

Japanese Journal of Fertility and Sterility

October 1979

日本不妊学会雑誌

第 24 卷

第 4 号

昭和 54 年 10 月 1 日

目 次

原 著

ヒト妊娠初期黄体における Progesterone 分泌に関する研究……………北村幸太郎…1

原発性無月経の臨床的検討——当科での58例を中心に——……………佐藤芳昭・他…14

Ethinodiol diacetate-ethinylestradiol 剤(SC-11800 EE)
 の経口避妊に関する臨床成績……………田中俊誠・他…20

排卵障害患者に対する Premarin test 及び Premarin
 治療の臨床的意義について……………土田勲・他…28

Effects of Clomiphene Citrate in Male Hypofertility ……Teruhiko Tamaya・他…35

妊娠中および非妊時の筋腫核出術と予後について……………岸本廉夫・他…40

当科における最近5年間の不妊症の臨床統計……………三村三喜男・他…48

Comparative Study of Iud Types and Insertion Period
 Based of Endometrial Inflammatory Changes ……Yuji Kawaguchi…54

Electron Microscopic Studies of the Peritubular Cells in Human Testis
 I. Ultrastructural Characteristics of the Human Peritubular Cells
 ……Seiji Furuya・他…63

Electron Microscopic Studies of the Peritubular Cells in Human Testis
 II. Cytochemical Characteristics of the Cytoplasmic Filaments in the
 Peritubular Cells of human and Rat Testis……………Seiji Furuya・他…69

PMS の多量投与が未成熟ハムスターの排卵数と卵巣組織に
 及ぼす影響……………石島芳郎・他…80

Gravigard (Cu-7) の臨床成績について……………倉智敬一・他…87

地方部会講演抄録……………98

昭和54年度 第2回通常総会

本年度第2回通常総会は下記の如く札幌市において開催され、高井理事長を議長として下記各議案につき慎重審議の上、採決を行った。

日 時 昭和54年9月19日(水) 16時～17時

場 所 札幌市 全日空ホテル

開会当時の会員数 2,494名

当日の出席者数 1,384名(含委任状 963)

議 事

第1号議案 昭和56年度会長および学術講演会・総会に関する件

理事会、評議員会の原案通り下記の如く行なうことを全会一致承認した。

担当支部 関西支部

会 長 西村敏雄(産婦人科, 京大教授)

開 催 地 京 都 市

開催期日 昭和56年秋

第2号議案 名簿作製に関する件

現在の名簿の不備を補い明年度において新しい会員名簿を作製することを承認した。

協議・報告事項

1. 昭和53年度収支決算および54年度収支予算について

既に本年度第1回総会において承認を得ているが、これについての補足説明および54年8月末までの予算執行状況についての報告が行われ全員了承した。

2. 幹事選任について

理事会にて選任した幹事およびその職務分担についての報告があり全員了承した。

3. 国際不妊学会について

坂元理事より5月末行われた国際不妊学会組織委員会プログラム委員会および明年開催の世界大会(マドリッド)についての報告が行われた。

4. Campos 教授招聘について

昨年総会にて決定した Campos 教授招聘についてその後の準備状況の報告が行われた。

5. 創立25周年記念行事について

明年は本会創立25周年にあたるが学会として正式の行事は行わず、会長の判断にて懇親会の運営等にその色彩を加える程度に止めるという方針が了承された。

CONTENTS

The Significance of Progesterone Secretion by the Corpus Luteum in Early Pregnancy	<i>K. Kitamura</i>	1
Clinical Aspects of Primary Amenorrhoea: Analysis in Cases of 58 Patients	<i>Y. Sato, J. Hanaoka, T. Ishiguro, H. Ogawa & K. Tottori</i>	14
Studies on Ethynodiol Diacetate-Ethinylestradiol Combination Method for oral Con- traception	<i>T. Tanaka, H. Kawahigashi, S. Fujimoto & K. Ichinoe</i>	20
Effect of Conjugated Estrogen administration for Infertile women	<i>I. Tsuchiya, H. Takahashi, T. Kazino & T. Noguchi</i>	28
Effects of Clomiphene Citrate in Male Hypofertility	<i>T. Tamaya, Y. Ohono & H. Okada</i>	35
Follow up Studies after Myomectomy upon Pregnant and Non-pregnant Women	<i>Y. Kishimoto, N. Shirakawa, N. Yoshida, T. Akimoto, Y. Sagara & K. Sekiba</i>	40
Clinical Observations on Infertility in our Clinic in the Past Five Years	<i>M. Mimura, N. Ogawa, M. Ikeuchi, K. Nakamura, K. Yamaguchi, K. Hishida & K. Koike</i>	48
Comparative Study of Iud Types and Insertion Period Based on Endometrial inflam- matory Changes	<i>Y. Kawaguchi</i>	54
Electron Microscopic Studies of the Peritubular Cells in Human Testis. I. Ultra- structural Characteristics of the Human Peritubular Cells	<i>S. Furuya, Y. Kumamoto & M. Miyake</i>	63
Electron Microscopic Studies of the Peritubular Cells in Human Testis. II. Cyto- chemical Characteristics of the Cytoplasmic Filaments in the Peritubular Cells of Human and Rat Testis	<i>S. Furuya, Y. Kumamoto & M. Miyake</i>	69
The Effect of a Large Quantity of PMS Administered in Immature Hamsters on their Ovulation and Ovarian Tissues	<i>Y. Ishijima, S. Niimura & K. Ishida</i>	80
Clinical Study on Gravigard (Cu-7)		87

ヒト妊娠初期黄体における progesterone 分泌に関する研究

The Significance of Progesterone Secretion by the Corpus Luteum in Early Pregnancy

日本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 高木繁夫教授)

北村 幸太郎

Kotaro KITAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology,

School of Medicine, Nihon University

(Director: Prof. Shigeo Takagi)

ヒト妊娠初期における母体末梢血, 卵巣及び子宮静脈血の 4^4P , 4^5P と hCG, hCG- α , hCG- β を測定し, 卵巣静脈血の 4^4P 濃度が高く, その濃度は第10週で一旦低下し第11週で再び増加すること, また hCG, hCG- β のそれは第8週で最も高く, 第12週以降急減することを認めた. 一方, 妊娠初期黄体においては $3\beta\text{-HSD}$ 活性は高く, 基質 4^5P の apparent K_m は $7.2 \times 10^{-6}\text{M}$ となり, 転換能は $20.5 \sim 114.5$ (n. mole 4^4P product/mg protein/min) となつた. しかし hCG の添加によつて促進されがたく, むしろ内因性ステロイドの添加によつて阻害され, また cholesterol から 4^4P , 4^5P への転換に与る CSCC 活性は, hCG の添加により有意に促進されることを認めた.

したがつて妊娠初期黄体における 4^4P 産生能は著しく亢進しており, これは 1) $3\beta\text{-HSD}$ の基質親和性及び $4^5\text{P} \rightarrow 4^4\text{P}$ への転換能が高く, 2) 内因性ステロイドによる阻害が少ないこと, 3) CSCC 活性も比較的高いが, これは妊娠時特異的に増量する hCG 作用により, それが促進されるためのものとみなされる.

緒 言

ヒト妊娠初期における progesterone (4^4P) の産生分泌には, 1) 月経黄体に続く妊娠黄体由来のもの, 2) trophoblast 由来のそれ, ついで 3) 主分泌源が1)より 2)への移行, による3つの段階と過程を経て営まれるとされている. そして1)の期間は短かく第5~第6週までであり¹⁾²⁾, その life span は約10週間とされている³⁾. 現在, 妊娠黄体における 4^4P の産生は 1) acetate からの *de novo* synthesis, 2) 母体血中 cholesterol より pregnenolone (4^5P) を経る経路が主となる, いわゆる 4^4 -pathway で行なわれるが, その際 $3\beta\text{-hydroxysteroid dehydrogenase}$ ($3\beta\text{-HSD}$) の活性は活発であり⁴⁾, 事実, この時期における卵巣静脈血の 4^4P 濃度は極めて高値となることが確認されている⁵⁾.

一方, この妊娠黄体における 4^4P 産生に human

chorionic gonadotropin (hCG) が与かり, また hCG が luteotropic に作用してその分泌を促進する, とするものが少なくない. すなわち hCG は排卵後 9~12日に血中に出現し, 少なくとも 6~8週後まで黄体機能を賦活し維持するとされている⁶⁾. しかしその作用機構やその機序についてはなお明らかでなく, 近年, cyclic AMP を second mediator として luteotropic に働き⁷⁾, 選択的に *de novo* synthesis を促進する⁸⁾ との報告, また逆に 4^4P , hCG 間には相関性がなく, hCG 量の上昇をみる場合にも卵巣の 4^4P 産生率は低下し⁹⁾, また妊娠黄体には hCG レセプターを認めたいとするなど¹⁰⁾¹¹⁾, 否定的見解を有するものもいる. しかしそのいずれにせよ, 妊娠初期段階においては卵巣黄体を中心とする内分泌環境, とりわけ妊孕現象に占める 4^4P 分泌の調節機構の詳細については, なお未解決の問題点が少なくない.

よつて著者は、まずこの期間の母体の末梢血(MPV)、卵巣及び子宮静脈血(Ov-V, Ut-V)の 4^3P と 4^5P 、hCG、hCG- α とhCG- β との濃度をそれぞれ測定し、ついで妊娠黄体の 4^3P 産生における $3\beta\text{-HSD}$ 及びcholesterol side chain cleavage(CSCC)活性を、ホモジネート、スライス・レベルでそれぞれ実験し、さらにhCGのこれらに及ぼす効果を検討して以下の成績を取めたので報告する。

実験方法

I. 実験対象

年齢35歳から44歳の婦人で子宮筋腫を合併した妊婦で、やむなく子宮全摘出術を施行された21名について、手術時母体末梢血、黄体側の卵巣動・静脈血、子宮動・静脈血をそれぞれ採取し測定に供した。その内訳は、妊娠第7週：3例、第8週：3例、第9週：6例、第10週：4例、第11週：2例、第12週：3例である。また対照とした黄体期の婦人5名から、それぞれ同様に試料を得た。これらの血液は直ちに 4°C 、3,000rpm、10分間遠心分離し、測定まで -20°C に凍結保存した。また摘出した卵巣黄体のうち、後述するスライス実験に用いたそれはice-cold salineに移し、またホモジネート実験に用いたそれは直ちに -80°C にて凍結保存した。

II. 試薬と器具

まず放射性ステロイドの $4\text{-}^{14}\text{C}\text{-pregnenolone}$ (S.A.=55.7mCi/m mole, $^{14}\text{C}\text{-}4^3\text{P}$)、 $7\text{-}^3\text{H}\text{-pregnenolone}$ (S.A.=17.2Ci/m mole, $^3\text{H}\text{-}4^3\text{P}$)、 $1,2\text{-}^3\text{H}\text{-progesterone}$ (S.A.=55.7Ci/m mole, $^3\text{H}\text{-}4^3\text{P}$) および $4\text{-}^{14}\text{C}\text{-cholesterol}$ (S.A.=54.0mCi/m mole, $^{14}\text{C}\text{-chol.}$) は、そのいずれも New England Nuclear Corp. より入手した。非放射性ステロイドは、それぞれ Sigma Chemical Co. あるいは E. Merck Ltd. より入手した。hCG (8,000~12,000IU/mg) は帝国臓器製薬々理研究部より提供をうけた。

NAD, NADP, NADPH₂ および G-6-P は、Boehringer Mannheim Co., G-6-PD は、Sigma Chemical Co. のそれを用いた。また試薬、溶媒はいずれも Wako Pure Chemical Ind. より入手し、analytical あるいは nano grade のものを用いた。Sephadex LH-20 (Pharmacia Fine Chem.) は、benzene : methanol (97 : 3) あるいは hexane : benzene : methanol (90 : 5 : 5) で一昼夜膨潤した後、真空脱気し使用した。また0.1M phosphate buffer (0.25M sucrose 含) はpH 7.2に調整し、 4°C で保存し、Krebs-Ringer bicarbonate buffer (pH 7.4) は使用直前にそのつど作製し用いた。次に scintillation fluid は250mg の POPOP、

10g の DPO および100g の naphthalene を1,000ml の dioxane に溶解して作製し、liquid scintillation counter は、Mark III 6880(Searle Analytical Inc., ^3H : 測定効率60%, back ground 20cpm, ^{14}C : 測定効率85%, back ground 30cpm) を用い、通常10分間測定した。

III. 実験方法

1. 血中 4^3P 、 4^5P は既報の radioimmunoassay¹²⁾¹³⁾により測定した。また hCG、hCG- α と hCG- β は奥村らの方法¹⁴⁾により測定した。

2. 1) ホモジネート実験

凍結黄体は 4°C にて解凍し、2倍量の0.1M phosphate buffer (0.25M sucrose 含, pH 7.2) と共に homogenize し、ついで1,000×g、10分間遠心分離し得た上清をさらに14,000×g、30分間遠心分離し、その上清をマイクロゾーム分画とし、その沈渣をミトコンドリア分画として用いた。上記の操作はいずれも 4°C 以下の条件で行ない、得られた試料を氷水中に保存し、2日以内に実験に供した。また -80°C にて凍結保存した卵巣は90日以内に使用したが、いずれも酵素活性の低下を認めなかった。

a) $3\beta\text{-HSD}$ 活性

得られたマイクロゾーム分画を1mg protein/ml phosphate buffer とし、この1mlに基質として 1.0×10^5 dpm の $^{14}\text{C}\text{-}4^3\text{P}$ と $1.0\sim 15.0\times 10^{-6}\text{M}$ 濃度の純品とを用いた。また添加ステロイドは生理的濃度と考えられる範囲のそれを、それぞれ添加し、補酵素には NAD 1mg ($1.37\times 10^{-3}\text{M}$) を用い、大気相下に 37°C 、30分間の incubation を実験条件とした。hCG は10, 100, 1,000 IU/flask を添加して、それぞれの効果を検討した。ついで10倍量の acetone を加え氷水中にて反応を停止させた後、回収率補正用に 1.0×10^4 dpm の $^3\text{H}\text{-}4^3\text{P}$ を加え、3,000rpm、10分間の遠心分離を行なった。さらに 65°C で deacetonization した後10倍量の ethyl ether で抽出、N₂ gas で乾固後、0.2ml の benzene : methanol (97 : 3) により再溶解し、chromatography にて分離、精製した。すなわち Sephadex LH-20 column chromatography (7×130mm, system ; benzene : methanol=97 : 3) を用いて展開し、その2.6~3.6ml までを 4^3P 分画、3.8~7.6ml までを 4^5P 分画としてそれぞれ採取した。

b) CSCC 活性

前述のミトコンドリア分画を2mg protein/ml phosphate buffer とし、この2mlに基質として 2.5×10^5 dpm の $^{14}\text{C}\text{-chol.}$ さらに0.1ml の0.1M MgCl₂, NADP 1mg ($5.77\times 10^{-4}\text{M}$), G-6-P 2mg ($2.99\times 10^{-3}\text{M}$), G-6-

PD 2 IU をそれぞれ添加し, $O_2 : CO_2 = 95 : 5$ の条件下に $37^\circ C$, 120 分間の incubation を行なつた. また hCG も同様に 10, 100, 1,000 IU/flask 宛加えて実験に供した. ついで 10 倍量の acetone を加え氷水中にて反応を停止させた後, 回収率補正用の $^3H\text{-}^4P$, $^3H\text{-}^5P$ をそれぞれ 1.0×10^4 dpm 宛加え, 遠心分離し, その上清を deacetonezation, ethyl ether 抽出, ついで N_2 gas 乾固後, 0.2 ml の hexane : benzene : methanol (90 : 5 : 5) にて再溶解し, 次のごとく chromatography にて展開した. すなわち Sephadex LH-20 column chromatography (7 × 60 mm, system ; hexane : benzene : methanol = 90 : 5 : 5) を用いて展開し, その 0.2 ~ 2.0 ml を cholesterol 分画, 2.8 ~ 8.8 ml までを 4P および 5P 分画として採取し, 後者を再度 N_2 gas にて乾固し, benzene : methanol (97 : 3) に溶解し, 前述の chromatography により 4P および 5P 分画を採取した.

2) スライス実験

Ice-cold saline に移した卵巣を $4^\circ C$ 下に直ちに黄体を核出し, dental wax 上にてスライスとし, 25 mg wet weight/ml Krebs-Ringer bicarbonate buffer (pH 7.4) として実験に用いた.

a) 3β -HSD 活性

前述の試料 2 ml に基質として 1.0×10^5 dpm の $^{14}C\text{-}^4P$, 補酵素として NAD 2 mg ($1.37 \times 10^{-3} M$) を加え, 大気相下に $37^\circ C$, 30 分間の incubation を行なつた. またこの時, hCG 10, 100, 1,000 IU/flask を加えて実験に供したが, その後の操作はホモジネートのそれと同様に行なつた.

b) CSCC 活性

同様に試料 2 ml に基質として 2.5×10^5 dpm の $^{14}C\text{-}chol$, 補酵素として NADPH₂ 2 mg ($1.09 \times 10^{-3} M$) を添加し, $O_2 : CO_2 = 95 : 5$ の条件下で $37^\circ C$, 120 分間の incubation を行なつた. また hCG についても, 同様に 10, 100, 1,000 IU/flask を加えて, その後の操作をホモジネートのそれと同様に行なつた. なお組織蛋白量は Lowry 法¹⁵⁾により, apparent Km (Michaelis Constants) は Lineweaver-Burk's plot¹⁶⁾, Ki (Inhibitor Constants) は Dixon's plot¹⁷⁾ により, それぞれ算定した.

実験成績

I. 母体肘静脈血, 卵巣ならびに子宮静脈血の 4P , 5P と hCG, hCG- α および hCG- β 濃度

まず妊娠 9 週 6 日までの 12 例, 妊娠 11 週 6 日までの 9 例で, そのそれぞれの平均値 ± 標準偏差を求めて表 1 に, また各妊娠週数別平均濃度の推移を求めて図 1, 2 に, さらにそれぞれの濃度相関を求めて図 3, 4, 5 に示した. すなわち母体末梢血においては, 5P と hCG 濃度の 3 者は前者が高く, とりわけ hCG は有意の差となり ($P < 0.002$), 4P ではほぼ同一濃度となることを認めた. 卵巣静脈血では hCG のみが前者で有意に高く ($P < 0.01$), 子宮静脈血では hCG- α を除くいずれも前者で高く, また 5P に有意の相違を認めた ($P < 0.01$). またこの期間においては, 4P , 5P が卵巣静脈血で明らかに高く, hCG の 3 者はいずれもほぼ同一濃度を示した (表 1). つぎに各妊娠週数別の濃度推移をみると (図 1, 2), 母体末梢血における 5P 濃度は第 10 週でもつとも低く 2.1 ng/ml, 第 12 週で再び増量し 6.6 ng/ml となり, 4P は第 9 週で 40.8 ng/ml と高く, 第 10 週で 18.1 ng/ml となり低く, 第 12 週に至り 36.1 ng/ml と再び増量し

表 1 妊娠初期母体末梢血, 卵巣及び子宮静脈血における progesterone, pregnenolone ならびに hCG, hCG- α と hCG- β 濃度

	gestation	mat. peripheral vein	ovarian vein	uterine vein
progesterone (ng/ml)	~ 9W+6D	26.8 ± 9.8	145.8 ± 46.0	79.2 ± 18.8
	~ 11W+6D	27.0 ± 9.3	160.1 ± 141.4	68.5 ± 49.3
pregnenolone (ng/ml)	~ 9W+6D	4.0 ± 1.8	18.4 ± 10.3	8.8 ± 4.4
	~ 11W+6D	2.7 ± 1.3	17.0 ± 6.5	5.4 ± 2.9
hCG (IU/ml)	~ 9W+6D	221.5 ± 39.2	260.6 ± 30.6	252.4 ± 41.9
	~ 11W+6D	140.8 ± 106.8	186.7 ± 108.2	213.5 ± 135.7
hCG- α (ng/ml)	~ 9W+6D	233.0 ± 42.9	248.9 ± 121.3	296.7 ± 113.7
	~ 11W+6D	190.7 ± 120.4	512.0 ± 291.3	398.4 ± 79.5
hCG- β (ng/ml)	~ 9W+6D	110.3 ± 63.3	138.9 ± 69.8	142.6 ± 80.1
	~ 11W+6D	80.1 ± 58.9	126.2 ± 74.3	122.1 ± 76.2

た。

卵巣静脈血でもほぼ同様であり、 Δ^4P は第9週で14.2 ng/ml と低く、その後は漸増をみるのみであり、 Δ^4P は第9週で147.7ng/ml、第10週で100.3ng/ml となり低く、第11週で220.3ng/ml と再び増加した。次に子宮静脈血の Δ^4P は第10週で2.9ng/ml と低く、第11週で増加し6.3ng/ml となり、 Δ^4P は第10週で56.3ng/ml となり低く、第11週から増加し80.8ng/ml となった。一方、hCG の3者については、まず hCG は母体末梢血、卵巣及び子宮静脈血でほぼ同一濃度推移を示し、第10週でそれぞれ35.9、107.2及び169.4IU/ml となり低く、第11週で急増し245.9、266.3及び257.7IU/ml となり、以降急減し

た。次に hCG- α は第11週から増加し263.2、613.0及び484.1ng/ml となり、第12週では261.0、1150.2及び760.3 ng/ml となり、卵巣及び子宮静脈血で急激な増加を認めた。また hCG- β は第9週と第10週で急減し、67.7と24.1、79.1と77.2及び73.4と96.2ng/ml となり、第11週に再び増量し136.2、175.4及び148.1ng/ml となり、以降急減した。つぎにこれらのそれぞれの濃度相関をみると(図3、4、5)、hCG は母体末梢血と卵巣及び子宮静脈血との間でそれぞれ、 $\gamma=0.89, 0.68$ 、hCG- β は、 $\gamma=0.90, 0.82$ となりいずれも正の相関を示したが、母体末梢血では hCG と Δ^4P とが、 $\gamma=0.64$ 、子宮静脈血では hCG と Δ^4P とが、 $\gamma=0.68$ 、hCG- β と Δ^4P とが、 $\gamma=0.65$ となりいずれも正の相関があり、その他のいずれにおいてもこれを認めることができなかった。

II. 妊娠黄体における 3β -HSD, CSCC 活性

1) ホモジネートを用いた 3β -HSD, CSCC 活性

a) 3β -HSD 活性

妊娠黄体における incubation 時間、組織蛋白量あるいは基質濃度と Δ^4P 産生量との関係は、図6に示した如くである。すなわち incubation 時間30分までの反応は直線的であり、また組織蛋白量とも一定の相関々係をもつて増加した。またその最大反応速度 (V_{max}) により求めた基質 Δ^4P の apparent K_m は $7.2 \times 10^{-6}M$ となるため、この条件下で実験し以下の成績を得た。

まず黄体における比較的生理的濃度範囲と考えられる各ステロイドを添加し、非添加例を対照として、 Δ^4P の K_m の変動とその際の K_i とをそれぞれ求めて比較検討

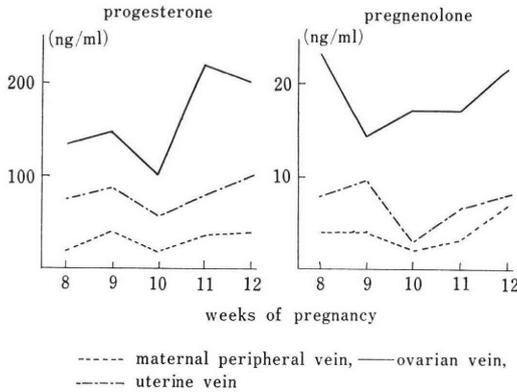


図1 妊娠初期母体末梢血、卵巣及び子宮静脈血における progesterone, pregnenolone 濃度の妊娠週数別推移

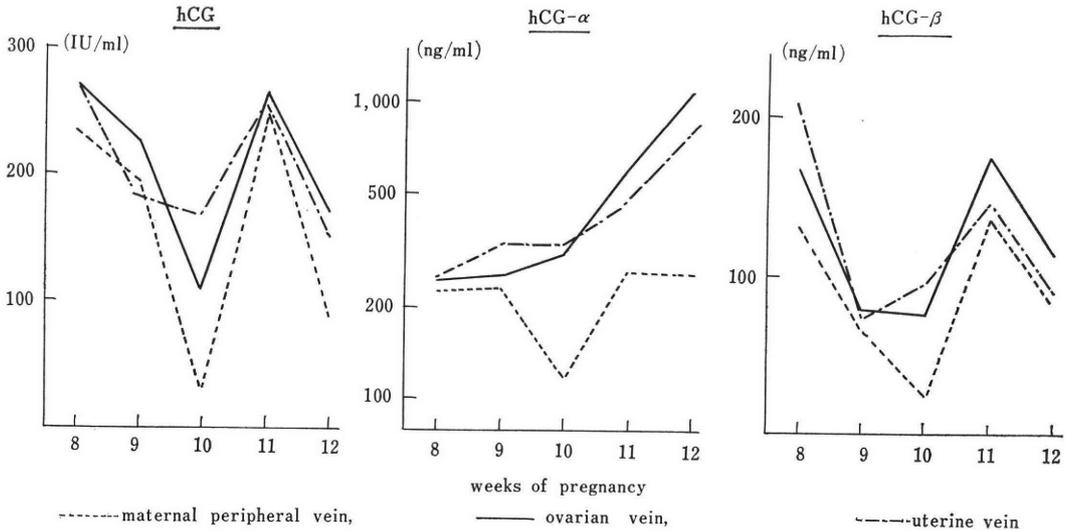


図2 妊娠初期母体末梢血、卵巣及び子宮静脈血における hCG, hCG- α , hCG- β 濃度の妊娠週数別推移

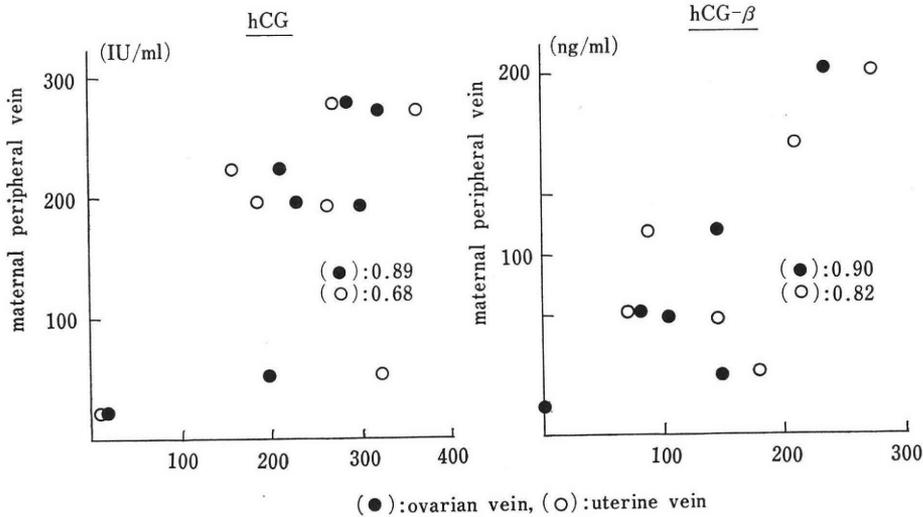


図 3 母体末梢血と卵巣及び子宮静脈血との間における hCG, hCG-β 濃度の相関

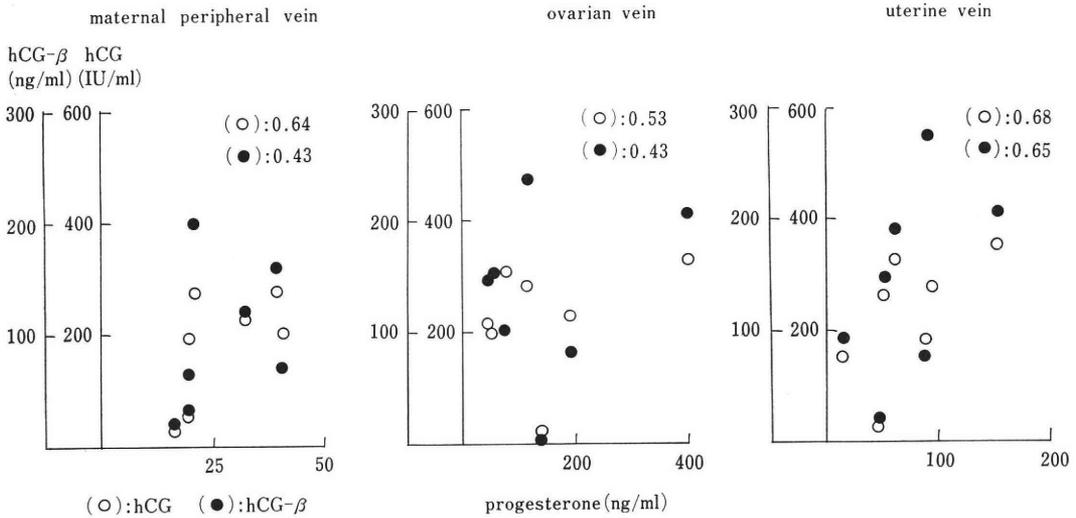


図 4 母体末梢血, 卵巣及び子宮静脈血における progesterone 濃度と hCG, hCG-β 濃度の相関

した。その成績は表 2, 図 7 に示した如くであり, 3β-HSD 活性に対する阻害効果は, estrone (E₁) > 4⁴P > 20α-hydroxy-progesterone (20α-OH-4⁴P) > 4⁴-androstendione (4⁴A) > estradiol-17β (E₂) > 17α-hydroxy-progesterone (17α-OH-4⁴P) の順となった。またこのそれぞれの阻害形式を求めると, 4⁴A のみで non-competitive pattern を示した。つぎに基質濃度を変えて単位時間および蛋白量あたりの 4⁴P 産生量を求めた転換能 (n. mole 4⁴P product/mg protein/min) と, 4⁴P 添加による転換率のいわゆる“落ち込み”とを妊娠初期胎盤のそれと比較すると図 8 の如くである。すなわち基質

4⁴P より 4⁴P への転換能は 20.5~114.5 となり同期胎盤のそれ (6.9~14.5) のほぼ 4~8 倍となり, また 4⁴P 添加による転換率の落ち込みは 80→59% となり胎盤におけるそれ (71→33%) と比べて緩徐であり, またその際に見る阻害率の上昇も 8→28% となり胎盤のそれ (5→38%) に比べて緩徐であった。一方, ミトコンドリア分画における 3β-HSD 活性は, 転換率 76%, 転換能 86.4 となり比較的高い活性が存在することを認めた。ついで同様の実験系における hCG 添加による影響は, 図 9 の如くである。すなわち hCG 非添加のそれを 100% として示したが, hCG による 3β-HSD 活性への効果は認めら

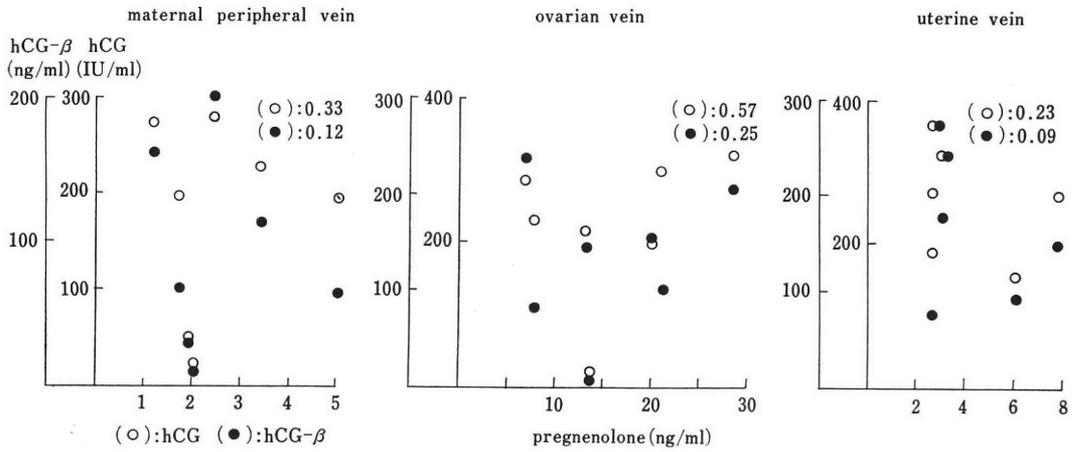


図5 母体末梢血, 卵巣及び子宮静脈血における pregnenolone 濃度と hCG, hCG- β 濃度との相関

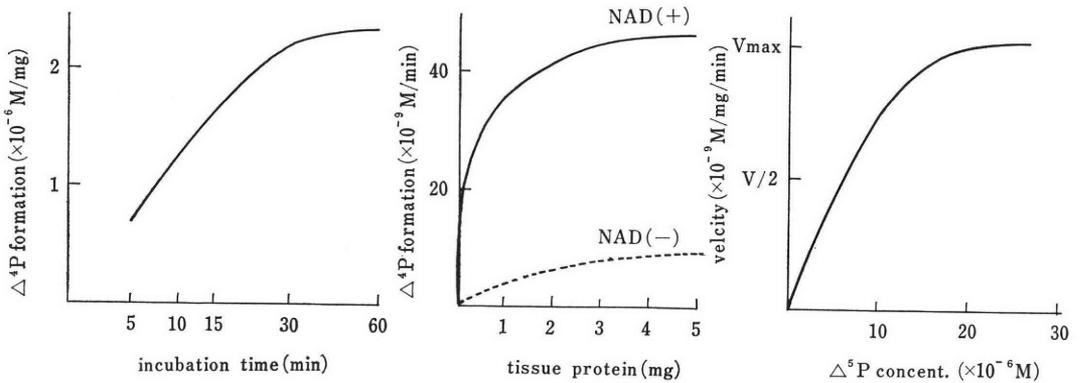


図6 妊娠初期黄体の 3 β -HSD 活性 (homogenate level) に関する incubation 時間, protein 及び substrate 濃度の影響

