

日本不妊学会雑誌

第 24 卷

第 1 号

昭和 54 年 1 月 1 日

— 目 次 —

原 著

反復過排卵処理マウス血清中の反応抑制物質の検索	石島芳郎・他	1
実験用ウサギに見られた腹腔妊娠例	小郷 哲・他	5
新しい辜丸測定器 (Orchidometer) について	那須誉人・他	12
精子形成能のみられたゴナドトロピン単独欠損症： 間脳・下垂体・性腺系のホルモン分泌動態について	広川 信・他	16
Effect of Tamoxifen on Cervical Mucus, Vaginal Smear and Endometrial Findings	C. Tajima・他	23
初期および末期異常妊娠例における血中 Estrogens, Progesterone 量の測定とその意義	高木繁夫・他	27
排卵異常症における簡易尿中 LH 測定の臨床的応用について	塩出 進・他	35
正常妊娠婦の血清 α -fetoprotein および human placental lactogen に関する研究	木曾原宏之	40
Local Progestational and Antiprogestational Effects of Steroids and their Metabolites on the Rabbit Uterus	T. Tamaya・他	48
ヒト黄体期ならびに妊娠初期における C ₂₁ -steroids の分泌動態に 関する研究	高崎敏博・他	52
Studies on the Cervical Mucus in Sterile Women	M. Tateno	63
家兎卵管組織における Catecholamine の推移について	斎藤真一・他	70
当教室における不妊外来統計	藤村健次・他	74
不妊外来における臨床的観察	品田孝夫・他	80
子宮外妊娠の臨床像について	古賀詔子・他	86
原因不明不妊症婦人における血清精子抗体と HLA 抗体の検索	須藤寛人・他	92
子宮卵管造影撮影装置改良の試み	戸谷良造	97
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	水上 端	101
不妊症の心身医学的治療について ——逆説志向(フランク)と禪的に方向づけられた治療法——	ト 部 宏	114
第 80 回日本不妊学会関西支部集談会		118
お知らせ		121

第24回 日本不妊学会総会及び学術講演会予告(第1回)

第24回日本不妊学会総会及び学術講演会を下記の予定で開催いたします。多数会員の御参加をお待ちしております。

なお今回は小生が泌尿器科でもあることから、なるべく andrology に関係深い演題を多く集めたいと願っております。本学会には女子に関するテーマの発表が比較的多い傾向がありますが、時には andrology にやや比重をかけた総会もあつても良いのではないかと考えております。第24回総会の“andrology への認識をたかめる”というメインテーマに御賛同していただき、婦人科関係の会員の方も是非男子に関係深いテーマをお選びいただきたく、今からお心掛けいただければ幸甚であります。

また、日本 andrology 研究会も、その趣旨に御賛同していただき、第10回研究会を本会に合同する様な形で参加いただけることになりました。

会員の方々の御協力を心からお願い申し上げます。

記

会 期：1979年9月20日(木)21日(金)

会 場：札幌市共済ホール及び共済会館
(札幌市中央区北1条西1丁目)

学術講演会：招待講演・教育講演・シンポジウム・一般講演
(詳細は第2回予告にて発表します)

演題締切：1979年6月15日(当日消印有効)

第24回日本不妊学会総会会長

熊 本 悦 明

連 絡 先：札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学泌尿器科学教室内
第24回日本不妊学会総会事務局
責任者 丸 田 浩
〒060 TEL (011)-611-2111(代)
内線 422

CONTENTS

Biological Analysis of Anti-hormone Activity in the Serum of Mice Following Repeated Superovulation-treatment	<i>E. Ishijima, K. Anabuki, T. Hirabayashi, M. Ito, Y. Osawa & S. Kanda</i> 1
A Case of Abdominal Pregnancy in Laboratory Rabbit	<i>S. Ogo, M. Kita, K. Yamashita & H. Shigemoto</i> 5
A New Apparatus for the Measurement of Testicular Volume (A New Orchidometer and its Clinical Usefulness)	<i>T. Nasu, H. Takihara, A. Hirayama, Y. Koshido & J. Sakatoku</i> 12
Pituitary-Testicular Responsiveness in Male Isolated Pituitary Gonadotropin Deficiency	<i>M. Hirokawa, T. Iwamoto, H. Fujii, K. Matsushita & S. Asakura</i> 16
Effect of Tamoxifen on Cervical Mucus, Vaginal Smear and Endometrial Findings	<i>C. Tajima, B. Takeda, Y. Tamaki & H. Takamizawa</i> 23
The Significance of Plasma Estrogens and Progesterone in the Early and Late Abnormal Pregnancies	<i>S. Takagi, T. Yoshida, K. Den, M. Izumi, K. Kitamura & M. Tochigi</i> 27
Clinical Usefulness of Urinary LH Level with Hemagglutination Reaction	<i>S. Shiode, H. Onda, B. Tanaka & K. Hamada</i> 35
Studies on Maternal Serum α -fetoprotein and Human Placental Lactogen during Pregnancy and Delivery	<i>H. Kisohara</i> 40
Local Progestational and Antiprogestational Effects of Steroids and their Metabolites on the Rabbit Uterus	<i>T. Tamaya, T. Motoyama, Y. Ohono, N. Ide, T. Turusaki & H. Okada</i> 48
A Study of C ₂₁ -steroid in the Luteal Phase of the Menstrual Cycle and Early Pregnancy	<i>T. Takasaki</i> 52
Studies on the Cervical Mucus in Sterile Women	<i>M. Tateno</i> 63
Changes in the Catecholamine Content of the Rabbit Oviduct	<i>S. Saito & K. Mori</i> 70
Statistical Studies on the Infertile Women in Our Clinic	<i>K. Fujimura, Y. Sagara, I. Nogami, T. Akimoto & K. Sekiba</i> 74
Statistical Study on Sterility Clinic	<i>T. Shinada, T. Takenaka, Y. Yokota, N. Owada & K. Ami</i> 80
Statistical Studies on the Ectopic Pregnancy in Our Hospital	<i>S. Koga, T. Nagai & H. Nagai</i> 86
Sperm Antibodies and HLA Antibodies in Infertile Women with Unexplained Cause	<i>N. Sudo, K. Morita, H. Yoshizawa, S. Ozaki, T. Takahashi & S. Takeuchi</i> 92
Remote Control System for Hysterosalpingography	<i>R. Totani</i> 97
Effects of Copper-IUD on Embryos at the Oviducts and the Uterus in Rabbit	<i>T. Mizukami</i> 101
Concerning Psychosomatic Medical Treatment for Sterility —A method of treatment making use of Frankl's "Paradoxical Intention" and Zen—	<i>H. Urabe</i> 114

反復過排卵処理マウス血清中の反応抑制物質の検索

Biological Analysis of Anti-hormone Activity in the Serum of Mice following Repeated Superovulation-treatment

東京農業大学畜産学科

石島 芳郎 穴吹 一広 平林 忠

Yoshiro ISHIJIMA Kazuhiro ANABUKI Tadashi HIRABAYASHI

Department of Zootechnical Science, Tokyo
University of Agriculture

日本大学医学部衛生学教室

伊藤 雅夫 大沢 雄治 神田 晋

Masao ITO Yuzi OSWA Susumu KANDA

Department of Hygiene, School of Medicine,
Nihon University

反復過排卵処理マウスの反応低下の要因に抗体産生が関係あるかどうかを知る目的で、処理回数すすんだマウス血清中の反応抑制物質の存在を Bioassay により検討した。

被検血清は、CF#1系の成熟未経産マウスに、過排卵処理を3日間隔で1~4回反復後、それぞれ次の処理日に該当する日に採取した血液より作製した。Bioassayの方法には、成熟マウスの過排卵反応を採用し、PMSの作用が抑制されているかどうかは、PMSと同時に被検血清を注射する方法で、またHCGの作用が抑制されているかどうかは、HCG注射の際に同様に被検血清を注射する方法で調べた。

その結果、3回の過排卵処理をくり返し、4回目の処理日に該当する日の血清をPMSと一緒に注射した場合、排卵の阻止される個体はみられなかったが、排卵数は過排卵対照区(平均18.4個)の約半数(9.6個)に減少しており、明らかにPMSの働きが抑制されていた。一方、3~4回処理後の血清をHCGと一緒に注射した場合は、ほとんどのマウスの排卵が阻止されており、明らかにHCGの作用が抑制されていた。

これらのことから、反復処理がすすんだマウス血清中には、PMSとHCGの両方の作用を抑制する物質が産生されていることが推測された。

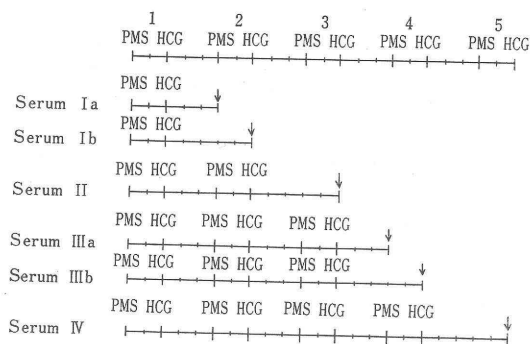
著者らは、先に、マウスにPMS-HCGの過排卵処理をくり返すと、3回目以降の排卵反応が著しく低下し、全く排卵しなくなるか、排卵しても排卵数の減じる個体が多くなることを報告した(石島、佐久間1977、穴吹ら1977、石島ら1978)。このような反復過排卵処理による反応低下の要因について、すでにいくつかの報告では、性腺刺激ホルモンのくり返し投与によつて生ずる抗体に起因することが示唆されている(佐久間ら1964、Lin and Bailey 1965、Jainudeen et al. 1966、Maurer et al. 1968)。しかしながら、これらの報告においては、十分な確証が得られた訳ではなく、推測の域に止まっている。

そこで、本研究では、著者らが観察した反復過排卵処理マウスの反応低下の要因が、はたして血中に産生される抗ホルモンによるかどうかを知る目的で、まず処理回数すすんだマウス血清中の反応抑制物質の存在をBioassayによつて検索した。

実験材料および方法

この実験には、著者らが閉鎖集団として維持しているCF#1系の未経産マウス(生後60日齢)を供試した。

過排卵処理は、前報同様5IUのPMSを皮下注射し、ついで48時間後5IUのHCGを皮下注射する方法



Note, PMS : 5 IU HCG : 5 IU

↳ : One day

Fig. 1 Collection Schedule of Mice Serum

を用いた。

被検血清は、上記過排卵処理を3日間隔で1~4回繰り返し、それぞれ次の処理日に該当する日にマウスを殺して常法により作製した(Fig. 1)。血清はいずれの場合も5~7匹のものを混合して用いた。

Bioassay は、成熟マウスの過排卵反応法を用い、PMSの作用が抑制されているかどうかは、5IUのPMSと同時に0.5mlの被検血清を皮下注射し、48時間後に5IUのHCGを皮下注射する方法で、また、HCGの作用が抑制されているかどうかは、5IUのPMSを前処理したマウスに48時間後5IUのHCGを注射する際に0.5mlの被検血清を注射する方法で行なった。

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

実験成績

反復過排卵処理マウス血清中に反応抑制物質が存在するかどうかを、成熟マウスの過排卵反応法を用いて検討

した結果、Table 1に示すような成績が得られた。

まず、PMSの作用が抑制されているかどうか、1回処理および3回処理血清をPMSと一緒に日に注射し、ついでHCGを注射する方法で検索したところ、1回処理血清(Serum Ia)では、過排卵対照区と変りない成績を示し、何ら反応は抑制されていなかったが、3回処理血清(Serum IIIa)では、排卵数が過排卵対照区の約半数に減少しており、PMSに対する抑制作用が示唆された。しかし、この3回処理血清では排卵が完全に阻止されることはなかった。

次に、HCGの作用が抑制されているかどうか、1~4回処理血清をPMSを前処理したマウスに48時間後HCGを注射する際に一緒に注射して検索したところ、過排卵処理を2回繰り返した血清まで(Serum IbおよびSerum II)は排卵成績に何ら影響を与えていなかったが、3回処理および4回処理の血清(Serum IIIbおよびSerum IV)ではほとんどのマウスの排卵が阻止されており、明らかにHCGの作用を抑制する物質の存在が推測された。

考 察

蛋白系ホルモンであるPMSやHCGを、異なった動物に長期連続投与あるいは反復投与すると、血中に拮抗物質(抗ホルモン)が産生されることはよく知られており(安田, 保坂1961, 安田ら1961, 中原ら1961, 1962, 堀江1962, 武石ら1965, 1967, 楠田1972)、反復過排卵処理による反応低下の原因も、この抗ホルモンが関係しているのではないかと推察されている。

本実験では、著者らが観察した反復過排卵処理マウスの排卵反応の低下が、はたして抗ホルモンの産生によるかどうかを知る目的で、反復処理マウス血清中の反応抑制物質の有無を、成熟マウスの過排卵反応法で調べてみ

Table 1 Bioassay of Anti-gonadotropin Activity of Serum of Mice following Repeated Superovulation-treatment

Treatment	No. of mice	% ovulated	Mean no. of ova ±S.E.
PMS ————— HCG	10	100	18.4±2.15
PMS+Control serum — HCG	5	100	18.4±4.17
PMS+Serum I a ——— HCG	7	100	19.9±2.90
PMS+Serum IIIa ——— HCG	10	100	9.6±0.99
PMS ——— HCG+Serum I b	8	100	20.0±2.90
PMS ——— HCG+Serum II	7	100	21.1±1.97
PNS ——— HCG+Serum IIIb	8	0	
PMS ——— HCG+Serum IV	7	29	2.5±1.50

Note: PMS : 5IU HCG : 5IU Serum : 0.5 ml

た。

その結果、過排卵処理 (PMS-HCG) を 3 回くり返し、4 回処理に該当する日に採取したマウス血清中には、明らかに PMS と HCG の両方の作用を抑制する物質の存在が確認された。したがって、マウスに反復処理を重ねた際にみられる排卵数の減少や排卵阻止の要因として、血中に生ずる拮抗物質が関係していることがうかがわれた。

Jainudeen et al. (1966) は、ウシの過排卵誘起において、PMS の反復によって排卵反応が低下するのは、性腺刺激ホルモンに対する抗体が産生され、PMS の卵胞刺激作用を抑制するためと考えており、一方 Maurer et al. (1968) は FSH-LH および PMS-HCG の反復処理によるウサギの排卵数の低下は、排卵ホルモン (LH, HCG) に対する抗体産生によると推察している。

今回の実験結果では、前述の通り、その両者が抑制されていることが明らかであった。このことは、過排卵処理に用いる 2 種のホルモンが、それぞれ一方の抗体を産生したと考えるより、2 種のホルモンによって生じた抗物質が PMS と HCG の両方を抑制したと考える方が妥当のように思われる。しかしながらこの実験では、単に生物学的に抑制物質の存在をみただけにすぎないので断言はできない。

安田ら (1961) は、マウスに PMS, HCG を連日 5 IU 皮下注射して抗ホルモンの産生をみているが、PMS では 30 日以降、HCG では 60 日以降でない抗体が産生されないという。このことを考えると、本実験の反応抑制物質がはたして真の抗体なのか、PMS や HCG の生物活性を中和する性質をもつ混入物質なのかという点が問題であろう。

いずれにしても PMS と HCG を用いる過排卵処理を 3 回以上くり返したマウス血清中には、PMS や HCG の生物活性を抑制する物質が産生されていることはまちがいないので、今後さらに種々の角度からこれの本態を究明する所存である。

文 献

- 1) 穴吹一広, 石島芳郎, 平林 忠: マウスの反復過排卵誘起, とくに短期間の反復処理の影響. 畜産の研究, 31, 899-900, 1977.
- 2) 堀江董久: PMS の長期注射動物における血中拮抗物質 (anti-hormone) の産生に関する研究. 中国農業試験場報告 B, 10, 49-69, 1962.
- 3) 石島芳郎, 佐久間勇次: 性腺刺激ホルモンによるマウスの反復過排卵誘起. 日不妊会誌, 22, 245-250, 1977.
- 4) 石島芳郎, 穴吹一広, 遠藤 克, 佐久間勇次: 反復過排卵処理に対するマウスの排卵反応の系

統差. 日不妊会誌, 23, 59-63, 1978.

- 5) Jainudeen, M. R., Hafez, E. S. E., Gollnick, P. D. and Moustafa, L. A.: Antigonadotropins in the serum of cows following repeated therapeutic pregnant mare serum injections. Am. J. Vet. Res., 27, 669-675, 1966.
- 6) 楠田雅彦: PMS による抗体産生と臨床的問題. ホと臨床, 20, 357-363, 1972.
- 7) Lin, T. P. and Bailey, D. W.: Difference between two inbred strains of mice in ovulatory response to repeated administration of gonadotrophins. J. Reprod. Fert., 10, 253-259, 1965.
- 8) Maurer, R. R., Hunt, W. L. and Foote, R. H.: Repeated superovulation following administration of exogenous gonadotrophins in dutch-belted rabbits. J. Reprod. Fert., 15, 93-102, 1968.
- 9) 中原達夫, 山内 亮, 片岡敏明: 牛における抗胎盤性性腺刺激ホルモン (Anti-HCG) に関する研究. I. 実験牛における Anti-HCG の産生について. 家畜繁殖誌, 7, 27-32, 1961.
- 10) 中原達夫, 山内 亮, 片岡敏明, 金田義宏: 牛における抗胎盤性性腺刺激ホルモン (Anti-HCG) に関する研究. IV. Anti-HCG の再産生について. 家畜繁殖誌, 7, 137-144, 1962.
- 11) 佐久間勇次, 石島芳郎, 石田一夫: FSH 製剤による家兎の過排卵反復誘起に関する研究, 特にアンチホルモン産生に対する考察. 日不妊会誌, 9, 1-4, 1964.
- 12) 武石昌敬, 原田豊造, 花井二六, 常包 正: 絨毛性々腺刺激ホルモンのアンチホルモンに関する研究. III. 山羊における Anti-HCG 産生に関する研究. 東京獣畜誌, 14・15, 45-49, 1965.
- 13) 武石昌敬, 大久保忠良, 常包 正, 福田陽一, 中野渡亀夫: 絨毛性々腺刺激ホルモンのアンチホルモンに関する研究. VI. 牛における Anti-HCG 産生とその性状について. 東京獣畜誌, 16, 20-25, 1967.
- 14) 安田泰久, 保坂安太郎: 妊馬血清性ゴナドトロピン (PMS) によるアンチホルモン生産に関する実験的研究. 第 I 報. 山羊における実験. 家畜繁殖誌, 6, 113-115, 1961.
- 15) 安田泰久, 高瀬守史, 保坂安太郎: ゴナドトロピン連続投与によるアンチホルモン生産に関する実験的研究. 第 II 報. マウスに於ける試験. 家畜繁殖誌, 7, 21-24, 1961.

Biological analysis of anti-hormone
activity in the serum of mice
following repeated super-
ovulation-treatment

**Yoshiro Ishijima, Kazuhiro Anabuki,
Tadashi Hirabayashi**

Department of Zootechnical Science, Tokyo
University of Agriculture

Masao Ito, Yuzi Osawa and Susumu Kanda

Department of Hygiene, School of
Medicine, Nihon University

The study was undertaken to determine the

anti-hormone activity in blood serum of mice repeatedly injected with pregnant mare serum gonadotropin and human chorionic gonadotropin as superovulation treatment.

Blood samples were collected from mice which had one to four successive superovulation treatment at 3 day intervals (Fig. 1). The bioassay method was used superovulatory responses in adult female mice.

The results obtained are presented in Table 1. Results of bioassay suggested that the anti-gonadotropin is produced in serum of mice after 3 or more successive superovulations.

(受付：昭昭53年8月2日)

実験用ウサギに見られた腹腔妊娠例

A Case of Abdominal Pregnancy in Laboratory Rabbit

川崎医科大学動物飼育センター

小郷 哲 北 徳 山下 貢 司
Satoru OGO Megumu KITA Koshi YAMASHITA

Laboratory Animal Center, Kawasaki Medical School

川崎医科大学消化器外科

重本 弘 定
Hirosada SHIGEMOTO

Department of Gastroenterologic Surgery,
Kawasaki Medical school

フレミッシュ・ジャイアント種の成熟雌ウサギの腹腔内に子宮外死亡胎仔2例が発見された。子宮外胎仔は、2例とも大網(Omentum majus)上に着床し、ほぼ成熟した胎仔であった。2例のうちの1例には羊膜様組織が形成されており、羊水と思われる液体の貯溜が認められた。さらに、胎盤、および、臍帯も形成されており、外見上、正常妊娠胎仔と大差なかった。しかし、他の1例では、羊水の貯溜は認められず、羊膜様組織によって硬くおおわれていた。いずれの胎仔とも、すでにミイラ化が進行しており、内部臓器は、心臓と肺臓が形を留めるのみで多くは外形を留めていなかった。そして、X線写真によつて見るかぎりにおいて、骨格は正常に近い状態に形成されていた。卵管、および、子宮には、肉眼的には破裂部位は認められず、胎仔の着床部位、発育状態などから、本例は真性子宮外(腹腔)妊娠であると考えられた。

実験用ウサギにおける子宮外妊娠(ectopic pregnancy)については、いくつか報告されているように、古くからよく知られている⁴⁾。しかしながら、多くの場合、他の実験目的での剖検中に発見されておりその成立経過などについては不明な点が多く残されている^{1,2,3,5,6,7,8)}。

我々は、他の実験目的で妊娠ウサギ生産中に子宮外妊娠の事例に遭遇したので報告する。

発見経過

子宮外妊娠の発見されたウサギは、棚原ラビットセンター(岡山県棚原町)より購入したフレミッシュジャイアント種の成熟処女雌で、胎仔に対する外科的手術を目的として当大学動物飼育センターにおいて交配、妊娠させ、1977年12月20日に胎齢28日で手術の後、同12月23日に正常に出産したものである。その後、同雌ウサギを1978年1月19日に同一目的をもつて交配したが、腹部触診によつて胎仔様の触覚を感ずるものやや頭側に位置

し、感触に異常があつたために実験を中止し観察を続けたが、交尾後33日を経過してもなお分娩が来しないことから、と殺、剖検を行ない、胃大彎側大網(Omentum majus)上に着床、成長した子宮外胎仔2例を発見した。発見した子宮外胎仔は、大網、胃などととも摘出し、10%ホルマリン液中に保存した。

剖検所見および考察

子宮および卵巣(Fig. 1)：子宮は、非妊時の状態にあり肉眼上まったく異常は認められず、わずかに胎仔手術時の癒痕が残るのみで、肉眼的には卵管、子宮ともに破裂部位は認められなかった。また、卵巣には、妊娠黄体は存在せず、左右ともに非妊時の状態にあり、卵巣表面に成熟卵胞が9個認められた。

子宮外胎仔の外観(Fig. 2, 3)：子宮外胎仔は大網に着床し、多数の血管の走行する薄いが強靱な膜組織によつて胃の大彎に連結していた。発見された胎仔2例のう

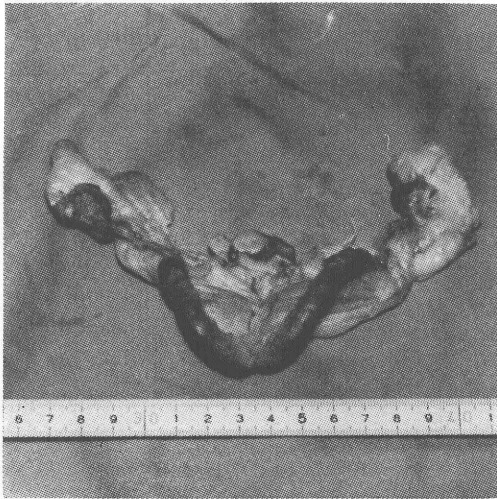


Fig. 1 Photographs of uterus and ovaries. No gross signs of tubal abortion or rupture of uterus could be found, and ovaries contain mature Graafian follicles.

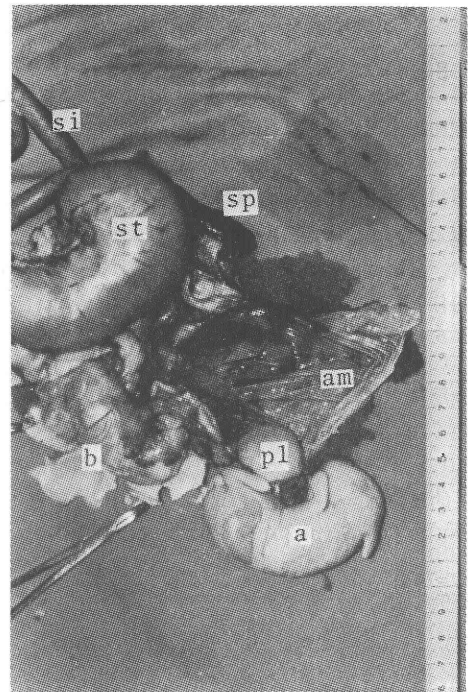
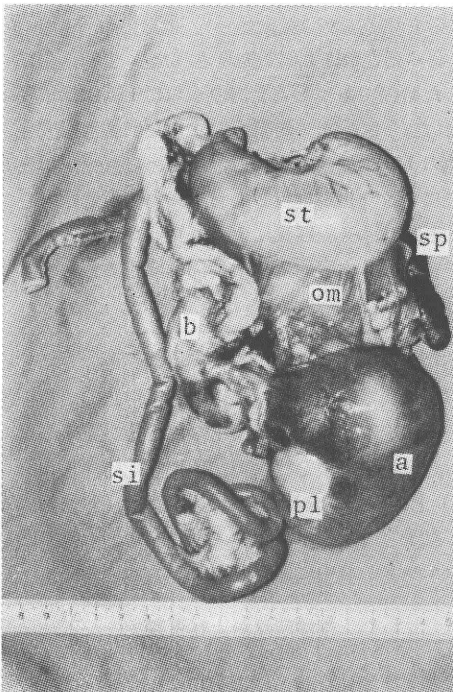


Fig. 2 Photographs of ectopic fetuses with their implanted abdominal organs.
 a: ectopic fetus A, b: ectopic fetus B, st: stomach, sp: spleen, pl: placenta, si: small intestine, am: amniotic-like membrane, om: omentum.

ち1例(胎仔A)は、内部に多量の羊水様液の貯溜した羊膜と思われる 8.6×6.5 cmの袋の中に浮遊し、臍帯によって胎盤に連絡していた。一方の胎仔(胎仔B)は、全体が 6.0×3.3 cmの大きさで、A胎仔の場合のような胎盤は形成されておらず、全体に異常に硬く、白黄色の膜に

よって完全に密に包まれていたが、膜内に貯溜液は存在しなかった。A胎仔にみられたような胎盤は形成されていなかったが、胎仔を包む胎膜表面、特に腹部から胸部にかけて血管のよく発達した軟組織が広範囲に付着していた。A、B両胎仔とも白黄色を呈し異常に硬いことか

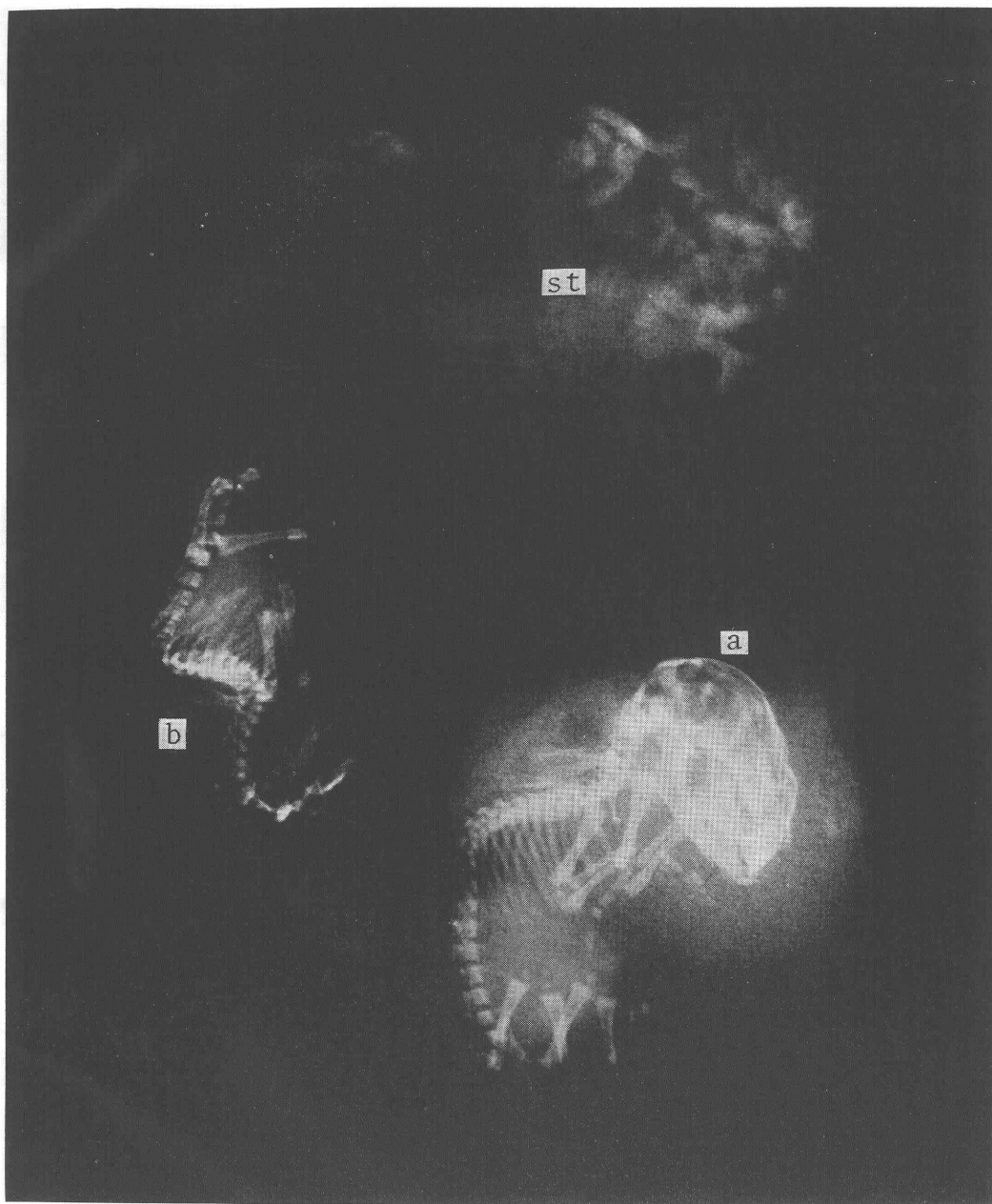


Fig. 3 X-ray photograph of ectopic fetuses (actual size).

a : ectopic fetus A, b : ectopic fetus B, st : stomach.

ら死後長期間を経過したものと考えられ、胎仔付属組織もすでに血行が停止し変性が進行中であると思われた。

Fig. 3に、胎仔着床部位の実物大のレントゲン写真を示したが、写真に見られるように、A、B両胎仔とも骨格形成は良く進行しており、胎仔発育段階のほぼ最終段階まで生存し発育したものと考えられる。ただし、A胎仔では、骨格形態はほぼ正常と見られるが、B胎仔で

は、脊椎骨に異常な彎曲がみられ前後肢ともに末端部の形態異常が著しい。

A胎仔 (Fig. 4) : A胎仔は、胎盤 (2.4×2.4cm)、臍帯ともにほぼ完全に形成され、外形的にはほぼ正常に発育しており、成熟した正常胎仔に近いものであった。胎仔は、羊膜と思われる袋状組織の貯溜液中に浮遊しており、体表面は、白色の膜様組織によつて硬くおおわれて

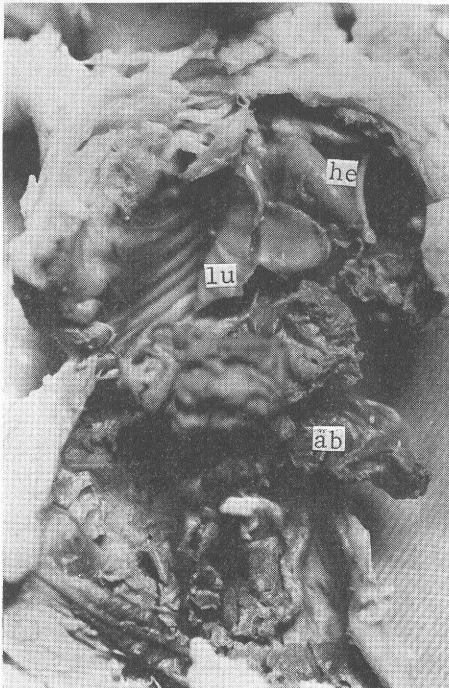
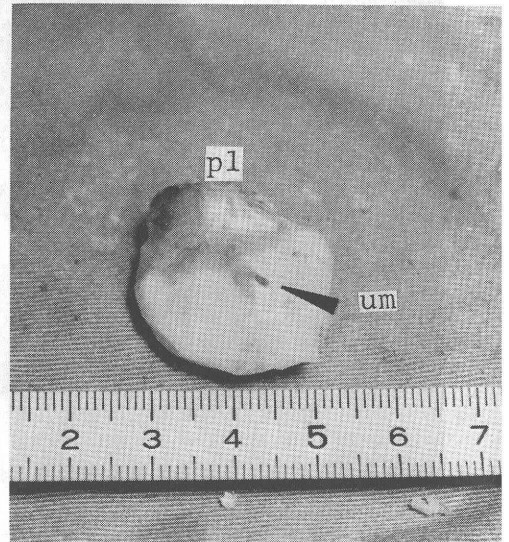
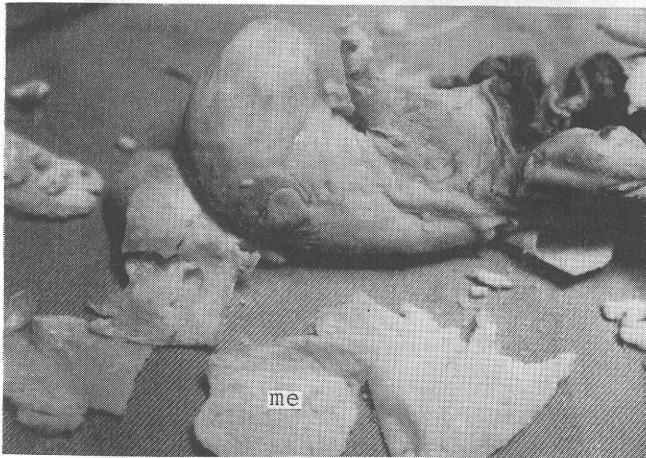
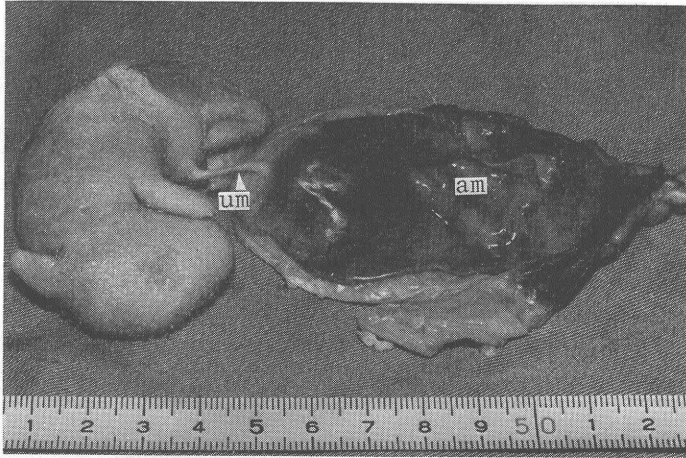


Fig. 4 Photographs of ectopic fetus A.
am: amniotic membrane, um: umbilicus,
pl: placenta, me: membrane covering over
the fetus firmly, he: heart, lu: lung,
ab: mummified abdominal organs.

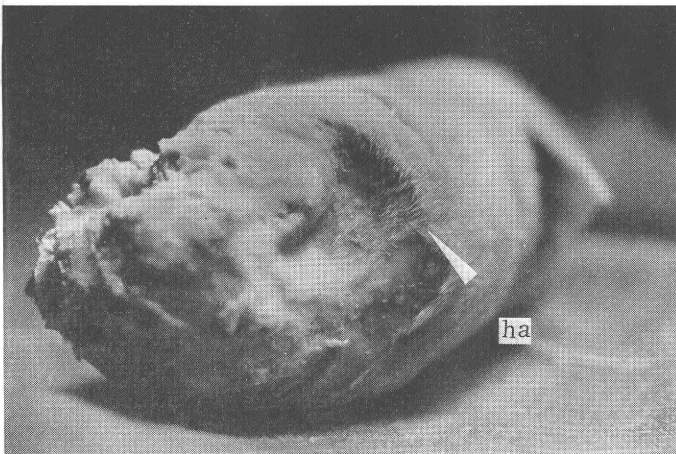
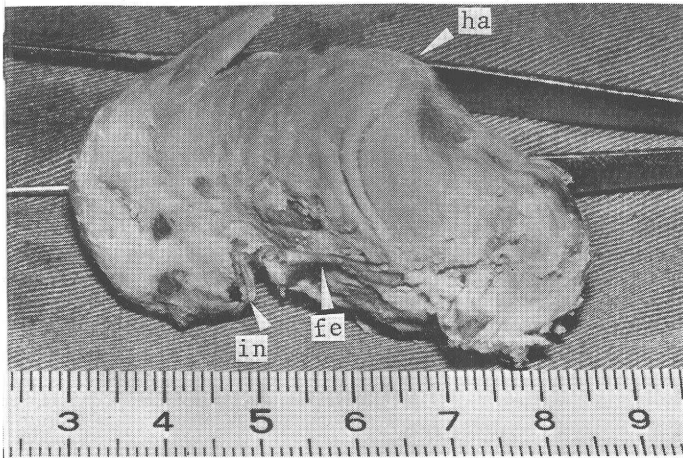
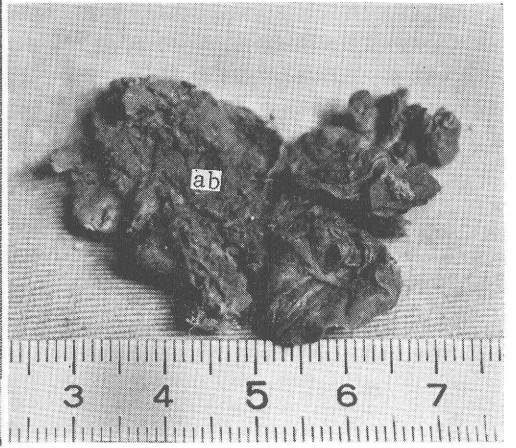
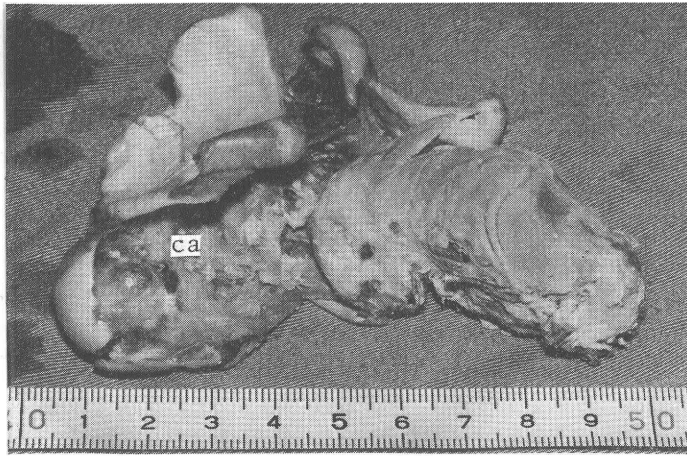


Fig. 5 Photographs of ectopic fetus B.
ca : capsule covering over ectopic fetus B, in : incisor, fe : femur, ha : hair, ad : mummified abdominal organs.

いたが、一部で膜様組織にき裂が生じ胎仔体表が露出していた。この膜様組織は、胎仔に密着して全面をおおっていたが、胎仔体表面から容易に分離でき、膜様組織の下は、ワックス様の胎脂と思われる物質でおおわれていた。これらを除去すると、皮膚には発毛が見られ、耳、目、爪なども外形上正常に形成されているのが観察された。胎仔は、すでにミイラ化が進んでおり、腹部内臓は、外形を留めないほどに変質していたが、胸部臓器の変質はそれほどには進行しておらず、心臓および肺臓は外形上正常と思われた。

B胎仔(Fig. 5) : B胎仔は全体に羊膜と思われる組織によって硬くおおわれており、A胎仔のような貯溜液は見られず、胎盤も十分には形成されていなかった。胎仔全体をおおう羊膜様組織は、胎仔の腹側で厚く、胎仔の四肢発達を圧迫したものと思われ、すでに変質(ミイラ化)が進んでいたことから、胎仔組織との区別がつきにくい状態になっていたが、胎仔の四肢は、羊膜様組織に埋没する形で伸展していた。このために、羊膜様組織と胎仔を分離した後は胎仔の四肢は形を留め得なかつた。また、やはり羊膜様組織の圧迫によると思われるが、腰部に大きなくぼみができており、これは、X線写真に脊椎骨の彎曲として現わされた。目、耳は、外形上正常に形成されており、門歯も十分に発達していた。また、皮膚にはワックス様の胎脂と思われる物質が付着していたが、これを除去すると、やはり圧迫のためと思われる大きな褶曲がいくつか見られ、体全体に発毛しているのが認められた。B胎仔内臓は、A胎仔の場合よりも変性が進んでおり、わずかに心臓が形を留めるのみであった。

考 察

考察 : 子宮外妊娠 (ectopic gestation) は、大別して、真性子宮外妊娠 (primary ectopic gestation) と、二次的子宫外妊娠 (secondary ectopic gestation) とに分類される。このうち、真性子宮外妊娠は、受精卵が発生のごく初期に腹腔内に逸脱し、腹腔内に着床発生する腹腔妊娠 (abdominal pregnancy)、卵巣に着床発生する卵巣妊娠 (ovarian pregnancy)、および、卵管内に着床発生する卵管妊娠 (tubal pregnancy) を含むが、これら真性子宮外妊娠は、子宮の破裂などによって発生する二次的子宫外妊娠に比してごく稀にしか発生しないとされている。

ウサギにおける真性子宮外妊娠の報告は古くからあるが、Bell¹⁾は、大網 (Omentum majus) に着床し、ほぼ成熟段階まで発育した子宮外胎仔 4 例を発見したと 1910 年に報告しているが、卵管、および、子宮を綿密に検査した上で、真性子宮外妊娠と結論している。さらに、

Bell と同様に腸間膜に着床発生した腹腔妊娠 (真性子宮外妊娠) の例が Nutting²⁾ によつて 1945 年に報告され、1964 年には、大網に着床し発育した例が佐久間と石島³⁾ によつて報告されている。

また、Eales⁴⁾ は、卵管妊娠と思われる例を、Leibold⁵⁾ は、卵巣妊娠と思われる例を、それぞれ報告しているが、我々の遭遇した例は、Bell¹⁾、佐久間と石島³⁾ によつて記載された例と同様に、大網にしっかりと着床しほぼ成熟段階にまで発育した胎仔であった。この子宮外胎仔のうち 1 例には、羊水様液体の貯溜が認められ、胎仔は羊水様液体中に浮遊する状態で発見された。現在まで真性子宮外妊娠について数例の報告がみられるが、このような例の報告はない。また、卵管、および、子宮には、わずかに子宮切開の痕痕が認められるのみで、胎仔の逸脱を招くような異常は認められず、子宮外胎仔は、発見時にはすでにかなり変性しており死亡後長期を経たものと思われることから、これらの胎仔は、初回妊娠時に一部の受精卵が腹腔内に逸脱して発生したものであり、本来の実験目的であった胎仔手術の際の子宮切開によつて、あるいは、その後遺症によつて生じたものとは考えにくい。

真性子宮外妊娠の場合、受精卵は胃の付近に着床しやすいとされており^{1,7,8)}、二次的子宫外妊娠の場合は、Boycott²⁾ の示すように、胎仔は腹腔内に着床部位をもたず、腹腔組織から遊離して存在するものであることなどから、この子宮外妊娠例は、真性子宮外妊娠であつたものと推察される。

謝 辞

終りに臨み、本研究の機会を与えられた、川崎医科大学中央研究部柴田進部長、X線写真撮影に御助力戴いた、動物実験センタ、太田勝敏技術員、写真製作に御協力下さつた組織培養センタ—三好昭子技術員にお礼申し上げるとともに、御校閲賜つた日本大学農獣医学部佐久間勇次教授、東京農業大学石島芳郎助教授に深謝する。

文 献

- 1) Bell, W. B. : Primary abdominal pregnancy in a rabbit. *Pro. Roy. Soc. Med.*, 4 : 228-233, 1910.
- 2) Boycott, A. E. : Peritoneal foetues in a rabbit. *J. Pathol.*, 14 : 156-159, 1910.
- 3) Eales, N. B. : Abdominal pregnancy in animals, with an account of a case of multiple ectopic gestation in a rabbit. *J. Anat.*, 67 : 109-117, 1932.
- 4) Flatt, R. E., Weisbroth, S. H. and Kraus, A. L. : Metabolic, traumatic, mycotic and miscellaneous diseases of rabbits. In *The*

biology of the laboratory rabbit, ed. 1 : 435-451, New York, Academic Press, 1974.

- 5) Kunts, A. : A case of abdominal pregnancy with retention of dead fetuses in the rabbit. Anat. Rec., 23 : 237-239, 1922.
- 6) Leibold, A. A. : Ectopic pregnancy with mummification of the foetus in a rabbit. J. Am. Vet. Med. Assoc., 50 : 614-616, 1917.
- 7) Nutting, F. : A case of extrauterine pregnancy in the rabbit. Anat. Rec., 84 : 215-219, 1942.
- 8) 佐久間勇次, 石島芳郎 : 腹腔妊娠と思われる家兎の 1 例, 獣医畜産新報, No. 367 : 79, 1964.

A case of abdominal pregnancy in laboratory rabbit

**Satoru Ogo, Megumu Kita,
Koshi Yamashita**

Laboratory Animal Center, Kawasaki Medical
School, Kurashiki 701-01

Hirosada Shigemoto

Department of Gastroenterologic Surgery,
Kawasaki Medical School,
Kurashiki 701-01

On dissection of a Fremish Giant doe rabbit,

two dead fetuses were found in the peritoneal cavity near the stomach. These fetuses were connected with a fine attachment to the omentum, and appeared to have been in full-term degrees of fetal development at the time of their death, already. The one was enveloped in amniotic-like membrane, in which cavity between the membrane and fetus contained a large amount of cloudy fluid. Grossly, its placenta and umbilicus were normally developed. The other one was firmly enveloped in the membrane devoid of fluid. Both fetuses were somewhat dried and mummified, since the abdominal organs of fetuses could not be identified *in situ* except heart and lung, but the skeleton was developed almost completely on X-ray picture. No gross signs of tubal abortion or rupture of the uterus could be found. It was revealed that this case might be the primary ectopic gastation in the rabbit, which be characterized with amniotic-like cavity.

(受付 : 昭和53年 8 月 7 日)

新しい辜丸測定器 (Orchidometer) について

A New Apparatus for the Measurement of Testicular Volume (A New Orchidometer and its Clinical Usefulness)

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 酒徳治三郎教授)

那 須 誉 人 滝 原 博 史 平 山 嗣
Takahito NASU Hiroshi TAKIHARA Akira HIRAYAMA
越 戸 克 和 酒 徳 治 三 郎
Yoshikazu KOSHIDO Jisaburo SAKATOKU

Department of Urology (Director: Prof. J. Sakatoku), Yamaguchi
University School of Medicine, Ube, Japan

辜丸の大きさは泌尿器科学的にも内分泌学的にも非常に重要な意義をもち、その測定方法に関しては歴史的にも種々の試みがなされている。われわれは従来の辜丸測定器に代るものとして、打ち抜き式の測定器を作製し、若干の臨床的検討を加えた。その結果、実測辜丸体積と測定器による測定値間には $r=0.81$ という高い相関が得られた。この辜丸測定器は使用方法が簡便でかつ正確であり、臨床的に十分に利用価値があると考え、これを報告する。

I. ま え が き

辜丸の大きさ、すなわち重量あるいは容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、外来で辜丸の大きさを簡単にかつ正確に測定することができれば、不妊患者はもちろんのこと、その他の泌尿器科学的疾患、内分泌学的疾患においても欠くべからざる検査となるであろう。従来からその測定方法に関しては種々の試みがなされている。たとえばノギスによる実測法や辜丸模型スケールによる測定法が最も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つて、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辜丸測定器 (Orchidometer) を試作したので、これを紹介するとともに、その意義についても若干の検討をおこなつたので報告する。

II. 辜丸測定器の作製と使用方法

1) 形状と尺度の設定

はじめに辜丸の形状を正楕円体と仮定した。すなわち

短径と厚径を同じ長さと考え、長径と短径のみを比較的正確に測定することによりその容積を推定しようとするものである。

また、この楕円体の長径・短径比を 3 : 2 と設定し、1 ml より 6 ml までは 1 ml、それ以降は 2 ~ 4 ml きざみの楕円体の長径および短径を算出した。そして N ml のものを N 号と名付け、尺度を設定した (Table 1)。

以上のような長径、短径をもつ楕円形をそれぞれ一枚のデコラ板 (通称) に描き、これを打ち抜きとする。したがってその号数はそれぞれの理論上の体積を表わすものとなる (Fig. 1)。

2) 測定方法

まず陰嚢を十分に露出し、陰嚢の皮膚を伸展させて副辜丸の附着部位の反対側に最大長径、最大短径が合うような号数を選び測定器をおしあてる。この際に厚径のほぼ中央と思われる部分までおしあてることとした (Fig. 2)。以上の測定方法によれば少なくとも 2 方向の長さには比較的正確に測定でき、また日常、外来診察で用いるのにも十分簡便で熟練の必要は少ない。測定にあたっては陰嚢皮膚を十分に伸展させることが大切であり、陰嚢水

Table 1

orchidometer number	longitudinal axes (mm)	transverse axes (mm)	volume (ml)
1	16.2	10.8	1
2	20.2	13.6	2
3	23.4	15.6	3
4	25.8	17.2	4
5	27.8	18.6	5
6	29.6	19.6	6
8	32.6	21.6	8
10	35.0	23.4	10
12	37.2	28.4	12
14	39.2	26.2	14
16	41.0	27.4	16
20	44.2	29.4	20

longitudinal axes : transverse axes = 3 : 2

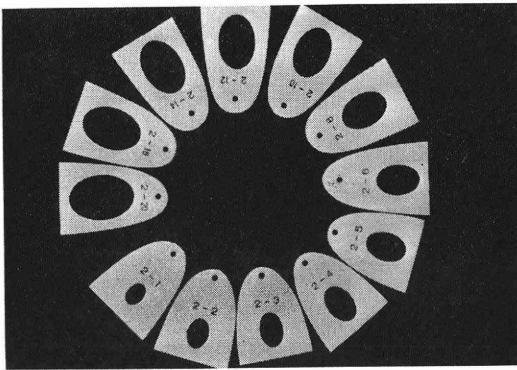


Fig. 1 Orchidometer

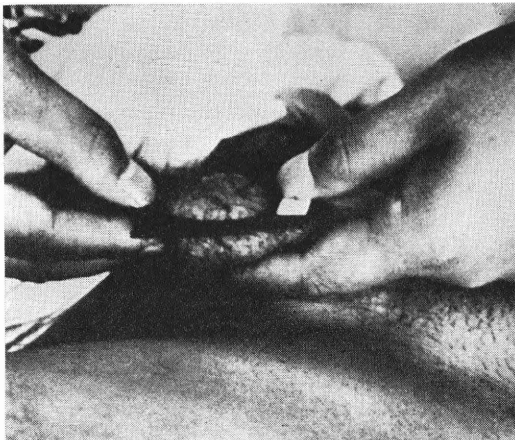


Fig. 2 Measurement

腫などでは穿刺後測定することが望ましい。

III. 計測値の検討

われわれの方法による測定値と従来の 3 方向をノギス

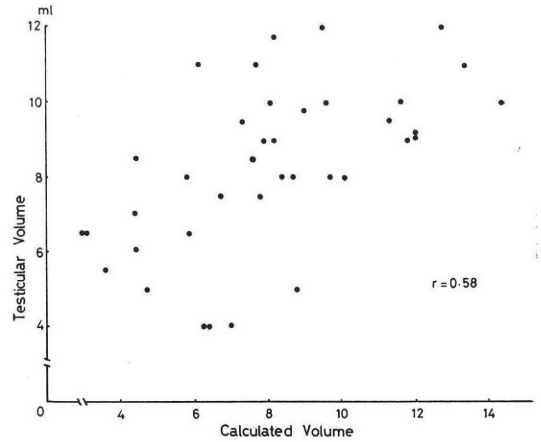


Fig. 3 Testicular Volume-Calculated Volume

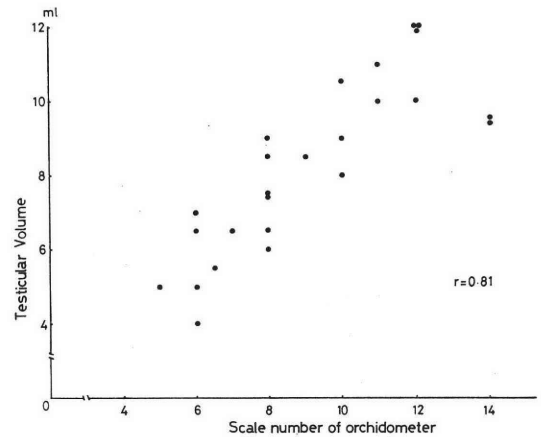


Fig. 4 Testicular Volume-Scale Number of Orchidometer

で測定した測定値を摘除率丸実測値と比較検討し、つぎのような成績をえた。

1) 検査材料および方法

対象としたのは50~80歳までの除率丸症例、および病理剖検例である。これらの症例について率丸摘除前に率丸測定器による測定を13名、26率丸、従来のノギスによる測定方法によるもの19名、38率丸についておこなった。ついで手術あるいは剖検にて率丸を摘除し、副率丸を除きその率丸の実体積を測定し比較検討した。

2) 成績

実測体積と従来のノギスによる測定法より計算された体積の関係は Fig. 3のごとくであり、その相関係数は0.58であった。また実測体積とわれわれの率丸測定器よりえられた測定体積の関係は Fig. 4のごとくであり、その相関係数は0.81となり比較的高い相関を示した。

IV. 考 察

近年男性不妊についての研究および内分泌などの急速

な発展によつて睾丸機能の評価は極めて細かい点まで追求できるようになった。しかし日常の診療に際しては理学的検査もかかすことはできない。とくに睾丸の大きさはその機能すなわち造精機能と内分泌学的機能の程度を反映しているの、その簡便かつ正確な測定法が要望される。

従来の測定方法としてはつぎのような方法がある。

1) 長さ、幅、厚さ、の3方向を直接測定する。Stearns ら¹⁾は長さと同体積との間に $r=0.749$ の相関を認めている。2) 睾丸が楕円の回転体であると仮定し、体積を計算する方法で Lambert ら²⁾の式は、

$$\text{睾丸体積} = 0.71 \times \text{長さ} \times \text{幅} \times \text{厚さ}$$

また Rundle ら³⁾は副睾丸があるための測定誤差があることを考え、これを少なくするため幅と厚さを同じと仮定し、

$$\text{睾丸体積} = 0.71 \times \text{長さ} \times (\text{幅})^2$$

の式で体積を計算した。

3) 睾丸と類似の種々の大きさのモデルと睾丸を比較する方法としては Schonfeld ら⁴⁾や Prader⁵⁾の Orchidometer の報告があり、わが国でもこれを応用した中村⁶⁾の報告がある。その原理はあらかじめ種々の体積の睾丸鑄型模型を作製し、測定にあたっては片方の手で陰囊外から睾丸を把握固定し、片方の手によつて睾丸模型を陰囊外から睾丸に密接させて大きさを比較し同じ大きさの模型を選び、これにより測定しようとする睾丸の体積を知ろうとするものである。Schonfeld らは0.3~25ml までの23個の模型、Prader は1ml~25ml までの12個の模型、中村は0.2ml~33ml までの58個の模型をそれぞれ作製し、実際の測定に利用した。

1) のような長さの組み合わせによる表現、また2) のような計算を必要とするものは日常診療に用いるにあつて大きさを簡便にかつ正確に比較するには不適當である。したがつて大きさを体積そのものとして表現、比較する方法があればより望ましいわけで、その点に立脚したのが3) の Schonfeld らの Orchidometer である。しかしこれらは測定に時間がかかり、多くの模型を必要とし繁雑であり、手技の熟練が必要であり再現性が低いと思われる。

われわれは従来の睾丸測定器に代るものとして、打ち抜き式の測定器を作製した。この測定器は睾丸の大きさ (ml) をそのままの号数で表現ができ、測定方法も極めて簡便で熟練を必要としない。また摘除睾丸の実測値との比較検討の結果、測定値間に高い相関がえられた。以上のことから、われわれの開発した睾丸測定器は臨床的に十分に使用できるものと考えられる。

V. むすび

われわれは、新しい睾丸測定器を作製し、若干の検討を加えたところ、十分に利用価値があると考えた。

本論文の要旨は1978年4月、第66回日本泌尿器科学会総会において著者の一人酒徳が教育講演の一部として発表した。

文 献

- 1) Stearns, E. L., MacDonnell, J. A., Kaufman, B. J., Padua, R., Lucman, T. S. Winter, J. S. D. and Faiman, C.: Declining testicular function with age. hormonal and clinical correlates. Amer. J. Med. 57: 761, 1974.
- 2) Lambert, B: The frequency of mumps and of mumps orchitis, and the consequences for sexuality and fertility. Acta genert. (Basel). 2. Suppl. 1. 1951. cited by 3).
- 3) Rundle, A. T., and Sylvester, P. E.: Measurement of testicular volume. Its application to assessment of maturation, and its use in diagnosis of hypogonadism. Arch. Dis. Childh. 37: 514, 1962.
- 4) Schonfeld, W. A., and Beebe, G. W.: Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity, J. Urol., 48: 759, 1942.
- 5) Prader, A.: Testicular size: assessment and clinical importance, Triangle, 7: 240, 1966.
- 6) 中村 亮: 日本人男子の性器系の發育と成熟, 日泌尿会誌, 52: 172, 1961.

A new apparatus for the measurement of testicular volume (A new orchidometer and its clinical usefulness)

Takahito Nasu, Hiroshi Takihara,
Akira Hirayama, Yoshikazu Koshido
and Jisaburo Sakatoku

Department of Urology (Director: Prof. J. Sakatoku), Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan

Testicular size is very important from both urological and endocrinological aspects. In the past many attempts were made at finding a method for measuring testicular volume. Instead of the generally used Orchidometer, we made a new one from punched-out elliptical rings.

昭和 54 年 1 月 1 日

那須・滝原・平山・越戸・酒徳

(15) 15

There was a good relation between true testicular volume and our Orchidometer number ($r=0.81$). We thought that this Orchidometer

was good enough for clinical use because of its simplicity and precision.

