疎通172例で76.8％、1側疎通33例で14.7％、両側閉塞19例で8.5％であった。子宮の大きさ、位置、形のいづれも正常と思われたものは105例で46.9％、大きさ、位置、形に軽度の変化のあるもの（Minor Variation）は、102例で45.5％であり、子宮萎縮、筋腫、奇型、内腔癒着などの変形の著明なもの（major）は17例で7.6％であった。大きさの変化は、正常大、発育不全、弛緩状、位置の変化としては、正常、後屈および強前屈、左右傾に形態の変化として辺縁不正（辺縁微細不正、粗大不正、ポリープ状陰影欠損、局在性不正像）と脈管像に分類した。また下腹部腫瘤のうち典型的な子宮筋腫と最近増加してきた子宮腺筋症の像が見られた。さらに流産後、習慣性流産ともに、頸管不全、子宮内癒着像、奇型等が見られ、正常像と思えても妊娠時に機能的に拡大する例も知られているので注意が必要である。以上、6年間の統計を報告する。

63 ヒト胎盤に結合した免疫グロブリンの特異性について

大阪大学医学部産婦人科学教室
根来孝夫，若尾豊一，佐治文隆，中室嘉郎，倉智敬一

妊婦および経産婦の血清中には，人の主要組織適合抗原である HLA 抗原に対する抗体が存在する事はよく知られている。これは，胎児・胎盤が父親由来の組織適合抗原を有し，母体が父親由来の組織適合抗原に対して感作を受けたためである。しかし，母体がこのように父方組織適合抗原に対して感作されるにもかかわらず，胎児・胎盤は拒絶される事なく生育する。この免疫学的 paradox を説明する一つの重要な因子として，胎盤による免疫学的な barrier が考えられる。

今回我々は胎盤に結合した免疫グロブリンの性質を調べ，妊娠維持に対する胎盤の barrier としての役割りにつき検討した。すなわち，ヒト満期産胎盤を細切し，phosphate buffered saline で洗滌後，ph 2.4 Glycine HCl buffer 中で蛋白を溶出し，さらに ultrafiltration による濃縮を行った。ph 2.4 にて溶出した蛋白中の免疫グロブリンの class の検討を行った所，主として IgG が検出された。また Gel filtration による分画でも，Main peak は IgG 部分に認められた。さらに，この免疫グロブリンの特異性を検討するため，夫および妻のリンパ球を標的細胞として細胞障害試験を行った。その結果，胎盤から溶出した免疫グロブリンは，父方組織適合抗原に対して，細胞障害作用を示した。この事より(1)胎盤には父親由来の組織適合抗原が存在し，(2)母体血中に産生された父方組織適合抗原に対する抗体は胎盤によって吸収され，胎盤が barrier として胎児を保護していると考えられる。

64 血中hCG抗体を有した2例の続発性不妊症患者に関する検討成績

山口大学医学部産科婦人科学教室
宮内文久，加藤　紘，伊東武久，藤野俊夫，
山下三郎，森岡　均，鳥越　正

近年，産褥婦人の血中には trophoblast あるいは hPL に対する抗体が存在し，免疫学的観点から妊孕現象を理解する際，興味深い事実とされている。我々は，以前から hCG 抗体の有無を検討してきたが，今回2例の不妊症婦人において血中 hCG 抗体活性の存在を認め，種々検討した結果を報告する。

抗 hCG 活性は，被験血清と ^{125}I−hCGとの結合率(B−N／T−N)により求めた。使用した ^{125}I−hCGは精製 hCG を chloramin T 法にて iodinate したもので，その純度は disc electrophoresis で確認した。対象とした症例は，原発性不妊症患者50名・続発性不妊症患者91名・習慣性流産患者14名であり，他に既婚成熟婦人および未婚婦人それぞれ6名を対照群として同様に検討した。

抗 hCG 活性の平均値は，原発性不妊症患者群 0.4％・続発性不妊症患者群 1.0％・習慣性流産患者群 0.7％・対照群 1.0％であり，各群の間に有意の差を認めなかった。続発性不妊症患者のうち2名（症例 Y.S.および症例 E.Y.）の血中に 15.7％，17.2％と，明らかに高い抗 hCG 活性が認められた。この2症例における抗 hCG 活性は血清の稀釈により dose responsive に減少し，また電気泳動にて gamma globulin 領域に泳動された。症例 Y.S. の抗 hCG 活性と ^{125}I−hCGとの結合は，精製 hCG および β−hCG により阻害され，LER907 では阻害されなかった。一方症例 E.Y. では，精製 hCG および LER907 により阻害され，β−hCG では阻害されなかった。これら2症例の抗 hCG 活性が月経周期内でどのように変動するか検討したが，症例 E.Y. では LH surge の2日後に活性値が低下したのに対し，症例 Y.S. では特徴的な周期内変動を認めなかった。なお，これら2症例の月経周期内 LH・FSH・estrogen・progesterone 動態は正常成熟婦人のそれと同様であった。

65 不妊患者血中における抗卵自己抗体の存在

京都大学医学部婦人科学産科学教室
西本利文、森　崇英、高井一郎、
甲田平吾、西村敏雄

目的：ヒト卵細胞と共通抗原を持つことが明らかにされたブタ卵細胞を用いて、抗卵自己抗体の特異的検出法を確立し、不妊患者血中における存在を検討することを目的とした。

方法：原因不明不妊７０例を含む不妊患者143例、男子２７例を含む対照例９３例、計236例の血清を対象とした。ブタ卵細胞を標的組織として間接蛍光抗体法で検討すると、蛍光像は卵細胞透明帯外側に出現するが、この場合対照例でも陽性を呈する場合がある。この非特異因子が、ブタ卵細胞を標的組織に使用した為の種の違いによる自然抗体、つまりheteroagglutininであることを、ブタ卵細胞および赤血球の凝集反応、ならびに血清より分離精製したagglutinin と卵細胞との反応を併用してつきとめ、ブタ血球での吸収により除去できることを確認した。Sephadex G−200 カラムを用いて 血清を分画し、このagglutininはIgM およびIgG 分画に属し、抗卵抗体はIgG分画にのみ存在することが判明した。

成績：heteroagglutinin を吸収除去した血清を用い、間接蛍光抗体法により検討した結果、不妊患者の１６例が陽性を示し、うち１０例は原因不明不妊症、６例は無排卵症に属していた。対照例では、１例の未婚婦人に陽性反応が認められたが、その他の正常婦人、妊婦および男子では全て陰性であった。ブタ卵細胞を標的組織として、抗卵抗体陽性を示した症例は、全てヒト卵細胞透明帯上に蛍光像の再現をみた。従って、ブタ卵細胞によって検出された抗体は、ヒト卵細胞と反応する自己抗体であると考えられる。また抗卵抗体陽性を示した無排卵症例は、全てclomiphenにて排卵の成立をみており、なおかつ不妊状態の続いている症例であり、この抗体が卵細胞透明帯に何らかの変化を与え、受精の阻害、或いは着床障害等により不妊の原因となる可能性が示唆される。

66 血清精子凝集抗体の免疫学的分析

新潟大学医学部産科婦人科学教室
須藤寛人，森田和雄，吉沢浩志，高橋　威，
鍋島曜子，竹内正七，

昨年の本学会で，演者らは微量血清精子凝集試験を用いて，原因不明不妊症婦人群に陽性率が高く発見されたことを報告した。精子凝集反応を示す血清中Factor の分析は乏しく，抗体であるとするFriberg (1974)の報告をみるに過ぎない。そこで演者らは，血清精子凝集試験において陽性を示した５人の婦人血清につき，それぞれに免疫学的分析を行った。

〔実験方法〕婦人血清５－10mlをSephadex G－200のカラムに添加，PBS (pH7.2)で流速2ml/hr，3ml/tubeで160本に溶出，分画した。OD280nm で吸光度を測定し，全Fraction について，２本ずつ合わせ，(6ml)，これをポリエチレングリコールを用いて12-24時間0.5mlに濃縮した。この濃縮液について，IgM，IgG，IgA，β-lipoproteinをSRID法にて測定すると同時に精子凝集試験を行い，どの部分に凝集活性が認められるかを０－５段階の強度で判定した。

〔結果〕凝集活性は，４例においてはIgGを含む分画とIgMを含む分画の両方に認められ，１例においてはIgGを含む分画にのみ認められた。活性の強さは抗体濃度にほぼ平行しており，抗体濃度に対する比活性は，IgGを含む分画よりもIgMを含む分画の方がより大きいことが判明した。また，活性のピークはβ-lipoprotein とは一致しなかった。

血清精子凝集試験で１：512 に陽性を認めた患者E.T.のIgGを含む分画から，抗IgGをLigandとして用いたAffinity Chromatography 法によりIgGを完全に吸収した。またグリシン塩酸で溶出させたIgGを分離採取した。この両分画について精子凝集活性をみた結果，IgG吸収後の分画には全く活性はなく，溶出IgGに活性があった。

以上の結果より，血清精子凝集試験には，Friberg の報告したIgM抗体の他に，新しい事実としてIgGの関与していることが明らかとなった。

67 原因不明不妊症（夫婦）の免疫学的研究 ——精子・リンパ球混合培養試験——

新潟大学医学部産婦人科教室
吉沢浩志，金沢浩二，須藤寛人，森田和雄
大野雅弘，高橋　威，竹内正七

原因不明不妊症の免疫学的研究は，これまで精子凝集試験，精子不動化試験など液性免疫の面からのアプローチが主で，細胞性免疫の面からの研究は数少ない。精子に組織適合性抗原の存在することや，HLAがhaploidの形で表現されているという報告がある。今回われわれは，原因不明不妊症夫婦の精子・リンパ球混合培養試験を行い，リンパ球の幼若化反応性の面からのアプローチを試みた。対象は原因不明不妊症夫婦24組，経妊夫婦16組，処女婦人47名で，実験方法は夫精子およびDonor精子を抗原とし，TC 199（15% FCS）で各群婦人のリンパ球と混合培養を行い，リンパ球の幼若化率を算定，Stimulation Index（S.I.=精子抗原に対する幼若化率／リンパ球単独培養の幼若化率）を求めた。基礎実験で至適培養日数は4～5日，至適精子・リンパ球数混合比は1：1で，その数は$5\times10^5/m\ell$であった。その結果，各群の夫精子およびDonor精子に対するS.I.の平均値は原因不明不妊症群で3.12±1.39（S.D.），2.47±1.09，経妊群で2.44±1.24，2.25±0.785処女婦人では1.96±0.713であった。経妊婦人では夫精子とDonor精子に対する反応に差はなく，夫精子に対する原因不明不妊症群の反応と経妊婦人の反応との間にも差はなかった。またDonor精子に対する反応も同様であった。しかし原因不明不妊症群では，夫精子に対する反応はDonor精子に対する反応より有意に高かった。また処女婦人のDonor精子に対する反応は，原因不明不妊症群，経妊群より有意（$p<0.01$）に低かった。以上の成績は精子が婦人にたいして抗原性をもつことを示しており，また原因不明不妊症夫婦では，妻のリンパ球が夫精子に対してより強く反応するような状態が成立しており，それが妊孕性の障害因子の1つとなっている可能性が示唆された。

68 抗精子抗体 IgG 及び F_{ab} 処理精子の頸管粘液内通過性について

兵庫医科大学産科婦人科学教室
伊熊健一郎，山本充，香山浩二，礒島晋三

血中抗精子抗体保有不妊婦人の不妊機序の1つとして、頸管粘液中にも抗体成分が移行している為、粘液内の精子通過性が著しく障害されることをin vivo及びin vitro頸管粘液精子適合試験により明らかにしたが、今回は抗精子抗体と已に反応した運動精子が頸管粘液内の通過性が障害される原因を究明する為に、抗精子抗体保有血清よりIgG，IgM及びIgGのF_{ab}分画を分離し、それぞれを精子に反応させた後、これら精子の頸管粘液内通過性をKremerのin vitro精子通過試験を用いて検討した。

方法：　頸管粘液はすべて正常月経周期婦人の排卵直前粘液を56℃で30分間非働化した後用いた。抗精子抗体は人精子で免疫して作製した家兎抗人精子血清（rabbit antisperm）及び精子不動化抗体保有不妊婦人血清（human antisperm）の両者を用い、両抗血清よりIgG，IgM及びIgGのF_{ab}分画を分離した。正常男子洗浄精子と各抗体成分を37℃で60分間反応させた後、Kremer方法に従って頸管粘液内通過性を検討し、同時に実際に用いた各抗体成分の精子不動化力価を我々の精子不動化試験により測定した。

結果：　rabbit及びhuman antispermともそのIgG，IgMは補体共存下で強い精子不動化力価を示したが、補体を加えない抗体処理精子は運動性の障害は認められなかった。しかしIgG，IgM反応精子は共に正常頸管粘液内の通過性が著しく障害された。IgGのF_{ab}分画は補体存在下でも精子の運動性に障害を与えず、又F_{ab}反応精子の頸管粘液内通過性も何等障害されなかった。

以上の結果より抗精子抗体（IgG，IgM）反応精子の頸管粘液内通過性障害の原因として2つの機序が考えられる。1つは粘液中に補体成分が存在し、精子自身の運動障害が起る場合と、他はたとえ補体が存在せず、精子の運動性に障害が認められない場合でも、完全抗体が精子に結合することによって生ずる運動性障害である。後者の場合、抗体分子のF_c部分が関与している可能性が大きい。

69 不妊夫婦の男性側にみられる自己抗精子抗体について

大阪大学医学部産科婦人科教室
八木潤子，根来孝夫，若尾豊一，佐治文隆，
中室嘉郎，倉智敬一

原因不明の不妊婦人のある者は，その血清中に抗精子抗体が検出される。我々はすでに当科不妊外来を受診した女性患者のうち6.5％に抗精子抗体が見い出されることを報告した。しかし夫の血清中にも抗精子抗体が自己抗体として存在し，妊孕性を障害している可能性が考えられる。即ち vasectomy を行なった男性の約半数に自己抗精子抗体が検出されるが，これは vasectomy によって障害された精管から精子，精漿等が血中に流出する結果，自己抗体が産生されるものと思われる。vasectomy を行なっていない正常男性においても炎症等によって自己抗精子抗体が産生された場合には妊孕性が失われ，その夫婦が不妊になる可能性がある。今回我々は当科不妊外来を受診した３９組の不妊夫婦（無精子症９例，乏精子症１２例，精液検査正常例１８例）について夫及び妻の血中抗精子抗体を精子不動化試験を用いて測定し，精液検査及び postcoital test の成績と比較検討を行なった。その結果，①不妊症例３９例のうち２例（5.1％）の夫に血清中自己抗精子抗体を認めた。②自己抗精子抗体陽性例のうち１例はＡＩＨによる治療中に精液検査が正常（精子数$8\times10^7/ml$）から無精子症になった症例であった。他の１例は精液検査で乏精子症（精子数$2.3\times10^7/ml$）を示し，精子運動率も低かった（４０～５０％）。③自己抗精子抗体陽性例２例の postcoital test の成績はいずれも不良群に属した。④夫が自己抗精子抗体陽性を示した症例の妻の血清中には抗精子抗体は認められなかった。

夫が自己抗精子抗体を有した場合，その夫婦が不妊になる機序としては第一に自己抗精子抗体が造精器官に直接作用し spermatogenesis を阻害することが考えられる。第二に精漿中に移行した自己抗精子抗体によって射精された精子が凝集を起し，その結果子宮頸管粘液への通過性が不良になると考えられる。

70 不妊婦人の子宮内膜glycogen 代謝に関する研究 — gestagen の影響について—

熊本大学医学部産科婦人科
三森寛幸，田添康子，宗村正英，中原和彦，
前山昌男

我々は既に機能性不妊婦人の分泌期内膜の glycogen が対照に比して低値を示すことを報告したが，この機序を解明するため，今回は glycogen の合成ならびに分解酵素である glycogen synthetase (GS) および glycogen phosphorylase (GP) 活性を測定し，且つ GS, GP活性に影響を及ぼすcAMP についても同時に測定し，黄体ホルモンとの関連性を知るために gestagen 投与前後の変化について検討した。

実験方法；機能性不妊婦人ならびに正常月経周期婦人（対照）を対象とした。子宮内膜の採取は全て curettage により行い可及的速やかに実験に供した。glycogen の測定はHuijingの方法で，GS, GP活性の測定はDemers 等の方法に準じて行つた。又 cAMP の測定はHonma 等の報告せるradioimmunoassay にて行つた。使用した gestagenは mestranol を含有した合成gestagenで7日間投与を原則とした。

成績ならびに考案；正常月経周期婦人において分泌期前半に glycogen が増加し，以後減少するが，これはGS活性の増加及びひきつづいて起るGP活性の上昇によるためと推察出来た。増殖期内膜において glycogen 値は gestagen 投与により明らかに上昇したが，同時にGS活性の増加が見られた．しかしながら分泌期内膜に関してはかゝる変化は全く認められなかつた。一方不妊婦人の分泌期内膜glycogen 値は対照例に比し明らかに低値を示し。且つ，対照と異なつてgestagen に反応して，内膜glycogen値は上昇した。正常月経周期婦人の増殖期内膜cAMP は gestagen 投与により明らかな増加が認められた．又，不妊婦人の分泌期内膜cAMPはgestagen 投与によりむしろ低下の傾向が認められた。この事は内膜のglycogen とcAMPが必ずしもparallelな変動を示さないことを示しており，今後更に検討を要する点と思われる。

71 機能性不妊症患者の黄体期子宮内膜と、血中性ホルモン値との関係について

昭和大学医学部産婦人科
鈴木秀宣，瀬尾文洋，上原一浩，
矢内原巧，中山徹也，河合信秀，

〔目的〕機能性不妊には黄体機能不全を呈するものがあり、その黄体期子宮内膜は典型的分泌期像を示さない事があると云われているが、本症における血中各種ホルモン値については未だ明らかでないため、以下の研究を行なった。

〔方法〕機能性不妊症患者のうちB.B.T.が二相性を示す39例を対象として、B.B.T.高温期前半期の子宮内膜像と、内膜採取時の血中F.S.H., L.H., Prolactin (Pr), Progesterone(P), 遊離および抱合型Estradiol (Ed)値との関係を検討した。

〔成績〕子宮内膜像は、39例中22例が内膜日付診と一致しており、17例は異常を示した。異常群の血中ホルモン値を正常群と比較すると、F.S.H., L.H., Pr., 抱合型Edに差はなく、P（正常群22.0ng/ml, 異常群15.2ng/ml）は異常群にやや低い傾向がみられたが有意差はなかった。一方、遊離型Ed値は正常群278.0±47.8 pg/ml, 異常群156.0±20.6 pg/mlと、後者は前者に対し有意の低値を示した。さらに、PとEdとの比（$\frac{Ed}{P}\times 1.000$）を検すると、前者23.5後者15.7 と前者が高値を示し、Pに対しても低Edである事が一層明らかとなった。

〔独創点〕従来、黄体期子宮内膜はPdependent であると考えられて来たが、機能性不妊では、B.B.T.が明らかな二相性を示していても異常内膜像を示す例では、P値よりもむしろEd値の方が有意に低値である事が示され、本症の原因とされている黄体機能不全の中には、PよりもEdの低下を来しているものが高率に存在する事が示唆された。

72 機能性不妊症における下垂体機能

東海通信病院産婦人科
※名古屋市立大学医学部産婦人科
竹内一郎　花田征治　※真野哲郎
※万歳稔　※水野金一郎　※八神喜昭

〈目　的〉

機能性不妊症の一部に,血中 Progesterone（P）低値の黄体機能不全が存在する事を先回本学会総会において発表した。

今回我々は，機能性不妊症における下垂体機能を特に黄体機能との関連について検索する目的で，以下の検討を試みた。

〈対象・方法〉

基礎体温が二相性で，諸検査に異常を認めない機能性不妊症 25 例を対象とし一周期可及的連続採血し，血中 P. Estradiol. LH. FSH. Prolactin（PRL）を RIA にて測定した。

〈結　果〉

黄体期血中P低値（黄体機能不全）群と，正常群とに分けて，黄体期血中 LH 及び FSH 値の平均をみると，黄体機能不全群では LH9.6mIU/mℓ FSH7.2mIU/mℓ，正常群では各々LH 10.4mIU/mℓ，FSH 6.6mIU/mℓで有意の差を認めなかった。又，卵胞期，排卵期においても同様に両群の間に差を認めなかった。

血中 PRL 値は，月経周期を通じて一定の変動パターンを示さず，ほぼ10～30ng/mℓ の範囲に分布した。全周期の平均を，黄体機能不全群と，正常群とでみると，各々 26.7ng/mℓ,27.3ng/mℓで,有意の差は認められなかった。 又,40ng/mℓ以上の高値を示す症例が一部に存在したが，必ずしも黄体機能不全例とは一致しなかった。

〈結　論〉

以上より，機能性不妊症の一部に認められた黄体期血中 progesterone の低値の原因は，下垂体機能異常によるものではなく，むしろ黄体自身の下垂体 gonadotropin に対する感受性の低下の可能性を示唆し，現在，この点について検討中である。

73 BBTの上昇過程より見た黄体機能の研究

長崎大学産婦人科教室
河野前宣・石丸忠之・吉田茂生
小池敏明・三浦清巒・山辺　徹

〔目的〕基礎体温(BBT)の低温相から高温相への移行期および着床期までのパターンと，着床期頃における黄体機能(内膜像，ステロイド値など)との関係を検索し，着床期までのBBTパターンから着床期における黄体機能判定の可能性を検討した。〔対象及び方法〕排卵周期を有する不妊患者30例について，排卵推定日の翌日より8日目前後に子宮の前後壁より内膜を採取し,日付診を施行した。同時に,血中estradiol (E_2)とprogesterone (P)をRIAで測定した。また、着床期に至るBBTパターンを,(1)低温水準から0.3℃以上に達する日数(上昇日数)と,(2)0.3℃以上に達して後，着床期までのBBTの変動(上昇後変動)について分析した。なお上昇後変動に関しては，その振幅が0.15℃未満であるか，またはその後に再上昇し着床期に至るⅠ群と，振幅が0.15℃以上のⅡ群に分け，各々，排卵後内膜日付診のズレと血中E_2及びP値を検討した。

〔結果〕BBTの上昇日数が3日以内の例では，日付診のズレが±1日のことが比較的，多く認められた。また，ステロイドとの関係では，上昇日数3日以内と4日以上の例の間には有意の差は認められなかった。次に，Ⅰ群における日付診のズレは，ほとんど±1日，またⅡ群では−2日以上がほとんどであった。ステロイドとの関係では，両群の間に有意の差はなかった。

〔結論〕(1)BBTの上昇過程が急峻な例においては着床期の黄体機能は良好な傾向にあった。(2)BBTにおける上昇後変動が少ないⅠ群では,着床期の黄体機能は良好であった。(3)着床期における黄体機能の判定には，上昇日数よりも上昇後変動が指標となりうる。(4)BBTの上昇日数や,上昇後変動とステロイド値との間には，特に密接な関係は認められなかった。

74 不妊婦人の頸管粘液不全について

佐世保共済病院
山下裕国
渡辺忠義

Pillの避妊作用として排卵抑制のほかに、頸管粘液（CM）の分泌抑制があり、CMが妊娠成立に重大な影響をもつていることは、よく知られている。

Huhner Testはルーチンに施行されている検査であるが、Huhner Test以前の問題として、排卵前から排卵時にかけて、CMの増加しない不妊患者がそれほど少なくはなく、また治療困難であるにもかかわらず、ともすれば見逃され、軽視されている傾向にあるようである。

一部の人の発表によると、治療はそれほど困難であるとはされていないが、私は現在治療中の患者で、どうしてもCMを増加させることができず、またAIHをしても妊娠させることができずに困惑している現状である。

CMを増加させるにはEstrogenの投与が常識とされ、とくにEstoriol製剤が排卵抑制も弱くて、よりよいとされている。しかし2～4mg／日投与しても、排卵抑制はないがCMも増加せず、あまり好結果を得ていない。またAIHで好成績を得たとの報告もあるが、なかなか妊娠しない。

これら頸管粘液分泌不全の患者について、私のおこなつたHormone療法の経過について述べ、頸管粘液分泌不全の不妊症における意義と治療の困難性について述べてみたい。

75 Tamoxifen 投与症例の内分泌動態 — Clomid投与症例との比較—

熊本大学医学部産科婦人科
田島朝信，松浦講平，前山昌男

Tamoxifen, the trans-isomer of 1-(p-β-dimethylaminoethoxyphenyl)-1, 2-diphenylbut-1-ene はイギリスの Imperial Chemical Industries Limited で合成され，その化学構造式は clomiphene citrate (Clomid)に類似している． Tamoxifen はイギリスでは現在 Nolvadex という商品名で乳癌および排卵誘発剤として使用されている．我々も既に tamoxifen の排卵誘発成績を発表した(日産婦誌，29，57，1977)． 今回は排卵障害婦人に tamoxifen および Clomid を投与しそれらの血清 FSH, LH, estradiol および progesterone を RIA にて測定してその内分泌動態を比較検討した． Clomid 投与排卵症例の血清 FSH, LH は initial peak および mid-cycle peak の２つの peak を形成し，estradiol は LH mid-cycle peak と一致して peak を示した。Clomid投与により排卵が起らなかつた症例の血清 FSH, LH は mid-cycle peak を欠如した． Tamoxifen 投与排卵症例の内分泌動態は Clomid 投与排卵症例のそれと類似した．即ち血清FSH, LH は各々投与開始第7および10に第1の peak(initial peak)を，第18日に第2の peak(mid-cycle peak)を形成した。 Estradiolは血清FSH の initial peak におくれて増加し mid-cycle peak に一致して peakを示した。Tamoxifen 投与により排卵が起らなかつた症例の血清 FSH, LH は mid-cycle peak を欠如した。

