

日本不妊学会雑誌

第 24 卷

第 2 号

昭和 54 年 4 月 1 日

— 目 次 —

原 著

機能性不妊婦人の妊娠と卵胞期卵巣機能……………品田孝夫・他…………1
 切迫流産および胞状奇胎妊娠時における Human Chorionic
 Gonadotropin (HCG), Human Placental Lactogen (HPL),
 Alpha-Fetoprotein (AFP) の動態とその臨床的意義……………小川弘良…………6
 Tamoxifen の臨床応用……………田島朝信・他…………15
 偽妊娠療法施行内膜の酵素組織化学的研究……………塩塚幸彦…………24
 HMG・HCG 療法における副作用としての非妊娠性脱落膜……………白井英一郎…………29
 排卵機構におけるヒスタミンの役割について……………森川博史…………33
 多嚢胞性卵巣と子宮内膜腺癌の合併例に関する検討……………吉田耕治・他…………41
 排卵後のウサギ卵管峡部輪状平滑筋の機能的変化……………是永迫夫…………49
 当院不妊外来登録患者の妊娠予後の検討……………馬嶋恒雄・他…………59
 ヒト卵の体外受精に関する研究……………岩崎克彦…………65
 性染色体構成 XX/XO のモザイクを呈した真性半陰陽の 1 例……………柳重行・他…………75
 男子不妊症の臨床的観察……………西村隆一・他…………79
 Selective Uptake of Anti-Testicular Drug ; ¹²⁵I-Labelled
 DL-6-(N- α -Pipicolinomethyl)-5-Hydroxy-Indane (PMHI),
 by Rat Testes……………N. Furuhashi…………86
 地方部会講演抄録……………91
 お知らせ……………104

第24回日本不妊学会総会および学術講演会予告(第2回)

第24回日本不妊学会総会、講演会は下記の要領により開催されます。

今回は、不妊学会理事会および Andrology 研究会幹事会の御承認を得て、“第10回 Andrology 研究会”と合同という形で開催することになりました。主旨は、不妊学会はどちらかといえば女性側の問題に力点がやや多くかけられていたという観点から、一度は、reproductionの半分を荷う男性に関する問題に主点をおいて、学会を持つことも必要なのではないだろうかという考えからであります。

そのため会長要請講演や教育講演は、主として andrology と関係深いテーマをお願い致してあります。一般会員の方々の演題も、勿論いままで通りのお考えの演題も歓迎いたしますが、男性と関連したテーマが御座いましたなら、できるだけそのようなものをお選びいただけたらと願っております。御協力の程お願い申し上げます。

会期 昭和54年9月19日(水)、役員会(理事会、評議員会、幹事会)、総会。
20日(木)、21日(金)学術講演会。

会場 札幌共済ホール、札幌市中央区北4条西1丁目
TEL (011) 231-2111 直通 251-7333

学術講演

1. 会長要請講演

Andrology, その概念と方法

落合京一郎(埼玉医科大学学長)

2. 会長講演

男女性別の問題点

熊本 悦明(札幌医大、泌尿器科、教授)

3. 特別講演

体外受精の現況

入谷 明(京大農、畜産学科、教授)

4. 教育講演

A. 基礎、畜産系

①オス霊長類の性行動

大島 清(京大、霊長類研、助教授)

②性の分化成熟と性ホルモン

松本 圭史(阪大医、癌研、教授)

③Spermatogenesis と FSH 受容体

石居 進(早大、教育学部、生物、教授)

④いくつかの動物種における spermatogenesis の比較・考察

石川 恒(北大、獣医、教授)

B. 泌尿器科系

①睾丸の内分泌機能

大島 博幸(東京医歯大、泌尿器科、講師)

②前立腺の機能

島崎 淳(千葉大医、泌尿器科、教授)

C. 産婦人科系

①下垂体 FSH の分泌機序

五十嵐正雄 (群馬大, 産婦人科, 教授)

②脳のホルモン受容性と reproduction

加藤 順三 (帝京大, 産婦人科, 助教授)

5. パネルディスカッション

“今迄注目されていなかった不妊原因をめぐって”

司会, 酒徳治三郎 (山口大医, 泌尿器科, 教授)

磯島 晋三 (兵庫医大, 産婦人科, 教授)

A. 男性側の立場から

①Idiopathic oligospermia

穂坂 正彦 (横浜市大医, 泌尿器科)

②牛の精囊炎

小 笠 晃 (農林省畜産試験場)

③副性器の異常: 精漿の変化

滝原 博史 (山口大医, 泌尿器科)

④不妊と HLA 抗原

守殿 貞夫 (神戸大医, 泌尿器科)

B. 女性側の立場から

①感染症: 殊に mycoplasma 感染について

吉田 茂子 (東京女子医大, 産婦人科)

②頸管因子

(a) 頸管粘液

佐賀 正彦 (聖マリアンナ医大, 産婦人科)

(b) 頸管内精子貫通性

伊熊健一郎 (兵庫医大, 産婦人科)

(予定発言者)

中室 喜郎 (阪大医, 産婦人科)

松 本 修 (神戸大医, 泌尿器科)

③免疫因子: 卵および精子抗原に対する免疫

角田 幸生 (農林省畜産試験場)

(予定発言者)

森 崇 英 (京大医, 産婦人科)

井上 正人 (東海大医, 産婦人科)

須藤 寛人 (新潟大医, 産婦人科)

④卵管因子: 卵管間質異常と不妊

伊藤 正尚 (大阪医大, 産婦人科)

⑤Prolactin

青野 敏博 (阪大医, 産婦人科)

1~5につまましては多少変更があるかもしれません。御了承下さい。

6. 一般講演

演題申込資格 すべての講演者は本会会員に限ります。会員以外の方（共同発表者を含む）は、演題申込みと同時に、昭和54年度会費（8,000円）を納入の上、会員となつて下さい。

演題申込方法 必ず本誌に挿入されてある所定の用紙を使用し、800字以内の講演内容要旨を添付して書留郵便で送つて下さい。講演内容要旨は、そのまま写真印刷して本誌第24巻4号（第24回日本不妊学会総会特集号）に掲載されます。（なお演題の採否は会長に一任させていただきます。）

演題抄録記載要領

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

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

演題申込締切 昭和54年6月15日（当日消印有効）

演題申込先 〒060 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学泌尿器科教室

第24回日本不妊学会総会事務局宛

（TEL. 011, 611-2111, 内線 422, 423）

懇親会 評議員懇親会 昭和54年9月19日 午後5時30分

総懇親会 昭和54年9月20日 午後6時

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

(2) 大学教室などに所属の方も必ず個人別にお申込み下さい。

(3) 締切 昭和54年7月31日

(4) 学会参加費 6,000円

総懇親会費 6,000円

第24回日本不妊学会総会

会長 熊本悦明

連絡先 〒060 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学泌尿器科教室

第24回日本不妊学会総会事務局

責任者 丸田浩

TEL. 011-611-2111 内線 422, 423

第24回日本不妊学会総会・交通宿泊案内

昭和54年9月20日(木)～9月21日(金)の2日間、札幌市におきまして、上記学会が盛大に開催されますことを、心よりお祝い申し上げます。

さて、大会参加の皆様のご便宜をお図りする為、宿泊、視察旅行、航空券のお世話を、日本交通公社が、取扱わせていただくことになりました。

北海道観光にとりましても、絶好のシーズンでございますので、多数ご参加下さいますよう、お待ち申し上げております。

日本交通公社団体旅行札幌支店

(運輸大臣登録一般旅行業第64号)

◎札幌市内宿泊の御案内

一般ホテル	シングル……………	¥ 10,000.—	(A)
	ツイン……………	¥ 19,000.—	(2名分)(B)
ビジネスホテル	シングル……………	¥ 6,500.—	(C)
	ツイン……………	¥ 12,000.—	(2名分)(D)

※ 1泊朝食付、税金、サービン料込みの料金にて、表示をしておりますが、ホテルにより若干の差が生じる場合もございますので、予めご了承下さい。

◎航空券の御案内

特に今大会の日程にもとずき、下記の航空便をご用意しております。

お1人様片道のみのご利用の場合でも1割引にて、ご斡旋致しますので、ご利用下さい。

往 路				復 路			
記号	期日	区間	出発時間帯	記号	期日	区間	出発時間帯
あ	9月19日(水)	仙台～千歳	11:00～13:00	A	9月22日(土)	千歳～仙台	12:00～13:00
い	9月19日(水)	東京～千歳	12:00～13:00	B	9月22日(土)	千歳～東京	10:00～11:00
う	9月19日(水)	名古屋～千歳	12:00～13:00	C	9月22日(土)	千歳～大阪	10:00～12:00
え	9月19日(水)	大阪～千歳	11:00～12:00	D	9月22日(土)	千歳～福岡	13:00～14:00
お	9月19日(水)	福岡～千歳	10:00～12:00	E	9月23日(日)	千歳～東京	16:00～18:00
か	9月19日(水)	小松～千歳	9:00～10:00	F	9月23日(日)	千歳～大阪	16:00～18:00

※ご希望の時間帯の記号を申込書にご記入下さい。また、上記以外の便をご希望の方は、希望便をご指定下さい。同じく1割引にてご斡旋致します。

※今大会ご参加の皆様への割引は往復割引等、他の割引とは重複致しません。

又、日本航空、全日空便に限り割引を適用致します。また、昭和53年12月現在の航空運賃を適用しておりますので、料金改定の場合は新運賃の適用を受けます。

◎視察旅行の御案内

Aコース 道南, 函館コース, 2泊3日 ¥ 61,000 (予納金 ¥ 5,000)

1	9月17日(月)	9:35 羽田集合 8:30 田	9:35 全日空 863 便	10:55 函館	11:30 (函館市内観光) 五稜郭・トラピスチヌ修道院	16:00 湯の川温泉 (夕食後 函館山より夜景見学)	湯の川温泉	湯の川温泉(泊)
2	9月18日(火)	9:00 湯の川温泉	9:00 大沼公園・八雲	12:30 長万部	13:30 昭和新山 有珠岳見学	15:30 洞爺湖	遊覧船	洞爺湖温泉(泊)
3	9月19日(水)	9:00 洞爺湖温泉	9:00 美笛峠	11:00 支笏湖	12:00 遊覧船	13:00 支笏湖	14:00 石山 (札幌市内観光) 開拓記念館・羊ヶ丘展望台	20:00 各ホテル (札幌)

○ご集合時間, 羽田空港全日空カウンター 8:30分(時間厳守)

Bコース 洞爺湖, 登別コース, 1泊2日 ¥ 24,500 (予納金 ¥ 2,500)

1	9月22日(土)	9:00 札幌	9:00 中山峠	11:30 洞爺湖	14:00 洞爺湖	17:00 登別温泉(泊)				
2	9月23日(日)	9:00 登別温泉	9:00 ローブウェイ往復	11:00 熊牧場 (見学後登別出発)	11:00 トコロン	12:30 支笏湖	13:45 支笏湖	14:30 支笏湖	15:15 千歳空港	16:30 札幌

※千歳空港より, 航空券記号 E. F. に接続いたします。

Cコース 札幌市内観光 ¥ 5,500 (予納金, 全額)

1	9月22日(土)	9:00 札幌	9:00 大通り公園	12:00 札幌ビール園	14:00 大倉山シャントツエ, 真駒内オリンピック競技場	16:00 札幌駅
---	----------	---------	------------	--------------	-------------------------------	-----------

※千歳空港より羽田行, 全日空70便, 大阪行, 全日空780便に接続いたします。

☆上記3コースとも, 25名に満たない場合は中止させていただきますので, ご了承下さい。

◎申し込み方法, その他

お申し込み規定予納金を添え, 下記要領にて記入の上, ご送付下さい。

- (1) 予納金 宿 泊……………宿泊料金×泊数の全額
航空券……………1人1件(片道)につき ¥3,000.-
視察旅行……………各コース記載の規定予納金

(2) 申込書送付先

〒060 札幌市中央区北3条西3丁目大同生命ビル
日本交通公社団体旅行札幌支店大会センター
TEL (011) 231-6677

(3) お申し込み締切，昭和54年8月15日(水) 必着

◎残金のお支払方法及びその他のご案内

(1) お申し込み締切後，8月20日(月)まで，変更取消の受付をいたします。その後，各々の予約券と，共に残額請求書及び，振込用紙をお送りいたしますので，お手許に届きましたら，残金をお振込み下さい。なお8月20日を過ぎました取消，変更につきましては，下記の取消料をいただくこととなりますので，ご了承下さい。

航空・視察旅行……………各々の予納金全額
 宿泊……………1件につき ¥ 2,000.—

第24回 日本不妊学会総会宿泊等申込書

代表者氏名(ふりがな) (クーポン送り先)		連絡先住所			(〒)		TEL()						
記入例	ふりがな 氏名	宿泊 クラス	宿泊月日				宿泊料金	視察旅行	旅行費用 予納金	航空券		航空予納金	予納金計
			9/19	9/20	9/21	9/22				往路	復路		
	ほつかいたろう 北海太郎	㊶B CD	○	○	○		(10,000×3) 30,000.—	㊶BC	5,000	/	A	(3,000×1) 3,000.—	38,000
											通信費	500	
											予納金計		

CONTENTS

Ovarian Function and Pregnancy in Ovulatory Sterile Women	<i>T. Shinada,</i> <i>T. Takenaka, N. Owada, K. Morita,</i> <i>X. Yokota, K. Ami & T. Shiozaki</i>	1
Study on serum Human Chorionic Gonadotropin (HCG), Human Placental Lactogen (HPL) and Alpha-Fetoprotein (AFP) Levels in Normal, Miscarriaging and Molar Pregnancies by Mean of Radioimmunoassay	<i>H. Ogawa</i>	6
The Clinical Application of Tamoxifen	<i>C. Tajima & M. Maeyama</i>	15
Enzyme Hysto-Chemical Study of Human Endometrium in Pseudo-Pregnancy Therapy	<i>Y. Shiotsuka</i>	24
Non-pregnant Decidual Casts as a Side Effects of HMG • HCG Treatment ..	<i>E. Shirai</i>	29
Role of Histamine in Ovulation	<i>H. Morikawa</i>	33
The Detail Study in a Patient with Endometrial Adenocarcinoma Associated with Polycystic ovarian disease	<i>K. Yoshida, H. Katadiri,</i> <i>T. Utsunomiya & S. Yamaguchi</i>	41
Functional Change of the Circular Ring of the Isolated Rabbit Isthmus after Ovulation	<i>M. Korenaga</i>	49
Outcome of Pregnancy of the Infertile Patient	<i>T. Majima, M. Nakai,</i> <i>M. Nishijima, M. Kuroe, S. Ozaki & T. Maeda</i>	59
Studies on the Fertilization of Human Oocytesmatured in vitro	<i>K. Iwazaki</i>	65
A Case of True Hermaphroditism with XX/XO Sex Chromosome Constitution	<i>S. Yanagi, T. Katayama, H. Aikawa,</i> <i>T. Nagano & Y. Toyama</i>	75
A Clinical Study on Male Infertility	<i>R. Nishimura, A. Iwasaki,</i> <i>Y. Kinoshita, K. Noguchi & S. Takai</i>	79
Selective Uptake of Anti-Testicular Drug; ¹²⁵ I-Labelled DL-6-(N- α -Pipicolinomethyl)-5-Hydroxy-Indane (PMHI), by Rat Testes	<i>N. Furuhashi</i>	86

機能性不妊婦人の妊娠と卵胞期卵巣機能

Ovarian Function and Pregnancy in Ovulatory Sterile Women

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 大和田 信夫
Takao SHINADA Tsunehisa TAKENAKA Nobuo OWADA

森田 清子 横田 佳昌
Kiyoko MORITA Yoshimasa YOKOTA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of
Medicine, Gunma University, Maebashi,
Gunma (Director: Prof. M. Igarashi)

伊勢崎病院産婦人科

阿 美 邦 栄
Kuniharu AMI

Department of Obstetrics and Gynecology, Iseaki
Hospital, Iseaki, Gunma

利根中央病院産婦人科

塩 崎 敏 夫
Toshio SHIOZAKI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tone-chuo Hospital, Numata, Gunma

不妊外来に通院し妊娠が成立した排卵性の機能性不妊婦人102例, および月経周期を通して連日又は隔日に採血できた稀発排卵傾向のある婦人7例につき卵胞期の長さや妊娠成立ならびにその経過, および血中ホルモン値について検討を行った。

妊娠成立周期には約70%の症例がその前の周期に比べ妊娠成立周期には卵胞期の短縮が認められた ($av \pm S.D. : 3.45 \pm 4.32$) ($p < 0.01$). また妊娠成立周期の卵胞期の長さも18日以内の場合には正常な妊娠経過をとることが多いが19日以上の場合には流産率が3倍以上高くなる ($0.01 > p > 0.001$). cyclofenil 投与により卵胞期の短縮が起こった場合, 血中ホルモンの変動から明らかな卵巣機能の亢進が認められた. このことから卵巣機能は卵胞期の機能の状態に左右されることが多く, その1つの指標として, 卵胞期の長さが重要であり, 18日以内を正常とした。

I. 緒 言

現在一般的に行われている不妊症の検査では原因のわからないいわゆる排卵性機能性不妊婦人の中で, 卵胞期の長い稀発排卵の傾向のある婦人が妊娠する場合, 妊娠

成立周期の卵胞期が短縮していることがしばしば認められる. このことは順調な卵胞発育と排卵が妊娠成立ならびに妊娠継続に関する卵巣機能に重要な関係を持つているものと考えられる. 稀発排卵の傾向のある婦人の卵胞期が短縮する場合には卵巣機能の改善が認められること

が多いことは既に報告したが⁷⁾、今回卵胞期の長さとは妊娠成立ならびにその経過、および血中ホルモン値について検討を行った。

II. 研究対象および方法

対象は群馬大学附属病院産婦人科、群馬県伊勢崎病院産婦人科および利根中央病院産婦人科不妊外来に通院し妊娠が成立した排卵性の機能性不妊婦人102例、および月経周期を通して連日又は隔日に採血出来た稀発排卵傾向のある婦人7例である。

妊娠成立した102例についてはその基礎体温について妊娠前1~2周期と妊娠成立周期の計255周期の分析を行い、妊娠前の周期と妊娠成立周期の卵胞期の長さの変化および妊娠経過について検討した。

採血した7例については卵胞期を短縮させる目的⁸⁾で月経周期の第5日目から9日目までの5日間1日100mgのcyclofenilの投与を行い、この周期にも連日または隔日に採血を行った。採血は午前9時から10時の間に行い、ヘパリン処理した試験管に入れ、遠心し、血漿のみをホルモン測定まで -15°C 以下に貯蔵した。

血漿中 FSH および LH は NIAMD より提供された hFSH, hLH の抗原および抗体を使用した2抗体法 radioimmunoassay により測定した。また estradiol および progesterone はそれぞれ Emmert⁹⁾および Thoneycroft¹⁰⁾の変法を用いて行った。

III. 結 果

1) 妊娠成立周期の卵胞期の長さの変動(表1)(表2)

妊娠成立前の周期の卵胞期の長さは11~58日の間に分布しており、平均 20.88 ± 4.82 日であるが、妊娠成立周期の卵胞期の長さは10~46日の間に分布しており平均 17.17 ± 3.52 日と平均値で約3.7日の短縮が認められた。また表1の中に示してある卵胞期短縮日数とは妊娠成立直前の周期の卵胞期と妊娠成立周期の卵胞期の差を各々の例について取ってみたものでその差は-15~25日の間

表1 卵胞期の変化

妊娠前の周期の卵胞期:	20.88 ± 4.82 日
妊娠成立周期の卵胞期:	17.17 ± 3.52 日
卵胞期短縮日数 (*):	3.45 ± 4.32 日

* は妊娠成立直前の周期の卵胞期と妊娠成立周期の卵胞期の差

表2 卵胞期短縮の様子(妊娠成立の場合)

卵胞期短縮のみられたもの	71(69.6%)
卵胞期延長のみられたもの	25(24.5%)
変化のないもの	6(5.9%)
計	102

に分布しており平均は 3.45 ± 4.32 日であった。またこの個々の例の卵胞期の長さの変動を推計学的に処理すると $t=5.59$ となり、 P は0.01以下で有意差が認められた。

妊娠した周期の卵胞期がその前の周期に比べ短縮した例と延長した例に分けてみると、表2の如くなる。102例中71例(69.6%)が卵胞期の短縮を示し、25例(24.5%)が延長を示し、残りの6例は不変であった。即ち妊娠成立周期には約70%の症例がその前の周期に比べ妊娠成立周期には卵胞期の短縮が認められたことになる。

2) 妊娠の経過(表3)(表4)

表3に示す如く、対象になった102例の経過は分娩に至ったもの65例(63.7%)、流産に終わったもの19例(18.6%)、現在妊娠継続中のもの3例(2.9%)、経過不明のもの15例(14.9%)である。松本¹¹⁾によれば成熟婦人の卵胞期の長さの90%以上は18日以内であるので妊娠成立周期の卵胞期が18日以内のものと、19日以上のも

表3 妊娠の経過

分 娩	65(63.7%)
流 産	19(18.6)
妊娠継続中	3(2.9)
不 明	15(14.7)
計	102

表4 卵胞期の長さによる妊娠経過の比較

卵胞期	分娩		流産		妊娠継続中		不明		計
18日以内	52	(68.4)	9	(11.8)	3	(3.9)	12	(15.8)	76
	(80.0)		(47.4)		(100)		(80.0)		(74.5)
19日以上	13	(50.0)	10	(38.5)	0	(0)	3	(11.5)	26
	(20.0)		(52.6)		(0)		(20.0)		(25.5)
計	65	(63.7)	19	(18.6)	3	(2.9)	15	(14.7)	102

のに分けてみると表4の様になる。卵胞期18日以内のものは76例(74.5%)、19日以上のは26例(25.5%)である。卵胞期18日以内のもの76例中分娩に至ったもの52例(68.4%)、流産に終わったもの9例(11.8%)、妊娠継続中のもの3例(3.9%)、不明12例(15.8%)である。卵胞期19日以上のもの26例中分娩に至ったもの13例(50%)、流産に終わったもの10例(38.5%)、不明3例(11.5%)である。即ち妊娠成立周期の卵胞期の長さが19日以上ある長い方が流産率が、18日以下のものの3倍以上高いことが分る。またこのことにつき分娩したものと流産したものにつきカイ自乗テストを行うと $\chi^2=7.87$ となり、 $0.01 > p > 0.001$ となり高い有意差が認められた。

以上1), 2) の結果から卵胞期の長いということは、妊娠成立がしにくく、また妊娠成立したとしても、その後の経過が順調にいかないものが多いことが分った。

3) 卵胞期の長さとお血中ホルモソ値

7例の卵胞期の長い稀発排卵の傾向のある婦人に1日100mgのcyclofenilを月経周期の第5日目より5日間投与したところ、5例に卵胞期の短縮が認められた。この内の頻回に採血出来た4例のお血中FSH, LH, progesterone, estradiol値を図1~4に示す。図1の症例では卵胞期の短縮と同時にcontrolに比べ卵胞期のestradiol値の上昇と、黄体期のLHとprogesterone値の上昇が認められ、黄体期の日数も4日間延長

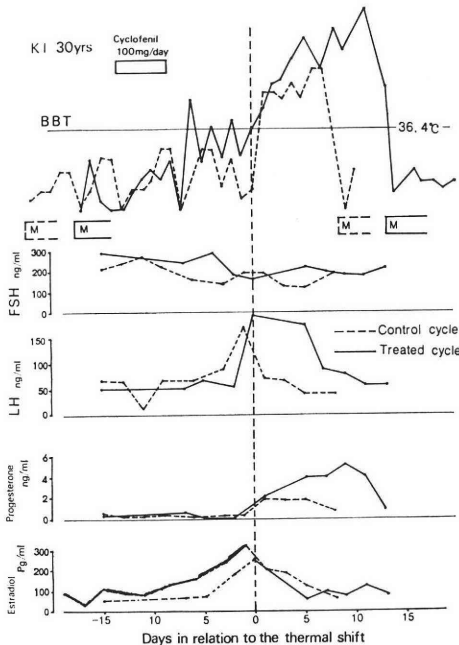


図1 卵胞期の長さとお血中ホルモソ値に対するcyclofenilの效果

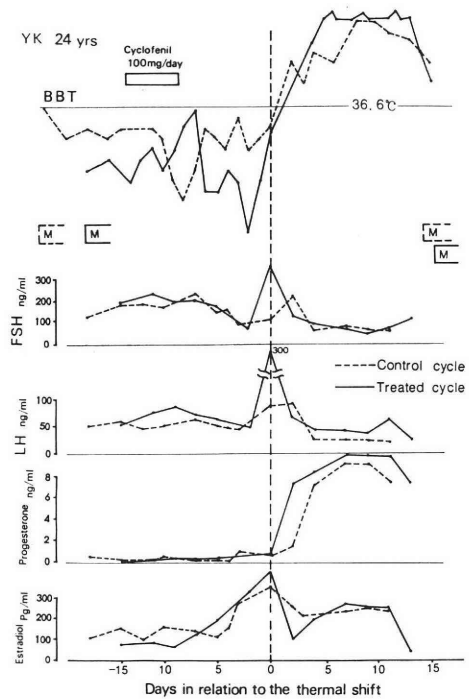


図2 卵胞期の長さとお血中ホルモソ値に対するcyclofenilの效果

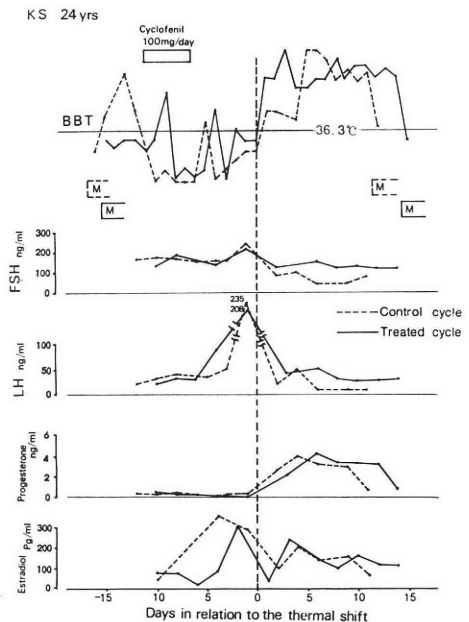


図3 卵胞期の長さとお血中ホルモソ値に対するcyclofenilの效果

している。図2の症例ではcontrolに比べ卵胞期のホルモソ値の変動は殆んどないが、排卵期のLHのピーク値の上昇と黄体期のprogesterone値の上昇が認めら

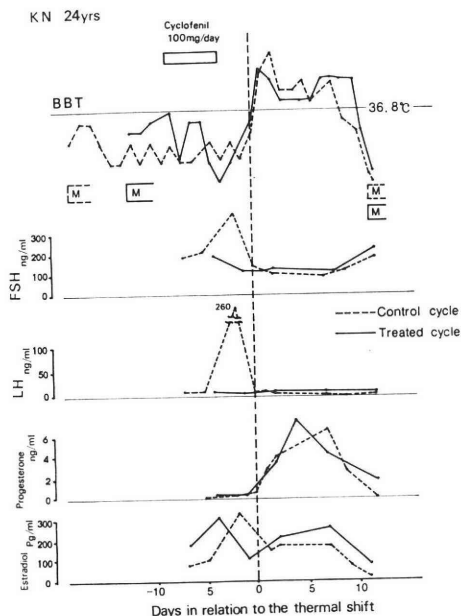


図4 卵胞期の長さや血中ホルモン値に対する cyclofenil の効果

れた。図3の症例では control に比べわずかではあるが黄体期の LH 値と progesterone 値の上昇が認められた。しかし図4の症例では卵胞期の短縮はおこなったが、血中ホルモン値は control に比べ、LH のピークが認められず、黄体期のホルモン値には変化が認められなかった。

以上症例は少ないが4例中3例において、卵胞期の短縮が生じた場合、control に比べ卵胞期の estradiol 値の上昇、排卵期の LH ピーク値の上昇、黄体期の LH と progesterone 値の上昇の傾向が認められ、卵巣機能が改善することがうかがえる。

IV. 考 按

102例のいわゆる機能性の排卵性不妊婦人の妊娠成立時の卵胞期の長さは、妊娠前の卵胞期の長さよりも平均3.7日短縮しており、個々の症例の卵胞期の長さの変化を推計学的に処理すると、 $p < 0.01$ で有意差が認められた。妊娠成立前の卵胞期の長さの分布は11~58日の間にあり、稀発排卵傾向のある不妊婦人が多い。卵胞期の長い不妊婦人では何んらかの原因で卵胞発育が順調にいかないため卵胞内で卵の過成熟が生じたり、逆に未熟卵の排卵が引き起こされるといわれ⁴⁾、この場合はほとんど受精着床出来ないといわれる⁵⁾。妊娠成立時の卵胞期が control よりも有意に短縮したことは、そのときの卵胞発育が改善された証拠であろう。

妊娠が流産に終わったものが102例中19例(18.6%)あ

つたが、これは、我々の不妊外来の統計とほぼ等しい⁶⁾。松本によれば成熟婦人の排卵性周期を示す婦人の卵胞期の長さは90%以上が18日以内としている⁵⁾。そこで妊娠した例の卵胞期の長さを18日以内と19日以上に分けて妊娠経過を観察してみた。その結果卵胞期の長さが18日以下の場合には流産率が11.8%なのに対し、卵胞期の長さが19日以上の場合には38.5%と3倍以上高く、推計学的にも $0.01 > p > 0.001$ と高い有意差が認められた。即ち卵胞期が長い場合は前述のように卵胞の発育過程が順調でないため、正常な排卵が起こる率が少なく、妊娠成立率も少ないが、妊娠しても異常が起こりやすいことを示している。これは野口等⁹⁾の遅延排卵時の妊娠でも流産等の異常妊娠率の上昇はないと云う報告と一致しなかった。しかし Iffy¹⁰⁻¹²⁾によれば、過熟卵や未熟卵に妊娠が成立した場合には異常妊娠、即ち流産、子宮外妊娠、前置胎盤、ゆ着胎盤、胞状奇胎等の原因になることがあるといわれている。

卵胞期の長い稀発排卵傾向のある不妊婦人に少量の cyclofenil 即ち1日100mg を月経周期の5日目から5日間投与すると卵胞期の短縮と同時に卵巣機能の改善と妊娠が認められることを報告したが⁴⁾、今回血中 FSH, LH, progesterone, estradiol の連続測定を行い、卵巣機能の変化を検討した。その結果、少量の cyclofenil 投与により卵胞期の短縮が起つた場合、control に比べ、卵胞期の estradiol 値の上昇、排卵期の LH ピークの上昇、黄体期の LH と progesterone 値の上昇する傾向が認められた。これは普通排卵を誘発する量の約6分の1と云う少量の cyclofenil 投与が卵胞期の gonadotropin と卵巣 steroid hormone の feedback 制御機構に刺激効果を及ぼし、卵胞発育排卵過程が順調に行われた結果現われた現象と考えられる。また黄体機能も正常な機能を発揮する為には黄体の元になる正常な卵胞の発育が前提になると考えられる。

結論として稀発排卵傾向のある卵胞期の長い不妊婦人が妊娠する場合、卵胞期の短縮が認められることが多く、この場合卵巣機能も改善されることが多い。また妊娠成立周期の卵胞期の長さも18日以内の場合には正常な妊娠経過をとることが多いが、19日以上の場合には流産率が3倍以上高くなる。また少量の cyclofenil を使用して卵胞期の短縮が起つた場合、血中ホルモンの変動から明らかな卵巣機能の亢進が認められた。これらのことから卵巣機能は卵胞期の機能の状態に左右されることが多く、その1つの指標として、卵胞期の長さが重要である。短かすぎても問題であるが、18日以内を正常と考えたい。

この論文の要旨は第22回日本不妊学会において報告した。

文 献

- 1) 品田孝夫, 横田佳昌, 根岸正勝, 中村淳: 日不妊会誌, 20:40, 1975.
- 2) Emmert, Y., Collins, W. P. and Sommerville, I. F.: Acta Endocr. 69:567, 1972.
- 3) Thorneycroft, I. H. and Stone, S. C.: Contraception 5:129, 1972.
- 4) Arrata, W. S. M. and Iffy, L.: Obstet. Gynec. Survey: 26:675, 1971.
- 5) Fugo, N. W. and Butcher, R. L.: J. Reprod. Med. 4:75, 1970.
- 6) 品田孝夫, 竹中恒久, 横田佳昌, 大和田信夫, 阿美邦栄: 日不妊会誌, 24:81, 1979.
- 7) 松本清一: 月経異常に関する研究. —第14回日産婦学会宿題報告要旨一, p 54, 1962.
- 8) Iffy, L.: Maritoba Med. Rev. 44:271, 1964.
- 9) 野口邦夫, 斉藤幹, 大塚晴久: 日不妊会誌, 23:35, 1978.
- 10) Iffy, L.: Obstet. Gynec. 26:490, 1965.
- 11) Iffy, L.: J. Obstet' Gynec. Commonn. 68:441, 1961.
- 12) Iffy, L.: Proc. Royal Society Med. 56:1098, 1963.

Ovarian function and pregnancy in Ovulatory Sterile Women

**Takao Shinada, Tsunehisa Takenaka,
Nobuo Owada, Kiyoko Morita
and Yoshimasa Yokota**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Gumma University, Maebashi, Japan.
(Director: Prof. M. Igarashi)

Kuniharu Ami

Department of Obstetrics and Gynecology,
Isesaki Hospital, Isesaki, Gumma-ken.

Toshio Shiozaki

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tone-Chuo Hospital, Numata, Gumma-ken.

In order to clarify the relationship of ovulation time and pregnancy, we performed statistical study on length of follicular phase in relation to the day of the shift in the basal body temperature in 102 ovulatory sterile women, who were pregnant.

Follicular phase in establishment of pregnancy were shortened ($\text{av} \pm \text{S.D.} : 3.45 \pm 4.32$), compared with control cycles. ($P < 0.01$)

Abortion rate in pregnancies, which were established in the prolonged follicular phase (more than 19 days) is significantly higher than that is pregnancy, which were established in the normal follicular phase (within 18 days) ($0.01 > P > 0.001$).

Present evidence indicates that ovulation time is one of important factors for establishment of pregnancy and it's outcome.

(受付: 昭和53年5月23日)

切迫流産および胞状奇胎妊娠時における
Human Chorionic Gonadotropin (HCG),
Human Placental Lactogen (HPL),
Alpha-Fetoprotein (AFP) の動態
とその臨床的意義

Study on serum Human Chorionic Gonadotropin (HCG),
Human Placental Lactogen (HPL) and Alpha-Feto-
protein (AFP) levels in normal, miscarriaging
and molar pregnancies by mean of radioimmunoassay

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

小 川 弘 良
Hiroyoshi OGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology School of
medicine, Niigata University, Niigata
(Director: Prof. Shyoshichi Takeuchi)

流産徴候を示す患者の予後判定を目的として、RIA にて患者血清中の HCG, HPL, AFP を同時測定し、それらの相関を比の形で表現した。流産を妊娠12週迄の初期流産と13週以降の後期流産に分けて検討した。正常妊娠214例の測定値の平均と標準偏差を正常域とした。(1) 初期流産の予後判定には HCG/AFP 比が96.6%と一番正診率が高く、次いで HCG 単独が84.6%、HPL/HCG 比が74.6%と有意差があった。(2) 後期流産では HPL/AFP 比が84.6%と優れており、次いで HCG (76.9%)、HPL/HCG 比、HPL (75%) の順に正診率が高かった。HCG/AFP 比は正常域内の95.2%が予後良好で、低値の全例が予後不良であり予後判定に有力な手段であった。(3) 胞状奇胎妊娠では、HCG, HPL, AFP において正常域内に存在する例が幾分あったが、HPL/HCG 比と HCG/AFP 比において全例正常域外であった。以上 HCG, HPL, AFP は胎児胎盤機能を反映しており、比を求めると更に流産徴候を示す患者の予後が明確となり、予後判定の補助診断として有用であることが認められた。

I 結 言

流産の病態は複雑で、その成因はいろいろ多く存在すると考えられる。これら多くの因子の中で母体血中における内分泌学的変化として流産が表現される場合が少なくない。しかし流産徴候を呈する患者に対し、臨床的に予後を判定するのに困難さを感じることが往々あり、適

切な処置を行う為に少しでも早くその予後を判定したいのが現状である。今回著者は妊娠時母体血中に出現する胎児蛋白としての Alpha-Fetoprotein (AFP) と、胎盤蛋白ホルモンである Human Chorionic Gonadotropin (HCG), Human Placental Lactogen (HPL) の3種を同時測定し、流産の予後との関連について特に HCG, HPL, AFP 各々間の比を求めて検討した。

II 対象および方法

新潟大学医学部附属病院の外来および入院患者を対象とし、妊娠6週から24週迄の正常妊娠と流産徴候を呈した患者より採血した。採血に当っては原則として午前10時~12時の空腹時に肘静脈より施行し、採血後直ちに血清分離し測定迄-20°Cにて凍結保存した。流産の診断は当教室の流産スコア¹⁾により行ない、ホルモン療法は行なわなかつた。流産の予後跡は6カ月間行ない、症例によつては連続的に採血しその内分泌学的変化を検討した。また妊娠12週を境にして流産を惹起する因子が変

standard O.1ml or serum O.1ml
+I-125 labelled hormone O.1ml
+ antibody O.1ml
+ buffer O.1ml

incubation for 18~20 hours at room temperature
↓
add anti-gamma globulin antibody 0.5ml
incubation in the rotary agitator for 5 hours
centrifuge at 2500g for 10 minutes
draw off the supernatant
add buffer (containing Tween20) 2ml
centrifuge at 2500g for 10 minutes
draw off the supernatant
↓
count for 2 minutes

図1 HCG 測定法

standard O.1ml or serum O.1ml
+ HCS I-125 solution 0.2ml
+ anti HCS serum 0.2ml

incubation for 2 hours at room temperature
add Ethanol 1.0ml mix
centrifuge at 2000g for 2 minutes
draw off the supernatant
↓
count for 1 minute

図2 HPL 測定法

standard O.1ml or serum O.1ml
+I-125 labelled AFP 0.1ml
+ Antiserum 0.1ml
+ buffer 0.2ml

incubation for 18~24 hours at room temperature
↓
add immunosorbent venous buffer 0.1ml
incubation in the rotary agitator for 3 hours
centrifuge at 1500~2000g for 5 minutes
draw off the supernatant
add buffer (twice distilled water 3buffer 1) 3ml
centrifuge at 1500~2000g for 5 minutes
draw off the supernatant
↓
count for 5 minutes

図3 AFP 測定法

ことが推定されるので、妊娠12週迄の初期流産と妊娠13週以降の後期流産に分けて比較検討した。

血清中胎児蛋白および胎盤蛋白ホルモンの測定は次の方法にて行なつた。

HCG: 二抗体法 RIA (CEA-IRE-SORIN)・・・図1

HPL: アルコール沈殿法 RIA (Phadebas)・・・図2

AFP: 固相法 RIA (CEA-IRE-SORIN)・・・図3

以上3つのRIA法を用いて測定したが、予備試験として行なつた各キットの回収率はHCG 111.9±7.9%、

HPL 85.8±10.1%, AFP 98.4±11.6%であり、十分使用に耐えることを確めた。

III 成績

(1) 正常妊娠および流産現象におけるHCG, HPL, AFPの動態

妊娠6週から24週迄の正常妊娠214例を対象とし、血中HCG, HPL, AFPを同時測定した結果は表1に示すごとくである。血中HCGは妊娠6週より出現し、妊

表 1

妊娠週	症例数	HCG		HPL		AFP	
		M	±SD	M	±SD	M	±SD
6	12	69.4	46.4				
7	16	143.9	81.1				
8	11	199.1	91.3	27.3	20.8	7.1	2.5
9	13	202.4	120.9	70.2	48.8	7.9	2.9
10	13	224.0	168.3	168.0	96.7	8.9	2.6
11	10	264.3	185.5	121.5	79.2	7.9	4.2
12	8	277.2	150.4	427.0	238.9	10.4	3.8
13	9	211.6	130.4	476.7	254.3	19.1	13.8
14	13	227.9	128.9	1010.3	507.7	31.4	16.8
15	15	99.4	57.1	1356.7	454.3	36.2	20.5
16	13	71.6	54.3	1602.0	959.0	44.3	24.8
17	12	62.6	47.8	2096.0	1414.0	76.3	44.9
18	11	51.7	40.9	1789.0	581.0	55.4	28.2
19	10	81.5	74.3	2344.0	855.0	40.9	27.2
20	5	30.1	21.5	2132.5	449.5	58.0	17.2
21	10	40.7	22.5	2242.0	812.0	67.8	11.6
22	9	31.3	11.6	2430.0	986.9	108.2	49.7
23	13	31.7	16.3	2676.2	860.2	89.7	38.9
24	11	37.3	29.1	3368.2	872.2	89.9	29.6

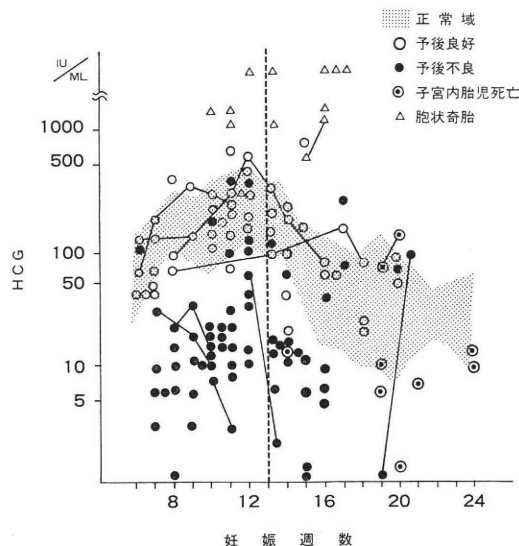


図4 切迫流産、子宮内胎児死亡、胎状奇胎妊娠患者血清中HCG値

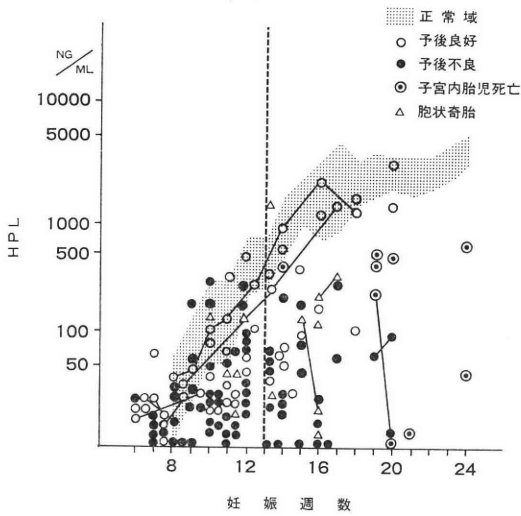


図5 切迫流産, 子宮内胎児死亡, 胎状奇胎妊娠患者血清中 HPL 値

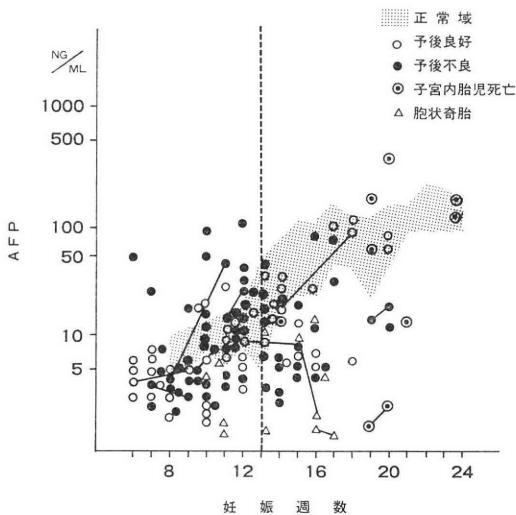


図6 切迫流産, 子宮内胎児死亡, 胎状奇胎妊娠患者血清中 AFP 値

娠10週から13週にかけてピークがあり最高 660 IU/ml を示した。HPL も同様に妊娠6週から出現するが、妊娠8週以降全例測定可能となり後期に向って増加を続けた。血中 AFP も妊娠6週から本測定法に測定可能となるが、妊娠8週以降全例測定可能となり妊娠13週より急上昇した。

一方、切迫流産徴候を示した段階での患者93例 (139 検体) の血中 HCG, HPL, AFP の値を図4, 図5, 図6に示した。shadow 部分は上記正常妊娠の HCG, HPL, AFP 値の平均値と標準偏差 (Mean±S.D.) を示したもので、これを正常域として比較した。検討症例

の内訳は、切迫流産予後良好群21例 (50 検体)、予後不良群61例 (76検体) この群には子宮内胎児死亡8例9 検体を含めた。また胎状奇胎妊娠は11例 (13 検体) である。

妊娠12週以前の初期流産において血中 HCG につき検討してみると、切迫流産の予後が良好であったが正常域より低値を示した例が10%、予後が不良であったが正常域内にあった例は11.4%であった (図4)。HPL は予後良好群であっても42.9%が正常域より低値であり、予後不良群であっても28.9%が正常域内に留まっていた (図5)。AFP は図6に示したごとく正常域より高値を示した例の中で予後良好群は14.2%、予後不良群は23.7%であり予後の悪いものには上昇傾向が認められた。

妊娠13週以降の後期流産について同様の検討をしてみると、予後良好であるのに血中 HCG が正常域より低値を示した例は10%、予後不良群で正常域に入っている例は25%であった (図4)。HPL は予後良好群で正常域より低値を示した例が60%、予後不良群で正常域を示した例は3.1%であった (図5)。AFP では予後良好群で正常域より低値の例は30%、予後不良群で正常域を示した例は31.3%であった。切迫流産で同一症例連続測定においては HCG, HPL, AFP 共に予後良好群では正常域内を変化し、予後不良群は正常域内から正常域外へ変化する傾向がみられた。

胎状奇胎妊娠についての検討では、血中 HCG は大多数 (92.3%) が正常域より高値を示すが正常域にも7.7%が認められた。HPL は正常域より低値に84.6%認められるが、正常域やそれ以上にもそれぞれ7.7%ずつ認められた。AFP も正常域より低値に92.3%と大多数が存在するが、正常域にも7.7%認められた。

(2) HCG, HPL, AFP それぞれの比による検討

前述した切迫流産徴候を示した段階における患者での HCG, HPL, AFP の3種を同一検体で測定した結果から HPL/HCG 比, HPL/AFP 比, HCG/AFP 比を求め、同じく正常妊娠のそれぞれの比の正常域 (shadow で示す) と比較した。

初期流産について検討すると、HPL/HCG 比で正常域より高値を示す例は全て予後不良であった (図7)。HCG/AFP 比で正常域より低値を示す例は予後が全て不良であり、かつ予後不良群の94.7%を占めていた (図9)。HPL/AFP 比では正常域より低値を示す例で予後良好群は14.3%、同様に予後不良群で52.6%を認めたが、全体としてみると正常域より低値を示した例の87%が予後不良であった (図8)。

同様に後期流産について検討してみると、HPL/HCG 比で正常域より低値を示す例で予後良好群は30%、予後

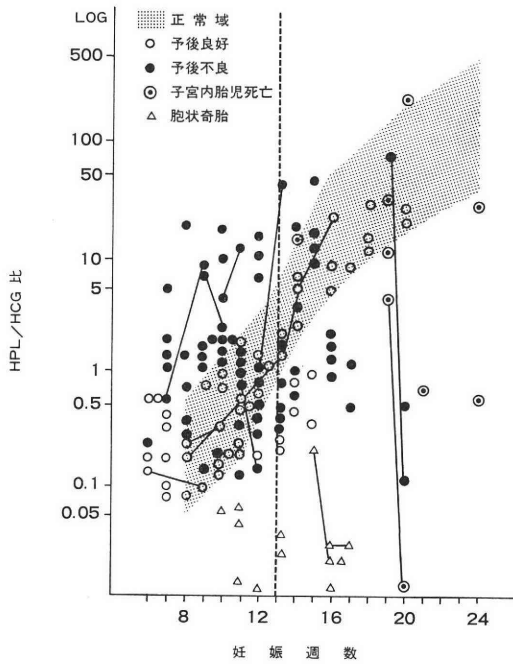


図 7 切迫流産，子宮内胎児死亡，胞状奇胎妊娠患者血清中 HPL/HCG 比

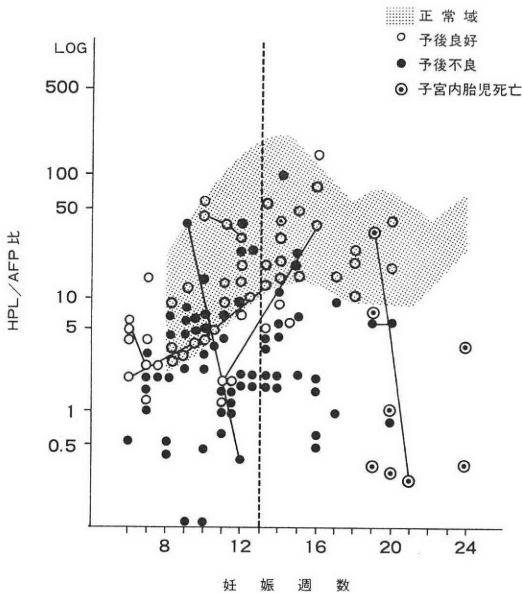


図 8 切迫流産，子宮内胎児死亡，胞状奇胎妊娠患者血清中 HPL/AFP 比

不良群は62.5%を認めたが，この正常域より低値を示す例の76.9%が予後不良であった。一方正常域より高値を示す例は全てが予後不良であった(図7)。HCG/AFP比で正常域より低値を示す例は全て予後不良であり，予

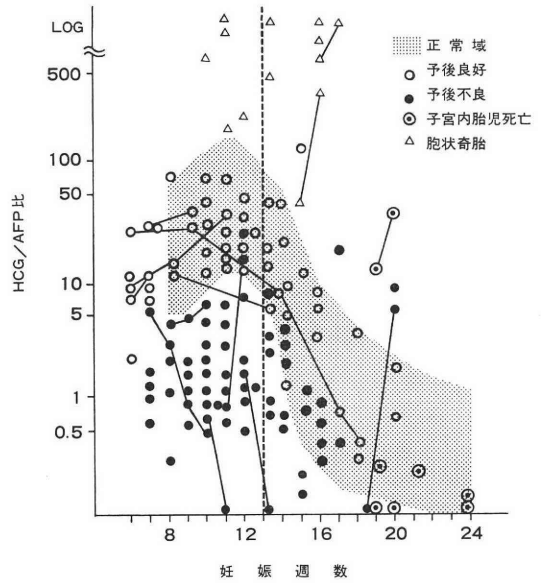


図 9 切迫流産，子宮内胎児死亡，胞状奇胎妊娠患者血清中 HCG/AFP 比

後不良群全体としては34.4%に認められた。HPL/AFP比では正常域より低値を示した例で予後良好群は15%，予後不良群は84.3%であり，正常域より低値の例の86.7%が予後不良であった。

同一症例連続測定による比では，各比共に予後良好群は正常域内を変化し，妊娠週数に比例して比値が増加した。また予後不良群は正常域内から正常域外へ変化し，妊娠週数が進むにつれて比値が低下する傾向がみられた。

胞状奇胎妊娠においては HPL/HCG 比で全例正常域より低値を示し，特に比値が明らかに低値である0.05以下を示した例は胞状奇胎妊娠例の84.6%であった。HCG/AFP比では全例正常域より高値を示し，92.3%の比値が100以上であった。HPL/AFP比では84.6%が正常域内にあり，コントロールとの差がみられなかった。

IV 考 案

流産現象は当教室の例でも妊娠の12.5%に存在するように日常臨床で数多くみられる。それにもかかわらずその病態は複雑であり，特に初期流産の管理については問題が少なからずある。しかも臨床的に大切と考えられる流産の定義や予後の判定についても判然とし得ない点が多い。著者は流産現象を妊娠母体血中にあらわれる胎児蛋白と胎盤ホルモンの両面から測定し，それぞれの流産における動態と相関よりその予後判定が可能か否かを検討してみた。また流産と臨床的に同じような症状を示す

胎状奇胎妊娠との関連も検討した。

(1) HCG

今迄臨床的に一番多く用いられてきた HCG についてみると、HCG は正常妊娠で5~6週から出現し、11~12週でピークとなり、その値は測定法によつて異なるが50~150 IU/ml を示すという^{2,5)}。今回著者の成績からみると妊娠6週から測定可能であり、10~13週でピークとなり、最高値は660 IU/ml、平均値は277.2±150.4 IU/ml であった。この値は従来の報告よりやや高値であるが、そのピークの時期は一致していた。

切迫流産例について検討してみると、初期流産で、予後良好群は10%が正常域より低く予後不良群でも11.4%が正常との差をみていない。すなわち血中 HCG のみでは21.4%に予後判定をし得なかつた例が存在したことになる。一方後期流産では予後良好群でも10%が正常域より低く、予後不良群で31.2%が正常またはそれ以上の値を示している。これも血中 HCG のみでは41.2%の予後判定ができなかつたことになる。Brody ら(1964)⁴⁾は27.8%、家城(1976)⁹⁾は18.4%が予後不良にもかかわらず HCG 値が正常域内にとどまっているといい、これらは著者の結果とほぼ一致した。一般的には血中または尿中 HCG、特にその連続測定は流産の予後判定に補助的診断法となり得るが、一方 HCG のみでは30%前後の判定不能例を含んでいるということを示している。これと対称的に胎状奇胎妊娠では tumor specific marker として HCG 値がかなり診断的意義をもつことがよく知られている。今回の検討では図4のごとく92.3% (13例中12例)が正常より高値を示したが、7.7%が正常と差がなく HCG 値のみでは100%の診断は不可能である。これは谷沢(1970)¹⁰⁾の42.9%、Campbell ら(1970)¹¹⁾の58.3%、家城(1976)⁹⁾の28.4%がたとえ胎状奇胎妊娠でも HCG 値で正常との差がないという報告と同様であり、HCG 高値なら胎状奇胎妊娠を疑うことはできるが、正常値であつても必ずしもそれを否定する材料とはならないことを示している。

(2) HPL

次に同じ胎盤の Syncytiotrophoblast から産生されている血中 HPL について検討してみた。HPL の妊娠時における動態に関する報告はかなり多くみられる。Sciarra(1968)⁸⁾、Sato(1973)⁹⁾らによれば妊娠6~7週から RIA 法により血中で検出可能であり、16週より末期に向つて急上昇するという。しかしその値にはかなりのくい違がみられる。これは HPL は HCG と異なり international standard が存在しない為と思われる。今回著者は Phadebas 社の HCS-RIA Kit を用いて測定したが、同じ方法で測定した Melchert(1974)¹⁰⁾

は妊娠6週から、樋口ら(1974)¹¹⁾は妊娠8週から測定可能であり著者の今回の測定値とほぼ同様であつた。上昇する HPL は18週でやや plateau となるが24週では3.4±0.9 μg/ml となりばらつきも比較的少なかつた。HPL の測定には Towler(1976)¹²⁾、Sato(1973)⁹⁾、著者ら(1975)¹³⁾の報告のように Immunodiffusion 法や HAIR 法も可能であるが、HCG と異なり妊娠初期には低値であるため radioimmunoassay 法での測定が必要である。流産および胎状奇胎妊娠時の HPL については、妊娠12週迄の初期流産では正常域より低値の予後良好群は42.9%、予後不良群は68.5%であつた。一方13週以降の後期流産では正常域より低値の96.9%が予後不良であつた。これらを見ると後期流産においてはかなり正確に胎盤機能を表現している。Garoff & Seppälä(1975)¹⁴⁾も112例の切迫流産患者の検討で低 HPL であつた36例は全て予後不良であつたという。これは同じ蛋白ホルモンでも HPL は HCG と比して half life が15分⁹⁾ときわめて短かい為絨毛の activity をより鋭敏に反映しているからであると思われる。胎状奇胎妊娠において血中 HPL は HCG と対称的に低値を示している。これはホルモン産生の低下か放出のメカニズムの異常かは論の分かれるところであるが、今迄の報告では胎状奇胎妊娠で HPL は正常値より低値を示すという研究が多く^{5,9,14)}、著者の検討でも84.6%が低値を示した。しかし一部正常域やそれ以上に留まっているものもあつた。これは部分胎状奇胎妊娠の時にしばしばみられるという報告がある¹⁵⁾。いずれにしても胎状奇胎妊娠における HCG 高値、HPL 低値のいわゆる蛋白ホルモンの解離現象は興味のもたれるところである。