(受付：昭和53年5月29日)

精子形成能のみられたゴナドトロピン単独 欠損症： 間脳・下垂体・性腺系の ホルモン分泌動態について

Pituitary-Testicular Responsiveness in Male Isolated Pituitary Gonadotropin Deficiency

藤沢市民病院泌尿器科

広 川 信 岩 本 晃 明 藤 井 浩
Makoto HIROKAWA Teruaki IWAMOTO Hiroshi FUJII

Department of Urology, Fujisawa City Hospital

藤沢市民病院中央検査科(病理)

松 下 和 彦
Kazuhiko MATSUSHITA

Department of Pathology, Fujisawa City Hospital

朝倉泌尿器科医院

朝 倉 茂 夫
Shigeo ASAKURA

Private Practice of Urology

臨床所見が今迄の報告例と異なるゴナドトロピン単独欠損症の1例について、ホルモン分泌動態を中心に検索した。症例は精液所見に変動をみるが、概して良好な精子濃度と活動精子数を示し、いわゆる Hypogonadotropic hypogonadism を示さない。FSH は欠落し、LH はときに欠落を示すが、少量の分泌がみられた。テストステロンは正常の下限前後を示した。LH-RH テストおよび Clomiphen の短期負荷で、LH と FSH は有意の増加をみた。HCG の負荷による反応性も良好で、テストステロン値は正常レベルに達している。とくに、Clomiphen の負荷で反応がみられたことは、従来の報告からみると特異的である。

これらのことから、病変が視床下部に求められ、先天性というよりも、第2次性徴を迎えてから、不詳ではあるが、Gonadotropin-releasing hormone の産生ニューロンが選択的に障害されたのではないかと推論している。

はじめに

前葉ホルモン単独欠損症の存在は、かなり古くから推定されていたが、以前は、下垂体ホルモンの測定が困難であったため、診断の確立が極めて困難であった。近年、前葉ホルモンの測定が可能となり、また、LH-RH が開発されて、臨床面に広く応用されるようになり、間脳下垂体疾患が急速に解明されてきている。

著者らは、男子不妊患者の診療のなかから、いわゆる Hypogonadism, Eunuchoidism を示さないゴナドトロピン単独欠損症の1例を偶然に経験した。その興味深い臨床像について報告する。

症 例

自験症例： []
[] に結婚したが、約2年間、妊娠しないた

めに、[REDACTED]，不妊外来を受診している。妻は婦人科的に異常のないことが診断されている。

既往歴：尿管結石に2度罹患して、[REDACTED]，右尿管切石術，[REDACTED]，左尿管切石術をうけている。

家族歴：特に異常をみとめないが，4人兄弟の4番目で，父が40歳，母が32歳の時に出生している。

主な臨床成績：

体型は，細長で身長よりも Span が6cm 長いが，いわゆる類宦官様の体格ではない。(身長175cm, 上肢指極181cm, 体重55kg)。

陰毛と腋毛は正常であるが，髭はややうすい。陰茎は正常大を示し，性的な能力は普通である。

睾丸の大きさ (外表からの計測)

- 右睾丸 3.7×1.9×1.9cm (長径×厚×横径)
- 左睾丸 3.7×1.9×1.7
- 睾丸の硬度 正常域

トルコ鞍：正常型。骨年齢：成熟。嗅覚および眼底検査：特に異常なし。セックス・クロマチン：陰性。

精液検査は，5日間の禁欲後，5回おこなっている。その成績を表1に示す。エオジン不染精子の比率と酸フォスファターゼ活性には異常をみとめないが，精子濃度と活動精子数に変動がみられる。第1回目の検査では精子濃度11万，活動精子14%と極端に不良であるが，その後の精液所見は，比較的良好である。しかし精子濃度のばらつきは顕著である。

ホルモンの測定結果 (表2) をみると，FSH は3回

表1 精液検査

	6/16	6/23	6/30	7/21	8/25
精液量 (ml)	5.0	4.8	6.0	5.1	5.1
精子濃度 (×10 ⁶ /ml)	0.11	43	25	55	28
活動精子 (%)	14	70	52	48	64
エオジン不染精子 (%)	82	79	91	84	78
酸フォスファターゼ (×10 ⁴ KA)	22	27	26	23	30

表2 ホルモンの測定値

	1	2	3
FSH	1.0 ↓	1.0 →	1.0 ↓ (mlU/ml)
LH	4.0	1.0 ↓	3.0 (")
テストステロン	4.64	3.60	3.0 (ng/ml)
5α-DHT	0.249	0.350	0.575 (")
GH	2.0	1.0	(ng/ml)
TSH	2.0 ↓	4.7	(μU/ml)
ACTH	2.0	(pg/ml)	

全尿の下垂体性ゴナドロン 6単位

とも1.0mIU/ml 以下で測定不可能である。LH は，4.0と3.0を測定し，1回のみ1.0以下である。全尿の下垂体性ゴナドトロピン値も低値を示し，ゴナドトロピンの分泌障害を意味している。その他の下垂体前葉ホルモンは正常である。

ゴナドトロピン値に異常がみられたことから，種々な負荷試験をおこない，間脳・下垂体・性腺の反応性を検討した。その結果は，表3，表4に示すとおりである。

LH-RH テストでは，LH は良く反応して，最大値，42.5mIU/ml を示した。FSH はやや低い反応であるが，有意の増加を示している。

Clomiphen および HCG の負荷試験にも，良く反応している。FSH の反応性は，LH-RH (100μg) より，Clomiphen (100mg, 3日間) の負荷の方が高い。

その他，インシュリン負荷試験，TRH 試験，メトピロン試験，および ACTH 負荷試験は，反応を示し，正常と考えられる。なお，インシュリン負荷試験で，120分値でも高値を持続していることは興味深い。

以上の臨床成績から，ゴナドトロピン単独欠損症と診断した。

睾丸の生検像をみると，精細管に大小不同がみられ，小さな精細管での精子形成は不良である。その他には，ヘマトキシリン・エオジン染色でみるかぎり，特別な異常をみとめない(写真1，写真2)。

精子形成能について，Johnsen の Scorecount 法で判

表3 負荷試験 (1)

1) LH-RH 試験 (LH-RH 100 μg i.v)

	LH (mlU/ml)	FSH (mlU/ml)
負荷前	3.0	1.0以下
負荷後30分	42.5	6.8
〃 60分	24.7	5.1
〃 120分	14.8	1.8

2) Clomiphen 負荷試験

(Clomid 100mg, 3日間)

	LH	FSH
4日目	12.7	12.5
7日目	12.3	13.8

3) HCG 負荷試験

(HCG 3000 単位, 3日間)

	テストステロン	5α-DHT
負荷前	3.30 ng/ml	0.575 ng/ml
負荷後	8.01	2.83

表 4 負荷試験 (2)

4) インシュリン負荷試験

	GH (ng/ml)	血糖 (mg/dl)
負荷前	1	90
負荷後 30分	18	38
〃 60分	60	33
〃 90分	80以上	45
〃 120分	80以上	73

5) TRH 試験

	負荷前	負荷後 30分	60分	120分
TSH (mU/ml)	4.7	22	19	13

6) メトロピン試験 (Rapid 法)

血中 11-deoxycortisol (ng/ml)

負荷前 0.614→負荷後 25.5

7) ACTH 負荷試験 (Rapid 法)

血中 Cortisol (ng/ml)

負荷前 150→負荷後 447

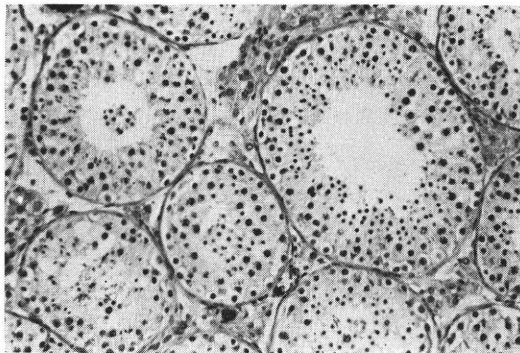


写真 1 辜丸の生検像

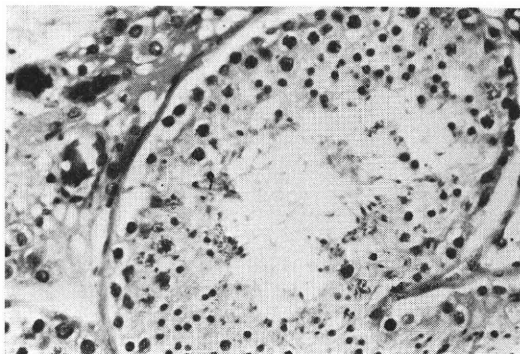


写真 2 強拡大

定すると、Score の分布は、表 5 に示すとおりである。平均スコアは、右辜丸 8.8、左辜丸 8.4 である。精子の存在する精細管は、右辜丸で 9%、左辜丸で 9% と低率

表 5 左右辜丸のスコア分布

Score	10	9	8	7	6	5	4	3
右辜丸 (%)	9	67	19	5				
左辜丸 (%)	9	49	24	13	4	1		

Score count method for assessing testicular biopsy specimens*²⁹⁾

Score	Histological criteria
10	Full spermatogenesis
9	Many late spermatids, disorganized epithelium
8	Few late spermatids
7	No late spermatids, many early spermatids
6	No late spermatids, few early spermatids
5	No spermatids, many spermatocytes
4	No spermatids, few spermatocytes
3	Spermatogonia only
2	No germinal cells, Sertoli cells only
1	No seminiferous epithelium

* Method modified from Johnsen (1970). Each tubule is given a score according to the histological criteria. "Late spermatids" refer to Sc, Sd₁, and Sd₂ stages, and "early spermatids" refer to Sa, Sb₁, and Sb₂

(de Kretser の論文から引用)

で、Spermatid の段階を示す精細管の多いことが、目立つ。とくに late spermatid のものが多い。

Clomiphen 負荷に良く反応することから、治療薬として試み、約 5 カ月間の経過をみた。その治療成績は、表 6 と表 7 に示すとおりである。FSH と LH は、それぞれ、22.7mIU/ml、20.8mIU/ml と上昇している。その後、Clomiphen を 100mg から 50mg に減量している。テストステロン値も、有意に上昇し、正常なレベルに達している。精液検査 (表 7) は、治療してから、6 回おこなっている。治療後、約 2 カ月後の検査で、精子濃度 2180 万、活動精子数 54% を示すが、これを除くと、比較的、良好な精液所見である。そのほかに、6 kg の体重増加をみとめている。

考 察

病態について

古くから、いろいろな原因でおこる下垂体機能低下症は、Simmonds 病と呼ばれ、とくに分娩時の大出血、ショックが原因と考えられる場合は、Sheehan 症候群と称せられている。下垂体ホルモンの測定が可能となった現在では、下垂体の機能低下をしめす場合、ホルモンの

表 6 Clomiphen による治療後のホルモン値の変動

月/日	治 療 前			Clomid (100mg)	Clomid (50mg)
FSH(mIU/ml)	1.0 ↓	1.0 ↓	1.0 ↓	22.7	18.5
LH (")	4.0	3.0 ↓	3.0 ↓	20.8	19.2
テストステロン (ng/ml)	4.64	3.60	3.30	—	5.65
5α-DHT (")	0.249	0.35	0.575	—	0.41
体 重 (kg)	55				61

表 7 Clomiphen による治療後の精液所見の変動

月/日	[Redacted]										
精 液 量 (ml)	5.0	4.8	6.0	5.1	5.1	5.4	5.0	5.0	5.0	4.0	04.5
精子濃度 (×10 ⁶ /ml)	0.11	43	25	55	28	45.4	45.8	21.8	36.4	53.4	48.2
活動精子 (%)	14	70	52	48	64	60	70	54	70	64	63

Clomid (100mg) 50mg

数により、1) 汎下垂体前葉機能低下症 (panhypopituitarism), 2) 部分的下垂体前葉機能低下症 (partial hypopituitarism), 3) 下垂体前葉ホルモン単独欠損症 (isolated deficiency of anterior pituitary hormones) と分類されている¹⁾。下垂体機能低下症では、2種類以上のホルモン系が障害されることが多い。しかし稀に、下垂体前葉ホルモンのうちで、一つのホルモン系が選択的に障害されることがある。これを単独欠損症と呼ぶ。LH と FSH の分泌障害で、他の前葉ホルモんに分泌の異常がない場合を、ゴナドトロピン単独欠損症と呼ばれている。特有な症候群であるが、Kallman syndrome, Laurence-Moon-Biedl syndrome, Fertile eunuch syndrome, Prader-Willi syndrome など、多くは、視床下部に病変が考えられるゴナドトロピン単独欠損症の特殊型であるとされている。

間脳・下垂体系に分泌異常がみとめられると性腺の機能異常をとまなうことが多く、この意味で、Hypogonadotropic hypogonadism あるいは、Hypogonadotropic eunuchoidism という名称が頻用されてきている。自験例は、今迄の報告例とくらべ、臨床所見が特異的である。睾丸が比較的大きく正常大の下限を示し、精液所見も概して良好である。体型は、Span が身長より長い、典型的な類宦官様の体格ではない。この点で、Hypogonadism, Eunuchoidism という言葉は当たらない。ホルモンの学的にみると、LH がときに欠損するが、

少量分泌され、テストステロンは、正常値の下限前後を示した点、またクロミフェン100mg、3日間という短期の負荷で、LH と FSH とが容易に反応を示した点なども、従来の報告例と異なる。

多くの症例で、精液所見から azospermia、また、睾丸像から Lydig-cell atrophy, tubular hypoplasia あるいは arrested spermatogenesis が示される。しかし、少数例であるが、精子形成能の存在する症例が Bell ら²⁾、Santen ら^{3,4)}、上田ら⁵⁾、Hamilton ら⁶⁾の報告にみられている。自験例は、精子形成の良い点で、Fertile eunuch syndrome に似ているが、LH が測定され、FSH が欠損するので異なる。

文献的にみて、このような臨床症状を示すゴナドトロピン単独欠損症は稀である。

自験例の場合、LH-RH, Clomiphene, HCG に反応性がみられることから、視床下部の病変が推定される。家族歴からみると、散発性と考えられる。井村ら⁷⁾によると、散発性の下垂体ホルモン単独欠損症の大部分は、下垂体機能低下症の不全型と考えられ、時日の経過で、多ホルモン欠損症へと移行する症例もあると述べられている。自験例にも注意深い観察をしているが、その徴候をみとめない。Clomiphene に良く反応すること、また、Hypogonadism の所見がみられないことから、先天性というよりも、第2次性徴を迎えてから、視床下部に限局性の病変が発生して、Gonadotropin-releasing

hormone の産生ニューロンのみが、選択的に障害されて、自験例の病態が示されたのではないかと推論している。

負荷によるホルモン動態について

LH-RH, Clomiphene, HCG の負荷によるホルモンの動態について、従来の報告をまとめてみると、その反応性はさまざまである。

LH-RH テストは、諸家の報告によると、LH, FSH の反応性が、無反応から反応性の低下、正常反応まで、さまざま、その判定結果は不定である^{2,7-20}。

比較的多く集計されている井村ら⁷の13例、Marshallら¹⁴の14例のゴナドトロピン単独欠損症をみると、井村らの報告では、LH の反応が、1例で正常の下界程度、1例は無反応、その他は正常以下の反応である。また、FSH の反応は、6例、正常、その他、無反応ないし低い反応である。Marshall らによると、9例において、FSH と LH とが反応しているが、4例のみが正常反応で、残る5例は反応性が低く遅延している。2例はFSHのみが軽度上昇し、3例は無反応である。

LH と FSH の反応において、一方が正常で、他方が低い反応を示す解離現象が、症例の一部で観察されている。岩動¹⁵は、Hypogonadotropic eunuchoidism で、FSH が良く反応し、LH の反応性が低いことを観察して、Roth¹⁶の示した思春期前期の男子にみられる反応と類似していることを述べている。他方、阿部⁹は、Kallman Syndrome の1例で、LH が正常に反応し、FSH の反応が低いことを報告している。Bell²は、両方のタイプを観察している。

なお、橋本¹³は、無反応ないし反応の低い症例に、LH-RH (200 μ g) を毎日、3週間与えてからの LH-RH テストで、FSH と LH の上昇を2例に確認している。Marshall ら¹⁴は、無反応の症例に500 μ g を負荷して、LH のみの軽度上昇を2例に観察している。

Clomiphene の反応についてみると、いわゆる Kallman Syndrome を含めた多くのゴナドトロピン単独欠損症では、Clomiphene の負荷に無反応を示す報告が多い^{3,6,12-14,17,19,21-24,26}。Hamilton ら⁶、Boyar ら²⁴は、長期の投与例でゴナドトロピン、テストステロンの上昇を観察している。Faiman ら²⁵は、Fertile eunuch syndrome で FSH のみの上昇、また、Bricaire ら²⁶は、嗅覚異常をともなった Hypogonadotropic hypogonadism で、LH のみが軽度上昇した3例を報告している。Hamilton の観察した3症例は興味深い。その内訳は、Prader-Willi syndrome, Hyposmia をともなったゴナドトロピン単独欠損症、嗅覚異常のないゴナドトロピン単独欠損症である。前の2例では Clomiphene

の長期投与で、精子形成能が正常化してきている。また、Hyposmia をともなったゴナドトロピン単独欠損症の例では、妊娠が可能となり1児をえている。

Santen ら³は、ゴナドトロピンを少量測定しえた Hypogonadotropic eunuchoidism の症例で、長期投与により FSH, LH が抑制された現象をみとめている。なお、Kulin ら²⁷は、思春期前と思春期初期で、FSH が Clomiphene の負荷で抑制されることを述べている。Nankin ら²²は、FSH, LH, テストステロンが、思春期の後期から Clomiphene に反応を示すことを1症例から示している。

HCG 負荷テストについてみると、Bardin ら²¹は、思春期前の男子や、汎下垂体機能低下症の男子にくらべ、Kallman Syndrome では、テストステロンの上昇が著しく低く、また、長期の投与によつても成人レベルまで上昇しないことを観察し、下垂体だけでなく、辜丸レベルにも障害の可能性が存在することを報告している。しかし、Santen ら⁴は、Kallman Syndrome で、Weinstein ら¹⁹は、ゴナドトロピン単独欠損症で、血中テストステロンが、成人レベルまで、充分に上昇しうることを述べ、Lidig-cell sensitivity の良いことを証明している。後者の報告をみると、テストステロンの basal level は、 $0.03 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{dl}$ で、正常男子の 0.62 ± 0.29 にくらべ低い。その変動は HCG (5000単位) 4日間の投与で、 0.14 ± 0.09 と上昇し、2週 (1週間3回投与) 後には、 0.45 ± 0.37 を示し、さらに4週後には、 0.60 ± 0.37 と有意に上昇している。Santen ら⁴、Bardin ら²¹、Anderson ら²⁸によると、停留辜丸を合併した Hypogonadotropic eunuchoidism では、充分な反応を示さない。

Prepubertal testis の辜丸像を示す嗅覚異常のある Hypogonadotropic eunuchoidism の成人例に、HCG の治療をおこない、最大精子濃度が $39 \times 10^6/\text{ml}$ となり、妊娠が可能となった1例を、Santen ら⁴は発表している。

まとめ

いわゆる Hypogonadism を示さないゴナドトロピン単独欠損症の1例を報告した。

1) ホルモンの分泌動態を要約すると、FSH は欠落し、LH はときに欠落するが、少量の分泌を示した。LH-RH テスト、および Clomiphene の負荷で有意の反応性をみとめ、また、HCG の負荷で、テストステロン値は、正常レベルに達した。

2) 辜丸の生検像は比較的良好であるが、特徴として Spermatid の段階で arrest を示す精細管が多い。

3) 自験例の病態について、先天性よりも、第2次性徴を迎えてから、視床下部に不詳であるが、病変が発生して、Gonadotropin-releasing hormone の産生ニューロンのみが障害されたのではないかと推論した。

4) Clomiphen による治療を試み、精液所見とホルモンの推移について観察をおこなった。

文 献

- 1) 熊原雄一、大西利夫：下垂体前葉機能低下症。内科，39：778，1977。
- 2) Bell, J., Spitz, I., Slonim, A., Perlman, A., Segal, S., Palti, Z. and Rabinowitz, D.: Heterogeneity of gonadotropin response to LHRH in hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:791, 1973.
- 3) Santen, R. J., Leonard, J. M., Sherins, R. J., Gandy, H. M. and Paulsen, C. A.: Short- and long-term effects of clomiphene citrate on the pituitary-testicular axis. *J. Clin. Endocr.* 33:970, 1971.
- 4) Santen, R. J. and Paulsen, C. A.: Hypogonadotropic eunuchoidism. II. Gonadal responsiveness to exogenous gonadotropins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:55, 1973.
- 5) 上田 操，山本郁夫，波佐谷兼綱，大谷逸子，竹田亮祐：Kallmann 症候群の1例。ホルモンと臨床，22：873，1974。
- 6) Hamilton, C. R., Henkin, R. I., Weir, G. and Kliman, B.: Olfactory status and response to biphen in male gonadotrophin deficiency. *Ann. Inter. Med.* 78:47, 1973.
- 7) 井村裕夫，吉本祥生，加藤 譲，森寺邦三郎，中井義勝：下垂体前葉ホルモン単独欠損症。臨床科学，10：33。
- 8) 井林 博，赤嶺康夫：Kallmann 症候群。35：1046，1977。
- 9) 阿部寛治，後藤由夫，小野寺孝夫：Kallmann 症候群の1例。内科，39：324，1977。
- 10) 出村 博，出村黎子，斉藤静江，須田俊宏，小田桐恵美，野村 馨，若林一二，鎮目和夫：LH-RH の診断的意義および治療への応用への試み。ホルモンと臨床，24：743，1976。
- 11) 丸田 浩，生垣舜二，熊本悦明：原発性率丸機能不全および性ステロイド投与下における LH-RH テスト。ホルモンと臨床，24：827，1976。
- 12) Hashimoto, T., Miyai, K., Izumi, K. and Kumahara, Y.: Isolated gonadotropin deficiency with response to luteinizing-hormone-releasing hormone. *New England J. Med.* 287:1059, 1972.
- 13) Hashimoto, T., Miyai, K., Onishi, T., Matsumoto, K. and Kumahara, Y.: Comparison of short and long-term treatment with synthetic LH-releasing hormone and clomiphene citrate in male hypothalamic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:905, 1975.
- 14) Marshall, J. C., Harsoulis, P., Anderson, D. C., McNeilly, A. S., Besser, G. M. and Hall, R.: Isolated pituitary gonadotrophin deficiency: Gonadotrophin secretion after synthetic luteinizing hormone and follicle stimulating hormone-releasing hormone. *Brit. Med. J.* 16:643, 1972.
- 15) Isurugi, K., Wakabayashi, K., Fukutani, K., Takayasu, H., Tamaoki, B. and Okada, M.: Responses of serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in various forms of testicular disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37:533, 1973.
- 16) Roth, J. C., Kelch, R. P., Kaplan, S. L. and Grumbach, M. M.: FSH and LH response to luteinizing hormone-releasing factor in prepubertal and pubertal children, adult males and patients with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35:926, 1972.
- 17) Antaki, A., Somma, M., Wyman, H. and Campenhout, J.: Hypothalamic-pituitary function in the olfacto-genital syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:1083, 1974.
- 18) Zárate, A., Kastin, A. J., Soria, J., Canales, E. S. and Schally, A. V.: Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in two brothers with hypogonadotropic hypogonadism and anosmia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:612, 1973.
- 19) Weinstein, R. L. and Reitz, R. E.: Pituitary-testicular responsiveness in male hypogonadotropic hypogonadism. 53:408, 1974.
- 20) Naftolin, F., Harris, G. W. and Bobrow, J.: Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotropic anosmic men. *Nature.* 232:496, 1971.
- 21) Bardin, C. W., Ross, C. T., Rifkind, A. B., Carcille, C. M. and Lipsett, M. B.: Studies of the pituitary-Leydig cell axis in young men with hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia: Comparison with normal men, prepubertal boys, and hypopituitary patients. *J. Clin. Invest.* 48:2046, 1969.
- 22) Nankin, H. R., Yanaiharu, T. and Troen, P.: Response of gonadotropins and testosterone to clomiphene stimulation in a pubertal boy. *J. Clin. Endocr.* 33:360, 1971.
- 23) Schroffner, W. G. and Furth, E. D.: Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallman's syndrome) unresponsive to clomiphene citrate. *J. Clin. Endocr.* 31:267, 1970.
- 24) Boyar, R. M. and Jolla, L.: The effect of clomiphene citrate in anosmic hypogonado-

- trophism. *Ann. Inter. med.* 71 : 1127, 1969.
- 25) Faiman, C., Hoffman, D. L., Ryan, R. J. and Albert, A.: The fertile eunuch syndrome: Demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technique. *Mayo Clin. Proc.* 43 : 661, 1968.
- 26) Bricaire, H., Franchimont, P., Luton, J. P., Valcke, J. C. and Charbonnel, B.: Action du citrate de clomiphine sur les taux plasmatiques de FSH et LH dans quatre cas d'hypogonadisme avec hyposmie avec hyposmie ou anosmie. *Ann. Endocrinol.* 33 : 622, 1972.
- 27) Kulin, H. E., Grumbach, M. M. and Kaplan, S. L.: Changing sensitivity of the pubertal gonadal hypothalamic feedback mechanism in man. *Science* 166 : 1012, 1969.
- 28) Anderson, D. C., Marshall, J. C., Young, J. L. and Fraser, T. R.: 4) から引用.
- 29) de Kretser, D. M. and Holstein, A. F.: *Human Semen and Fertility Regulation in Men*: p 336, C. V. Mosby Co., 1976.

Pituitary-testicular responsiveness
in male isolated pituitary
gonadotropin deficiency

**Makoto Hirokawa, Teruaki Iwamoto
and Hiroshi Fujii**

Department of Urology, Fujisawa City
Hospital

Kazuhiko Matsushita

Department of Pathology, Fujisawa City
Hospital

Shigeo Asakura

Private Practice of Urology

A patient with the syndrome of isolated pituitary gonadotropin deficiency, 27 year-old, have

had studies of hypothalamo-pituitary and gonadal function.

Contrary to previous reports, our patient clearly does not fall into the category of hypogonadotropic hypogonadism. The case did not show retarded sexual development, eunuchoid habitus and hyposmia. The testes measured 3.7 cm in longest diameter. Semen analysis revealed that sperm count was 0.1 to 55 million/ml. and motility was 14 to 70%. Testicular biopsy showed incomplete arrest of spermatogenesis at spermatid levels and the Leydig cells appeared normal.

Undetectable or low levels of plasma follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone were measured. The plasma testosterone level remained well below the adult male range. Pituitary growth hormone, ACTH and thyrotropin release, assessed either directly, or indirectly was normal.

The administration of synthetic LH-RH increased plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone concentrations. Maximum level of FSH and LH was 6.8 and 42.5 mIU/ml. respectively.

Although no effect of clomiphene has been noted in many reports, a significant responsiveness was observed in plasma FSH and LH level after clomiphene citrate administration, 100 mg daily for 3 days.

The plasma testosterone level was increased to a greater extent by human chorionic gonadotropin.

For the hormonal evaluation and the sexual development, it is suggested in our patient that this syndrome is due to a lack of the hypothalamic-releasing hormone itself and may be acquired after puberty rather than congenital.

(受付; 昭和53年7月14日)

Effect of Tamoxifen on Cervical Mucus, Vaginal Smear and Endometrial Findings

Choshin TAJIMA*, Bin TAKEDA, Yuji TAMAKI,
and Hiroyoshi TAKAMIZAWA

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

Abstracts: The anti-estrogenic effect of tamoxifen, a new anti-estrogen, on cervical mucus, karyopyknotic index and endometrial finding was investigated in 5 to 8 ovulatory infertile women.

The volume and spinnbarkeit of cervical mucus were slightly depressed with tamoxifen. Karyopyknotic index was markedly decreased by the administration of tamoxifen. The glandular epithelia of endometrium showed inadequate secretory responses while stromal cells seemed to be slightly accelerated in the tamoxifen cycle.

Introduction

Tamoxifen (Fig. 1) is the trans-isomer of 1-(p- β -dimethylaminoethoxyphenyl)-1, 2-diphenylbut-1-ene which also exists in the cis-isomeric form. Animal experimentation has demonstrated that it had complex biological action with estrogenic activity in the mouse and anti-estrogenic properties in the rat (Harper and Walpole¹).

Its anti-estrogenic properties have led to the compound being used clinically in the treatment of ovulatory failure (Klopper and Hall², Williamson and Ellis³, Macourt⁴, Tajima et al.⁵) as well as in the management of late breast cancer (Cole et al.⁶, Ward⁷).

In view of the increasing clinical usefulness

of tamoxifen, it is important to know about its effects in the human. In the present study, we investigated the anti-estrogenic effect of tamoxifen on cervical mucus, karyopyknotic index and endometrial findings.

Patients and Methods

Eight ovulatory infertile women who were all volunteers were subjects for this study. They were given 20 mg. of tamoxifen daily for four consecutive days from Day two of menses. Cervical mucus (volume, spinnbarkeit), the karyopyknotic index of vaginal smear and results of endometrial biopsies in the tamoxifen cycle were compared with those in the preceding control cycle.

Cervical mucus and the karyopyknotic index of vaginal smear were examined every 2-3 days through the experiment, while endometrial biopsies were obtained on the 7th to 16th day after LH peak in five cases.

Venous blood samples were drawn every 2-3 days in 6 subjects, except at mid-cycle when the blood sample was taken daily. The serum LH levels at mid-cycle were measured by the double-antibody radioimmunoassay for human LH.

Results

Table 1 summarizes the results of cervical

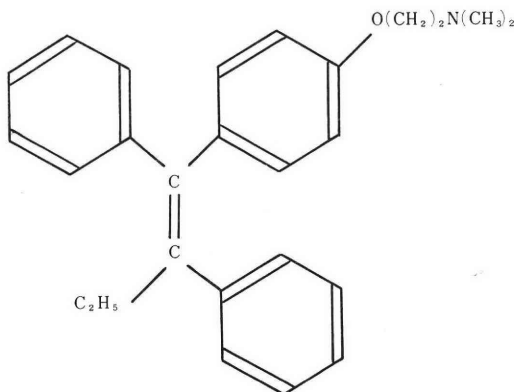


Fig. 1 Chemical structure of tamoxifen.

mucus (volume, spinnbarkeit) obtained from eight ovulatory patients. The maximum values of the volume and spinnbarkeit of cervical mucus in two days before and after LH peak in the tamoxifen cycles were compared with those in the preceding control cycles. The volume and spinnbarkeit of cervical mucus which indicate estrogenicity

slightly suppressed with tamoxifen, but they were not significantly different from those in the control cycle.

Effect of tamoxifen on karyopyknotic index is shown in Table 2. It was decreased to significant degree in the tamoxifen cycle compared with that in the control cycle.

Results of endometrial biopsies in the

Table 1. The results of cervical mucus (volume, spinnbarkeit) obtained from ovulatory patints.

name	control cycle		tamoxifen cycle	
	CM (mm ³)	spinnbarkeit (cm)	CM (cm)	spinnbarkeit (cm)
[REDACTED]	200	14	200	8
	100	12	100	10
	220	15	200	17
	40	3	20	3
	200	8	220	8
	100	8	140	8
	100	13	60	10
	280	13	100	10
average	155±29*	11±1	143±27	9±1

* mean ± S. E.

Table 2. The karyopyknotic index of vaginal smear in the control cycle and in the tamoxifen cycle

Control cycle (A)		Tamoxifen cycle (B)		Difference between (A) and (B)
Mean ± S. E.		Mean ± S. E.		
(49)		(49)		
51.8	4.9	26.3	3.4	p<0.01

Figures in parentheses represent to the number of subjects in each group.

Table 3. Effect of tamoxifen on endometrium

Patient	Days of endometrial biopsies after LH peak	Gland						stoma			
		Papillary formtion		Secretion		Tall columnar epithelia		Edema		Decidual change	
		A*	B†	A	B	A	B	A	B	A	B
[REDACTED]	7 days	++	-~+	++	-	++	+	++	++	-	±
	7 days	++	-	++	-~+	++	±~+	###	###	-	-
	8 days	++	-~+	++	±~+	###	±	###	###	±	±
	15 days	###	+	+	-	###	-	±	±	++	###
	16 days	###	###	-	-	+	±~+	±	±	++	###

* Control cycle

† Tamoxifen cycle

control and tamoxifen cycle were shown in Table 3. In the tamoxifen cycle, glandular epithelia were low, showing poor development. On the other hand, stromal responses of secretory phase seemed to be slightly accelerated with edematous in the earlier changes and pseudodecidual reaction in the later, compared with control groups.

Discussion

It is well-known fact that Clomid suppressed both quantity and quality of cervical mucus. We added Quinestrol to Clomid treatment to improve the cervical mucus suppressed by Clomid (Seki et al.⁸). It was of great interest to investigate the effect of tamoxifen on cervical mucus, because of its chemical resemblance to Clomid. In the present study, cervical mucus slightly impaired with tamoxifen but there were no significant changes.

Tamoxifen could inhibit the vaginal response to estradiol in ovariectomized rats (Harper and Walpole¹). In the present study, the karyopyknotic index of vaginal smear was markedly decreased by the administration of tamoxifen. It was suggested that the effect of tamoxifen is clearly reflected on the vaginal epithelium.

It is reported that tamoxifen has a definite affinity for endometrium (Fromson and Sharp⁹) and acts as a competitive inhibitor to estrogen in endometrial cell (Terenius¹⁰, Skidmore and Walpole¹¹, Lunan and Green¹²). In the present study, glandular epithelia showed poor secretory responses suggesting that they had been inadequately prepared by estrogen in the tamoxifen cycle. Our histological findings support the view that tamoxifen acts as an anti-estrogen in the endometrium. Our results of the endometrium were similar to those reported by El-Sheikha et al¹³). In view of the fact that three anovulatory patients became pregnant during the cycles treated with tamoxifen (20 mg. for four days, two patients; 40 mg. for four days, one patient) in our last study, it is suggested that these changes of the endometrium are not always to be an unsuitable environment for the achievement of pregnancy.

In view of the observed anti-estrogenic effects of tamoxifen on the endometrium, further studies of the effect of the drug in other uterine condition, for instance endometrial carcinoma, would be of interest.

Acknowledgement

We are grateful to Dr. Yokoi (ICI, Japan) for his support and supply of tamoxifen.

References

- 1) Harper, M. J. K. and Walpole, A. L.: A new derivative of triphenylethylene: Effect on implantation and mode of action in rats. *J. Reprod. Fert.* 13 : 101, 1967.
- 2) Klopper, A. and Hall, M.: New synthetic agent for the induction of ovulation: Preliminary trials in women. *Brit. Med. J.* 1 : 152, 1971.
- 3) Williamson, J. and Ellis, J. D.: The induction of ovulation by tamoxifen. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth.* 80 : 844, 1973.
- 4) Macourt, D. C.: New synthetic agent for the induction of ovulation. *Med. J. Aust.* 1 : 631, 1974.
- 5) Tajima, C., Tamaki, Y. and Takamizawa, H.: Trials of tamoxifen for the induction of ovulation. *Acta Obst. et Gynaec. Jpn.* 29 : 57, 1977.
- 6) Cole, M. P., Jones, C. T. A. and Todd, I. D. H.: A new antioestrogenic agent in late breast cancer. *Brit. J. Cancer*, 25 : 270, 1971.
- 7) Ward, H. W. C.: Anti-oestrogen therapy for breast cancer: Tamoxifen at two dose levels. *Brit. Med. J.* 1 : 13, 1973.
- 8) Seki, M., Tajima, C., Maeda, H. R., Seki, K. and Yoshihara, T.: Effect of quinestrol administered with clomiphene citrate on serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone and other clinical findings. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116 : 388, 1973.
- 9) Fromson, J. M. and Sharp, D. S.: The selective uptake of tamoxifen by human uterine tissue. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth.* 81 : 321, 1974.
- 10) Terenius, L.: Two modes of interaction between oestrogen and antioestrogen. *Acta endocr.* 64 : 42, 1970.
- 11) Skidmore, J. R., Walpole, A. L. and Woodburn, J.: Effect of some triphenylethylenes on oestradiol binding in vitro to macromolecules from uterus and anterior pituitary. *J. Endocr.* 52 : 289, 1972.
- 12) Lunan, C. B. and Green, B.: ³H-oestradiol

uptake in vivo by human uterine endometrium, Effect of tamoxifen (I. C. I.), Clin. Endocrinol. 3 : 465, 1974.

- 13) El-Sheikha, Z., Klopper, A. and Beck, J. S. : Treatment of menometrorrhagia with an anti-oestrogen. Clin. Endocrinol. 1 : 275, 1972.

頸管粘液, vaginal smear および子宮 内膜像に及ぼす tamoxifen の影響

田島朝信*, 武田 敏, 田巻勇次, 高見沢裕吉

千葉大学産科婦人科学教室

* 熊本大学産科婦人科学教室

tamoxifen, the trans-isomer of 1-(p- β -dimethyl-aminoethoxyphenyl)-1, 2-diphenylbut-1-ene, はマウスでは estrogenic に, ラットでは anti-estrogenic に

作用することが証明されている. その anti-estrogenic な性質は tamoxifen をして臨床的に末期乳癌の治療剤としてだけでなく排卵障害の治療剤としても使用せしめるに至った. この様に tamoxifen の臨床的有用性が増加しつつあることからして, ヒトに tamoxifen を投与した場合のその影響を知ることは有用である. 本実験においては, 有排卵不妊婦人に tamoxifen を投与した周期の頸管粘液, karyopyknotic index および子宮内膜像を tamoxifen を投与しない control 周期のそれらと比較検討した.

頸管粘液の量および spinnbarkeit は tamoxifen 投与によりいくらか抑制された. karyopyknotic index は tamoxifen 投与により著明に減少し, 子宮内膜の腺は estrogen 作用不十分を思わせる不適當な分泌像を示したのに反して間質発育はいくらか促進された像を呈した.

(受付: 昭和53年2月27日)

初期および末期異常妊娠例における血中 Estrogens, Progesterone 量の測定とその意義

The Significance of Plasma Estrogens and Progesterone in the Early and Late Abnormal Pregnancies

日本大学医学部産科婦人科学教室

高木 繁 夫 吉 田 孝 雄 田 根 培
Shigeo TAKAGI Takao YOSHIDA Konbai DEN
泉 正 勝 北 村 幸 太 郎 柄 木 明 人
Masakatsu IZUMI Kotaro KITAMURA Meijin TOCHIGI

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

妊娠初期ならびに後半期異常妊娠例について、その血中 Estrogen 3分画 (Es), Progesterone (4^4p) 濃度を測定し、retrospective にそれぞれの病態との関連、あるいはその場合の criteria について検討した。

すなわち血中 Es, 4^4p 濃度は妊娠初期切迫流産、あるいは後半期異常妊娠のいずれにおいても、その病態、病因のそれぞれにしたがって変動する。切迫流産例では両者の濃度は比較的その予後と一致し、しかも病態によつて、そのいずれかが先行して変動し、とりわけ estradiol 濃度が最も敏感に反応する。また後半期異常妊娠例でもその際の胎児と胎盤との異常にみる血中 Es, 4^4p 濃度は比較的よく一致し、とりわけ estriol 濃度で明らかである。

したがって異常妊娠例では、胎児側における障害あるいは異常が初めに血中 Es 濃度に反映し、その後黄体あるいは胎盤よりの 4^4p 濃度に影響するものと考えられる。

緒 言

妊娠時、胎児と胎盤との態様あるいは病態を知るため母体の血中ホルモン量を測定し、またその動態を知ることが、妊婦管理の面ではもとより妊娠時の内分泌機構のあり方を知る上にも重要である。他方、異常妊娠あるいは合併症を有する妊娠例はその種類が多く、またその病態も多様であり、それらの内分泌環境あるいはホルモン動態もそれぞれ異っているため、逐一これらの病態を知り、その予後を判断するための criteria を設定することは必ずしも容易でない。すなわち母体の血中ホルモン量を測定し、これによつて胎児と胎盤との態様、あるいは機能を知ることにはなお検討すべき余地が少なくない。

現在、胎児胎盤系機能を内分泌学的に知る場合、主と

して hCG, hPL などの蛋白ホルモンと、estradiol (E_2), estriol (E_3), あるいは progesterone (4^4p) などのステロイドホルモンとの測定がなされており、これらを同時に測定してそれぞれの compartment に分けるか、あるいは総合して判断することが多い。すなわち血中 hCG は妊娠 8 週頃にピークとなり、hPL は妊娠経過に伴つて漸増し、いずれもその half life time が比較的長いとされるが¹⁾、一方、血中非抱合型 estrogens (Es) と 4^4p とは胎児と胎盤、あるいはその両者の協力によつて産生され、比較的母体の影響をうけることなく胎児の生態あるいは胎盤機能を反映し、その half life time は 15~30分とされている^{2,3)}。したがって異常妊娠あるいは合併症を有する場合の胎児と胎盤との態様、あるいは機能を知るため、血中 E_2 , E_3 , 4^4p とを同時に測定することが有用な手段の一つになることは明らかである。し

Table 1 Clinical Summary of Complicated Early Pregnancy

case	age	para	days from LMP	duration of admission	bleeding	pain	gonavis	therapy	prognosis
1	26	2g0p	61	13	(+)	(+)	64(+)	duvadilan, juvela	threatened abortion with good prognosis
2	26	2g0p	49	11	(+)	(-)	128(+)	(-)	"
3	28	1g0p	43	33	(+)	(+)	32(+)	duvadilan, juvela	"
4	24	4g0p	55	17	(+)	(-)	128(+)	(-)	"
5	31	3g2p	52	27	(+)	(-)	32(+)	duvadilan, juvela	"
6	35	1g1p	77	5	(-)	(+)	8(+)	duvadilan	incipient abortion
7	24	0g0p	56	9	(+)	(-)	16(+)	(-)	"
8	29	3g0p	74	10	(+)	(+)	8(+)	(-)	incomplete abortion
9	23	1g1p	70	8	(+)	(-)	4(+)	duvadilan	"
10	27	1g0p	51	6	(+)	(+)	64(+)	duvadilan, juvela	"
11	34	2g2p	77	5	(+)	(+)	8(+)	duvadilan	blighted ovum
12	26	1g0p	78	3	(+)	(+)	8(+)	duvadilan, juvela	"
13	27	4g0p	90	6	(-)	(-)	32(+)	(-)	missed abortion
14	31	1g0p	68	5	(+)	(+)	16(+)	duvadilan, juvela	"
15	29	4g0p	60	32	(-)	(-)	16(+)	duvadilan, juvela	chromosomal abnormality (incomplete abortion)

かし、それらの血中動態についてはなお報告例が少なく、また必ずしも見解の一致をみるにいたらない。よつて今回、妊娠初期あるいは中期以降における異常妊娠あるいは合併症を有する妊娠例で、母体の末梢血 E_s 3分画、すなわち estrone (E_1), E_2 , E_3 と Δ^4p 濃度を連続測定し、病態との関連、その場合の criteria などについて検討したので報告する。

研究対象

研究対象には、日本大学医学部附属病院産科婦人科外来及び入院患者のうちから、次の症例を選んだ。すなわち、性器出血、下腹痛などを主徴として来院し、切迫流産と診断され入院した婦人のうち、各種のホルモン療法を受けることなく、安静及び鎮静剤投与を受けた15名と、妊娠第30週以降のもので、妊娠あるいは分娩時に異常を認めた妊産婦28名を選んで、逐日的に午前8時より10時の間に肘静脈より採血し、測定に供した。また非抱合型 E_s ならびに Δ^4p 濃度の測定は、著者らの radio-immunossay に従い行った。対象例の内訳は、表1、表2に示したごとくである。

研究成績

1. 初期異常妊娠 (表1, 図1)

切迫流産の診断下入院し、その後経過が良好で軽快退院した症例1~5では、 E_1 濃度は0.15~0.20ng/ml 以上、 E_2 は0.60~0.80ng/ml 以上を示し、いずれも正常の妊娠週数にみる下限値を上まわっており、また経日

的にも増加傾向を認めた。次に E_3 は症例2, 5で測定できず (0.02ng/ml 以下)、症例1でも0.05ng/ml 以下を示した。症例3, 4では E_1 , E_2 と同一パターンを示し、妊娠10週でなお0.2ng/ml 以下を示すにすぎなかった。次に Δ^4p は入院当時よりいずれも10ng/ml 以上を示し、また10週以降のそれでは症例1を除いて15ng/ml 以上の増加を示した。次に進行性流産に至った症例6, 7での E_1 , E_2 ならびに Δ^4p 濃度をみると、いずれも入院時より下限値を下まわり、流産開始の前日 Δ^4p のそれが1ng/ml 以下となり、 E_1 , E_2 もまた前日の50%以下の減少をみとめたが、 E_3 に一定の傾向を認めることができなかつた。次に、不全流産に終わった症例8, 9, 10の E_1 濃度は入院時より0.05ng/ml 以下となり、増加傾向も全く認められなかつた。 E_2 は症例8, 9共に等しく、また症例10では入院時濃度が0.48ng/ml であり、正常範囲にあつたといえるが、その後漸減して0.18ng/ml となつた。 E_3 は症例9では0.10ng/ml 以上あつたが、症例8, 10では0.05ng/ml 以下となり、 Δ^4p は入院後5~8ng/ml となりその後漸減した。症例11~14は超音波診断その他によつて、blighted ovum あるいは missed abortion と診断されたものである。これらの症例ではいずれの濃度も著明に低下し、また増加傾向を認めることができなかつた。症例15は習慣性流産例で転座型 Down 症候群の保因者に属し、流産徴候の発来直後に入院したが、32日後流産徴候が著明となり、内容清掃術を行なつた。この症例では E_1 を測定しなかつたが、入院

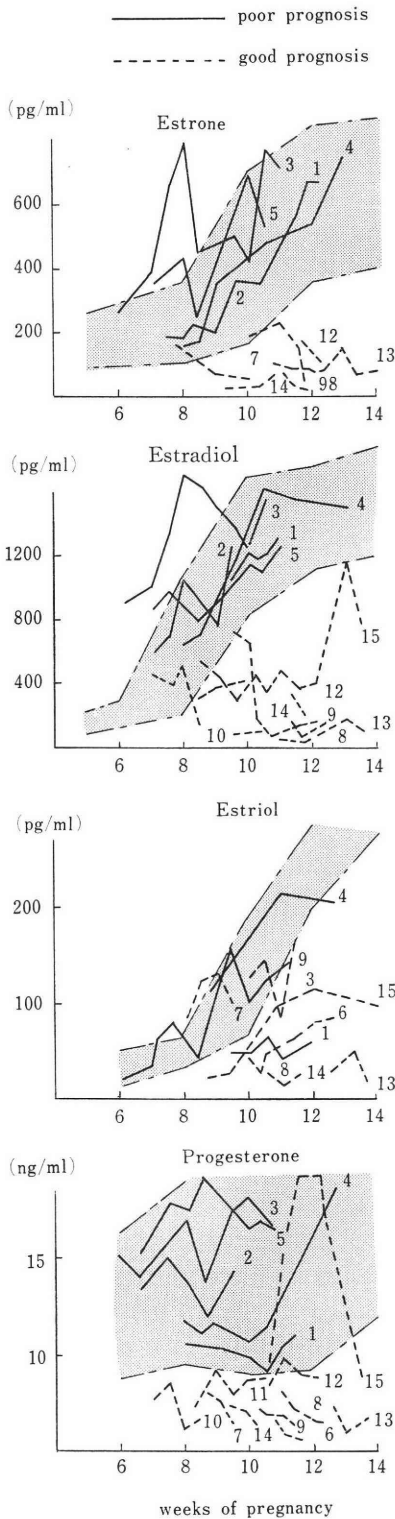


Fig. 1 Serial Determinations of Plasma Estrogens and Progesterone in Complicated Early Pregnancy.

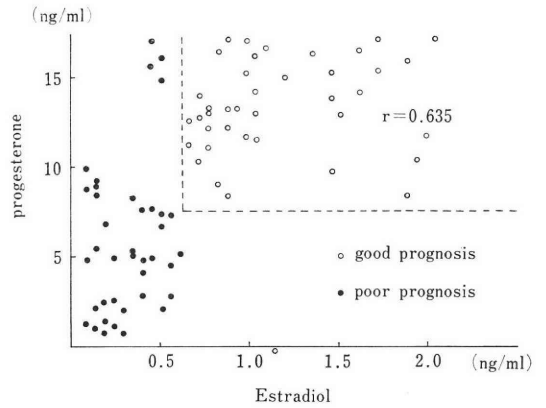


Fig. 2 Relationship between Plasma Estradiol and Progesterone in Complicated Early Pregnancy

時の E_2 濃度は 0.57ng/ml となり、その後増減を認めることなく13週に入つて 1.3ng/ml に急増した。次に入院時の E_3 濃度は 0.04ng/ml であり、その後漸増し12週で 0.13ng/ml となり再び漸減した。 4^4p は 5.2ng/ml となり低値であつたが、10週以降に急増し、その後13週に至つて急減し 6.5ng/ml となつた。

したがつて、以上の成績より初期流産例における E_2 、 4^4p 濃度をプロットすると図2の如くなり、またこの両者の間の相関係数は $r=0.635$ であつた。

2. 後期異常妊娠 (表2, 図3)

まず、子宮内胎児死亡例では最終採血時に児心音を確認している。予定日超過例では分娩時羊水混濁が著しく、apgar score が6の症例1では、 E_1 濃度が $5\sim 7\text{ng/ml}$ 、 E_2 が 20ng/ml 以上、 E_3 が 15ng/ml 、また 4^4p が 150ng/ml 以上であつたが、羊水混濁が著明で apgar score 4 であつた症例2では、分娩開始5日前よりすでに E_1 濃度は 5ng/ml 、 E_2 15ng/ml 、 E_3 10ng/ml 以下となり減少傾向を示し、 4^4p のそのみ 150ng/ml 以上を維持した。また症例3の E_1 、 E_2 、 E_3 濃度はいずれも正常範囲を示したが、 4^4p のみ低下し連続 90ng/ml 以下を示した。しかし、いずれも胎盤及び児に異常を認めることなく、また、胎児、胎盤共に異常を認めなかつた症例4ではいずれの濃度も正常範囲にあつた。次に、妊娠中毒症で軽症型を呈した症例5、6、7の E_1 濃度は 7ng/ml 以下であつたが、 E_2 15ng/ml 、 E_3 10ng/ml 、 4^4p 100ng/ml 以上を示し、また同時に増加する傾向も認めた。羊水混濁、胎盤梗塞が著しく、apgar score 6の症例8では、 E_1 濃度は 10ng/ml 以上、 E_2 は 15ng/ml 、 E_3 は 10ng/ml 、 4^4p は 100ng/ml 以下で、またいずれも連続減少する傾向を認めた。つぎに、重症例で低体重児を出

Table 2 Clinical Summary of Complicated Late Pregnancy

case	age	para	complication	delivery		findings of new born			placenta wt (g)
				weeks	route	wt(g)	appar	prognosis	
1	27	pgpp	prolonged pregnancy	43	I-V	3920	6	good	740
2	24	pgpp	"	42	"	3110	4	"	500
3	28	2g2p	"	42	"	3250	10	"	600
4	24	3g2p	"	42	"	3380	10	"	490
5	22	pgpp	mild toxemia	37	S-V	3160	10	"	640
6	28	2g2p	"	38	"	2490	10	"	560
7	28	pgpp	"	38	"	2960	9	"	550
8	35	5g2p	"	41	"	3260	6	"	500
9	30	pgpp	severe toxemia	37	S-C	2200	9	"	420
10	24	pgpp	"	39	S-V	1900	9	"	330
11	30	2g2p	"	37	I-V	2150	7	"	400
12	21	3g1p	"	35	"	1150	—	intrauterine death	300
13	26	pgpp	"	31	"	640	—	"	200
14	30	pgpp	"	32	"	900	—	"	220
15	25	pgpp	"	33	"	1070	—	"	250
16	25	2g1p	"	33	S-V	1700	7	neonatal death	380
17	23	4g2p	"	34	C-S	1820	8	"	250
18	25	pgpp	placenta previa	38	"	2860	3	"	400
19	30	3gp2	"	37	"	3210	7	good	600
20	28	3g2p	diabetes mellitus	40	S-V	4360	9	"	760
21	34	2g2p	"	36	"	4160	8	"	810
22	33	6g1p	"	39	C-S	3960	9	"	620
23	30	2g2p	Rh isoimmunization	38	"	2550	9	neonatal death	500
24	28	5g3p	"	39	S-V	3600	9	good	650
25	29	2g2p	hernia cerebri	40	"	2680	5	neonatal death	460
26	30	pgpp	hydrocephalus	38	I-V	3600	3	"	550
27	32	2g1p	anencephalus	39	"	2020	8	"	440
28	33	3g2p	"	36	"	2140	—	intrauterine death	400

産し子後良好であった症例 9, 10, 11では, E_3 のみ 10 ng/ml 前後を示し, また増加傾向も認められなかった. しかしその他の E_1 , E_2 , $4p$ のいずれも常に正常範囲にあり, またその増加する傾向を認めたが, 分娩発来 の 3 ないし 4 日前にいずれも減少した. 更に胎盤に梗塞, 凝血を認め, 子宮内胎児死亡をきたした症例 12~15 では, 入院時より E_1 は 3 ng/ml, E_3 は 5 ng/ml, $4p$ は 100 ng/ml 以下であり, E_2 は症例 14, 15 を除くと 10 ng/ml 以下であり, また増加傾向も認められなかった. しかし, 症例 14, 15 で E_2 は 10 ng/ml 以上あり増加傾向を示した. 次に分娩直後に児死亡を来たした症例 16, 17 のうち症例 16 は, E_1 , E_2 , E_3 , $4p$ のいずれも正常下限値に近い濃度であり, 妊娠経過に伴なつての増加も認められなかった. また, 症例 17 は胎盤早期剝離を来たし直ちに帝王切開術を行なつたが, E_1 は 3 ng/ml, E_2 は 10 ng/ml, E_3 は 7 ng/ml, $4p$ は 100 ng/ml 以下であり妊娠経

過に伴なつて増加する傾向は認めていたが, 強度の出血が発来するほぼ 3 日前より, まず $4p$ が減少し, ついで E_2 , E_3 の減少をみた. 全前置胎盤を合併した症例 18, 19 では, E_1 , E_2 , E_3 , $4p$ のすべての濃度が強度の出血発来までほぼ正常パターンを示し, 出血発来とともに急減した. 次に糖尿病を合併した症例 20, 21, 22 はいずれも巨大児を出産し, 母児共に予後は良好であったが, E_1 , E_2 , E_3 , $4p$ のいずれも比較的高濃度を示した. Rh 陰性の症例 23, 24 のうち, 児が分娩後 8 時間で肺出血を来たして死亡した症例 23 では, E_1 は 3 ng/ml 以下で増加する傾向がなかったが, E_2 ならびに E_3 は 10 ng/ml 前後で漸増する傾向を認めた. しかし $4p$ は 66 ng/ml であり正常下限値を下まわり, また増加傾向もなく, 常に 100 ng/ml 以下を示した. しかし, 児の予後が良好な症例 24 では, いずれの血中濃度も正常範囲にあつた. 次に児の奇型を認めた症例 25~28 のうち, hydrocephalus

○—○ live infant ●—● live infant (premature)
 — neonatal death - - - - - intrauterine death

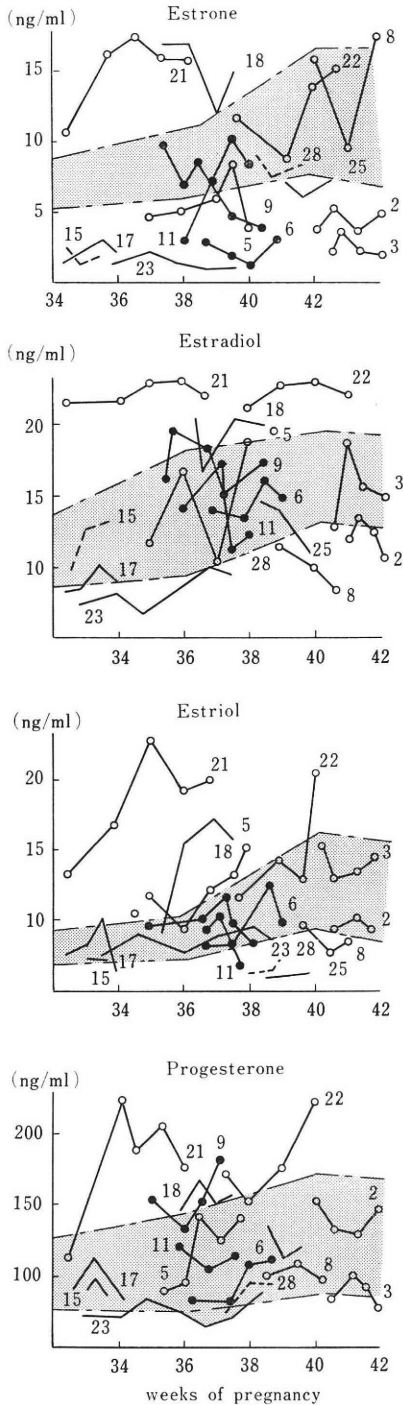


Fig. 3 Serial Determinations of Plasma Estrogens and Progesterone in Complicated Late Pregnancy

の 1 例を除く他の 3 例は, E_3 のみ 2 ng/ml 以下となり著しい低値を示した. よつて, 頭部奇型を除いて, E_3 と E_2, E_3 と Δ^4p との相関を求めると, 前者は $r=0.658$, 後者は $r=0.524$ となつた(図 4).

考 案

周知のとおり, 切迫流産は全妊娠の $15 \sim 20\%$ であり, そのうち, $20 \sim 50\%$ が流産に終るとされている⁴⁾. しかし, その原因は複雑しており, 胎児側因子と母体側因子に大別されるが, 例えば Stratford⁵⁾によると, 流産例の 67% は胎芽あるいは胎児の形態的異常すなわち最初から胎芽を欠損するもの, あるいは胎状奇胎様の変化をみるものなどがあるとし, また Lauritsen et al⁶⁾, Boue⁷⁾によると, 初期流産ではその $40 \sim 65\%$ に染色体異常を認めるとしている. 他方, 流産原因には妊卵着床後の内分泌学的因子も与かるとされるが, その原因あるいは結果の如何は別とし, 流産例を内分泌学的に検索することはその診断あるいは予後判定にとり, もつとも有用な手がかりの一つとされている.