76 prednisolone と clomiphene 併用中の血中ならびに尿中ホルモン動態

京都府立医科大学　産婦人科学教室
小林仁也，東山秀聲，岡田弘二

副腎皮質機能正常な第１度無月経のうち clomiphene 1日 150 mg，5日間投与を連続３週期行っても排卵しない clomiphene 無効例に対し，prednisolone と clomiphene の併用療法を行うと秀れた排卵誘発効果がえられる。本研究ではこの療法中の血中ならびに尿中ホルモン動態から，この作用機序の解明を試みた。

出血開始第２日から prednisolone 1日 5 mg，第５日から clomiphene 1日 150 mg の投与を開始し，prednisolone は 10日間， clomiphene は 5日間投与した。血中 FSH，LH は薬剤投与中から終了直後にかけての時期と排卵直前の時期にそれぞれピークが形成された。血中 estradiol は薬剤投与中と 排卵前の LH ピーク直前の時期にそれぞれピークが認められた。estradiol のピークは正常排卵周期のそれよりも高値のことが多かった。血中 testosterone は全周期を通じて著しい変動は認められなかった。一方，clomiphene 無効例に対する clomiphene 単独周期では，estradiol レベルが正常排卵周期のレベルか，またはそれ以上になったが，それに続く LH surge は起こらず，無排卵に終った。次に prednisolone と clomiphene 投与中の尿中 17－KS と 17－OHCS は薬剤投与中に低下するもの，ほとんど変化がみられないもの，および増加するものにわかれ，とくに 17－KS の増加が著しくなるものがあった。17－KS の著増例では，血中 LH が著増した。

これらのことから，本療法における prednisolone の意義は，１）ACTH 抑制ならびに clomiphene との協調により性上位部に作用し，下垂体前葉からの FSH，LH 分泌を促進すること，２）cyclic center に働き LH surge 促進効果をもつこと，３）卵巣にも直接作用して androgen から estrogen への変換を促すこと，および４）腎からの C_{19} ステロイドの排泄を増加させることなどにあると推測された。

77 長年不妊の後児を得ることの出来た hypopituitarism 姉妹の家系とその治療経過

北里研究所附属病院産婦人科
白井英一郎・磯野光志

この姉妹は同胞5人の長女および次女である。姉妹で不妊を訴え当院を受診しその原因が姉妹とも下垂体機能低下性排卵障害によると診断された。その後大量のHMG療法により姉および妹とも健康な女児を各々得て不妊治療に成功した稀れな例である。姉妹でhypo-gonadismと診断され加うるに適切な治療により児を得ることが出来たとの報告は未だ見られない。

姉：○○○○初診時37才、初潮22才、その後数年間年に1～2回出血あるも無月経となる。結婚28才、不妊期間9.5年、内分泌的検査の結果下垂体機能低下による卵巣機能不全と診断さる。その他全身所見およびHSG検査結果異常なし。夫：37才、精液検査異常なし。HMG＋HCG療法においてHMG 9450 Iuおよび7650 Iuもの大量投与を行い2回目に妊娠に成功した。腹式帝王切開により女児を得た。開腹時に卵巣を検索するに両側ともstreak ovaryで確認するのが困難な程であった。

妹：初診時32才、初潮21才、その後数回出血あるも無月経となる。結婚28才、不妊期間5年、内分泌学的検査の結果下垂体機能低下による排卵障害と診断さる。その他全身所見およびHSG検査異常なし。夫：40才、軽度精子減少症あり。HMG＋HCGによる排卵誘発治療でHMGを6300Iu、4950Iu、7350Iuおよび5700Iuの投与を行った。4回目に妊娠に成功し健康な女児を得た。姉妹とも切迫流産で短期間入院した以外妊娠中の経過順調であった。この姉妹の家系を調べるに父の同胞4人（男2，女2）の内女子2人が不妊のまゝ死亡しているが原因は明であった。また父方の祖母と女方の祖父が兄妹、即ち父母が従兄妹間の結婚であった。

78 人排卵誘発のためのHMG療法における多胎妊娠の新しい予防法

群馬大学医学部産科婦人科
五十嵐正雄・峯岸敬・矢崎千秋・北村邦夫

強力な排卵誘発剤HMG療法における多胎妊娠の予防法の開発は、日本だけでなく全世界で渇望されている。五十嵐・松本が21年前に発表した個別的2段投与法は多胎妊娠の予防にも或程度有効であるが、その予防効果は完全ではない。ここに私共が最近開発した新しい排卵誘発法「個別的CEMCR5段投与法」の排卵誘発・妊娠成立・多胎妊娠予防に対する効果を報告する。

〔方法〕 中枢性無排卵でclomiphene無効の不妊婦人に対し、ビタミンmg(c)を連日内服させ、治療中は子宮頸管粘液量（CM）を連日定量する。先ず始めの2日間はc内服以外は無治療でCMが平均a mmであることを確認する。次の2日間は毎日油性estradiol benzoate 1mg(m)を皮下注する。その後CMは増量し、ピーク値b mmを示した後減少し始める。CM減少を認めた日から毎日HMG(M)を225(1-$\frac{a}{b}$)IUに近い量注射する。CMがbに達した日にHMG投与を中止し、その翌日AIHを行なうとともにHCG 10000 IU(c)を注射する。その翌日なおBBT低温の時にはHCG 5000 IUとLH－RH(m) 300～500 μgを筋注し、以後は排卵（BBT上昇）を認めるまで連日HCG 5000 IUを注射する。排卵後5～6日目にHCG 5000 IUを1回注射する。

〔成績と考案〕 上記個別的CEMCR5段投与法により治療された重症無排卵症31例中22例、71.0％に排卵誘発を認め、5例（排卵例の22.7％、治療例の16.1％）に妊娠成立を認め、しかも5例とも単胎妊娠であつた。本法はビタミンCにより卵巣の感受性を高め、estrogen投与により卵巣におけるFSH－receptorを増加させるとともに頸管粘膜の最高のE感受性の個体差(b)を予知し、ついで公式により算出したHMGの至適量を投与し、卵胞が成熟に達した日をbのセカンドピークにより知り、HCGさらにLH－RH刺激により排卵させるという、内外で未だ報告のないユニークな方法であり、しかも多胎妊娠の予防にも有効である。

79 各種排卵障害患者におけるGonadotropin（HMG）反応性の検討

東京大学医学部産婦人科教室
田中和子、水谷勝美、武谷雄二、多賀理吉、神保恒雄
長阪恒樹、森　宏之、水口弘司、木川源則、坂元正一

【目的】 強力な排卵誘発剤であるHMGの導入により従来は排卵誘発が不可能であった重症排卵障害例の治療が可能となったが、一方、現在HMG投与による多胎妊娠、卵巣過剰刺激症候群などの副作用発生を予防することは困難である。そこで、このHMG投与法を検討するため、各種排卵障害婦人におけるHMG反応性を検討し、若干の知見を得たので報告する。

【方法】 最近5年間の当科不妊、内分泌外来における各種中枢性排卵障害患者70名を対象とし、血中LH、FSH、prolactinの基礎値、LH-RH反応性、HMG投与中の経日的血中estradiol（E_2）の変動、排卵後の血中progesteroneの推移を検討した。

【結果】 1） HMG投与によるこれら症例の排卵率は80.9％、周期別で82.5％であった。

2） 各種の中枢性排卵障害患者における排卵誘発に必要としたHMG投与量は、原発性無月経の症例で、続発性無月経、稀発月経、無排卵周期症と比較し有意に多量であり、卵巣の反応性は低下していた。また、HMC投与量は第2度無月経で第1度無月経と比較し有意に多量でありこれら症例のHMG反応性は血中E_2の基礎値、HMG投与中の血中E_2増加率と相関を示した。

3） 血中LH、FSHの基礎値が低く、LH-RH反応性の認められない下垂体性無月経症例でのHMG投与量は5312±1185 IUと極めて多量であり、hyperprolactinemiaを示す乳汁漏出症の症例でも比較的多量（2625±397 IU）であったが、多嚢胞卵巣では投与量は少なく、卵巣の反応性も良好であった。

4） Clomid 投与による排卵誘発成功例では、不成功例と比較してHMG投与量は有意に少量であった。

【結論】 各種排卵障害婦人における卵巣のHMG感受性は、その排卵障害の病型により異なり、今後これを分析してHMG投与方法を決定することにより、その排卵率、副作用の発生を改善できることが示唆された。

80 下垂体腺腫剔除後婦人におけるHMG-HCG療法による3胎妊娠・分娩と尿崩症の発症

大阪大学医学部産科婦人科，大阪大学医学部脳神経外科*
広島大学医学部脳神経外科**，山本美代子，青野敏博，
倉智敬一，金城　孝*，渡部　優*，魚住　徹**

〔目的〕 下垂体腫瘍剔除後の婦人で不妊を訴える場合には，妊娠させてよいか？，いかなる排卵誘発法を用いるか？，妊娠中の管理体制は？など問題点が多い。今回我々は下垂体亜全剔後の婦人の排卵，妊娠，分娩を管理しえたので報告する。

〔症例と経過〕 31歳の婦人は21歳の時から続発無月経であったが，翌年結婚した。昭和47年の12月末に急激な頭痛と視力，視野の障害を自覚し，48年2月下垂体腺腫の診断で下垂体亜全剔術を施行した。組織学的にはprolactin産生性chromophobe adenomaであった。術後Lineac 5,000rad の照射を追加したが，無月経は持続し，49年3月産婦人科を初診し，低ゴナドトロピン性排卵障害と診断され，子宮の萎縮を認めた。同年5月から2年間Kaufmann療法を施行し，51年5月から挙児希望にてHMG-HCG療法を開始した。第1周期に妊娠し，卵巣過剰刺激症候群を起こしたが，妊娠8週で自然流産に終った。52年1月に再びHMG 3,600 IU，HCG 15,000 IU 投与後妊娠した。超音波診断にて3胎が確認され，25週で入院させた。32週頃より尿量が増加しはじめ，かつ尿比重は低下し，35週頃には1日の尿量が5,000 mlを越えるようになった。下垂体腺腫の再発を疑い頭蓋のレ線検査，CT-scan および内分泌学的検査を行ったが，腺腫の増大は認められず，血中prolactin値も増加していなかった。以上の所見から尿崩症の原因としては，間脳－下垂体機能障害によるADHの相対的分泌不全と胎盤で産生されるADH分解酵素の増加があいまって症状が顕性化したものと考えられた。37週にoxytocin投与により分娩を誘発し，2,305 gと1,915 gの女児と2,360 gの男児を分娩し，順調に生育している。母親の多尿は産褥期に軽快し，乳汁の分泌は良好であった。

〔まとめ〕 prolactin産生性下垂体腫瘍剔除後にHMG-HCG療法を行い，3胎妊娠に至ったが，妊娠末期に尿崩症を呈したので，その発症機序について考察を加えた。

81 子宮内膜症のHSG診断へのある試み

研究施設名　仙台市　向仁会　永井病院
演者名　永井　宏　古賀　詔子

近年子宮内膜症患者の増加は著しく，その難治性から臨床上の問題点も多い。本症の診断にあたってはラパロスコープが最も有効とは思われるが，臨床上は必ずしも容易でなく，HSG診断に，より期待がもたれる。しかし従来HSG上，子宮内膜症特異的所見は確立されてるとはいえない。我々は昭和48～昭和52年手術を施行し，内膜症の存在を確認した170例のHSG所見を検討し，若干の知見を得たので報告したい。

当院では原則として40％**Moljodol**を使用している。注入量は山口のV＝7＋(S－7)×2に従っている。　V＝注入量　S＝子宮腔長

170例の手術適応は子宮腺筋症（子宮筋腫の合併を含む）(48％)，癒着（いわゆる骨盤子宮内膜症）(11％)，チョコレートのう腫（41％）であった。合併した適応をもったものは，主たる適応に従った。不妊を主訴として来院，上記の手術適応となったものは（21％）であった。HSG所見を子宮内腔所見，内子宮口所見，頸管像，卵管像，非特異性脈管像，24時間像拡散所見について検討した。

内膜症に関する不妊症のHSG所見は24時間像が重要で，卵巣陰影，造影剤集合所見，非対称拡散，大小不同点状陰影など内膜症癒着特有の所見を有した。これらの例の多くは卵管像に特変なし。通過性が正常であることが多いことから，HSG上正常として扱われていた例が多い。

24時間像による拡散状態が最も重要な所見といえるから，不妊症診断には油性造影剤が有利と思われる。

82 「ヒステロスコピーによる卵管子宮口の形態学的研究」

聖マリアンナ医大産婦人科　*慶応大学産婦人科
石塚文平・浜田　宏
*飯塚理八

ヒステロスコピーによる卵管子宮口形態に関しては諸家による記載があるが、性周期や子宮腔拡張圧に伴なう形態変化などの困難性のため、その形態分類は明かにされていない。

今回我々はwater－rinsing typeのヒステロスコピーによる卵管子宮口像を3種の構成因子よりなるものとし、その組み合せによる形態分類を試みた。またその分類を用いて子宮卵管造影（HSG）所見、組織所見との比較検討を行なうとともに、通水曲線に伴なう卵管子宮口の形態的変化を観察した。

研究方法：現在まで我々の施行したヒステロスコピーのうち全麻、背麻、自律神経遮断剤投与を行なっていない症例で写真撮影を行なった72例、114側の卵管子宮口を対象とした。その際卵管子宮口が子宮腔拡張圧の上昇により、それ以上の形態変化を示さない時点での圧をその卵管子宮口の限界圧とし、各限界圧における形態をその卵管子宮口の固有の形態とみなした。

研究成績：卵管子宮口像は前外口洞、外口、内口の3種の構成因子より構成されることが観察され、その組み合せによりA～Eの5型に分類した。

各構成因子ともその形態にはかなりのvariationが見られた。同一子宮の左右卵管子宮口型は一致する傾向が認められた。

20例につき通水曲線を描写しつつヒステロスコピーを施行したが、内圧の変化に伴なう卵管子宮口の形態変化にも数種の様式のあることが観察された。またHSGによるpretubal bulge像と前外口洞の形態には関連が認められた。

考察：これらの試みはヒステロスコピーによる卵管子宮口の形態観察に一定の基準を与え、卵管不妊術、卵管カテーテル法等の実施に際して有用であるとともにHSG所見、組織所見との関連を明らかにすることによって、更にuterotubal junctionの機能の究明の一助ともなり得ると考える。

83 腹腔鏡による卵巣形態と内分泌動態

九州大学温泉治療学研究所　産婦人科
宇津宮隆史，片桐英彦，山口省之
立山浩道，門田　徹

当科不妊外来で腹腔鏡検査を行った124例のうち、第Ⅱ度無月経症17例，PCO 4例の計21例についてその卵巣形態と血中ホルモン値の関係をみた。形態的に正常卵巣と比較してみるとhypoplastic type 3例，atrophic type 8例，streak type 5例，polycystic type 4例，またstreak＋atrophic混合type 2例であった。血中ゴナドトロピン値はPCO以外の例はFSH，LHともに低値～高値にバラツキを示し，PCOではFSH正常～低値，LH高値を示した。type別にみるとstreak typeではTurner症候群の1例を除き全例FSH，LHともに高値を示した。hypoplastic typeは著明な高値を示す例は少なく，低値～やや高値を示した。atrophic typeではFSH，LHともに35mIU/mℓ以下の群と110mIU/mℓ以上の群に分かれた。HMG療法に対してはstreak typeでは排卵誘発に成功した例はみられず，atrophic type及びhypoplastic typeの低ゴナドトロピン群で成功した。しかし原発性第Ⅱ度無月経症で，hypoplastic typeを示した例は，FSH23.3，LH 127mIU/mℓであったが，HMGを4050IU 投与して排卵誘発に成功し，またatrophic typeの続発性第Ⅱ度無月経症で，FSH 142，LH147mIU/mℓ であった例はKaufmann療法後，HMG 1125IU 投与で排卵に成功した。この2例とも腹腔鏡検査で両側卵巣は極小であったが，その片側卵巣の1/3 が表面平滑な部分を有していた。またPCOでは卵巣が大きくクロミフェン150㎎でときどき排卵する例ではLH値が高いのに対し，卵巣が小さく表面が硬く見える例ではLH値は低い傾向を示した。

以上のように腹腔鏡検査と血中ホルモン値を組み合わせると排卵誘発，とくにHMG療法に際して有用な指標となり得ると考えられた。

84 不妊婦人に施行した腹腔鏡－最近2年間、71例の成績

川崎市立川崎病院産婦人科
中村英世，福田俊子，岩田嘉行，林　茂，
山本　浩

われわれは不妊症の診断と治療に腹腔鏡を活用しているが、最近2年間の成績をまとめたので報告する。

対象は、1976年2月より1978年2月までの間に川崎市立川崎病院において腹腔鏡を行つた不妊症患者71例で、その内訳は排卵障害26例、子宮卵管造影（以下HSG）により卵管通過障害の疑われたもの32例、およびその他13例である。

排卵障害例の卵巣の所見は、正常型8例、多嚢胞型（PCO）4例、PCOの傾向あるもの6例、硬化型4例、発育不全2例、萎縮型1例、形成不全1例で2例に卵管周囲癒着がみられた。

25例に対して腹腔鏡下の卵巣生検を行い経過を観察したところ、2カ月以内に6例の自然排卵をみた。14例にSexovidまたはClomidを、3例にHMGクールを、また3例には楔状切除を行い、計18例に排卵を認め、11例の妊娠をみた。

卵管通過障害の疑われた32例では、両側通過13例、1側通過10例、両側閉鎖9例で、両側通過のうち5例、1側通過のうちの5例、および両側閉鎖のうちの4例、計14例に卵管周囲癒着がみられ、また子宮内膜症が8例にみられた。

腹腔鏡下の剝離術を4例に、開腹手術を11例に行い、7例の妊娠をみた。

残りの13例は、自・他覚症状から内膜症の疑われたものや、長期不妊例、子宮の発育異常などにより腹腔鏡を行つたもので、内膜症6例、卵管周囲癒着1例がみられ腹腔鏡下手術を4例に開腹手術を3例に施行し、5例の妊娠をみている。

以上をまとめると卵管周囲癒着は17例、内膜症は14例にみられ、腹腔鏡下手術を33例に、開腹手術を17例に施行し、23例（32％）の妊娠をみたことになる。不妊婦人の治療方針をきめる上で腹腔鏡は有用である。

85 血中ホルモン動態からみた progesterone負荷試験の意義

九州大学医学部　産婦人科学教室
永田行博　奈良迫純子　津田知輝
中村元一　倉野彰比古　楠田雅彦

〔目的〕Schrankや Kuppermanに始まる progeterone (P) 負荷試験は、現在欧米より我国において高く評価され、これによる無月経症の分類は検査や治療法の選択に大いに役立っている。本負荷試験は子宮内膜を end pointとしてその個人の estrogen(E)活性を推定するものと理解されているが、この際使用する薬剤の種類や量についての詳細な検討はなされていない。我々は従来 non estrogenic gestagenである dehydro-retroprogesterone (DH) 50 mg経口投与法、またはP 25 mg筋注法を行なって来たが、DH投与間もなくBBTが上昇し排卵周期が獲得される症例をしばしば経験している。

今回は主にPの中枢へのフィードバック機構について検討する目的で下記の実験を行ない興味ある知見を得たので報告する。〔方法〕無排卵性無月経婦人23例を対象としP 25 mgを筋注し、直前，1h，2h，24h，48h，72h，96h，120 h後に採血し、血清中LH，FSH，PRL，E_2，P濃度をRIAで測定し、一部DH使用時との消褪出血発来の状態についても検討した。血中P濃度は1～2h後に30 ng/ml程度のピークをつくり以後急激に消褪し、48～72h後に旧値に復することが共通して見られた。PRL値は1～2h後に全例有意に下降し、ほぼ48hで旧値に復するが、基礎値が高いものは96h後でも旧値に復さなかった。FSH濃度は前値の如何に拘らず有意の変動は示さなかった。LHはE_2の基礎値と関連する変動を示すようであり、E_2 50 pg/ml以上で消褪出血有るものでは1～2h後に上昇し以後漸減する。この際のE_2は少し遅れて上昇し高いものは150 pg/ml程度に達した。〔結論〕現在測定中の材料もあり結論は出し難いが、P筋注(25 mg)は速かにLH surgeを起すとともにPRLを下降させる。P投与によるE_2の上昇はLHによる卵胞刺激に起因するものか、Pからの代謝によるものかは不明であるが、出血発来の timingから考えるとその主因はE_2の上昇、消褪にあることも考えられる。

86 安定同位体トレーサー法による男子不妊症におけるTestosteroneの微量動態観察

金沢大学医学部第一病理学教室　小川誠一、東京薬科大学薬品物理学教室　篠原佳彦・馬場茂雄、別子住友病院産婦人科　鎌田昌平、三楽病院産婦人科　唐沢陽介

生体内のSteroid Hormoneの消長を把握することは、臨床上きわめて重要である。しかしながら、Steroid Hormoneの定量は生体試料中の存在量がきわめて微量である。特異な症例ではことに困難で、複雑な生体成分からの分離がむつかしいなどのために、微量定量は容易でない。安定同位体(SI)トレーサー法によるわれわれの新しい方法は、従来のSteroidの定量法として比色法、螢光法、GC法、RIA法、CPB法などがあるが、いづれもそれぞれの欠点を持ち、特異性に欠ける。さらに、これらの共通の欠点は生体試料からSteroidを単離精製する際のLossを補正することが困難であることで、SI法は、最も忠実な内部標準となり得るSI標識体を用いることにより、クリーンアップに伴うLossを自動的に補正することができるので優れている。

SI標識体を内部標準物質として用い、Gaschromatograph → Mass-Spectrometer → Multiple Ion Detector (GC→MS→MID)で生体試料中のTestosteroneを希釈分析するSI法は、GC法の優れた分析速度と分離能を、またMS法の高い感度と物質選択能をそれぞれの特長として組合せた方法といえる。

演者らは、男子不妊症における検索のためTestosterone－19－d_3 (TS－d_3)、Hydrotestosterone－19－d_3 (HTS－d_3)を内部標準として用い、血清中のTS、HTSをGC→MS→MIDで定量する方法を確立し、臨床例についてTestosteroneの微量消長を追及する手段とした。標識体はestroneを原料とし、TS－d_3、HTS－d_3を合成した。

分析法として、血清1 mlに10 ng前後の重水素標識体を正確に添加しTS、HTSを抽出し、TLCで精製したのちGC→MS→MID系に注入し、両体の分子イオン(TSでは軽水素体 m/e 480、重水素体 m/e 483)にMIDを収束し両体の量比を求めた。同位体純度の高いd_3標識体を用いることによつて、感度は10 pg前後を得たこと、またHTSと共存するTSを完全に分離定量し得たことで本法の感度、特異性は証明された。男子不妊症のTestosteroneの異常値について測定した。

87 不妊婦人に於ける頸管粘液中のＬＤＨ活性とそのアイソザイムの変動について

千葉大学医学部産科婦人科学教室
武久　徹、菊池義公、加藤孝子、森川真一、高見沢裕吉

ヒト頸管粘液中のＬＤＨの測定が、不妊因子の新しい指標となることを前回本学会にて報告したが、今回は各種ホルモン投与による妊娠成功例と不成功例との頸管粘液中のＬＤＨの変動を比較検討し、ＬＤＨと精子通過性との関連性を追究した。

当科不妊外来を訪れた婦人７３名より未処置群３４例中妊娠５例、ＨＭＧ＋ＨＣＧ投与群２０例中妊娠６例、Clomid 投与群９例中２例、Estriol 投与群６例中妊娠２例につき、妊娠成功例と不成功例とにわけ、その性周期に於けるＬＤＨの変動を比較検討した。

未処置群３４例中２５例がＬＨピーク日に一致して頸管粘液中のＬＤＨは最低となり、ＨＭＧ＋ＨＣＧ投与群でも２０例中１６例でＬＨピーク日に一致してＬＤＨ最低値を示し、Clomid 投与群ではその活性は周期を通じて高いが、ＬＨピーク日に一致して下降する。ＬＤＨアイソザイムパターンの変動からＬＤＨ活性の変動はＭ型サブユニット活性の相対的な変動によるものと思われる。妊娠成功例１３例のうち１例を除いて全例ＬＨピーク日に一致してＬＤＨ活性最低となり、Ｍ型活性の顕著な減少が観察された。Clomid 投与群でも妊娠成功例ではＬＨピーク日に一致してＬＤＨ最低となり、不成功例ではＬＨピーク日とＬＤＨ最低日とがずれることが多く、精子通過性とＬＤＨ量との間に重要な関係のあることが示唆された。

88 新らしい睾丸測定器（Ｏｒｃｈｉｄｏｍｅｔｅｒ）および，その臨床応用について。

山口大学泌尿器科学教室
越戸克和，那須誉人，滝原博史，平山　嗣，酒徳治三郎

睾丸の大きさ，すなわち重量あるいは体積の測定は泌尿器科学的にもまた内分泌学的にも非常に重要な意味をもっている。したがって日常，外来で睾丸の大きさを簡単にしかも正確に測定することは，不妊患者は勿論のこと，その他の泌尿器科学的疾患，内分泌学的疾患においても不可欠である。従来からその測定方法に関しては種種の試みがなされている。たとえば，ノギスによる実測法や睾丸模型スケールによる測定方法がよく使用されてきた。しかしこれらの方法は測定にあたってやや繁雑であって，ある程度の熟練を必要とする。この点にかんがみ今回著者らは打ち抜き式の新しい睾丸測定器を試作した。そしてその検討の結果実測睾丸体積と測定値間にはｒ＝0.81という高い相関が得られた。ノギスによる測定方法ではｒ＝0.58であった。