表2 妊娠初期黄体の 3 β -HSD 活性 (homogenate level) に対する各種 steroid による apparent Km (Michaelis Constants) と Ki (Inhibitor Constants)

steroids	Km ($\times 10^{-6}M$)				Ki ($\times 10^{-6}M$)
	0	1 μg	2 μg	3 μg	
Δ^4P	7.29	6.92	11.73	16.28	9.8
20 α -OH- Δ^4P	8.22	9.51	12.17	24.66	12.9
17 α -OH- Δ^4P	8.01	9.08	10.61	12.79	23.5
Δ^4A	7.50	7.26	8.48	9.45	13.2
E ₁	8.43	10.11	16.10	19.24	7.3
E ₂	7.46	8.32	19.36	23.98	21.1

れなかつた。

b) CSCC 活性

次に cholesterol から Δ^4P 及び Δ^5P への転換率で, 37°C, O₂:CO₂=95:5の条件下における incubation 時間,あるいは組織蛋白量との関係を検討すると,incub-

ation 時間 180 分までのそれで増加傾向を示し, また組織蛋白量 4 mg までのそれでは直線的に増加し, さらに 8 mg までのそれで増加傾向があることを認めた. また 2.5×10^5 dpm の ¹⁴C-chol. (2.1n. mole) 添加時の転換率を求めると, Δ^4P : $4 \pm 0.4\%$, Δ^5P : $5 \pm 0.7\%$ 及び

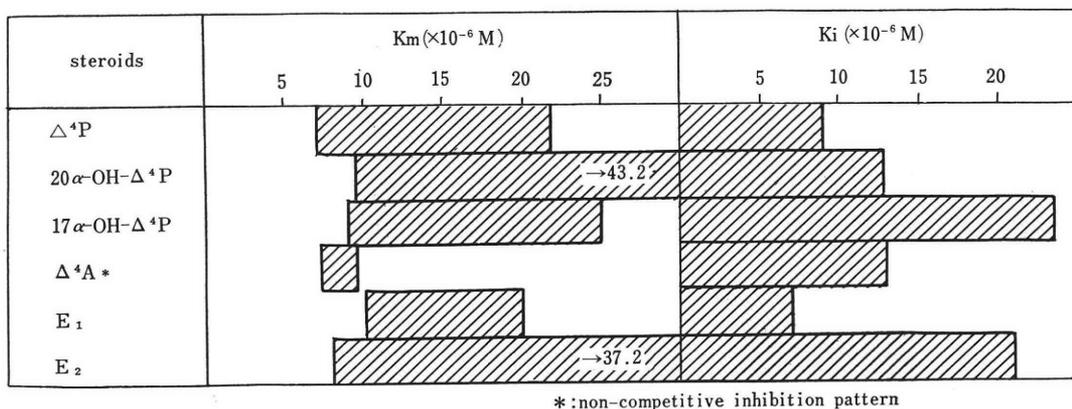


図 7 妊娠初期黄体の 3 β -HSD 活性 (homogenate level) に対する各種 steroid による apparent Km (Michaelis Constants) と Ki (Inhibitor Constants) の比較

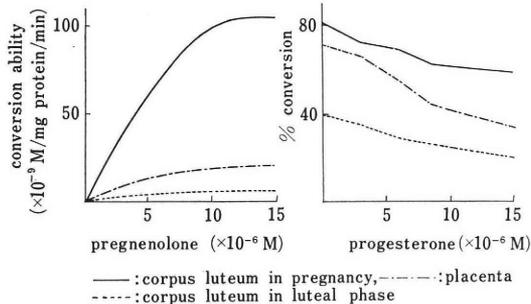


図 8 妊娠初期黄体, 月経黄体と妊娠初期胎盤における pregnenolone から progesterone への conversion ability, percent conversion の比較

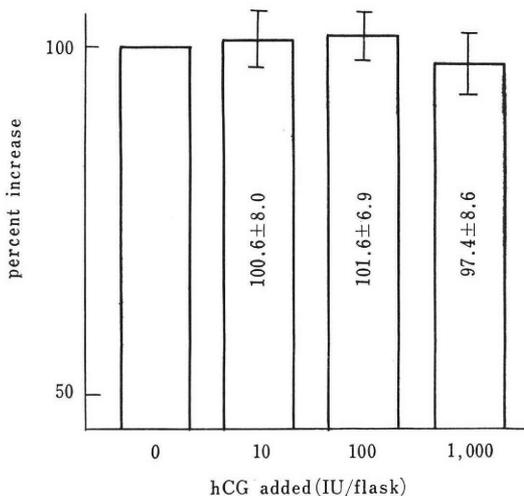


図 9 妊娠初期黄体の 3 β -HSD 活性 (microsomal fraction) に対する hCG 効果

(Δ^4 P+ Δ^5 P) : $9 \pm 1.2\%$ となり, また転換能 (p. mole product/mg protein/min) は, Δ^4 P : 77.1, Δ^5 P : 99.4及び (Δ^4 P+ Δ^5 P) : 176.5であった. 一方, hCG 添加による影響をみると, 図10の如くであり, hCG による CSCC 活性に対する促進効果を認めた. すなわち cholesterol から Δ^4 P, Δ^5 P および (Δ^4 P+ Δ^5 P) への転換率は, hCG 1,000, 100 および 1,000IU/flask 添加時それぞれ, 170 ± 44.5 , 133 ± 26.3 および $157 \pm 32.3\%$ となりピークを示した. なお 1,000 \times g pellet を用いる同様の実験系でもその転換率はそれぞれ, Δ^4 P : 2%, Δ^5 P : 1% となり, また転換能は, Δ^4 P : 39.8, Δ^5 P : 19.9 (p.mole product/mg protein/min) となり, hCG 10, 100, 1,000IU/flask 添加では (Δ^4 P+ Δ^5 P) 転換率がそれぞれ, 172, 150, 200% となり促進効果を認めた. すなわち Δ^4 P : 178.5, 150.0, 214.3%, Δ^5 P : 150, 150, 150% となり増加を示した.

2) スライスを用いた 3 β -HSD, CSCC 活性
a) 3 β -HSD 活性

ホモジネート実験と同一条件下で検討したが, 基質として 1.0×10^6 dpm の 14 C- Δ^5 P を用いた Δ^4 P への転換率は 65.0% であり, また 100, 1,000IU/flask の hCG を添加したそれは図11に示した如くなり, その転換率は低下する傾向となることを認めた.

b) CSCC 活性

同様に基質として 14 C-chol. を用いた Δ^4 P, Δ^5 P への転換率は それぞれ, Δ^4 P : 1.8%, Δ^5 P : 1.8%, 転換能は それぞれ, Δ^4 P : 35.8, Δ^5 P : 35.8 (p. mole product/mg

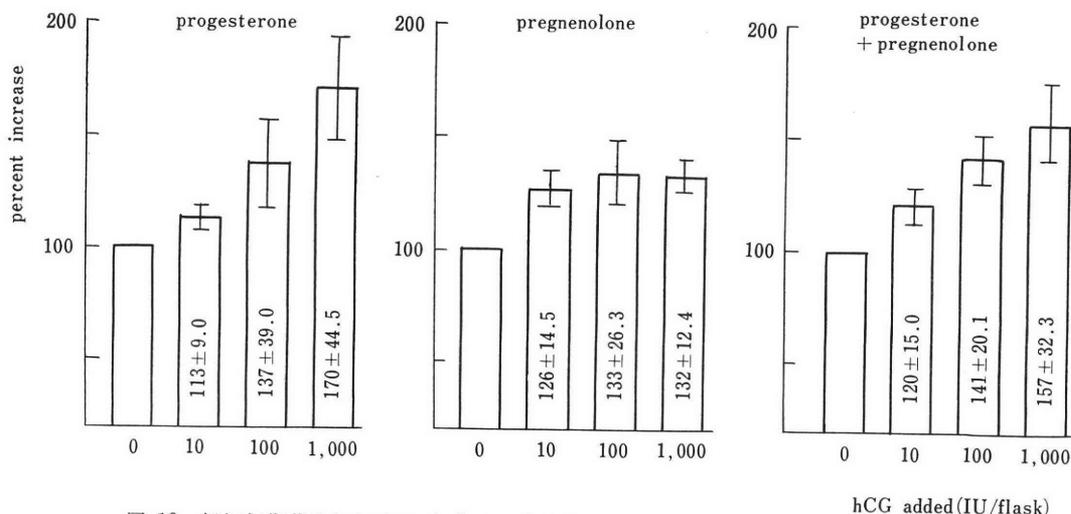


図 10 妊娠初期黄体における cholesterol から progesterone, pregnenolone への転換に際しての CSCC 活性 (mitochondrial fraction) に対する hCG 効果

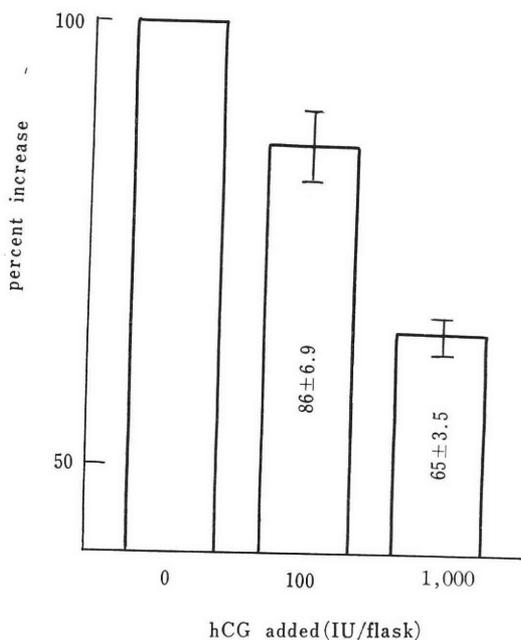


図 11 妊娠初期黄体の 3β-HSD 活性 (slice level) に対する hCG 効果

protein/min) となつた。また hCG 添加の際の影響は図12に示す如くであり, cholesterol から Δ^4P , Δ^5P および ($\Delta^4P + \Delta^5P$) への転換率は, hCG の 10, 100, 1,000 IU/flask 添加時それぞれ Δ^4P : 165 ± 54.5 , 206 ± 34.5 , $181 \pm 47.0\%$, Δ^5P : 142 ± 6.5 , 138 ± 24.5 , $182 \pm 61.5\%$, ($\Delta^4P + \Delta^5P$): $157 \pm 35.5.0$, 177 ± 28.0 , $182 \pm 53.0\%$ となり, いずれも増加した。

考 案

月経黄体に続いて成立する妊娠黄体が妊娠全期間を通じて活発にホルモン分泌を行うことは, 電子顕微鏡レベル¹⁸⁾, 卵巣静脈血 Δ^4P 濃度¹⁹⁾, さらには黄体側の Δ^4P 濃度が常にその対側の非存在例のそれに比し高値となることなどより²⁰⁾²¹⁾, 今日ほぼ疑いの余地はないものと思われる。しかし妊娠黄体の主要な生理作用は, 従来の血中ホルモン動態や黄体組織における酵素活性, あるいは臨床成績より妊娠初期ことに Δ^4P の主産生源の胎盤移行以前に営まれているものと思われる。すなわち Tulchinsky²⁾ は卵巣由来とされる $17\alpha\text{-OH-}\Delta^4P$ の消長から, その血中濃度のピークは妊娠 5~6 週にあるとし, Mikhail¹⁹⁾ は黄体側 Ov-V の Δ^4P 濃度は最終月経から $11\frac{1}{2}$ 週後ピークとなりその後減少するが, Ut-V のそれは 8 週後から増加するとしている。また教室の高崎⁵⁾ は Ov-V の Δ^4P ならびに Δ^5P 濃度は第 8 週から急増し第 10 週でピークとなり, Ut-V のそれは第 12 週から増加し, 第 16 週に至り Ov-V を凌駕するとした。一方, Strauss²²⁾ は妊娠黄体の酵素活性を測定し, 8~12 週における $3\beta\text{-HSD}$ 活性は高くその後低下し, ついで acid phosphatase 活性が上昇するとし, 教室の増田⁴⁾ も第 12 週までの黄体の $3\beta\text{-HSD}$ 活性は同期の胎盤のその 4~8 倍となることを認めている。

また実際に妊娠 49 ± 2 日以前に黄体摘除を行なうと Δ^4P 濃度が低下し流産するが, 61 ± 4 日以降のそれでは, たとえ Δ^4P の一過性低下を認めても流産することなく, また最終月経から 7~8 週, 9~11 週, 12~16 週で

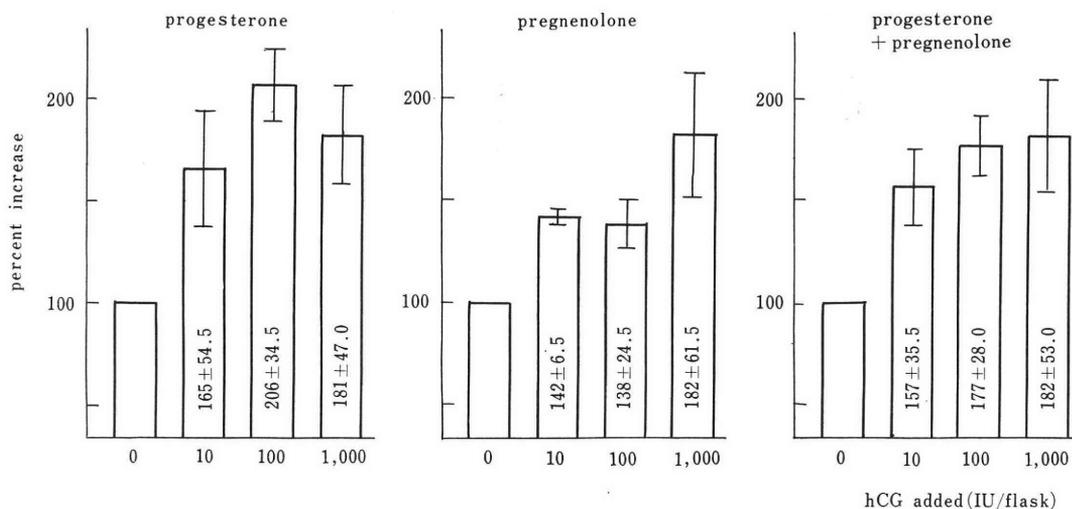


図 12 妊娠初期黄体における cholesterol から progesterone, pregnenolone への転換に際しての CSCC 活性 (slice level) に対する hCG 効果

実施した子宮内容除去例で5時間後の Δ^4P 減少率を比較すると、妊娠初期、最少9~11週までのそれでは妊娠黄体よりの Δ^4P 分泌が旺盛であるとされている²³⁾。したがって妊娠黄体での life span は当教室の成績、あるいはその他の成績より、最終月経から換算した場合12週前後であろうとみなされる。

しかし妊娠初期黄体の妊孕現象との関連については、その一部については前述したが、その詳細についてはなお明らかでなく、著者はこの詳細を知るため前述した血中動態と酵素活性から検討し、まず妊娠第10週前後における MPV, Ov-V 及び Ut-V におけるそれぞれの血中動態のうち、 Δ^4P , Δ^5P のそれは Ov-V で高く Ut-V のそれを凌駕し、また第10週前後のそれには有意の差がなく、第12週に至るも増加傾向にあること、また Ov-V の Δ^4P 濃度は第9週で高く第10週で低くなりその後再び増加するが、Ut-V のそれは第11週以降漸増することを認めた。したがってこの動態よりすると、妊娠黄体の Δ^4P 産生は妊娠第11週にピークとなり第12週のそれもまた胎盤由来のそれを凌駕すること、さらに Δ^4P の分泌は月経黄体のそれが 3.21 μ g/時、妊娠第12週黄体のそれが 4.52 μ g/時となつた perfusion 実験²⁴⁾と一致する。しかも妊娠黄体の Δ^4P 産生機構は、acetate からの *de novo* synthesis あるいは cholesterol から Δ^5P を経る pathway であるとされるため、たとえ妊娠黄体の単位組織あたりの濃度が月経黄体のそれとの間に有意の差をみないとしても²⁵⁾²⁶⁾、この時期では 3β -HSD を中心とする転換酵素活性は活発に作働し、 Δ^4P への転換率と分泌率とを高めて血中濃度に反映するものと思われる。事実、

妊娠初期黄体を用いた著者の実験でも、基質 Δ^5P との親和性あるいは 3β -HSD 活性は、月経黄体あるいは同期胎盤のそれに比しはるかに高度となることが認められている。すなわち妊娠初期黄体のマイクロゾーム分画における基質 Δ^5P の apparent K_m は $7.2 \times 10^{-6}M$ であり、単位時間及び蛋白量あたりの Δ^4P 産生量すなわち転換能は 20.5~114.5 (n. mole Δ^4P product/mg protein/min) となるため、月経黄体の 1.2~6.3, 同期胎盤の 6.9~14.5 に比し妊娠初期黄体の Δ^4P 産生率は極めて高いことになる。さらに Δ^4P 添加におけるいわゆる転換率の落ち込みが 80%→59%, 同期胎盤のそれが 71%→33% となること、他方阻害率の上昇もまた 8%→28% となるため同期胎盤の 5%→38% に比し緩徐である。したがって内因性ステロイドによる阻害効果が低く、これもまた妊娠初期黄体の特徴であり、 Δ^4P 分泌率を大きくする因子の一つとなるものと思われる。つぎに前駆物質レベルの cholesterol から Δ^5P への転換実験においては、その CSCC 活性をホモジネートとスライスを用いる Δ^4P , Δ^5P への転換率よりみると、月経黄体では Δ^4P が 1.3% と 0.58%, Δ^5P が 0.4% と 0.39% となり、またその転換能もそれぞれ、25.9 と 11.6 および 7.8 と 7.6 (p. mole product/mg protein/min) となつている。一方、妊娠初期黄体におけるそれは前述したごとくであり、転換率はそれぞれ 4.4% と 1.8%, 5.7% と 1.8% となり、転換能は 77.1 と 35.8, 99.4 と 35.8 となり、さらに ($\Delta^4P + \Delta^5P$) でのそれは月経黄体は 33.5 と 19.4, 妊娠初期黄体は 176.5 と 71.6 となり妊娠初期黄体における CSCC 活性、換言すると Δ^4P 産生における前駆物質の利用度が亢進し

$\Delta^4\text{P}$ 分泌に与っていることは明らかである。

一方、妊娠黄体には hCG が luteotropic に作用し、 $\Delta^4\text{P}$ 産生を促進するとの報告がある。たとえば正常の月経周期を有する婦人の黄体期に hCG を投与すると、9 日間²⁷⁾、あるいは 7~14 日間延長をみる²⁸⁾²⁹⁾ とされるが、hCG は妊娠が成立した場合排卵後 9~12 日で血中に証明され、その後 6~8 週間黄体機能を維持するとされている³⁰⁾。事実、妊娠第 10 週以前に子宮内容除去術を行ない hCG を経静脈的に投与すると、血中 $\Delta^4\text{P}$ 及び $17\alpha\text{-OH-}\Delta^4\text{P}$ 濃度は 24 時間以上術前濃度を維持するとの事実⁶⁾、あるいは分娩直後に hCG を投与すると血中 $\Delta^4\text{P}$ 濃度が 5 日後なお高く、その黄体を用いる in vitro の実験では $\Delta^4\text{P}$ の産生が高率となるとの報告もある³⁰⁾。著者の成績では MPV, Ov-V と Ut-V とのそれぞれの hCG, hCG- α , hCG- β 濃度をみると、hCG 及び hCG- β がこの 3 つの compartments でほぼ同一濃度を示し、 $\Delta^4\text{P}$, $\Delta^5\text{P}$ と共に第 9 週で高く第 10 週で比較的 low 低く、第 12 週以降急減している。しかし Ov-V における hCG あるいは hCG- β と $\Delta^4\text{P}$ あるいは $\Delta^5\text{P}$ とは、その濃度間に必ずしも一定の相関性がなく、また第 12 週以降のそれでも $\Delta^4\text{P}$ 濃度は高値となり、これに反して hCG と hCG- β とが急減するため、hCG が妊娠初期黄体において $\Delta^4\text{P}$ 産生に与るとの積極的根拠は求めがたい。さらに hCG- α の濃度推移は特異的であり、また hCG- β 濃度に比べても有意に高く、妊娠第 11 週以降のそれでも増加をみることになる。因みに hCG- α は血中 hCG- β の速やかな clearance を抑制し、また hCG- β がその特異的レセプターと結合してその作用を発揮する場合、至適立体構造を構成するための補足的因子となつて働くこととされるため、妊娠初期段階にみるその血中動態については今後も検討が必要である。そこで著者は妊娠黄体における $3\beta\text{-HSD}$ と CSCC との活性に対する hCG 効果を、ホモジネートとスライスとを用いて検討したが、前者は hCG の促進効果を認めたく後者でむしろ抑制する傾向となり、hCG が $3\beta\text{-HSD}$ 活性を促進するとして従来の報告と異なり³¹⁾、 $3\beta\text{-HSD}$ がむしろ内因性ステロイドによつて調節される可能性があることが示唆された。一方、ミトコンドリア分画とスライスとを用いて CSCC 活性に対する hCG 効果をみたそれでは、hCG 10~1,000 IU/flask で基質 cholesterol の $\Delta^4\text{P}$, $\Delta^5\text{P}$ 及び ($\Delta^4\text{P}+\Delta^5\text{P}$) への転換率がそれぞれ、113~170% と 165~206%, 126~133% と 138~182% 及び 120~157% と 157~182% となり増加し、月経黄体のそれに比べて高いといえる。したがつて hCG はむしろ CSCC に働らき促進的效果を示すと受取れるが、このことは妊娠黄体の $\Delta^4\text{P}$ 産生能が hCG や cyclic AMP によつて増強すること、一方、hCG と cyclic

AMP との負荷後のステロイド産生パターンが同一であることより、従来の hCG と cyclic AMP とが cholesterol から $\Delta^4\text{P}$ への転換に際して作用するとの報告に一致する³⁰⁾。すなわち月経黄体あるいは妊娠黄体においては現在、LH (hCG)→adenylate cyclase→cyclic AMP→protein kinase (NADPH)→CSCC→cholesterol→ $\Delta^5\text{P}$ → $\Delta^4\text{P}$ となる一連の $\Delta^4\text{P}$ 産生機構が想定されており³²⁾、そのうち妊娠黄体については、adenylate cyclase-cyclic AMP 系を intracellular second mediator として luteotropic に作用し、 $\Delta^4\text{P}$ 産生を促進するとの見解が多い³⁰⁾³³⁾³⁴⁾。

したがつて以上の成績を要約すると、妊娠初期黄体においては $\Delta^4\text{P}$ 産生が極めて旺盛であり、そのことは 1) 直接前駆物質となる $\Delta^5\text{P}$ に対する $3\beta\text{-HSD}$ の基質親和性が高い、2) 単位時間及び蛋白量あたりの $\Delta^5\text{P}$ → $\Delta^4\text{P}$ 転換能が高い、3) 内因性ステロイドによる阻害効果、すなわち相互のフィードバックが比較的 low 低い、4) CSCC 活性が比較的 high 高いといえるが、妊娠初期段階のそれでは特異的に増量する hCG によつてその活性が一層増強されるためのものとなる。

しかし Marsh³²⁾ によると、月経黄体では hCG が cyclic AMP 及び $\Delta^4\text{P}$ 産生を増大せしめる一方、妊娠初期黄体では hCG による cyclic AMP のそれがなく、 $\Delta^4\text{P}$ の増加率が月経黄体のそれに比し low 低いとされている。さらに acetate を前駆物質とする実験でも、妊娠初期黄体及び月経黄体におけるステロイド生成はそのパターンが同一であつても前者における $\Delta^4\text{P}$ への転換率が高く、また迅速であるため³⁵⁾、de novo synthesis 優位となることもされている³⁰⁾。また妊娠初期黄体においては hCG 添加によつて cyclic AMP, $\Delta^4\text{P}$ さらには $17\alpha\text{-OH-}\Delta^4\text{P}$ の増加が認めたく³⁶⁾、また細胞膜に hCG 特異的レセプターが存在しない³⁷⁾ とされるため、たとえ月経黄体にそれらがあつても妊娠初期黄体では大量の内因性 hCG によつて飽和される¹⁰⁾ため、前述したごとき成績が得られたものと思われる。

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜つた高木繁夫教授に深甚なる謝意を捧げます。

また直接に本研究に御指導、御鞭撻を頂きました田根培講師に深謝いたします。さらに御協力下さつた津端捷夫講師、増田隆昭博士、土橋一慶学士、第 5 研究班各員ならびに帝國臓器奥村一博士に謝意を表します。

本論文の要旨は、昭和 53 年 4 月第 30 回日本産科婦人科学会学術講演会、昭和 53 年 11 月第 23 回日本不妊学会学術講演会で発表した。

文 献

- 1) Csapo, A. I., Pulkkinen, M. O., Rutter, B., Sauvage, J. P. and Wiest, W. G.: The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 112: 1061, 1972.
- 2) Tulchinsky, D. and Hobel, C. J.: Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17α -hydroxyprogesterone in human pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 117: 884, 1973.
- 3) Yoshimi, T., Strott, C. A., Marshall, J. R. and Lipsett, M. B.: Corpus luteum function in early pregnancy. *J. Clin. Endocr.* 29: 225, 1969.
- 4) 増田隆昭: ヒト胎盤および黄体における progesterone の産生調節機構に関する研究, 日大医学誌, 36: 153, 1978.
- 5) 高崎敏博: ヒト黄体期ならびに妊娠初期における C_{21} -steroids の分泌動態に関する研究, 日不妊誌, 24: 52, 1979.
- 6) Marsh, J. M. and Le Maire, W. J.: Cyclic AMP accumulation and steroidogenesis in the human corpus luteum: Effect of gonadotropins and prostaglandins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 99, 1974.
- 7) Suginami, H., Okamura, H. and Yogo, I.: In vitro steroidogenesis by human corpora lutea of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 47: 177, 1976.
- 8) Garner, P. R. and Armstrong, D. T.: The effect of human chorionic gonadotropin and estradiol- 17β on the maintenance of the human corpus luteum of early pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 128: 469, 1977.
- 9) Vaitukaitus, J. L., Lee, C. Y., Ebersole, E. R. and Lerario, A. C.: New evidence for an acute role of protein kinase in hCG action. *Endocrinology.* 97: 215, 1975.
- 10) Cole, F. E., Weed, J. C., Schneider, G., Holland, J. B., Geary, W. L. and Rice, B. F.: The gonadotropin receptor of the human corpus luteum. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 117: 87, 1973.
- 11) Rao, Ch. V., Griffin, L. P. and Carman, F. R., Jr.: Gonadotropin receptors in human corpora lutea of the menstrual cycle and pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 128: 146, 1977.
- 12) 田根培, 上里忠彦, 高崎敏博, 春山登, 吉田孝雄, 高木繁夫, 国分知子, 神戸川明: Pregnenolone, 17α -hydroxypregnenolone と dehydroepiandrosterone の同時測定, ホと臨, 26: 309, 1978.
- 13) 田根培, 栃木武一, 神戸川明, 国分知子: アイソトープ検査の再評価と最近の進歩—ステロイドホルモン ラジオイムノアッセイ—現代医学研究講座, 1976.
- 14) 奥村一, 須藤忠満, 沢井政信, 藤沢宗駿, 早川秀: hCG subunit の分離・精製および生物学的免疫化学的検討, ホと臨, 26: 509, 1978.
- 15) 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, 1951.
- 16) Lineweaver, H. and Burk, D.: The determination of enzyme dissociation constants. *J. Am. Chem. Soc.* 56: 658, 1934.
- 17) Dixon, M.: The determination of enzyme inhibitor constants. *Biochem. J.* 55: 170, 1953.
- 18) Green, J. A., Garcilazo, J. A. and Maqueo, M.: Ultrastructure of the human ovary. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 99: 855, 1967.
- 19) Mikhail, G. and Allen, W. M.: Ovarian function in human pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 99: 308, 1967.
- 20) Le Maire, W. J., Conly, P. W., Moffett, A. and Cleveland, W. W.: Plasma progesterone secretion by the corpus luteum of term pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 108: 132, 1970.
- 21) Mishell, D. R., Thorneycroft, I. H., Nagata, Y., Murata, T. and Nakamura, R. M.: Serum gonadotropin and steroid patterns in early human gestation. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 117: 631, 1973.
- 22) Strauss, J. F., Mastroianni, L., Jr. and Stambaugh, R.: Human ovarian enzymes during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 192, 1973.
- 23) Holmdahl, T. H. and Johansson, D. B.: Peripheral plasma levels of 17α -hydroxyprogesterone during human pregnancy. *Acta Endocr.* 71: 765, 1972.
- 24) Fukunishi, H., Mickan, H. and Zander, J.: Secretion of progesterone by human ovaries perfused in vitro. *Acta Endocr.* 79: 111, 1975.
- 25) Shutt, D. M., Shearman, R. P., Lyneham R. C., Clarke, A. H., McMahon, G. R. and Goh, P.: Radioimmunoassay of progesterone, 17α -hydroxyprogesterone, estradiol- 17β and prostaglandin in human corpus luteum. *Steroids.* 26: 299, 1975.
- 26) Shutt, D. M., Clarke, A.H., Fraser, I. S., Goh, P., McMahon, G. R., Saunders, D. M. and Shearman, R. P.: Changes in concentration of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and steroids in human corpora lutea in relation to growth of the corpus luteum and luteolysis. *J. Endocr.* 71: 453, 1976.
- 27) Hanson, F. W., Powell, J. E. and Stevens,

- V. C. : Effects of HCG and human pituitary LH on steroid secretion and functional life of the human corpus luteum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32 : 211, 1971.
- 28) Stock, R. J., Josimovich, J. B., Kosor, B., Klopfer, A. and Wilson, G. R. : The effect of chorionic gonadotrophin and chorionic somatomammotrophin on steroidogenesis in the corpus luteum. *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.* 78 : 549, 1971.
- 29) Shearman, B. M. and Korenman, S. G. : Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle : The inadequate luteal phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39 : 145, 1974.
- 30) Le Maire, W. J., Askari, H. and Savard, K. : Steroid hormone formation in the human ovary : VII. Stability of the profile of radioactive steroids formed from acetate-1-¹⁴C by the corpus luteum *in vitro*. *Steroids* 17 : 65, 1971.
- 31) 東條伸平 : 特に絨毛性ゴナドトロピンの臨床内分泌学的意義に関する研究, *日産婦誌*, 20 : 894, 1968.
- 32) Marsh, J. M. : The role of cyclic AMP in gonadal steroidogenesis. *Biol. of Reprod.* 14 : 30, 1976.
- 33) 税田武三 : 人黄体の anenosine-3', 5'-monophosphate accumulation 並びに progesterone 合成 (*in vitro*) に及ぼす human chorionic gonadotropin 及び prostagrandin E₂ の影響, *日産婦誌*, 27 : 431, 1975.
- 34) 杉並 洋, 正岡 尚, 村田匡好, 余語郁夫 : ヒト妊娠初期黄体のステロイド合成能に及ぼす human chorionic gonadotropin および prostagrandin F_{2α} の作用ならびに作用機序に関する研究, *日産婦誌*, 28 : 793, 1976.
- 35) Hammerstein, J., Rice, B. F. and Savard, K. : Steroid hormone formation in the human ovary : I. Identification of steroids formed *in vitro* from acetate-1-¹⁴C in the corpus luteum. *J. Clin. Endocr.* 24 : 597, 1964.
- 36) 中島 進 : ヒト黄体に於ける cyclic AMP accumulation と steroidogenesis に及ぼす human chorionic gonadotropin の影響, *日産婦誌*, 31 : 178, 1979.

The Significance of Progesterone Secretion by the Corpus Luteum in Early Pregnancy

Kotaro Kitamura

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

This investigation was performed to investigate the dynamics of progesterone ($\Delta^4\text{P}$) secretion in early pregnancy and the effects of human chorionic gonadotropin (hCG) both *in vivo* and *in vitro*. Specimens evaluated were maternal peripheral venous plasma (MPV), ovarian venous plasma (Ov-V) from ovaries with corpora lutea and uterine venous plasma (Ut-V). Besides this, the 3β -hydroxysteroid dehydrogenase activity (3β -HSD) and the cholesterol side chain cleavage activity (CSCC) were evaluated both in homogenated and sliced specimens of corpora lutea, together with the effects of hCG on the enzyme activity was studied.

The results revealed that in early pregnancy, the $\Delta^4\text{P}$ levels in Ov-V were higher than in other specimens and attained a plateau at the 11th week. After which period, the Ut-V $\Delta^4\text{P}$ levels showed a tendency to increase. The hCG and hCG- β patterns showed a peak at the 8th week, and sharply tended to decrease after the 12th week. On the other hand, hCG- α increased consistently which became more pronounced after the 10th week. No definite relationships between $\Delta^4\text{P}$ and hCG levels were noted.