(3) AFP

以上は胎盤の絨毛より産生される蛋白ホルモンであるが、胎児そのものより産生される物質も流産現象の解明に重要な手段になり得ると考えられる。AFP は特に妊娠の初期から中期にかけて胎児で産生される血清蛋白のうちで最多量のものであり、その一部は placental barrier を通過して母体血中へ移行することが知られている¹⁶⁾。すなわち妊娠母体中で測定し得る AFP はある濃度以上では胎児の存在を意味すると考えられる。今回の検討では妊娠8週以降で全例測定可能となつた。また健康人での control は平均4.2±1.2 ng/ml であることにより、一応10 ng/ml 以上を陽性と考えると、正常妊娠では図6に示すように妊娠13週をすぎると100%の陽性を示しその後上昇を続けた。AFP 測定で流産を検討してみると、初期流産においては正常妊娠でも陽性率が低く正常人レベルとの差が余りみられないために有用性は少ない。稽留流産のような形をとつた予後不良例に正

常域かそれ以上の高値をとる例が少なくはなく、これは妊卵又は胎児死亡による児成分の移行増大と推定され、この点が臨床的に有意義である。一方後期流産において AFP は予後良好群と不良群間に差がみられ、予後不良群は正常域より高値を示すものとそれより低値を示すものの 2 群に分れた。これは胎児(胎芽)の死亡から検体の採取までの時間によつて高値または低値を示す傾向があると推定される。予後良好であつたものの 70% は正常域であり、これは佐藤(1974)^{16,17)}、Seppälä ら(1972)¹⁸⁾、Rodeck ら(1976)¹⁹⁾の報告とほぼ一致する。胎状奇胎妊娠時の母体血中 AFP の陽性率は図 6 に示すごとくきわめて低値のものが多いが、これは佐藤ら(1972)²⁰⁾、Seppälä ら(1972)¹⁸⁾、Ishiguro (1975)^{21,22)}の報告にみられるごとく胎児の存在せぬ胎状奇胎妊娠には AFP 活性を認めてはいない。著者の検討では 92.3% (13 例中 12 例) が正常域より低値を示し、全胎状奇胎妊娠の補助診断として有力である。

以上をまとめると血中 HCG, HPL, AFP のうちこれら単独測定で予後を追跡した場合、妊娠 12 週迄の初期流産で予後は HCG に最もよく表現されており、次いで HPL, AFP の順であつた。妊娠 12 週以降の後期流産においては HPL がかなり予後をよく表現しているようである。胎状奇胎妊娠では HCG と HPL, AFP 両群の解離が対照的であつた。

(4) HCG, HPL, AFP 各々の比による検討

以上個々の蛋白ホルモンまた胎児蛋白の正常および流産、胎状奇胎妊娠での動態を概観した。妊娠現象において母体血中に出現するこれら 3 種のホルモンや蛋白は、お互にある程度の相関がある可能性が考えられる。その相関を同一検体における比という形で表現し、流産や胎状奇胎妊娠の診断的価値について検討した。

(i) HPL/HCG 比 (図 7)

胎盤産生の蛋白ホルモンである HCG と HPL は妊娠時において特徴的な動態を示す。すなわち HCG は妊娠前半期に、HPL は妊娠後半期にそれぞれのピークをもち、同じ合胞体細胞から産生される蛋白ホルモンでありながら妊娠に対する役割が異なることを思わせる。これら HCG や HPL が同じ胎盤ホルモンである estrogen や progesterone のステロイド産生に何らかの影響をおよぼしている可能性があることは富永ら(1971)²³⁾の報告をはじめいくつかみられている。同一症例での HPL と HCG との相関をみた報告は余り多くないが、Sato (1973)⁹⁾、Lim (1975)²⁴⁾は HPL/HCG がきわめて低値 (0.05 以下) のときは胎状奇胎妊娠の疑いが強いことを示唆しており、今回の著者の成績も全く同様の結果を得た。流産に関しては病像が多彩のため一

つの傾向としてはなかなかとらえにくいのが、著者の今回の結果からみると 12 週迄の初期流産でこの比が高値または比較的低値を示す例に予後不良例が多いことがうかがわれ、特に連続測定でその傾向が著しい。13 週以降ではばらつきが大きく、胎状奇胎妊娠以外には流産の予後判定はし得ない。これは動的にみて HCG がピークを過ぎて plateau となるのに、一方の HPL が上昇を続けるための動態のくいちがいが 13 週以降により明確になるためである。すなわち HPL/HCG 比はきわめて低値のときに胎状奇胎妊娠の診断にかなりの威力を示し、かつ 12 週迄の初期流産例で正常域をはずれる例、特に連続測定でははずれる例は HCG また HPL 単独の判定より正確に予後不良と判定しうると思われる。

(ii) HPL/AFP 比 (図 8)

HPL および AFP の同時測定が流産の診断や胎盤機能検査法として役立つとの報告もみられる^{14,25)}。これは HPL が胎盤の状況を、AFP が胎児の存在を表現しているからと考えられ、流産により胎児成分や母児間の血液交換率が高まるからと推定されている。すでに Tatarinov (1964)²⁶⁾、Seppälä (1972)¹⁸⁾、佐藤ら(1973)⁹⁾がのべているように流産現象がおきると AFP の上昇がおこりやすいことが認められており、特に子宮内胎児死亡例ではそれが著しい。よつて理論的に考えても大部分の流産は児または妊卵の死亡→胎盤機能の低下という形をとるであろうから、AFP の上昇、HPL の下降という順に母体血中に表現されやすいといえよう。これはすでに述べた絨毛性腫瘍における HCG 上昇、HPL 下降という解離現象と同じ現象がみられやすくなる。もちろん AFP と HPL の半減期を十分に考慮しなければならないが、HPL/AFP 比の低下は妊娠の予後不良を示す一つの parameter になり得ると考えられる。今迄の報告で同一血中 HPL と AFP は相関があるものや、また相関なしと相反するものがみられるが、いずれにしても著者の結果からみると HPL/AFP 比の低下による予後不良の診断率は後期流産で 85% と著明であり、これは AFP が妊娠 12 週以降に正常妊娠において急上昇することから十分うかがわれる。

(iii) HCG/AFP 比 (図 9)

HCG/AFP 比は図 9 に示すように特に後期流産に有意義のようである。著者の成績では低値を示した全例が予後不良であり、逆に正常域に留まつているものの大部分 (95%) が予後良好であつた。また連続測定を比として表現すると、やはり正常域の上下にははずれる例では予後が不良であつた。妊娠時の AFP の値と非妊時の AFP の値を比較して妊娠時の AFP 値が上昇するのは妊娠 12 週以降であることを考えると、AFP が診断的意

義をもつのも妊娠12週以降が多いと考えられる。胎状奇胎妊娠で HCG/AFP 比は正常域より全て高値であり、特に連続比では急上昇をみるものが多い。これは全胎状奇胎には胎児が存在しないため AFP が非妊時とかわらず、一方 HCG が高値をとる傾向が多いため当然であり診断的価値は大きい。

以上比による予後判定についてまとめると、流産の診断においては初期流産(12週迄)では HPL/HCG 比、HCG/AFP 比が正常域を示すものは予後はきわめてよく、HPL/AFP 比、HCG/AFP 比の低いものと HPL/HCG 比の高値は予後が悪いものが多い。後期流産(13週以降)では、HCG/AFP 比、HPL/AFP 比が正常域以上のものは予後が良好で、HPL/AFP 比、HCG/AFP 比、HPL/HCG 比の低下群は予後不良のものが多いといえる。一方胎状奇胎では HPL/HCG 比でみると Sato (1973)²⁰、Lim ら (1976)²⁴の報告と同様に低下群にほとんどあり、その診断的意義は大きい。これに加えて今回の著者の HCG/AFP 比の上昇した群を入れると100%の診断率であり、全胎状奇胎娩出前の有力な診断法であるといえる。

流産について HCG, HPL, AFP それぞれ単独測定とそれらの比について全測定値の内訳を成績からまとめて表2に示した。(表の太字は正診領域を示す)。各々の

表2 HCG, HPL, AFP 測定より結果的にみた切迫流産患者の正診率

	HCG		HPL		AFP		HPL/HCG		HPL/AFP		HCG/AFP		
	初	後	初	後	初	後	初	後	初	後	初	後	
予後良好	高	4	2	0	0	3	0	0	0	0	1	1	1
	正	23	16	12	8	9	14	20	14	18	16	20	19
	低	3	2	9	12	9	6	1	6	3	3	0	0
予後不良	高	0	2	1	0	9	2	21	5	1	0	0	5
	正	5	8	11	1	15	10	14	7	17	5	2	16
	低	39	22	26	31	14	20	3	20	20	27	36	11
計	74	52	59	52	59	52	59	52	59	52	59	52	
正診率%	89.2	76.9	64.4	75.0	54.2	69.2	74.6	75.0	64.4	84.6	96.6	59.6	

太字は正診領域

正診率を求めてみると、初期流産では HCG (89.2%)、HPL (64.5%)、AFP (54.2%) の順に正診率が高く切迫流産の予後判定に有力であった。後期流産でも HCG (76.9%)、HPL (75%)、AFP (69.2%) の順であった。HPL については初期、後期共に従来の報告より正診率が低い結果となった。比を求めた結果では、初期流産では HCG/AFP 比 (96.6%)、HPL/HCG 比 (74.6%)、HPL/AFP 比 (64.4%) の順となり、後期流産では HPL/AFP 比 (84.6%)、HPL/HCG 比 (75%)、

HCG/AFP 比 (59.6%) の順となった。HCG, HPL, AFP 単独測定によるものと、比にしたものと比較してみると、全体として比によるものが単独測定より正診率がよく、これからも比を求めて検討することは流産の予後判定に有意義であると云えよう。

V 結 語

流産の成因は複雑であるためその診断は臨床的徴候によりなされることが多い。最近では超音波断層法などによりその診断もかなり正確となってきたが、血中の物質を測定し診断に役立てようとの試みも捨てがたい。特に妊娠の維持という面からみると、絨毛の状況を示す HCG, HPL と、胎児の状況を示す AFP を測定しその機能性変化を検討し更に妊娠の予後を追求する試みは期待しうる。著者はこの観点から同一患者血清中の HCG, HPL, AFP を測定し、かつそれらの相関を比 (Ratio) の形で表現し、流産と胎状奇胎妊娠についての鑑別診断と予後判定を試みて次のごとき結果を得た。

まず流産においては、HCG で予後の追跡を行うと、その正診率は初期流産で89.2%、後期流産で79.6%であった。HPL はそれぞれ64.4%と75%、AFP はそれぞれ54.2%と69.2%であった。HCG, HPL, AFP それぞれの比を求めて予後を追跡すると、その正診率は HPL/HCG 比において初期流産では74.6%、後期流産では75%であり、HPL/AFP 比ではそれぞれ64.4%と84.6%、HCG/AFP 比ではそれぞれ96.6%と59.6%であった。

初期流産の予後判定には、HCG/AFP 比が一番正診率が高く、次いで HCG 単独、HPL/HCG 比であった。後期流産では HPL/AFP 比が優れており、次いで HCG 単独、HPL/HCG 比と HPL 単独の順であった。HCG/AFP 比は後期流産で59.6%と正診率は低いが、予後良好群の95.2%が正常域内にあり、正常域より低値の全例が予後不良であったことから予後判定に有意義であると云えよう。

胎状奇胎妊娠における正診率は、HCG で92.3%、HPL で84.6%、AFP で92.3%、HPL/HCG 比と HCG/AFP 比で100%、HPL/AFP 比ではばらつきが大きく診断不能であった。以上の結果で明らかのように全胎状奇胎妊娠の鑑別診断には特に HPL/HCG 比、HCG/AFP 比が診断的価値があると認められた。

稿を終るにあたり御指導御校閲を賜った恩師竹内正七教授ならびに終始御指導いただいた佐藤芳昭講師に感謝致します。また御協力下さった教室の諸先生、実験助手の諸嬢と測定キットを提供して下さいました塩野義製菓

K.K., ミドリ十字 K.K. に感謝致します。尚, 本論文の要旨は第20回日本不妊学会総会と第49回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- 1) 竹内正七, 高橋 威, 新井 繁, 広井正彦: 切迫流産の予後判定スコアと切迫流産患者の管理方式について. 産婦治療, 32(3): 239, 1976.
- 2) Goldstein, D. P., Aono T., Taymor, M. L., Jochelson, K., Todd, R. & Hines, E.: Radioimmunoassay of serum chorionic gonadotropin activity in normal pregnancy, *Am. J. Obstet. & Gynecolo.*, 102: 110, 1968.
- 3) Faiman, C., Ryan, R. J., Zwirek, S. J. & Rubin, M. E.: Serum FSH and HCG during human pregnancy and puerperium, *J. Clin. Endocr.*, 28: 1323, 1968.
- 4) Brody, S. & Carlström, G.: Immunoassay of human chorionic gonadotropin in normal and pathologic pregnancy., *J. Clin. Endocr.*, 22: 564, 1964.
- 5) 家城匡純: 正常及び異常妊娠時に於ける血中の Human Chorionic Somatomammotropin (HCS), Human Chorionic Gonadotropin (HCG), Progesterone, 非結合型 Estriol の動態に関する研究, 日不妊会誌, 21(3): 301, 1976.
- 6) 谷沢 修: 産婦人科領域におけるホルモンの免疫学的測定法とその応用に関する研究. 日産婦誌, 22(8): 853, 1970.
- 7) Campbell, D. G., Brown, J. B., Fortune, D. W., Pepperell, R. & Beischer, N. A.: Excretion of oestrogens, pregnanediol and chorionic gonadotropin in patients with hydatidiform mole, *J. Obstet & Gynaecolo. Brit. Comm.*, 77: 410, 1970.
- 8) Sciarra, J. J., Sherwood, L. M., Varma, A. A. & Lundberg, W. B.: Human placental lactogen (HPL) and placental weight. *Am. J. Obstet. Gynecolo.* 101: 413, 1968.
- 9) Sato, Y.: In vitro biosynthesis of human placental lactogen (HPL) by chorionic tissue and diagnostic value of HPL in trophoblastic disease, *Endocr. Japan.* 20(3): 291, 1973.
- 10) Melchert, F.: Human Chorionic Somatomammotropin (HCS) in der normalen Frühschwangerschaft und bei drohender Abort. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 34: 515, 1974.
- 11) 樋口 朗, 佐藤芳昭, 広井正彦, 竹内正七: Phadebas HCS Test Kit の基礎的検討およびその検討(第1報). 薬理と治療, 2(1): 150, 1974.
- 12) Towler, C. M., Jandial, V. & Horne, C. H. W.: A serial study of pregnancy proteins in primigravidae, *Brit. J. Obstet. & Gynaecolo.* 83: 368, 1976.
- 13) 佐藤芳昭, 小川弘良: Immunodiffusion 法 (PLAC 孕 GEST) による妊娠血中 HCS 測定
- の基礎的, 臨床的検討. 産婦世界, 27(10): 53, 1975.
- 14) Garoff, L. & Seppälä, M.: Prediction of fetal outcome in threatened abortion by maternal serum placental lactogen and alphafeto protein. *Am. J. Obstet. & Gynecolo.*, 15: 275, 1975.
- 15) 佐藤芳昭, 王 正貫, 八向 勉, 半藤 保, 竹内正七: 術前に診断し得た部分胞状奇胎の2例. 産と婦, 41(7): 68, 1974.
- 16) 佐藤芳昭, 竹内正七: 産婦人科と α -fetoprotein, 日本医事新報, 2613, 28, 1974.
- 17) 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(10): 47, 1973.
- 18) Seppälä, M. & Rueslahti, E.: Radioimmunoassay of maternal serum alphafetoprotein during pregnancy and delivery. *Am. J. Obstet. & Gynecolo.*, 112: 208, 1972.
- 19) Rodeck, C. H., Campbell, S. & Biswas, S.: Maternal plasma alpha-fetoprotein in normal and complicated pregnancies. *Brit. J. Obstet. & Gynaecolo.*, 83: 24, 1976.
- 20) 佐藤芳昭, 竹内正七: 正常妊娠血清, 奇胎患者血清中の α -fetoprotein の動態. 日産婦誌, 24(9): 863, 1972.
- 21) Ishiguro, T.: Serum α -fetoprotein in hydatidiform mole, choriocarcinoma, and twin pregnancy. *Am. J. Obstet, Gynecolo.*, 121: 539, 1975.
- 22) Ishiguro, T. & Nishimura, T.: Radioimmunoassay of maternal serum α -fetoprotein associated with pregnancy. *Am. J. Obstet & Gynecolo.*, 116: 27, 1973.
- 23) 富永誠子: 人胎盤蛋白ホルモン Human Placental Lactogen (HPL) の人胎盤 Estrogen 生成に及ぼす影響. 日産婦誌, 23(4): 263, 1971.
- 24) Lim, Y. C., Chew, S. C. & Ratman, S. S.: Trophoblastic disease control feturity. *free communications.* 39, 1976.
- 25) 佐藤芳昭, 新井 繁, 竹内正七, 広井正彦: 妊婦血中 HPL と α -fetoprotein の比による胎児胎盤機能検査の試み. ホと臨床, 22(9): 55, 1974.
- 26) Tatarinov, Y. S.: New data on the embryoespecific antigen components of human blood serum. *Vopr. Med. Khim.* 10: 584, 1964.

Study on serum Human Chorionic
Gonadotropin (HCG), Human Placental
Lactogen (HPL) and Alpha-Fetoprotein
(AFP) levels in normal, miscarriaging
and molar pregnancies by mean
of radioimmunoassay

Hiroyoshi Ogawa

Department of Obstetrics and Gynecology
school of medicine, Niigata
University, Niigata

(Director: Prof. Shyoshichi Takeuchi)

Dynamics of serum HCG, HPL and AFP were studied by RIA in patients with threatend abortion. The patients were classified into 2 groups, one with early abortion (6-12 weeks of gestation) and the other with late abortion (13-24 weeks of gestation). Also, HPL/HCG, HPL/AFP and HCG/AFP ratios were studied to determine their relationships to pregnancy and to establish the usefulness of clinical diagnosis in prognosis of abortion. An attempt was also made to classify the diagnostic value of these ratios in molar pregnancy. In contradistinction to normal subjects, the clinical usefulness of these ratios was discussed.

The results as follow.

(1) In the group of early abortion, the HCG/AFP ratio was the most useful parameter in judging the prognosis of threatend abortion with the detectability of 96.6%. Whereas, that of the prognosis using HCG alone was only 84.6%. The HPL/HCG ratio didn't serve this purpose.

(2) In the group of late abortion, the HPL/AFP ratio was the most useful parameter in judging the prognosis having the detectability of 84.6%. The usefulness of the each of HCG alone, the HPL/HCG ratio, and HPL alone were ranged between 75% and 76.9% in the group of late abortion.

(3) The HPL/HCG and HCG/AFP ratios were abnormal in all cases with molar pregnancy compared to the ranges in those of normal gestation, even though, some of values of HCG, HPL and AFP showed within normal range.

As a conclusion, the simultaneous determinations of serum HCG, HPL and AFP were useful in prognostic diagnosis of threatend abortion. Farther more, it is concluded that the ratios of these proteins have a more useful than that of single determination such as HCG or HPL in aborted cases. In molar pregnancy, the HPL/HCG and HCG/AFP ratios have a excellent prognostic value compared with that of other single determination such as HCG, HPL and AFP.

(受付: 53年10月5日)

Tamoxifen の臨床応用

The clinical application of tamoxifen

熊本大学医学部産科婦人科学教室

田島朝信 前山昌男

Chosin TAJIMA Masao MAEYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology School
of Medicine, Kumamoto University

Tamoxifen, the trans-isomer of 1-(p-β-dimethylaminoethoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-ene, はイギリスの Imperial Chemical Industries Limited にて合成された。その化学構造式は triphenylethylene の誘導体である。ヒトにおいては anti-estrogenic に作用するため末期乳癌、排卵障害および機能性子宮出血の治療に試みられた。最近これは乳汁分泌抑制剤として応用されるとともに oligospermia の治療にも試みられている。今後は子宮内膜癌への応用が期待されている。

今回は特に産婦人科学領域における排卵誘発剤および乳汁分泌抑制剤としての tamoxifen の臨床応用について著者らの臨床成績をも含めて文献的考察を行う。

はじめに

Tamoxifen, the trans-isomer of 1-(p-β-dimethylaminoethoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-ene, はイギリスの Imperial Chemical Industries Limited にて合成された (図1)。この化学構造式は図1に示す如く triphenylethylene の誘導体である。Cis 型の ICI_{47,639} は動物実験にて普通の estrogenic 作用を示すのに反して tamoxifen はマウスでは estrogenic にラットでは少量投与で anti-estrogenic に作用すると云われる (Ha-

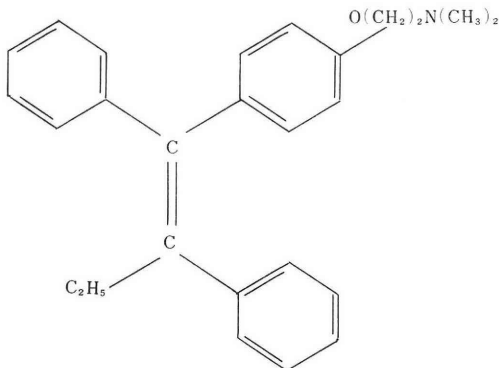


図1. The chemical structure of tamoxifen

rper & Walpole¹², 1967).

ヒトにおいてもその anti-estrogenic 作用が利用されてこれは末期乳癌の治療 (Cole et al²¹, 1971; Ward²², 1973), 排卵障害の治療 (Klopper & Hall⁴, 1971; Williamson & Ellis⁵, 1973; Macourt⁶, 1974; 田島他⁷, 1975; 片桐他⁸, 1975) および機能性子宮出血の治療 (El-Sheikha et al⁹, 1972) に使用されている。またさらに最近ではこれは乳汁分泌抑制剤として応用 (Shaaban¹⁰, 1975; Masala et al¹¹, 1978) され, oligospermia の治療 (Comhaire¹², 1976; Vermevien & Comhaire¹³, 1978) にも用いられている。

今回は産婦人科領域における排卵誘発剤および乳汁分泌抑制剤としての tamoxifen の臨床応用について著者らの臨床成績をも含めて文献的考察を行う。

1. 排卵的誘発剤とその応用

排卵誘発成績

Tamoxifen をはじめて排卵誘発剤として使用した Klopper & Hall⁴ は 20 名の排卵障害婦人に 40 周期の tamoxifen 療法を行った。その結果、16 周期に排卵が誘発、内 3 名が妊娠した。

表1に示す如く Williamson & Ellis⁵ は Postpill oligomenorrhoea and amenorrhoea の 12 例, Oligo-

表 1. Details of 32 patients completing therapy

	Pregnant	Apparent ovulation	No ovulation	Total
Post-pill oligomenorrhoea and amenorrhoea	8		4	12
Oligomenorrhoea or secondary amenorrhoea	2	1	1	4
Anovulatory cycles	2	2		4
Defective ovulation	6	5	1	12
Total	18	8	6	32

(Williamson & Ellis, 1973)

表 2. Results of treatment with tamoxifen

Group	Number of Patients	Response	
		Presumptive Ovulation	Pregnancy
Primary amenorrhoea	2	0	0
Polycystic ovary syndrome	4	4	3
Post-pill amenorrhoea	4	4	3
Secondary amenorrhoea with no associated features	4	1	0
Oligomenorrhoea	9	8	2
Others	1	0	0

(Macourt, 1974)

表 3. Results of treatment with tamoxifen

	Patients Ovulated/Treated	Courses Ovulated/Treated
Secondary amenorrhoea (1)*	6/12(1)	14/27
Oligomenorrhoea	7/12(3)	14/25
Anovulatory cycle	15/21(4)	31/44
Total	28/45(8)	59/96

* Cases in which withdrawal bleeding by progesterone had occurred.
 Figures in parentheses represent the numbers of pregnancies.

menorrhoea and secondary amenorrhoea の 4 例, Anovulatory cycle の 4 例, および Defective ovulation の 12 例に tamoxifen 療法を施行した. 32 例中 26 例 (81.3%) が排卵, 18 例 (56.2%) が妊娠した. しかし彼等の記載した Defective ovulation とは黄体機能不全症を意味するものと考えられるので実際には 20 名中 15 名 (75%) に排卵が誘発され, 12 名 (60%) に妊娠が成立したことになる.

表 2 に示す如く, Macourt は 24 名の排卵障害婦人に 106 周期の tamoxifen 療法を行い 17 名 (70.8%) に排

卵を誘発, うち 8 名 (33.3%) に妊娠の成立を認めている.

著者らの成績は表 3 に示す如くである. 対症例別では 45 例中 28 例 (62.2%), 対周期別では 96 周期中 59 周期 (61.5%) に排卵が誘発された.

Tamoxifen 療法にて妊娠した 1 症例を簡単に紹介する. その基礎体温表は図 2 に示す如くである.

症例 T.A. 29 歳, 稀発月経, 初潮 17 歳, 結婚 21 歳, 妊娠 3 回, 分娩 0 回, 当科受診 1 年 6 カ月前より月経は稀発となり挙児を希望して当科を受診した. 当科受診時

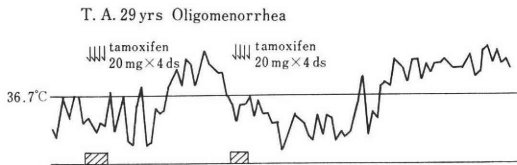


図 2. BBT in a patient who conceived with tamoxifen

基礎体温表は1相性で排卵を認めない。progesterone による消退出血の第2日より1日20mg の tamoxifen を4日間連日服用させたところ服用開始第13日に排卵を認めた。次周期においても同様に月経の第2日より同量の tamoxifen を4日間連日服用させたところ服用開始第30日に排卵しそのまま妊娠が成立した。妊娠後半期に軽度の浮腫を合併したが妊娠42週で3,100g の健康な女児を分娩した。

なお tamoxifen の投与方法は上記症例の如く、最初は月経または progesterone による消退出血の第2日より4日間の連日服用としていたが、現在ではすべて月経または progesterone による消退出血の第5日より5日間の連日服用としている。

以上 tamoxifen の排卵誘発成績および著者らの妊娠症例を紹介したが、上述の文献の成績および著者らの成績より総合的に推測してその排卵率は70%前後ではないかと考えられる。

Tamoxifen 投与量と排卵誘発効果との関係

Klopper & Hall⁴⁾は tamoxifen の投与量を1日10mg 投与より治療を開始したが、この量では排卵を誘発し得なかつた。Macourt は1日20mg 投与より治療を開始し、無効の場合は1日40mg を投与、この量でも無効の場合は1日80mg まで増量している。しかし投与量と排卵誘発効果との関係についての記載はない。Williamson & Ellis は表4に示す如く1日量を20mg から80mg の範囲で投与している。対周期別で1日20mg 投与では61.9%、1日40mg 投与では60%、1日80mg 投与では80%の排卵率を得ている。著者らの成績は表5に示す如く、1日10mg 投与では効果なく、1日20mg 投与で56.3%、1日40mg 投与では65%の対周期別排卵率を得

表 5. Results of treatment at various levels

Daily dose of tamoxifen	No. of treatment cycles	No. of apparently ovulatory cycles
10 mg.	3	0
20 mg.	32	18
40 mg.	40	26

ている。

以上のことから考察して1日10mg 投与は無効か効果不十分と考えられるので1日20mg 投与より治療を開始し無効の場合は1日40mg 投与に増量、なお無効の場合は1日80mg 投与まで増量してもよいと考えられる。しかし1日80mg 投与の場合は副作用の発現に充分注意すべきである。

文献上報告された副作用としては dizziness, nausea, hot flushes, hallucination, ovarian enlargement, vaginal bleeding がある。しかし著者らの1日40mg までの投与量では特別な副作用は認められなかつた。Williamson & Ellis は1日80mg の最大投与量で1例に hallucination, 別の1例に ovarian enlargement を認めている。

服用開始から排卵日までの日数

Klopper & Hall は服用開始第6日から第20日(平均第10日)、Macourt は第6日から第20日(平均第11日)に排卵が誘発されたと報告した。しかし Williamson & Ellis は服用開始第8日から第27日(70%は第12日から第18日)の広い範囲にわたって排卵したと述べている。著者らの成績は図3に示す如く、むしろ Willia-

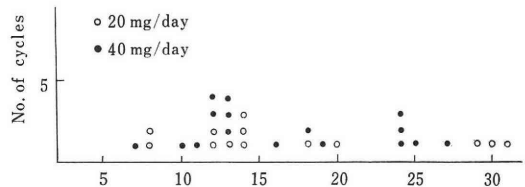


図 3. Days from the onset of treatment with tamoxifen to ovulation

表 4. Results of treatment at various dosage levels of tamxifen

Daily dose of tamoxifen	No. of patients	No. of treatment cycles	No. of apparently ovulatory cycles	No. of patients who conceived
20 mg.	19	21	13	10*
40 mg.	9	15	9	5*
80 mg.	4	5	4	3

* In each of these groups one conception occurred in the first non-treatment cycle. (Williamson & Ellis, 1973)

mson & Ellis の成績に類似し排卵は投与量の多少に関係なく服用開始第7日から第31日の広い範囲で起り、その平均値は 17.0±1.3 日であった。したがってこの事実は排卵日を予測し患者を指導治療する場合には不利であると考えられる。

tamoxifen 投与症例の頸管粘液

Clomid はすぐれた排卵誘発剤の1つであるが、その高い排卵率に比し妊娠率が低いといわれている。その原因の1つとして頸管粘液に対するその阻害作用(Graff¹⁴⁾, 1971) が考えられている。したがって Clomid に種々なる estrogen 併用療法 (Shart et al¹⁵⁾, 1971 ; Seki et

al¹⁶⁾, 1973 ; 田島¹⁷⁾, 1974) が試みられてきた。しかし tamoxifen の頸管粘液に及ぼす影響については十分に検討されていない。著者らの検討した tamoxifen 投与排卵症例の排卵期における頸管粘液量は約 200mm³ で、tamoxifen が頸管粘液を減少させたとは考えられない。また著者らは正常排卵婦人の control 周期と tamoxifen 投与周期の頸管粘液 (排卵期) を比較したところ両周期間のそれに有意の差がないという結果を得ている。Groom et al¹⁸⁾, (1976) は tamoxifen は gonadotropin を介さないで直接卵巣に作用し estradiol を増加させると述べている。したがって tamoxifen はむしろ頸管粘液を増加させる可能性さえあり、今後さらに検討すべきで

表 6. Effect of tamoxifen on endometrium

Patient	Days of endometrial biopsies after ovulation	Gland						Stroma			
		Papillary formation		Secretion		Tall columnar epithelia		Edema		Decidual changes	
		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

表 7. The variation in the uterine uptake of radioactivity with menstrual cycle and time hysterectomy patients dosed with [¹⁴C]-labelled tamoxifen

Patient	Stage of 25 to 28 day cycle	Time between dose and operation (hours)	Serum level (disintegrations per minute/ml.)	Tissue/serum ratio* (T.S. ratio)					Radioactivity present as tamoxifen†	
				Endo-metrium	Myo-metrium	Cervix	Ovary	Corpus luteum	In serum	In total uterus
1	Beginning‡	6	532	3.1	1.7	1.4	NSA	NSA	28	54
2	Mid-cycle	5½	607	2.0	1.3	1.1	1.3	1.6	28	54
3	Day 19	6¾	358	4.9	2.9	1.4	1.8	NSA	28	45
4	End	4½	696	3.5	1.9	1.1	1.9	NSA	26	66
5	Day 8	48	204	5.6	3.8	1.0	4.6	6.9	ND	54
6	Day 18	96	77	3.7	1.3	0.5	1.7	NSA	ND	48

* Values obtained by dividing the level of total radioactivity in the tissue (disintegrations/minute per g. of tissue) by the corresponding serum levels at the time of operation (disintegrations/minute per ml. of serum). The results are based on duplicate determinations and counting samples for 100 minutes.

† Results from histograms developed in benzene-triethylamine (9:1) on silicagel (Merck) plates.

‡ Patient had received 5 mg of tamoxifen twice daily for ten weeks prior to hysterectomy.

NSA No sample available.

ND Not detected: limit of detection-4 cpm. above background.

ある。

tamoxifen の子宮内膜に及ぼす影響

El-Sheikha et al. は 2 名の無排卵性および 4 名の自然排卵性機能性子宮出血患者に tamoxifen を投与し、出血量と出血持続の軽快を認めた。彼等は自然排卵性機能性子宮出血の control 周期と tamoxifen 周期の子宮内膜を形態的に比較して、tamoxifen 投与周期の子宮内膜の腺上皮は estrogen 欠乏状態を思わせる貧弱な分泌像を示したと述べている。著者らも自然排卵不妊婦人の control 周期と tamoxifen 投与周期の子宮内膜像を形態的に比較検討した。表 6 に示す如く、control 周期に比し tamoxifen 投与周期には腺発育の遅延と間質発育の促進、即ち腺と間質のアンバランスの所見が認められた。以上の事実は tamoxifen が卵巣ホルモンの影響のもとにか、あるいは影響を受けることなしに直接子宮内膜に作用することを示唆している。

表 7 に示す如く Fromson et al¹⁹⁾ (1974) は 6 名の機能性子宮出血の婦人に [¹⁴C] tamoxifen を投与し、術後の Endometrium, Myometrium, Cervix, Ovary, Corpus luteum および Serum における radioactivity を検討した。その研究結果より tamoxifen は Endometrium に明確な affinity を有するとの結論を得てい

表 8. PLI in the Clomid and tamoxifen cycle

	Clomid cycle (A) (23)	tamoxifen cycle (B) (17)	difference between (A) and (B)
PLI	85.7±4.6	101.4±5.8	p<0.05

The numbers in parentheses are the numbers of cycles.

表 9. Results of treatment with tamoxifen in the cases which failed to respond to Clomid

Patient	Clomid cycle		tamoxifen cycle	
	100 mg/day	150 mg/day	10 mg/day	20 mg/day 40 mg/day
[Redacted]	(-)	(-) (-) (-)*		(-)
	(-)			(-)
	(-)			(+)
	(-)			
	(±)		(-)	(+)
	(-)			(+)
	(-)			
	(-)			(+)
	(-)			(+)
	(-)			

* Clomid+HCG

る。さらに Lunan et al²⁰⁾ (1974) は tamoxifen を投与した症例と投与しない症例に ³H-oestradiol を皮下注射した後 hysterectomy を施行、両者の子宮内膜の ³H-oestradiol の radioactivity は tamoxifen 投与症例においてより低値であったと報告している。彼等は in vitro でも検討を加え、tamoxifen はヒト子宮内膜の核への ³H-oestradiol の uptake を阻害し、³H-oestradiol の cytosol receptors に対する結合を阻害したと報告した。また Jordan et al²¹⁾ (1975) は tamoxifen は 8S oestradiol receptors を占有することにより oestradiol の作用を阻害するという実験結果を報告し、antiestrogen 療法は子宮内膜癌の治療に有効であるかもしれないと述べている。

tamoxifen 投与排卵症例の黄体機能

Clomid 投与排卵症例の黄体機能は大部分の症例において正常と考えられるとの報告 (梶原他²²⁾, 1976) もあるが、一般的には黄体機能不全の存在が考えられている (Jones et al²³⁾, 1970 ; 井上²⁴⁾, 1973)。Clomid と類似した構造式を有する tamoxifen により排卵した症例の黄体機能はいかなる態度をとるか興味深い。しかしこの件に関する報告はみられない。PLI (Planimetric Luteal Index) (五十嵐²⁵⁾, 1967) を用いて検討した著者らの成績は表 8 に示す如くである。tamoxifen 投与症例の PLI は Clomid 投与症例のそれに比して有意に高値であるが、93 例の自然排卵婦人のその平均値(106.1±11.1)と有意差を認めなかつた。したがって tamoxifen 投与排卵症例の黄体機能は不良であるとは考えられないが、progesterone 測定による今後の検討を待ちたい。

Clomid 投与無排卵症例に対する tamoxifen の排卵誘発効果

Clomid 無効症例に tamoxifen が有効か否かについては興味を持たれるところである。

Klopper & Hall の 6 例の Clomid 投与症例中 3 例は Clomid で排卵, 残る 3 例は Clomid で無反応であった。Clomid で排卵した 3 例は全例 tamoxifen でも排卵し, Clomid で無反応であった 3 例中 2 例は tamoxifen で排卵した。Macourt の 9 例の Clomid 投与症例中 4 例は Clomid にて排卵したが残る 5 例は Clomid では排卵が起らなかった。Clomid で排卵した 4 例はともに tamoxifen でも排卵し, Clomid で排卵しなかった 5 例中 3 例は tamoxifen にて排卵した。Williamson & Ellis は Clomid や gonadotropin 療法で妊娠しない症例に tamoxifen 80mg/day+HCG 5000IU 療法を施行し妊娠したことを報告している。著者らは tamoxifen 療法を行う前に Clomid 療法を受けた 12 名の排卵障害婦人の tamoxifen による排卵誘発効果を検討した。Clomid で排卵した 7 例は全例 tamoxifen でも排卵した。また表 9 に示す如く, Clomid で排卵しなかった 5 例 (Clomid で排卵しても short luteal phase であった 1 例をも含む) 中 2 例は tamoxifen にて明らかに排卵した。4 周期の Clomid 150mg/day 5 日間療法で 2 周期は排卵, 2 周期は排卵失敗した症例で tamoxifen にて排卵, 妊娠した著者らの症例は図 4 に示す通りである。

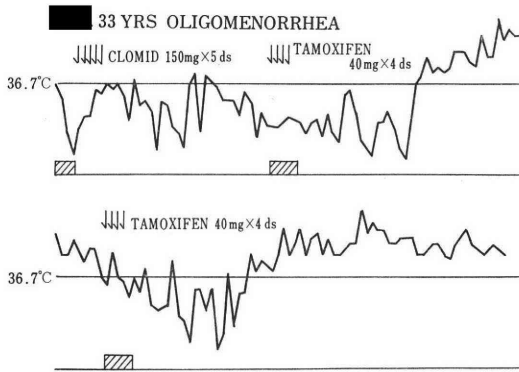


図 4 BBT in a patient who conceived with tamoxifen

tamoxifen 投与妊娠症例の臨床経過

表10は Klopper & Hall, Williamson & Ellis および Macourt の成績に著者らの成績を加味したものである。37 例の妊娠症例中10例が妊娠継続中のため妊娠終末の判明した症例は 27 例である。満期産は 27 例中24例 (88.9%) に認められ, 3 例 (11.1%) が流早産に終わった。多胎妊娠症例はなく, 24例の出生児に奇型を認めない。児体重は Williamson & Ellis の症例によると 2.7kg より3.85kg, 著者らの症例は2.68kg より3.1kg の範囲にあつた。

tamoxifen 投与症例の内分泌動態およびその排卵誘発機序について

Clomid の排卵誘発機序については間脳説と卵巣説の 2 説があり, 最近では卵巣説よりむしろ間脳説, すなわち Clomid が間脳の estrogen receptor に estrogen

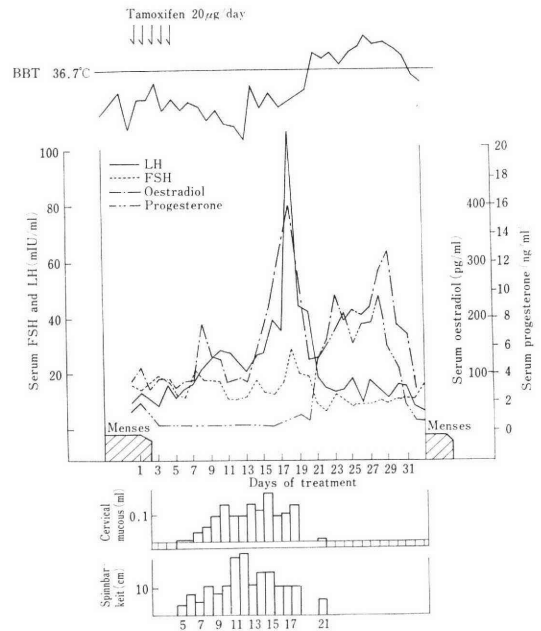


図 5 Effect of tamoxifen on serum levels of FSH and LH, unconjugated oestradiol and progesterone.

表 10. Results of pregnancies in patients receiving tamoxifen

	妊娠	分娩	妊娠継続中	流産	早産
Klopper & Hall	3	1	2	0	0
Williamson & Ellis	18	10	5	2	1
Macourt	8	7	1	0	0
田島他	8	6	2	0	0
	37	24	10	2	1

表 11. Comparison of response to treatment with tamoxifen and placebo
(for details of dosage schedules and scoring system see text)

Treatment	Total number of patients	Response*					Patients that needed further suppression
		Good		Fair 2	Poor		
		0	1		3	4	
Tamoxifen short course	50	16	27	5	2	—	—
Tamoxifen long course	42	12	19	8	3	—	—
Placebo short course	25	—	2	4	9	10	5
Placebo long course	23	1	3	5	7	7	2

* The figures indicate the number of patients in each category.

(Shaaban, 1975)

と競合的に結合してその結果 gonadotropin の分泌をたかめるとする説が支持されている。tamoxifen についてはそれが排卵誘発剤として登場したのが比較的最近のことであり、したがってその排卵誘発機序に関しては現在のところ明らかではない。著者らは tamoxifen の排卵誘発機序の一端を解明する目的で排卵障害婦人に tamoxifen を投与しその内分泌動態を検討した。tamoxifen 投与排卵症例の血清 FSH, LH は Clomid 投与排卵症例のそれらと類似して、inital peak および mid-cycle peak の2つの peak を示した。estradiol は gonadotropin の initial peak に遅れて次第に増加して LH mid-cycle peak 相当日に著明な peak を示した(図5)。この事実は tamoxifen が gonadotropin の分泌を亢進しその結果 estradiol が上昇しつつ estradiol の mid-cycle peak が LH surge を誘発することを示唆している。しかし Groom et al.(1976) は自然排卵婦人の control 周期と tamoxifen 投与周期間の血清 FSH, LH に有意差がないにもかかわらず estradiol は tamoxifen 投与周期で有意に増加したことより考察して tamoxifen は卵巣に直接的に作用して estradiol の分泌を亢進させている。また tamoxifen 投与周期で prolactin 値が減少したことにより、prolactin 濃度の低下が卵巣における gonadotropin の感受性をたかめその結果 estradiol の分泌が増加した可能性もあるとしている。いずれにせよこれは tamoxifen の排卵誘発機序を卵巣に求めようとするものである。tamoxifen が卵巣に直接的に作用し estradiol の分泌をたかめるということはありうることは考えられるが、卵巣が tamoxifen の排卵誘発機序の主体をなすのか、卵巣より上位の中樞が主体なのかどうかについてはさらに今後の検討が必要である。

II. 乳汁分泌抑制への応用

tamoxifen を乳汁分泌抑制剤として使用した報告は少ない。

Shaaban (1975) は産褥婦人に分娩後2時間以内より placebo および tamoxifen を投与して、milk secretion および breast engorgement に対するそれらの効果を比較検討した。tamoxifen の投与方法は short course および long course の2方法で行い、効果判定基準は No milk in the breast; 0, Slight or moderate milk secretion; 1, Marked milk secretion; 2, No breast induration; 0, Mild or moderate breast engorgement, 1, Severe breast engorgement and tenderness; 2, の如くである。表11に示す如く placebo 投与に比し tamoxifen 投与は明らかに効果が認められ、また short course は long course に比しより良好な効果を発揮した (short course は産後6日間で計24錠, long course は産後14日間で計28錠)。Shaaban は tamoxifen の乳汁分泌抑制機序に関して、tamoxifen は hypothalamic-hypophyseal system を介して prolactin の分泌を抑制するか、あるいは乳腺に直接 anti-estrogenic に作用して効果を発現するかのいずれかである可能性を指摘している。

Masala et al. (1978) は tamoxifen (40mg/day 5日間) および placebo を各々60および20名の産褥婦人に投与しその乳汁分泌抑制効果と血清 prolactin 値を比較検討している。60名中55名(91.7%)に乳汁分泌抑制効果を認めている。また産褥第5日の prolactin 値は placebo 投与群では前値と有意差を認めないのに反して tamoxifen 投与群では前値に比し有意に低下した(図6)。さらに彼らは tamoxifen が breast pump による prolactin の増加を抑制するという結果を報告(図7)し、tamoxifen は breast stimulation に対する感受性を低下させるかあるいは prolactin 分泌に及ぼす estrogen の作用に間脳下垂体レベルで拮抗する可能性があるとしている。

おわりに

以上 tamoxifen の産婦人科学的臨床応用について、

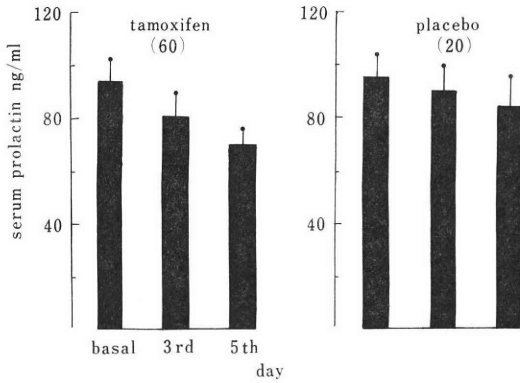


図 6 Serum prolactin levels (ng/ml) in patients receiving tamoxifen (n=60) and in controls (n=20). Means±SEM are shown. * = P < 0.02 compared with basal value. (Masala et al., 1978)

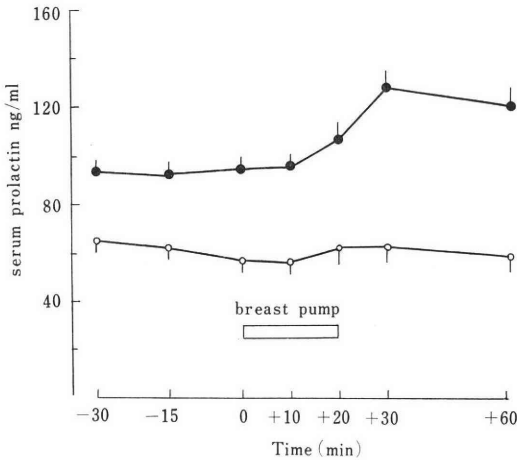


図 7. Serum prolactin levels (ng/ml) in 15 postpartum women before, during and after use of a breast pump before (solid circles) and after (open circles) administration of tamoxifen. Means±SEM are shown. * = P < 0.01, ** = P < 0.02 compared with values at time 0. (Masala et al., 1978)

文 献

- 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) Cole, M. P., Jones, C. T. A. and Todd, I. D. H.: A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer: An early clinical appraisal of ICI 46474. *Br. J. Cancer*, 25 : 270, 1971.
- 3) Ward, H. W. C.: Anti-oestrogen therapy for breast cancer: A trial of tamoxifen at two dose levels. *Br. Med. J.*, 1 : 13, 1973.
- 4) Klopper, A. and Hall, M.: New synthetic agent for the induction of ovulation: Preliminary trials in women. *Br. Med. J.*, 1 : 152, 1971.
- 5) Williamson, J. G. and Ellis, J. D.: The induction of ovulation by tamoxifen. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 80 : 844, 1973.
- 6) Macourt, D. C.: A new synthetic agent for the induction of ovulation. *Med. J. Aust.*, 1 : 631, 1974.
- 7) 田島朝信, 高見沢裕吉: 日本不妊学会総会抄録, 1975.
- 8) 片桐英彦, 中村元一, 中村正彦, 柴田干城, 倉野彰比古, 永田行博, 楠田雅彦: 新しい排卵誘発物質 tamoxifen の臨床応用成績. *日不妊会誌*, 21 : 549, 1976.
- 9) El-Sheikha, Z., Klopper, A. and Beck, J. S.: Treatment of menometrorrhagia with an anti-oestrogen. *Clin. Endocrinol.*, 1 : 275, 1972.
- 10) Shaaban, M. M.: Suppression of lactation by an antiestrogen, tamoxifen. *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*, 1 : 167, 1975.
- 11) Masala, A., Delitala, G., Lo Dico, G., Struppelli, I., Alagna, S. and Devilla, L.: Inhibition of lactation and inhibition of prolactin release after mechanical breast stimulation in puerperal women given tamoxifen or placebo. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 85 : 134, 1978.
- 12) Comhaire, F.: Treatment of oligospermia with tamoxifen. *Int. J. Fertil.*, 21 : 232, 1976.
- 13) Vermevien, A. and Comhaire, F.: Hormonal effects of an antiestrogen, tamoxifen, in normal and oligospermic men. *Fertil. Steril.*, 29 : 320, 1978.
- 14) Graff, G.: Suppression of cervical mucus during clomiphene therapy. *Fertil. Steril.*, 22 : 209, 1971.
- 15) Sharf, M., Graff, G. and Kuzminsky, T.: Combined therapy with quinestrol and clo-

文献的成績に著者らのそれを加味して述べた。外科的領域では末期乳癌の治療剤としてイギリスでは一般的に使用され、また泌尿器科学領域においても oligospermia に対して使用した報告がある。産婦人科学的領域では主として排卵誘発剤および乳汁分泌抑制剤として試みられたが今後は特に子宮内膜癌への応用が期待されている。

- miphene in functional sterility. *Obstet. Gynecol.*, 37 : 260, 1971.
- 16) 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.
- 17) 田島朝信 : Clomiphene citrate と併用した quinestrol および epimestrol の血清 FSH, LH およびその他の内分泌環境に及ぼす影響. *日産婦誌*, 26 : 601, 1974.
- 18) Groom, G. V. and Griffiths, K. : Effect of antioestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *J. Endocr.*, 70 : 421, 1976.
- 19) Fromson, J. M. and Sharp, D. S. : The selective uptake of tamoxifen by human uterine tissue. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 81 : 321, 1974.
- 20) Lunan, C. B. and Green, B. : ^3H -oestradiol uptake in vivo by human uterine endometrium : Effect of tamoxifen (I. C. I. 46,474). *Clin. Endocrinol.*, 3 : 465, 1974.
- 21) Jordan, V. C. and Koerner, S. : Tamoxifen (ICI 46,474) and the human carcinoma 8S oestrogen receptor. *Europ. J. Cancer*, 11 : 205, 1975.
- 22) 梶原健伯, 立山浩道, 宇津宮隆史, 山口省之, 村上利樹, 門田 徹 : Clomid 排卵後の黄体機能—血中 progesterone, estradiol-17- β を中心に一. *日産婦誌*, 28 : 667, 1976.
- 23) Jones, G. S., Maffezzoli, R. D., Strott, C. A., Ross, G. T. and Kaplan, G. : Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene-induced ovulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 108, 847, 1970.
- 24) 井上 彬 : 人工排卵周期における黄体機能の研究. *日不妊会誌*, 18 : 1, 1973.
- 25) 五十嵐正雄 : 第19回日産婦総会宿題報告要旨, 1967.

The clinical application of tamoxifen

Chosin Tajima, and Masao Maeyama

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

Tamoxifen, the trans-isomer of 1-(p- β -dimethylaminoethoxyphenyl)-1, 2-diphenylbut-1-ene, has been recently synthesized. The compound is related to clomiphene citrate, a triphenylethylene. It has been used in the palliative treatment of late breast cancer, ovulatory failure and menometrorrhagia. In recent year, the efficacy of tamoxifen in the suppression of lactation and the treatment of oligospermia was tested. It is reported that tamoxifen may have an effect on endometrial carcinoma.

The main purpose of this article is to describe recent works on the clinical applications of tamoxifen with reference to the induction of ovulation and suppression of lactation.

(受付 : 昭和53年10月14日)

偽妊娠療法施行内膜の酵素組織化学的研究

Enzyme Hysto-Chemical Study of Human Endometrium in Pseudo-Pregnancy Therapy

東海大学医学部産婦人科教室 (主任: 小林一夫教授)

塩塚 幸彦

Yukihiko SHIOTSUKA

Department of Obstetrics and Gynecology Tokai University

School of Medicine (Director: Prof. K. Kobayashi)

脱落膜細胞の形成機序及びその機能解明の為の一手段として estrogen, progesteron 混合製剤の長期投与を行う偽妊娠療法を施行した内膜の酵素組織化学的検索を行った。

偽妊娠療法施行せる内膜間質細胞では、脱落膜間質細胞と極めて類似した酵素活性の発現が認められた。 β -G は黄体期内膜間質細胞に比し発現が強く、脱落膜間質細胞に類似し ACPase は、黄体期内膜、妊娠内膜に比しやや弱い酵素活性を示した。

腺上皮細胞では、黄体期内膜、妊娠内膜と全く異つた反応を示したが、性 steroid hormone に対する間質と腺の反応性の違いによると思われる。

偽妊娠療法施行内膜間質は妊娠内膜間質に極めて類似した形態を示し、超微形態学的検索でも同様の結果を認めたが、今回の細胞機能の一端を示すと考えられる酵素組織化学的検索においても類似せる結果を示した。

緒言

妊孕現象において、脱落膜、特に脱落膜細胞は、重要な機能的意義を有していることは疑いもないが、特に着床期より胎盤完成までの妊娠初期では、一般形態学的追求で明らかな如く、胎盤や絨毛の発育と平行して、極めて複雑な形態学的変化が見られ、重要な役割をなしていることが推察できる。此の点に関し我々は従来より人妊娠初期例脱落膜細胞の形態的变化を Fibrinoid の消長と共に検討してきたが^{1,2)}、今回は内膜間質細胞の脱落膜細胞への transformation の mechanism の解明と脱落膜細胞の細胞生物学的機能を解明する為の一手段として、妊娠脱落膜と偽妊娠療法施行内膜両者を酵素組織化学的に比較検討し興味ある所見を得たので報告する。

検索対象及び方法

機能性不妊、子宮発育不全、子宮内膜症等の婦人を検索対象とし、月経周期5日目頃より Sophia C 1日1

錠4週間、次に2錠4週間、さらに3錠4週間投与し、12週目に子宮内膜搔爬術により、また、一部の子宮内膜症例では、手術的剔出により内膜を採集している。control としては、妊娠7週より12週例の検討を行った。

Pill 投与中は、その副作用防止の為、投与開始より8週迄は月1回、9~12週では2週に1回肝機能検査及び血液凝固機能検査を行った(表1)。

採集片は、直ちに4°C Formol calcium 液中にて固定。その後、gum-sucrose 液内にて洗浄し、Ames cryostat にて6M 切片を作成し、直ちに酵素反応を行った。また、連続切片の一部を HE 染色を行い組織化学的検討を行った(表2)。

酵素反応の substrate solution 及び方法は表3に示す如くで、control としては、substrate を除去した反応液を用いた。酵素反応は lysosomal enzyme で、月経周期に周期性変動を示す β -glucuronidase 及び acid phosphatase と、細胞膜に活性が認められ同様に月経周期による変化の認められる alkaline phosphatase の染

表 1

MATERIALS	
Hypoplasia uterii	2 cases
Functional sterility	6 cases
Habitual abortion	1 case
Endometriosis	3 cases
ADMINISTRATION	
From 5th day of Menstrual cycle	
1 tab./day	4 weeks
2 tab./day	4 weeks
3 tab./day	4 weeks
CLINICAL EXAMINATIONS	
RBC. WBC. Hb. Ht.	
coagulation test	
liver function test	
Every four weeks (0 ~ 8 week)	
Every two weeks (9 ~ 12week)	

表 2 METHODS

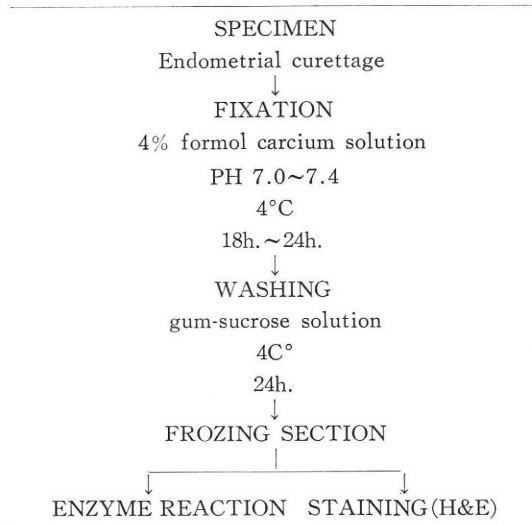


表 3 SUBSTRATE SOLUTIONS and METHODS in the EXPERIMENT

METHOD	SUBSTRATE	mM	COUPLING AGENTS	BUFFER	INCUBATION	TEMPERATURE
β -Glucuronidase	Naphthol AS-B1 glucuronide	0.25	Hexazonim pararosanilin	Acetate buffer (0.2M PH 5.2)	25 min.	37°C
Acid phosphatase	Naphthol AS-B1 phosphate (Disodium salt)	1.0	same	Michaelis veronalacetate buffer stock solution (1/4 volume in final solution)	15 min.	25°C (Room temp.)
Alkaline phosphatase	same	1.1	Fast red violet LB salt	2-amino-2-methyl-1,3-propanediol (0.05M PH 7.2)	5 min.	same

色を行った (表 3).