次にこの睾丸測定器を臨床面に応用し，睾丸の大きさの年令的変化，不妊患者との比較，泌尿器科疾患患者間での比較をおこなった。

89 精子運動の客観的測定法：精子運動能

東北大学医学部泌尿器科学教室
光川史郎．松田尚太郎．石井延久
粕井将文（東邦大学）

現在一般に施行されている精液検査の中で妊娠成立と密接に関係する精子の運動性は精子数と共に重要な因子である。しかし現行の精子運動率の測定法は熟練を要し，個人により測定成績がまちまちで客観性が乏しく，互いのdataを比較する事は困難である。そこで我々は測定に特別な設備も要さず，誰にでも簡単に測定でき，しかも再現性も極めて良く，精子の前進運動をより正確に把握できる精子運動能測定法を考案した。本測定法は白血球測定用メランジュールを使い，精液を生理食塩水で20倍に希釈し，トーマの血球計算盤を用いて，その小四分画の1辺上を通過する精子数(N)を1分間測定し，Nをトーマの血球計算盤の最小区画80個内の精子数(d)（$d \times 10^6 = 1$ ml中の精子数）で除し100倍し，ME/分で表現し，これを精子運動能(sperm motile efficiency)とした。本法の変動係数は2.08～9.77％であった。そこで1087検体の精液について運動能を測定した結果，運動能と熟練した検査技師の測定した運動率との間には相関（$p<0.01$）があることがわかった。尚子供を有する健常人の運動能は126.42±60.65 ME/分であった。また472人の不妊症患者中，妊娠例の運動能は明らかに高く，更に運動能50 ME/分以上の高運動能群（270人）と50 ME/分未満の低運動能（202人）の妊娠率をみると，前者は27.03％，後者は6.93％と明らかに高運動能群の方が妊娠率が高かった。（$p<0.01$）。即ちこの精子運動能測定は熟練者の測定した精子運動率とよく相関し，再現性も良く，妊娠成立の可能性をよりよく示唆しうる測定であり，本法を利用すれば，各機関のdataも交換でき，従来の客観性に乏しい精子運動率に取って変わり得る測定法と思われる。

90 続発性無月経症例に対するglucocorticoidによる排卵誘発効果とその作用機序について

山形大学医学部産科婦人科学教室
斎藤憲康　川越慎之助　広井正彦

無月経や無排卵周期症の患者にdexamethasoneなどを投与すると排卵が誘発される場合がある。これはdexamethasoneにより下垂体より分泌されているACTHを抑制することにより無月経症における下垂体gonadotropinの周期的分泌が回復する為であろうと言われている。

そこで当科の内分泌，不妊外来を受診した18才から40才までの女性で，多毛，陰核肥大など男化徴候を伴ったものや，原因不明でいわゆる視床下部性無月経の症例20例についてestrogen-gestgenによる消退出血の後，周期10日目よりdexame--thasone 1mg/日を投与し，投与前5日間と投与期間中5日間の計10日間，血中のE_2，LH，progestevoneおよび尿中の17-ks，17-OHCSを測定し，dexamethasone投与中E_2，LHの上昇を示した症例を認めた．この群では，その後BBTにより排卵を確認し，血中progesteroneの上昇も確認し得た．排卵を認めた群では，Control時のE_2の値が無排卵の群に比して高値を示めすものが多く，LHについては，排卵群，無排卵群共にcontrol時には差を認めなかった．

以上により，Dexamethasone療法は排卵誘発法の1つとして試みられ，血中E_2値を指標として効果の判定に用いるべきであると思われる．

91 甲状腺機能と妊孕性

＜研究施設名＞東京大学医学部産婦人科*, 同第3内科**
＜演　者　名＞杉本充弘*, 水野正彦*, 坂元正一*
長滝重信**

甲状腺機能異常は月経周期や妊孕性に大きな影響を与えるといわれ，従来各種の報告があるが，最近の実態については未だ余りわかっていない。そこで我々は，この点について，われわれの病院の症例を中心に調査を行ない，さらに機能性不妊症の症例においても，甲状腺機能と妊孕性の関係についての検討を加えた。対象は，東大病院産婦人科内分泌・不妊外来患者および第3内科甲状腺外来患者である。

甲状腺機能と月経異常との関係をみると，原発性無月経の約1％，続発性無月経の約3％が甲状腺機能異常を原因とするものであった。また甲状腺機能亢進症においては，発症時46％に，甲状腺機能低下症では50％に月経異常がみられた。とくに稀発月経，無月経をきたす症例が多くみられたが，これらの月経異常は甲状腺機能の改善により多くは正常化していることがわかった。

次に妊孕性との関係をみるため，発症時の年齢を調べると，甲状腺機能亢進症では60％，低下症では55％が生殖年代であった。また調査時既婚者で発症時生児の無かったものは，甲状腺機能亢進症では52例中14例，低下症では22例中6例であったが，治療により亢進症では14例中に12例に，低下症では生殖年代の3例全例が生児を得ており，甲状腺機能の改善により，妊孕性の正常化がみられることが示唆された。

次に機能性不妊症の患者において，T_4・T_3・$_RT_3$・T_3 RSUを測定しその結果をみると，正常域を逸脱する症例があり，Subclinicalな甲状腺機能異常を推測させるものがみられた。

以上のことから，甲状腺機能と妊孕性には密接な関係があり，甲状腺機能異常を伴なう月経・妊孕性の異状においては，甲状腺機能の改善と月経周期および妊孕性の正常化が平行することがわかった。

92 「当科における原発性無月経50例の臨床的検討」

新潟大学医学部産科婦人科学教室
佐藤芳昭，鳥取孝成，田中邦男，竹内正七

昭和47年より満5年間で当科で経験した原発性無月経（満18才でも初潮発来をみないもの）は50例あり，これらの症例についての臨床的内分泌学的な検討を行った。原発性無月経の頻度は全外来患者数の0.36％にあたり，当科への平均初診年令は21.8才であった。これら50例の原因を倉智らの分類に従って追求すると①性分化の異常9例（18％），②染色体異常18例（36％），③子宮内膜反応不全1例（2％），④性腺発育障害7例（14％），⑤副腎性器症候群1例（2％），⑥中枢性異常10例（20％），⑦遅発思春期3例（6％），⑧その他1例（2％）であった。これらの全症例の治療前の血中FSH, LHは10％がhypogonadotropic, 30％がeugonadotropicで残りの60％がhypergonadotropic stateを示した。尿中17 OHCSは平均4.23㎎／dayと正常にあり，尿中KSは副腎性器症候群の1例を除いては正常値にあり，平均4.81㎎／dayであった。次にprogesterone 30㎎投与による分類で，3例（6％）が第1度の無月経であり，子宮性の10例を除いて37例は第2度無月経であった。LH-RH，およびTRHの負荷で血中GonadotropinとProlactinの動態を検討した13例についてみると，LH・RH投与で下垂体型4，視床下部型3，卵巣型6例であり，TRH投与では正常型5，反応不全型8例であり，投与前hyperprolactinemiaを示した3例は全て反応不全型であったが乳汁分泌は認めなかった。その後Clomid又はHMGで排卵誘発を試みた41例中排卵が1回以上みられたものは18例（43％）であり，妊娠成功例は1例であった。

以上より原発性無月経の原因は染色体および性分化の異常が半数強を占めてはいるが，治療により全体として36％の排卵誘発に成功しているから，上記のごとき検査でその原因を追求し排卵誘発の適応を決めて治療することの必要性を感じた。

93 Clomiphene排卵周期における頸管粘液の動態について

九州大学医学部　産婦人科学教室
津田知輝　中村元一　奈良迫純子　尾上敏一
中村正彦　倉野彰比古　永田行博　楠田雅彦

〔目的〕無排卵症の排卵誘発にclomiphene(Clomid)が広く用いられており、その排卵誘発率が良好にもかかわらず妊娠率が低いといわれている。その原因としてClomidの抗エストロゲン作用により頸管粘液(CM)量が増加せず精子のCM penetrationに対して不利に働くためであるという説が有力であった。今回われわれはClomidによる誘発排卵の際には確かにCMの性状が悪くなっているか否かを再確認するために、自然排卵の際のCM性状とClomid排卵の際のそれとを比較検討した。〔方法〕当科不妊外来患者のうち正常性周規を有するもの(A群)のCM性状を排卵日の前後で検討した。BBTの低温最終日を0日とし、0日を中心に経日的にCM性状をみてみると、量および牽糸性共に0日をピークとしてカーブを描き、0日の平均値は量0.32 mℓ、牽糸性24.5 cmであった。一方自然排卵は起るが、黄体機能不全症や卵胞期の長い、いわゆる卵胞成熟遅延症のために、Clomidを用いた例(B群)について同様に検討してみると0日のCM量の平均値は0.11 mℓ、牽糸性10.8 cmとA群より減少傾向を示したが有意の差は無かった。無排卵周期症や第Ⅰ度無月経症で、Clomidにより排卵した症例(C群)について検討すると、0日のCM量の平均値0.21 mℓ、牽糸性の平均値14.8 cmでA群より減少傾向を示したが、有意の差は認められなかった。〔結論〕以上よりClomidを使用すると、排卵するにもかかわらず自然排卵の時よりもCM量や牽糸性は減少傾向を示すが正常性周期例と有意の差を示すほどではなく、この減少傾向はClomidの抗エストロゲン作用によるとも考えられるが、一方Clomid投与時期と排卵時期から考えて、抗エストロゲン作用のみでは無く、Clomidを使用せざるを得ない状態、すなわち無排卵症という状態と正常排卵周期という状態における、頸管腺の発育やエストロゲン感受性の相異によることも推定された。

94 不妊症の心身医学的研究－性的不適応について（夫側に焦点をあて）－

川崎市立川崎病院　心療産婦人科
長田　宏，岩淵庄之助，坂倉啓一
東京都済生会中央病院　産婦人科
落合　寛，高橋　明

不妊症の治療に際して、機能性不妊ということばが使われてからすでに久しい。身体的検査で女性側にも男性側にも特に異常を認めないのに妊娠しない場合である。一方機能性不妊がいわゆる先進国に徐々に増加しつゝあるとも聞くし、日本もまたその例外ではない。また不妊夫婦の性行為について面接を試みると、それがきわめて未熟であることに気付くことが多い。夫が機能性のインポテンスである場合から性行為は一応あるにしても未熟であつたり、夫がonanismの方に快感を求めたり、またそのonanismに深い罪悪感をいだいていたり、なかには同性愛的傾向をうかゞわせるものなど性行為に対する不適応性の種類、程度は多岐にわたつている。今回われわれは不妊外来を訪れた夫婦のうち、性行為の不適応があると思われるものの中から特に6例をえらび、さらに夫側に焦点をあて、このうち2例についてやゝ詳述し、他4例はその概略をのべたいと思う。年令は29才～36才で学歴は5例が大学卒で高学歴が多い。同朋では長男であるものが多く、心理テストの矢田部一ギルフォード性格テスト及びC. M. I.では特に異常は認められない。症例G・Hは機能性インポテンス、症例N・Yは虚弱な体質と自ら思い込んでいたし、症例M・Nはきわめて未熟な性格であり、症例T・Tには同性愛的傾向がみられた。症例N・Tは女性性器はむしろきたないものと思つていたし、症例O・Tも女性の外陰部に不潔感を抱き、できれば性行為はない方がいいと思つていた。症例N・Tおよび症例O・Tは講演に際し、その力動的背景について詳述したいと思う。

以上の如くインポテンスであつたものは勿論のこと、性行為があるにしても不適応性が種々の程度にみられることは、機能性不妊の治療の際のひとつの要因と考えられ、今後つゞけて研究してゆかなければならない課題であると考えている。

95 Impotenceに関する臨床的検討 — 第1報 —

岡山大学医学部泌尿器科学教室
赤枝輝明，森岡政明，大橋輝久，荒木　徹，
大森弘之

近年，生活環境が複雑化するとともにimpotenceを訴える患者が増加し系統だった診断，治療が望まれている。我々は今回，一般検査およびradioisotope penogramを含む特殊検査を行い若干の知見を得たので報告する。

現在までに検討した症例は16例であり，年令は23～73才である。既往歴としては脳手術2例，rectal cancerのradical operation 1例，traffic accident 2例，schizophrenia 1例，epilepsy 1例，depression 1例などである。臨床症状としては性欲低下5例，勃起力低下13例，射精障害5例である。radioisotope penogramは白井の方法を参考にして，$^{99m}TcO_4^-$ 3m Ci 静注し，レノグラム装置を用い陰莖側を30K，コントロール側を1Meにて測定した。結果は無反応タイプ6例（この内visual sexual stimulationとして使用したポルノグラフィーを見慣れているため無反応となった者2例），Aタイプ4例，B type 6例であった。勃起丸容量は全例15㎖以上と正常であった。神経学的検査としてbulvocavernous reflex, anal reflexを行ったが両者の消失を見たものはrectal cancer術后の1例のみであった。

一般検査として血液像，血清蛋白，FBS，BUN，Al-p，GOT，GPT，Wa-Rなどを行ったがBUN軽度上昇1例，GOT，GPT軽度上昇1例のみであった。内分泌学的検査としてplasma LH，FSHを指標としたLH-RH test，plasma testosterone（一部症例にHCG 4000単位，3日間負荷），plasma prolactinを指標としたTRH testを行ったが9例にplasma testosteroneの低下をみたが，plasma prolactinの著明な上昇は認めなかった。なお性格テスト，治療についても言及する予定である。

96 イエウサギ排導リンパ管結紮後の精巣の電子顕微鏡的研究 — 主に間質の変化について —

東邦大学医学部泌尿器科
三浦一陽・村上憲彦・中島孝雄・白井将文・
安藤　弘

（研究目的）排導リンパ管を結紮した後，精巣，とくにその間質部分にどのような変化が来るかを調べる目的で形態学的変化および精子形成能におよぼす影響などを光顕レベル，電顕レベルで検討した。

（実験方法）3㎏のイエウサギの一側精巣被膜下リンパ管内にindian inkあるいはpatent blueを直接注入し同側精索に染色され描出される排導リンパ管を完全に結紮した。術後1, 2, 3, 5, 7, 14, 30日および3ヶ月で精巣を摘出しグルタール固定後，電顕標本を作製すると同時に光顕標本をも作製し観察した。対側は常に対照とした。

（実験結果）(1) 術後1～2日例では，精細管間リンパ管々腔は著明に拡張し，精細管内では早くも一部胞体の破壊されたspermatogoniaが現出した。(2) 5～7日例では，拡張したリンパ腔内にfillament形成を思わせる不定形の沈澱物が，リンパ管壁のendothelium の近接部に多数みられるようになった。(3) myoid cellあるいはfibroblastと思われるものが多数存在しlayerを形成しており，このlayerとendothelium あるいは精細管の基底膜との間にはcollageneが著明に増生してくるのが特徴的であった。さらにこのcollageneは極端に開離したendotheliumの細胞間接合部より，リンパ腔内にも突出していた。(4) 精細管基底膜は部分的に肥厚している程度にすぎなかった。このような間質部のcollagene formationおよび，それにともなう変化は結紮してからの時間にほぼ比例して進行してゆくようであった。(5) 結紮3ヶ月例のあるものでは，間質の結合織化は著明ではあるが，spermatogoniaは，むしろ増加しておりspermatogenesisは回復しつつあるがごとき組織像を呈していた。(6) Leydig cellは，ほとんど変化がなく，精巣内リンパうっ滞はendocrine cellの機能には，あまり影響を，およぼしていないようであった。

97 Zinc chlorideのラット下垂体－睾丸系におよぼす内分泌学的影響

東北大学医学部産科学婦人科学教室
古橋　信晃，鈴木　雅洲

［目的］Zinc deficiencyがhypogonadism の一因となる事は以前より報告されている。一方，DL-6-(N-α-pipecolino methyl)-5-hydroxy-indane (PMHI) の抗睾丸作用についても近年報告 (Endocrinology, 99: 358, 1976; 他) されている。今回，PMHI投与によるラットにおけるhypogonadism がZinc chloride投与により回復するか否かを特に内分泌学的に検討した。［方法］28日令Sprague-Dawleyオスラットを使用し，Zinc chloride / mgを10 ml glycerol に溶解し，さらに蒸留水で各濃度 (0.1 mg/100 ml, 5 mg/100 ml) に稀釈し，30日間経口投与した。第31日目にPMHI 60 mg/kg を皮下注し，3日後心臓穿刺により採血後各臓器の重量を測定した。血中LH, FSH およびTestosterone （以下血中Tと略）はRIA で測定した。［結果］睾丸重量はZincのみ投与群では有意差はなく，PMHI＋Zinc 投与群では用量的増加反応を示した。血中Tは各群間に有意差は認められなかった。血中LH およびFSH 値はPMHI投与群およびPMHI非投与群ともにZinc chloride 投与群では各対照群に比して有意に ($p<0.01$, $p<0.05$) 低値を示した。すなわち，PMHI投与群では睾丸重量は減少したが，血中LH, FSH およびT値に著明な変化は認められなかった。またPMHI投与によって減少した睾丸重量はZinc chloride投与によって用量的関係で非PMRI投与群の睾丸重量に近く回復した。［総括］以上の実験結果はZinc chlorideがhypogonadism またはoligospermic 動物において下垂体－睾丸系を介して刺激あるいは正常化させる作用のあることを示唆している。またPMHIは選択的に睾丸に作用し，内分泌機能は何ら影響のない事も示唆している。さらにPMHIの男子用避妊薬としての有用性およびZinc chlorideの男性不妊症治療薬としての可能性も示唆していると思われる。

なおこの実験はシカゴ大学内科V.S.FANGと協同で行われたものである。

98 ラットにおけるTestosterone 投与によるはねかえり現象に関する組織学的並びに組織動態論的研究

山口大学泌尿器科学教室
那須誉人，酒徳治三郎

個体にアンドロゲンを投与すると，その抑制によって下垂体よりのゴナドトロピンの分泌は抑制され，雄では精細管内の造精機能が一時的に低下し，精液所見においても精子数の減少が認められる。したがって投与を中止すると抑制されていた下垂体のゴナドトロピン分泌能は急激に高まり，造精機能もアンドロゲン投与前以上に亢進する。これがいわゆるはねかえり現象である。

今回成熟雄ラットにTestosterone propionateを0.3 mg／dayで39日間連日投与して睾丸の萎縮をおこさせ，投与を中止後，睾丸，副性器重量，睾丸の組織学的変化を検索するとともに，^{3}H Thymidine オートラジオグラフィー法を利用して，このはねかえり現象がおこるときのSpermatogenesisの分裂速度の検討をおこなった。

その結果Testosterone propionate投与中止時には睾丸重量は対照群の半分以下となり，Pachytene spermatocyte，Step 7 spermatidはそれぞれ対照群の70％，51％に減少したが，投与中止後78日目には睾丸重量は回復し，Pachytene spermatocyte，Step 7 spermatidはそれぞれ対照群の約120％，160％と増加しはねかえり現象がみられた。

99 精上皮（ヒト及びrat）の発育

札幌医科大学泌尿器科
三宅 正文　古屋 聖児　熊本 悦明
同皮膚科 竹田 勇士

セルトリ細胞と精子形成細胞のinteractionは精子発生にとって重要である。例えば，セルトリ細胞が形成するBlood—testis barrierによって作られる特殊環境の中でのみ，精子形成細胞の減数分裂（精子発生）が起るのである。この精子発生は生後一定の時期を経た後起る。同時にセルトリ細胞も生後種々の形態的変化をとげる。従って，両者の発育パターンを観察することによって，両者のinteractionが推定しうると思われる。

そこで，ヒト及びratの精上皮の発育パターンを，光顕，電顕及びオートラジオグラフィーの方法を用いて検討した。

対象：ヒトでは，停留睾丸症例（3～13歳），停留睾丸及び陰のう内睾丸を用いた。Rat(wister strain)では，生後1～2日目から4週間目迄の睾丸を用いた。以上の睾丸生検材料から，光顕（ブアン固定）及び電顕（2.5％glutaraldehyde及び2％osmium固定,Epon包埋）試料を作製した。オートラジオグラフィーは，flash labelling法で行った。即ち，rat腹腔内に^{3}H—thymidineを10～30μci投与し，3時間後に睾丸を摘出した。マウントはさくらNR—N$_2$乳剤を用いたディッピング法で行った。

結果と考按：ヒト睾丸では11～13歳，rat睾丸では2～3週間を境として著明な形態的変化を示した。（ここで，ヒトでは10歳以前，ratでは2週目以前を未熟睾丸，それ以後を成熟睾丸と呼ぶことにする。）未熟睾丸では精細管の直径も小さく，管腔形成も認められない。いまだ精子発生が起っていず，精上皮はほとんど未熟なセルトリ細胞によって占められている。この未熟セルトリ細胞に^{3}H—thymidineのとりこみを多数認めることができた。即ち，この時期はセルトリ細胞の分裂がさかんに起っていることを示している。成熟睾丸では，精子発生が進行しており，管腔形成も認められる。この時期のセルトリ細胞は，電顕的観察では，成人と同様の形態を示した。しかし^{3}H—thymidineのとりこみは認められなかった。

以上からセルトリ細胞の成熟化が精子発生にとって重要であると考えられる。

100 男性不妊患者における血中プロラクチンの作用に関する研究

神戸大学医学部泌尿器科教室
臼根野 卓　羽間 稔　松本 修　富岡 収
谷風 三郎　守殿 貞夫　石神 襄次

プロラクチンの男子における生理的意義に関しては、現在なお不明な点が少なくないが、最近までに行なわれた研究により、プロラクチンが男子性腺や副性器に作用する事が示唆されている。そこで今回特発性男性不妊患者におけるプロラクチンの意義を解明する為、LH—RH,TRH,SULPIRIDE,及びCB—154負荷時の血中各種ホルモン、精液所見を検索した。すなわち特発性男性不妊患者にあらかじめLH—RH及びTRH—TESTを施行した後、SULPIRIDE100MG／DAY7日間連日経口投与、ならびにCB—154　5MG／DAY 7日間連日経口投与を行ない、施行前後に血液及び精液を採取し、血中のPRL,LH,FSH,テストステロンをRIAにより測定し、同時に精子濃度,精子運動率,精漿中フルクトース量も検討した。この結果無精子症群のP—PRLの基礎値は、乏精子症群に比較して高かった。TRH—TESTではP—PRL値に関しては両群とも同様の反応性を示した。SULPIRIDE負荷では全症例にP—PRL値の上昇を示し、CB—154負荷では大多数の症例でP—PRL値の低下を認めた。その他プロラクチンの血中各種ホルモン及び精液に対する影響についても報告する。

101 停留睾丸の研究（第三報）
実験的停留睾丸と外因性ホルモンの関係
― ＨＣＧ投与による組織学的検討 ―

東京慈恵会医科大学　泌尿器科
稲葉善雄，谷野　誠，小寺重行，町田豊平

ラットを使用した停留睾丸の実験で現在までに，1．腹腔内に固定された睾丸はその重量及び容積を著明に減じ，組織学的にも精細管の萎縮，精細胞の脱落と分化の停止，間質細胞の相対的増加がみられる。2．これらの睾丸の変化は再下降させることにより重量及び組織像の改善がみられる。3．脳下垂体前葉の変化は両側停留睾丸のみにその去精細胞の出現によって認められるが，偏側停留睾丸の場合は異常を示さない，という結果を得た。今回は過去の実験系ラットにＨＣＧを連続投与した場合の睾丸，下垂体の変化について組織像を中心に検討した。

実験方法　生后3週のウイスター今道系ラット30匹を半数づつ2グループに分け，第一グループには両側停留睾丸，第二グループには片側停留睾丸を作成したあと全ラットに週2回の割で1回100単位づつＨＣＧを筋注，総量500単位を与えた。4週后両グループから5匹づつを屠殺し，のこりのラットの停留睾丸を再手術により全部解除した。解除した第一グループ10匹のうち5匹はＨＣＧ非追加投与群と共に屠殺し組織像の比較検討を行った。第二グループについても同様の操作を加えた。

結果　第一グループの両側停留睾丸はＨＣＧの投与により重量が若干増加したが，第二グループではＨＣＧ非投与群とほぼ変らなかった。下降后の睾丸についても第一グループのＨＣＧ追加群は非追加群に比し有意の増加を示したが第二グループの偏側睾丸については不変であった。睾丸の組織変動については，精細胞分化率からみられば第一グループの場合ＨＣＧ投与によりある程度までの恢復が促進されている様子がうかがわれるが，精子の形成にまでは至っておらず，睾丸下降后のＨＣＧ追加投与群においても同様所見を得た。第二グループについては，ＨＣＧ非投与群とほぼ同じ所見が得られた。

結論　ゴナドトロピンの停留睾丸に及ぼす影響は両側停留睾丸の場合にのみ精細胞の分化を促進させる方向でみられたが，偏側正常睾丸が存在する場合は，ほとんどその影響はみられなかった。