そのため従来, 初期流産例で尿中 hCG, Pregnandiol (Pd) が報告され, 最近 E_s , Pd についての報告をみることが少なくない. 例えば Klopper⁸⁾, Crooke et al⁹⁾によると, 尿中 Pd 量は必ずしも予後との関係が少なく, 尿中 E_3 とりわけ total E_3 量は, 比較的低値であつても正常パターンを示すものでは予後良好であり, 流産開始の数週間前より減少するもので予後不良であつたとしている. また, Brown et al¹⁰⁾によると, この両者が正常範囲にあつても減少するもので流産するものが多いため, この両者を同時に連続して測定することがその予後判定に最も有用であるとした. これに反して, 血中 E_3, Δ^4p との関連については未だその報告が少ない. しかしこの両者については比較的よくその予後を反映し¹¹⁾, とりわけ E_3 が最もよく反映するとの意見もあるが¹²⁾, 両者共に必ずしも反映しないとするものもおり¹³⁾, その見解は未だ一致をみるにいたっていない. しかし最近, 正常妊娠例では排卵後ほぼ 20 日で妊娠黄体のホルモン生成が胎盤のそれに移行し, $30 \sim 40$ 日で黄体機能はピークとなり, $10 \sim 12$ 週で全く胎盤側に移行するとされている^{14, 15)}. ところで著者らはこの時期に E_3 と Δ^4p とがもつとも著明に急増することを認めているが, Rajiano et al¹⁶⁾によると, 妊娠ラットに抗 Δ^4p 血清あるいは抗 E_2 血清を負荷すると, 前者で全例, 後者で 40% に胎児は再吸収されるとされたが, また Csapo et al¹⁷⁾によると, Δ^4p と E_2 とは妊卵の着床にとつていずれも不可決の因子であるともいわれる. 換言すると, 以上の報告はいずれもこれらの 2 つのホルモンが流産例と最も関連が深い内分

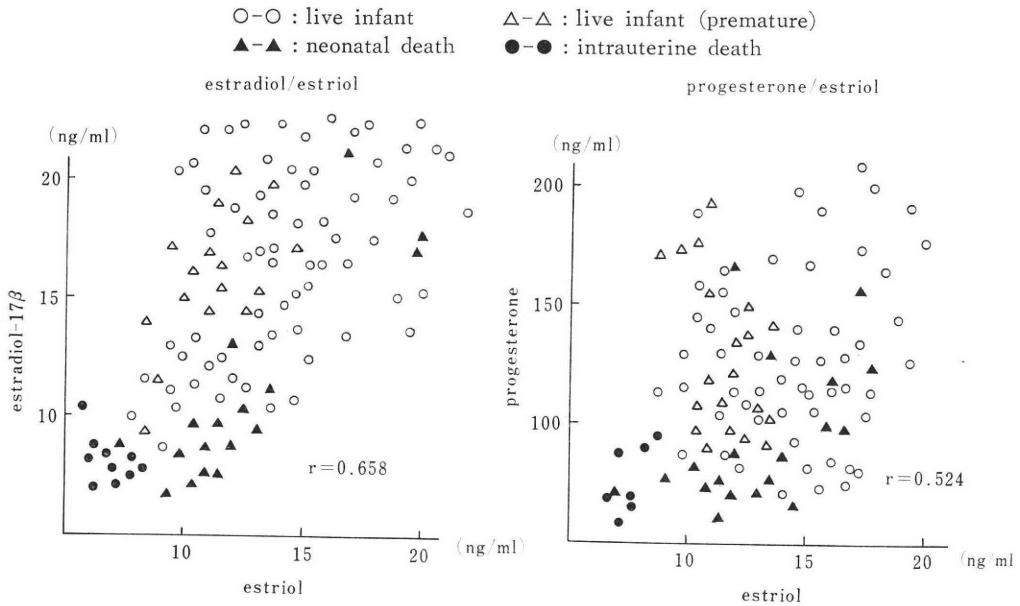


Fig. 4 Relationship between Plasma Estradiol, Estriol and Progesterone in Complicated Late Pregnancy

泌因子であり、この両者の分泌パターンが正常妊娠例のそれと異なることを示している。したがって初期段階にみる妊娠異常例では、これら両者の血中動態がその子後判定に最も有用な手段の一つになることになる。

ところで前述した成績でも、初期流産例では、一応その予後と血中 Es や Δ^4p 濃度が比較的良好と一致し、切迫流産と診断され入院した予後良好例では、 Δ^4p のそれに一定パターンを認めなかったが、Es とりわけ E_2 が正常パターンを示し、また逆に予後不良例では、Es, Δ^4p ともに下限値を下まわり、 E_2 では妊娠経過に伴って増加する傾向を認めることができなかつた。また、進行性流産例では流産開始の5~1日前より E_2 が急減し、稽留流産あるいは blighted ovum 例では Es 3 分画がいずれも著しく低値となり、 Δ^4p が正常下限値に近い濃度を示していた。また、染色体異常のある症例 15 は Es, Δ^4p ともにほぼ正常下限値に近く、妊娠経過に伴う増加傾向も妊娠第12週頃まであつたが、 Δ^4p のみその後も増加し、 E_2 , E_3 が逆に減少し始めることを認めたことになる。

したがってこれらの成績より、Es と Δ^4p との濃度は比較的良好と一致し、しかも病態によつてそのいずれかが先行して変動する場合があります、とりわけ E_2 濃度が最も敏感に反応し、恰も生理食塩水あるいは prostaglandin $F_{2\alpha}$ による人工妊娠中絶例にみる Es, Δ^4p 濃度の変動とほぼ一致している、すなわち Wentz et al¹²⁰によると、prostaglandin $F_{2\alpha}$ を用いた中絶例は成功例で Es と Δ^4p とが低下し、殊に Δ^4p の低下が比較的緩徐に進行

するか、あるいは必ずしも低下することなく進行し、Es では E_2 , E_3 ともその減少が早期に急速に認めるとしている。また、Speroff et al¹⁸⁹も同様の実験を行ない、 Δ^4p は不変であつたが E_2 の減少は緩徐であつても E_3 が早期に急激に低下するとしている。したがって、流産例では胎児側における障害あるいは異常が始めに血中 Es 濃度に反映し、その後黄体あるいは胎盤よりの濃度に影響するかも知れない。

次に、妊娠後半期における異常、例えば、妊娠中毒症、糖尿病あるいは Rh 不適合などの合併例では、胎児の latent distress あるいは病態、さらに胎児成熟度を知ることが必要である。そのため、いわゆる胎児・胎盤系 (a fetoplacental unit) における各 compartment のホルモン産生を知り、逆に compartment の態様あるいは病態が推定されている。そのため母体の血中あるいは尿中 Es と Δ^4p とが同時にあるいは別個にそれぞれ測定されている。しかしその理論的な立場よりする考察と異なり、Es と Δ^4p との有用性についてはなお一定の見解がみられない。すなわち Δ^4p のそれについては、血中 Δ^4p あるいは尿中 Pd 量が胎盤梗塞その他の著しいものでも比較的影響が少ないため、胎盤機能不全として反映されることなく¹⁹⁰、また胎児の死亡例でも直ちに減少することがない²⁰⁰。他方 Es は、従来尿中 E_3 測定によるものが多いといえるが、事実尿中あるいは血中 E_3 は、児の生態あるいは動態、ひいてはその予後を反映し、 E_2 のそれもまた胎児・胎盤系異常を比較的良好と示すとされている^{21,222}。

ところで、前述した成績より妊娠中毒症例で重症型を示したものを、子宮内胎児死亡あるいは分娩直後の児の死亡を来たしたものでは、いずれも比較的早期より E_s と 4^4p とがともに減少し、低体重で児の予後良好例で E_s のみ比較的低値となり、 E_2 , 4^4p のそれが正常範囲にあることを認めた。このことは軽症型でもほぼ同様であったが、中毒症では児の死亡前すでに E_s が低下し、また、胎盤梗塞などを伴ったものでも低下し、 E_2 , E_s の両者が共に低下するもので、いずれも児の distress があることを認めた。また糖尿病の合併例では一般に巨大胎盤、巨大児を得ることが多く^{21, 23)}、 E_s , 4^4p とともに高値を示すとされるが、この成績もほぼ同様であった。しかし、metabolic acidosis の加わる重症型では E_2 , 4^4p に変化が多く、 E_s のみの低下を認めた。糖尿病の合併例で E_s の低下を認めたものでは児の予後が不良であるか、あるいは低体重児であるとされている^{25, 26)}。また、Rh 不適合妊娠例では、分娩後児の死亡した症例で比較的早期より E_s , 4^4p 濃度が低下した。しかし従来の報告では E_2 , 4^4p は却つて増加するとするもの²⁷⁾、あるいはステロイドの産生パターンと病態とは必ずしも一致しないとするものなどがある^{19, 28)}。しかし Tulchinsky et al³⁾によると、 4^4p , E_2 と E_s とのそれぞれの比率を検討すると、その比の上昇をみるもので児の死亡例が多いといわれる。次に、前置胎盤例では前述したごとく、強出血を来たすまで E_s , 4^4p の低下を認めなかつたが、 E_s の早期低下は最も特徴的であった。

したがって、妊娠後半期、殊にその末期における E_s ならびに 4^4p 量の測定意義に関しては、なお問題点があり、その病態、病因のそれぞれにしたがって、その値と動態とを一層解析して、そのそれぞれの取り扱い方あるいは規準値を設定するべく、より一層の研究が必要となることは明らかである。しかし異常妊娠例にみる胎児と胎盤との異常にみる血中 E_s , 4^4p 濃度が比較的良好一致をすることは確かであり、今日この段階においても臨床的に有用であることは明らかである。

文 献

- 1) Genazzani, A. R., Aubert, M. L., Casoli, M. and Fioretti, P.: Use of human-placental-lactogen radioimmunoassay to predict outcome in case of threatened abortion, *Lancet*, 27 : 1358, 1969.
- 2) Tulchinsky, D., Hobel, C. J., Yeager, E. and Marshall, J. R.: Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17-hydroprogesterone in human pregnancy I. Normal pregnancy, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 112 : 1095, 1972.

- 3) Tulchinsky, D., Hobel, C. J., Yeager, E. and Marshall, J. R.: Plasma estradiol, estriol and progesterone in human pregnancy II. Clinical applications in Rh-immunization disease, *ibid*, 113 : 776, 1972.
- 4) Johannsen, A.: The prognosis of threatened abortion, *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 49 : 89, 1970.
- 5) Stratford, B. F.: Abnormalities of early human development, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 107 : 1223, 1970.
- 6) Lauritsen, J. G., Jonasson, J., Therkelsen, A. J., et al: Studies on spontaneous abortions. Fluorescence analysis of abnormal karyotypes, *Hereditas*, 71 : 160, 1972.
- 7) Boué, J. G. and Boué, A.: Outcome of pregnancies following a spontaneous abortion with chromosomal anomalies, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 116 : 806, 1973.
- 8) Klopper, A.: Assessment of fetoplacental function by hormone assay, *ibid*, 107 : 807, 1970.
- 9) Crooke, A. C., Butt, W. R., Bertrand, P. V., ElNahas, H. Z., Hansotia, M. D. and Morris, R.: Hormone excretion in pregnancy following gonadotrophin treatment, *Hormones*, 2 : 302, 1971.
- 10) Brown, J. B., Evans, J. H., Beischer, N. A., Campbell, D. G. and Fortune, D. W., Hormone levels in threatened abortion, *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.*, 77 : 690, 1970.
- 11) Robertson, D. M., Mester, J. and Kellie, A. E.: The measurement of oestradiol and progesterone in plasma from normal, infertile and clomiphene treated women, *Acta Endocrinol.*, 68 : 523, 1971.
- 12) Wentz, A. C., Jones, G. S. and Graeber, : Effect of infused prostaglandins $F_2\alpha$ on hormone levels during early pregnancy, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 114 : 908, 1972.
- 13) Nygren, K. G., Johansson, E. B. and Wide, L.: Evaluation of the prognosis of threatened abortion from the peripheral plasma levels of progesterone, estradiol and human chorionic gonadotropin, *ibid*, 116 : -16, 1973.
- 14) Biggs, J. S.: Oestrogen excretion and corpus luteum function in early normal pregnancies, *J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth.* 79 : 60, 1972.
- 15) Holmdahl, T. H., Johansson, E. D. B. and Wide, L.: The site of progesterone production in early pregnancy, *Acta Endocrinol.*, 67 : 353, 1971.
- 16) Jaziano, J., Ferin, M. and Wiele, R. L. V.: Effects of antibodies estradiol- 17β and progesterone on nidation and pregnancy in rats, *Endocrinology*, 90 : 1133, 1972.

- 17) Csapo, A. I., Pulkkinen, M. O. and Kaihola, H. L.: The effect of estradiol replacement therapy on early pregnant luteiectomized patients, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 117: 978, 1973.
- 18) Speroff, L., Caldwell, B. V., Brock, W. A., Anderson, G. G. and Hobbins, J. C.: Hormone levels during prostaglandin $F_{2\alpha}$ infusions for therapeutic abortion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 531, 1972.
- 19) Samaan, N. A., Bradbury, J. T. and Goplerud, C. P.: Serial hormonal studies in normal and abnormal pregnancy, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 104: 781, 1969.
- 20) Solomon, S.: Formation and metabolism of neutral steroids in the human placenta and fetus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26: 762, 1966.
- 21) Tulchinsky, D., Hobel, C. J. and Korenman, S.: A radioligand assay for plasma unconjugated estriol in normal and abnormal pregnancies, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 111: 311, 1971.
- 22) Sybulski, S. and Maughan, G. B.: Maternal plasma estradiol levels in normal and complicated pregnancy, *ibid*, 113: 310, 1972.
- 23) Mathur, R. S., Leaming, A. B. and Williamson, H. O.: An assessment of "free" and conjugated estriol in uncomplicated and complicated pregnancy, *ibid*, 117: 316, 1973.
- 24) Klebe, J. G. and Gaede, P.: Serum progesterone in diabetic pregnancy, *Acta Endocrinol. Suppl.*, 182: 25, 1974.
- 25) Masson, G. M.: Plasma oestriol concentration during normal pregnancy, *J. Obst. Gynec. Brit. Cwllth.*, 80: 201, 1973.
- 26) Masson, G. M.: Plasma oestriol in pre-eclampsia, *ibid*, 80: 206, 1973.
- 27) Jonasson, L. E. and Johansson, E. D. B.: Progesterone levels in amniotic fluid and plasma from women II. Levels during pregnancies complicated by Rh-immunization or hepatitis gravidarum, *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 50: 345, 1971.
- 28) Klopper, A.: The assessment of fetoplacental function by estriol assay, 23: 813, 1968.

The significance of plasma estrogens and progesterone in the early and late abnormal pregnancies

Shigeo Takagi, Takao Yoshida,
Konbai Den, Masakatsu Izumi,
Kotaro Kitamura and
Meijin Tochigi

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

It is said that some dysfunction of the endocrine environment following implantation may be one of the main causes for threatened abortion in early pregnancy.

Thus, it is necessary that hormone levels in such pregnancies be determined and the endocrine factors involved in these pregnancies make clear, in order to understand the role and the mechanisms of the endocrine factors concerned pregnancies following implantation.

However, there have been few reports concerning the relationships between the endocrine milieu and pathogenesis, because clinical symptoms are varied.

The study was carried out in order to retrospectively estimate the relationships between these hormone levels and pathogenesis and to establish criteria for clinical usage. It was performed by determining serially the plasma levels of the estrogens (E_s), [i.e., estrone (E_1), estradiol (E_2) and estriol (E_3)] and progesterone (D^4p) in early and late abnormal pregnancies.

Both in threatened abortions in early pregnancy and in the late abnormal pregnancies, E_s and D^4p levels were varied with respect to abnormalities.

In the case of threatened abortions, E_s and D^4p levels were not only in good agreement with their prognosis but also showed the some indications prior to the appearance of clinical symptoms, especially E_2 levels showed early changes characterized by a decrease in values.

It was concluded that the critical levels for the prognosis of threatened abortions until the 12th week are 0.6 ng/ml E_2 and 8 ng/ml D^4p .

In cases of late abnormal pregnancies, E_s and D^4p levels also showed a relatively good agreement with respect to abnormalities of fetus and placenta. E_3 shows an especially good agreement in that after the 32nd week, it may be estimated that if the E_3 levels are less than 10 ng/ml, E_2 15 ng/ml and D^4p 100 ng/ml, some dysfunction or abnormalities may have occurred in either the fetus and the placenta.

Based on these results, it is considered that in the case of abnormal pregnancies, E_s levels reflect the changes first, by a decrease caused by an injury or abnormalities of the fetus, and the next, D^4p levels show some changes caused by a dysfunction of the corpus luteum or placenta.

(受付: 昭和53年5月23日)

排卵異常症における簡易尿中 LH 測定 の臨床的応用について

Clinical Usefulness of Urinary LH Level with Hemagglutination Reaction

大阪市立大学医学部産科婦人科学教室

塩 出 進 恩 田 博

Susumu SHIODE Hiromu ONDA

田 中 文 平 浜 田 和 孝

Bumpei TANAKA Kazutaka HAMADA

Osaka City University Medical School, Department
of Obstetrics and Gynecology

排卵異常症における治療法選択の上で、Gonadotropin とりわけ LH の分泌動態が重要な問題となる。そこで、排卵異常症および去勢後婦人について、赤血球凝集反応を利用した簡易測定法にて尿中 LH の半定量を行ない、血中 LH 値との比較、およびその診断ならびに治療における価値について検討を試みた。

尿中 LH 値により第 I 群 (12.5mIU/ml 以下)、第 II 群 (12.5mIU/ml~75mIU/ml)、第 III 群 (75mIU/ml 以上) に分類し検討した。1) 尿中 LH 値は、血中 LH 値を比較的良好に反映していた。2) 第 I 度無月経、希発月経症、無排卵性周期症で第 II 群に属する症例は、Clomiphene 療法が有効であり、第 III 群に属する症例には多くの多嚢胞性卵巣の症例を含んでいた。3) Clomiphene 無効の第 I 度無月経および第 II 度無月経で第 I 群に属する症例は、HMG-HCG 療法の効果を期待しうるが、第 III 群に属する症例は、HMG-HCG 療法はあまり期待できない。

緒 言

近年、排卵異常症に対し種々の治療法が開発されてきたが、個々の内分泌動態を把握する事が合理的治療法選択の上で必要な事となる。そしてそれが行なわれない場合には、かえって内分泌環境の混乱を惹き起こしたり、長期に無意味な治療を続けるという結果を生じかねない。しかし、実地臨床で、全症例に各種ホルモン測定を行なう事は困難なので、外来診療の場においては、月経異常の形をもとにして、基礎体温表、頸管粘液検査、膣細胞診、子宮内膜組織診等の諸検査により、患者の内分泌環境を推察し、その結果に従って治療を行なうことが現実的である。

しかし、排卵異常症の病態をより正確に把握するためには、gonadotropin とりわけ LH の分泌動態を知ることができれば、更に病態把握に正確さが生まれてくるこ

とは確かである。Radioimmunoassay の発達により、血中 LH の測定が可能となり、この面での要求は満たされているが、尚特定の機関での実施に限られており、より簡易な LH の測定法が普及することが望まれる。そこで、今回われわれは、排卵異常症例および去勢後婦人について、赤血球凝集反応を利用した簡易測定法にて尿中 LH の半定量を行ない、血中 LH 値との比較、およびその診断ならびに治療における価値について検討を試みた。

対象ならびに方法

1) 対象

本院産婦人科内分泌外来を受診した第 I 度無月経症 11 例、第 II 度無月経症 15 例、希発月経症 2 例、無排卵性周期症 4 例、ならびに、卵巣機能不全のモデルとして去勢後 1 週から 1 カ月の症例 3 例を選び、計 35 例を対象とし

た. 第 I 度無月経および第 II 度無月経の診断は, chlor-madinone acetate 6 mg/day を 5 日間経口投与し, 消褪性出血の有無により判定した.

2) LH の測定

尿中 LH の測定は, Hi-Gonavis (持田製薬) により行なつた. Hi-Gonavis は赤血球凝集反応を用いた方法で, HCG/LH の測定感度は, HCG で 5 mIU/ml, LH で 12.5 mIU/ml まで可能であり, 希釈尿をもちいることにより, HCG/LH の半定量を行なうことができる.

患者に早朝尿を持参させ, 原尿および 6 倍希釈尿の 2 試料について測定を行ない, その結果により対象とした症例を 3 群に分類した.

〔第 I 群〕; 原尿陰性.

(LH; 12.5 mIU/ml 以下)

〔第 II 群〕; 原尿陽性, 6 倍希釈尿陰性.

(LH; 12.5 mIU/ml ~ 75 mIU/ml)

〔第 III 群〕; 6 倍希釈尿陽性.

(LH; 75 mIU/ml 以上)

なお, 希発月経および無排卵性周期症においては, 月経終了直後に早朝尿を採取した. また早朝尿採取日に採血し, 血中 LH の測定に供した. 血中 LH 値は, LH-RIA kit (第 I ラジオアイソトープ社製) を用い, 各検体は, duplicate にて測定した.

結 果

1) 各症例群における血中 LH 値

尿中 LH 値により対象とした全症例を分類すると, 第 I 群 9 例, 第 II 群 13 例, 第 III 群 13 例であつた. 各々の群における血中 LH 値をみると, 第 I 群に属する症例は, 2 ~ 9 mIU/ml (平均; 3.9 ± 2.3), 第 II 群に属する症例は, 5 ~ 51 mIU/ml (平均; 21.0 ± 14.2), 第 III 群に属する症例は, 30 ~ 150 mIU/ml (平均; 81.3 ± 39.1) であつた. 各群における血中 LH 値に一部オーバーラップを認めるものの, 尿中 LH 値は血中 LH 値を比較的よく反映していた(図 1).

2) 臨床的診断と尿中 LH 値

第 I 度無月経症例は, 第 I 群 3 例, 第 II 群 4 例, 第 III 群 4 例で, 第 II 度無月経は, 第 I 群 6 例, 第 II 群 4 例, 第 III 群 5 例であつた. この結果は, 第 I 度無月経と第 II 度無月経にはそれぞれ種々の病態の症例が含まれているとの推測通り, 比較的分散した状態を示している.

希発月経および無排卵性周期症では, 6 例中 5 例が第 II 群に, 去勢婦人では, 全例が第 III 群に属していた(表 1).

3) 尿中 LH 値をもとにした排卵誘発成績

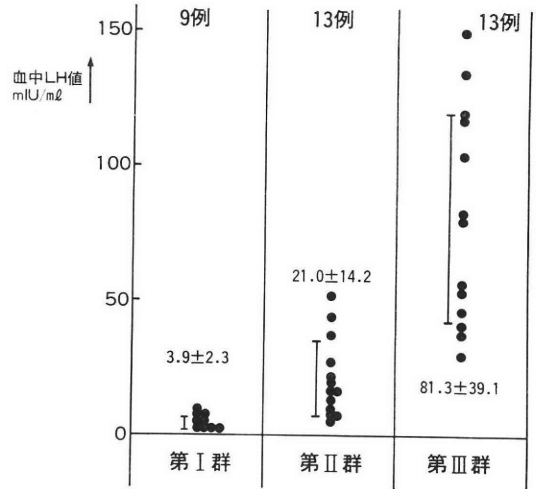


図 1 各群における血中 LH 値

表 1 臨床的診断と尿中 LH 値による分類

	第 I 群	第 II 群	第 III 群	総 数
第 II 度無月経症	6	4	5	15
第 I 度無月経症	3	4	4	11
希 発 月 経 症	0	2	0	2
無排卵性周期症	0	3	1	4
去 勢 後	0	0	3	3
総 数	9	13	13	35

a) Clomiphene 療法による排卵誘発成績

無排卵性周期症 4 例, 希発月経症 2 例, 第 I 度無月経症 8 例の計 14 症例を対象として, Clomiphene 療法を試みた. 第 I 群に属する 2 例の内 1 例に排卵を誘発し得, 第 II 群では, 7 例中 6 例に排卵を誘発し得ている. 第 III 群では, 5 例中 2 例に排卵を認めた. これらの Clomiphene 療法による排卵成功例中, われわれが施行している Clomiphene 2 段投与法にて排卵し得た症例は, 第 I 群, 第 II 群, 第 III 群に各 1 例づつ含まれていた. 第 III 群の Clomiphene 無効例の内 2 例に Clomiphene-HCG 療法を試み, 1 例に排卵を認めた. 排卵不成功例は, 開腹により多嚢胞性卵巣と診断された. Clomiphene 療法にて, 14 例中 5 例が排卵誘発不成功におつたが, その内 3 例は多嚢胞性卵巣の症例であり, 3 例中 2 例が第 III 群に属する LH が比較的高値の症例であつた.

以上の如く, estrogen 分泌が認められる例においては, 第 II 群に属する症例には, clomiphene 療法が特に有効であり, 第 III 群に属する症例には, 多嚢胞性卵巣が多く含まれているものと推論される(表 II).

b) HMG-HCG 療法による排卵誘発成績

表2 各群における Clomiphene 療法による
排卵誘発成績

	第I群	第II群	第III群	例数
排卵成功例	1	6	2	9
排卵不成功例	1	1	3	5
例数	2	7	5	14

表3 各群における HMG-HCG 療法に
よる排卵誘発成績

	第I群	第II群	第III群	総数
排卵成功例	2	0	1	3
排卵不成功例	2	0	3	5
総数	4	0	4	8

第I度無月経症で、Clomiphene および Clomiphene-HCG 療法に反応しなかつた症例と、第II度無月経症の内8例に HMG-HCG 療法を試みた。第I群に属する4例の内2例が、排卵誘発に成功した。これらは第I度無月経、第II度無月経の各1例づつであり、排卵誘発不成功に終わった症例は、ともに第II度無月経であつた。第III群に属する症例の内4例に HMG-HCG 療法を試み、1例のみに排卵を認めたが、この症例は多嚢胞性卵巣と診断された症例で、本来は HMG-HCG 療法の適応ではない症例かもしれない。他の3例はすべて排卵を認めず、その内わけは、第I度無月経1例、第II度無月経2例であつた。

この結果より、第I群に属する症例においては、HMG-HCG 療法は試みるべきであると推察されるが、第III群に属する症例は、卵巣自身の機能不全が疑われ、HMG-HCG 療法無効の可能性が高い(表3)。

考 察

排卵異常症は、日常の診療上しばしば遭遇する疾患であり、治療法の選択は重要な問題である。排卵に関しては、間脳一下垂体—卵巣系の機能環が複雑に関係しながら調節を行なっているため、障害部位の決定には、血中 gonadotropin 値、下垂体機能検査および卵巣機能検査などが必要になってくる。教室の成績においても gonadotropin 値および LH-RH test の反応パターンより、無月経症の障害部位の検索が可能であり²⁾、より合理的な治療法の選択をなす根拠となると言える。しかしながら、実地臨床で全症例に各種ホルモン測定を行なうことは困難なので、症状、基礎体温表、頸管粘液検査、腔細胞診、子宮内膜組織診等により、間脳一下垂体—卵巣系の機能を推察し診療を行なっている。そこで、尿中 go-

nadotropin 値の測定をこれらに加えることにより、より正確な診断と治療ができると考え、今回の検討を行なつた。

Hi-Gonavis は、絨毛性疾患の管理における低単位 HCG の測定、あるいは、正常月経周期婦人や内分泌疾患患者の尿中 LH の測定、妊娠の早期診断等にすでに応用されている。基礎的研究として、大竹は、種々の市販 HCG 測定薬の定量化を検討し、Hi-Gonavis による尿中 HCG の測定は 4~1024mIU/ml において高い信頼性を有すると報告している³⁾。臨床的には、Hi-Gonavis は、RIA にほぼ匹敵する感度で尿中 LH/HCG の測定が可能であり、絨毛性腫瘍の管理、正常月経周期および内分泌疾患患者の尿中 LH の動態、下垂体機能検査等に有用であるとの報告もみられる^{4,5,6,7,8)}。また、LH-RH 投与後における尿中 LH を Hi-Gonavis にて測定することにより下垂体機能検査を簡易に施行できるとの報告もある^{4,6,7,9)}。今回われわれの検討においても、多少のバラツキは認められるものの、尿中 LH 値は、血中 LH 値を比較的良好に反映していた。実地臨床で、血中 LH 値の測定は施設、時間、費用等種々の面で困難な現状なるも、月経異常症において治療法を選択するうえに、重要な根拠となることは事実として認められる。その意味合いにおいて Hi-Gonavis による尿中 LH の測定値は、血中 LH 値をよく反映しており、治療に際しより適確な方法の選択を可能としてくれる。また LH-RH 100 μ g 筋注後の時間的尿中 LH を Hi-Gonavis にて測定し、それが血中 LH 測定の結果と平行することから LH-RH test にも充分応用できるとの結論も得ている(図2)。

今回われわれが対象とした月経異常症において、第I度無月経、第II度無月経症例が、尿中 LH による分類では、第I群、第II群、および第III群の全てに属しバラツキを認めたが、これは臨床的な病態より考えても当然の事であると思われる。第I群に属している症例は、hypogonadotropic すなわち中枢性の機能低下が推察さ

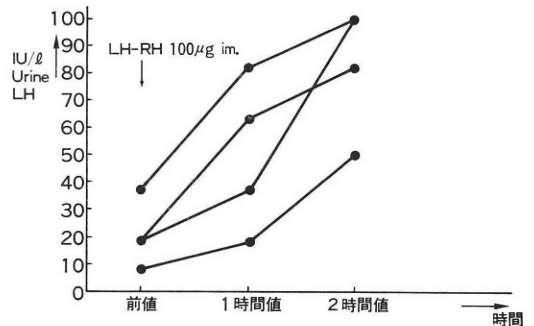


図2 Hi-gonavis を用いた LH-RH test

れ、第Ⅲ群に属する症例は、hypergonadotropic すなわち、卵巣機能の低下に起因する下垂体の機能亢進状態が推察できる。また、卵巣機能不全の対象とした去勢後婦人の尿中 LH においては、全て第Ⅲ群に属していたことから、上記の推察は確認され、尿中 LH 値の測定により、おのずと治療法の選択は異なってくる。これらの事より、排卵異常症例を尿中 LH 値により3群に分類する事の合目的性が認めうると判断される。

今回の治療成績から考えると、第Ⅰ度無月経症、希発月経症、無排卵性周期症において Hi-Gonavis による尿中 LH 値が第Ⅱ群に属する症例は、7 例中 6 例に Clomiphene 療法にて排卵しており、間脳-下垂体-卵巣系の障害の程度も比較的軽度であると推察された。また、LH 高値の第Ⅲ群に属する症例の内、Clomiphene 療法が不成功に終わった 3 例中 2 例が多嚢胞性卵巣であり、第Ⅲ群に属する症例には、多嚢胞性卵巣が多く含まれている可能性を示唆している。

Clomiphene 療法不成功の第Ⅰ度無月経、および第Ⅱ度無月経 8 例(第Ⅰ群 4 例、第Ⅲ群 4 例)に HMG-HCG 療法を試みたが、低 LH 値を示す中枢性の障害と推察される第Ⅰ群においては、4 例中 2 例に排卵を認め、HMG-HCG 療法の効果は期待できる。

高 LH 値の卵巣機能不全と推察される第Ⅲ群においては、HMG-HCG 療法にて 4 例中 1 例のみに排卵を認めたが、その症例も開腹術により多嚢胞性卵巣の症例と判明した。

中枢性の障害と推察される第Ⅰ群に属する症例においては、HMG-HCG 療法は、その効果を期待しうが、卵巣性の機能不全と推察される第Ⅲ群に属する症例においては、HMG-HCG 療法は、あまりその効果を期待できないと思われる。

そのほか、去勢後婦人の尿中 LH 値は、全て第Ⅲ群に属しており、更年期前後における卵巣機能不全の判定にも、Hi-Gonavis による尿中 LH 値の半定量は有用と思われた。

ま と め

1) Hi-Gonavis による尿中 LH 値測定は、血中 LH 値を比較的よく反映しており、充分臨床応用可能で、また下垂体機能検査としても用いる価値を認めうる。

2) 第Ⅰ度無月経症、希発月経症、無排卵性周期症で、第Ⅱ群(尿中 LH; 12.5mIU/ml~75mIU/ml)に属する症例は、Clomiphene 療法が有効であり、第Ⅲ群(尿中 LH; 75mIU/ml 以上)に属する LH 高値と思われる症例の内には、多くの多嚢胞性卵巣を含んでいると推察される。

3) Clomiphene 療法無効の第Ⅰ度無月経、および第Ⅱ度無月経で、第Ⅰ群(尿中 LH; 12.5mIU/ml 以下)に属する hypogonadotropic な症例は、中枢性の障害によるものと推察され、HMG-HCG 療法の効果を期待しうが、第Ⅲ群(尿中 LH; 75mIU/ml 以上)に属する hypergonadotropic な症例は、卵巣自身の機能不全が疑われ、HMG-HCG 療法の効果は、あまり期待できない。

4) 閉経期における卵巣機能不全の診断にも有用で、今回対象とした去勢後婦人の尿中 LH 値は、全て第Ⅲ群(尿中 LH; 75mIU/ml 以上)に属していた。

上記の如く、Hi-Gonavis による尿中 LH の測定は、臨床的に広く応用することが可能であり、排卵異常症における診断および治療面に価値があると判断された。

稿を終るにあたり、御校閲を賜った恩師須川信教授に深甚の謝意を表すとともに、持田製薬より Hi-Gonavis の提供を受けた事に深く感謝致します。

文 献

- 1) 浜田和孝, 田中文平, 本田禎伸, 山崎嘉和, 塩出進, 恩田 博, 田村俊次, 須川 信: Clomiphene 二段投与による排卵誘発法, 日産婦誌, 28: 1483, 1976.
- 2) 田中文平: 無月経症における LH-RH test の診断的意義, 産婦進歩, 29: 49, 1977.
- 3) 大竹四郎: HCG 定量法に関する基礎的検討, 日産婦誌, 25: 581, 1973.
- 4) 熊坂高弘, 加藤広英, 矢追良正, 小山嵩夫, 西望, 大蔵健義, 斉藤 幹: 高感度の赤血球凝集反応を用いた尿中 HCG/LH の微量定量, 日産婦誌, 25: 1237, 1973.
- 5) 東条伸平, 金沢精一, 丸尾 猛, 三上勝信, 坂上あけみ: Hi-Gonavis による低単位 hCG の測定, ホと臨床, 21: 1179, 1973.
- 6) 三宅 侃, 谷沢 修, 角田真紀子, 衣笠隆之, 南川淳之祐, 正田常雄, 山地建二, 青野敏博, 倉敷敬一: 抗体感作血球凝集反応系による尿中 HCG および LH 測定法, 臨床産婦, 27: 1071, 1973.
- 7) 八神喜昭, 水野金一郎, 花田征治, 真野哲郎, 万歳 稔: ハイゴナビスによる LH 測定の検討, ホと臨床, 21: 1275, 1973.
- 8) 吉本祥生, 森寺邦三郎, 井村裕夫: ハイゴナビスによる尿中 LH の測定, ホと臨床, 22: 319, 1974.

Clinical usefulness of urinary LH level
with hemagglutination reaction

**Susumu Shiode, Hiromu Onda,
Bumpei Tanaka and
Kazutaka Hamada**

Osaka City University Medical School
Department of Obstetrics and
Gynecology

To choose the treatment for ovulatory disorder, the measurement of LH level is important. Urinary LH were measured with hemagglutination reaction and compared with serum LH levels checked by RIA.

According to urinary LH levels three groups were classified into three groups.

Group I under 12.5 mIU/ml
Group II between 12.5 mIU/ml and 75mIU/ml
Group III over 75 mIU/ml

Results were as follows.

- 1) In group I, clomiphene was not effective for the 1st grade amenorrhea but HMG-HCG therapy was effective for the 1st and 2nd grade amenorrhea.
- 2) Clomiphene was effective for the patients in group II of the 1st grade amenorrhea, oligomenorrhea and anovulatory cycle.
- 3) In group III with the 1st grade amenorrhea there were many polycystic ovary syndromes but no clomiphene were effective, and with the 2nd grade amenorrhea HMG-HCG therapy had little expectation.

(受付：昭和53年5月24日)

正常妊産婦の血清 α -fetoprotein および human placental lactogen に関する研究

Studies on Maternal Serum α -fetoprotein and Human Placental Lactogen during Pregnancy and Delivery

東邦大学医学部産婦人科教室 (主任: 木下佐教授)

木 曾 原 宏 之

Hiroyuki KISOHARA

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

(Director, : Prof. Tasuku Kinoshita)

RIA Kit を用いて正常妊産婦および産婦の血清 α fetoprotein (AFP) および human placental lactogen (HPL) の同時測定を行ない、次の如き結論を得た。

1. 正常妊産婦血清 AFP 濃度は妊娠第17週より著明に上昇して第29週に平均 240.4 ± 70.0 ng/ml に達し、以後は微増ないしほぼ平行状態を保ち、第39週以後明かに低下傾向を示す。
2. HPL 濃度は第22週より上昇して第38週に平均 7.3 ± 1.0 μ g/ml とピークに達し、以後第42週まで6~7 μ g/ml の間ではほぼ平行状態を示す。
3. 第17~36週の間では AFP 濃度と HPL 濃度は有意の相関を示すが、第37週以後は両者間に相関を認めない。
4. 母体血中 AFP 濃度は胎児血中総 AFP 量および胎盤機能との関連のもとに変動するものと推定される。
5. 陣痛発来により母体血清 AFP 濃度は有意に低下する。HPL 濃度も低下傾向を示すが有意の変動ではない。

はじめに

1944年 Pedersen¹⁾は牛胎仔血清中に出生後間もなく消失する特異な蛋白質を見出し、fetuin と称したが、以後 Barboriak その他によつて種々の哺乳動物胎仔における胎仔特異性蛋白質の存在が報告されて来た。人においては1956年 Bergstrand²⁾らが胎児血清の濾紙電気泳動により albumin と α_1 globulin の間に泳動する母体血清には認められない蛋白分画を発見して substans X と名付けたのが最初であり、その後この物質は各研究者により種々の各称で呼ばれて来たが、1970年 WHO-IARC は通常名として α fetoprotein (AFP) と統一することを提唱している。AFP は当初母体血中には証明し得ないとされており、一方 Tatarinov³⁾によつて原発

性肝癌患者血清中に高濃度に出現することが報告されて以来、主として肝癌の診断法としての面から研究されて来たが、1970年代になつて radioimmunoassay が開発され正常妊産婦血清中にも存在することが明かにされた。以後産科領域においては AFP 測定が胎児診断法の一つとして注目されるようになったが、それに関する知見はまだまだ充分ではない。

一方 human placental lactogen (HPL) は伊東、東 (1961年)⁴⁾、Josimovich ら (1962年)⁵⁾によつてその存在が確認された胎盤由来の蛋白ホルモンで、human chorionic somatomammotropin (HCS) とも呼ばれる。主な作用は成長ホルモン様作用、prolactin 様作用であるが、その他、糖、脂質代謝にも関係し、妊娠中の母体の metabolism に関与するホルモンとして注目される一方

胎盤機能判定の示標の一つとして重視されている。

母体内に出現する胎盤ないし胎児産生物の測定により胎盤機能あるいは胎児の生理状態を知り、かつまた陣痛発来機序解明の一助としようという試みは近代産科学における重要なテーマの一つであり、尿中エストジオールをはじめ各種のホルモン、酵素などがその対象として取り上げられているが、主として胎児側からのみ産生される AFP と比較的純粋に胎盤機能を反映する HPL の同時測定は極めて興味深い問題と思われる。今回はまず正常妊婦および陣痛発来後の産婦における血清 AFP、HPL の測定を行ない、2、3 の知見を得たので報告する。

対象および測定法

東邦大学大橋病院産婦人科における外来および入院妊産婦中、妊娠分娩経過および新生児に異常を認めず、合併症とくに高血圧、妊娠中毒症、糖尿病、Rh 不適合等のないものを対象とした。妊娠週(月)数の算定は一般には最終月経を基準として行なつたが、BBT により排卵日の明らかなものはその2週間前を基準として算定し、またつわりの発現時期により明らかに排卵の遅れが推定される場合には木下⁶⁾の方法により補正した。

血液は前膊静脈より採取後直ちに3000回転、5分間遠沈して血清を分離し、測定まで-20°C に保存した。AFP および HPL は出来る限り同一サンプルについて測定し、測定はすべて duplicate で行なつた。放射能の count には Aloka Well Gamma System ARC 251 型を用いた。

1. 血清 AFP 測定法

Dinabot RI 研究所の α -Feto-RIA kit により行なつた。本法は第1抗体として抗 AFP 家兔血清、第2抗体として抗家兔 γ -Globulin 山羊血清、標識 AFP として ¹²⁵I-AFP を用いた二抗体法であり、結合放射能百分率よりサンプル中の AFP 濃度を求める。標準曲線は図1の如くであり、10~320ng/ml を測定範囲としそれ以上の濃度の場合は馬血清をもつてサンプル希釈した。測定操作は Table 1 に示す。

2. 血清 HPL 測定法

HPL 測定には HPL-Immunoassay kit (Radiochemical Center, England) を用いた。本法は1抗体法による RIA であり、検体中 HPL と競合して HPL 抗体と結合した標識 ¹²⁵I-HPL を純エタノールで沈澱させ、沈澱物の count 数より標準曲線にて HPL 濃度を求める。本 kit では検体中の HPL 濃度により assay system を変えて測定を行なうが、今回は主として妊娠中期以後の妊婦を対象としたので A range (測定範囲1.5~10 μ g/ml) を用いた。測定操作および標準曲線は Table 2、Fig. 2

Table 1 RIA system for serum AFP

0.1M borate buffer pH 8.6 (0.5%牛血清 albumin 含有)	0.5ml
被検血清または standard AFP	0.1ml
¹²⁵ I-AFP (<0.09 μ Ci/ml)	0.1ml
抗 AFP 家兔血清 (第1抗体)	0.1ml
4°C, 24時間	
抗家兔 γ G 山羊血清 (第2抗体)	0.1ml
4°C, 24時間	
全放射能測定 (cpm).....T	
3000 rpm, 30分	
沈澱の放射能測定 (cpm).....B	
標準曲線作製 : standard AFP 濃度と結合放射能% (B/T \times 100) をプロットする。	

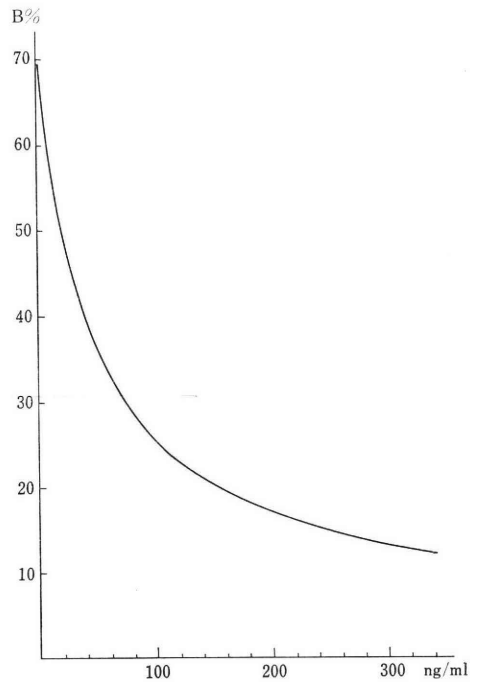


Fig. 1 Standard curve for AFP

の如くである。

実験成績

I 正常妊婦血清中の AFP および HPL

1. AFP 濃度

正常妊婦血清中の AFP は妊娠第8週頃より測定可能となる。第17週以後は全例10ng/ml 以上の濃度を示し、各週ごとの AFP 濃度の平均値の推移は Table 3、Fig. 3 の如くである。すなわち第17週の41.9 \pm 31.3ng/ml より多少の増減を示しながら次第に増量して第29週に240.4

Table 2 RIA system for serum HPL

被検血清または standard HPL	0.05ml
^{125}I -HPL ($<0.5 \mu\text{Ci/ml}$)	0.5ml
抗 HPL 家兎血清	0.5ml
20 \pm 5 $^\circ$, 30分	
absolute ethanol	2.0ml
2000 rpm, 5分	
沈澱の放射能測定	
標準曲線作製: standard HPL 濃度と沈澱 count 数をプロットする.	

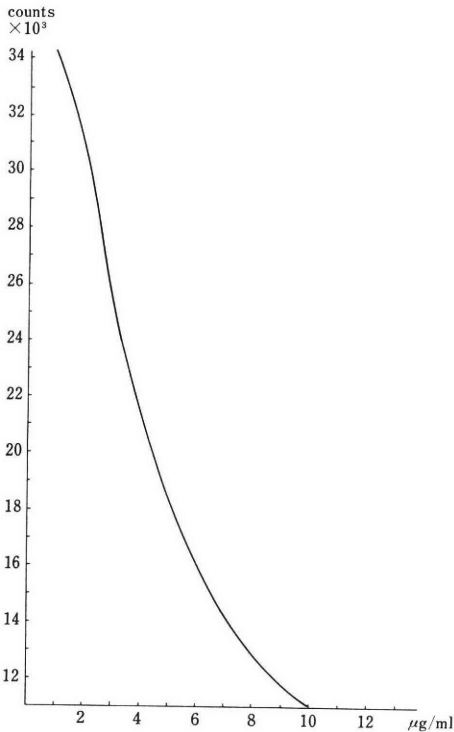


Fig. 2 Standard curve for HPL

$\pm 70.0\text{ng/ml}$ に達するが、その後は240~260ng/ml の範囲で微増ないしほぼ平行状態を保ち、第39週以後明らかに低下の傾向を示す。最高値は第34週の266.0ng/ml であつた。第36週と第42週の AFP 濃度には有意差が認められる ($P < 0.05$)。

2 週間単位および 4 週間 (1 妊娠月) 単位の変動として現わすと Fig. 5, 6 の如くなり、妊娠 8 カ月までほぼ直線的な上昇を示す。

2. HPL 濃度

正常妊産婦血清中 HPL は妊娠第12週頃より測定可能 ($>1.5\mu\text{g/ml}$) のものが見られ、第17週以後においてはほとんど全例1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であつた。第17週以後の平均

値は Table 3, Fig. 4 に示す如くで、第21週までは1.5 $\mu\text{g/ml}$ 前後であまり変動を示さないが、第22週以後上昇が著明となり第38週に7.3 $\mu\text{g/ml}$ とピークに達する、その後は第42週にいたるまで6~7 $\mu\text{g/ml}$ の範囲でほぼ平行状態を保ち、漸減の傾向は見られない。2 および 4 週間ごとの平均値として示せば Fig. 5, 6 の如くで、月単位で見れば HPL は妊娠10カ月まで増量をつづけている。

3. AFP と HPL の相関

AFP, HPL 同時測定例389例について見ると、妊娠第17週より第36週までの間 (Fig. 7) では両者の測定値に有意の相関 ($r=0.52$, $P < 0.01$) が見られたが、第37週以後 (Fig. 8) においては相関は認められなかつた ($r=0.07$, $p > 0.05$)。

II. 分娩中の母体血清 AFP および HPL

第37週以後における陣痛発来後 (分娩中) の産婦血清中 AFP および HPL を各週の陣痛未発来妊婦の値と比較した成績を Table 4, 5, Fig. 9, 10 に示す。陣痛はいずれも自然発来によるものであり、陣痛誘発例は含まれていない。

1. AFP 濃度

各週とも分娩開始後 AFP の減少が見られるが、第37週においては陣痛のない妊婦に比して有意差は認められない。第38~42週においては危険率1~5%で有意の低下を示している。

2. HPL 濃度

第37週においては陣痛未発来群と全く差を認めなかつた。第38週以後は各週とも低下が見られるが、推計学的には有意差を示さない。

考 按

AFP は分子量約65000、等電点4.7、数%の糖を含む蛋白質で、物理化学的性状は albumin に類似している⁷⁾。比較的抗原性が高く容易に抗血清を作製しうるため、測定法としては主として免疫学的な方法が用いられているが、従来の Ouchterlony 法、免疫電気泳動法、一元免疫拡散法等では妊婦血中 AFP の測定は通常困難であり、これを検出し得たとする報告に対してもその信頼性に疑問が持たれて来た。しかるに1971年以後西⁸⁾、石井⁹⁾、Ruoslahti¹⁰⁾らによつて開発された 2 抗体法 radioimmunoassay は AFP 検出感度を10~20ng/ml と従来の方法の数100倍以上に高め、これにより妊娠 3 カ月以後の正常妊産婦血清中に明らかに AFP が存在することが確認された^{11, 12)}。今回の研究では主として妊娠中期以後の母体血清 AFP について検討を行なつたが、妊娠第 8 週においてもすでに多くの症例で AFP 検出が可能であつた。妊娠第17週以後における AFP 濃度は妊娠第29

Table 3 Maternal serum AFP and HPL concentration during normal pregnancy

weeks of pregnancy	No. of cases	AFP (ng/ml)		No. of cases	HPL (μ g/ml)	
		mean	SD		mean	SD
17	7	41.9	31.3	3	1.5	0.2
18	17	57.8	20.1	11	1.4	0.2
19	22	63.0	18.1	9	1.6	0.2
20	17	85.8	23.7	14	1.6	0.2
21	12	100.4	33.7	12	1.7	0.3
22	25	122.2	46.2	21	2.1	0.6
23	22	129.4	39.8	21	2.8	0.6
24	21	161.1	26.6	21	3.0	0.8
25	14	171.8	39.6	13	3.5	0.8
26	17	165.6	60.9	11	3.3	0.7
27	16	206.1	39.4	16	3.9	0.6
28	15	168.0	42.4	9	4.6	1.3
29	17	240.4	70.0	7	4.7	0.9
30	23	237.3	66.1	16	4.6	0.7
31	31	240.9	58.0	26	5.6	1.2
32	19	251.1	57.1	12	5.7	1.0
33	32	235.2	53.8	28	6.1	1.0
34	26	266.1	77.9	20	6.8	1.9
35	20	236.1	67.3	16	6.2	1.5
36	24	261.1	69.8	22	6.6	1.8
37	19	254.7	59.5	17	6.7	1.5
38	16	249.6	67.0	9	7.3	1.0
39	19	222.2	78.3	21	6.7	1.3
40	18	219.2	113.7	16	6.4	1.1
41	19	206.3	116.5	17	6.9	2.1
42	19	195.5	77.7	20	6.6	1.6

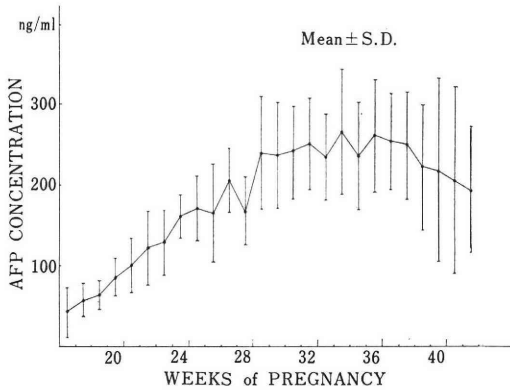


Fig. 3 Maternal serum AFP concentration during pregnancy (weekly fluctuation)

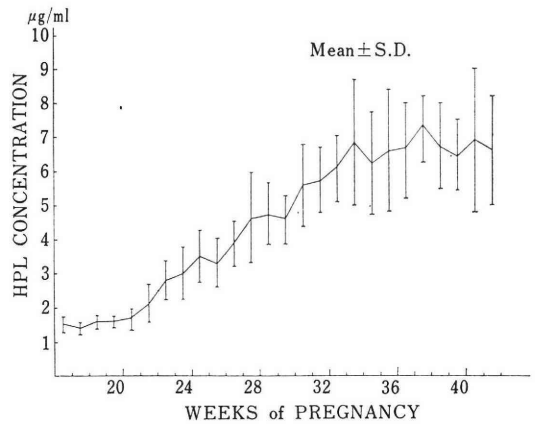


Fig. 4 Maternal serum HPL concentration during pregnancy (weekly fluctuation)

週まで漸増したのち微増ないし平行状態を保ち、第39週以後明らかに漸減傾向を示したが、これは同じく週単位で妊婦血清 AFP の検討を行なっている Brown¹³⁾、水

谷¹⁴⁾らの成績とほぼ一致するものである。平均値 \pm 2SDを正常範囲とすれば、第29週から第38週の間ではほぼ

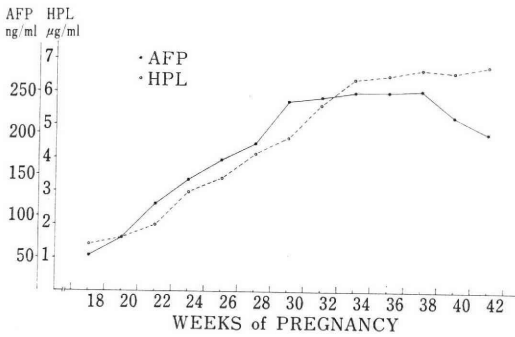


Fig. 5 Biweekly fluctuation of AFP and HPL concentration during pregnancy

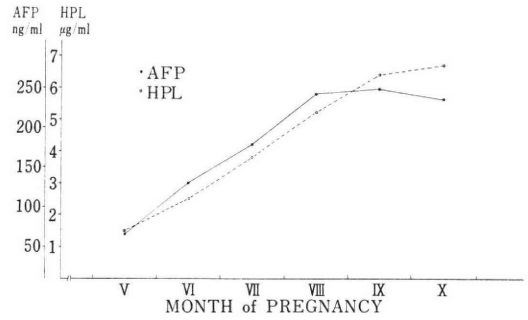


Fig. 6 Monthly fluctuation of AFP and HPL concentration during pregnancy

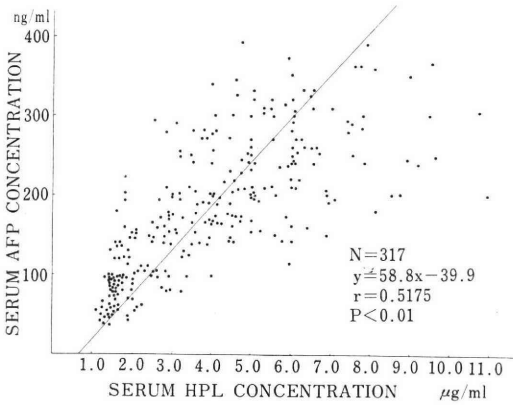


Fig. 7 Relation between AFP and HPL from 17th to 36th week of pregnancy

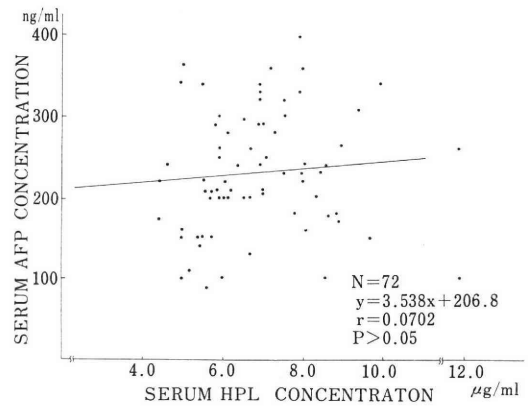


Fig. 8 Relation between AFP and HPL after 36th week of pregnancy

Table 4 Relation between maternal serum AFP during pregnancy and during delivery

weeks of pregnancy		37	38	39	40	41	42
without labor	number of the cases	19	16	19	18	19	19
	AFP mean (ng/ml)	254.7	249.6	222.4	219.2	206.3	195.5
	S.E.	13.6	16.7	17.9	26.8	26.7	17.8
during delivery	number of the cases	10	26	22	34	37	20
	AFP mean (ng/ml)	204.7	178.6	164.9	160.1	139.7	140.2
	S.E.	21.6	10.4	13.2	13.9	11.1	13.1
		NS	P < 0.01	P < 0.05	P < 0.05	P < 0.01	P < 0.01

420~100ng/ml となる。

一方 HPL は syncytium 細胞で産生される蛋白ホルモンで主として母体血中に放出され、胎児側への移行はほとんどないとされている。分子量、アミノ酸構成上は human growth hormon (HGH) に類似しており、成長促進作用および prolactin 様催乳作用を示すが、いずれも HGH, prolactin に比べて遙かに弱く、その生物学的意義については不明の点が多い¹⁵⁾。RIA により妊娠

初期から母体血中に証明され次第に増量するが、ほぼ純粋に胎盤由来の物質であるところからその変動は胎盤機能と密接な関係を有するものと考えられる。母体血中における半減期が15~30分と短いことも胎盤機能判定上有利な点とされている。正常妊婦血清中の HPL については末期まで上昇をつづけるという報告^{16,17)}もあるが、Berle¹⁸⁾らは33~35週で一時的に低下し、36週がピークで以後減少するとしており、西山¹⁹⁾らの成績では35週が

Table 5 Relation between maternal serum HPL during pregnancy and during delivery

weeks of pregnancy		37	38	39	40	41	42
without labor	number of the cases	17	9	21	16	17	20
	HPL mean ($\mu\text{g/ml}$)	6.7	7.3	6.4	6.4	6.9	6.6
	SE	0.4	0.7	0.3	0.2	0.5	0.4
during delivery	number of the cases	11	19	22	26	27	21
	HPL mean ($\mu\text{g/ml}$)	6.7	7.1	6.4	6.2	6.1	6.1
	SE	0.7	0.4	0.3	0.3	0.4	0.2
		NS	NS	NS	NS	NS	NS

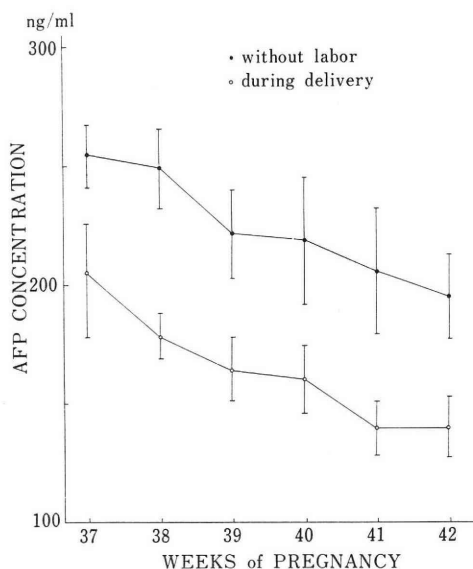


Fig. 9 Relation between maternal serum AFP during pregnancy and during delivery (Mean ± SE)

ピークで以後やや減少する傾向を示している。今回の測定では第22週より急速な上昇を来して第38週でピークに達し、以後42週まではほぼ横ばいの状態を示した。すなわち HPL を示標とする胎盤機能は妊娠 第10カ月半ばで最高に達し、以後少なくとも予定日超過 2 週間頃までは同程度に維持されるものと思われる。HPL の異常低下は胎児の危険を意味するとされ、柿沼ら²⁰⁾は28週以後において 4 $\mu\text{g/ml}$ 以下、矢追ら²¹⁾は 2 $\mu\text{g/ml}$ 以下を危険値としている。今回の成績で平均値 - 2SD を危険値とすれば第33週以後において約 3.3 $\mu\text{g/ml}$ となるが、これについてはなお異常妊娠例についての検討が必要である。

母体血中の AFP の由来については、母体あるいは胎盤よりの産生はほぼ否定されており²²⁾、大部分は胎児肝で産生された AFP が胎盤を通じて母体へ移行するものとされている。したがって母体血中 AFP は胎児肝での

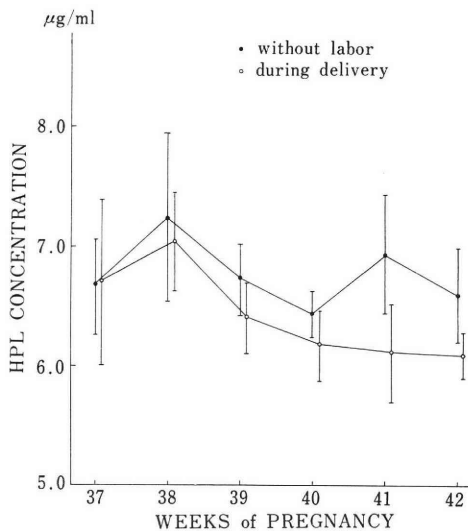


Fig. 10 Relation between maternal serum HPL during pregnancy and during delivery (Mean ± SE)

産生量と胎盤の AFP 通過能に関連して変化すると考えられる。胎児血中の AFP については Gitlin ら²³⁾の詳細な研究がある。Gitlin らの報告は妊娠週数を受精後週数として算定しているが、2 週間を加えて最終月経を基準とした週数に換算して引用すると、胎児血清 AFP 濃度は15週頃に最高(約 300ng/dl)で、以後24週頃までその約 1/2 の値を維持し、34週頃までは12~50mg/dl、36週以後は大部分が 1~10mg/dl と著明に低下する。田頭²⁴⁾、阿部ら²⁵⁾も同様の傾向を認めており、これは母体血清中 AFP 濃度の推移とむしろ逆の関係にあるがおそらく胎児血中 AFP 絶対量の増加と胎盤の AFP 通過性の亢進が関与するものであろうとしている。胎児血中総 AFP 量については Gitlin らが胎児循環血液量はほぼ体重と比例するものとして血清 AFP 濃度より概算しているが、それによると15週(約 5.5gr)より急増して24~25週に最高値(約 60gr)に達し、以後しばらくほぼこの値

を維持した後、34週頃より急激に低下するとしており、妊娠40週の値はかなりばらつきはあるが平均約13gr 程度である。一方胎盤の AFP 通過性については報告を見ないが、もし HPL を示標とした胎盤機能がこれに比例するものとすれば、今回の HPL 測定の結果から見て第38週まで亢進し以後ほぼ一定となる。そこで以上より今回の AFP 測定成績を考察すると、母体血清中 AFP 濃度は妊娠第24~25週頃までは胎児血中総 AFP 量の増加と胎盤機能亢進の両者により、以後は主として胎盤機能亢進により上昇をつづけ、第30週頃より第38週までは胎児血中総 AFP 量の減少と胎盤機能亢進がつり合つてほぼ一定の値を保ち、第39週以後は胎盤機能が一定となるため胎児血中総 AFP 量の減少に伴って低下を来すのではないかと推定される。なお妊娠初期、中期においては羊水中にも高濃度の AFP が存在しているが^{24, 26)}、これが母体 AFP 濃度にどのような影響を与えるかについては不明である。

分娩時の母体血中 AFP 濃度は陣痛のない妊婦とくらべて有意の低下を示した。これは胎児肝の成熟により AFP 産生の低下したことが陣痛の発来に何らかの関係をもつものとも考えられるが、一方 HPL 濃度も有意差は認めないものの低下の傾向を示しており、陣痛による胎盤機能、胎盤血行の障害が胎児 AFP の母体への移行を妨げたためかも知れない。今後なお自然陣痛発来前後における連続的測定、陣痛誘発例の検討等によりこの問題の解明に努める予定である。

終りに本研究に対し絶えず御教示を賜わり、論文の御校閲をいただいた木下佐教授ならびに実験にあたり直接御指導、御協力をいただいた館花明佳講師に深甚の謝意を捧げる。

本研究の要旨は第29回および第30回東邦医学会総会において発表した。

文 献

- 1) Pedersen, K. O.: Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*, 154 : 575, 1944.
- 2) Bergstam, C. G. and Czar, B.: Determination of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 8 : 174, 1956.
- 3) Tatarinov, Yu. S.: New data on the embryospesific antigenic components of human blood serum. *Vopr. Med. Klin.* 10 : 584, 1964.
- 3) Ito, Y. and Higashi, K., Studies on the prolactinlike substance in the human placenta. *Endocr. Japonica*, 8 : 279, 1961.
- 5) Josimovich, J. B. and Mac-Laren, J. A. :

Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone. *Endocr.* 7 : 209, 1962.