検 索 結 果

β -glucuronidase (β -G); 酵素反応は、赤色の顆粒状発色として発現するが、一部では瀰漫性の発現を認めることもある。腺上皮細胞では、弱陽性より陰性。間質では、遊走細胞に多数の赤色顆粒が発現し、強い酵素反応の存在が認められる。細胞質が肥大した内膜本来の間質細胞を、我々は Psuedo Decidua Cell (P-D cell) と呼んでいるが、この P-D cell では、一部に極く弱い発色を認めるものもあるが、多くは反応が陰性であった。妊娠内膜では、腺上皮細胞、間質内遊走細胞に強い酵素反応が認められた (写真 1)。



写真 1 P-D cell, β -G 600×

Acid Phosphatase (ACP); 酵素反応は、 β -G と同様赤色顆粒状発色として発現するが、偽妊娠例では、腺上皮細胞に弱陽性、間質遊走細胞に陽性に発現している。P-D cell では、ほとんど活性は認められない。間質基質も陰性であった。妊娠例では、腺上皮細胞、間質細胞に強陽性であり、一部の脱落膜細胞にも極く弱い発色を認めた。また、間質基質は陰性であった (写真 2)。

Alkaline-phosphatase (ALP); 酵素反応は、細胞膜の赤色の発色として出現するが、血管内皮細胞にのみ強

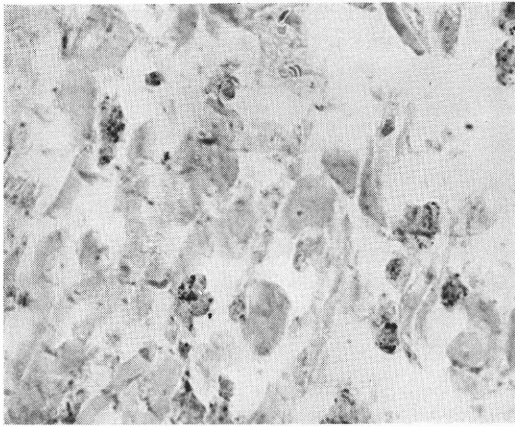


写真2 P.Dcell ACPase 600×

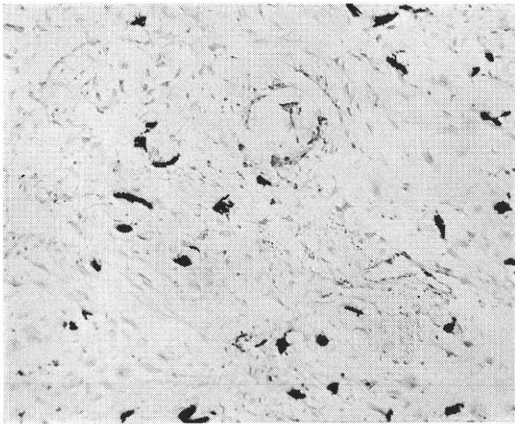


写真3 P-D cell ALPase 150×

染し、間質細胞、間質細胞の反応は陰性であった。しかしながら、一部の腺上皮細胞、被覆上皮細胞に赤色の発色を認めた。妊娠例では、血管の内皮細胞にのみ酵素反応を認め、腺上皮細胞、間質細胞には反応が認められなかった(写真3)。

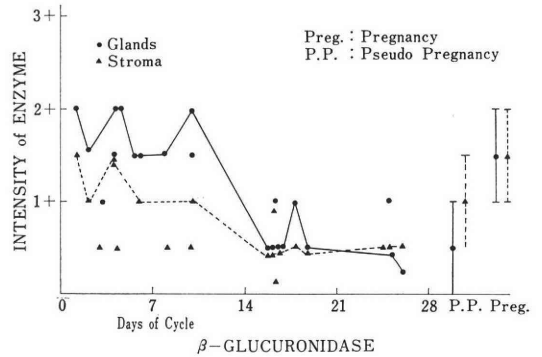
総括並びに考案

酵素組織化学は、組織、細胞内における酵素の存在、特に、その局在を確認しうる方法であるが、その結果として、ある種の酵素の存在を証明し得れば、その酵素作用より、細胞、組織の機能の一端を推定することができる。

β -G は、従来より細胞増殖と密接な関係があるとされ^{4,5)}、また、estrogen との相関も推定されているが⁶⁻⁸⁾、正常月経周期における子宮内膜発現は、腺、間質共周期性変動を示し、増殖期では高い酵素活性が認められるが、黄体期になると共に活性は低下してくる。この様なことから、性ホルモン及び組織増殖との相関が推

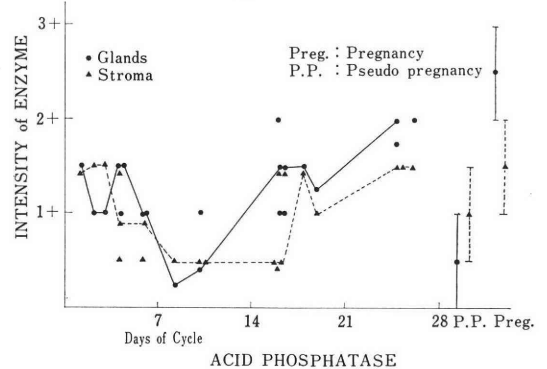
定される^{8,9)}。妊娠例では、腺、間質とも正常月経周期における黄体期と異なり、高い酵素活性が認められた。偽妊娠例では、腺上皮細胞は黄体期内膜に類似する弱い活性を示したが、間質では、妊娠内膜に似た強い活性が認められた。間質で β -G 活性が強く発現したのは、黄体期内膜と異なり、妊娠内膜間質類似の性格を有していると考えられる(図1)。

図 1



ACP; この酵素は、lysosome に主として存在し、その他 golgi 装置、時に endoplasmic reticulum に出現し、物質の代謝、細胞内外に由来する異物の細胞内での処理等に関係しているとされているが¹⁰⁾、子宮内膜での発現は、月経周期により変動を示し⁹⁾、増殖期では活性が低く、黄体期になると腺、間質とも強い発現を示すようになる。妊娠例では、腺、間質共に強い酵素活性が認められた。偽妊娠例では、間質でやや弱いながら、妊娠内膜類似の発現を認めたが、腺上皮細胞ではほとんど酵素活性が認められない(図2)。

図 2



ALP; 正常月経周期では、増殖期では腺上皮細胞、被覆上皮細胞及び血管内皮細胞にのみ活性が発現し、他は陰性となる¹¹⁾。妊娠内膜においても、黄体期内膜と同様であり、血管内皮細胞にのみ酵素活性が認められる。

ラット脱落膜における脱落膜の細胞が染ってくるような所見¹³⁾は認められない。偽妊娠例では、血管内皮細胞及び一部の腺上皮に酵素活性が認められ、偽妊娠例における腺上皮細胞の妊娠例との性格の違いが明らかに示されている。これは、渡辺¹⁴⁾も述べている如く、間質と腺との exogenous な steroidhormone 投与に対する反応性の違いを示していると考えられる。

偽妊娠療法施行内膜は、正常月経周期とも、また、妊娠内膜とも異なる酵素反応が認められた、これは、estrogen 及び progesterone の両 steroid hormone のみを長期投与するという正常ではみられない状態より由来するものと考えられるが、間質の変化のみを見ると、妊娠内膜と極めて類似した変化を示しており、脱落膜細胞と P-D cell が純形態学的所見で非常に類似しているだけでなく、機能的にも極めて類似の作用をなし得ると考えられる。

性ステロイドホルモンの投与により、内膜間質細胞より、光頭的にも超微形態学的にも、さらに酵素組織学的検索でも脱落膜細胞に極めて類似した P-D cell への transformation を惹起し得ることは、脱落膜細胞の生成の mechanism を考える時、非常に興味深い。しかしながら、脱落膜細胞とこの P-D cell が、超微形態における R・E・R の所見にわずかな相違があり、酵素組織学的検索でも発現強度に僅かに差が認められ、この両者間の現在行っている機能に関しては、少し差があるのではないかと考えられ、この点に関しさらに検討中である。

結 論

estrogen, progesterone のみの長期投与を行う偽妊娠療法を施行した内膜の酵素組織化学的検索を行い、 β -G, ACP の酵素反応では、内膜間質で正常月経周期の黄体期と異なり、妊娠内膜類似の発現を認めた。

稿を終るに臨み恩師小林一夫教授の御指導御校閲に深謝いたします。

本論文の要旨は日本不妊学会関東東北連合地方部会(昭和52年)で発表した。

文 献

- 1) 塩塚幸彦, 林 茂興, 林茂一郎, 藤井成彬, 小林一夫: 絨毛 脱落膜接合部 Fibrinoid の免疫病理学的, 超微形態学的研究. 日産婦関東連合地方部会会報, 24: 84, 1976.
- 2) 塩塚幸彦, 林 茂興, 林茂一郎, 佐橋 徹, 藤井成彬, 小林一夫: 脱落膜細胞の形態に関する研究第二報(会). 日不妊会誌, 21: 576, 1976.
- 3) 塩塚幸彦, 林 茂興, 林茂一郎, 佐橋 徹, 藤

井成彬, 小林一夫: 偽妊娠療法施行内膜の電子顕微鏡的研究. 臨床電顕学会誌投稿中.

- 4) Leavy, G. A., Lynda, M. H., K. Campbell, J. C.: β -Glucuronidase and cell proliferation, *Biochem J.*, 42: 462, 1948.
- 5) 森山 豊, 小池忠次: 産婦人科領域における β -glucuronidase. 産婦の世界, 4: 140, 1952.
- 6) Fishman, W. H.: β -glucuronidase, Its relation to the action of the estrogenic hormones, *J. Biological Chemistry*, 169: 7, 1947.
- 7) Conchie, J., Findlay, J., Leavy, G. A.: Mammalian Glycosidases, *Biochem J.*, 71: 318, 1959.
- 8) 蜂屋祥一, 塩塚幸彦, 村上 昇, 玉井 滋, 篠塚正一: 子宮内膜の酵素組織化学的研究, β -glucuronidase の消長について. 産婦の世界, 25: 1215, 1973.
- 9) Syoichi Hachiya, Yukihiko Shiotsuka: Enzyme Histochemical study on Human Endometrium, 4th. International congress of Histochemistry Cytochemistry, 1972.
- 10) 武内忠男他編: 酵素組織化学, 302, 朝倉書店, 1969.
- 11) 大野喬三: 子宮内膜剥脱機序における組織化学的研究. 慈恵医誌, 87: 763, 1972.
- 12) 北原敬市: 子宮内膜の組織化学的知見. 産婦の世界, 12: 1457, 1960.
- 13) 飯塚理八: 着床の研究. 第23回日産婦総会宿題報告要旨, 1971.
- 14) 渡辺陽一: 各種 Gestagen 剤投与下における子宮内膜に関する組織学的研究. 産婦の世界, 13: 1, 1961.

Enzyme Hysto-Chemical Study of Human Endometrium in Pseudo-Pregnancy Therapy

Yukihiko Shiotsuka

Department of Obstetrics and Gynecology
Tokai University School of Medicine
(Director: Prof. K. Kobayashi)

As a means for clarifying the mechanism of transformation of decidua cells and its functions, enzyme hysto-chemical study was made on the endometrium treated by pseudo-pregnancy therapy by way of long term administration of estrogen and progesterone.

The endometrial stroma treated by the pseudo-pregnancy therapy showed enzyme reaction very similar to that of decidual stroma. The β -G showed stronger enzyme reaction, compared to endometrial stroma at luteal phase, being similar to decidual stroma, while ACPase showed a little weaker enzyme reaction than the endometrium

at luteal phase and the endometrium in pregnancy.

Glandular epithelium showed reaction quite different from that of endometrium at luteal phase and endometrium in pregnancy. The difference is surmised to have been caused by the difference between stroma and glandula in reac-

tion to sexual steroid hormone.

The endometrial stroma treated by the pseudo pregnancy therapy was morphologically similar to the endometrial stroma in pregnancy, and also showed a result of similarity in the enzyme hysto-chemistry surmised to show a part of its functions.

(受付：昭和53年11月8日)

HMG・HCG 療法における副作用として の非妊娠性脱落膜

Non-pregnant decidual casts as a side effects
of HMG・HCG treatment

北里研究所附属病院産婦人科

白井英一郎

Eiichiro SHIRAI

Kitasato Institute Hospital, Depart. of
Obstetrics and Gynecology

HMG・HCG 大量療法を行った無排卵症患者のうち2名に妊娠を伴わないに拘らず黄体期の延長を認め、高温期間が各々27日間および29日間続いた後、性器出血と下腹痛を訴え非妊娠性脱落膜の排泄を認め、特に高温期持続後の下腹痛や性器出血は妊娠初期流産や子宮外妊娠との鑑別が必要であった。外因性のestrogen, progesterone およびその混合剤投与に因る非妊娠性脱落膜の排泄は報告されているがHMG・HCGによるかかる脱落膜の報告は未だない。上述の如き性器出血や下腹痛などの症状を伴った非妊娠性脱落膜の排泄はHMG・HCG療法の副作用の1つと目されよう。脱落膜の成因としてestrogen およびprogesterone が子宮に直接作用した結果であるに反しHMG・HCG療法の際は卵巣を介した二次的なものであり卵巣が妊娠初期に近似したhormone環境を作った結果であると思う。その成因からして「機能的脱落膜」(“functional decidua”)とでも呼称されHMG・HCG療法の副作用の一つとして扱われるべきものであると思う。最近HMG・HCG療法が一般的となりより大量に使用されるようになるにつれかかる副作用もより多く見られるようになるものと思われる。

緒言

Human menopausal gonadotropin (HMG) は排卵障害の治療に現在広く使用され、その著しい効果が認められている¹⁻⁴⁾。しかし強い薬理作用をもつHMGはともすれば卵巣過剰刺激による重篤な副作用を伴い易い^{5,6)}。これまでもHMGによる副作用の成因やその防止法に関する種々な研究がなされているが、いずれも満足すべき結果を得ていない¹⁻⁶⁾。HMG・HCG (human chorionic gonadotropin) 療法により非妊娠性の脱落膜が作られそれに付随した症状が見られるとするならばこれも広い意味でのHMG・HCG療法による副作用と目されよう。HMGにより非妊娠性脱落膜が生じそれに付随した症状を認めたとの記載は未だないが、今回大量のHMG・HCG療法を行った2つの症例において初期妊娠と非常に紛らわしい症状の後に非妊娠性脱落膜の排泄

を認めたのでここに報告する。

症例

症例1 33歳(初診時)。初潮21歳その後数回性器出血あるも無月経となる。結婚28歳。不妊期間約6年で特記すべき病歴なし。検査所見：血中FSH 3.0mIU/ml, 血中LH 6.0mIU/ml, 血中Estradiol 6.2pg/ml, 血中Estrone 4.0pg/ml, 血中Estriol 1.0pg/ml, Hysterosalpingography 異常なし。甲状腺機能検査その他全身所見異常なし。Progesterone propionate 125mg投与後の消退出血なし。LH-RH testで血中FSH, LHほとんど変化なし。Kaufman療法施行後第1回目のHMG療法を行ったが1650 IU投与し中止した。第2回HMG・HCG療法を約1カ月後に再開しHMG 6,300IUを35日間で投与し続けてHCG 70,000 IUを28日間で投与した。その間に基礎体温は高温となり体温

上昇と前後して頸管粘液の増減を認めた。高温期6日目の血中 hormone 値は、Estradiol 154pg/ml, Progesterone 527 mg/ml で14日目の血中 Estradiol 128 pg/ml, Progesterone 483ng/ml, 21日目の Estradiol 102 pg/ml, Progesterone 316ng/ml で明らかに黄体期であることが認められた。免疫学的妊娠反応 (Pregnosticon test*, 2時間法) を高温23日目および25日目に行うも共に陰性であった。高温25日目には半定量法 (Higonavis test**) も行ったがその結果は HCG 40IU であった。高温27日目に下腹痛および性器出血を訴え入院した。性器出血までの約10日間は HCG 3000IU を隔日筋注投与した。子宮は過鶏卵大で両側副属器は軟、外子宮口より出血および組織塊を認めた。機械的に子宮内容物除去を行ったが病理組織診断は絨毛等の妊娠所見を伴わない子宮脱落膜のみであった(写真1)。その後この症例は HMG・HCG 療法により妊娠に成功し現在1児の母となっている。

症例2 24歳(初診時)。初潮16歳、その後数回性器出血あるも無月経となる。結婚23歳、不妊期間4年で特記すべき病歴なし。検査所見：血中 FSH 11.8 mIU/ml, LH 3.1mIU/ml, Estradiol 3.8 pg/ml, Hysterosalpingography 異常なし。甲状腺機能検査その他全身所見異常なし。Progesterone propionate 125mg 筋注投与後の消退出血なし。油性 estradiol-progesterone 混合剤 (Epdepot) 1 ml 筋注投与するも消退出血なし。経口投与による長期間 Kaufman 療法にて初めて消退出血を認めた。LH-RH test により血中 FSH, LH は殆ど反応しなかった。clomiphene citrate 療法にて排卵せず。初回 HMG 2400IU 投与するも途中で治療を中止した。第2回目の HMG・HCG 療法を行い HMG 4950IU, HCG 33000IU 投与し卵巣肥大、腹水を伴った meigs syndromes を来した。第3回目の HMG・HCG 療法を行い HMG 3450IU および HCG 33000IU を投与した時点で再び meigs syndromes を認め HCG 投与を中止した。第4回目の HMG 療法は 5025 IU を投与し途中治療を中止した。その2週間後より第5回目の HMG・HCG 療法を再び行い HMG 7500IU を55日間で HCG 70,000IU を32日間で投与した。その間基礎体温は上昇し、体温の上昇と前後して頸管粘液の増減および結晶形成の消失を認めた。基礎体温高温8日目に血中 hormone の測定を行い Estradiol 127.2pg/ml および Progesterone 614.2ng/ml との結果を得た。高温期24日目および26日目に免疫学的妊娠診断のため赤血球凝集阻止反応 (Pregnosticon test*) を行ったが両日ともに陰性であった。高温26日目には同時に赤血球凝集反応を利用した半定量法 (Higonavis test**) を行い HCG

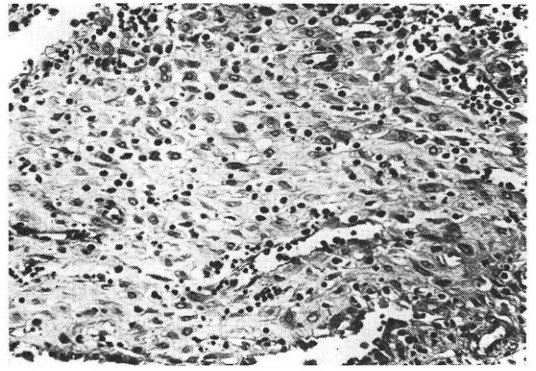


写真1 症例1 (40×10倍)

HMG・HCG 療法で HMG 6300IU, HCG 70,000IU を投与した。排卵後高温期が27日間続いた後、性器出血および下腹痛を伴い子宮口より組織塊が排泄された。絨毛などの妊娠を示唆する所見を伴わず hormone 環境も参考とし非妊娠性の脱落膜と診断された

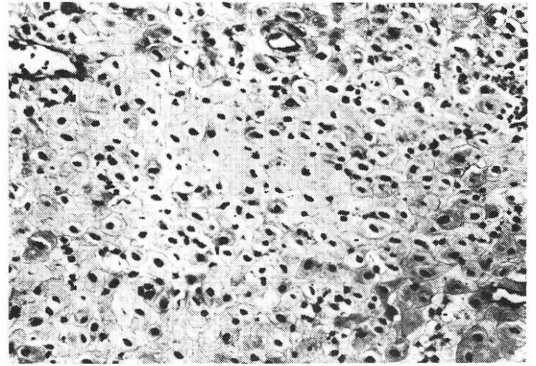


写真2 症例2 (40×10倍)

HMG・HCG 療法で HMG 7500IU, HCG 70,000IU を投与した。症例1と同様に高温期間が29日続いた後性器出血と下腹痛を伴い外子宮口より組織塊が排泄された。病理的検査結果および内分泌的検査結果から非妊娠性の脱落膜と診断された

80IU/l との結果を得た。高温期後半の約2週間は HCG 5000IU をほぼ隔日投与したが高温29日目に下腹痛および性器出血を突然訴え来院した。子宮は鶏卵大で両側副属器は軟であった。性器出血と外子宮口より一部排泄された膜状の組織を認め機械的に子宮内容物を除去した。病理検査の結果は妊娠性の所見を伴わない“非妊娠性の脱落膜”であった。この症例は続けて行った第6回目の HMG・HCG 療法で妊娠に成功した。

考 察

この2例は HMG・HCG 療法による排卵後、妊娠初期流産または子宮外妊娠に非常に良く似た症状を伴いなが

ら非妊娠性の脱着膜の排泄に終った症例である。hormone 測定値、基礎体温および頸管粘液検査等から排卵後の高温期が長く続いたことは明らかであり症例 1 は 27 日間、症例 2 は 29 日間高温期間が続いている。性器出血、下腹痛とも無月経持続後に見られる流産および子宮外妊娠を疑わせるが如き症状であつた。特に長年無排卵で子宮発育が不十分 (hypoplasia uteri) な後にかかる状態になつた場合、頸管の開大が不十分で症状も強く decidual cast の排泄も障害され易いようである。最近抗原抗体反応を利用した免疫学的妊娠検査の分野に非常な進歩が見られ簡便な半定量法により微量な HCG が測定可能である^{7,8)}。今回行われた免疫学的妊娠反応検査の結果および病理学的検査の結果から明らかに妊娠の存在は否定される。外因物質による非妊娠性脱着膜の成因として estrogen, progesterone およびその混合剤 (contraceptive pill) 等が挙げられている^{9,10)}が HMG・HCG 療法により高温が長期間続き非妊娠性脱着膜が排泄されそれに伴う症状が認められたとの報告は未だない。estrogen, progesterone は子宮に直接作用し脱着膜の成因に関与しているが、HMG・HCG 療法の場合は卵巣を経由した二次的な結果であると思われる。この 2 例とも HMG の使用量から見て重症な hypogonadism であるが、かかる症例に高温期延長が認められたのは黄体期間決定に下垂体の関与を示唆するものかも知れない。HMG・HCG 療法により何らかの形で黄体が賦活され妊娠初期に近似した hormone 環境を作つた結果であると思うがその成立機序からして「機能的脱着膜」(“functional decidua”) とでも呼び HMG・HCG 療法の際の副作用の一つとして扱われるべきものであると思う。最近強力な HMG・HCG 療法がより一般的となりより大量に使用されるようになってきているが「機能的脱着膜」は更に多発することが予想され注意されるべき副作用の一つであると思う。

(この論文の一部は第 23 回日本不妊学会総会で報告した)。

文 献

- 1) Grooke, A. C., Butt, W. R., Palmer, R. F., Bertrand, P. V., Carringtons, S. P., Edwards, R. L. and Anson, C. J.: Clinical trial of human gonadotropin (1) J. Obstet. Gynaec. Brit. Commw., 70: 604, 1963.
- 2) Diczfalusy, E., Johannison, E., Tillinger, K. G. and Bettendorf, D.: Comparison of the clinical and steroid metabolic effect of human pituitary and urinary gonadotropins in amenorrhoeic women. Acta Endocr. (Kobenhavn) Suppl. 90: 35, 1964.

- 3) Rosemberg, E., Coleman, J., Demany, M. and Garcia, C. R.: Clinical effect of postmenopausal gonadotropin. J. Clin. Endocr. 23: 181, 1963.
 - 4) Taymor, M. L., Sturgis, S. H., Lieberman, B. L. and Goldstein, D. P.: Induction of ovulation with human postmenopausal gonadotropin. Fertil and Steril., 17: 731, 1966.
 - 5) Taymor, M. L. and Sturgis, S. H.: Induction of ovulation of human postmenopausal gonadotropin, II, probable cause of overstimulation. Fertil. and Steril., 17: 736, 1966.
 - 6) Neuwirth, R. S., Todd, W. D., Turksoy, R. N. and Vande Wiele, R. L.: Acute Meig's syndrome secondary to overstimulation with human menopausal gonadotropin Am. J. Obstet. Gynec., 91: 977, 1965.
 - 7) 余語郁夫, 芦原孝三, 堀越順彦: 赤血球凝集反応および radioimmunoassay による尿中 hCG の早期検出. 日産婦誌, 30: 723, 1978.
 - 8) 水野正彦, 水口弘司, 田淵 徹, 坂元正一: 尿中 LH および HCG の新しい免疫学的微量測定法. 産科と婦人科, 39: 684, 1972.
 - 9) Gold, J. J.: Gynecologic Endocrinology, 2 ed.: p. 181, New York, Harper & Row Publishers, 1975.
 - 10) Novak, R. E. and Woodruff, J. D.: Gynecologic and Obstetric Pathology, 7 ed.: p. 497, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1974.
- * Pregnosticon test, 日本オルガノン発売
** Higonavis test, 持田製薬発売

Non-pregnant decidual casts as a side effect of HMG・HCG treatment

Eiichiro Shirai

Kitasato Institute Hospital, Depart. of Obstetrics and Gynecology

In spite of non-pregnant condition, long luteal phases and the expulsion of uterine decidua were observed in two patients induced ovulation with HMG HCG treatment.

One of the two had 27 days and the other 29 days luteal phase and had expelled the decidual cast complaining vaginal bleeding and low abdominal pain.

Those symptoms were very similar to that of early abortion and ectopic pregnancy.

The pathological examination of the intra-uterine substances and the hormonal circumstances of the patients denied the existence and influences of the pregnant condition.

These symptoms and the expulsion of non-pregnant decidua gave me impression that they should be counted as a side effect of HMG・HCG

treatment.

Although it is known that exogenous factors like estrogen, progesterone and contraceptive pills produce non-pregnant decidua, HMG・HCG has no description like that.

Estrogen and progesterone have direct effects upon uterus, but HMG・HCG treatment makes its influences upon the ovary and secondarily acts upon the uterus.

It is supposed that the ovarial fuction makes hormonal circumstances to produce non-pregnant decidua, so to speak "functional decidua".

Recently, HMG・HCG treatments are becoming more prevalent and getting to use more amount of HMG・HCG.

It is expected that more side effects like this "funticonal decidua" will happen in future.

(受付：昭和54年1月6日)

排卵機構におけるヒスタミンの役割について

Role of Histamine in Ovulation

京都大学医学部婦人科学産科学教室 (主任: 西村敏雄教授)

森 川 博 史

Hiroshi MORIKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology School of
Medicine, Kyoto University, Kyoto.
(Director: Prof. Toshio Nishimura)

排卵のメカニズムのうち最終的な卵胞破裂という現象にはいくつかの因子が関与していると思われるが、そのような因子にかかわる生体内化学物質として著者はヒスタミンに着目し家兎およびヒトの卵巣を用いたいくつかの方法によりヒスタミンの排卵機構への関与を検討した。家兎卵巣中ヒスタミンは排卵期に有意の増加を示しヒト卵胞および黄体の基底部のヒスタミン含有量は排卵期に増加していた。ヒト卵巣片に対するヒスタミンの収縮作用は排卵期に強くみられた。家兎卵巣における卵胞壁の血管は排卵期に拡張充血し微小血管もよくみられた。ヒト卵胞壁の電子顕微鏡像によつてその血管の透過性の高まっていることが示唆された。以上ヒスタミンは排卵過程における血管系の変化に直接かかわる物質であることが示され、一方では卵の放出に多大の役割を持つと思われる平滑筋の収縮作用にも強く影響し卵巣レベルにおける排卵機構に重要な役割を果たしていると考えられる。

ヒトという種の保存のため生殖生理は広く研究されておりそのなかでも特に排卵現象にあづかる種々の機構については多方面から検討されてきている。その内分泌面での調節機構については中枢を中心に現在までかなり詳細な事柄にわたり解明されてきており、またその一方では最終的排卵の場である卵巣における排卵のメカニズムについても徐々に解明されてきている。そのなかで排卵過程の最終段階といえる卵胞破裂には卵胞内圧¹⁾、血管系の変化²⁾、蛋白融解酵素^{3,4)}、卵巣の収縮性^{5,6)}、プロスタグランディンズなどが関与しているものと考えられている。同時にこれらの要素にかかわる生体内化学物質の働きについても示唆され、1965年になつて Szego⁷⁾ は卵巣中ヒスタミンを測定しその卵巣での放出が排卵前に必須の現象であると報告した。このヒスタミンは生体内のすべての組織に存在するもので毛細血管透過性亢進および平滑筋収縮作用を有している。卵巣においても生理的に重要な役割を担う物質と考えられ特に性ホルモンの mediator として排卵現象に関与していることが示唆されている⁸⁾。今回著者はこの卵巣中ヒスタミンに着目しいくつかの方法を用いてヒスタミンの排卵機構への関与

について検討し、若干の知見を得、考察を加えたので報告する。

実験材料及び方法

実験 1-a 3 kg 前後の雌性成熟家兎(日本白色種)を14:10時間の light: dark cycle の環境下でオリエンタル固型飼料で飼育し、少くとも3週間隔離した後実験に供した。HCG 100iu を生理食塩水1 ml に溶解し耳静脈投与後3, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 20時間でネンプタール麻酔(0.5~1 ml/kg)下にて開腹し卵巣を摘出した。この卵巣を9倍量の0.4N HClO₄ 中で homogenize した後遠沈し、一定量の上清に5 N NaOH を加えアルカリ溶液とした後 butanol を用いてヒスタミンを抽出した。再び遠沈し、水相を吸引除去後更に salt-saturated 0.1N NaOH を加え残存するヒスティジン除去後 butanol 相に0.1N HCl を加え酸性条件下で heptan を混和し、再び遠沈して水相(0.1N HCl)へ移ったヒスタミンを OPT reagent と反応させ生じた fluorescent product を Aminco-Bowman spectrofluorometer にて activation at 360m μ , fluorescence

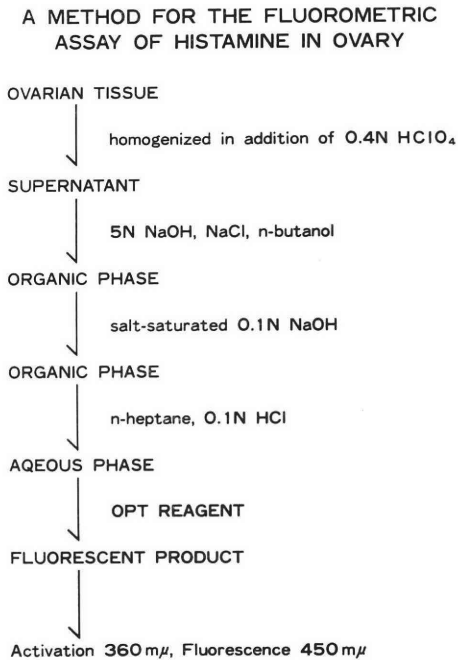


図1 卵巣中ヒスタミンの測定方法を模式的に示す

at 450m μ にて測定した⁷⁾(図1)。

実験 1-b 実験 1-a と同じく家兎を用いて HCG 100iu を静注後直ちに引続いてインドメサシン (50mg/ml suspension in 0.1M phosphate buffer pH 8.0) を 20mg/kg の割合で静注投与した。投与後 6, 9, 10, 12, 13, 15, 20時間 で卵巣を摘出し実験 1-a と同様に卵巣中ヒスタミン量を測定した。

実験 1-c 実験 1-a および 1-b における卵巣を HE 染色により組織化学的に比較検討した。

実験 2-a 開腹術を受けた 23 歳から 47 歳の婦人 36 人 (平均年齢 39.1 歳) より得られた種々の内分泌環境下にある卵巣を用い、そのうち卵胞を頂部、顆粒膜細胞層、基底部にわけ、また黄体は黄体を含まない頂部および基底部、黄体細胞層にわけ、さらに閉経期婦人の卵巣はその実質を用いてそれぞれのヒスタミン含有量を前述した方法により測定した。

実験 2-b 卵胞壁の一部を 6.25% glutaraldehyde および 1% osmium にて 2 重固定後、上昇エタノール系列と propylene oxide にて脱水し Epon 812 に包埋し、超薄切片を作製して電子顕微鏡にて観察した。

実験 2-c 上述の卵巣を用いてその収縮性を *in vitro* で検討した。その内訳は卵胞壁を用いたもの 12 例、月経黄体外鞘 14 例、囊腫卵巣 4 例、妊娠黄体外鞘 6 例であった。各組織より 1mm \times 1mm \times 10mm の卵巣片を切り

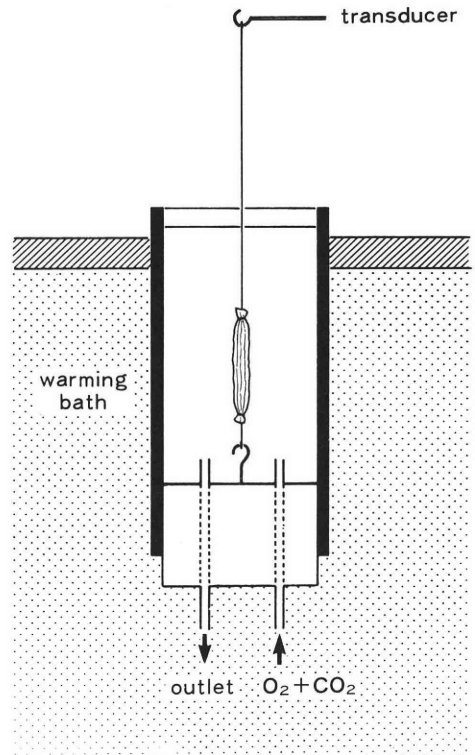


図2 muscle chamber の模式図

出し、これを 37°C に保たれ 95% O₂, 5% CO₂ で飽和された Krebs 液を満した muscle chamber (図 2) 中で一端を固定し他端を force displacement transducer に接続した。ヒスタミン (HA) および対象として用いたアセチルコリン (Ach) の卵巣片への収縮作用を検討するため、これら薬剤を直接 Krebs 液中に最終濃度が 10⁻⁶g/ml となるよう加えた。各卵巣片は muscle chamber 中で 100 mg の tension をかけその長さが安定した後さらに 100mg の tension をかけた上で各薬剤に対する反応量を測定した。また各卵巣片が月経周期のどの時期に相当するかは周期日附、卵巣の肉眼的および組織学的所見に基づいて判定し、それらを卵胞期初期 (EF), 卵胞期後期 (LF), 排卵期 (OV), 黄体期初期 (EL), 黄体期中期 (ML), 月経前期 (PREM) に分けた。

結 果

HCG 100iu 投与後の家兎卵巣中ヒスタミン (図 3) は 3 時間から 11 時間までは 3.01~3.94 μ g/g fresh wt の間にありほとんど変動がみられず 3.64 \pm 0.11 μ g/g fresh wt (mean \pm SE) であった。12 時間値は 4.95~5.38 μ g/g と高値を示し、13 時間~15 時間でも 4.55~5.59 μ g/g と

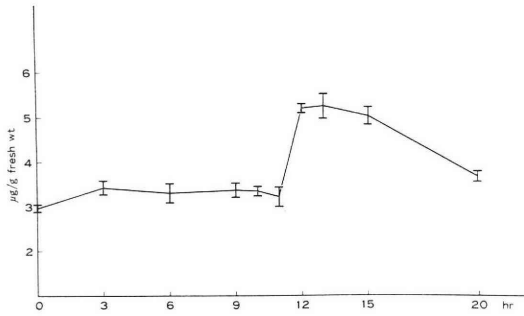


図3 家兎卵巣中ヒスタミンの経時的変化を
図示したもので HCG 投与後排卵期
である12時間から15時間で高値を示している

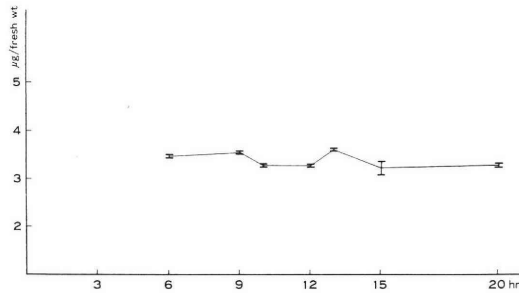


図4 HCG と同時にインドメサシンを投与し
た場合の家兎卵巣中ヒスタミンの変化を
図示しているが図3におけるような変化
は見られない

高値を持続し12時間～15時間では $5.19 \pm 0.12 \mu\text{g/g fresh wt}$ (mean \pm SE)であつた。この3～11時間群と12～15時間群を比較すると $p < 0.001$ で、この両者の差は極めて有意である。又20時間値は $3.50 \sim 4.01 \mu\text{g/g}$ で3～11時間群と差はみられなかつた。HCG 100 iu, インドメサシン投与の場合(図4)には6時間で $3.49 \pm 0.01 \mu\text{g/g fresh wt}$ (mean \pm SE), 9時間で $3.44 \pm 0.03 \mu\text{g/g}$, 10時間で $3.28 \pm 0.02 \mu\text{g/g}$ でHCG 単独投与の場合と差はみられない。しかし12時間で $3.29 \pm 0.03 \mu\text{g/g}$, 13時間で $3.63 \pm 0.01 \mu\text{g/g}$, 15時間で $3.23 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ でありHCG 単独投与の場合にみられような12時間から15時間でのヒスタミン濃度の上昇はみられなかつた。またこの両者における卵巣を組織学的にみると、HCG 単独投与後12時間の卵胞(写真1)では卵胞壁の血管は拡張充血し微小血管もよくみられ、卵胞によってはすでに卵の放出が終つたものも観察された。HCG, インドメサシン投与後13時間の卵胞(写真2)では、HCG 単独投与群にみられた卵胞壁の血管の拡張は全くみられず、微小血管もありみられない。観察されたすべての卵胞内に卵を認めた。この様な状態は20時間の卵胞でも観察された。

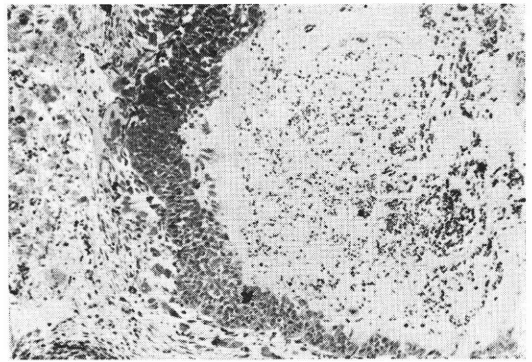


写真1 HCG 投与後12時間における家兎卵巣
卵胞の HE 染色による組織像。卵胞
壁血管の拡張がよくわかる $\times 40$

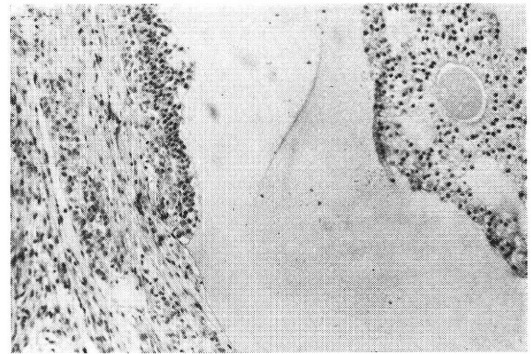


写真2 HCG, インドメサシン同時投与後13
時間の家兎卵巣卵胞の HE 染色組織
像。卵胞壁血管の拡張はみられず卵胞
内に卵を認める $\times 40$

ヒト卵巣中ヒスタミン値は家兎卵巣中ヒスタミン値に比較して全体が高かつた。卵胞および黄体の基底部のヒスタミン量(図5)は $8.48 \pm 0.36 \mu\text{g/g fresh wt}$ (mean \pm SE)(卵胞期前期), $7.76 \pm 0.34 \mu\text{g/g}$ (卵胞期後期), $9.70 \pm 0.45 \mu\text{g/g}$ (排卵期), $7.30 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$ (黄体期初期), $7.45 \pm 0.20 \mu\text{g/g}$ (黄体期中期), $7.32 \pm 0.37 \mu\text{g/g}$ (月経前期)であり他の部分に比し多く、このなかでも排卵期の値は他の時期に比し高かつた。卵胞壁頂部ヒスタミン量(図6)は卵胞期初期 $4.13 \pm 0.52 \mu\text{g/g}$, 卵胞期後期 $6.32 \pm 0.75 \mu\text{g/g}$, 排卵期 $5.84 \pm 0.24 \mu\text{g/g}$ であり卵胞期後期、排卵期で高かつた。顆粒膜細胞層のヒスタミン量(図7)は各時期で変化がなかつた。黄体細胞層のヒスタミン量(図8)は顆粒膜細胞層のヒスタミン量に比し全体に低値で各時期での差は認められなかつた。

ヒト卵巣片のヒスタミンおよびアセチルコリンに対する収縮反応性は図9, 10に示されている。その数値は薬剤によつて反応した量を mg 単位であらわしている。アセチルコリンに対する収縮反応性は卵胞期後期および

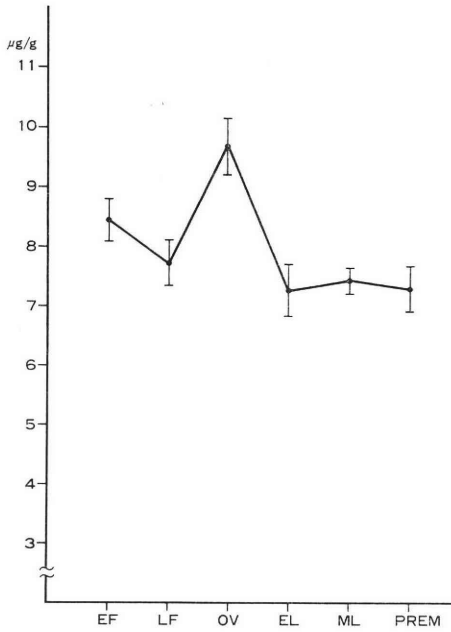


図5 ヒト卵巢卵胞および黄体の基底部に含まれるヒスタミン量を月経周期に従い経時的に図示した。排卵期に高値を示しているのがわかる

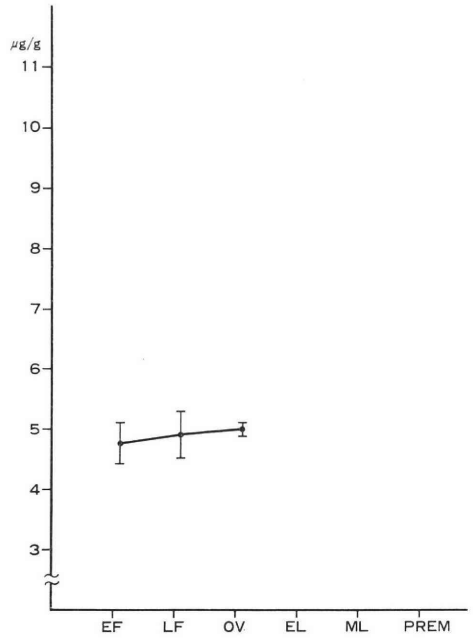


図7 ヒト卵巢卵胞顆粒膜細胞層に含まれるヒスタミン量を示している。月経周期における変動はほとんどみられない

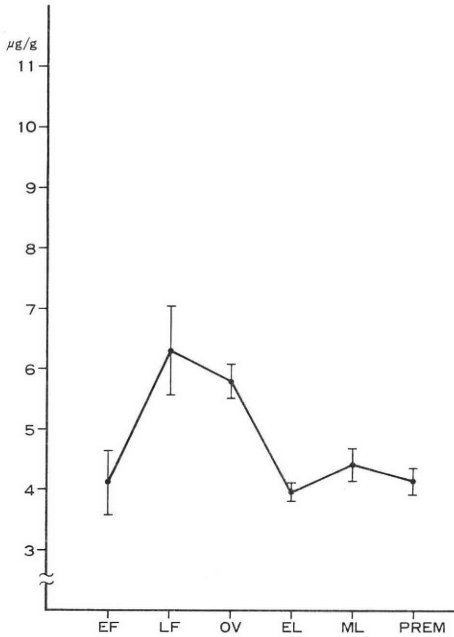


図6 ヒト卵巢卵胞および黄体の頂部に含まれるヒスタミン量を月経周期に従い経時的に図示した。卵胞期後期、排卵期に高値を示している

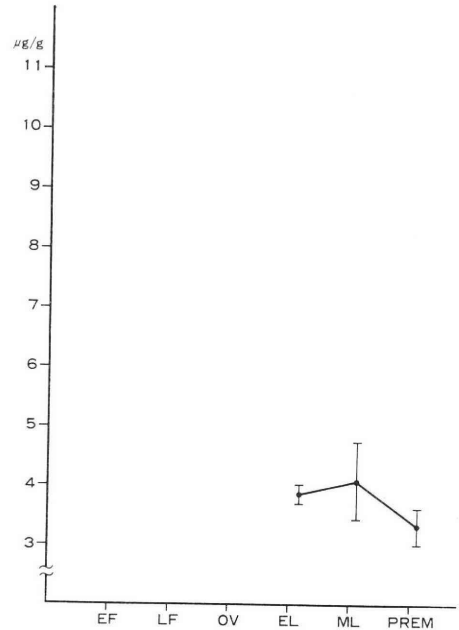


図8 ヒト卵巢黄体細胞層に含まれるヒスタミン量を示している。月経周期における変動はみられない

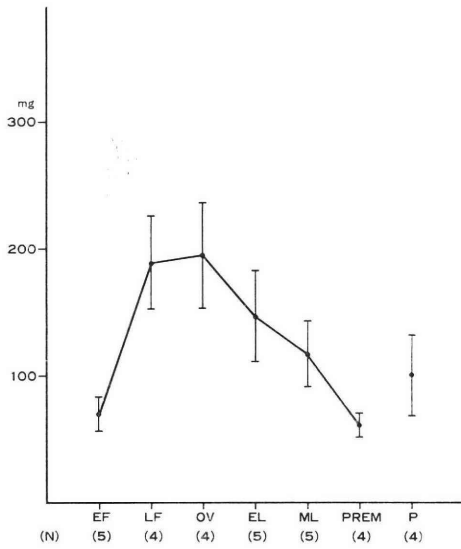


図9 ヒスタミンに対するヒト卵巣片の収縮反応量を mg 単位であらわし月経周期における変動を図示した。卵胞期後期、排卵期に強いのがわかる。P は妊娠黄体外鞘

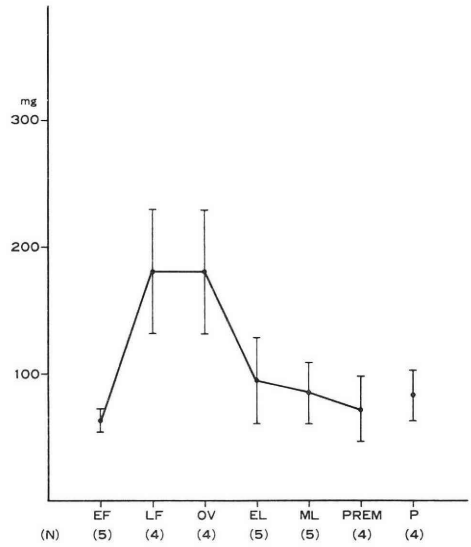


図10 アセチルコリンに対するヒト卵巣片の収縮反応量をヒスタミン同様に図示した。ヒスタミンと同じように卵胞期後期、排卵期で強い

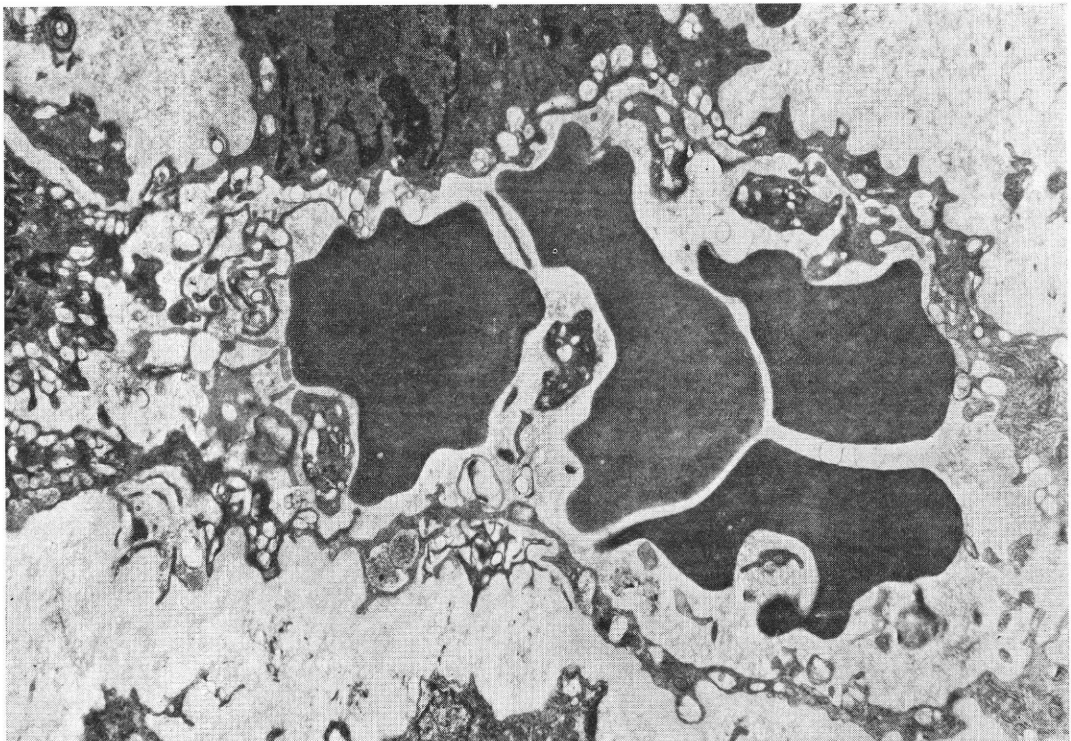


写真3 排卵期のヒト卵巣卵胞壁の電顕写真。血管腔内は赤血球で充満し内皮細胞はよく発達した細胞突起を持つ ×3000

排卵期においてはそれぞれ $181 \pm 49 \text{mg}$ (mean \pm SE), $180 \pm 49 \text{mg}$ で他の時期に比して強い。ヒスタミンに対する収縮反応性は卵泡期後期および排卵期においてそれぞれ $190 \pm 36 \text{mg}$, $195 \pm 42 \text{mg}$ で他の時期に比して強いのは Ach と同様であつた。一方、嚢腫卵巣は Ach, ヒスタミンに対して共に収縮反応性をほとんど示さなかつた。妊娠黄体外鞘は Ach, ヒスタミンに対して共に反応性を示し、その強さは $83 \pm 20 \text{mg}$ (Ach), $101 \pm 32 \text{mg}$ (HA) で月経黄体 (黄体期中期) とほぼ同程度であつた。

写真3は月経周期5日目より5日間クロミド 50mg/day を経口投与し11日目に HCG 5000iu 負荷し12日目に手術を受けた婦人より得られた卵巣の卵泡壁の電子顕微鏡写真である。血管腔内は赤血球で充満し、内皮細胞はよく発達した細胞突起を持ち、物質の輸送が活発に行われていると推察される。

考 察

ラットにおいて LH は卵巣の hyperemia と edema を惹起すると同時に卵巣中ヒスタミンの減少を招来することが報告されているが^{7,10,11}、一方ではラットにおいてヒスタミンが排卵において中心的役割を果していないであろうとも示唆されている。家兎において惹起された ovarian hyperstimulation syndrome が抗ヒスタミン剤投与により消退することが示されており^{12,13}、本実験において家兎卵巣中ヒスタミンが HCG 投与後排卵期に相当する12~15時間で有意に増加する事実が観察されたことはヒスタミンが排卵に積極的に関与していることをより明瞭に裏付けるものと思われる。一方、家兎卵巣におけるプロスタグランジン濃度は排卵期頃に増加しており、卵泡破裂に必要と考えられる酵素への関与または卵巣における排卵の局所的なメカニズムに関与しているといわれている¹⁴。そしてプロスタグランジンの生合成阻害剤であるインドメサシンが家兎¹⁵やラット¹⁶において排卵を抑制することはすでに知られているが、家兎を用いた本実験においてもこれらの報告と同様に排卵の抑制がみられ、同時に排卵期にみられた卵巣中ヒスタミンの増加はなく卵泡壁における毛細血管の拡張も観察されなかつた。この事実は、インドメサシンそれ自身がヒスタミンの増加を抑えたのか、またインドメサシンによる卵巣でのプロスタグランジン生合成の抑制が結果としてヒスタミンの増加を抑えたのかは不明であるが、プロスタグランジンとヒスタミンとの卵巣における相互関係を示唆するものといえる。さらにこのような事実は、ヒスタミンの排卵機構における役割をも明示しているものといえよう。すでに血管系が排卵に重要な役割をもっていることは示されてきているが^{17,18}ヒスタミンは

その持っている作用から考えて、LH あるいは estrogen の mediator として排卵期卵巣内での血管拡張とそれに伴う血流量の増大¹⁹およびヒト卵胞壁血管の電子顕微鏡の観察結果でも示される毛細血管透過性亢進に寄与することにより、毛細血管内皮細胞間隙を通して血液中から卵泡壁構成各細胞へその固有の機能発現に必要な各種ホルモンや前駆物質を豊富に供給するのに役立つものと考えられる。

一方、すでにラット、ネコ、ウサギ、サルと同様ヒト²⁰においても卵巣平滑筋の存在が電子顕微鏡によって確認され、卵巣の収縮性の排卵機構への関連性が検討されてきている。ウサギにおいては卵巣収縮性は排卵期が近づくにつれて増強し²¹、その収縮性はカテコールアミン²¹や prostaglandin $F_{2\alpha}$ ²²によって増強している。ヒトにおいても卵巣は収縮し²³、その収縮性はノルエピネフリン、アセチルコリン、prostaglandin $F_{2\alpha}$ によって増強している^{5,6}。本実験においてさらにヒスタミンに対するヒト卵巣の収縮性が示されしかも排卵期にその反応性は増強していることが確認された。同時に卵泡および黄体の基底部のヒスタミン量もまた排卵期に有意に多いことも示されたがこれらの事実はその血管系への作用と共に、卵巣収縮性へのヒスタミンの関与も示唆するものである。そして卵泡壁頂部ヒスタミンは卵泡期後期、排卵期に高かつたがこのことは卵泡壁頂部組織融解に深く関与していると考えられる蛋白融解酵素^{3,4}の作用と共に卵泡壁に浮腫をうながしその脆弱化に役立つことを示唆するものと考えられる。すなわちヒスタミンはその卵巣平滑筋に対する収縮作用により卵泡壁基底部の収縮性を増加させその収縮の影響を隣接するコラーゲン繊維にあたえ、頂部組織において酵素作用およびヒスタミンの作用によって融解脆弱化されたコラーゲン繊維の断裂離間に役立つと同時に卵泡壁頂部の非薄化にさらに貢献していると考えられる。また顆粒膜細胞層に含まれるヒスタミンはそれ自体何に由来するかは不明であるが排卵期におこる顆粒膜細胞間の拡大および分泌物の貯留²⁴に何らかの形で関与しているのかもしれない。黄体細胞層に含まれるヒスタミンは顆粒膜細胞層に含まれる量より少ないが黄体化という変化に伴って消費またはその供給の低下によるものと思われる。この卵巣にヒスタミンを供給するものとしては血中好塩基球²⁵、組織中 mast cell, intrinsic histamine などが考えられ、事実ヒトにおいて排卵を検知出来るほど有意に末梢血中の好塩基球が排卵期に一致して減少していることも観察²⁶されており興味深い。

このようにヒスタミンは家兎およびヒトの (おそらく他の動物においても) 排卵過程において最もよくみられ

る血管系の変化に直接関わる物質であることが示され、一方では卵の放出に多大の役割を持つと思われる卵巣平滑筋への収縮作用にも強く影響することも観察され、卵巣レベルにおける排卵機構において重要な役割を果たしていると考えられる。

稿を終るに臨み御指導、御校閲を頂いた恩師西村敏雄教授に深謝し、終始直接御指導、御校閲を頂いた岡村均先生に感謝の意を捧げます。

文 献

- 1) Espey, L. L. and Lipner, H.: Measurements of intrafollicular pressures in the rabbit ovary. *Amer. J. Physiol.*, 205 : 1067, 1963.
- 2) Pearson, O. P.: Reproduction in the shrew (*Blarina brevicauda* Say). *Am. J. Anat.* 75 : 39, 1944.
- 3) Espey, L. L. and Rondell, P.: Collagenolytic activity in the rabbit and sow Graafian follicle during ovulation. *Amer. J. Physiol.* 214 : 326, 1968.
- 4) 本橋 亨, 岡崎武志, 岡村 均, 森川博史: 排卵時家兎卵巣中の諸酵素活性一特に cathepsin B₁ について. *日産婦誌*, 28 : 1374, 1976.
- 5) Okamura, H., Okazaki, T. and Nakajima, A.: Effects of neurotransmitters and prostaglandins on human ovarian contractility. *Obstet. Gynec.* 44 : 720, 1974.
- 6) Okamura, H., Okazaki, T. and Nakajima, A.: Effects of electrical stimulation on human ovarian contractility. *Obstet. Gynec.* 45 : 557, 1975.
- 7) Szego, C. M.: Role of histamine in mediation of hormone action. *Fed. Proc.* 24 : 1343, 1965.
- 8) Spaziani, E.: Relationship between early vascular responses and growth in the rat uterus: stimulation of cell division by estradiol and vasodilating amines. *Endocrinology*, 72 : 180, 1963.
- 9) Shore, P. A., Burkhalter, A. and Cohn, V. H. Jr.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharm. Exp. Ther.* 127 : 182, 1959.
- 10) Szego, C. M. and Gitin, M. E.: Ovarian histamine depletion during acute hyperemic response to luteinizing hormone. *Nature*, 201 : 682, 1964.
- 11) Hunter, F. and Leatham, J. H.: Histamine concentrations in normal and cystic rat ovaries. *Endocrinology*, 82 : 171, 1968.
- 12) Lemaire, W. J., Leindner, R. and Marsh, J. M.: Pre and post ovulatory changes in the concentration of prostaglandins in rat graafian follicles. *Prostaglandin*, 9 : 221, 1975.
- 13) O'Grady, J. P., Caldwell, B. V., Auletta, F. J. and Speroff, L.: The effects of an inhibitor of prostaglandin synthesis (indomethacin) on ovulation, pregnancy and pseudopregnancy in the rabbit. *Prostaglandin*, 1 : 97, 1972.
- 14) Gergely, R. Z., Paldi, E., Erlik, Y. and Makler, A.: Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine. *Obstet. Gynec.* 47 : 83, 1976.
- 15) Knox, G. E.: Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Obstet. Gynec.* 118 : 992, 1974.
- 16) Sato, T., Taya, K., Jujuo, T. and Igarashi, M.: Ovulation block by indomethacin, an inhibitor of prostaglandin synthesis: a study of its site of action in rats. *J. Reprod. Fert.* 39 : 33, 1974.
- 17) Burr, J. H. Jr. and Davies, J. I.: The vascular system of the rabbit ovary and its relationship to ovulation. *Anat. Record.* 111 : 273, 1951.
- 18) Lipner, H.: *Handbook of Physiology, Section 7' Endocrinology, Volume II, Female Reproductive System, PART I.* pp. 409, American Physiological Society.
- 19) Blasco, L., Wu, C. H., Flickinger, G. L., Pearlmutter, D. and Mikhail, G.: Cardiac output and genital blood flow distribution during the preovulatory period in rabbits. *Biol. Reprod.* 13 : 581, 1975.
- 20) Okamura, H., Virutamasen, P., Wright, K. H. and Wallach, E. E.: Ovarian smooth muscle in the human being, rabbit, and cat. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112 : 183, 1972.
- 21) Virutamasen, P., Wright, K. H. and Wallach, E. E.: Effects of catecholamines on ovarian contractility in the rabbit. *Obstet. Gynecol.*, 39 : 225, 1972.
- 22) Virutamasen, P., Wright, K. H. and Wallach, E. E.: Effects of prostaglandins E₂ and F_{2α} on ovarian contractility in the rabbit. *Fertil. Steril.* 23 : 675, 1972.
- 23) Palti, Z. and Freund, M.: Spontaneous contractions of the human ovary in vitro.. *J. Reprod. Fert.* 28 : 113, 1972.
- 24) 馬淵義也, 一戸喜兵衛: 排卵機序における卵胞腔内への卵子遊出現象について—超微形態上の観察を中心に—. *日産婦誌*, 30 : 349, 1978.
- 25) 森川博史, 岡崎武志, 岡村 均, 西村敏雄: 排卵時家兎卵巣中ヒスタミンの動態. *日産婦誌*, 28 : 504, 1976.
- 26) Mettler, L. and Shirwani, D.: Direct basophil count for timing ovulation. *Fertil. Steril.* 25 : 718, 1974.