102 睾丸におけるゴナドトロピンの作用機序に関する免疫組織学的研究
第Ⅲ報：ヒト睾丸における内因性FSHの局在について

日大泌尿器科
北島清彰　　佐藤安男　　小川成海
岡田清己　　岸本　孝

男性におけるfollicle stimulating hormone（FSH）の標的細胞は精細管内のSertoli cellであるという意見が大勢を占めているが，まだ疑問の点は多い。そこでわれわれは10例の泌尿器科疾患を有する23歳から52歳までの患者から睾丸組織と血清を得た。摘出した組織は直ちに10%緩衝フォルマリンまたは95%エタノールで固定，パラフィン包埋して4μ以下に薄切した。10例のうち組織学的に正常のものは7例，軽度精子形成が低下していたものが3例であった。血中FSH，LHレベルはradioimmunoassayで測定した。FSHは5.4～37.0 mIU／mℓ，LHは2.5～32.5 mIU／mℓの間であった。

睾丸組織内の内因性FSHの局在は蛍光抗体法，酵素抗体法の間接法を用いた。使用した抗血清はCalbiochem社のswine FSH（sFSH）を用いて家兎を免疫して得られた。抗sFSH抗血清は正常ブタ血清，hCG，アセトン抽出human testicular powderを用いて吸収を行なった。この抗sFSH抗血清の特異性はsFSH で吸収した抗hCG-β抗血清(持田製薬）とヒト下垂体組織を用いて酵素抗体法の二重染色を行ない，FSH産生細胞とLH 産生細胞を分離することができた。よってこの抗sFSH 抗血清はFSHに特異的であると判断した。

以上の抗sFSH 抗血清を使ってヒト睾丸組織内の内因性FSHの局在を検索した。FSHの存在を示す標識物の集簇は間質組織内の小型で卵円形の未熟型Leydig 細胞に観察された。大型，多角形の成熟型Leydig細胞，Sertoli細胞，精細胞には検出可能な量のFSHは局在していなかった。一方抗sFSH抗血清をsFSHで吸収した抗血清を用いたコントロール染色では陽性像はすべて消失した。

血中FSHレベルと陽性細胞の数を比較したが定量的なデーターは得られなかった。

103 男子不妊症における睾丸の染色体の研究

慶應義塾大学医学部●慶應健康相談センター※
石川博通，田崎　寛，田村昭蔵，
木下芳広※

男子不妊症の睾丸の細胞遺伝学的研究については、Mc Ilree (1966) 以来若干の報告がありtranslocationが屢々見出されている。一方Mosesは最近、電顕的に減数分裂の染色体に特徴的とされるシナプトネマ構造につき報告している。われわれは目下spermatogenesisにおける染色体の行動および形態につき検討中であり、今回は減数分裂過程のarrestの時期につきstagingを試み、その他の種々な所見との関連につき検討し、若干の成績を得たので報告する。対象は昭和52年8月から昭和53年6月までに不妊を主訴として本院泌尿器科を受診し、睾丸生検を施行した57例で、染色体標本作製は空気乾燥法によつた。またspermatogenesisのstagingは減数分裂のarrestの時期を次の基準により0～Ⅳの5期に分類し判定した。即ち0：prophaseⅠも認めない、Ⅰ：prophaseⅠを、Ⅱ：metaphaseⅠを、Ⅲ：metaphaseⅡを、Ⅳ：spermatidをそれぞれ認めるものとした。その結果概ねstagingの時期と精子数や病理組織学的gradeとの間には関連性を認めたが、前者のうちazoospermiaにおいて、また後者のうちgrade 1において、stage 1以下とⅣとの2峰性分布がみられたほか、若干の不一致例も認められた。arrestの時期についてはstage Ⅰに止まるものが最も多かつたが、この時期にシナプトネマ構造が形成されることから、その形成障害の有無につき電顕的に検討中である。核型分析の成績では睾丸にのみ染色体異常を認めたものが1例見出された。なお10例において精子のDNA量をcytofluorograph（DNA瞬間自動測定装置）を用いて測定したので、これとの関係についても述べる。

104 最近5年間における人工授精の成績について

広島大学医学部産科婦人科学教室（主任；藤原 篤教授）
松岡敏夫　　藤原　篤

非配偶者間人工授精（AID）は男性不妊による不妊の治療として唯一の方法であるが、本邦における成功分1例は、1949年慶大における女児出産例が最初とされている。

当教室での出産分1例は1957年で、当時は例外的に施行していたが、1972年5月以後系統的に実施しているが、今回は1972年5月より1977年4月に至る5年間におけるAIDの成績を報告する。

1．5年間におけるAID実施数は、238例、実施回数1949回であり、140例（58.8%）に妊娠成立をみている。

2．妊娠例140例の転帰は114例が分娩を終了し、経過不明3例、流産に終つたもの23例で、流産率は16.4%であつた。

3．出産した児の性比は114例中、男55例、女56例であり、男：女＝1：1.01であつた。

4．AIDを実施した238例の年令分布は、22才から45才までであつたが、これを3才間隔の年令層に分け妊娠成功率を検討すると、22才～24才群が75.0%で最も高かつた。　34才以下と35才以上の群の妊娠率はそれぞれ61.3%、41.9%と大きい差があつた。

5．AID周期数と妊娠率を妊娠成功例についてみると、1周期目で18.5%、2周期目で23.5%、3周期目で12.8%と過半数が3周期以内に成功しており、12周期以内に90%強が成功していた。

6．1周期における授精回数と妊娠成功率の関係を検討してみると、授精回数は1～6回であつたが、1回法は授精回数767回中72例（9.3%）、2回法は432回中54例（12.5%）、3回法は84回中13例（15.4%）、4回法以上は15回中1例（6.6%）で、3回法、2回法、1回法、4回法の順で良い成績であつた。

7．1周期1回で成功した例について基礎体温との関係を検討すると、低温最終日とその前後各1日の3日間に78.0%が妊娠に成功していた。　頸管粘液量及び結晶形成度についてみると、頸管粘液量0.2 ml～0.4 mlの時に75.0%が妊娠し、結晶形成度ではⅢ度の時に63.9%が妊娠していた。

105 乏精子症に対するカリクレイン療法

神戸大学医学部泌尿器科学教室
松本 修　羽間 稔　富岡 収　日根野 卓
谷風 三郎　守殿 貞夫　石神 襄次

カリクレイン－キニン系は精子の運動性を増し、造精機能促進作用があるとされている（Schill et al）。近年に至り欧米ではカリクレイン錠を男性不妊の治療に用い有用であったとの2、3の報告をみる。我々もまた第20回不妊学会総会において男性不妊に対するカリクレインデポーの有用性を発表した。今回は、不妊治療が長期間にわたって行なわれる関係上、治療実施の上でより便利な錠剤の治療効果を検討したので報告する。対象は治療前2回の精液検査の結果、その平均精子濃度が1000万／ml以上のいわゆる特発性男性不妊で、その配偶者に婦人科的に異常を認めない25症例である。これら対象を2群に分け、A群は精子運動率40％未満の乏精子症8例で、これらは6か月間カリクレイン錠（50KU）12錠／日、B群は精子運動率40％以上の乏精子症17例で、前半の3か月間は本剤6錠／日、後半3か月間には12錠／日を投与し、各群別に治療成績を検討した。精液検査は1か月毎に用手法により採精したものについて、その精液量、精子濃度、総活動精子数および活動度を測定し、精液所見の変動は各群ともにその平均値について検討した。なおカリクレインによる精漿構成分に対する影響をみるため精漿中の果糖量、ALP、ACP、GOT、LDH、コレステロールおよび血中テストステロン、FSH、LH値を治療前および治療経過中1か月毎に測定した。治療成績。妊娠例は25例中5例（20％）で比較的良好な結果であった。精液の検討項目別成績。（妊娠例を除く）。精子濃度は両群ともに有意な改善を認めなかった。しかし運動率では、A群治療前29．2％が44．7％へ、B群51．7％が64．4％へと改善を認め、活動精子数もA群治療前704万が2264万へ、B群では3158万が6082万へと著明な増加を示した。両群の精子活動度も著明に改善していた。精液量についてはB群ではその増加はわずかであったが、A群では明らかに増量していた。なお本剤服用による副作用は1例にも認めなかった。治療前および経過中の精漿中、血中の各種酵素、ホルモン等の測定値の変動については、当日発表する。

106 カリクレイン・キニン系と生殖機能に関する研究

東京理科大　薬　生理化学
兼子 智　森脇 千秋

生理活性ペプチド生成酵素カリクレインは末梢血管拡張、平滑筋収縮、膜透過性亢進、などの作用によって種々の生理的、病理的機能に関与していると考えられており、また血液凝固系、線溶系、レニン・アンジオテンシン系などと連動して生体制御に重要な位置を占めている。近年、男子不妊症、特に乏精子症、精子無力症患者に対してカリクレインを投与し、精子数、精子運動能に改善が認められることが報告され、またSchillらはinvitroで正常精子にキニンを投与すると運動率、呼吸率が上昇し、キニン分解酵素・キニナーゼを投与すると運動率が低下することを認め、カリクレイン・キニン系が精子生理に影響を及ぼすという仮説を提出した。

先に我々は第21回本大会において、ブタ精子先体から得た卵膜溶解酵素アクロシンが酵素化学的にトリプシンに分類され、カリクレイン類似であることを報告した。今回、雄性、雌性生殖器分泌液中のカリクレイン・キニン系因子を検索した結果、①ヒト子宮頸管粘液中にキニン母体蛋白質・キニノーゲンが存在し、ブタアクロシンがこれからキニンを遊離する、②精漿、子宮頸管粘液中にはキニナーゼが存在し、特に精漿中のキニナーゼは基質特異性、阻害剤に対する態度、及びブラジキニン水解部位などが、血中のキニナーゼII（アンジオテンシンI転換酵素）とほぼ一致する、③精漿中にはキニナーゼの他にアクロシン阻害物質（$Ki=10^{-9}$ M）が存在する、など基本的なカリクレイン・キニン系因子が含まれることを認めた。

この結果は、カリクレイン・キニン系が生殖機能に関与している可能性を強く示唆するものである。

107 精索静脈瘤の臨床的研究（第８報）
精液中の精子および精細胞についての形態学的研究

藤沢市民病院・横浜市大泌尿器科＊
岩本晃明・広川　信・松下和彦（同中検）
高井修道＊

（目的）精索静脈瘤が精子形成能を障害することは良く知られている。精子の形態について正常型と異常型の出現率を知ることは妊学力の判定に重要な事項と思われる。私達は第６６回日本泌尿器科学会総会において、精索静脈瘤患者の精液中の精子および精細胞の形態について、私達の考えた分類基準で予報した。今回更に症例数を増やし、また正常例についても検索を行った。

（対象と方法）精索精脈瘤の症例は２０例で、１１例は不妊、その他は陰嚢腫脹、疼痛、膀胱症状等を主訴としている。静脈瘤の程度はNechiporenko．鈴木らの分類で、１度が１例、１～２度が１例、2度が3例２～３度が３例、３度が１２例である。精液の採取は５日間の禁欲をして手淫で行っている。精子濃度は平均40×10⁶／mℓ以上８例、20~40×10⁶／mℓ　８例、20×10⁶／mℓ 以下が４例である。活動精子数をみると６０％以上が２例のみで、不良例が多い。エオジン不染精子については、６０％以上が１３例である。標本の作成は血液塗沫標本に準じて作製しパパニコロー染色を行った。１回の精液につき３標本作り２００個以上数えて平均を出した。分類方法は頭部の形で分類した。実際例を観察していると頭部の形にひずみがしばしばみられるのでこれを変形精子として分類に加えた点が従来のものと異なる。

（結果）正常者３例の結果を平均すると正常型精子４７.２％、変形精子３２.１％、先細小型精子１０.９％、大型精子0.0％、小型精子1.3％、円型精子0.6％、病的精子6.5％、幼若細胞0.7％、分類不能0.7％であった。精索静脈瘤２０症例、４３資料を検討すると正常型精子２２.２～６１.９％（平均３３.９％）、変型精子２１～４２.２％（平均２９.７％）先細小型精子0.3～３９.３％（平均１８.７％）、大型精子０～0.3％（平均0.0％）小型精子０～4.3％（平均1.3％）、円型精子０～0.2％（平均0.5％）、病的精子2.6～２６.９％（平均１１.８％）、幼若細胞０～１９.９％（平均3.2％）、分類不能０～2.4％（平均0.9％）であった。正常例と比較すると、精索静脈瘤では正常型精子の比率が低く、先細小型精子と病的精子の出現率が高い傾向にある。

108 精索静脈瘤の臨床的研究（第９報）
精索血管高位結紮術における精子形成能の変化

藤沢市民病院　泌尿器科
広川　　信・岩本　晃明・藤井　　浩
松下和彦（中検病理）・朝倉茂夫（朝倉医院）

（目的と方法）精索静脈瘤に起因する男子不妊症に対して、精索血管の高位結紮術をおこなうと、妊孕性に改善をみることが知られている。今回、手術後の治療効果について、新しい統計学的手法を用いて検討した。多くの症例で観察されるように、治療前の精液所見に変動がみられる。精液所見を単に平均値で表現して治療前後の経過を比較し、臨床効果を論じることは望ましくない。そこで、生物学の分野で普及しはじめているMann-Whitney のU-Test（有意水準１０％）を用いて解析した。

検討した症例は、２８例で、内訳をみると、不妊例１２件、陰嚢部の腫脹と痛みの例１０件、その他６件である。治療効果の指標として、妊娠例は勿論であるが、精液所見の改善が重要である。検査は治療前３回治療後３回以上を原則とした。精子形成能が、手術後２～３カ月間、低下するので、その後から精子濃度と活動精子数を測定した。

（臨床成績）精子濃度の改善は、２８例中、９例で、３２.１％、また、活動精子数の改善は、２６例中、６例で、２３.１％である。精子濃度と活動精子数とがともに改善した例は、２例（７.７％）のみである。一方精子濃度の減少傾向を示した症例が、５例（１７.９％）みとめられた。手術後の妊娠例は、１２例中、５例に及んでいる。配偶者に不妊の原因がみとめられた１例をのぞくと、４５.５％の妊娠率である。そのうち、精液所見の改善例が２例含まれている。

従来の臨床成績とくらべると、改善率が低い。手術後の精液所見の現象として、比較的長い間、変動を示し、不安定であることが、多くの症例から観察された。U-Testによる解析は、明らかな改善をみとめないと治療効果が、統計学的に有意とならない。なお、いろいろな面から、詳しく検討を加える予定である。

109 「Postcoital test(PCT)の検討」

慶応義塾大学医学部産婦人科
持丸文雄，小林俊文，佐藤博久

精子頸管粘液適合試験としてのＰＣＴに対する臨床的評価は報告者により種々論議があり，統一的基準は未だ確立されていないのが現状である。当教室家族計画相談所ではすでに報告した通り，子宮腔内への運動精子の上昇の有無を判定基準として自然妊娠例中ＰＣＴ陰性例は1.9％に過ぎない結果を得ている。最近Davajan・Kunitakeはいわゆるfractional PCTを提唱し，その基準として内子宮口において強拡大で１視野中５匹以上の運動精子が存在すれば正常という試案を示した。我々は子宮腔内への精子上昇の確認が極めて重大な意義をもつと考えているが，標本採取における再現性の点では後者が優れていると言えよう。そこで我々はＰＣＴの，より客観的合理的判定基準を検討する目的でfractionalＰＣＴに準じ採取した内子宮における頸管粘液中の精子数及び精子運動率と同時にjet washerにより採取した子宮腔内洗滌液中の運動精子の存在との間の相関を検定し，またＰＣＴの検査時期について内子宮口部頸管粘液中における運動精子の存在時間に検討を加え以下の結果を得た。

①内子宮口部頸管粘液中の精子数が強拡大で１視野中５匹以上で，しかもその中５０％以上が運動性を有する場合，ほぼ100％子宮腔内に運動精子が存在する。したがってこの基準を暫定的に良好群とした。

②外子宮口部における精子数及び精子運動性は正常範囲で内子宮口部に運動精子の存在しない症例が不良群中約１０％あり，これらは真の意味の精子頸管粘液不適合症例と考えられる。

③膣内授精後遅くとも３０分から少なくとも２４時間にわたり内子宮口部の頸管粘液中に運動精子が存在する。したがって性交後３０分少なくとも２４時間まではＰＣＴに適当な検査時期と言える。

110 犬雄性生殖器および脳内 PoIyamineにおよぼす脊損の影響

十和田市立中央病院泌尿器科
木　村　行　雄
東北薬大薬品作用　只　野　　武

脊損および末梢神経（下腹神経、陰部神経、骨盤神経）切断時の末梢臓器の PoIyamine 含量について検討した。実験方法としてはイヌを使用し、PoIyamineの分離定量は Endo and Ogura の方法に準じ、神経の変性状態の観察は脱血により屠殺し、オスミウム酸による染色検鏡により変性の有無を検討した。

1. 脊損時における末梢神経の変性

第１１胸椎上縁の高さで脊髄を横断したイヌの末梢神経の変性について検討した結果、骨盤神経および陰部神経では変性は認められなかったが、下腹神経では有髄神経の変性が認められた。さらに末梢臓器に入る有髄線維では前立腺、精管および膀胱に至る線維にそれぞれ変性が認められた。

2. 脊損時における末梢諸臓器におけるpoIyamine含有量の変化

ＳＰＤ※含量は睾丸および前立腺で著明に減少し、膀胱頸部、精管および副睾丸で減少傾向が認められた。一方ＳＰＭ※※含量は副腎で増加したが、他の臓器では変化が認められなかった。またSPD/SPM比についてみると一般に減少傾向を示し、睾丸および精管では有意な減少が認められた。

3. 脊損時における脳内 PoIyamine 含量の変動

脊髄横断により視床下部前部においてSPD含量の著明な上昇が認められた以外、脳内 PoIyamine 含量の変動は認められなかった。

4. 末梢神経切断による各臓器内の PoIyamine 含量の変化

前立腺および睾丸ではSPDおよびSPM含量ともに減少の傾向が認められた。これに対してSPD含量は副腎および視床下部前部において増加の傾向が、またSPM含量は副腎で有意な増加が認められた。

※ Spermidine

※※ Spermine

111

実験的高血圧ラットにおける睾丸の病態に関する研究

鹿児島大学医学部泌尿器科
長沼弘三郎，岡元健一郎

〔目的〕不妊睾丸では睾丸内血管にしばしば壁の硬化，肥厚が見られ，また若年者でも時に睾丸に部分的細動脈硬化とそれに対応する精細管の荒廃が認められるという報告がある。著者はこうした変化が全身の血行動態の変化に対応する睾丸内血管の反応の特異性による血管変化さらには血流障害から精細管障害を惹起する可能性を想定し実験的高血圧ラットを作成して経日的に睾丸内病態の変化を観察した。〔方法〕生後3，5，8週のラット190匹を用いLoomis法により高血圧を作成した。継続的に160 mmHg以上を示したものを高血圧，他の非高血圧とし無処置のもの60匹を対照にした。〔成績〕高血圧は各処置群の31～56％（平均43％）に発症し,それらの心重量は非高血圧群,対照群に比し有意差をもつて重かつた。体重には相関を認めなかつた。睾丸重量は平均値が高血圧群で減少し3週令処置12週目処分の右側,8週令処置24週目処分の左側に有意差を認めた。同様副睾丸重量では5週令処置12週目処分の右側,3週令処置24週目処分の右側,8週令処置24週目処分の左側に有意差を認めた。しかし精嚢腺，前立腺重量には有意差を認めなかつた。血液生化学的検査ではコレステロール値が3週令処置12週目，および24週目処分側に有意性をもつて高かつた。肉眼的所見として腸間膜動脈の結節形成を3週令処置12週目処分2匹，同24週目処分1匹，5週令処置12週目処分1匹，同24週目処分4匹に見，精管動脈の結節形成を5週令処置12週目処分1匹に見，睾丸出血を8週令処置12週目処分の2匹に見たが，いずれも高血圧群であつた。光顕上それらの睾丸では部分的な精細管の波状変形，間質血管壁の浮腫，肥厚が認められ，とくに腸間膜動脈結節の認められた例では著明な睾丸内細動脈硬化像があり精細管は退行性萎縮に陥つていた。電顕上その部位では血管内，中膜の肥厚，内腔の狭小化と精細管壁の肥厚，壁不整の相対応する像が観察された。

112

ヒト精液中に見出されたリブロース-ペプタイドの代謝 Glucose-6-phosphate dehydrogenaseについて

東邦大学医学部産婦人科教室、同生化学教室
伊藤元博　石川　孝　中岡義明　天野久夫

我々は受精鶏卵、ヒト精液、ヒト卵胞液、魚卵などの中にD型リブロースを含むペプチド性の物質が存在することを見出し、これをリブロース-ペプタイドと命名した。この新物質が生殖細胞に普遍的に存在するものであり、他の体組織にはみられない特殊のものであることから、本物質が受精、発生あるいは精子完成過程に密接な関連があるのではないかという仮定のもとに^{14}C-グルコースを用いその生成過程を探索、本物質がペントースサイクルを経て生合成される可能性が示唆されその結果を第48回生化学会総会にて報告した。今回この経路の第一段階に働く鍵酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素の存在を明らかにし本物質がこの経路を経て生合成されることを確認した。

本実験に使用したヒト精液は正常精液を用い用手的に採取した。採取後低温下で3000r・p・m10分間遠沈し、精漿を除去し、精子数を算定した。分離した精子をRinger液（0.9％Nacl 20ml、1.15％Kcl 0.8ml、2.11％KH_2PO_4 0.2ml、3.82％$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.2ml、1.3％$NaHCO_3$ 0.4ml）3mlに散布し、フルクトース0.1gを加え、20KH超音波で破壊した。超音波処理後、直ちに15000r・p・m4℃で20分間遠心し生じた上清を用いて酵素活性を測定した。その活性値は3.1 μmol／hr／10^8 精子数であった。

ペントースサイクルの鍵酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素がヒト精子中に見出されたことは前回の我々の報告とあわせリブロース-ペプタイドに含まれるリブロースがグルコースよりペントースサイクルを経て生合成されることが確認された。

113 実験的睾丸障害と免疫に関する研究（第2報）

帝京大学泌尿器科
和久正良・松本　泰・豊嶋　穆
石田克美

本研究の第1報は昭和52年10月第22回 日本不妊学会総会一般演題及び同学会のシンポジウム生殖と免疫において発表した。今回はその後の研究の進展について主として発表する。睾丸と免疫についての研究は大きく2つに分けられる。1つの男子不妊の原因の1つとして血清中に自己の精子に対する抗原が出現するということである。この点については石神教授，伊藤一元部長のご研究にあるように，精子凝集試験により良く調べられている。この不妊の原因は副睾丸炎，精管炎，睾丸・副睾丸の外傷などによって何らの経路を経て精子ならびに精漿の一部が体内に入り、それに対して精子凝集をおこす抗体ができるとされている。もう一つの研究はいわゆる無精子症性睾丸炎(Autoimmune aspermatogenic orchitis AIAO)といわれ，Voisin, Freundらにより研究されてきた。

わが国においても同じ発想により伊藤一元部長によりモルモットの睾丸乳剤をつくり，これに結核菌死菌よりとったComplete adjuvantを加え，これをモルモットに注射することにより第24週で睾丸間質の細胞浸潤，副睾丸頭部の肉芽腫が形成された。

われわれもその概念にもとずき，何とか臨床的に自己免疫機転の関与した症例を検索した。第7回世界不妊学会議（東京1971）に14例の睾丸外傷手術のFollow-wpを報告した。その1例は術後5カ月で乏精子症，10カ月にて無精子症となった。5カ月のときの患側睾丸の生検では縫合部にかなりの壊死像を認め，10カ月のときの健側睾丸生検ではArrest of spermatogenesisの状態となっている。

われわれは以上のことから実験モデルを作った。発想はMancini(1976)のMonographより得，Induced Allergic orchitisという無菌性のorchitisを起こさしめることを考えた。

それについて，最近新らしい知見を得たので，ここに発表する。

114 精子不動化抗体処理精子細胞の走査電子顕微鏡的検討

兵庫医科大学産科婦人科学教室，共同研究部
窪田耕三，香山浩二，礒島晋三，関　初香，
奥村　明

原因不明不妊婦人の中には血中精子不動化抗体が見出されるが、この抗体は補体共存の下に精子の運動性に障害を与えることが判明している。しかしこの抗体による精子の形態変化については未だ充分な検討がなされていない。今回、走査型電子顕微鏡を用いて抗体処理精子の表面構造の変化について検討したので報告する。

抗血清としては、精子不動化試験陽性の当科不妊外来患者の血清を用い、精子は生食水にて数回洗浄後、glass fiberを通して精子浮遊液を作成する。補体としては、ヒト精子に対し毒性を示さないモルモット血清を選んで用い、我々の精子不動化試験法に従って、1時間、3時間反応させ、精子の運動性が完全に消失した時点で直ちに固定し、一定の脱水、乾燥、蒸着等の過程を経た後、走査電顕にて観察を行った。又、対照としては未婚女性血清を抗体の代わりに用いて同様の処置を行い、両者の精子表面構造の相違について比較検討した。

精子不動化抗体処理精子は、対照に比し、頭部細胞膜表面の凹凸が強く、細胞質への小さい陥入、及び細胞膜の剝離が認められ、その変化は頭部の中でも特にacrosomeの部に多く認められた。又、尾部については巻き込んだ状態が多くみられたものの、認められるような著明な表面の構造変化はなかった。これらの変化は1時間のincubation後すでに認められるが、3時間incubation後ではより強い変化が生じてくることが明確になった。