- 6) 木下 佐：つわりによる分娩予定日の補正、産婦人科診療二頁の秘訣, p 132-133, 野嶽幸雄他編, 金原出版, 東京, 1976.
- 7) 渡部博之, 平井秀松 : α -fetoprotein の化学的性質, 内科, 30 : 208, 1972.
- 8) 西 信三, 平井秀松 : α -fetoprotein の radioimmunoassay について, 免疫実験操作法 (免疫学会編), 215, 1971.
- 9) 石井 勝 : α -fetoprotein の radioimmunoassay 法の開発と新しい臨床的意義, The Proceeding of the 4th Inuyama symposium Part I. 120, 1971.
- 10) Ruoslahti, E. and Seppälä, M. : Studies on carcino-fetal proteins III. Development of a radioimmunoassay for α -fetoprotein. Demonstration of α -fetoprotein in serum of healthy human adults. *Int. J. Cancer.* 8 : 374, 1971.
- 11) Seppälä, M. and Ruoslahti, E. : Radioimmunoassay of maternal serum alpha fetoprotein during pregnancy and delivery. *Obstet.*, 112 : 208, 1972.
- 12) Seppälä, M. and Ruoslahti, E. : Alpha fetoprotein in maternal serum : A new marker for detection of fetal distress and intrauterine death. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115 : 48, 1973.
- 13) Brown, R., Shuster, J. and Gold, Ph. : Alpha fetoprotein concentrations in maternal serum during normal pregnancy. *Surg. Gynec. & Obstet.* 144 : 659, 1977.
- 14) 水谷榮彦, 足立昌彦, 近藤泰三, 鈴置洋三, 今泉静夫 : 産科領域における α フェトプロテイン測定の意義, ホルモンと臨床, 21 : 1293, 1973.
- 15) 高木繁夫 : HPL とその生理作用, 医学のあゆみ, 79 : 2, 1971.
- 16) Samean, N. A., Bradbury, J. T. and Gplerud, C. P. : *Am. J. Obstet. Gynec.* 104 : 781, 1969.
- 17) Spellacy, W. N., Teoh, E. S., Buhi, W. C., Birk, S. A. and Creary, S. A. : *J. Clin. Endocr.* 26 : 478, 1966.
- 18) Berle, P., Leyen, H. V. and Link, A. : *Z. Geburtsh. perinat.* 179 : 470, 1972.
- 19) 西山幸男, 能勢義正, 山口博司, 二井 栄, 杉山陽一 : 妊婦血清および尿中の SP₁ (β -spiglycoprotein), SP₃ (α 2-AP-glycoprotein) および HPL の消長と胎盤機能に関する研究, 日産婦誌, 29 : 593, 1977.
- 20) 柳沼 恣, 呉 民生, 中村淳子, 長阪恒樹, 佐野享, 河合信秀, 秋真雅祥 : 妊娠中の血清 HPL (Human Placental Lactogen) レベル (Radioimmunoassay kit による) 日産婦誌, 26 : 533, 1974.
- 21) 矢追良正, 熊坂高弘, 西 望, 加藤広英, 小山

- 嵩夫, 大蔵健義, 古屋徳夫, 齊藤 幹: 血中 HPL と胎盤機能, 日産婦誌, 26 : 314, 1974.
- 22) 佐藤芳昭, 広井正彦, 竹内正七: 産婦人科領域における α -Fetoprotein 測定の意義について, 産と婦, 40 : 1333, 1973.
- 23) Gitlin, D. and Boesman, M.: Serum α Fetoprotein, Albumin and γ -Globulin in the Human Conceptus, J. Clin. Invest. 45 : 1826, 1966.
- 24) 田頭稔弘: 妊婦血, 臍帯血, 新生児血, 新生児尿および羊水中 α fetoprotein について, 日産婦誌, 29 : 1739, 1977.
- 25) 阿部忠行: 胎児および新生児血清中 α fetoprotein について, 日産婦誌, 22 : 599, 1970.
- 26) 八木剛志: 妊婦血, 臍帯血, 新生児血および羊水中 α fetoprotein に関する研究, 日産婦誌, 26 : 191, 1974.

Studies on maternal serum α -fetoprotein and human placental lactogen during pregnancy and delivery

Hiroyuki Kisohara

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

Serum α -fetoprotein (AFP) and human placental

lactogen (HPL) were estimated by radioimmunoassay in normal pregnant women and in women during delivery.

1) Weekly average value of serum AFP concentration rose rapidly after 17th week of pregnancy and reached about 240 ng/ml in 29th week. Then, after keeping relatively constant value for 10 weeks, it began to decrease reaching 195 ng/ml in 42nd week.

2) Weekly average value of serum HPL concentration began to increase after 22nd week of pregnancy and reached maximum (7.3 μ g/ml) in 38th week. It remained in almost constant value of 6 to 7 μ g/ml between 39th and 42nd week.

3) There was a significant correlation between serum concentration of AFP and HPL from 17th to 36th week of pregnancy but we could not find such a correlation after 37th week.

4) We considered that AFP concentration in maternal serum varied in relation to both total amount of AFP in fetal circulation and placental permeability for AFP.

5) Serum AFP concentration during delivery after 38th week of pregnancy was significantly lower than in pregnant women without labor. HPL concentration showed also lower level during delivery but not significant.

(受付: 昭和53年6月21日)

Local Progestational and Antiprogestational Effects of Steroids and their Metabolites on the Rabbit Uterus

Teruhiko TAMAYA, Toshihiko MOTOYAMA, Yousuke OHONO,
Norimasa IDE, Toshihide TURUSAKI and Hiroji OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Abstracts: The antiprogestational activity of steroids and their metabolites in the rabbit uterus was determined by McGinty test. Progestogens and their metabolites in pregnane series did not have antiprogestational activity, but those in estrane series (Norethindrone and the metabolites) were not progestational, but antiprogestational in McGinty test. It is suggested that norethindrone demonstrates modified or altered progestational effect due to the presence of antiprogestational effect.

Introduction

In the rabbit uterus, progesterone is necessary to interact with the cytoplasmic receptor before demonstrating the biological effect¹³⁾. Some of progestogens or their metabolites have the affinities for progesterone receptor^{10,12)} and may demonstrate the progestational activity and even the antiprogestational activity.

Of the bioassay methods for progestogen in the rabbit uterus, the Clauberg test²⁾ and McGinty test⁴⁾ have been popular. The latter test is based on the local progestational test, whereas in the former test the effect is modified by the general circulation of the steroid.

This paper was studied about the antiprogestational activity of steroids and their metabolites in the rabbit uterus, determined by McGinty test. This may give some suggestion for their clinical use.

Materials and Methods

McGinty test⁴⁾

The test was performed on the immature rabbits primed with daily subcutaneous injections of estradiol-17 β (5 μ g/d) dissolved in sesame oil for 6 days. On the day following the last injection, the uterus was exposed by laparotomy. An upper middle segment of

each horn, 3 cm. long, was ligated with silk (No. 00) suture without disturbance of blood circulation. Steroids dissolved in sesame oil (0.1 ml) was injected into the lumen of right segment through the lower ligature which was left loose before injection, while sesame oil without steroid was injected into the lumen of left segment. Three days after this operation, the rabbits were killed and the uterine segments were sectioned and stained by Hematoxylin-Eosin. The degree of progestational response was scored by the McPhail scale⁶⁾. When it was difficult to determine 2 to 3 in score, it was expressed as score 2.5.

Steroids

Progesterone (=P), 5 α -pregnane-3, 20-dione (=5 α -DHP), 5 β -pregnane-3 α -ol-20-one, 5 β -pregnane-3 α , 20 α -diol, 17 α -hydroxy-pregn-4-en-3-one 17-caproate (=17 α -OH-P-cap), 17 α -hydroxy-5 α -pregnane-3, 20-dione 17-caproate (=17 α -OH-5 α -DHP-cap), 17 α -hydroxy-5 β -pregnane-3,20-dione 17-caproate (=17 α -OH-5 β -DHP-cap), estradiol-17 β , and estriol were purchased from Sigma Chem. Co. (St. Louis, Mo.).

Norethindrone (17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-estr-4-en-3-one=ENT), 5 α -dihydroneethindrone (17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-5 α -estrane-3-one=5 α -ENT) and 5 β -dihydroneethindrone (17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-5 β -estrane-3-one=

5 β -ENT) were obtained from Steraloids, Inc. (Wilton, N. H.).

Results

I. Steroids in pregnane series

Progesterone and 5 α -DHP demonstrated the progestational activity determined by McGinty test, and progesterone seemed to be higher in activity than 5 α -DHP (Table 1). The simultaneous administration of

Table 1 Effect of 5 α -pregnane-3,20-dione (5 α -DHP) on progestational proliferation in McGinty test.

Compound dose (μ g)	No. of Observation	McPhaile scale mean range	
P			
1	2	1.0	1
5	6	2.2	1-2.5
10	6	2.1	1-4
5 α -DHP			
10	2	1.3	0-2.5
20	2	2.3	2-2.5
50	2	3.0	3
100	2	4.0	4
200	1	3.0	3
5 α -DHP+P			
10 10	1	4.0	4
200 10	2	4.0	4

these steroids induced additive effect on the activity.

As shown in Table 2, 5 β -pregnane-3 α -ol-20-one and 5 β -pregnane-3 α , 20 α -diol showed neither the progestational activity nor the antiprogestational activity.

As shown in Table 3, 17 α -OH-P-cap, 17 α -OH-5 α -DHP-cap, and 17 α -OH-5 β -DHP-cap demonstrated the progestational activity, and did not show the anti-progestational activity.

II. Steroids in estrane series

ENT, 5 α -ENT and 5 β -ENT did not show the progestational activity and all of these steroids demonstrated the antiprogestational activity in McGinty test as shown in Table 4.

Discussion

ENT and the metabolites were identified in human urine and blood by gas chromatography-mass spectrometry. It was reported that ENT, the four ring A reduced isomers, a reduced and hydroxylated metabolite and ethynyl estradiol (17 α -ethynyl estra-1, 3, 5 (10)-triene-3, 17 β -diol) were urinary metabolites and ENT, the ring A reduced metabolites, 17 α -ethynyl-5 α -estrane-3 α , 17 β -diol, 17 α -ethynyl-5 β -estrane-3 β , 17 β -diol, and 17 α -hydroxy-17 α -ethynyl-5 β -estrane-3-one were plasma metabolites¹⁾.

Table 2 Effect of steroids in pregnane series on progestational proliferation in McGinty test.

Compound dose (μ g)	No. of Observation	McPhail scale mean range	
5 β -pregnane-3 α -ol-20-one			
100	1	0	0
200	2	0	0
5 β -pregnane-3 α -ol-20-one + P			
100 10	2	3.3	2.5-4
200 10	2	2.5	2.5
5 β -pregnanane-3 α , 20 α -diol			
50	1	0	0
5 β -pregnane-3 α , 20 α -diol + P			
12.5 10	2	2.5	2.5
25 10	2	2.5	2.5
0.5mg/d*	4	2.5	1-3

* daily intramuscular administration of 5 β -pregnane-3 α , 20 α -diol (0.5mg) for 3 days.

Table 3 Effect of steroids in pregnane series on progestational proliferation in McGinty test.

Compound dose (μg)	No. of Observation	McPhail scale mean range	
17 α -OH-P-cap			
20	1	3.0	3
17 α -OH-P-cap + P			
100 10	2	4.0	4
200 10	2	4.0	4
17 α -OH-5 α -DHP-cap			
50	1	2.5	2.5
200	1	2.5	2.5
17 α -OH-5 α -DHP-cap + P			
50 10	4	2.0	0-3
200 10	2	2.3	2-2.5
17 α -OH-5 β -DHP-cap			
200	1	2.5	2.5
400	1	1.0	1
17 α -OH-5 β -DHP-cap + P			
50 10	2	3.0	2-4
100 10	4	2.6	1-4
200 10	4	2.2	0-4

It is interesting to connect the receptor affinities with the biological activities of these above-described steroids.

These steroids are well-known to be interacted with the cytoplasmic steroid receptor with or without the metabolic transformation. Biological effects of steroids seem to be dependent upon the affinity for receptor and the ability of steroid-receptor complex to the gene interaction^{7,12,13}.

For the binding to progesterone receptor in the rabbit uterus, progestogens in the pregnane series need to have the 3,20-ketone groups and the planarity of ring A/B¹²) and progestogens in the estrane series need to have the 3-ketone and 17 β -hydroxy groups, and the planarity of ring A/B¹⁰).

While 5 α -pregnane steroids are progestational, 5 β -pregnane steroids, having no planarity of ring A/B, result in no biological effect as shown in the presented data. However, 17 α -OH-5 β -DHP-cap, having 5 β -configuration, demonstrated progestational activity in the large dose, and this is not

Table 4 Effect of steroids in estrane series on progestational proliferation in McGinty test.

Compound dose (μg)	No. of Observation	McPhail scale mean range	
ENT			
50	2	0	0
100	2	0	0
ENT + P			
25 10	4	0.5	0-1
50 1	2	0.5	0-1
50 10	4	2.0	1-3
5 α -ENT			
10	1	0	0
100	3	0	0
5 α -ENT + P			
10 10	4	2.3	1-3
50 10	3	1.3	1-2
100 10	4	1.1	0-2.5
150 10	3	1.3	0-2
171 5.7	3	1.2	0-2.5
50 1	2	0.5	0-1
500 1	3	0	0
5 β -ENT			
50	2	0	0
100	2	0	0
5 β -ENT + P			
50 10	1	1.0	1
100 10	2	1.8	1-2.5

well explained.

When the steroids in 5 β -pregnane series exist in the much larger amount than does progesterone in the target cells, these steroids may demonstrate antiprogestational activity if they have affinities for progesterone receptor.

Five β -pregnane-3 α , 20 α -diol shows the inhibition of decidual formation in the rat¹⁴), but did not clearly inhibit the progestational activity in the McGinty test. This may come from the fact that this steroid may have the poor affinity for progesterone receptor in the rabbit. But this steroid has not yet been determined about the affinity of receptor binding in both species.

ENT has been well-known as a potent progestogen and used as an oral contraceptive.

ENT itself may be a biologically active form as a progestogen. However, further investigation is needed, because ENT is active in the Clauberg test^{3,8,9)}, but inactive in both McGinty test⁵⁾ as presented here and pregnancy maintenance test^{8,9)}.

The study presented here showed that ENT, 5 α -ENT and 5 β -ENT are antiprogesterational. The biological effect of ENT may be somewhat different from that of progesterone in the view of gene interaction, even after binding to progesterone receptor.

Thus it is clinically suggested that steroids in pregnane series are not antiprogesterational, but the representative of progestogens in estrane series, norethindrone, demonstrates modified or altered progesterational effect due to the presence of the metabolites having antiprogesterational effect.

References

- 1) Braselton, W. E., Lin, T. J., Mills, T. M., Ellegood, J. O. and Mahesh, V. B.: Identification by gas chromatography-mass spectrometry of norethindrone and metabolites in human urine and blood. *J. Steroid Biochem.*, 8 : 9, 1977.
- 2) Clauberg, C.: Zur Physiologie und Pathologie der Sexualhormone, im besonderen des Hormones des Corpus luteum ; der biologische Test für das Luteohormon (das spezifische Hormon des Corpus luteum) am infantilen Kaninchen. *Zbl. Gynäk.*, 54 : 2757, 1930.
- 3) Djerassi, C., Miramontes, L., Rosenkranz, G. and Sondheimer, F.: Steroids. LIV. Synthesis of 19-nor-17 α -ethynyltestosterone and 19-nor-17 α -methyltestosterone. *J. Am. Chem. Soc.*, 76 : 4092, 1954.
- 4) McGinty, D. A., Anderson, L. P. and McCullough, N. B.: Effects of local application of progesterone on rabbit uterus. *Endocrinology*, 24 : 829, 1939.
- 5) McGinty, D. A. and Djerassi, D.: Some chemical and biological properties of 19-nor-17 α -ethynyltestosterone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71 : 500, 1958.
- 6) McPhail, M. K.: The assay of progestin. *J. Physiol.*, 83 : 145, 1934.
- 7) Okada, H., Ishihara, M., Tamaya, T., Honjo, H., Shibata, M. and Shimura, T.: Steroid specificity of progestogen receptor in rabbit uterus. *Folia Endocrinol. Jpn.*, 50 : 1543, 1974.
- 8) Pincus, G., Chang, M. C., Hafez, E. S. E., Zurrow, M. X. and Merrill, A.; Studies of the biological activity of certain 19-nor steroids in female animals. *Endocrinology*, 59 : 695, 1956.
- 9) Pincus, G., Chang, M. C., Hafez, E. S. E., Zurrow, M. X. and Merrill, A.: Steroids on reproductive processes in animals. *Science*, 124 : 890, 1956.
- 10) Tamaya, T., Nioka, S., Furuta, N., Shimura, T., Takano, N. and Okada, H.: Contribution of functional groups of 19-nor-progestogens to binding to progesterone and estradiol-17 β receptors in rabbit uterus. *Endocrinology*, 100 : 1579, 1977.
- 11) Tamaya, T., Nioka, S., Furuta, N., Boku, S., Shimura, T. and Okada, H.: Mechanism of action of progesterone. *Adv. Obstet. Gynecol. Jpn.*, 3 : 229, 1977.
- 12) Tamaya, T., Motoyama, T., Furuta, N., Boku, S., Ohono, Y. and Okada, H.: Relation of progesterone and its metabolites with affinities for progesterone receptor and progesterational activity in rabbit uterus. *Jpn. J. Fertil. Steril.*, 23 : 26, 1978.
- 13) Tamaya, T., Furuta, N., Motoyama, T., Boku, S., Ohono, T. and Okada, H.: Mechanism of antiprogesterational action of synthetic steroids. *Acta Endocrinol. (Kbh.)*, 88 : 190, 1978.
- 14) Velardo, J. T. and Hisaw, F. L.: Inhibition of progesterone in decidual development by steroid compounds. *Endocrinology*, 49 : 732, 1951.

ステロイドおよびその代謝物の黄体ホルモン作用および抗黄体ホルモン作用 — McGinty 法での検討 —

玉舎輝彦, 本山敏彦, 大野洋介, 井出哲正,
鶴崎俊秀, 岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

ステロイドおよびその代謝物の黄体ホルモン作用および抗黄体ホルモン作用をうさぎにおいて McGinty 法にて検討した。プレグナン系プロゲステロゲンおよび代謝物は抗黄体ホルモン作用を示さないがエストラン系のステロイドである norethindrone およびその代謝物は黄体ホルモン作用を示さないが, 抗黄体ホルモン作用を示した。このことから norethindrone は抗黄体ホルモン作用が存在するため, このステロイドの持つ, いわゆる黄体ホルモン作用は変化したものと考えられる。

(受付: 昭和53年8月21日)

ヒト黄体期ならびに妊娠初期における C₂₁-steroids の分泌動態に関する研究

A Study of C₂₁-steroid in the Luteal Phase of the Menstrual Cycle and Early Pregnancy

日本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 高木繁夫教授)

高 崎 敏 博
Toshihiro TAKASAKI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Nihon University School of Medicine
(Director: Prof. Shigeo Takagi)

ヒトの黄体期から妊娠初期における母体肘静脈血・卵巣ならびに子宮動・静脈血中 Progesterone (4P), Pregnenolone (5P), Pregnenolone sulfate (5P-S) 濃度を測定して、そのそれぞれの動態と意義を検討し、次の成績を認めた。(1) 肘静脈血 4P 濃度は排卵の第8日後にピークとなり、ついで第15~25日の期間で再び増加を始める。(2) 卵巣静脈血のそれは妊娠第8週から急増し10週で黄体期の30倍に増量しピークとなり、また 5P, 5P-S 濃度もこの期間で有意の増加を認めた。(3) 子宮静脈血 4P 濃度は第12週から急増し16週に卵巣静脈血のそれを凌駕する。(4) 黄体機能不全あるいは妊娠初期流産例のうちには 4P 濃度が著明に低値を示すものがあり、これらは卵巣の黄体機能不全すなわち、産生能の低下によるものと思われる。

緒 言

周知のごとく、progesterone (4P) は黄体期の形成、妊卵の着床、ついで妊娠の維持に必須のホルモンの一つであり、排卵にひきつづき増量する。そして妊娠初期婦人で黄体摘除を行なう場合、妊娠49±2日以前のもでは流産し、妊娠61±4日以降のものでは継続する事実から¹⁾、この間における 4P の産生は主として月経黄体あるいは妊娠黄体によるものとされている。すなわち卵巣黄体における 4P の産生は、1) acetate からの de novo synthesis, 2) 母体血中 cholesterol より pregnenolone (5P) を経る経路が主となるいわゆる 4P pathway で行なわれ、ついでその後は完成された胎盤へ移行する。したがってそれらの分泌動態を知ることは、逆に黄体期・着床周辺期ならびに妊娠初期における卵巣黄体機能の態様を知るための指標の一つとなるものと考えられる。

しかし従来、この期間における 4P 動態については、個々の期間について、母体肘静脈血 (MAV) 濃度ある

いはその尿中代謝物である pregnanediol (Pd) からする成績であり、黄体期と妊娠初期との両期間に亘って連続して検討した成績は少ない。さらに実際の 4P 産生臓器である卵巣あるいは子宮内での動態を反映する、卵巣動・静脈血 (Ov-A, Ov-V) ならびに子宮動・静脈血 (Ut-A, Ut-V) でのそれを検討した報告も認めがたい。

そこで著者は、まず排卵より妊娠に至る期間でそれぞれの compartment における 4P 濃度を測定したうえ、その前駆物質の一つである 5P ならびにその硫酸抱合型 (5P-S)、さらには Pd との関連を求めて、この間の妊孕現象に占める 4P の役割について改めて検討し、以下の成績を得たので報告する。

実験方法

I 実験対象並びに材料

日大板橋病院産科婦人科リプロダクション・クリニック通院中の婦人で、基礎体温、子宮内膜組織診あるいは血・尿中ホルモン値から正常排卵周期を有すると診断し

た35名について、それぞれの排卵推定日の5日前からその後20日までの期間、また基礎体温の高温相が15日以上持続し妊娠を確認した18名については第55日までの期間で、それぞれ採血・採尿を行ない対照群とした。ついで子宮内膜組織診から、初期、中期、後期分泌期であることを確認した35~42歳の子宮筋腫合併婦人3例、ならびに最終月経あるいは胎児の crown-rump length から妊娠第8週(2例)、10週(4例)、11週(1例)、12週(1例)と16週(1例)と診断した子宮筋腫の合併妊娠でやむなく子宮全摘出術を実施した場合の、MAV、黄体側のOv-A、Ov-VならびにUt-A、Ut-Vよりそれぞれ採血した。

ついで何ら器質的疾患もなくいずれも排卵周期を有ししかも3年以上不妊で、機能性不妊と診断された12名については、ホルモン剤投与などを行なうことなく子宮内膜日付診を行ない²⁾、その都度採血、採尿した。このうち症例1、2、3はいずれも原発性不妊症であり、基礎体温は松本の分類³⁾でIV-D、III-C、III-D型を示し、これらについては経目的に採血・採尿を行なった。

また最終月経から35~55日を経過し無月経を主訴に来院し、内視診上未だ妊娠と確認しがたく、ゴナビスライド(持田製薬、感度1,000IU/l)を用いて妊娠判定を行なった15名についても同様に取扱った。このうち症例1は子宮筋腫を合併、症例2、3は何らの器質的疾患を認めず、それぞれ性器出血、下腹痛などを主徴とし、ホルモン療法をうけることなく安静および鎮痙剤投与をうけ、いずれも進行性流産に至った症例である。

以上の症例の採血・採尿は原則として9⁰⁰~10⁰⁰の間に行ない、血液は血漿として-20⁰Cで保存した。

II 方法

$\Delta^5P-7(N)-^3H(20Ci/mM)$ 、 Δ^5P-7-^3H sulfate ammonium salt(20Ci/mM)、 $\Delta^4P-1.2(N)-^3H(53Ci/mM)$ 、Pd-1.2(N)- $^3H(45Ci/mM)$ はNew England Nuclearより入手した。非放射性steroidはいずれもSigma Chemical Co.

あるいはE. Merck Ltd.より入手した。試薬、溶媒はすべて和光純薬よりのanalyticalあるいはnano gradeの製品を用いた。測定用緩衝液は0.04M phosphate buffer (pH 7.2)に0.05% (W/V) bovine gamma globulin (F-II, Armour Pharmaceutical Co.)と0.06% (W/V) bovine serum albumin (Cohn Fraction V, Nutritional Biochem. Corp.)を加えて作製した。Dextran coated charcoal solutionはcharcoalとdextran T-70(Pharmacia Fine Chem.)はbenzene: ethanol (97:3)で、24時間以上膨潤し、ついで真空脱気してから7×100mmのsilicon mini-columnに充填し用いた。Scintillation fluidは250mgのPOPOP、10gのDPO、100gのnaphthaleneを1,000mlのdioxaneに溶解して作製した。Liquid scintillation counterはMark III 6880(Searle Analytical Inc. 3H 測定効率60%, background 20cpm)を用い、各試料を10分間測定に供した。Radioimmunoassayは田⁴⁾、真仁田⁵⁾らの方法に準じて行なつたが、その際の測定法の概要と精度はTable 1に、またchromatographyによるそれぞれのsteroidのelution patternはFig. 1に示したごとくである。また血中 Δ^4P 、 Δ^5P と Δ^5P-S 濃度はng/ml、尿中Pd濃度は $\mu g/ml$ でそれぞれ表示した。

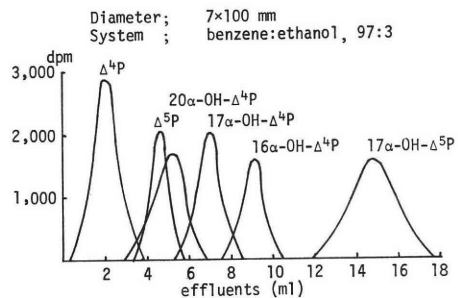


Fig. 1 Elution pattern of the steroids on a Sephadex LH-20 column chromatography.

Table 1 Radioimmunoassay procedures for plasma Δ^5P-S , Δ^5P , Δ^4P and urinary Pd.

Steroids	Δ^5P-S	Δ^5P	Δ^4P	Pd
Extracting Solvent	ethyl acetate after addition of 50% $(NH_4)_2SO_4$	ethyl ether	hexane	
Sephadex LH-20 Column Chromatography		7×100 mm benzene: ethanol 97:3	7×100 mm benzene: ethanol 97:3	
Effluent (ml)		3.8~4.8	0.6~3.2	
Separation of B and F	DCC	DCC	DCC	50% $(NH_4)_2SO_4$
Precision	intra	12.5%	10.6%	8.4%
	inter	15.7%	15.9%	9.5%
Accuracy	$y=1.20x+0.82$	$y=1.21x-1.19$	$y=1.02x+13.3$	$y=1.07x+0.30$

Table 2 Plasma Δ^5 P-S, Δ^5 P, Δ^4 P and urinary Pd levels during the luteal phase of the normal menstrual cycle and early pregnancy.

		days before and after ovulation			
		-5	+5	+10	+15
Δ^5 P-S	mean \pm SD	68.4 \pm 32.1	66.2 \pm 26.7	78.2 \pm 44.4	71.4 \pm 32.9
	(ng/ml) range	27.5 - 126.9	38.6 - 147.8	32.3 - 151.1	18.2 - 130.3
Δ^5 P	mean \pm SD	2.7 \pm 1.3	3.3 \pm 1.4	4.3 \pm 3.0	4.4 \pm 2.8
	(ng/ml) range	1.2 - 5.8	1.8 - 6.8	1.9 - 10.4	1.0 - 8.8
Δ^4 P	mean \pm SD	0.70 \pm 0.18	2.7 \pm 2.2	7.4 \pm 4.5	2.4 \pm 1.4
	(ng/ml) range	0.49 - 1.1	0.42 - 7.4	4.3 - 18.3	0.48 - 4.8
Pd	mean \pm SD	0.40 \pm 0.24	0.66 \pm 0.54	5.6 \pm 2.6	0.82 \pm 0.45
	(μ g/ml) range	0.10 - 0.74	0.20 - 2.1	1.6 - 9.0	0.57 - 1.0

		days before and after ovulation			
		+25	+35	+45	+55
Δ^5 P-S	mean \pm SD	105.7 \pm 76.3	112.3 \pm 25.9	109.0 \pm 41.5	94.6 \pm 17.0
	(ng/ml) range	51.5 - 139.3	65.7 - 139.3	51.5 - 216.2	71.5 - 112.1
Δ^5 P	mean \pm SD	4.5 \pm 1.2	6.5 \pm 2.3	4.1 \pm 1.3	4.6 \pm 0.23
	(ng/ml) range	2.3 - 6.0	2.7 - 9.2	2.3 - 6.5	4.3 - 4.9
Δ^4 P	mean \pm SD	8.4 \pm 5.3	8.1 \pm 5.0	5.7 \pm 2.1	9.3 \pm 4.8
	(ng/ml) range	3.4 - 16.2	3.6 - 15.9	3.2 - 10.9	5.6 - 16.2
Pd	mean \pm SD	8.8 \pm 3.8	6.4 \pm 1.9	11.4 \pm 6.3	10.1 \pm 6.1
	(μ g/ml) range	2.4 - 11.2	4.1 - 8.3	2.3 - 22.0	2.8 - 17.8

実験成績

I 正常月経周期, 妊娠初期における母体肘静脈血の C₂₁ steroid 量

正常月経周期におけるそれぞれの MAV 濃度を排卵推定日前より 5 日間毎に, また妊娠第 8 週までのそれを 10 日間毎にわけて集計すると Table 2 に示すごとくである。

すなわち正常月経周期における Δ^4 P 濃度は排卵後増量し 5~10 日で急増して第 8 日に 10.3 \pm 2.9 とピークとなり, 以後減少した。ついで 15~25 日で再び増量し 35 日までの期間で 8.1 \pm 5.0 とプラトーとなり, ついで 35~45 日の期間においては必ずしも有意ではないが, 一旦減少し, その後再び増量した。次に Δ^5 P 濃度は黄体期のそれが卵胞期より高く, ついで 25~35 日の期間で 6.5 \pm 2.3 と一旦上昇し, その後再び黄体期とほぼ同一濃度となった。次に Δ^5 P-S 濃度は排卵後漸増し 25~35 日の期間で 112.3 \pm 25.9 となり上昇した。しかしこの期間の Δ^5 P, Δ^5 P-S 濃度の変動には必ずしも有意の差を認めなかった。また正常月経周期における尿中 Pd 濃度は Δ^4 P 濃度とほぼ同様の推移を示し, 排卵後 5~10 日の期間で 5.6 \pm 2.6 とピークとなるが, その後 15~25 日に再び増量

し 35~45 日で急増した。そしてこれら濃度の相関関係を見ると, 黄体期における Δ^4 P 濃度は Pd のそれと比較的よく一致するが ($r=0.68$), 妊娠初期のそれでは必ずしも明らかでない。一方 Δ^4 P 濃度と Δ^5 P, Δ^5 P-S 濃度との間にはこれらの期間のいずれにおいても相関性を認めることができなかった (Fig. 2, 3)。

II 母体肘静脈血, 卵巣ならびに子宮動・静脈血の各 C₂₁ steroid 量とその比較

黄体期と妊娠第 8~10 週におけるそれぞれの compartment での濃度は, Table 3 に示したごとくである。

すなわち黄体期における Δ^4 P, Δ^5 P と Δ^5 P-S 濃度はいずれもほぼ同様であつたが, そのうち Δ^4 P は Ov-V: 5.4 \pm 1.8, Ut-A: 5.8 \pm 2.1 と高く, Δ^5 P は Ov-A 4.7 \pm 3.9, Δ^5 P-S は Ov-V: 55.9 \pm 40.3 となりいずれの値も比較的高いといえる。

次に妊娠第 8~10 週の期間における Δ^4 P 濃度は, MPV: 23.1 \pm 12.6, Ov-V: 137.5 \pm 46.5, Ut-V: 98.9 \pm 30.8 となりそれぞれ急増し, また Δ^5 P, Δ^5 P-S 濃度は Ov-V のみそれぞれ有意の増加を認めた。よつて妊娠初期における Δ^4 P 濃度を黄体期のそれと比較すると, MPV では 7 倍, Ov-V では 25 倍, Ut-V では 22 倍の増加となり, また Ov-V と Ut-V との濃度は MPV の

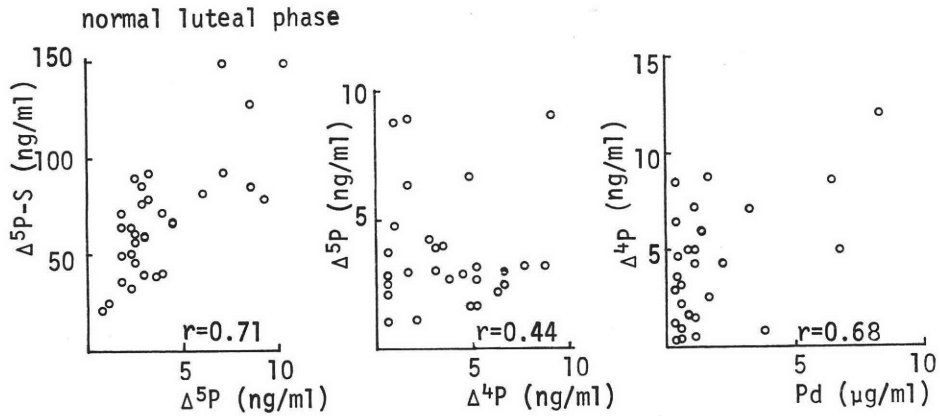


Fig. 2 Correlation of plasma Δ^5P -S, Δ^5P , Δ^4P and urinary Pd levels in the luteal phase of the normal menstrual cycle.

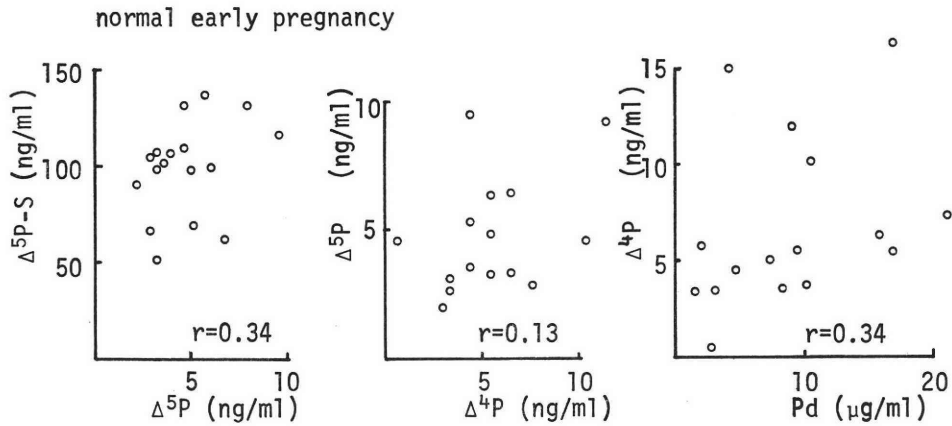


Fig. 3 Correlation of plasma Δ^5P -S, Δ^5P , Δ^4P and Pd levels in normal early pregnancy.

Table 3 Plasma Δ^5P -S, Δ^5P and Δ^4P levels in each compartment during the luteal phase of the normal menstrual cycle and early pregnancy.

	Δ^5P -S		Δ^5P		Δ^4P	
	lut. phase mean \pm SD	early preg. mean \pm SD	lut. phase mean \pm SD	early preg. mean \pm SD	lut. phase mean \pm SD	early preg. mean \pm SD
M.P.V	30.4 \pm 18.5	53.4 \pm 9.0	2.1 \pm 1.3	1.8 \pm 0.61	3.0 \pm 1.4	23.1 \pm 12.6
Ov-A	31.4 \pm 6.6	70.1 \pm 48.9	4.7 \pm 3.9	2.5 \pm 1.0	4.6 \pm 1.0	57.2 \pm 27.0
Ov-V	55.9 \pm 40.3	115.2 \pm 87.5	1.7 \pm 0.30	22.2 \pm 12.9	5.4 \pm 1.8	137.5 \pm 46.5
Ut-A	41.7 \pm 12.9	35.1 \pm 18.4	2.7 \pm 0.96	2.1 \pm 0.45	5.8 \pm 2.1	35.5 \pm 7.8
Ut-V	41.9 \pm 9.7	42.2 \pm 30.0	2.3 \pm 1.9	2.7 \pm 0.12	4.4 \pm 0.96	98.9 \pm 30.8

(all values given as ng/ml)

それぞれ6倍、4倍となり高い。また妊娠初期におけるOv-V、Ut-Vの Δ^4P 濃度の推移をみると、Ov-Vでは第8週で115.6 \pm 35.6となり高く10週で198.5 \pm 123.8とピークとなり、16週で169となりほぼ同様であった。一方Ut-Vのそれは第8週で82.3 \pm 14.3、12週までほぼ

同一濃度を持続し、その後急増して16週には431となりOv-Vのそれを凌駕することを認めた (Fig. 4)。次にOv-Vにおける3者の濃度相関をみると、黄体期には Δ^4P と Δ^5P 、 Δ^4P と Δ^5P -Sとはいずれもよく一致し($r=0.65, 0.76$)、妊娠初期ではそれを認めることができず、

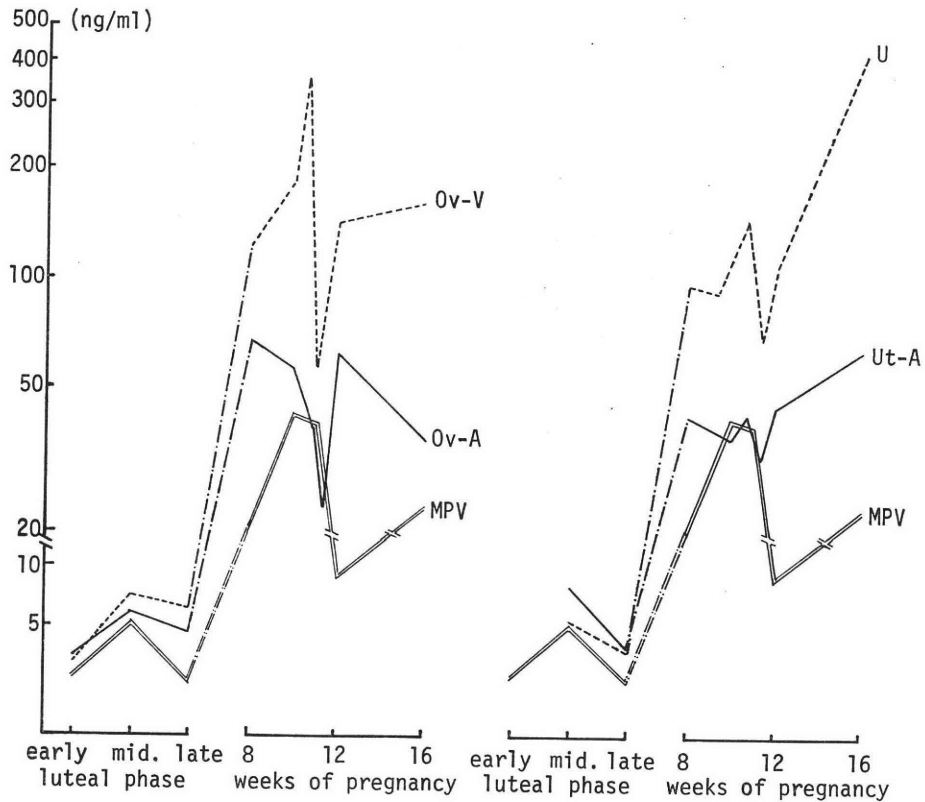


Fig. 4 Plasma Δ^4P levels in each compartment during the luteal phase of the menstrual cycle and early pregnancy.

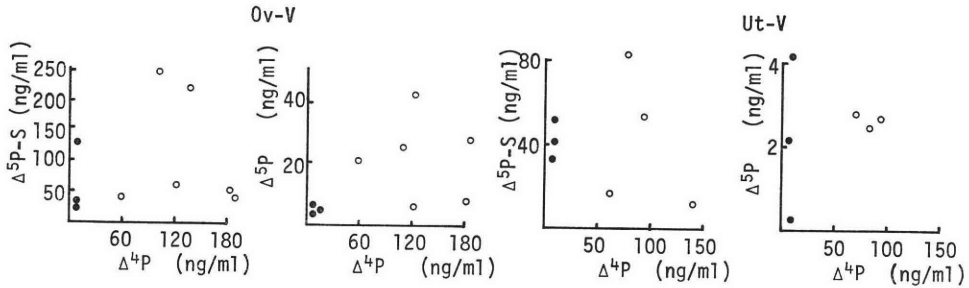


Fig. 5 Relation of Δ^4P levels to that of Δ^5P-S or Δ^5P in Ov-V and Ut-V during the luteal phase of the normal menstrual cycle (closed circle) and early pregnancy (open circle)

また Ut-V でも同様であつた (Fig. 5)。一方 MPV における Δ^4P 濃度は、黄体期、妊娠初期ともに Ov-V のそれとよく相関し ($r=0.65, 0.81$)、一方 Ut-V との間には黄体期で必ずしも相関せず、妊娠初期で比較的良好一致することを認めた (Fig. 6)。

III 黄体機能不全例における子宮内膜日付診と血中、尿中 C₂₁ steroid 量

蜂屋の分類²⁾に従い、推定排卵日を基準に子宮内膜日付診を行ない、それが実際の日と±1日の範囲で一致したものを生理的範囲内とし、2日あるいは3日以上遅れ

のみられたものをそれぞれ分類し、それらの血中、尿中ホルモン濃度を測定した。

すなわち日付診の遅れが±1日の範囲であつた婦人(6例)においては、その基礎体温は II-A, B 型であり、日付診第6~8日の期間で Δ^4P , Pd 濃度はいずれもピークとなり、それぞれ8.9~10.3, 6.8~9.6となつた。ついで2日の遅れをみた婦人(3例)のうち、症例1は基礎体温が III-D 型であり、日付診で第1, 3, 13日と診断した際の Δ^4P 濃度はそれぞれ、0.53, 3.2, 2.7, Pd 濃度は0.25, 0.41, 0.48であり、基礎体温が

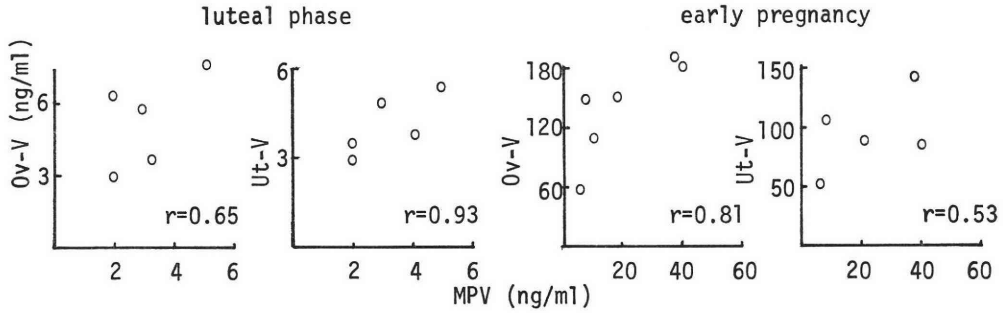


Fig. 6 Relation of $4P$ levels in MPV to those in Ov-V and Ut-V during the luteal phase of the menstrual cycle and early pregnancy.

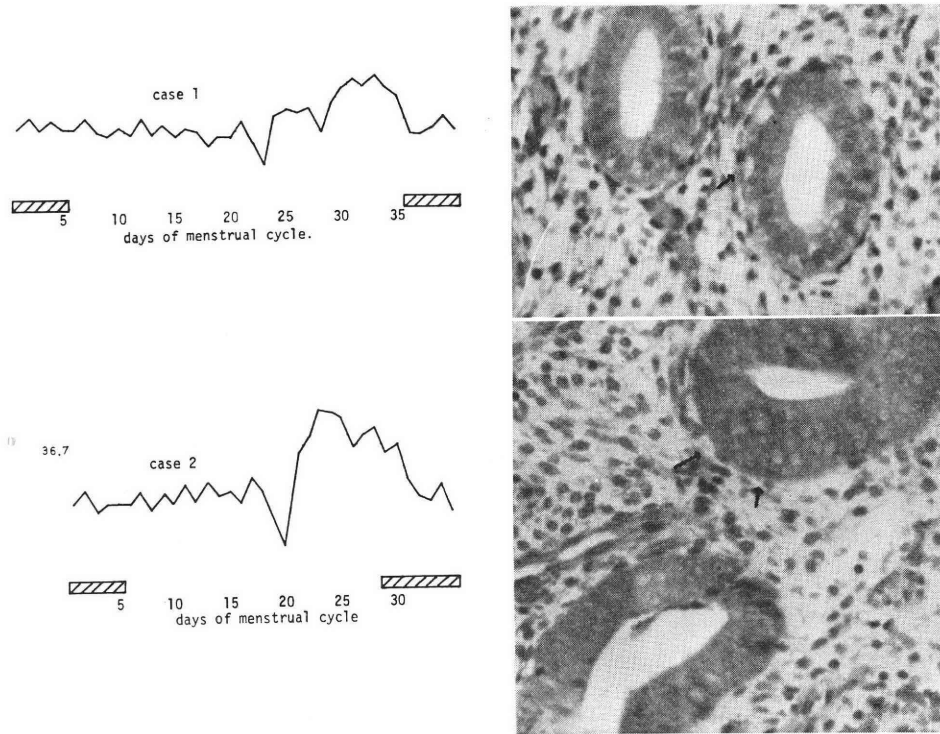


Fig. 7 Basal body temperature and histology of the endometrium in the luteal insufficient cycle.

Ⅲ-C 型であつた症例 2 では、第 2, 3, 8 日の日付診となつた際の $4P$ 濃度はそれぞれ 1.5, 6.5, 6.5, Pd 濃度は 0.36, 0.6, 2.1 であり、同様に基礎体温がⅢ-B 型であつた症例 3 の日付診第 1, 4, 11 日での $4P$ 濃度は、それぞれ 4.6, 7.4, 4.8, Pd 濃度は 2.1, 1.1, 1.1 となつた。一方 3 日以上遅れをみた婦人 (3 例) のうち、症例 1 の基礎体温はⅣ-D 型であり月経第 24 日より高温相となつたが、高温相第 8 日で採取した子宮内膜所見は、単管状の腺は狭小で上皮はなお単層、高円柱状を呈し、核下空胞を認め間質は浮腫状であるもの

の分

裂像はなく、いわゆる同時異相型を示した。また基礎体温がⅢ-C あるいはⅢ-D 型であつた症例 2, 3 の、高温相第 6 日における子宮内膜はいずれもその腺腔拡大がやや弱く偏重層を認め、間質浮腫は中等度であり、いわゆる分離異相型を示した (Fig. 7), そしてこれらの症例の $4P$, Pd 濃度は、Fig. 8 に示すごとく、症例 1 の $4P$ は 0.77~4.5, Pd は 0.52~3.2, 症例 2, 3 のそれは 0.48~1.8, 0.57~1.0 となりいずれも極めて低く、また正常排卵周期婦人にみられる両者の濃度のピークも認めなかつた。

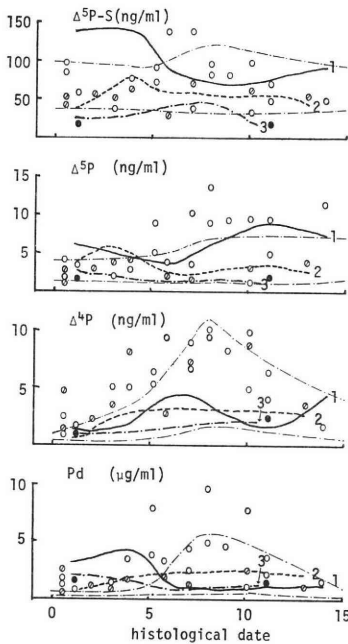


Fig. 8 Serial steroid levels in luteal insufficient cycles plotted against the histological dating of endometrial biopsies. (Differences between histological and chronological dating: (O) within 1 day, (θ) within 2 days, (\bullet) more than 3 days)

IV 妊娠初期流産例における血中、尿中 C₂₁ steroid 量

最終月経から換算して35~55日を経過した婦人でそれぞれ Δ^4 P, Pd 濃度を測定し、同時に尿中 hCG 濃度を測定した (Fig. 9).

このうち hCG 陰性 (1,000IU/L 以下) の5例の Δ^4 P 濃度は、同一時期の正常平均値の-1SD より低いもの1例、平均値と-1SD の間のもの2例、+1SD より高いもの2例であり、Pd 濃度は同様に4例で+1SD より高く、1例で-1SD より低値となった。また hCG 陽性であった10例では、2例を除き Δ^4 P, Pd 両濃度はいずれも同一時期の正常平均値あるいはそれ以上の濃度であった。一方切迫流産で入院し各種のホルモン療法をうけることなく安静および鎮痙剤投与をうけたが、進行性流産に至った婦人のうち症例1は入院時の Δ^4 P, Pd 濃度が7.8, 8.9と比較的正常範囲内であったがその後の増加を認めず、流産に至る前日のそれは5.1, 7.6となった。またこれら3例の Δ^4 P 濃度はいずれも同一時期の正常平均値の-1SD の範囲で低く、その後の濃度推移も Δ^4 P のそれとほぼ同様であった。

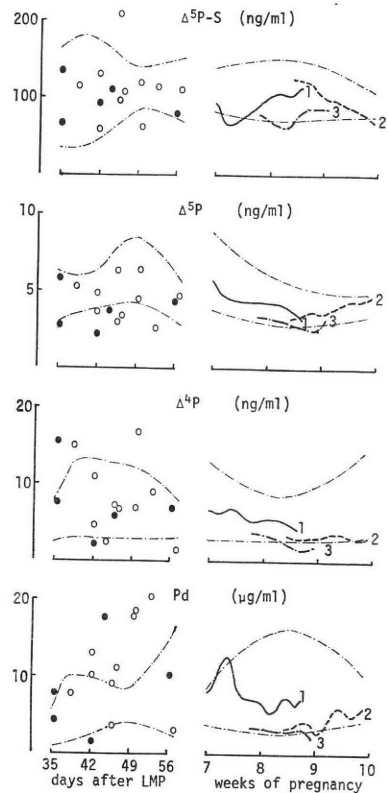


Fig. 9 Individual and serial steroid levels on patients who subsequently aborted. (Black dots show the hCG titer below 1,000IU/L.)

考 案

ヒトの黄体期から妊娠に至る期間における Δ^4 P の生成分泌について要約すると、 Δ^4 P 濃度は、1) 排卵後増加しその後同一レベルを維持するか⁶⁾、その5~10日後あるいは6~8日後にピークとなり月経発来前に低下する^{7,8)}、2) 妊娠第5週までのそれは黄体期の最高値とほぼ同一濃度であり、ついで第9週まではそれを上回り、第9週⁹⁾、第10~12週¹⁰⁾で却って一旦低下する、3) clo-miphen citrate¹¹⁾あるいは HMG-HCG¹²⁾による妊娠例では一旦低下することなくひきつづき高濃度を維持し、また正常排卵周期を有する婦人においては妊娠の成立有無に関係なく排卵後8日まで同一推移を続け、10日後妊娠例で有意に増加しひきつづき増量する^{8,13,14)}、4) その産生率よりすると血中 Δ^4 P 量は卵胞期で0.75~2.5mg/日、排卵後は15.0~50.0mg/日とされ¹⁵⁾、また perfusion 実験よりの分泌率は卵胞0.74 μ g/時、月経黄体3.21、妊娠第12週黄体4.52となり¹⁶⁾、同一時期の胎盤のそれに比べて4~8倍の高値を示すといわれている¹⁷⁾。

すなわちこれらの事実は、排卵後黄体化した顆粒膜細胞が高率に 4^3P を産生し、妊娠のある時期までその主役となることを示しているが、life span が妊娠第 9 ~ 10 週頃までとされる黄体の 4^3P 産生機構とそれの胎盤への移行を理解するためには、さらに同一時期で Ov-V と Ut-V とのそのそれぞれの血中 4^3P 動態とそれの前駆物質とを関連づけて検討することが必要である。その理由は前述したごとく、卵巣の 4^3P 産生機構が de novo synthesis あるいは cholesterol から 4^3P を経る pathway と、一部の 4^3P -S も関与するそれとがあるためのものであり、著者の成績も、黄体期から妊娠初期における MAV での 4^3P 濃度は従来報告とほぼ一致した。すなわち血中 4^3P 濃度は排卵後第 5 ~ 10 日の期間に急増し第 8 日でピークとなり、ついで第 15 ~ 25 日の間に再び増加し、第 35 ~ 45 日の間で一旦減少するが、最終月経から換算して第 35 ~ 42 日目妊娠と確認した症例で有意の高値を示すものがある。したがって Johansson¹³⁾、印出¹⁴⁾と同様、妊娠例では排卵にひきつづき 4^3P 濃度は高値を継続することになる。一方 4^3P ^{18,19)}、 4^3P -S²⁰⁾ 濃度はいずれも黄体期のそれが卵胞期を上回るとされるが、著者の成績では排卵後第 25 ~ 35 日の期間で必ずしも有意でないがプラトウとなっている。しかしこれを 4^3P 濃度と比較すると、黄体期、妊娠初期のいずれにおいてもこの両者の間に必ずしも相関性が認めがたいため、副腎由来の 4^3P ²¹⁾、あるいは 4^3P 産生経路に与かる酵素系が影響する可能性もある^{16,22,23)}。いずれにせよ卵巣で産生される 4^3P の 20% 程度が MAV 濃度に反映をみるにすぎぬとされるから²⁴⁾、さらに今後の検討が必要となる。一方 Ov-V における 4^3P 濃度は黄体側で高く MAV のそれに一致し、排卵後 7 ~ 8 日²⁵⁾、月経第 24 日²⁶⁾、月経第 25 日²⁴⁾で 16 ~ 186 $\mu\text{g}/\text{dl}$ とピークとなり、したがって黄体期初期の 3 ~ 160 倍、MAV の 40 ~ 150 倍となり著しく増加し、また 4^3P 濃度も黄体期で 0.76 ~ 7.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ となり第 24 日でピークとなるとされている²⁶⁾。しかし著者の成績では若干異なり、黄体期の Ov-V、Ov-A あるいは Ut-V、Ut-A における 4^3P 濃度はいずれもほぼ同様であり、また中期に比較的高いが必ずしも有意のそれではなく、 4^3P 、 4^3P -S 濃度もまた同様であつた。

したがって著者の成績は、中期黄体組織中の 4^3P 濃度が $11.1 \pm 1.8 \mu\text{g}/\text{g}$ であり黄体期全般に亘るそれは 8.5 ± 1.8 であるため有意差をみないとするそれ^{27,28)}に一致し、この相違の理由の一つには試料の採取の時期があるものと思われる。すなわち Lloyd²⁹⁾のそれは月経第 25 日に比べて第 22 日の 4^3P は 7.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、 4^3P は 1.06 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と著しく低く、de Jong²⁴⁾のそれも同様である。また黄体期を通して黄体中の濃度に有意差をみないが Ov-V の

それにはあるため、動・静脈での循環血液量、他の steroid との相互変換とも関連するものと思われる。

ついで妊娠第 8 ~ 10 週の 4^3P 濃度は黄体期のそれに比べていずれの compartment でも高く、Ov-V では 25 倍、Ut-V では 20 倍と著しい増加をみた。またこれを各週別にみると Ov-V では第 10 週でピークとなり、Ut-V でのそれは第 10 週でほぼ Ov-V のそれと等しく、第 16 週でそれを凌駕した。因みに妊娠初期黄体における 4^3P の単位組織あたりの濃度は、第 7 ~ 12 週で $9.9 \pm 1.1 \mu\text{g}/\text{g}$ となり黄体期のそれと有意の差をみないとされるが^{27,28)}、その転換率と分泌率とが高く血中濃度に反映するため、黄体の 4^3P 産生はむしろ妊娠第 10 週でピークとなり、12 週で胎盤へ移行し始め 16 週で主要な産生源が胎盤となることを立証している。すなわち妊娠第 7 ~ 8 週、第 12 ~ 16 週における子宮内容除去術後、hCG はほぼ同一の減少パターンを示すが 4^3P のそれは前者で比較的遅い²⁹⁾。また妊娠初期のそれでは Ov-V のみに 4^3P -S、 4^3P 濃度の有意の増加を認めたが、妊娠初期黄体では 3β -O1 dehydrogenase あるいは sulfatase 活性が高く¹⁷⁾、また in vitro で hCG が妊娠黄体の 4^3P 産生、とりわけ de novo synthesis を促進し、 E_2 との同時投与で抑制されるとされている³⁰⁾。

つぎにいわゆる黄体機能不全とは、広義に、1) 黄体を中心とした卵巣の内分泌機能、2) 子宮内膜の反応性、3) 中枢よりの LH 分泌を含んだ受精卵の内膜への着床準備、着床維持不全を包括するものとされている³¹⁾。

このうち内分泌機能不全すなわち狭義の黄体機能不全は、基礎体温と 4^3P 濃度を指標として、1) 4^3P 濃度が低く高温相が 10 日以内のもの、2) 4^3P 濃度は低いが高温相が 10 日以上であるものと分類され³²⁾、 4^3P 濃度が 2 ng/ml 以上であれば分泌期を形成し³¹⁾、LH ピークの 5 ~ 8 日後で 5 ng/ml³²⁾、正常平均値の -2SD ³⁴⁾、ピークが 4 ng/ml 以下³³⁾のものがそれであるとしている。著者は機能性不妊婦人の基礎体温を松本³⁾、子宮内膜日付診断を蜂屋²⁾にしたがつて分類し、併せて血中・尿中ホルモン濃度を測定したが、日付診の遅れが ± 1 日以内、基礎体温もほぼ正常と考えられる婦人において、日付診第 6 ~ 8 日の間で 4^3P 、Pd 濃度がいずれもピークとなり、 4^3P 、 4^3P -S 濃度とよく相関することを認めた。また日付診の遅れが 2 日で基礎体温が III-B、C 型の婦人においてもほぼ同様であつたが、III-D 型のそれではいずれの濃度も低値となつた。一方日付診の遅れが 3 日以上以上の婦人においては 4^3P 濃度は 5 ng/ml 以下、Pd 濃度は 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下となりいずれも低く、また正常周期婦人にみられるピークも認められなかつた。

したがって著者の成績も従来それと同様^{33,36,37)}、黄

体期の 4⁴P, Pd 濃度と基礎体温, 子宮内膜日付診とよく一致することになる。そして 4⁴P 濃度が低値となる場合に 4⁵P, 4⁶P-S も低値となるものが多いため, これらの症例では, 黄体の 4⁴P 産生に直接転換酵素となる 3 β -O₁-dehydrogenase, またこの生成系に対する luteotrophic 因子の不足もかかっているものと思われる。すなわち cholesterol から 4⁵P への転換に際しては LH が関与し, これが 4⁴P 産生の rate limiting step となり³⁹⁾, また in vivo では hCG 負荷によつて 4⁴P 濃度が増加するため³⁸⁾, これらが 4⁴P 濃度の低下の原因となる可能性がある。さらに木川らは³⁹⁾, 黄体機能不全の成因は, 排卵後の黄体形成過程の不全に比し排卵前の卵胞発育過程の不全を重視すべきであるとしている。

つぎに習慣性流産婦人においては, 黄体期の 4⁴P 濃度が低く妊娠後のそれも同様とされており^{35, 40)}, 黄体期よりの機能不全がその原因となる可能性がある。このことは妊娠第 6 ~ 8 週の流産例にみる著者の成績よりみても明らかであり, 正常妊娠例に比し, 4⁴P, 4⁵P あるいは Pd 濃度が妊娠早期より低く, その後の妊娠経過に伴なう増加も認められなかった。すなわち 4⁴P は分泌期内膜形成ひいては着床準備に必要であり, 他方流産は妊娠第 8 週頃に起こりやすく, 黄体の 4⁴P 産生がもつとも盛んで胎盤への移行を始める時期での機能不全は着床不全や流産を来すことになる。さらにこのことは, 妊娠ラットに抗 4⁴P 血清を負荷すると胎児は再吸収されたり⁴¹⁾, 生理食塩水あるいは prostaglandin F_{2 α} による人工妊娠中絶例では 4⁴P が低下し⁴²⁾, その原因の一つに, 前述した黄体機能不全のそれと同様酵素系, あるいは hCG などによる luteotrophic な因子の関与があり, また実際に切迫流産例のうち自然流産に至るものでは hCG 濃度が有意に低いとしている⁴³⁾。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲を賜わった高木繁夫教授に深謝し, 終始御教示を頂いた吉田孝雄助教授, 直接本研究に御教示頂いた田根培講師に感謝いたします。また御協力下さった当教室内分泌研究班各位に謝意を表します。

本論文の要旨は, 昭和52年11月第22回日本不妊学会学術講演会, 昭和53年4月第30回日本産科婦人科学会学術講演会で発表した。

文 献

- 1) Csapo, A. I., Pulkkinen, M. O., Ruttner, J. P. and Wiest, W. G.: The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 112: 1061, 1972.
- 2) 蜂屋祥二, 中谷正己, 細田 肇: 内膜性周期の診断法, 産婦の実際, 22: 449, 1973.
- 3) 松本清一: 月経とその異常, 医学の世界社, 14, 1962.
- 4) 田根培, 上里忠彦, 高崎敏博, 春山 登, 吉田孝雄, 高木繁夫, 国分知子, 神戸川明: Pregnenolone, 17 α -hydroxypregnenolone と dehydroepiandrosterone の同時測定, ホと臨, 26: 309, 1978.
- 5) 真仁田英明, 神戸川明: 尿中 pregnanediol の radioimmunoassay に関する研究, 日内分泌誌, 54: 11, 1978.
- 6) 向井久晴: Radioimmunoassay による血中 Progesterone 測定と Progesterone の非妊及び妊娠時動態, 日大医学誌, 33: 935, 1974.
- 7) Abraham, G. E., Odell, W. D., Swerdloff, R. S. and Hopper, K.: Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, and estradiol-17 β during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35: 879, 1972.
- 8) 印出秀二: 正常月経周期正常初期妊娠の血中ホルモン動態について, 日産婦誌, 30: 261, 1978.
- 9) Johansson, E. D. B., Wide, L. and Gemzell, C.: Plasma levels of luteinizing hormone, human chorionic gonadotropin, progesterone and estradiol around the time of implantation in woman. *Fertility and Sterility. Proceeding of the IV World Congress.* Oct. 17 25, 1971 Tokyo and Kyoto, Japan P 733.
- 10) Tulchinsky, D., Hobel, C. J., Yeager, E. and Marshall, J.: Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 112: 1095, 1972.
- 11) Robertson, D. M., Mester, J. and Kellie, A. E.: The measurement of oestradiol and progesterone in plasma from normal, infertile and clomiphene treated women. *Acta Endocr.* 68: 523, 1971.
- 12) Wu, C.: Plasma hormones in human gonadotropin induced ovulation. *Obst. Gynec.* 49: 308, 1977.
- 13) Johansson, E. D. B.: Plasma levels of 17 β -oestradiol and progesterone around the time of implantation in women. *Acta Endocr. Suppl.* 155: 14, 1971.
- 14) Jeppsson, S., Rannevik, G. and Thorell, J. I.: Pituitary gonadotrophin secretion during the first weeks of pregnancy. *Acta Endocr.* 85: 177, 1977.
- 15) Lih, T. J., Billiar, R. B. and Little, B.: Metabolic clearance rate of progesterone in the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35: 879, 1975.
- 16) Fukunishi, H., Mickan, H. and Zander, J.:

- Secretion of progesterone by human ovaries perfused in vitro. *Acta Endocr.* 79 : 111, 1975.
- 17) 増田隆昭 : ヒト胎盤および黄体における Progesterone の産生調節機構に関する研究, 日大医学誌, 36 : 153, 1978.
 - 18) Dipietro, D. L., Brown, R. D. and Strott, C. A. : A pregnenolone radioimmunoassay utilizing a new fractionation technique for sheep antiserum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35 : 729, 1973.
 - 19) Abraham, G. E., Buster, J. E., Corrales, P. C. and Teller, R. : Radioimmunoassay of plasma pregnenolone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37 : 40, 1973.
 - 20) 麻生武志 : Radioimmunoassay によるヒト血中 Pregnenolone の同時測定について, 日内分泌誌, 52 : 1008, 1976.
 - 21) McKenna, T. J. and Brown, R. D. : Pregnenolone in man : Plasma levels in states of normal and abnormal steroidogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 480, 1974.
 - 22) Le Maire, W. J., Rice, B. F. and Savard, K. : Steroid hormone formation in the human ovary : V. Synthesis of progesterone in vitro in corpora lutea during the reproductive cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28 : 1249, 1968.
 - 23) Dimino, M. J. and Campfell, M. D. : Progesterone synthesis by luteal mitochondria in vitro. *Proceeding of the Society for experimental Biology and Medicine.* 152 : 54, 1976.
 - 24) de Jong, F. H., Baird, D. T. and van den Molen, H. J. : Ovarian secretion rates of oestrogens, androgens and progesterone in normal women and in women with persistent ovarian follicles. *Acta Endocr.* 77 : 575, 1974.
 - 25) Mikhail, G. : Hormone secretion by the human ovaries. *Gynec. Invest.* 1 : 5, 1970.
 - 26) Lloyd, C. W., Lobotsky, J., Baird, T., McCracken, J. A. and Weisz, J. : Concentration of unconjugated estrogens, androgens and gestagens in ovarian and peripheral venous plasma of women : The normal menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32 : 155, 1971.
 - 27) Shutt, D. M., Shearman, R. P., Lyneham, R. C., Clarke, A. H., McMahon, G. R. and Goh, P. : Radioimmunoassay of progesterone, 17-hydroxyprogesterone, estradiol-17 β and prostaglandin in human corpus luteum. *Steroids.* 26 : 299, 1975.
 - 28) Shutt, D. M., Clarke, A. H., Fraser, I. S., Goh, P., McMahon, G. R., Saunders, D. M. and Shearman, R. P. : Changes in concentration of prostaglandin F_{2 α} and steroids in human corpora lutea in relation to growth of the corpus luteum and luteolysis. *J. Endocr.* 71 : 453, 1976.
 - 29) Mishell, D. R., Thornycroft, I. H., Nagata, Y., Murata, T. and Nakamura, R. : Serum gonadotropin and steroid patterns in early human gestation. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 117 : 631, 1973.
 - 30) Garner, P. R. and Armstrong, D. T. : The effect of human chorionic gonadotropin and estradiol-17 β on the maintenance of the human corpus luteum of early pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 128 : 469, 1977.
 - 31) 飯塚理八 : 第23回日本産婦人科総会, 宿題報告要旨, 1970.
 - 32) Lipsett, M. B., Cargille, C. M. and Ross, G. T. : Reproductive endocrinology. methodology advances and clinical studies. *Ann. Int. Med.* 72 : 933, 1970.
 - 33) Nadji, P., Reyniak, J. V., Sedlis, A., Szarowski, D. H. and Bartosik, D. : Endometrial dating correlated with progesterone levels. *Obst. Gynec.* 45 : 193, 1975.
 - 34) Askalani, H., Smuk, M., Sugar, J., Delvoey, P., Robyn, C. and Schwerts, J. : Serum progesterone in nonpregnant women. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 118 : 1054, 1974.
 - 35) Yip, S. K. and Sung, M. L. : Plasma progesterone in women with a history of recurrent early abortions. *Fertility and Sterility.* 28 : 151, 1977.
 - 36) Cooke, I. D., Morgan, C. A. and Parry, T. E. : Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile women. *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.* 79 : 647, 1972.
 - 37) 細田 肇, 桃井俊美, 楠原浩一, 遠藤 守, 篠塚正一, 蜂屋祥一 : 着床期内膜の機能性形態異常について, 日不妊会誌, 20 : 295, 1975.
 - 38) Runnebaum, B., Holzmann, K., Munstermann, A-M : B and Zander, J. : Effect of hCG on plasma progesterone during the luteal phase of the menstrual cycle and during pregnancy. *Acta Endocr.* 69 : 739, 1972.
 - 39) 木川源則, 目崎 登, 森 宏之, 桑原慶紀, 水口弘司, 坂元正一 : 機能性不妊婦人の血中 LH, FSH, Estradiol, Progesterone および17-OH-Progesterone—黄体機能不全周期と正常周期の比較—, 日産婦誌, 28 : 1165, 1976.
 - 40) Horta, J., L. H., Fernandez, J. G., de Leon, B. S. and Cortes-Gallegos, V. : Direct evidence of luteal insufficiency in women with habitual abortion. *Obst. Gynecol.* 49 : 705, 1977.
 - 41) Raziano, J., Ferin, M. and Wiele, R. L. V. : Effects of antibodies to estradiol-17 β and to progesterone on nidation and pregnancy in

- rats. *Endocrinol.* 90 : 1133, 1972.
- 42) Wentz, A. C., Jones, G. S. and Graeber, J. : Effect of infused Prostaglandin F_{2α} on hormonal levels during early pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 114 : 908, 1972.
- 43) Nygren, K. G., Johansson, E. D. B. and Wide, L. : Evaluation of the prognosis of threatened abortion from the peripheral plasma levels of progesterone, estradiol, and human chorionic gonadotropin. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 116 : 916, 1973.