Role of histamine in ovulation

Hiroshi Morikawa

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

The pituitary gonadotrophins that stimulate follicle growth and ovulations are known, but their precise actions to the various cells in the ovaries are still obscure. On the other hand, the various hypothesis have been proposed to explain the mechanism of follicle rupture and ovum discharge in the ovary and it is recently indicated that intrafollicular pressure, changing of ovarian vascular system, proteolytic enzyme activity of the follicle wall, contractile activity of ovarian smooth muscle in follicular walls and prostaglandins may play important roles in ovulation. Among chemical substances suggested to effects these factors, we picked up histamine in the ovary in consideration that it may be invol-

ved in follicular rupture by its effects on smooth muscle contractility and capillary permeability. Several experiments were designed to clarify the involvement of histamine in ovulatory process. The results are as follows: Ovarian histamine in rabbit is significantly increased at the ovulatory phase. Histamine concentration of the basal follicular wall in human ovarium is increased in time of ovulation. Microscopically, capillaries in the follicle walls of rabbit ovary are dilated at ovulatory phase. Ultrastructures of the human follicular wall suggested that permeability of the capillaries is increased during ovulation. Human ovarian strips at the ovulatory phase showed much more intense in vitro contractile response to histamine than at other menstrual phases.

Based on the present results, it is reasonably conjectured that histamine may play important roles in ovulatory process on the level of ovary through its effects to vascular system and its contractile effects on perifollicular smooth muscle.

(受付: 昭和53年10月30日)

多嚢胞性卵巣と子宮内膜腺癌の合併例 に関する検討

The detail study in a patient with endometrial adenocarcinoma
associated with polycystic ovarian disease

九州大学温泉治療学研究所産婦人科 (主任: 門田徹教授)

吉田 耕治 片桐 英彦

Koji YOSHIDA Hidehiko KATAGIRI

宇津宮 隆史 山口 省之

Takafumi UTSUNOMIYA Seishi YAMAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute
of Balneotherapeutics, Kyushu University

26歳の婦人に発症した子宮内膜腺癌と多嚢胞性卵巣 (PCO) の合併例について、その内分泌環境、組織培養と電顕による形態学的所見などを検討した。術前の gonadotropin 値は LH: 36.5m IU/ml, FSH: 19.4 mIU/ml と PCO type を示し LH-RH に良好に反応した。progesterone は 0.23ng/ml と低く無排卵であり、estrogen 3分画では estrone が比較的高値を示した。testosterone は 2.50ng/ml と異常高値を示し、prolactin, 11-OHCS はほぼ正常域内であつたが、cortisol は 190.0ng/ml と高値であつた。

摘出子宮内膜の腫瘍組織像は中熟型の腺癌に扁平上皮構造の混在を認めた。電顕像では核クロマチンの増量、粗面小胞体、pynocytotic vesicle、細胞膜の interdigitation, tight junction などが認められた。癌細胞の培養 monolayer は、はめ絵状 pattern を示し細胞診の立場からも悪性像を呈した。PCO の secondary follicle の培養顆粒膜細胞は正常卵巣のそれと変らなかつた。PCO の stromal cells の染色体は正常の 46, XX を示したが癌細胞の染色体分析は不成功に終つた。内因性 estrogen の長期過剰と体癌発生の病理、その治療法などについて若干の考案を試みた。

はじめに

子宮内膜癌は頸癌とともに婦人性器癌の中では日常的なものであるが、若年婦人には比較的少く、ことに40歳以下の婦人の頻度は 2.1~5.0% に過ぎないとされている^{3,18)}。

今回われわれは、子宮内膜腺癌と多嚢胞性卵巣(PCO) 症候群を合併した26歳の婦人について、その内分泌環境と、組織培養法と電顕による形態学的所見を詳細に検討したので報告する。

症 例

患 者: 26歳, 主婦。
主 訴: 点状性器出血, 稀発月経, 腰痛。



図1 術前の子宮卵管造影所見

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。
月経歴: 13歳で初潮, 以後不順で稀発月経であつたが

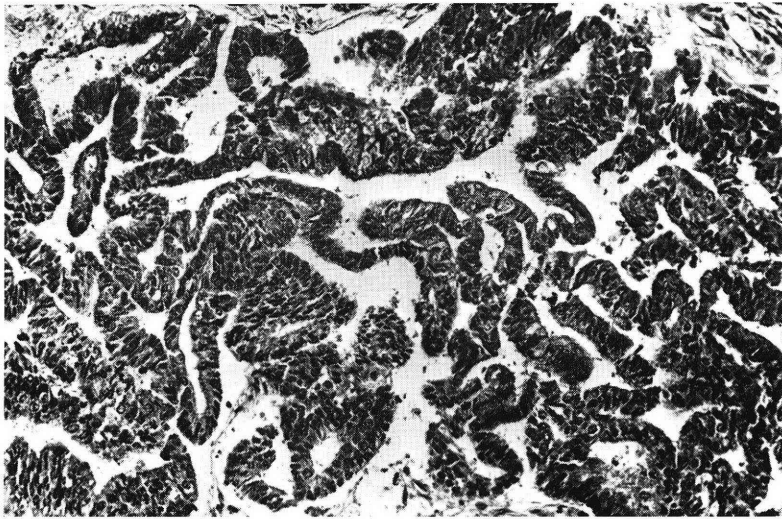


図2 上, 中熟型の腺癌組織像, HE 染色, $\times 200$. 下, 摘出子宮腔内所見

経血量は多かった。最終月経は昭和52年夏頃であった。

現病歴：昭和53年1月、約半年間の無月経の後、点状性器出血、腰痛を主訴に開業某医を受診、2月3日に子宮卵管造影を受けた(図1)。その所見から体癌を疑われ内膜生検により中熟型の子宮内膜腺癌が確信された(図2, 上)。昭和53年2月28日当科初診、3月15日に入院するまでに FT 207 (Futraful) 800mg を14日間内服した。

入院時現症：身長152.5cm, 体重47.5kg と中肉中背で肥満はなかった。意識明瞭、体温正常、脈拍84/分で整、緊張良好。血圧112/52mmHg。呼吸は胸腹式で整。眼瞼・眼球結膜に貧血・黄疸なし。前頸部に軟な甲状腺が触知されたが甲状腺機能亢進を示すような症候は認められていない。四肢が毛深く、恥毛は android で hi-

rsutism が確認されたが陰核肥大はなかった。両側乳房の発育は良好であり体型は全体的に丸く女性型であった。右側季肋部に辺縁鋭の肝を一横指触れた。

内診所見：下腹部は軟かく、内診上、子宮腔部は鳩卵大で表面平滑で硬く、腔鏡診で若干の pseudoerosion と血性の分泌物が認められた。子宮体部は手拳大より小さく表面平滑で硬く、両側付属器は触診し得なかった。子宮は後傾後屈でゾンデ診で腔長は8cmであった。直腸診では両側の子宮旁結合織は伸展良好であった。

外来診断：Carcinoma corporis, stage Ia

臨床検査成績

血液・尿には異常なく、便潜血が(±)、腎機能で BUN が正常よりやや高いが PSP も腎盂造影所見も正

表 1 内分泌学的検査値

(去勢前)血漿プロゲステロン	0.23ng/ml				
// エストロゲン E ₁	83.2pg/ml				
E ₂	32.6pg/ml				
E ₃	<5pg/ml				
血漿11-OHCS	20.7μg/dl				
// コルチゾール	190.0ng/ml				
// テストステロン	2.50ng/ml				
// プロラクチン	33.9ng/ml				
LH-RH テスト去勢前	m IU/ml				
前	30'	60'	120'		
LH:	36.5	146.5	153.7	155.7	
FSH:	19.4	23.3	26.3	31.4	
去勢後					
前	30'	60'	90'	120'	
LH:	88.4	553.7	281.0	712.7	726.5
FSH:	79.8	131.4	150.4	154.9	145.4

常であつた。血清学的検査にも異常はないが、血液化学的検査で、総コレステロール、中性脂肪、β-リポ蛋白が軽度上昇を示していた。50g GTT は正常上限~境界型を示しているが尿糖は陰性であつた。

内分泌学的検査(表1)では、3月2日より3週間測定したBBTは、一見2相性のものであるが(図4)、入院後の高温相での血漿 progesterone 値は0.23ng/ml と低く estrogen の値とあわせて、正常成人婦人の卵巣成熟期の値を示しており無排卵と思われた。内膜癌の発生との関係が最も疑われているのは estrogen の中でも estrone (E₁) であるが^{5,22)}この検査値の estrogen 3 分画でも E₁ が比較的高値を示している。血漿 testosterone は 2.50ng/ml (正常値¹⁰⁾: 0.37±0.02ng/ml) と異常に高く、後の LH-RH 負荷テストの結果とあわせ PCO を疑わしめる値を示していた。(が、PCO が確認されたのは開腹後のことであるため、術前検査として例えば⁴⁾の系をとる steroidogenesis の比較的増多をみる意味で¹⁹⁾、17α-OH-pregnenolone, dehydroepiandrosterone などを測定すべきであつたが残念ながら行われなかつた)。

LH-RH 100 μg 筋注による LH-RH 負荷テストの結果は図3のごとく術前は LH が高く、FSH が比較的低値であり LH-RH に対する反応も良好な典型的な PCO の pattern であつた^{23,24)}。術後は図4の経過図にも示すように徐々に hypergonadotropic になり、去勢後12日目頃より LH, FSH 値とも80mIU/ml 前後の plateau 値に達した。prolactin 値は33.9ng/ml と当科の正常平均値よりやや高値を示したが galactorrhoea はなかつた²⁵⁾。血中11-OHCS は正常範囲内であつたが co-

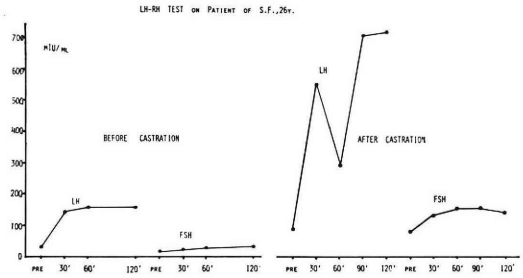


図3 術前、術後の LH-RH 負荷テストの成績

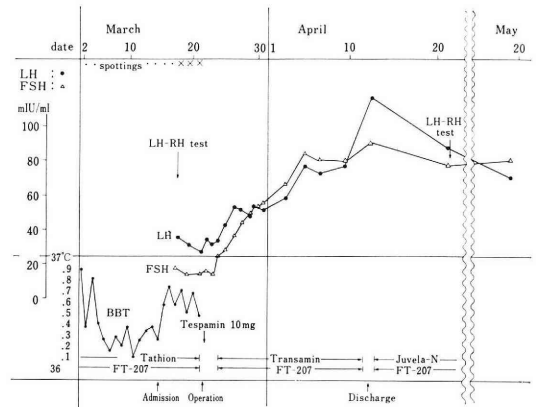


図4 入院前後の経過と、基礎体温及び Gonadotropin 値の消長

rtisol は190.0ng/ml とかなり高く、それが副腎皮質機能亢進を示すのか、入院前の FT 207の内服や stress などが関係しているのかは判定不能である。

入院後の経過(図4)

入院前より FT 207を内服せしめていたが、手術直前まで点状出血は持続していた。入院後9日目の3月23日に子宮鏡検査で腫瘍の位置確認後、臍下正中切開で開腹し、準広汎性子宮全摘除術、両側付属器摘除術、虫垂切除術を行い、腹腔内にテスパミン10mg を散布して閉腹した。摘出子宮はほぼ正常鶏卵大で子宮内腔底部に乳嘴状の腫瘍が認められた(図2, 下)。患者は術後約10カ月を経た今日、再発もなく健在である。

癌細胞と PCO 細胞の形態と培養:

腫瘍の組織構造は中熟型の adenocarcinoma であつたが一部に扁平上皮構造の混在が認められた。癌細胞の透過型電顕による形態を図5に示す。核は細胞の大部分を占め、核膜は不整な陥入を示し、核膜辺縁のクロマチンが増大している。核質内にも電子密度の高いクロマチンが散在している。細胞質内小器官は乏しく rough sur-

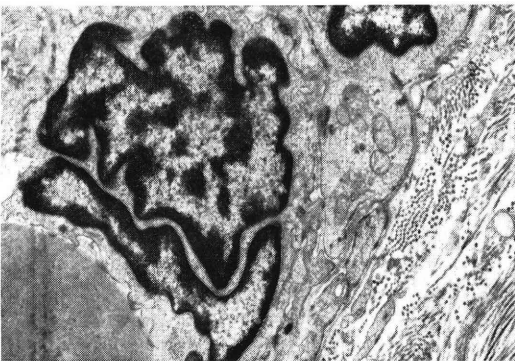
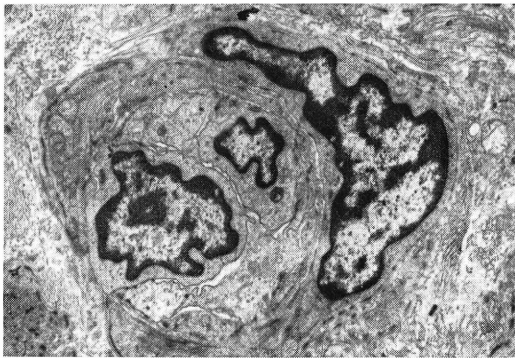
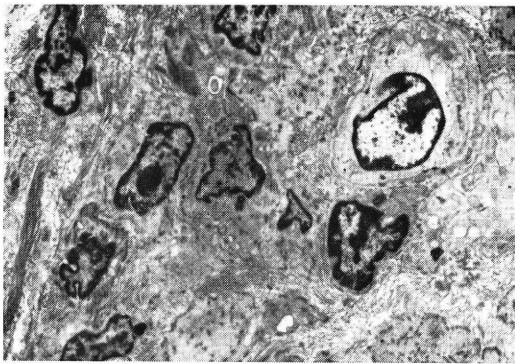


図5 内膜癌細胞の電顕写真，倍率は上， $\times 2,600$ ，中， $5,000$ ，下， $6,600$ 。

faced endoplasmic reticulum と細胞質内 ribosome が散見される。細胞膜の辺縁には pynocytotic vesicle 様のもが見える。また細胞膜の interdigitation がやや著明である。隣接細胞との tight junction も見える。間質には豊富な膠原線維の横断像や縦断像を認める。以上のように電顕的にも癌細胞の特徴がうかがわれた¹⁾。これらの癌細胞を、これまでに発表してきた卵巣 stroma の fibroblast や²⁶⁾、黄体の初代培養^{27,28)}と同様に酵素で分解して細胞培養を行った(図6)。図6上では癌細胞がはめ絵状 pattern の colony を形成しており、下図は同細胞 monolayer の Papanicolaou 染色像であ

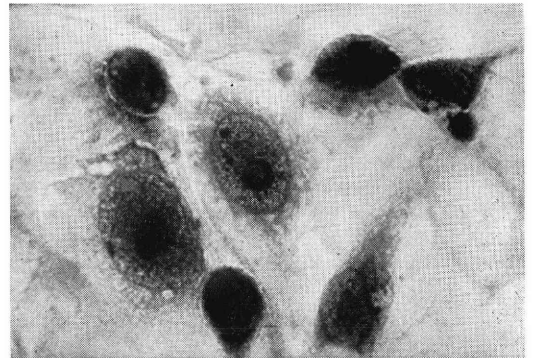
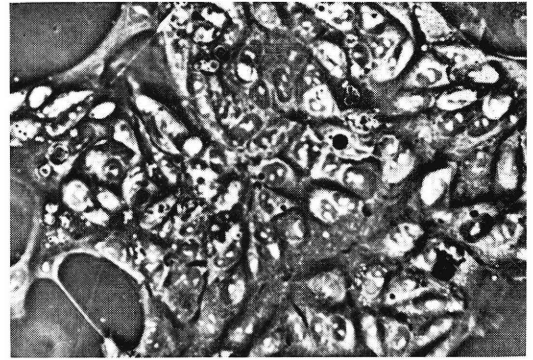


図6 内膜癌細胞の初代培養所見。上は、はめ絵状の colony を形成しており、(位相差 $\times 200$) 下は同細胞の Papanicolaou 染色像。 $\times 1,000$

るが、細胞診の立場からみても悪性を疑わせる像である。図7左は摘出した両側卵巣で、右は同じ卵巣の卵胞顆粒膜細胞の colony である。右卵巣は正常卵巣の約2倍大で、PCO の組織学的特徴とされている¹⁸⁾や primary follicle や follicular cyst が多く、cortex の sclerosis が強く、左側卵巣は大きくはないが sclerocystic であり、両側卵巣ともに黄体、白体を認めず、stromal luteinization は確認できなかった。しかしながら PCO の組織切片中には健常の secondary follicle も多数存在しており、排卵誘発剤や wedge resection に反応できたと考えられる。PCO の stroma を初代培養して得られた染色体像は正常の46, XX を示したが、癌細胞の染色体分析は不成功に終わった。

考 案

典型的な Stein-Leventhal 症候群はさほど多いものではなく、また40歳以下の子宮内膜腺癌も非常に少いので、この両者の合併に関する報告は更に少ない。表2に1960年以降の欧文発表を示したが、わが国では1962年の松本の報告があるのみである¹⁷⁾。この中の症例には、体癌剖検例における病理側からの報告も混っており、

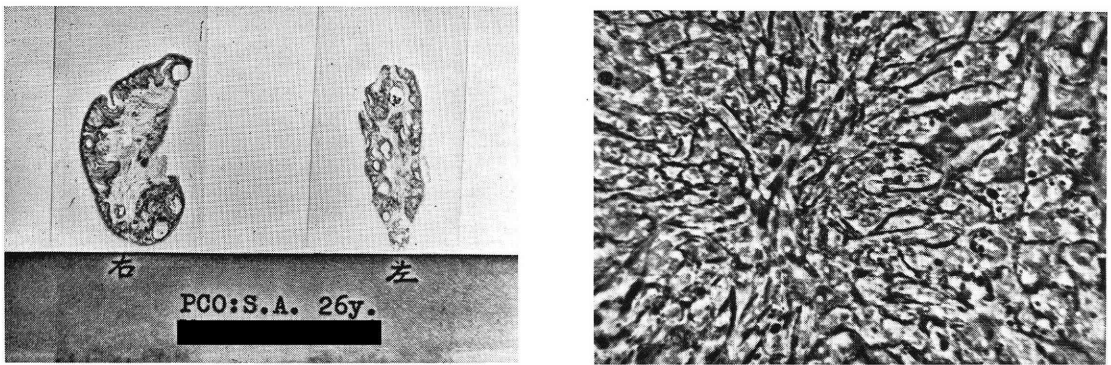


図7 上, 摘出せる両側卵巣の切片, 下, 同卵巣の細胞培養された卵巣顆粒膜細胞の colony, 位相差 ×200。

表 2 Endometrial Adenocarcinoma in Stein-Leventhal syndrome

AUTHOR	AGE	GRAVIDA	FINAL THERAPY	
Andrews	1960	21	0	Hysterectomy
Kistner	1961	24	?	Mer-25
Scully	1962	31	0	Hyst.
Matsumoto	1962	35	0	Hyst.
Cameron	1963	26	0	Hyst.
Cairns	1967	22	0	Hyst.
Peterson	1968	16	0	Hyst.
		31	0	Hyst.
Parham	1970	21	0	Hyst.
		34	0	Hyst.
Crattarola	1970	28	0	Wedge resect. (Pregnant 4M. Later)
Chuang	1971	23	0	Hyst.
		32	0	Hyst.
Fechner	1974	27	0	Wedge resect.
		21	0	Hyst.
		32	0	Hyst.
		34	0	Hyst.
Wood	1976	24	0	Hyst.
		24	0	Hyst.
Jafari	1978	31	0	Hyst.
		28	0	Hyst.
		25	0	Hyst.
		33	1	Hyst.
		23	0	Hyst.
		27	0	Hyst.

PCO があつても Stein-Leventhal 症候群の徴候が備わっていたかどうかの記述には乏しいものも多い。又報告の古いものでは内分泌学的検査も不十分である。本症例では、内分泌学的検査や、細胞病理学的検討もかなり詳細に行つた点、症例報告に値するものと考え、

Stein-Leventhal 症候群の名付親である Leventhal

は、PCO と子宮内膜腺癌の合併例を経験したことはなく、この両者の合併はさほど多いものとは思えないと述べている¹⁶⁾。しかしその後、多数の若年者の子宮内膜腺癌例の検討からは^{2,6,11,18,20,21,24)}、例えば Jackson, R. L. et al. は¹¹⁾ 43名の Stein-Leventhal 症候群中16名 (37.2%)、Chamlian, D. L. et al. は⁶⁾ 5例の scler-

ocystic ovary に内膜の adenomatous hyperplasia の合併せる患者を follow up 中に 3 例 (60%) に adenocarcinoma を発見しており、その他の内因性 estrogen の長期過剰状態である granulosa cell tumor, theca cell tumor, hilar cell hyperplasia などと同様に合併頻度は高いことが認められてきた。

さて当科の子宮体癌症例は1955年から1978年までの24年間で40名であるが¹³⁾、その平均年齢は55~56歳であり、ほとんどは50歳以上で、40代、30代、20代(本症例)の患者はそれぞれ1名であった。30代の患者については正常性周期を有しており、5妊3産で内分泌環境的に誘因と思われるものはなかった。一方1972年から1978年までに挙児希望や月経不順を主訴に当科を訪れ、LH-RH 負荷テストを含む内分泌学的検査と開腹により確認された PCO は20例であるが²³⁾、1~5年の follow up の間体癌合併例はみとめられなかった。

ところで本症例のような若年者の子宮内膜腺癌では妊孕性の維持の可否と治療法の選択が常に問題となる。組織学的には adenomatous hyperplasia と分化度の高い adenocarcinoma との鑑別の問題があり、病理学者によっても意見が一致しない場合がある^{4,9)}。従つて若い婦人(40歳以下)で鑑別が不可能な場合には dexamethasone や progestogen で androgenic activity を下げて(必然的に estrogenic activity も低下する)。もしも内膜が正常化するようなら保存的な治療で十分であるという者もある^{9,15)}。患者が若く挙児希望の場合にはたとえ癌であつても、PCO が合併して、内膜癌の組織構造が well-differentiated の場合は、症例によつては curettage や gestagen 排卵誘発を併用した保存的治療が可能であり、その後妊娠分娩した例も報告されている^{7,9)}。

Fechner, R. E. et al. は⁸⁾、21歳から34歳までの sclerocystic ovary や PCO と well-differentiated adenocarcinoma の合併した4例に保存的治療を行い、全て予後は良好であつたという。また Eddy, W. A. は⁷⁾21歳の Stein-Leventhal 症候群に well-differentiated の adenoacanthoma の合併した患者を hydroxyprogesterone capronate で保存的に治療した後、卵巣の wedge resection で排卵させ妊娠分娩に至つた例を報告している。

このような保存的療法が唱導される一方、Jafari, K. et al. は¹²⁾6例の PCO (Stein-Leventhal syndrome) と endometrial adenocarcinoma の合併した平均年齢27.8歳の患者をすべて放射線照射を含む子宮全摘・去勢術を行つており、Stein-Leventhal 症候群を合併する症例の90%は well-differentiated の adenocarcinoma で

治療法が適当であれば予後も良好であるが、保存的療法は癌進行の危険性があり、患者の妊孕性自体がもともと低いものであるので、高齢者の内膜癌と同様根治的治療をすべきであるとの反対意見を述べている。

結局このような症例については内膜癌の組織像と癌の進展度、患者の年齢や挙児希望の程度などを考慮して、case by case に治療法を選択すべきであるが、症例によつては保存的療法により妊娠・分娩も可能であるということも銘記すべきと思われる。

なお加藤によれば¹⁴⁾、人子子宮内膜癌では steroid hormone の receptor 分析からみると組織型との相関性が明瞭で、低分化型腺癌には estrogen, progesterone receptor とともに少なく、従つて gestagen 療法は無効であるという。逆に増殖型や分化型腺癌では receptor 量が多く gestagen が有効であるが、本症例のような中等度分化型腺癌は receptor 量は低値をとるものが多いが比較的高値をとるものもあり、組織型のみから gestagen 療法の効果予想は困難であり、ホルモン療法に先立つて receptor 測定の必要性が強調されるという。しかし現時点では子宮内膜癌でも progesterone が細胞内特異蛋白結合を介して治療的效果を発揮すると結論づけられた訳ではなく²²⁾、ことに臨床的に receptor 測定が治療方針の決定に有効かどうかは症例を積み重ねていった後での問題といわざるを得ない。cell free の receptor という一面からだけでは in vivo の臨床的な有効性を論ずるには問題であるという疑問は、主として細胞学者の側から提出されており、その点からいえば、術前に癌細胞が培養できれば、細胞構築を失うことなく in vitro でホルモン効果を検討できる組織培養法の重要性は今後ますます増大するであろう。

おわりに

26歳の既婚婦人における子宮内膜腺癌と多嚢胞性卵巣の合併例について報告した。内膜の組織像は中熟型の腺癌に扁平上皮構造の混在を認め、電子顕微鏡上、また培養細胞の形態上もそれが確認された。術前の LH-RH 負荷テストでは LH は高く、FSH は相対的に低いという PCO の pattern を示し、progesterone は低く無排卵であり、estrogen 3分画では estrone が比較的高値を示した。血漿 testosterone は異常高値を示し、prolactin, 11-OHCS はほぼ正常域内であつたが cortisol は高値であつた。組織型が中熟型腺癌の故もあつて本患者には gestagen による保存的治療は行わず、子宮および両側付属器全摘出術を行い、約10カ月を経た今日も健在である。

(電子顕微鏡写真撮影, 写真の読影に当つての当研究所内科神宮政男氏, 国立中津病院産婦人科土井則靖氏の助力に感謝する。本症例は昭和53年度日本産科婦人科学会大分地方部会において発表した)。

文 献

- 1) 明石英史：人子宮内膜癌の超微形態学的研究。日産婦誌, 25 : 781-788, 1973.
- 2) Aksel, S., Wentz, A. C., Jones, G. S. : Anovulatory infertility associated with adenocarcinoma and adenomatous hyperplasia of the endometrium, *Obstet. Gynecol.*, 43 : 386-391, 1974.
- 3) Allen, H. H., Fraleigh, D. M. : Carcinoma of the endometrium, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 85 : 302-306, 1963.
- 4) Andrews, W., Andrews, M. : Stein-Leventhal syndrome with associated adenocarcinoma of the endometrium, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 80 : 632-636, 1960.
- 5) Benson, R. C. : *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, Maruzen 2nd. Asian Ed. : p. 224, Singapore, 1978.
- 6) Chamlian, D. L., Taylor, H. B. : Endometrial hyperplasia in young women, *Obstet. Gynecol.*, 36 : 659-666, 1970.
- 7) Eddy, W. A. : Endometrial carcinoma in Stein-Leventhal syndrome treated with hydroxyprogesterone capronate, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 131 : 581-582, 1978.
- 8) Fechner, R. E., Kaufman, R. H. : Endometrial adenocarcinoma in Stein-Leventhal syndrome, *Cancer*, 34 : 444-452, 1974.
- 9) Grattarola, R. : Misdiagnosis of endometrial adenocarcinoma in young women with polycystic ovarian disease, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 105 : 498-502, 1969.
- 10) 井林 博, 名和田新 : 血中 testosterone, その数値をどう読むか。日本臨床, 406 : 2156-2171, 1976.
- 11) Jackson, R. L., Dockerty, M. B., Minn, R. : The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 73 : 161-173, 1957.
- 12) Jafari, K., Javaheri, F. G., Ruiz, G. : Endometrial adenocarcinoma and the Stein-Leventhal syndrome, *Obstet. Gynecol.*, 51 : 97-100, 1978.
- 13) 門田 徹, 松岡幸一郎, 山口省之, 佐藤 等 : 子宮頸癌治療患者の統計的観察。温研紀要, 29 : 39-55, 1977.
- 14) 加藤順三 : 人子宮内膜癌の受容体分析—ホルモン依存性本態の解明。日産婦誌, 30 : 818-827, 1978.
- 15) Kempson, R. L., Pockorny, G. E. : Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger, *Cancer*, 21 : 650-662, 1968.
- 16) Leventhal, M. L. : The Stein-Leventhal syndrome, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 76 : 825-838, 1958.
- 17) Matsumoto, S., Nagai, G., Sato, T. : A case with Stein-Leventhal syndrome developing adenocarcinoma of the endometrium after a course of disease observed for 9 years, *Endocrinol. Japon.* 9 : 258-267, 1962.
- 18) Nisker, J. A., Ramzy, I., Collins, J. A. : Adenocarcinoma of the endometrium and abnormal ovarian function in young women, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 130 : 546-550, 1978.
- 19) 大田博孝, 福島峰子, 村田純治, 一関和子 : 多嚢胞卵巣症候群に於ける子宮内膜 estradiol receptor と各種 steroids の影響。日産婦誌, 30 : 971, 1978.
- 20) Parham, K. J. : Adenocarcinoma of the endometrium associated with the Stein-Leventhal syndrome, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 105 : 113-115, 1969.
- 21) Peterson, E. P. : Endometrial carcinoma in young women, *Obstet. Gynecol.*, 31 : 702-707, 1968.
- 22) 関谷宗英 : 子宮内膜異常増殖の発生及び治療に関する性ステロイドの作用機構。日産婦誌, 30 : 846-852, 1978.
- 23) 宇津宮隆史, 立山浩道, 梶原健伯, 村上利樹, 門田 徹 : 腹腔鏡で確認した polycystic ovary における LH-RH test の成績。温研紀要, 27 : 188-195, 1975.
- 24) Wood, G. P., Boronow, R. C. : Endometrial adenocarcinoma and the polycystic ovary syndrome, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124 : 140-142, 1976.
- 25) 山口省之, 宇津宮隆史, 片桐英彦 : 高プロラクチン血症を伴う排卵障害婦人に関する研究。日不妊会誌, 23 : 148-152, 1978.
- 26) Yoshida, K., Okuma, S., Adachi N., Katagiri, H., Kadota, T. : Tissue culture of human ovarian cells, *Bul. Inst. Balneother.*, 30 : 15-20, 1978.
- 27) 吉田耕治, 片桐英彦, 宇津宮隆史, 山口省之, 安達宣武, 門田 徹 : 卵巣の組織培養。温研紀要, 30 : 139-151, 1978.
- 28) 吉田耕治, 片桐英彦, 宇津宮隆史, 山口省之, 門田 徹 : 培養黄体細胞に及ぼす hCG, prolactin の影響。日産婦誌, 投稿中。

The detail study in a patient with endometrial adenocarcinoma associated with polycystic ovarian disease

**Koji Yoshida, Hidehiko Katagiri,
Takafumi Utsunomiya
Seishi Yamaguchi**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Institute of Balneotherapeutics,
Kyushu University

A case of adenocarcinoma of the uterus in a 26-years-old woman who had polycystic ovarian disease is presented. She was treated with semi-radical hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. The pathology report of endometrial tumor indicated moderately differentiated adenocarcinoma with squamous metaplasia, and the clinical stage of cancer was carcinoma corporis uteri Ia.

After hysterectomy, cancer cells were observed by electron microscope and phase contrast microscope with cell culture method. Both observations disclosed the specific characteristics of carcinoma cells.

Bilateral ovaries were typical sclerocystic ovaries. Preoperative endocrinologic data showed elevated level of LH and relatively lower level of FSH with good response to synthetic LH-RH, very high levels of testosterone and cortisol, relatively high levels of estrogens, low level of progesterone, normal levels of prolactin and 11-OHCS. (All data were plasma levels.) Gonadotropin levels were gradually increased after castration.

The coexistence of endometrial adenocarcinoma and the polycystic ovarian disease is further suggestive evidence that an endocrine imbalance may be a causal factor in the development of endometrial carcinoma in genetically susceptible individuals.

(受付: 昭和54年1月16日)

排卵後のウサギ卵管峡部輪状平滑筋の 機能的変化

Functional Change of the Circular Ring of the Isolated Rabbit Isthmus after Ovulation

九州大学温泉治療学研究所産婦人科 (主任: 門田徹教授)

是 永 迪 夫

Michio KORENAGA

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

卵の輸送機序の研究は、不妊治療、および卵輸送速度をかえ避妊を達成しようとする試みのもとに行われている。卵管峡部平滑筋は卵輸送に重要な働きをもつことが示唆されており、今回、家兔(日本白色種)を用いて、hCG 排卵後の輪状方向の卵管運動および field stimulation (FS) による交感神経系の観察を行い次の結果を得た。1) 自発運動収縮頻度は48時間群が24, 72, 96時間群に比べ有意に低かった。2) 外因性 noradrenaline 10^{-6} g/ml は96時間群において、わずかの頻度減少した1例を除き張力、頻度ともに亢進させた。24時間群の大部分に抑制的に作用した。投与前後の収縮下面積においては、24, 72時間群で減少、48時間群、96時間群では増大した。3) 低頻度 FS では一過性の収縮の後24, 48, 72時間群では張力、自発運動に抑制がしばしばおこったが、96時間群では観察されなかった。FS に対する最大反応度(絶対収縮高/自発運動の大きさ)は96時間群が24時間群に比べ有意に高かった。

はじめに

近年、受精卵の卵管内輸送速度を速め、着床能力獲得前に子宮に到達せしめて避妊を達成しようとする試みがなされており、そのモデルとしてウサギがしばしば使用されてきた。

ウサギにおいては、交尾あるいは hCG 注射後72時間で卵の大部分は子宮に達するといわれており^{1,2,9)}、日本白色種でも交尾後84時間で子宮に達したと報告されている²²⁾。

卵の ampulla 内の通過は速く⁵⁾、Pauerstein ら³⁰⁾は hCG 注射後24時間までに proximal ampulla や ampullary isthmic junction (AIJ) に達し、その後徐々に isthmus を通過して63時間後に急速に uterotubal junction (UTJ) を通過すると述べ Greenwald¹¹⁾は交尾後2時間で卵は卵管の中央部に達し、24~48時間 AIJ に

とどまると述べ、卵の停滞部位として AIJ を重視しているが、UTJ をその部位とする報告もある²⁰⁾。

また未受精卵の子宮到達は10数時間早いとの報告もあるが^{22,32)}、Pauerstein ら²⁹⁾や Greenwald¹¹⁾は変らなかったと報告している。

このような卵輸送を変えるためには、主として性ホルモン^{11,12,29,30)}、prostaglandins (PGs)²⁾、交感神経物質^{4,9,29)}などが使用されている。たしかにこれらの薬剤は、卵の輸送速度を変えるが、その作用機序についてはなお推測の域を出ない。

卵輸送に影響を及ぼすものとしては、卵管平滑筋運動、卵管内流体、線毛が主としてあげられているが、isthmus においては、卵と腔の相対的大きさ³⁰⁾や、直視下の観察¹⁹⁾から卵管筋運動が重視されている。

Aref ら¹⁾は、microballoon を AIJ に挿入し圧曲線を観察すると、交尾後は out burst の出現や高頻度の

収縮などがみとめられ、卵管運動は活発となるが、72時間後には運動は安定したと述べており、貴家ら⁸¹⁾は、isthmus では交尾後60~72時間に運動は活発になったと述べている。また Taro⁸²⁾は吸引電極を用い、AIJ と isthmus では活動形態が異なることを観察しており、平滑筋運動の時間的変化は部位により違うと思われる。

卵管平滑筋(主として isthmus)は交感神経の支配を受けており⁶⁾、筋の α -および β -receptor の存在も生体外³⁴⁾や生体内^{7,25)}で確認されているが、神経機能についても生体内⁶⁾や生体外^{23,34)}実験が報告されている。

性ホルモンの作用については、神経に直接作用するというもの²⁸⁾もあるが、ホルモン状態の変動による nor-adrenaline (NA) 濃度の変化はなかつたというもの²⁴⁾もある。また卵輸送中に NA の量が減少する⁴⁾、hCG 注射72時間後に β -dominant になる¹⁷⁾、交尾後 NA の作用が減弱する¹³⁾などの報告もあり、卵輸送には交感神経系も重要な働きをもつものと思われる。

今回われわれは卵輸送中の isthmus 輪状方向の運動の変化、およびそれに及ぼす交感神経系の作用を観察するため以下の実験を行い、その結果を報告するとともに文献的考察を加えた。

I. 実験材料ならびに実験方法

3週間以上雄より隔離したウサギ(日本白色種、2.9 kg~4.1kg) 20羽を用いた。hCG 100 IU を耳静脈より静注後、24, 48, 72, 96時間後に各5羽づつ air-embolism によりと殺し、両側子宮卵管を一塊として摘出して Krebs-Ringer 液に入れ、直ちに4°C 保冷庫に保存した。

1側卵管 isthmus 部より、1mm 幅の輪切部を2個切除し、2本の細糸をリング状に卵管腔に通し、Krebs-Ringer 液を灌流(1.0~1.5ml/min)する0.7mlの液槽(36.5±0.5°C)中に懸下した。その張力を force-displacement transducer により記録した。実験はすべて卵管摘出より1時間以内に開始した。

2個のうち1個を NA 10⁻⁷g/ml、10⁻⁶g/ml による反応実験用とし、他を field stimulation (FS) による反応実験用とした。

FS は、3cm 隔てた白金電極間で矩形波電流を3分毎に10秒間通電した。これらの反応観察は実験開始後90分より始めた。

卵の採取は洗滌法によった。卵管は3等分(5羽のみは4等分)し、それぞれ1mlの Krebs-Ringer 液で2回、また子宮は10mlで2回洗滌して卵を採取した。

II. 実験成績

1. 刺激幅を1 msec. とする刺激強度と反応度(最大反応を100とする)の相関は各群間に差異をみとめず、Fig. 1に72時間群4羽の平均を示した。すなわち50~75ppsで最大反応がおこり、いずれの刺激頻度でも30V~40V/3cmで最大に達した。また100ppsを除いて刺激頻度が増大する程反応は大きくなった。液槽が小さいため、40V/3cm、75pps以上の刺激を加えると、ジュール熱によると思われる温度上昇があり、温度上昇を感じなかつた30V/3cm、40pps(最大反応の98%を示す)

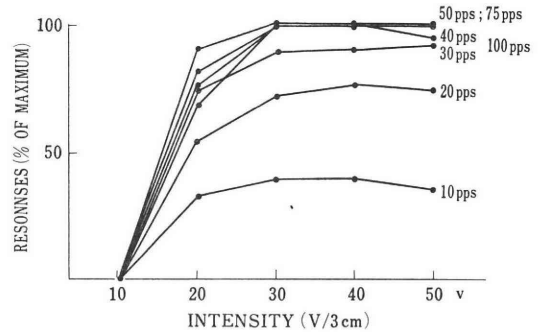


Fig. 1 Relationship between responses and intensity of field stimulation (1 msec., stimulation for 10 sec.). Mean response values of four rabbits at 72 hours after hCG administration are represented.

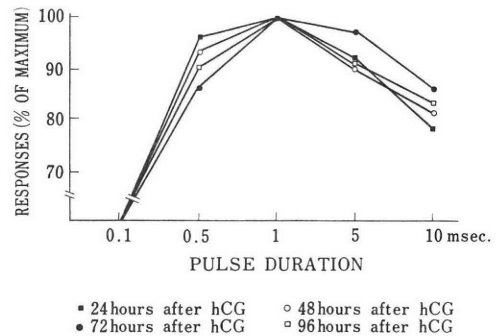


Fig. 2 Relationship between responses and pulse duration of field stimulation (30V/3cm, 40pps. stimulation for 10 sec.). Responses of one rabbit in each group of 24, 48, 72 and 96 hours after hCG injection were plotted.

をもって最大反応とした。以後電圧は30V/3cmを用いた。

2. 刺激幅と反応度の相関は、各群1例ずつについて

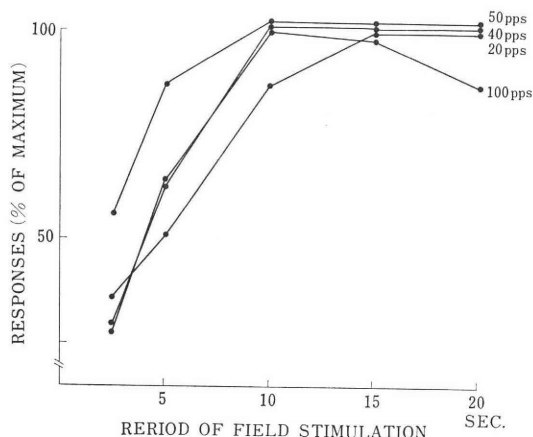


Fig. 3 Relationship between responses and period of field stimulation (30V/3cm, 40pps.). Mean response values in two or three rabbits in each frequency were represented.

検討した。すなわち Fig. 2 に示すごとく、その反応度は各群とも 1 msec. で最大を示した。以後刺激幅は 1 msec. を用いた。

3. 刺激時間と反応度の関係を Fig. 3 に示す。これ

は任意の群 2 ~ 3 例ずつの平均であり、40pps, 50pps では 10 秒で反応は最大となるが、20pps の低頻度では反応が最大となるのに 15 秒を要した。また高頻度の刺激では刺激時間が長くなるとかえって反応は減弱した。

4. Fig. 4, A), B) は各刺激頻度に対する反応例であり、40pps, 50pps で反応は最大となつている。これらの反応は α -blocker である phentolamine や神経遮断剤である guanethidine により消失した。C) は NA 10^{-6} g/ml に対し抑制反応を示した 24 時間群の 1 例の、FS に対する反応である。FS に対し正の反応を示したが、phentolamine 2×10^{-6} g/ml さらに低濃度の 2×10^{-7} g/ml でもその反応は抑制された。

5. 自発運動はすべての卵管について観察したが、30分、60分、90分と時間経過とともに収縮頻度、収縮の大きさは徐々に小となつた。自発運動の頻度、大きさを 10 分間の収縮の平均より求めて比較すると、その大きさは 72 時間群、48 時間群、24 時間群、96 時間群の順に小となり 60 分の場合その比は 1.00, 0.82, 0.70, 0.54 であつたが偏差が大きく有意の差はなかつた。

30分、60分、90分の頻度は、24 時間群、 7.3 ± 1.9 , 7.0 ± 1.6 , 5.9 ± 1.3 , 48 時間群、 4.3 ± 0.8 , 4.0 ± 0.7 ,



Fig. 4 Responses to field stimulation (30V/3cm, 1 msec., stimulation for 10 sec.). A), B): The responses reached to maximum at 40pps. and were inhibited by phentolamine and guanethidine. C): Contractile responses were obtained in the group at 24 hours after hCG treatment where activity was depressed by noradrenaline. The responses to field stimulations were also inhibited by phentolamine (2×10^{-6} g/ml and 2×10^{-7} g/ml).

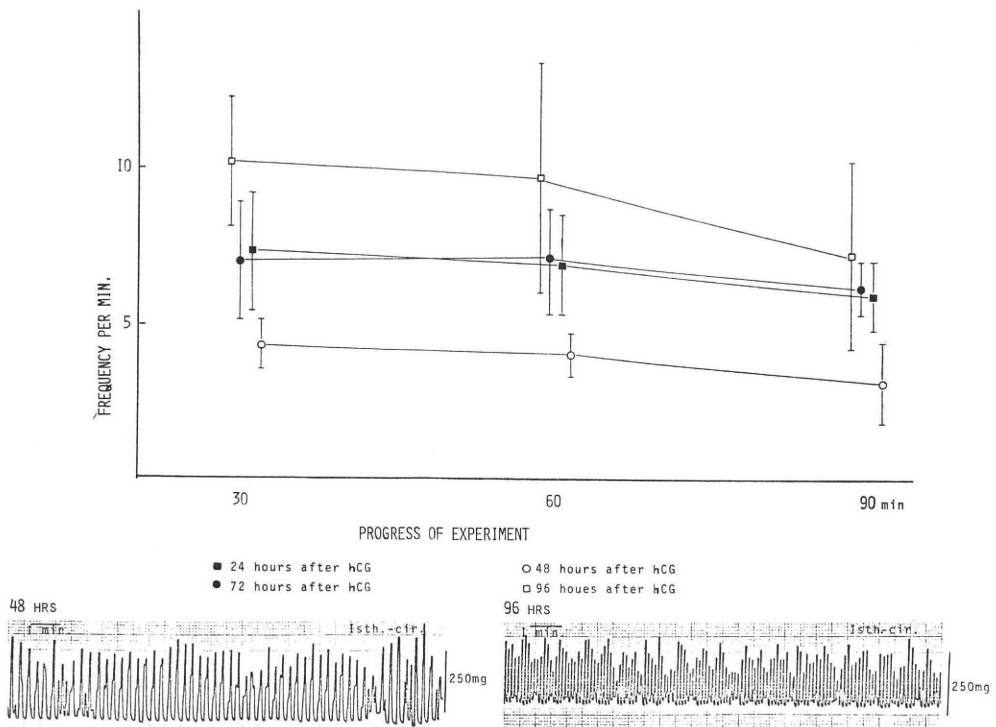


Fig. 5 Frequency of spontaneous contractions of the isolated rabbit oviduct.

Mean frequencies at 48 hours after hCG injection were significantly low comparing to those at 24, 72 and 96 hours ($p=0.05$).

3.1±1.3, 72時間群, 7.0±1.9, 7.1±1.6, 6.1±0.9, 96時間群, 10.2±2.1, 9.7±3.7, 7.2±3.0となり, その時間的変化を Fig. 5 に図示した. 96時間群では減少率が大きかつ偏差も大であった. 48時間群は他群に比べき有意に小さかつた ($p=0.05$).

下段はその例を示したものであるが, 96時間群の収縮頻度が高いのに比べ, 48時間群は低いのが1つの収縮時間は長い.

6. NA に対する反応は, NA を4分間灌流して観察した. すなわち投与前後5分間のトーンス, 収縮の大きさ, 頻度, 収縮下面積の変化について観察した.

NA 10⁻⁷g/ml に対する反応は小さく, 特にトーンスの変化は観察されなかつた. 頻度は増大した例はなく, 11例にわずかの減少がおこつたが, 9例には変化がなかつた. 収縮が投与後大となつた例は96時間群に1例あつたのみで7例がわずかに減少を示し, 12例には変化がなかつた.

以上の如く NA 10⁻⁷g/ml に対してわずかの抑制反応を示すが, 96時間群のみ抑制反応がみられなかつた. NA 10⁻⁶g/ml に対する反応は著明にあらわれ, Fig. 6 下段に反応の典型例を示した. 左例は24時間群で自発運動の消失およびトーンスの下降が認められる. 右例は96

時間群で, 収縮頻度の増大と著明なトーンスの上昇がおこつている.

上図は, NA 10⁻⁶g/ml に対するトーンスおよび頻度の増減をプロットしたものである (縦軸=トーンス, 横軸=投与後の頻度/投与前の頻度).

この図では第1象限には頻度, トーンスともに増大した例が, 第3象限には頻度, トーンスともに減少した例が存在する.

24時間群では全例頻度の減少および3例にトーンスの減少がおこつた. 一方96時間では5例全例にトーンスの増大がおこり4例に頻度の増大, 1例にわずかに減少がおこつた. 48時間群, 72時間群は24時間群と96時間群の過渡期にあるように思われる.

収縮下面積は24時間群では5例とも減少し, 48時間群では4例増大, 1例変化なく, 72時間群では全例減少, 96時間群では全例増大した. ただ48時間群の面積の増大はわずかであり, 96時間群はそれに比べ著明であつた.

7. FS に対する反応は, 低頻度の10pps と, ほぼ最大反応を示す40pps について観察を行つた. 10pps の場合も Fig. 1 に示したように一過性の収縮を示した. その大きさは最大反応の36~45%であり各群とも差異はなかつた. ただ Fig. 7 の下図左例に示すごとく, 一過

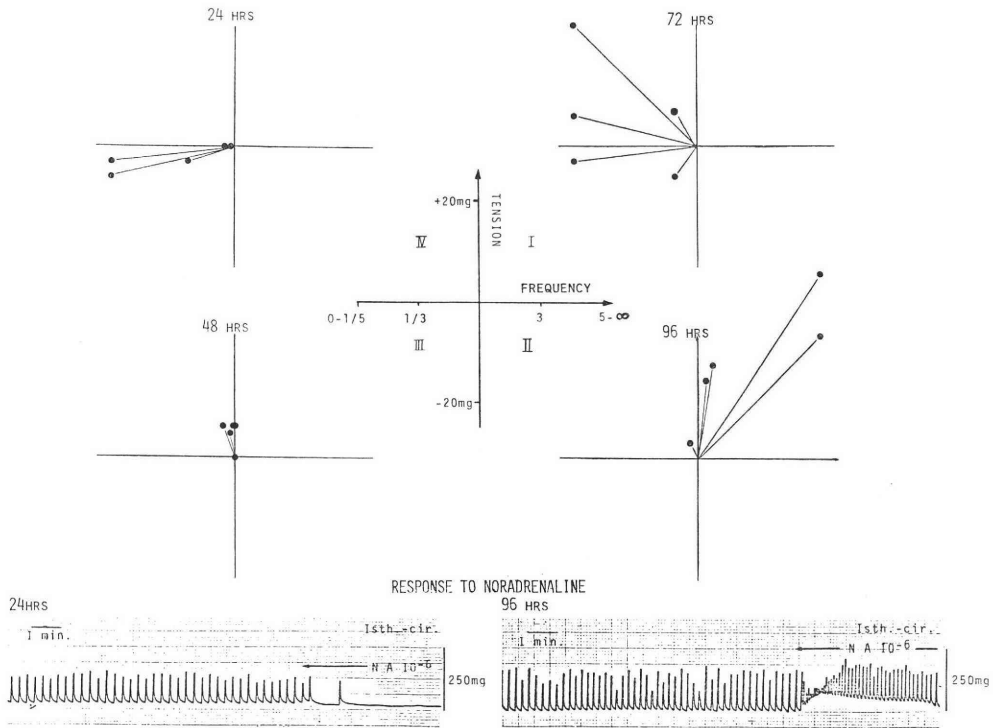


Fig. 6 Effects of noradrenaline (10^{-6} g/ml) on the isolated rabbit oviduct. Maximal changes of tonus and frequency ratio were plotted in co-ordinates. In the center represented co-ordinate axis. Inhibition and enhancement of activity by noradrenaline were observed at 24 and 96 hours after hCG injection.

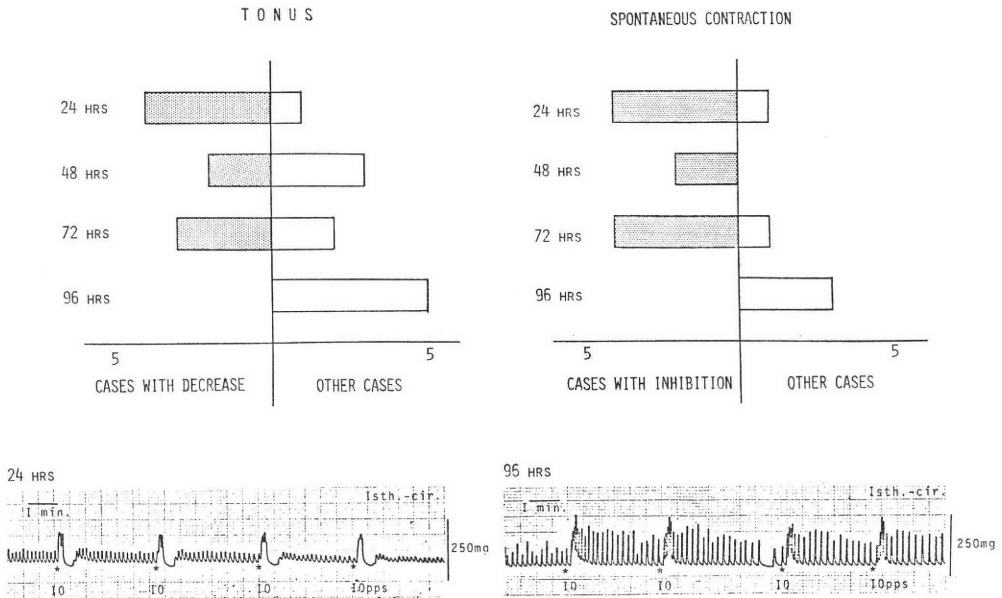


Fig. 7 Changes of tension and spontaneous contractions of isolated rabbit oviducts after the transient contractions induced by field stimulation (1 msec., 10pps., stimulation for 10 sec.). The left figure represented changes of tonus. Changes of spontaneous contractions were represented in the right figure. Here, 5 cases were excluded whose spontaneous contraction disappeared during the field stimulation. Lower records show the typical pattern.