115 Zona-free ハムスター卵子を用いたヒト精子の受精能力の検討（Ⅱ）

東海大学医学部産婦人科
井上正人，本田育子，藤井明和

精液検査は不妊症の重要な検査の1つである。しかし通常の精液検査で分るのは，精子濃度，運動率，奇形率といった因子であり，精子の受精能力については，直接これを調べる検査方法はない。我々は，ハムスター卵子の透明層を除去すると，精子に対する種特異性が失われることに着目し，zona-free ハムスター卵子を用いてヒト精子の受精能力を in vitro で検査する方法について基礎的研究を行っているが，今回は，授精後の各時期における精子侵入の割合，各種卵胞液の精子侵入に対する影響，透明層の除去方法による精子侵入率の差違，等について検討した。

方法および結果：健康男子より用手法にて採取した精液に10 ml の培養液を加え，tissue paper で濾過してから遠沈法（600×g 4分間）にて3回洗滌した。ハムスター卵子はHCG注射後15～16時間で採取し，hyaluronidaseで卵丘細胞を除去してから，0.1 % trypsinあるいは0.05 M mercap toethanol（2－ME）で2～5分間処理し，完全に透明層を溶解した。数回洗滌後，15～20個の zona-free卵子を1時間前培養した0.2 mlのヒト精子浮遊液（10^6 ～10^7/ml）に加え，一部にはさらに，ヒト卵胞液，マウス卵胞液をそれぞれ加えパラフィンオイルでおおい，37℃，5 % CO_2下で培養した。trypsinで処理した卵子を用いた場合，ヒト精子は3時間で17.6 %（$^{56}/_{317}$），5時間で43.8 %（$^{106}/_{242}$），7時間では68.0 %（$^{162}/_{237}$）侵入した。しかし培養時間を9時間に延長しても精子侵入率は増加しなかった。授精後3時間では，精子侵入卵はすべて enlarged sperm head の段階にあったが，5時間では40.6 % に雌雄前核の形成を認めた。56℃で30分間処理したヒト卵胞液を0.02 ml 加えると，精子侵入率は90 %（$^{54}/_{60}$）に増加したが，マウス，ハムスター卵胞液はほとんど効果がなかった。透明層の除去方法の比較では，2-MEでzona-freeとした方がtrypsinを用いた場合よりも精子侵入率は高かった。

116 妊娠維持に関する視床下部－下垂体機能

東京医歯大・産婦人科、チューレン大・内科*
矢追良正、熊坂高弘、今北哲雄、久保田俊郎、古市賢一、
鈴木明、西　望、斎藤幹、有村章*、A.V.Schally*

【目的】ヒトにあって妊娠維持のために妊娠前期を黄体に、中後期には胎盤にそれぞれ依存しているに対し、妊娠期間の短かい動物（ラット）では妊娠全期間を黄体のみに依存していることは周知の事実である。ラットにおける黄体機能維持機構に関し、西等は抗LH－RH血清を、牧野等は抗LH血清を用いて、妊娠の中絶および吸収実験よりcritical periodは妊娠9～10日であるとしたが、そのメカニズムについては未詳である。我々は、妊娠ラットの視床下部、下垂体内でのLH－RHの動態を探ることにより、critical periodの実態を明らかにせんとした。

【材料・方法】生後約10週の雌ラットを2周期にわたって連日スメア観察して、正常周期を有するもののみを選び、周期第2日目のものを4頭に対し雄1頭を1夜交配させ翌日隔離、スメア中に精子の確認できたものを妊娠第1日とした。そのうち10日まで連日5頭づつ屠殺し、直ちに視床下部及び下垂体を摘除、直ちに凍結乾燥後、酢酸抽出し、細胞中のLH-RHをLH-RHのRIA系にて同時測定した。尚、非妊各期のものについても比較のため同時測定した。

【成績】視床下部1頭分中のLH－RHは、周期2日で0.5ng、妊娠第1日は3ngで以後漸減したが、妊娠7日は2ng、8日は3ngと急増したが、9日には0.1ngと急減した。一方下垂体中LH－RHは1頭当り全周期を通して、及び妊娠の場合は8日までは約0.1ngであったが妊娠9、10日には3ngと著増した。

【結論】ラットにおける妊娠8日には視床下部中に大量のLH－RHが産生貯蓄され、妊娠9日に視床下部に貯蓄されていたLH－RHが下垂体前葉へと大量に移動することが確認された。

【考案】ラットにおける妊娠時の黄体機能維持のために視床下部－下垂体系は時期により機能亢進している。また、LH－RHの視床下部から下垂体への移動の時期が妊8－9日であることは諸家のいうcritical periodと一致しそれを裏付けるものである。

117 LH-RHのgonadotropin合成作用についての検討

近畿大学医学部産婦人科
鈴木宏志、服部　浩、吉田　威、野田起一郎

LH-RHの下垂体前葉に対する作用として、gonadotropin放出に際してadenylate cyclase系が関与していることが明らかにされている。さらに我々は、LH-RHにはgonadotropinの合成作用もあり、その合成にはＲＮＡ合成促進が先立っておきることをラットの実験をもとに報告した。

一方、正常婦人にＬＨ－ＲＨを点滴静注すると血中のＬＨは３０～６０分に１つのpeakをつくり、ついで６０分以後に次第に増加するという２相性の変化がみられることが報告され、gonadotropinの２つのpoolとして説明されている。

今回、我々は悪性腫瘍治療のためにＲＮＡ合成阻害剤であるactinomycin Ｄ投与中の患者及び正常婦人に、合成ＬＨ－ＲＨ ６０ μg／hを４時間点滴静注し、血清ＬＨ及びＦＳＨの推移を検討した。

ＬＨ－ＲＨ単独投与群では、ＬＨおよびＦＳＨの血中への放出は、４時間後もなお高値を続けるが、actinomycin Ｄ投与群ではＬＨおよびＦＳＨの放出が、ある時点より抑えられたという結果をえ、ＬＨ－ＲＨはヒトでも、ＲＮＡを介して、gonadotropin合成に、関与しているものと推定された。

118 去勢ラットの視床下部及び正中隆起に於けるＬＨＲＨの局在性に関する免疫組織化学的研究

*愛生会山科病院産婦人科
**慶応義塾大学医学部産婦人科
亀谷　謙*　牧野恒久**

（目的）視床下部にて産生され正中隆起部の下垂体門脈に運ばれるLHRHの局在性を光顕及び電顕にて確認し、LHRHの産生放出過程を追求した。

（方法）合成LHRH-BSA結合物にて家兎を免疫して抗血清を作製し、ラット肝末を通した後、不活化して使用した。対照として正常家兎血清、抗血清をLHRH-BSAで吸収したもの、BSAのみで吸収したもの等を用いた。成熟雌ラットの発情前期のもの、去勢後１週間のもの、去勢後１ケ月のもの、去勢後１ケ月２０日のものを断頭屠殺後速かに正中隆起を露出し、前頭断切片を採取し、氷冷リジンパラホルムアルデハイドで固定し、１０倍稀釈の抗血清（又は対照血清）、抗家兎 IgG 山羊血清、抗ペルオキシダーゼ家兎血清、ペルオキシダーゼの夫々の稀釈液の順に浸漬した後、ベンチジン反応を起させ、オスミウム後固定、アルコール脱水、エポン包埋をした。尚、内因性のペルオキシダーゼの存在の有無を確認するため及び血清をかけたための微細構造の変化を知るためにリジンパラホルムアルデハイド固定を行って後血清をかけずベンチジン反応を起させされた試料とベンチジン反応を起させなかった試料をも作製し、又ルーチンの電顕試料固定法として使われるPalay 固定を行った試料も作製した。ガラスナイフにて１μの厚切切片と超薄切片を連続作製し、光顕及び電顕にて観察した。

（結果）光顕にてペルオキシダーゼ活性即ちLHRHの局在性は、主として下垂体門脈の近くの axon に去勢１ケ月の試料で強く出現し、去勢１週間の試料では減弱していた。弓状核では去勢１週間の試料で強く出現し、去勢１ケ月のものでは減弱していた。

光顕にてペルオキシダーゼ活性のあった部位を電顕にて観察すると１～1.5 μの低電子密度の大顆粒が集積していた。

119 Klinefelter 症候群（XXY）の足底紋について

京都大学泌尿器科
小松洋輔、桐山啻夫、吉田　修

これまで知見に乏しいKlinefelter 症候群（XXY）の足底紋を調べた。対象は不妊外来で診療した９４例のKlinefelter症候群のうち，足底紋を採取し得た８０例である。これを正常男女各１００例の足底紋と比較した。足底紋の分析はPenrose and Loesch(1968)の方法で行ない，これとは別に足母指球紋についてはseemをともなう紋理を区別する岡島の分類（1977）を用いて検討した。その結果、Klinefelter症候群では，　1）第２指間の遠位蹄状紋は男女に比べて有意に多い。　2）三叉線ｐは女子より有意に多い。3）足小指球部の脛側蹄状紋とこれにともなう三叉線ｈは女子に比べて有意に多い。4）三叉線ｅは男子に比べて有意に多い。5）足母指球紋は隆線の少ない小さな遠位蹄状紋が男子に比べて多い。6）足母指球紋はseemをともなうものが多く，左足は女子に比べて有意差がある。7）pattern intensity（１足あたりのloopsの数）は男女より多い傾向にある。Saldana-Garcia（1973）が性染色体異常の足底紋にみられる一般原則として挙げた形質と以上の所見とを比較すると，三叉線ｐの増加，pattern intensityの増加という二点が一致した。

120 ヒト精巣性女性化症におけるＨ－Ｙ抗原の存在に関する研究

東京大学産科婦人科学教室
是澤　光彦・佐藤　正仁・小池　貞徳・
神保　利春・水野　正彦・坂元　正一

純系マウス間で皮膚移植を行なうと，雄の皮膚片を雌に移植したときのみ脱落し，他の性の組合せでは活着する。このことより，雄には雄特有の抗原が存在し，雌は，抗体をつくることになる。抗原をHistocompatibility-Y抗原（Ｈ－Ｙ抗原と略す），抗体をＨ－Ｙ抗体とよぶ。純系マウスであるから遺伝子はほぼ同一と考えられるので，雌雄の遺伝的差違は，Ｙ染色体の有無のみである。よってＨ－Ｙ抗原は，Ｙ染色体上の遺伝子より作られる物質であると推察される。これまでになされた研究によると，マウスで作られた抗血清は，種をこえて血清学的交叉性をもち，すべての雄にＨ－Ｙ抗原が存在する。また，皮膚のみでなく他の組織すべてに存在し，細胞表面に存在することがわかっている。Ｈ－Ｙ抗血清には精子非動化作用があり，これによって抗血清の力価を半定量することが出来る。

マウスの精巣性女性化症においては，Ｙ染色体の存在とＨ－Ｙ抗原の存在が報告されており，Ｘ染色体上の遺伝子異常によっておこるとされている。ヒトの精巣性女性化症も同様のメカニズムでおこると考えられているが，いまだＨ－Ｙ抗原の存在は報告されていない。そこで，われわれは，C3H/He 系マウスの雌に同系雄マウスの脾臓細胞を１匹あたり10^8 個を腹腔内に投与した。これを週１回の割合で６週間続け，Ｈ－Ｙ抗血清を作った。この力価を精子非動化試験で検定し，高い力価の抗血清を得た。つぎに，この抗血清を，ヒト精巣性女性化症６例の末梢血で吸収し，この２群の抗血清の力価を比較したところ，ヒト精巣性女性化症で吸収した群では，いずれも，明らかに精子非動化能が低下した。これにより，ヒト精巣性女性化症においても，Ｈ－Ｙ抗原が存在することが明らかとなった。

121 演題　特発性胎児水腫の2例

研究施設名　仙台市　向仁会　永井病院
演者名　古賀　詔子　永井　宏

胎児水腫は比較的稀な疾患であり報告も少い。本症は治療がほとんど無効であり，児の胎外生活が不可能である為，母性保護の上からも早期診断・処置は臨床上重要な問題である。胎児水腫の多くは血液型不適合，特にRH不適合の場合が多いが，この場合間接クームス等，他覚的検査で確診にいたる可能性も大きい。しかしPotter等の報告にみられる水腫以外にいかなる異常も認めない胎児水腫の場合は，従来確診が困難とされて来た。

我々はこの度，羊水過多症に伴う特発性胎児水腫2例を経験した。診断にあたっては，超音波断層法により胎児腹腔内液体貯溜エコーの確認は極めて有効であった。1例は胎表造影も施行しているが，胎児水腫特有所見の頭部2重像，体幹の著明な膨満が認められた。我々の2症例に共通の点は，初産であること，羊水過多の発症が28週であること，血液型不適合なし，風疹抗体は低価，トキソプラズム抗体低価，HB抗原(−)，家族歴，既往歴，特変なし，など。妊婦中毒症は第1例になく第2例に O_a が認められた。第1例は29週で自然陣発，第2例は経過観察の後31週にて誘発を行った。外測分娩監視装置で児心音変化なく，第1例は吸引にて，第2例は骨盤位牽出術で娩出した。第1・2児とも分娩直後は児心音を聴取できたが，第1児3分後，第2児5分後に死亡した。

2例の剖検時所見は，著明な腹腔，胸腔内液体貯溜があり，心嚢内にも著明であった。この為，心タンポナーゼの状態をつくり，臍帯循環停止とともに体外生活を不可能としたと思う。内臓奇型，臓器位置関係については循環系の走行をも含めて全く異常は認められない。各臓器間の組織所見は，組織間隙の高度な水様変性が認められる他は特変ない。染色体異常は双方にない。胎盤は第1例は繊維素析出が著明で，第2例は水様変性が著明であった。特発性胎児水腫に考察を加え，合わせて当院における5年間の先天異常について報告したい。

122 マウス卵巣の加令と先天異常仔発生頻度

北海道大学医学部産科婦人科学教室
岡田　雄一
一戸　喜兵衛

〔目　的〕

母親の加齢に伴い先天異常児の出生が急上昇する現象が最近注目をあびているが，この原因が果して個体の老化のどの因子によるものかを求めた積極的な実験はみあたらない。

この問題に対する基礎的究明を目的として，われわれは若令去勢メス動物に種々の日令の卵巣を正位移植することにより宿主を一定若令に保ち，卵巣令だけが若令より初老期まで種々の日令層に分布するようにして，母体環境をほぼ一定とした条件下で卵巣加令と異常新生仔発生の関係を追求した。

〔方　法〕

実験動物として，長年の観察から生殖生理を熟知したC57BL/6J系マウスを使用した。

(1) 卵巣移植にあたり，遺伝的に優勢な毛色黒(C57BL/6J)の一定若令雌マウスを宿主として，移植卵巣は劣性毛色灰白色(C57BL/6J−pm)の種々の日令のもので，配偶雄も灰白色若令とした。

(2) 自然交配による無処置マウスの加令と異常仔分娩頻度を検討した。

(3) 齧歯類には死産もしくは異常仔分娩に際し母親が仔を喰すというCannibalism現象がみられるので，卵巣加令と異常仔分娩頻度の関係を追求する一つの方法としてこれを利用した。

〔成　績〕

(1) C57BL/6J系マウスの自然分娩仔にみられる奇形仔発生頻度は，この系の妊孕能の急低下する400日令を越えると著明に上昇することが認められた。

(2) 移植卵巣の加令に伴い，Cannibalismの頻度は漸増することがわかった。

(3) このCannibalismをまぬがれた新生仔の奇形発生頻度については，自然分娩仔にみられる加令上の頻度と酷似し，卵巣令が400日令を超えると著明に増加した。

このことより，加令による異常仔発生頻度の急上昇は，母体老化環境というよりは，むしろ卵巣自身の機能上の老化と密接に関係していることが推測された。

123 妊娠以前のホルモン投与が胎仔および受精卵に及ぼす影響について

山形大学医学部産科婦人科学教室
李裕華　斎藤憲康　広井正彦

排卵の timing が遅れ，卵子が卵胞内で過熟すると，胎仔の奇形や染色体異常をもたらすことが知られている．

近年，経口避妊薬(ピル)が多くの婦人で用いられるようになったが，現在わが国で用いられているものは排卵を抑制して避妊効果を得る estrogen, gestagen の混合剤である．従ってピル中止後の妊娠では長期間排卵を抑制されていた卵胞内卵子が排卵し，その結果何らかの児への障害が考えられる．

そこで，体重220g 以上の成熟 Wistar 系ラットに，あらかじめ恒温恒湿下にて飼育し，progest--erone，ovulen などを1～4週間投与し，投与中止後雄ラットと同居させ，妊孕性，胎仔数および奇形の有無を検討した。さらに妊娠初期の子宮内受精卵を採取し，染色体に及ぼす影響を観察した．

progesterone 0.02mg/day 投与群では妊娠以前の性周期の乱れも少なく，全例が妊娠した．しかし，投与量を増加すると，性周期も乱れ妊孕率も低下し，0.2mg/day 投与では30%が妊娠し，1mg 投与では30%のラットが交尾せるも妊娠しなかった．また平均黄体数と平均胎仔数をみると，progesterone 少量投与では，正常対照群と大差はなかったが，progesterone 投与量が増加するにつれて，黄体数に比して胎仔数は減少した．

ovulen (ethynodiol diacetate 5：mestranol 1）を同様に0.05mg/day～5mg/day を経口投与して性周期，妊孕性，黄体数に対する胎仔数を検討したが，progesterone 投与時と同様に投与量の増加につれて妊孕性，黄体数に対する胎仔数の減少を認めた．

このことは妊娠の初期に妊卵の障害が惹起し，胎仔の発育が障害されている可能性を示唆しているために，交尾後3.5日目の妊卵を採取し，染色体分析を行った．ホルモン投与群にやや高率に染色体数の変化を認めた．

以上の成績より妊娠以前のホルモン投与により胎仔に何らかの障害が起ると考えられる．

124 ラット卵巣における stigma 表面の超微構造の動態

神戸大学医学部産科婦人科学教室
辻本大治，福田操男，片山和明，武木田博祐
東條伸平

目的）排卵に際し，卵巣表面に出現する stigma の表面微形態変化を明らかにするために，以下の方法で観察を行った。

方法）22日令の S.D. 系雌ラットに PMS-HCG 投与法による排卵誘発を行い，排卵周辺期に開腹し，実体顕微鏡下に観察して得た卵巣表面の所見から膨隆を後述する5つの群に分け，それぞれを光学顕微鏡と走査電顕を用いて観察した。

結果）(1) Stigma 未形成群：表面が均等に細血管網で被われた膨隆であり，その頂部の結合組織は非薄化し，線維芽細胞は著明に扁平化して密に配列しているものの，辺縁部では比較的疎であった。胚上皮細胞表面は扁平で，microvilli の短小化と疎な分布が観察された。(2) Stigma 形成群：円形の無血管領域を有する膨隆であり，その領域の顆粒膜細胞結合は疎となり，莢膜と白膜はほぼ消失しており，胚上皮直下に一層の線維芽細胞を認めるのみであった。(3) Stigma 内小孔形成：stigma 基底部に小孔が認められる膨隆である。その小孔に相当して，顆粒膜の離開部が観察され，そこより卵胞外に流出していた。stigma 辺縁部に微細循環障害を伴う時期には stigma 部分の胚上皮細胞が剝脱し，その直下には線維構造の消失を伴う線維芽細胞が露出していた。(4) 卵放出 stigma 群：暗視野装置付実体顕微鏡下に顆粒膜細胞塊が表面に付着した膨隆とし，走査電顕によると，円形の胚上皮欠如部に顆粒膜細胞塊と卵胞液が突出していた。(5) Stigma 内裂孔形成群：楕円形あるいはスリット状の裂孔を有する膨隆で，卵胞内には多数の赤血球が見られ，卵丘を消失していた。stigma 辺縁をとりまく胚上皮と，その直下の線維芽細胞層の間には線維構造を認めた。

結論）Stigma の形成過程に着目して卵巣表面を観察し，その表面所見に対応する組織学的所見を明らかにするとともに，走査電顕を用いた観察により，stigma の表面微形態の変化をも明らかにした。

125
同種、異種卵子の顆粒膜細胞への形態的機能的影響

北海道大学医学部　産婦人科教室
守谷修而、菊地徳博、田中俊誠、岡田雄一、桜木範明
藤本征一郎、一戸喜兵衛

われわれは、Granulosa cell (Gr. cell) の培地に同種または異種卵子を添加し、Gr. cell の増殖とsteroids生成分泌に対し如何なる影響をおよぼすかを検討した。

ウシおよびヒトの成熟卵胞より、1㎜径の注射針にてpumpingしながらGr. cellを採取しTC−199 medium (20%FCS添加) にて培養した。添加卵子はウシ、ブタ、ヒトの成熟卵胞より採取し0.26%Trypsinにて卵子周囲のGr. cellを可及的に除去しあらかじめその混入を防ぎ、前述の培養Gr. cellに加えつつ、経日的に各培養液中のProgesterone (P)、Estradiol (E_2) をRIAにて測定した。また細胞形態を観察しつつMitotic Index (MI) を算出した。

(1) MIは卵子freeの対照に比較すると、ウシGr. cellにウシ卵子添加の培養3日目で3倍、ブタ卵子添加で2.3倍であった。またヒトGr. cellにヒト卵子添加3日目では2〜4倍、ブタ卵子添加では2倍といずれも明瞭な促進をみせた。

(2) 卵子に近いGr. cellは形態的に小型でありMIも高く卵子から遠くなるに従って大型化し、黄体化が著しかった。

(3) ウシGr. cellに対してウシ卵子またはブタ卵子を添加した場合、培養3日目のウシGr. cell 1個当りのP分泌量は無卵子対照と比較して著明に抑制された。

(4) しかし同種条件下でのGr. cell 1個当りのE_2分泌量は亢進がみられた。

以上種は異っていても卵子の存在はGr. cellにとって増殖を促進しE_2分泌を増加させるとともに黄体化を抑制しP分泌を阻止するといった作用のあることが窺われた。

126　ラット黄体における，$PGF_2\alpha$によるluteolysisとLH receptorの関係

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

未熟雌ラットにPMS，HCGにて偽妊娠させた黄体期の卵巣を用いて，Prostaglandin (PG) $F_2\alpha$のluteolysisな作用を，血中プロゲステロン値，黄体のLH receptorの測定および組織学的に比較検討した。実験方法および結果：HCG投与後，7日目のラットに$PGF_2\alpha$ 200μgを皮下注し，経時的（30分，1, 2, 4, 8, 24時間）に断頭屠殺し，血中プロゲステロン値を測定した。PG投与前値は14±0.85 ng/ml 投与後30分，9.63±1.17ng/ml，1時間 7.32±1.30ng/ml，2時間，6.97±1.18 ng/ml，4時間 5.40±0.79 ng/ml，8時間，2.98±0.39 ng/ml，24時間では6.4±0.47ng/mlで，急速な減少を示した。次に，卵巣を摘出し，ホモゲナイズ後 2000×g pelletをreceptor分画として^{125}I−LHとincubateし，結合量をみると，PG投与前値に比べ，百分率で示すと，投与後30分では結合量は70%に減少し，1時間から8時間でほぼ50%減少し，24時間後では40%で，急速な減少を示した。次にScatchard plotを作成し，HCG投与7日目の卵巣LH receptorとPG投与LH receptorを比較すると解離定数Kd＝3〜4×10^{-10}Mでほぼ一定でPG投与群では，非投与群に比べ結合部位数の減少がみられた。次に，ラットにHCG投与後，7日，9日，12日，15日，19日，26日目の卵巣を用いてLH receptorを測定すると，12日目までは結合量は高く，血中プロゲステロンも高値を示し，黄体機能の活性がみられたが，15日目の卵巣では，結合量，血中プロゲステロン値も減少傾向を示し，黄体の退縮がみられ，19, 26日目の卵巣ではほとんど結合がなかった。ここで15日目卵巣のLH receptor量，血中プロゲステロン値は，さきのPG 200μg投与後の卵巣の値とほぼ一致を示した。　結論：$PGF_2\alpha$のluteolysisな作用は，非常に早急におこり，PGが細胞に作用し，何らかの作用で黄体細胞のLH receptorを減少させると考えられ，このことは，血中プロゲステロン値の低下と非常によく相関する。また，生理的なluteolysisに，一部内因性のPGの関与が考えられる。

127 ブタ黄体のProstaglandin Receptor（proportion graphによる解析）

札幌医科大学　産婦人科学教室
槇本　　深、野村　靖宏、東口　篤司、
田中　昭一、橋本　正淑

ホルモンとレセプターの結合は、非常に特異性の高い反応であるが、一つの反応系のみとはかぎらない。そのホルモンに、いくつの特異的反応系があるのか、又、非特異的反応系の有無を知る為には、proportion graphによる解析が必要である。

今回、我々は、ブタ黄体を用いて、Prostaglandin（以下PG）E_2レセプターの有無、及び、反応系について proportion graph による解析を試みた。

（material and method）

採取したブタ黄体を、20℃にて、minceしたのち、3倍量のbuffer（0.25mol sucrose、0.02mol potassium phosphate、0.5m mol Ca^{++}、10ng/ml Indomethacin）を加え、テフロンホモジナイザーにてホモジナイズした後、150gにて、5分間遠沈。その上清を、2000g、20分間、遠沈し沈査を採取、さらに超高速遠沈にて、膜成分を抽出した。