In corpora lutea of early pregnancy, the apparent K_m of 3β -HSD was $7.2 \times 10^{-6}\text{M}$, and the conversion ability of $\Delta^5\text{P}$ to $\Delta^4\text{P}$ was 20.5-114.5 (n. mole $\Delta^4\text{P}$ product/mg protein/min), which was revealed to be higher than that of non-gravid corpora lutea and of placenta at the same gestational weeks. The inhibitory effects of endogenous steroids on 3β -HSD were as follows: estrone > $\Delta^4\text{P}$ > 20α -hydroxy- $\Delta^4\text{P}$ > Δ^4 -androstenedione > estradiol-17 β > 17α -hydroxy- $\Delta^4\text{P}$. However, this inhibitory effect of endogenous steroids was relatively lower than in others. Further, hCG appears to have had no stimulating effects on 3β -HSD. Conversion of cholesterol to $\Delta^5\text{P}$ and $\Delta^4\text{P}$ in corpora lutea in early pregnancy was 4-5 times higher in comparison to non-gravid corpora lutea suggesting the presence of highly active CSCC in early pregnancy. And in the presence of hCG 10-1,000 IU/flask, this conversion rate enhanced to 157%-182%.

These findings indicate that there is the high

secretion ability of $\Delta^4\text{P}$ in the corpus luteum of early pregnancy and this ability peaks at about the 11th week, suggesting that the presence of high affinity to substrate $\Delta^5\text{P}$ and high enzyme activity of $3\beta\text{-HSD}$ for the conversion, in addition, the

weak inhibitory effects on $3\beta\text{-HSD}$ of endogenous steroids and the stimulatory effects of increased hCG on CSCC.

(受付：昭和54年6月19日)

原発性無月経の臨床的検討

——当科での58例を中心に——

Clinical Aspects of Primary Amenorrhoea : Analysis in Cases of 58 Patients.

新潟大学医学部産科婦人科学教室

佐藤 芳昭 花岡 仁一 石黒 隆雄
Yoshiaki SATO Jinichi HANAOKA Takao ISHIGURO

小川 弘良 鳥取 孝成
Hiroyoshi OGAWA Kosei TOTTORI

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

満7年間に当科で経験した原発性無月経は58例あり、全外来患者の0.36%を占めた。gestagen テストでは第1度無月経7.5%、第2度無月経67.5%で25%は無反応群であった。血中ホルモンよりみると T₃、T₄ は全例異常なく、2例に高プロラクチン血症をみとめた。basal LH level よりみて44%が高ゴナドトロピン血症で19%が低ゴナドトロピン血症であった。尿中17 OHCS、17 KS は1例の上昇例があり副腎性器症候群であり、低値の4例は全て Turner 症候群に含まれた。病因別からみると、全体の50%を遺伝的、器質的障害例が占めた。いわゆる idiopathic primary amenorrhoea と考えられる症例を中心に17例に排卵誘発を行ない7/17 (41.1%) に誘発に成功しうち1例が妊娠、分娩をした。

これらのことから、原発性無月経患者の中から排卵誘発可能例を区別して治療することは、その治療法を再検討するうえからも有意義であると考えられる。

緒 言

原発性無月経はその病因が多岐にわたるために治療は対症的になされることが多い。

しかしそれらの患者の中には無月経は症状としての表面上の異常の一面であり、その陰に重大な疾患を有していることが少なくない。

そこで今回は当科で経験した原発性無月経患者58例について、その臨床内分泌学的背景を中心に追求し、またそれらの中で排卵誘発を行った例についての成績についても検討を試みてみた。

研究方法と成績

昭和47年1月より昭和53年12月までの満7年間で、新潟大学産婦人科内分泌外来で経験した原発性無月経（満18歳までに月経を一度も経験しなかつた症例）の患者数

は58例であり、これはこの期間における全外来患者に占める割合では0.36%であった。

これらの症例に対して以下のごとき検査を行った。血中 FSH、LH、Prolactin、T₃ (Triiodothyronine)、T₄ (Thyroxin)、は radioimmunoassay 法(第一アイソトープ KK) で測定し、尿中 17 OHCS、17 KS は尾形、土田法にて24時間尿を用いて測定した。その他全ての症例に対して染色体分析を行ない、一部の症例では gestagen test、estrogen-progesteron test、LH-RH および TRH 負荷テスト、トルコ鞍 X-P、手根骨 X-P をとつた。結果は以下のごとくであった。

1) 初診年齢

当科への初診時年齢分布は図1のごとくであり18~21歳で受診する患者が多いが、25歳過ぎてからの受診も29.3%にみられる。これはもちろん他医からの紹介患者もあるため、実際の初診年齢はこれよりやや早いとお

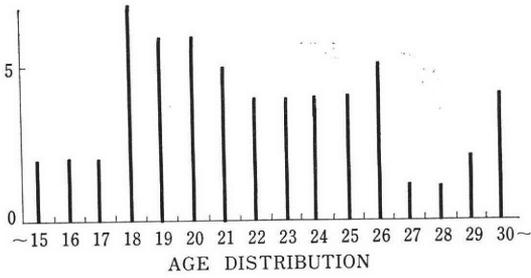


図 1 Age distribution at initial visit in patients with primary amenorrhoea

表 1 Response to GESTAGEN test in patients with primary amenorrhoea

No response group	10 cases (25%)
I grade amenorrhoea	3 cases (7.5%)
II grade amenorrhoea	27 cases (67.5%)

もわれる。また家族歴よりみると、両親にいとこ結婚が 5 例にみられ、又姉妹である症例が 2 組に存在していた。

2) ホルモン負荷試験

オーホルミン30mg 筋注によるゲスターゲンテストおよび estrogen-progesterone 負荷テストを、陰閉鎖などの明らかな器質的障害を有する症例を除いた40例に施行した。結果は表 1 に示したが10例 (25%) は無反応で子宮性無月経と診断され、3例 (7.5%) が第 I 度無月経、残り27例 (67.5%) が第 II 度無月経であった。

3) 血中 FSH, LH, Prolactin の動態

初診時での血中 FSH, LH の値を 2nd IRP HMG で表現して 5 mIU/ml 以下を低ゴナドトロピン血症、FSH 25mIU/ml, LH 15mIU/ml 以上を高ゴナドトロピン血症とすると FSH 13.8%, LH 18.9%が低ゴナドトロピン血症で、FSH 53.4%, LH 44.8%が高ゴナドトロピン血症であった。血中プロラクチンは図 2 のごとくであり、2 例の高プロラクチン血症が存在した。

4) 尿中17 OHCS, 17 KS および血中 T₃, T₄

血中 T₃ は 4 例が正常下限、1 例が上限を少しはずれたがそれ以外および T₄ は全て正常域に入っていた。尿中17 OHCS は 3 例、17 KS は 4 例が低値を示したが、全てターナー症候群に入るものであり、1 例の上昇例は副腎性器症候群であった (図 3)。

5) 病因別分類

以上58例についての病因別分類を倉智¹⁾らの分類に従ってわけた。その結果は表 2 に示した。58例中染色体異常が16例 (27.6%) を占めており、中枢性17.2%、性分化の異常14.2%の順で、この 3 者で全体の60%を占めて

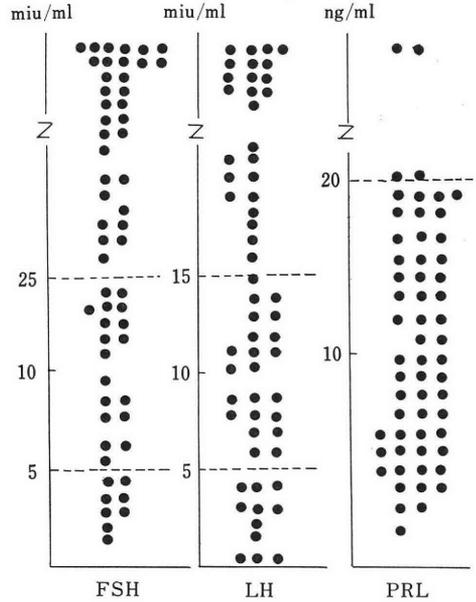


図 2 Serum FSH, LH and prolactin levels in patients with primary amenorrhoea

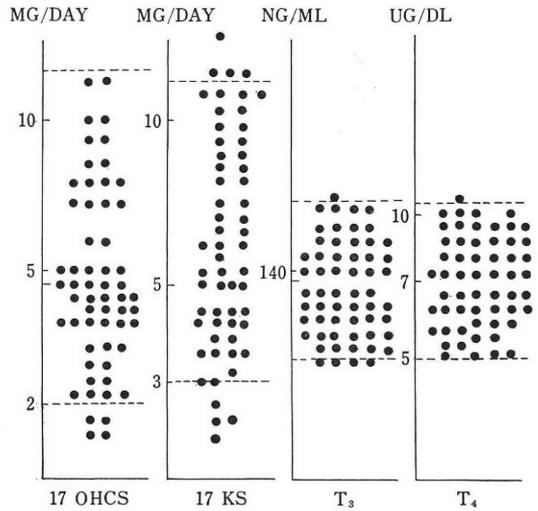


図 3 Urine 170 HCS, 17 KS, serum T₃ and T₄ levels in patients with primary amenorrhoea

いた。

6) 染色体分析

全例に染色体分析を行った。表 3 に示すごとく46XY であった例をも含むと20例 (34.5%) に染色体学的異常がみられ、46XO を中心として mosaic や46Xx などのいわゆる Turner 症候群に含まれる例がその大部分を占めている。それら Turner 症候群のうち11例について

表 2 Classification of primary amenorrhoea

Chromosomally incompetency	16 (27.6%)
Central disturbance	10 (17.2%)
Anomaly of sexual differentiation	8 (14.2%)
Gonadal dysgenesis	7 (12.1%)
Delayed puberty	5 (8.6%)
Adrenogenital syndrome	2 (3.4%)
Uterine refractory	5 (8.6%)
Others	5 (8.6%)
Total	58

表 3 Chromosomal analysis in patients with primary amenorrhoea

45XO	7 cases
45XO/46XX	5 cases
45XO/46XY	1 cases
47XXX/46XX	1 cases
46Xx	2 cases
46XY	4 cases*
46XX	38 cases

* anomalies of sexual differentiation
 Testicular feminization 3cases
 Male hermaphroditism 1cases

表 4 Clinical findings in patients with Turner's syndrome

Patient	Age	Bone-age	gest. test.	Height/Weight	Karyotype	LH, FSH E ₂ (miu/ml) (pg/ml)
1.	26	adult	II	143/40	45X/46XX	4.4 1.7 5.0
2.	19	15-16	II	140/41.5	45X	71. 51. 9.
3.	18	adult	II	143/47	45X/46XX	16.8 35. 7.
4.	23	14-15	II	139/40.5	45X/46XX	8.8 26.7 —
5.	18	adult	II	150/51	45X/46XX	6.2 5.6 48.
6.	18	13.5	II	138/35	45X	61. 37. —
7.	17	12-13	II	138/35	46Xx	72.4 44. 13
8.	20	—	II	139/	45X/46XX	48. 12 —
9.	28	—	II	149/41	45X	177 53.9 5.
10.	22	—	II	136/40	45X	166. 34.9 —
11.	16	—	II	133/45	45X	28. 47.5 —

の概要を表4にまとめて示した。

7) LH-RH および TRH 負荷テスト

器質的又は遺伝学的障害例および卵巣性、子宮性無月経などを除いた、いわゆる idiopathic primary amenorrhoea と考えられる15例について LR-RH 100 γ 負荷によるゴナドトロピンの動態(図4)、および TRH 500 γ 負荷によるプロラクチンの動態(図5)を示した。

LH-RH 負荷テストでは3例が high-good response で卵巣障害型を示し、3例は low-poor response で下垂体障害型を示し残りは視床下部障害型であった。TRH 負荷テストでは2例が high poor response で、いわゆる下垂体腺腫型と考えられるパターンを示したが、この2例ともトルコ鞍 X-P および CT スキャンで異常をみとめず、又乳汁分泌もみられなかったが、1例は神経内科学的にウィルソン氏病と診断された。

8) 排卵誘発例について

主に上記の idiopathic primary amenorrhoea 群と考えられる14例を中心に排卵誘発を希望した17例について Clomid (150mg), HMG-HCG による排卵誘発を行っ

た。血中 LH-level よりみると低ゴナドトロピン群7例、正ゴナドトロピン群10例であった。Clomid に反応した例が2例あり、うち1例が妊娠した(次の症例に示した)。

HMG-HCG 療法に反応し排卵を1回以上認めたものは5例であった。

9) 妊娠例について

上記の妊娠例は以下のごとくである。

症例：[] 22歳 151cm 56kg

既応歴および家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：全体的にやや发育の遅れをみとめた。19歳になつても初潮の発来なく某医で estrogen-progesterone の注射で月経発来あり。その後は時々上記の注射療法で月経をこさせていた。21歳で結婚したが以来約1年間無月経のまま放置していたが、22歳時(昭和48年9月)当科を受診した。ゲスターゲンテストで spotting がみられ、estrogen-progesteron テストで消退性出血があった。血中の FSH 21, LH 12miu/ml であり尿中17OHCs 5.9, 17KS 7.1mg/day であり染色体分析では46XX で

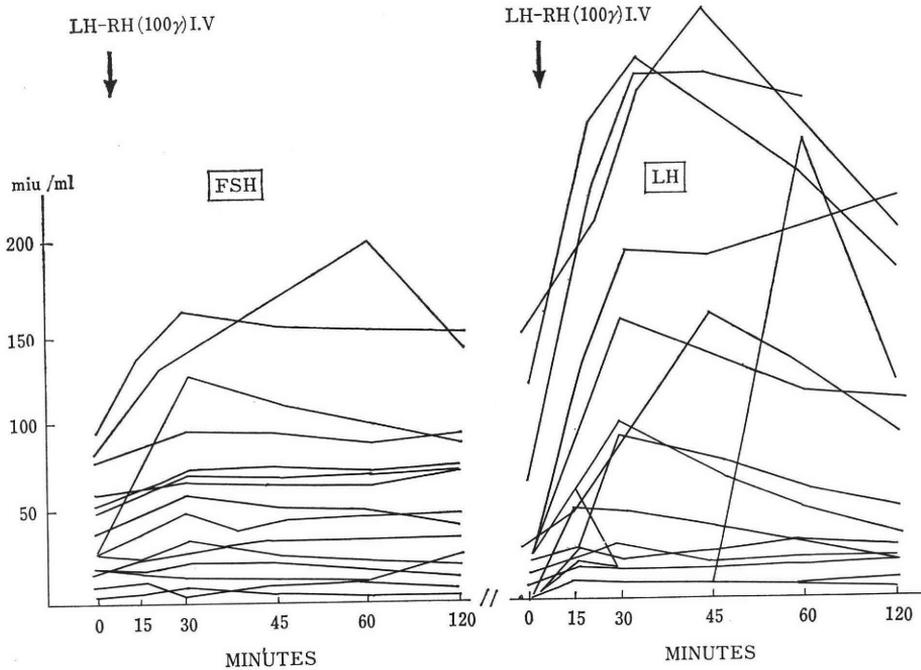


図 4 Serum FSH and LH response after LH-RH administration in primary amenorrhoea except for organic or genetic disorders

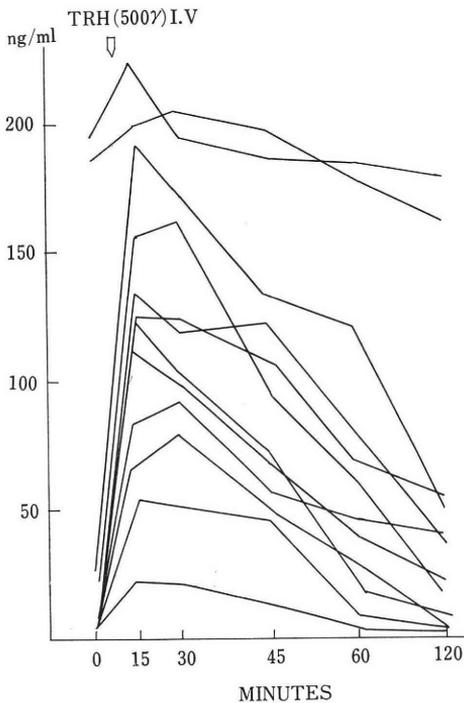


図 5 Serum prolactin response after TRH administration in primary amenorrhoea

あつた。カウフマン療法を3回行つたのち Clomid 150 mg 服用で排卵誘発に成功、昭和49年2月10日を最終月経として妊娠し、その後は正常の経過をたどり11月2日に正常分娩した。

考 案

近年においては本邦でも初潮発来の若年化が言われており、昭和10年には平均14.7歳であつたのが、昭和52年には12歳となつている。

このような状況下で一般的には満18歳になつても月経が発来しないものを原発性無月経と定義している¹⁾²⁾³⁾。また1回のみ月経発来でその後数年間の無月経症例も現在では原発性無月経としてとりあつかわれつつある。この原発性無月経の頻度は倉智¹⁾によれば、全外来患者の0.39%であり、今回のわれわれの0.34%とほぼ同率であつた。

また原発性無月経の前段階とも言うべき遅発思春期 (delayed puberty) も、将来において原発性無月経に移行する可能性の大きい疾患として注目すべきものと思われる。

原発性無月経の病像は続発性無月経とはその病因がかなり異なることは、すべて倉智¹⁾、松本²⁾、川越³⁾らの報告に示されている。同様の傾向は今回の検討でもみられ、又両親がいとこ結婚である例が5例 (8.6%) にみられ、

姉妹であるものが2組みられた。このことは逆に遺伝的要因が強く関与していることをうかがわせる。それに対して続発性無月経では中枢性特に視床下部性障害によるものが多い¹¹。

今回の58例の検討でもいわゆる中枢性と考えられる例は17.2%であるのに対して、41.8%は器質的、遺伝的障害の例であり、従来からも排卵から妊娠へという例はほとんど望みないと考えられてきた。しかもその大部分が第2度無月経であり、きわめて治療に抵抗する疾患と言える。これらの遺伝的、器質的な要因を除いた群の中で、いわゆる idiopathic primary amenorrhoea⁴⁾ 中には排卵障害について治療可能な例も含まれており、また一部のターナー症候群などの遺伝的障害因子をもつ例にも、妊娠、分娩する例のあることが報告されており、個々の症例の検討は十分になされるべきであろう。特に最近では血中ゴナドトロピン測定や LH-RH, TRH テストなどが容易に行ない得るようになり、症候群である原発性無月経の中から器質的、遺伝的および gonadal dysgenesis などを除いた群を idiopathic primary amenorrhoea⁴⁾ として分離し検討し得るようになってきている。

今回このようないわゆる idiopathic primary amenorrhoea と考えられる15例についての LH-RH テストからみると図4に示したごとく、5例は low-poor response の下垂体障害型を示し、5例は high-good response の卵巢障害型を示し、残りは low or normal-good response の視床下部性障害型を示している。これらの症例のうち中枢性と考えられる13例と、ターナー症候群の4例計17例に排卵誘発を試みたが Clomid (150mg) で反応した例が2例ありうち1例が妊娠・分娩にいたった。

のこり12例について HMG-HCG を用いての排卵誘発を行って、うち4例に1回の誘発に成功したが、妊娠例はみられなかった。その中にはターナー症候群で mosaic である表5の症例 No. 5 が入っている。今回表4に示したいわゆるターナー症候群に入るものはいままでには、典型的な gonadal dysgenesis を伴ない、ホルモンのにはゴナドトロピン高値で、エストロゲン低値の hypogonadotropic hypogonadism の病像で表現されている。しかし表4の症例1, 4, 5のごとく XO mosaic の場合にはこれにあてはまらぬケースもみられ、これらの中には排卵可能例もあろう。Bahner ら (1960)¹⁰⁾ の妊娠成功例の報告以来、このような原発性無月経の中から排卵誘発可能例を引き出して積極的に誘発を行なっている報告がみられる。Rosenfeld⁷⁾ は10例の原発性無月経に Clomid を用いて排卵誘発を行ない、全て失敗した

と報告したが、田中ら⁸⁾ は4例にゴナドトロピン療法を行って全例に排卵をおこさせ、うち3例の妊娠例を報告している。又46XOのターナー症候群でも原始卵胞が認められる例もあり⁹⁾、強力に誘発を行なえば排卵する可能性はあるであろう。実際に King¹⁰⁾ らは21歳の典型的なターナー症候群の妊娠・分娩例を報告している。しかし Reyes⁵⁾ らものべているように、これらの原発性無月経を有する患者はもし妊娠しても流産や奇型の率がきわめて高いことが注目されており、これは卵そのものの異常率が高いことを反映しているものとおもわれ、1つの問題点として注目すべきであろう。また最近ではプロラクチンの生殖生理学における役割りが注目されつつあるが、今回の症例中には2例の高プロラクチン血症を経験した。この2例はともに乳汁分泌は存在せず、TRH 負荷からみるとプロラクチンは high-poor response type で一見下垂体障害を疑わせたが、CT その他の脳外科学的検討では異常はみとめなかつた。この高プロラクチン血症と原発性無月経が何らかの関係の有するかどうかは、現時点では不明であり microadenoma の存在を含めて、もう少し follow up する必要があるとおもわれる。

結 語

過去7年間に58例の原発性無月経を経験したので、その臨床像の解析を行つてみた。約50%は遺伝的、器質的な障害を有していた。またこれらのものを除いた、idiopathic primary amenorrhoea と考えられる症例を中心に17例に積極的に排卵誘発を行つて5例 (29.4%) に誘発に成功し、1例の妊娠分娩例を経験した。これらのことより原発性無月経の背景は複雑で治療に抵抗するものが少なくないが、種々の内分泌学的、遺伝学的検査によって、排卵誘発可能例を区別して検討することは、原発性無月経の治療法の再検討の上からも有意義なことであろうと考えられる。

本論文の要旨は第14回日本不妊学会総会 (東京) において発表した。染色体分析に御協力いただいた高内則男、本多達雄両先生に深く感謝いたします。竹内正七教授の御校閲を感謝いたします。

文 献

- 1) 倉智敬一：原発性無月経の診断と治療，産婦治療，18：363，1969。
- 2) 松本清一：月経とその異常，第14回日産婦総会宿題報告要旨，p. 112，1968。
- 3) 川越慎之助，佐藤芳昭，布川修，広井正彦：原発性無月経患者の内分泌学的，細胞遺伝学的検討，ホと臨，22：1049，1974。

- 4) Kletzky, O. A., Nicoloff, J., Davajan. V., Mims, R. and Mishell, D. R., jr. : Idiopathic hypogonadotropic hypogonadal primary amenorrhoea, *JCE & M*, 46, 808, 1978.
- 5) Reyes, F. I., Koh, K. S. and Faiman, C., Fertility in women with gonadal dysgenesis., *Am, J, Obstet, Gynecol*, 126, 668, 1976.
- 6) Bahner, F., Schwarz. G., Hienz, H. A. and Walter, K., : Turner=syndrome mit voll ausgebildeten sekundäre geschlechtsmerkmalen und fertilitat. : *Acta. endocrinol.* 35, 397, 1960.
- 7) Rosenfeld. E., and Garcia. L., : *Fertil. Steril*, 27, 1266, 1976.
- 8) 田中昭一, 野村靖宏, 岡部泰樹, 清水泰裕, 東口篤司, 榎本深, 下谷保治 : 原発性無月経患者に対する排卵誘発, *産婦治療*, 37, 625, 1978.
- 9) 康明照, 中村徹, 康春華, 勾坂勝昭, 阿部洋一, 鈴木雅洲, 佐藤章, 東岩井久 : 原始卵胞が認められた46Xi (Xq) 型ターナー症候群の一例, *産と婦*, 45, 1070, 1978.
- 10) King, C. R., Magenis. E., and Bennett. S., : *Pregnancy and the Turner syndrome.* : *Obstet. Gynecol.*, 52, 619, 1978.

Clinical Aspects of Primary Amenorrhoea : Analysis in Cases of 58 Patients

**Yoshiaki Sato, Jinichi Hanaoka,
Takao Ishiguro, Hiroyoshi Ogawa
and Kosei Tottori**

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

Between January 1972 and December 1978, 58 patients with primary amenorrhoea have visited to our clinic. In all cases, assays of serum FSH, LH, prolactin, triiodothyronin (T_3), thyroxin (T_4), urinary 17 OHCS and 17 KS were made by radioimmunoassay or chromatographic method. Chromosomal analysis was also made in all cases. Treatment with Olomid and/or HMG had been given to 17 women who had been thought to be a idiopathic primary amenorrhoea.

The results as follows.

1. The age-distribution of these patients ranged mainly from 18-21 years with an average of 21.4 years.
2. A pathogenetic analysis of 58 patients with primary amenorrhoea showed that half of those patients had the genetic or organic disorders.
3. When expressed in terms of serum basal LH level, 44% of patients belonged to the hypergonadotropic group and 19% to the hypogonadotropic group.
4. Some patients who had no organic, genetic and gonadal dysgenesis were given a trial of ovulation induction with Olomid or HMG-HCG therapy. Seven of the 17 cases (41.1%) were successful in ovulation induction, and only one case succeeded to pregnancy and term delivery.
5. Hyperprolactinemias were observed in 2 cases and they had a high-poor response in prolactin levels with the TRH stimulation test. But, there are still many points to be clarified as to the hyperprolactinemia upon the primary amenorrhoea.

(受付 : 昭和54年4月9日)

Ethinodiol diacetate-ethinylestradiol 剤 (SC-11800EE) の経口避妊に 関する臨床成績

Studies on Ethynodiol Diacetate-Ethinylestradiol Combination Method for oral Contraception

北海道大学医学部産婦人科学教室

田中俊誠 河東寛

Toshinobu TANAKA Hiroshi KAWAHIGASHI

藤本征一郎 一戸喜兵衛

Seiichiro FUJIMOTO Kihyo ICINOE

Department of Obstetrics and Gynecology, School of
Medicine, Hokkaido University, Sapporo,

低エストロゲン化を目的として開発された SC-11800 EE (ethynodiol diacetate 1 mg と ethinylestradiol 0.05mg) の経口避妊に関する臨床成績を報告する。避妊を希望した健康婦人23例を対象とし、Pincus 方式に従い周期第5日から本剤を1日1錠21日間投与した。延周期数は598周期、1人平均服用周期数は26.0周期である。投与中の妊娠例はなく、100%の避妊効果であった。本剤服用中の消退出血に関しては、出血発来までの日数は 2.9 ± 0.7 (M \pm SD) 日、出血持続日数は 4.0 ± 1.0 (M \pm SD) 日で、いずれも投与前より短縮した。経血量は投与前より減少する例が多かった。服用第18~30周期の時点で施行した TEG、および細胞診で異常を認めたものは1例もなかった。副作用としては胃腸障害、体重増加、および中間出血が比較的多かった。臨床検査成績では異常値を示した例はなかった。以上の結果から本剤はすぐれた経口避妊剤と考えられる。

緒言

今日、黄体、卵胞ホルモン剤は月経周期を乱すことなく少量で十分な臨床効果を示すことから、機能性子宮出血、月経困難症、月経異常など、その病因に間脳、下垂体、卵巣系の機能失調が考えられる婦人科疾患に繁用されている。しかし、混合ホルモン剤の長期連用時の副作用として血栓症の発現が問題となっている。Inman et al¹⁾ は黄体、卵胞ホルモン剤による血栓症の発現頻度は Estrogen の1日用量が0.075mg 以上の黄体、卵胞ホルモン剤では0.05mg 以下の Estrogen 量のものより有意に高いことを報告している。以来、黄体、卵胞ホルモン剤の低エストロゲン化は世界のすう勢となっている。今回私共が大日本製薬株式会社およびマルピーサル株式会社より提供を受けて使用した SC-11800 EE 剤は混合

経口避妊剤の1つであり、Estrogen の減量を目的とした製剤である。本剤は1錠中に Progestin として ethynodiol diacetate 1 mg, Estrogen として ethinylestradiol 0.05mg を含有している。この合剤を用いて経口避妊に関する臨床実験を行ない若干の知見を得たのでその成績の概要を報告する。

研究方法

I 対象婦人

避妊を希望して本学産婦人科外来を訪れた年齢23~42歳(平均31.6歳)の月経整順な健康婦人23例を対象とした(表-1)。確認できた延服用周期数は598、1人平均服用周期数は26.0である。投与対象婦人23例中22例に妊娠、分娩歴があり、平均妊娠回数 3.2 ± 1.3 (\pm SD)、平均出産回数は 2.1 ± 0.7 (\pm SD) である。

表 1 SC-11800 EE 服用婦人

症例	氏 名 (年齢)	経妊経産回数	服用周期数	症例	氏 名 (年齢)	経妊経産回数	服用周期数
1	(26)	G-3 P-2	25	13	小○原○子 (40)	G-3 P-2	29
2	(37)	G-5 P-3	28	14	白○ 信○ (36)	G-5 P-2	29
3	(34)	G-3 P-3	29	15	竹○ 良○ (23)	G-4 P-3	24
4	(30)	G-3 P-2	24	16	竹○ 信○ (30)	G-4 P-2	29
5	(32)	G-2 P-2	29	17	阿○喜○江 (37)	G-3 P-2	27
6	(33)	G-3 P-2	24	18	飯○と○江 (42)	G-5 P-2	25
7	(36)	G-5 P-3	23	19	高○ 律○ (36)	G-2 P-2	29
8	(40)	G-2 P-2	21	20	泉○ 厚○ (35)	G-5 P-3	29
9	(35)	G-2 P-2	25	21	飯○ 歌○ (39)	G-4 P-2	29
10	(35)	G-0 P-0	18	22	佐○ 清○ (33)	G-3 P-3	30
11	(32)	G-3 P-2	24	23	野○ 陽○ (37)	G-4 P-2	23
12	(38)	G-1 P-1	25				

II 授与方法

Pincus 方式に従い、原則として月経周期第 5 日目より 21 日間 SC-11800 EE 錠を服用させた。次周期からは 7 日間の休薬後、服用させ、同様の投与をくり返した。

III 検査項目

服用第 18~30 周期の時点で、避妊効果、基礎体温表 (BBT) による排卵抑制効果、トロンボエラストグラム (TEG)、プロトロンビン時間による血液凝固能、SC-11800 EE 服用中の消退出血、中間出血、細胞診、血液検査、肝機能検査、腎機能検査に検討を加えた。また SC-11800 EE 服用時の消化器系、皮膚毛髪系、代謝循環器系、神経系等の副作用についても検討した。

成 績

I 避妊効果

対象婦人 23 例 598 周期中妊娠したものは 1 例もなかった。従って避妊効果は 100% であった。

II 基礎体温

SC-11800 EE 服用時の BBT の代表例 2 例を図-1、図-2 に示してある。図-1のごとく、本剤の服用開始直後から体温が上昇し、消退出血の発来と共に大降する服用型が 11 例、図-2のごとく低温一相型を示すもの 7 例、および体温が全く不定の不定型が 2 例であった。本剤服用時の BBT の分類は古屋²⁾に従った。SC-11800 EE 服用中の全周期に排卵性の二相性曲線を示した周期はなかった。

III TEG およびプロトロンビン時間

SC-1180 EE 服用中第 18~30 周期の時点で TEG の測定値が異常を示したものは 1 例もなかった。23 例の平均では反応時間 (r) が 10.3 ± 0.2 分 (±SD)、凝血時間 (k) が 5.2 ± 0.8 分 (±SD)、および最大振幅 (ma) が 52.5 ±

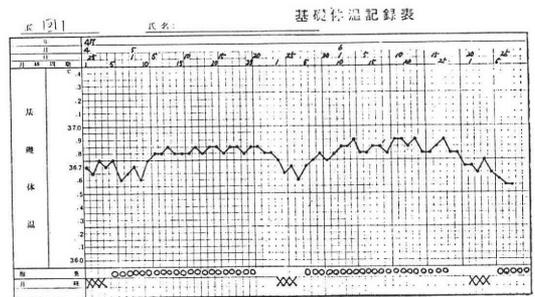


図 1 基礎体温記録表

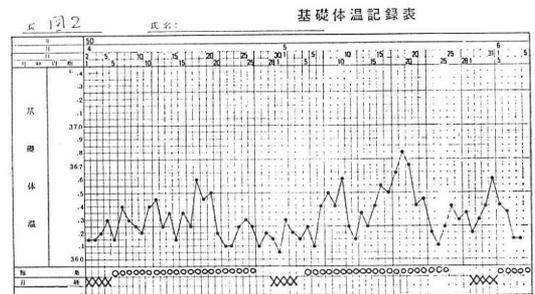


図 2 基礎体温記録表

0.8mm (±SD) であった。なお、同時点でのプロトロンビン時間の平均は 16.2 ± 5.9 (±SD) であった。

IV 消退出血

対象婦人 23 例中 20 例、延 530 周期について検討した。

(1) 消退出血の有無：530 周期中 522 周期 (不明 1 周期) に消退出血を確認したが、3 例の 7 周期に消退出血が起きなかった。消退出血が発来しなかった 3 例のうち、症例 5 は SC-11800 EE 服用開始 2 周期目、症例 11 は 22 周期目の各 1 周期に認められなかったが、その原因は不明である。服用 20 周期目に休薬した際妊娠し、妊娠 2 カ月

表 2 SC-11800EE 服用後の消退出血

消退出血発来迄の日数		消退出血持続日数	
0 日	0 周期	1 日	0 周期
1	1	2	9
2	149	3	198
3	282	4	130
4	84	5	139
5	6	6	41
6	0	7	5
		8	0
2.9±0.7(M±SD)		4.0±1.0(M±SD)	

(4) 消退出血量の変化: SC-11800EE 服用前後における出血量の変化を表 4 に示してある。服用後に減少したものは 20 例中 17 例 (85.0%) で、周期数では 522 周期中 451 周期 (86.4%) であった。

V 中間出血

SC-11800EE 服用婦人 23 例に中間出血の有無が確認できた。23 例中 6 例 (26.1%) に、598 周期中 28 周期 (4.7%) に中間出血が起つた。中間出血を認めた 28 周期中、出血が 2 日間続いたものが 18 周期、3 日間が 3 周期、4~5 日間が 4 周期であった。598 周期中 3 周期のみが 10~15 日間微量の出血が続いた。出血した周期中 26 周期は無処置のまま服用を続け、残り 2 周期は出血期間に SC-11800

表 3 消退出血持続日数の変化

服用前の 月経 持続日数	短 縮								不 変 ±0	延 長		計
	計	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1		+1	+2	
3 日間								7	101	17	2	
4 "								23	34	17	12	
5 "							35	38	98	4		
7 "				2	23	36	14	25	5			
10 "		16	5	8								
計	232	16	5	10	23	36	49	93	238	38	14	52
%	44.4								45.6			10.0

表 4 消退出血量の変化

量	増 加 (%)	不 変 (%)	減 少 (%)
例・周期			
20 例	0	3 (15.0)	17 (85.0)
522 周期	1 (0.2)	70 (13.4)	451 (86.4)

で人工妊娠中絶を受けた症例 19 は 5 周期間消退出血が起きなかった。

(2) 消退出血発来日および消退出血の持続日数: 表 2 にまとめて示してある。SC-11800EE 服用後の消退出血は 2~4 日後に集中している。平均すると 2.9±0.7 (±SD) 日でほぼ 3 日後に起きている。消退出血の持続日数は 3~6 日間 (4.0±1.0, M±SD) で自然発来月経の場合と変わりなかった。

(3) SC-11800EE 服用前後での持続日数の変化: 服用前後における月経の持続日数が確認できた 522 周期について検討した (表 3)。持続日数に変化がなかった周期数が 238 (45.6%)、短縮した周期数が 232 (44.4%)、および延長した周期数が 52 (10.0%) であった。

EE の服用を 2錠に増量した。出血のため服用を中止した周期はなかった。

VI 臨床検査成績

全例の検査成績については表 5 に示してある。

(1) 血液検査および肝機能検査: 本剤の服用前後において両検査に異常値を示した例は 1 例もなかった。また、23 例の平均値を表 6 に示してあるがいつれの検査においても服用前後での差は認められなかった。

(2) 腎機能検査: 尿比重、尿蛋白、尿糖、尿沈査および尿素窒素について検討したが異常値を示した症例は認められなかった。

(3) 細胞診: SC-11800EE 服用第 18~30 周期の時点で施行した細胞診において全例が class I or class II であった。

VII 副作用

SC-11800EE を服用した婦人が訴えた副作用については表 7 にまとめた。なんらかの副作用を一度でも訴えたことのあるものは 23 例中 16 例 (69.6%) あつた。胃腸障害と体重増加が 5 例づつに認められた。特に症例 22 は服用中に体重が 10kg 増加した。この例を除いては副作用の程度としては軽いもので、本剤の服用を中止した

表 6 服用前後の臨床検査値

検査	血液検査				肝機能検査				
	RBC×10 ⁴	WBC	Ht(%)	Hb(%)	TTT	TC	GOT	GPT	Al-p
服用前	417.9 ±40.1	5940 ±1430	37.2 ±2.0	81.0 ±7.2	1.83 ±1.13	165.1 ±28.8	20.5 ±5.5	15.2 ±7.4	4.61 ±1.78
服用後	404.5 ±47.7	5850 ±1330	36.9 ±2.1	74.1 ±6.1	1.07 ±0.68	167.0 ±33.3	23.9 ±6.3	18.5 ±9.2	5.73 ±2.68

M±SD.