性の収縮の後に自発運動の消失，トーンスの減少をおこす例や，下図右例の様に一過性の収縮の後頻度の減少が見られず逆にやや増大し，トーンスの減少が観察されぬ例があった。

上図左は各群について反応の増減を図示したものである。すなわちトーンスの減少は24時間群，48時間群，72時間群にはみられたが，96時間群には全くみられなかった。

上図右は自発運動の存在した例のうち，一過性収縮の直後それが消失した例数を各群について調べたものである。24時間群，48時間群，72時間群には収縮の消失した例がみとめられるが，96時間群には1例もなかった。さらに24時間群，72時間群の各1例は変化がなかったのにに対し，96時間群の3例中2例には収縮頻度の増大が認められた。

8. FS に対する最大反応の比較検討には反応度（絶対収縮高/自発運動の大きさ）を用いた。それは反応は同一個体からの検体であっても異り，その大きさは自発運動の大きさに比例することを確認しており，検体差，個体差を除くため，各群の比較には反応度を用いることにしたのである。Fig. 8 に示すごとく，反応度は24時間群，48時間群，72時間群，96時間群と次第に大きくな

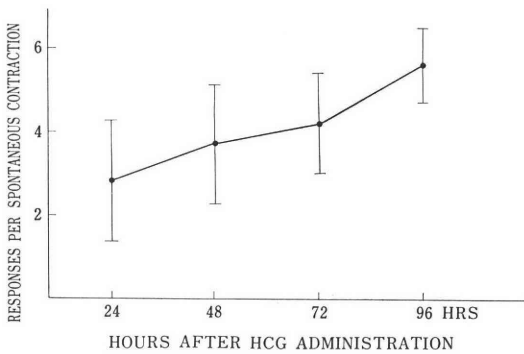


Fig. 8 Responses per the magnitude of spontaneous contractions to field stimulation (1 msec., 40pps., stimulation for 10 sec.) in the isolated rabbit oviducts. Responses were plotted in mean ± S.D. (vertical bars). Differences between 24 and 96 hours were significant.

っている。(2.8±1.4, 3.7±1.4, 4.2±1.2, 5.6±0.9)。分散が大きく例数もないが，96時間群は24時間群に比べて有意に大であった (p=0.05)。

9. 卵の回収率（採取卵数/排卵数）は各群により異なり，24時間群の61%から96時間群の6%までの相違を示した。Fig. 9 では，各群の総採取卵数を100として採

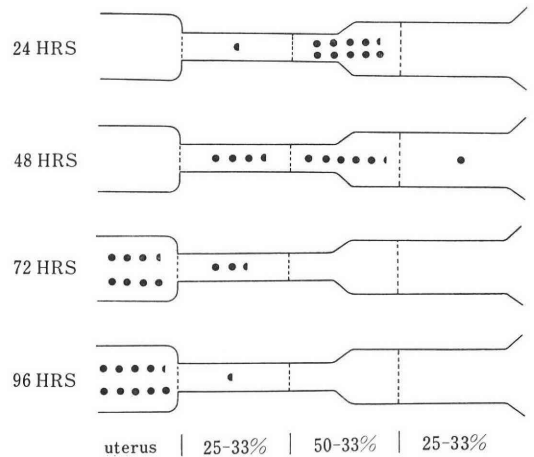


Fig. 9 Segmental distribution of ova after hCG injection. The oviducts of the rabbit were cut transversely into 3 segments (15 rabbits) or 4 segments (5 rabbits) of equal length and eggs were flushed from each tubal segments and uterine but not vagina. Schematic diagram of the tube was divided into 3 parts, so in cases cut into 4 segments, the mid part of diagram encompasses 50% of tubal length (mid 2 segments) and other parts encompassing 25%

取部位別にパーセントで示してある。今回は5例の卵管は4等分したので，その5例については中2部分を3等分の場合の中部に入れてある。この図によつて卵の卵管内輸送経過と，子宮到達時間とがわかるであろう。

III. 考 察

実験方法の違いはあるが，われわれの卵管峡部輪切標本による自発運動の排卵後の経時的変化は，Aref ら¹⁴による AIJ における運動とは異つていた。すなわち彼らは AIJ の収縮頻度は時間とともに減少すると報告しているが，われわれの実験では48時間で一過性の減少がおこつたが，その後回復するのがみとめられた。このことは isthmus では60~72時間に運動が充進するという貴家の報告にほぼ一致するが，48時間で一時的減少がおこることについては記載されていない。Taro³⁰⁾は，電気活動頻度が isthmus では43時間後に減少するのに，ampulla では増大することを報告しており，卵管の部位によつて，その収縮頻度の変化形態は異なるのではないかと考えられる。

ところで，estrogen は，大量では卵を停滞させ^{11,12,29,30)}，少量では卵輸送を促進する^{11,12)}と報告されている。

その作用機序としては、大量の estrogen 投与では AIJ 近傍に卵が集合してみとめられることから、大量の estrogen は AIJ を閉鎖して卵を停滞せしめ、少量ではむしろ propulsive force として働くのであろうと考えられている。

ともかく estrogen は収縮頻度を増大させ²¹⁾, out burst をおこす²⁷⁾という報告や、estrogen 投与により電気活動の増大がみとめられたわれわれの実験結果²⁶⁾から、estrogen の投与により筋の収縮頻度の増大がおこり、これがある条件下では卵に propulsive force として働くものと考えられる。

さらに prostaglandin F_{2α} は卵管の運動を活発にし卵の輸送を速めたという報告²⁵⁾や、MAO inhibitor により NA 量を増量すると卵の輸送が促進され、reserpine で NA を枯渇させると卵輸送が抑制されたという報告⁴⁾も、propulsive force の説を裏付けるものと思われる。しかし後述するように、NA 含有量と収縮量には比例関係がないとする報告²⁸⁾もある。

今回の実験から、isthmus 部では48時間頃一時自発運動が減少し、卵輸送が一時遅れ、72時間頃になると再び頻度が増大して propulsive force として働き、卵輸送が促進されるのではないかと考えられた。しかしただ収縮頻度の増大という現象がどうして卵輸送を速めるかについては不明であり、よくいわれる伝播の方向性や AIJ の卵停滞作用についても今後究明されねばならない問題がある。

生体外で卵管の輪状方向の運動をしらべる手段として、2つの白金フックを卵管腔に通しその張力を記録する方法が行われているが^{15,17)}、今回の実験ではフックを通すかわりに1mmの輪切標本に2本の細糸を通してリング状にして張力を記録した。この実験モデルでは輪状筋も厚く、かつ懸下した状態では縦走筋方向が輪状筋方向に比べ圧縮されるので、その張力は輪状筋の運動を強く反映するものと考えられる。ただ漿膜を剝離しておらず、漿膜中の筋が腔内圧に大きく影響するとの報告もある¹⁰⁾、これらが今回の記録に影響している可能性は考えられる。

ウサギ卵管には α -, β -receptor が存在し^{7,24)}、われわれもそれを確認している²⁵⁾。

NA に対する反応の変化から、卵輸送中に β -dominant から α -dominant への移行があるものと思われ、特に24時間群と96時間群では著明な差異が認められた。72時間群では張力が増大する例もあるが、頻度は NA 投与により減少しており、かつ薬剤の反応の評価にしばしば利用される収縮下面積は、投与前に比べて減少しており、相対的に β -dominant であると思われた。このこ

とは estrous や estrogen 投与群に比べて hCG 注射後72時間群は β -dominant であつたとする Hodgson ら¹⁷⁾の報告とも一致する。この isthmus の receptor の変動が卵輸送にどのように作用しているかは今回の実験からは不明であるが、交感神経の特に豊富な AIJ ではその卵停滞作用を弱めるのかもしれない。実際 Hodgson ら¹⁸⁾は卵輸送の速い群は β -dominant であつたと報告している。

NA 10⁻⁶g/ml に対して抑制反応をおこした24時間群でも、FS に対しては一過性の収縮をおこした。この収縮も低濃度の phentolamine および guanethidine により消失し、交感神経終末刺激による transmitter 放出で筋収縮をおこしたものと考えられる。NA 10⁻⁶g/ml で抑制反応があらわれた例でも、濃度をさらに上げると収縮をおこしたことから、神経刺激の場合の収縮反応は、局所的に高濃度の transmitter (主として NA) にさらされたためかもしれない。

高頻度 FS に対する最大反応は、96時間群が24時間群に比べて有意に大きかつた。それは神経終末 NA 量の違いによるものと考えられるが、卵管では外因性 NA に対する反応が同じであれば、神経刺激に対する機械的反応量は、NA 含有量に比例しないという報告²⁸⁾があり、かつ今回の NA に対する反応の違いから考えて、神経刺激に対する反応の大きさの違いは主として筋の receptor の違いによるものであろうと考えられる。

低頻度 FS による反応において、一過性の収縮のうち24, 48, 72時間群においては張力の減少や自発運動の消失が観察されたが、96時間群では観察されなかつた。このことは48時間群を除けばほぼ NA に対する反応と一致する。高頻度 FS では自発運動が消失したり、収縮時間も長いので、これらのことは観察されなかつたが、transmitter が高濃度にてその後濃度が低くなる時期(すなわち外因性 NA とほぼ同濃度になる頃)にこの反応がおこる可能性がある。

性ホルモンの交感神経系に及ぼす影響についても多くの報告があるが、一般に estrogen は α 作用を増強し、progesteron は β 作用を増強すると報告されており⁷⁾、Higgs ら¹⁵⁾も電気刺激反応の違いを報告している。estrogen は NA 濃度に影響を及ぼさなかつたという報告もあるが²⁴⁾、Meiri ら²⁸⁾は筋の萎縮を防ぐことにより、反応への筋の作用を除外することを可能とし、神経への性ホルモンの直接作用を確認したと報告している。hCG 注射後⁹⁾または交尾後¹⁰⁾には20 α -hydroxyprogesteron, estrogen が上昇し、排卵時に低下し、4日目には再び estrogen が増大してくるといわれているが、96時間群が α -dominant になるのは estrogen の作用

によるものと思われる。

以上主として receptor の変動の面より述べてきたが、生体内通水実験においては、NA¹³⁾、epinephrine¹⁴⁾の作用が卵輸送中減弱するが、この変動は receptor の変化よりもむしろ neural uptake の面を重視すべきだとの報告もあり¹⁴⁾、生体外実験¹⁷⁾における receptor 重視説との違いは、さらに検討されねばならない。

さて卵は72時間までに AIJ を通過して大部分子宮に到達しているが、卵回収率は悪く、その原因として次の因子が考えられた。すなわち、1) 24時間群でも回収率が悪くかつ子宮にみとめられないことから、卵の pick up が悪い。2) 72時間、96時間後のものではすでに腔内に進入してしまっている。3) 筋運動観察のために切除した isthmus 部の一部を無視した。4) air embolism でと殺したため、死亡までに急激な体動があり、そのため卵が腹腔内に逆行した。以上のような因子を慎重に除外してさらに詳細な卵の卵管内時刻表を作る必要がある。

む す び

卵輸送に卵管峡部平滑筋は重要な作用をもつことが示唆されている。今回家兎(日本白色種)卵輸送中の輪状平滑筋の機能的変化を生体外で観察した。今までの報告とは若干の違いがあつたが、実験法の違い、生体内、外の違い、縦走筋、輪状筋の違いを考慮に入れて、平滑筋の卵輸送に及ぼす機能につきさらに多方面よりの観察が望まれる。

稿を終るにあたり門田教授の御校閲に深謝いたします。

文 献

- 1) Aref, I., Hafez, E. S. E.: Oviduct contractility and egg transport in the rabbit. *J. Obstet. Gynecol.*, 42: 165, 1973.
- 2) Aref, I., Hafez, E. S. E., Kamar, G. A. R.: Postcoital prostaglandins, in vivo oviductal motility, and egg transport in rabbits. *Fertil. Steril.*, 24: 671, 1973.
- 3) Blair, W. D., Beck, L.R.: The fallopian tube and its function in gamete transport. *Ama. J. Med. Sci.*, 12: 64, 1975.
- 4) Bodkhe, R. R., 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.
- 5) Boling, J. L., Blandau, R. J.: The role of estrogens in egg transport through the ampullae of oviducts of castrate rabbits. *Fertil.*

- Steril.*, 22: 544, 1971.
- 6) Brundin, J.: Distribution and function of adrenergic nerves in the rabbit fallopian tube. *Acta Physiol. Scand.*, 66: 1, 1965.
- 7) Coutinho, E. M., Mattos, C. E. R., Silva, A. R.: The effect of ovarian hormones on the adrenergic stimulation of the rabbit fallopian tube. *Fertil. Steril.*, 22: 311, 1971.
- 8) Eaton, L. W., Hilliard, J.: Estradiol-17 β , progesterone and 20 α -hydroxypregn-4-en-3-one in rabbit ovarian venous plasma. I. steroid secretion from paired ovaries with and without corpora lutea; effect of LH. *Endocrinology*, 89: 105, 1971.
- 9) Eddy, C. A., Black, D. L.: Ovum transport through rabbit oviducts perfused with 6-hydroxydopamine. *J. Reprod. Fert.*, 38: 189, 1974.
- 10) Gonzalez, M. I., Hodgson, B. J.: Correlation between intraluminal pressure of the oviduct and the electrical activity of the longitudinal peritoneal muscle in the rabbit. *Biol. Reprod.*, 15: 429, 1976.
- 11) Greenwald, G. S.: A study of the transport of ova through the rabbit oviduct. *Fertil. Steril.*, 12: 80, 1961.
- 12) Greenwald, G. S.: Interruption of early pregnancy in the rabbit by a single injection of oestradiol cyclopentylpropionate. *J. Endocrin.*, 26: 133, 1963.
- 13) Heilman, R. D., Reo, R. R., Hahn, D. W.: Changes in the sensitivity of adrenergic receptors in the oviduct during early gestation in the rabbit. *Fertil. Steril.* 27: 426, 1976.
- 14) Heilman, R. D., Reo, R. R.: The absence of sensitivity changes of the rabbit oviduct to phenylephrine and isoproterenol during early gestation. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 230: 210, 1977.
- 15) Higgs, G. W., Moawad, A. H.: The effect of ovarian hormones on the contractility of the rabbit oviductal isthmus. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 52: 74, 1974.
- 16) Hilliard, J., Eaton, L.: Estradiol-17 β , progesterone and 20 α -hydroxypregn-4-en-3-one in rabbit ovarian venous plasma. II. from mating through implantation. *Endocrinology*, 89: 522, 1971.
- 17) Hodgson, B. J., Pauerstein, C. J.: The effect of ovulation on the response of the rabbit oviduct to adrenergic agonists in vitro. *Biol. Reprod.*, 10: 346, 1974.
- 18) Hodgson, B. J., Pauerstein, C. J.: Effects of hormonal treatments which alter ovum transport on β -adrenoceptors of the rabbit oviduct. *Fertil., Steril.*, 26: 573, 1975.
- 19) Hodgson, B. J., Talo, A., Pauerstein, C. J.:

- Oviductal ovum surrogate movement: interrelation with muscular activity. *Biol. Reprod.* 16: 394, 1977.
- 20) Howe, G. R.: A study of egg transport in the rabbit using a freezing-clearing technique. *J. Reprod. Fert.*, 21: 339, 1970.
- 21) 一条元彦: 卵管の運動機能に関する研究. *臨婦産*, 14: 7, 1960.
- 22) 石島芳郎: 家兎の過排卵誘起に及ぼす Estradiol 注射の影響, とくに卵子の移動および分割について. *農学集報*, 16: 44, 1971.
- 23) Johns, A., Paton, D. M.: Pharmacological characteristics of the responses of rabbit oviduct to transmural stimulation. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 217: 22, 1975.
- 24) Kennedy, D. R., Marshall, J. M.: Effect of adrenergic nerve stimulation on the rabbit oviduct: correlation with norepinephrine content and turnover rate. *Biol. Reprod.* 16: 200, 1977.
- 25) 是永迪夫, 松岡幸一郎, 門田 徹: 卵管におよぼす向交感神経薬, 性ホルモンの影響. *温研紀要*, 26: 174, 1974.
- 26) 是永迪夫, 佐藤 等, 山本しづ恵: 卵管電氣的活動導出の技法 (特に温度制御について). *温研紀要*, 30: 118, 1978.
- 27) Mattos, C. E. R., Coutinho, E. M.: Effects of the ovarian hormones on tubal motility of the rabbits. *Endocrinology*, 89: 912, 1971.
- 28) Meiri, H., Meiri, U., Kennedy, D. R., Marshall, J. M.: Adrenergic influences on rabbit oviduct: effect of muscle size and ovarian hormones. *Am. Physiol. Society*, 96, 1978.
- 29) Pauerstein, C. J., Fremming, F. B. D., Martin, J. E.: Estrogen-induced tubal arrest of ovum. *Obstet. Gynecol.*, 35: 671, 1970.
- 30) Pauerstein, C. J., Anderson, V., Chatkoff, M. L., Hodgson, B. J.: Effect of estrogen and progesterone on the time-course of tubal ovum transport in rabbits. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 120: 299, 1974.
- 31) 貴家寛而他: 卵管の病態生理. *日不会妊誌*, 5: 81, 1960.
- 32) 武石(昌), 大内(毅), 市原(勝), 常包(正), 須川(章): 家兎未受精卵子における経時的形態変化の観察, 16: 28, 1967.
- 33) Talo, A., A.: Electrical and mechanical activity of the rabbit oviduct in vitro before and after ovulation. *Biol. Reprod.*, 11: 335, 1974.
- 34) Ueda, M., Mattos, C. E. R., Coutinho, E. M.: The influence of adrenergic activation and blockade on the motility of the circular and longitudinal muscle layers of the rabbit oviduct in vitro. *Fertil. Steril.*, 24: 440, 1073.

Functional changes of the circular ring of the isolated rabbit isthmus after ovulation

Michio Korenaga

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

Clinical requirements for developing new technique of contraception and treatment of sterility originated from tubal factor have prompted investigations of ovum transport mechanism. Muscular activity and response to adrenergic stimulation of oviduct have been studied by several authors. In these studies the suggestion was made that circular muscle of isthmus may play an important role in ovum transportation. However, reported results were contradictory. The purpose of this study was to investigate spontaneous activity, and responses to noradrenalin and field stimulation, using the circular ring of rabbit isthmus.

Results were as follows.

1) Frequency of spontaneous contraction was found to be lower at 48 hours than that of 24, 72 and 96 hours after hCG induced ovulation. The differences were significant ($p=0.05$).

2) Exogeneous noradrenaline (10^{-6} g/ml) enhanced the frequency in all but one rabbit and tonus in all at 96 hours but, at 24 hours, except some rabbits which showed no change, they were inhibited. Changes of response to noradrenalin were observed during 24 and 96 hours after hCG injection. Administration of noradrenalin increased the area under the contraction curve at 48 and 96 hours and decreased at 24 and 72 hours.

3) In low frequency (1 msec., 10 pps. stimulation for 10 sec.), decreased tonus and disappearance of spontaneous contractions were recorded frequently following the episodic contraction responding to field stimulation at 24, 48 and 72 hours after hCG treatment but these phenomena were not recognized at 96 hours. In high frequency (1 msec., 40 pps. stimulation for 10 sec.) which induced 98 percent of the maximal response, the response per every magnitude of spontaneous contractions were greater at 96 hours than at 24 hours significantly ($p=0.05$). No significant difference was observed in the magnitude of spontaneous contractions.

From these results, it is considered that res-

ponses to field stimulation correlate to receptor changes of the muscle in most degree and low frequency at 48 hours may play a role to retain eggs and that changes of response to adrenergic

stimulation during 48 and 72 hours after hCG administration may benefit the release of eggs.

(受付：昭和54年1月16日)

当院不妊外来登録患者の妊娠予後の検討

Outcome of Pregnancy of the Infertile Patient

北里大学医学部産婦人科教室

馬 嶋 恒 雄 中 居 光 生 西 島 正 博
Tsuneo MAJIMA Mitsuo NAKAI Masahiro NISHIJIMA
黒 江 美 知 子 尾 崎 周 一 前 田 徹
Michiko KUROE Shuichi OZAKI Tohru MAEDA

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

昭和46年当院開院時より昭和50年12月末までの5年間に挙児希望を主訴とし来院した患者でHSGを施行した1060例を不妊患者として登録した。このうち不妊期間2年以上の621例中妊娠症例140例(22.5%)について検討を行った。

そのうちわけは原発不妊78例(55.7%)、続発不妊62例(44.3%)であり、妊娠経過は満期産92例(76.7%)、胎児死亡1例(0.8%)、早産2例(1.7%)、自然流産24例(20.0%)、人工妊娠中絶1例(0.8%)であり、自然流産率は正常婦人のそれと大差がなかった。

不妊群、非不妊群では児体重、分娩時出血量、胎盤重量とも差がみられなかったが、不妊群において分娩がやや遷延する傾向がみられ、帝切移行率は非不妊群の約3倍を示した。このことは、不妊患者は妊娠成立過程のみならず、その最終分娩過程においても生殖能力の低下していることを示唆する。

I 緒 言

近年挙児を希望して来院する患者が年々増加する傾向にあり、不妊期間が2年未満の患者も少くない。不妊症治療の目的は妊娠を成立させ、満期分娩により正常な児を得ることにある。不妊外来の現況についての報告は多くの施設、大学病院からなされているが、妊娠成立から満期分娩までの系統的な追跡調査の報告は意外に少い。今回我々は当院不妊外来登録患者の妊娠例についてその内容を検討したので報告する。

II 対 象

昭和46年7月北里大学病院開院時より、昭和50年12月までの5年間に挙児希望を主訴として当科不妊外来を受診し、Hysterosalpingography (HSG)を施行した症例を不妊患者として登録した。(当院では患者は永久番号をもち、生涯の病歴が保存されるので年度毎に新患として登録されることはない)。登録患者数は1060例であり、これは同期間の産婦人科外来患者総数23202例の4.6%に

あたる。各症例は昭和52年5月まで follow up した。このうち妊娠例は315例(29.7%)で、今回我々はこれらのうち、初診時までの不妊期間が2年以上の621例のうちの妊娠例140例(22.5%)について検討を行った。

III 成 績

1. 年齢・不妊期間

不妊期間2年以上の621例中、原発例と続発例の比は338例(62.5%)対233例(37.5%)であり、そのうち妊娠例140例(22.5%)は原発例78例(23.1%)続発例62例(26.6%)であつた。

図1に上記621例の初診時年齢と妊娠例を示した。年齢の分布は20歳より42歳までで、患者の55.2%は20歳代であり、その妊娠率は24.1%で、30歳代の妊娠率21.0%と年代で顕著な差は認められなかった。各年齢層とも原発不妊例に比べ続発不妊例の妊娠率が高いこと、および続発例では30歳代前半でなお20歳代後半以上の妊娠率が認められていることが注目される。

図2は妊娠例140例における妊娠成立までの実質不妊

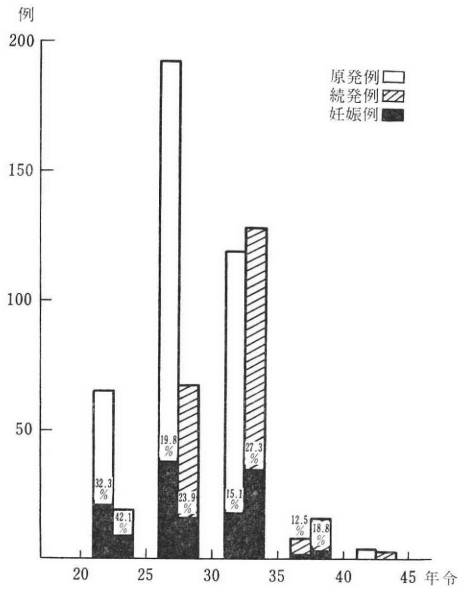


図1 原発続発不妊の初診時年齢 (621例)

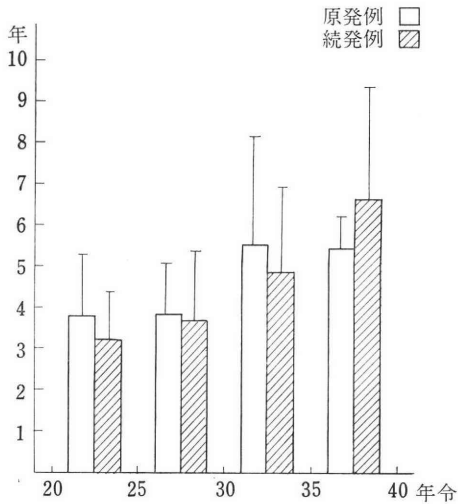


図2 実質不妊期間一年齢妊 娠例 140 例

期間と年齢で、原発例、続発例とも30歳以後では不妊期間は延長している。なお最長不妊期間は12年7カ月であった。

2. 既往症・先行妊娠

既往症では虫垂切除術が最も多く42例 (30.0%) であり、その他では開腹手術8例 (5.7%)、肺結核7例 (5.0%) などであった。

続発性不妊62例の先行妊娠の結果は自然流産22例 (35.5%)、人工中絶18例 (29.0%)、満期経膈分娩17例 (27.4%)、帝切4例 (6.5%)、早産1例 (1.6%) であ

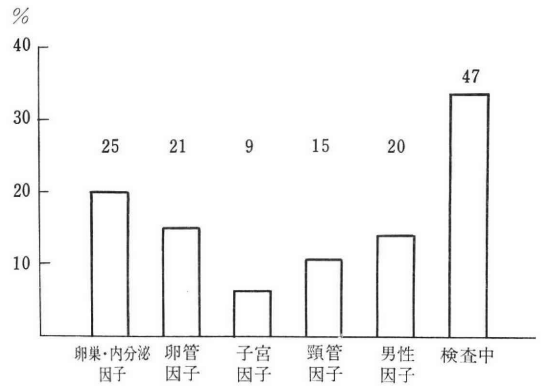


図3 不妊因子別分類 140 例

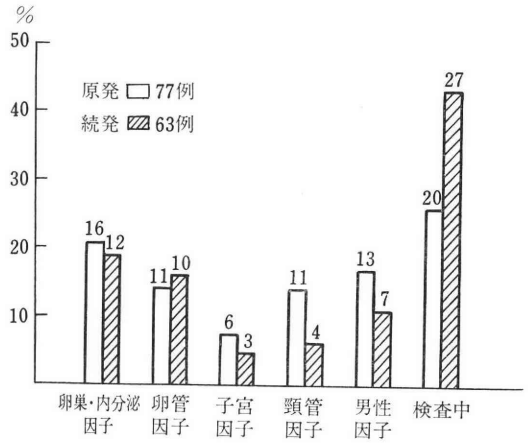


図4 不妊因子

つた。

3. 不妊因子

検査終了後、最大不妊因子を1つだけ選び図3・図4に示した。検査中妊娠の47例を除くと卵巣・内分泌因子

表1 妊娠患者の妊娠前周期の治療 140例 (重複治療を含む)

AIH	34例	24.2%
clomid・sexovid	24	17.1%
HCG	21	15.1%
progestin	13	9.2%
性交指導	8	5.7%
PMS・HMG	7	5.0%
通水	7	5.0%
卵巣嚢腫手術	3	2.1%
Strassman 手術	1	0.7%
筋腫核出術	1	0.7%
卵管開口術	1	0.7%
検査中	70	50.0%

表 2

妊娠患者の妊娠周期の治療 140例(重複治療を含む)			流産例と流産率 24例	
	例数	%	例数	%
AIH	17	12.1%	5	29.4%
clomid	7	5.1%		
性交指導	7	5.1%		
通水	6	4.2%	1	16.6%
progestin	2	1.4%		
通気	2	1.4%	1	50.0%
Huhner	2	1.4%		
PMS	1	0.7%		
HCG	1	0.7%		
無処置	92	65.7%	17	18.4%

が第1位をしめている。

4. 治療

妊娠前周期および妊娠周期の治療内容(重複治療を含む)を表1・表2に示した。

妊娠前周期には AIH 34例(24.2%), いわゆる排卵誘発剤として clomid・PMS・HMG など52例(37.1%), 手術療法6例(4.3%)などである。

表2には妊娠周期の治療とその右に流産例, 流産率を示した。AIH 妊娠では17例中5例(29.4%)と一般に言われている流産率に比べやや高い値を示したが, 排卵誘発剤使用例8例では流産例はなかった。

5. 妊娠経過

図5に妊娠の経過を示した。他医へ紹介した症例や妊娠継続中の症例を除き当科で経過を知りえた120例の妊娠経過を図6に示した。

このうち満期まで当科で follow up できた症例は胎児死亡1例を含め93例であった。

自然流産	24 (17.1%)
人工妊娠中絶	1 (0.7%)
早産	2 (1.4%)
子宮内胎児死亡	1 (0.7%)
満期産	92(65.8%)
子宮外妊娠	0
他医へ紹介 妊娠継続中	20 (14.3%)

図5 経妊娠過 140例

自然流産は24例でその流産率20.0%は正常婦人のそれと大差はないようである。人工妊娠中絶1例は, 妊娠後に高血圧症を指摘されたものである。

最後まで follow up できた子宮内胎児死亡例を含む

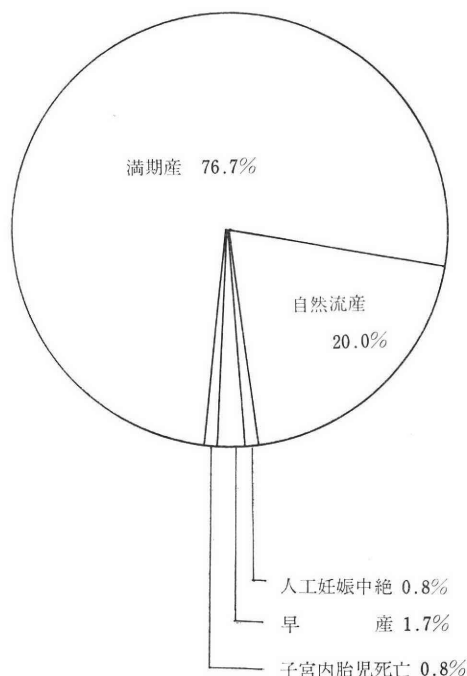


図6 妊娠経過(他医へ紹介妊娠継続中を除く)

満期産例93例の140例に対する割合を因子別にみると, 卵巣・内分泌因子28例中22例(78.6%), 子宮因子9例中7例(77.7%)をはじめとして頸管因子15例中9例(60.0%), 男性因子20例中12例(60.0%)であり, 各因子別にも6割以上の症例を追跡している(図7・図8)。

図9・図10は自然流産例にかんするものであるが, 卵巣・内分泌因子は28例中2例(7.1%)と他に比べやや低い値であり, この因子をもつ症例の流産率は低いという結果になった。

6. 分娩様式・合併症

表3に分娩様式・合併症を示した。不妊群は分娩様式

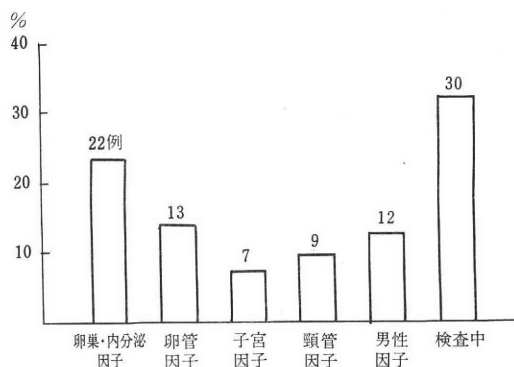


図7 不妊因子別類分満期産例 93例

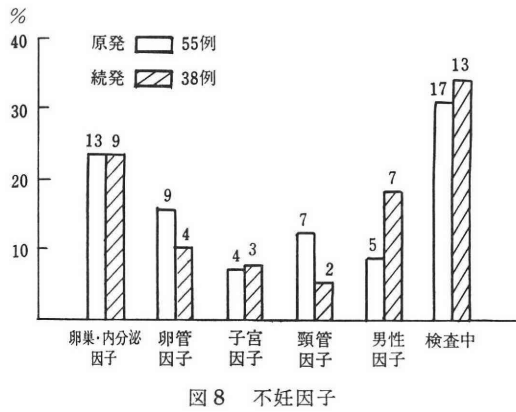


図8 不妊因子

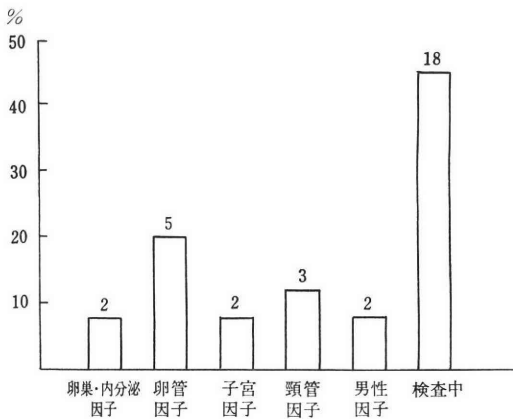


図9 自然流産 24 例

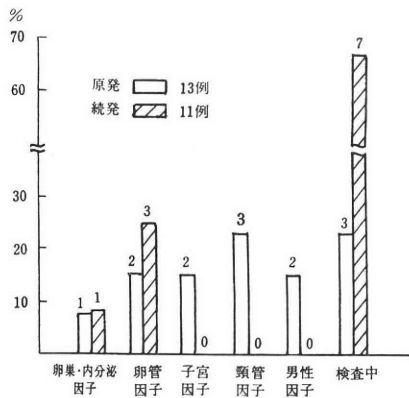


図10 自然流産

は92例，合併症では胎児死亡を含む93例で統計処理をした。対象として昭和49・50年度の非不妊群2856例をあげ比較した。不妊群では帝切率が高いことが注目され，妊娠中毒症合併がやや多いという結果になった。

7. 分娩経過・帝切率・児体重・出血量・胎盤重量
経膈頭位分娩の経過をみるために胎児死亡例を除く満

表3 分娩様式・合併症

	不妊群 (92例)	非不妊群 (昭和49・50) (2856例)
頭位 (鉗子)	74例 (80.4%)	2445例 (85.6%)
骨盤位	3 (3.3%)	65 (2.3%)
帝切	3 (3.3%)	128 (4.5%)
	12 (13.0%)	218 (7.6%)
(93例)		
妊娠中毒症	5例 (5.3%)	80例 (2.8%)
子宮筋腫合併	3 (3.2%)	18 (0.6%)
慢性腎炎	2 (2.1%)	33 (1.1%)
肺結核	1 (1.0%)	3 (0.1%)

期産92例中で，前期破水，骨盤位，帝切，その他合併症を除いた60例（初産48例，経産12例）を不妊群とし，対照として不妊症例と同日に分娩した正常婦人の sample 60例（初産48例，経産12例）を非不妊群としてすでに当院で実施している計画麻酔分娩下で両群の差を分析した。分娩経過はI-II期時間（図11），I-D（Induction-Delivery）時間（図12）の2つを指標として2群を比較した。不妊群では非不妊群に比べ，初産のI-II期時間，I-D時間，経産のI-II期時間に多少分娩が延長する傾向が見られたが，両群間に有意な差はなかった。

表4は両群の児体重，経膈頭位分娩時出血量，胎盤重量の平均値と標準偏差値を示す。

児体重と胎盤重量は合併症を除く81例（初産66例，経産15例），経膈頭位分娩時出血量は鉗子分娩も含め71例

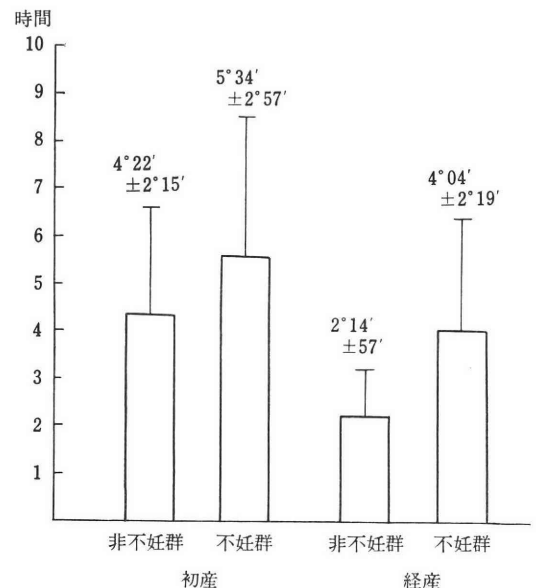


図11 I-II期時間

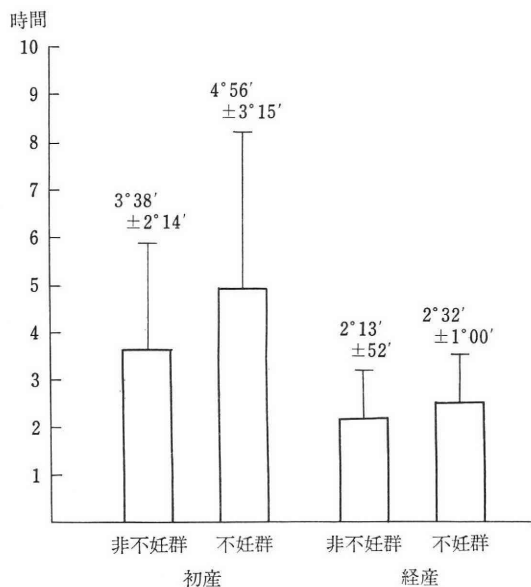


図 12 I-D 時間

(初産56例, 経産15例) について同数の正常例と比較した。不妊群の経産例に弛緩出血が1例あり, やや出血量が多くなっているが, 両群とも有意な差はなかつた。しかし帝切移行率では非不妊群の昭和49・50年の2年間全体の帝切率7.6%, 計画分娩からの帝切移行率3.8%に対し, 不妊群の計画分娩から帝切移行率は10.6%と非妊群の約3倍に増加している。

表5に不妊患者群の帝切に移行したこれらの8例を示した。症例2は人工破膜後の予防的抗生剤投与でshockを起し緊急帝切となった。症例4は誘導中低置胎盤よりの出血が続きこれも帝切となった症例である。

適応は半数の4例が分娩遷延によるものであり, その

表 4 計画分娩例における児体重・出血量・胎盤重量・帝切移行率の比較

	非不妊群		不妊群	
	初産	経産	初産	経産
児体重 (g)	3042.1 ±331.2	3105.1 ±427.1	3025.3 ±349.0	3022.4 ±342.5
経膈分娩時 出血量 (ml)	241.0 ±148.9	226.9 ±179.5	335.0 ±325.5	430.5 ±592.1
胎盤重量 (g)	618.2 ±92.3	605.0 ±109.4	585.2 ±100.1	619.2 ±108.9
計画分娩 →帝切移行例	2045 → 79		75 → 8	
帝切率	3.8%		10.6%	

うち3例は高年初産で年齢的因子も関与しているように思われる。AIH妊娠が3例あり, AIH妊娠の帝切移行率は17.6%と高率であった。

IV 考 察

不妊期間の定義はさまざまであり, 最近では1年未満の不妊期間で拳児を希望し外来を訪れる者も少くないが今回我々は初診時までの不妊期間2年以上の症例について検討を行った。妊娠成立頻度は各報告者により4~38%と大きな幅があるが, 当院では22.5%と徳田ら¹⁾のいう中間的な値であった。

不妊因子別分類では, 野嶽ら(1970)²⁾, 小畑ら(1973)³⁾, は卵管疎通性障害を不妊因子の第1位としているが, 今回我々の妊娠例の検討では金岡ら(1973)⁴⁾, 伊東ら(1976)⁵⁾の報告と同様に卵巣・内分泌因子が多かった。不妊症全体の因子別分類についての考察は他の機会にゆずるが最大不妊因子が年代と施設によって異なる点も考

表 5 不妊患者群 帝切例(8例)

No.	年齢	原発・続発	不妊期間*	身長	体重	不妊因子	週数	帝切適応	児体重	児大横径	アプガースコア	備考
				cm	kg		週		g	cm		
1	31	原発	6年8カ月	156	45	男性因子	40	分娩遷延羊水感染	2891	11.0	4	AIH 妊娠 2日間誘導
2	32	"	3年6カ月	149	55	"	38	AB-PC ショック	2880	9.4	7	AIH 妊娠
3	34	"	8年1カ月	158	48	(検査中)	39	分娩遷延	3180	—	8	2日間誘導
4	29	"	6年5カ月	158	57	頸管因子	39	後に低置胎盤	3280	9.0	9	
5	30	"	4年5カ月	156	61	卵管因子	40	分娩遷延	3342	9.6	7	卵管開口術後 2日間誘導
6	25	"	2年6カ月	155	54	卵巣・ 内分泌因子	38	CPD	3048	9.2	8	
7	27	"	2年10カ月	158	64	(検査中)	38	分娩遷延	3548	10.2	9	骨盤位
8	25	"	2年3カ月	156	51	男性因子	39	CPD	2843	9.0	9	AIH 妊娠 2日間誘導

* 最終月経までの実質不妊期間 身長・体重は非妊時のもの

慮すべきである。

妊娠例 140 例のうち自然流産は 24 例 (17.1%) であった。小畑⁸⁾、高野⁹⁾、楠田⁷⁾は不妊患者に高い流産率が認められたと報告しているが、今回我々の結果は一般に言われているところの正常婦人の流産率と大差はなかった。早産率も白水⁸⁾の報告とは異なり差がみられなかった。

多胎妊娠が話題となつている排卵誘発剤使用の満期産例では今回多胎妊娠はみられなかった。これらは症例数が少ないことも一因であり、追跡調査を続ける必要がある。

当院では既に昭和 47 年より計画麻酔分娩⁹⁾を実施している。今回はその中の不妊患者群、非不妊群との比較検討を行ったが、計画分娩により分娩誘発を実施した症例のうち帝切に移行した症例が不妊患者群で高率であったことは、分娩という生殖現象の最終過程においてもなおその生殖能力の低下を示唆するものとも考えられ、そのような観点からも検討を要するものとして注目すべきことと思われる。

児体重は 2 群間に差はなく、長期不妊患者からも特に低出生体重児が多いという傾向もないようである。

V 結 語

1) 当院開院以来より昭和 50 年まで 5 年間の不妊期間 2 年以上の不妊登録患者 621 例中妊娠例 140 例 (22.5%) について検討を行った。不妊登録患者は当院外来患者総数の 4.6% にあたる。

2) 年齢と妊娠率は 20 歳代 24.1%, 30 歳代 21.0% と顕著な差はなかった。続発不妊例の先行妊娠は正常経腔分娩が第 1 位であった。

3) AIH 妊娠は流産率 29.4%, 帝切移行率 17.6% といずれもやや高く、排卵誘発剤使用妊娠例に流産例はなかった。

4) 自然流産は 24 例 (20.0%) で正常婦人の流産率と大差はない。

5) 満期産例について、すでに当院で実施している計画麻酔分娩下で非不妊群と比較したが、不妊患者群に多少の分娩の遷延傾向が見られ、計画分娩からの帝切移行率は非不妊群に比べ有意な差が認められた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲いただいた長内国臣教授、新井正夫教授に感謝致します。

文 献

- 1) 徳田源市, 他: 産婦の世界, 14: 1475, 1962.
- 2) 野嶽幸雄, 他: 現代産婦人科大系, 9, 50, 中山書店, 1970.
- 3) 小畑 義, 他: わが教室における昭和 41~45 年の外来不妊統計. 日不妊会誌, 18: 44, 1973.
- 4) 金岡 毅, 他: 当院不妊外来における最近 2 年間の妊娠例についての検討, 特に clomid 療法を中心として. 日不妊会誌, 18: 99, 1973.
- 5) 伊東武久, 他: 最近 2 年間の当科不妊症クリニック現況. 日不妊会誌, 21: 188, 1976.
- 6) 高野 昇, 他: 当科不妊外来における妊娠例の検討. 日不妊会誌 20: 383, 1975.
- 7) 楠田雅彦, 他: 教室不妊外来における妊娠成功例の検討. 日不妊会誌, 17: 273, 1972.
- 8) 白水 功, 他: 不妊外来妊娠成功例の妊娠, 分娩経過の検討. 日不妊会誌, 23: 193, 1978.
- 9) 新井正夫: 計画無痛分娩. 産と婦: 41, 891, 1974.

Outcome of Pregnancy of the Infertile Patient

Tsuneo Majima, Mitsuo Nakai,
Masahiro Nishijima, Michiko Kuroe,
Shuichi Ozaki and Tohru Maeda

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

One thousand and sixty patients who had undergone hysterosalpingography for infertility at Kitasato University Hospital were registered from July 26, 1971, to December 31, 1975.

The outcome of pregnancy in patients infertile for more than 2 years was compared to that of a control group of patients from the same obstetric unit. Reported are the primary outcomes of 140 pregnancies out of 621 patients. Conception rates for women with primary infertility and with secondary infertility were 23% and 27% respectively.

An important finding was noted in the infertile group in that the cesarean sections (10.6%) were indicated because of cessation of progress of labor.

The control group had a cesarean section rate of 3.8%. We would like to emphasize that infertile patients have declined reproductive capacity not only at the initial process of pregnancy, but also in its terminal stage, namely the completion of delivery.

(受付: 昭和 53 年 12 月 18 日)

ヒト卵の体外受精に関する研究

Studies on the fertilization of human oocytes matured in vitro

慶応義塾大学医学部産婦人科教室 (指導: 栗原操寿教授)

岩崎 克彦

Katsuhiko IWAZAKI

Director: Obst. Gynec. Keio Univ. School of Med.

(Director: Prof. S. Kurihara)

手術症例46例よりえられた48個の卵巣より卵胞卵を採取し, in vitro で体外受精を試み, 以下の成績を得た。(1) 切開吸引法により合計163個の卵胞卵を得た。一卵巣当りの採卵数は平均3.4個, 卵胞当りの採取成功率は60.3%であった。(2) 163卵胞卵中成熟卵は53.4%, 閉鎖卵は39.2%, 処女分割卵は3.7%, 細菌感染は3.7%であった。(3) 処女分割卵は二細胞卵より桑実胚までの6個をえた。(4) 87成熟卵中, 培養後に第一極体を放出した卵は31個(35.7%), 放出までの経過時間は, 96時間以内が96.8%であった。(5) 发育卵胞数, 採卵率, 成熟卵数, 第一極体放出卵数等は, 採卵時の月経周期とは無関係である。(6) 受精は第一極体放出後でも成功する。(7) 受精成功を確認しえたのは7卵で, 第1極体放出31卵中22.6%であった。(8) 受精成功卵は培養継続し, 雌雄前核接合までが1個, 二分割卵2個, 三分割卵1個, 四分割卵2個, 桑実胚1個をえた。

緒 言

ヒトの受精現象および初期発生の実態は, ごく最近までほとんど不明の域に止まっていた。これはヒトにおける生体観察が不可能に近く, かつ適当な実験系の欠如に起因するものであり, ヒトの排卵過程や卵管内, 子宮内における, 受精, 卵分割等に関する知識は, 主として他の哺乳動物を用いた研究成果からの類推か, 手術的に偶然発見される初期分割卵の解析¹⁾によらざるをえなかった。

しかるに, 最近, 組織培養法を応用し, 卵巣より採取した卵胞卵を in vitro で培養し, 成熟後に受精せしむる方法が用いられるようになった。このような体外受精の試みは, 既に諸種の動物では応用されていたが, ヒトにおいては, G. Pincus の卵培養に関する報告^{2,3)}に鼓舞された J. Rock と M. F. Menkin が, 1944年に, Science 誌上に発表した成績が最初で, それは4個の分割卵が示されている⁴⁾。その後, L. B. Shettles⁵⁾⁶⁾, 楊⁷⁾, R. G. Edwards⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾等の報告をみるが, 未だ不明な点が多い。

おもに, ヒトの生殖生理, 病理の解明は, 今日では単

なる形而上学的研究対象たるに止まらず, 先天異常の成因解明, そして予防策の確立, また避妊, 不妊対策の改善, 開発など, 人類福祉の向上の上から, 今や功実, 不可避な課題であり¹¹⁾, さらに絨毛性腫瘍の成因究明上にも重要な意義あるものと思われる。

本研究では, 従来と若干異った条件下で培養し, かつ第一極体放出後に体外受精を試み, 培養供試卵の採取, 選択, 培養, 受精およびその後の发育等の諸過程につき検討したので, その成績につき報告する。

研究対象および方法

1. 研究対象

月経歴, 既往妊娠歴, 基礎体温曲線等より, 妊孕性を有すると思われた正常成熟女性の摘出卵巣の发育卵胞より卵を採取した。供試症例は, 昭和49年1月1日より昭和51年1月末日までに, 慶応義塾大学病院産婦人科, および済生会中央病院産婦人科にて, 開腹手術を受けた患者合計46名で, 片側あるいは両側の付属器摘除により得られた卵巣を使用した。¹⁾

2. 採卵方法 (図1)

卵巣剥出後1時間以内に, 卵巣表面を生理食塩水にて

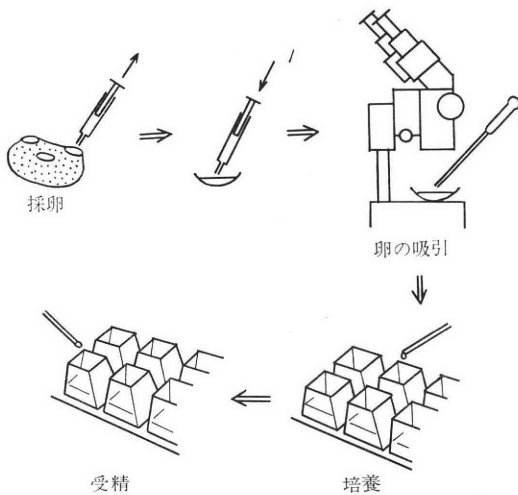


図1 実験方法模式図

十分に洗浄した後、発育卵胞に小メスにて約5mmの小切開を入れ、1mlのブルーシリンジにて卵胞内容を軽く吸引した。次に、生理食塩水を約1mlを入れた時計皿に吸引内容物を排出し、実体顕微鏡下(倍率16×)にて卵を良く観察した後、22G注射針をつけた注射器にて卵のみを吸引し、培養液中へ移した。この間の操作は、すべて無菌的に行った。

3. 培養方法

CO₂ incubator (5% CO₂ 含有) 中にて静置培養した。

培養器具としては、GIFCO社のラブテックのうち、2, 4, 8 チェンバーを適宜使用し、また一部ではシャーレ内に小型時計皿を固定し、培養した。

培養液としては以下の4種を用いた。すなわち、同人の卵胞液のみ、15% FCS 加 MEM, 20% ヒト血清あるいは FCS 加 RPMI, 20% FCS 加 HAM-F 10 などである。P.H. は7.6とし、用量は0.4ml から1.0mlの間とした。

4. 培養未受精卵の観察と受精時期

採卵直後の卵の観察は、実体顕微鏡下では倍率が低すぎ、かつしばしば培養液に泡沫を混じえることがあり、観察困難なために、培養開始後12時間後に、倒立顕微鏡で行い、成熟卵、閉鎖卵、あるいは処女生殖卵のいずれであるかを判別した(図2)。閉鎖卵であれば、この時点で以後の研究対象から除いた。

培養開始後は、12時間毎に卵の発育状態を観察し、第一極体放出の有無を確かめ、極体放出を認めた場合は、その時点で直ちに受精を行った。

5. 受精方法

1) 精子の採取

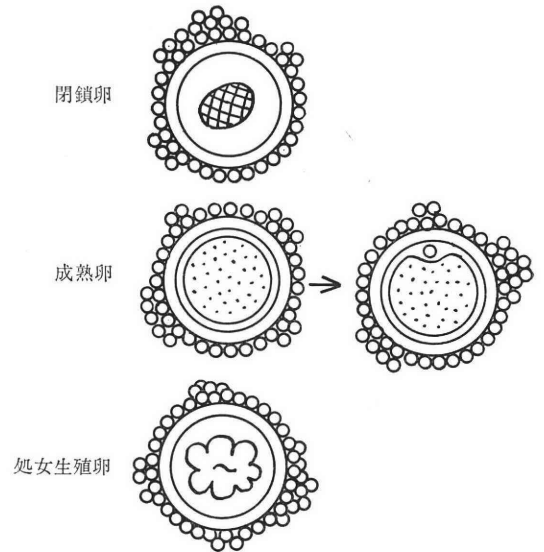


図2 卵の分類

慶応義塾大学病院産婦人科家族計画相談所において、精液検査の目的にて来院した男性より、用手法にてえられた精液を使用した。この場合、使用精子の運動率を70%以上と定めた。

2) 精漿除去と使用精子数

1~3時間室温に放置した後、遠沈(1500回転, 5分間)にて精漿を除去し、次いで生理食塩水または塩類溶液5mlを加えて遠沈、これを1~2回行い、完全に精漿を除去した後、受精対象卵と同じ培養液を加えて、精子最終濃度を $20 \times 10^4/\text{ml}$ になるよう調整した。1回の受精には、0.1ml すなわち約 2×10^4 個の精子を使用した。

3) 第一極体放出卵の採取と受精

培養中、第一極体放出を認めた場合、22G注射針をつけた注射器にて同卵を採取し、新たな培養液中に移した。これに精子調整液を0.1ml 滴下した。

6. 受精卵の培養

培養法および培養条件は、卵成熟に用いた前述3と同じ方法によつた。

7. 受精卵の観察と判定

培養開始後、12時間毎に観察した。受精が成功したか否かの判定は、受精に関する判定基準として、現在一般に承認されている次の3条件によつた^{9,12)}。

- i) 2ヶの雌雄前核の接合
- ii) 第二極体の放出
- iii) 卵細胞質内の精子尾部の確認

通常、第二分割卵は45時間以内に認められるので^{4,9,14)}、遅くとも72時間以内に分割が認められない卵は、受精不成功、発育停止と考えて、培養を中止した。

區分割の進行したものは、3～4日毎に培養液の交換を行い、分割停止に至るまで観察した。

また、本論文においては、実験成績の解析記述の便宜上、全体ないし各実験群につき、採取卵に対する全成熟卵数の割合を成熟卵率、全成熟卵数に対する第一極体放出卵数の割合を極体放出率、第一極体放出卵数に対する受精成功卵数の割合を受精成功率とし、成績を述べる。

実験成績

1. 採卵に関して

研究対象症例の年齢分布は表1に示すごとく、24～45歳にわたるが、32歳から42歳までが42例(90%)と大部分を占め、これ等の患者の卵巣より卵胞卵を採取した。

表 1 供試手術症例内訳(1) 年齢

年 齢 (歳)	例 数
20～24	1
25～29	1
30～34	4
35～39	30
40～44	9
45～	1
計	46

表 2 供試手術症例内訳(2) 手術適応疾患

手術適応疾患	例 数
子宮筋腫	35
卵巣嚢腫	1
多嚢胞性卵巣	1
上皮内癌	3
子宮頸癌	4
子宮体癌	1
絨毛上皮腫	1
計	46

手術適応となつた疾患の種類別に症例数を示すと表2のごとくで、子宮筋腫の手術時の場合が最多であつた。

実験使用卵巣は計48個で、一個の卵巣よりえられた卵子数は表3のごとく、最少1個より最多8個までであり、採卵合計数は163個、一卵巣当りの平均採卵数は3.4個であつた。

卵胞数と採卵数の関係を表9に示した11例につき検討したところ、68卵胞中より41卵が採取され、一卵胞当りの採卵率は60.3%となつた。

卵胞の発育程度(大きさ)と採卵数との関係は、直径2mm～1cm程度までの卵胞からは高率に回収され、

表 3 一側卵巣からの採卵数

一側卵巣からの採卵数	例 数
1	1
2	11
3	16
4	13
5	4
6	2
7	0
8	1
計	48

(註) 使用卵巣数は計48

表 4 採取卵の培養経過による分類

分 類	卵数	比率
成熟卵	87	53.4%
処女生殖卵	6	3.7%
閉鎖卵	64	39.2%
コンタミネイション	6	3.7%
計	163	100.0%

大きすぎる場合は、採卵はむしろやや困難であつた。

2. 第一極体放出までの培養成績

表4のごとく、細胞実質が萎縮し、閉鎖卵と判定された卵は計64個で全体の39.2%、細菌感染が6個で3.7%、処女生殖が6個、3.7%でこれらが実験不適当卵であり、合計すると76個、全体の46.6%となる。このうち、処女生殖卵を除いて培養を中止した。発育卵(実験適当卵)は87個で全体の53.4%となつた。

この発育卵の培養を続けたところ、第一極体の放出を認めた卵は31個で、全体の19.1%、発育卵中の35.6%に当たる。一方、第一極体の放出を認めなかつた卵は56個

表 5 培養成熟卵における第一極体放出成績

極体放出	卵数	比率
有	31	35.6%
無	56	64.4%
計	87	100.0%

で、全体の34.3%、発育卵中では64.4%となる(表5)。これを卵巣単位でみると、48卵巣中27卵巣で第一極体放出が認められた。

次に、第一極体放出までの培養経過時間をみると、表6のごとく31卵中27卵(87.1%)が72時間以内で、24時間以内のものも2個認められた。97時間を越えた例は、