超高速遠沈は、37%、41.5%、45%の庶糖密度勾配にて、90,000g、2時間行なった。

膜浮遊液とし、10^{-4}m mol/ml～10^{-12}m mol/ml の濃度の$^3H-PGE_2$を加え、2時間 incubateしKinetic assey を行なった。$^3H-PGE_2$は、New England Nuclear製、specific activity 130Ci/m mol のものを使用した。boundとfreeの分離には、membrane filterを用いた。

タンパク量は、Lowry法にて測定した。

（Result）

proportion graphより、1つの特異的反応系と、非特異的結合が認められた。

ブタ黄体のPGE_2 receptorは、特異性の低いものであった。

（Comment）

レセプターアッセイに際し、その反応系の数、及び、Kinetic asseyの至適濃度を知るうえでも、proportion graphは、基礎的、有効なものである。

128 下垂体摘除幼若ラットにおけるプロゲステロンの多発排卵に対する効果

神戸大学医学部産科婦人科学教室
福田操男，辻本大治，和田裕充，片山和明，
武木田博祐，東條伸平

〔目的〕プロゲステロン（以下Pと略）の卵胞発育および排卵に対する影響について，下垂体摘除幼若ラットを用いて検討した。

〔方法〕動物はS－D系幼若雌ラットを使用した。生後22日目に下垂体摘除を行い，その4日後の26日目に対照としてのオイルあるいはプロゲステロン（5㎎／日）の投与を31日目まで6回皮下注した。PMS投与量およびPMS−HCG投与間隔の違いによって以下3群に分けた。すなわち，Ⓐ群としてはPMS 20 iuとし，29日目に皮下注射しその56時間後にHCG 10 iuを皮下注射した。Ⓑ群としてはPMSを30 iuとし，29日目に皮下注射しその56時間後にHCG 10 iuを皮下注射した。Ⓒ群としてはPMSを30 iuとし，29日目に皮下注射しその80時間後にHCG 10 iuを皮下注射した。各群ともHCG投与後，20時間目に開腹して両側の卵管を卵巣・子宮より切除し卵管内の卵子数をRowlandsの方法に従い暗視野装置付実体顕微鏡下にて算定した。また卵巣および子宮重量の測定後，卵巣はボアン固定後組織学的に観察するとともに卵巣組織中のE_2，P濃度を測定した。また腹部大動脈より血液を採取して血中E_2，P濃度を測定した。尚使用したすべてのラットは開頭後下垂体の摘除されていることを確認した。

〔結果〕Ⓐ群においてオイル投与群とP投与群の平均排卵数は19.8と4.8となり，PMS投与前におけるPの投与によって著明な排卵抑制がみられた。Ⓑ群ではオイル投与群の排卵数は0であった。一方，P投与群では排卵数は13.3となりオイル投与群よりも排卵数の増加が著明であった。しかしながらPMS−HCGの投与間隔をⒷ群より24時間延長したⒸ群では，オイル投与群でその排卵数は32.0となり，P投与群のそれは7.8であり，Ⓐ群と同様にPの前投与で排卵数の抑制効果がみられた。以上のことより，下垂体摘除幼若ラットにおいてPの意義とPMSの投与量あるいはPMS−HCGの投与間隔の間に興味ある関連のあることが推測された。

129 日本ウズラにおける正常排卵及びＬＨ誘起排卵と卵胞壁の蛋白分解酵素との関連

日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室
中條　誠一，中村　明

日本ウズラにおける卵胞破裂の機構を明らかにする目的で、正常排卵の過程、及びＬＨによる誘起排卵の過程の種々の時期における卵胞壁の蛋白分解酵素活性値の変化を追究した。最大卵胞及び第２位の卵胞の各卵胞壁をスチグマ部位と非スチグマ部位とに分けて、それぞれをホモヂナイズし、カゼインを基質としたLowryの変法に従って蛋白分解酵素活性値を測定した。

正常排卵周期においては、スチグマ部位と非スチグマ部位とは殆ど酵素活性値の変動は等しく、最大卵胞においては、予期排卵前１９時間から３０分までの間では殆ど変化なく、可なり高い値を維持したのに対し、排卵直前及直後においては極めて著しい有為な減少を示した。最大卵胞と同時に採取した第二位卵胞の酵素活性値の変動のパタンは最大卵胞のそれに極めてよく類似した。ＬＨ誘起排卵の場合においても、スチグマ部位と非スチグマ部位の酵素活性値の変動は殆んど等しかった。しかし、最大卵胞と第２位卵胞との間には若干の相違がみられ、最大卵胞では排卵直前までは活性値は高い値で推移したが排卵直後に顕著な減少がみられた。之に対し第２位卵胞では、排卵直後に減少はするが、その程度は極めて僅かであった。以上の結果から、ウズラの排卵に蛋白分解酵素が何等かの関与をすることが示唆された。

130 幼若ラット誘発排卵に対するReserpineおよびMonoamineの影響について

金沢医科大学，産科婦人科学教室
友田　　明，桑原　惣隆

Monoamine (MA) の主要な代謝酵素の一つであるMAO活性の卵巣レベルでの変化から，MAが卵巣レベルで排卵機構に関与している可能性が示唆されている。そこで今回は，MA-releaserであるReserpineを用い，Gonadotropin による幼若ラットの誘発排卵に対するReserpineの影響およびReserpine による誘発排卵抑制効果に対するMAの影響を検討した。＜実験方法＞生後25日目の午前10時にPMSを20IU/rat皮下投与し，その48時間後にHCGを25IU/rat皮下投与し，その24時間後にラットを屠殺して卵管内卵子数を算定した。次いで，Gonadotropin の投与条件を上記の如く一定にし，Gonadotropin投与前後の種々の時間帯にReserpineを200μg/rat 皮下投与し，その排卵に及ぼす影響を検討した。さらに，GonadotropinやReserpine の投与条件を一定にし，Dopamine 500 μg/rat またはNoradrenaline 50μg/ratを種々の条件下に投与して，その排卵に及ぼす影響を検討した。＜実験結果＞①対照群での排卵率は100％であり，平均排卵卵子数は30であった。②PMS投与42—27時間前に投与されたReserpineは排卵率及び排卵卵子数に影響を与えなかった。②PMS投与29—１時間前に投与されたReserpineは排卵率及び排卵卵子数を共に抑制した。④HCG投与47—39時間前に投与されたReserpineは①と同様抑制効果を示さなかった。⑤HCG投与37—１時間前に投与されたReserpineは排卵率及び排卵卵子数を共に著明に抑制した。⑥HCG投与１—３時間後及び６—８時間後に投与されたReserpine は排卵率及び排卵卵子数を完全に抑制した。しかし，HCG投与４—５時間後に投与されたReserpine は軽度の抑制効果しか示さなかった。⑦③⑤及び⑥の各場合で，Reserpineによる誘発排卵抑制効果が認められた場合でも，DopamineまたはNoradrenalineを特定の条件下に投与すると，排卵率及び排卵卵子数共に抑制効果の回復現象が認められた。以上の実験結果から，Reserpineには卵巣レベルで排卵を抑制する作用があり，効果発現にはMAが介在している可能性が示唆された。

131 PCOの走査型電顕像

東邦大学産婦人科
間壁さよ子，小島栄吉，西田修二，柴田直秀
岩城　章

不妊原因の一つとして最近注目を集めているPCOに対しては内分泌学的および形態学的の多くの研究がなされている。しかし本疾患に対しての走査型電顕（SEM）による観察はきわめて少ない。我々は主としてculdoscopy施行時にwedge resectionをして得た卵巣片についてSEMを用いて観察し，若干の知見を得た。

〔実験方法〕

対照の正常周期を有する卵巣は開腹時に卵巣摘除術を受けたものを用いた。通常の方法によって電顕標本を作製し，日本電子のJEOL(JXA50A)にて観察した。

〔成　績〕

1. 表層上皮

正常卵巣：卵巣表面のごく一部にしか存在しない。しかも表面凹凸部の凹の部分のみに認められた。加令と共に残存上皮は減じてくる。細胞には多くのmicrovilliがある。少集団となって存在している上皮細胞の周辺部のものは概してmicrovilliが少なくなっているが，全く欠如しているものもあり，細胞自身はやや大きくなっている傾向を示す。

PCO：露出している白膜はあまり認められず，一見して表面の大部分が上皮によって覆われていることが分る。microvilliは正常卵巣に比べて密であり，その間にはそれより長い突起solitary ciliaが存在している。

さらにはblebsが観察されるものもある。

2. 顆粒膜細胞

正常卵巣：卵胞腔内面にほとんど欠けた部位がないように規則的に存在している。大きさ，形態とも大体一様である。microvilliやcytoplasmic evaginationが認められる。

PCO：敷きつめたタイルの処々に欠損部分があるような感じで，顆粒膜細胞群が欠如している部位が認められる。細胞の大きさ，形は不揃であり，一般にmicrovilliおよびevaginationは少ない。しかし針状の突起が認められるものもある。

132 無排卵周期症に分布する多嚢胞性卵巣

東邦大学医学部産婦人科学教室
小島栄吉，西田修二，平川　舜

多嚢胞卵巣症候群（PCOS）が，第Ⅰ度無月経に分布することは多数の報告から明らかである。今回，私共は主として内視鏡の観点より，無排卵周期症（A-C）を対象に，形態学的にPCO様の変化が観察された症例につき，形態と内分泌機能との相関および無排卵症に分布するPCO様卵巣の妊孕率について検討した。〔対象〕卵管およびその他の不妊因子を除いた排卵障害のうち内分泌機能検査および内視鏡検査の結果PCO様卵巣と判定された53名。〔方法〕内分泌機能検査：LH-RHテスト，血中テストステロン値（RIA），クロミッドテスト，ゴナドトロピン負荷テスト（尿中総エストロゲン：Brown-神戸川法），内視鏡：クルドスコピー，〔成績〕内視鏡的にPCOと判定した53名の内，I°-Am（15例）（以下カッコ内は症例数），A-C(20)，O・A-C(18)，全例内視鏡手技により卵巣の一部を切除し，摘出小組織片を組織学的に検索した。LH-RH反応パターンは，I°-Am：PCO型(13)，間脳不全型(2)，A-C：PCO型(16)，間脳不全型(4)，O・A-C：全例PCO型(18)である。ゴナドトロピンテストによる尿中総エストロゲン量は，I°-Am：300.9±228.9 μg/day，A-C：167.7±100.5 μg/day，O・A-C：150.7±101.2 μg/day，血中テストステロン値は，I°Am：0.96±0.60 ng/mℓ，A-C：1.28±0.64 ng/mℓ，O・A-C：0.97±0.35 ng/mℓ である。当教室の内視鏡的PCO分類により，I°-AmにはPCO grade Ⅱ(gdⅡ)が多く，A-CおよびO・A-CにはgdⅡとともにgdⅠも多数分布する。組織像ではgdⅡはgdⅠに比べ，白膜肥厚，皮質の線維化，間質のルテイン化，hyper thecosisなどが高率に認められる。I°Amでは，術前にクロミッド有効(7)，無効(8)が，内視鏡操作後には13例が自然排卵もしくはクロミッド併用による排卵を認め，うち9例が妊娠。A-Cでは術前のクロミッド有効(14)，無効(6)が，内視鏡操作後には18例が自然排卵もしくは併用による排卵を認め，うち8例が妊娠。O・A-Cでは全例がクロミッド有効，うち7例が妊娠。〔まとめ〕内分泌成績よりPCOSと診断されたI°Amの内視鏡操作による妊娠率は69.3％である。内分泌的にPCO様の所見をえたA-C，O・A-Cを対象に内視鏡操作により，それぞれ44.4％，38.9％の妊孕成績をえた。以上の成績よりA-C，O・A-C群にも妊孕性の高い多嚢胞性卵巣の存在することに注目したい。

133 Danazol の短期間 および長期間投与の月経周期に対する検討

東大分院*・富山医科薬科大産婦人科**
岡村　隆*・小林拓郎**
栁沼　彪*

Ethisterone の誘導体である Danazol には、エストロゲンあるいはプロゲステロン 様作用は殆んど認められないことが知られている。

この月経周期の第5日目から20日間、1日600㎎の投与が、排卵を抑制することを既に報告してきた、 投与終了後には通常の予定月経時期に、出血が見られる場合と 見られない場合があるが、いづれの場合にもほぼ50日以内に自然排卵と月経出血が出現する。

さらに2～3か月の長期投与中、排卵は起らず、子宮内膜組織は萎縮する。 この場合にも投与終了後排卵及び月経は自然に回復する、 この理由で、 子宮内膜症性不妊症に対して有効であり、今迄に2例の妊娠例を経験している。

一方、単なる機能性と思われる月経困難症の治療の試みとして、ほぼ正常周期婦人の月経開始後約10日目から7日間1日600㎎の投与を行ない その効果を観察した。

即ち、投与中 BBT は軽度に上昇し、月経開始迄この状態を続ける、 この BBT の高温期間はやゝ短縮する傾向がある、月経出血は、 遅れることなく出現する、 月経困難症は軽快する、 次周期には BBT の状態は自然に回復するが、 月経困難症の症状は消失していることがある、これらの内分泌学的状態を合せて検討する。

134 エンドメトリオージスに対する偽閉経療法（Danazol）の内分泌系への影響

大阪医科大学産科婦人科学教室
奥田喜代司，佐野　隆，大塚憲衛，内藤勝義，宮崎和典，植木　実，杉本　修

近年、エンドメトリオージスに対する保存療法のひとつであるDanazolによる偽閉経療法が注目をあびつつあるが、本邦においてその内分泌系への影響に関する報告は少ない。

今回正常月経周期を有する外性子宮内膜症と診断された患者にDanazol 400～800 mg／dayを2～4カ月連続投与した20例を対象とした。

実験方法として、Danazol 投与前および投与後2～3週間隔にてＬＨＲＨ 100 ugの静注法にてＬＨＲＨ testを施行し、またDanazol 投与前および投与後にロメダ20mgを静注し、静注前、静注後3日間採血を行なった。またDanazol 投与前より2～7日間隔にて採血を行ない、血中ＬＨ、ＦＳＨ、prolactin を2抗体法にて、血中progesterone、estradiol を specific な radioimmunoassay にて測定した。

Danazol の投与により、血中ＬＨは16±4ＭＩＵ／㎖、血中ＦＳＨは14±6ＭＩＵ／㎖でほとんど変化しなかった。また血中 prolactin は20±13ng／㎖よりDanazol 投与後初期には低下傾向を示したが、全体として大きな変化はなかった。またＬＨＲＨ test 時の血中ＬＨ、ＦＳＨの反応性もDanazol 投与により抑制はみられなかった。一方Premarin test 時の血中ＬＨの反応はDanazol 投与後2カ月位より抑制傾向がみられた。また黄体期初期よりDanazol を投与した例では、黄体期の短縮および血中 progesterone の低下などをおこす症例もみられた。以上により、Danazol 400～800mg／day 連続投与により、全例に排卵が抑制されたが、その作用機序として、視床下部での positiue feedback の抑制および卵巣での steroidogenesis の抑制が示唆された。

135 エンドメトリオージスにおける偽閉経療法

大阪医科大学産科婦人科学教室
佐野　隆，大塚憲衛，奥田喜代司，
長谷川博之，植木　実，杉本　修

女性不妊の原因としてのエンドメトリオージスの頻度は高い。その保存薬物療法として偽妊娠療法が普及しているが、最近17 α－ethinyl testosteroneのisoxasolであるDanazolを用いる偽閉経療法が注目されつつある。今回、この治療法の治癒機転、副作用、投与期間の諸点について検索を試みた。

外性内膜症と診断した27例にDanazolを主として400 mg連続投与し、自他覚症状の改善、一般副作用症状、血液凝固線溶系、肝機能を検索するとともに、内膜、病巣、卵巣への影響を光顕、電顕的観察により検討した。その結果、3～4カ月での自覚症状の改善は95％であり他覚所見の改善は約80％であった。一般副作用として、体重増加75％、軽度の浮腫52％、頭痛37％、肩こり30％などを訴えたが、いづれも治療終了後速かに軽減し、とくに重篤な症例はみられなかった。またGOP、GPTが2カ月頃より軽度上昇する傾向がみられた。凝固線溶系への影響は軽微であった。この治療によって子宮内膜はミトコンドリアの膨化変性が著明になり3か月頃には内膜はきわめて菲薄となる。病巣組織の上皮および間質細胞ともに著明な萎縮崩壊がみとめられた。

以上から本法は偽妊娠法より効果が早いために治療期間も3～4カ月間と短くてすみ、従って副作用も比較的軽度で、本法の臨床的価値は高いと思われた。

136 ヒト性周期における全身血、卵巣静脈血中のPGF$_{2\alpha}$、その代謝物およびステロイドの変動

東京大学医学部産婦人科教室
佐藤和雄、安水洸彦、三橋直樹、河合康夫
福岡秀興、金子義晴、木下勝之、坂元正一

1. はじめに　プロスタグランディン（PG）が、排卵および黄体退縮に関係することは、ラット、家兎等では知られているが、ヒトでは明らかでない。その点を明らかにするため、正常ヒト性周期での全身血、卵巣静脈血中のPGF$_{2\alpha}$、その代謝物の変動をステロイドホルモンを指標として検討した。

2. 実験方法　BBTにて正常周期をもつ女性4名より、隔日に採血、早朝尿を採取した。またBBT正常の婦人から、開腹手術の際、卵胞、黄体を確認し、左右卵巣静脈血、全身血を採取した。血中Progesterone（P）、Estradiol－17β（Ed）及びPGF$_{2\alpha}$、血中PGF$_{2\alpha}$代謝物13、14－dihydro－15－keto PGF$_{2\alpha}$（dhk－PG）、尿中代謝物（PG－MUM）の測定は全てRIAにて行った。

3. 結果　隔日採血、採尿した4名のEd値、P値はすべて正常の分泌パターンを示したが、dhk－PGF$_{2\alpha}$及びPG－MUMともそれぞれ0.3～0.5 ng／mℓ、300～600 μg／hourを上下し、月経周期中では有意な変動を示さなかった。しかし卵巣静脈血のPGF$_{2\alpha}$、Progesteroneはそれぞれ、卵胞期では予定排卵5日以前（卵胞側0.73±0.15（F$_{2\alpha}$）；8.65±6.45（P）、対側0.58±0.25（F$_{2\alpha}$）；4.91±4.10（P））、2日以内で成熟卵胞認められた例（卵胞側7.35±5.09；4.13±1.23、対側0.93±0.59；1.03±0.47）、黄体期3～7日（黄体側0.73±0.10；153.30±71.26　対側0.54±0.12；16.07±1.34）月経直前（黄体側0.49±0.37；12.7±11.3、対側0.37±0.21；2.51±1.71 ng／mℓ）となり、卵巣静脈血中PGF$_{2\alpha}$は排卵直前で著明な増加を示し、非排卵側に比し有意（P＜0.001）に高かった。黄体期では黄体側のPGF$_{2\alpha}$がやゝ高い傾向を示した。

4. 結論　性周期に伴うPGF$_{2\alpha}$の変動は必ずしもみられなかった。卵胞期排卵側の卵巣静脈血中のPGF$_{2\alpha}$は著明に高く、排卵との関係は明らかになったが、黄体退縮との関係は明らかでなかった。

137 HMG-HCG治療中におけるHCG授与前後の血中Progesteroneおよび17β-Estradiol 値

北海道大学医学部産婦人科学教室
桜木 範明、 田中 俊誠、 長瀬 俊彦、
藤本征一郎、 一戸喜兵衛

（目的）

重症排卵障害患者に対する治療法としてHMG-HCG療法が繁用されているが、治療目的に沿わない激甚な副作用がありうるため、使用中のモニターが問題とされている。一般にparameterとして利用されている頸管粘液は必ずしも血中estradiol（E_2）値を反映するものではないので、HMG-HCG療法における過剰刺激を避けるためには血中E_2値を直接測定することが必要と考えられている。今回、我々は、HMG-HCG療法施行中、連日採血し、血中E_2、Pを測定することによりHCG授与の至適時期を決定すること、および血中P値から排卵数を予測することを目的とした。

（方法）

連日AM10:00～12:00の間に採血し、血清を分離し、E_2－6－Oxime－BSA抗体及びP－3－Oxime－BSA抗体を用いたRIA法でE_2及びPを測定した。

（結果）

①排卵率は83.3％（10／12）、妊娠率は16.6％（2／12）であり、卵巣過剰刺激症候群を認めた症例はなかった。

②HMG授与開始の前日およびHCG授与直前の平均E_2値はそれぞれ112pg／mℓ、486pg／mℓであった。

③治療開始期のP値は210～840pg／mℓであったが、4例はHCG授与前すでに1,600～5,000pg／mℓと高値を示していた。

④HCG授与後8日以内の最高P値は5,000～37,000pg／mℓであった。（平均18,400pg／mℓ）。

（考察）

血中E_2レベルが高値になっているにも関わらず、頸管粘液の増量を見ない症例があり、直接血中E_2値でモニターする事が必要とおもわれた。排卵後のP値の平均は20.4ng／mℓと正常黄体期のP値よりも高く、これは複数の黄体もしくは閉鎖卵胞でHCGに反応したものの存在を示唆するものと考えられた。

138 正常卵胞期卵巣のHMG+HCG負荷に対する時期別反応性 （第1報）

千葉大学産婦人科学教室
前川岩夫、戸出健彦、内藤正文、
小堀恒雄、高見沢裕吉

目的：排卵誘発を目的としたHMG＋HCG療法において、そのtarget organ である卵巣の反応性が多様なことから、至適投与量を決定することは極めて困難である。良好な排卵誘発成績を得ようと、とかく過量投与になりがちで種々の副作用を招来しているのが現況である。卵巣の反応性を知るうえで重要なのは、卵巣の組織所見であることは明白であるが、治療開始前に毎常入手し得る情報ではなく、また必ずしも組織所見と卵巣の反応性とが相関するとは限らないことなどから、あるstatic な卵巣の機能異常に対して一定量のHMG＋HCGを負荷することにより、その反応性を調べることの方がより直接的な方法と思われる。そこで先ず正常周期の卵胞成熟度と、これに対して一定量のHMG＋HCGを負荷した時の反応性との関連につき調べ、それに基づいて各種無排卵症に対するHMG＋HCG療法に際して、HMGからHCGへの切り替へ時期を決定することを目的とした。

対象および方法：正常性周期婦人の卵胞期各時期に、HMG150IU＋HCG1000IUを連日3日間筋注、注射開始日より隔日採血を行い、血中E_2値をRIAにて測定し、前値、最大値分秘変動等を検討した。なお卵胞成熟の示標としてはこの他に、頸管粘液Smear Index を用いた。

成績：(1)正常周期における卵胞期の各時期には、卵巣の反応性に明らかな差を認め、逆に反応態度から卵胞期における時期決定が可能であることが示唆された。(2)排卵前期に負荷を行った場合、E_2の上昇は前値を越すものが大多数であった。(3)卵巣の負荷反応Pattern とS.I.とはほぼ相関が認められた。

139 ゴナドトロピン療法時の血中17-OHプロゲステロン(17-OHP), エストラジオール(Ed), アンドロステンジオン(A), およびテストステロン(T)の変動, 特にAとTの特異的な変化について

徳島大学産婦人科
乾 泰延, 高橋久寿, 松家五朗, 三村経夫,
吉崎健一, 加藤秀之, 山野修司, 増田歳久

〔目的〕1) ゴナドトロピン療法の際の血中ステロイド動態, 卵胞成熟度から黄体形成への経過を見るため血中17-OHP, Ed, A, Tを測定した。

〔方法〕1) 排卵誘発の目的でゴナドトロピン療法を行った患者にhMG(150~300IU)を投与し, 頸管粘液, 腟スメアでフォロ-アップし, 適切な時期にhCG(6000~10000IU) に切り換えた。また経過中適宜採血し, ただちに遠心分離し血清は冷凍保存しステロイド測定に供した。

2) ステロイド測定はEd-6-BSA, A-6-BSA, T-3-BSAに対する抗血清を用いたRIAにより, 17-OHPはCIS提供の 17-OHP RIA KITを用いた。

〔結果〕1) Edの変化については排卵周期においてEdピークが300pg/mlを超え, 1100pg/ml を超えると高率(5例中3例)に卵巣過剰刺激症候群が発症した。

2) Aの変化は排卵例でhMGに反応して増加し, 正常婦人の2~3倍のピークを示した。このピークはEdピークに先行しゴナドトロピン療法時における特有の変化であり, 卵胞成熟の過程を示唆する変化である。

3) Tの変化については排卵例においてhMG投与では多少の増加しか示さないが, hCG を投与すると2倍以上に増加し, これも正常排卵周期をもつ婦人には見られない変化であり, ゴナドトロピン療法で排卵する様な卵巣では卵巣間質成分の増殖の存在が示唆される。

4) 17-OHP の変化はhMG 投与により投与前の2~3倍に増加し, hCG に切り換えた翌日より5~6倍の著増が認められた。これは卵胞の黄体化への初期変化を示している。