表 7 副作用

副作用	例数(%)
悪心, 嘔吐, 胃腸障害	5(21.7)
色素沈着	2(8.7)
体重増加	5(21.7)
めまい	2(8.7)
易疲労感	2(8.7)
乳房緊張症	3(13.1)
いらいら感	1(4.4)
頭痛	3(13.1)
中間出血	6(30.0)

例はなかった。

考 按

副作用がなく避妊効果が 100%であることが経口避妊薬にとつての必須条件である。欧米では Ovulen-50, Demulen の商品名で市販されているが, SC-11800 EE の避妊効果は今回われわれの成績と同様に 100%であったと報告されている。SC-11800 EE に限らず経口避妊薬の避妊効果を他の避妊法と比較した場合, Goldzieher⁹⁾ が報告するごとく本法が明らかに優れている。わが国においても産婦人科学会内分泌委員会の集計で 100%の避妊効果を報告している⁴⁾。従つて, 経口避妊薬の残された問題点は副作用にあると考えられる。経口避妊薬の長期連用によると考えられる 静脈血栓症の発症が報告され⁵⁻⁷⁾, さらに, 前述の Inman et al¹⁾ が黄体・卵胞ホルモン剤による血栓症の発現頻度は薬剤中の Estrogen 1 日用量に関係することを報告して以来, ことに Estrogen による副作用が注目されてきた。さらに経口避妊薬を 8 カ月間服用した 17 歳の婦人に毛様網膜動脈の閉塞による視力障害の発症も報告されている⁸⁾。このような Estrogen による副作用の発症予防のために, 英国医薬品安全委員会は 1969 年に黄体・卵胞ホルモン剤の処方にあつては含有される Estrogen の 1 日量が 0.05mg 以下の薬剤を処方するように観告した。このような情勢下

に Estrogen 低用量の黄体・卵黄ホルモン剤として開発されたのが SC-11800 EE である。われわれの臨床実験においては血栓症の発症をみたものはなく, さらに視力障害を訴えた例もなかつた。本剤服用第 18~30 周期の時点で施行した TEG の測定値, およびプロトロンビン時間に異常を示した例はなく, この薬剤による血栓症を考慮する必要はないものと考えられる。次に, 低エストロゲン化した本剤の服用後に起こる消退出血が問題となる。13 種類の経口避妊薬の 1,513 人 (総周期数 15,778) に対する使用状況をまとめたわが国における成績⁹⁾ では, 消退出血発来までの日数は 3.7±1.0 日, 持続日数は 4.2±1.3 日と報告している。今回のわれわれの成績では前者が 2.9±0.7 (M±SD) 日で消退出血発来迄の日数は短縮する傾向にあり, 後者は 4.0±1.0 (M±SD) 日で持続日数には差がなかつた。さらに, 自然発来月経の持続日数と比較した場合, SC-11800 EE 服用後において短縮する傾向が認められた (表 3)。Ethinodiol diacetate 0.5mg と mestranol 0.1mg を含有する SC-11800 の使用経験を報告した徳田¹⁰⁾らの成績とほぼ一致する。表 4 に示してあるように経血量の明らかな減少は徳田らが述べているように本剤の ethinylestradiol の強い estrogenicity による子宮内膜の萎縮のためであろう。服用後の消退出血の面から見た場合, 本剤は使い易い薬剤といえる。

臨床検査成績の内 SC-11800 EE が影響を及ぼすと考えられるのは肝機能である。ラットを用いた動物実験において progesterone, および合成プロゲステロンである ethinodiol diacetate および methyltestosterone は肝機能に影響を与えるとの報告がある¹¹⁾。さらに, methyltestosterone を 1 年以上服用した 52 例中 19 例に肝機能検査値, および肝スキャンに異常を認めたとの¹²⁾ 報告もなされている。この様に内外を問わず黄体, 卵胞ホルモン剤を服用した場合に一過性の肝機能障害が出現するとの報告が多い^{10,13-23)}。

われわれの成績では SC-11800 EE 服用中異常値は認められなかつたが, しかしながら本剤を投与する際にも必ず肝機能を check する必要がある。今回の臨床実験の

特徴の1つに経口避妊薬服用後の細胞診がある。Reeves et al²⁴⁾ は経口避妊薬と子宮内膜癌との関係を報告し、Estrogen 量はできる限り減少させるべきとしている。Boyce et al²⁵⁾ は子宮頸癌と経口避妊薬服用との関係を検討した結果、両者に相関はないとしている。今回のわれわれの成績でも、全例が class I, II であった。SC-11800 EE は Estrogen 含量が少ないから、必要以上に神経質に考えることはないと思えるが、年に1回の細胞診は必要と考える。

最後に副作用の問題が残っているが、今回はただ1回の悪心を訴えた場合にも副作用を経験した症例として扱った。従って、副作用発現率が69.6%と高いが、その程度は軽いもので服用を中止した例はなかった。副作用の程度が軽微であったことは低エストロゲン化の効果といえるかもしれない。

なお、本剤の投与中止後の性機能、および妊孕性の問題に関しては別の機会に詳述する。

まとめ

SC-11800 EE 錠による避妊効果はほぼ完全であり、自覚的副作用は程度において軽く、しかも全身におよぼす影響もほとんど認められなかった。とりわけ現在問題とされている Estrogen による血栓症、子宮ガンの予防のために施行した TEG、細胞診で1例の異常も認めなかった。従って本剤の経口避妊薬としての利用価値はその安全性と確実性から考えて充分にあると考えられる。

稿を終えるにあたり、SC-11800 EE 剤の提供を受けた大日本製薬株式会社およびマルピー・サール株式会社に謝意を表す。また各種臨床検査などご協力いただきました林産婦人科、林義夫博士ならびに田村ヒサヲ助産婦に深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Inman, W. H. W. et al.: Brit. Med. J., 2: 203, 1970.
- 2) 古屋柄彦: 産と婦, 11: 107, 1971.
- 3) Goldzieher, J. W.: Medical Proceedings, 12: 320, 1966.
- 4) 小林拓郎: 現代産婦人科学大系 9 巻, 291, 中山書店, 1970.
- 5) Nevin, N. C. et al.: Brit. Med. J., 1: 1586, 1965.
- 6) Baines, C. F.: Brit. Med. J., 1: 189, 1965.
- 7) Illis, L. et al.: Brit. Med. J., 1: 1164, 1965.
- 8) Perry, H. D.: Amer. J. Ophthalmology, 8: 56, 1977.
- 9) 小林拓郎: 現代産婦人科学大系 9 巻, 301, 中山書店, 1970.

- 10) 徳山源市, 他: 日不妊誌, 13: 352, 1968.
- 11) Kulcsar, A.: Arzneim. Forsch. Drug. Res., 27(III). Nr. 9, 1694, 1977.
- 12) Westaby, D. et al.: Lancet, 8032: 261, 1977.
- 13) 林要, 他: 産婦治療, 17(1): 83, 1968.
- 14) 林要, 他: 新薬と臨床, 18: 613, 1969.
- 15) 西川義規, 他: 臨床と研究, 48: 238, 19.
- 16) Larsson-Cohn, U. et al.: JAMA, 193: 422, 1965.
- 17) Cullbug, G. et al.: Brit. Med. J., 1: 695, 1959.
- 18) Eisalo, A. et al.: Brit. Med. J., 2: 426, 1964.
- 19) Palva, I. P. et al.: Brit. Med. J., 2: 668, 1964.
- 20) Tyler, E. T. et al.: Brit. Med. J., 2: 843, 1964.
- 21) Carsson-Cohn, U. et al.: Brit. Med. J., 1: 1414, 1965.
- 22) Stoll, B. A.: Brit. Med. J., 1: 723, 1965.
- 23) Rice-Wray, E. et al.: Amer. J. Obstet. Gynec., 93: 115, 1965.
- 24) Reeves, K. O. et al.: J. Reprod Med. 18: 297, 1977.
- 25) Boyce, J. G. et al.: Amer. J. Obstet. Gynec., 128: 761, 1977.

Studies on Ethynodiol Diacetate-Ethinylestradiol Combination Method for oral Contraception

Toshinobu Tanaka, Hiroshi Kawahigashi, Seiichiro Fujimoto and Kihyoe Ichinoe

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo

This report concerns to the data on the clinical use of the low dose estrogens pill, SC-11800EE (a pill of ethynodiol diacetate 1mg with ethinylestradiol 0.05mg) as a oral contraception in 23 women for a total of 598 cycles. SC-11800EE was taken once a day from the 5th to the 25th of the menstrual cycle according to the Pincus's rule.

It was administered for a total of 598 cycles and average of 26.0 cycles a woman. There has not been a single unexpected pregnancy during administration.

As regards withdrawal bleeding during treatment, the onset and duration of bleeding were shortened to 2.9 ± 0.7 (M \pm SD), 4.0 ± 1.0 (M \pm SD) days respectively as compared with those of before administered. Quantity of menstrual flow in most cases underwent diminution as compared with that of before treatment.

There is no case with abnormal finding in TEG-test and vaginal smear test up to 18-30 cycles after administered.

Gastro-intestinal symptoms, increase of body weight and breakthrough bleeding occurred in relatively high incidence of the side effects.

In laboratory test, there was no case with abnormal finding during treatment.

As the result, SC-11800EE is a useful as a oral contraceptive pill.

(受付：昭和54年4月20日)

排卵障害患者に対する Paemarin test 及び Premarin 治療の臨床的意義について

Effect of Conjugated Estrogen administration
for infertile women

長岡赤十字病院産婦人科 (院長: 足立修嶽)

土田 勲 高橋 完明

Isao TSUCHIDA Hiroaki TAKAHASHI

梶野 徹 野口 正

Toru KAZINO Tadashi NOGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Nagaoka Red Cross Hospital

我々は Kuppermann 等や三宅等の無月経患者に対する Premarin (結合型エストロゲン) 投与の追試検査を行った。主に基礎体温を主としたが、6症例について血中 LH, FSH の測定結果を報告する。その他 Premarin 投与検査を黄体形成不全者、頸管粘液不良者、機能性不妊症者に対し、特に Hühner test 時に静注投与を行った所、11例の妊娠例が見られた。その為、月経異常者10症例に経時的に、その他20例に2時間の血中 LH, FSH を測定した。これまで当科で月経異常者に対して実測した LHRH test の結果と比較検討した。Premarin 20mg 静注投与と妊娠11例中、6症例は投与周期妊娠で、5症例は次周期妊娠であった。投与周期妊娠例中3例の流産が見られたが次周期妊娠例は流産は認められなかった。他 Premarin 内服投与により4妊娠の他、卵胞ホルモン投与と妊娠3症例を述べた。Premarin 投与は無月経の検査効果や、黄体形成不全、頸管粘液不良、機能性不妊症に対して治療効果があったことを述べる。

はじめに

不妊外来に於ける排卵障害患者、特に無排卵、無月経患者の診断は、ホルモン測定が生物学的活性の測定から RIA 法に変ったことで、血中 LH, FSH, PRL などの測定が一般病院においても可能となり、更に Schalley らによる LHRH の発見及びその人工合成がなされるようになったことにより一層精密に行うことが出来るようになった。

この検査の精密化により、治療面に於いても、特に不妊外来に於いて排卵障害患者を中心に各種治療法が行なわれている。

Premarin test は1958年 Kuppermann らにより無排卵周期婦人、第一度無月経婦人に Premarin 20mg を静注し基礎体温の観察や注射後7~10日間の Pregnandiol 値から排卵を認めた報告がなされた。三宅ら²⁾はこの

Premarin test と LHRH test を組み合わせることによる Gonadotropin 分泌に関する間脳機能検査法が有用であるとの追試結果を発表している。又岡村ら³⁾は着床障害によると思われる症例に対し Premarin 錠投与の治療効果について発表している。

今回我々は Kuppermann, 三宅らの追試を行うと共に黄体形成不全症、機能性不妊症等の卵胞期及び Hühner test 時に Premarin 静注検査を行ないその効果についても追試したのでその結果を報告する。

I) 検査対象

昭和48年9月より昭和53年8月までの当科内分泌外来や不妊外来の患者であり、無月経および月経異常の判定は基礎体温記載者中、一般的生活指導を3~6カ月行って十分な経過観察の出来た松本Ⅲ型以上の者である。

表 1 月経異常症に対する臨床効果(Premarin 20mg 静注)

症例番号	氏名	初診年齢	妊娠数	自然流産	人工中絶	児数	不期妊間(月)	臨床診断	月常経程異度	LHRH test	PRL 値 (ng/ml)	治及他 療び子 後備考
1		40	0	0	0	0	60	原発無月経 ターナー症候群	第Ⅱ度 無月経	high good	未施行	中 止
2		24	0	0	0	0	12	卵胞期過短	松本Ⅲ ~Ⅳ型	未施行	未施行	強力オバホルモン2錠7日間 5回効なし Clomid・HCG 効なし
3		25	0	0	0	0	24	無排卵 稀発排卵	松本Ⅲ ~Ⅳ型	未施行	未施行	Clomid・HCG 排卵(+) 黄体形成不全
4		24	0	0	0	0	16	第Ⅰ度無月経 稀発排卵 →無月経	/	normo good	56.3	Clomid・HCG 排卵(+) 目下 CBI54 使用中
5		24	0	0	0	0	8	第Ⅰ度無月経	/	normo poor ↓ normo good	16.7	Clomid・HCG 3回効果なし Clomid 150mg 7日間・HCG SS 帝切時 ovarium PCO
6		25	0	0	0	0	25	無排卵 無月経	松本Ⅵ型 →無月経	normo late	4	Clomid・HCG 3回目 SS 流産 Clomid・HCG SS 各 3,200gr 目下松本Ⅵ型稀発排卵

II) 検査方法

1) 血中 LH, FSH, Prolactin (PRL) の測定はホルモン負荷前に測定することを原則とした。(昭和51年10月より、なおそれ以前の症例についても積極的に PRL を測定した。)

2) Premarin test 又は LHRH test は頸管粘液最少量時に施行する様に努めた。黄体形成不全症や頸管粘液不良症例には卵胞期に検査を施行した症例もある。Premarin 20mg 投与時の血中 LH, FSH の測定は投与前値、投与後2時間、24時間、48時間、72時間、96時間、120時間目の採血により行つた。

なお無月経症例の Premarin test は BBT により便宜的に判定した症例が多い。

3) 黄体形成不全症、頸管粘液不良症に対する Premarin test 及び LHRH test は Hühner test 時に先行前値、15分、30分、60分、120分後の血中 LH, FSH を測定した。

4) LH, FSH, PRL は第1ラジオアイソトープ研究所の測定 Kit で、当院 RI 測定室で測定した。

III) 臨床結果

表1は月経異常症例に対する Premarin 20mg 静注検査施行例の臨床結果を一括して示したもので以下各症例について説明する。

症例1 Turner 症候群で LH はいわゆるU字型を示した。72時間で LH の Peak は投与前値を越えぬが FSH と共に Peak を作った。

症例2 卵胞期過短、黄体形成不全症、頸管粘液不良

症例で、CM は0.2ml であり月経第13日目 Premarin test を施行した。BBT は同周期、次周期にも治療効果は見られなかった。この後の Estrogen 内服治療や HCG 治療にも効果は認められなかった。

症例3 第1度無月経で Premarin 20mg 投与したが効果は不明であった。本症例は Clomid・HCG 治療3回で3回排卵がありその後月経周期が発来したが黄体形成不全の状態で経過している。

症例4 第1度無月経で BBT 低温35日目に Premarin 20mg を静注した。3日後に排卵、10日後月経が発来した。この月経後40日目に自然排卵1回で以後無月経に移行した。この後 Clomid・HCG 治療を9回行い内6回排卵がみられた。Clomid 100mg 5日内服後2日の血中 PRL は56.3ng/ml を示しており、現在試験的に CBI54 2.5mg/日を投与経過観察中である。

症例5 第1度無月経、黄体ホルモン負荷46日目の LHRH test は Normo-Poor であったが、8日後 BBT は変化せず月経が発来した。

Clomid・HCG 治療2回行つたが排卵はなかった。LHRH test 施行した所 Normo-good の結果を得た。更に Clomid 100mg・HCG 治療2回排卵(+)で3回目の治療は無排卵で45日目 Premarin test を施行した。軽度の基礎体温上昇を伴つて11日目に月経が発来した。その後 Clomid 150mg 7日間 HCG 5000IU 3回の注射により排卵妊娠した。分娩時は帝切でその際の卵巣検査で Polycystic Ovary の像がみられた。分娩後2年目では松本Ⅵ型で稀発月経の状態にある。

症例6 無排卵周期症で Clomid 50mg・HCG 3000IU 3日間で3回排卵後、Clomid 50mg・HCG 5000IU 3

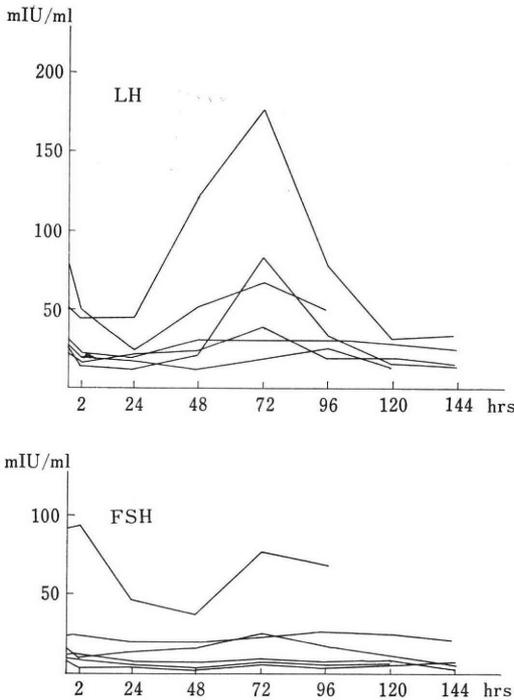


図 1 月経異常症に対する Premarin 20mg 静注後の血中 LH, FSH の変動

日間で排卵妊娠したが流産した。Clomid・HCG 治療中頸管粘液不良で Estrogen 内服 2 クール後頸管粘液良好となり Clomid 100mg 7日間, HCG 3日間 2クール目で排卵妊娠した。分娩後は又稀発月経の状態にある。

図 1 は月経異常症例に対する Premarin 20mg 静注後の Gonadotropin 動態で第 1 度無月経だけでも多様な病態を示すことが判明した。

図 2 は第 1 度無月経 7 症例の Premarin 20mg 静注短時間の血中 LH, FSH 値の変動を示したものであるが LH, FSH は各症例で共通な変化はみられなかった。

以上月経異常 6 症例の Premarin 20mg 投与時の血中 LH, FSH 長時間測定例の臨床経過を述べた。即ち無月経症例では Premarin 20mg 投与時血中 LH, FSH 測定により間脳下垂体に対する動的变化有無を示し、基礎体温表と血中 LH, FSH 値を対比することにより Gonadotropin の卵巣に対する機能を表示した。又基礎体温表のみの場合は、特に基礎体温が上昇して月経が発来する場合は間脳状態及び卵巣機能が正常に機能していることを現わしている。

表 2 は黄体形成不全症, 頸管粘液不良症, 機能性不妊症に対する Premarin 20mg 静注治療妊娠例である。症例 1 から症例 6 までは治療周期妊娠例で症例 7 から症例 11 までは次周期妊娠例である。症例 2, 3, 4 は排卵遅

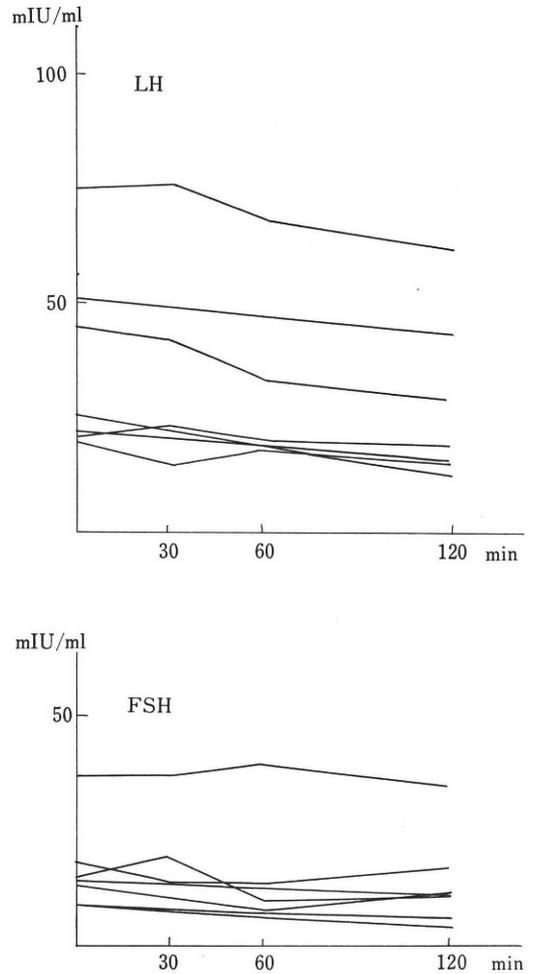


図 2 第 1 度無月経症に対する Premarin 20 mg 静注後の血中 LH, FSH の変動

延して妊娠した。Premarin 投与同周期妊娠例では 3 例の流産が観察されたが次周期妊娠例では流産例は見られなかった。症例 5 と症例 11 は同一人で症例 11 は月経第 9 日目に Premarin 20mg 静注治療により次周期に妊娠した。症例 6 は第 1 度無月経, 稀発排卵症例で低温 50 日目, 両側乳房強圧で乳汁分泌あり LH 41m IU/ml, FSH 25m IU/ml, PRL 37.9ng/ml で Premarin 20mg 投与により排卵妊娠したが流産した。この後 BBT 松本 II 型となり 4 カ月後妊娠した。

以上 Premarin 20mg 静注により妊娠した症例を示したが、これらの妊娠例があつた為、Premarin 投与時の血中 LH, FSH の変動を調べた。

図 3 a) は排卵期 Premarin 投与妊娠症例, b) は排卵期 Premarin 投与非妊娠症例, c) は卵胞期 Premarin 投与例の Gonadotropin の変化を示した。Premarin 投

表 2 黄体形成不全症, 頸管粘液不良症, 機能性不妊症に対する臨床結果 (Premarin 20mg 静注)

症例番号	氏名	初診年齢	妊娠数	自然流産	人工中絶	児数	不妊期間(月)	臨床診断	基本松本分型 基礎体温	頸管粘液量 (ml)	投経 与周期 月期(日)	投与 周期 (日)	次排 周期 (日)	排 卵 日 (日)	不妊 期間 の 月	妊娠 他 備考 子 後
1		32	2	1	0	1	20	黄体形成不全 頸管粘液不良	II~IV	0.5	15		/	31	♂ 3620 gr	
2		25	1	1	0	0	19	黄体形成不全	III	0.2	15	24	/	22	流産	
3		24	3	3	0	0	1	習慣性流産 頸管粘液不良	III	0.3	12	31	/	6	流産	
4		27	1	0	1	0	29	黄体形成不全	II~III	0.1	10	20	/	42	♀ 3500 gr	
5		26	0	0	0	0	19	黄体形成不全	IV~V	0.4	14	14	/	35	♂ 2570 gr	
6		25	1	1	0	0	5	黄体形成不全 稀発排卵	III~V	0.2	13	30	/	8	流産	
7		29	0	0	0	0	75	機能性不妊 卵管癒着?	I~II	0	8	21	19	100	♂ 2900 gr	
8		30	0	0	0	0	70	両側卵管開口術 後	I~II	0	7			76	♂ 3700 gr	
9		27	1	0	1	0	11	黄体形成不全 頸管粘液不良	III~IV	0.3	22	41	17	18	♂ 3050 gr	
10		35	0	0	0	0	52	黄体形成不全	III	0.3	15	17	13	59	♂ 2630 gr	
11		30	1	0	0	1	36	黄体形成不全	IV	0	7	14	14	39	SS IV te M	

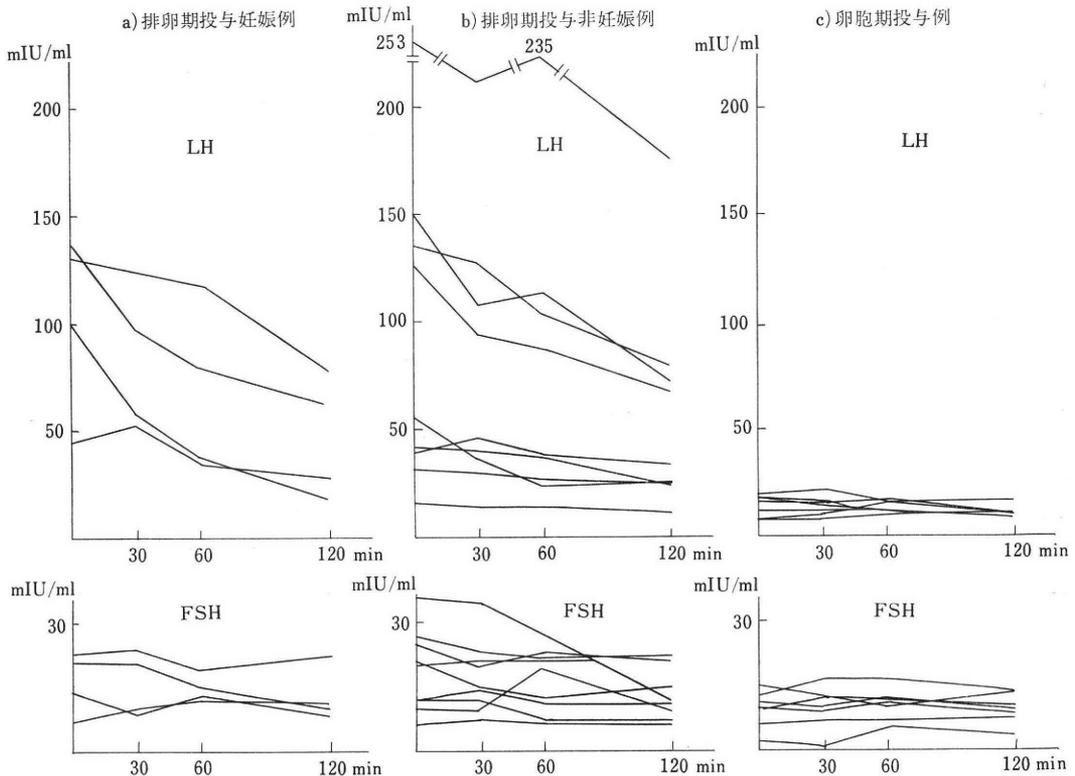


図 3 黄体形成不全症, 頸管粘液不良症, 機能性不妊症に対する Premarin 20mg 静注後の血中 LH, FSH の変動

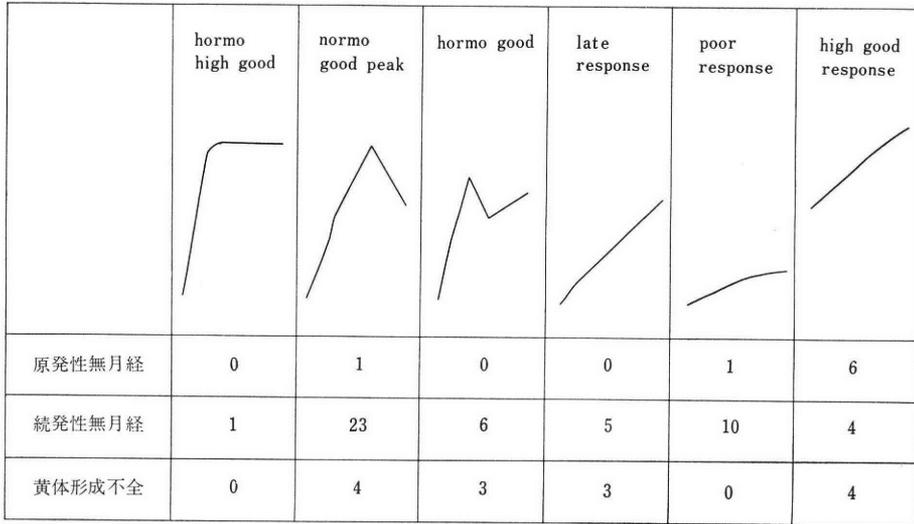


図 4 LHRH test の反応パターンと結果

表 3 黄体形成不全症, 頸管粘液不良症, 機能性不妊症に対する臨床効果 (Premarin 錠, 他エストロゲン剤)

症例番号	氏名	初診年齢	妊娠数	自然流産	人工中絶	児数	不妊期間 (月)	臨床診断	基礎体温	松本分類	投与月経周期 (日)	頸管粘液量 (ml)	排卵周期 (日)	次周期排卵日 (日)	妊娠までの期間 (月)	妊娠他予備後考
1		33	0	0	0	0	76	稀発月経	II~IV	11	0.08	37	/	81	♀ 3,350gr	月経第11日よりPremarin 2錠5日間投与 22日目より軽度出血
2		24	0	0	0	0	23	黄体形成不全	II~IV	3	0	26	16	32	♀ 3,480gr	月経第3日目よりPremarin 2錠7日間投与 第14~17日軽度出血
3		25	0	0	0	0	20	黄体形成不全 頸管粘液不良	III~IV	5	0	14	/	27	♂ 3,750gr	月経第5日目よりPremarin 2錠5日間投与
4		28	0	0	0	0	78	第II度無月経 PCO 手術後	—	0	—	—	—	95	♀ 3,370gr	月経第1日目よりPremarin 1錠投与その他Clomid, HCG 治療同時併用
5		24	0	0	0	0	25	無排卵	VI	5	—	30	/	33	♂ 3,170gr	月経第4日目より強力オバホルモン2錠7日間投与 17日目より4日間出血
6		26	0	0	0	0	28	第I度無月経	—	0	—	16	/	60	不明	月経第1日目より強力オバホルモン1錠14日間投与 Clomid・HCG 併用
7		31	2	1	0	1	51	第II度無月経	—	4	—	13	/	56	♀ 2,960gr	Kaufman ベラニンデボ 10mg 月経第4, 第9日目に筋注

与時血中 LH, FSH 測定例では 卵胞期投与群では妊娠例は認められなかった。排卵期 Premarin 投与で LH は 2 時間値では全例に抑制を認めた。卵胞期でも LH は 8 例中 6 例に抑制を認めた。このことは図 2 に示した無月経症例とは異なった結果になった。FSH については特別な特徴は見られなかった。