表 6 第一極体放出までの時間

時 間	卵 数
~12	0
12~24	2
24~36	5
36~48	6
48~60	4
60~72	10
72~84	1
84~96	2
96~	1
計	31

わずかに 1 卵であった。

3. 受精成功率

表 7 第一極体放出卵に対する受精成績

分 類	卵数	比率
分割卵	7	22.6%
不分割卵	21	67.7%
コンタミネーション	3	9.7%
計	31	100.0%

第一極体放出卵31個に受精を試みた。成績は表7のごとくで、受精成功卵は7個、受精成功率は22.6%であった。

4. 受精成功卵の培養経過

受精後、時間的経過ともなう分割進行状態は、表8に示すごとくである。最終到達状態から内訳をみると、雌雄前核の接合までに止つたものが1個、二分割卵が2

表 8 受精成功卵の培養経過

症 例	年 齢	培 養 時 間										最終分割状態	
		12	24	36	48	60	72	84	96	108	120		
1	35	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	雌雄前核接合
2	27	—	②	—	—	—	—	—	—	—	—	—	二分割卵
3	39	—	②	—	④	—	—	—	—	—	—	—	四分割卵
4	41	—	—	—	③	—	④	—	⑧	—	桑	—	桑実胚卵
5	32	—	—	—	②	—	③	—	—	—	—	—	三分割卵
6	35	—	—	—	②	—	④	—	—	—	—	—	四分割卵
7	35	—	②	—	—	—	—	—	—	—	—	—	二分割卵

※ 雌雄前核接合

○ 内数字は、卵の分割状態を示す。

— は、「分割していない」又は「進行していない」ことを示す。

表 9 月経周期と採卵数及び第一極体放出との関係

症例	年齢 (歳)	疾患	月経周期 (日型)	月経第1日目より (日)	卵胞数	採卵数	極体放出 (有)	極体放出 (無)
1	42	子宮筋腫	28	1	12	8	2	6
2	34	子宮筋腫	28	3	5	2	1	1
3	35	子宮頸癌	31	5	5	4	2	2
4	41	子宮筋腫	28	6	4	2	0	2
5	36	子宮筋腫	30	8	7	2	1	1
6	27	上皮内癌	24	10	2	2	1	1
7	42	子宮筋腫	28	14	4	6	0	6
8	36	子宮頸癌	30	23	9	5	1	4
9	39	子宮筋腫	28	25	3	3	1	2
10	39	子宮筋腫	28	27	5	1	0	0
11	38	子宮筋腫	30	28	12	6	1	5
計					68	41	10	31

表 10 培養器具別にみた受精成績

	採卵数	閉鎖卵等	成熟卵	第一極体放出		受精成功
				無	有	
ラブテック 8 チェンバー	6	2	4	1	3	1
ラブテック 4 チェンバー	57	23	34	17	17	4
ラブテック 2 チェンバー	7	4	3	1	2	0
時 計 皿	30	11	19	10	9	2
計	100	40	60	29	31	7

表 11 培養液別にみた受精成績

	採卵数	閉鎖卵等	成熟卵	第一極体放出		受精成功
				無	有	
同人卵胞液	2	1	1	0	1	0
15% FCS+MEM	4	0	4	1	3	2
20% ヒト S+RPMI	3	2	1	0	1	0
20% FCS+RPMI	35	15	20	10	10	3
20% FCS+F10	56	22	34	18	16	2
計	100	40	60	29	31	7

個, 三分割卵が 1 個, 四分割卵が 2 個, 桑実胚が 1 個であつた。

雌雄前核接合を認めた例は, すでに受精後 4 時間目に観察されたが, 以後の発育は認められなかつた。

二分割卵は, 遅くとも 48 時間以内に観察されており, 3 例では 24 時間以内に確認された。

四分割までは, 72 時間以内にすべて観察された。

5. 採卵, 培養, 受精成績をめぐる二三の検討

1) 月経周期との関連性

表 9 は, 月経中より月経直前にわたる月経周期の異つた時期に手術をうけ, 採取しえた 11 例の場合について比較を試みたものである。月経期 2 例 (症例 1, 2), 増殖期 3 例 (症例 3, 4, 5) 排卵期 2 例 (症例 6, 7), 分泌期 4 例 (症例 8, 9, 10, 11) であるが, 発育卵胞数, 採卵数, 卵の種類, 第一極体放出の有無等に, 特に差は認められなかつた。

2) 培養法および培養液との関係

培養中に第一極体放出を認めた 31 卵は, 27 個の卵巣より採取された計 100 個の卵からえられたものであつた。そこでこの 100 個の卵の培養に関し, 使用した培養器具の種類別に成績を示すと, 表 10のごとくであり, 培養液の種類別に分類して示したのが表 11 である。

先ず培養器具については, 使用頻度の多かつたラブテック 4 チェンバー群と時計皿群とについて比較すると, 成熟卵率はともに 60% で, 第一極体放出率も 50% と等

しく, 受精成功率も約 23% と全く同じ成績となつており, 差を認めなかつた。これに比し, 極く少数例の経験ではあるが, ラブテック 8 チェンバーでは, 成熟卵率は 66% とほぼ類似するが, 第一極体放出率が 75% と高く, かつ受精成功率も 33% と高かつた。また受精後培養を継続し, 桑実胚までの発育に成功した例は本群に属しており, 優れた成績をえている。

一方培養液についても, 実験例の多い RPMI と HAM-F 10 について比較するに, 成熟卵率はともに約 60% で, 第一極体放出率もともに約 50% と全く差を認めなかつた。ただ受精成功率において RPMI 群 15%, F 10 群 6% と, 若干の差異がうかがわれたが, 例数も少く, 明らかでない。MEM 群は少数例にすぎないが, 成熟卵率 100%, 第一極体放出率 75%, 受精成功率 66% と極めて高く, かつ, 桑実胚まで発育しえた 1 例は, 本群に属していた。

考 案

1. 採卵をめぐる二三の問題点について

実験に用いる卵の質と量を規定する要因として, 供試症例の年齢や疾患があげられるが, 従来これに関する関心は意外に少く, 卵提供症例の年齢を記載しているのは J. Rock¹⁴⁾と楊⁷⁾の報告のみである。飯塚らは AID 症例の分析から, 高齢化にともなう妊娠率の低下を指摘しており¹⁵⁾, 本研究の場合も, 供試卵として 20~30 歳の

年齢層由来が好ましいと思われるが、入手が比較的困難である一方、卵の状態を出来るだけ規定することの配慮から、本研究では採卵の比較的容易な30~40歳の症例で、かつ十分な妊孕性ありと判定された手術適症例、特に両側卵巣に病変を認めない子宮筋腫症例を主な対象とした。しかし、本研究の究極の目的の一端が、年齢層別に卵の培養成績を比較することにあつたところから、種々な年齢層にわたるものが若干含まれた。

採卵数に関与する因子としては、(1)一卵巣当りの発育卵胞数、(2)卵胞よりの採卵率とがあげられる。従来、多数採卵例として、12個(M. F. Menkin)¹⁴⁾、16個(L. B. Shettles)¹⁶⁾などの報告があるが、多数例につき一卵巣当りの発育卵胞数や採卵数を記載した報告は少い。そこで、20歳前半より41歳までの66例について報告した楊の成績⁷⁾から著者が試算したところ、一卵巣当りの平均採卵数は2.2個となつた。これに対し、著者の成績では平均3.4個となつており、年齢および疾患が採卵に及ぼす影響は比較的少ないものと思われる。HMG、FSHの投与が発育卵胞数を増し、過剰排卵を来し易いことから、採卵前処置として好んで用いられるが、この場合でも一卵巣につき、5~10個と報告されている¹⁷⁾。

卵胞よりの採卵率に関係する主な因子としては、(1)採取方法、(2)卵胞の性状があげられる。卵巣よりの採卵率が全発育卵胞について採卵し、採取率を求めない限り、卵巣の性状や採取方法のいずれについても示標となり難いのにに対し、任意個数の卵胞につき採卵率を求めると一卵胞当りの採卵率は、少くとも卵胞性状や採取法の良否に関する適切な示標となりうると思われる。このような観点から、従来の方法につき成績をみると、楊⁷⁾は注射針による卵胞吸引法で44%の回収率を、P. C. SteptoeはHMG、HCG前処置後にある種の改良器具を用いて32.1%の採取率をあげている。その他の採卵方法としては、G. PincusやM. F. Menkinらによる卵胞切開後のピペットによる洗浄採取法^{2,14)} L. B. Shettles、楊、L. Mastroianniらによる注射針穿刺法^{7,15,18)}、P. C. Steptoe、R. G. Edwardsらの腹腔鏡を用いての改良吸引器具法などがある。ブルーシリンジを用いる方法は、P. C. Steptoeらも一時使用しており¹⁷⁾、採卵の確実性は高い。しかし、剔出卵巣においてのみ使用出来るのであり、手術中の生体より採取する場合はやや不相当である。

卵胞の性状のうち、卵胞の大きさと採卵率との関係については、しばしば指摘されてきた。すなわち、G. Pincusは3.5mm~18mmまでの卵胞から、L. B. Shettlesは3mm~16mmの卵胞から¹⁷⁾、楊は卵胞液量0.3ml以下の小卵胞より採卵率80%を⁷⁾、P. C. Steptoeは

HMG-HCG 負荷後の卵巣より、ブルーシリンジでは卵胞が7mm~10mmの大きさで、また改良吸引器具では1cm~2cmの大きさで採卵率が高い¹⁷⁾と言っている。

なお、一卵胞より複数卵の採取される場合があり、林は一卵胞内5卵の例を報告しているが¹⁹⁾、本実験でも最多で一卵胞内4卵の例を認めている。

次に、卵胞の性状の変化に関係深い要因として、採卵時期および前処置の問題があるが、楊を除く研究者達は、月経周期のうちで排卵直前に採取するのを原則としている。さらに、R. G. Edwards、P. C. Steptoeらは、第一回目の一連の受精実験の結果から、より確実な発育卵をえる目的で、月経周期の第9日目より11日目の間に、HMGを3回(1回につき225IU)、HCGを5000IU注射しているが^{10,17)}、こうした前処置はすでに楊の実験の一部にも見い出される⁷⁾。しかし、楊が月経周期と卵胞卵との形態には特に関係がないことを示唆しているように、本実験でも月経周期と卵胞数、採卵率、卵の分類などには有意差が認められなかつた。一般的には、卵の発育は月経終了をもつて開始されるように考えられているが²⁰⁾、手術中にしばしば観察されたり、またこのような月経周期と関係なく実際に発育卵胞と卵が得られるところをみると、卵および卵胞の発育と排卵現象との関係は、単なる連続的变化とはちがつた、異質的な機構が存在するように思える。

2. 採取卵の形態的分類について

採取卵の状態は、将来の体外受精の成功率を左右する重要な因子である。したがって、採取卵の状態は、慎重に観察され、分類されねばならない。この関係を最初に示したのは楊⁷⁾で、卵実質の変化により、発育卵、退化卵、処女生殖卵、変化卵と4つに大別し、さらに顆粒膜細胞の付着程度、第一極体放出の有無によつても6種類まで細分化している。一方、P. C. Steptoeは、atreticとpre-ovulatoryとnon-ovulatoryの3種にわけているが¹⁷⁾、体外受精を目的とした場合は、前者の厳密な分類よりも、後者の大別で十分と思われる。なお、楊の退化卵、処女生殖卵、変性卵、およびP. C. Steptoeのatreticは、実験不適当卵に相当するものと思われる。こうした観点から、実験不適当卵の率を従来の報告者から引用してみると、G. Pincusは60%²⁾、楊は22.8%⁷⁾、L. Mastroianniは72時間後の培養結果として43.4%¹⁸⁾、R. G. Edwardsは無前処置群で22.5%、HMG-HCG前処置群で12.4%¹⁷⁾となつている。報告者によつて非常にばらつきが大きく、本実験では46.6%と高率であるが、この原因の一端は各研究者達の判別基準に由来するものと思われる。

処女分割卵についてはL. B. Shettlesが卵胞穿刺

卵中に32分割の処女生殖卵を報告したのが最初であるが⁶⁾、林はこれが卵巣妊娠であるか真の処女生殖卵であるかの証明は無いと主張して²¹⁾、詳しい症例検討の上から、3個の処女生殖卵を報告した²²⁾。本実験では6個の処女生殖卵を発見し、2分割卵より桑実胚に至るまでの卵をえたが、基礎体温曲線がいずれも低温相であるので、培養12時間後に発見されたとはいえ、採卵時にすでにこのような状態にあつたものと考えて良いと思われる。

3. 発育卵の培養経過に関して

発育卵のうちで第一極体の放出を認めた場合を各報告者につき検討してみると、G. Pincus は卵の無処置群で9.8%、卵に精子を接触させたり加熱したりして処置した群では23.7%²⁾、楊は64.4%⁷⁾、L. Mastroianni は32.8%¹⁸⁾、R. G. Edwards は初期の無処置群で26.3%²³⁾、HMG-HCG 処置群では60.7%となつている¹⁷⁾。これは、培養方法、培養液、選択卵の種類等により、各成績間に差があるとはいえ、かなりの高率で発育が進み、分裂が進行することを示している。

次に第一極体放出までの培養時間についてみると、G. Pincus は、2例を除いてあとはすべて15時間以上、ほとんどが48時間以内と報告しており²⁾、L. B. Shettles は24時間以下と記しているが¹⁶⁾、楊は5日間まで培養を続ける必要性をといっている⁷⁾。L. Mastroianni は46~50時間以内に¹⁸⁾、R. G. Edwards は初期の文献では40~48時間以内、後期のHMG-HCG 処置群では3~18時間以内に第一極体の放出を観察している¹⁷⁾。本実験では、24時間以内には2例のみで、48時間以内に13例(44.9%)、92時間以内で27例(87.1%)の第一極体の放出を認めているところから、少くとも3日間の観察は要するものと思われる。

月経周期と第一極体放出卵との関連性については、諸家により特に追求されていないが、本実験成績からみると、採卵時期が異つていても、その後の卵培養による発育過程には、ほとんど差がないように考えられる。これは、月経周期は卵の形態に無関係との楊の成績と軌を一にするものと思われる。

4. 培養法に関する検討

培養器具に関しては、開放系ではペトリ皿(L. B. Shettles 氏³⁾) 閉鎖系では小型カレルびん(G. Pincus²⁾、J. Rock⁴⁾、楊⁷⁾) を用いた報告があるほか、角チューブ培養やリングスライド法なども紹介されている^{5,13)}。特に受精後の観察にはリングスライド法が便利であるとの見解もあるが¹³⁾、器具別による卵培養成績の比較は、従来ほとんど言及されていない。本実験のほぼ3分の2に使用したラブテックについては、これを用いた報告はない。ラブテックは、滅菌済みである点、使いすてである

点、標本作成が便利である点が特徴とされているが、このほか小型で単個の卵を扱う上に適した大きさであり、またより小型のものまで種々の大きさのものが用意されており、培養条件の検討にはなほだ都合かつ経済的である。ただし、上部とスライドガラス間の接着部が長期間の培養中に剝離したり、上部に向つての面積が小さくなつていくために、観察がやや困難であつたり、卵の処置に不便であつたりする短所がある。

培養液として最初に用いられたのは血清のみであつたが²⁾、種々の塩類溶液に血清(本人、他人、仔牛、胎児牛など)を適当な濃度で加えたもの、さらにはこれに各種ホルモン剤、抗血液凝固剤、抗生物質等を加味したのも用いられるが、卵胞液のみの場合や卵管粘膜片を加えた場合なども報告されている^{6,7,14)}。さらに、一実験中に、時間を追つて培養液を変えてみたり¹⁴⁾、卵培養時と受精後に培養液を変えるなどの方法も報告されている⁹⁾。各培養液による発育卵の状態の比較は、受精成功率で比べられている場合がほとんどであるので、これについては後述する。

培養液のP.H.は、おおむね7.2~7.8の範囲内で、卵1個当りの培養液の1回使用量は、1ml~2mlより最多で5mlである⁷⁾。本実験の0.4ml~1mlは他の報告者と比べてやや少ないが、卵自体の大きさから考えれば、十分な量と思われる。

恒温器の条件のうち、使用気体については、最初は空気のみであつたが^{2,4,6)}、最近では5% CO₂ in airの混合気体を^{9,13)}、またR. G. Edwards は5% CO₂ 5% O₂ 90% N₂の混合気体を使用している。

本実験からは、ラブテック8チェンバーに15% FCS 加MEM液での成績が優れているように思われたが、この点に関しては従来から組織培養においては細胞増殖の至適条件の1つとして、適当な植込み細胞数を用いることがあげられており、これと似て卵培養に際しては、至適容量を用いることの重要性を示唆するものとも考えられ、はなほ興味深い。今後多数例について検討したい。

5. 受精方法について

精液量については、0.7ml (J. Rock⁴⁾) 1滴 (L. B. Shettles⁶⁾) と大量を用いた報告もあるが、最近ではR. G. Edwards は最終的に8×10⁵~2×10⁶/mlに調整した精液0.05ml (精子数4×10⁴~1×10⁵) を使用している⁹⁾。臨床的には、AIHにおいてはある一定以上の精子数が要求されるが²⁴⁾、このことは体外受精にもあてはまるものと思われる。なお精子運動率については、M. F. Menkin が95%と記しているのみである⁴⁾。

受精に用いる精子の前処置については、無処置のまま受精させている報告(L. B. Shettles⁵⁾、楊⁷⁾) もある

が、精漿中には抗受精物質が存在するといわれているので、精漿除去後に精子を受精に用いた方が妊娠成功率が高いと言われている²⁵⁾。そのため、M. F. Menkin は精子を塩類溶液にて1~2回洗浄する方法を用いており、R. G. Edwards は洗浄後、さらにサルヤウサギやヒトの腔内に精子を入れ、それを再回収して受精に供している²⁾。また L. B. Shettles は、初期の実験では受精培養液中に卵管粘膜を加えたり⁵⁾、その後は卵液と頸管粘液のみの培養液中で卵を发育させた後に受精している²⁶⁾。さらに、R. G. Edwards は最近の実験では、精漿除去後、精子を卵液にて洗浄することにより受精能力の強化をはかり、受精成功率を高めている¹⁰⁾。

受精時期の問題では、L. B. Shettles が採卵培養直後に受精している以外⁵⁾、ほとんどの研究者は培養24時間ないし3日以内に受精させている^{7,8,9,14,18)}。これは发育途上にある卵を、さらに排卵直前までの状態に急速に成長せしめ、受精を確実に行わしむるためである。しかし、直視下では、卵の構造上发育状態がつかみにくく、はたして排卵直前の状態が否かは判然としがたい。このため、本実験では第一極体放出直後に受精を試みた。ヒトにおいては、精子が透明帯を貫通してから第一極体が放出されるのか、第一極体が放出されてから精子が透明帯を通過するのか不明であつた。楊は第一極体放出後の发育卵計6個について受精成功率が0%であつた結果から、受精は第一極体形成前に行う方が良いと述べている。一方 L. B. Shettles は、第一極体放出後に受精させ、最終的には胞胚を得ている²⁶⁾。R. G. Edwards 論文には、こうした記載ははつきり記されていない。本実験では、第一極体放出後の受精で7個の受精卵がえられているところから、第一極体放出後にも、受精現象は成立するものと考えられる。

受精成功率については、各報告者の比較は次のようである。M. F. Menkin は138卵中4卵で成功率は2.9%¹⁴⁾、楊は121卵中19卵で15.7%⁷⁾、林は楊の実験データに加えて、楊の言う发育卵第1型のみを101個受精させ22個(21.8%)の分割卵をえている²¹⁾。R. G. Edwards は初期の実験で191卵中7卵(3.7%)²⁾、HMG-HCG 処置群で56卵中18卵(32.1%)¹⁰⁾をえている。本実験での受精卵31卵中7卵(22.6%)に成功をみ、第一極体放出後という条件下でも、諸家の成績とほとんど変ることのない受精成功率をえた。

6. 分割卵について

受精成功卵の *in vitro* における分割に関し、現在までのところ、最も進んだ状態を報告しているのは、L. B. Shettles²⁶⁾、R. G. Edwards²⁷⁾で、胞胚までを観察している。この間の受精および卵分割の時間的経緯を

みると、先ず雌雄前核の接合は、R. G. Edwardsの成績では11.5時間前後から認められるが¹⁰⁾、本実験ではすでに4時間目に観察されている。二分割までは、各研究者の報告をまとめると、受精後18時間より45時間、三分割卵は38時間より46.5時間、四分割から八分割卵は51時間から62時間、八分割は早くても85時間以内である^{5,7,8,9,10,14)}。本実験結果でも、ほぼこれらの成績の範囲に含まれ、受精後の分割は順調にいったものと思われる。

受精成功卵の培養に用いる培養液については、楊は4種類の培養液を用いて検討し、そのうち GEPSY 液(ヒト血清10ml+Yang 液90ml+Estradiol 0.1mg+水溶性 progesterone 0.5 mg+絨毛性 gonadotropin 200 IU の組成)では受精成功率85.7%を、また EPSY 液(GEPSY 液より絨毛性 gonadotropin を除く)で53.8%と報告している⁷⁾。一方 R. G. Edwards は、20% FCS 加 HAM-F 10 培養液にて12個の受精成功卵を培養し、桑実胚以上の3個の卵をえている²⁾。本実験では、少数例ながら15% FCS 加 MEM にて好結果をえた。

稿を終るに当り、御指導御校閲いただきました栗原操寿教授、ならびに御指導御支援いただきました飯塚理八教授に、深甚の謝意を表します。また直接御指導いただきました田村昭蔵助教授、御協力いただきました小林俊文講師、済生会中央病院産婦人科、ならびに慶応義塾大学病院家族計画相談所、婦人科第一研究室の諸兄姉に厚く御礼申し上げます。

本研究の要旨は、第52回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会(東京、昭和51年6月13日)において発表した。

文 献

- 1) Hertig, A. T., Rock, J., Adamus, E. C. and Milligan, W. J.: On the preimplantation stages of the human ovum: A description of four normal and four abnormal specimens ranging from the second to the fifth day of development. *Contrib. Embryol.*, 35: 199, 1954.
- 2) Pincus, G. and Saunders, B.: The comparative behavior of mammalian eggs *in vivo* and *in vitro*. *Anato. Res.*, 75: 537, 1939.
- 3) Pincus, G.: The maturation of explanted human ovarian ova. *Am. J. Physiol.*, 126: 600, 1939.
- 4) Rock, J. and Menkin, M. F.: *In vitro* fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science*, 100, No. 2588: 105, 1944.
- 5) Shettles, L. B.: Further observation on living human oocytes and ova. *A. J. Obst.*

- Gynec., 69 : 365, 1955.
- 6) Shettles, L. B. : A morula stage of human ovum developed in vitro. *Ferti. Steril.*, 6 : 287, 1955.
 - 7) 楊 文勳 : ヒト卵胞卵の諸性状と体外受精. *日産婦誌*, 15 : 121, 1963.
 - 8) Edwards, R. G., Donahue, R. P., Baramki, T. A. and Jones, H. W. : Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. *Am. J. Obst. Gynec.*, 96 : 192, 1966.
 - 9) Edwards, R. G., Steptoe, P. C. and Purdy, J. M. : Fertilization and cleavage in vitro of preovulation human oocytes. *Nature*, 227 : 1307, 1970.
 - 10) Edwards, R. G., Bavister, B. D. and Steptoe, P. C. : Early stage of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature*, 221 : 632, 1969.
 - 11) 林 基之 : 試験管ベビー. *小児科診療*, 36 : 105, 1973.
 - 12) Edwards, R. G. and Fowler, R. E. : Human embryos in the laboratory. *Sci. Am.* 223 : 45, 1970.
 - 13) 岩城 章, 久保春海, 野沢あき子 : 最近における卵子培養成績の概況. *遺伝*, 11 : 22, 1973.
 - 14) Menkin, M. F. and Rock, J. : In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Am. J. Obst. Gynec.*, 55 : 440, 1948.
 - 15) 飯塚理八, 己斐秀豊, 小林俊文 : AID 成功率と年齢. *不妊症学*, 金原出版, p. 275, 1974.
 - 16) Shettles, L. B. : Observation on human follicular and tubal ova. *Am. J. Obst. Gynec.*, 66 : 235, 1953.
 - 17) Steptoe, P. C. and Edwards, R. G. : Laparoscopic Recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotropins. *Lancet*, 4 : 683, 1970.
 - 18) Mastroianni, L. Jr. and Noriega, C. : Observations on human ova and the fertilization process. *Am. J. Obst. Gynec.*, 107 : 682, 1970.
 - 19) 林 基之 : 妊娠成立機序. *現代産科婦人科学大系*, 14B : 3, 1973.
 - 20) 柚木祥三郎, 川上 博 : 卵巣周期と子宮内膜周期との関係. *最新婦人科学*, 文光堂, p. 80, 1968.
 - 21) 林 基之 : 人卵の受精と卵分割. *蛋白質核酸酵素*, 11 : 1096, 1966.
 - 22) Yang, W-H. and Hayashi, M. : Parthenogenesis and pseudoparthenogenesis in human follicular ova. *Asci. Med. Jour.*, 6 : 194, 1963.
 - 23) Edwards, R. G. : Maturation in vitro of mouse, sheep, pig, rhesus, monkey and human ovarian oocytes. *Nature*, 208 : 349, 1965.
 - 34) 飯塚理八, 己斐秀豊, 小林俊文 : AIH の限界. *不妊症学*, 金原出版, p. 247, 1974.
 - 25) 根来孝夫, 倉智敬一 : Capacitation の阻害と不妊. *日産婦誌*, 27 : 899, 1975.
 - 26) Shettles, L. B. : Human blastocyst grown in vitro in ovulation cervical mucus. *Nature*, 229 : 243, 1971.
 - 27) Steptoe, P. C., Edwards, R. G. and Purdy, J. M. : Human blastocysts grown in culture. *Nature*, 229 : 132, 1971.

Studies on the fertilization of human oocytes matured in vitro

Katsuhiko Iwazaki

Department of Obstetrics and Gynecology,
Keio University, School of Medicine
(Director : Professor Soju Kurihara)

One hundred and sixty three ova were collected from 48 resected ovaries of 46 patients by the method of incising and sucking follicles. Each ovary supplied about 3.4 ova; and the rate of collecting ova is 60.3 % per follicle. The ova were classified as maturing (53.4%), atretic (39.2%), parthenogenetic (3.7%) and contaminated (3.7%). 6 parthenogenetic ova were found to be at different stages, from 2 cells to morula. Eighty seven maturing ova were cultured in vitro (37°C, CO₂ in air) and first polar body was observed in 31 ova within 96 hours. These ova were inseminated after releasing the first polar body and 7 ova were successful in fertilization. These fertilized ova continued to grow in vitro, 1 ovum reaching the pronuclear stage, 2 ova 2 cells stage, 1 ovum 3 cells stage, 2 ova 4 cells stage, and 1 ovum morula stage.

(受付 : 昭和54年1月23日)



写真1 成熟卵(第1極体放出卵)

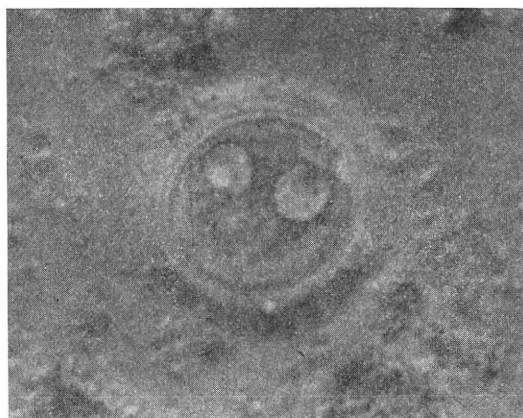


写真4 雌雄前核接合卵

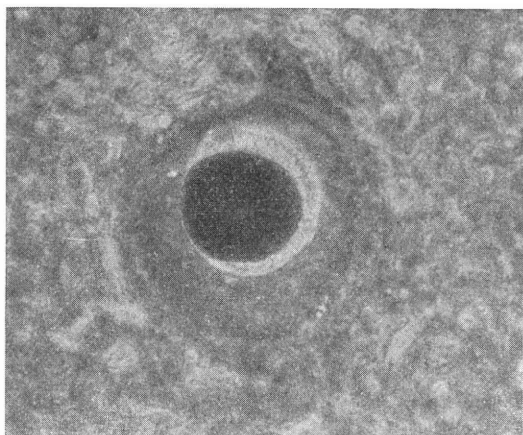


写真2 閉鎖卵

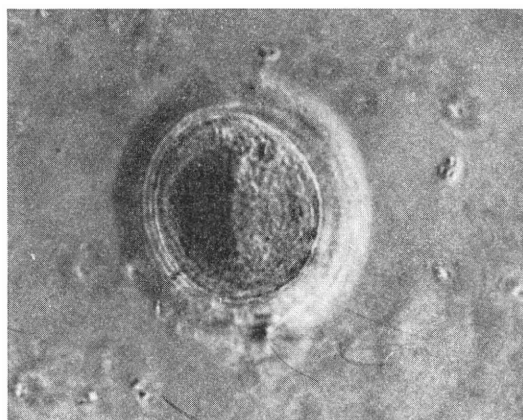


写真5 2分割卵

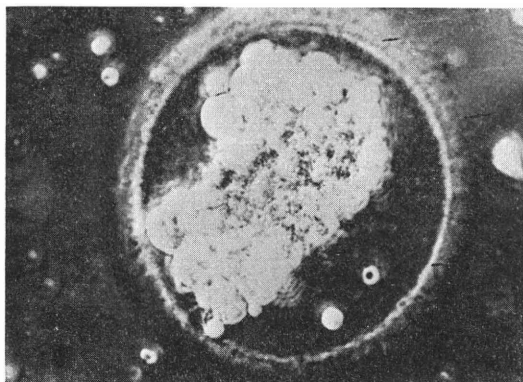


写真3 処女生殖卵

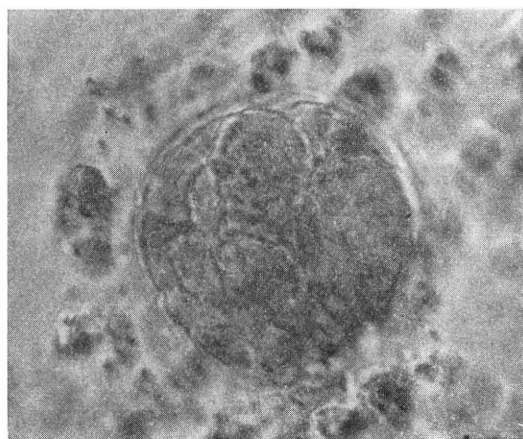


写真6 桑実胚卵

性染色体構成 XX/XO のモザイクを呈した 真性半陰陽の1例

A Case of True Hermaphroditism with XX/XO Sex Chromosome Constitution

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎淳教授)

柳 重行 片山 喬 相川 英男
Shigeyuki YANAGI, Takashi KATAYAMA, Hideo AIKAWA
Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)

千葉大学医学部第2解剖学教室 (主任: 永野俊雄教授)

永野 俊雄 外山 芳郎
Toshio NAGANO Yoshiro TOYAMA
Department of Anatomy, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. T. Nagano)

患者は初診時2カ月の戸籍上男子であり、生下時より外陰部の異常に気付かれていた。

当科に精査を希望して来院。外陰部は陰茎の大きさは正常で尿道下裂の外観を呈していた。陰囊は左右に分岐し、皺襞も認められ、左睾丸と思われるものが陰囊内上部に、右睾丸と思われるものが鼠径管上部にたろうじて触れた。性染色質は陰性で、性染色体構成は46XX/45XOのモザイクであった。試験開腹では右性腺は腹腔内にあり、子宮等女性器は存在せず、左性腺は陰囊内にあつた。男子として育てるため、両側睾丸固定術、索切除術を同時施行した。性腺生検の結果、右性腺は、Ovotestisであり、左性腺は未熟な睾丸であり真性半陰陽であることが判明した。

(1) はじめに

近年、外陰部奇形に際して、性染色体検査が一般に施行されるようになり、半陰陽の中でも稀な疾患とされていた真性半陰陽の報告は増加の傾向にある。本邦でも、すでに100例以上の報告がある。このたび、性染色体構成XX/XOのモザイクを呈する本症の1例を経験したので報告する。

(2) 症 例

患者 2カ月、戸籍上は男子
初診 [黒塗り]
主訴 外陰部の形態異常
家族歴 両親健康で近親結婚でない。同胞はなし。
既往歴 妊娠中母親がホルモン剤の投与をうけたことなく、満期正常産であつた。

現病歴 生下時より、外陰部の異常に気付いていた。某医を受診し、性染色質検査で陰性と言われ、精査を希望して当科受診となつた。

理学的所見 発育栄養ともに良好で、外陰部は、陰茎の大きさ正常、尿道下裂の外観を呈し、陰囊は左右に分岐し、発育不良なるも皺襞は認められた。左睾丸は陰囊内上部に小豆大に触れ、右睾丸は鼠径管上部にかろうじて触れる状態だつた。

一般検査成績 胸部X線、心電図とも異常なし。血算では、RBC 498×10^4 , WBC 6500, Ht 36.3%, Hb 12.5mg/dl, 血液生化学では、Na 138 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 105mEq/l, BUN 16mg/dl, Great 0.4mg/dl, GOT 47KU, GPT 18KU, LDH 305mU/ml, Al-Pase 243mU/ml。

染色体検査 末梢血による染色体構成は、46XX/45XOのモザイクを呈していた。性染色質は陰性であつ

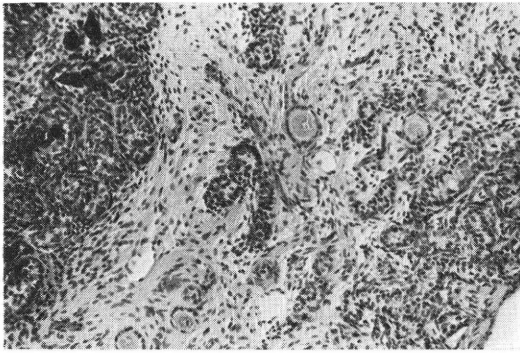


図1 右性腺の生検組織
原始卵胞の形成を認め卵巣間質の形成とともに未熟な精細管構造が混在する

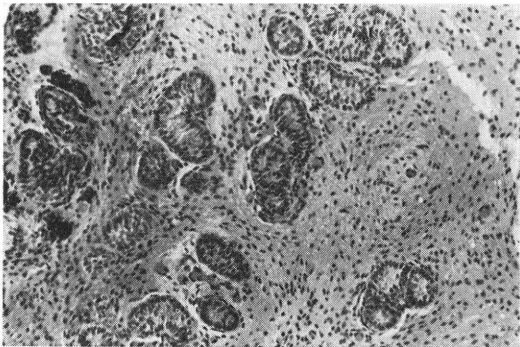


図2 左性腺の生検組織
卵巣の組織はなく未熟な精細管構造を認める

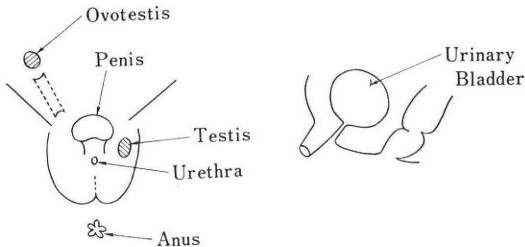


図3 本症例の内・外性器の模式図

た。

尿路X線検査 腎尿管膀胱部単純、IVP で異常なく、尿道撮影でも腔様のものは認められなかった。

以上の結果より、XXXXXXXXXX (満1歳8月) に試験開腹を施行した。

手術所見 右性腺は腹腔内にあり、肉眼上卵巣様であり、大きさは12×6.5×6 mm でヘルニアと合併していた。左性腺は、陰囊内にあり、肉眼上睾丸と思われるもので、大きさ12×7×6 mm であった。子宮等女性性器は存在しなかった。両側の性腺生検を施行し、将来男性として育てるため、両側睾丸固定術および索切除 (Nesbit

法) を施行した。

組織学的所見 右性腺は原始卵胞の形成を認め、卵巣間質の形成とともに、未熟な精細管構造も混在して見られた (図1)。左性腺は、卵巣の組織はなく、未熟な精細管構造を示していた (図2)。この結果、右性腺は、Ovotestis、左性腺は Testis である真性半陰陽であることが判明した。

患者は男子として生活しており、今後、尿道形成術を施行する予定である。図3は本症例の外陰部及び内性器を図示したものである。

(3) 考 案

真性半陰陽とは、同一個体内に卵巣および睾丸の両組織が共存している状態であり、比較的稀な疾患とされている。本邦では、前田¹⁾が、1923年に最初の報告を行って以来、1976年の竹崎ら²⁾の集計では、ちょうど100例数える。その後の報告¹²⁻¹⁸⁾及び自験例1例を加え、108例について統計的検討を加えた。その結果は次のごとくである。

① 性腺分類と養育上の性について (表1)

性腺分類は、Jones & Scott³⁾の分類が一般的であるが、Kuatzuka ら⁴⁾の報告の第3例目のように、一側性腺が Ovotestis と Testis を共存し、他側は性腺欠

表1 性腺分類と養育上の性の関係

	男	女	不明	計
I (O. T)	26	6	1	33
II (OT. OT)	11	3	0	14
III O. OT)	17	21	3	41
IV (T. OT)	10	4	0	14
V (OT. —)	4	1	0	5
VI (OT. ?)	1	0	0	1
計	69	35	4	108

除のようなものは、厳密にはこの分類にはなく、われわれも竹崎ら²⁾に習って、一側に卵巣、睾丸の両要素を有すれば [OT] と解釈した。この分類では、第I群及び第III群が多く、両群で69%を占める。W. A. van Niekerk⁵⁾も302例について検討し、第I群、第III群で60%を占めると述べている。養育上の性との関係を見ると、108例中、男子として育てられている場合が69例と多い。Jones & Scott³⁾も82例中52例が男子として育てられていると報告しており、真性半陰陽では生下時、男性型に近い外陰部を呈することが多いことを述べている。これはまた、Jost⁶⁾が述べているところの、胎生卵巣には性分化誘導力はなく、胎生睾丸から分泌される未知の

表 2 性染色体構成と性腺および養育上の性の関係 (1)

46 XX					46 XY				
	男	女	不明	計		男	女	不明	計
I	6	2	0	8	I	7	0	1	8
II	6	1	0	7	II	0	0	0	0
III	10	9	0	19	III	1	1	0	2
IV	2	1	0	3	IV	1	1	0	2
V	3	1	0	4	V	0	0	0	0
VI	0	0	0	0	VI	0	0	0	0
計	27	14	0	41	計	9	2	1	12

表 3 性染色体構成と性腺および養育上の性の関係 (2)

46XX/46XY					46XX/46XY 以外のモザイク				
	男	女	不明	計		男	女	不明	計
I	1	1	0	2	I	1(XO/XY) 2(XY/XXY)	1(XO/XY)	0	4
II	2	0	0	2	II	1(XX/XXY)	0	0	1
III	1	1	0	2	III	1(XO/XY)	1(XX/XXY)	1(XO/XX)	3
IV	0	0	0	0	IV	1(XO/XX)	0	0	1
V	0	0	0	0	V	0	0	0	0
VI	1	0	0	1	VI	0	0	0	0
計	5	2	0	7	計	6	2	1	9

Inductor が男性方向を形成するという理論が人においてもあてはまることを示していると言えよう。さらによく検討を加えれば、卵巣成分優位な第Ⅲ群のみ女子として育てられることが多い結果もこのことを裏づけている。

② 性染色体と性腺及び養育上の性について (表 2, 3)

性染色体は69例で検索されていて、XX 染色体構成が41例 (59%)、XY 染色体構成が12例 (17.4%) と多く、XX/XY のモザイクは7例 (10%) と意外と少ないに気付く。われわれの症例のような XX/XO モザイクは本邦では、1973年、田苗ら⁷⁾の報告につき2例目であり、極めて珍らしい症例である。性腺との関係を見ると、XX 染色体構成をもつものでは、約50%が、第Ⅲ群に属し、その男女の割合はほぼ等しい。XY 染色体構成をもつものでは、67%が第Ⅰ群に属し、ほとんど男子として育てられている。Jones & Scott⁸⁾の報告でも同様の傾向がみられる。性染色体と性腺の関係を見ると大島ら⁹⁾が指摘しているように、Y染色体を有する例で睾丸が独立に存在する傾向が見られるが、XX や XX/XO のように、Y染色体をもたないものが、真性半陰陽で多いことは、Y染色体が睾丸発生に必須のものかどうか疑問である。この点に関して、様々な解釈がなされていて、

Ferguson-Smith の XY Interchange 説¹⁰⁾のように性決定因子の転座がおこるといふ説や一般的に言われている、隠されたモザイク・キメラの存在説があるが、性決定因子は、他の常染色体上にあり、Y染色体にはその調節因子があることも考えられる⁸⁾。いずれにせよこれからの研究の進歩が望まれる次第である。

③ 性腺の存在位置 (表 4)

手術時確認された性腺の存在位置を見ると、卵巣は腹腔内にあることが多く、睾丸及び Ovotestis は腹腔内から陰囊あるいは陰唇部にあらゆる位置に存在するが、陰囊、陰唇部及び鼠径部では睾丸及び Ovotestis

表 4 性腺の存在位置

性腺	右	左	陰囊・陰唇	鼠径部	腹腔	計
睾丸	34	21	31	8	9	48
卵巣	23	57	5	8	55	68
Ovotestis	51	31	24	17	23	64
(-)	2	3	—	—	—	—
計	110	112	60	33	87	180

である確率が高い。このことは臨床的に重要なことで、半陰陽で XX 染色体構成を示し、鼠径部以下に性腺を触知できる場合には、真性半陰陽の可能性が大である¹¹⁾

と言われている。

本症の診断では、睪丸及び卵巣の両組織を組織学的に証明しなくてはならないが、出生時に、停留睪丸を伴う尿道下裂、二分陰囊、また、女性で鼠径部腫瘍に触れる場合は真性半陰陽の疑いもたれ検索を要する¹⁰⁾という。本症の早期診断は重要であり、Money¹¹⁾は、30カ月以後の性転換は少なからず、精神的障害をもたらすと述べている。

自験例は、生下時すでに外陰部の異常に気付き、男子として育てるため、両側睪丸固定術及び尿道下裂の第一次手術(索切除)を施行した。しかし、一側の Ovotestis については、今後その摘出の時期を十分考慮しなくてはならない。

(4) おわりに

性染色体構成 XX/XO を呈する真性半陰陽の1症例を報告し、本邦108例について統計的考察を加えた。

(御校閲頂いた島崎教授に深謝する。なお本論文の要旨は第76回日本不妊学会関東地方部会で報告した。)

文 献

- 1) 前田安之助：真性半陰陽に就きて。皮尿誌，23：701-731，1923。
- 2) 竹崎 徹，他：真性半陰陽の2例一本邦報告100例の統計的考察。泌尿紀要，22：657-668，1976。
- 3) Jones, H. W. and Scott, W. W.: Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders, second edition, Williams & Wilkins, Baltimore. 1971.
- 4) Kuwatsuka, H. et al.: Three cases of True Hermaphroditism with XX Sex Chromosome Constitution, Nishinohon J. Urol., 35: 662-671, 1973.
- 5) W. A. van Niekerk: True Hermaphroditism, Clinical Morphologic and Cytogenetic Aspects, Harper & Row, Virginia, 1974.
- 6) Jost, A.: Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones, Rec. Progr. in Homonal Reserch, 8: 379-418, 1953.
- 7) 田苗綾子，他：Y染色体の存在を確認し得なかった真性半陰陽の1例。日本小児科学会誌，77：372，1973。
- 8) 大島博幸，他：真性半陰陽の細胞遺伝学的検索：性染色体構成と性腺および導管系の分化。日泌尿会誌，65：732-740，1974。
- 9) Ferguson-Smith, M. A.: XY chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome, Lancet, 2: 475-476, 1966.
- 10) Carl, A. O. et al.: True hermaphroditism, J. Urol., 105: 586-590, 1971.

- 11) Money, J. et al.: Hermaphroditism; recommendations concerning assignment of sex, change of sex, and psychologic management. Bull. Johns Hopkins Hosp., 97: 284-300, 1955.
- 12) 松本英亜，他：真性半陰陽の3例。日泌尿会誌，67：219，1976。
- 13) 鈴木唯司，他：男性化手術を施行した真性半陰陽の双生児例。日泌尿会誌，66：613，1975。
- 14) 永井章子，平田善章：XX Karyotype を示した真性半陰陽の1例，日本小児科学会誌，80：175，1976。
- 15) 緒方二郎，他：真性半陰陽の1例，日泌尿会誌，68：409，1977。
- 16) 工藤惇三，他：真性半陰陽の1例。西日泌尿，39：107-112，1977。
- 17) 納富 寿，他：矮小陰茎を伴う真性半陰陽の1例。臨泌，30：1067-1069，1976。
- 18) 後藤俊弘，大井好忠：真性半陰陽の1例，西日泌尿，40：707-710，1978。

A Case of True Hermaphroditism with XX/XO Sex Chromosome Constitution

Shigeyuki Yanagi, Takashi Katayama,
and Hideo Aikawa

Department of Urology, School of Medicine,
Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)

Toshio Nagano and Yoshiro Toyama

Department of Anatomy, School of Medicine,
Chiba University
(Director: Prof. T. Nagano)

The patients was a 2 months old legal male who was admitted with a complaint of ambiguous genitalia. Examination of the external genitalia detected hypospadias with a well developed phallus. The scrotum was empty on the right and a small mass was palpated in the inguinal area, but on the left a small mass was palpated in the inguinal area, but on the left a small mass was palpated in the scrotum.

Sex chromatin in the buccal mucosal smear was negative and karyotype was proved to be 46 XX/45 XO. By exploratory laparotomy it was detected that no female organ existed and right gonad was existed in the intraperitoneal cavity. With a consent of the parents of the patient, chordectomy and orchiopexy were performed.

A Biopsy of the left gonad showed immature testis and the other gonad was revealed to be ovotestis.

(受付：昭和54年1月6日)

男子不妊症の臨床的観察

A Clinical Study on Male Infertility

横浜市立大学泌尿器科学教室

西村 隆一 岩崎 皓 木下 裕三
Ryuichi NISHIMURA Akira IWASAKI Yuzo KINOSHITA
野口 和美 高井 修道
Kazumi NOGUCHI Shudo TAKAI

Department of Urology, Yokohama City University
School of Medicine
(Director: Prof. S. Takai)

1973年より1977年までの5年間の当科不妊外来症例(256例)につき、臨床統計学的検討を行い以下の結論を得た。

- 1) 不妊主訴患者は男子外来患者の2.5%を占め、受診年齢は25~34歳に集中し、不妊期間は3年以内が最多であった。
- 2) 既往歴に関し、流行性耳下腺炎が最多(15%)みられたが、不妊症の原因か否かは不明である。
- 3) 無精子症例と高度乏精子症例で54.7%を占め、精液量は2.0~5.0mlが半数以上を占めた。
- 4) 辜丸生検では、精液所見の悪いもの程、造精機能低下が著明であった。
- 5) HCG刺激テストにより、無精子症の中に辜丸のテストステロン分泌機能低下症が半数近く見られた。
- 6) 乏精子症に対してATP療法を行い、16例(41%)で有効と判定され、3例の妊娠例を得た。しかし無精子症例に対するHCG療法は無効であった。

緒言

近年、泌尿器科外来における男子不妊症患者は増加の傾向にあるといわれる。我々は、今回、1973年より1977年までの5年間における横浜市立大学病院泌尿器科外来を不妊を主訴として来院した患者につき臨床統計的観察、治療効果の検討及び内分泌学的観察を行ったので、その成績を報告する。

対象及び方法

1973年より1977年までの5年間に、横浜市立大学泌尿器科外来を訪れた不妊主訴患者は、延べ256人、実数165人であった。これらにつき、外来患者頻度、来院時年齢、既往歴等の臨床統計を行い、さらに、精液所見辜丸組織所見の検討、及び治療成績それらの辜丸機能につき内分泌学的検討を試みた。

成績

① 患者数

1973年より1977年までの5年間に来院した延べ患者数は256人で、この間の外来患者総数16690人の1.5%を占め、男子外来患者数の2.5%にあたる(表1)。

② 来院時年齢

初診時における年齢は、30~34歳が最多を占め、25~34歳までをあわせると全体の80%を占める(表2)。

③ 不妊期間

結婚より来院までの不妊期間は、3年以内が最も多く27%を占め、2年以内、4年以内、5年以内の順となっている。これらで全体の70%を占めている(表3)。

④ 既往歴

流行性耳下腺炎が最多で24例あり、全体の15%となっている。また虫垂切除術やヘルニア根治術などの精路周囲手術は19例にのぼり、11.5%を占めた(表4)。

⑤ 男子不妊症の原因統計

これらの不妊を主訴として来院した患者を原因別に分類したものが表5である。石神¹⁾によれば、(1)造精機能障害89.8%、(2)精路通過障害6.8%、(3)副性器障

表 1 年度別不妊主訴患者数

年度	外来患者 総数	男子外来 患者数	不妊主訴 患者	新患者
1973	3424	2075	44(2.1%)	25
1974	3512	2171	52(2.4%)	39
1975	3435	2110	60(2.8%)	38
1976	3144	1903	56(2.9%)	36
1977	3175	1996	44(2.2%)	28
計	16690	10255	256(2.5%)	165

表 2 不妊主訴患者来院時年齢

年齢	年 度					計
	1973	1974	1975	1976	1977	
20~24	3	0	0	1	1	5
25~29	7	10	10	16	15	58
30~34	9	21	20	15	9	74
35~39	5	6	8	3	3	25
40以上	1	2	0	0	0	3
計	25	39	38	35	28	165

表 3 結婚より来院までの不妊期間

期間	年度別患者数					計
	1973	1974	1975	1976	1977	
1年未満	2	1	2	3	2	10
1~2年	6	7	8	6	7	34
2~3	6	12	10	11	5	44
3~4	3	4	3	5	4	19
4~5	2	4	6	4	2	18
5~6	0	2	2	2	5	11
6~7	1	3	1	1	0	6
7~8	0	0	2	2	0	4
8~9	1	0	1	0	0	2
9~10	0	0	0	1	1	2
10年以上	3	2	2	0	1	8
不明	1	4	1	0	1	7
計	25	39	38	35	28	165

害2.4%, (4) 性交不全1.0%と分類されており, その多くがいわゆる特発性男子不妊症の症例であり, 我々もこれと一致する. なかにはクラインフェルター症候群や類宦官症例も発見されているし, 今後, 逆行性射精や先天性両側精管欠損といったものも多く発見されるようになってくると思われる.

⑥ 精液検査

原則として4日間以上禁欲後, 用手法にて採取せし

表 4 既 往 症

疾患名	患者数
流行性耳下腺炎	24
虫垂切除術	8
鼠径ヘルニア根治術	5
睾丸炎	4
痔核手術	3
淋 疾	2
副睾丸炎	2
陰囊水腫根治術	2
睾丸固定術	1
その他	2
計	62(37.6%)

表 5 男子不妊症の原因統計

原 因	患者数
特発性男子不妊症	128
無精子症	33
乏精子症	95
クラインフェルター症候群	11
類宦官症	1
先天性両側精管欠損	1
逆行性射精	1
射精障害	3
精索静脈瘤	4

め, 室温にて30~40分放置後, 精液検査に供した. 精子数測定に基く分類は表6の如く, 精子数により, 精子数0の無精子症, 1000万/ml以下の高度乏精子症, 1000万~3000万/mlの中等度乏精子症, 3000万~6000万/mlの軽度乏精子症と分類した. 初診時の各々の実数は無精子症42例(30.2%), 高度乏精子症34例(24.5%), 中等度乏精子症28例(20.1%), 軽度乏精子症35例(25.2%)となり, 無精子症, 高度乏精子症をあわせると76例(54.7%)と半数以上を占めた(表6). また患者の精液量に関しては, 表7のごとくであり, 2~5mlがその半数以上を占めており, 精子数による差はあまり認められないが, 2.0ml以下のものは, 無精子症に多くみられた. 無精子症を除いた100例の患者の精子運動率を精子数の4段階分類と比較すると, 表8の如く高度の乏精子症になるにしたがって運動率は不良となっている.