A study of C₂₁ steroid in the luteal phase of the menstrual cycle and early pregnancy

Toshihiro Takasaki

Department of Obstetrics and Gynecology,
Nihon University School of Medicine
(Director : Prof. Shigeo Takagi)

Plasma C₂₁ steroid, such as progesterone (*Δ*⁴P), pregnenolone (*Δ*⁵P) and its sulfate (*Δ*⁵P-S) in maternal antecubital vein, ovarian artery and vein, uterine artery and vein were determined simultaneously in order to establish the function and role of the corpus luteum in the luteal phase

of the menstrual cycle and early pregnancy.

In normal menstrual cycle, *Δ*⁴P levels in maternal antecubital vein began to increase following ovulation and reached peak levels of 10.3±2.9 ng/ml in 8 day and then decreased. In normal early pregnancy, the levels again rose gradually at 15 to 25 days and, after showing a decrease at between 35 and 45 days, again increased gradually. On the other hand, *Δ*⁴P levels in ovarian veins during early pregnancy increased markedly and showed a peak at 10 weeks of 198.5±123.8 ng/ml, which was about 30 fold higher than that of the luteal phase. Approximately a 10 fold increase of *Δ*⁵P and a doubling of *Δ*⁵P-S in ovarian vein were detected.

In some cases of luteal insufficiency and threatened abortion, plasma *Δ*⁴P or urinary pregnenediol levels were significantly below normal mean levels or failed the separated splitting type and resulted in early abortion.

The results suggest that the luteo-placental shift of *Δ*⁴P production occurs between the 10th to the 12th week of gestation and inadequate corpus luteum *Δ*⁴P secretion, possibly by the low activity of 3β-ol-dehydrogenase, may be characteristics of the luteal insufficient cycle and threatend abortion in early pregnancy.

(受付 : 昭和53年 8 月30日)

Studies on the Cervical Mucus in Sterile Women

Masaya Tateno

Dept. of Obstetrics and Gynecology, Toyama Prefectural Central Hospital

Abstracts: The author collected cases, in which in spite of Clomiphene induced ovulation, pregnancy did not occur, for administration of estrogens with cervical mucus (CM)-increasing effect. Types and doses of estrogens producing favorable conditions for CM without suppressing ovulation were investigated. Their pregnancy rates were also examined.

1. The motility rate of intragenital sperms is in good agreement with the increase rates of the volume, ferning, and spinnbarkeit of CM.
2. Sterility in women who do not conceive with Clomiphene alone (who ovulate but do not conceive) can be attributed to a poor quality of CM.
3. Combination of an estrogen is effective for the improvement of CM in women who do not conceive with Clomiphene alone, and Premarin is most effective. However, Premarin suppresses ovulation at high rate. Although Estriol is less satisfactory than Premarin in the improvement of CM, it does not suppress ovulation. Clinically, Estriol 2 mg/day is suitable.
4. Combination of an estrogen in woman having failed to conceive with Clomiphene alone increases the conception rate. Of Premarin, Mestranol and Estriol, Estriol produces the best results.

Introduction

The role of cervical mucus (CM) in pregnancy, particularly in intragenital migration of sperms, is very important. The volume of CM is increased and its spinnbarkeit is decreased by the effect of estrogen in order to augment motion and penetration of sperms from the pre- to mid-ovulatory stages. Minipill, a recently developed oral contraceptive, is said to have a contraceptive effect since it suppresses increases in the volume and spinnbarkeit of CM by the antiestrogenic activity of gestagens to block sperm ascent from the cervix. As a matter of fact, although there was ovulation during the use of Minipill, the presence of sperms in the uterine cavity was denied (Hiroi, M., 1974¹⁾; Tateno, M., 1972¹⁴⁾). Clomiphene, which is used frequently as an ovulatory inducer, induces ovulation at a high rate because of its antiestrogenic activity, but its pregnancy rate is low because it exposes CM to unfa-

vorable conditions.

Materials and Methods

Materials were 48 women who ovulated by the use of Clomiphene but did not conceive, which was attributed primarily to unfavorable conditions of CM (Table 1). Various estrogens were administered over 86 menstrual cycles for examination of the relationship between CM and sperms. Post-coital test was performed within 6 hours of coitus. Criteria for judgement were as follows (Table 1). In Huhner test, when there was more than 6 sperms in one visual field under a microscope of 400 magnifications and more than 60% of sperms were motile, the test was positive. Any CM of more than 300 mg in volume, more than 10 cm of spinnbarkeit, and stronger than +++ of ferning was positive for ovulation. Endometrial aspiration was positive when more than one motile sperm were observed in 5 visual fields

Table 1

Subjects		
Clomiphene-induced ovulation (+) - pregnancy (-)		
Cervical mucus during ovulation ↓ ↓ ↓		
Total number-48 cases (86 Cycles)		
Estrogen administration		
Mestranol (Devocin)	Estriol	Bound-type estrogen including Estron Sodium sulphate (Premarin)
40γ/day for 7-10days	1-2mg/day for 7-10days	1.25-3.75mg/day. 20mg (one shot) for 7-10 days.
Judging Criteria for Postcoital Test		
Huhner test		
sperm: 1 visual field (400X) 6 ↑ . motile sperm 60% ↑ ·····(+)		
Cervical mucus ++~###		
volume 300 mg ↑		
spinnbarkeit 10 cm ↑		
ferning- : crystals (-) + : atypical crystals		
++ : typical fern-shaped crystals		
### : crystalline nucleus		
Endometrial aspirate motile sperm (+)····(+)		

Table 2 Properties of CM and Intra-genital Sperms (based on postcoital test)

Volume and Sperms	Sperms in CM		Sperms in EA	
	Number	Motility %	Number	Motility %
300mg ↑ (36 cases)	24.4± 5.78	60.7±4.17	2 ±0.28	70.1± 5.83
299-100mg (27 ")	25.7± 4.0	35.3±6.49	1 ±0.17	35.2± 9.18
99mg ↓ (9 ")	29.8±13.42	27.5±9.93	0.3±0.16	22.2±13.86
Spinnbarkeit and Sperm				
10cm ↑ (35 cases)	23.5± 5.93	59.0±4.56	2.0±0.29	65.0± 6.48
less than 10cm (36 ")	33.9± 7.28	35.7±5.23	0.9±0.13	41.7± 7.98
Ferning and Sperm				
(##) - (+) (41 cases)	22.3± 3.85	58.8±4.24	2 ±0.24	71.3± 5.83
(+) - (-) (33 ")	26.6± 5.42	29.3±5.47	0.7±0.14	27.3± 7.46

under 400 magnifications.

Results

Properties of CM and Intra-genital Sperms

Table 2 describes the relationships between the properties of CM and intra-genital sperms in postcoital test. Although the number of sperms in CM is not related so much to the volume of CM, the motility rate is obviously proportioned to the volume. Endometrial

aspiration (EA) showed similar relationships. Also for spinnbarkeit, the motility rate of sperms in CM and EA was definitely higher in the group of more than 10 cm than in that of less than 10 cm. The relationship between ferning and sperms is also similar ; the motility rate of sperms in CM and EA was higher in the ##-+ group than in the +- - group. Therefore, the motility rate of sperms in CM and EA was well correlated to the volume, spinnbarkeit, and ferning of

Table 3 Properties of CM and Intra-genital Sperms
(based on postcoital test within 6 hours of coitus)

Volume of CM and Sperm	Sperms in CM		Sperms in endometrial aspirate	
	cases with more than (%)	cases with more than 60% of motility (%)	cases showing sperms (%)	cases showing motile sperms (%)
More than 300mg (36 cases)	27(75)	23(63.9)	33(91.7)	31(86.1)
299-100mg (27 cases)	20(74.1)	10(37)	17(63)	10(37)
Less than 99mg (9 cases)	6(66.7)	1(11.1)	3(33.3)	2(22.2)
Spinnbarkeit of CM and sperm				
more than 10cm (35 cases)	27(77.1)	24(68.6)	31(88.6)	28(80)
less than 10cm (36 cases)	27(75.0)	10(30.5)	23(63.9)	16(44.4)
Ferning of CM and Sperm				
(###) - (++) (41 cases)	30(73.2)	26(63.4)	39(95.1)	34(82.9)
(+) - (-) (33 cases)	23(69.7)	9(27.3)	17(51.5)	10(30.3)

CM. Table 3 summarizes the relations of the volume, spinnbarkeit, and ferning to the positive Huhner test with more than 6 sperms and higher than 60% of motility, and the rates of presence and motility of sperms in EA. It is obvious that the properties of CM are closely associated with sperm ascent. A high motility was observed in the group with a large volume (more than 30 mg) of CM, more than 10 cm of spinnbarkeit, and ###-++ ferning. Therefore, it is thought that favorable conditions of CM are necessary for the establishment of pregnancy.

Measures for Improvement of CM in Sterile Women

The use of Clomiphene generally results in a decrease of CM. In order to improve this disadvantage, i. e., to produce favorable conditions of CM, the author administered

various estrogens following Clomiphene (Fig. 1). The administration of an estrogen generally inhibits ovulation, but in order to elevate the pregnancy rate by improving conditions of CM, ovulation should not be obstructed. The effects of various estrogens used in this study on CM are shown in Table 4. Premarin exerted the greatest effect on the increases of volume, spinnbarkeit, and ferning of CM. ET 2 mg/day and then, Mestranol 40γ/day followed.

Ovulation-Suppressing Effects of Estrogens

Contrary to the effect on CM, the Premarin administration suppressed ovulation at a high rate, but ET and Mestranol suppressed it only slightly (Table 5). In other words, the administration of ET 2 mg/day was not suitable for not suppressing ovulation. The effect of the estrogens on serum LH was

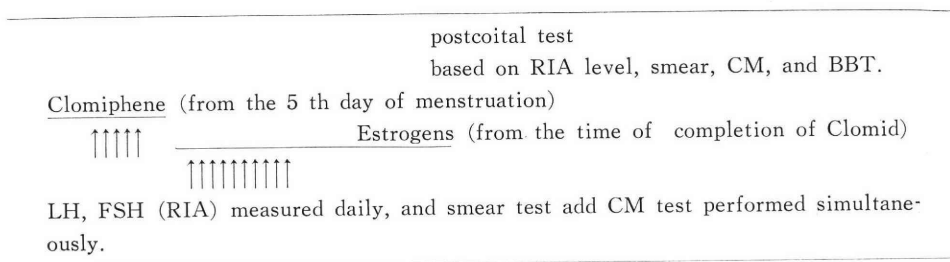


Fig. 1 Routes of Administration of Various Estrogens (following Clomiphene)

Table 4 Effect of Various Estrogens Preparations on CM

Drugs	Cases	Cases os 300mg of CM (%)	Cases of 10cm of spinnbarkeit (%)	Cases of ferning (%)
Premarin 2.5 mg/d.	7	7(100)	7(100)	7(100)
1.25 mg/d.	10	4(40)	3(30)	5(50)
3.75 mg/d.	4	4(100)	3(75)	4(100)
20 mg one shot	7	2(28.6)	1(14.3)	2(28.6)
E. T. 2 mg/d.	31	17(54.8)	17(54.8)	17(54.8)
Devocin 40 γ /d.	11	6(54.5)	7(63.6)	5(45.5)

Table 5 Various Estrogen Preparations and Suppression of Ovulation

	ET 2mg/g.	Devocin 40 γ /d.	Premarin		
			3.75 mg/d.	2.5 mg/d.	1.25 mg/d.
Administered cases	31	11	4	7	10
Cases in which ovulation was suppressed	5	2	3	3	6
%	16.1	18.1	75	42.9	60

Table 6 Various Estrogens and the Period of Low BBT

Estrogen	Control (Clomid alone)	Mestranol 40 γ /d.	ET 2 mg/d.	Premarin 1.25mg/d	Premarin 2.5mg/d
No. of cases	15	10	14	5	6
No. of days of low BBT, M S. D.	15.5 \pm 1.6	17.8 \pm 2.0	15.9 \pm 1.4	18.0 \pm 1.7	20.3 \pm 1.1

Table 7 Subjects Who Seemed to Have Conceived Because of the Use of Estrogen Preparation

	Total number of cases in which drug was administered	Number of conceived subjects	Conception rate (%)
E. T. 2 mg/d.	43	6	14.0
Premarin(20mg one shot)	18	1	5.6
Mestranol 40 γ /d.	11	1	9.1

examined. Although peaks of LH were observed even during the administration of ET, peaks were slightly delayed with Mestranol and were further delayed with Premarin. Changes in the follicular stage induced by the administration of the estrogens were examined from the aspect of BBT (Table 6). When ET was administered, there were hardly any changes from the single administration of Clomiphene (control), and the stage was prolonged slightly by Mestranol and very much by Premarin.

Therefore, suppression of ovulation by ET was slightest. In order that sperms may maintain motility in the genital organs to ascend, judged collectively, 2 mg/day ET or 40 γ /day Mestranol seems appropriate for combination with Clomiphene in clinical use, although it may not be ideal. Table 7 presents subjects who were thought to have conceived by the combination of an estrogen with Clomiphene. The highest conception rate was obtained by the combination of ET. We intend to accumulate more cases

for examination.

Discussion of the Relationship between CM and Sperms in Literature

According to Zanartus et al. (1968²³) in users of Minipill, no sperm was observed in the smear test of the fluid flushing from the fallopian tubes 24 hours after coitus, sperm ascent being interfered, but ovulation was preserved. In other words, unfavorable conditions of cervical mucus were brought about by Minipill. Whitelow (1970²²), attributed the low pregnancy rate among users of Clomid to the cervical factor. Ogawa et al. (1974¹⁰) studied the cervical factor of sterile women. Although Huhner test was negative in most cases in which the quality of CM was poor, it was positive in most of those with normal CM. They pointed out that the CM of sterile women was frequently of poor quality. In addition, they performed a sperm-immobilization test in 8 cases with normal CM but negative Huhner test, and the result was negative in all of them. Isojima (1971³), and Todake (1972²⁰), observed the presence of a sperm-immobilizing antibody in CM. Using crab eating macaques, Jaszczak et al. (1973⁵), studied sperm migration through the uterine cervix during the menstrual cycle. Females bred at mid-cycle were autopsied 3, 6, 12, and 24 hours after coitus for examinations of concentration gradients of spermatozoa and leukocytes in different portions of the cervix. The sperm concentration was maximal in the vagina close to the external os and the ectocervical canal and gradually decreased with proximity to the uterus. Although many spermatozoa were observed 3-6 hours after coitus, these in the cervix had significantly declined at 16-24 hours. In the early follicular phase, sperm transport through the cervix was largely inhibited, and the CM contained large numbers of polynuclear leukocytes mixed with spermatozoa.

In the luteal phase sperm progression toward the uterus was almost completely inhibited. Since immobile sperms were destroyed in the cervix within 4 hours of coitus, the percentage of morphologically abnormal spermatozoa in the uterus was very low. CM acted as a barrier for spermatozoa.

They stated that estrogen and progesterone were greatly involved in the increase or decrease of CM, and that the increases of leukocytes in CM in the early follicular and luteal phases with decreased penetrability of CM considerably inhibited sperm transport.

According to Nishimura et al. (1968^{8,9}), the motility of sperms themselves is not so significant for ascent. The ascent is performed chiefly by contractile movements of the uterus and fallopian tubes, and oxytocin is involved in them. Human sperms ascend in CM at a speed of 1 cm/5 min., and recovery of sperms from the fallopian tubes within 24 hours of coitus is difficult. The author's 3 cases showed no sperms in the fallopian tubes within 6 hours after coitus, supporting their view. They report also that 1/40 of the 60×10^6 sperms ejaculated into the rabbit's vagina passed through the cervix, 1/3 of which were observed in the junction of uterus and fallopian tubes, 1/160 of which in the fallopian tubes, only 1/4 of which at the site of fertilization. The ascent of sperms in the uterine cervix was facilitated by the estrogen administration, so that they reached the site of fertilization in the fallopian tubes. Nevertheless, the numbers of sperms at the site were surprisingly small, and therefore, it was technically difficult to recover sperms selected to small numbers in the fallopian tubes. On the relationship between sperms ascent and CM, Perloff et al., 1964¹¹ pointed out that the estrogen administration resulted increased profuseness and clarity of CM and increased ease of penetration by spermatozoa, but that CM was possible to act as a filter for the intra-genital ascent of abnormal spermatozoa. Thus, there is a close relationship between CM and sperm ascent. Consequently, Clomiphene, exerting an excellent effect on ovulatory induction, essentially possesses antiestrogenic activity which causes unfavorable conditions for CM. For this reason, its pregnancy rate may not rise in parallel. Techniques for preventing unfavorable conditions of CM are being devised. In order to produce favorable conditions for CM without inhibiting ovulation, the use of an estrogen in a suitable dose is required. Sharf et al., 1971¹² combined Quinestrol 50 $\mu\text{g/day}$ (A

new derivative of ethinylestradiol) per os for 10 days from the 6th day of menstrual cycle in 41 subjects with no sperm penetration from among the 180 users of Clomiphene accumulated from January 1967 to the end of April 1969. Quantitative and qualitative improvement of CM was observed in 28 (68.2%) of the 41 cases, and ovulation occurred in 29 (70.7%), and pregnancy in 8 (21.9%). Having been sterile for a long time, these 8 pregnant women did not conceive with Clomiphene alone. They conclude that if failure in conception, in spite of ovulation induced by Clomiphene, is due to the unfavorable conditions of CM, combination of Quinestrol elevates the conception rate. That is, the combination of Quinestrol with strong estrogenic activity resulted in an increase in the volume of CM within 8 days, and ovulation was not inhibited by the dose of 50 $\mu\text{g}/\text{day}$. Insler et al., 1973⁴⁾ studied the following points:

1. Whether administration of exogenous estrogen may successfully counteract the suppressive effect of Clomiphene on the cervical glands,
2. Determination of the dose and timing of administration of estrogen.
3. The effect of the estrogen on the menstrual cycle.
4. Whether estrogen administration may improve the conception rate in patients who previously failed to conceive when treated with Clomiphene alone.

As a result, it was possible to counteract the suppressive effect of Clomiphene on the cervical glands by large doses, 75-150 μg , of estrogen. The combination therapy with Clomiphene and estrogen improved the conception rate without affecting the ovulation rate in subjects who did not conceive by Clomiphene alone. Tajima, 1974²¹⁾ combined 100-150 mg/day of Clomiphene with Quinestrol 50 $\mu\text{g}/\text{day}$ or Epimestrol 5 mg/day. The therapy with Clomiphene and Quinestrol was suitable for mild cases of ovarian dysfunction, such as luteal dysfunction, in which CM was disturbed by Clomiphene. The therapy with Clomiphene and Epimestrol was more meaningful for the increases of FSH and LH than the improvement of CM and was suitable for severe cases in which

ovulation was not induced by Clomiphene alone. Huang et al. (1973²⁾), studied the effect of Epimestrol on serum FSH and LH. The serum levels of gonadotropin before the treatment in those who ovulated with Epimestrol were either normal or lower than normal, and after treatment, the levels of FSH and LH increased significantly. They concluded that Epimestrol was clinically effective as an ovulatory inducer. Seki et al. (1972¹⁵⁾), also performed a combination therapy with Clomid and Epimestrol and concluded that it was effective for induction of ovulation in patients with primary amenorrhea and that it was worthwhile to try it in patients who had failed to ovulate or conceive with Clomiphene alone. They further stated that although Quinestrol was effective only for the improvement of CM, Epimestrol, which sometimes inhibits ovulation, was effective not only for restoring normal cervical mucus after damage by Clomiphene, but also for inducing ovulation. However, there is the following theory, (1968⁹⁾). Certainly, the estrogen administration increases the volume of CM, decreases spinnbarkeit, and elevates the pH to act effectively for sperm ascent. Although CM produced by an exogenous estrogen is abundant in glucose and polysaccharides, the CM in the ovulatory phases is rich in albumin. Thereafter, it contains large amounts of β - and γ - globulins. Hardly any sperms enter the CM in stages other than estrus, and therefore, sperms can be found in the uterus and fallopian tubes only in estrus. In view of these theories, biochemical studies of CM should be performed in the future. In the present study, estrogens were combined in patients who ovulated but did not conceive by Clomiphene alone, resulting in successful conception. Different from the pre-existing Quinestrol and Epimestrol, Estriol, Mestranol, and Premarin used in the present study are commercially available, allowing convenient use. The author's data on the relations of CM to sperms and pregnancy in sterile women are summarized as above mentioned (1975¹⁵⁻¹⁹⁾).

References

- 1) Hiroi, M.: Obstetrical and Gynecological Therapy, 28 : 424, 1974.
- 2) Huang, K. O. En. et al.: Acta Obst. Gynec. Jap., 20 : 8, 1973.
- 3) Isojima, S.: Report of Home Work at the 23rd General Meeting of Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 1971.
- 4) Insler, H. et al.: Obst. & Gynec., 41 : 602, 1973.
- 5) Jaszczak, S. et al.: Am. J. Obst. & Gynec., 115 : 1070, 1973.
- 6) Kayama, K. et al.: The World of Obstetrics and Gynecology, 24 : 374, 1972.
- 7) Kayama, K. et al.: Japanese J. of Fertility and Sterility, 19 : 91, 1974.
- 8) Nishimura, T. et al.: Obstetrical and Gynecological Therapy, 16 : 204, 1968.
- 9) Nishimura, T. et al.: Obstetrical and Gynecological Therapy, 16 : 443, 1968.
- 10) Ogawa, M. et al.: Japanese J. of Fertility and Sterility, 19 : 23, 1974.
- 11) Perloff, W. H. et al.: Am. J. Obst. & Gynec., 88 : 439, 1964.
- 12) Sharf, M. et al.: Am. J. Obst. & Gynec., 110 : 423, 1971.
- 13) Seki, M. et al.: Acta Obst. Gynec. Jap., 19 : 125, 1972.
- 14) Tateno, M.: Japanese J. of Fertility and Sterility, 19 : 42, 1972.
- 15) Tateno, M.: Japanese J. of Fertility and Sterility, 20 : 326, 1975.
- 16) Tateno, M.: Obstetrics and Gynecology, 42 : 1582, 1975.
- 17) Tateno, M.: Sexual Medicine, 2 : (2), 14, 1975.
- 18) Tateno, M.: Japanese J. of Fertility and Sterility, 20 : 89, 1975.
- 19) Tateno, M. et al.: At the 21st General Meeting of the Japanese Society of Sterility in Kobe, 1976.
- 20) Todake, M.: The J. of Clinical Science, 8 : 533, 1972.
- 21) Tajima, C.: J. of the Obstetrical and Gynecological Society, 26 : 601, 1974.
- 22) Whitelow, M. J. et al.: Am. J. Obst. & Gynec., 107 : 865, 1970.
- 23) Zanartu, Z. et al.: Brit. Med. J., 2 : 263, 1968.

不妊婦人の頸管粘液に関する研究

舘野政也

(富山県立中央病院産婦人科)

排卵誘発剤としての Clomiphene citrate は排卵誘発率は高いが妊娠成功率が低いことが知られている。これは Clomiphene の抗エストロゲン作用による頸管粘液(以下 C. M. と記す)量の減量と粘稠性の亢進により精子の上行を阻止するためではないかと考えられる、今回著者はいわゆる Clomiphene 不妊例の妊娠率を向上させるために C. M. の増量作用のある Estrogen 剤を Clomiphene に引きつづいて投与し、排卵を抑制することなく C. M. を好条件とする Estrogen 剤の種類と投与量に検討を加えた結果、次の如き結論を得た。

(1) C. M. の量、結晶形成および Spinnbarkeit の上昇について生殖器内精子の運動率は増加する。

(2) Clomiphene による排卵成功例の妊娠率の不成績は C. M. の不良にその原因があるように思う。

(3) C. M. の改善には Estrogen 剤の併用が有効であるが、これは Premarin 投与により最も良く改善される。しかし Premarin は排卵抑制作用も最強である。Estrilol は C. M. の改善という点では Premarin に劣るが排卵抑制作用は弱い。Mestranol (Devocin) は前記両者の中間に位する。

(4) 臨床的には上記の成績より Estrilol 2.0 mg/day 10 日間の使用が適当である。

(5) Clomiphene 不妊例に Clomiphene 内服に引きつづき Estrilol 2.0 mg/day 10 日間の連用で妊娠率を高めることが可能であった。

(受付: 昭和53年6月7日)

家兎卵管組織における Catecholamine の推移について

Changes in the Catecholamine Content of the Rabbit Oviduct

東邦大学医学部産婦人科学教室

齋 藤 真 一

Shinichi SAITO

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

産業医学総合研究所

守 和 子

Kazuko MORI

Department of Industrial Physiology, National
Institute of Industrial Health

排卵後、卵は卵管内を移動し子宮に着床する。この卵管内卵の移動の調節に、卵管組織内 catecholamine が関与するのかを究明する目的で、排卵周辺から卵が卵管内を移動する時期の、家兎卵管 noradrenaline の経時的な推移を検討した。さらに血中 progesterone を測定し、noradrenaline との関連性を検討した。

卵管 noradrenaline は自然交尾後10時間目に最も減少し、この低レベル傾向は24時間目まで持続している。3日目になると noradrenaline は減少前のレベルに復し、7日目に極く僅かながら増加傾向を示すものの、29日目まで非妊娠時とほぼ同様のレベルを維持している。

このように卵管 noradrenaline は、排卵周辺から卵が卵管内に存在する間は低値を維持し、この時期の卵管機能の制御機構に強く関与している可能性が示唆された。

緒 言

Catecholamine は、adrenaline が副腎髄質ホルモンとして、noradrenaline が交感神経系の化学伝達物質として、中枢を介して排卵現象に関与するなど生殖現象に生理的意義を有している。

Coutinho et al¹⁾は卵管収縮蠕動運動の調節には、catecholamine が重要な役割を果しているのではないかと指摘した。また卵が卵管を通過する際には、estrogen および progesterone などの性ステロイドホルモンによって影響されると同時に、catecholamine の関与が必要であると Bodkhe et al²⁾は力説している。このように卵管機能は catecholamine と密接な関連があるものと思われるが、卵管に対する catecholamine の機能的意

義はまだ推測の域を出ていない点が多い。

そこで、卵が卵管内を移動する時期に、catecholamine の関与が不可欠か否かを探索する目的で、神経興奮の直接的な指標になる組織内 catecholamine の、主として排卵から卵の卵管内移動時の、経時的推移をけい光反応検出器を備えた高速液体クロマトグラフィーにより検索し、あわせて血中 progesterone との関係を検討し、興味ある知見を得たので報告する。

方 法

1) 対象

3 kg 前後の日本在来白色家兎の卵管を使用した。非妊娠時および自然交尾後10時間、15時間、24時間、3日、7日、14日、29日の各時期に、thiopental 麻酔下

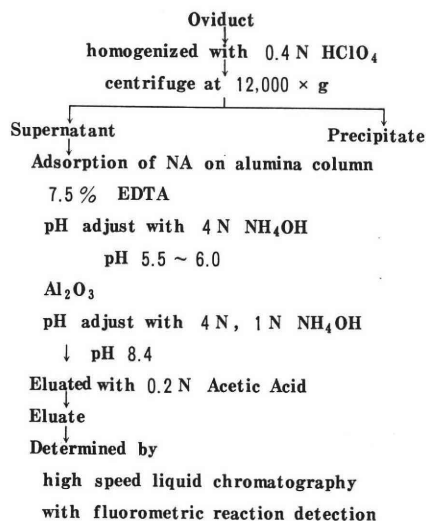


Fig. 1 CA の測定法

で開腹し、それぞれの卵管を摘出した。その組織に付着した脂肪、結合組織、血塊を取り除き、直ちに湿重量を測定した。左右両側の卵管をあわせて1検体とし、catecholamine の測定に供した。

2) 卵管 noradrenaline の測定

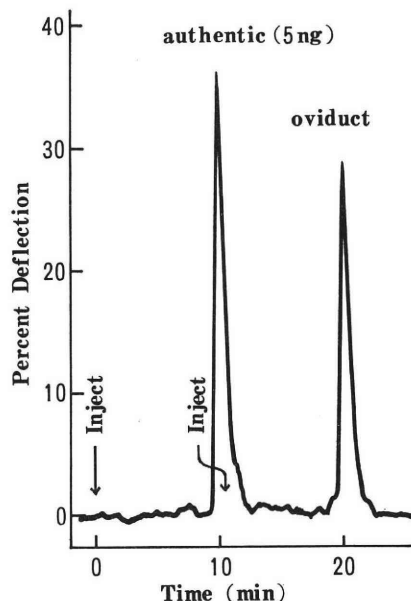
Noradrenaline の抽出はアルミナを用いたカラムクロマトグラフィーで、Fig. 1 の測定手順にしたがい、まず組織片10倍 V/W の冷0.4N 過塩素酸液中で、テフロン homogenizer により3分間 homogenize した。Homogenate は0°C、12,000×g にて15分間遠沈し、この除蛋白された上清に7.5% EDTA 2ml を加え、さらに4N および1Nアンモニア水で pH 5.5~6.0にした後、すばやく2g の活性アルミナを加えて7分間攪拌した。次に1Nアンモニア水で pH 8.4に調整し、5分間攪拌した。このアルミナをカラム(内径11mm)に移し、冷却した25ml の蒸留水で2回洗った。その後アルミナに吸着された noradrenaline を0.2N 酢酸12ml で溶出した。溶出速度は1.0ml/min とした。この酢酸溶出液50 μ l をけい光反応検出器を備えた高速液体クロマトグラフに注入し、自動的に noradrenaline を分析した³⁾。なお、けい光反応は trihydroxyindole (THI) 法によった。高速液体クロマトグラフィーの条件およびそのクロマトグラムは Fig. 2 に示した。この方法による noradrenaline の回収率は79%で、再現性も良好であった。

3) 採血および血中 progesterone の測定

麻酔下に下大静脈血を採取し、血清中 progesterone は前回と同様の方法⁴⁾で測定した。

成 績

1) 卵管組織における norodrenaline の動態



Column: Zipax SCX (2.1 mm × 50 cm)
Column temperature: 40°C
Mobile phase: 0.05 M NaH₂PO₄
Flow rate: 0.8 ml/min
Sample size: 50 μ l
Apparatus: automated CA analyzer
(Turner fluorometer 111,
 λ_{ex} 430 nm, λ_{em} > 510 nm)

Fig. 2 NA のクロマトグラム

卵管 noradrenaline は Table 1 のように交尾後10時間目より減少し、この低レベル傾向は24時間目まで持続している。交尾後10時間目に noradrenaline は最も減少し、非妊娠時の約1/2に減少した(P < 0.05)。交尾後3日目になると、noradrenaline は減少前のレベルに復し、7日目に極く僅かながら増加傾向を示すものの、29日目まで非妊娠時とほぼ同様のレベルを維持している。

2) 血中 progesterone の動態 (Table 1)

血清中 progesterone は交尾後すみやかに増加し、いったん妊娠すると妊娠経過にともない増量した。

考 案

卵管機能は estrogen や progesterone などの性ホルモンによつて影響されると同時に、自律神経系と密接な関連を有している^{5,6)}。したがって自律神経系の機能の unbalance は卵管運動障害を惹起し、卵輸送、着床に大きな障害をもたらすものと思われる。

ヒト卵管の自発性活動は月経中と卵胞期の初期に強まり、排卵に接近するにしたがつて減弱し、黄体期においても弱まる¹⁾。さらに、in vivo で noradrenaline を投

Table 1 家兎における Noradrenaline と Progesterone の変化

	非妊時	交尾後						
		10時間	15時間	24時間	3 日	7 日	14 日	29 日
卵管 Noradrenaline ($\mu\text{g/g}$ wet tissue)	1.45 ± 0.19	0.78* ± 0.08	1.22 ± 0.09	0.95 ± 0.08	1.44 ± 0.15	1.62 ± 0.18	1.54 ± 0.01	1.37 ± 0.16
血清 Progesterone (ng/ml)	0.54 ± 0.04	1.06 ± 0.09	0.82 ± 0.10	2.13 ± 0.55	3.20 ± 0.49	6.26 ± 0.91	7.73 ± 1.40	8.34 ± 1.45

* Significantly different from nonpregnant ($p < 0.05$) Mean \pm S.E.M. n = 5

与すると卵胞期の卵管自発性活動は活発になるところから²⁾、卵管収縮運動の調節は、卵巣ステロイドホルモンによる control の他に、卵管の局所的な adrenergic nerve terminals からの noradrenaline の放出の多寡にも起因し、黄体期に卵管活動が弱まるのは、卵巣ステロイドホルモンの増量が、noradrenaline の放出に対して抑制的に作用するためとされてきた。しかしながら、最近ヒト卵管組織の noradrenaline は黄体期に増量し、血中 progesterone と正の相関をすると報告され³⁾、Coutinho 一派^{1,4)}の説と矛盾する見解が発表されるようになってきた。家兎の場合はヒトと相違し、逆に排卵後に卵管の自発運動は亢進する⁵⁾。これは卵管の性周期的な収縮運動が種属によつて異なることを物語っている。このように卵管収縮運動—catecholamine—ホルモン系の因果関係は報告者により未だ見解の一致をみず、特に卵管収縮運動の制御機構に介在する catecholamine の変化の機序および機能的意義は明らかでない。

本実験の家兎における観察では、卵管 noradrenaline は交尾後10時間目、すなわち排卵周辺で最も低下し、卵が峽部を移動中、ないしは峽部に停滞している時に低値を持續していた。したがつてこの結果は、卵管組織内の noradrenaline は卵が卵管内に存在する時に、卵管機能に対して何らかの重要な役割を演じている可能性を強く示唆している。Bodkhe et al²⁾も過排卵処置による実験から、家兎卵管 noradrenaline は、非妊娠時は峽部 noradrenaline が膨大部より高いが、妊娠を契機として排卵頃からその後約3.5日位まで峽部 noradrenaline は逆に減少すると報告し、本実験の成績もこれとほぼ合致している。

家兎では、卵が卵管内で受精してから子宮内に着床するまで、約7日前後を要し、この初期の卵は発育する段階で種々の栄養物質を要求し、それに応じて卵管内環境は刻々と変化している。排卵周辺から卵が卵管内に存在する間、卵管組織自体の adrenergic nerve terminals は局所的に noradrenaline の放出を減少させる。この卵管 noradrenaline の減少は卵の輸送を調節する卵管機能に影響をおよぼし、特に卵管平滑筋に作用して、筋

収縮活動が異常に亢進するのを抑制し、卵が迅速に子宮に到達することを防ぎ、卵を卵管内に一時保留し、卵管環境に順応させ、初期の卵が順調に発育するのに役立つものと思われる。

血中 progesterone は妊娠の経過にともない増量してくるので、卵管 noradrenaline と血中 progesterone との間には特別な関係は認められなかつた。しかし著者⁴⁾は家兎排卵期の血中 estradiol は最も低下し、かつ極く微量まで減少することを既に認めているので、卵管 noradrenaline と血中 estrogen 濃度とが互いに強く相関しあうように思われた。

家兎卵管 noradrenaline をけい光反応検出器を備えた高速液体クロマトグラフィーにより測定し、その動態および意義について検討した。このような排卵周辺から卵が卵管内を移動する時期における卵管 catecholamine の動態を解明し、さらに部位別に自律神経系と各種ホルモンとの相互作用の関係を追求することにより、卵管機能に対する catecholamine の作用は次第に明らかになるであろう。

(本研究の要旨は第23回日本不妊学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Coutinho, E. M. and Maia, H.: The influence of the ovarian steroids on the response of the human fallopian tubes to neurohypophyseal hormones in vivo. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 108: 194, 1970.
- 2) Bodkhe, R. R., and Harper, M. J. K.: Changes in the amount of adrenergic neurotransmitter in the genital tract of untreated rabbits and rabbits given reserpine or iproniazid during the time of egg transport. *Biol. Reprod.* 6: 288, 1972.
- 3) 守 和子: カテコールアミン, インドールアミン, LC-けい光分析, P, 139, 講談社, 東京, 1978.
- 4) 齊藤真一: 家兎卵管采の RNA 合成におよぼす Estrogen の影響, 日不妊会誌, 21: 155, 1976.
- 5) Coutinho, E. M., Maia, H., and Filho, J.

- A. : Response of the human fallopian tube to adrenergic stimulation. *Fertil. Steril.* 21 : 590, 1970.
- 6) Howe, G. R., and Black, D. L. : Autonomic nervous system and oviduct function in the rabbit, *J. Reprod. Fert.* 33 : 425, 1973.
- 7) Dujovne, A. R., Laborde, N. P., Carril, L. M., Cheviakoff, S., Pedroza, E. and Rosner, J. M. : Correlation between catecholamine content of the human fallopian tube and the uterus and plasma level of estradiol and progesterone. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 124 : 229, 1976.
- 8) Salomy, M., and Harper, M. J. K. : Cyclical changes of oviduct motility in rabbits. *Biol. Reprod.* 4 : 185, 1971.

Changes in the catecholamine content of the rabbit oviduct

Shinichi Saito

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

Kazuko Mori

Department of Industrial Physiology,
National Institute of Industrial Health

The purpose of this study is to examine how

the egg transport through the rabbit oviduct is regulated by changes in the concentration of catecholamine in the oviduct and also to explore whether serum progesterone levels are related to catecholamine in the oviduct.

Results indicate that the concentration of noradrenaline was significantly lower at 10 hours after mating than at estrus or control values and lasting until following 24 hours.

This decreased level of noradrenaline has a tendency to rise again in the next 3 days to the level at estrus. Thereafter they remain precoital levels until following 29 days. Levels of serum progesterone rise rapidly following mating. No correlation is observed between oviductal noradrenaline and serum progesterone.

These findings suggest that the egg transport through the oviduct may be operated by low levels of noradrenaline in the oviduct.

(受付: 昭和53年8月14日)

当教室における不妊外来統計

Statistical Studies on the Infertile Women in Our Clinic

岡山大学医学部産婦人科学教室

藤村 健次 相良 祐輔 野上 一郎
Kenji FUJIMURA Yusuke SAGARA Ichiro NOGAMI
秋本 暁久 関場 香
Teruhisa AKIMOTO Kaoru SEKIBA

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama
University, Medical School

昭和36年から42年までの7年間と、昭和50年から51年までの2年間に岡大不妊外来で治療した不妊患者の妊娠例について検討を行なった。原発性不妊(11.0%から18.6%)、続発性不妊(10.1%から26.5%)と両者とも昭和50年群において有意に妊娠率の増加が認められた。不妊原因は機能性不妊、排卵障害が1位、2位を占めていた。不妊原因別の妊娠率では排卵障害(23.8%から41.5%)と、機能性不妊(8.7%から23.8%)と両者とも昭和50年群で有意に妊娠率の増加が認められた。治療法は、昭和36年群で「Estrogen HCG」療法が28.1%、卵管刺激20.8%が多く、昭和50年群では Clomid, Sexovid などの排卵誘発剤が28.1%、また Vitamine E と Clomid, Sexovid 併用が35.6%を占め、卵管刺激は18.6%であった。昭和50年群の妊娠率の増加は排卵誘発剤(Clomid, Sexovid)と Vitamine E の効果によると考えられる。

はじめに

筆者らの外来では育児を希望して受診する患者数は昭和30年代後半に比較して近年増加の傾向にある。なかでも不妊期間が短い夫婦の受診頻度が増加している。一方で、最近の不妊症の治療法、検査法においても発展がめざましく、特に排卵誘発剤の開発には目をみはるものがあり、これまで排卵誘発は不可能と考えられてきた患者のなかにも、排卵の誘発のみならず、妊娠の可能性も見出せるようになってきた。さらには各種ホルモンの微量測定法の進歩から、より詳細な病態把握や、新しい系統的な排卵誘発法の組み合わせが可能になってきた。こうした時代の変遷に伴って、岡大不妊外来においても、検査法、治療法に変化がみられ、今回こうした不妊外来のあり方を検討する目的で、不妊症治療の究極の目的である妊娠成功例について、昭和36年から昭和42年までの7年間と、昭和50年から昭和51年までの2年間とを比較検討した。

対 象

昭和36年より昭和42年までの7年間(以下、昭和36年

群と略す)と、昭和50年から昭和51年までの2年間(以下、昭和50年群と略す)に岡山大学医学部産婦人科不妊外来を受診した、それぞれ1399人、595人を対象とした。そのうち妊娠した151人、129人について、原発性不妊と続発性不妊とに分けて不妊原因別にその妊娠率を比較検討した。

成 績

(1) 不妊患者の原発性不妊、続発性不妊、並びに妊娠率の頻度(表1、表2)

昭和36年群では、原発性不妊症1102例(78.8%)、続発性不妊症299例(21.2%)であり、その割合は約4:1であった。一方妊娠率をみると、原発性不妊症11.0%、続発性不妊症10.1%であり、両者の間に妊娠成立に関し推計学的な有意差は認められなかった。

昭和50年群では、原発性不妊症365例(61.3%)、続発性不妊症230例(38.7%)でこの割合は約3:2で、続発性不妊症の比率が前回に比べて増加する傾向がみられる。また妊娠率は原発性不妊症18.6%、続発性不妊症26.5%となり、昭和36年群の各々と比較すると、原発性不妊症1.69倍、続発性不妊症2.62倍の増加で、表2の*、

表 1 症例数と妊娠率 (S. 36~42)

	症 例 数	妊 娠 例 数	妊 娠 率
原発性不妊	1102(78.8)	121	11.0
続発性不妊	297(21.2)	30	10.1
計	1399(100)	151	10.8

表 2 症例数と妊娠率 (S. 50~51)

	症 例 数	妊 娠 例 数	妊 娠 率
原発性不妊	365(61.3)	68	18.6*
続発性不妊	230(38.7)	61	26.5**
計	595(100)	129	21.7

* P=0.005 ** P=0.005

表 3 不妊原因 (S. 36~42)

	例 数	率
Ovarian	212	15.2
Uterine	115	8.2
Fallop. tube	139	9.9
Male Oligo.	52	3.7
Azo.	117	8.4
Func. Steril.	391	27.9
Mix.	13	0.9
Not exam.	360	25.7
計	1399	100.0

表 4 不妊原因 (S. 50~51)

	例 数	率
Ovarian	106	17.8
Uterine	24	4.0
Fallop. tube	49	8.2
Male Oligo.	50	8.4
Azo.	29	4.9
Func. Steril.	235	39.5**
Mix.	3	0.5
Not exam.	99	16.6
計	595	100.0

* P=0.005 ** P=0.005

**に示す如く、推計学的に有意に増加していた。

(2) 不妊症の原因別頻度 (表 3, 表 4)

表に「Ovarian」と区分してあるものは排卵障害を中

心に卵巣因子に不妊の原因の求められるものを意味し、「機能的な不妊」は不妊検査を行なつたが、明らかな器質的異常を認められないもので、なおかつ2年以上妊娠しないものである。「mix」とあるのはクッシング症候群などの如く明らかに性腺系以外の内分泌疾患のあるものを含み、「子宮因子」とあるものは、子宮に異常の認められるもの、「卵管因子」とあるものは卵管通過障害のあるものを意味する。「男性因子」とあるものは、精液検査において異常を認められたもの、「not exam」とあるものは不妊検査不十分例である。このような不妊の原因について、その頻度を検討すると、

昭和36年群では、機能的な不妊391例(27.9%)が一番多く、次いで排卵障害例212例(15.2%)となり、以下男性因子169例(12.1%)であり、そのうちわけとして乏精子症52例(3.7%)、無精子症117例(8.4%)であった。卵管因子139例(9.9%)、子宮因子115例(8.2%)、他の内分泌疾患を伴う所謂「mix」13例(0.9%)、検査不十分な「not exam」は360例(25.7%)となっている。

昭和50年群においては、機能的な不妊235例(39.5%)と一番多く、これはこの年代の他の原因に比較して推計学的に有意に多いことが示された(表4の*参照)。次いで排卵障害例106例(17.8%)となっている。以下男性因子79例(13.3%)であり、そのうちわけとして乏精子症50例(8.4%)、無精子症29例(4.9%)、卵管因子49例(8.2%)、子宮因子24例(4.0%)、「mix」3例(0.5%)、「not exam」99例(16.6%)であった。両期間ともに機能的な不妊が一番高率にみられ、次いで排卵障害が高率を占めており、その他の原因も頻度は同じであり、不妊外来における不妊原因のパターンは、昭和36年以來変化のないことが明らかとなった。しかしながら、両群に一番多い機能的な不妊は、昭和36年群に比べ、昭和50年群に推計学的に有意に増加していることが明らかとなった(表4の**参照)。

(3) 不妊原因別の妊娠率(表5, 表6)

不妊原因別に各々の妊娠率を比較した。排卵障害例について検討すると、昭和36年群の妊娠率は原発性不妊24.4%、続発性不妊17.5%であり、両者間に有意差は認められなかった。

昭和50年群の妊娠率は、原発性不妊39.4%、続発性不妊45.7%で続発性不妊に妊娠成功率が高い傾向がみられた。

昭和36年群と昭和50年群の2群を比較すると、原発性不妊では妊娠率が24.4%から39.4%と増加の傾向にあり、続発性不妊でも17.5%から45.7%と増加の傾向がみられた。

さらに排卵障害例について年次の妊娠率の変化を検討

表 5 原発, 続発不妊の妊娠率

(S. 36~42)

	原発性不妊 (%)	続発性不妊 (%)	計 (%)
Ovarian	172(42)24.4	40(7)17.5	212(49)23.8
Uterine	94(17)33.9	21(5)23.8	115(22)19.1
Fallop. tube	100(12)12.0	39(5)12.8	139(17)12.2
Male			
Oligo.	43(4)9.3	9(3)33.3	
Azo.	112(4)3.6	5(0)0	169(11)6.5
Func. Steril.	294(28)9.5	97(6)6.2	391(34)8.7
Mix.	13(4)30.8	0	13(4)30.8
Not exam.	274(10)3.6	86(4)14.7	360(14)3.9
計	1102(121)11.0	297(30)10.1	1399(151)10.8

表 6 原発, 続発不妊の妊娠率

(S. 50~51)

	原発性不妊 (%)	続発性不妊 (%)	計 (%)
Ovarian	71(28)39.4	35(16)45.7	106(44)41.5
Uterine	12(0)0	12(1)8.3	24(1)4.2
Fallop. tube	25(3)12.0	24(4)16.7	49(7)14.3
Male			
Oligo.	38(4)10.4	12(3)25	79(7)8.9
Azo.	29(0)	0(0)	
	**	***	****
Func. Steril.	134(29)21.6	101(27)26.7	235(56)23.8
Mix.	3(0)0	0	3(0)
Not exam.	53(4)7.5	46(10)21.7	99(14)14.1
計	365(68)18.6	230(61)26.5	595(129)21.7

* P=0.025 ** P=0.005 *** P=0.005
**** P=0.005

すると, 昭和36年群23.8%, 昭和50年群41.5%となり, この両者間には推計学的な有意差があり, 排卵障害例の妊娠率は昭和50年群において有意に増加していることが認められた(表6の*参照).

機能性不妊における妊娠率を検討すると, 昭和36年群の妊娠率は, 原発性不妊9.5%, 続発性不妊6.2%であり, この両者間には推計学的には差が認められなかった.

昭和50年群の妊娠率は原発性不妊21.6%, 続発性不妊26.7%であり, 昭和36年群と同様, 原発性, 続発性不妊の違いによる妊娠率への影響は認められない.

昭和36年群と昭和50年群の両群間の機能性不妊の妊娠率を検討すると, 昭和36年群8.7%, 昭和50年群23.8%となり, 妊娠率は有意に昭和50年群が増加しているのが明らかになった(表6の****参照). さらにこれを原発性不妊と続発性不妊とに分けて検討すると, 原発性不妊は9.5%から21.6%と有意に増加がみられた(表6の**

参照). また続発性不妊でも6.2%から26.7%と有意に増加していた(表6の***参照). しかも原発性不妊の増加は12.1%, 続発性不妊の増加20.5%と, 続発性不妊の妊娠率の増加が有意に大きくなっているものも示された.

子宮因子の妊娠率の変化をみると, 昭和36年群の妊娠率は, 原発性不妊33.9%, 続発性不妊23.8%と原発性不妊に高率であったが, 有意差は認められなかった.

昭和50年群では, 原発性不妊0%, 続発性不妊8.3%と続発性不妊が多かったが, 昭和36年群と同様に有意な差はなかった.

昭和36年群と昭和50年群の2群を比較すると, 原発性不妊では33.9%から0%と減少の傾向にあり, 続発性不妊でも23.8%から8.3%と減少の傾向が示された.

さらに子宮因子の年次的妊娠率の変化では, 昭和36年群19.1%, 昭和50年群4.2%となり, 減少する傾向が認められた.

卵管因子について妊娠率を検討すると, 昭和36年群の妊娠率は原発性不妊12.0%, 続発性不妊12.8%と両者の間には有意差はなかった.

昭和50年群では原発性不妊12.0%, 続発性不妊16.7%となり, 昭和36年群と同様, 推計学的に差がみられなかった.

昭和36年群と昭和50年群の両群の比較では, 原発性不妊は, 両群とも12.0%で変化なく, 続発性不妊は夫々12.8%, 16.7%であり, 有意な変化はみられなかった.

さらに卵管因子の年次的変化では, 昭和36年群12.2%, 昭和50年群14.3%と, 両群間の妊娠率の変化に有意差は認め得なかった.

男性因子について検討すると, 昭和36年群の妊娠率は, 原発性不妊5.2%, 続発性不妊21.4%で両者間に有意差はなかった. 昭和50年群の妊娠率は原発性不妊5.9%, 続発性不妊25%であり, 有意差は認められなかった.

昭和36年群と昭和50年群の両群の比較では, 原発性不妊は5.2%から5.9%, 続発性不妊は21.4%から25%と, 大きな変化もなく, 推計学的にも有意差はみられなかった.

以上の結果より, 妊娠率の変化が推計学的に有意性が認められたものは, 機能性不妊および排卵障害例には昭和50年群における妊娠率が推計学的に有意に増加していること, さらに機能性不妊においては, 原発性不妊, 続発性不妊に分けて検討しても, 各々に, 昭和50年群で妊娠率の増加が推計学的に有意であった. このことから, 排卵誘発剤等の効果が充分であったことが推測される.