月経異常症例に対する Premarin test と LHRH test の結果を比較する為、それぞれの各型を図 4 に示した。LHRH test は各病態の一時期の下垂体の予備能を示し

ている。LHRH test の結果は Premarin test と似て dynamic に変化し、卵巣の性中枢に対する抑制面も十分に表現していると言える。LHRH test 無反応症例後に高プロラクチン血症が判明し、CB154 治療のみで自然排卵を来した症例もあった。黄体形成不全症では LHRH test で過剰反応を示す場合が多く又遅延反応を示す場合もあった。

表 3 は黄体形成不全症、頸管粘液不良症、機能性不妊症に対する Premarin 錠又は他 Estrogen 投与妊娠例

で、症例 1 より症例 4 までは Premarin 錠内服妊娠症例である。症例 1, 3 は同周期妊娠、症例 2, 4 は次周期妊娠例である。症例 5, 6, 7 は他 Estrogen 投与周期妊娠例で、特に症例 7 は第 II 度無月経にも拘わらずワレリアン酸エストラジオールデポ 10mg 筋注 2 回で排卵妊娠した症例である。分娩後 4 年経過しても無月経で LH 107m IU/ml, FSH 130m IU/ml, PRL 13.0ng/ml を示し一種の若年性閉経状態を示している。Premarin 錠内服症例に対しては内分泌精査は行わなかった。

VI) 考 案

Kuppermann らが Premarin 静注による無月経の排卵効果及び診断的効果を発表して以後、その作用機序について種々検討されている。本邦では 1964 年以後検討されているが、最近では三宅らが Premarin test と LHRH test を組み合わせることにより、Gonadotropin の分泌に関する間脳機能検査法として有用であると報告している。我々は三宅等の無月経に対する検査の追試と黄体形成不全症、頸管粘液不良症、機能性不妊症への臨床応用と血中 LH, FSH の測定を行った。

無月経の Premarin 投与による 2 時間の血中 LH 動態は三宅らの LH 抑制と一致していたが、無変化 4 症例が見られた。この 4 症例は共に頸管粘液多量の症例であったことから、外部からの Premarin 投与が患者の過剰の Estradiol の存在により、中枢性の Estradiol 感受性閾値に変化を来たさなかつたことも想像されるが、少数例の今後検討を要すると考えられた。

鈴木らは、本邦の Premarin 排卵治療成績について無排卵症 29.1%、第 I 度無月経 21.6%、第 II 度無月経 7.4%、稀発月経 83.3% と発表している。最近の排卵誘発法には Sexovid, clomid, Clomid・HCG, PMS・HCG, HMG・HCG などの薬物的治療の他卵巣楔状切除や Hyperprolactinaemia に対する CB 154 の投与などがあり、無排卵症及び無月経症例に充分対処出来るようになった。排卵目的では前記の排卵誘発法が有効と考えられるが、鈴木らの結果から見て Premarin 治療の適応は稀発月経、頸管粘液の認められる第 II 度無月経が考えられる。

Premarin test は三宅らの前述した病態分析と同様に充分な間脳機能状態を表現していると思われる。この点より Premarin test は無月経の診断過程に必要な検査法と思考する。

第 1 表症例 6 の様に排卵目的は達し得ても妊娠しない場合もあり、特に頸管粘液不良例の場合 Premarin 錠の投与も一方法と考える。又黄体形成不全症、頸管粘液不良症は適確な病態定義がされておらず、かつ一般病院で

は多数例を経験する現状点よりみて Premarin の臨床応用の有用性が考えられる。

表 2 に Premarin 投与 11 症例の妊娠例を示したが、Premarin 投与次周期妊娠例の予後が良かった点に注目すべきと考える。この次周期妊娠例は一種の Carry over effect か、前周期の Gonadotropin 分泌が抑制された後の反跳的増量かとも考えられるがこのことは今後の検討を要するものと思う。

同周期妊娠例に流産が多くあつたことは、排卵遅延の為、卵の過成熟を来たし流産したとも考えられる⁹⁾。卵の過成熟を来たさぬ為には症例 5 の様に Premarin 静注後 HCG を追加治療することにより排卵遅延を防止し得たと思われる症例もあり治療面での参考になるものと思われる。

V) 結 論

1) Kuppermann らや三宅らの Premarin test を間脳機能検査法として、黄体形成不全症、頸管粘液不良症、機能性不妊症に施行した所 11 症例の妊娠例を得た。更にこれ等の病態分析の為、卵胞期、排卵期の Premarin 投与時の血中 LH, FSH の動態及び LHRH test 時の血中 LH, FSH の動態を報告した。

2) 月経異常、第 I 度無月経、Turner Syndrome 等、10 症例に対する Premarin 20mg 静注投与による血中 LH, FSH の経時的測定を行ったところ、月経異常及び第 I 無月経症例の Gonadotropin 反応動態は各症例毎に全く相異なる反応状態を示したが、LH は初め抑制され後 72 時間に反跳的増量を示し、三宅らの結果と同様な傾向を示した。又 Gonadotropin の反応と各症例の卵巣の反応も症例毎に相違を認めた。

3) Premarin 錠による妊娠 4 症例、他 Estrogen 投与妊娠 3 症例につき述べた。

終りに LH, FSH, PRL の測定をしていただいた当院 RI 室村山正栄検査技師に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Kuppermann, H. S., Epstein, J. A., Blatt M. H. G.: Stone A.: The diagnostic and therapeutic use of intravenous estrogen in anovulation, *Fertility & Sterility* 9: 26, 1958.
- 2) 三宅侃, 青野敏博, 衣笠隆之, 南川淳之祐, 河村憲一, 宮崎正敏, 谷沢修, 倉敷敬一: Premarin の静脈内投与試験法による LH の変動, *日産婦誌*, 13(3): 209, 1974.
- 3) 岡村泰, 鈴木雅洲, 岡田博夫, 半藤保, 小田島栄一: 着床障害による不妊患者に対するプレマリン錠の治療成績とその検討, *Premarin Sym-*

posium, II : P 50, Toyo Jozo Co., 1965,
Premarin Symposium, III : P 34, Toyo Jozo
Co., 1966.

- 4) 鈴木雅洲：排卵，第21回日本産婦人科学会総会特別講演要旨（金沢），P 289, 1969.
- 5) 佐藤孝道，神保利香，水野正彦，坂元正一：遅延排卵，偽妊娠後の排卵と受精卵の異常（卵・卵胞の成熟・排卵過程の病理），産婦人科治療，35(6)，678, 1977.

Effect of Conjugated Estrogen Administration for infertile Women

**Isao Tsuchida, Hiroaki Takahashi,
Toru Kazino and Tadashi Noguchi**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Nagaoka Red Cross Hospital

Studies by Kuppermann et al and Miyake et al on conjugated estrogens administered to amenorrheal patients were followed up.

In principle, basal body temperature was the first consideration in this study. However, this report attempts to describe the results of measurements of serum LH and FSH in 6 cases.

In addition, when conjugated estrogens was administered intravenously to women with luteal insufficiency, cervical mucus insufficiency and/or functional infertility, especially at the time of

Hühner test, 11 cases conceived.

As such, conjugated estrogens was administered to 10 cases of dysmenorrhea and 20 other cases, and LH and FSH were determined at regular intervals in the former cases and after 2 hours in the later cases.

The results thus obtained were compared with those of LH and FSH tests conducted at our department for dysmenorrheal cases in the past.

Of 11 cases who conceived after intravenous administration of conjugated estrogens 20 mg, 6 were found pregnant during the cycle of administration, and the remaining 5 cases became pregnant in the next cycle.

Of those who conceived in the cycle of treatment, abortion occurred in 3 cases, but it did not occur in those who became pregnant during cycle succeeding to the treatment.

In addition, this report presented 4 cases that became pregnant as a result of the oral administration of conjugated estrogens and also 3 cases of pregnancy induced by another estrogenic preparation.

In conclusion, the authors of this report indicated that the administration of conjugated estrogens was adequate and the preparation exhibited its effectiveness against amenorrhea, luteal insufficiency, cervical mucus insufficiency and functional infertility.

(受付：昭和54年6月4日)

EFFECTS OF CLOMIPHENE CITRATE IN MALE HYPOFERTILITY

Teruhiko TAMAYA, Yousuke OHONO and Hiroji OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University
of Medicine, Kyoto 602, Japan

Abstract: The oligospermic patient was segregated into 3 groups from the sperm density of the first fraction of split ejaculate (2 exceptions), and the clinical response to clomiphene citrate (one 50 mg tablet/2 days continuously) treatment was compared. In five (31%) out of 16 (the initial density $\leq 10 \times 10^6/\text{ml}$) sperm density became equal to or over $20 \times 10^6/\text{ml}$, in nine (64%) out of 14 ($25 \times 10^6/\text{ml} \geq$ initial sperm density $> 10 \times 10^6/\text{ml}$), sperm density became to the twice of the density at presentation and in five (63%) out of 8 ($40 \times 10^6/\text{ml} >$ initial sperm density $> 25 \times 10^6/\text{ml}$), sperm density became equal to or over $50 \times 10^6/\text{ml}$. Overall fifty percent of selected hypofertile men were clinically responsive to clomiphene citrate. Serum levels of FSH, LH and prolactin at presentation were in the normal range and the serum FSH and LH level seemed to increase after 3 month of treatment in the determined cases. In two hypospermic males, clomiphene treatment seemed to increase the semen volume. The outcome of sperm density after withdrawn treatment was either maintaining or decreasing the effects.

Introduction

Clomiphene citrate is thought to displace estrogens at hypothalamic receptors and thus to interfere with the normal negative feedback of sex steroids, resulting in increased secretion of gonadotropin-releasing factor and subsequently in increased gonadotropin release.

The agent has been used for the induction of ovulation in women and for the treatment of oligospermia in men. It has been reported by many authors that clomiphene citrate produced widely ranged responses, since it was first used for oligozoospermia⁴⁾. Recent review indicated that men with pre-germinal hypofertility responded to clomiphene treatment with improved quality of the ejaculate and an increased rate of conception⁵⁾.

Hyperprolactinemia in some men may be related with hypofertility^{2,3,7)}. Estrogens are known to be physiological regulators of the synthesis and release of prolactin. Clomi-

phene citrate as an antiestrogen would therefore influence serum prolactin level. We evaluated the clinical significant response of clomiphene citrate treatment for oligospermia and the serum polypeptide hormone levels of oligospermic patients and the effects of the agent on the serum. The sperm density was examined in the first portion of the split ejaculate, whereas the initial portion of the semen contains the greater extent of the spermatozoa than either the second portion or the whole semen¹⁾.

Materials and Methods

Thirty-five men were selected for the treatment of oligospermia. No azospermic men were included. All men with previous surgical, inflammatory, or traumatic disease involving the genitalia or iniquinal areas, and with demonstrable anatomical disease, such as varicocele, hydrocele, or unilateral cryptorchidism, were excluded. Complete blood counts and liver function test were

determined at the time of initial evaluation. Serum FSH, LH and prolactin levels were also determined if possible. Serum follicular stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) levels and serum prolactin (PRL) level were determined by radioimmunoassay kits (using I^{125} labelled human pituitary hormone), purchased from Daiichi Radioisotope (Tokyo) and CIS (Paris) respectively.

Each patient was asked to deliver a semen specimen of the fractions of the split ejaculate after a minimum of 4 days without sexual activity.

All specimens were collected in a sterile glass jar, kept at 20°C and examined within 3 hours of collection. Each man had a minimum of two semen analyses at presentation.

Treatment was performed with clomiphene citrate (Clomid, 1-(P-(diethylaminoethoxy)-phenyl)-1, 2-diphenyl-2-chloroethylene, Wil-

liams S. Merrill Co., Cincinnati, O.), one 50 mg tablet every other day from a minimum of 4 months up to 10 months.

Results

Effects of clomiphene citrate on sperm density

The patient population was segregated into 3 groups from the sperm density of the first fraction of split ejaculate except the two cases when the second fraction has more concentration than the other (one case) and when it is difficult to deliver the split ejaculate in the hypospermic patient (one case): (A) sperm density $\leq 10 \times 10^6/\text{ml}$, (B) $25 \times 10^6/\text{ml} \geq$ sperm density $> 10 \times 10^6/\text{ml}$, (C) $40 \times 10^6/\text{ml} >$ sperm density $> 25 \times 10^6/\text{ml}$. The significant response of clomiphene treatment is designed to be sperm density $\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$ in group (A), sperm density \geq the twice of the density at presentation in group (B), and sperm density $> 50 \times 10^6/\text{ml}$ in group (C). The re-

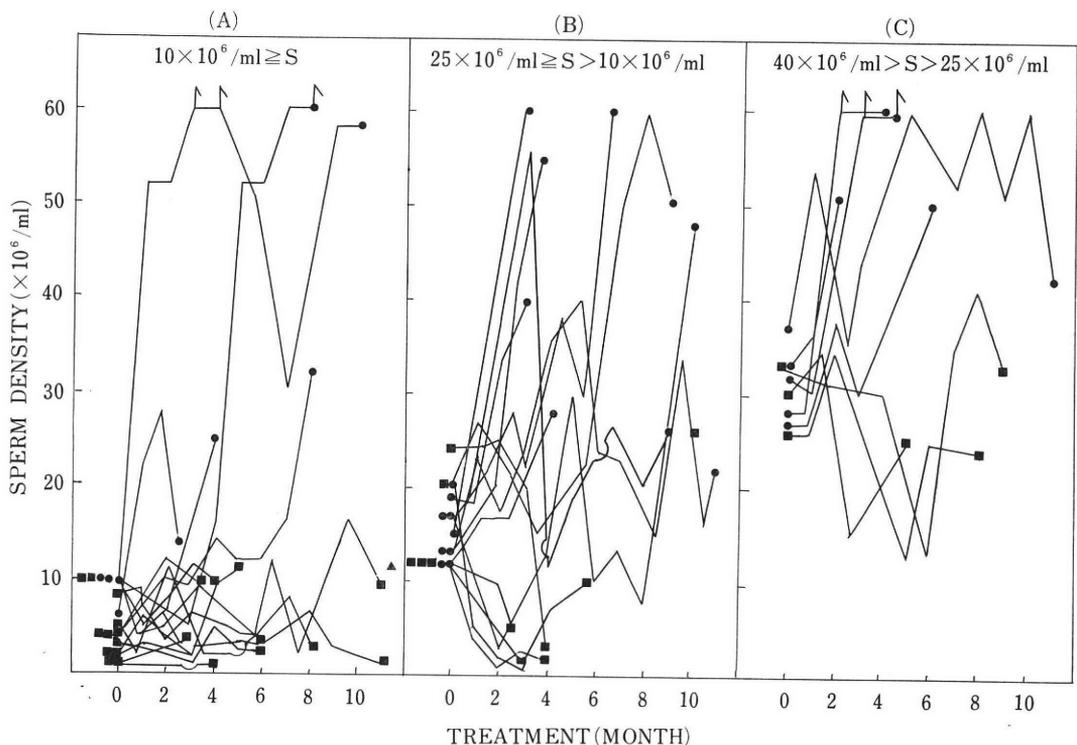


Fig. 1. Effect of clomiphene citrate on sperm density of the first fraction of the split ejaculate except 2 cases (the second fraction due to the more content of it and whole semen due to hypospermia) in oligospermic men. Clomiphene citrate (a 50 mg tablet every other day per os) was given continuously. \bullet : responder \blacksquare : non-responder; The significant response was designed as shown in results. S=sperm density.

sults are summarized in Fig. 1. Five (31%) out of 16 in group (A), nine (64%) out of 14 in group (B) and five (63%) out of 8 in group (C) were responders. Treatment of clomiphene citrate has resulted in a improving rate of 50% in all oligospermic men. Patients having the sperm density under $10 \times 10^6/\text{ml}$ were most unresponsive to clomiphene treatment. There has been noticed no side effect during clomiphene treatment.

Serum hormone levels in oligospermic men

The serum hormone levels in selected patients prior to treatment were within the normal range, shown in Fig. 2. After 3 months of treatment, hormone levels were measured in the selected patients which were not always co-ordinate to the previously examined patients. The serum LH and FSH levels were somewhat higher than the pre-treatment levels.

Effects of clomiphene citrate on semen volume

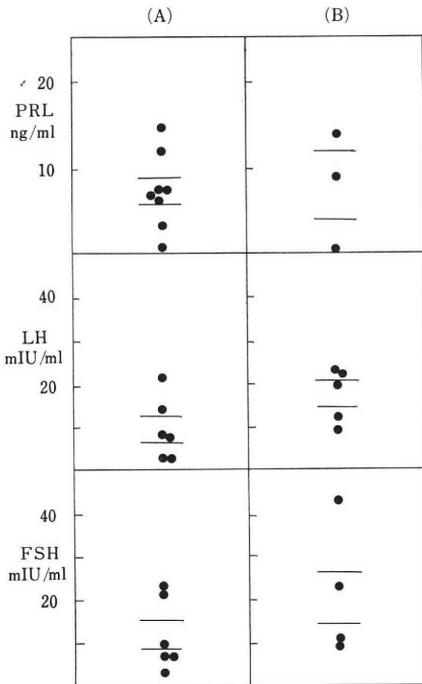


Fig. 2. Serum levels of prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH) and follicular stimulating hormone (FSH) of oligospermic men at presentation (A) and after 3 months of clomiphene citrate treatment (B).

Two hypospermic patients co-existent with oligospermia were demonstrated and took clomiphene citrate (Fig. 3). The semen volume seemed to increase during treatment in each case.

Withdrawn effect of clomiphene citrate on sperm density

The alterations of sperm density in respon-

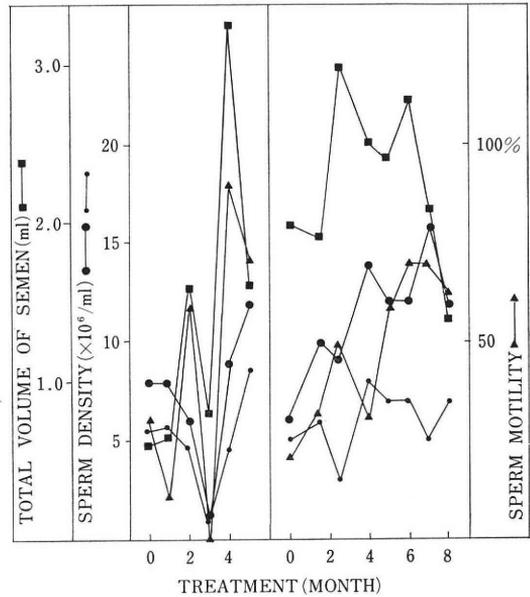


Fig. 3. Effects of clomiphene citrate on semen volume in the hypospermic males. ●—●: sperm density of the first fraction of the split ejaculate, ····: sperm density of the whole semen, ▲—▲: sperm motility of the first fraction, ■—■: total semen volume.

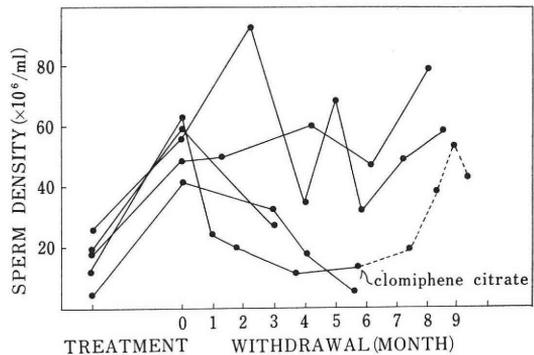


Fig. 4. Withdrawal of clomiphene citrate in responders of oligospermic men. Sperm density was determined in the first fraction of split ejaculate.

ders could be grouped into two as follows; the sperm density maintained the level or kept increasing in one group, and decreased in another group, after withdrawal of clomiphene citrate treatment (Fig. 4).

Discussion

Clomiphene citrate has been widely used for treatment of oligospermia and the previous reports gave more precise acknowledge about this treatment method. One of those indicated that long-term, low-dose clomiphene citrate was reasonably effective in improving spermatozoal number and motility⁵⁾. Long-term clomiphene citrate (50 mg every other day) in the same sense was given to oligospermic men in this study.

The staging profile of hypofertile males reviewed by Paulson⁵⁾ is as follows; pregerminal hypofertility (hypothalamic and pituitary dysfunction), primary germinal hypofertility and postgerminal hypofertility (due to obstruction or absence of reproductive ducts). This classification could be segregated into the responder (possibly due to pregerminal hypofertility) to clomiphene citrate with an improved ejaculate and an enhanced chance of pregnancy, and non-responders (possibly due to primary germinal hypofertility) to this form of management⁵⁾. The data presented here showed that five (31%) out of 16 in the density of 10×10^6 /ml, nine (64%) out of 14 in the density between 25×10^6 /ml and 10×10^6 /ml, and five (63%) out of 8 were responsive to clomiphene citrate treatment. These responders may be classified as pregerminal hypofertility except hypothalamic and pituitary unresponsiveness to clomiphene citrate. However nonresponders can segregate into either the germinal defect which prevented full spermatozoal development or hypothalamic and pituitary unresponsiveness to clomiphene citrate⁵⁾. Some non-responders discontinued treatment after 3 months, and may become responders if treatment will continue for much longer periods. Some responded with improvement after 6 months. The alteration to the hypothalamic and pituitary responsiveness of clomiphene citrate may occur after much longer periods of treatment.

It is generally accepted that the secretion of PRL, LH and FSH in the pituitary gland is regulated by estrogen. Therefore anti-estrogen, such as clomiphene citrate may influence the synthesis and the release of these hormones. Such hormone levels were within the normal range prior to treatment. In the responders classified as pregerminal hypofertility serum FSH levels were within the normal range at presentation⁸⁾ and even during treatment of clomiphene citrate⁵⁾. This is a discrepancy because sperm density could be normal in the normal range of serum FSH level. Therefore there is a possibility that clomiphene citrate may directly affect testis for spermatogenesis. No hyperprolactinemic male referred for oligospermia was found here in the limited population. Male hypofertility as well as female ovulatory disorder due to hypothalamus-pituitary dysfunction may be related with either normoprolactinemia or hyperprolactinemia.

The most of semen is produced in the prostatic gland which is regulated by androgen. In the majority of responders of treatment both sperm density and serum testosterone levels were elevated⁵⁾. In the cases of elevated testosterone level, the semen volume is possibly considered to increase in hyposemric patients. We found 2 hyposemric cases which clomiphene citrate treatment seemed to increase the semen volume, together with slightly improved spermatozoal density. Therefore it is proposed that hyposemria is also indicative to clomiphene citrate treatment.

We found that the outcome of sperm density after withdrawn treatment was either maintaining or decreasing the effects. It is considered that the hypothalamic and pituitary function was recovered by clomiphene citrate when the effect was maintained even after withdrawal of treatment.

In this paper, the effects of clomiphene citrate on sperm density and semen volume in male hypofertility were evaluated.

References

- 1) Amelar, R. D. and Hotchkiss, R. S.: The split ejaculate, its use in the management of male infertility. *Fertil. Steril.* 16: 46, 1965.

- 2) Boyar, R. M., Kapen, S., Finkelstein, J. W., Perlow, M., Sassin, J. F., Fukushima, D. K., Weitzman, E. D. and Hellman, L.: Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinemic states. *J. Clin. Invest.* 53: 1588, 1974.
- 3) Fossati, P., Strauch, G. and Tourniaire, J.: Etude de l'activité de la bromocriptine dans les états d'hyperprolactinémie. Résultats d'un essai coopératif chez 135 patients. *Nouv. Presse Méd.* 5: 1687, 1976.
- 4) Jungck, E. C., Roy, S., Greenblatt, R. B. and Mahesh, V. B.: Effect of clomiphene citrate on spermatogenesis in the human: a preliminary report. *Fertil. Steril.* 15: 40, 1964.
- 5) Paulson, D. F.: Clomiphene citrate in the management of male hypofertility: Predictors for treatment selection: *Fertil. Steril.* 28: 1226, 1977.
- 6) Paulson, D. F., Wacksman, J., Hammond, C. B. and Wiebe, H. R.: Hypofertility and clomiphene citrate therapy. *Fertil. Steril.* 26: 982, 1975.
- 7) Thorner, M. O., McNeilly, A. S., Hagan, C. and Besser, G. M.: Long term treatment of galactorrhoea and hypogonadism with bromocriptine. *Brit. Med. J.* 2: 419, 1974.

男性不妊におけるクロミフェン が及ぼす効果

玉舎輝彦, 大野洋介, 岡田弘二
(京都府立医科大学産婦人科学教室)

乏精子症および hypospermia にクロミフェン (clomiphene citrate) 50 mg を 2 日ごとに長期に投与した。分画射精の第 1 分画 (2 つの例外) の精子濃度 (S) が、 $S \leq 10 \times 10^6/\text{ml}$ のとき、有効と認めたのは $S \geq 20 \times 10^6/\text{ml}$ になったときとし、16 人中 5 人 (31%) は有効と認められた。 $25 \times 10^6/\text{ml} \leq S < 10 \times 10^6/\text{ml}$ のとき、精子濃度が元の 2 倍になれば有効とし、14 人中 9 人 (64%) は有効と認められた。 $40 \times 10^6/\text{ml} > S > 25 \times 10^6/\text{ml}$ のとき、 $S \geq 50 \times 10^6/\text{ml}$ になれば、有効とし、8 人中 5 人 (63%) が有効に反応した。すべての乏精子症患者の 50% がクロミフェン治療に有効に反応した。乏精子症患者の血中 FSH, LH, プロラクチン値は測定したものは正常であり、クロミフェンを 3 カ月以上投与し測定したものでは血中 FSH, LH 値は前より高値の傾向を示した。Hypospermia の患者 2 人にクロミフェンを投与すると精子濃度と精液量の増加傾向が認められた。またクロミフェン治療に有効であった乏精子症患者に治療を中止すると増精効果が持続するものと、減少するものがあった。

(受付: 昭和 54 年 5 月 28 日)

妊娠中および非妊時の筋腫核出術と 予後について

Follow up Studies after Myomectomy upon Pregnant
and Non-pregnant Women

岡山大学医学部産婦人科学教室

岸本 廉夫 白河 尚子 吉田 信隆
Yasuo KISHIMOTO Naoko SHIRAKAWA Nobutaka YOSHIDA
秋本 暁久 相良 祐輔 関場 香
Teruhisa AKIMOTO Yusuke SAGARA Kaoru SEKIBA

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical
School, Okayama University

子宮の形態異常が、不妊及び流産の原因となることは、古くから論じられているが、子宮の形態異常の原因となる子宮筋腫は、30代では20%の婦人に認められると言われる程頻度の高い疾病である。そこで、子宮筋腫合併不妊及び妊娠の治療、その予後について最近12年間の教室における資料を統計的に考察を加え、興味ある結果を得た。

最近12年間に子宮筋腫核出術を受けた91例の患者の内、予後の追跡し得た例は57例であった。その内訳は、I群：妊娠と筋腫合併、12例、II群：非妊時に筋腫核出、挙児希望、36例、III群：筋腫核出術後に挙児希望しなかつた例、9例であった。I群では妊娠2～6カ月に筋腫核出術を施行したが、いずれも予後良好で、全員満期分娩で、帝王切開6例、経陰分娩5例、不明1例と、筋腫核出は、その妊娠の予後を好転させるものであることを物語っているものと考えられる。一方、II群では、筋腫核出術後の妊娠例は、19例（約50%）その内、満期産となつた例は12例（帝王切開8例、経陰分娩4例）流産に至つた例は5例で筋腫核出術後妊娠した例の約25%を占めた。II群の内、未妊婦と経妊婦を比較検討するに未妊婦では22例中9例（約40%）が妊娠したが、その内3例が流産に至つている。一方、経妊婦では15例中10例（約67%）もが妊娠し、流産に至つたのはわずかに1例のみであった。

以上のことから、妊娠中の筋腫核出術は、適応を充分選べば危険なものでないこと、また、非妊時の筋腫核出も、積極的にすすめるべきであると考えられる。

I 緒 言

子宮筋腫は女性好発腫瘍の1つで、性成熟期後半婦人の20%以上に認められると言われている。一般に、子宮筋腫を有する婦人では、不妊、不育率が高いといわれており、その原因は、筋腫の存在により、子宮の位置異常、子宮の形態異常、内膜の発育及び機能異常、卵巣や卵管の変化、子宮の血管分布の変化、ホルモン失調など妊娠の成立、維持に対し器質的、機能的に何らかの障害を来すためと考えられている。しかし、その詳細につい

ては未だ説明されていない。事実、比較的大きな筋腫を合併したまま無事妊娠、分娩を経過する例や、長年の不妊患者が筋腫核出後、妊孕性を獲得することは我々臨床上しばしば経験することである。従つて、筋腫合併例の不妊、不育治療には確立された一定の治療法のないのが現状である。

今回、我々は子宮筋腫合併不妊及び妊娠例において、治療法としての筋腫核出術とその予後について、最近12年間の教室における資料をもとに統計的考察を加え興味ある結果を得たので報告する。

表 1 筋腫核出術
(S40.1~S51.12)

	例 数	(予後追求例)
妊娠時核出群 (I)	11例	(11例)
非妊時・挙児希望群 (II)		
未 妊	36例	(27例)
経妊未産	22例	(15例)
経 産	6例	(4例)
挙児希望○群 (III)	17例	(10例)
計	92例	(67例)

表 2 手術時年齢と妊娠 (非妊時・挙児希望群)

	20~24歳	25~29歳	30~34歳	35~39歳
未 妊	2/2	5/11	1/ 7	3/7
経妊未産	2/3	2/ 3	3/ 7	1/2
経 産	0	3/ 3	1/ 1	0
計	4/5	10/17	5/15	4/9

II 対象及び方法

昭和40年1月より昭和51年12月までの12年間に岡山大学産婦人科にて子宮筋腫核出術 (以下核出術と略す) を受けた92例を対象として、その予後についてアンケート調査を行った (表1)。

対象患者の内訳は、表1のごとく、筋腫合併妊娠にて妊娠時核出術を行ったもの (以下妊娠時核出群) 11例、挙児希望にて非妊時核出術を行ったもの (以下非妊時・挙児希望群) 64例 (その内未妊例36例、経妊未産例22例、経産例6例) および挙児希望○群であるが、この群に属するものは手術時未婚及びその他の理由で術後挙児希望しなかつた例などである。又、かつこ内は、その予後を追求め得た例数を示している。今回は挙児希望○群は除外し、妊娠時核出群及び非妊時・挙児希望群の75例について検討を行った。これら75例の内57例からアンケートを回収し得た。回収率は76.0%であつた。

III 成 績

[1] 非妊時、挙児希望群について

a) 手術時年齢と術後妊娠 (表2)

予後を追求め得たものは46例であるが、術後妊娠は23例、50.0%に認められた。手術時年齢と術後妊娠の関係は表2のごとく、20~24歳の5例中4例に、25~29歳では17例中10例に、30~34歳では15例中5例に、35~39歳では9例中4例に術後妊娠が認められた。術後妊娠率は、20歳台では63.6%、30歳台では37.5%と20歳台に有

表 3 術後不妊期間と妊娠 (非妊時・挙児希望群)

	1年以下	1~2年	2~3年	3年以上
未 妊	5	3	0	3
経妊未産	3	1	1	3
経 産	4	0	0	0
計	12	4	1	6

意に高かつた。しかし、35歳以上の比較的高齢婦人においても44.4%もの妊娠率が認められたことが注目される。

b) 核出後妊娠までの期間 (表3)

妊娠例23例について、術後妊娠までの期間を見ると、1年以内12例、1~2年は4例、2~3年は1例、3年以上は6例であつた。半数以上が術後1年以内という短期間の内に妊娠の成立を見ており、以後2年、3年目と著しく低下している。しかし、3年以上経過後妊娠した症例も6例認められている。

c) 手術時腹腔内所見と術後妊娠

筋腫核出後の妊娠成立及びその妊娠予後を左右する因子は多数あり、それらが互いに複雑に関連しあつていていると思われる。そこで、術後の妊娠と関連する因子として以下の5項目を取り上げ検討した。

(i) 筋腫核出数と術後妊娠

予後追求例46例を単発と多発筋腫に分け、その術後妊娠率を検討すると、単発例は25例中14例 (56%) に、多発例では21例中9例 (43%) に妊娠の成立を見た。この両者に有意差は認められなかつた。

(ii) 筋腫発生部位と術後妊娠

漿膜下筋腫22例中10例に、筋層内筋腫21例中11例に、粘膜下筋腫1例中1例に、頸部筋腫2例中1例に妊娠が見られた。以上より、今回の検討では、筋腫発生部位と術後妊娠に特別の関係は見いだされなかつた。

(iii) 腹腔内他病変と術後妊娠 (表4、5)

表4に、手術施行例64例について手術時に認め得た腹腔内他病変合併の頻度を示した。頻度の高い順に列挙すると、子宮内膜症 (骨盤子宮内膜症及びチョコレート嚢腫)、付属器炎、多嚢胞性卵巣、卵巣嚢腫であり、64例中27例に筋腫以外の病変が認められた。特に妊孕性を著しく低下させ、不妊においても重要な位置を占める子宮内膜症や、内分泌疾患と考えられる多嚢胞性卵巣の合併が高率であることが注目された。

次に、表5にこれら他病変合併の有無と術後妊娠率、流産率の関係を示した。妊娠率を見ると、未妊例では、筋腫のみで他病変を合併しない例では13例中8例、他病変合併例14例中3例と他病変合併例に著明な低下が認め

表 4 筋腫以外の腹腔内病変(非妊時・挙児希望群)