140 高単位HCGの排卵引金効果と黄体機能に及ぼす影響

九州大学医学部産婦人科学教室
中村元一　奈良迫純子　津田知輝
尾上敏一　中村正彦　倉野彰比古
永田行博　楠田雅彦

〔目的・方法〕高単位HCGの排卵への引金効果、種々の排卵誘発の黄体機能に及ぼす影響については諸説がある。我々は、過去2年間に各種排卵剤を使用した、第1度無月経(AmI)45例(333周期)持続性無排卵周期症(PAC)10例(66周期)散発性無排卵周期症(OAC)36例(171周期)ならびに、排卵周期でAIHの際に高単位HCGを使用した24例(56周期)、HCGを使用しなかった20例(53周期)について分析検討した。〔成績〕①AIHの際高単位HCGを使用した群では、使用しない群に比してAIH施行日と排卵日との一致が有意に多かった。②クロミフェン, タモキシフェン, セキソビッドの排卵誘発率、妊娠率では、ともにクロミフェンが優れ、それぞれ81.2%、26.3%であった。③クロミフェン単独では排卵しなかったAmI 19例、OAC 2例で、HCG 10,000単位を併用し、それぞれ63.2%、100%に排卵をみた。④HCG投与後排卵までの日数は、1日以内50%、2日以内85.7%とHCGの引金効果が示唆された。⑤HCG筋注時の頸管粘液0.2㎖未満の群のそれは29.6%であった。⑥クロミフェン誘発例には黄体機能不全例が多いと言われているが、高温持続日数とBBTの型分類による今回の検討では、高温期に有意の差は無かったが、型分類で黄体機能不全例が多くみられた。ただし、タモキシフェンでは高温相の短縮傾向がみられた。⑦排卵誘発を目的とする高単位HCG(10,000単位)のその周期の黄体機能に与える影響を同様に検討したところ、排卵周期+HCG、クロミフェン+HCGともに、高温相への影響はみられなかった。⑧HCGによる黄体刺激療法では、正常周期が13.49±1.83日から15.10±2.40日に、クロミフェン療法では、13.34±2.57日から15.38±1.87日へと平均1.61~2.04日間の高温期の延長がみられ、また、BBTの型分類でも、黄体機能不全型から正常型への明らかな改善がみられた。

141 ヒト月経黄体のステロイド生合成機能と組織構造との関係

京都大学医学部婦人科学産科学教室
藤田泰彦、森　崇英、鈴木　暸
木下　康、西村敏雄

目的：ヒト月経黄体は卵胞破裂後、黄体形成および退行過程において組織構造上、著しい変化を示すが、これら黄体構成細胞の形態変化とステロイド生合成機能との相関関係を検討することを目的とした。

方法：黄体期各時期における開腹患者の卵巣より黄体を剔出し一部を組織学的検討に供した後、残る組織をmince し acetate-^{14}Cを基質として3時間の培養を行ないprogestogen, androgen(and.), estrogen(est.)にわたる9種のステロイドへの^{14}Cの取り込みを reverse dilution technique と再結晶法にて分析し、一部 pregnenolone-^{14}Cからの変換率も検討した。

成績：acetate からの^{14}C総取り込み量は排卵直後1日目から3日目の形成過程黄体では組織1 g 当り 30～50 $\times 10^4$ dpmの生合成活性を示したのに対して、5日目以降の成熟黄体では3×10^4dpm以下と著しく減少し、月経開始後黄体では全ステロイド同定し得なかった。

生合成パターン上は各時期とも progesterone が全体の55～75％と最大の産生を示し続いて pregnenolone (P_5)が15～30％と第2の産生を示したが、17hydroxyprogesterone(17P)以下 and., est. の産生は顆粒膜黄体細胞の周辺部細胞の形態変化に伴なう以下の変動が確認された。変性傾向を示しながらも集団的に卵胞莢膜細胞の存続する排卵直後黄体では17Pは10％の産生を示し and, est. の産生も確認されたのに対して周辺部にて小型濃染性細胞の認められる2日目黄体では17Pは3％に減少し est. は同定され得なかった。前細胞に代って小型莢膜細胞類似細胞の出現する3日目黄体では17Pは5％と若干増加し、少量の est. の産生も同定された。典型的な顆粒膜黄体細胞と所謂 paraluteal cell が明瞭に識別される5日目以降の黄体では、さらに17Pとest. の相対的産生増加が示されたが、P_5からの変換能でも成熟黄体における17Pへの変換率は約35％ androstenedione へは約2％、estradiol へは約5％と著明な酵素活性が確認された。

142 ヒト妊娠初期黄体におけるprogesterone, pregnenolone生成とhCGとの相関に関する研究

日本大学医学部産科婦人科学教室
北村幸太郎，土橋一慶，田　根培，津端捷夫，
大屋　敦，吉田孝雄，高木繁夫

〔目的〕ヒト妊娠初黄体におけるprogesterone ($\triangle^4$p) の生合成調節機序については今日なお一定の見解が得られず，臨床的にも着床周辺期における不育症の原因となり，それの対策治療が重視されている。そこで妊娠初期黄体における$\triangle^4$p pregnenolone ($\triangle^5$p) の産生について，luteotropicに作用するhCGと関連づけて，以下の如き検討を行った。〔方法〕子宮筋腫或いは卵巣嚢腫合併妊娠等の適応で開腹手術を行った際の核出黄体，胎盤絨毛を採取し，まずhCG並びにそのα－，β－subunitの局在を免疫組織化学的方法で比較し，次いでそれらをmicrosome, mitochondriaと1,000 ×G pelletとに分画し，3β－hydroxysteroid dehydrogenase (3β－HSD)，cholesterol side chain cleavage (CSCC)活性を検討した。また黄体側の卵巣静脈血 (Ov－V) と子宮静脈血 (Ut－V) とのhCG及びα－，β－subunitと$\triangle^5$p,$\triangle^4$p 濃度とをradioimmunoassayにより測定した。

〔結果〕胎盤絨毛上皮の syncytiotrophoblastにhCG及びα－，β－subunitに対する反応局在があり，それらの反応産物はいずれも粗面小胞体の膜表面に一致することを認めた。また妊娠黄体microsome分画の$\triangle^4$p 産生能は同期胎盤或いは月経黄体のそれと比べてほぼ15：3：1と高いが，hCG 100 IU添加によりその産生率は増加することなく，mitochondria，1,000 ×G pelletではcholesterolから$\triangle^5$pへの転換がそれぞれ30％,60％に増加することを認めた。他方，Ov－V, Ut－VにおけるhCG，hCG－β 濃度はいずれも妊娠第8－10週で最高となり以後急減するが，これに対しOv－Vにおける$\triangle^5$p, $\triangle^4$p 濃度は妊娠第10週で最高となり，第12週まで一旦減少その後再び増加し，Ut－Vにおける$\triangle^4$p, $\triangle^5$p はいずれも第14－16週から急増した。またOv－Vでは$\triangle^5$pと$\triangle^4$p，hCGと$\triangle^4$pとの間に比較的相関性があることを認めた。したがって，妊娠初期黄体においてはhCGがmitochondria分画でCSCC活性を促進する機能が働らき，これによって二次的に$\triangle^4$p産生が上昇するものと推定した。

143 卵胞期のestrogen投与と排卵及び月経周期への影響について

東京都立母子保健院産婦人科
小山嵩夫、安村鉄雄、寿田鳳輔
東京医科歯科大学産婦人科 斉藤 幹

卵胞期にestrogenを投与すると下垂体からのgonadotropin放出に関してnegativeとpositiveの両作用があることはよく知られている。この投与されたestrogenは直接卵巣に作用し、卵巣内の卵胞発育に変化を与えその結果排卵及び月経周期に影響を及ぼすと推察されているが、詳細は不明である。今回は卵胞期中期に比較的大量のestrogenを投与し、血中ホルモンの変動をみると同時に、その後の排卵、月経周期に与える影響を観察し、卵胞成熟の過程におけるestrogenの作用について若干の検討を加えた。正常月経周期をもつた婦人6人の卵胞期中期（day 5～10）にestradiol benzoate depot（EB）/mg を1日1回3日間連続皮下投与し、EB投与前後は連日、その後は次回月経迄隔日に採血し、血中LH、FSH、estradiol、progesteroneをRIAにて測定した。次周期以後は主としてBBTにより観察し、採血は必要に応じて行なった。血中E_2はEB投与後4～5時間で400～800 pg/mlのpeakをつくり、24時間後も250～600 pg/mlと排卵直前のE_2 surge以上であった。血中LHはEB投与中3日間は抑制されたがEB投与終了翌日より有意に上昇した。血中progesteroneはEB投与後数日で0.5 ng/ml前後から1～2 ng/mlとわずかに増加した。6例のうち4例は投与周期の排卵は認められなかったが、投与終了後平均13日で消褪性出血が認められた。この4例のうち2例は次周期において黄体機能不全（P＜5 ng/ml）が認められた。出血のなかった残りの2例はEB投与周期の排卵は遅延した。以上の結果から卵胞期中期のestrogen投与により卵の成熟が抑えられることが判明し、その機序としてはこれまでの卵巣直接作用のほかにEB投与により血中LHに変動が認められたこと及び次周期に黄体機能不全が観察されたことから卵胞成熟に必要なgonadotropin分泌が抑えられたことなどが推察され、視床下部－下垂体の関与が示唆された。

144「ヒト卵巣中ヒスタミン濃度について」

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

目的 われわれは家兎において卵巣中ヒスタミンが排卵期に増加していることをすでに報告し、家兎の排卵過程への関与を示唆した。一方、ヒトにおいてヒスタミンはin vitroで卵胞壁を収縮させる作用を有し、その反応性は排卵期頃に高いことを報告した。今回ヒト卵巣中ヒスタミンを測定しヒスタミンのヒト排卵過程への関与について考察した。

方法 婦人科疾患のため手術を受けた34人の婦人より得られた卵巣を用い、そのうち卵胞を頂部、顆粒膜細胞層、基底部にわけ、黄体を黄体を含まない頂部および基底部、黄体細胞層にわけ、それぞれのヒスタミン量と閉経婦人の卵巣実質のヒスタミン量をShoreらの方法により測定した。そして月経周期、卵巣の肉眼的および組織学的所見により卵胞期初期および後期、排卵期、黄体期初期および中期、月経前期に区別し検討した。

結果 ヒト卵巣中ヒスタミン値は家兎卵巣中ヒスタミン値に比較して全体的に高かった。卵胞壁および黄体の基底部のヒスタミン量は他の部分に比し有意に多かった。卵胞壁頂部ヒスタミン量は卵胞期初期4.13±0.52μg/g（mean±S.E.）、卵胞期後期6.32±0.75μg/g、排卵期5.84±0.24μg/gであり卵胞期後期、排卵期で高値を示した。基底部におけるヒスタミン量は排卵期で9.70±0.45μg/gの値を示し他の時期に比し高かった。顆粒膜細胞層のヒスタミン量は各時期で変化がなかった。黄体細胞層のヒスタミン量は顆粒膜細胞層のヒスタミン量に比し全体に低く、各時期での差は認められなかった。

考察 現在までヒト卵巣中ヒスタミンを測定した報告はみられない。本実験において卵巣中ヒスタミンが月経周期に伴って変化し、排卵前期に高値を示すことが示されたが、このことからヒスタミンは卵胞壁の収縮、卵胞壁頂部の脆弱化、卵巣内血流などを介してヒト排卵過程に関与していると考えられる。

145
排卵機構における卵巣血管系の働らきについて

北海道大学医学部　産婦人科学教室
牧野田　知、　沓沢　武、　藤本征一郎、　一戸喜兵衛

排卵現象における卵巣血管系の働らきを知るために、平均体重3.6Kgの白色家兎を用いて排卵に至る期間の卵巣血管形態および卵巣血流量を観察・測定した。

96時間前にＰＭＳ（100単位）を筋注された家兎にｈＣＧ（100単位）を静注し、排卵誘発を行ない、2時間毎に家兎を屠殺して卵巣を回収し、血管の状態を中心にHematoxylin-Eosin染色で観察した。その結果によるとｈＣＧ投与前と比べて、ｈＣＧ投与2時間後で既に卵巣間質腺組織および旁卵胞壁の血管に明らかな拡張が観察され、4時間後にはさらに拡大していた。6時間および8時間では4時間の時とほぼ同様であったが、排卵直前の10時間後には、卵胞Apexの血管をはじめすべての血管で、血管内に多数の血球を含んだ著明な拡大が認められた。一方、卵巣血流量は、銅－コンスタンタン交叉熱電対を卵巣内に長軸に沿って挿入し、連続的に測定した。その測定原理は、一側の熱電対に直流6Ｖ・450mAの電流を流して3℃前後の加熱を行ない、この熱が卵巣内で移動する唯一のもの、すなわち血流によって変化する割合を対側の熱電対の熱起電力として測定し、卵巣血流の指標とするものである。測定値は、ｈＣＧ投与前の値を100％、測定終了後家兎を屠殺した時の値を0％として％表示した。それによるとｈＣＧ投与15分後に既に卵巣血流量は、113.0±4.98%（平均±標準誤差）と上昇を示し、以後30分、1～2時間と順調に増加して、3時間後に155.5±12.7%の最大値となった。さらに血流量はｈＣＧ投与5時間後ごろまで高値を継続したのち漸減し、8時間で115.4±12.2％の低値となり、9・10時間後に再度若干の増加を呈した。以上の組織学的および血行動態学的所見の差異から、排卵に先立つ卵巣内の血流うっ滞が推定され、これが排卵に不可欠の卵胞Apex血管破綻現象をはじめとする排卵機構に何らかの関連があるのではないかと考察される。

146
高年不妊症患者の取扱い

鹿児島大学医学部産科婦人科学教室
池田友信，　中島清子
丸田茂徳，　森　一郎

近年，結婚年令が高令化したためか，高年の不妊症患者のしめる割合が増加している。昭和47年1月から昭和51年12月までの5年間に不妊を訴えて，鹿大産婦人科を受診したもののうちで，明らかな不妊因子を認めず，一定の不妊期間を経過していないものを除いた不妊患者316例中，初診時の年令が35才以上のものは46例（14．6%）であった（以下，高年群）。これら高年の不妊患者を35才未満の不妊患者群を対照（以下，対照群）として，種々の観点から観察した。

不妊の因子別にみると，高年群では卵管因子による不妊症が最も多く（12例），ついで排卵障害（10例，うち過短卵胞周期6例），子宮性因子（10例），黄体機能不全（7例），男性因子（4例），その他（2例）の順に頻度が高かった。これに対して，対照群では排卵障害による不妊が最も多く，ついで卵管因子，男性因子，黄体機能不全，子宮因子およびその他の順であった。原発，続発不妊別頻度では，両群間に差がみられなかった。高年群の心身医学的スクリーニングの異常率は56．5%（対照群では44．1%）であって，ことに心身症型のしめる割合が高かった。初診時までの平均不妊期間は高年群では8年7カ月，対照群では3年5カ月で，当然ではあるが前者が有意に長かった。内分泌学的観点からみると，動的黄体機能検査で，高年群のほとんどがｅｓｔｒｏｇｅｎ分泌不全型で，内膜日付診でも促進型を示すものが多かった。血中ｇｏｎａｄｏｔｒｏｐｉｎ，ＰＲＬや　性ｓｔｅｒｏｉｄｈｏｒｍｏｎｅ値は，原因別にみると，高年群と対照群の間に有意差が認められなかったが，　LH－RH試験成績からみると，高年群ではｈｉｇｈ－ｒｅｓｐｏｎｓｅの傾向が認められた。高年群の妊娠成功率は13．0%で対照群（38．8%）に比べて著しく低かったが，このうち過短卵胞周期を有する婦人にｐｒｅｍａｒｉｎ錠を投与して，妊娠に成功したものがその半数をしめていた。

以上の結果からみると，高年群では内分泌学的にみても，すでに性腺の老化を思わせる所見を示すものが多いので，ホルモン療法には，この点，特別な留意が必要と思われる。

147 豚卵胞卵の体外培養と受精

京大・畜産
丹羽　晧二，入谷　　明，今井　　裕

さきに演者らは牛卵胞卵を体外で培養，成熟させ，これらの第2成熟分裂中期（MⅡ）の卵に生殖器内前培養して受精能を獲得させた精子を添加して体外受精に成功している。今回は豚の卵胞卵につき，牛におけるとほぼ同様の精子前処理により，受精能獲得の可能性と体外受精による受精初期像の検索をこころみた。方法：屠場で採取した卵巣の直径2－3㎜の卵胞を破砕してGV期の卵を採集し，洗浄後修正KRB（グルコース，ピルビン酸，乳酸，ウシ血清アルブミン，抗生物質を含む）中でMⅡに成熟させた。精子は射出精子と精巣上体精子を用いて，いずれも修正KRB，発情豚の卵管，子宮にそれぞれ4.5－5時間前培養した。培養後の精子は培養液で灌流して回収し，2回洗浄して濃縮精子浮遊液として授精に供した。あらかじめ培養成熟させた卵を含むペトリ皿に精子濃度 0.5～1×10^6/㎖となるように精子を添加した。精子添加後17－20時間で25％酢酸アルコールで2～3日間固定したのち1％酢酸オルセインで染色して受精の有無を検査した。結果：培養卵総数249個のうち151個（60.6％）が正常にMⅡに成熟した。また受精途上卵の数と率は，射出精子を用いた場合，修正KRB，卵管，子宮内前培養精子でそれぞれ0/19（0.0％），4/24（16.7％），8/27（29.6％）であり，精巣上体精子を用いた場合それぞれ1/17（5.9％），9/28（32.1％），14/36（38.9％）であって精巣上体精子を用いた方が受精率がやや高い傾向がみられた。また授精後検査までの時間を約40時間まで延長することにより低率ながら分割卵がえられている。なお多精子侵入や雌雄両核の前核への発達不同調のものなどの異常卵もかなりみられた。

148 マウスにおける排卵数および排卵卵子の受精能に及ぼすPMSG投与量の影響について

北里大学獣医畜産学部家畜育種繁殖学教室
福田　芳詔，土田　　薫，細井　俊江，
笠井　健吉，豊田　　裕

最近，マウスで過排卵由来胚における染色体数の異常の増加が見出され，中でも2卵核受精および2精子受精由来の3倍体胚の出現頻度が増加することが報告されている。異常受精の頻度が，誘発排卵卵子で増加するとすれば，これが胚の早期死滅や先天異常を伴う産子の一因になるものと考えられる。そこで本実験では，成熟マウスを用いてPMSGとHCGの投与量および投与間隔を種々に変えて排卵を誘発し，得られた誘発排卵卵子を体外で受精させ，異常受精の出現頻度に及ぼす性腺刺激ホルモンの投与量および投与間隔の影響について検討した。

方法：JCL－ICR系成熟マウスで，規則正しい性周期を描いている動物を用いた。腟垢像が発情前期像を示す日にPMSG（2.5，5，10，15または20i.u.）を腹腔内注射し，その36，48または60時間後にHCG（5 i.u.）を腹腔内注射する3区と，PMSG（5 i.u.）とHCG（2，5，10，20，50または100 i.u.）を48時間間隔で注射する区を設けた。体外受精は当教室の常法に従った。採卵はHCG注射後14時間に行ない，検査は授精後4～6時間に行なった。

結果：排卵陽性率は，36時間区ではPMSG投与量の増加に伴って急激に低下したが，48時間と60時間区ではほぼ全例に排卵が認められた。排卵陽性動物1匹当りの排卵数は，36時間区では5 i.u.，48時間区では10 i.u.でピークを示し，PMSGの過剰投与は排卵数の低下をきたした。60時間区では15 i.u.でピークであったが，5 i.u.以上の投与区ではほぼ一定の排卵数を示した。PMSG投与量を変えた区における受精途上卵子の総数は1,284個で，うち1,137個（88.6％）が形態的に正常，残り147個は異常と判定された。異常の内訳は，多精子が107個で最も多く，雄性発生2個，雌性発生7個，前核1個の卵子15個，多卵核4個，accessory nucleus を有する卵子4個および退行8個であった。多精子は自然排卵卵子に比べて，48時間区の15 i.u.で高かった。多精子以外の異常の頻度は，36，48および60時間区でそれぞれ10 i.u.，15 i.u.および20 i.u.で最も高かった。

149 ラット受精卵分割に及ぼす抗精子抗体の影響

兵庫医科大学産婦人科学教室
長谷川昭子・繁田実・香山浩二・礒島晋三

ラット受精卵が胞胚に分割してゆく過程で細胞膜表面に精子特異抗原が存在する事を螢光抗体法により見出し已に報告したが、抗精子抗体が精子特異抗原を保有する受精卵分割に及ぼす影響をラットについて検討したので報告する。

方法：抗精子抗体はFisher系ラット副睾丸（精子を含む）を家兎に注射して作製し、抗血清はラット肝腎組織で充分に吸収した後、Sober法にて7Sγ-Gを分離して用いた。受精卵はFisher系ラットをproestrousで交配し、腟栓又は腟スメアー中に精子が認められた日より3日目（L^3）の18:00に子宮及び卵管をflash outして採取した。この条件で得られた受精卵は大部分桑実胚であり、これを種々の添加物を含むmedium中で培養し、15時間後及び24時間後に胞胚に分化した卵の数を算定した。なお培養状件は37℃、5%Co_2 in airで、培養液はNiwa and Changの方法に準じて調製した。

結果：正常家兎血清7Sγ-Gを用いてmedium中に加える濃度の影響を検討した結果、4mg/mℓ蛋白濃度までは桑実胚から胞胚への分化に影響がみられなかった。補体としてはモルモット血清より家兎血清が補体作用が強い為、実験には正常家兎血清をラット肝組織で吸収したものを用いた。補体単独では5%濃度まで受精卵分化に影響がみられなかった。以上の結果より7Sγ-G 4mg/mℓ、吸収家兎血清5%を補体として桑実胚より胞胚に至るラット受精卵の進行率を検討した。正常家兎血清7Sγ-Gでは進行率75%であるのに対して、家兎抗精子血清7Sγ-Gでは18.2%であり明らかに抗精子抗体による受精卵分割障害が認められた。家兎抗精子抗体7Sγ-G単独で補体を加えない群では78.5%の進行率であった。

結論：ラット受精卵には精子特異抗原が発現されており、補体共存下では抗精子抗体により受精卵分割障害が起る。従って臨床的にも抗精子抗体保有不妊婦人の不妊症発生機序の1つとして考慮する必要がある。

150 ブタ胎盤の子宮及び絨毛上皮における Prostaglandin dehydrogenase の組織化学的検出

新潟大学農学部畜産学科
新村末雄・石田一夫

胎盤におけるProstaglandin（PG）の代謝に関する研究は主としてヒトについて行われており、胎盤は15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase（PGDH）を多量に含んでいることから、PG代謝の主要臓器と考えられている。従って、PG代謝は妊娠の維持や分娩の制御に密接に関係しているように思われるが、ブタの胎盤についてPG代謝を調べた報告は見当たらない。本実験は、ブタの胎盤についてPGDHの組織化学的検出を行い、妊娠の経過に伴う胎盤のPG代謝について調べ、併せてPGDHの補酵素に対する依存性を検討したものである。

胎盤は妊娠30日、60日及び90日のブタから採取し、採取後速やかに液体窒素で凍結、クリオスタットで15μの切片を作製して酵素の検出に用いた。PGDHを検出するための基質液の組成はNISSENとANDERSEN（1968）が腎臓で用いたものを若干修正して使用した。基質として使用したPGはPGA_1, PGA_2, PGB_1, PGB_2, PGE_1, PGE_2, $PGF_{1\alpha}$, 及び$PGF_{2\alpha}$, で、使用した補酵素はNAD及びNADPである。得られた結果は次の通りである。

(1) PGDH活性は胎盤の子宮上皮と絨毛上皮に見られ、妊娠が進むに従って強くなった。(2) PGA_1, PGA_2, PGE_1, PGE_2, $PGF_{1\alpha}$及び$PGF_{2\alpha}$を基質にしたPGDHはNAD依存性で、PGB_1及びPGB_2を基質にしたPGDHはNADP依存性であった。

以上の結果から、ブタの胎盤のPGDHは基質特異性を持っていること、PG代謝は妊娠が進むに従って高くなることが推察された。

151 Catalaseの発生学的研究
第Ⅲ報，胎盤での光顕，電顕組織化学

東邦大学医学部第二解剖・生化学教室
岡田韶子，加藤守男，天野久夫

発生過程におけるCatalaseの出現とその意義についての検討の一環として，先に第２２回本総会において家兎の未受精卵，受精卵（胞胚期）について光顕，電顕組織化学的に観察し卵子には活性が認められず，１４日胚の肝臓中に出現を認め報告した。（加藤ら）今回はヒトの分娩直後，ラットの7～２２日令，家兎の１４～２９日令の胎盤について検討した．検体はそれぞれ 0.1 Mのリン酸緩衝液（pH 7.4）による10%の中性ホルマリンで固定後，１０%のsucroseを添加した緩衝液中（4℃）で洗浄後凍結切片とした．酵素反応は前回と同じ条件で行った。対照臓器としては成熟ラットの肝臓を用いた．また検体の一部は0.1 Mのcacodylate緩衝液(pH7.4)を用い，２%パラホルムアルデヒド，0.05%$CaCl_2$，５%sucrose を添加した 2.5 %グルタールアルデヒド で２時間固定後 7.5 %sucroseを添加した緩衝液中で over nightした．その後 30 μに細切した組織を酵素反応(37℃)後，１%OsO_4で後固定後アルコール系列で脱水しエポン包埋した．光顕では肝臓の組織中に pH9.0 の反応で明瞭な染色顆粒が多数認められた．しかし 0.01 Mの３アミノ 1. 2. 4. トリアゾール（以下トリアゾール），0.03 MのKCNを添加した pH9.0 の反応液中では抑制された。胎盤ではヒト，ラット，家兎の絨毛中には用いたいづれの stageにおいても陽性反応は認められなかった．脱落膜中にはラット１５，２２，家兎１４，２１，２２，２３，２９ 日において絨毛との境界付近や血管周囲の組織中にベンチジン反応に陽性な細胞が認められた．ヒトでは絨毛板中に陽性細胞が認められた．しかしこれらはトリアゾール，KCNの存在下でも陽性であった．また電顕像での陽性顆粒は水解小体に類似しておりinhibiter存在下でも陽性であった．Sheepの placenta の細胞が赤血球を phagosomeすることなどが (Myagkawa 1976) 報告されていることからこの反応は Lysosome であると考えられるがさらに電顕で詳細に検討中である．