(4) 昭和36年群と昭和50年群における妊娠成功例の治療法(表7, 表8)

表 7 妊娠成立に効果ありと考えられた治療 (S. 36~42)

治 療 法	%
Cyclic estrogen progesterone	6.4
Cyclic gonadotropine	9.7
Estrogen+HCG	28.1
Progesterone	6.4
甲状腺末, Corticoids 等	14.1
卵管刺激	20.8
AIH	5.7
休 薬	3.3
そ の 他	5.0
計	100.0

表 8 妊娠成立に効果ありと考えられた治療 (S. 50~51)

治 療 法	%
クロミッド { 単 独	11.7
{ +V. E.	24.0
セキソビッド { 単 独	8.6
{ +V. E.	11.6
クロミッド+セキソビット	7.8
ヒュメゴン	0.8
ロメダ	3.1
ビタミンE { 単 独	3.9
{ +クロミッド, セキソビット	35.6*
卵管刺激	18.6
AIH	1.6
休 薬	7.0
そ の 他	1.6
計	100.0

* P=0.05

表 7 は昭和36年群の治療法を示したものである。

「Estrogen と HCG」併用が28.1%と一番多く、次いで卵管刺激が20.8%であり、以下「甲状腺末, Corticoids 等」14.1%、「Cyclic gonadotropine」9.7%、「Cyclic Estrogen Progesterone」6.4%、Progesterone 6.4%、AIH 5.7%、休薬3.8%であった。昭和36年群の治療法のうちで、妊娠成功例のホルモン治療群とその他の治療群との間には有意差は認められなかった。又、薬物治療で最も効果の良いことを推測させる「Estrogen と HCG」28.1%と、薬物以外で最も効果のあったと考えられる卵管刺激法20.8%の間にも有意な差はみられなかった。

表 8 は昭和50年群の治療法を示している。多いものは、Clomid 治療35.7%、Sexovid 治療20.2%である

が、このうちには「Clomid と V. E.」併用が24.0%、「Sexovid と VE」併用が11.6%含まれている。妊娠成功例のなかで、これら排卵誘発剤(Clomid, Sexovid)と V. E. を併用している頻度は35.6%となる。また卵管刺激は18.6%であった。直接的排卵誘発法としては、Clomid 単独11.7%、Sexovid 単独8.6%、Clomid, Sexovid 併用7.8%、ヒュメゴン0.8%で合計すると28.9%となり、治療のうちでは排卵誘発によるものが一番多かった。また妊娠成功例で VE の投与を受けているものは、全体では39.5%となり、排卵誘発剤単独群よりも多かった。そこで、Clomid あるいは Sexovid 単独投与例 (20.3%) と、これら排卵誘発剤と VE 併用例 (35.6%) について検討すると、推計学的に有意差が認められ (表 8 の * 参照)、VE は排卵誘発剤の効果発現に何らかの役割を果す可能性が示されたと考えられる。

考 案

不妊外来の受診患者の内訳を検討すると、原発性不妊と続発性不妊の比については、一般に原発性不妊が多いとされ、植村²⁾は原発性不妊66.3%、続発性不妊33.7%、伊東³⁾は原発性不妊66%、続発性不妊34%、高田⁴⁾は原発性不妊51.9%、続発性不妊48.1%と報告している。これら諸家の報告と比較して、当科においても、原発性不妊、続発性不妊の割合は、昭和36年群では、原発性不妊78.8%、続発性不妊21.2%であり、昭和50年群では、原発性不妊61.3%、続発性不妊38.7%となり両期間とも原発性不妊が多かった。また当科においては、続発性不妊は昭和36年群の21.2%から、昭和50年群の38.7%と増加が認められ、近年では、不妊外来の続発性不妊患者は増える傾向にあると考えられ、このことは東出等⁵⁾も報告している。

原発性不妊と続発性不妊の妊娠率の比較では、原発性不妊に妊娠率が高いとするもの⁶⁾、続発性不妊に妊娠率が高いとするもの⁷⁾があるが、当科においては、昭和36年群では、原発性不妊11.0%、続発性不妊10.1%で有意差はみられず、昭和50年群では、原発性不妊18.6%、続発性不妊26.5%でやはり推計学的に有意差は認めなかった。

不妊原因と妊娠率については、すでに多数言及されており、機関ごとに多少の違いがある。当科においては既述の如く不妊原因を、「卵巣因子」「子宮因子」「卵管因子」「男性因子」「機関性不妊」「mix」、その他に分けて検討を行なった。不妊原因は両期間ともに機関性不妊が一番多くみられ、昭和36年群では27.9%、昭和50年群では39.5%を占め、次いで卵巣因子 (排卵障害) が昭和36年群の15.2%、昭和50年群の17.8%を占めており、この

両者の頻度は増加したが、その順位は変わらず、しかも、男性因子、卵管因子、子宮因子、「mix」は頻度の年次推移は殆んど同じであり、不妊原因の順位のパターンに変化は全く認められなかつた。

不妊原因別の妊娠率については、最近の統計では、排卵障害例において高い妊娠率を占めた東出⁵⁾、三上⁶⁾の報告のように、当科においても排卵障害例は、昭和36年群と昭和50年群を比べると、23.8%から41.5%と推計学的に有意に増加していた(表6の*参照)。

機能性不妊については、昭和36年群と昭和50年群の両群間の妊娠率の変化をみると、昭和36年群8.7%、昭和50年群23.8%となり、妊娠率は昭和50年群で有意に増加していることが明らかであつた(表6の****参照)。さらに原発性不妊、続発性不妊に分けて検討すると、原発性不妊では9.5%から21.6%と増加しており、続発性不妊でも6.2%から26.7%と増え、昭和50年群において、原発性不妊、続発性不妊ともに推計学的に有意に増加していた(表6の**, ***参照)。しかも妊娠率の増加の割合は、原発性不妊では増加12.5%、続発性不妊では増加20.5%となつており、続発性不妊の妊娠率の増加の割合が有意に大きくなつてきていることも示された。

子宮因子について妊娠率の変化を検討した結果では、昭和36年群の19.1%から昭和50年群の4.2%となり、昭和50年群において妊娠率が減少している傾向が認められたが、これは岡山大学産婦人科教室では、吉田ら⁷⁾の提唱した子宮造影による分類の徹底化等から、子宮因子をより厳密に診断できるようになつた事が強く影響している可能性がある。

卵管因子においては、昭和36年群と昭和50年群とにおいて、妊娠率に有意の差は認められなかつた。

男性因子においても、卵管因子と同様、検討した両期間において妊娠率の変化に有意性は認めなかつた。

次に妊娠成功例の治療法を検討してみた結果において、昭和36年群では「Estrogen と HCG」併用が28.1%で一番多く、次いで卵管刺激20.8%で、以下「甲状腺末、Corticoids 等」、「Cyclic Gonadotropine」の順で多くみられた。また昭和50年群では、Clomid, Sexovid 等の排卵誘発剤による治療が最も多く28.9%であつた。また VE と排卵誘発剤を併用したものは35.6%に達した。卵管刺激は18.6%であり、薬物療法と異なつて卵管刺激は両期間において妊娠率に有意ある変化を認めないが、妊娠成功例の治療法の中では、年次的な変遷に影響されず、常に上位にあり、その効果の良いことが示された。

以上の結果より昭和50年群に有意に妊娠率の改善のみられた排卵障害例は Clomid, Sexovid といった排卵誘発剤の開発によるところが大きいと考えられる。また

VE を排卵誘発剤と組み合わせることが一層薬剤の効果をも高める可能性も示唆された。また昭和50年群において、不妊の原因が機能性と考えられるものの中で、続発性不妊の妊娠率が良いということは、原発性不妊症に比較して、続発性不妊症には性腺系機能障害の程度の軽いものがより多く包含されていることを推測させる。しかもこれらの妊娠率が推計学的に有意に高いことは開発された排卵誘発剤や、それと VE 併用療法はきわめて効果が高いといつてよいと考えられる。今後は一方で進歩する臨床検査法により、さらに個々の病態把握を的確なものとし、今回の統計から新しい不妊外来の治療法を系統づけることによつて一層の妊娠率の改善、向上を期したい。

文 献

- 1) 吉田俊彦, 武田佳彦, 升本敬一, 相良祐輔: 吉田式造影器に依る子宮卵管造影, 特に頸管ならびに内子宮口の形態について, 日不妊会誌, 10(3): 69, 1965.
- 2) 植村次雄, 鴻崎次夫, 塩島令儀, 鈴木直行, 吉川絹子: 不妊患者の結婚年齢, 既往妊娠に関する統計学的考察, 日不妊会誌, 18(3): 188, 1973.
- 3) 伊東武久, 宮内文久, 木戸雄一, 右田満明, 福田栄: 最近2年間の当科不妊クリニックの現況, 日不妊会誌, 21: 188, 1976.
- 4) 高田 久: 農村都市における不妊症の実態, 日不妊会誌, 19: 137, 1974.
- 5) 東出香二, 下須賀洋一, 万羽 進, 成田 収: 最近の当教室における不妊外来統計, 日不妊会誌, 22: 208, 1977.
- 6) 加藤 俊, 岡本 元, 宮原通義, 井手ノ橋, 松尾雅治: 女性不妊症の外来臨床統計と妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 16: 362, 1971.
- 7) 三谷 茂, 中島唯夫, 柳下 晃, 島田 清, 柄沢和雄, 足立康弘, 加口直衛, 堀江 純, 吾妻博, 遠藤正枝, 高梨武良夫: 最低における当院の不妊外来患者の統計的観察, 日不妊会誌, 14: 37, 1969.
- 8) 三上正憲, 植村次雄, 鈴木直行, 高口二郎, 塩島令儀: 当教室における不妊クリニック統計, 日不妊会誌, 22: 43, 1977.

Statistical studies on the infertile women in our clinic

Kenji Fujimura, Yusuke Sagara,
Ichiro Nogami, Teruhisa Akimoto
and Kaoru Sekiba

Department of Obstetrics and Gynecology,
Okayama University, Medical School

The statistical observation on the successful

pregnant cases of the infertile patients who had treatment in our clinic for seven years (1961-1967) and for two years (1975-1976) was examined.

The pregnancy rate of primary sterility in 1975-1976 increased from 11.0% to 18.6% compared with in 1961-1967, and that of secondary sterility also increased from 10.1% to 26.5%. Both of them were statistically significant.

On the causes of sterility, the functional sterility was the highest incidence of the sterility factors, and the ovulation failure was the second incidence of them.

As to the change of the pregnancy rate for the sterility factors from 1961-1967 to 1975-1976, the ovulation failure increased from 23.8% to 41.5% in the pregnancy rate, and the functional

sterility increased from 8.7% to 23.8% in them. Both of them showed the statistically significant increase in 1975-1976.

As regard the treatment for the pregnant cases in the sterility, combination therapy (Estrogen, HCG) was 28.1% and tubal stimulation was 20.8% in 1961-1967. Clomiphene citrate and Cyclofenil therapy was 28.1%, Vitamine E and Clomiphene citrate, Cyclofenil therapy was 35.6% and tubal stimulation was 18.6% in 1975-1976.

It was suggested that the significant increase of the pregnant rate in 1975-1976 was due to the efficacies of Clomiphene citrate, Cyclofenil and Vitamine E.

(受付：昭和53年 4 月26日)

不妊外来における臨床統計的観察

Statistical Study on Sterility Clinic

群馬大学医学部産科婦人科学教室 (主任：五十嵐正雄教授)

品田孝夫 竹中恒久 横田佳昌
Takao SHINADA Tsunehisa TAKENAKA Yoshimasa YOKOTA

大和田信夫 阿美邦栄*
Nobuo OWADA Kuniharu AMI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of
Medicine, Gunma University, Maebashi
(Director: Professor, Masao Igarashi)

* 現所属 群馬県伊勢崎市, 伊勢崎病院産婦人科

市立伊勢崎病院産婦人科不在外来において昭和45年10月1日より昭和50年9月30日までの5年間に、不妊を主訴として来院し、検査、治療のできた189例の婦人について臨床統計的観察を行なった。その結果、不妊患者の全外来患者数に対する割合は2.05%であった。原発不妊の方が続発不妊より多く、約1.6倍であった。年齢は25~26歳にピークがあつたが、平均年齢は、原発不妊が27.4±3.6歳、続発不妊が29.1±4.1歳であった。来院までの不妊期間のピークは1~2年にあり、結婚後1年未満でも不妊を主訴として来院する患者が認められた。不妊の原因では排卵障害が20例(10.6%)と少なく、機能性不妊が117例(61.9%)と多いのが特徴であつた。妊娠率は卵巣因子で20例中9例(45%)、機能性不妊は117例中53例(45.3%)と高く、これに対して卵管因子および男性因子では妊娠は0であつた。なお全体の妊娠率は189例中65例で34.4%であつた。治療法別では、排卵障害婦人では clomiphene 療法が、機能性不妊では cyclofenil 療法、Rubin test または HSG 検査及び rebound 療法により妊娠する例が多かつた。不妊期間が短いほど、特に2年未満は妊娠率が高く、また原発不妊よりも続発不妊の方が妊娠率が高かつた。妊娠の経過は、結果が不明なもの12例を除くと、分娩したもの53例中42例(79.2%)、流産したもの11例(20.8%)であつた。

I. 緒言

群馬大学医学部附属病院より約18kmの地点で伊勢崎市にある市立の200床を有する総合病院、伊勢崎病院産婦人科において、昭和45年10月より不妊外来を開設し、昭和50年9月までに合計189例の不妊患者を検査治療したので、妊娠経過も含めて、臨床統計的検討を行つた。

II. 対象および方法

昭和45年10月1日より昭和50年9月30日までの5年間に不妊を訴えて来院した患者は201例であつたが、このうち検査治療のできた189例を対象として調査した。不妊原因検査法としては、基礎体温、頸管粘液、子宮内膜生検、Rubin test 又は HSG (子宮卵管造影)、月経血

の結核菌培養等を系統的に行つた。また男性因子は原則として精液検査を行い、精子数 50×10^6 個/ml 運動率60%以上を正常とした。

III. 結果

1) 不妊症の頻度 (表1)

全外来患者数に対する割合は1.60%から2.64%の間にあり、平均は2.05%であつた。

2) 原発、続発不妊の割合 (表2)

昭和46年10月から1年間を除き、各年度とも原発不妊の方が多く、全体の原発不妊：続発不妊の割合は1.6:1であつた。

3) 年齢 (図1)

原発不妊では25~26歳にピークを示す分布を示した

表 1 不妊症の頻度

	全 外 来 患 者 数	不妊症の新患者数	不妊症の頻度
S 45年10月～46年 9 月	1667	44	2.64%
46年10月～47年 9 月	1782	45	2.53%
47年10月～48年 9 月	2066	33	1.60%
48年10月～49年 9 月	2202	43	1.95%
49年10月～50年 9 月	2095	36	1.72%
計	9812	201	2.05%

表 2 原発不妊・続発不妊の別

	原発不妊	続発不妊	計
S 45年10月～46年 9 月	24	18	42
46年10月～47年 9 月	22	22	44
47年10月～48年 9 月	20	10	30
47年10月～49年 9 月	29	11	40
49年10月～50年 9 月	21	12	33
計	116	73	189

表 3 当科受診までに他医受診の有無

	原発不妊	続発不妊	計
当科が初診のもの	88(75.9%)	59(80.8%)	147
他医を受診したもの	28(24.1%)	14(19.2%)	42
計	116	73	189

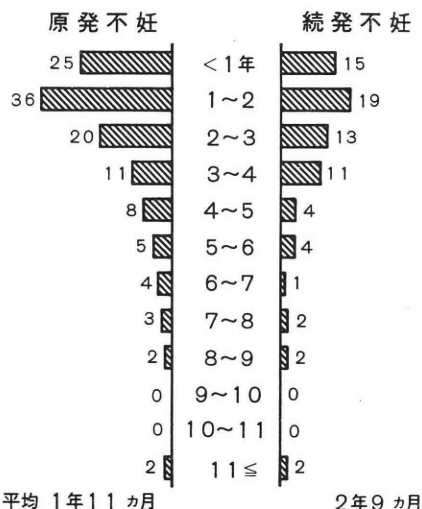


図 2 不妊期間

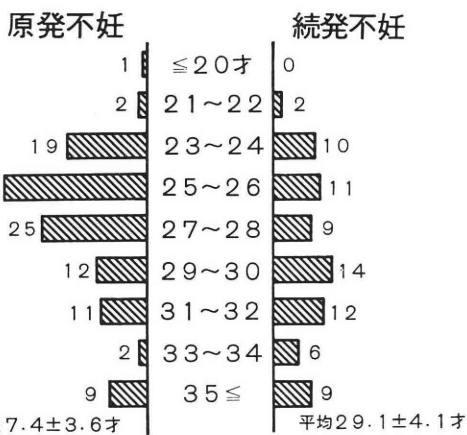


図 1 年齢分布

が、続発不妊ではピークは認められなかった。平均年齢は原発不妊が27.4±3.6歳であり、続発不妊が29.1±4.1歳であり、両者の間で約2歳のひらきがあつた。

4) 当科受診までに他医受診の有無 (表3)

当科を受診する前に他医を受診したか否かの調査では、原発不妊で約24%、続発不妊で約19%の患者が他医を受診していた。

5) 不妊期間 (図2)

当科受診までの不妊期間は、原発、続発不妊とも1～2年にピークがあり、次に1年未満、2～3年の順であつた。また平均では原発不妊が1年11ヵ月、続発不妊が2年9ヵ月であつた。なお、不妊を訴えて来院した患者を全て不妊症として取扱つたので、1年未満の患者数

表 4 不妊の原因

	原発不妊	続発不妊	計
卵巣因子	11(9.5%)	9(12.3%)	20(10.6%)
卵管因子	3(2.6%)	4(5.5%)	7(3.7%)
子宮因子	0(0%)	3(4.1%)	3(1.6%)
頸管因子	1(0.9%)	1(1.4%)	2(1.1%)
男性因子	16(13.8%)	3(4.1%)	19(10.1%)
機能性不妊	76(65.5%)	41(56.2%)	117(61.9%)
不明	9(7.8%)	12(16.4%)	21(11.1%)
計	116	73	189

が40例 (全体の約21%) という比較的多い結果となつたが、このうち14例 (約7%) は結婚後6ヵ月以内であつた。

6) 不妊の原因 (表4)

不妊の検査で原因のわからない、いわゆる排卵性の機能性不妊 (「機能性不妊」という術語の criteria は学者により異なり明確を欠いているが、私共は仮りに「排卵性月経があり両側卵管が疎通し、子宮に筋腫その他の異常を認めず、精液所見も正常のもの」を「機能性不妊」とよぶことにした。したがつて、いわゆる黄体機能不全もこの機能性不妊に含まれることになる。) が半数以上

表 5 不妊原因と妊娠成立

	原発不妊		続発不妊		計	
	例数	妊娠(成功率)	例数	妊娠(成功率)	例数	妊娠(成功率)
卵巣因子	11	5(45.5%)	9	4(44.4%)	20	9(45.0%)
卵管因子	3	0(0%)	4	0(0%)	7	0(0%)
子宮因子	0	0(0%)	3	1(33.3%)	3	1(33.3%)
頸管因子	1	0(0%)	1	1(100%)	2	1(50.0%)
男性因子	16	0(0%)	3	0(0%)	19	0(0%)
機能性不妊	76	31(40.8%)	41	22(53.7%)	117	53(45.3%)
不明	9	0(0%)	12	1(8.3%)	21	1(4.8%)
計	116	36(31.0%)	73	29(39.7%)	189	65(34.4%)

表 6 治療別妊娠成功例

	原発不妊	続発不妊	計
Clomiphene	9(5)	4(3)	13(8)
Cyclofenil	8(0)	11(1)	19(1)
Rebound 療法	6	2	8
Rubin test 又は HSG	7	9	16
HCG	0	2	2
その他	6	1	7
計	36	29	65

() 排卵障害婦人

をしめ、原発不妊で76例(65.5%)、続発不妊で41例(56.2%)、両者合わせて117例(61.9%)を示した。これに対し排卵障害のある卵巣因子が原発不妊で11例(9.5%)、続発不妊で9例(12.3%)、合計20例(10.6%)と少ないのが特徴であった。なお原因の重複は3例に認められ、男性因子と卵管因子の重複が2例、子宮因子と卵管因子の重複が1例であり、それぞれ男性因子と子宮因子の中に分類してある。男性因子の頻度が10.1%と低かったのが特徴的であった。

7) 不妊原因と妊娠成立(表5)

妊娠成立は卵巣因子では20例中9例45%、機能性不妊では117例中53例45.3%と高率を示したが、卵管因子および男性因子では1例も妊娠が認められなかった。なお全体の妊娠率は189例中65例34.4%となった。

8) 治療別妊娠成功例(表6)

妊娠例65例についての治療別分類である。()で排卵障害婦人数を示してある。排卵障害婦人の妊娠成功例は9例で、このうち8例はclomipheneによるものであった。排卵のある婦人ではcyclofenil療法とRubin testまたはHSG検査後の妊娠が多く、それぞれ18例および16例認められた。次にrebound療法による妊娠が8例、また治療しない周期の妊娠が7例認められた。

表 7 治療別妊娠成功例(機能性不妊について)

	原発不妊	続発不妊	計
Clomiphene	4	1	5
Cyclofenil	8	9	17
Rebound 療法	6	2	8
Rubin test 又は HSG	7	9	16
HCG	0	0	0
その他	6	1	7
計	31	22	53

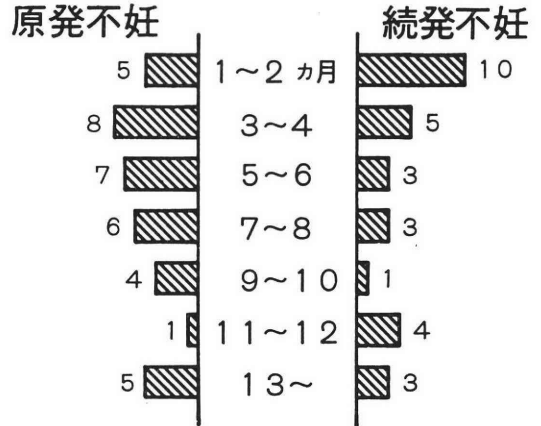


図 3 初診後妊娠成立までの期間

次に対象の189例中117例61.9%をしめる機能性不妊についての妊娠成功例の結果を別にまとめると表7の様になる。cyclofenil療法17例、Rubin testまたはHSG検査後16例、rebound療法後8例、clomiphene療法5例、その他7例の計53例となる。この際用いたcyclofenil療法とは、月経周期第5日目より1日100mgのcyclofenilを5日間投与するもの¹⁾、またclomiphene療法とはcyclofenilと同じ期間50mgを投与する方法である。

9) 初診後妊娠成立までの期間(図3)

原発不妊では受診後1~2ヶ月5例、3~4ヶ月8例、5~6ヶ月7例、7~8ヶ月6例となり、3~4ヶ月に小さなピークがある。これに対し、続発不妊では、受診後1~2ヶ月で妊娠したものが10例と多く、3~4ヶ月が5例でこれに次ぎ、受診後間もなく妊娠する例の多いのが特徴であった。

10) 不妊期間と妊娠率(図4)

黒いバーが不妊患者数、白いバーが妊娠例を示してある。原発不妊、続発不妊ともに不妊期間の短かいものほど妊娠しやすい。原発不妊では不妊期間が2年未満と2年以上で明らかな差が認められた。これに対し、続発不

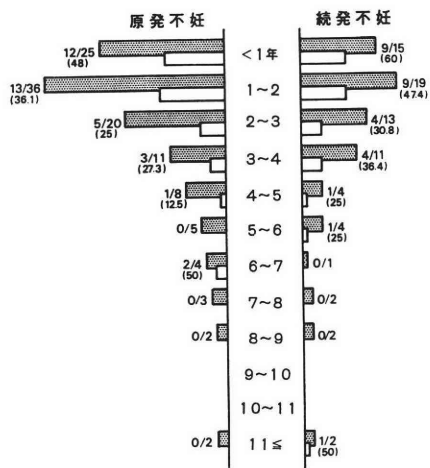


図 4 不妊期間と妊娠率

表 8 妊娠成立後の経過

	原発不妊	続発不妊	計
分娩	24 (66.7%)	18 (62.1%)	42 (64.6%)
自然流産	6 (16.7%)	5 (17.2%)	11 (16.9%)
不明	6 (16.7%)	6 (20.7%)	12 (18.5%)
計	36	29	65

分娩に至ったもののうち

- 双胎 1例
- 帝王切 7例 (うち1例死産)

妊では、不妊期間 2 年未満と 2 年以上ではやはり差があるが、2~4 年の不妊期間のあるものでも 30% 以上の妊娠率であり、一般的に原発不妊よりも妊娠しやすい結果が示された。

11) 妊娠成立後の経過 (表 8)

原発、続発不妊の差はほとんどない。65 例中 42 例 (64.6%) は分娩したことが確認された。また流産した例は 11 例で 16.9% となる。また 12 例 (18.5%) の妊娠経過は不明であった。分娩に至った 42 例中、双胎が 1 例認められたが、これは clomiphene により排卵誘発し、その周期に妊娠した排卵障害婦人であった。また死産が 1 例あったが、これは胎児切迫仮死のため帝王切したが、死産になったもので、奇形等は認められなかった。なお不明の 12 例を除き、53 例に対する流産の割合は計算上約 21% となる。表 9 は 53 例の機能性不妊の妊娠成立後の経過を示すものである。53 例中、分娩したもの 36 例 (67.9%)、流産したもの 8 例 (15.1%)、不明 9 例 (17.0%) となり、大体、表 8 の結果と同じで、排卵障害婦人と機能性不妊の妊娠経過の間では明らかな差は認められなかった。

表 9 妊娠成立後の経過 (機能性不妊について)

	原発不妊	続発不妊	計
分娩	21 (67.7%)	15 (68.1%)	36 (67.9%)
自然流産	5 (16.1%)	3 (13.6%)	8 (15.1%)
不明	5 (16.1%)	4 (18.1%)	9 (17.0%)
計	31	22	53

IV. 考 案

1 年間の不妊患者の外來患者総数に対する割合は 1.60% から 2.64% で、平均 2.05% となった。諸家²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾の報告に比べると、大学病院等特殊な病院を除けば、大体 2% 前後であり、平均的といえる。

原発不妊、続発不妊の割合は 1.6 : 1 であつた。これは他の報告⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾に比べやや続発不妊の多い傾向が認められた。また、年齢分布は原発不妊では 25~26 歳にピークがあり、約 70% の患者は 23~28 歳であつた。これに対し続発不妊ではこの様なピークはなく、23 歳から 32 歳にわたって広い分布を示した。この現象は小畑他⁸⁾、伊東他⁴⁾の報告と同様であつた。

当科受診前に他医を受診したか否かの調査では、原発不妊で約 24%、続発不妊で約 19% の患者が他医を受診していた。これらのほとんどは診療所であつたが、数人は他の総合病院という患者もみられた。

不妊期間は不妊の定義期間は不妊の定義上問題となる所であるが、今回は不妊期間に関係なく、不妊を訴えている患者すべてを対象とした。その結果原発、続発不妊とも不妊期間は 1 年以上 2 年未満にピークがあり、次いで 1 年未満、2 年以上 3 年未満の順であつた。1 年未満が 189 例中 40 例 (21%) にのぼり、このうち 14 例 (7%) は 6 カ月以内であつた。この結果は結婚を基準として不妊期間を計算している関係上、最近結婚以前から同棲生活をしているカップルが比較的多くなつた為と考えられる。

不妊の原因では、一連の検査で原因のわからない、いわゆる排卵性の機能性不妊婦人が半数以上 (189 例中 117 例 61.9%) をしめたのが特徴で、これに対し、排卵障害のある卵巣因子は 20 例 (10.6%) と少ないのが特徴であつた。これは群大附属病院が比較的近くにあり、排卵障害婦人の多くはそちらに通院しているものと考えられる。野嶽、沢田¹⁰⁾が不妊因子の頻度を多くの報告から概括して推定したデータによれば、男性因子約 25%、女性因子 75% で、女性因子のうちわけは排卵障害約 15%、卵管因子約 30~44%、子宮因子約 10~15%、頸管因子約 10% とされている。この統計が日本の平均と考えられるので、これと比較すると、排卵障害例の率は全国平均より

やや少ない結果となる。

不妊原因別の妊娠率は、排卵障害で45%、機能性不妊で45.3%と高率を示したが、卵管因子および男性因子では1例も妊娠例が認められなかった。また全体の妊娠率は34.4%と高率となった。楠田他¹¹⁾(31.9%)、金岡他¹²⁾(31.7%)の妊娠率の高い報告と比べても高率である。これは、不妊期間に関係なく、結婚後1年未満でも不妊を主訴とした患者すべてを不妊症としてあつたことも関係している可能性があるが、私共と同じ定義で統計を出した伊東他⁴⁾の報告の25.7%よりも高い。

治療別に妊娠成功例をみると、排卵障害婦人の妊娠は clomiphene による治療がほとんどであるが、これは大部分の患者の治療に clomiphene を用いたためである。排卵のある婦人では、cyclofenil の少量投与療法¹³⁾、rebound 療法¹³⁾¹⁴⁾、Rubin test または HSG 撮影等の検査により妊娠する例が多かった。このうち、患者の多い機能性不妊についてみても cyclofenil 療法、Rubin test または HSG 撮影後、rebound 療法による妊娠が多い。cyclofenil 療法とは月経周期の第5日目より1日100mg の cyclofenil を5日間投与する方法をくりかえして行うもので、特に卵胞期の長い稀発排卵の傾向のある婦人に有効で、卵胞発育が順調になると同時に、排卵日が周期16日目位に一定となることにより、有効な性交日を決めやすい利点がある¹³⁾。また効果のあつた rebound 療法は五十嵐の報告¹³⁾¹⁴⁾にしたがって黄体機能不全傾向のある患者を中心に行つたものである。Rubin test または HSG 撮影後に多くの妊娠が認められたことは、これが、検査の他に治療効果もあることが、他の報告と同じく¹⁵⁾確認された。

初診後妊娠までの期間は原発不妊が3~4カ月にピークがあり、これは一連の検査が終り、有効と思われる治療を始めてまもなく妊娠する例が多いためと思われる。これに対して続発不妊では、受診後1~2カ月で妊娠したものが多く、これは原発不妊よりも妊娠しやすいものが多く、不妊についての説明指導のみで妊娠するものや、また Rubin test 等の検査後妊娠する例が比較的多いためと考えられる。全体としては受診後1年以内の妊娠が65例中57例(87.7%)と高率を示している。他の報告者⁴⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾の報告でも1年以内がそれぞれ71.9%、68.5%、36.9%、67.9%と高率を示している。

不妊期間と妊娠率の関係では、原発不妊においては不妊期間が2年未満と2年以上では明らかな差が認められ、これに対して続発不妊では不妊期間との関係が比較的薄い。林⁹⁾によれば、結婚後6カ月で65%が、1年後で81%が、2年後で90.5%が妊娠するが、このうち2年を経ても妊娠しない9.5%は更に2~3年を経ても妊娠

するものが少ないという。このことから考えれば、原発不妊においては不妊期間が2年未満の場合では自然にも妊娠できる夫婦が含まれているため妊娠率が高いともいえる。

妊娠の予後については65例中、分娩42例(64.6%)、流産11例(16.9%)、不明12例(18.5%)となるが、不明を除くと53例中流産が11例21%となり、一般の妊娠の流産率が10~15%といわれているが¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、これよりも高率である。不妊症の妊娠の流産率を比べると、高野他¹⁵⁾の25.6%より低いが、楠田他¹¹⁾の流産16.7%、不明14.9%と大体同率である。ただし楠田他の報告と違い、排卵障害婦人と機能性不妊婦人の妊娠の予後について差は認められなかった。

(五十嵐正雄教授のご校閲に感謝します)

文 献

- 1) 品田孝夫, 横田佳昌, 根岸正勝, 中村 淳: 日不妊会誌, 20: 292, 1975.
- 2) 田中哲郎, 園田重則, 池田裕人, 野母晋平: 日不妊会誌, 9: 254, 1964.
- 3) 赤須文男, 西田悦郎, 村田孝一, 金城国弘, 小出春樹, 炭屋治郎, 久江清一: 日不妊会誌, 12: 36, 1967.
- 4) 伊東武久, 宮内文久, 木戸雄一, 右田満明, 福田栄: 日不妊会誌, 21: 189, 1976.
- 5) 館野政也: 日不妊会誌, 17: 43, 1972.
- 6) 飯田和質, 栗野利春, 荒木克己: 産婦実録, 24: 65, 1975.
- 7) 五十嵐正雄, 保坂 久, 佐藤昭吾, 小沢陸男, 藤間幸道: 日不妊会誌, 6: 92, 1961.
- 8) 小畑 義, 石原貞尚, 東山秀声, 村上 旭, 岡田弘二: 日不妊会誌, 18: 45, 1973.
- 9) 林 基之: 不妊症とその治療, 南山堂, 東京, 1964, p. 25.
- 10) 野嶽幸雄, 沢田喜彰: 鈴木雅洲他編, 現代産科婦人科大系9(不妊症, 避妊), 中山書店, 東京, 1970, p. 52.
- 11) 楠田雅産, 立山浩道, 熊本照央, 中村正彦: 日不妊会誌, 17: 274, 1972.
- 12) 金岡 毅, 岡田悦子, 清水潤司, 森 巍, 関場香: 日不妊会誌, 18: 99, 1973.
- 13) 五十嵐正雄: 日産婦誌, 9: 343, 1957.
- 14) Igarashi M.: Fertil. and Steril 8: 362, 1957.
- 15) 高野 昇, 清水三郎, 高見沢裕吉: 日不妊会誌, 20: 383, 1975.
- 16) Eastman, N. J. and Hellman, L. M.: William's Obstetrics (13th editor) Appleton-Century-Crefts, N. Y. 1970, p. 503.
- 17) Greenhill, J. P. and Friedman, E. A.: Obstetrics W. B. Saunders Comp. Philadelphia 1974, p. 366.
- 18) Browne, J. C. M. and Dixon, G.: Antenatal care. J. & A. Churchill, London 1970, p. 81.

Statistical study on sterility clinic in
Isesaki city hospital,

**Takao Shinada, Tsunehisa Takenaka,
Yoshimasa Yokota, Nobuo Owada
and Kuniharu Ami**

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Gunma University
Maebashi

(Director : Professor Masao Igarashi)

Sterility causes and other factors were statistically analysed on the sterile women who visited the sterility clinic of Isesaki City hospital from October 1970 to September 1975. The total number of sterile women during 5 years was 189. This corresponded to 2.05% of the total number of out-patients during the same period. Among this total 189 cases, primary sterility were 116 (61%), and secondary sterility were the remaining 73 cases (39%).

The average age upon initial consultation was 27.4 ± 3.6 years in primary sterile women, and was 29.1 ± 4.5 years in secondary sterile women. The average sterile period after the marriage or previous pregnancy was about two years in primary sterile women, and 3 years in secondary sterile women, but 40 women visited the clinic within 1 year after marriage.

After systematic examination for sterility,

unknown cause, namely ovulatory functional sterility was found in 117 of 189 women (61.9%), ovarian and male factors were about 10% each, and the remaining factors (tubal, cervical, uterine) were 2~7%.

After the treatment of these women, 65 women became pregnant, and pregnancy rate was 34.4%. The pregnancy rate in the sterile women with ovarian factor (ovulatory failure) and ovulatory functional sterile women were high, each rate was 45% and 45.3%. No pregnancy was found in the sterile women with tubal or male factors. The pregnancy rate was high in the women having shorter sterile period, especially high in the women having the sterile period within 2 years. The pregnancy rate was high in the secondary sterile women than in the primary sterile women.

The treatments which succeeded in having pregnancy were mostly clomiphene therapy in the women with ovarian factor, and cyclofenil or rebound therapy in the ovulatory functional sterile women. As HSG or kymoinsufflation resulted in pregnancy in 16 cases (13.7%) of ovulatory functional sterile women, it was thought that these diagnostic examinations have therapeutic effects.

79.2% of total pregnant women terminated as full term delivery, but 20.8% were aborted.

(受付 : 昭和53年 4 月28日)

子宮外妊娠の臨床像について

Statistical Studies on the Ectopic Pregnancy in Our Hospital

仙台市永井病院

古賀 詔子 永井 泰 永井 宏
Shoko KOGA Tai NAGAI Hiroshi NAGAI

Nagai Hospital, Sendai

昭和46～51年までの6年間に当院で手術施行した子宮外妊娠46例についての臨床像の検討を行なった。初診時外妊患者は25～34歳までと妊娠第4～7週までの患者とが大半を占めた。既往歴は人工妊娠中絶術が67.4%、虫垂炎が34.8%であったが、直前回妊娠との関係は人工妊娠中絶は28.3%と必ずしも高率ではなかつた。最終月経より外妊症状発現までの期間は50日以内が大半を占めた。初診時内診所見はダグラス窩圧痛56.5%、付属器腫瘍26.1%であった。ダグラス窩穿刺の陽性率は75.9%で諸家の報告に比し低率を示した。外妊の種類では卵管流産が45.7%と卵管破裂の32.6%を上まわつた。初診より確定診断までは初診当日が25例で最も多く、最長期間は27日であった。転医例は41.3%に認められた。子宮内容除去時の絨毛の確認は診断を確定に導く基本的事項と考えられた。

I. はじめに

子宮外妊娠は日常最も遭遇しやすい産婦人科疾患の一つであるが、種々の非定型的病態を示す場合が多く、その臨床像は多様である。しかし本症についての第一線医療機関よりの系統的観察の報告は少ない。当院は外来100名、病室40床の産婦人科専門病院であるが、この度昭和46年より昭和51年までの6年間に当院で手術施行した子宮外妊娠46例についての臨床像を検討したので報告する。

II. 臨床成績

1) 年齢別発症分布

子宮外妊娠患者の発症年齢分布は25歳から29歳までが34.8%、ついで30歳から34歳までが30.4%となっている。初妊年齢とも云える20歳から24歳までは18.7%と低率を示した。また40歳以上に3例、十代には2例の外妊がみられた(図1)。

2) 初診時妊娠週数

外妊患者の初診時妊娠週数を図2に示す。妊娠週数第4週から第7週までが73.4%と最も多かつた。ついで第8週から第11週までが15.2%であつた。また0週から第3週までが3例にみられた。しかしこれら3例に関しては最終月経認定の問題が残される。比較として正常妊娠

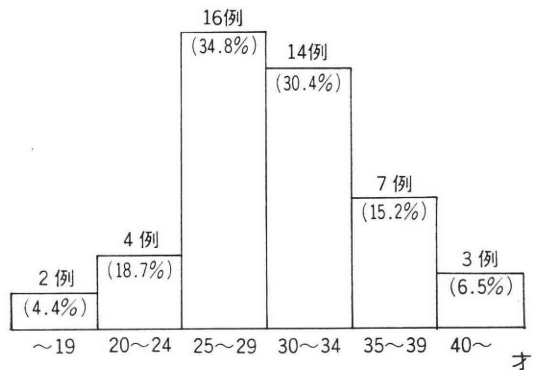


図1 外妊患者の年齢分布

初診時妊娠週数を図3に示した。

3) 既往妊娠と既往手術 (表1)

経産が28例60.9%、未産が18例39.1%であつた。未産のうち初妊は6例13.0%であり、経妊12例はすべて人工妊娠中絶の経験者であつた。

既往手術では、人工妊娠中絶術が31例67.4%、ついで虫垂炎16例34.8%、卵巣嚢腫6例13.0%の順となつてゐる。子宮外妊娠の反復は2例4.3%であつた。

4) 外妊の直前回妊娠

子宮外妊娠患者の既往妊娠を外妊直前回の妊娠で検討した(図4)。正常分娩が18例39.1%と最も多く、ついで

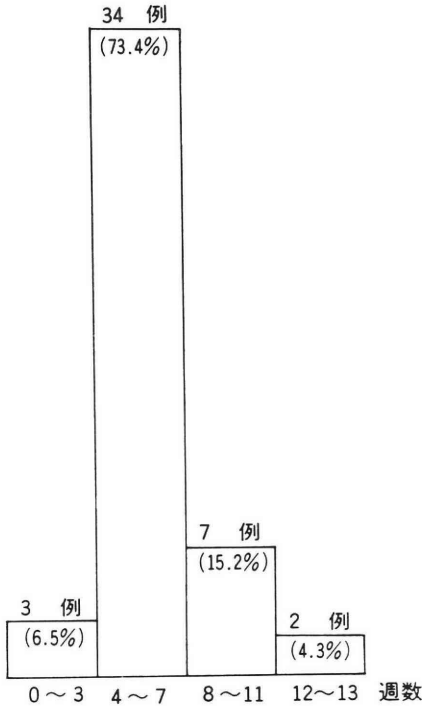


図 2 外妊患者の外來受診時妊娠週数

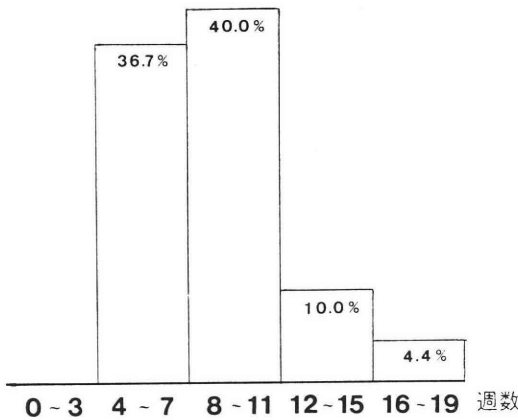


図 3 正常妊娠の初診時妊娠週数

人工妊娠中絶13例28.3%，流産と未妊がそれぞれ6例13.0%づつであった。

5) 外妊症状と症状発現までの期間

最終月経第1日より外妊症状発現までの期間を示す(表2)。性器出血と下腹部痛が最も多くそれぞれ78.3%にみられた。かかる症状発現までの期間は21日から30日が23例50.0%で、ついで31日から40日が19例41.3%となっており、大半が50日以内に症状発現をみている。また最終月経第1日より10日以内の症状発現は10例21.7%、71日~72日目の症状発現は7例15.2%であった。

表 1 外妊患者の既往妊娠と既往手術

既往手術	既往妊娠	初妊 (6例)	経妊 (12例)	経産 (28例)	計 (46例)
虫垂炎		2	2	12	16(34.8%)
卵巣嚢腫		2	2	2	6(13.0%)
子宮外妊娠				2	2(4.3%)
その他の腹腔外手術				2	2(4.3%)
人工妊娠中絶術			12	19	31(67.4%)
無し	し	3		2	5(10.9%)

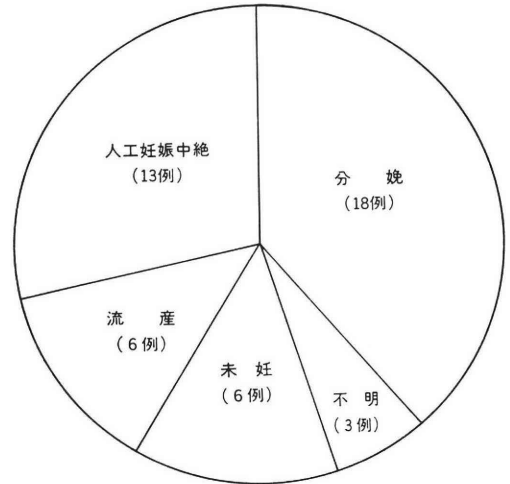


図 4 外妊の直前回妊娠・分娩の種類

6) 初診時内診所見

外妊患者の初診時内診所見を図5に示す。ダグラス窩圧痛は26例56.5%，ついで付属器腫瘍12例26.1%，付属器圧痛10例21.7%の順になっている。一方、初診時外妊を思わせる内診所見の得られなかつた(所見なし)は6例13.0%であつた。

7) 子宮外妊娠の補助診断

内診、臨床像で子宮外妊娠の可能性を強く疑つた場合補助診断により確定診に導くわけであるが、我々は妊娠反応、ダグラス窩穿刺、HSG、子宮内膜組織診を利用している(図6)。妊娠反応は46例中34例73.9%に行ない、その陽性率は47.1%であつた。ダグラス窩穿刺の陽性率は75.9%であつた。HSGは46例中18例に施行、77.8%に外妊を示唆する所見を得た。子宮内膜組織診は12例26.1%の利用率であつた。子宮外妊娠の特有組織所見といわれる Arias-Stella 反応は4例に認められた。

8) 外妊確定診断に最も有効であつた方法

我々が子宮外妊娠の確定診断に至つた方法を示す(図7)。従来通り内診とダグラス窩穿刺が最も多く21例、ついで HSG の順になっている。開腹時3例は急性腹

表 2 最終月経より外妊症状発現までの期間

期間(日)	0~10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	71~72	計
性器出血	4	4	11	6	6	2	1	2	36(78.3%)
下腹部痛	4	5	9	8	4	2	1	3	36(78.3%)
腰痛	2	1	2	2				1	9(19.6%)
嘔気・嘔吐				2				1	5(10.9%)
眩暈			1	1					2(4.3%)
計	10 (21.7%)	10 (21.7%)	23 (50.0%)	19 (41.3%)	10 (21.7%)	4 (8.7%)	2 (4.3%)	7 (15.2%)	

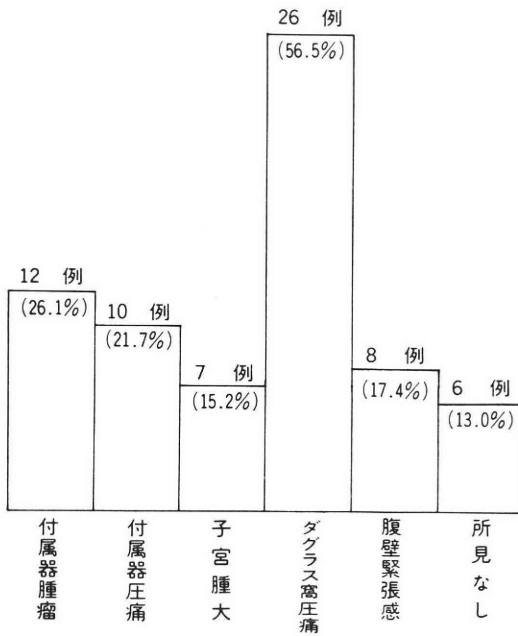


図 5 外妊患者の初診時内診所見 (総数46例)

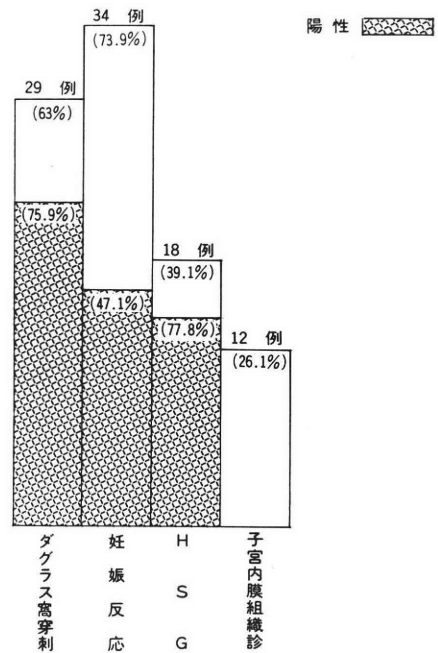


図 6 子宮外妊娠と補助診断

症で開腹手術適応とし、手術施行時に初めて子宮外妊娠の診断に至った症例である。

9) 子宮外妊娠の種類と頻度

手術により確認した子宮外妊娠の形態は卵管流産が21例45.7%，外妊の慢性型でもある子宮後血腫が8例17.4%，卵管破裂が15例32.6%である(図8)。

10) 外来受診日より診断確定までの期間

子宮外妊娠患者の初診当日より診断確定までの期間は初診当日が25例54.3%と最も多く、6日以内に87.0%が診断に至っている。しかし27日にもわたる長期の経過観察の症例も認められた(図9)。かかる例は転院しやすく、その実態を図10に示した。他医からの転院は19例41.3%もあり、人工妊娠中絶術後に性器出血や腹痛を訴えての来院は6例、流産手術後の転院は1例であった。

III. 考 察

外妊の発症年齢分布に関する戦前と戦後の諸家の報告は多少差異がある。我々の成績は25歳から29歳までが34.8%と最も多く、戦後に報告された諸家の成績に準じている。また40歳以上に3例の外妊がみとめられ、高齢層といえども診断に注意を要することは重要と思われる。10代の外妊は2例4.3%であり、下村らの報告に比し高率を示した。初診時妊娠週数は第4週から第7週までが73.4%と最も多かつたが、正常の妊娠群に比して(図3)早期受診の傾向がみられ、前臨床的自覚の存在が示唆される。既往妊娠では未産18例39.1%であり、小原の統計26.2%より頻度が高いが、岩崎らの成績46.2%より低率であった。既往手術では人工妊娠中絶術が

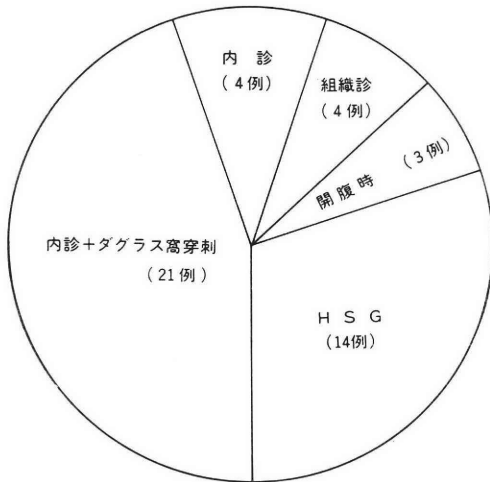


図 7 診断に最も有効であった方法

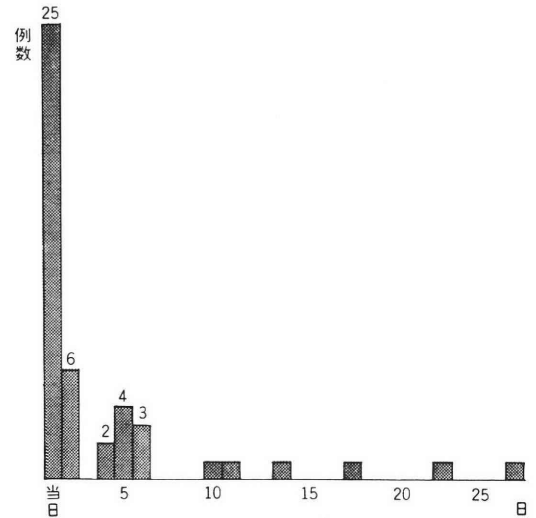


図 9 外来受診初日より診断確定までの期間

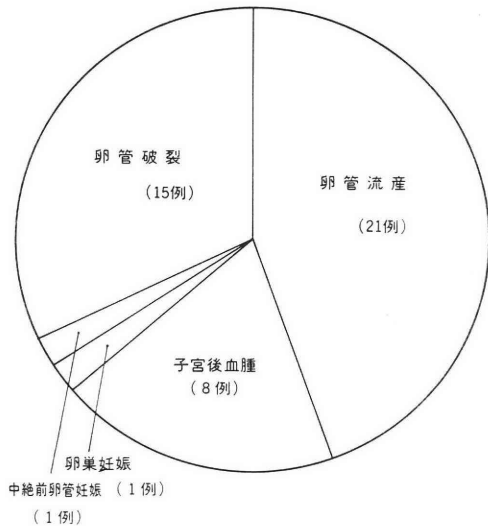


図 8 子宮外妊娠の種類(型)と頻度

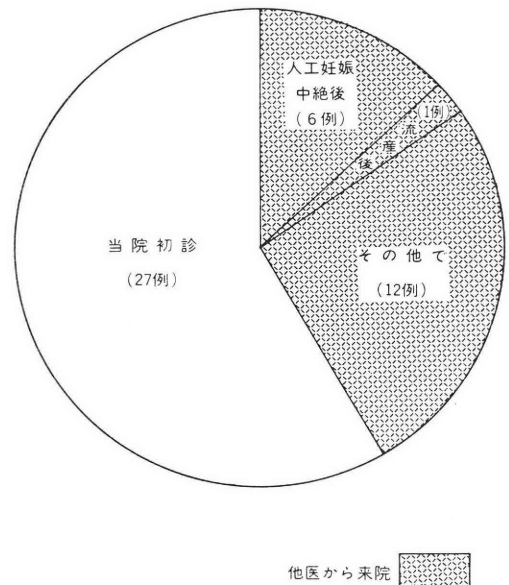


図 10 子宮外妊娠患者の転医例

67.4%と諸家^{1,2,3)}の報告に比し高率を示した。また虫垂炎の術後も34.8%と諸家報告¹⁾に比し高率を示したことが注目される。以上より卵管炎関連疾患と外妊の発生が関係を有するのであることが推察される。外妊の反復は4.3%であり、これは一般的発生率である。既往手術としては人工妊娠中絶術が高率を示した。しかし既往妊娠中より外妊の直前回の妊娠について検討した結果、正常分娩が最も多く、ついで人工妊娠中絶の結果となった。これは沢崎ら⁴⁾の人工妊娠中絶が直前回の妊娠中占める比率として必ずしも高くなく、外妊の成因としての人工妊娠中絶との関係は更に検討を要するとの主張に一致している。外妊の直前回妊娠は自然流産が13.0%と少すものの、続発不妊の最終妊娠では自然流産が約半数弱

を示しているが、双方の差は人工妊娠中絶の割合によるものであろうかとも考えられた。

外妊の臨床症状としては性器出血と下腹部痛が従来の報告の如く高頻度を示すことから、この2症状を2大初発症状と云うことが出来よう。臨床症状発現までの期間は21日から30日が50.0%、31日から40日までの41.3%で従来の報告^{1,2,3)}の如く50日以内に圧倒的に多い。一方最終月経第1日より10日以内に症状の発現した例が21.7%にみられたが、これは早期に異和感を訴える傾向とともに、最終月経の判定に問題がある場合をも再検討しなければならぬ。さらに71日から72日も無症状で経過した

例が7例もあつたが、慎重な経過観察が必要であると同時に突然起こるであろう異常症状に対して十分な患者指導を怠つてはならない。

子宮外妊娠の際の内診は非常に重要で、諸検査所見に優先する場合が少くない。故に内診所見の解析は最も重要な事項の一つである。外妊患者の初診時内診所見はダグラス窩圧痛が半数に認められ、最多頻度の所見であつた。本所見が得られた場合は腹腔内液様物質貯溜による腹膜刺激と考えられ、卵管炎、卵巣囊腫捻捻転などの鑑別も必要となってくる。しかし本所見が外妊診断のきっかけになる場合が多いことは銘記すべきであると思われる。ついで付属器腫瘍、付属器圧痛がこれに続いたがこれらの傾向は沢崎らの報告⁹⁾と一致している。竹内ら¹⁰⁾の中絶前内診所見による外妊診断率はきわめて低いとの指摘にもみられる如く、我々も初診時内診で外妊所見の得られない例は6例もあり、臨床像の多様性を示すと同時に経過観察の重要性を感じさせられる。

子宮外妊娠の診断を正確に行なうには内診所見と種々の補助診断の併用が必要とされよう。妊娠反応の陽性率は沢崎⁹⁾によれば50~100%と幅があり、陰性所見をもつて否定の決め手とはならない。しかし子宮内容除去後、絨毛が存在しないにもかかわらず妊娠反応陽性の場合には外妊の診断に有力な所見であり、追跡観察が必要である。ダグラス窩穿刺の陽性率は諸家の報告¹¹⁾では90%以上とするものが多い。我々の陽性率は75.9%とやや低率を示した。これは我々の症例において卵管流産例ならびに子宮後血腫例が多く認められたためと思われる。子宮外妊娠の補助診断においてHSGの施行には賛否双方の主張があるが¹²⁾、確定診断が困難な場合が多い慢性型の外妊例には水溶性造影剤を用いたHSG所見が確定診断に導く場合があり、我々は満足する成績をおさめている。我々第一線医療機関では外妊所見を直視できるラパロスコピーやカルドスコピー¹⁰⁾は種々の条件で容易なものではなく、種々の診断法の総合的判定による場合が多いが、卵管破裂を誘発するおそれのある手段の場合は緊急手術可能体制下に行なうべきであることは云うまでもない。子宮外妊娠の子宮内膜像^{11,12)}は外妊妊卵の状態により増殖期より脱落膜様変化に致るいかなる組織像をも呈する可能性があり、Arias-Stella 反応も陽性所見の場合のみ有意と云えよう。ちなみに沢崎⁹⁾による外妊時のArias-Stella 反応の頻度は2.9~62.8%と幅をもつた調査報告がある。以上より子宮内膜組織所見は臨床上参考所見の範ちゅうをこえないものと考えられる。

子宮外妊娠の確定診断に有効であつた方法は従来通り内診とダグラス窩穿刺で、これにHSG所見を加えると76.1%が確定診に至る。しかし開腹時確定診を得た3症

例は現在我々の施行している診断法では確認することが出来ず、これらはラパロスコピーの適用により解決される分野と推察される。又近年電子スキャンの応用も期待されよう。

子宮外妊娠の種類は卵管破裂と卵管流産に分類されるが、各々の頻度は岩崎⁹⁾によれば卵管破裂が多く50~70%、卵管流産は5~30%とある。また藤原¹³⁾によれば卵管流産44%、破裂が27%となつている。我々の例では卵管流産の頻度が高く、卵管破裂は比較的低率を示した。外妊の種類と頻度との関係は診断上も重要なことで、より多い症例による報告が望まれる。

外妊の診断確定までの期間は初診当日が半数強を占めたが、27日の長期症例もあつた。他医からの来院は大病院等機関病棟の報告⁹⁾よりやや少ないものの、41.3%の高率にみられたことはかかる疾患の臨床診断の困難性を裏づけていると思われる。人工妊娠中絶後、流産手術後の転医例は絨毛未確認例がほとんどであり、手術時の絨毛確認は組織診断の実施をも合わせて、忘れてはならない基本的事項と考える。

IV. 結 び

当院における子宮外妊娠46例の臨床像についての統計的観察を行なつた。初診時外妊患者は25~34歳までと第4~7週までの患者が大半を占めた。外妊の補助診断ではHSGが陽性率が高かつた。我々の外妊例では卵管破裂より卵管流産例が多かつた。流産および人工妊娠中絶後の絨毛確認は不可決と思われた。最後に今後多くの第一線病院よりの報告が期待される。

(なお本論文の要旨は、日本不妊学会関東・東北連合地方部会学術集会および日本産科婦人科学会第25回北日本連合会地方部会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) 沢崎千秋, 柳沢洋二: 子宮外妊娠, 金芳堂, 1972.
- 2) 岩崎寛和: 子宮外妊娠の統計的考察, 産婦産, 25: 719, 1971.
- 3) 下村虎男: 子宮外妊娠手術とそのコツ, 産婦治療, 34: 203, 1977.
- 4) 小原達也: 子宮外妊娠の統計的観察, 産婦の世界, 10: 598, 1958.
- 5) 沢崎千秋, 他: 現代産婦人科学大系, 17A: 282, 中山書店, 1974.
- 6) 門田 徹, 他: 不妊症の原因, 産婦治療, 34: 539, 1977.
- 7) 藤原 篤: 子宮外妊娠の診断, 産婦治療, 24: 47, 1972.
- 8) 竹内正七, 他: 問診・外診・内診のこつとダグラス窩穿刺, 産婦産, 25: 609, 1971.

- 9) 孤塚重治：子宮外妊娠，産と婦，44：159，1977.
- 10) 山本 治，他：腹腔鏡，臨婦産，25：629，1971.
- 11) 蜂屋洋一，他：子宮外妊娠の病理組織，臨婦産，25：655，1971.
- 12) 中島敏男：子宮外妊娠における子宮内膜の病理組織学的研究，日不妊誌，23：79，1978.

Statistical studies on the ectopic pregnancy in our hospital

Shoko Koga, Tai Nagai and Hiroshi Nagai
Nagai Hospital, Sendai, Japan

The 46 cases who underwent the operation of ectopic pregnancy conducted at our hospital during the six years period from 1971 to 1976 were investigated clinically.

The majority of the patients that came for their first medical examination were between 25 and 34 years old and were between 4 to 7 weeks pregnant. The past history of the patients indicated that 67.3% had experienced artificial abortion and 34.8% had undergone an appendectomy.

In terms of the nearest previous pregnancy, artificial abortion did not necessarily show a high rate—only 28.3%. The period from the last menstruation to appearance of the clinical sign of ectopic pregnancy was in most cases, within 50 days. The results of pelvic examination at the first examination revealed significant findings: 56.5% suffered from tenderness of pelvic and 26.1% suffered from pelvic mass. The rate of a positive sign of pelvic puncture was 75.9%, much lower than the results reported by other observers. With respect to the type of ectopic pregnancy, tubal abortus accounted for 45.7%, which was more than tubal rupture (32.6%) respectively. From the first examination to the final diagnosis, quite a large number, in fact, 25 cases were diagnosed as ectopic pregnancy cases at the first examination, and the longest was 27 days. Forty one percents of patients changed the hospital. It was considered that identification of a villus resulting from intrauterine curettage was of crucial and fundamental concern if a diagnosis was to be reached to confirmation.