	多嚢胞性卵巣 (%)	子宮内膜症 (%)	付属器炎 (%)	卵巣嚢腫 (%)	他病変⊕例/手術例 (%)
未妊	5/36(13.8)	9/36(25.0)	5/36(13.8)	2/36(5.5)	19/36(52.7)
経妊未産	1/22(4.5)	3/22(13.6)	2/22(9.2)	2/22(9.0)	7/22(31.8)
経産	0/ 6(0)	0/ 6(0)	0/ 6(0)	1/ 6(16.6)	1/ 6(16.6)
計 (%)	6/64(9.3)	12/64(18.7)	7/64(10.9)	5/64(7.8)	27/64(42.1)

表 5 腹腔内病変と妊娠, 流産(非妊時・挙児希望群)

	妊娠 (%)	流産 (%)	
未妊	筋腫のみ	8/13(61.5)	4/8(50.0)
	他病変⊕	3/14(21.4)	2/3(66.6)
経妊未産	筋腫のみ	6/11(54.5)	2/6(33.3)
	他病変⊕	2/ 4(50.0)	1/2(50.0)
経産	筋腫のみ	3/ 3(100)	0/3(0)
	他病変⊕	1/ 1(100)	1/1(100)

られた。経妊未産例及び経産例では、例数は少ないが両者の妊娠率に差は認められなかった。この結果は、前述の未妊例に妊孕性を大きく低下させる子宮内膜症や多嚢胞性卵巣などの合併が多いという事実をあわせて考えると興味深い。

流産率については、一定の傾向を認めることは出来なかった。

(iv) 筋腫の大きさ、腹腔内他病変と術後妊娠(表 6)

鳩卵大以下の筋腫例では11例中5例に、鶏卵大では12例中2例に、鶯卵大では11例中7例に、手拵大では11例中9例に術後妊娠を認めた。小児頭大以上のものは1例であったが、妊娠はしていない。鶯卵大、手拵大の筋腫22例中16例に72.7%と術後妊娠率が高いことが示された。

次に、腹腔内他病変の有無とあわせて解析を行うに、表 6 に示すごとく、鶏卵大以下の小さな筋腫例では他病変の合併が23例中12例(52.2%)と多く、一方、鶯卵大以上の筋腫例では他病変合併は23例中7例(30.4%)と少ない傾向にあった。妊娠率を見ると、他病変の合併例では、筋腫の大きさに関係なく核出術による妊娠率の改善は31.5%と著明でないが、他病変合併のない筋腫例では、核出術後の妊娠率は62.9%と改善が明らかであった。特に、鶯卵大以上の筋腫例では、核出術後の妊娠率は81%と著明に改善していた。

(v) 核出の完全度及び内膜損傷と術後妊娠(表 7)

ここで言う完全核出とは、開腹時、主筋腫はもちろん、その他肉眼的及び触診上認めうる筋腫を術者が完全に核出出来たと判断した場合を言う。理論上は、微小な

筋腫芽が多数埋没している可能性があるが、この場合これらは考慮しなかった。

表 7 のごとく、完全核出例は46例中41例で、その内21例に妊娠を認めた。特に、41例中7例は完全核出を図った為内膜損傷を来しているが、その内6例が術後妊娠している。不完全核出例は5例あり、2例に妊娠を認めた。不完全核出例数が少ないためか、核出の完全、不完全では術後妊娠率に差を認め得なかつた。

次に、内膜損傷の有無で術後妊娠率を見ると、損傷例では10例中7例に妊娠を見、損傷がなかった例の妊娠率36例中16例と比較してむしろ高率であった。このことは、必ずしも内膜損傷が術後妊娠率を低下させるものではないことを物語っている。

d) 術後妊娠経過と分娩(表 8)

術後妊娠例は46例中23例で、経妊別に見ると、未妊例27例中11例、経妊未産例15例中8例、経産例4例中4例と経産例が最も高率であった。

流産率は、経産例から未妊例に至るに従いその頻度が高くなる傾向にあり、妊娠した23例中10例(43.4%)が流産に終っており、術後妊娠の十分な管理の必要性が示されている。

早産は1例もなく、満期産に至つた例は23例中13例で、5例が自然経産分娩で8例に帝王切開術(以下帝切と略す)が施行された。帝切の適応は、高齢初産婦5例、骨盤位1例、不明2例で不明の2例を除き既応核出術が直接の適応となつた例はなかつた。又、分娩時合併症は軽度弛緩出血を1例認めたのみで、特に重篤な合併症は認め得なかつた。

児は全例正常であった。

[2] 妊娠時核出群について

a) 手術時期と妊娠予後(表 9)

筋腫合併妊娠にて妊娠中に核出術を行つたものは11例あり、手術時期は、妊娠3カ月4例、4カ月3例、5カ月2例、6カ月2例であった。3例に術後切迫流産徴候を認めたが、すべて軽症で流産したものはなかつた。特に、一般に流産をおこしやすいと言われている妊娠初期に手術を施行した例で、切迫流産を認めた例はなかつた。

表 6 筋腫の大きさ，腹腔内病変と妊娠(非妊時・挙児希望群)

	鳩卵大以下	鶏卵大	鶯卵大	手拳大	小児頭大以上	妊 娠(%)
多嚢胞性卵巣			××	××		6/19(31.5)
子宮内膜症	×××	×××		○○		
付 属 器 炎	○ ×	×	○			
卵 巢 囊 腫	○○	×				
他 病 変 ⊖	○○ ××	○○ ×××××	○○○○○ ○ ××	○○○○○ ○○	×	17/27(62.9)

○：妊娠⊕ ×：妊娠⊖

表 7 内膜損傷，核出の完全度と妊娠(非妊時・挙児希望群)

妊娠	損傷⊕妊娠	損傷⊖妊娠	計(%)
完 全	6/ 7	15/34	21/41(51.2)
不 全 全	1/ 3	1/ 2	2/ 5(40.0)
計(%)	7/10(70.0)	16/36(44.4)	23/46(50.0)

表 8 術後妊娠率及び予後(非妊時・挙児希望群)

	妊娠(%)	流産(%)	早産	満期産(帝切)
未 妊	11/27(40.7)	6/11(54.5)	0/11	5(3) / 11
経妊未産	8/15(53.3)	3/ 8(37.5)	0/ 8	5(3) / 8
経 産	4/ 4(100)	1/ 4(25.0)	0/ 4	3(2)* / 4
計	23/46(50)	10/23(43.4)	0/23	13(8) / 23

* 弛緩出血 1 例，骨盤位 1 例

表 9 手術時期と妊娠予後(妊娠時核出群)

妊娠月数	予後 切迫流産	切迫早産(早産)	満期産(帝切)	児異常	その他異常
3カ月	0/ 4	1/ 4	4(2)/ 4	1† / 4	1* / 4
4カ月	0/ 3	2(1)/ 3	2(2)/ 3	1† / 3	2** / 3
5カ月	1/ 2	0/ 2	2(1)/ 2	0 / 2	1*** / 2
6カ月	2/ 2	1/ 2	2/ 2	0 / 2	0 / 2
計月	3/11	4(1)/11	10(5)/11	2 / 11	4 / 11

† 低出生体重児 * 癒着胎盤
** 低置胎盤，反屈位 *** 低在横定位

切迫早産は 4 例に認め，1 例は早産となつたが，この 3 例は満期産であつた。満期産にいたつた 10 例のうち 5 例は経陰分娩で，5 例が帝切を受けていた。分娩時の異常として，胎盤附着異常 2 例（癒着胎盤，低置胎盤），児頭回施異常 2 例（低在横定位，反屈位）が認められたが，いずれも軽症で重篤な合併症は認められなかつた。

表 10 内膜損傷と妊娠予後(妊娠時核出群)

	切迫流産	切迫早産(早産)	満期産(帝切)	児異常	その他異常
内膜損傷⊕	0/3	2(1)/3	2(2)/3	1/3	2/3
内膜損傷⊖	3/8	2 / 8	8(3)/8	1/8	2/8

表 11 核出の完全度と筋腫再発率

再発	非妊娠時核出例再発(%)	妊娠時核出例再発(%)	計(%)
完 全	12/41(29.2)	4/10(40)	16/51(31.3)
不 全 全	3/ 5(60.0)	1/ 1(100)	4/ 6(66.6)
計(%)	15/46(32.6)	5/11(45.4)	20/57(35.0)

つた。

児は 2 例において低出生体重児であつたが全例順調に發育した。

b) 内膜損傷と妊娠予後(表10)

内膜損傷とは子宮内膜(脱落膜)の手術野への露出のことで，羊膜腔への穿孔を意味するものではないが，11 例中 3 例に内膜損傷を起こしていた。しかし，その妊娠予後は損傷がなかつた例とくらべ差は認められなかつた。

その他，手術時年齢，筋腫部位，筋腫の大きさ，筋腫数，核出の完全度などと妊娠予後の関係を検討したが，いずれも特別な傾向を認めることは出来なかつた。

[3] 術後筋腫再発について(表11)

表11に示すごとく，術後筋腫再発は57例中20例に認められた。完全核出と思われた例でも51例中16例に，不完全核出例では6例中4例に再発が認められた。例数は少ないが不完全核出例に高率に再発が見られ，初回核出時に出来るかぎり完全核出を図ることの重要性が示唆された。

次に，非妊娠時核出例と妊娠時核出例を比較すると，再発率はそれぞれ46例中15例，11例中5例と妊娠時核出例に比較的高い傾向が示された。特に，妊娠時核出例に

において、完全核出と考えられた例でも10例中4例もの再発が認められた。

単発例では31例中12例、多発例では26例中8例に再発を認めた。

年齢的には、初回核出時年齢29歳以下では28例中9例、30歳以上では29例中11例に再発を見た。

又、術後再発までの期間は3年以下が20例中6例で、4年以上経て再発したものは4例に過ぎなかった。

以上検討した再発率は、あくまでアンケート回答によるもので、その再発筋腫がどの程度のものであり、臨床治療上いかなる意味を持っているかを知ることは出来なかつた。そこでより筋腫再発を客観的にとらえ得る再手術率を検討した。再手術を受けたものは57例中8例であつた。しかし、そのうち4例は産切時偶然に小筋腫が発見され核出術を受けたものであり、1例は子宮内膜症のために再手術を受けていた。純粋に、初回核出後筋腫が再発増大し子宮全摘を余儀なくされたものは3例に過ぎなかつた。これら3例の初回核出時年齢は平均36.0歳で、すべて多発筋腫例であり、再手術までの平均期間は5.3年であつた。

IV 考 案

[1] 筋腫合併不妊患者における核出術

子宮筋腫を有する婦人の不妊率は16.4%~50.9%¹⁻³⁾と報告者によりさまざまであるが、一般婦人の不妊率10%と比較して高率である。これら子宮筋腫合併不妊患者の取扱いは、各施設ごとに方針が異なるが、近年筋腫核出術後妊娠の成立を見たという報告が多く、筋腫核出術の意義を強調しているものが多い⁴⁻⁹⁾。我々の教室においても古くより不妊患者における筋腫核出術の重要性に注目し、次の様な適応がある時は核出術を施行し、その妊孕性の向上を図つて来た。即ち、①他に絶対的不妊原因がなく、筋腫が不妊の原因となつていると思われるとき、②筋腫が原因と思われる流産の既往があるとき、③妊娠中期において、原因不明の子宮内胎児死亡の既往があるとき、④筋腫が原因と思われる月経異常、不正出血等があり挙児希望のあるとき、などである。

筋腫と不妊との関係については、複数の因子が関連しており、未だ十分に解明されていない現在^{1-3,6,7,10)}、上記適応の①を厳密に決定することは困難と思われる。しかし、たとえ筋腫の不妊における意義が明らかでなくとも、年齢、不妊期間、他の不妊因子、現在まで行なわれた治療内容、内診、超音波断層法及び子宮卵管造影法等により筋腫の性状を個々の症例で総合判断し、少しでも妊孕性を高めようと核出術を施行することは、我々不妊治療にたずさわる者としてのとるべき処置として妥当な

ものであろう。

上記のごとき適応下に行なわれた核出術は64例で、その内46例が予後追求可能であつた。術後妊娠率は50.0%であり、教室における全不妊患者の妊娠率21.7%¹¹⁾と比較して有意に高率であつた。このことは、核出術の不妊治療における意義を物語つていると考えられる。又、諸家の報告^{3,4,8,9,13)}を見ると、妊娠率は37.9%~57.5%であり我々の成績もほぼ同様の結果であつた。

年齢的には、29歳以下では63.6%、30歳以上では37.5%の妊娠率で、若年者が術後妊娠しやすい傾向が示された。Davids (1952)¹⁴⁾も同様の報告をしている。一部には、35歳以上の者は核出術の適応とならないとする報告もあるが、我々は35歳以上でも9例中4例に妊娠を認めており、むしろ高齢者における核出術の意義を強調したい。40歳以上で3例中2例の妊娠を見た杉本ら(1969)³⁾も同様の考えを述べている。

核出後妊娠までの期間は、1年以内に52.1%と半数以上が妊娠し、以後2年、3年目と妊娠率は低下していった。従来のおずれの報告^{3,4,15)}もその傾向を認め、その妊娠時期は平均術後11カ月であつたとの報告³⁾もある。術後短期間に妊娠したものでは、筋腫の存在が何らかの不妊因子となつていたものと推測される。しかし、術後7年6カ月目に筋腫の再発を起こしながら妊娠した例を含め、術後3年以上経過して妊娠した6例は、不妊症における子宮筋腫の役割の複雑性を物語つている。

経妊別の妊娠率は、未妊例40.7%、経妊未産例53.3%、経産例100%と、未妊例から経産例に至るに従い高値となつた。三井(1967)¹²⁾も我々と同様の傾向を認め、原発性不妊症では筋腫のみが不妊原因でなく、その他の原因も考えねばならないと言つている。しかし、この様な傾向を認めていない報告⁴⁾も見られる。

次に、手術時腹腔内所見から術後妊娠を検討すると、筋腫数及び筋腫部位と術後妊娠に特別の関係を見出すことは出来なかつた。諸家の報告^{3,4,12,16)}を見ても、関係なしとするものが多い。

腹腔内他病変の合併が42.1%もの高率に認められ、その内訳は、子宮内膜症18.7%、付属器炎10.9%、多嚢胞性卵巣9.3%など、それ自体でも妊孕性を大きく低下させる疾患の合併が大部分であつた。その内でも、未妊例では半数以上に他病変合併があり、その妊娠率は21.4%と低値で、前述の未妊例の妊娠率が低い理由を説明していると考えられる。付属器炎が筋腫に合併しやすいという報告^{2,10,17)}は多く、特に三谷(1966)²⁾は、筋腫不妊の主因は卵管の通過障害であると結論している。これらの病変が筋腫合併不妊になぜ高頻度に見られるのかを、今回の検討で明らかにする事は出来ないが、筋腫と不妊の

関係、更には筋腫発生発育機序解明の手がかりを与えるものとして興味深い。

筋腫の大きさと妊娠率の関係を腹腔内他病変の有無と併わせて検討した結果、他病変合併のない鶏卵大以上の比較的大きな筋腫では妊娠率は81.2%と高値であった。このことより、他病変合併のない比較的大きな筋腫例では、筋腫の存在による子宮形態の異常が不妊の主原因となっていると推測された。しかし、鶏卵大以下の比較的小きな筋腫では、他病変が合併していない例においても妊娠率は36.3%と低く、単に筋腫の存在による形態異常のみが不妊原因となっているのではない可能性がうかがわれた。

次に、核出時の内膜損傷は妊娠率に影響を与えないことが判明し、又、核出の完全度も妊娠率を大きく左右する因子ではないことが判明した。しかし、不完全核出例では術後筋腫再発が高率であるので、内膜損傷をむやみに恐れず、積極的に完全核出をはかるべきであると考られる。内膜損傷が高度な例には内膜の再生増殖をはかるべく、術後偽妊娠療法を施行している報告⁴⁾もあるが、術後1年以内の妊娠率が高率である事実を考えると、あまりに長期にわたる偽妊娠療法はかえって妊娠率を低下させる可能性があり好ましいとは思われない。以上のことより、術後特に一定の避妊期間をもうけることなく早期に妊娠するよう指導すべきであると考える。

術後妊娠の流産率は43.4%と高率であった。内外の報告^{8,7,10,12,15)}を見ても23.8%~50%と高い流産率を示し、核出後も妊娠維持に対する何らかの障害因子が残存している可能性が示唆されている。

分娩に至ったもの13例中8例が帝切を受けているが、切迫子宮破裂の徴候は認められていない。又、5例の経腔分娩も自然分娩で、重篤な合併症は認め得なかつた。子宮破裂等の重篤な合併症は、最近の報告^{4,12,15,18)}を見ると我々と同様認められなかつたとするものが多い。従って、子宮破裂に対する予防的な帝切は行なう必要はないが、合併症の発生は正常子宮にくらべて起こりやすい可能性があり、より慎重に分娩経過を監視する必要がある。

[2] 筋腫合併妊娠における核出術

筋腫合併妊娠の取扱いについては、待期を原則とし筋腫による圧迫症状や疼痛などの合併症が出現してから始めて核出術を行うという比較的消極的な考え^{4,19,20)}から、積極的に核出術を施行すべきであるとする考え^{1,21,22)}さまざな意見がある。我々は、原則として妊娠子宮に手術侵襲を加えるべきでないと考えているが、次のような適応があるときは積極的に核出術を施行する方針をとっている。①筋腫が原因と思われる流早産の既応があるとき、②妊娠中期において、原因不明の子宮内

胎児死亡の既応があるとき、③筋腫の大きさ、位置等より妊娠の進行に障害となると思われるとき、④筋腫による圧迫症状や疼痛などが認められるとき、などである。

上記適応下に行なわれた核出術は11例で、その手術時期は妊娠3カ月から6カ月にわたっており、術後流産は認められなかつた。

核出術を施行すべき妊娠月数については、胎盤完成前は術後流産の危険性が高い為、胎盤完成後に手術を施行すべきであるとする意見が^{20,21,23)}多い様であるが、我々の妊娠初期に核出術を行つた例では術後流産徴候を認めた例はなかつた。又、妊娠2,3カ月に核出術を施行している報告^{8,24)}を見ても予後は良好である。従って、妊娠初期に核出術を施行しても従来懸念されていた術後流産は、十分な術後管理を行えば問題とならないと言える。一方、妊娠5カ月以降では、子宮の増大により手術操作が困難、子宮血管の怒張による出血量の増加等の不利な点が生じる可能性があり、核出の適応があれば早期に手術を行うべきであると考えられる。小林ら(1976)⁸⁾は、子宮腔が小さい程羊膜腔の穿孔の危険性が少なく、又、妊娠子宮が骨髄腔から腹腔に出る段階になると筋腫による圧迫が増し流産に陥りやすい為、妊娠4カ月終り迄に手術を行なうべきとし、又、発見時に積極的に核出する方針をとっている報告^{22,24)}もある。

術後妊娠経過は、早産を1例認めたのみで良好であつた。一般に、術後流産率は最近の本邦の報告^{21,22,24-26)}では0%~6.6%と低率で、妊娠時核出術の安全性と意義を強調しているものが多い。特に我々は、手術中3例に脱落膜の露出を認めたが何ら障害を認めることなく順調に経過し、妊娠子宮は手術侵襲に十分耐え得ることを認めている。

分娩は10例中5例に帝切が行なわれているが、その適応は大多数が高齢初産婦の為で、切迫子宮破裂が適応となつたものはなかつた。又、経腔分娩5例においても切迫子宮破裂、陣痛異常など直接核出術に原因すると思われる異常は認められなかつた。従って、核出術後と言えども分娩は経腔分娩を原則としてよいと考えられる。しかし、核出術に起因するものか否かを明らかにすることは出来ないが、胎盤付着異常、児回旋異常がやや高頻度に認められている為、分娩は十分な管理のもとに行なうべきである。

[3] 核出後の筋腫再発

筋腫核出後は、不妊、不育の改善と同時に筋腫自体の再発が临床上重要な問題となるが、我々は35.0%に術後筋腫再発を認めた。特に、完全核出と思われた例に比較し、不完全核出例では再発率が高い傾向にあつた。従って、開腹時認めうる筋腫は出来るかぎり完全に核出すべ

きである。

非妊時核出例と妊娠時核出例の検討では、妊娠時核出例に再発が比較的多く認められ、特に妊娠時核出例において完全核出と考えられた例でも再発率は40.0%と高かった。これは、小さな筋腫が妊娠に伴ない軟化し、手術時筋腫として触知出来なくなっていた事が原因と思われる。

年齢的には、若年者における再発が高年者に比較し高率であったとの報告¹³⁾もあるが、今回の調査では例数が少ない為か、特別な傾向は見出し得なかつた。

核出筋腫数についての再発の検討では、多発例に単発例の2倍以上の再発を認めた報告²⁷⁾もあるが、今回の調査では単発例にやや再発が多く認められたが、一定の傾向は見出せなかつた。

再発率35.0%は、予後追跡期間に多少の差はあるが、内外の他の報告^{12, 18, 28, 29)}にくらべやや高率である。しかし、Davids (1952)¹⁴⁾も述べているごとく、筋腫再発は必ずしも再手術の必要性を意味するものではない。

再手術率は14.0%であつたが、帝切時の小筋腫核出例及び子宮内膜症の為の再手術例を除外すると、純粋に筋腫再発の為に子宮全摘術を施行されたものは3例5.2%に過ぎず、諸家の報告^{9, 13, 15, 16, 30, 31)}にくらべ低率である。この3例はいずれも多発例で、核出時年齢は平均36.0歳と高齢であつた。従つて、高齢者の多発性筋腫核出後は、より慎重に術後経過を見守る必要がある。

V 結 語

今回の検討により、筋腫合併不妊においては、筋腫核出後その半数に妊娠を期待出来ることが明らかとなつた。このことは不妊症治療としての筋腫核出術の意義を査証するものである。しかし、依然として術後妊娠の流産率は高く、術後妊娠の十分な監視が必要である。

不妊原因を明らかにすることは出来ないが、筋腫以外の他病変を認める率が高く、それらの妊娠率は低値であることより、必ずしも筋腫の存在のみが不妊原因でないこと、一方、比較的大きな筋腫のみを認める例では妊娠率は高く、筋腫による子宮形態異常が不妊の主因となつていると考えられる。

更に、術後再手術率は低いが、不完全核出例では術後筋腫再発が高率となる事から、内膜損傷をむやみに恐れず積極的に完全核出を図るべきであると考えられる。

妊娠時核出例においても予後は良好であり、特に妊娠初期における核出術も危険なものでないことが明らかとなつた。

以上の事実より、筋腫合併不妊、妊娠における核出術は、適応を慎重に選べば従来言われていた程危険なもの

でなく、かなりの好成績を期待出来る治療法であると言える。

本稿の要旨は、第23回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) 小島秋：妊娠・分娩と子宮筋腫，産婦治療，18：536，1969。
- 2) 三谷 靖：子宮筋腫と不妊，産婦の世界，18：1103，1966。
- 3) 杉本修，中堀等，山田順常：不妊診療の問題点 (IV)，産と婦，36：1260，1969。
- 4) 菊池二郎：子宮筋腫，産婦の世界，28：645，1976。
- 5) 杉本修：子宮筋腫摘除術，産と婦，44：257，1977。
- 6) 百瀬和夫，田中リナ，吉沢伸二，林明坤，江沢健夫：子宮筋腫と不妊症，産と婦，43：767，1976。
- 7) Stevenson, C. S.: Myomectomy for improvement of fertility. Fertil. Steril. 15: 367, 1964.
- 8) 小林隆，奥村裕正：妊娠と筋腫，産と婦，43：750，1976。
- 9) Ingersoll, F. M.: Fertility following myomectomy. Fertil. Steril. 14: 596, 1963.
- 10) Rubin, I. C.: Uterine fibromyomas and sterility. Clin. Obstet. Gynec. 1: 501, 1958.
- 11) 藤村健次，相良祐輔，野上一郎，秋本暁久，関場香：当教室における不妊外来統計，日不妊会誌，24：74，1979。
- 12) 三井武：子宮筋腫の保存的手術療法，臨婦産，21：443，1967。
- 13) Brown, A. B., Chamberlain, R. and Te Linde, R. W.: Myomectomy. Amer. J. Obstet. Gynec. 71: 759, 1956.
- 14) Davids, A. M.: Myomectomy. Amer. J. Obstet. Gynec. 63: 592, 1952.
- 15) 林明坤：子宮筋腫と不妊——筋腫核出術の意義，日不妊会誌，23：229，1978。
- 16) 小原達也：子宮筋腫の手術療法—保存手術，産と婦，38：1553，1971。
- 17) 大谷善彦，四方田貞任：子宮筋腫患者の不妊原因について，臨婦産，13：955，1959。
- 18) 西村敏雄，松浦俊平：壁内筋腫に於ける子宮保存手術，産と婦，38：923，1971。
- 19) 阿部穰：筋腫核出術，臨婦産，29：964，1975。
- 20) 淵勲：子宮筋腫の手術療法——妊娠合併例，産と婦，38：1572，1971。
- 21) 奥村裕正：子宮筋腫の手術療法——妊娠合併例，産と婦，38：1577，1971。
- 22) 渡辺金三郎，鈴森薫：核出術後の妊娠分娩をめぐつて，産婦の実際，18：603，1969。
- 23) 古谷博：子宮筋腫で妊娠したとき，Medicina, 11: 1296, 1974.

- 24) 小島秋：妊娠中に発見された子宮筋腫の取扱い，産婦の実際，23：857，1974.
- 25) 佐伯政雄，近藤慶明，小瀧周曹，大塚英郎：子宮筋腫の手術療法——妊娠合併例，産と婦，38：1579，1971.
- 26) 岩田正道：妊娠子宮筋腫に対する筋腫核出術の応用価値，産婦の実際，13：895，1964.
- 27) Malone, L. J. : Myomectomy : recurrence after removal of solitary and multiple myomas. *Obstet. Gynec.* 34 : 200, 1969.
- 28) Munnell, E. W. and Martin, F. W. : Abdominal myomectomy, advantages and disadvantages. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 62 : 109, 1951.
- 29) Finn, W. F. and Muller, P. F. : Abdominal myomectomy : special reference to subsequent pregnancy and to the reappearance of fibromyomas of the uterus. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 60 : 109, 1950.
- 30) Lardaro, H. H. : Extensive myomectomy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 79 : 43, 1960.
- 31) Brown, J. M., Malkasian, Jr. G. D. and Symmonds, R. E. : Abdominal myomectomy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 99 : 126, 1967.

Follow-up studies on myomectomied women at pregnant and non-pregnant period

**Yasuo Kishimoto, Naoko Shirakawa,
Nobutaka Yoshida, Teruhisa Akimoto,
Yusuke Sagara and Kaoru Sekiba**

Department of Obstetrics and Gynecology
Okayama University Medical
School, Okayama

A follow-up study was made on 75 myomectomied cases in period of January 1965 through December 1976. 64 Cases of these were myome-

ctomied during non-pregnant state and the other 11 cases were done during pregnancy.

The results are summarised as follows.

- 1) 46 Out of the 64 cases could be followed up post-operatively, 23 patients (50%) became pregnant after myomectomy, more than half of the 23 cases became pregnant within first year after operation.
- 2) The patients less than 30 years of age at the myomectomy had a greater pregnancy rate (37.5%).
- 3) 42.1% of the non-pregnant cases were found to be complicated with intrapelvic diseases, such as endometriosis and adnexitis, and pregnancy rate of those patients were as low as 31.5%.
- 4) The pregnancy rate of those without complication but having myoma bigger than a goose egg size was as high as 81.2%, while it was as low as 36.3% in those smaller than the goose egg size.
- 5) Endometrial injuries at the operation do not affect the pregnancy rate.
- 6) Abortion rate of pregnant cases of non-pregnant cases were reached as high as 43.3%. However 13 patients (56.6%) went on to term pregnancy successfully without any risk nor malformation.
- 7) The prognosis of the pregnant group, including those myomectomied at her early gestational period, was favorable and there could not be observed any severe complication at delivery nor malformation.
- 8) The post-operative recurrence of myoma was observed in 35.0% of the cases. Recurrence rate seemed to be higher in those with incomplete myomectomied case. In 5.2% of the cases eventually had been subjected to have total hysterectomy.

(受付：昭和54年5月10日)

当科における最近5年間の不妊症の臨床統計

Clinical Observations on Infertility in our Clinic in the Past Five Years

名古屋市立大学医学部産婦人科学教室 (主任: 八神喜昭教授)

三村三喜男 小川統久 池内政弘
Mikio MIMURA Norihisa OGAWA Masahiro IKEUCHI
中村光治 山口賢二 菱田克己
Koji NAKAMURA Kenji YAMAGUCHI Katumi HISHIDA

小池 皓 式
Koichi KOIKE

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

1972年より1976年の最近5年間に挙児希望の主訴にて当科を受診した患者のうち、1年以上の不妊期間をもち不妊症としてとり扱った634例について統計的観察を行ない、次のような結果を得た。

(1) 初診時平均年齢と不妊期間は 原発不妊は27.5歳および4年0カ月であり、続発不妊は29.4歳および3年11カ月であった。

(2) 妊娠成功率は原発不妊17.2%、続発不妊24.0%であり、妊娠成功例の95~96%は初診より2年以内に妊娠の成立をみた。また妊娠成功例の76%に生児獲得をみた。

(3) 原発不妊の妊娠成功例の治療内容別因子分析では 無治療49.4%、排卵誘発35.4%その他15.2%であった。

(4) 続発不妊の妊娠成功例の治療内容別因子分析では無治療54.8%、排卵誘発21.4%、その他23.8%であった。

(5) 未妊娠例の不妊因子分析では原発不妊および続発不妊とも男性因子が第1位であり、とくに原発不妊では男性因子の高率が目立った。

緒 言

近年挙児希望の主訴にて来院する患者は年々増加の傾向をたどり不妊外来は産婦人科のなかにあつて重要なウェートを占めている。一方不妊症の原因は器質的機能的に極めて多岐にわたり、その検査および治療面では急速な進歩を遂げている半面、期待するほどの治療効果は上がっていないのが現状である。

今回我々は最近5年間の不妊症の原因および治療効果について retrospective に分析し統計的観察を行ない、

併せ諸家の報ずるところの不妊症統計との比較検討を行なつたので報告する。

対 象

1972年より1976年の最近5年間に挙児希望の主訴にて当科を受診した患者のうち、1年以上の不妊期間をもち不妊症としてとり扱った症例は634例であった。これは同期間の外来患者総数24984例に対し2.5%であった。

このうち原発不妊は459例(72.4%)であり、続発不妊は175例(27.6%)であった。

表 1 不妊患者の初診時平均年齢と不妊期間

	原 発 性	続 発 性	計
症 例 数 (%)	459 (72.4)	175 (27.6)	634 (100)
平均年齢	27.5	29.4	
不妊期間	4年	3年11ヵ月	
妊娠成功例 (%)	79 (17.2)	42 (24.0)	121 (19.1)

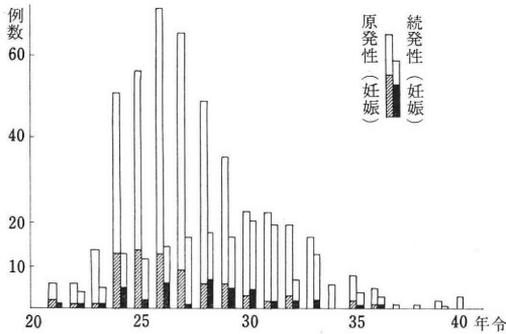


図 1 不妊患者と妊娠成功例の初診時年齢構成分布

表 2 不妊患者の既往症と手術

	原 発 性	続 発 性	計
虫垂切除術	95	45	140(22.1%)
腎炎	18	3	21
結核	13	1	14
卵巣腫瘍手術	8	4	12
ヘルニア手術	6	1	7
外妊手術	0	5	5
子宮位置矯正術	2	2	4
腹膜炎	4	0	4
心疾患	2	2	4
腎結石	1	2	3
付属器炎	2	0	2
筋腫核出術	2	0	2
その他	8	4	12

結 果

1. 初診時平均年齢と不妊期間 (表 1, 図 1)

初診時の平均年齢は原発不妊は27.5歳であり、続発不妊は29.4歳であり、前者に比し後者は約2歳年齢が高かった。初診時の不妊期間は原発不妊では平均4年0ヵ月であり、続発不妊では3年11ヵ月であり、両者の不妊期間には差を認めなかった。

表 3 原発性不妊症の妊娠例

妊娠までの期間	1 ~ 4M	5 ~ 8M	9 ~ 12M	1 ~ 2Y	2Y ~	計
検査終了前	6	0	2	0	0	8
検査終了後	5	15	10	1	0	31
排卵誘発後	3	10	6	7	2	28
その他の治療	1	3	2	5	1	12
計	15	28	20	13	3	79
(%)	19.0	35.4	25.3	16.4	3.8	

続発性不妊症の妊娠例

妊娠までの期間	1 ~ 4M	5 ~ 8M	9 ~ 12M	1 ~ 2Y	2Y ~	計
検査終了前	4	0	1	1	0	6
検査終了後	5	6	4	3	1	19
排卵誘発後	0	1	5	2	1	9
その他の治療	0	4	0	4	0	8
計	9	11	10	10	2	42
(%)	21.4	26.2	23.8	23.8	4.8	

表 4 妊娠例の経過

	原 発 性	続 発 性	計	%
正 期 産	43	21	64	52.9
流 産	7	9	16	13.2
過 期 産	5	4	9	7.4
早 産	6	2	8	6.6
外 妊	3	1	4	3.3
妊 娠 継 続	1	2	3	2.5
不 明	14	3	17	14.0
計	79	42	121	
生 児 獲 得	52	27	79	(65.3)
帝 切	3	2	5	(6.2)
双 胎	1	0	1	