⑦ 睾丸組織所見

睾丸組織片を切除法によって採取し, カルノア固定液で固定後, ヘマトキシリン・エオジン染色した標本について検討した. 睾丸組織像の分類は宍戸, 白井の分類⁹⁾に準じて行つた(表9). 72例に施行されたが, 無精

表 6 不妊患者精液所見

精液所見	精子濃度 ($\times 10^7/\text{ml}$)	年度別患者数					計
		1973	1974	1975	1976	1977	
無精子症	0	7	12	7	10	6	42
高度乏精子症	0~1	5	6	12	8	3	34
中等度乏精子症	1~3	4	8	7	6	3	28
軽度乏精子症	3~6	6	5	7	8	9	35
計		22	31	33	32	21	139

表 7 不妊患者の精液量と精液所見

精液所見	精液量(ml)			計
	2.0以下	2.0~5.0	5.0以上	
無精子症	13	23	6	42
高度乏精子症	1	25	8	34
中等度乏精子症	5	17	6	28
軽度乏精子症	7	22	6	35
計	26	87	26	139

高度乏精子症の患者 17 例に HCG 刺激テストを施行した。方法は、前値と 1 日 HCG 4000 単位筋注を連続 3 日施行後の血中テストステロン値を測定して検討した。測定方法は、R.I.A. により穂坂らの方法⁹⁾に準じ、テストの反応の検討は今野ら¹⁰⁾に準じた。結果は前値が正常であつて比較的反応が良好な群に対して、前値も比較的低値を示し、かつ反応の弱い群も半数近くみられた(図 1)。

⑨ 治療効果

精索静脈瘤のような手術を必要とする症例はここで省

表 8 不妊患者の精子運動率と精液所見

精液所見	精子運動率(%)					計
	0	1~25	26~50	51~75	76~100	
高度乏精子症	6	13	9	5	1	34
中等度乏精子症	2	3	8	7	8	28
軽度乏精子症	0	2	4	16	13	35
計	8	18	21	28	22	97

表 9 不妊患者の睾丸組織所見と精液所見

睾丸組織所見	精液所見				計
	無精子症	高度乏精子症	中等度乏精子症	軽度乏精子症	
正 常	0	0	1	2	3
軽度造精機能低下	1	2	2	1	6
中等度 "	2	3	6	1	12
高度 "	8	14	2	0	24
造精機能なし	25	2	0	0	27
計	36	21	11	4	72

子症及び高度乏精子症では高度の造精機能低下、もしくは造精機能を認めない症例が多く、逆に中等度乏精子症や軽度乏精子症では、造精機能低下が比較的軽度である傾向が認められた(表 9)。

⑩ HCG 刺激テスト

我々は、HCG 治療の効果に関連して、無精子症及び

き、少くとも 3 カ月以上経過を観察できた症例 56 例につき検討した。治療方法は表 10 の如く、精子数の比較的多いものや、造精機能の良好な睾丸組織を有する症例に対しては、なるべく保存的意味合いから、非内分泌物質として Adenosine Triphosphate 2Na (以下 ATP と略) 300mg/day の経口投与を行なつた。次にこれにてあまり

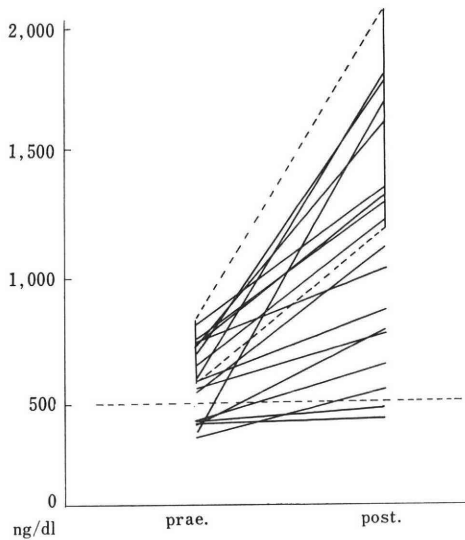


図1 不妊患者 HCG 負荷試験

表 10 治療方法

- ① 非内分泌物質
ATP (Adephos Kowa) 300mg 経口投与 3 カ月間
- ② ゴナドトロピン
HCG 2000~4000単位 筋注 1回/1~2週
- ③ 非内分泌物質+ゴナドトロピン

効果の認められなかつた症例、また高度の造精機能障害や無精子症例、及び HCG 刺激テストにて有用さを期待された症例において、HCG 2000~4000単位を1~2週間に1回筋注の治療として施行した。効果判定基準は齊藤²⁾に準じて表11の如くとした。即ち精子数3000万/ml 以上の場合は2000万/ml 以上の増加を良好と判定し、3000万/ml 以下の症例では前記の値の 1/2 の上昇でこれを判定した。また運動率は20%以上の増加で良好、10%以上の低下を不良としてその間の増減を不変とした。結果は表12、13の如くで、精子数と精子運動率いずれかで効果を認めた症例は16例(41%)あり、高度乏精子症で2例、中等度乏精子症で1例、いずれも精子数の増加と運動率の改善をみたあと妊娠に成功している。HCG を

表 12 ATP 療法の治療成績

精液所見	症例数	良好	不変	悪化	妊娠例
軽度乏精子症	7	2	5	0	0
中等度乏精子症	14	7	5	2	1
高度乏精子症	18	7	10	1	2
無精子症	5	0	5	0	0

表 13 HCG 療法の治療成績

精液所見	症例数	良好	不変	悪化	妊娠例
軽度乏精子症	0	—	—	—	—
中等度乏精子症	1	0	1	0	0
高度乏精子症	1	0	1	0	0
無精子症	10	0	10	0	0

用いた症例では、無精子症が大部分であつたが、まだ精子の出現はみえていない。

考 案

① 外来頻度:諸家によれば、^{1,3,6,7,8,9)}不妊主訴患者の男子外来患者に対する割合は、平均すると5.9~14.9%であるが、近年に至るにしたがつて10%以上の頻度が多く増えてきている。

② 年齢及び不妊期間:これも諸家の報告⁶⁻⁹⁾と一致し、30歳前後が最多で、25~34歳の者で全体の80%を占め、不妊期間は3年以内が最も多い。日本人男子の結婚平均年齢からみて妥当と思われる。又、最近では2年以内に不妊外来を訪れる者も多くなつており、我々の例でも44例(26.7%)を占めている。

③ 既往歴:最も注目されるのは、流行性耳下腺炎であり最多24例を占めるが、続発した睾丸炎の既往は少く、そのための不妊の報告¹⁰⁾もあるが、むしろ既往歴を有さぬ男子不妊症の多いことが事実であろう。

④ 精液所見:今回我々は精液量、精子濃度、精子運動率のみを検討したが、精子奇形率、精漿生化学等も重要なものとして今後検討していきたい。自然にしているも妊娠可能のボーダーラインを白井³⁾は、精液量1~2ml、精子数40~50×10⁶/ml、運動率50%以上と考え、志田¹¹⁾は、精子数40×10⁶/ml、運動率40%未満になると妊孕性

表 11 治療効果判定基準

効果判定	精子濃度		精子運動率
	30×10 ⁶ /ml 以上の症例	30×10 ⁶ /ml 未満の症例	
良好	20×10 ⁶ /ml 以上の増加	10×10 ⁶ /ml 以上の増加	20%以上の増加
不変	20×10 ⁶ /ml 未満の増減	10×10 ⁶ /ml 未満の増減	20%未満の増減
悪化	20×10 ⁶ /ml 以上の減少	10×10 ⁶ /ml 以上の減少	20%以上の減少

低下があきらかであるとしている。しかしながら治療即ち妊娠という面から考えた時、石神¹⁾は精子数 $15 \times 10^6/ml$ が人工受精可能の限界としており、小松ら¹²⁾によれば、配偶者間人工受精 (A.I.H.) の妊娠成功率は 16.2% で、その最少の精子数は $11 \times 10^6/ml$ としており、また白井³⁾の述べているごとく、女性の性機能が密接に影響してくることを考慮すれば、1つの到達点をここ 1000 万~1500 万/ml におき、積極的に A.I.H. を試みるのも 1つの方法であろうかと考える。

⑤ 睪丸組織所見：よく用いられている組織所見の分類に、市川¹³⁾の分類¹³⁾、Hotchkiss の分類¹⁴⁾、Johnsen's Score¹⁵⁾らがある。我々は白井³⁾の述べるごとく、造精機能の有無とその程度が問題であるとの観点から、表 8 の分類を用いた。当然のことながら、精細胞の保持されているものほど、精液所見も良好であり、ひいては治療に反応しうると考えられる。ただし、生検後の精子数の減少を報告した Gordon¹⁶⁾の例や、睪丸重量と組織所見の相関関係から大きさ、硬度に異常がなければ運動精子数 $11 \times 15^5/ml$ の症例には生検を行わないとした小松らの意見もあつて、その施行に際しては論議も少くない。我々は可能な限り施行するものとして、約半数程に試みている。そして精液所見と睪丸組織所見との一致せざる症例に対して、精管造影を行い、1例に先天性両側精管欠損を見出している。

⑥ 治療について：石神¹⁾は不妊症治療の方策として、確固たる治療法のない現在、最初にほとんど副作用を有しない非内分泌物質よりはじめ、徐々にホルモン物質への使用へ移行していく方法をとっている。我々も現時点ではこの方法が最良であろうと考えている。しかしながら岩動ら¹⁷⁾も述べるごとく、無精子症及び高度乏精子症の大部分が初診時、すでに妊孕性の点で見込み薄いと考えられ、これら非内分泌物質による効果を期待できるのは限られた症例であると考えられる。と同時に、我々の使用した ATP による治療に反応した症例及び妊娠した症例においても、それがその効果によるものかどうかの判定は非常に難しく、これらが非内分泌物質治療における今後の問題となろう。ただし、現在までこれら物質にみるべき副作用のない点、最初に試みてよい方法と考える。また甲状腺機能の軽度低下の乏精子症に甲状腺製剤の使用¹⁸⁾、あるいは近年における循環ホルモン剤の使用¹⁹⁾も、同様に今後の検討を待たねばならない。次にホルモン物質として古くより、性腺刺激ホルモンである HCG, HMG, PMSG. が用いられ、またテストステロンリバウンド療法¹⁹⁾が用いられている。最近では、主として婦人科領域で排卵誘発物質として使用されてきたクロミフェンや^{20, 21)}、少量のテストステロンによる治

表 14 Therapy of Male Infertility

-
- a) Medical
- 1) Thyroid Therapy
 - 2) Androgen Therapy
 - 3) Chronic Estrogen Therapy
 - 4) Interrupted Intermittent Estrogen Therapy
 - 5) Progestagens
 - 6) Corticosteroid Therapy
 - 7) Clomiphene Citrate Therapy
 - 8) Exogenous Gonadotropins
 - 9) Testosterone Rebound Phenomenon Therapy
- b) Surgical
- 1) Valicocelectomy
 - 2) Vasoepididymal Anastomosis
 - 3) Vasovasostomy
- c) Other
- 1) Use of Split Ejaculatory Specimen
 - 2) Freezing Sperm
-

(Amelar, R. D. et al 1973)

療^{22, 23)}が報告されており期待をいだかせる。しかしながら、Steinberger²⁵⁾は、これら Gonadotropin の効果の判定は難しく、また成功率も低く、症例を選ぶことによりのみ、利用価値は高いと述べているし、また、Amelar²⁴⁾は、現在までの治療法の中より (表 14)、内科的治療のうちでは効果の認められるものは、Exogenous Gonadotropin のみと述べている程である。ところで HMG. や PMSG. による治療成功の報告はなされているが、その作用が FSH 作用単独とは言い難く、LH 作用が皆無ではないと考えられる点、その作用にテストステロンの関与の可能性は否定できない。そして 1971 年 Steinberger²⁶⁾はテストステロンと FSH は一連の精子形成過程において、同じ細胞に協力的に作用するものではなく、それぞれ異なつた細胞に作用するものであり、図 2 の如く、テストステロンは第一次精母細胞の減数分裂期に、FSH は精子細胞の成熟期に作用するものであるとし、精子形成過程におけるテストステロンの重要性を唱えた。また 1972 年 DeKrester²⁷⁾は、無精子症の 1/3 に血中テストステロン値の低下と LH の上昇を、FSH の上昇と共に認めるものがあると報告。同じく 1970 年 Steinberger²⁸⁾は男子不妊症のあるものでは、第二性徴が正常でも睪丸内男性ホルモン不全の状態が考えられると述べている。以上より精子形成過程におけるテストステロンの役割りの重要性を考えると同時に、PMSG. 療法で抗体産生は必発であり¹⁷⁾、HMG 療法の高価なこともあいまつて、我々は

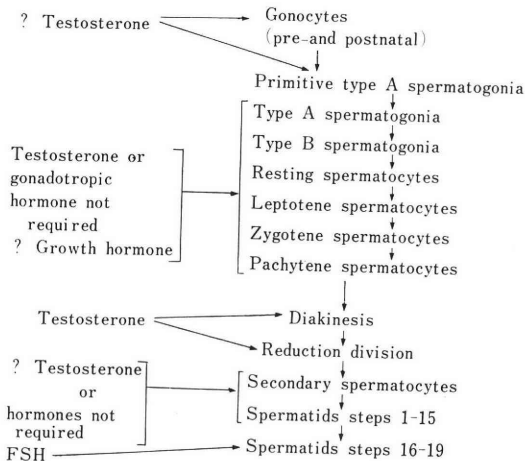


図2 Hormonal Control in the Spermatogenic Process (Steinberger, 1971)

HCG を男子不妊症治療に用いてきた。残念ながら現在まではみるべき効果が得られなかったように思われる。また大量の HCG により間質細胞機能が障害される可能性があるという1976年の公平の報告²⁹⁾もみられる。しかしながら、我々が施行した HCG 刺激テストによれば、半数例に前値血中テストステロン値が比較的低値で、その反応の悪いものが見られ、穂坂ら³⁰⁾の述べるごとく、テストステロン分泌機能低下が関与した男子不妊症の存在を示唆するものと考えられる。未だ効果的な治療法のない現在、以上の観点から、HCG 治療の効果や、ある意味では悪影響の様なものも含めて今後検討していく予定である。

結 語

1973年より1977年までの5年間に横浜市立大学病院泌尿器科外来を受診した男子不妊症患者 256 名について、臨床統計学的検討を行ない以下の結論を得た。

- 1) 不妊主訴患者は男子外来患者に対し2.5%を占め、また受診年齢は25~34歳に集中し、不妊期間は3年以上が最多であった。
- 2) 既往歴においては、流行性耳下腺炎が最多で15%みられたが、この流行性耳下腺炎が不妊症の原因か否かは不明である。
- 3) 精液検査では、無精子症と高度乏精子症で54.7%を占め、精液量は2.0~5.0ml が半数以上であった。
- 4) 睾丸生検では、精液所見の悪いもの程、造精機能低下が著明であった。
- 5) HCG 刺激テスト (HCG 4000 国際単位筋注 3 日間) により、無精子症の中に睾丸のテストステロン分泌

機能低下症が半数近くみられた。

6) 乏精子症に対して Adenosine Triphosphate 2Na (Adephos, Kowa) 300mg/日の経口投与を行い、16例 (41%) に精子数または精子運動性の改善がみられ、このうち3例の妊娠例を得た。しかし、無精子症例に対する HCG 療法は無効であった。

(本論文の要旨は第76回日本不妊学会関東地方部会において発表した)。

文 献

- 1) 石神襄次：男子不妊の治療。臨泌，31：475，1977。
- 2) 齊藤 薫：男子不妊症に関する研究。日不妊会誌，22：161，1977。
- 3) 白井将文：精子形成障害，特に男子不妊症について。臨泌，26：281，1972。
- 4) 穂坂正彦，今野 稔，西村隆一：血中 Testosterone の radioimmunoassay，横浜医学，24：47，1973。
- 5) 今野 稔，穂坂正彦，西村隆一：正常成人男子の Human Chorionic Gonadotropin 刺激による血中 Testosterone 値の変動。医学のあゆみ，87：373，1973。
- 6) 長沼弘三郎，後藤俊弘，前山泰典，岡元健一郎：男子不妊症の臨床的観察。西日泌尿，39：611，1977。
- 7) 片山 喬：男性不妊に関する2, 3の問題。千葉医学，52：225，1976。
- 8) 碓井 亜，林 睦雄，中津博，石部知行：男子不妊症の臨床的観察。西日泌尿，38：40，1976。
- 9) 平野章治，沢木 勝，大川光央，黒田恭一：男子不妊症の臨床的検討。日不妊会誌，20：11，1975。
- 10) 白井将文，竹内睦男，佐々木桂一：流行性耳下腺炎性睾丸炎後の造精機能障害について。日不妊会誌，16：14，1971。
- 11) 志田圭三：新内科学大系 44巻(内分泌疾患 V)：p. 55，中山書店，東京，1974。
- 12) 小松洋輔，友吉唯夫，岡田謙一郎，高山秀則：男子不妊症の臨床統計的観察ならびにその追跡調査成績について。日不妊会誌，14：346，1969。
- 13) 市川篤二，熊本悦明，小野田廉雄：無精子症の研究。最新医学，15：1549，1960。
- 14) Hotchkiss, R. S.: Etiology and diagnosis in the treatment of infertility in men. Charles C. Publisher, Springfield, 1952.
- 15) Johnsen, S. G.: Testicular Biopsy Count A method for reigistration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males, hormones, 1: 2, 1970.
- 16) Gordon, D. L., Barr, A. B., Herrigel, J. E., Paulsen, C. A.: Testicular biopsy in man, Fertil. Steril., 16: 522, 1965.

- 17) 岩動孝一郎, 細井康男: 男性不妊症診断治療の再評価. 産婦の世界, 28: 737, 1976.
- 18) 原 信二: 男性不妊と甲状腺, ホと臨床, 10: 850, 1962.
- 19) Lamensdorf, H., Comper, D., Begley, G.: Testosterone rebound therapy in the treatment of male infertility, Fertil. Steril., 26: 469, 1975.
- 20) Schellen, T. M. C. M., Beek, J. H. M. J.: The use of clomiphene treatment for male sterility, Fertil. Steril., 25: 407, 1974.
- 21) Paulson, D. F., Wacksman, J.: Clomiphene citrate in the management of male infertility, J. Urol., 115: 73, 1976.
- 22) Urry, R. L., Cockett, A. T. K.: Treating the subfertile male patient: improvement in semen characteristics after low dose androgen therapy. J. Urol., 115: 73, 1976.
- 23) 白井将文, 竹内睦男, 佐々木桂一: 男子不妊症に対する経口男性ホルモン剤 Mesterolone の効果について. 泌尿紀要, 18: 442, 1972.
- 24) Amelar, R. D., Dubin, L.: Male infertility, Urology. 1: 1, 1973.
- 25) Steinberger, E.: Medical treatment of male infertility, Andrologia Suppl. 8: 77, 1976.
- 26) Steinberger, E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. Physiol. Rev., 51: 1, 1971.
- 27) De Krester, D. M., Burger, H. G., Fortune, D., Hudson, B., Long, A. R., Paulsen, C. A., Taft, H. P.: Hormonal, histological and chromosomal studies in adult males with testicular disorders, J. Clin. Endocr. Metab. 35: 392, 1972.
- 28) Steinberger, E.: In the Human testis, Plenum Press. New York-London, p. 633, 1970.
- 29) 公平昭男: 停留率丸の内分泌学的研究. 日泌尿会誌, 67: 807, 1976.
- 30) 穂坂正彦, 西村隆一, 今野 稔, 岩崎 皓, 高井修道: 率丸間質細胞機能と不妊症. 産婦の世界, 27: 655, 1975.

A Clinical Study on Male Infertility

**Ryuichi Nishimura, Akira Iwasaki,
Yuzo Kinoshita, Kazumi Noguchi
and Shudo Takai**

Department of Urology, Yokohama City
University, School of Medicine
(Director: Prof. S. Takai)

A Statistical analysis was performed on infertile male patients who had visited our urology clinic for 5 years from Jan. 1973 to Dec. 1977.

1) An incidence of infertile male was 2.5 per cent as compared to the total male out-patients. Age distribution of the patients ranged mostly from 25 to 34 years old. Infertile period was most commonly distributed within 3 years after their marriage.

2) Epidemic parotitis was found most frequently (15%) in their past history. However, a clear-cut causal relationship between epidemic parotitis and the infertility was not established.

3) In semen analysis, total cases of azoospermia and severe oligospermia corresponded to 54.7 per cent of all infertile male. Semen volume of more than 50 per cent of the analysed cases ranged from 2.0 to 5.0 ml.

4) Fairly exact relationship was found between the results of semen analysis and spermatogenic activity examined by histology of testis.

5) By means of HCG. stimulating test, suppression of testicular testosterone secretion was found in nearly a half of azoospermics.

6) Drug therapy with ATP. for oligospermic patients resulted in improvement of sperm count and motility in 41 per cent with resultant 3 pregnancies. However, no improvement was obtained by the treatment with HCG. stimulation for azoospermic patients.

(受付: 昭和54年1月23日)

SELECTIVE UPTAKE OF ANTI-TESTICULAR DRUG ; ^{125}I - LABELLED DL-6-(N- α -PIPECOLINOMETHYL)-5- HYDROXY-INDANE (PMHI), BY RAT TESTES

Nobuaki FURUHASHI

Department of Obstet. & Gynecol., Tohoku University, School of Medicine,
Seiryomachi-1-ban-1-go, Sendai 980, JAPAN

V. S. FANG

Dept. of Med., The University of Chicago

Abstract: After ^{125}I -labelled DL-6-(N- α -pipecolinomethyl)-5-hydroxy-indane (^{125}I -PMHI) was injected sc to mature rats, the tissue radioactivity was higher at 4 h than 1 h in testes, epididymides, and seminal vesicles but not in other organs examined. Rats were given equal radioactivity of ^{125}I -PMHI or Na^{125}I through sc injection and sacrificed at various time intervals; the radioactivity present in isolated seminiferous tubules was significantly higher in the ^{125}I -PMHI-treated group than the Na^{125}I -treated controls at 4 h and 8 h. Incubation of subcellular fractions of seminiferous tubules with ^{125}I -PMHI in vitro failed to show any specific binding. These results suggest that the seminiferous tubules are responsible for the selective uptake of PMHI in the testes, probably through rete testis fluid.

Introduction

A single oral dose of DL-6-(N- α -pipecolinomethyl)-5-hydroxy-indane maleate (PMHI) caused subnormal fertility in the male rats with ensuing sterility (Boris, DeMartino & Trmal, 1974a) but did not interfere with normal oestrous cycles or fertility in female rats (Boris, Ng & Hurley, 1974c). The antitesticular action of PMHI was not mediated by way of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis (Boris, DeMartino & Cox, 1974b). Testicular histology study indicated that PMHI might act directly in the seminiferous tubules, presumably on Sertoli cells, affecting the spermiogenesis particularly (Fang & Anderson, 1976). The present study was carried out to locate the possible site of PMHI's noxious action on the testes in a more direct way.

Materials and Methods

Labelling of PMHI and preparation of iodo-PMHI

PMHI was generously supplied by Dr. A.

Bosis of Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, New Jersey. Since PMHI contained a phenolic ring, the compound should react with neutrophilic iodine- 125 to produce ^{125}I -iodo-PMHI by the ordinary chloramine T method (Greenwood, Hunter & Glover, 1963). We dissolved 30 μg of PMHI in 5 μl of distilled water and, added to it 2mCi of Na^{125}I and 100 μg of chloramine T (0.1 ml). The reaction proceeded for 4 min at room temperature and was stopped by adding 250 μg of sodium metabisulfite (0.1 ml). The reaction mixture was transferred onto a Sephadex G-10 column (0.9 \times 20 cm) and eluted with 0.01 M phosphatebuffered saline, pH 7.4. A typical elution profile is shown in text Figure 1. The specific radioactivity of ^{125}I -PMHI was estimated to be 20-40 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$.

4-iodo-PMHI was prepared by the same method. PMHI (30 mg) was dissolved in 5 ml of water. To it added in sequence were 12.4 mg of NaI, 1 μCi of Na^{125}I , and 100 mg of chloramine T. The reaction was carried out at room temperature for 1 h and iodo-PMHI was separated by applying the reaction mixture onto a preparative Sephadex

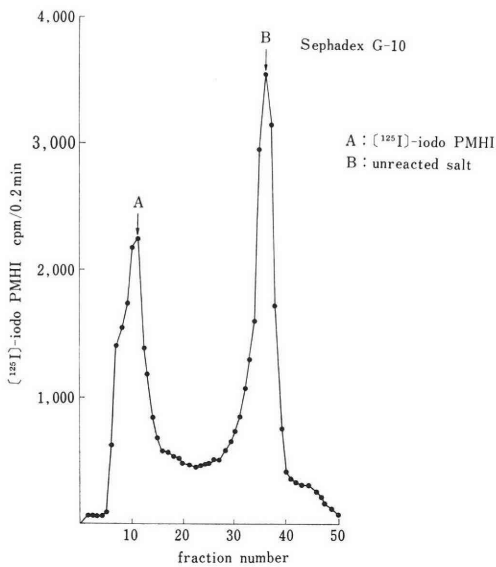


Figure 1. Sephadex G-10 chromatogram showing separation of ^{125}I -labelled PMHI (peak A) and free ^{125}I (peak B).

G-10 column, 2×60 cm, which was eluted with water. Five fractions (4 ml each) of the first radioactive peak containing the product of iodinated PMHI were combined and evaporated under vacuum to a final volume of 5 ml.

Animals

Sexually mature (49-day-old) rats of Sprague-Dawley strain were obtained from ARS/Spague-Dawley, Inc., Madison, Wisconsin. They were housed in air-conditioned animal quarters with light and dark periods alternated at 12-h intervals, 4 or 5 rats per cage, and fed Purina rat chow and water *ad libitum*. Before we used these animals for experimentation, they were treated with a few drops of saturated KI solution in their drinking water.

Effect of iodo-PMHI

Three groups of 52-day-old rats (4 rats/group) were injected sc with saline, PMHI and iodo-PMHI, respectively. Three days later, the body weight and testicular weight were recorded for each animal.

In vivo uptake of ^{125}I -PMHI

Three different in vivo uptake experiments were performed:

1. Each animal in 5 groups of male rats (4 rats/group) received a sc injection of $6.5 \times$

10^5 cpm of ^{125}I -PMHI in 0.5 ml of saline. The five groups of rats were sacrificed by decapitation at 1, 2, 4, 16 and 24 h after the injection. Beside the blood that was collected, their testes, epididymides, ventricular prostate gland, seminal vesicles, liver, lungs, and kidneys were dissected, weighed, and homogenized in proper volumes of 20% NaOH to make the tissue concentration of homogenate of 1 g/5 ml. The radioactivity in 1 ml of serum or homogenate was counted.

2. Six groups of male rats (5 rats/group) received a sc injection of 6.5×10^5 cpm of ^{125}I -PMHI or Na^{125}I in 0.5 ml of saline and sacrificed at 1, 4, and 8 h. The seminiferous tubules were separated from interstitial cells. The tubules and interstitial cells were washed twice with phosphatebuffered saline, pH 7.4, on centrifugation and then dissolved in proper volumes of 20% NaOH to make the protein concentration of 1 g/100 ml. Protein was measured by the method using Folin's reagent (Lowry, Rosebrough, Farr & Randall, 1951). The radioactivity in 1 ml of solution was counted.

3. Male rats were sacrificed 4 h after receiving a sc injection of 1×10^6 cpm of ^{125}I -PMHI. The isolated seminiferous tubules were homogenized in 10 volumes of 10 mM Tris HCl buffer, pH 7.4, containing 1.8 mM EDTA and 2 mM 2-mercaptoethanol (TEM buffer). The homogenate was processed for subcellular fractionation by discontinuous sucrose gradient ultracentrifugation at $105,000 \times g$ for 1 h (French & Ritzen, 1973). Fractions, collected at different layers, and representing the various subcellular fractions of the testicular cells, were counted for radioactivity and were determined for protein content.

In vitro uptake

Testes and kidneys from 3 male rats and ovaries from 3 female rats were extirpated. The seminiferous tubules were isolated from the testes by the method using collagenase treatment (Yamada, Yasue & Matsumoto, namely, the testes after removing the tunica were incubated in 10 ml of Ringer's buffer containing 0.01% collagenase at 37°C for 30 min. The broken tubules were washed 3 times with Ringer's buffer, 10 ml for each wash-

ing, by centrifugation at $800\times g$ for 10 min. The final pellet of tubules was homogenized in the same buffer. Kidneys and ovaries were homogenized in Ringer's buffer directly. The protein content of each homogenate was determined. Tubes containing 100–200 μg of tissue protein were incubated with 3×10^5 cpm of ^{125}I -PMHI at 37°C with constant shaking for 1, 4, and 8 h. The incubation was terminated by adding 2 ml of cold buffer and followed by repeated washings until the radioactivity with the pelet remained constant.

Results

Antitesticular effect of iodo-PMHI

The antitesticular effect of iodo-PMHI was comparable to that of PMHI as shown by the results in Table 1. Three days after a single sc injection of either PMHI (30 mg/kg) or iodo-PMHI (equivalent to PMHI 30 mg/kg), rat body weight was not different from that of the control group while the testicular weight was significantly reduced.

Tissue uptake of ^{125}I -PMHI *in vitro*

The time courses of uptake of sc injected ^{125}I -PMHI by various organs are illustrated in Fig. 2. Testes, epididymides and seminal vesicles had the highest uptake of radioactivity at 4h after injection, whereas prostate gland, lungs, liver, kidneys and serum had continuously declining radioactivity after 1h.

Rats were injected with a single dose of ^{125}I -PMHI or Na^{125}I and sacrificed at 1, 4, and 8 h to determine the radioactivity uptake in isolated seminiferous tubules and interstitial tissues (cpm/10 mg protein). Based on the averaged radioactivity uptakes at 1 h as 100%, the mean uptake of ^{125}I -PMHI in

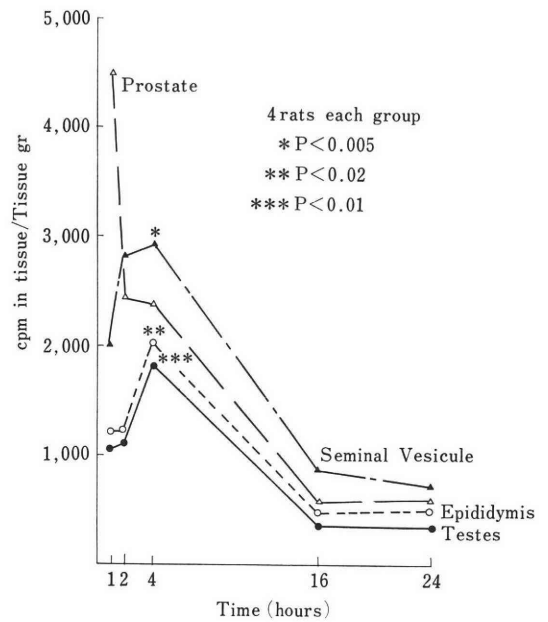


Figure 2. Selective uptake of ^{125}I -PMHI by testes, epididymides and seminal vesicles. Each point represents mean of 4 rats with variation coefficient less than 10%.

seminiferous tubules were $162\% \pm 13$ and $221\% \pm 19$ (SD) at 4 and 8 h, respectively, as shown in Fig. 3. There were slightly decreased uptake of ^{125}I -PMHI by interstitial tissue and no change in Na^{125}I uptake by both tissues at these 2 different time intervals.

When homogenate of seminiferous tubules isolated from rat 4h after sc injection of ^{125}I -PMHI was fractionated by discontinuous sucrose gradient ultracentrifugation, over 90% of the radioactivity was recovered in the uppermost layer which contained lipids. The radioactivity in this layer could not be pre-

Table 1. The Effect of PMHI and 4-iodo-PMHI on Body and Testicular Weights¹

Treatment	Body weight (g)	Testicular weight	
		(g/100 g body weight)	P ²
Control, saline 5 ml/kg, sc	220 ± 7	1.278 ± 0.060	
PMHI, 30 mg/5 ml/kg, sc	218 ± 12	0.966 ± 0.156	<0.05
iodo-PMHI, 30 mg/5 ml/kg, sc	217 ± 8	0.884 ± 0.080	<0.01

¹ Values are mean ± SD from groups of 4 rats each

² Student's *t* test

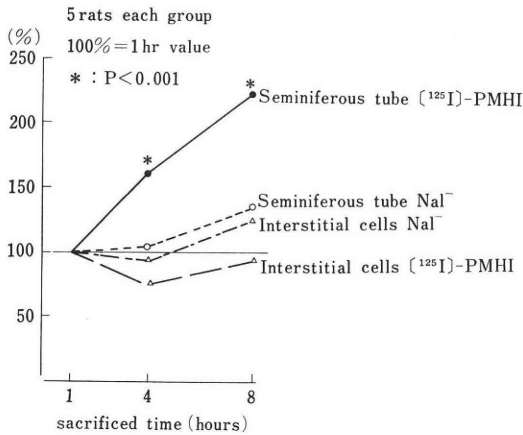


Figure 3. Uptakes of ¹²⁵I-PMHI and Na¹²⁵I by seminiferous tubules (● and ○) and by interstitial tissue (▲ and △). Each point represents mean of 5 rats with standard deviation represented by bar except the 1-h means which were assigned 100%. Only the uptakes of ¹²⁵I-PMHI by seminiferous tubules at 4 and 8 h were significantly higher than 1-h uptake (p < 0.001).

precipitated by 70% ethanol, 40% ammonium chloride, nor 20% trichloroacetic acid. These results indicated that there was no specific protein to bind the label which was taken up by the seminiferous tubules.

Tissue uptake ¹²⁵I-PMHI in vitro

When homogenates of rat seminiferous tubules, kidneys, and ovaries were incubated with ¹²⁵I-PMHI in vitro, results shown in Fig. 4 indicate that seminiferous tubule did have significantly higher uptake of the label than kidney and ovary. Furthermore, the uptakes at 4-h and 8-h incubations were significantly higher than that of 1-h incubation.

Discussion

Several lines of evidence have indicated that PMHI reduced the testicular weight and arrested spermatogenesis via a non-endocrine mechanism: Boris *et al.* (1974b) found the PMHI activity in hypophysectomized rats, which was unaffected by androgen treatment. Direct measurement of gonadotrophins and sex steroidal hormones gave an indistinguishable profile in PMHI-treated rats as compared to the controls, with the

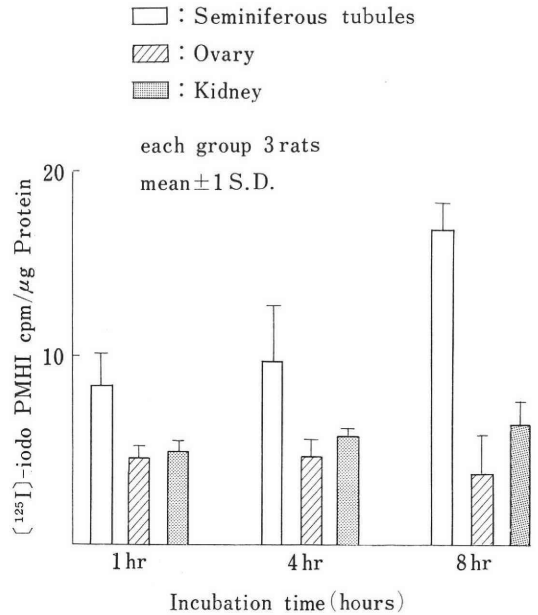


Figure 4. In vitro uptake of ¹²⁵I-PMHI by seminiferous tubule, kidney and ovary homogenates. Values are means of 3 rats with standard deviations represented by vertical bars. The uptakes of ¹²⁵I-PMHI by seminiferous tubule homogenate were significantly higher than that of kidney and ovary homogenates at all times (p < 0.01). The uptakes of ¹²⁵I-PMHI seminiferous tubule homogenate were significantly higher at 4-h and 8-h incubations than 1-h incubation (p < 0.05).

exception of a transitory elevation of serum FSH (Fang & Anderson, 1976). We recently found that zinc counteracted against PMHI to restore partially the reduced testicular weight but not the arrested spermatogenesis (Fang & Furuhashi, 1978). Since zinc clearly stimulated testosterone production in zinc-deficient men (Hartoma, Nahoul & Netter, 1977), these findings implied that the PMHI's antifertility activity was not mediated by the androgens.

In the present study, we have demonstrated a selective uptake of ¹²⁵I-labelled PMHI by testes and more specifically, by seminiferous tubules in vivo and in vitro. These results supported a notion that PMHI acted locally inside seminiferous tubules. However, we failed to identify a specific binding of PMHI by any tubular subcellular organelle or by any proteinaceous substance in the cytopla-

smic fraction. The association of PMHI with lipid components fractionated from tubular homogenate may have some relevance to the drug's activity and should be further investigated.

There are only two possible routes for substances entering seminiferous tubules: by permeating through the basement membrane and by retrograde transfer in the rat testis fluid. It has been well established that seminiferous epithelium including basement membrane constitutes the blood-testis barrier (Dym & Fawcett, 1970; Fawcett, Leak & Heidger 1970). Previous studies showed that the earliest sign of PMHI activity was on Sertoli cells, which was followed by spermatids and spermatocytes but not by spermatogonia and Leydig cells (Fang & Anderson, 1976). Therefore, it is unlikely that PMHI attacks seminiferous tubules by penetrating the blood-testis barrier. The similar time courses of ^{125}I -labelled PMHI uptake by testes, epididymides and seminal vesicles suggest that PMHI might have been absorbed by these tissues and transferred upstream, presumably in the rat testis fluid, into the tubular lumen.

The parts of this paper were presented at 3rd annual meeting of American Andrology society (Nashville, Mar. 1978).

References

- 1) Boris, A., DeMartino, L. and Trmal, T.: Permanent sterility in the male rat after a single oral dose of a pipercolinomethylhydroxyindane. *J. Reprod. Fert.* 37 : 441-442, 1974.
- 2) Boris, A., DeMartino, L. and Cox, D. C.: Further studies on the antitesticular activity of a pipercolinomethylhydroxyindane. *J. Reprod. Fert.* 38 : 395-400, 1974.
- 3) Boris, A., Ng, C. and Hurley, J. F.: Antitesticular and antifertility activity of a pipercolinomethylhydroxyindane in rats. *J. Reprod. Fert.* 38 : 387-394, 1974.
- 4) Dym, M. and Fawcett, D. W.: The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. *Biol. Reprod.* 3 : 308-326, 1970.
- 5) Fang, V. S. and Anderson, W. A.: Studies on the antitesticular action of DL-6-(N-2-pipercolinomethyl)-5-hydroxy-indane (PMHI) in the rat. *Endocrinology.* 99 : 358-370, 1976.
- 6) Fang, V. S. and Furuhashi, N.: Partial

alleviation of the antitesticular effect of pipercolinomethylhydroxyindane by zinc in rats. *J. Endocrinol.* 79 : 151-152, 1978.

- 7) Fawcett, D. W., Leak, L. V. and Heidger, P. M., Jr.: Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. *J. Reprod. Fert., Suppl.* 10 : 105-122, 1970.
- 8) French, F. S. and Ritzen, E. M.: A high-affinity androgen-binding protein (ABP) in rat testis: evidence for secretion into efferent duct fluid and absorption by epididymis. *Endocrinology.* 93 : 88-95, 1973.
- 9) Greenwodd, F. C., Hunter, W. M. and Glover, J. S.: The preparation of ^{131}I -labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem. J.* 89, 114-123, 1963.
- 10) Hartoma, T. R., Nahoul, K. and Netter, A.: Zinc, plasma androgens and male sterility. *Lancet.* ii : 1125-1126, 1977.
- 11) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265-275, 1951.
- 12) Yamada, M., Yasue, S. and Matsumoto, K.: Formation of 5α -reduced products from testosterone in vitro by germ cells from immature rats. *Acta Endocr. (kbh).* 71 : 393-408, 1972.

抗睾丸剤, DL-6-(N- α -pipercolino methyl)-5-Hydroxy indane (PMHI) のラット睾丸における選択的取り込み

古橋 信晃

東北大学医学部産科学婦人科学教室

Victor. S. FANG

シカゴ大学医学部内科内分泌科

PMHI のラットにおける抗睾丸作用については既に報告されているが、今回、さらに PMHI の作用機序について検討した。 ^{125}I -PMHI はクロラミンT法でヨード化した。 ^{125}I -PMHI 皮下注4時間後の組織内放射線活性は睾丸、副睾丸、精囊で増加した。さらに精細管と間質組織を collagenous 法によって分離し、 ^{125}I -PMHI の取り込みの差をみると、精細管における取り込みは経時的に増加した。 ^{125}I -PMHI 皮下注後4時間でラット睾丸をホモジナイズし、しよ糖勾配超遠心法によって細胞成分分画にわけたが、放射線活性は最上層のみ認められた。以上の結果より以下のことが確認された。1) 睾丸には ^{125}I -PMHI の選択的取り込みがある。2) 精細管には ^{125}I -PMHI の選択的取り込みがあるが、PMHI の抗睾丸作用を仲介するような specific binding 物質は認められなかった。

(受付: 昭和53年10月23日)

地方部会講演抄録

第81回日本不妊学会関西支部集談会

昭和53年10月14日
大阪駅前第一生命ビル好文クラブ

1. 若年未婚妊娠の一断面

山田文夫・笠原俊郎 (大阪市立母子センター)

若年未婚妊娠の増加は世界的問題となつているが、その実態を把握しにくい。演者らは昨年秋以来大阪府下数カ所の医療機関において若年未婚妊娠44例を得たので、その一断面を報告する。若年未婚妊娠の特長として、(1) 避妊知識の不十分なものが多い。(2) 衝動的性交で予防しないことが多い。(3) 多くは人工中絶される。(4) 受診時月数の大きなものが多い。(5) 術後の不摂生が考えられるなどの諸点が挙げられる。

2. 黄体機能不全症の診断と治療

高野 登・田中文平・恩田 博
友田昭二・須川 佑
(大阪市大産婦)

黄体機能不全症の不妊症における頻度は、約3分の1にも及ぶという報告もあり、着床期周辺におけるホルモン環境や、子宮内膜が注目されている。本院に、昨年1年間不妊を主訴に訪れた患者のうち、基礎体温の松本分類により黄体機能不全症と診断された155名に対し、各種薬剤による治療を試み、基礎体温上よりその改善率をみた。松本分類上B型91例、D型19例、III型19例、III'型17例、IV型6例、V型3例であつたが、Clomidは106例に投与し84例の改善、Sexovidでは85例中38例、HCGでは37例中18例、Gestagenでは19例中4例の改善をみた。これを、基礎体温上の各型でみると、B、D、III、IVなどClomidは各型にわたり好成绩であつたが、HCGではIII型以外では、治療成績は悪かつた。妊娠は16例に成功し、副作用は、Clomid投与群中2例に卵巣の腫大をみた。しかし、各症例において、周期的に一定の成績を認めないことなど、今後に残された問題は山積されている。

3. ヒト MTO (mesotubarium ovarica) の収縮性と神経支配

森本幸己・竹中 章・森川博史
岡村 均・西村敏雄
(京大医婦人)
大城 進・藤原元始 (京大医薬理)

Westman 現象として知られている排卵時の卵管采の運動に関連して、我々はヒト付属器で卵巣と卵管采を結ぶ MTO (mesotubarium ovarica) の生理学的意義を研究してきた。すでに、MTO 中に多数走行する紡錘型の細胞束が超微細構造的に平滑筋であること、摘出した MTO が in vitro で律動的自動運動を呈すること、この運動性は排卵期に亢進することを報告した。今回は、1) in vitro での MTO の運動性が排卵期に一致して最も亢進することを、更に症例数を増し統計的有意性をもつて確認した。また、2) 卵胞壁平滑筋の neurotransmitter である Norepinephrine (NE) と Acetylcholine (ACh) は、いずれも in vitro において MTO を収縮させるが、その力価は ACh ≫ NE であること、また組織化学的に ACh-esterase 活性が高いのに対し、adrenergic nerve はわずかであることから、MTO の平滑筋細胞は主として cholinergic innervation であろうとの成績を得た。

4. 犬真性半陰陽の3例について

野村紘一・藺守龍雄 (大阪府大農)

わが国における犬真性半陰陽の報告例はきわめて少ない。これまでに、3例を経験したので、これらの生殖器について報告する。

症例1 (両側性真性半陰陽, 2n=78 XX型)

パグ15カ月齢。外陰部は雌型で、やや小さな膣と發育不全の陰茎をもつ。内部生殖器は左右ともに卵精巣で、發育良好な子宮も存在する。一側の性腺には精巢上体が存在し、精巢導体とともに鼠蹊部付近に牽引されていた。

症例2 (両側性真性半陰陽, 2n=78 XX型)

コッカスパニエル11カ月齢。外陰部所見は前例とほぼ同様である。性腺は両側ともに、精巢上体と卵管をあわせて有する卵精巣であり、子宮もよく発達している。

症例3 (一側性真性半陰陽)

シェパード6カ月齢、外陰部は雌型で、よく発達し、發育不全の陰茎をもつ。性腺は一側が精巣で、他側が卵精巣である。精巣側には精巣上体ならびに輸精管が、また他側には卵管が発達している。子宮の發育は悪い。

5. ハムスター卵子を使つた豚精子の受精能獲得の検定

今井 裕・丹羽皓二・入谷 明
(京大農)

これまで演者らは、屠殺直後に生体から分離した雌豚生殖器官内で一定時間培養した豚精子が透明帯除去ハムスター卵子に侵入しうることを報告してきたが、今回の実験は、豚精子の受精能獲得に要する時間を透明帯除去ハムスター卵子を用いて検定するために行った。修正KRB液中で前培養した豚精子は卵子に侵入しなかつたが、生殖器官内で4~5.5時間精子を前培養すると、受精後1時間以内に卵子に侵入し始めた。侵入卵子は賦活化され第二成熟分裂を再開した。しかし、前培養の時間を2~3.5時間に短縮すると、受精後の侵入時期が遅延し、侵入卵率も低かつた。したがって、豚精子の受精能獲得は、分離した生殖器官内で4時間以上前培養することによつて誘起されると推察される。また、卵管よりも子宮内でより有効に誘起される傾向がみられた。

6. 不妊症への細胞性免疫の関与

1. 血中抗精子抗体保有不妊患者における細胞性精子免疫の検討

繁田 実・山本 充・長谷川昭子
香山 浩二・磯島晋三
(兵庫医大産婦)

血中抗精子抗体保有不妊患者について、精子もしくは精漿抗原に対する細胞性免疫能の検索を行った。細胞性免疫能測定系としてはLymphocyte transformation assayを用いた。

antigenとして、洗滌精子、精漿、及び精漿よりsephadex G-200, DEAE cellulose columにて精製した分画Fr. 4(精子不動化抗体に対応する抗原を含む分画)を使用した。

結果は、精子抗原に対しては、対照群処女(3例)のStimulation Index (S.I.)=1.1±0.2、抗精子抗体非保有産婦人(5例)S.I.=1.8±1.0に対し、抗精子抗体保有婦人5例中2例はS.I.=10.7及び28.3と有意に反応し他は差を認めなかつた。

精漿及び精漿抗原に対しては、対照群の処女(5例)S.I.=0.5±0.3と抑制がみられたのに対し抗体保有群は

29.3±10.5と有意高値であつた。抗精子抗体保有者は液性免疫のみならず、細胞性免疫の感作も成立している事が考えられた。

7. クロミフェンによる乏精子症の治療

大野洋介・玉舎輝彦・井出哲正
鶴崎俊秀・東山秀声・岡田弘二
(京府医大産婦)

当院不妊外来受診者の中で夫の乏精子症が不妊症の一因と考えられる27例についてクロミフェン1日25mg(実際には2日にクロミッド1錠50mg)を連続して少なくとも3カ月以上投与した。精子数は分画射精の第1分画の精液を用い2~3時間の間に測定されたものである。投与27例中、13例に精子数の増加を認め、うち1例は妊娠(未分娩)に至つた。クロミフェン療法の効果は約3カ月服用することにより一応の効果を判定し得、治療前精子数1000万/ml以上の症例に対してより効果的と考えられた。効果を認めた症例で投与を中止した場合、効果を維持する群と減少する群がみられた。3カ月投与で効果のないものに対しては、なお3カ月合計6カ月投与し効果を判定した所、有効なものもあつた。この場合の無効例についてさらに6カ月以上投与しても無効であつた。長期投与による副作用は現在のところ認められていない。

第13回日本不妊学会北陸支部総会

昭和52年12月17日
金沢大学医学部付属病院臨床第1講義室

1. 乏精子症に対するPMSG療法(第1報)

奥村良二・北川清隆・三崎俊光
宮崎公臣・黒田恭一
(金大医泌尿)

乏精子症患者に対してPMSG療法を施行し、その治療成績について検討した。

使用方法は、1回にPMSG 1000単位を週2回筋注し、20回で計2万単位をもって1クールとした。対象は1クールを終了した乏精子症患者12例で、年齢は最少26歳、最高40歳で平均33歳であつた。精子数による内訳は、1500万/ml~4000万/mlの軽症が4例、500万/ml~1500万/mlの中等症が6例、0~500万/mlの重症が2例であつた。

治療効果は1クール終了前後の精子数、運動率、精液量および飯塚の提案した妊娠係数について検討した。治

療効果判定基準は飯塚のそれに基づいて判定した。

精子数に対する治療効果は著効42%、有効33%、無効25%で減少はなく、有効率75%と著明な治療効果を認めた。しかし、運動率では無効が約60%を占め、著効と減少が17%と同数で、有効は8%にすぎず、有効率は25%と低率であった。精液量では無効が50%を占めた上著効例がなく、有効は33%で減少が17%あり、有効率は33%にとどまった。妊孕係数では著効8%、有効42%、無効50%で減少はなく、有効率50%であった。

次に、乏精子症の程度別に治療効果を検討すると、精子数では軽症は全例有効、中等症は67%に有効、重症では50%に有効で、病状の程度の軽いものほど有効率が高い傾向がみられた。しかし、運動率では逆に、軽症は全例無効であったが、重症は全例有効であった。精液量の治療効果は病状の程度とは相関が認められなかった。妊孕係数では、軽症が有効75%、中等症は50%、重症は全例無効で、乏精子症の程度が軽いほど有効率が高かった。

以上により、我々の PMSG 療法は精子数に著明な改善効果をもたらし、中等度以上の乏精子症患者の妊孕性を高めるのに有効であった。しかし、妊娠成功例はなかった。

PMSG 療法の適応基準と問題点につき若干の文献的考察を行った。

2. 過去 3 年間における不妊症統計

山本 博・山城 玄・甲藤政三
荒木克己・富田嘉昌

(金大医産婦)

1975年1月より1977年10月まで当科不妊外来を訪れた511名の挙児希望者を対象に統計的分析を行った。

挙児希望者は、年々漸増する傾向を示しており、婦人科新来患者総数に対する比率においても増加傾向が認められた。3年間を総合すると挙児希望者は、全婦人科外来患者の9.98%を占めた。

続発不妊は40.1%を占め、その最終妊娠では人工妊娠中絶を含めると流早産が59.0%に及んだ。

初診時年齢では、原発不妊では27歳にピークがあり、23歳から29歳までが73.2%を占め、続発不妊では28歳にピークがあり、25歳から32歳までが74.1%を占めた。

不妊期間は原発不妊、続発不妊でそれぞれ2年以上3年未満、3年以上4年未満が最多、前者で56.3%が2年以上5年未満、後者で62.6%が2年以上5年未満であった。また、両者あわせ2年未満が16.3%と早期受診の傾向も認められた。

原因別では、原発不妊で内分泌因子>男性因子>卵管因子>頸管因子=子宮因子、続発不妊で内分泌因子>卵管因子>頸管因子>子宮因子>男性因子という頻度順が得られたが、続発不妊でも精液検査を受けた26.7%に乏精子症が認められ、男性因子のスクリーニングの重要性が示唆された。

妊娠率は全体で15.5%だったが、因子別では内分泌因子が20.8%と最も高く、次いで卵管因子、子宮因子、頸管因子、男性因子の順に高く、最低は女性因子と男性因子が共にある群であった。治療・無治療別に見ると、治療により内分泌因子、男性因子、子宮因子には顕著に、卵管因子、女性+男性因子にも有意に妊娠率の向上が見られた。妊娠成功例における流産率は8.9%であった。

適切な原因診断とそれに対する加療により、益々妊娠率が向上していくことが示唆され、今後の不妊診療上意義ある所見に恵まれた。

3. Polycystic ovary syndrome に関する一考察

川原領一・高邑昌輔 (国立金沢産婦)

Polycystic ovary 及びその治療法としての ovarian wedge resection に関してはすでに1800年代より経験的に知られていたが、Stein & Leventhal の1935年の報告以来、いわゆる syndrome として注目されるようになり、その特異な病態に関して数多くの研究、報告がなされるようになった。その結果、単に卵巣だけの疾患ではなく、間脳下垂体卵巣系を中心とする多腺性の疾患であることが知られるに至った。また、本邦においては、臨床症状や治療効果に関して欧米のそれとの差が強調されており、問題はますます複雑化してきている。

今回、私共は polycystic ovary syndrome の症例に対して行つた ovarian wedge resection に非常に良好に反応した症例とそうでなかった症例についての ovary の状態について、各々その1症例を選び、若干の考察を試みたのでここに報告する。

その結果 polycystic ovary を physical examination, histology, therapy の効果により分類できる様である。

4. 不妊治療における A.I.H. の意義(第2報)

西野 隆・館野政也・舌野 徹
朝本明弘・林 義則・鈴木初枝
高林晴夫 (富山県立中央産婦)

不妊原因は、R.I.A. によるホルモン測定を進歩、LH-RH の臨床応用などにより、かなり明らかにされるようになってきた。一方、種々の臨床的な検索によっても原因不明の不妊例は数多い。

最近、我々はこのような原因不明不妊例に A.I.H. を施行する機会が増えてきたので、今回過去約1年半の間における A.I.H. 施行例について検討を加えたので報告する。すなわちその成績は全不妊例の約15%に A.I.H. を施行し、妊娠成功率も約15%である。妊娠成功例は、A.I.H. 施行回数極めて少い例に認められた。又、原因不明不妊例でも A.I.H. 施行例にしばしば妊娠を経験するので、このような例に A.I.H. を施行することは意義があると考え。又、A.I.H. 不成功例には黄体機能不全、高齢、子宮形態異常および肥満などが認められた。これらについても検討した。

5. Serotonin の LH および FSH 放出作用について RI 法による検討

桑原惣隆 (金医大産婦)
荒木重雄 (自治医大産婦)

視床下部における Serotonin neuronal system の下垂体性 Gonadotropin 分泌あるいは排卵機構に及ぼす影響は抑制的とする報告が多いが、一方、促進的に作用するとの報告も少数ながらあり、今なお一定の見解が示されていない。

今回は Serotonin の下垂体性 LH および FSH 分泌に及ぼす影響を血中値の RI 法測定により観察し、両者の関係をみる目的で実験を行った。

実験動物は Wistar 系雌性ラットで生後80日目より約2週間、5時より19時までの12時間の照射条件下で飼育し、4日型の性周期を示すことを確認した後、両側卵巣摘除を行い1カ月以上経て次の実験を行った。

Progesterone 20 mg と Estrogen 50 μ g とを注射し EP-Block を行い、3日後に実験に供した。なお、Estrogen 20mg 単独の下垂体抑制効果も併せて検討した。

Serotonin は生食水を Vehicle とし、1 mg/kg と 2 mg/kg の薬量を皮下注射し、60分後に Ether 麻酔後、全血を採取し、遠心にて血清分離後 Freezer に保存した。血中 LH および FSH の測定は NIH-NIAMDD

の Rat 用 Kit により行った。

血中 LH 値については去勢、Estrogen および EP-Block の場合それぞれ 326.4 ± 69.6 , 205.6 ± 35.3 および 81.5 ± 9.1 ng/ml となり、EP-Block 後 Serotonin 1 mg/kg および 2 mg/kg の投与ではそれぞれ 248.5 ± 78.4 および 285.3 ± 73.5 ng/ml であり、EP-Block 時の値の3.0~3.5倍の上昇を認めた。一方、血中 FSH 値については去勢、Estrogen および EP-Block の各群でそれぞれ 1708.0 ± 154.0 , 1482.0 ± 72.4 および 1498.3 ± 62.1 ng/ml であった。

Serotonin 1 mg/kg および 2 mg/kg 投与によりそれぞれ 1720.0 ± 116.5 および 1326.7 ± 12.7 ng/ml となり前者では14.8%の上昇、後者では11.5%の減少を示した。

以上の成績より、去勢後 EP-Block の条件下では Serotonin は LH 放出に促進的に作用し、一方、FSH 分泌に対しては投与量により少量では促進的、大量で抑制的に作用することが明らかとなった。

第77回日本不妊学会関東地方部会

昭和53年6月9日
防衛医科大学校臨床講堂

1. 腹腔妊娠について

中島寿晶・加藤宏一 (防衛医大産婦)

戦後報告された腹腔妊娠105例の文献を集めて考察した。胎児の最終発育月数は妊娠5カ月(17例)を中心とするピラミッド型のカーブと妊娠10カ月(24例)が抜き目出たパターンを描く。患者の年齢分布は30歳から34歳にピークがあり平均年齢は33.3歳であった。平均妊娠回数は1.34回、平均分娩回数は0.84回で、初産婦が57例、そのうち39例が高年初産婦であった。

前回の妊娠からの期間、または結婚してからの期間を不妊期間として見ると、記載のあるもの70例中、10年以上不妊期間があつたものが24例あつた。平均不妊期間は7.7年であつた。

既往歴については、105例中、開腹手術を受けたことがあるもの38例、ないもの55例、特記すべきものなし26例、不明12例であつた。特に結核性疾患の既往があるもの26例であつた。人工妊娠中絶の既往は9例にすぎなかつた。

術前診断は記載なきもの12例を除く93例中31例が腹腔妊娠であつた。妊娠8カ月以上の例では52%16例が腹腔妊娠と診断されていた。

胎盤の処置について記載のあるもの94例中61例が胎盤を完全に剔出している。一部もしくは全部残した33例中

8 例が再開腹を必要とした。しかし最近例 20 例中胎盤を全部剝出したものは 6 例であり、最近胎盤を残す傾向にあると考えられる。

妊娠 8 カ月以上に達した児の変形奇形については、記載されているもの 26 例中正常児 17 例、奇形児 3 例、変形児 6 例であった。

予後について見ると、児は 105 例中 13 例が生存した。男児 4 例女児 8 例不明 1 例であった。妊娠 10 カ月まで継続した 24 例中 11 例が生存している。母体は記載のないもの 3 例を除く 102 例中 8 例が死亡している。妊娠 10 カ月まで継続した 11 例中 4 例が死亡している。

2. 頸管妊娠保存手術後の妊娠例

鈴木正勝・菊池三郎・草壁 得
中江信司・小田部淳・平野和雄
(日医大産婦)

無痛性の強出血を主症状とする頸管妊娠は、従来考えられていたほど稀な疾患ではなくなっている。その治療法としては、管の組織学的構造から積極的に単純子宮全剝術を行うべきであるという意見が強い。最近我々は、腹式頸管切開術により子宮保存療法を行い、その後子宮内に妊娠し、現在特に異常なく妊娠継続中の症例を経験したので報告する。

症例：24歳の未産婦で月経歴は25日型で整。21歳の時に妊娠2カ月で人工妊娠中絶術をうけている。最終月経は昭和51年12月1日より5日間、昭和52年1月8日頃より少量の出血あり、近医にて切迫流産の治療をうけていたが、2月5日に突然無痛性の大量出血あり、頸管妊娠の疑いで当院へ入院。内診で子宮はダルマ型を呈し、頸部が超鶏卵大に膨隆しており、B-mode 検査にて子宮体部にGSを認めず、子宮下部膨隆部につぶれた様なGS像を認めた。直ちに開腹術を行い、頸管切開及び頸管内容除去術を行った。その後、昭和52年11月27日より7日間を最終月経とし妊娠。B-mode にて膀胱腹膜反転部より上方の子宮腔にGS像を認めた。5月31日現在、妊娠26週3日で子宮底23cm、特に異常なく妊娠継続中である。

現在まで頸管妊娠の保存手術後の妊娠例は4例の報告がある。

我々が保存手術を行った4例の術中出血量は、平均1000ml(200~440ml)であった。

3. 新しい流行の mini-lap 法について

柴田直秀・宮崎 憲・宮崎知子
小島栄吉 (東邦大・産婦)

抄録未着

4. キナクリンによる卵管閉塞法について

宮崎知子・宮崎 憲・柴田直秀
(東邦大・産婦)

抄録未着

5. ヒステロスコピーによる卵管子宮口形態について

石塚文平・浜田 宏
(聖マリアンナ医大産婦)
飯塚理八(慶大産婦)