(受付：昭和53年4月19日)

原因不明不妊症婦人における血清精子抗体 と HLA 抗体の検索

Sperm Antibodies and HLA Antibodies in Infertile
Women with Unexplained Cause

新潟大学産婦人科学教室

須藤 寛人 森田 和雄 吉沢 浩志
Norihito SUDO Kazuo MORITA Hiroshi YOSHIZAWA
尾崎 進 高橋 威 竹内 正七
Susumu OZAKI Takeshi TAKAHASHI Shoshichi TAKEUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine

不妊症に免疫の関与が強調されている。最近、ヒト精子細胞膜に HLA 抗原の存在が確かとなった。そこで、これが抗原となり得て不妊症に関与しているか否かを検索した。

53名の原因不明不妊症婦人の血清につき、微量血清精子凝集試験と微量血清精子不動化試験を行ない、諸対照群と比較した。同時に、これらの不妊婦人のうち、原発性不妊症婦人を主として、HLA 抗体 (抗リンパ球抗体) を ① at random の HLA リンパ球を用いた時と、②それぞれの夫リンパ球を用いた時との2系につき検索し、諸対照群と比較した。

原因不明不妊症婦人群に精子凝集抗体および不動化抗体が高率に発見された。しかし、HLA 抗体は、ごく例外的にしか発見できず、精子の HLA-A, HLA-B 抗原で婦人は感作されていないようであることが示唆された。また精子凝集抗体は、ヒト精子に共通な抗原に対してつくられた Iso-antibody である可能性が示唆された。

I. はじめに

原因不明不妊症婦人および男性に血清精子抗体が高率に発見されたという論文は数多く、著者らの検索結果もこれを支持する結果を得た¹⁾。しかし、精子抗体がどのような抗原物質に起因するかについては研究者の意見の一致をみていない²⁾。

最近、Fellous & Dausset³⁾ (1970)、Kerek & Afzelus⁴⁾ (1973) らによりヒト精子細胞膜上に主要組織適合抗原が表現されていることが明らかとなった。1973年 Stolp ら⁵⁾ は不妊症婦人と対照群として妊孕性があると考えられる婦人ならびに有児婦人について HLA 抗体の検索をし、不妊症婦人群に HLA 抗体陽性者が有意に高率に認められたと報告した。

精子による感作と不妊症との関連に興味を抱いている

著者らは、Stolp らの追試を試みることを中心にして、かつ、精子凝集抗体、精子不動化抗体の保有を確認されている不妊婦人血清につき特に注意し、抗リンパ球抗体の検索をなしたので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象患者：1977年1月より1977年12月までの期間に、当科不妊外来を受診した患者のうちで、通常の不妊検査 (BBT, 頸管粘液検査, 子宮内診, HSG, 精液検査) で正常と判定された53組の原因不明不妊症夫婦を研究対象とした。

2. 諸対照患者血清：無精子症不妊婦人、器質的疾患をもつた不妊婦人、妊婦、胎状奇胎患者、婦人科悪性腫瘍患者 (以下担癌婦人と略) の血清をコントロールとして選んだ。未婚婦人は19~20歳の看護学生とした。胎状

奇胎患者血清, 担癌婦人血清は過去 2 年間に採血されて, -20°C で保存しておいた検体を使用した。

3. 血清精子凝集抗体検査および血清精子不動化抗体検査: Friberg⁹⁾の Micro-Agglutination Test と磯島⁷⁾の Micro-Immobilization Test に若干の変法を加えた著者らの方法⁸⁾で行なった。判定は凝集試験では血清稀釈 1 : 8 以上に凝集を認められた時, 不動化試験では不動化値 2 以上の時を陽性とした。

4. HLA 抗体の検査

i) at random のリンパ球に対するテスト系

血清精子抗体を検索した 53 人の原因不明不妊症婦人血清のうち, 46 検体につき, Micro-Lymphocytotoxicity Test⁹⁾を用い, HLA 抗体の検索を行なった。46 検体のうち, 44 検体は原発性不妊症患者血清で, 2 検体は続発性不妊症患者血清であった。全例に輸血の既往歴は認めなかった。

47 名の健康な男女 Donor のリンパ球を使用した。各種婦人血清はプレートに分注しておき, 1 人のリンパ球 Donor に対して 1 回だけテストを行なった。Donor リンパ球は, HLA-A, HLA-B loci につき, Type の判明しているもので, それらは A 2, A 9, A 10, A 11, A 19, A 26, B 1, B 5, B 7, B 12, B 15, B 16, B 17, B 22.2, Bw 35, Bw 40, Bw 40.2, Bw 40.3 であった。一部のテストは, リンパ球を分離後 4°C に保存し, 翌日行なった。その時のリンパ球の Viability は最低で 80% であった。HLA 抗体陽性は, Cytotoxicity 40% 以上の時となし, 1 人の Donor リンパ球と反応しても抗体陽性とみなした。

ii) 夫のリンパ球に対するテスト系

32 組の原因不明不妊症夫婦について, 妻の血清に対する夫のリンパ球の反応性を Micro-Lymphocytotoxicity Test で検索した。

III. 成 績

血清精子抗体の検索結果を Table 1 に示した。原因不明不妊症婦人には精子凝集抗体が 24.5%, 精子不動化抗体が 9.4% に認められた。対照群では, 精子凝集抗体は未婚女性で 3.3%, 担癌婦人で 6.0% に認められ, 精子不動化抗体は未婚女性では全例認められず担癌婦人で 4.0% に認められた。

Table 2 に, 精子凝集抗体陽性婦人 10 人の血清について, 良好な運動率を示したそれぞれ異なる 10 人の Donor 精子で, 精子凝集試験を行なった結果を, その最終力価をもって示した。いずれの血清も Donor 精子を変えても, ほぼ同様の力価で, 陽性を示していることが示された。

HLA 抗体陽性の検体数およびその頻度を Table 3 に示した。対照にとつた妊婦血清, 胎状奇胎血清ではそれぞれ 41.7%, 50.0% に at random の系で HLA 抗体が発見できたのに比し, 原因不明不妊症婦人群ではわずか 2 名 (4.3%) にしか発見できず, 陽性率は極めて低かった。これら 2 名は, それぞれ精子凝集抗体保有者 11 名中の 1 名 (患者 Tan.) 非保有者 35 名中の 1 名 (患者 Nak.) であった。また, 精子凝集抗体陽性の血清 11 検体のうち, 3 検体は同時に不動化抗体も陽性であったが, これら 3 検体において, HLA 抗体はいずれも陰性であった。

Table 4 に夫婦間における Cytotoxicity Test を用いた HLA 抗体の検索結果を示した。その陽性率は原因不明不妊症群では 0%, 絨毛性疾患患者群では 44.4% であった。

IV. 考 案

歴史の長い精子免疫学の中で, 未だ未解決の問題のひとつは, いわゆる精子抗原が分子レベルで解明されていないことであろう。精子免疫からみた, いわゆる精子抗原については, 磯島ら (1976)¹⁰⁾は精漿由来の Sperm

Table 1 The Incidence of Sperm Agglutination and Sperm Immobilization in Various Groups of Women

Categories	n	Agglutination Positive*		Immobilization Positive**	
		n	%	n	%
Infertile Women with Unexplained Cause	53	13	24.5	5	9.4
Infertile Women due to Azoospermia	29	0	0	0	0
Infertile Women with Organic Cause	12	0	0	0	0
Pregnant Women	55	3	5.5	0	0
Unmarried Women (19 — 21 y.o.)	60	2	3.3	0	0
Women above Age 50 with Gynecologic Malignancy	50	3	6.0	2	4.0

* Modified Friberg Method. Criteria for Positive: Agg. $\geq 1 : 8$

** Modified Isojima Method. Criteria for Positive: S.I.V. ≥ 2.0

Table 2 The Results of Titers in Microagglutination Test for 10 Positive Sera to 10 Different Donor Semen

Donor	Kod.	Med.	Tam.	Chi.	Sai.	Aiz.	Osa.	Uza.	Ota.	Kom.	Average Titer	Type of Aggl.
Sperm Count ($\times 10^6/ml$)	120	220	83	91	58	60	65	119	130	116		
Sperm Motility (%)	85	60	70	90	80	60	80	180	60	90		
Moc.	32	32	16	8	16	8	32	16	8	32	32	H-H
Tat.	32	32	16	8	32	8	32	32	32	32	32	Mix
Tan.	16	16	8	16	8	32	16	32	32	32	32	H-H
Nak.	32	32	16	8	16	8	16	32	32	32	32	H-H
Hon.	16	8	16	8	32	(4)	8	32	32	32	32	H-H
Kyo.	16	16	8	8	8	(4)	32	8	32	32	16	H-H
Kod.	16	16	8	16	16	8	(4)	8	32	16	16	H-H
Ito.	256	128	32	256	32	16	32	128	128	128	256	Mix
Sak.	64	32	32	64	16	32	32	32	128	128	128	H-H
Tak.	512	512	512	256	512	556	256	512	256	512	512	H-H

H-H: Head to Head Agglutination. Mix: Mixed Type Agglutination

Table 3 Frequencies of HLA Antibodies in Various Groups of Women

Categories	No. of Cases	Positive for HLA Antibody	
		No.	%
Infertile Women with Unexplained Cause	46	2	4.3
Sperm Agglutination; Negative	(35)	(1)	(2.9)
Sperm Agglutination; Positive	(11)	(1)	(9.1)
Control Groups			
Infertile Women due to Azoospermia	29	0	0
Pregnant Women	12	5	41.7
Women with Molar Pregnancy	24	12	50.0

Technic used; Micro-Lymphocytotoxicity Test
Sera were tested to 47 Donor's Lymphocytes.
Judgement for Positive; Cytotoxicity $\geq 40\%$

Table 4 HLA Antibodies in Infertile Women with Unexplained Cause to their Consorts

Categories	n	Positive*	
		n	%
Infertile Women with Unexplained Cause	32	0	0
Women with Trophoblastic Disease (recent cases)	9	4	44.4

* Positive criterion; Cytotoxicity $\geq 40\%$

Coating Antigens 説を主張し、一方精子細胞固有抗原説が Shulman (1975)¹¹⁾らにより主張されてきた。しかし、現段階では、Rümke¹²⁾の多大な努力にもかかわらずヒト精子では物質として抽出し得ていない。一方1969年 Vojtiskova et al¹³⁾、1970年青木ら¹⁴⁾によりマウス精子細胞膜上に主要組織適合抗原が表現されていることが

知られ、1970年ヒト精子細胞でも同様な抗原のあることが確実視されるに至った^{3,4)}。

そこで著者らは、免疫と関係のあるといわれている原因不明不妊症婦人を中心に、血清精子抗体と HLA 抗体 (抗リンパ球抗体として) を同時に検索した。これら婦人に、精子抗体は高率に認められ、その抗体は Donor

を代えても反応することが示された。この事実から、婦人血清中に認められる抗体は、ヒト精子に共通した抗原に対してつくられる抗体であつて、Iso-antibody であると考えられる。たとえば、Rh 陰性婦人が Rh 陽性胎児を宿した時につくられる Rh 抗体のように Individual specificity は関与していないだろうという示唆を得た。

一方、HLA 抗体は、原因不明不妊症婦人に 2 名 4.3 % に認められたに過ぎなかつた。つまり、患者 Tan. 血清は 47 人のリンパ球 Donor のうちの 2 人に、患者 Nak. 血清は 4 人にのみ弱い Cytotoxicity を示したに過ぎなかつた。この 2 名の血清は、それぞれの夫のリンパ球に対して Cytotoxicity を示さなかつた。以上のことからこれらの 2 名に at random の系で HLA 抗体陽性を認めたことは、実際には実験室的誤差である可能性も充分考えられる。

今回の著者らの成績は Stolp ら⁹⁾が示したような不妊症患者に HLA 抗体が 25% 陽性であつたという結果とはほど遠いものであつた。

著者らの 1 人吉沢¹⁰⁾は、ごく最近、各種婦人のリンパ球の精子に対する反応性を Mixed Sperm-Lymphocyte Culture (リンパ球精子混合試験) で検索したところ、明らかに処女群に比し既婚婦人群は反応性が高いという事実を認めた。このことは、既婚婦人は精子に感作されているという証明をなしたものと考えられるが、これがいわゆる精子抗原によるものか HLA 抗原によるものかは判明していない。大浜¹¹⁾らも同様に不妊症婦人に細胞性免疫の亢進状態を MLC を用いて証明した。また近年、Wernet ら¹²⁾により、ヒト精子細胞膜上に免疫応答遺伝子に対応する抗原 (DR Antigens) が表現されていることが報告されたが、著者らの知る限りでは、大浜らの検索に關しての追試はなされていないようで、また、DR 抗原が不妊症とならんのかかわりあいをもっているか否かの研究はほとんどなく、興味ある今後の課題と思われる。

V. ま と め

1) 原因不明不妊症婦人に精子凝集抗体、精子不動化抗体が高率に発見できた。

2) 原因不明不妊症婦人に HLA 抗体 (抗リンパ球抗体) の保有者は例外的にしか発見されず、HLA 抗体が高率に発見できたという Stolp らの成績は追認できなかった。

3) 精子凝集抗体、精子不動化抗体は HLA 抗体とは別個に存在している可能性、そして、それらがいわば Iso-antibodies である可能性が示唆された。

HLA 抗体の検索に關して、御協力をいただきました、東海大学血液センターの辻公美教授に感謝申しあげます。

本稿の要旨は第 30 回日本産婦人科学会において発表された。

文 献

- 1) 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: 658, 1978.
- 2) Scott, J. S. and Jones, W. R.: Immunology of reproduction: p. 375, Academic Press, London, 1976.
- 3) Fellous, M. and Dausset, J.: Probable haploid expression on HL-A antigens on human spermatozoon. Nature, 225: 191, 1970.
- 4) Kerek, G., Biberfeld, and Afzelius, B. A.: Demonstration of HL-A antigens, species, and semen specific antigens on human spermatozoa. A study by immunofluorescence and immuno-electron microscopy. Int. J. Fertil. 18: 143, 1973.
- 5) Stolp, W., Ursula Bachner Beck, K. J., Kessler, M. and Schneider, J.: Occurrence of HL-A-antibodies in sera of sterile women. Int. J. Fertil. 18: 141-144, 1973.
- 6) Friberg, J.: A simple and sensitive micro-method for demonstration of spermagglutinating antibodies in serum from infertile men and women. Acta Obstet. Gynecol. (Suppl.) 36: 21, 1974.
- 7) Isojima, S., Li, T. S. and Ashitaka, Y.: Immunologic analysis of sperm immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility, Am. J. Obstet. Gynecol., 101: 677, 1968.
- 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, 日産婦新潟地方部会誌, 10: 63, 1977.
- 9) 辻 公美: HL-A Typing. 免疫実験操作法 A, 日本免疫学会, 金沢, p. 362, 1976.
- 10) 磯島晋三, 香山浩二, 鎌田敏雄: 不妊と免疫, 産婦治療, 32: 17, 1976.
- 11) Shulman, S.: Reproduction and antibody response. CRC. Cleveland, Ohio, 1975.
- 12) Rümke, P.: Personal communication 1976.
- 13) Vojtiskova, M., Polackova, M. and Pokorna, Z.: Folia Biol., 15: 322, 1969.
- 14) Goldberg, E. H., Aoki, T., Boyse, E. A. and Bennet, D.: Detecton of H-2 antigens on mouse spermatozoa by the cytotoxicity test, Nature 228: 570, 1970.
- 15) 大浜絃三: 日産婦誌, 23: 509, 1971.
- 16) 吉沢浩志: 未発表データ.
- 17) Wernet, P.: Human Ia-type alloantigens:

methods of detection, aspects of chemistry and biology, markers for disease states. *Transplant. Rev.* 30 : 271, 1976.

Sperm antibodies and HLA antibodies in infertile women with unexplained cause

**Norihito Sudo, Kazuo Morita,
Hiroshi Yoshizawa, Susumu Ozaki,
Takeshi Takahashi and
Shoshichi Takeuchi**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine

The sera of 53 infertile women with unexplained cause were tested for the presence of sperm antibodies by micro-agglutination and micro-immobilization tests. The control were composed of the groups of 60 unmarried women, 55 pregnant women, 29 infertile women due to azoospermia, etc. .

In 46 sera of 53 infertile women with unexplained cause, the study on HLA antibodies were carried out by micro-lymphocytotoxicity tests using the lymphocytes from 47 healthy donors whose types of HLA-A, HLA-B loci had been

known; (cytotoxicity test by at random donor lymphocytes). The judgement of positive for HLA antibodies was made when more than 40% cytotoxicity was detected. The control study were taken, at the same time, in the sera of pregnant women and of the patients with molar pregnancy.

In 32 primarily infertile couples out of those 53 patients, the micro-lymphocytotoxicity tests were also performed, examining the cytotoxicity effect in wives sera to their own consorts lymphocytes; (cytotoxicity test by husband lymphocytes).

The data revealed the high incidence of sperm antibodies (24.5% by agglutination test and 9.4% by immobilization test) in infertile women with unexplained cause. HLA antibodies, however, were found only in exceptional 2 cases in these women tested. In the cytotoxicity tests using husband lymphocytes, none of them showed positive for HLA antibodies.

In summary, we could not confirm the published paper by Stolp et al. (*Int. J. Fert.* 1973) who found HLA antibodies by 25% in sterile women.

The suggestion was obtained that the sperm antibodies existed separately from the antibodies which might have derived from HLA-A, HLA-B antigens on spermatozoa.

(受付 : 昭和53年 5 月15日)

子宮卵管造影撮影装置改良の試み

Remote Control System for Hysterosalpingography

国立名古屋病院産婦人科

戸 谷 良 造

Ryozo TOTANI

Obstetrics and Gynecology Department, National
Nagoya Hospital, Nagoya, Japan.

著者は、昭和49年より自動注入器を使用し遠隔的に Hysterosalpingography を行なっており、手動注入による撮影に比し良好な写真及び注入圧の記録を得、かつ施術者の X線被曝を減少せしめている。1) ディスポーザブル注入嘴管：子宮腔部の嘴管部分は弾力性のある合成樹脂を使用し、ゴム球以後の管状部分、翼状の鉗子との固定装置は硬い合成樹脂製とした。2) 上記の嘴管を固定する鉗子を考案した。これは単鉤鉗子の一葉に嘴管の翼状部を固定するものである。3) 注入器具固定台：注入器セットを患者に装着した状態で固定する台。4) 自動注入装置：ツールズ万能注入器A-II型を使用し、20ml/minにて注入している。4) 注入圧測定装置：武井医科機械製の膀胱内圧測定器を改良した。直径6mmのマイクロセンサーを使用し、受圧装置に流れる造影剤を約2mlに減少せしめた。圧の上限を400mmHgとし、通水検査にも使用しうよう、200mmHg、400mmHg、の2段切換えとした。

緒 言

子宮卵管造影 (HSG) は、産婦人科の日常診療、特に不妊外来においては、必要欠くべからざる検査である。

従って、HSGの施行例数は各医療施設とも相当の数になり、同一施術者が頻回に行なうため、たとえ少量の X線被曝でも蓄積による危険性が心配される。

施術者の安全性を配慮しつつ、良好な HSG 像を得るため、著者は次の如き装置を工夫して行なっている。

方 法

診断価値の高い HSG 像を得るためには、①イメージモニターにて観察しつつ診断に最適な量の造影剤が注入された時点で撮影すること。②撮影の瞬間も注入を続け、卵管に圧の加わった状態で撮影し、良い卵管像を得ること。③子宮の屈位をとるために子宮を牽引しつつ撮影すること。の3点が要求されるが、これらを満たしつつ施術者の被曝を避けるためには、遠隔操作により造影剤を注入する必要がある。

そのため、次の器具を組み合わせることにより、好成績を得ているので紹介する。

1) ディスポーザブル子宮卵管造影撮影用注入器セッ

ト (戸谷式ヒステロセット) の使用。

器具の不完全な消毒による感染の危険をなくすため、造影剤の進路となる嘴管部分は、合成樹脂製のディスポーザブルなものとし、これを固定する鉗子も合成樹脂嘴管に適合して、外子宮口を密着固定しうよう形を改良した (写真1及び図1)。

2) 注入器セット固定台の工夫 (写真2)

遠隔的に造影剤を注入するため、上記装置を牽引しつつ固定する台を使用している。

台の高さは可変のものとし、截石位の患者の股間にセットした器具が、水平を保つように調節する。

又、2本の鉗子は患者の子宮腔部の大小により、左右の間隔が変わるためこれに対応すべく固定台の鉗子受け部分も、左右に可動性をもたせて、ねじ止めしうものとしてある。

鉗子と固定台との接続は、鉗子のストッパー部分に1本の横棒を通して行なう。

この棒はバネにより閉鎖されており、これを用手的に引くことにより、溝の口を開いて鉗子のストッパーを通し固定する仕組みになっている。

又、固定台は約5kgの重量をもち、その背面すなわ

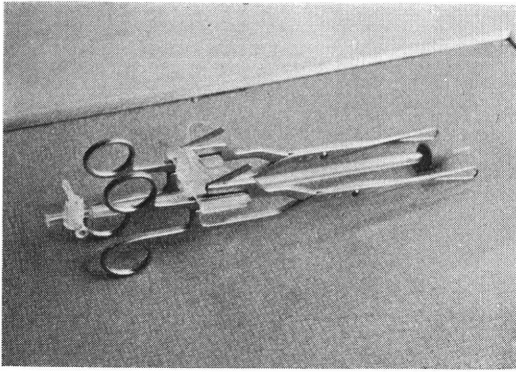


写真 1 戸谷式注入器セットの全景

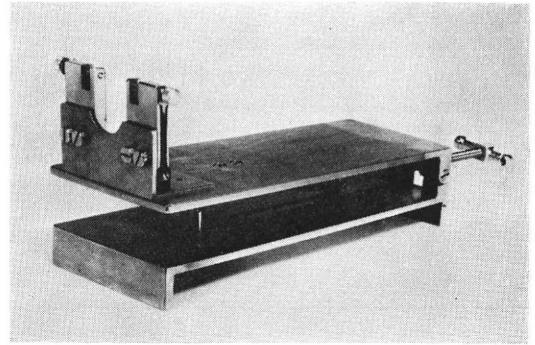


写真 2 注入器セット固定台
遠隔操作を行なうため、施術者が患者の股間から離れても、注射器セットを牽引しつつ固定する台。

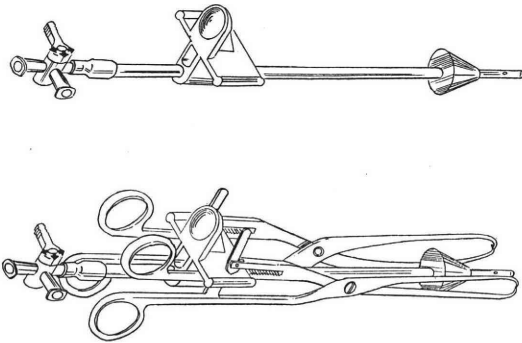


図 1 注入器セット。上の嘴管は合成樹脂製でデイスポーザブルであり、これに適合する鉗子はステンレス製で消毒、再使用する。

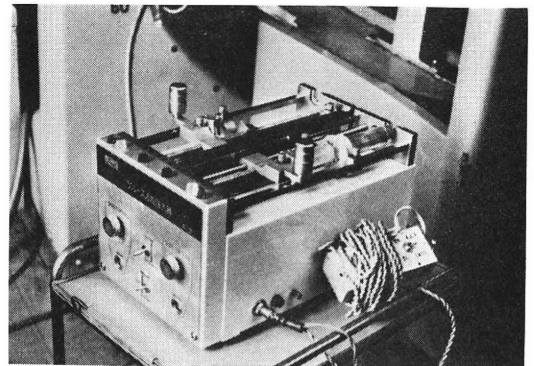


写真 3 自動注入器 (ツルース万能注入器 A-II 型)

ちX線撮影台に接する面は、すべり止めのゴムマットをはり、注入器セットを至適な力で牽引した状態を保ちうるようにしてある。

3) 自動注入装置 (写真3)

ツルース万能注入器A-2型を使用している。

これに30mlのデイスポーザブル注射筒を使用し、20 ml/minの注入速度にセットしている。注射筒の先はロック式とし、長さ2m、内径3mmのテフロン管を経て注入セットへ連結している。

このテフロン管と注入器嘴管との接合部分もロック式である。

この自動注入装置は、異常な高圧時には停止するように作られているが、更に安全性を高めるために、注射筒をさす腕の固定を故意にゆるくして使用し、高圧時にはこの腕が滑脱して、注入ができなくなるようにして使用している。

4) 注入圧記録装置 (写真4)

HSGの注入圧は造影剤の粘稠性のためかなり高く、約400mmHgにもなる。

市販されているトーマス描記式卵管通水診断治療器

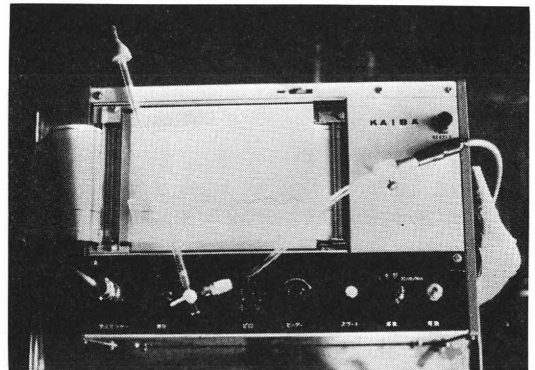


写真 4 注入圧記録装置

写真の右上方の部分が小型の受圧センサー、注入圧は200mmHg、400mmHgの2段切り換えになっている

KH 600型は、圧の上限が200mmHgまでであり、HSGに適さない。

加えて、圧受感部に多量の薬液を必要とし、子宮腔に注入される液量の数倍が無駄になる。百瀬式の一端が盲端の垂直管を使用した圧測定装置は、簡便ではあるが記録が残らないし、遠隔操作時には使用できない。

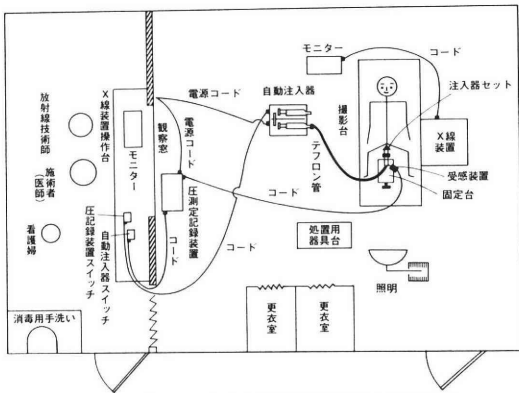


図 2 遠隔子宮卵管造影撮影装置配置図

著者は、武井膀胱内圧計を改良し、HSG、通水、双方の圧記録ができるようにした。すなわち、圧は200mmHg・400mmHgの2段切換方式にし、受圧センサーには直径6mmのマイクロセンサーを使用した。

これにより、センサー部分の小型軽量化による利点のみならず、圧記録装置へ必要とする薬液量も極めて少なく、約2mlとなり、使用しやすいものとなった。

5) 各器具の組合わせ及び配置 (図2)

上記の器具の組合わせは図2の如くに行なっている。撮影台の側方、X線主要装置の反対側に自動注入器を置く。

この器具の電源スイッチは、遠隔操作を可能とするため数mのコードの先につけ、操作室から操作しうるようにする。

自動注入器と注入器セットをつなぐテフロン管は屈曲せぬよう、又、内圧によつて膨まぬよう硬質のものを使用し、患者が撮影台の足方端にあつても、又撮影台の頭方へ移動しても、余裕のある長さしておく。

圧記録計は、撮影時に操作室の観察窓から注入圧曲線が見えるよう、観察窓に接して配置する。

遠隔操作では、施術者と造影剤注入セットとの距離が大となるが、受圧センサーを注入器セットに近接させ、三方活栓の側管端に約4cmの接続管をもつて受圧センサーと接続した。この受圧センサーの受圧面の前には、空気抜きコックを設けた。

受圧センサーと圧記録器とのコードは約5mとした。

そして、圧記録器の電源スイッチも操作室の施術者の手許に置いた。

この配置により、医師は操作室にて患者の全身状態とモニター上にうつる造影剤の注入状態と注入圧の三者を同時に観察しつつ、HSG検査を行なうことができる。

検査の手順

- ① ディスポーザブルなロック式注射筒に造影剤を満

たし、これを自動注入器にセットし、テフロン管、注入嘴管、圧記録装置のセンサーと連結した後、数秒間自動注入器のスイッチを入れ、センサーの受感膜面及び嘴管の先端まで空気抜きをして造影剤で満たす。

注射筒から嘴管の先端及びセンサーの受感面までの間は全て透明であり、容易に空気抜きの完了を確認しうる。

② 患者を撮影台の足方端近くで載石位をとらせ、注入器をセットし、そのまま患者をX線管球下に移動する。

③ 注入器セットを牽引して固定台に固定し、桜井式腔鏡を半ば抜きとる。(これは、腔鏡が頸管像に重なることを防ぐため)。

三方活栓を注入剤が子宮腔方向及び、圧記録計方向に正しく流れるようにコックをセットし、ベッドサイドを離れて観察室へ。

④ X線透視を開始し、圧記録器のスイッチを入れ、記録用紙を走らせてから、自動注入器のスイッチを入れ注入を開始する。

⑤ 圧記録計、イメージモニター及び、患者の全身状態を同時に観察しつつ、子宮腔及び卵管腔の造影剤の流れを追う。

原則として、両側卵管采部まで造影された時点で一枚撮影し、次いで造影剤が卵管采から十分の量流出し、そして流出された造影剤の骨盤腔内拡散状況を把握しえた時点で、2枚目を撮影する。

⑥ 自動注入器、X線装置、圧記録計のスイッチをいづれもoffにし、患者から注入器セットを離脱する。

おわりに

自動注入器により注入速度が一定であることは、卵管に加わる圧と造影剤の通過性の評価に客観性を増すこととなり、手動操作による注入時に得た指に加わる圧の感知よりも、施術者による個人差が少なくなり、益が大きい。

X線撮影装置の安全性が高まり、X線の照射野外に散乱する線量は微少であるため、施術者の被曝線量は無視しうるとの考えもあるが、実際に多数例を取扱う施術者にとっては、X線管球に絶対距離が近いところで作業するという点だけでも精神的なストレスとなる。

又、時には腔狭窄症を伴う症例や、顕著な子宮奇形例では遠隔操作が行なえず、やむなく施術者が患者の股間に位置して、撮影しなければならない症例も存在する。

このような症例では、施術者の被曝はさげられず、施術者の安全のためにも、遠隔操作可能な症例は可及的遠隔操作にて十分な検査目的を果たすべきであると考えている。

著者は上記の方法を、昭和49年末からルーチンに採用

して現在に到っている。

本論文の要旨は第61回東海産婦人科学会及び第22回日本不妊学会において発表した。

なお、著者の発案した HSG 注入器セットは、近日中に株式会社ニッショー及びゾンネ医科機械社により量産され、株式会社ニプロ社から発売される予定である。

謝 辞

御指導をいただいた鈴置洋三婦人科部長、小池達夫産科部長及び御協力をいただいた医局員各位、並びに器具の試作の御協力を得たゾンネ医科工業株式会社の織田倉輝氏、株式会社ニッショーの松浦巖氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Alvin, M. Siegler: Hysterosalpingography. Harper & Row Publishers. New York. 1967.
- 2) 山口竜二: 子宮卵管造影図譜, 医学書院, 東京, 1965.
- 3) 山口竜二: X線診断法, 現代産科婦人科学大系, 17巻B, 理学的診断法, 中山書店, 東京, 1973.
- 4) 内田 徹, 山田滋彦: 産婦人科診断のためのルーチン検査法, 産科と婦人科, 45: 68, 1978.

Remote control system for hysterosalpingography

Ryozo Totoani

Obstetrics and Gynecology Department
National Nagoya Hospital,
Nagoya, Japan

This equipment has been put together so as to serve a double purpose: provide a more reliable X-ray picture, and reduce exposure to X-rays for the doctor. The main components of this system are follows.

- 1) One injection set consisting of 2 coupled tenaculas and one disposable cannula.
- 2) One stand of heavy metal, adjustable in height and holding the above set.
- 3) One automatic injector for X-ray dye (TRUTH POLYPURPOSE INJECTOR A-II TYPE).
- 4) One pressure recorder, a modified version of TAKEI bladder pressure recorder. The original sensor was replaced by a micro sencer and the maximum pressure was changed to 400 mmHg.

The use of this equipment gave us entirely satisfactory results.

(受付: 昭和53年6月22日)

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

Effects of Copper-IUD on Embryos at the Oviducts
and the Uterus in Rabbit

東北大学医学部産科学婦人科学教室 (主任: 鈴木雅洲教授)

水 上 端

Tadashi MIZUKAMI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine.

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。私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つた。

子宮では, 対照群で96時間以後 blastocyst の回収は 68.1 ± 18.6 (mean \pm S.E.) % と上昇したのに比し, copper-IUD 群では 27.2 ± 6.4 (mean \pm 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 \pm S.E.) μ を示したのに対し, copper-IUD 群は 43.3 ± 3.3 (mean \pm 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。

I. 緒 言

IUD (子宮内避妊器具) は現在, 世界各国に普及し, 数百万人の女性が装着しているといわれている。特にここ数年来, 従来の IUD に活性物質をつけた型, いわゆる活性型 IUD (active-IUD) の研究開発には目ざましいものがある。しかし, 従来の不活性型 IUD (inert-IUD) の作用機序がなお不明であるのに加えて, 活性型 IUD の出現は, その作用機序の解明にさらに複雑さを加えたといえる¹⁾。我々は copper-IUD (以下 Cu-IUD と省略) の作用機序を解明すべく, Cu-IUD 装着家兎について検討を加えてきたが, これまでの成績では, Cu-IUD 装着家兎の卵管内卵子の採卵率, 下降速度, 分割進行程度に Cu-IUD の影響は認められなかつた²⁾。今回は, 子宮内卵子の採卵率, 分割進行程度, 外部形態および着床程度について, Cu-IUD の影響があるか否

かを plastic-IUD と比較検討し, いささかの知見を得たので報告する。

II. 実験材料および方法

A. 実験材料

1. 実験動物

体重2.5~3.5kg の日本白色種非妊娠成熟雌家兎を用いた。交配には同種の体重3.0~4.0kg の成熟雄家兎を用い, 管理はすべて1頭ずつラビットケージに収容して行なつた。

2. IUD

前報²⁾と同じく Searle Laboratories 社製家兎用 plastic-IUD と Cu-IUD を使用した。

B. 実験方法

1. IUD 装着方法および Sham-operation

前報²⁾と同様の方法を用いて装着した。

2. 卵子の回収

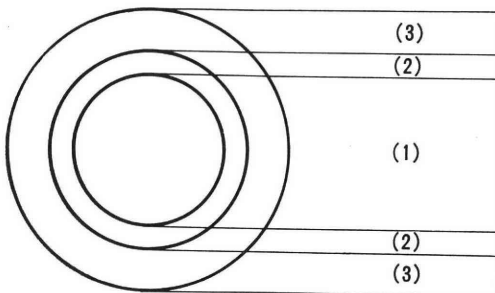
交配時点から起算して、24時間、48時間、72時間、96時間、120時間、144時間、168時間目に各群5羽ずつ屠殺し、開腹して、卵巣表面の排卵点（初期は出血点、長時間経過した場合は新黄体）を数えこれを排卵数とし、ついでそれに見合う卵の回収に努めた。卵管、子宮を摘出し周囲に固着する子宮、卵管間膜および脂肪を除去し、頸管部で縦裂の後、子宮角尖端部の卵管子宮口において卵管と子宮を分離した。卵子の採取は卵管の場合は、1回0.5ml、子宮の場合は、1回5~10mlの生理的食塩水で洗滌し、いずれも時計皿に集めた。この操作を数回繰り返して行ない、採取卵子をただちに実体顕微鏡下で鏡検し、卵子数を算定した。排卵数に対する回収卵子数の百分率を採卵率とし、 χ^2 検定にて各実験群間を比較した。

3. 卵子の外部形態観察および計測

実体顕微鏡あるいは位相差顕微鏡下で卵子の分割程度を観察し、さらにマイクロメーター（オリンパス製 OC-M, OB-M 型）を用いて卵子の計測を行なった。計測に際して、透明膜の内側より内側までの長径を形質部長径とし、透明膜外側長径より形質部長径を減じた値の $1/2$ を透明膜の厚さとした。同様、アルブミン層外側長径を測定し、透明膜外側長径を減じた値の $1/2$ をアルブミン層の厚さとした (Fig. 1)。なお、本測定において多くの卵子は正円形を呈していたが、不正円形、だ円形の卵子ではその長径をもって、それぞれの部位の測定値とし、 t 検定にて有意差を比較検討した。

4. 避妊効果

着床については子宮を肉眼的に観察し、子宮漿膜面に一定の間隔をおいて、内容が透けて見られる球状のもの数を着床数として数えた。



- (1) Ovoplasma
(2) Zona pellucida
(3) Albuminosum

Fig. 1 Determination of size of ovum

III. 実験成績

1. 採卵率の経時的変化

Table 1, Fig. 2 に示すように卵管内の採卵率は、control 群（以下 C-群と省略）では交配後24時間96.7±3.3(%)、48時間100.0±0(%)、72時間93.3±6.8(%)、sham-operation 群（以下 S-O 群と省略）では、交配後24時間93.1±1.9(%)、48時間91.0±5.0(%)、72時間77.3±11.3(%)、plastic-IUD 装着群（以下 pl-IUD 群と省略）では、交配後24時間80.7±6.2(%)、48時間90.0±10.0(%)、72時間65.0±21.8(%)、copper-IUD 装着群（以下 Cu-IUD 群と省略）では、交配後24時間78.2±10.3(%)、48時間80.1±11.9(%)、72時間78.5±13.2(%) で交配後同一時間後の採卵率には各群間に有意差は認められなかった。子宮内の卵子は、各実験群とも交配後72時間以後に認められた。各実験群の採卵率を比較すると、Table 2, Fig. 3 に示すように、C-群では交配後72時間6.7±6.6(%)、96時間68.1±18.6(%)、120時間69.7±22.2(%)、144時間35.2±3.8(%)、S-O 群では交配後72時間8.6±7.6(%)、96時間72.5±4.7(%)、120時間89.5±5.3(%)、144時間31.7±9.0(%) で、交配後同一時間後の採卵率には両群間に有意差を認めなかった。しかし、Pl-IUD 群では交配後72時間15.0±10.0(%)、96時間58.1±19.2(%)、120時間36.3±21.3(%)、144時間16.3±6.3(%) で、交配120時間以後減少を認め、同様に Cu-IUD 群では、交配後72時間11.7±6.5(%)、96時間27.2±6.4(%)、120時間27.3±12.2(%)、144時間0±0(%) と、交配96時間以後、C-群、S-O 群に比し有意に減少を認めた。交配後168時間の着床率も、C-群93.3±6.8(%)、S-O 群71.1±10.1(%) に比し、Pl-IUD 群13.0±5.4(%)、Cu-IUD 群0±0(%) と有意に減少していた ($P < 0.001$)。

2. 卵子分割の経時的変化

卵管内回収卵子の分割の程度は Table 3 に示すように、交配後24時間では2分割卵は C-群、96.4(%)、S-O 群、61.5(%)、Pl-IUD 群、68.8(%)、Cu-IUD 群、50(%)、48時間の8分割卵は C-群、66.7(%)、S-O 群、44.4(%)、Pl-IUD 群、77.7(%)、Cu-IUD 群、46.2(%)、72時間後の morula は、C-群、100(%)、S-O 群、100(%)、Pl-IUD 群、84.2(%)、Cu-IUD 群、91.7(%) で、各実験群とも、24時間では2分割卵、48時間で8分割卵、72時間では morula の回収が最も多かった。しかし C-群に比し、S-O 群、Pl-IUD 群、Cu-IUD 群とも分割程度の幅がひろく、未分割卵（分割遅延卵ないし発育中止卵）を認め形態異常卵も若干(3.8~7.7%) 観察された。一方、子宮内回収卵子の分割程度は、C-群

では交配後96時間の blastocyst は89.5(%)、120時間で91.3(%)、144時間で80.0(%)、S-O 群では96時間で89.5(%)、120時間で91.3(%)、144時間で75.0(%)、PI-IUD 群では96時間で83.3(%)、120時間で71.4(%)、144時間で25.0(%) であり、PI-IUD 群では交配144時間以後、blastocyst の回収は減少し形態異常卵の出現も25.0%と増加した。Cu-IUD 群では96時間での blastocyst は42.9(%) で、他の実験群にくらべて有意に減少し、120時間以後、正常 blastocyst は全く認められず、morula が14.3(%)、形態異常卵は85.7(%) の高率に達した。

3. 卵子形質部長径の経時的変化

Table 4, Fig. 4 に示すように、卵管内卵子の形質部長径は、C-群では交配24時間124.1±3.1(μ)、48時間128.6±2.0(μ)、72時間139.7±1.9(μ) と時間の経過とともに増加した。同様に S-O 群でも、交配24時間129.0±8.8(μ)、48時間132.5±5.3(μ)、72時間137.8±4.4(μ)、PI-IUD 群では交配24時間126.9±2.3(μ)、48時間131.1±2.1(μ)、72時間135.3±2.6(μ)、Cu-IUD 群では交配24時間118.0±7.7(μ)、48時間123.8±6.2(μ)、72時間115.7±14.0(μ)、の厚さを示し、各実験群とも大差は認められなかつた。他方、子宮内卵子の形質部長径は、

Table 1 Recovery rate of ova from the oviduct at various time after coitus

hour	group	M±S.E.(%)	recovered ova	P
			No. of C. L.	
24	Control	96.7 ± 3.3	28/28	} N. S.
	Sham-op	93.1 ± 1.9	26/26	
	PI-IUD	80.7 ± 6.2	16/23	
	Cu-IUD	78.2 ± 10.3	14/18	
48	Control	100.0 ± 0	18/18	} N. S.
	Sham-op	91.0 ± 5.0	27/28	
	PI-IUD	90.0 ± 10.0	19/21	
	Cu-IUD	80.1 ± 11.9	13/16	
72	Control	93.3 ± 6.8	34/36	} N. S.
	Sham-op	77.3 ± 11.3	17/22	
	PI-IUD	65.0 ± 21.8	15/24	
	Cu-IUD	78.5 ± 13.2	21/21	
96	Control	0 ± 0	0/25	} N. S.
	Sham-op	0 ± 0	0/27	
	PI-IUD	0 ± 0	0/31	
	Cu-IUD	0 ± 0	0/29	

M±S.E. Mean±Standard Error
 N.S. Not significant
 C. L. corpora lutea

C-群では交配96時間297.4±17.7(μ)、120時間868.5±102.3(μ)、144時間1912.5±199.2(μ) と96時間以後長径の増加は顕著となり、最高3200(μ) の大きさを示した。同様に、S-O 群では交配96時間300.0±63.2(μ)、120時間840.0±105.8(μ)、144時間1229.0±251.0(μ)、PI-IUD 群では交配96時間333.3±21.3(μ)、120時間925.0±285.5(μ) と増加を認めたが、144時間では逆に110.0±47.0(μ) と縮小を示した。Cu-IUD 群では交配96時間133.3±8.8(μ)、120時間43.4±3.3(μ) と長径は縮小を増し、交配96時間以後は、明らかな有意差を認めた(P<0.001)。

4. 卵子アルブミン層の厚さの経時的変化

Table 5, Fig. 5 に示すように、卵管内卵子のアルブミン層の厚さは、C-群では交配24時間35.4±4.0(μ)、48時間118.1±3.6(μ)、72時間115.3±5.0(μ)、S-O 群では交配24時間31.0±11.4(μ)、48時間118.0±9.9(μ)、72時間108.3±6.9(μ)、PI-IUD 群では交配24時間39.0±4.4(μ)、48時間120.8±3.7(μ)、72時間114.7±3.4(μ)、Cu-IUD 群では交配24時間30.5±14.7(μ)、48時間103.3±22.7(μ)、72時間130.3±13.6(μ) と時間の経過とともに

Table 2 Recovery rate of ova from the uterus at various time after coitus

hour	group	M±S.E.(%)	recovered ova	P	
			No. of C. L.		
72	Control	6.7 ± 6.6	2/36	} N. S.	
	Sham-op	8.6 ± 7.6	2/22		
	PI-IUD	15.0 ± 10.0	4/24		
	Cu-IUD	11.7 ± 6.5	3/21		
96	Control	68.1 ± 18.6	19/25	} N. S.	
	Sham-op	72.5 ± 4.7	19/27		
	PI-IUD	58.1 ± 19.2	18/31		
	Cu-IUD	27.2 ± 1.4	7/29		<0.01
120	Control	67.9 ± 22.2	23/29	} N. S.	
	Sham-op	89.5 ± 5.3	23/33		
	PI-IUD	36.3 ± 21.3	7/22		<0.02
	Cu-IUD	27.3 ± 12.2	7/27		<0.01
144	Control	35.2 ± 3.8	10/31	} N. S.	
	Sham-op	31.7 ± 9.0	12/33		
	PI-IUD	16.3 ± 6.3	4/23		<0.01
	Cu-IUD	0 ± 0	0/22		<0.001
168*	Control	93.3 ± 6.8	18/18	} N. S.	
	Sham-op	71.1 ± 10.1	19/26		
	PI-IUD	13.0 ± 5.4	3/24		<0.001
	Cu-IUD	0 ± 0	0/24		<0.001

* Implantation C. L. corpora lutea

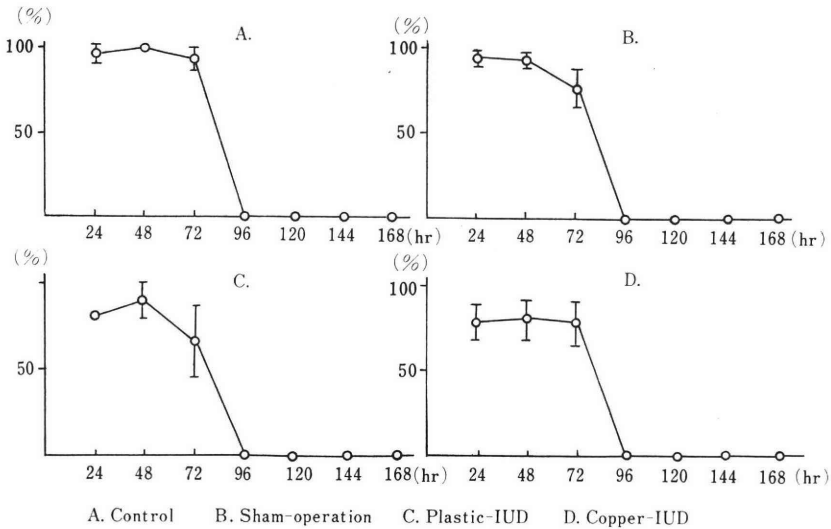


Fig. 2 Recovery rate of ova from the oviduct at various time after coitus

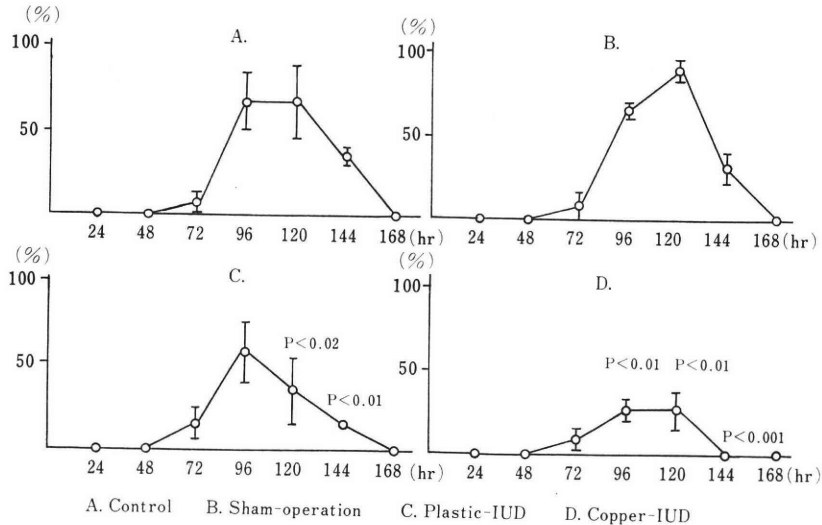


Fig. 3 Recovery rate of ova from the uterus at various time after coitus

増加を示したが、交配後どの時間の卵子アルブミン層の厚さについても各実験群の間に有意差を認めなかった。

子宮内卵子のアルブミン層は、C-群では交配96時間 $42.1 \pm 3.6(\mu)$ 、120時間 $22.4 \pm 4.4(\mu)$ 、144時間 $22.5 \pm 9.2(\mu)$ 、S-O 群では交配96時間 $52.0 \pm 11.3(\mu)$ 、120時間 $23.2 \pm 12.2(\mu)$ 、144時間 $29.2 \pm 7.7(\mu)$ 、と漸次菲薄化を示した。一方、各 IUD 群のアルブミン層を比べると、PI-IUD 群では交配96時間 $43.1 \pm 6.9(\mu)$ 、120時間 $16.0 \pm 8.5(\mu)$ と菲薄化を認めたが、144時間では逆に $100.0 \pm 45.6(\mu)$ と肥厚を示した。Cu-IUD 群では交配96時間 $93.3 \pm 6.7(\mu)$ 、120時間 $53.3 \pm 13.3(\mu)$ と96時間以後漸次菲薄化したが、96時間および120時間の卵子アルブミ

ン層はその他のいずれの群のそれぞれの時間のものよりも有意に肥厚していることを示した。

5. 卵子透明膜の厚さの経時的変化

Table 6, Fig. 6 で示すように、卵管内卵子の透明膜の厚さは、C-群では交配24時間 $21.5 \pm 1.7(\mu)$ 、48時間 $21.7 \pm 1.3(\mu)$ 、72時間 $24.4 \pm 0.3(\mu)$ 、S-O 群では交配24時間 $24.0 \pm 4.7(\mu)$ 、48時間 $23.0 \pm 11.2(\mu)$ 、72時間 $23.3 \pm 3.3(\mu)$ 、PI-IUD 群では交配24時間 $20.9 \pm 5.0(\mu)$ 、48時間 $23.6 \pm 1.2(\mu)$ 、72時間 $24.3 \pm 1.3(\mu)$ 、Cu-IUD 群では交配24時間 $15.7 \pm 6.4(\mu)$ 、48時間 $18.1 \pm 6.4(\mu)$ 、72時間 $35.1 \pm 12.0(\mu)$ で著しい経時的な変化は認められなかった。

Table 3 Cleavage rate of fertilized ovum after coitus

group	cell hour	stage						
		1	2	4	8~	M	B	M.A.
Control	24		27(96.4)	1(3.8)				
	48				12(66.7)	8(33.3)		
	72					36(100.0)		
	96					2(10.5)	17(89.5)	
	120					2(8.7)	21(91.3)	
	144					2(20.0)	8(80.0)	
Sham-op	24	10(38.5)	16(61.5)					
	48	4(14.8)	1(3.8)	4(14.8)	12(44.4)	5(18.5)		1(3.8)
	72					19(100.0)		
	96					2(10.5)	17(89.5)	
	120						21(91.3)	2(8.7)
	144					3(25.0)	9(75.0)	
PI-IUD	24	4(25.0)	11(68.8)					1(6.2)
	48	1(5.6)			14(77.7)	2(11.1)		1(5.6)
	72	1(5.3)			1(5.3)	16(84.2)		1(5.3)
	96					1(5.6)	15(83.3)	2(11.1)
	120					2(28.6)	5(71.4)	
	144					2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)
Cu-IUD	24	7(50.0)	7(50.0)					
	48	3(23.1)		1(7.7)	6(46.2)	2(15.4)		1(7.7)
	72	1(4.2)		1(4.2)		22(91.7)		
	96						3(42.9)	4(57.1)
	120					1(14.3)		6(85.7)
	144							

(): % M: Morula B: Blastocyst M.A.: Morphologic Abnormity

子宮内卵子の透明膜は、C-群では交配96時間 5.9 ± 2.9 (μ), 120時間 1.6 ± 1.2 (μ), S-O 群では交配96時間 14.0 ± 2.6 (μ), 120時間 7.1 ± 6.4 (μ), PI-IUD 群では交配96時間 5.8 ± 2.1 (μ), 120時間 5.4 ± 4.1 (μ) とその厚さは菲薄となり、C-群、S-O 群は144時間で測定不能となった。これに反し、Cu-IUD 群では交配96時間 6.7 ± 3.3 (μ), 120時間 66.1 ± 28.8 (μ) と顕著な増大を示し ($P < 0.05$), PI-IUD 群も144時間で 75.0 ± 38.9 (μ) となり、著明な肥厚がみられた ($P < 0.001$)。

IV. 考 按

Zipper ら⁹⁾が Cu-IUD を考案して以来、従来の inert-IUD に対し active-IUD としてその開発・研究が行なわれている。しかし、その作用機序はなお不明で、未だ納得のいく説明がなされていない。今回、私の行なった実験では、排卵数に対する回収卵子数を検討してみると、交配後24時間の C-群および S-O 群、72時間の Cu-

IUD 群、168時間の C-群で排卵数に見合う卵子の回収および着床数が得られたが、回収率および着床率は100%でなかった (Table 1, Table 2)。この原因は個々の家兎において1卵胞より2個以上排卵することがあるためと考えられる。

Cu-IUD 装着子宮内卵子の回収は、交配96時間以後減少し、144時間以後は1個の卵胞も回収できなかった。PI-IUD 装着子宮内卵子の回収は、交配120時間以後減少を認め、又、交配後144時間ではC-群も35%の回収率しか得られなかった。これは、この時間帯では子宮内にひろく分散する blastocyst の特殊性および子宮内膜着床などの関係から回収率が低くなったものと推察される。Cu-IUD 装着子宮からの卵胞回収に関して、Nutting ら¹⁰⁾は人工受精後120時間までの卵回収率は80%で、144時間ではわずか1個の blastocyst を回収しただけと報告し、copper が直接 blastocyst の発達に作用するのではなく、子宮内環境を変えることによつて起こると

考えている。Abraham ら⁵⁾は、交配6日目まで blastocyst は回収できたが6日以降回収は不能であり、blastocyst への copper 侵入が原因していると述べている。一方、silastic-IUD 装着子宮からの卵子回収に関しては、Mizumoto ら⁶⁾も、妊娠6日目家兎で卵子回収率の低下が認められ、6日目以前の blastocyst に変性を起こさせる原因を DNA 合成の block であると推測している。ここで、私は、回収し得た卵子の分割程度、外部形態の観察および計測を行なったところ、Cu-IUD 装着子宮内卵子は交配96時間以後、卵子形質部長径は有意に縮小し、アルブミン層および透明膜の厚さは逆に肥厚の傾向を示し、形態的な異常卵、ないし morula の特長を示していた。

卵子形質部長径に関しては、Greenwald⁷⁾は、卵子の total diameter は交配後24時間で213 μ 、48時間で305 μ 、72時間で421 μ 、ODZ (diameter of eggs to the outer limits of the zona pellucida) は交配24時間で163 μ 、48

時間で164 μ 、72時間で170 μ と増加の傾向にあるが著しい変化は認めていない。96時間以降、形質部長径は blastocyst cavity が増大するため増加すると報告している。本実験でも、C-群、S-O 群とも交配後24時間~72時間までは著明な変化は認められず、96時間以降長径の増加は顕著となったが、Cu-IUD 群では96時間以後著明な縮小を示した。PI-IUD 群では交配後144時間で縮小を認めたが、IUD の卵子に作用する影響力の違い (Cu⁺ イオンの有無も関係) によって、形態異常の起こす時間も違ってくるのであろうことが推測される。

アルブミン層の厚さに関しては、Pincus⁸⁾、Greenwald⁷⁾らは、アルブミン層の著しく肥厚する時期は卵管内であり、200 μ に達すると報告している。逆に、子宮内移行とともに菲薄となるが、これは卵子分割の栄養源となる為(他方、子宮内では secretory-cell に乏しい為)に菲薄化すると考えられている。

透明膜の厚さに関しては、アルブミン層の厚さと密接

Table 4 Size of the fertilized ovoplasma at various time after coitus

hour	group	M \pm S.E. (μ)	P
24	Control	124.1 \pm 3.1	} N. S.
	Sham-op	129.0 \pm 8.8	
	PI-IUD	126.9 \pm 2.3	
	Cu-IUD	118.0 \pm 7.7	
48	Control	128.6 \pm 2.0	} N. S.
	Sham-op	132.5 \pm 5.3	
	PI-IUD	131.1 \pm 2.1	
	Cu-IUD	123.8 \pm 6.2	
72	Control	139.7 \pm 1.9	} N. S.
	Sham-op	137.8 \pm 4.4	
	PI-IUD	135.3 \pm 2.6	
	Cu-IUD	115.7 \pm 14.0	
96	Control	297.4 \pm 17.7	} N. S.
	Sham-op	300.0 \pm 63.2	
	PI-IUD	333.3 \pm 21.3	
	Cu-IUD	133.3 \pm 8.8	
120	Control	868.5 \pm 102.3	} N. S.
	Sham-op	840.0 \pm 105.8	
	PI-IUD	925.0 \pm 285.5	
	Cu-IUD	43.3 \pm 3.3	
144	Control	1912.5 \pm 199.2	} N. S.
	Sham-op	1229.0 \pm 251.0	
	PI-IUD	110.0 \pm 47.0	
	Cu-IUD	—	

Table 5 Size of albuminosum of the fertilized ovum at various time after coitus

hour	group	M \pm S.E. (μ)	P
24	Control	35.4 \pm 4.0	} N. S.
	Sham-op	31.0 \pm 11.4	
	PI-IUD	39.0 \pm 4.4	
	Cu-IUD	30.5 \pm 14.7	
48	Control	118.1 \pm 3.6	} N. S.
	Sham-op	118.0 \pm 9.9	
	PI-IUD	120.8 \pm 3.7	
	Cu-IUD	103.3 \pm 22.7	
72	Control	115.3 \pm 5.0	} N. S.
	Sham-op	108.3 \pm 6.9	
	PI-IUD	114.7 \pm 3.4	
	Cu-IUD	130.3 \pm 13.6	
96	Control	42.1 \pm 3.6	} N. S.
	Sham-op	52.0 \pm 11.3	
	PI-IUD	43.1 \pm 6.9	
	Cu-IUD	93.3 \pm 6.7	
120	Control	22.4 \pm 4.4	} N. S.
	Sham-op	23.2 \pm 12.2	
	PI-IUD	16.0 \pm 8.5	
	Cu-IUD	53.3 \pm 13.3	
144	Control	22.5 \pm 9.2	} N. S.
	Sham-op	29.2 \pm 7.7	
	PI-IUD	100.0 \pm 45.6	
	Cu-IUD	—	

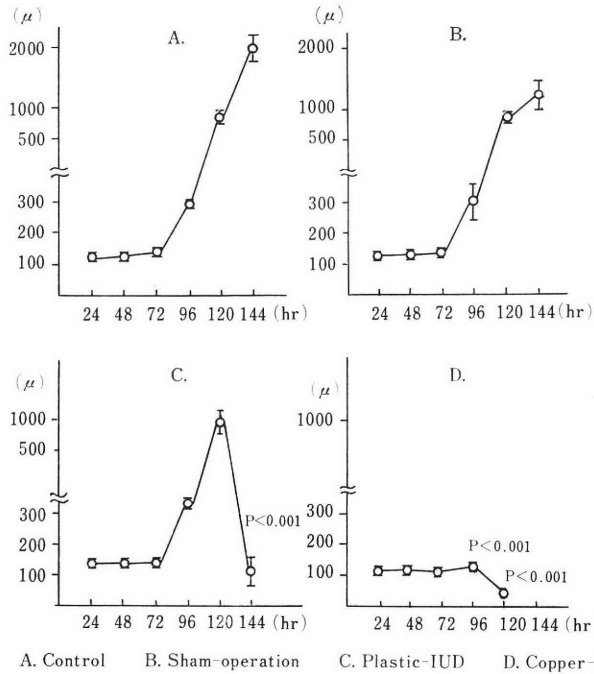


Fig. 4 Size of the fertilized ovoplasm at various time after coitus

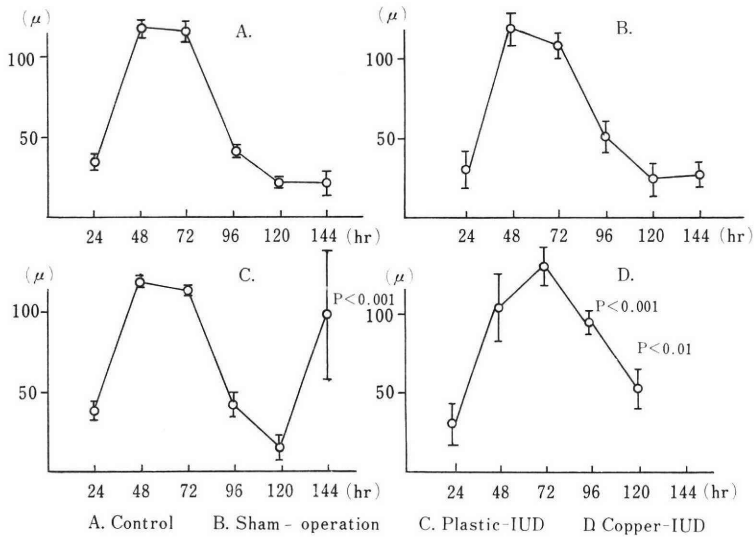


Fig. 5 Size of albuminsum of the fertilized ovum at various time after coitus

な関係があるといわれているが詳細な点では不明な事が多い。ただ、交配72~75時間で多少増大することをGreenwald²⁾は報告している。本実験でも、C-群、S-O群とも彼等の成績と同じ傾向を示したが、他方Cu-IUD群では96時間で肥厚を、PI-IUD群では交配後144時間で変化を示し、肥厚の傾向を示した。即ち、Cu-IUD装着家兎においては、正常受精卵が卵管から子宮腔内へ入

るや、正常受精卵はCu-IUDの存在(Cu⁺の存在)により、アルブミン層からの栄養を絶たれて卵子分割が抑制され、形質部は发育できず縮小し形態異常におちいつていき、着床以前に消化されてしまうものと思われる。

Chang⁹⁾らも、Proestrusに交配させ交配3日目にCopper-wireを挿入したラット子宮内の受精卵の回収を行ない、交配4日目ではmorulaが回収されたが、5

Table 6 Size of zona pellucida of the fertilized ovum at various time after coitus

hour	group	M±S.E. (μ)	P	
24	Control	21.5±1.7	} N. S.	
	Sham-op	24.0±4.7		
	Pl-IUD	20.9±5.0		
	Cu-IUD	15.7±6.4		
48	Conttol	21.7±1.3	} N. S.	
	Sham-op	23.0±11.2		
	Pl-IUD	23.6±1.2		
	Cu-IUD	18.1±6.4		
72	Control	24.4±0.3	} N. S.	
	Sham-op	23.3±3.3		
	Pl-IUD	24.3±1.3		
	Cu-IUD	35.1±12.0		
96	Control	5.9±2.9	} N. S.	
	Sham-op	14.0±2.6		
	Pl-IUD	5.8±2.1		
	Cu-IUD	6.7±3.3		
120	Control	1.6±1.2	} N. S.	
	Sham-op	7.1±6.4		
	Pl-IUD	5.4±4.1		
	Cu-IUD	66.1±28.8		<0.05
144	Control	————	} N. S.	
	Sham-op	————		
	Pl-IUD	75.0±38.9		<0.001
	Cu-IUD	————		

日目では morula のみで blastocyst の回収は全く不可能であつたことから、Copper が morula から blastocyst への発育を阻止するのであろうと結論している。

Webb¹⁰⁾も、Cu-IUD 装着ラットで妊娠4日目より IUD を除去していく過程において、除去時間が遅くなるほど embryos の生存は少なくなり、5日目になると避妊効果は完全であると述べ、Deboer¹¹⁾らは、silk-IUD 装着ラットでも卵移植前の6~72時間に silk を除去していくと、卵回収・生存とも装着時に比し、すぐれていたと報告している。即ち、IUD の避妊機序は、子宮内膜に影響を与える前に embryos が死滅するような embryotoxic environment が存在するからであり、この現象は toxin に反応し易くなる時期 (morula から blastocyst への移行期?) に起こると考えている。In vitro の実験では、Brinster¹²⁾らは、マウス2分割卵を Cu Cl₂ 濃度 2.5×10^{-5} M 以上で albumin 濃度 1 mg/ml の培養液中で3日間培養し発育した blastocyst を観察したところ、zona pellucida の溶解をともなつた死滅卵が認められたと報告、Naeslund¹³⁾もマウスの blastocysts を濃度 0.1m Mol/l Cu Cl₂ 含有液中 (Cu-IUD 装着婦人の頸管粘液と同濃度に相当する) で培養したところ、やはり zona pellucida に対する影響を認めている。これらの現象は、Copper が protein や mucins を構成する S-S band を切断するためであると考えられている。

Oster¹⁴⁾によると、metallic copper は子宮内液中の hydrogen ions によつて溶解され、さらに oxygen と反応し、 $(2Cu + 4H^+ + O_2 \rightarrow 2Cu^{2+} + 2H_2O)$ 2価の陽イオンとして溶け出すのではないかと考えられている。実

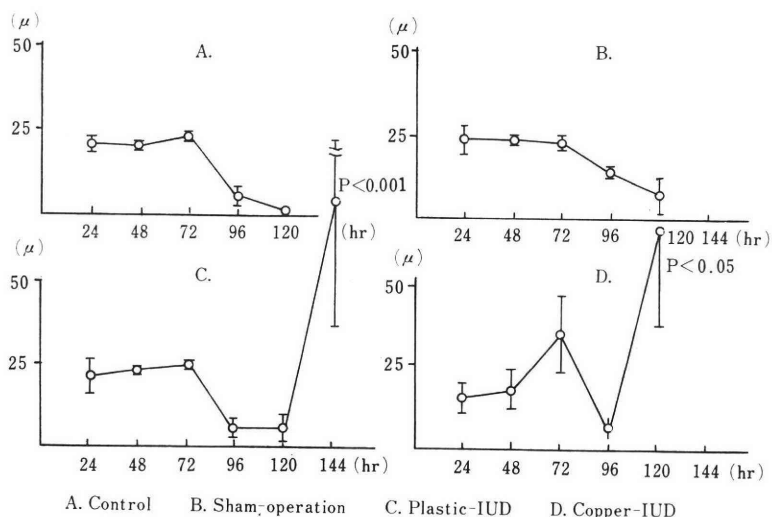


Fig. 6 Size of zona pellucida of the fertilized ovum at various time after coitus

際, Cu-IUD を数カ月間装着後, 除去してみるとその表面は黒ずみ, 重量も減少する. 加えて, 200mm² の銅表面積の場合, 60 μ g/day の Cu⁺ の徐放が観察されている. その後, metallic copper が ions として溶け出すことは Okereke¹⁵⁾, Davis¹⁶⁾らによつて確認されている. さらに本実験の着床障害において, PI-IUD 群と Cu-IUD 群とでは作用機序が違つていと推察される現象を認めた. 即ち, PI-IUD 群では, 着床障害は PI-IUD が装着された周辺のみを観察されたのに反し, Cu-IUD 群では, Cu-IUD が装着された周辺のみならず, 子宮全体に着床障害が観察されたことから, Cu⁺ の存在による作用である.