2. 既往疾患および既往手術 (表 2)

既往疾患および既往手術では、虫垂切除術が第1位であり不妊患者総数634例のうち140例(22.1%)にみられた。そのほか原発不妊では腎炎、結核症が多く、続発不妊では子宮外妊娠・卵巣腫瘍の手術等が多くみられた。

3. 妊娠成功例とその転帰 (表 3, 表 4)

不妊患者634例のうち妊娠し得た症例は121例であり妊娠成功率は19.1%であった。このうち原発不妊は79例(17.2%)であり、続発不妊は42例(24.0%)であり、前者に比し後者は高い妊娠成功率を示した。

初診より妊娠成立までの期間をみてもと原発不妊ではルチン検査中のものも含め4カ月以内の例が19.0%であり、5~8カ月では35.4%であり、妊娠成功例のおよそ80%は1年以内に妊娠の成立をみた。続発不妊も表3の如くおよそ70%は1年以内に妊娠の成立をみた。

この妊娠成功例121例の経過は表4の如く流産は13.2%、早産は6.6%、正期産および過期産は60.3%であった。また子宮外妊娠例は3.3%に認められ、1例を除いては原発不妊の例にみられた。現在妊娠継続中のものは3例あり、2例の周産期死亡を除いた79例(76%)に生児獲得をみた。帝王切開術は5例に行なわれ帝切率は6.2%であり、これは当科の総分娩数に対する帝切率とほぼ同じであった。

4. 原発不妊の妊娠成功例の因子分析(表5, 表6)

原発不妊の妊娠成功例79例について治療内容別にみるとルチン検査中に妊娠した例も含め無治療にて妊娠したものは39例(49.4%)であった。次いで排卵障害に対する誘発例は28例(35.4%)であった。その他の治療としては精子減少症の治療, AIH, エンドメトリオーシスに対する偽妊娠療法, 子宮筋腫核出術, 双角子宮に対する Jones & Jones 氏手術等であった。この治療有効例40例について不妊因子と考えられるものを中心にみると28例(70%)は排卵障害であり、7例(17.5%)は男性因子であった。その他頸管因子, 子宮体部因子, 卵管因子等は比較的頻度は少なかった。なお排卵誘発の方法のうちでは Clomid のみによる成功例が57%を占めていた。HMG 使用によるものは1例のみであり AIH を併用したものは2例、また PCO に対する楔状切除を併用したものは2例であった。HCG を併用したものは3例であった。

5. 続発不妊の妊娠成功例の因子分析(表7, 表8)

続発不妊の妊娠成功例42例について治療内容別にみると、23例(54.8%)は無治療にて妊娠し、排卵誘発を中心とした治療例は9例(21.4%)であった。その他の治療としては子宮腔癒着剝離術, AIH, 精子減少症の治療, 黄体機能不全の治療等であった。この治療有効例19例について不妊因子と考えられるものを中心にみると、9例(21.4%)は排卵障害であり、頸管因子および男性因子は各々4例(9.5%)であった。なお排卵誘発成功例すべてに Clomid を併用しており、また Clomid のみにて成功したものは半数を越えていた。AIH を併用したものは1例であり、PCO にて手術した例は1例もなかった。

6. 妊娠成功例の卵管通過性の検査結果(表9)

妊娠成功例121例の卵管通過性について通気検査と子宮卵管造影の検査結果を対比した。通気検査で閉塞型を

表5 原発性不妊症の妊娠例 79例
<治療別>

無 治 療			39(49.4%)
排卵誘発	clomid	16	28(35.4%)
	sexovid -clomid	3	
	clomid +AIH	2	
	clomid の oligospermia の治療	2	
	clomid +HCG	1	
	PCO の手術 +clomid+HCG	1	
	clomid +HMG +HCG	1	
	sexovid	1	
	PCO の手術 +clomid	1	
そ の 他			12(15.2%)
計			79(100%)

<不妊因子別>

排 卵 障 害	28(70.0%)
頸 管 因 子	3(7.5)
子宮体部因子	3(7.5)
黄体機能不全	1(2.5)
男 性 因 子	7(17.5)
卵 管 因 子	3(7.5)
計	40(100%)

表6 原発性不妊症の妊娠例

<不妊要因を含めた臨床所見>			計(%)
排 卵 障 害	排卵障害のみ	25	28(35.4)
	フーナー不良	2	
	精子減少症	1	
そ の 他	精子減少症	3	12(15.2)
	フーナー不良	1	
	その他	8	
無 治 療	双角子宮	1	2(2.5)
	卵管攣縮	1	
異常所見認めず			37(46.9)
計			79(100)

示す症例でも子宮卵管造影では両側通過型を示すものも見られ、これは注入圧の差と考えられる。また子宮卵管造影で両側閉鎖型を示す症例は原発不妊で3例続発不妊で2例あり、ともに妊娠の成立をみていることから、卵管因子の決定にはさらに腹腔鏡による確認の必要性があると考えられる。

7. 未妊娠例の不妊因子の分析(表10)

表 7 続発性不妊症の妊娠例 42例
<治療別>

	計 %
無治療	23(54.8)
排卵誘発 sexovid - clomid	2
clomid	5
clomid + oligospermia の治療	1
clomid + AIH	1
その他	10(23.8)
計	42(100)

<不妊因子別>

排卵障害	9(21.4%)
頸管因子	4(9.5)
子宮体部因子	3(7.1)
黄体機能不全	2(4.8)
男性因子	4(9.5)
その他	1(2.3)
計	19(45.2%)

表 8 続発性不妊症の妊娠例

<不妊要因を含めた臨床所見>			計 %
排卵障害	排卵障害のみ	6	9(21.4)
	子宮筋腫	1	
	フナー不良	1	
	子宮発育不全	1	
その他	精子減少症	3	10(23.8)
	子宮腔癒着症	2	
	黄体機能不全	2	
	その他	3	
無治療	子宮発育不全	4	6(14.3)
	双角単頸子宮	1	
	単角子宮	1	
異常所見認めず			17(40.5)
計			42(100)

原発不妊の未妊娠例 380 例について不妊因子をみてみると男性因子が一番多く精子濃度4000万/ml 未満とすると 96例 (25.2%) であり、6000万/ml 未満とすると 148 例 (38.9%) と高い値を示した。男性因子のうち無精子症が 1/3 を占めていた。次いで卵管因子は 53 例 (13.9%) であり、排卵障害は 43 例 (11.3%) であり、子宮体部因子は

表 9 妊娠成功例の卵管通過性

原 発 不 妊				続 発 不 妊			
HSG	両通過	片通過	両閉鎖	HSG	両通過	片通過	両閉鎖
正常型	39	4	0	正常型	19	11	1
攣縮型	6	3	1	攣縮型	2	1	1
癒着型	0	1	0	癒着型	0	0	0
狭窄型	0	0	0	狭窄型	0	0	0
閉塞型	5	0	2	閉塞型	0	0	0

表 10 未妊娠例の不妊因子

	原 発 性 380例	続 発 性 133例
男性因子	96 (148)	16 (26)
排卵障害	43	15
卵管因子	53	13
子宮体部因子	42	6
頸管因子	29	11
内 膜 症	11	7
黄体機能不全	2	0
卵管攣縮	22	6
付属器腫瘍	3	3

()内は精子濃度 6000万/ml 未満の例数

42例 (11.1%) であつた。排卵障害例については61.8% に排卵の成功を認めた。子宮体部因子のうち子宮筋腫は 1/3 を占めていた。なお子宮内膜症は2.9%であつた。

妊娠成功例を除く続発不妊例 133 例について前回の妊娠経過をみてみると、満期産又は早産は57例 (42.8%) であり、流産は39例 (29.3%)、人工中絶は 30 例 (22.5%)、子宮外妊娠は 6 例 (4.5%) であつた。これら流産例の中に所謂習慣性流産後の不妊症は 9 例あり、その流産要因としては子宮腔癒着症、子宮内膜症がみられた。

続発不妊の未妊娠例 133 例について不妊因子をみてみると男性因子は精子濃度 4000万/ml 未満とすると 16 例 (12.0%)、6000万/ml 未満とすると 26 例 (19.6%) であつた。無精子症は 1 例にみられた。次いで排卵障害は 15 例 (11.3%) であり、卵管因子、頸管因子の順であつた。なお腹膜因子といわれる子宮内膜症は必ずしも多くなく 5.3% であつた。

考 察

国際産科婦人科学会用語委員会では 2 年以上の不妊期間をもつものを不妊症と定義しているが、結婚後 2 年未満でも挙児希望を訴え来院する患者も少なくない。これに対し当科では不妊期間 1 年以上 2 年未満であつても挙

児希望の主訴にて受診した症例については希望が強ければ不妊症と同様の検査および治療を行なっている。

不妊患者のうち原発不妊は72.4%であり、続発不妊は27.6%であり、西村⁹⁾、上田¹⁰⁾等の報告に比し原発不妊の頻度が高くなっていた。これは不妊期間のとり方・調査機関の性格および地域差によると考えられる。また初診時平均年齢は原発不妊27.5歳に対し続発不妊は29.4歳であり、両者の間に明らかな年齢の差がみられた。

不妊患者の妊娠成功率では原発不妊17.2%に対し続発不妊は24.0%であり、東出³⁾、稲葉⁴⁾等の報告とほぼ同じ傾向を示していた。原発不妊(続発不妊)の平均期間は4年0カ月(3年11カ月)に対し、妊娠成功例では2年9カ月(2年11カ月)と有意に短期間であった。4年以上の不妊期間をもつ症例では妊娠成功率は極めて低くなっていた。

不妊患者の既往疾患および既往手術では原発不妊、続発不妊とも虫垂切除術が第1位であり、また不妊因子別にみた場合、卵管因子群に虫垂切除術の既往を有するものが有意に多かった。開腹術・結核性疾患・腹膜炎等の既往と卵管疎通障害の関係は不妊統計においてしばしば指摘されるところである。

初診より妊娠成立までの期間では原発不妊の96%、続発不妊の95%が2年以内に妊娠の成立をみており、2年以降の妊娠成功率は極めて低くなっていた。しかしながら数カ月の無治療期間の後に妊娠の成立をみた例もあり不妊症治療の難かしい面を示している。妊娠成功例121例の経過は表4の如くであり、流産率13.2%、生児獲得は76%に達成され諸家の報告³⁾⁵⁾とほぼ一致していた。

原発不妊の妊娠成功例79例について妊娠の成立に最も有効であったと考えられる治療法別に分析してみると無治療例は49.4%であり、排卵誘発例は35.4%、その他は15.2%であった。この排卵誘発およびその他の治療を行なった40例について表の如く6つの不妊因子別に分析した。頸管因子はフーナーテストにおいて頸管粘液の×400倍1視野中運動精子数5匹未満の例とした。男性因子は精子濃度4000万/ml未満の例とした。この頸管因子と男性因子の授精能力の限界域については統一されておらず、不妊症統計にとって不都合であると考えられる。不妊因子の合計は45例であり不妊因子重複率は1.13であった。卵管因子の3例は卵管攣縮の疑いにて排卵期鎮痙剤の投与を行なった症例が2例であり、卵管溜膿腫の診断で卵管開口術を行なった症例が1例である。今回の原発不妊の妊娠成功例79例のうち追跡調査にてその後さらに妊娠し得たものは16妊娠であり、その14妊娠は無治療にて妊娠し得た。残りの治療を要した2例はともに排卵障害例であり、排卵誘発が行なわれた。

続発不妊の妊娠成功例42例について妊娠の成立に最も有効であったと考えられる治療法別に分析してみると無治療例は54.8%であり、排卵誘発例は21.4%、その他は23.8%であり、原発不妊に比して排卵障害例は明らかに少なかった。その他の治療のうち子宮腔癒着剝離術を行なったものは2例であり、教室の小池等¹¹⁾は子宮腔癒着症の患者に子宮鏡下にキュレージを行ない癒着剝離治療をしそれのみにてその後妊娠に成功し得たと報告している。不妊要因を含めた臨床所見による分析では無治療のものは6例(14.3%)であり子宮發育不全4例、双角単頸子宮1例、単角子宮1例であった。これら子宮發育不全および子宮奇形が不妊因子となり得るか否かについては問題を残すところである^{7,9)}。

未妊娠例の不妊因子分析では原発不妊・続発不妊ともに男性因子が第1位であり、とくに原発不妊では男性因子の高率が目立った。原発不妊の排卵障害例43例のうちClomid単独のものは14例と一番多く、腹腔鏡にてPCOと診断され卵巣楔状切除術を行なったもの3例、性腺發育不全1例であった。未妊娠例のうち子宮内膜炎は原発不妊11例(2.9%)、続発不妊7例(5.3%)と必ずしも多くなかった。不妊症患者に占める子宮内膜炎の頻度は諸家の報告でもかなりの差を認め、本症に対する診断¹²⁾の困難なことを反映しているが、近年増加の傾向をたどっていることは諸家の報告¹⁰⁾するところである。教室の安藤等¹³⁾は不妊症および習慣性流産患者において腹膜因子としての外性子宮内膜炎および子宮壁因子としての内性子宮内膜炎は不妊因子として重要な位置を占めていると指摘しており、今後不妊症患者をとり扱う場合にはこれらの点に留意すべきであると考えられる。

結 語

最近5年間の不妊症の原因および治療効果について統計的観察を行ない、併せ若干の文献的考察を加え報告した。

稿を終るに臨み御校閲を賜った八神喜昭教授に深甚なる謝意を表します。

なお本論文の要旨は昭和53年11月18日東京で開かれた第23回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) 西村敏雄, 他: 不妊に関する統計(第1報) 不妊原因についての統計的観察, 日不妊会誌, 12: 27, 1967.
- 2) 上田一之, 他: 最近4年間の当科不妊症クリニックの現況, 日不妊会誌, 23: 373, 1978.
- 3) 東出香二, 他: 最近の不妊外来における妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 23: 354, 1978.

- 4) 稲葉芳一, 他: 不妊症患者の原因分析と妊娠率, 日不妊会誌, 16: 138, 1971.
- 5) 白川光一, 他: 当科不妊外来における妊娠例の臨床的分析, 日不妊会誌, 23: 361, 1978.
- 6) Koichi Koike, et al.: Clinical Gbserveration of Traumatic Intrauterine Synechiae. Fertil. Steril., 23: 171, 1978.
- 7) 赤須文男, 他: 統計的観察に基づく女子不妊症の検討, 日不妊会誌, 12: 35, 1967.
- 8) 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.
- 9) 八神喜昭: Endometriosis: その診断と治療, 産婦治療, 31: 455, 1975.
- 10) 川島吉良: 子宮内膜症の臨床, 金原出版, 1972.
- 11) 安藤勝也他: 子宮内膜症の統計的観察, 日不妊会誌, 20: 102, 1975.

Clinical observations on infertility
in our clinic in the past
five years

**M. Mimura, M. Ikeuchi, K. Nakamura,
K. Yamaguchi, K. Hishida, N. Ogawa
and K. Koike**

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

Of the patients visited our outpatient clinic

with the chief complaint of infertility in the years from 1972 to 1976, 634 patients had a sterile period of more than one year and were treated for sterility.

Clinical observations were made and the results are reported in the following:

- 1) The average registered in the first visit in the primary sterility group was 27.5 years old and 29.4 years old in the secondary sterility group. The average duration of sterility was 4 years in the primary sterility group and 3.5 years in the secondary sterility group.
- 2) The pregnancy rate was 17.2% in the primary sterility group and 24.0% in the secondary sterility group. About 70% of the above patients became pregnant in less than one year. And 76.0% of the pregant patients got healthy babies.
- 3) In primary sterility patients who achieved pregnancy, 49.4% were non-treated and 34.5% were treated with ovulation induction.
- 4) By contrast, in secondary sterility patients who achieved pregnancy, 54.8% were non-treated and 21.4% were treated with ovulation induction
- 5) Male factor was most frequently seen in sterility patients who failed to become pregnant especially in the primary sterility group.

(受付: 昭和54年5月28日)

COMPARATIVE STUDY OF IUD TYPES AND INSERTION PERIOD BASED ON ENDOMETRIAL INFLAMMATORY CHANGES

Yuji KAWAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine,
Keio University, Tokyo, Japan
(Director, Prof. Rihachi IIZUKA)

Abstract: Comparative study was conducted with various IUD types and insertion periods based on biopsied endometrial inflammatory changes in utero on 145 IUD users. Five different types and materials of IUD, namely Ota Ring, Bon Coil, Wing, Copper-7, and Dalcon Shield were examined with various insertion periods ranging from 2 months to 6 years.

Characteristic endometrial inflammatory signs were observed in 27 of the 145 cases, in which there were no obvious pathological differences in endometrial inflammatory changes by types of IUD. In the histological patterns of endometrium, edema was the most characteristic among several pathological inflammatory changes.

As the size of IUD becomes large and the contact area by IUD in utero becomes wide, inflammatory changes of endometrium increase remarkably.

As for the length of IUD insertion period comparing one group of less than 2 years with another group of more than 2 years, the appearance of endometrial inflammatory changes was significant in the latter group.

Comparing the group of IUD without tail with the group of IUD with tail, the evidence of endometrial inflammatory signs seems to increase in the latter group, when IUD is used for a relatively longer period, particularly more than 2 years.

From the present pathological investigation, IUD users are recommended to be checked and/or exchanged no later than 2 years after IUD insertion. We consider that 2 years is the most ideal control period for the clinical management of IUD users and this can be called "the recommended clinical control period for IUD users".

Introduction

Intrauterine devices (IUD) have been widely used and recognized in the world as one of the most effective contraceptive methods among the many existing methods including oral pills. In Japan, Ota Ring has been developed since the first scientific presentation in 1932¹⁾, and is recognized as one of the most safe representative inert IUDs. Various types of and materials for new IUDs, particularly active IUDs such as the Copper-7 (Davis, H. L., 1968²⁾) and the UPS (Uterine Progesterone System; Scommegna

et al, 1970³⁾) have been invented and tested recently and have proved to be effective and safe contraceptive methods.

Although many animal and human experiments have been conducted to establish the mode of action of IUD, their contraceptive mechanism is still unclear. IUD acts more or less as an alien substance and influences the endometrium in utero whether it is inert or active, and this is suspected of being the basis of the mode of action of IUD contraception.

The present study was undertaken to establish the desirable period of IUD insertion

in utero by comparing endometrial inflammatory changes using various types of IUD (polyethylene, plastic, metal etc) and various periods of insertion. To this end we examined the endometrial inflammatory changes in utero in 145 cases.

Several guidelines on the appropriate length of IUD insertion period have emerged from our investigation and we have been able to draw up a recommendation for a suitable period for the clinical management of IUD users.

Materials and Methods

The endometria of the uteri were biopsied by curettage at least twice in most cases, before and after IUD insertion and at IUD removal or exchange. The total number of cases in which an endometrial biopsy was performed amounted to 175, of which 145 cases could be pathologically investigated. Endometrium adhering to the IUD was collected and pathologically investigated as well as the biopsied material.

Haematoxylin-Eosin stain, Mallory's stain, Silver stain and Von-Kossa stain were performed on each biopsied endometrium, and then the inflammatory changes of the endometrium were checked. Endometrium from the cervical part of uterus was also collected and examined in the same stains.

There are many types of inflammatory changes from the pathological viewpoint. For our purposes, we set the following criteria of inflammatory signs of the endometrium in utero by pathological investigation :

- 1) infiltration of lymphocytes and neutrophils,
- 2) existence of edema, and
- 3) existence of plasma cells.

Blood Sedimentation Rate (B. S. R.) was checked appropriately in all cases before and after IUD insertion.

Our sample included five different types of IUD. The breakdown of the total 145 cases, was as follows :

- A) Ota Ring — 30 cases,
- B) Bon Coil — 30 cases,
- C) Wing — 10 cases,
- D) Cu-7 — 64 cases, and
- E) Dalcon shield — 11 cases, see Fig 1.

Number of cases	145		
Types of IUDs	Ota Ring	30	
	Bon Coil	30	
	Wing	10	
	Cu-7	64	
	Dalcon Shield	11	
Insertion period	2 months~6 years		
	$\left(\begin{array}{l} < 3 M \\ 3 \sim 6 M \\ 6 \sim 12 M \\ 12 \sim 24 M \\ 24 M < \end{array} \right)$		
	Inflammatory Signs in Endometrium	infiltration of neutrocytes & lymphocytes	
		Edema	
		Existence of plasma cells	

Fig. 1 Materials & Methods

They can be classified into two groups, namely IUD without tail group — A), B) and C), and IUD with tail group — D) and E). They are made of the following materials ; Ota Ring — polyethylene and nylon-wire, Bon Coil — polyethylene, Wing — Solid rubber and steel, Cu-7 — plastic and copper wire with a nylon filament tail, and Dalcon Shield — plastic with a nylon multifilament tail, see Fig. 2.

Types of IUD		Tail	Dilatation of Cervix
Ota Ring	 polyethylene + nylon wire	(-)	(+)
Bon Coil	 polyethylene	(-)	(-)
Wing	 rubber + steel	(-)	(+)
Cu-7	 plastic + copper wire	(+)	(-)
Dalcon Shield	 plastic	(+)	(-)

Fig. 2 Types of IUD

Dilatation of the cervix is needed for insertion of the Ota Ring and The Wing. No dilatation of the cervix is required to remove any of the IUD types.

Insertion period found in the 145 cases extended from 2 months to 6 years. These periods were classified into five divisions as follows:

- a) less than 3 months, b) 3-6 months,
- c) 6-12 months, d) 1-2 years, and
- e) more than 2 years,

as shown in Fig. 1.

No cases with significant side effects, such as continuous abnormal uterine bleeding, lumbago, lower abdominal pain etc, were included among the 145 IUD users in the present study. Also there were no significant endometrial inflammatory changes in the biopsied endometrium before IUD insertion.

Results

All the five different types of IUD in our sample were pictured after removal. Photograph 1 shows an Ota Ring after removal. The name, age and length of insertion for each IUD user were recorded.

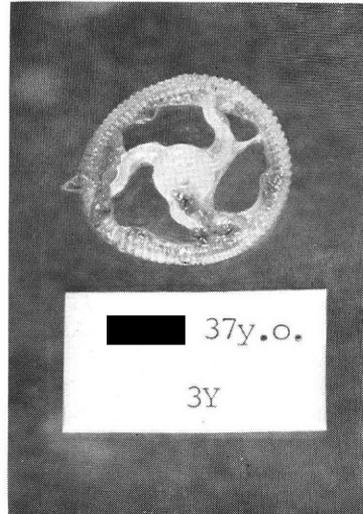
The shape and material of each IUD were examined after removal. No significant observable change or degeneration was apparent in any of them.

Pathological investigation revealed several characteristic histological patterns of endometrial inflammatory signs. Photograph 2 by H-E stain shows an uneven growth of the endometrium, like a small polyp. This case was a 32 year old woman who had worn an Ota Ring for two years. The surface of the endometrium was not smooth. Small uneven polyp-like regions were observed in several other cases.

In the interstitial region of the polyp-like endometrium, an infiltration of lymphocytes and neutrophils was frequently observed, as shown in photograph 3. Several masses of lymphocytes were also observed in the fibrotic interstitial region.

By the Silver stain of a similar polyp-like region from another woman, as shown in photograph 4, pseudo-decidual reaction was apparent and the collagen fibers were stained

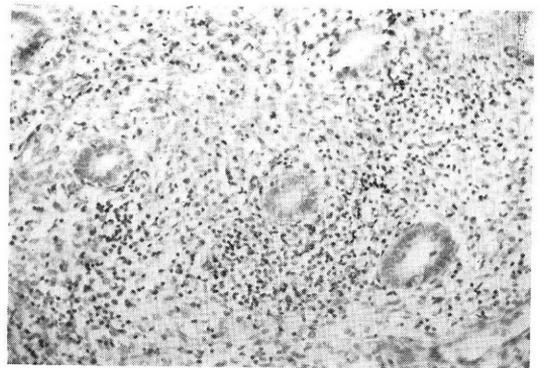
considerably more thickly and clearly than is normal. This case was a 27 year old woman who had been wearing a Bon Coil for one year and two months. In the interstitial region, organization and fibrin deposits



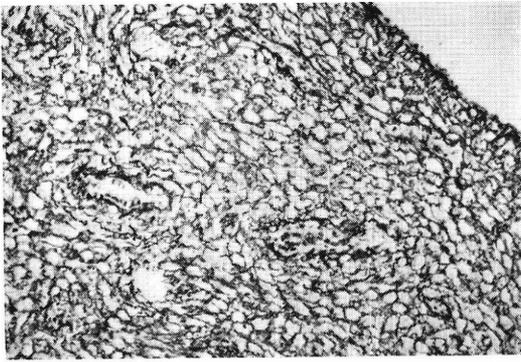
Photograph 1.



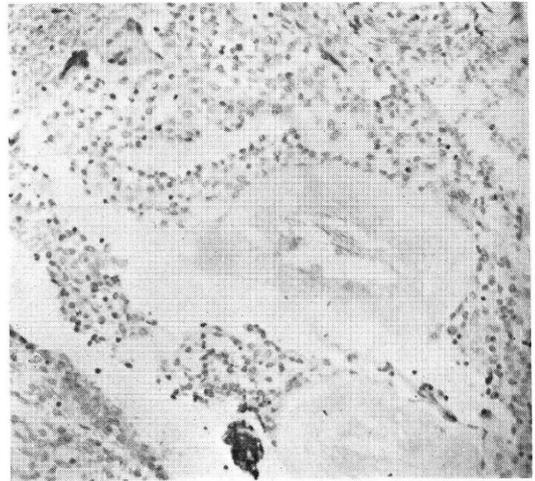
Photograph 2.



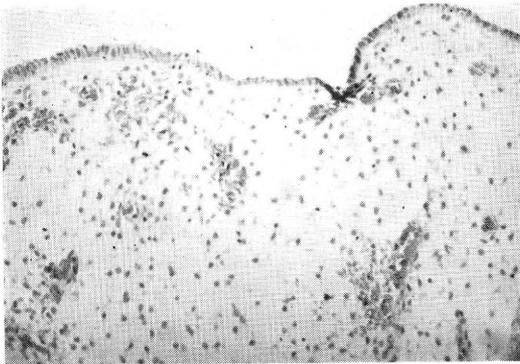
Photograph 3.



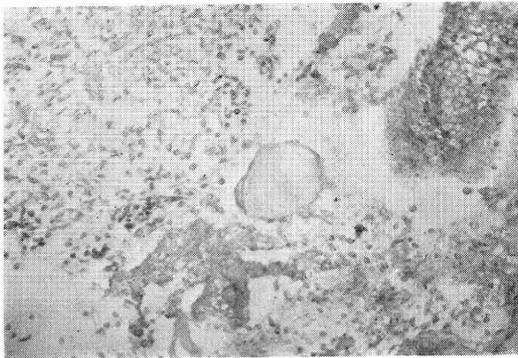
Photograph 4.



Photograph 7.



Photograph 5.



Photograph 6.

were evident. Hyaline degeneration of propagated collagen fibres, depending on the degree of fibrotic change in the collagen fibres could be clearly observed using Mallory's stain.

In photograph 5 using an H-E stain, the typical pattern of edema was observed in the interstitial region of the endometrium. This case was a 36 year old woman who had been wearing a Wing for two years.

Edema was one of the most common pathological patterns observed among the endometrial inflammatory changes.

In several cases where the length of the IUD insertion period was over two years, a small amount of calcification could be observed in the interstitial region of the endometrium. Calcification could be clearly stained blue by the Mallory's stain, as shown in photograph 6, which depicts the case of a 37 year old woman who had worn an Ota Ring for three years.

Calcification could also be clearly identified by Von-Kossa stain, the calcium region becoming dark brown, as shown in photograph 7. This case was a 32 year old woman who had been wearing a Bon Coil for 2 years and 10 months. In addition to calcification, fibrin deposits, infiltration of neutrophiles, and abnormal giant cells were observed in the interstitial region of the endometrium.

Overall several endometrial inflammatory changes were observed by pathological investigation, as illustrated in photographs 2 to 8, among which the most characteristic was edema. Infiltration of lymphocytes and neutrophiles was also common in the interstitial region of the endometrium, and this was occasionally associated with edema and/or plasma cells.

B. S. R. was within normal limits in the 145 pathologically investigated cases before and after IUD removal or exchange.

Endometrial inflammatory changes occurred

Types of IUDs	Number of cases	Insertion period							the total
		<3M	3~6M	6~12M	a total	12~24M	24M<	a total	
Ota Ring	30	1/4	0/ 3	2/10	3/17	1/ 8	2/5	3/13	6/ 30
Bon Coil	30	0/3	1/ 5	3/17	4/25	1/ 4	1/1	2/ 5	6/ 30
wing	10	0/0	0/ 0	0/ 4	0/ 4	1/ 4	1/2	2/ 6	2/ 10
Cu-7	64	0/5	1/13	5/33	6/51	3/10	1/3	4/13	10/ 64
Dalcon Shield	11	0/2	1/ 3	0/ 3	1/ 8	1/ 2	1/1	2/ 3	3/ 11
									27/145

Fig. 3 The ratio of cases showing endometrial inflammatory signs according to types of IUD & length of IUD insertion period

in 27 of the 145 cases, the ratio of occurrence thus amounting to 18.6%.

Among the five different types of IUD, the occurrence of endometrial inflammatory changes appeared as shown in Fig. 3, namely:

- A) Ota Ring — 20% (6/30 cases),
- B) Bon Coil — 20% (6/30 cases),
- C) Wing — 20% (2/10 cases),
- D) Cu-7 — 15.6% (10/64 cases), and
- E) Dalcon Shield — 27.3% (3/11 cases).

This means that the difference in the ratio of endometrial inflammatory changes is not so significant among the five types of IUD. However, among all these types of IUD, the ratio of the number of cases which show inflammatory signs is relatively low, particularly in the cases of women using the Cu-7. This suggests that as the size of the IUD is reduced and its contact area in utero is limited, the amount of endometrial inflammatory signs declines.

There is little difference between the group of IUD without tail and the group of IUD with tail. The ratio of cases showing endometrial inflammatory signs was 20% (14/70

cases) in the former group and 17.3% (13/75 cases) in the latter group. However, when the two groups are compared according to the length of the period of IUD insertion, namely less than 12 months and more than 12 months, there is a slight difference, see Fig. 4.

The ratio of cases showing endometrial inflammatory signs was 29.2% (7/24 cases) in the IUD without tail group and 37.5% (6/16 cases) in the IUD with tail group when IUD insertion period exceeded 12 months. This indicates that, if IUD is used for a relatively longer period, evidence of endometrial inflammatory signs increases in the group of IUD with tail more than in the group of IUD without tail.

Evidence of endometrial inflammatory signs of the cervical part of the uterus was also observed in several cases. The incidence of cases showing any inflammatory signs in the cervical region is shown in Fig. 5, for both

Insertion period	< 12M		12M <	
	cases	%	cases	%
IUD without tail (Ota Ring Bon Coil Wing)	7	15.2%	7	29.2%
IUD with tail (Cu-7 Dalcon Shield)	7	11.9%	6	37.5%

Fig. 4 Comparison between IUD with tail & IUD without tail

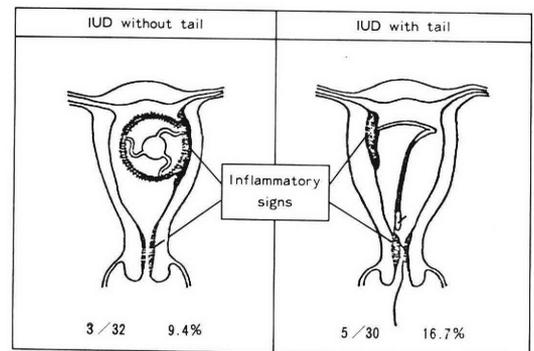


Fig. 5 Incidence of cases which show inflammatory signs in both endometrium and cervix

groups of IUD. The ratio of cases showing inflammatory signs in the cervical region was 9.4% (3/32 cases) in the group of IUD without tail and 16.7% (5/30 cases) in the group of IUD with tail. This suggests that the frequency of cervical inflammatory signs is significantly higher in the latter group which in turn would indicate that the tail of the IUD might influence, to some extent, the degree of inflammatory changes in the cervical region of the uterus.

For the relationship between the length of the IUD insertion period and the number of cases showing endometrial inflammatory signs in the five divisions, see Fig. 3. The ratios are:

- a) less than 3 months — 7.1% (1/14 cases),
- b) 3 to 6 months — 12.5% (3/24 cases),
- c) 6 to 12 months — 14.9% (10/67 cases),
- d) 12 to 24 months — 25% (7/28 cases), and
- e) more than 24 months — 50% (6/12 cases).

So it can be seen that as the length of the IUD insertion period increases, the number of cases showing endometrial inflammatory signs also increases considerably.

When the cases are compared after classification into 1 year and 2 years insertion period groups, the result shows a significant difference between the two groups, as shown in Fig. 6. Comparing the less than 2 years group with the more than 2 years group, the ratio of cases showing endometrial inflammatory signs increases from 15.8% (21/133 cases) in the former group to 50% (6/12 cases) in the latter group. This indicates that ratio of endometrial inflammatory changes in utero increases remarkably when any type

Insertion period	Ratio
less than 1 year	13.3%
more than 1 year	32.5%
less than 2 years	15.8%
more than 2 years	50.0%

Fig. 6 The ratio of cases showing endometrial inflammatory signs according to the length of the IUD insertion period

of IUD is used for more than 2 years.