ヒステロスコピーにおいては卵管子宮口の観察が基本的に重要であるが、その形態分類には子宮腔拡張に伴う形態変化、性周期、解剖学的位置による問題などの困難性がありなされていない。

今回我々は卵管子宮口を1個の ostium として考えず、内膜面の陥凹、比較的はっきりした辺縁構造を持つ部分および小開口部像または小陰影の3部分より構成されるものとして考え、それぞれ仮に前外口洞、外口、内口と名付けた。

それら3種の基本構成因子の組み合わせにより卵管子宮口をA~Eの5型に分類した。

すなわちA型(前外口洞+外口+内口)、B型(前外口洞+外口)、C型(外口+内口)、D型(外口)、E型(前外口洞+内口)で出現率はそれぞれ15%、39%、17%、28%、1%であった。

又 water-rinsing type のヒステロステピーでは子宮底部は他の壁面から独立して溝状に観察されることが多く、この像を子宮底溝と名付けたが、これが観察される場合、卵管子宮口は常にその溝内に存在した。

各卵管子宮口構成因子、子宮底溝ともその形態にはかなりの variety が存在した。

また前外口洞と子宮底溝には移行型が存在した。

また同一子宮左右卵管子宮口型は一致する確率の高い事が示された。

6. 卵胞期後期における卵巣静脈血中の各種ホルモン濃度について

浅井義彦・植村次雄・白須和裕
鈴木直行・塩島令儀

(横浜市大産婦)

末梢血中ホルモン濃度の報告は、数多く見られるが、卵巣静脈血中ホルモン濃度の報告は余りない。今回私達は正常月経周期を持つ婦人15名の末梢血、両側卵巣静脈血中の Estradiol (E₂) Progesterone (P) 17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP) 20 α -dihydroprogesterone

(20-OHP)を LH, FSH と共に RI 法にて測定し、内膜所見, BBT, 末梢血濃度より月経周期における日附けを試み、それ従つて両側卵巣静脈血中の各種ホルモンの動態を経日的に追跡してみた。測定されたホルモンは末梢血濃度より、卵巣静脈血濃度の方が高かつた。E₂ は卵胞期前期より、卵巣静脈血中濃度は上昇し、排卵期に減少するが、黄体形成と共に P 分泌が上昇すると、それに伴つて又上昇する傾向が見られた。P は 20-OHP と、よく相関し、黄体を含有しない卵巣側から採取した試料にも、なお有意な P 分泌を示唆する成績を得た。又卵胞期にも P 分泌を示唆する成績を得た。17-OHP は、E₂, P に比してその変動は小さく、卵胞期においては 17-OHP は P より高く、黄体期になるとこの関係は逆になる成績を得た。又排卵期、LH の上昇に伴い E₂ の減少が見られ、逆に 17-OHP が上昇する成績を得た。この事は排卵期における 17-OHP の産生に卵巣が関与しているものと思われる。

7. スナネズミの卵子におけるグリコゲン及びホスホリラーゼの組織化学的検出

新村末雄・石田一夫 (新潟大農畜)

スナネズミの卵子に含まれているグリコゲン顆粒を組織化学的に検出して、1細胞期から胞胚期までの発生過程における量的変化を観察し、あわせて Phosphorylase 及び UDPG-Glycogen transferase の検出を試みて、グリコゲンの合成及び代謝について調べた。

使用した卵子は 1細胞期 (HCG 注射後 19 時間), 2細胞期 (43 時間), 4細胞期 (91 時間), 8細胞期 (115 時間), 桑実期 (139 時間) 及び胞胚期 (163 時間) のものである。グリコゲンは過沃素酸シッフ反応 (唾液消化試験併用) によつて検出した。Phosphorylase は Takeuchi & Kuriaki 法 (1955) の変法, UDPG-Glycogen transferase は Takeuchi & Glenner 法 (1960) に従つてそれぞれ検出した。

グリコゲン顆粒は 1細胞期から 8細胞期までの卵子には多量含まれていたが、桑実期及び胞胚期では著しく少量であつた。Phosphorylase 活性は 1細胞期では中等度であつたが、2細胞期には低下して弱度となり 8細胞期まで観察された。この酵素活性は桑実期及び胞胚期ではみられなかつた。一方、UDPG-Glycogen transferase 活性はいずれの時期の卵子においても全く検出されなかつた。これらのことから、スナネズミの卵子は 8細胞期までグリコゲンの代謝能を有しているが、桑実期及び胞胚期では代謝能がないことがうかがわれた。また、グリコゲンの合成はいずれの発生時期においても行われていないことが推察された。

8. 男子不妊症における睾丸の染色体について

石川博通・田崎 寛 (慶大泌尿)
田村昭蔵 (慶大産婦)
木下芳広 (慶大健康相談センター染色体)

男子不妊症の睾丸組織所見の判定法は数多くある。すなわち分化度及び細胞配列からの分類が種々あり、Johnsen の score-count 法、最近では寺田の germinal cell index, DNA 合成から分類する spermatogenic activity index 等が知られている。今回われわれは、減数分裂の際の染色体の動向に注目し、phase の決定, arrest の時期の判定、さらに染色体自体の異常について検討した。対象は昭和 52 年 8 月から昭和 53 年 4 月までに当科に不妊を主訴として来院し、睾丸生検をおこない染色体標本を作成した 39 例である。

結果は spermatocytogenesis が停止する場合は prophase I までがほとんどで、残りは, spermatid まですすんでいるものが多かつた病理所見とも相関関係が見られるが、marked Hypoplasia のもので spermatid がみられるものが 11 例にもあつた。さらに乏精子症の場合はほとんどが spermatid がみられ、無精子症の場合は prophase I まで停止するか spermatid にまで達するかでその間の phase で停止するものが認められなかつた。減数分裂の染色体観察は細かい phase がみられること、Klinefelter 症候群を除いた染色体の異常の発見が可能であること (われわれも 1 例経験した) が利点だが、他の組織が観察できないこと、定量化がむずかしいことが欠点である。さらに prophase I で停止しているものが多いことは、接合装置の形成とも関連し、今後電顕などによるより精細な分析が必要であると考える。

9. 術後、妊娠の成立を見たクッシング症候群

村上泰秀・勝岡洋治・河村信夫
大越正秋 (東海大泌尿)

症例は 27 歳の女性で、昭和 49 年 4 月第 1 子出産前に高血圧を認め、昭和 50 年 11 月頃より満月様顔貌、中心性肥満等の症状があらわれ昭和 51 年 7 月頃より月経が 2 カ月に 1 回となり、多毛の傾向も出現し、昭和 52 年 4 月不妊を主訴とし本院婦人科受診し、高血圧を認めるため、本院内科受診。クッシング症候群の疑いにて 5 月入院した。入院時現症としては、クッシング症候群に特徴的な身体所見を認めたが、他の理学的所見には異常を認めなかつた。入院中の諸検査にて、右副腎腫瘍が疑われ、6 月右副腎摘出術施行した。径 3 × 2.5 cm の副腎腫瘍が摘出され、病理組織的に腫瘍は、eosinophilic cell と foam

cell で構成され、副腎皮質腺腫と診断された。術後は、ホルモン測定等の検査所見も改善されたが、術後約 1 週目頃より menses と思われる少量の性器出血を認め、約 2 週間続いた。以後月経は 1 カ月に 1 回定期的に認め、術後約 6 カ月にて妊娠した。なお、術後よりプレドニゾン 20mg/day を服用していたが、約 6 カ月で中止している。

以上、クッシング症候群の患者及び副腎摘出後の患者に妊娠が認められるのは、比較的稀な事であり、ここに報告した。

10. 精子運動率算定法の検討

白井将文・三浦一陽・安藤 弘
(東邦大泌尿)
光川史郎・石井延久・松田尚太郎
常盤峻士 (東北大泌尿)

精液の中で妊娠に関与する因子として精子の運動率は精子の数とならんで最も重要な因子とされている。しかし現行の精子運動率の測定法は熟練を要し、再現性に乏しく、しかも精子の運動の質を無視している等多くの欠点を有している。そこで我々は特別な設備も要さず誰にでも簡単に測定でき、しかも再現性のよい精子運動能測定法を考案し、すでに本学会に発表してきたが、今回はより多くの症例について検討したので再度報告する。

測定法は精子算定法と同じように白血球用メランジュールを用い精液を生理的食塩水で 20 倍に稀釈し、トーマの血球計算盤を用いその小四分画の 1 辺上を通過する精子を 1 分間測定し、その算定数を小五分画中の精子数で除し 100 倍し精子運動能とした。本測定法の変動係数は 2.08~9.77% で再現性は良好である。

まず健康で子供のある 11 人の精子運動能は平均 126 ± 60 であったので、精子運動能 70 をもって正常下限とした。次に 1087 検体の運動能と運動率、精子数等との関係を検討してみたが、運動率と運動能との間には相関がみられた。また妊娠例 (87 例) と不妊例 (385 例) とに分けて運動能を比較したところ妊娠例では高運動能を示すものが多くを占めた。

教育講演

妊娠能を考慮した性器脱の処理について

永田一郎 (防衛医大産婦)

性器脱ことに子宮脱は 30 歳以前の症例が少い疾患である。しかしこのような年代に発生した場合、若年者に特有の病型と妊娠能保持を考えあわせると、その修復方

法は容易ではない。子宮脱の成因には、従来二つの説がある。一つは骨盤底筋群の生殖裂孔部における障害を主因とする Halban-Tandler の説。もう一つは子宮を吊っている基靭帯の弛緩延長に因を求める Fothergill 等の主張である。前者を支持するものは子宮脱修復の主目的を骨盤底筋群の縫縮におき、後者を支持するものは基靭帯の短縮を主目的としている。演者は 12 年間 70 余例の子宮脱に対し、双方の立場にたつ各種の術式をこころみてきたが、その遠隔成績に差異はなかつた。そのことから、子宮脱は様々な程度に尿道脱、膀胱脱、小腸脱、直腸脱を伴うものであり、その修復にあたっては、どの操作が主でどの操作が副ということはなく、要するに余剰な部分は切除し、各脱出部位の支持組織 (恥骨頸部筋膜、基靭帯、仙骨子宮靭帯、肛門挙筋等) を一つ一つ確実につかまえていくことが好結果につながる根本原則であることを確認した。妊孕能を保存する修復法においてもこの原則に変わりはない。しかし、子宮そのものの処置に関しては、手をゆるめておかねばならない。すなわち子宮頸部切断は流早産、不妊の原因となるので、児を望む場合はできれば切断をしない方法 (Shirodkar 法) がよい。頸部切断を行わねばならない場合は低位置で行っておくべきである (Manchester 法)。また分娩による再発頻度はどうしても高くなるので、本格的な根治手術が必要な場合は挙児完了後に行うのを原則とすべきであろう。若年層における性器脱には陰管が狭小で子宮頸部延長症のみ著明な例が多く、この場合腔式修復は困難で、各種腹式吊り上げ術 (Gilliam-Doléris 法, Arthure-Savage 法, Burch 法, Moschcovitz 法, Williams-Richardson の Nassar 変法等) も術式からははずせない。いずれにしても術式選択は自己の慣性にまかせず、多様な病型に応じて保存性と根治性の両面を考慮し、その接点を求めて常に慎重に行うべきである。

映画上映

Motion Picture of Intratubal Phenomena by Means of Tubalcopy

毛利隆彰・毛利智恵 (横須賀市)

我々は 1969 年に卵管内視鏡を創作して卵管内写真撮影に成功した。目的は卵管内の人卵を捕えるにあつたが One shot camera では不可能で、映画撮影による卵管内連続撮影の必要を痛感し、これを実行して始めて卵管内部の状況を知り人卵捕捉の難しさを知つたわけである。

症例は 20 例おこなつたが子宮筋腫、外妊、狭骨盤エンドメトリオーシス等であるが卵管は皆健全であつた。所見は各例に特異な所見を表わしている。それは卵管内に

ある軟かい粘液状物質が速かに或は徐々に運動時には粉状に分散し又は静止する場合もある。この白色の物質が卵管の運動によつておこつたと思われるものもありこれが卵管腹口に向つて流れるような運動である。我々は此の卵管内の粘液状の物質は卵管から分泌された物、排卵によつて卵とその付属物質が卵管腹口から卵管内に吸引された物質及び粘度によつて腔内に射精され物質の一部が上昇した物等の混合物と考えている。これを日本医大大川教授に検査して貰つた所 Sairo-muco-protein である事が判つたがなお今後生化学的に検索を続行する予定である。

Tubalocopy を行うには次の方法がある。すなわち、(1) Hysteroscopy 下に卵管子宮口を見付け Hysteroscope の挿入管内に Tubaloscope を卵管子宮口内に入れ、これに 16mm 映画撮影機を連続して撮影する方法、(2) 他に Laparoscopy, Culdoscopy, Laparotomy 下においては Tubaloscope を卵管腹口内に入れて撮影する方法等があるが我々は Hysteroscopy 下と Laparotomy 下による二つの方法を選んだ。

撮影 data: Film は Eastman Ehtachrome Video News Film ASA 400 を使用、現像の場合 4 倍増感の方法をとつた。光源は町田式 Unit 300 を使用、撮影速度は 1 秒 16 コマで撮影した。

今回は卵管内部所見の撮影の成功に重点を置きいくつかの症例を供覧した。

シンポジウム

「ゴナドトロピン分泌調節機序・最近の知見—ことに性ステロイドと LH-RH の相関について」

座長 玉田太朗教授
(自治医大産婦)

1. 性ステロイドの下垂体前葉 LH-RH receptor に対する影響

多賀理吉 (東大産婦)

ゴナドトロピン分泌調節機構中で、中心的な役割を果たしている性ステロイドホルモンの feedback 機構に関し、性ステロイドホルモンの下垂体前葉に対する直接的な作用がクローズアップされてきている。

一方、LH-RH は、LH-RH 投与と cyclic AMP 及び LH 放出の間に相関があり、したがって、膜における adenylate cyclase system を介して作用しているという知見が得られている。そこで、性ステロイドの LH-RH receptor に対する影響を検討し、ゴナドトロピン分泌調節機序を明らかにしようと試みた。

方法 LH-RH receptor 測定法の検討にはラット及び下垂体を用いた。さらに、去勢雌ラットに estradiol 20 μ g, progesterone 2 mg または、estradiol+progesterone 同量を 10 日間筋注し、断頭後直ちに前葉を homogenize, Tris-MgCl₂-KCl buffer にて、³H-LH-RH と incubate 後、Millipore filter にて分離測定した。対照には、cold LH-RH を添加し非特異的結合を除外した。

成績 ①前葉 membrane fraction の LH-RH 結合には Mg²⁺, K⁺ を要し、結合は、0°C, 30分で飽和し、crude homogenate でも同様の結合がみられた。②去勢雌ラット LH-RH receptor の解離恒数は 2.08 \times 10⁻⁸M であり、結合部位数は、27.6 fmol/mg protein であつた。③ estradiol 投与後の経日的結合部位数の変化は、4 日目に peak をつくつて一過性に増加し、6 日目以降有意 (P<0.01) に低下した。④ estradiol+progesterone 投与でも同様に有意 (P<0.01) に低下したが、⑤ progesterone 単独投与では有意の変化を示さない。⑥性ステロイドの投与により、解離恒数の変化はみられなかつた。⑦ LH-RH に対する下垂体前葉の反応性は、estradiol 投与により増加し、投与日数 2 日、4 日では LH-RH receptor の変化と相関を示した。

結論 ³H-LH-RH を用いた LH-RH 特異的 receptor 測定法を確立し、さらに LH-RH receptor に対する性ステロイドの影響を検討した。その結果、estradiol は LH-RH receptor level を変化させることによつて、下垂体の LH-RH 反応性を変化させ、ゴナドトロピン分泌調節において、重要な働きをしていることが明らかとなつた。

2. 排卵前後の血中ゴナドトロピン及び性ステロイドの経時的変動

植村次雄 (横浜市産婦)

抄録未着

3. 月経異常患者のゴナドトロピン分泌調節 LRF に対する反応

関 克義 (防衛医大産婦)

luteinizing hormone releasing factor (LRF) が Schally 一派によつて分離精製されて以来、LRF は生理的ならびに病理的状态におけるヒト gonadotropin 分泌動態の解明に応用されている。さらに近年 gonadal steroid hormone や prolactin (PRL) が radioimmunoassay (RIA) によつて容易に測定されるようになり、ヒト生殖機構の研究に新たな方法が加わつた。今

回、月経異常患者に対して LRF テストを行い、さらに PRL および estradiol (E₂) を測定した結果、これらのテストが臨床において human menopausal gonadotropin (HMG) あるいは clomiphene による排卵誘発の適応選択の一助となることが判明したので報告する。原発無月経患者10名、続発無月経患者52名、稀発月経患者27名が今回の研究対象である。なお無月経は6カ月以上月経の発来しないものと定義した。

無月経患者を progesterone 50mg の筋注によつて性器出血がおこつた群 (第1度) とおこらなかつた群 (第2度) とに分類した。LRF テストは患者より採血(基礎値)した後、LRF (100 μ g) を静注し、その後30分、60分、120分に採血した。原発無月経患者は全例第2度であつた。続発無月経患者は第1度17名、第2度35名に分類できた。progesterone 消退出血による無月経の分類は E₂ の基礎値と相関した。FSH の基礎値および LRF に対する反応 (LRF 投与後の最高増加値-基礎値) は E₂ の基礎値と負の相関関係にあつた。HMG 療法無効例の FSH の基礎値および LRF に対する反応は反応群と比較して著明に亢進していた。clomiphene 反応群の FSH, LH の基礎値、LRF に対する反応、および E₂ 値はほぼ正常域内にあつた。月経異常患者の 16% に高 PRL 血症が認められた。これらの患者の FSH, LH の基礎値および LRF に対する反応は軽度増加の傾向を示した。高 PRL 血症患者の clomiphene に対する反応は不良であつたが、HMG 療法には高率に反応した。以上、progesterone テスト、LRF テスト、PRL および E₂ の測定は月経異常患者の内分分泌動態の解明ならびに HMG, clomiphene 使用の際の適応選択に有用であつた。

4. ゴナドトロピン分泌調節機序とプロラクチン

田辺清男 (慶大産婦)

プロラクチンが、ゴナドトロピン分泌調節に、どのように関与しているかを明らかにするために、乳汁分泌を認める排卵異常症例を内分泌学的に検索し分析した。

各種排卵障害症におけるプロラクチン値を比較すると、乳汁分泌を認めながら排卵を有する例も存在するが、いずれもプロラクチンは正常範囲であつた。無排卵周期症や第1度無月経ではプロラクチンが高い例も出現するが、200ng/ml 以上の高値を示すのは第2度無月経においてのみであつた。プロラクチンと LH, FSH, E₂ との相関をみると、LH, FSH, E₂ とともにプロラクチンが高値を示すに従い低値をとる傾向にあつた。

次に、乳汁分泌を認めた第2度無月経症例に TRH

テスト (500 μ g 1回筋注法) を施行した所、前値が高くほとんど無反応な群と、前値が低く反応良好な群とに分類できた。このうち TRH に反応不良な群に、LH \cdot RH テスト (100 μ g 1回筋注法) を行うと、LH においては、LH \cdot RH にほぼ無反応な群と、一方、極めて良好な反応を示す例から50mIU/ml 程度のピーク値しか示さない例もあるがほぼ正常なパターンを示す群とに分類可能であつた。また、FSH においても、低反応例と正常パターンを示す例とが存在した。従来、第2度無月経は、LH \cdot RH テストにより主として下垂体性あるいは卵巣性無月経とに分類されていたが、以上のデータより、高プロラクチン血症を有する第2度無月経では、下垂体のゴナドトロピン分泌細胞の機能はほぼ正常で上位中枢の障害を示す例と、下垂体の障害が存在する例とがあることが判明した。

その他の乳汁分泌を示す排卵異常症における TRH テストの結果は、特別な所見は得られなかつた。また、LH \cdot RH テストの結果は従来報告と一致した。

以上より、プロラクチンがゴナドトロピン調節に強いかわり合いを有することが、内分泌学的に明確にすることができた。

第78回日本不妊学会関東地方部会

昭和53年12月9日

国立教育会館 6階中会議室

1. ブタの胎胚における prostaglandin dehydrogenase の組織化学的検出

新村末雄・石田一夫 (新潟大農畜産)

妊娠13日のブタ胎胚のトロホプラストについて、prostaglandin dehydrogenase (PG DH) を組織化学的に検出して PG 代謝を検討し、あわせて、PG DH の補酵素に対する依存性を調べた。

PG DH 検出のための基質液の組成は Nissen & Andersen (1968) が腎臓で用いたものを若干修正して使用した。基質には PG A₁, PG A₂, PG B₁, PG B₂, PG E₁, PG E₂, PG F_{1 α} 及び PG F_{2 α} を使用し、補酵素には NAD と NADP を用いた。

NAD を補酵素として使用すると、PG A₁, PG B₁, PG B₂, PG E₁ 及び PG E₂ を基質とした場合に PG DH 活性は認められたが、PG A₂, PG F_{1 α} 及び PG F_{2 α} を基質とした PG DH の活性はみられなかつた。PG DH 活性のみられるトロホプラストにおいて、細胞の酵素活性の強さはまちまちで、PG B₁, PG B₂ を基質

にしたものでは強い活性を示す細胞が多く、PG A₁、PG E₁、PG E₂ を基質にしたものでは少なかった。また、酵素活性を示さない細胞は前者では少なく、後者では多かつた。一方、NADP を補酵素とすると、いずれの種類の PG を基質とした場合にも PG DH 活性は全く認められなかつた。

以上の結果から、妊娠13日のブタ胞胚は PG A₁、PG B₁、PG B₂、PG E₁ 及び PG E₂ を基質とする Type I (NAD 依存) の PG DH を有しているが、Type II (NADP 依存) の PG DH は含んでいないことが明らかとなつた。

2. 発生初期における哺乳動物卵子の脂肪含量の変化について

石田一夫・新村末雄 (新潟大農畜産)

ハムスター、ラット、マウス、ウサギ及びブタの卵子に含まれている脂肪小滴を組織化学的に検出して、1細胞期から胞胚期までの発生過程における量的変化を観察した。

実施した脂肪染色は Sudan IV 脂肪一般染色、Ciaccio 類脂肪染色、Nile blue sulfate 中性脂肪染色、岡本・上田・加藤・高級脂肪酸染色である。

ハムスターにおいて、脂肪小滴は類脂肪と中性脂肪を含んでおり、4細胞期から胞胚期までの卵子に少量観察されたが、1及び2細胞期の卵子では全く観察されなかつた。また、ハムスター卵子には高級脂肪酸は含まれていなかった。

ラットにおいて、脂肪小滴は類脂肪を含んでおり、1細胞期から胞胚期までの卵子に常に少量観察された。また、ラット卵子は極めて少量の高級脂肪酸を常に含んでいた。

マウスにおいて、脂肪小滴は主に類脂肪を含んでおり、1細胞期から胞胚期までの卵子に常に中等量観察されたが、2細胞期から胞胚期までは中性脂肪も少量含んでいた。また、マウス卵子は少量の高級脂肪酸を常に含んでいた。

ウサギにおいて、脂肪小滴は主に類脂肪を含んでおり、1細胞期から胞胚期まで常に多量観察されたが、8細胞期までは中性脂肪も極めて少量含んでいた。また、ウサギ卵子には高級脂肪酸は含まれていなかった。

ブタにおいて、脂肪小滴は類脂肪と中性脂肪を含んでおり、8細胞期まで極めて多量観察されたが、胞胚では類脂肪より成る脂肪小滴が少量トロホプラストに検出され、中性脂肪は観察されなかつた。また、高級脂肪酸は胞胚のトロホプラストに少量含まれている程度であつた。

3. Ca 代謝障害ラットにおける下垂体—性腺機能について

坂本正俊・林 和俊・藤井儔子
(帝京大薬理)

藤井らは妊娠5日目に両側副甲状腺を摘除 (Px) したラットからの継代群は副甲状腺摘除後の低 Ca を示しにくいという特性を有するが、同時に繁殖率が低いことをみいだした。一方副甲状腺を移植 (PT) したラットも継代が困難であることをみいだした。これら不妊の原因について副甲状腺摘除 (PX) 及び副甲状腺移植 (カルシトニン欠) (PT) 群の成熟♂ラットについて LH-RH に対する反応を中心に検索した。Px ♂ は手術後2週及び5週後に一度経産の♀と交配させると妊娠が成立し、子の数も正常であるが、3カ月後では全く妊娠が成立しなかつた。PT 群においても妊娠を認めなかつた。Px 群の血中 Ca レベルは 9 mg/100ml 以下の低値が持続するが、PT 群の Ca は移植2週後が高値で、以後正常値に近づいたが、血中 PTH レベルは上昇していた。術後4カ月を経た Px 群の血中 LH レベルは高値を示した。LH-RH 5µg/kg 静注15分後の LH レスポンスは Px 群で低下、PT 群でほとんど反応が認められなかつた。また FSH 放出には有意な差は認められなかつた。術後2週のものについては PT 群において LH-RH に対する LH 反応の低下が認められ Px 群において FSH に上昇傾向が認められた。Px 群において術後4カ月の血中アンドロゲンレベルが高い傾向が示された。以上 Px 群においては術後長期にわたると、一方 PT 群においては術後早期から下垂体ゴナドトロピン放出機構の変化が明らかとなつた。

4. 子宮頸管ムチンのレオロジー

松村 剛 (昭和大薬学)
佐賀正彦・浜田宏 (聖マリアンナ医大産婦)

ヒト排卵期子宮頸管粘液より精製したムチン、及びヒト又はウシの頸管粘液より得た洗浄ゲルを用い、各種条件下でそれ等のレオロジー的性状を検討した。

ムチンの純水溶液は大きな極限粘度を示し濃度依存性も高いが、シアル酸除去又は中性塩添加によつてこれ等の特徴は低減し、ムチンが高分子電解質としての挙動を持つことが示された。粘液より得たゲルの粘性は流動速度が増大すると小さくなる (非ニュートン粘性) が、この性状も又シアル酸の除去によつてほとんど失われる。

ゲルの動的粘弾性は、大きな動的弾性率と比較的低値

の損失弾性率を示し、ゲル構造の固いことを示している。シアル酸除去又は中性塩添加は動的弾性率を著しく減少させるが、損失弾性率は不変又は軽度に増加する。ムチンのコアペプチド間の架橋(S-S結合及び疎水結合)によつて作られるゲル構造は、酸性基(シアル酸)の解離によつてその固さを増すものと思われる。

Ca⁺の様な多価イオンの存在は、シアル酸による荷電の影響を軽減する一般の対イオンの効果の他に、多価イオンを仲介とする酸性基間の弱い静電的結合を生成するらしいことが、応力の小さな測定条件下での経時的な粘度の上昇によつてうかがわれた。

5. 高 K/Na 比の合成培養液による 家兎精巢上体精子の先体反応

根岸則武・佐藤嘉兵・中条誠一
(日大畜産)

(目的)：兎では、卵胞液の存在下で射出精子と精巢上体精子(Oliphant, 1976)は、先体反応がおこることが報告されているが、卵胞液を含まない chemically defined medium (CDM) による成功例は見られない。本研究では、卵胞液を含まない高 K/Na 比の CDM を用いて、家兎の精巢上体精子の先体反応が引きおこされるか否かについて検討した。さらに先体反応誘起率におよぼす稀釈による、または遠心分離による精子洗浄の効果、発情家兎の卵胞液の生体反応誘起活性、および運動精子(Motile S.)と死にかけている精子(Moribund S.)における先体反応との関係を検討した。(方法)：medium は、Brackett & Oliphant (1975) の isotonic medium (BOI; 305mOsm/kg) を基本とし、浸透圧は変えずに NaCl を減少し、KCl を増加し、発情家兎の子宮液に近い K/Na 比 (0.055) になる様に調整した。Motile S. と Moribund S. を稀釈後 10~14×10⁶ 精子/ml で、10hr あるいは 20hr 前培養した後 900×G で 5 分間遠心分離を行い 10.7% と 28.5% の発情家兎の卵胞液 (F*) を含む、あるいは含まない 50μl の medium で、2hr 再培養を行った。精子の先体反応の検査には、Wells-Awa (1970) の染色方法を用いた。(結果)：完全な先体反応を誘起した割合は、0, 10, 12, 12hr F* では、Motile S. の場合は、各々 5, 27.8, 95.8, 51.9%, そして Moribund S. の場合は、各々 4.4, 6.0, 6.0, 8.7% であつた。0, 20, 22, 22hr F* では、Motile S. の場合は、各々 5.0, 19.0, 99.4, 36.5%, そして、Moribund S. の場合は、各々 4.4, 9.9, 4.0, 8.1% であつた。以上の結果より、卵胞液の含まない高 K/Na 比 (0.055) の CDM は、家兎の運動している精巢上体

精子の in vitro 先体反応を誘起することがわかつた。

6. 辜丸組織 Stamp air-dry 法による減数分裂染色 体の形態について

木下芳広 (慶応健康相談センター)
石川博通・田村昭蔵 (慶大泌尿・産婦)

辜丸組織の減数分裂を観察するには病理組織標本、Evans 法標本、電子顕微鏡標本などを用いるが、我々は新しく非常に簡単な Stamp air-dry 法を考案し、従来法では全く見ることのできなかつた非常に特徴のある減数分裂染色体を観察することができた。

本法によつて zygotene 期及び pachytene 期と思われる細胞で、非染色性の帯状構造を認めることができた。この構造はいくつかの点で粘性の高い物質でできており、又染色性から塩基性物質と思われる。電子顕微鏡の知見などと考え合わせると、この非染色性帯状構造が相同染色体対合装置 Synaptonemal Complex の位置を示すものと思われる。

7. 男子不妊症における 辜丸組織 Stamp-air-dry 法 の応用について

石川博通・田崎 寛 (慶大泌尿)
木下芳広
(慶応健康相談センター)

男子不妊症患者の辜丸の染色体に関しては Evans らの方法による観察を第 77 回日本不妊学会関東地方部会で、stamp-air-dry 法について一部は、第 23 回日本不妊学会総会および 1978 年度染色体学会で発表した。今回、昭和 53 年 7 月から 11 月までに泌尿器科を受診し、無精子症と診断された患者の 20 例に対し stamp-air-dry 法による辜丸染色体の分析をおこない、Evans らの方法および病理組織学的所見と比較検討し若干の知見を得たので報告する。結果は、(1) stamp-air-dry 法と Evans の方法の間で、synaptonemal complex を形成しているかどうか、即ち prophase I の pachytene 期まで減数分裂が進んでいるかどうか、また spermatid が形成されているかどうかという観点からみると全ての症例で完全な一致をみた。(2) 病理組織学的所見と stamp-air-dry 法の分析の結果では (a) 両者で prophase I または pachytene を認め、spermatid もそれぞれ認めるものは 7 例 (35%) であつた。(b) 両者で前述の全てを認めないものは 7 例 (35%) であつた。(c) 病理組織学的所見で prophase I を stamp-air-dry 法で pachytene を認め、共に spermatid を認めないものは 4 例 (20%) であつた。(d) 病理組織学的所見で prophase I を認め、共に

それ以外認めないものが2例(10%)であった。この結果 stamp-air dry 法の作用は, spermatocytogenesis のより詳細な stage 分析に役立ち, synaptonemal complex の形成という大きな問題以外にも spermatocytogenesis 支配する要素があることを示唆している。

8. ペーチュエット病における cyclophosphamide および colchicine 療法の睾丸機能に与える影響

福谷恵子・篠原充 (東大分院泌尿)

石田 肇・囊和田滋・新島端夫

(東大泌尿)

細井康男 (都立大塚泌尿)

土方清乃・伊沢保徳 (東大眼科)

免疫抑制剤はその基本薬理作用から考え、細胞分裂の盛んな臓器には特に大きな影響を与え、これを若い患者に用いる場合には性腺への副作用に気をつけねばならない。

今回、我々は Behcet 病の青壮年男子28名において眼症状の発作を抑制する目的で colchicine (1日0.5~1.0mg, 総投与量14~2980mg) および cyclophosphamide (1日50~100mg, 総量3~88g)による免疫抑制療法を行い、これらの薬剤の精液所見、血中 FSH, LH, testosterone 値および睾丸組織像に与える変化を検討した。

精子濃度は免疫抑制剤使用前の群では、3例中1例が軽度乏精子症、他は正常、colchicine のみで治療した群では5例中2例が乏精子症、他の3例は正常であった。cyclophosphamide (総量10g以上)のみで治療した5例は例外なく無ないし強度乏精子症であった。両剤併用群では、cyclophosphamide 総量10g以下投与群では6例中2例が強度乏精子症、1例が軽度乏精子症、2例は正常であり、10g以上投与群では6例中5例が無ないし強度乏精子症、1例が軽度乏精子症であった。colchicine が精子濃度に与える影響は比較的軽度で、cyclophosphamide、特に総投与量10g以上の副作用が強いことがわかった。血中 FSH 値および LH 値では、治療前群、colchicine 単独群では正常青壮年男子での値と差がなく、cyclophosphamide 使用群では高値を示した。血中 testosterone 値にはどの群でも差がなかった。cyclophosphamide 10g以上投与で無精子症となった1症例の睾丸組織像は、一部 spermatogenesis arrest、一部 Sertoli-cell-only tubules となっていた。無精子症の2例において薬剤中止後6カ月では全く回復なく、31カ月経て精液中にわずかの精子を認めた。

cyclophosphamide 特に総投与量10g以上の造精機能障害は著しく、回復の可能性はあつても長年月を要する

ことが判明した。

9. 糖尿病性インポテンツについて

白井将文・三浦一陽・村上憲彦
森山堅重・安藤 弘

(東邦大泌尿)

糖尿病の泌尿器科的合併症としてしばしばインポテンツが例にあげられる。そこで我々も自験25例を中心に種々検討してみたのでその結果について報告する。

先ず発現頻度をみるとインポテンツ全体の中で占める糖尿病性インポテンツは5.0%と低い。また罹病期間とインポテンツ発現頻度との関係を見ると糖尿病と診断されてから1年以上5年未満のものが最も多く、次いで5年以上10年未満と比較的罹病期間の長いものに多い傾向がみられた。次に糖尿病のコントロールの良否との関係を見ると25例中よくコントロールされているものは18例、悪いものは6例とコントロールのよいものにもインポテンツが合併するという結果であった。

また3例に睾丸組織生検を施行したが、いずれも造精機能障害がみられた。しかし間質には著変はみられなかった。一方血中 testosterone FSH, LH も測定したが、いずれもほとんどの症例で正常範囲を示した。また radioisotope penography や penothermocurve 等で器質的インポテンツか機能的インポテンツか客観的に鑑別してみたところ、器質的タイプはわずか35.7%で他の64.3%は機能的タイプであるという興味ある成績を得た。

特別講演 犬の繁殖生理について

筒井敏彦 (日本獣医畜産大)

犬の発情は、季節に左右されることなく、一年を通してほぼ平均してみられ、発情出血が認められると、その後9日で雄犬を許容するようになり、発情期は約10日間持続する、この間、発情出血は持続して認められる。

発情前後における vaginal smear の消長および変動は、大部分の犬でほぼ共通してみられ、この消長によって性周期のおおよその時期を判定することが可能である。犬の排卵は雄許容開始後48~60時間に認められ、左右卵巣で約6個が、短時間のうちに排卵される。しかし、犬の卵は第一卵母細胞で排卵され、その後60~72時間をへて第二卵母細胞となつて受精能を獲得する。このため、雄許容開始から排卵後60時間までに複数の雄犬と交尾すれば、精子の受精能保有時間が長いこともあつて、同期複妊娠の成立が認められる。

受精卵は排卵後 9 日で桑実胚となつて子宮角内に入し、左右排卵数に差があれば、受精卵は子宮内移送によつて、子宮角内に均等に分布し、排卵後 21 日で着床がおこる。

犬の妊娠期間（交尾から分娩まで）は、受胎可能な交尾期間が約 7 日間と非常に長いため 58～63 日の幅が認められたが、雄許容から排卵後 60 時間までに交尾させれば、排卵から分娩までの日数は 61 日で、排卵後 72 時間以後に交尾させれば、交尾から分娩までの日数が 58 日とほぼ一定になることを認めた。

妊娠末期における犬の体温が、生理的体温を約 1°C 下降した 37.5°C となつてから、平均 19.4 時間で分娩が開始されることから、これによつて分娩を予知することが可能である。

犬の分娩徴候には営巢、胞胎出現、陣痛などが認められるが、これらの徴候が認められてから分娩開始までの時間に個体差が大きいことが認められる。

第一子娩出から最後の胎子が娩出するに要する時間は、2～11 時間の幅があり平均 5 時間である。

昭和 54 年 4 月 1 日

会員各位殿

日本不妊学会

理事長 高 井 修 道

通 信 総 会

法人規定により前年度決算および当年度予算は、5月末日までに文部省に提出しなければならないため、例年と同様に昭和53年度決算ならびに昭和54年度予算について本通信総会での御審議をお願いしたいと存じます。

下記理事会案につきよろしく御検討の上、同封の葉書にて5月10日までに賛否をお知らせ下さい。期日までに御通知のない場合は御承認を得ましたものとさせていただきます。なお御不審の点につきましては事務局宛お問い合わせ下さい。

議案ならびに説明書

I. 昭和53年度収支決算の件

昭和53年度収支計算書は106～108頁に示す如くである。ただしこれは53年4月1日より54年1月末までの収支による決算見込であるため、年度末における多少の変更は了承されたい。

収支合計では5,616,761円が余剰金として次年度に繰越されるが、今年度は翌年度以降の運営基金として5,000,000円を積立金にまわしており、実質的には10,616,761円の繰越金が出たものと考えてよい。一見極めて多額のように見えるが、これは会費値上げを行った昭和51年度以後における余剰金の累積であり、前年度からの繰越金収入9,142,304円を除いて本年度内だけの収支では1,474,457円の黒字（予算より約52万円の増）に過ぎない。後記昭和54年度予算では年度内収支はすでに赤字となる見込であり、今後何らかの増収を図らない限り今までの余剰金に頼って会計を維持せざるを得ない状態になることは明らかである。

a. 収入：収入総額は39,039,222円で予算に対し2,974,918円の増である。

- (1) 基本財産利息は予金利率の低下により予算よりやや減少。
- (2) 購読料収入はほぼ予算通りであったが、広告料は掲載社の減少により約22万の減収となった。
- (3) 正会員会費収入は、53年度会費については会員数、徴集率ともに予定を上廻つたため約117万円の増収、過年度会費も極力徴集につとめた結果やや増収となった。
- (4) 賛助会費は2社（科薬抗生、エセックス日本）退会により20万円の減収。
- (5) 特別掲載料は、無料掲載論文数を今年度より増加したにもかかわらず、なお特掲希望者が予想より多かつたため約218万円の増収、ただしこれに伴い会誌印刷費も当然支出増となっている。

b. 支出：支出総額（次年度繰越金を除く）は33,422,461円で予算（予備費を除く）に対し、2,453,761円の増である。

- (1) 会誌印刷費は約170万円と大幅の支出増となつたが、これは上記の如く特別掲載が予想より多かつたため、特掲料収入の増加を考えれば実質的には支出超過というわけではない。
- (2) 事業費雑費の増は、第2回総会で了承を得た国際不妊学会プログラム委員会への役員派遣費50万円を支出したためである。
- (3) 給与手当は事務員1名削減により超過勤務がやや増加したため約19万円の支出増となつた。
- (4) 法定福利厚生費は各種保険料率の改定により約9万円の支出増。
- (5) 器具賃借料は予算に計上してなかつたが、名宛印刷機を兼ねて事務所に設置した複写器のリース代である。

(6) 消耗品費は複写用紙をまとめて多量に購入したことなどにより支出増となった。

II. 昭和54年度収支予算の件

昭和54年度収支予算案は109～111頁に示す如くである。ただし53年度よりの繰越金、54年度当初会員数などがなお確定的でないため、多少の変更があり得ることは了承されたい。

- a. 収入：収入総額は31,731,761円であるが、前年度よりの繰越金を除く年度内収入は26,115,000円で、前年度予算に比し807,000円の減である。これは主として53年度までに過年度会費の徴集に努めた結果本年度においては過年度会費収入が減少する見込であることおよび諸般の社会情勢より広告料、賛助会費の減収を見込まざるを得ないことによる。
- (1) 正会員54年度会費は年度当初会員数2437人、年度内徴集率78%として算出し前年度より400,000円増としたが、過年度会費は53年度会費196人分（未納者516人、徴集率38%）+52年度以前の会費50人分とした結果前年度より688,000円の減収見込となった。
 - (2) 購読料は購読会員88名×9000円として算出した。
 - (3) 広告料は前年度実績より800,000円とした。
 - (4) 賛助会費は53年度において2社退会しているため前年度予算より20万円の減とした。
 - (5) 特別掲載料は一応300万円を計上したが、決算時におけるこの項の増減は会誌印刷費の増減と見合うもので全体の収支バランスとはほぼ無関係と考えてよい。
- b. 支出：支出総額（予備費および運営基金積立金を除く）は27,917,200円で53年度予算（予備費および運営基金積立金を除く）に対し、1,948,500円の増であり、また本年度収入総額（53年度よりの繰越金を除く）に対し1,802,200円の支出超過となる。会費値上げ後4年目にして年度内収支は赤字に転じたわけで、この状態が続けば約3年後には再び会費値上げの必要に迫られるであろう。
- (1) 会誌印刷費は、4号分で一般原著48編、会告その他70頁、広告60頁、計418頁、各号2800部発行予定で5,850,000円、それに超過頁、特別掲載、総会抄録等の自己負担分約215頁、3,000,000円を加えて8,850,000円を計上した。
 - (2) 渉外費は役員の海外出張費500,000円、Dr. Campos 招聘費500,000円、計100万円とした。
 - (3) 給与手当は、職員2名分、月額317,000円×17.5カ月（賞与を含む）+残業手当約20万円で5,750,000円とした。
 - (4) 法定福利厚生費は昨年度決算額を考慮し50万円に増額した。
 - (5) 器具賃借料は複写器リース代、月額19,000円。
 - (6) 旅費交通費は総会開催地が北海道であることを考慮して増額。
 - (7) 消耗品費は昨年度決算額を考慮して増額。
 - (8) その他の諸経費はほぼ前年度予算並みか、物価上昇を考慮して10～20%の増として計上した。
 - (9) 運営基金積立金は実質的には翌年度への繰越金と考えれば、本年度予算がこの予算書通り執行された場合、予備費と合わせて3,814,561円が明年度へ繰越されることになり、これに今までの運営基金積立500万円を加えた8,814,561円が明年度以降の年度内収支の赤字分に対する準備金となる。

収 支 決 算 書
(一 般 会 計)

(昭和53年4月1日から昭和54年3月31日まで)

1) 収入の部

単位：円

勘 定 科 目			決 算 額	予 算 額	増 減 Δ
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
I	基本財産運用収入		225,000	320,000	Δ 95,000
	基本財産利息収入	利 息	225,000	320,000	Δ 95,000
II	事業収入		1,510,950	1,756,000	Δ 245,050
	機関誌購読料収入	購 読 料	735,750	756,000	Δ 20,250
	〃 広告料収入	広 告 料	775,200	1,000,000	Δ 224,800
III	会費収入		22,020,230	21,006,000	1,014,230
	正会員会費収入	正 会 員 会 費	18,670,230	17,456,000	1,214,230
	賛助会員会費収入	賛 助 会 員 会 費	3,350,000	3,550,000	Δ 200,000
IV	助成金収入		100,000	100,000	0
	日本医学会助成金収入	医 学 会 助 成 金	100,000	100,000	0
V	負担金収入		4,680,486	2,500,000	2,180,486
	負担金収入	特 別 掲 載 料	4,680,486	2,500,000	2,180,486
VI	雑収入		830,252	710,000	120,252
	受取利息	利 息	664,758	680,000	Δ 15,242
	雑収入	雑 収 入	165,494	30,000	135,494
VII	積立預金取崩収入		530,000	530,000	0
	退職給与積立預金取崩収入	退 職 積 立 取 崩	530,000	530,000	0
前期繰越収支差額			9,142,304	9,142,304	0
	前期繰越金収支差	前 期 繰 越 金	9,142,304	9,142,304	0
収 入 合 計			39,039,222	36,064,304	2,972,918

注：年度内収入（I～VII）

53年度決算額 29,896,918円

53年度予算額 26,922,000円

会費収入の内訳

(1) 正会員会費 計 18,670,230円

53年度会費 15,974,230円 (1996人分, 徴収率79.4%)

過年度会費 計 2,696,000円

52年度会費 1,604,000円 (200人分, 38.5%)

51年度以前会費 1,092,000円 (136人分)

(2) 賛助会員会費

18口 1社 (日本シエリング)

1口 15社 (オルガノン, 太田製薬, 小野薬品, 大日本製薬, 山之内, サンド薬品, ミドリ十字, 協和
醸酵, 三共, 武田薬品, 第一製薬, 持田製薬, 帝国臓器, 藤澤薬品, 塩野義)

1/2口 1社 (エーザイ)

2) 支出の部

勘 定 科 目			決 算 額	予 算 額	増 減△	
大 科 目	中 科 目	小 科 目				
I 事 業 費	総 会 委 託 費		14,909,840	12,650,000	2,259,840	
		総 会 補 助 金	1,380,849	1,330,000	50,849	
		〃 諸 経 費	1,000,000	1,000,000	0	
		会 誌 発 行 費	380,849	330,000	50,849	
		印 刷 費	11,266,625	9,550,000	1,716,625	
		発 送 費	10,075,480	8,350,000	1,725,480	
		編 集 費	1,091,145	1,100,000	△ 8,855	
		負 担 金	100,000	100,000	0	
		助 成 金 支 出	57,300	100,000	△ 42,700	
		会 議 費	I.F.F.S 会 費	57,300	100,000	△ 42,700
		雑 費	支 部 運 営 費	403,800	370,000	33,800
			委 員 会 経 費	403,800	370,000	33,800
			雑 費	785,651	900,000	△ 114,349
			雑 費	785,651	900,000	△ 114,349
			雑 費	1,015,615	400,000	615,615
			雑 費	1,015,615	400,000	615,615
	II 管 理 費	給 与 手 当		10,012,621	9,818,700	193,921
			給 与 手 当	5,587,995	5,400,000	187,995
			臨 時 雇 賃 金	5,587,995	5,400,000	187,995
			退 職 金	411,350	400,000	11,350
			福 利 厚 生 費	411,350	400,000	11,350
			退 職 金	530,000	530,000	0
			法 定 福 利 厚 生 費	530,000	530,000	0
			福 利 厚 生 費	519,906	450,000	69,906
			器 具 備 品 費	449,009	360,000	89,009
			器 具 備 品 費	70,897	90,000	△ 19,103
			賃 借 料	0	50,000	△ 50,000
			旅 費 交 通 費	0	50,000	△ 50,000
			通 信 運 搬 費	1,490,416	1,368,700	121,716
			印 刷 費	1,357,416	1,368,700	△ 11,284
			消 耗 品 費	133,000	0	133,000
			修 繕 費	388,020	500,000	△ 111,980
			会 議 費	388,020	500,000	△ 111,980
			諸 謝 金	398,095	500,000	△ 101,905
			會 計 指 導 費	398,095	500,000	△ 101,905
				49,000	50,000	△ 1,000
				49,000	50,000	△ 1,000
			371,254	250,000	121,254	
			371,254	250,000	121,254	
			59,500	75,000	△ 15,500	
			59,500	75,000	△ 15,500	
			4,650	30,000	△ 25,350	
			4,650	30,000	△ 25,350	
			150,000	150,000	0	
			150,000	150,000	0	

勘 定 科 目			決 算 額	予 算 額	増 減△		
大 科 目	中 科 目	小 科 目					
Ⅲ 積立預金支出	租 税 公 課		3,000	5,000	△	2,000	
			公 租 公 課	3,000	5,000	△	2,000
	慶 弔 費		20,000	30,000	△	10,000	
			慶 弔 費	20,000	30,000	△	10,000
	雑 費		29,435	30,000	△	565	
			雑 費	29,435	30,000	△	565
				8,500,000	8,500,000		0
	退職給与積立預金支出		退 職 積 立 金	1,000,000	1,000,000		0
	諸事業積立預金支出		諸 事 業 積 立 金	1,500,000	1,500,000		0
	名簿作製積立預金支出		名 簿 作 製 "	1,000,000	1,000,000		0
運営基金積立預金支出		運 営 基 金 "	5,000,000	5,000,000		0	
Ⅳ 次期繰越収支差額			5,616,761	5,095,604		521,157	
	次期繰越収支差額		5,616,761	5,095,604		521,157	
			当 期 余 剩 金	5,616,761	5,095,604		521,157
支 出 合 計			39,039,222	36,064,304		2,974,918	

注：年度内支出（Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ）53年度決算額33,422,461円，53年度予算額30,968,700円

予 算 書
(一 般 会 計)

(昭和54年4月1日から昭和55年3月31日まで)

1) 収入の部

単位：円

勘 定 科 目			予 算 額	前 年 度 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
I	基本財産運用収入		275,000	320,900	△ 45,000
	基本財産利息収入	利 息	275,000	320,000	△ 45,000
II	事業収入		1,592,000	1,756,000	△ 164,000
	機関誌購読料収入	購 読 料	792,000	756,000	36,000
	〃 広告料収入	広 告 料	800,000	1,000,000	△ 200,000
III	会費収入		20,518,000	21,006,000	△ 488,000
	正会員会費収入	正 会 員 会 費	17,168,000	17,456,000	△ 288,000
	賛助会員会費収入	賛 助 会 員 会 費	3,350,000	3,550,000	△ 200,000
IV	助成金収入		100,000	100,000	0
	日本医学会助成金収入	医 学 会 助 成 金	100,000	100,000	0
V	負担金収入		3,000,000	2,500,000	500,000
	負担金収入	特 別 掲 載 料	3,000,000	2,500,000	500,000
VI	雑収入		630,000	710,000	△ 80,000
	受 取 利 息	利 息	600,000	680,000	△ 80,000
	雑 収 入	雑 収 入	30,000	30,000	0
VII	積立預金取崩収入		0	530,000	△ 530,000
	退職給与積立預金取崩収入	退 職 積 立 取 崩	0	530,000	△ 530,000
	前期繰越収支差額		5,616,761	9,142,304	△ 3,525,543
	前期繰越収支差額	前 期 繰 越 金	5,616,761	9,142,304	△ 3,525,543
収 入 合 計			31,731,761	36,064,304	△ 4,332,543

注：年度内収入（I～VII）

54年度予算額 26,115,000円

53年度予算額 26,922,000円

53年度決算額 29,896,918円

会費収入の内訳

(1) 正会員会費 計 17,168,000円

54年度会費 8,000円×1,900人=15,200,000円

(会員数 2,437人, 年度内徴収率78%)

過年度会費 計 1,968,000円

53年度会費 8,000円×196人=1,568,000円 (未納者数516人, 徴収率38%)

52年度以前会費 8,000円×50人=400,000円

(2) 賛助会員会費

18口 1社 (日本シエリング)

1口 15社 (オルガノン, 太田製薬, 小野薬品, 大日本製薬, 山之内, サンド薬品, ミドリ十字, 協和醗酵, 三共, 武田薬品, 第一製薬, 持田製薬, 帝国臓器, 藤澤薬品, 塩野義)

1/2口 1社 (エーザイ)

2) 支出の部

勘 定 科 目			予 算 額	前 年 度 予 算 額	増 減△	
大 科 目	中 科 目	小 科 目				
I 事 業 費			14,399,200	12,650,000	1,749,200	
	総 会 委 託 費		1,450,000	1,330,000	120,000	
		総 会 補 助 金	1,000,000	1,000,000	0	
		" 諸 経 費	450,000	330,000	120,000	
	会 誌 発 行 費		10,050,000	9,550,000	500,000	
		印 刷 費	8,850,000	8,350,000	500,000	
		発 送 費	1,100,000	1,100,000	0	
		編 集 費	100,000	100,000	0	
	負 担 金		100,000	100,000	0	
		I.F.F.S 会 費	100,000	100,000	0	
	助 成 金 支 出		399,200	370,000	29,200	
		支 部 運 営 費	399,200	370,000	29,200	
	会 議 費		900,000	900,000	0	
		委 員 会 経 費	900,000	900,000	0	
	渉 外 費		1,000,000	0	1,000,000	
		渉 外 費	1,000,000	0	1,000,000	
	雑 費		500,000	400,000	100,000	
		雑 費	500,000	400,000	100,000	
	II 管 理 費			10,518,000	9,818,700	699,300
		給 与 手 当		5,750,000	5,400,000	350,000
		給 与 手 当	5,750,000	5,400,000	350,000	
臨 時 雇 賃 金			450,000	400,000	50,000	
		臨 時 雇 賃 金	450,000	400,000	50,000	
退 職 金			0	530,000	△ 530,000	
		退 職 金	0	530,000	△ 530,000	
福 利 厚 生 費			570,000	450,000	120,000	
		法 定 福 利 厚 生 費	500,000	360,000	140,000	
		福 利 厚 生 費	70,000	90,000	△ 20,000	
器 具 備 品 費			50,000	50,000	0	
		器 具 備 品 費	50,000	50,000	0	
賃 借 料			1,738,000	1,368,700	369,300	
		事 務 所 費	1,510,000	1,368,700	141,300	
		器 具 賃 借 料	228,000	0	228,000	
旅 費 交 通 費			600,000	500,000	100,000	
		旅 費 交 通 費	600,000	500,000	100,000	
通 信 運 搬 費			600,000	500,000	100,000	
		通 信 費	600,000	500,000	100,000	
印 刷 費			50,000	50,000	0	
	印 刷 費	50,000	50,000	0		
消 耗 品 費		400,000	250,000	150,000		
	消 耗 品 費	400,000	250,000	150,000		
修 繕 費		50,000	75,000	△ 25,000		
	修 繕 費	50,000	75,000	△ 25,000		
会 議 費		30,000	30,000	0		
	会 議 費	30,000	30,000	0		

勘 定 科 目			予 算 額	前 年 度 予 算 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
Ⅲ 積立預金支出	諸 謝 費		165,000	150,000	15,000
		會 計 指 導 費	165,000	150,000	15,000
	租 稅 公 課		5,000	5,000	0
		公 租 公 課	5,000	5,000	0
	慶 弔 費		30,000	30,000	0
		慶 弔 費	30,000	30,000	0
	雜 費		30,000	30,000	0
		雜 費	30,000	30,000	0
			4,000,000	8,500,000	△ 4,500,000
		退職給与積立預金支出	退 職 積 立 金	1,000,000	1,000,000
	諸事業積立預金支出	諸 事 業 積 立 金	1,000,000	1,500,000	△ 500,000
	名簿作製積立預金支出	名 簿 作 製 "	1,000,000	1,000,000	0
	運営基金積立預金支出	運 營 基 金 "	1,000,000	5,000,000	△ 4,000,000
Ⅳ 予 備 費			2,814,561	5,095,604	△ 2,281,043
	予 備 費		2,814,561	5,095,604	△ 2,281,043
		予 備 費	2,814,561	5,095,604	△ 2,281,043
支 出 合 計			31,731,761	36,064,304	△ 4,332,543

注：年度内支出（Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ）
 54年度予算額 28,917,200円
 53年度予算額 30,968,700円
 53年度決算額 33,422,461円

国際 I.U.D. シンポジウム開催のお知らせ

I.U.D. (子宮内避妊器具) に関する国際シンポジウムが下記の如く開催されますのでお知らせいたします。

名 称 : Medicated IUD's & polymeric Delivery Systems International
Symposium

期 日 : 昭和54年6月27日(水)~30日(土)

開 催 地 : アムステルダム (オランダ)

プログラムディレクター : Dr. W.A.A. van Os (オランダ)

Prof. E.S.E. Hafez (米国)

主題セッション : 1. Kinetics and Application of I.U.D.'s
2. Physiology and Biochemistry of I.U.D.'s
3. Polymeric Delivery Systems
4. I.U.D.'s in Perspective
5. Spanish Panel Discussion

登 録 料 : 185 米ドル

尚, 詳細は下記シンポジウム事務局に照会して下さい。

G. Jacobs M.D.

I.U.D. Symposium Office

P.O.Box 20, 5340 BH Oss, Holland

Telex 50959

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数が必要とする場合は、巻数と頁数との間に括弧で囲む。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2号

昭和54年3月25日 印刷
昭和54年4月1日 発行

編集兼 芦原慶子
発行者 中村清雄
印刷者 東京都品川区上大崎3-12-15
一ツ橋印刷株式会社
印刷所 東京都品川区上大崎3-12-15
発行所 社団法人 日本不妊学会
東京都新宿区
市ケ谷砂土原町1丁目1番
保健会館別館内
Tel (03) 267-4635
振替口座番号 東京 7-93207