以上まとめてみると, Cu-IUD の避妊機序は, PI-IUD の存在により, ある程度発育を阻止された卵子および着床を阻止された卵子に対して, Cu-IUD は Cu⁺ 徐放により, さらに強く発育阻止 (アルブミン層からの栄養を絶ち, 卵子分割を抑制) し, さらには子宮内液の組成を変え¹⁷⁾, 子宮内膜にも作用し¹⁸⁾, 卵子にとって toxic な環境に変え, 完全に着床を妨げるのであろうことが示唆された.

(この論文の要旨は第 23 回日本不妊学会学術講演会において発表した. ラビット実験用 plastic-IUD, Cu-IUD を提供された大日本製薬, マルビーサル社に謝意を表する)

文 献

- 1) 水上 端, 鈴木雅洲: Cu-IUD の作用機序, 産と婦, 43(6): 57, 1976.
- 2) 水上 端, 高橋克幸, 中川公夫, 渡辺正昭, 鈴木雅洲: Cu-IUD 装着家兎卵子の卵管内通過性および着床についての検討, 日不妊会誌, 22(1): 11, 1977.
- 3) Zipper, J., Medel, M., and Prager, R.: Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. *Am. J. Obst. Gynec.* 105: 529, 1969.
- 4) Nutting, E. F., and Mueller, M.: The effect of a copper uterine device during the early stage of pregnancy in the rabbit. *Fertil. Steril.* 26: 838, 1975.
- 5) Abraham, R., Mankes, R., Fulfs, J., Golberg, L., and Coulston, F.: Effects of intrauterine copper wire on blastocyst and uterine lysosomes of the rabbit. A cytochemical and ultrastructural study. *J. Reprod. Fert.* 36: 59, 1964.
- 6) Mizumoto, H., Hohman, W. R., and Moyer, D. L.: Effects of intrauterine device on nuclear deoxyribonucleic acid metabolism in rabbit blastocysts. An autoradiographic

- study. *Fertil. Steril.* 27: 449, 1976.
- 7) Greenwald, G. S.: Interruption of pregnancy in the rabbit by the administration of estrogen. *J. Exp. Zool.* 135: 461, 1957.
- 8) Pincus, G.: Observation on the living eggs of the rabbit. *Proc. Roy. Soc.* 107: 132, 1930.
- 9) Chang, C. C., Tatum, H. J., and Kincl, F. A.: The effect of intrauterine copper and other metals on implantation in rats and hamsters. *Fertil. Steril.* 21(3): 274, 1970.
- 10) Webb, F. T. G.: The contraceptive action of the copper IUD in the rat. *J. Reprod. Fert.* 32: 429, 1973.
- 11) Deboer, K. F., and Anderson, L. L.: Survival of embryos transferred into the IUD-bearing uterus of the rat. *J. Reprod. Fert.* 25: 375, 1971.
- 12) Brinster, R. L., and Cross, P. C.: Effect of copper on the preimplantation mouse embryo. *Nature.* 238: 398, 1972.
- 13) Naeslund, G.: Blastocystotoxic effect of copper in vitro. *Contraception.* 6: 219, 1972.
- 14) Oster, G. K.: Chemical reaction of the copper intrauterine device. *Fertil. Steril.* 23: 18, 1972.
- 15) Okereke, T., Sternlieb, A., Morall, A. G., and Scheinberg, I. H.: Systemic absorption of intrauterine copper. *Science.* 177: 358, 1972.
- 16) Davis, R. H., Scott, H., Kyriazis, G. A. and Balin, H.: The antifertility effect and improved tolerance of copper bearing hydrogel coated intrauterine devices in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 147: 407, 1974.
- 17) Hagenfeldt, K.: Intrauterine contraception with the copper-T device. 4. Influence on protein and copper concentrations and enzyme activities in uterine washings. *Contraception.* 6: 219, 1972.
- 18) Hagenfeldt, K.: Intrauterine contraception with the copper-T device. 2. Influence on endometrial acid and alkaline phosphatase, beta-glucuronidase lactic dehydrogenase activities. *Contraception.* 6: 191, 1971.

Effects of copper-IUD on embryos at the oviducts and the uterus in rabbit

Tadashi Mizukami

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine

Effect of copper or plastic-IUD which had been inserted into the lumen near the utero-tubal

junction of a uterine horn on the embryos at the oviducts and uterus was studied in rabbit. A non-operated uterine horn was served as a control.

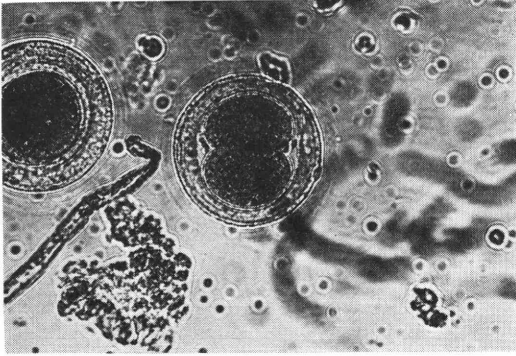
The fertilized eggs were recovered from the oviduct in high incidence and were found to be cleavaged and implanted normally in the control horns.

However, in the copper-IUD bearing uterus, the eggs almost failed to be recovered because of rapid degerenation and implantation was completely depressed.

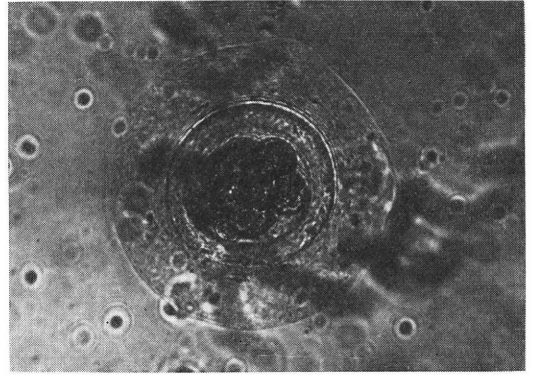
The size of ovoplasma in the horn with copper-

IUD showed to be markedly smaller ($43.3 \pm 3.3 \mu$, mean \pm S, E, in diameter) than that in the control horn ($868.5 \pm 102.3 \mu$). On the contrary, the abluminosum and zona pellucida of the ovum in the horn with copper-IUD showed to be thicker than those in the control horn. From these results, it was suggested that the contraceptive action of the copper-IUD may be due to embryo-toxic environment in the lumen of the copper-IUD bearing uterus, which would caused the degeneration (morphologic abnormality) of the embryos.

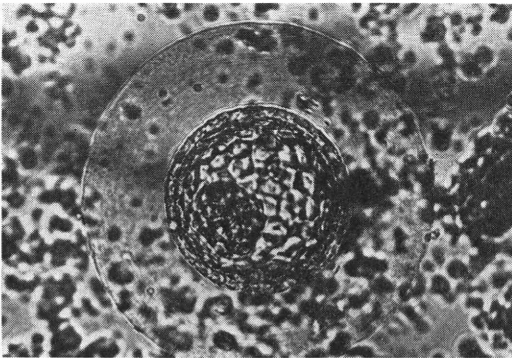
(受付：昭和53年9月9日)



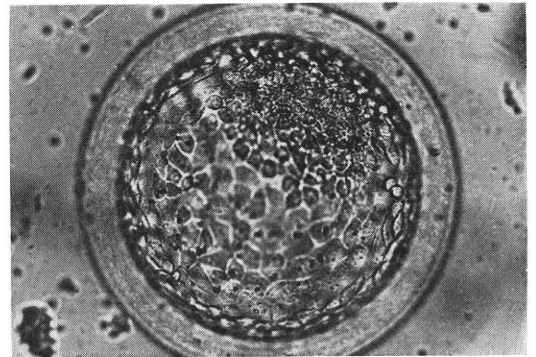
1. Tubal eggs, 24 hours post coitum.
(x120)



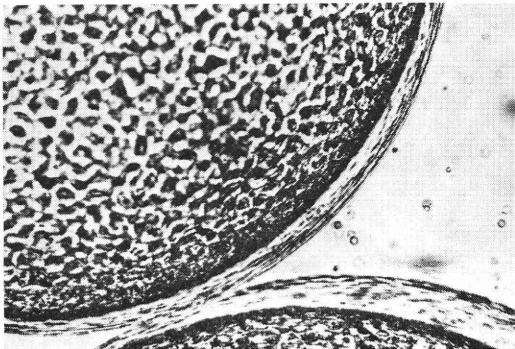
2. Tubal egg, 48 hours post coitum.
(x120)



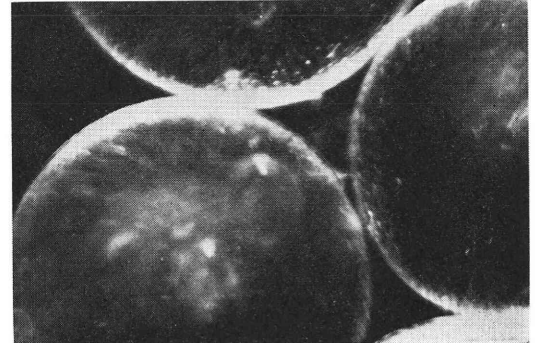
3. Tubal egg, 72 hours post coitum.
(x120)



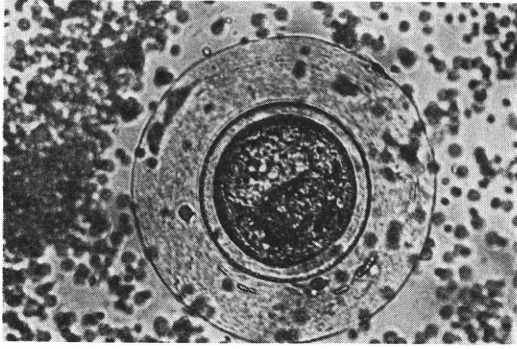
4. Uterine egg, 96 hours post coitum.
(x120)



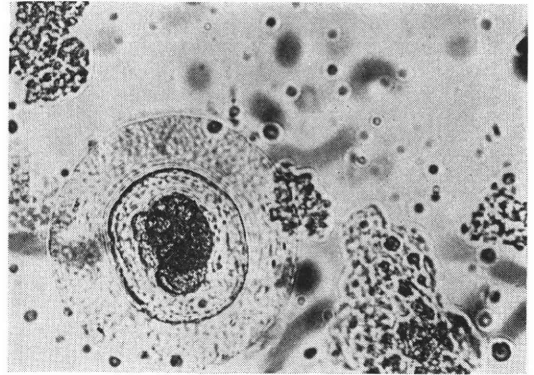
5. Uterine eggs, 120 hours post coitum.
(x120)



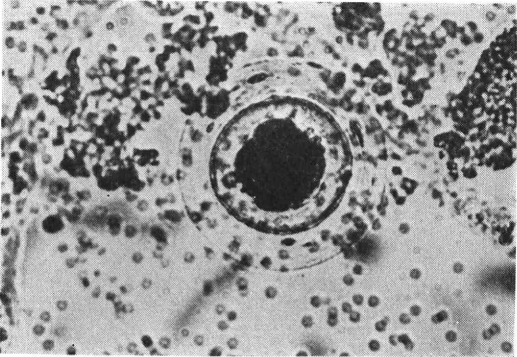
6. Uterine eggs, 120 hours post coitum.
(x40)



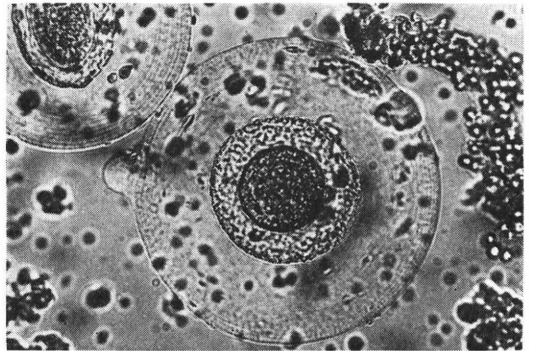
7. Uterine egg, 96 hours post coitum with sham-operation. ($\times 240$)



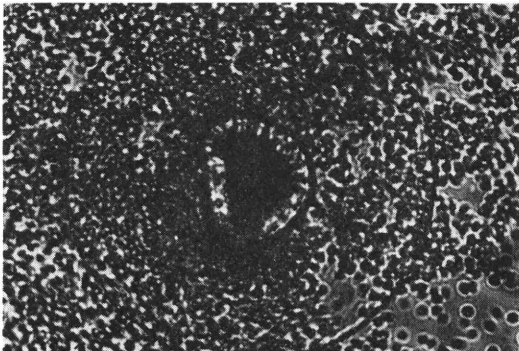
8. Uterine egg, 96 hours post coitum with sham-operation. ($\times 120$)



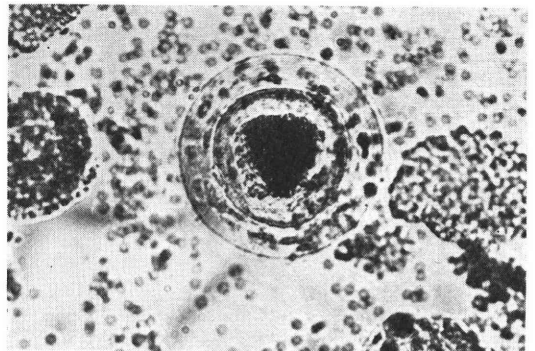
9. Uterine egg, 96 hours post coitum with plastic-IUD ($\times 120$)



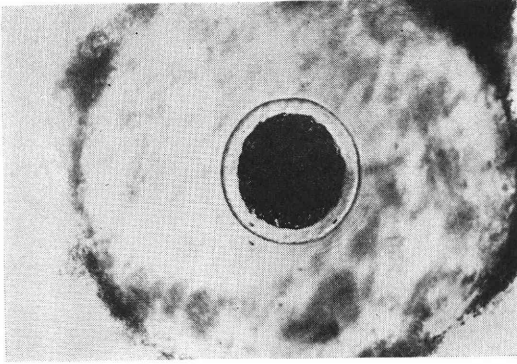
10. Uterine eggs, 96 hours post coitum with Copper-IUD ($\times 120$)



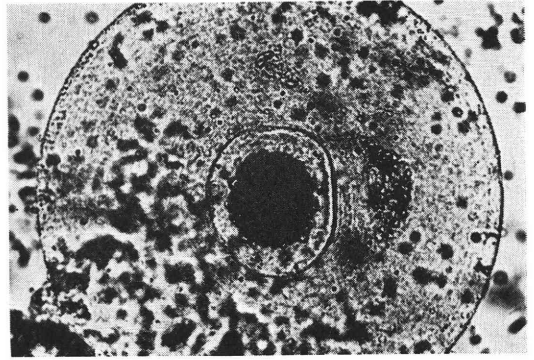
11. Uterine egg, 120 hours post coitum with plastic-IUD ($\times 120$)



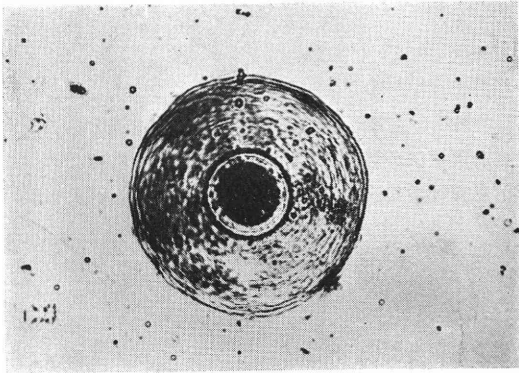
12. Uterine egg, 144 hours post coitum with plastic-IUD ($\times 120$)



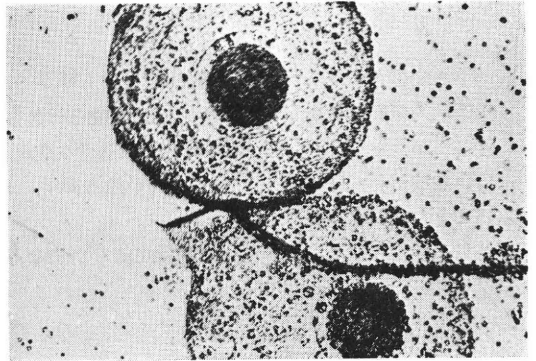
13-1



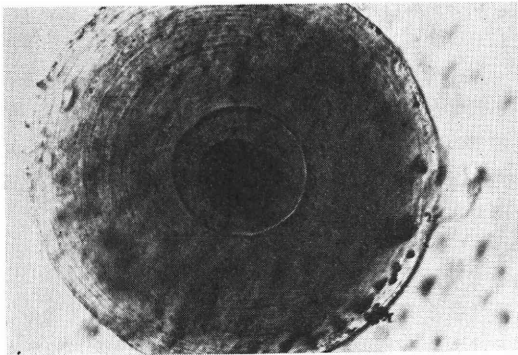
13-2



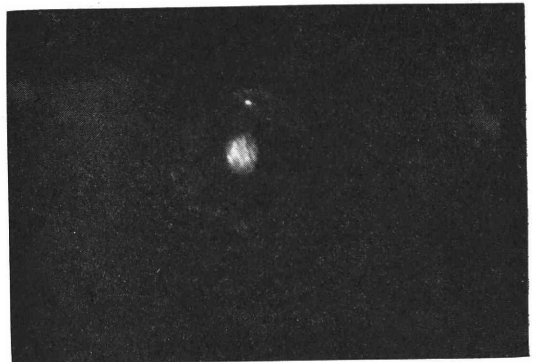
13-3



13-4



13-5



13-6

13. Uterine eggs, 120 hours post coitum with Copper-IUD ($\times 120$)

不妊症の心身医学的治療について

—逆説志向（フランクフル）と禅的に方向づけられた治療法—

Concerning Psychosomatic Medical Treatment for Sterility

—A method of treatment making use of Frankl's

“Paradoxical Intention” and Zen—

日本バプテテスト病院産婦人科

ト 部 宏

Hsroshi URABE

Dept. of Obstet. & Gynec., The Japan Baptist Hospital

不妊症患者のうち、「不妊神経症」とでも呼ぶべき患者の指導を禅学を中心に実行してきた。このように心身医学的側面を考慮しながら不妊症の治療を行なっていると、偶然とも考えられる妊娠例によく遭遇することがわかった。最近 V. E. Frankl の述べる逆説志向という心理療法が著者がこれまで暗黙のうちに行なっていた療法と一脈通ずること、これが鈴木禅学、西田哲学、秋月禅学の述べるところと相通ずることが大きいことを知った。

私達産婦人科医にとって十分利用可能な明快な方法であると確信するのでここに報告する。

まえがき

心の歪によつてもたらされる生体機能の変化は近年心身医学の名のもとにかなり系統化がすみ、その内容も次第に明確になつてきた。それに伴つて心身医学ないし精神医学を通じて心理的な歪みの診断もかなり容易になつてきたが、しかしその治療は依然として難かしい。その一部は現代社会の複雑な社会構造にも起因するであろう。けれども個人のレベルの心理的歪曲がまずもつて問題である場合も少なくない。そのことは産婦人科医を訪ずれる患者に心因性と思われる症例が多くなつていくことから推測できる。

著者はここ数年来、心身症の側面に興味を持ちながら外来患者に接してきた。一昨年、その経験の一端を本誌に発表したものである。その後もこの方面にできるだけ関心をもち、そのおかげで診断はかなり直感的にできるようになつたが、しかしながら治療となるとこれという方法を見出せないまま、産婦人科医として暗中摸索をつづけてきた。だが原則として生物学的側面と心理社会的側面の両面を考えに入れつつ、医療を行なっていると、自分でも不思議に思えるような治療例を今日までにいくつか持った。今回はそれらの症例のうちから不妊を

主訴として来院し、治療に成功した例を選んで述べてみた。この報告をこころみようと著者が思うのには一つには見方によれば偶然と見えることが、その中に心身医学的な連関を見出そうとする努力もそれなりの意義をもちうるであろうと思うからである。今一つにはさいわい最近フランクフルの逆説志向という心理療法について知り、それが著者がこれまで暗黙のうちに行なつてきた治療法と一脈通ずるところのあること、しかもその理論が著者がかねてから関心をもつていた鈴木禅学、西田哲学、秋月禅学の述べるところと相通ずるものが大きいことを知つたからである。以上について要点を述べ諸先輩の叱責を願う次第である。

本 論

不妊患者の精神環境に目を向けて見るに、まずいえることは、不妊神経症ないし強迫神経症的傾向を持つ患者が非常に多いということである。従つて不妊患者を取扱う場合、ときには薬物療法以外に「不妊神経症」として治療をこころみすることは想像以上に効果がある。そのことは例えば次のようなありふれた場合を想定するだけで御理解願えよう。結婚を起点として新しい人生をスタートした患者が不妊であるかも知れないことに気を配らな

ければならなくなつた時、自分の抱いた人生なり希望なりに深い疑問をいだく。また生命の誕生のいかにむずかしいかに気づく。そのこと自体はむしろ当然のことであるが、彼等はその性格の故か、そのことがらに固着してしまう。そして深い思考の中に入れ入るほど自己の本来の人間性を見失ない、不安と逃避の渦の中に迷い込んでいく。そして目の前にある基礎体温表や色々な検査結果および投与薬剤の意味ないし目的追求に神経を集中することが始まり、生活のすべてが妊娠とのかかわり合いの中に遂行される結果となる。このような生活環境ないし精神環境は一言でいえば“とらわれ”の生活であるといえよう。このような患者にはユーモアもなく、その真剣すぎる顔つきから心の空虚さと不安をうかがい知ることができる。以下具体的な症例を三つばかり示したい。

症例 1

昭和46年頃一子不妊症のもとに2年間治療に当たっていた患者であるが、諸検査結果から心因性又は機能性不妊症に相当すると診断した。形の如くホルモン治療と自律神経失調症の諸症状に対する治療を行なつた。この患者は色々な自律神経症状のために、2年間に何回となく入院希望により入院加療を行なつた。

その都度他覚的所見は確認することができず、対症治療により改善して退院するという形態の繰り返しであつた。あるとき患者との会話を重ねる内に2年間日記を付けていることがわかつた。そこで日記の日付と患者自身の観察した身体症状の変化を略記してもらい、カルテの日付と症状の悪化と改善との関係をすべて照合した所、症状の発生と消失と治療との間に明らかな相関関係があるとは考えられず、どうやらこの患者に対する私自身の考えや、治療法を改めなければ意味がないことを悟らざるを得なくなつた。そこでこの点をじっくりと患者に話し、私自身の治療法の限界と現在までの諸検査に異常所見を認めないのですべての治療を中止して次のような約束を行なつた。

「当分の間、少々の症状が起こつても薬剤投与は中止して、そのかわり出来るだけ毎日、外出をすること、それも人の多い所に行く、たとえしんどいときでも、動けなくなつてしまふまで、家事の仕事を手放さなさいこと、この間に若しどこかで倒れることがあつたら、どんな時間でも、いつでも私が面倒を見ますから、倒れたら困るからとか、倒れるのが恐ろしいからとか、次にどうなるのだらうかなど考えないで、勇気を出して定めた行動を必ずしなさい」と、そしてこの間の事情を夫と姉に話して協力を要請した。患者は1カ月毎に来院してその経過を観察した。患者はその都度しんどいけれど、しんどさには変りはないけれども、仕事ができるようにな

つて、不安が少なくなつたと語る。それから7カ月目にめでたく妊娠に恵まれ、無事出産した。その後約1年後に、夫と外国留学することになつたとき、今迄の彼女には感じられなかつたほどあつさり、便りと共に外国の人となつた。

症例 2

3回の流産の後、一児を得た患者。著者との出会いは3回目の流産の時からである。来院時不安神経症といえる状態でごく少量の子宮出血の為入院加療を始めた。入院中、絶対安静を命じたにもかかわらず7カ月後流産に終つた。入院中「あるがままの姿」に自分の心を置くことが治療に大切であることを再三語り続けても、また現在の状態には不安と考えられる異常所見は認められないことを説明しても、彼女の心の早鐘は消えることがなかつた。退院後3カ月目に再び妊娠をした。その時、先ず彼女は「もう入院はいやだ、どうせ流産するだらうから家にいたい」と、そこまで覚悟ができたのならその方がよかるう。しかし念のためできるだけ安静にして、若し何か起こればいつでも電話連絡をなさいと話しておいた。その後何の連絡もなく、6カ月が過ぎ、転医でもしたのかな、と思つている頃、突然来院した。その時彼女は「もうどうでもよいと思つたけど、何にも起こらないのでひよつとすとうまく行くのかなと思ひながら今日迄外出をしないでいました。前の入院のときは先生に言われたことの意味がわからなかつたけど、あの時の自分がほんとうにいらいらしていたことが今になつてようやくわかつた。落ち着いている心というものが、どんなものであるかが少しづつわかるような気がしてきました」と語り、結局この妊娠中は何の異常所見も現われることなく、外来通院にて満期安産であつた。

症例 3

大学その他で異常所見を認めず、不妊期間が5年になる患者である。この間に海外生活も経験している。にもかかわらず不妊へのとらわれからなかなか脱出できない。やや根気のない甘えんぼうである。

来院の度にゆつくり会話を重ね、約1年を過ぎた頃、突然「いよいよ私もポケットの塵をじっくりと掃除をすなくつちやあね」と冗談まじりに言つて帰宅以来、来院がぶつつりと切れた。その後6カ月して妊娠したようだと言つて久しぶりに来院。諸検査で妊娠であることが確認できたのでその間の事情を尋ねて見た。「突然父が入院したので多忙な毎日が続いた上に、約束をすつぽかしたのでなんとなく足が遠のいた。そこで思い切つて先生によく言われたように生活の転換をするために、とてもほしかつた調度品を買つてもらつてうれしくつて、すつきりした気持になつて、ようやく心の落ち着きがでて来

た感じがわかるようになった矢先のことで」とのことであった。

治療について

以上のように診療に当って詳細に身体症状を来院の度ごとに問診すると、種々の自律神経失調症状を持ち合わせていることがわかる。

これらの点からも不妊患者には不妊神経症ないし心因性自律神経失調症と診断しうる側面をもつ人の多いことがわかる。ところで心身症の治療は先にも述べたように仲々大変なことであるが、しかし、これについては“あるがままの姿”への指導が一つの重要な治療法として取り上げられる価値のあることは以上の短かい症例からも理解いただけよう。事実私の経験にてらしてもそれがもつとも有効な方法であると思う。以下この「あるがまま」について少し述べたい。まずいえることはあるがままの姿という東洋思想である禅と逆説志向という心理療法とよくフランクルの方法論の中に流れる思想およびキリスト教に見られる思想との間に何か共通する点を見出すことができることは前述した通りである。フランクルが思想および方法論で述べている、自己超越とか自己離脱とか、実存的空虚ないし、人生の意味の発見などは禅学における無我—自己否定、絶対否定即絶対肯定などと一脈通じている。とくにまず自我があつて世界を見ると考えたところに近代的自我の思想の「人間を死に至らしめる病」があつたのである。それで自我があつてではなく、その自我を否定して自他不二なる、我れならぬ我れを自覚する、そして自己から世界を見るのではなく、「世界から自己を見る」と述べているものと共通する思想である。

逆説志向の方法によつて即ち今、自分が問題としている状態から逃避しているために生れる不安、妙な戦い、妙な争いの中に入っていることに気づかないために生れる強迫心理に正しく対応する勇氣とそのことを理解する受け入れる人間像を持ち合わすことによつて、本来の人間性に帰るといふフランクルの方法は秋月の述べる「心路を窮めて絶する」ということが起こらなければあるがままの姿(如)を見出せない。また森田療法における第一段階のように患者を一人にして、とことんまで自分の心の苦しみの中に身をゆだねさせることによつて、心の転帰(自己自身ととことんまで苦しんで心の行く道を失つたことに自分で気づいたときに人間の心ははじめて新しい心の路を求めようとするものである。頑固な人ほど、著者のいう受け入れる人間像の少ない人ほど、心の方向転換が起こりにくいと考えている)を得ようとする方法(森田療法の一面的考察)などと相通するものと考えられる。

フランクルの症例と前述した著者の症例に見られるように、ひとの心の歪みの治療というものは、言葉を変えていけば上述したように心の転帰を見出す方法(フランクルの態度の変更に似る)であるといえるのではなからうか。

今少しフランクルと禅と対比することをゆるしていただく。フランクルの述べる言葉(引用文の頭にFを付す)と禅学に述べる言葉(引用文の頭にZを付す)を引用して論を進める。

F「不安神経症にみられる際立った特徴は期待不安である。恐れという態度を変えてそれを好になろうとするや、患者が今まで思っても見なかった違った状態になり得るだろう。」

F「逆説志向は自分の症状に対する患者自身の態度を変更せしめ、自分自身を自分のノイローゼから突き放すようにさせることから成立する。この方法はロゴセラピーと言う心理、精神拮抗作用を働かせるものであり、それは自己離脱に対する人間特有な能力である。」

Z「まず自我があつて、その自我が世界を見る」と考えたところに近代的“自我”の思想の「人間を死に至らしめる疾病」があつたのです。それで自我があつたのではなくて、その自我を否定して“自他不二”なる「我れならぬ我れ」を自覚する。

そして「自己から世界を見る」のではなくて「世界から自己を見る」

F「自己離脱という人間特有な能力は逆説志向と呼ばれる特殊なロゴセラピー技術を行なう際に治療目的のために使われる」

F「自己超越が人間存在のひとつの基本的姿である」
「有限的存在者として、人は自分の人生を完全に達成することはできない。人間はこの不完全さの重荷をすすんで担う時、自分の有限性を認識するのである。この有限性を受け入れことは心の健康と、人間的進歩にとって先要条件である。一方これを受け入れられないということは一つのノイローゼの性格を特徴づける」

Z「雲巖の話でいえば、そのお茶は誰にたててやるのだい」「ひとりほしいという者がおつてな」という(一人)が超個の絶対者であるならば「じゃ、そのほしいという者に自分でたてさせたらいいではないか」「さいわいわしがここにおるのでな」という某甲が個の「相対者」です。禅者はこうした何気ない日常の言い方で「個」の中にはたらく「超個」を意識させて、いわば一息に「超個の個」とでもいふべき真実の人間<実存—無我の自己>の自覚に生きさせようとするのです」

Z「危機に臨んでみなければ自己の限界を真に痛感できない」

「否定の否定」をいくら重ねても、それがこの小さな自己から「有限の自己」から出ている限りは、いつまで否定をくり返しても否定は尽きない。悪無限です。キェルケゴールに「強情的努力」という言葉がありますが、こうした人間のはからい（造作）ではいくら否定してもだめです。どこかでその人間の相対的な否定が実存の「限界の底面」にぶつかって「心路を窮めて絶する」ということが起こってこなければならない。どこかで「強情的努力」すなわち人間の「自力」の「はからい」が尽きるところがなければならない。

しかしながらこの逆説志向の心理療法をわれわれの患者に実行するに当って著者の理解では問題点が二つ考えられる。その一つは患者にそれを信じさせる力をこちらがもちうるかどうかということ、その二つは患者に信じて実行する勇気をどのようにして植えつけることができるかということである。

一般にひとは説明を十分にすれば、納得がゆけばそれで終るものと理解しがちであるが、説明を受けている相手は初めから終りまで「自分」という立場を離れることができないものである。時には自分勝手な解釈を加えたり、また医学的、心理学的、精神医学的概念によらないで自分の感覚のみで受け止め、結局のところ医師の熱心な説明の終りに“わかるんだけど”という言葉を残して帰ってしまうか、または自分の要求を再度申し出るのである。つまり信ずる勇気を生みだすことができないで終りがちである。ましてや精神的、心理的にかなり不安定な状態にある患者とのかかわり合の場合はなおさらのことである。

このように患者に心の転帰を見出させることはかなり困難であるが、それだけにこのことが可能になれば治療の成功率は高くなる。そのために逆説志向という心理療法は有用である。これを実行する場合、医師は患者との出会いから、心の転帰を見出すまでかなり長い時間、心と心とがしのぎをけずりながら、その対立がある一定期間続くことが必要不可欠である。したがって医師と患者はある目的のためにそれを信ずること、これを実行する勇気を作るということを中心に、人間関係が良くなるか、悪くなるかの瀬戸際に立たされているという状態が、この逆説志向の第一関門であると考えなければならない。この対立する期間を通過する方法として著者は不妊症の諸検査を行ないつつ、同時にすでに発表した、生活の転換とか、運動の奨励、新しい環境作りの有効性などを中心に患者と会話を重ねている。

おわりに

不妊症の患者の中には、その成立に色々な形で心因の

加わっているケースがある。それらについて私なりに患者の指導に当たってきて久しいが、しかし指導に関して確信がもてる理論もなく、私達が利用可能な理論や方法に出くわすことなく漠然と今日に至った。

その間になんとなく役立つのではないかと感じていたものはキリスト教および禅学などによつて身につけた「受け入れる人間像」「あるがままの姿」に患者を導くことであつた。

最近偶然の機会に精神科医のフランクルのロゴセラピーに出会い、彼のいう「逆説志向」という心理療法が著者の行なつてきた療法の原理を明白に言語化していることに驚くと同時に、私達産婦人科医にとつて十分利用可能な明快な方法であると確信したので、ここに報告をこころみた。

文 献

- 1) フランクル(高島博, 長沢順治訳): 現代人の病, 丸善株式会社, 1977.
- 2) 秋月龍眠: 現代に生きる禅, 三一書房, 1978.
- 3) 秋月龍眠: 鈴木禅学と西田哲学, 春秋社, 1971.
- 4) 八木誠一, 滝沢克己: 神はどこで見出されるか, 三一書房, 1977.
- 5) 森田正馬: 神経質の本態と療法, 日揚社, 1972.
- 6) 卜部 宏: 心身医学面から見た不妊症管理の実際について, 日不妊学会誌, 21: 3, 1976.

Concerning psychosomatic medical treatment for sterility —A method of treatment making use of Frankl's "Paradoxical intention" and Zen—

Hiroshi Urabe

Dept. of Obstet. & Gynec. The Japan Baptist Hospital

Among sterility patients, those patients who should be called "sterility neurosis patient" have been treated using Zen as the main method of counseling. In this manner, considering the patient from the psychosomatic medical view point, while giving treatment for sterility, many cases of pregnancy were unexpectedly encountered. Recently, I have become cognizant of the fact that the method I have been using: Suzuki's Zen, Nishida's philosophy and Akizuki's Zen, is very similar to, and has much in common with Frankl's "paradoxical intention" regarding ones thinking. This was a great revelation.

I am convinced that this is a method that can be used to great advantage by obstetrical specialists and therefore take this opportunity to report said fact.

(受付: 昭和53年6月26日)

第80回日本不妊学会関西支部集談会

期 日 1978年6月17日

会 場 和歌山市医師会成人病センター

当番世話人 和歌山医大産婦人科

仲 野 良 介

1. ウシ胎仔胎盤における性 Steroid Hormone の in vitro 代謝

中間実徳・竹村俊子・稲葉俊夫
藺守龍雄

(大阪府立大農学部家畜外科)

ウシの妊娠期における Estrogen の産生母地を検討する目的で、今回胎仔胎盤を用いて、3種の性 steroid hormone の in vitro 代謝を調べた。

方法：妊娠約3, 7, 9カ月及び分娩直後のウシ胎仔胎盤ホモジネートに¹⁴C-Progesterone, ³H-17 α -OH-Progesterone 及び¹⁴C-Testosterone をおのおの各基質とし、NADPH と共に in vitro で60分間 incubation 後、TLC で分離精製し、再結晶法により代謝物を同定した。

成績：¹⁴C-Progesterone を用いた場合、妊娠7カ月以降の胎盤では基質の約50%が代謝され、主に20-OH-Progesterone が生合成された。

³H-17 α -OH-Progesterone を用いた場合、総ての胎盤で基質の95%以上が代謝されたが、C₁₈-Steroids はまったく生合成されなかつた。

¹⁴C-Testosterone を用いた場合、総ての胎盤で基質の約90%が代謝されずに残り、C₁₈-Steroids は少量しか生合成されず、5 β -reduced C₁₉-Steroids がわずかに生合成された。以上の実験の範囲からは、ウシ胎仔胎盤で Estrogen がかなり合成されるという証拠は得られなかつた。

2. Folliculogenesis における estrogen の作用

中山 崇・仲野良介(和歌山医大産婦)

目的：卵胞の発育に gonadotropin が主要な役割を演じることは一般的な事実であり、又、estrogen に顕著な卵胞発育促進作用のあることが以前から注目されている。そこで gonadotropin 環境下の莖膜細胞層から分泌された estrogen の folliculogenesis に対する作用を明らかにしようと思い、抗 estrogen 剤 (Clomiphene

citrate) を使用して実験を行なつた。

方法：S-D 系幼若雌ラットに PMSG, Clomiphene citrate あるいは hCG を投与し、子宮重量と卵巣重量を測定し、排卵個数を算定した。卵巣については連続切片を作成し、組織学的検索を行なつた。

結果：子宮重量と卵巣重量について、Clomiphene citrate 投与例と非投与例とでは明らかな差を認め、又組織学的にも差異を認めた。排卵個数についても Clomiphene citrate 投与例では明らかな減少を認めた。

結論：内因性 estrogen が folliculogenesis に重要な役割を演じることが示唆された。

3. プロゲステロンの PMS-HCG 多発排卵に対する効果

福田操男・和田裕充・片山和明
武木田博祐・東條伸平

(神戸大産婦)

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検討した。

方法：動物は S-D 系幼若雌ラットを使用した。下垂体無処置ラットでは生後22日目に PSM (7.5iu) を、56時間後に HCG (10iu) を皮下注射し、さらに20時間後の卵管内の卵子数を算定した。一方Pあるいは対照としてのオイルの投与方法は①群：オイルの PMS 投与の3日前より HCG 投与時まで連日投与、②群：P 30mg (5 mg/日) の連日投与、③群：P 20mg を PMS 投与時までの連日投与後オイルを投与、④群：PMS 投与の3日前より PMS 投与前までオイルその後 P15mg 投与の4群に分けた。下垂体摘除ラットでは①群と②群の2群に分けた。また卵巣を組織学的に観察するとともに卵巣組織中の E₂, P の測定を試みた。また血中 E₂, P を測定した。

結果：下垂体無処置ラットの排卵数は①13.4, ②5.9, ③7.2, ④14.0となつた。また下垂体摘除ラットでは①19.8, ②4.8となり、下垂体無処置ラット同様Pの前投与により排卵抑制効果がみられた。

4. 排卵過程における Stigma の形態変化

辻本大治・福田操男・片山和明
武木田博祐・東條伸平
(神戸大産婦)

目的：排卵に際し、卵胞表面に出現する stigma の形態変化を以下の方法で観察し、掛卵過程との関連を明らかにした。

方法：22日齢の S. D. 系雌ラットに PMS-HCG 投与による排卵誘発を行ない、排卵周辺期に開腹し、実体顕微鏡下に観察した卵巣表面の膨隆に関する知見から、それらを後述する5つの群に分け、それぞれ光学顕微鏡と走査電顕を用いて観察し、その卵胞内構造と Stigma 表面の微形態について検討した。

結果：(1) Stigma 未形成群：卵胞壁の層構造は菲薄化し、辺縁部には浮腫状間質を認めた。(2) Stigma 形成群：顆粒膜離開と莖膜消失傾向を認め、胚上皮表面は細胞の扁平化と微絨毛の消失が目立った。(3) Stigma 内小孔形成群：剝脱しはじめた胚上皮直下に線維細胞層が露出し、線維構造は消失していた。(4) 卵放出 Stigma 群：円形の胚上皮欠損部に細胞塊と液状物が突出していた。(5) Stigma 内裂孔形成群：残存する胚上皮細胞直下に線維構造を認めた。

5. Gonadotropin 療法による妊婦例の内分泌動態

余語郁夫・芦原孝三・堀越順彦
権木 勇 (関西医大産婦)

HMG-HCG 療法により排卵が誘発され、引き続き妊娠が成立した症例の排卵より妊娠初期に至る間の血清中 prolactin (PRL) および estradiol (E_2) の動態を検討した。

対象としたのは、正常例1名、第1度無月経例3名、PCO 例2名で、それらの血清中 E_2 および PRL の測定は RIA によっておこなった。

全症例について排卵期より7~9週経た時期に E_2 および PRL の急激な増加が認められた。また、PCO の2例について排卵期より1~2週間 HCG の投与をおこなったが、丁度此頃より排卵4週後にかけて PRL および E_2 の大きなピークが認められた。これに対して正常例を含めて他の4例ではこのようなホルモンのピークは認められなかった。

以上の知見より、PRL の分泌は E_2 との間に密接な関係があることは明らかである。しかしながら、HCG 投与と PRL 増加との関係あるいは PCO 症例の PRL 分泌などについてはさらに検討する必要がある。

6. エンドメトリオーシス保存療法としての偽妊娠および偽閉経療法

佐野 隆・奥田喜代司・大塚憲衛
植木 実・杉本 修
(大阪医大産婦)

エンドメトリオーシスに対する保存療法としての偽妊娠療法と Danazol による偽閉経療法における内分泌系への影響を比較検討した。偽妊娠、偽閉経療法では、どちらも排卵が抑制されるが、その作用機序を知るため LHRH test を行なつたところ、偽妊娠療法時では、LH, FSH の前値および反応性は治療期間に比例して抑制が強くなるが、偽閉経療法での LH, RH test の LH, FSH は抑制されなかつた。そこで偽閉経療法時の排卵抑制のメカニズムを知るため、premarin test 及び血中 prolactin steroids 測定を行ない検討した。その結果 prolactin は変化なく、premarin test 後 LH は抑制傾向にあり、また黄体機能不全をおこす症例があつたことなどにより、Danazol は、視床下部の positive feedback 機構の抑制だけではなく、卵巣での steroidogenesis への影響が示唆された。

7. ウサギ卵巣および子宮でのプロラクチンレセプターの変動について

大野洋介・玉舎輝彦・井出哲正
鶴崎俊秀・本山敏彦・岡田弘二
(京都府立医大産婦)

ウサギにおいて乳腺はプロラクチン(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 PRL がウサギ卵巣、および子宮へ効果をおよぼすことを報告し、また PRL レセプターを検出し特徴を明らかにしてきた。今回は成熟ウサギにおいて排卵前、および排卵後の PRL と E_2 の相互作用を知るために、hCG 投与前、後において PRL レセプター、 E_2 レセプター、血中 E_2 、血中 P を測定し検討した。その結果、卵巣においては PRL レセプターの変動は、血中 E_2 、サイトソール中の E_2 レセプターの変動に相関しているように思われた。また子宮では PRL レセプターの変動は特にサイトソール中の E_2 レセプターの変動に相関しているように思われた。このことから、標的細胞で PRL と E_2 の作用部位がある各々のレセプター量の変動が相関することから、細胞機能において PRL と E_2 が相互作用していることがうかがえる。

8. Rat 受精卵分割に及ぼす抗精子抗体の影響

長谷川昭子・山本 充・繁田 実
窪田 耕三・伊熊健一郎・香山浩二
磯島晋三 (兵庫医大産婦)

Rat 受精卵はその分割初期に精子特異抗原を表現している。そのため抗精子抗体により分割を阻害される可能性があるため検討した。

抗体は家兎を Rat 副睪丸で免疫し、Rat 肝臓と腎臓で抗血清を吸収した後、精製した。Rat 受精卵は Morula の状態で採卵し in vitro で培養した。15時間後と39時間後に Blastocyst に進化した卵の数を判定した。条件検討の結果 Blastocyst への進行を妨げない正常 IgG 濃度は 4 mg/ml 以下であり、補体として用いる正常家兎血清濃度は 5% 以下であった。ただし正常家兎血清は Rat 肝臓で吸収したものをを用いた。

正常 IgG を用いた場合 Blastocyst への進行率は 75% であったのに対し、抗精子抗体を用いた場合には 18.2% であった。しかも後者では受精卵細胞の破壊が認められた。

以上の結果より受精卵は Morula から Blastocyst に進行する際に抗精子抗体により補体依存性の障害を受けることが明らかになった。

9. 男性自己抗精子抗体と不妊

八木潤子・根来孝夫・若尾豊一
中室嘉郎・倉智敬一
(大阪大産婦)

佐 治 文 隆
(大阪府立成人病センター婦人科)

精子は、免疫担当細胞から隔絶された抗原であるため、何らかの機転でこれにさらされると、自己抗体を産生し、azoospermia 又は、oligozoospermia を引き起こす。また、産生された抗体によつて精子の凝集や、精子の婦人頸管粘液内の通過が悪くなり、結果として、その夫婦は不妊になると考えられる。今回、当科外来の不妊患者の夫 39 名と、妊孕性のある男性 13 人についての抗精子抗体の検索を行なった。検査法としては、精子不動化試験を用いた。

結果：①抗精子抗体は不妊男性中、5.1% にみられ、妊孕性のある男性にはみられなかった。

②抗精子抗体陽性例は、azoospermia に 1 例、oligozoospermia に 1 例で、normal sperm test 群には検出されなかった。

③男性自己抗精子抗体は不妊の原因となりうる。

日本学術会議第 76 回総会報告

第 76 回総会は 10 月 25 日 (水) ~ 27 日 (金) までの 3 日間、日本学術会議講堂で開かれた。

第 1 日目にはまず、沖縄からオブザーバーとして参加された沖縄大学学長安良城盛昭、琉球大学理工学部教授山里清の両氏が紹介された。次いで 8 月 12 日逝去された第 2 部所属の野間繁会員の御冥福を祈つて黙とうをささげた後、その補充として新たに会員になられた東京大学法学部教授滋賀秀三氏が紹介された。

続いて会長報告が行なわれ承認された。さらに科学技術会議に対して学術会議は積極的に働きかけることが必要である旨、言及された。

引き続き運営審議会付置の日本学術振興会、広報、財務、勧告等、日本学術会議改革検討、国際会議主催等検討、第 11 期活動計画調整、選挙の各委員会報告並びに質疑応答が行なわれた。この中で財務委員会からは 1979 年度の概算要求として審議経費を重点に 18.8% 増の要求を行なったことが報告された。また広報委員会がまとめた「本会議と国会との連絡に関する方針」が報告され了承された。

午後は各部会報告がなされた。期の始めのこともあつて、部会の活動状況に加えて今期における各部固有の基本的問題の審議計画が述べられた。

続いて国際学術交流、学術体制、研究費、科学研究計画、科学者の地位、学問・思想の自由の各常置会報告が行なわれた。国際学術交流 ICSU 分科会では ICSU への中国加盟をめぐる情勢について、同総会に出席された伏見会長から補足説明があり、研究費及び科学研究計画委員会の報告に関連して巨大科学のあり方等について発言があつた。

第 2 日目は午前中科学振興基本問題、発展途上国学術協力問題、国公立研究機関問題、学術情報生産・流通問題の各特別委員会の報告、午後には災害問題、環境・健康問題、食糧需給問題、エネルギー・資源開発問題、原子力平和問題、国際協力事業の各特別委員会の報告が行なわれ、それぞれについて活発な質疑・応答があつた。

続いて行なわれた中央選挙管理会報告の後、特に原子力研究連絡委員会から「医療法に規定する以外の加速・原子炉等による医療照射についての暫定的ガイドライン」についての説明がなされ、その趣旨が了承された。

続いて提案審議に入り、先ず「中層大気国際協同現測計画 (MAP) の実施について」(勧告) が提案され、宮原第 4 部長からその必要性等、鈴木第 4 部会員から学術会議内部特に第 4 部会での検討内容、国際協力事業特別委員会 STP 分科会の永田武委員長から国際的背景及び計画内容についてそれぞれ説明があり、審議の結果満場一致で原案を採択した。次に「第 11 期における研究連絡委員会の組織・運営等の整備について (申合せ) の一部改正について」が提案された。これは研究連絡委員会の一部の名称変更と定数変更に関するもので、第 11 期活動計画調整委員会の今道委員長から理由説明の後審議を行ない満場一致で原案を採択した。続いて「委員会調整のための運営審議会付置小委員会の設置に関する運営審議会への授権について」が提案され、渡辺同委員会幹事から提案理由が説明された。これは次回総会までの間に委員会の任務・定数等について調整する必要が生じた際の小委員会設置に関する授権であつて、審議の結果満場一致で採択された。次に「総会の議案についての一部改正について」が提案され、日本学術会議改革検討委員会法規分科会の三宅委員長から理由説明があつた後、満場一致で採択された。

続いて学問・思想の自由委員会からの要望により自由討議が行なわれた。高柳委員長から元号問

題にからむ歴史学研究会大会における暴力行為等、元号法制化問題、有事立法問題についての説明があり、同委員会ではこれらの問題を政治的ではなく学問・思想及び表現の自由という立場で取り上げている旨述べられた。これを受けて多くの会員から活発な意見が述べられた。

第3日目は午前中「第11期における課題及び各種委員会（研究連絡委員会を除く）の整備について」が提案され、第11期活動計画調整委員会の今道委員長、渡辺幹事から提案理由の詳細な説明があつた。これは1) 前総会で審議した各種委員会の任務についてその後修正要求のあつたものを含め一括して決定すること、2) 国際協力事業特別委員会の設置、及び3) 運営審議会付置沖縄学術連絡委員会の設置、の3点に関するものである。各点について活発な意見の開陳があり、特に3) については臼田第1部会員及び安良城オブザーバーから沖縄の特殊事情についての発言があつた。審議の結果原案を一部修正し満場一致で採択して本総会を終了した。

3日目午後は部会・委員会が開かれ、また会員による学術講演会が開催された。

なお、本総会の出席率は1日目90%、2日目85%、3日目80%であつた。

(日本学術会議広報委員会)

新名誉会員および役員

11 月 17 日開催された昭和 53 年度第 2 回総会において次の 6 名の方々が新たに名誉会員として推薦、承認された。

また役員（理事，監事）の改選が行なわれたので，11 月 18 日新理事会を開催し，互選により理事長，副理事長，常任理事を選出しかつ常任理事の職務分担を決定した。

名誉会員

西川 義正（北海道支部） 宍戸 仙太郎（東北支部） 竹内 三郎（東北支部）
森山 豊（関東支部） 渡辺 金三郎（中部支部） 石塚 直隆（中部支部）

理 事

理 事 長	高 井 修 道		関東支部（再任）
副 理 事 長	石 神 襄 二	会 計	関西支部（再任）
副 理 事 長	高 嶺 浩	編 集 ・ 組 織	関東支部（再任）
副 理 事 長	松 本 清 一	庶 務 ・ 渉 外	関東支部（再任）
理 事（常任）	飯 塚 理 八	庶 務 ・ 編 集	関東支部（再任）
理 事（常任）	木 下 佐	庶 務 ・ 会 計	関東支部（再任）
理 事（常任）	坂 元 正 一	渉 外	関東支部（再任）
理 事（常任）	佐 久 間 勇 次	会 計 ・ 組 織	関東支部（再任）
理 事（常任）	塩 島 令 儀	組 織 ・ 渉 外	関東支部（再任）
理 事（常任）	高 木 繁 夫	庶 務 ・ 会 計	関東支部（新任）
理 事（常任）	和 久 正 良	編 集 ・ 組 織	関東支部（再任）
理 事（常任）	西 村 敏 雄	編 集 ・ 渉 外	関西支部（再任）
理 事	熊 本 悦 明		北海道支部（再任）
理 事	鈴 木 雅 洲		東北支部（再任）
理 事	八 神 喜 昭		中部支部（新任）
理 事	黒 田 恭 一		北陸支部（再任）
理 事	藺 守 龍 雄		関西支部（再任）
理 事	前 田 一 雄		中国四国支部（新任）
理 事	滝 一 郎		九州支部（再任）
理 事	森 一 郎		九州支部（新任）

監 事

落合京一郎（関東支部） 澤崎千秋（関東支部） 中條誠一（関東支部）

昭和 53 年度第 2 回通常総会

本年度第 2 回通常総会は下記の如く東京都において開催され、澤崎理事長を議長として下記各議案につき慎重審議の上、採決を行なった。

日 時 昭和 53 年 11 月 17 日 (金) 午後 4 ~ 5 時
場 所 東京都 京王プラザホテル
開会当時の会員数 2,484 名
当日の出席者数 1,382 名 (含委任状 871)

議 事

第 1 号議案 名誉会員推薦の件

理事会および評議員会より推薦の別記 6 名につき審議の結果全員一致にて名誉会員とすることを承認した。

第 2 号議案 役員改選の件

評議員会の決定した候補者につき審議の上全員一致にて別記の如く次期理事(20 名)、監事(3 名)を選出した。

第 3 号議案 評議員改選の件

次期評議員は各支部よりの推薦をまち理事会にて選任されるが、各支部別評議員数については理事会、評議員会の原案通り下記の如く定めることを全員一致にて承認した。

北海道支部 5 名, 東北支部 4 名, 中部支部 5 名, 北陸支部 4 名
中国・四国支部 5 名, 九州支部 8 名, 関西支部 8 名, 関東支部 16 名

第 4 号議案 次々期 (55 年度) 学術講演会・総会に関する件

上記については理事会、評議員会の原案通り下記の如く開催することを全員一致にて承認した。

担当支部 中国四国支部
会 長 酒徳治三郎 (山口大学教授, 泌尿器科)
開 催 地 宇 部 市
開催期日 昭和 55 年秋

協議報告事項

1. 本年度学術講演会・総会について

飯塚会長より報告ならびに挨拶が行なわれた。

2. 次期および次々期学術講演会・総会について

熊本次期会長より、54 年度学術講演会・総会の準備状況についての報告があり、ついで、酒徳次々期会長の挨拶が行なわれた。

3. 52 年度収支決算および 53 年度収支予算について

既に本年度第 1 回総会 (通信) にて承認を得ているが、これについての補足説明および 53 年度上半期における予算執行状況についての報告が行なわれ全員了承した。

4. 役員海外派遣について

本年 10 月ベニスで行なわれた国際不妊学会プログラム委員会に坂元理事を派遣し、出張費として予備費より 50 万円支出した旨の報告ならび明年度より予算に渉外費を計上したい旨の提案が行なわれた承された。なお坂元理事に代り高木幹事より出張報告が行なわれた。

5. 林基金運用について

昨年度総会で会長、理事長退任時に林基金より記念品を贈呈することが決定されたが、本年は初年度のことで資金に不足を生ずる旨報告あり、協議の結果一般会計より補助することが了承された。なお明年度以降も林基金よりの支出は会長記念品のみとし、理事長への記念品は一般会計より支出することが承認された。

6. Campos 教授招聘について

本会名誉会員である Campos 教授（ブラジル）を明年招聘した旨の提案があり、費用は学会と有志大学で負担することで計画を進めることが了承された。

7. 学術会議会員選挙について

昨年度総会にて本会より推薦した黒田理事が学術会議会員に当選された旨報告があり、黒田理事より挨拶が行なわれた。

8. 日本医学会役員について

下記の如く全員留任とすることが承認された。

評議員 黒田 恭一、連絡幹事 飯塚 理八、用語委員 岩崎 寛和

9. 会誌編集について

本年度より一般掲載論文数を年間 48 編に増やし会員の負担減をはかりつつあること、支部学術集会の抄録掲載を復活したことについて報告があつた。

10. シンボルマーク制定について

国際不妊学会開催時（昭和 46 年）に用いたシンボルマークを一部改変して本会のシンボルマークとしたい旨の提案があり承認された。

11. 事務職員について

理事会において事務職員の給与規定、退職金規定、健康保険その他社会保障加入の件等を協議決定した旨および本年度より職員を 2 名とした旨の報告が行なわれた承された。

12. 会費滞納者について

2 年以上の会費滞納者が相当数に達しており、事務局において徴収に努力しているが各支部においても大いに協力されたい旨の要望があつた。



投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録（題名、著者名、所属を含む）を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に括弧を入れて括弧で囲む。すなわち
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

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。

- 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。

日本不妊学会雑誌 24巻1号

昭和53年12月25日印刷
昭和54年1月1日発行

編集兼 発行者	芦原慶子
印刷者	中村清雄
印刷所	東京都品川区上大崎3-12-15 一ツ橋印刷株式会社
発行所	東京都品川区上大崎3-12-15 社団法人 日本不妊学会 東京都新宿区 市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内 Tel (03) 267-4635 振替口座番号 東京 7-93207