152 ヒトおよびブタ卵細胞のレクチン結合能に関する研究

京都大学医学部婦人科学産科学教室
＊山形大学理学部生物学教室
長谷川美知子，森　崇英，西村敏雄，
及川胤昭＊

哺乳動物の受精に際して透明帯が種特異性の認識および多精拒否の場として生理的に重要な働きをしていると考えられている。動物細胞表面の構造の研究のために最近，結合する糖または糖鎖の構造に関して極めて高い特異性を有する種々の植物性赤血球凝集素，すなわちレクチンが，動物細胞表面の複合糖鎖の検索のための試薬として注目されてきている。今回わたくしどもは，ヒト，ブタ透明帯が共通抗原性をもっている事実にかんがみ，ヒトとブタ卵細胞透明帯の生化学構造の一端を知ることを目的として，レクチンの結合能を検討した。ヒマ凝集素(RCA)，ナタ豆凝集素(ConA)，小麦胚凝集素 (WGA)，および大豆凝集素 (SBA) の４種のレクチンを，卵細胞と in vitro で反応させ，その結合態度を暗視野における光散乱性，蛍光標識レクチンの結合および卵細胞凝集反応を指標として検討した。蛍光色素には Rhodamine isothiocyanate（RITC）または Fluorescein isothiocyanate（FITC）を用いた。ヒトおよびブタ透明帯には RCA, ConA, WGA の３種のレクチンが結合し，その強さはヒト，ブタいずれの透明帯に対しても RCA, ConA, WGA の順であった。RCA の結合分布は，ヒト透明帯では内層に強く外層に向うに従って弱まる濃度勾配を示したのに対し，ブタ透明帯では逆であった。ConA, WGAの結合分布は，ヒト透明帯では内層に強く，外層に向ってほぼ均一の分布強度を示したのに対し，ブタ透明帯では全層に均一な分布がみられた。SBAはヒトおよびブタ透明帯には結合しなかった。またヒト卵は ConA，ブタ卵は RCA の存在下に強い凝集反応を示した。これらの結果からヒトおよびブタ透明帯には，D-galactose, α-D-mannose, D-glucose, N-acetylneuraminic acid の糖鎖構造が存在するが，その分布は両者で差のあることが見出された。

153 マウス透明帯ならびに卵細胞実質に対する抗体の卵子および精子の受精能に及ぼす影響

農林省畜試 繁殖部
角田幸生・杉江 佶

1．目的 1972年Shiversらがハムスターの卵巣に対する異種抗血清中には，精子の卵子への進入阻害作用があることを報告して以来，卵巣の抗原性に関する研究が活発に行なわれ，精子進入阻害作用は卵子をとり囲む透明帯に対する抗体に由来することが明らかにされている。演者らはこれまで透明帯抗体のもつ生物学的および免疫学的特性について一連の基礎研究を行なってきたが，本実験ではマウス透明帯および透明帯以外の卵子の細胞成分に対する抗体の生物学的特性について比較検討したので報告する。2．方法 過排卵処置マウスより採取後卵丘細胞を除去した未受精卵子を機械的に破壊することによって得た透明帯および卵細胞実質をそれぞれ抗原として用い，生理的食塩水に浮遊させ凍結融解をくり返した後ホモゲナイズし，等量のアジュバントと混合して定法に従って家兎に免疫注射を行なった。抗体作製のために使用した抗原は，免疫動物の家兎1頭当り330～800匹のマウスより採取した約1万～3.5万個の卵子の透明帯あるいは卵細胞実質で，注射は8～11回に分けて実施した。抗体価の測定は，透明帯抗体に対しては，タン白分解酵素に対する透明帯の溶解阻止反応，沈降反応および間接ケイ光抗体法により実施し，また卵細胞実質に対する抗体価はCytotoxic testにより測定した。抗血清の卵子および精子の受精能に及ぼす影響は，体外受精法，人工授精法およびPassive免疫法により調べた。3．結果 1．透明帯に対する抗血清のtiterはケイ光抗体法で$2^{8\sim9}$，他の測定法では2^{4}であった。卵細胞実質に対する抗血清のtiterは$2^{4\sim6}$であった。2．卵子の受精能阻害作用は，透明帯に対する抗血清投与群で認められ，卵細胞実質に対する抗血清投与群では認められなかった。なお抗透明帯血清のPassive免疫後の受精阻害作用は，生体重当り0.15～0.25％以上投与した場合に認められた。3．また精子の受精能阻害作用は，透明帯に対する抗血清には認められず，卵細胞実質に対する抗血清において認められた。

154 マウス透明帯の精子結合能と透明帯の精子受容器について

岡山大学農学部家畜繁殖学教室
内海恭三，湯原正高

目的：哺乳動物卵には精子に対する感受性を調節できる2つの機構，即ち透明帯反応と卵細胞膜の多精拒否が認められている。これらは主にハムスター卵の研究から精子の貫入によって起こると考えられる表層粒内容物の放出に起因するといわれている。しかし，受精における卵透明帯の精子受容器の性質と分布については明らかにされていない。本研究では，受精に関する生理活性物質の分離の前段階として，マウス透明帯の精子結合能を透明帯反応と関連ずけると共に，透明帯の精子受容器の性質に若干の検討を加えた。方法：自家繁殖ICR系とRF系マウスをPMS－HCG法によって過排卵誘起し，HCG後14～16時間の卵管膨大部より回収した卵塊をスプラーゼ処理により裸化して実験に供した。in vivo受精卵（2－cell）はHCG交配後，26時間の卵管灌流により，in vitro受精卵は受精後18時間の2cell卵を回収して実験に供した。単離透明帯は径50μmのピペットの吸排によって得た。透明帯への精子結合性は30分の媒精の後，3回洗浄して透明帯への結合精子を数えた。体外受精は精巣上体精子を微小滴法で1～2時間マウス媒液中で前培養して卵を注入する常法によった。結果：未受精卵子の透明帯には8～20個の精子が透明帯に結合したが，受精卵子のin vivo，in vitroのいずれのものも1以下の精子が結合したに過ぎなかった。受精によって透明帯の精子結合能が変化したことは明らかであるので，表層粒内容物の精子結合能に与える影響を検討した。透明帯除去卵を体外受精させた媒液の上清で処理された未受精卵の透明帯は精子結合能を完全に失った。しかし前もって大豆トリプシン抑制物質（2.5mg/ml）と反応させた上清で処理された透明帯は精子結合能を保持した。さらにトリプシン処理（200μg/ml，30分）未受精卵の透明帯も精子結合能を持たなかったことからも，卵細胞質由来のトリプシン様プロテアーゼが透明帯の精子結合受容器を失活させることが示唆された。又，透明帯の精子受容器の本性を明らかにするために，未受精卵およびその単離透明帯をレクチン（サイトカラシンB，10μg/0.1ml）処理した場合，いずれも精子結合能を失った。このことはハムスター卵と同じようにレクチン受容器は糖蛋白質から成り，精子受容器に近いことが推察された。又，同処置で活性化し単為発生することからレクチンの表層反応誘起も否定できない。

155 抗ヒト透明層抗体の精子－透明層結合に対する影響

東海大学産婦人科，慶応大学解剖学教室※
井上正人，藤井明和，上見幸司※

透明層は弱酸性の糖蛋白質から成っており，その表面には種特異性の精子結合部位が存在すると考えられている。近年透明層には受精に関与する特異抗原が存在し，卵巣あるいは透明層自体を抗原として作成した抗透明層抗体は，透明層上に沈降物を形成し，in vivoおよびin vitro で受精を阻害することが，ハムスター，マウス等で明かにされてきた。我々は，ヒト透明層について，溶解性が実験動物のそれとかなり異なること，trypsin処理により精子結合部位が破壊されること，家兎抗ヒト卵巣血清および家兎抗ブタ卵巣血清がヒト透明層と反応し sperm binding を阻害すること，を報告してきた。今回は，家兎抗ヒト卵巣血清をヒトの肝蔵と血漿で吸収し，ヒト卵巣に対してspecific にした抗血清を用いて，抗ヒト透明層抗体のsperm binding，sperm penetration に対する影響について検討した。

実験および結果：ヒト卵巣に2 ml の生理的食塩水を加えホモゲナイズし，等量のFreund のアジュバントと混合後，定法通り家兎に5回免疫注射した（1回4 ml，40mg total protein／ml）。Saccoの方法に従い，5mlの抗血清に4.5 g のヒト肝臓および120mg のヒト乾燥血漿を加えてホモゲナイズし，56℃で30分間処理してから上清を分離し，そのγ-globulin 分画をabsorbed antiserumとして実験に用いた。抗透明層抗体の存在は，trypsinに対する溶解阻止反応，沈降反応，間接螢光抗体法により調べたが，absorbed antiserumはいずれの方法でも反応を示した。またtrypsinで透明層を処理し，精子結合部位を破壊してからabsorbed antiserum を作用させても，その反応性には特に変化は見られなかった。卵丘細胞を除去したヒト卵子をabsorbed antiserumで30分間処理してから前培養したヒト精子浮遊液（10^6～10^7／ml）に加えて培養すると，sperm binding およびsperm penetration は阻害された。

156 Fibrinoidの機能的意義に関する研究Ⅱ

東海大産婦人科
塩塚　幸彦．石戸谷育子．林　茂興
林　茂一郎．佐橋　徹．小林　一夫

〔目的〕人繊毛脱落膜接合部に出現するfibrinoidは，妊娠週数によりその形態的変化を示し何らかの機能をなしていると推定されているが未だ定説はないようである。我々は従来よりこの人繊毛脱落膜接合部のfibrinoidの組織化学的，免疫組織化学的，さらに電顕による検索を行ない報告してきている。またKirby等がラット胎盤basal zoneのgiant cell 周囲に認められるPAS 陽性で電顕的にelectron d ensitty が高くamorphas material をfibrinoid と呼び母児間のbarrier の役割をなしているという仮設を発表していらい，このラット胎盤繊毛におけるfibrinoid様物質に関して多くの報告があるが，報告者によりfibrinoidの定義が異っている為いささか混乱をまねいているようである。

今回我々は，人胎盤繊毛脱落膜のfibrinoidの機能解明への一助とする目的でこのラット胎盤脱落膜のfibrinoid様物質の組織学的，電顕による超微形態学的検索を行ったので報告する。

（検索対象．検索方法）検索対象としてwister 今道ラットを用い妊娠第11日（D_{11}）からD_{22}までの子宮を摘出し用いた。検索方法は，光顕的にはformalin 固定にてHE染色，PTAH染色，Masson染色，鍍銀染色，carnoy液固定にてPAS染色を行った。電顕的には2.5％ glutaralardehydeと1％O_8O_4による二重固定を行ないEpon包埋せる超薄切片をJEM100 C型電顕により観察，撮影を行った。

（検索結果）HE染色にて淡赤色，PTAHにて青紫色より赤紫色に染まりPAS陽性の無構造物をfibrinoid様物質として検索を行った。ラット胎盤，脱落膜におけるfibrinoid様物質は，D_{14}になりdecidua内のcondensed stromaの部位にPTAH 染色に薄く染まる所見が認められ，その后妊娠日数の推移と共にこの層は薄くなり，D_{21}～D_{22}になると厚くなったdecidua層をとり囲みさらにmetrial grandに接するbasal zoneのgiant cellの一部をもとり囲んで存在している。D_{22}におけるfibrinoid様物質の形態は人胎盤におけるfibrinoidと類似しているが全妊娠過程においてはその発現時期，発現部位で人胎盤脱落膜fibrinoidとは明らかな相違を示し，その機能に関しても同一に論じるには無理があるのではないかと考えられる。

157 早期排卵の妊孕能について

徳島大学医学部産科婦人科学教室
三谷　弘，森下　一

「目的」遅延排卵の妊孕能に関しては未受精卵，異常分割卵の増加，流産率の上昇等数多くの報告がなされてきたが，早期排卵の妊孕能に関しては未だ報告をみない。そこで今回我々はラットを用いて人工早期排卵を起し，その妊孕能を検討した。

「方法」1）合成LH-RH 1μg或はestradiol benzoate(EB) 100μgを人工照明下(明相10p.m.-10a.m)で飼育した雌ラットの性周期の早期に投与し早期排卵率，性交率，受精率，妊娠率及び受精卵の卵管内下降速度を検討した。

2）性周期各時期の卵胞体積，血清gonadotropin(G)およびestradiol(E_2)をradioimmunoassayで測定した。

「結果」1）合成LH-RHを静止期第1日目に投与しても早期排卵は生じなかった。静止期第2日目の1a.m.，3a.m.，9a.m.に投与すると全例に早期排卵が生じたが，1a.m.での性交率は2/6，妊娠率は0/6で，3a.m.でも性交率は4/9，受精率は1/9であり受精した1例も1個の受精卵がみられたのみで妊娠例はなかった。9a.m.になると性交率は7/8，妊娠率は5/8と上昇した。

2）EB 100μgを静止期第1日目の2:30a.m.に投与すると78%のラットに早期排卵が生じ，受精は排卵したラット全例にみられたが1例も妊娠は認められなかった。

3）EB 100μgを静止期第1日目に投与し，早期排卵を起したラットでの受精卵の卵管内下降速度を検討した結果では，排卵後23時間では全例に卵管内に受精卵が認められたが28時間では3例中2例はすでに卵管内に受精卵はみられなかった。

4）合成LH-RH投与により高率に妊娠が認められた静止期第2日目の9a.m.では，卵胞体積は1a.m.と比較して有意に大であり，血清E_2もこの時期より上昇しはじめた。

「結論」早期排卵では正常排卵に比べ，誘発法により受精率の低下，受精卵の卵管内下降速度上昇などの原因で妊娠率が低下することが判明した。

158 頸管妊娠における着床期内分泌動態

済生会神奈川県病院産婦人科
仁科進弘，佐藤義之，桧垣敬二

当科不妊外来では，排卵期より着床期に至る血清中のLH，FSH，HCG-β-subunit，Estradiol-17β，およびProgesteroneをRIAで測定し，無治療妊娠例の非妊娠周期，および妊娠成立周期のそれと比較検討し，不妊治療の一助としている。

今回，挙児希望を主訴として来院した中から，2例の頸管妊娠を経験し，その着床期の内分泌動態を測定し得たので報告する。

2例の頸管妊娠(Y.Y.，S.O.)は共に，排卵期におけるEstradiol-17β，およびLH，FSHの動態は無治療妊娠例のそれとほゞ同様のPatternを示した。黄体中期のEstradiol-17βは189.0pg/mℓ(Y.Y.)，184.0pg/mℓ(S.O.)，Progesteroneは6.82ng/mℓ(Y.Y.)，5.83ng/mℓ(S.O.)であった。

HCGβsubunitは1.0ng/mℓを越えたのは，LH peakより起算して共に20日目（無治療妊娠例のそれは10～15日目）であった。その後，Y.Y.例では34日目に，HCG-β-subunitは20.2ng/mℓとなり，Estradiol-17βは320pg/mℓ，Progesteroneは11.8ng/mℓと低値で，その後急激に減量し，48日目頃より性器出血は多くなり，子宮単純全摘術を施行した。

S.O.例では，20～31日でHCG-β-subunit 2.6～5.6ng/mℓ，34～44日で24.0～44.0ng/mℓと増量傾向はあるものの二段的な平行状態を示し，55日目91.0ng/mℓをpeakに急激に減量した。Estradiol-17βは増量傾向を示すものの無治療妊娠例のそれに比し，低値であり，Progesteroneもほゞ同様の傾向を示した。

なお，S.O.例では頸管妊娠の内容除去に成功した。

以上，頸管妊娠のTrophoblastic activityの出現は，正常のそれに比してはるかに遅れ，増量傾向も僅かで，それにともないEstradiol-17βもProgesteroneの変動も不安定であった。

159 分娩後の避妊、特にその開始時期について

米寿診療所 産婦人科
村山 茂

1.分娩後の子宮内膜を７２７例について観察すると、母乳群では２か月後２２％、混合群では３か月後２１％、ミルク群では５か月後１４％とそれぞれ分泌期像が有意に増加する。

2.基礎体温の観察では、分娩後３か月迄は母乳群では殆んど排卵を認めず、更に初回排卵後正常の高温相に恢復する迄には平均2.6回の周期数を要した。

3.以上の結果より分娩後の避妊開始の時期は、実際的には泌乳状態の差、即ち母乳、混合、ミルクに応じてそれぞれ１か月、１.５か月、３か月とするのが妥当と考える。この場合安全のための余裕を、母乳群では４週間、混合群では２週間考慮したことになる。

4.分娩後一定期間は比較的不妊期であり、この時期には妊娠の成立は考えられない。従つて分娩後早期の避妊、特に薬剤、器具を用いてのそれは無益であり、時に有害である。

5.初回排卵の予知法としては、頸管粘液および頸管の観察が正常周期の場合と同じく最もよい指標となる。

6.一部に３～７か月の長期にわたり、透明な粘張性の高い粘液を示す症例があり、従つて頸管粘液の性状は排卵予知の必要条件ではあるが充分条件ではない。その実例につき述べたい。

7.分娩後の無月経時における膣壁の充血、表面の湿潤は低エストロゲン状態を示しており、この時期には妊娠はおこり得ない。またこの状態は、膣細胞診における傍基底細胞の存在によつて客観的に知ることができる。

8.分娩後２～４か月の総数９２例の中、内膜所見がAtrophie を呈したものは３４例あつたが、これらのMaturation Index の平均値は24/45/31 で傍基底細胞の多数の存在を認め、不妊期であることを示した。

160 家兎におけるCu-IUDの卵管内および子宮内受精卵におよぼす影響

東北大学医学部産科学婦人科学教室
水上 端，鈴木 雅洲
高橋 克幸，安部 徹良

Copper-IUD の避妊機序の要因として，ratにおいてCopper-IUD 装着子宮内のembryotoxinがmorulaからblastocyst への移行期にある受精卵を死滅させることが推測されている。我々はこの機序を検討すべく，Copper-IUD 装着家兎をもちい，交配後各時間，卵管内，子宮内の卵子を回収し，回収部位，回収率，分割，外部形態を調べた。卵管では，対照群とCopper-IUD 群の間の回収率，分割，外部形態に有意差は認めなかった。

子宮では，対照群で９６時間以後blastocyst の回収は６８.１±８.６ (mean ± S.E.) ％と上昇したのに比し，Copper-IUD 群では２７.２±６.４ (mean ± S.E.) ％と下降を示し，対照群の卵子形質部は時間の経過と共に増長し，120 時間で８６８.５±１０２.３ (mean ± S.E.) μを示したのに対し，Copper-IUD 群は４３.３±３.３ (mean ± S.E.) μと縮小を認め形態異常卵が増した。逆にアルブミン層の厚さ，透明膜の厚さは増大を示した。以上の成績から，銅は卵管内卵子に影響を与えないが，Copper-IUD 装着子宮内卵子に対し，変性せしめ，死滅させる作用をもつことが示唆された。

161 IUD避妊機序の一考察
—Ring挿入時のヒステロスコピー所見から—

秋田大学 医学部 産婦人科学教室
関 守利　福島 峰子

IUDによる避妊効果に対する作用機序に関し、現在最も有力視されている説はIUDに対する子宮内膜の異物反応、従って非炎症性白血球浸潤や大食細胞の浸潤、遊走による受精卵の着床阻害である。

今回、吾々はIUD挿入中のヒステロスコピー所見から、その説を裏づける結果を得たので報告したい。

IUDは太田リングで挿入より6カ月から3年経過したものである。ヒステロスコピーにより、IUDの位置、変形、接着面での子宮内膜の変化を直視下に観察し、組織学的検討を行った。

結果は子宮内膜にIUDの接着面が明らかに認められる群とそれが明らかでない群に分けられた。明らかにその跡をみとめた興味ある3症例について、その跡のある部と他の部位をヒステロスコピー直視下で分けて組織検査をしたところ、その両者で非炎症性白血球浸潤の程度に差のあることを知った。すなわち、IUDが密着している部分の方がはるかに組織変化が強かった。この様な症例では子宮腔内IUDの移動性は少ないと考えられた。また、IUDの作用はかなり局所的なものであり、その避妊効果は子宮内膜との接触面積が大きければ大きい程大であるという従来の結果もこれら組織所見は示していた。一方IUDの接着面に跡が残っていない症例では子宮内膜の部位による組織変化の差は明らかでなかった。

これはIUDの子宮腔内移動性を推定させた。

IUDの子宮収縮に及ぼす影響で分泌期後半に子宮筋の興奮が高まり収縮が強くなる機序も着床阻害として考えられているが、跡をみない症例ではその様なことと関連するかもしれない。この点について分泌期後半（月経直前）と増殖期後半のIUDの位置を検討した。

162 Pillの長期服用後における一症例の検討
（特に卵巣の病理組織学的所見について）

茅ヶ崎市立病院産婦人科※；慈恵医大第一産婦人科※※
高野利典※；福島和夫※；大高東皓※
阪口耀子※※；蜂屋祥一※※

近年Pill服用後における排卵機構や，卵子の遺伝子の問題，および妊孕性の異常などについての報告は多く見られている。しかし，Pillの長期服用後における卵巣の病理形態学的変化についての報告は殆んど見られていない。従来より我々は当学会において，更年期卵巣並びにMedroxyprogesterne acetate投与後における家兎卵巣の病理組織学的所見について報告してきた。今回我々は，最終分娩後約10年間の長期にわたりpill を服用した一症例を経験し，その卵巣の病理組織学的所見についてこれらと比較検討を試みた。

症例は35才の2回経産婦。不正性器出血を主訴として昭和53年4月25日当院産婦人科に来院した。最終月経は4月15日より10日間で，家族歴，既往歴に特記すべきことはない。昭和43年頃より某医にてPillを1日1錠，20日間を1クールとし，約10年間の長期にわたり服用した。患者はRing挿入を希望したが，上記主訴のため子宮内容試験掻爬術および腟式卵管結紮術並びに左卵巣楔状切除術を施行した。術時肉眼所見では，両側卵巣は小指頭大で萎縮状であった。卵巣の特徴的病理所見としては，白膜の肥厚並びに白体の増加は軽度であるが，各型卵胞（Ⅰ型～Ⅳ型）の発現数は減少し間質においては部分的にFibrosisと軽度の萎縮が認められた。

以上の所見と更年期卵巣とを比較すると卵胞の発現数および間質の所見は閉経期頃の卵巣と類似し，特に卵胞の動態に関してはMedroxyprogesterone acetate 長期投与後の家兎卵巣の組織所見と類似していた。

以上の観点より，Pill長期投与に際しては，投与中止後に排卵障害および卵巣機能不全を惹起することが示唆され，従ってその臨床応用に際しては十分なる検討を要するものと思われる。

163 合成性ステロイド剤投与時の代謝の変動と下垂体HGH，Gonadotropin分泌動態

聖マリアンナ医科大学産婦人科
林　方也，石井明治，神谷　卓，服部　香
浜田　宏

経口避妊薬として各種ステロイドが頻用されているが，近年その代謝および内分泌に与える影響が重視されている。

我々も1967年以来，norethisterone 2mg+mestranol 0.1mg を 1~120周期に投与した20例および対照18例に50 g OGTTを実施すると同時にIRI，FFA，TG，HGHを測定してその相互関係を明らかにしてきたが，今回新たに6例を加えたそれら14例および対照30例の合成LH-RHに対する下垂体gonadotropin 分泌動態を加えて検索した。

HGHは，GTT 正常型では対照とほゞ同様な推移を示すが，境界型でやゝ値の変動が大きく，糖尿病型で180分値上昇反応型と高値後抑制無反応型の2型にわかれ，各々のパターンについて血糖値，IRI，FFA，TGの変動および推移に関連が認められた。

下垂体LH，FSH分泌に関しては，対照群では排卵期，黄体期，卵胞前期の順にLH-RH に対する反応は高いことをみたが，ステロイド服用群では抑制が示された。特徴として第1にGTT施行時，糖尿病型でLHの推移に変動をみる症例のある以外は，いずれも強い抑制が観察され，また経時的な変動はみられない。

第2に同一症例に関しての検討でも明らかであるが，服用周期が増加するに従いLH-RH テストによる分泌抑制が著明になることが観察され，第3にGTT施行時，HGH正常推移型および上昇反応型症例についての下垂体gonadotropin 分泌抑制より，HGH抑制無反応型症例における分泌抑制の方がより強くみられる傾向にあった。

以上，合成性ステロイド投与中の代謝に関する検査値の変動と，下垂体機能としてのHGH，LH，FSHの分泌状態について観察し，その関連性についても多少の知見を得たが，今後症例を重ねて検討したい。

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，平がなを用い，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の実費は著者負担とする．
12. 投稿先および諸費用の送付先は，東京都新宿区市ケ谷砂土原町1丁目1番　保健会館別館内
    社団法人　日本不妊学会　事務所宛とする．

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4号

昭和53年9月25日　印刷
昭和53年10月1日　発行

編集兼発行者　芦原慶子
印刷者　中村清雄
東京都品川区上大崎3—12—15
印刷所　一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3—12—15
発行所　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