Discussion

As various types of IUD are widely in use in the world, whether the IUD materials be inert or active, the need for a comparative study of the influence of IUD on the human body has increased considerably. The ideal clinical management programme for women using IUD should be established from the viewpoint of maintaining womens' health, with particular consideration of the spacing of children in the field of family planning.

Therefore, the long-term follow-up programme after the insertion of an IUD needs to take account of various factors, and the desirable length of the IUD insertion period for both developed and developing nations needs to be examined.

As for the mechanism of contraception by IUD, the disturbances of implantation in utero caused by IUD insertion has been highly suspected as one of the main reasons of contraceptive mechanisms. Various causes have been mentioned on the disturbances of implantation, such as simple mechanical effect, chronic inflammation, pH and enzyme alteration in endometrium, abnormal ovum transportation⁴⁾, and inappropriate growth of endometrium⁵⁾ etc, by IUD insertion. However, the mechanism of contraception by IUD still remains uncertain despite many experiments in both animal and human being.

This piece of research has focussed on the relationship between the length of the IUD insertion period and the endometrial inflammatory changes in utero as evidenced by pathological investigation for five different types of IUD.

Various types of endometrial inflammatory changes in utero have been reported in relation to IUD insertion in the past.

Makino, T.⁶⁾ conducted histological studies on the endometrial biopsies from 459 cases of women wearing Ota Ring for periods of 1 to 12 years and 63 cases of women not using IUD. Edema, congestion, and infiltration of neutrophiles and round cells in the interstitial region were reported as the characteristic pathological endometrial changes. Calcification could also be observed in several

cases. He reported that inflammatory changes were more marked in the endometria with IUD than those without IUD.

Iizuka, R.⁷⁾ mentioned in his research that mild chronic endometritis, characterized by edema, bleeding nests, infiltration of plasma cells and neutrophils, and vascular dilatation, were commonly observed in the interstitial region of the endometrium, particularly at the proliferative part of endometrium under the pressure of IUD in utero, in the cases of Ota Ring users.

Sagiroglu, N. et al.^{8),9)} reported an increase of macrophages and infiltration of monocytes, eosinophiles and lymphocytes as characteristic in the interstitial region of the endometrium of IUD users.

Israel, R. et al.¹⁰⁾, Morese, K. N. et al.¹¹⁾, Willson, J. R. et al.^{12),13)}, Sakurabayashi, M.¹⁴⁾, Ishihama, A. et al.¹⁵⁾, Rozin, S. et al.¹⁶⁾, Moyer, D. L. et al.¹⁷⁾, Wynn, R. M.¹⁸⁾, Nagata, Y.¹⁹⁾, Watanabe, T.²⁰⁾, Motojima, M.²¹⁾, Takada, M.²²⁾ and Umehara, S. et al.²³⁾ also reported endometrial inflammatory changes among IUD users, characterized mainly by edema and infiltration of neutrophils and monocytes in the interstitial region. Pathological investigation in the present study revealed similar endometrial inflammatory changes, such as edema, calcification, infiltration of lymphocytes, neutrophils and plasma cells in the interstitial region, among which the most characteristic inflammatory sign was edema.

Very few comparative studies of the endometrial inflammatory changes associated with various types of IUD have been carried out. Umehara, S. et al.²³⁾ compared three different types of IUD, namely the Ota Metal Ring, Ota Nylon Ring and the K S Wing, for side effects and associated histological endometrial changes. The results showed that 62.5% of cases (115/184 cases) were normal. Similar results were obtained by Matsumoto, S.'s study²⁴⁾ (66.5%) and Watanabe, T.'s study²⁰⁾ (62.2%). The ratio of normal cases on the Ota Metal Ring was 58.1% (54/93 cases), on the Ota Nylon Ring 67.5% (56/83 cases) and on K S Wing 62.5% (5/8 cases) in Umehara's study.

Our investigation indicates that the difference in the ratio of endometrial inflam-

matory changes is not so significant among the five different types of IUD.

A study group on Cu-7 reported on 39 cases of histological investigation of the endometrium in utero of Cu-7 users²⁵⁾. Slight chronic endometrial inflammatory changes were observed in Cu-7 users, similar to those commonly seen in inert IUD users. The ratio of cases showing endometrial inflammatory signs was 17.9% (7/39 cases). In this study, a similar tendency was observed in Cu-7 cases. The ratio of inflammatory changes in Cu-7 users was 15.6%, the lowest among the five different types of IUD, indicating that as the size of IUD is reduced along with the IUD contact area in utero, the inflammatory changes in the endometrium decrease.

In fact, Tietze, C. et al.²⁶⁾ and Davis, H. J.²⁾ reported in a comparison of several sizes of IUD, that when the contact area of the IUD in utero is enlarged, the effectiveness of contraception increases. However, the ratio of IUD expulsion also increases because of the increase in side effects, such as bleeding, lower abdominal pain etc. This indicates that with the larger IUD, endometrial inflammatory changes increase remarkably.

In this study, the tails of IUD have no significant influence on the inflammatory endometrial changes in utero and cervix. Although Christian, C. D.²⁷⁾ and Tatum, H. J. et al.²⁸⁾ reported maternal deaths among Dalcon Shield users, because of the incomplete tail made of nylon multifilament, other IUD with tail made of nylon monofilament are recognized as safe at present. Current research shows that there is no significant difference between the ratio of endometrial inflammatory signs of the group of IUD without tail and the group of IUD with tail except when IUD is used for a long period.

No definite theory concerning the appropriate length of the IUD insertion period has been proposed. In Japan, the Ministry of Health and Welfare has permitted the use of up to 4 inert IUDs since 1974. In 1974, the inspection committee on IUD devised a "Standard of IUDs" and a "Notice on the use of IUDs". Among the articles, there is an item on IUD management after insertion, mentioning that "a woman wearing

an IUD should be instructed on how to check herself after the first menstruation, and 3 months, and 1 year after the insertion of an IUD".²⁹⁾ OB/GYN specialists in Japan have actually adopted the practise of exchanging and/or removing Ota and Yusei Rings within 1 or 2 years of insertion.

Davis, H. J.²⁾ recommends that IUD be changed within 2 or 3 years. The Dalcon Shield's own producing Company, A. H. Robins Co., recommends the removal or exchange of the Shields within 3 years of insertion. Cu-7 and Cu-T devices should be exchanged within 2 years, though they can maintain contraceptive effectiveness for 4 years³⁰⁾. Watanabe, T.²⁰⁾ mentioned in his report based on his pathological investigation that it is desirable to avoid the same IUD insertion for more than two continuous years without considering whether or not the IUD users have subjective symptoms.

As for the relationship between the length of the IUD insertion period and pathological endometrial inflammatory changes, there is a tendency for the ratio of abnormal endometrial inflammatory signs to increase in proportion to the length of the IUD insertion period. Watanabe, T.²⁰⁾ reported that the ratio of abnormal endometrial changes in proportion to the length of the insertion period increased as much as 31.5% in the first year, 42.3% in the second year and 55.6% in the third year among IUD users. Umehara, S. et al.²³⁾ and Motojima, M.²¹⁾ also noted a similar trends.

This study finds a similar relationship between the length of the IUD insertion period and the ratio of cases showing endometrial inflammatory signs, as shown in Fig. 3. Analysis of the results, particularly bearing in mind the comparison of the less-than 2 years group with the more-than 2 years group, suggests that it be strongly recommended that a clinical examination and/or exchange of IUD should be performed within 2 years of insertion of any type of IUD.

Two years is an appropriate period for the detection of cervical cancer by smear examination³¹⁾ for the purpose of maintaining womens' health from the gynaecological viewpoint. Therefore, it is desirable that any type of IUD should be checked and/or ex-

changed within two years of insertion. We consider that 2 years is the most ideal control period for the clinical management of IUD users and have called this "the recommended clinical control period for IUD users."

Acknowledgement

The author wishes to express his gratitude to Prof. R. Iizuka, Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Prof. K. Kageyama, Dept. of Pathology, Associate Prof. A. Mikata, Dept. of Pathology, Assistant Prof. S. Kawakami, Dept. of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Keio University, and Dr. H. Takabatake, Director of the Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Hino Municipal Hospital, for their kind instuction and supervision.

The essential points of this study were presented at VIIth Asian Congress of Obstetrics and Gynaecology, Bangkok, Thailand in 1977.

References

- 1) Ota, T.: The Record of Ota Ring: 253-259 p. The Ota Ring Institute, 1974.
- 2) Davis, H. J.: Intrauterine devices for contraception, the IUD: 210 p, Baltimore, Williams & Wilkins, 1971.
- 3) Scommegna, A., Pandya, G. M., Christ, M., Less, A. W. and Cohen, M. R.: Intrauterine administration of progesterone by a slow releasing device. *Fertil. Steril.* 21: 201, 1970.
- 4) Mastroianni, L.: Contraceptive action of IUD in the rhesus monkey. *Nature London.* 215: 5106, 1172, 1967.
- 5) Potts, M. and Pearson, R.: A light and electron microscope study of cells in contact with intrauterine contraceptive devices. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 74: 129, 1967.
- 6) Makino, T.: Endometrial response of the IUD users. *Jap. J. Fertil. Steril.* 15: 49, 1970.
- 7) Iizuka, R.: Research on implantation. The 23rd Jap. Assoc Obstet Gynecol GA. p. 403 April 1971 Tokyo.
- 8) Sagioglu, N. and Sagioglu, E.: Biologic mode of action of the Lippes loop in intrauterine contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 106: 506, 1970.
- 9) Sagioglu, N.: Phagocytosis of spermatozoa in the uterine cavity of woman using intrauterine device. *Int. J. Fertil.* 16: 1, 1971.
- 10) Israel, R. and Davis, H. J.: Effect of intrauterine contraceptive devices on the endometrium. *JAMA.* 195: 764, 1966.

- 11) Morese, K. N., Peterson, W. F. and Allen, S. T.: Endometrial effects of an intrauterine contraceptive device. *Obstet. Gynecol.* 28: 323, 1966.
- 12) Willson, J. R., Ledger, W. J., Andros, G. J. and Bollinger, C. C.: Genital tract infection with an intra-uterine contraceptive device: A histopathologic study. In Segal, S. J., Southam, A. L. and Shafer, K. D.: *Intra-uterine Contraception*. (Excerpta Medica. International congress series, no. 86) p. 178, Amsterdam, Excerpta Medica, 1964.
- 13) Willson, J. R., Ledger, W. J. and Andros, G. J.: The effect of an intrauterine contraceptive device on the histologic pattern of the endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 93: 802, 1965.
- 14) Sakurabayashi, M.: Effect of polyethylene material on the endometrium of the uterus. (Polyethylene ring 6. Histological examination) *J. Jap. Obstet. Gynecol. Soc.* 18: 1351, 1966.
- 15) Ishihama, T., Toshiabe, T., Imai, N. and Shima, S.: Cytological study of cases using intrauterine devices (IUD) over a long period. *Pract. Obstet. Gynecol.* 16: 980, 1967. (Tokyo)
- 16) Rozin, S., Sacks, M. I. and Shenker, J. G.: Endometrial histology and clinical symptoms following prolonged retention of intrauterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 97: 197, 1967.
- 17) Moyer, D. L., Mishell, D. R. Jr. and Bell, J.: Reactions of human endometrium to the intrauterine device. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 106: 799, 1970.
- 18) Wynn, R. M.: Morphological effects of intrauterine contraceptive devices. III. *Med. J.* 137: 333, 1970.
- 19) Nagata, Y.: Clinical and histopathological studies on the effect of intrauterine contraceptive device (IUD), part 2. *Histopathological studies.* *Fukuoka Acta Med.* 61: 610, 1970.
- 20) Watanabe, T.: Basic research of disturbances by wearing IUD, particularly on inflammation. *J. Jap. Obstet. Gynecol. Sol.* 23: 855, 1971.
- 21) Motojima, M.: Histological and cytological studies on women using IUD. *J. Jap. Obstet. Gynecol.* 23: 1145, 1971.
- 22) Takada, M.: IUD and uterine environment. *World Obstet Gynecol.* 26: 277, 1974. (Tokyo)
- 23) Umehara, S., Takabe, K., Uchino, and Noda, J.: Clinical study on intrauterine devices (IUD). *Obstet. Gynecol.* 12: 1451, 1974. (Tokyo)
- 24) Matsumoto, S., Ito, A., Iijima and Shiozaki, T.: Research of IUD contraception, histopathological studies on endometrium. *Jap. J. Fertil. Steril.* 11: 274, 1966.
- 25) Study Group on Cu-7: Clinical studies on Cu-7, Copper-IUD, *Jap. J. Fertil. Steril.* 21: 370-282, 1976.
- 26) Tietze, C.: Evaluation of intrauterine devices, ninth progress report of the cooperative statistical program. *Stud. Fam. Plann.* (55): 1, 1970.
- 27) Christian, C. D.: Maternal deaths associated with an intrauterine Device. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119: 441, 1974.
- 28) Tatum, H. J., Schmidt, F. H. and Phillips, D.: Morphological studies of Dalcon Shield tails removed from patients. *Contraception.* 11: 465, 1975.
- 29) Kobayashi, T.: IUD, permission and its standard. *Obstet. Gynec.* 41: 12, 1974.
- 30) Wagatsuma, T.: Recent advances of IUDs. *Gendai Sanka Fujinka Taikai.* Appendix-B, Nakayama Shoten Co. p. 64, 1976.
- 31) Lane, M. E., Dacalos, E., Sobrero, A. J. and Ober, W. B.: Squamous Metaplasia of the endometrium in women with an intrauterine contraceptive device: Follow-up study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119: 693, 1974.

IUD の種類、装着期間と子宮内膜の炎症性変化に関する比較研究

川口雄次

(慶応義塾大学医学部産婦人科学教室)

(指導: 飯塚理八教授)

IUD 装着婦人の臨床的管理期間については今だ定説はないが、本研究では IUD 装着婦人の子宮内膜の炎症性変化を基礎に IUD の種類および装着期間に関する比較研究を行ない一つの見解を得た。

生検で得られた IUD 装着婦人 145 例のうち子宮内膜に明らかな炎症性変化を認めたものは 27 例で、病理組織上最も特徴的な所見は間質性浮腫であった。対象となった IUD (太田リング, ボンコイル, ウィング, Cu-7, ダルコンシールド) の種類と炎症の比率には相関を認めないが、IUD 本体の表面積が大なるほど炎症性変化の出現率が高かった。

子宮内膜の炎症性変化は IUD 装着期間が 2 年以上を超えた群で著明 (50%以上) に増加し、また IUD 附着糸の有無については糸を有する IUD 装着婦人群で炎症性変化が顕著であった。したがって、IUD 装着婦人は 2 年以内に検査を受けることが望ましく、2 年間で「IUD 装着婦人の望ましい臨床的管理期間」の一単位とすることが適当であるという見解に到達した。

(受付: 昭和 54 年 6 月 19 日)

ELECTRON MICROSCOPIC STUDIES OF THE PERITUBULAR CELLS IN HUMAN TESTIS

I. ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF THE HUMAN PERITUBULAR CELLS

Seiji FURUYA, Yoshiaki KUMAMOTO and Masafumi MIYAKE

Department of Urology, Sapporo Medical College, Sapporo, JAPAN

Abstract: The ultrastructural characteristics of the peritubular cells in human testis were characterized by massive cytoplasmic filaments, dense areas in the cytoplasmic filaments or underneath the cell membrane, desmosome-like junctions, ruthenium red positive basement membrane and numerous pinocytic vesicles. These findings indicated that these cells are an intermediate type of cells between the smooth muscle cells and fibroblasts.

Introduction

Contraction of the seminiferous tubules has been demonstrated in the testes of dogs, rats, hamsters, mice and rabbits, but not in the human testis (Roosen-Runge, 1951; Clermont, 1958; Buhrey, 1975). Rhythmic contraction is responsible for the peritubular cells located in the tunica propria of the seminiferous walls. These cells resemble smooth muscle cells. Therefore they are referred to as "myoid cells" (Clermont, 1958). On the other hand, electron microscopic studies have revealed the penetration of electron dense tracer into the seminiferous tubules has been prevented by tight junctions between the myoid cells. It is suggested that the peritubular myoid cells act as a partial blood-testis barrier (Dym and Fawcett, 1970; Fawcett, et al, 1970).

In human testis, the peritubular cells do not resemble smooth muscle cells so much as those in other animals. Special types of peritubular cells referred to as "contractile type cells" (Ross and Long, 1966) or "contractile fibroblasts" (Böck et al., 1972) have been reported. However, electron microscopic findings of the human peritubular cells have been briefly reported. In this paper, the

ultrastructural characteristics of the human peritubular cells were studied.

Materials and Methods

Testicular specimens were obtained from two infertile patients (27 and 30 years old). The histology of the seminiferous tubules were almost normal. No thickening of the seminiferous walls was seen.

The specimens were fixed in 2.5% glutaraldehyde in 0.1 M phosphate buffer for 2 hours and then postfixed in 1% osmium tetroxide in the same buffer for 1 hour. These specimens were dehydrated in a graded series of ethanol and embedded in Epon. Some specimens were stained by ruthenium red according to Luft's method (Luft, 1971). Thin sections were cut on a Sorvall Porter-Blum MT-2 ultramicrotome and were observed under a JEOL JEM 100B electron microscope.

Results

The tunica propria of the seminiferous walls was composed of peritubular cells and collagen fibers. Two to four layers of these cells surrounded the seminiferous epithelium (Fig. 1). The interstices between these layer

were occupied by collagen fibers and microfibrils. The peritubular cells were flattened and elongated in shape. The nucleus was elongated with irregular infolds. Mitochondria, lysosomes and glycogen were noted regularly in the middle portion of the cytoplasm (Fig. 2). The smooth and rough endoplasmic reticulum were moderately developed. Most of these cells were surrounded by discontinuous basement membrane-like materials. These materials were multi-layered and irregularly convoluted, and were stained by ruthenium red (Fig. 3). Two types of fine cytoplasmic filaments were noted, thin filaments (50–80 Å) and intermediate-sized filaments (about 100 Å). The thin filaments were arranged in parallel with the long axis of the cells. Numerous and closely-packed filaments formed bundles which occupied the major region of the cytoplasm in the peripheral cell processes (Fig. 4). Dense areas or dense patches were occasionally noted underneath the plasmalemma and among the bundles. The thin filaments seemed to be anchored to the dense areas (Fig. 5). The intermediate-sized filaments were generally located around the perinuclear region and in the middle region of the cytoplasm of the cell process. These filaments were not parallel with each other and were often seen to be curled or sometimes forming a loose network (Fig. 6). Desmosome-like junctions or close appositions were sporadically found (Fig. 7). Numerous vesicular invagination of the plasma membrane were strikingly noted.

Discussion

Both smooth muscle cells and fibroblasts are of mesodermal origin. An intermediate type of cell between the smooth muscle cells and fibroblasts has been demonstrated, and has been referred "myofibroblast" (Gabbiani et al., 1972). It has been considered that during granulation formation the fibroblasts differentiated into these specific cells. Morphologically, the myofibroblasts showed (1) bundles of cytoplasmic filaments resembling those in smooth muscle cells; (2) dense areas in the cytoplasmic filaments and underneath the cell membrane; (3) nuclear indentations; (4) desmosome junctions; and (5) basement membrane around the cell surface (Gabbiani et al., 1972, 1976). In vitro experiments, the strips of granulation tissue containing the myofibroblasts contracted and relaxed under the influence of various substances (Gabbiani et al., 1972; Ryan et al., 1973). Contractile protein in these cells was demonstrated by immunofluorescent technique (Gabbiani et al., 1973, 1976). It has been suggested that myofibroblasts are responsible for connective tissue contraction.

We observed that the peritubular cells in human testis were characterized by (1) massive cytoplasmic filaments; (2) dense areas similar to "dense bodies" or "dense patches" of smooth muscle cells; (3) desmosome-like junctions; (4) ruthenium red positive basement membrane; and (5) numerous micropinocytic vesicles. With regard to cytoplasmic filaments, only thin filaments ([50–60 Å]

Table 1 Ultrastructural differences between fibroblast, smooth muscle cell and peritubular cell in human testis

Features	Fibroblast	smooth muscle cell	Peritubular cell
Filaments	fewer than those in smooth muscle cells	many	moderate
Dense body or dense patch	non	present	present
Rough ER	abundant	scarce	frequent
Glycogen	seldom	regularly present	regularly present
Lysosome	regularly occurring	seldom	regularly occurring
Intercellular junctions	non	desmosome	desmosome-like
Basement membrane	non	present (continuous)	present (discontinuous)

Ross and Long, 1966., [80 Å] Böck et al., 1972 : Bustos-Obregon and Holstein, 1973) have been previously reported, but no reference has been made to intermediate-sized filaments. The present study revealed that the human peritubular cells contained two types of filaments, and that the size, arrangement and dense area formation of thin filaments were identified with those of actin filaments in smooth muscle cells.

These findings indicated that ultrastructurally the human peritubular cells were very similar to smooth muscle cells. On the other hand, the shape and moderately developed rough endoplasmic reticulum of these cells were attributed to characteristics of the fibroblasts (Table 1). Therefore, we suggested that the human peritubular cells are an intermediate type of cells between the smooth muscle cells and fibroblasts, and that they may play a role in transporting the sperm by contraction of the seminiferous tubules.

Acknowledgement

The authors would like to thank Mr. David H. Waterbury for technical advice on English, and Mr. S. Mutoh for assistance.

Reference

- 1) Böck, P., G. Reitenecker and G. Lunglmyr : Kontractile Fibroblasten (Myofibroblasten) in der Lamina propria der Hodenkanalchen vom Menschen. *Z. Zellforsch.* 133 : 519, 1972.
- 2) Buhrley, L. E. : Contraction of seminiferous tubules of the rat : Effect of oxytocin, progesterone, prostaglandins, indomethacin, cyclic AMP and theophylline. Doctoral dissertation, Utah State University, 1975.
- 3) Bustos-Obregons, E. and A. F. Holstein : On structural pattern of the lamina propria of human seminiferous tubules. *Z. Zellforsch.* 141 : 413, 1973.
- 4) Clermont, Y. : Contractile element in the limiting membrane of the semiferous tubules of the rat. *Exptl. Cell Res.* 15 : 438, 1958.
- 5) Dym, M. and D. W. Fawcett : The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. *Biol. Reprod.* 3 : 308, 1970.
- 6) Fawcett, D. W., L. V. Leak and P. M. Heidger : Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* 10 : 105,

1970.

- 7) Gabbiani, G., B. J. Hirschel, G. B. Ryan, P. R. Statkov and G. Majno : Granulation tissue as a contractile organ : A study of structure and function. *J. Exp. Med.* 135 : 719, 1972.
- 8) Gabbiani, G., G. B. Ryan, J-P. Lamelin, P. Vasalli, G. Majno, C. A. Burvier, A. Cruchaud and E. E. Lüscher : Human smooth muscle autoantibody : Its identification as anti-actin antibody and a study of its binding to "nonmuscular" cells. *Amer. J. Path.* 72 : 473, 1973.
- 9) Gabbiani, G., M. Le Lous, A. J. Bailey, S. Bazin and A. Delaunay : Collagen and myofibroblasts of granulation tissue : A chemical, ultrastructural and immunologic study. *Virchows Arch. B Cell Path.* 21 : 133, 1976.
- 10) Luft, J. H. : Ruthenium red and violet : I. chemistry, purification, methods of use for electron microscopy and mechanism of action. *Anat. Rec.* 171 : 347, 1971.
- 11) Roosen-Runge, E. C. : Motion of the seminiferous tubules of the rat and dog. *Anat. Rec., Suppl.* 42 : 48, 1951.
- 12) Ross, M. H. and I. R. Long : Contractile cells in human seminiferous tubules. *Science.* 153 : 1271, 1966.
- 13) Ryan, G. B., W. J. Cliff, G. Gabbiani, C. Irlé, P. R. Statkov and G. Majno : Myofibroblasts in an avascular fibrous tissue. *Lab. Invest.* 29 : 197, 1973.

ヒト睾丸における精細管壁細胞の電顕的研究

I. ヒト精細管壁細胞の形態的特徴

古屋聖児, 熊本悦明, 三宅正文

札幌医科大学泌尿器科 (主任 : 熊本悦明教授)

ラットやマウス睾丸における精管壁細胞は、形態学的に平滑筋細胞と類似しているところから、“筋様細胞(myoid cell)”と呼ばれており、機能的には精子の運搬に関与する精細管の律動的収縮の主体をなすと考えられている。しかしヒト精細管壁細胞の形態と機能に関しては現在迄不明の点が多い。この論文では不妊症患者から open biopsy によって得られた睾丸材料より電顕試料を作製し、ヒト精細管壁細胞の微細構造を観察した。

ヒト精細管壁細胞は、細長い扁平な線維芽細胞に類似した細胞で、2~4層の配列で精細管をとりまいている。電顕的観察では、この細胞は、(1)細胞質内に多数の細い線維を認める。(2)平滑筋細胞の“dense body”や“dense patch”と類似した“dense area”が細胞質内線維中や細胞膜直下に認められる。(3)細胞間には“desmosome”様の接着様式が存在する。(4)細胞周

困には、ルテニウム・レッドに濃染する基底膜様構造を認める。(5) 細胞膜表面には多数の pinocytic vesicle が存在する。等の微細構造上の特徴を有している。

以上の所見から、このヒト精細管壁細胞は、形態学的

に平滑筋細胞と線維芽細胞の中間型であると考えられる。

(受付：昭和54年6月22日)

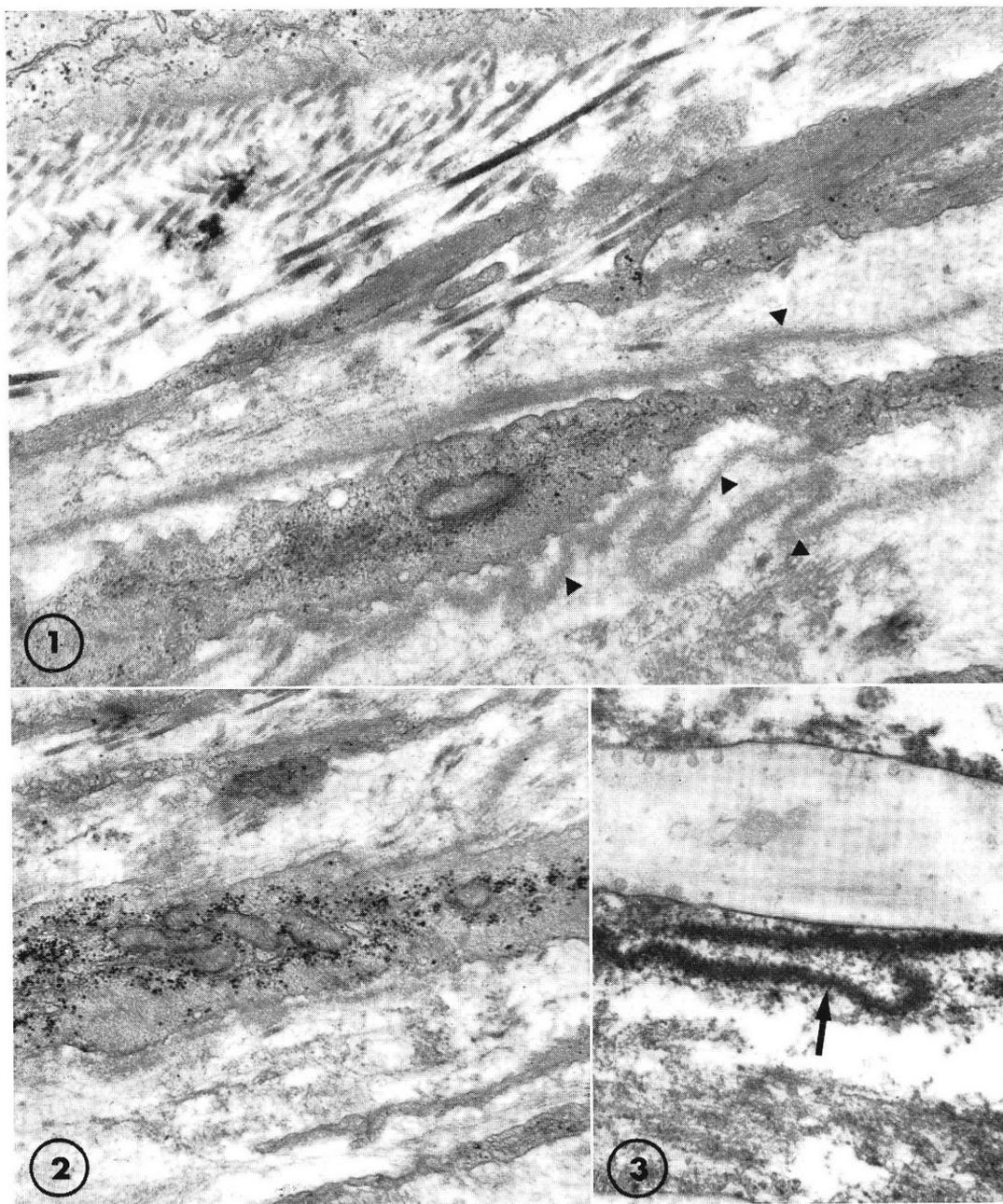


Fig. 1. Electron micrograph showing the peritubular wall in human testis. Two layers of the peritubular cells are seen. These cells are flattened and elongated in shape, and are surrounded by basement membrane-like substances (arrowheads). SE, seminiferous epithelium; Col, collagen fiber. $\times 13,000$.

Fig. 2. Mitochondria(M) and glycogen are noted in the middle portion of the cytoplasm. $\times 13,000$.

Fig. 3. Basement membrane-like materials are deeply stained by ruthenium red (arrow). PV, pinocytotic vesicle. $\times 20,000$.

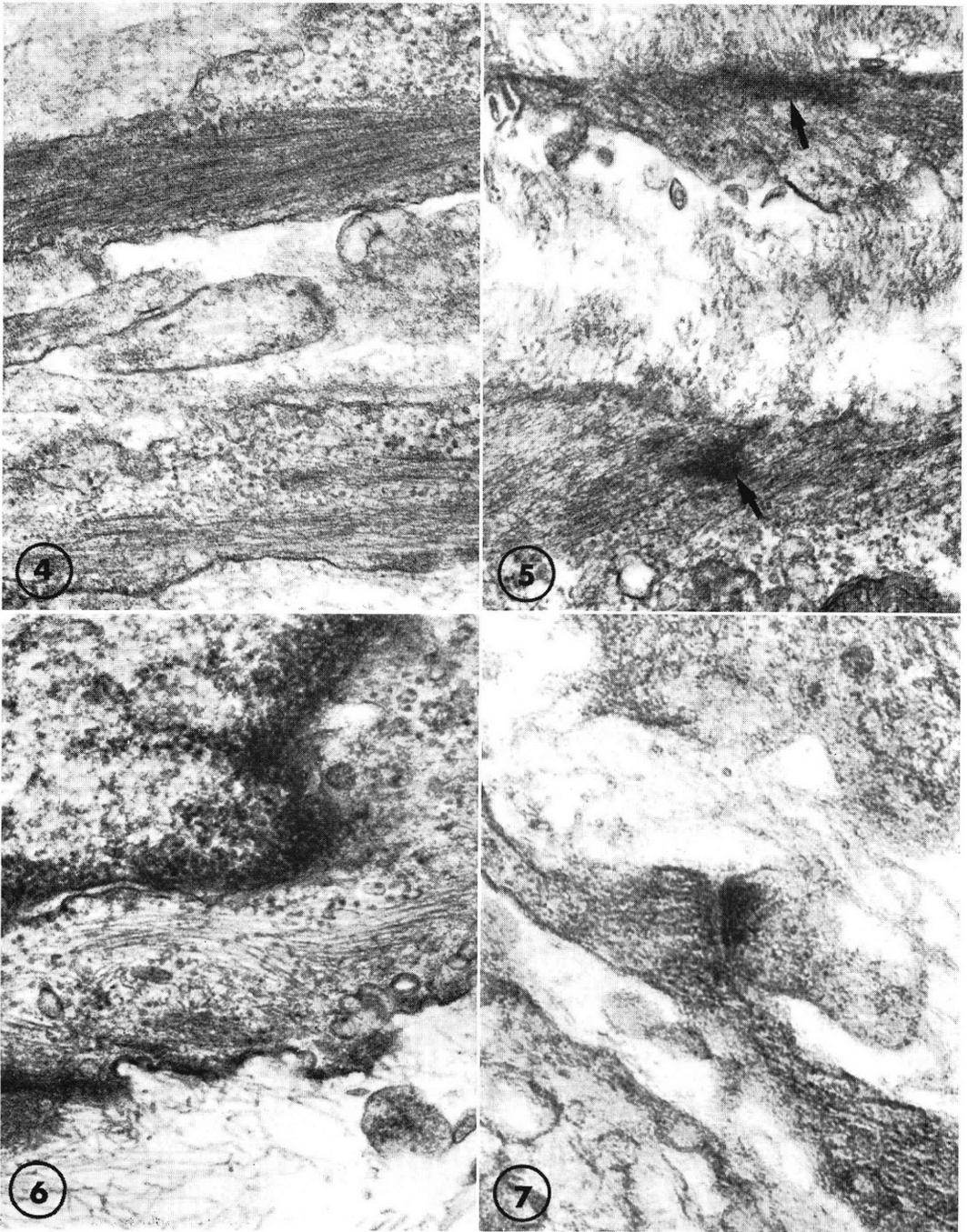


Fig. 4. Bundles of thin filaments are arranged in parallel with the long axis of the cells. PV, pinocytotic vesicle. $\times 40,000$.

Fig. 5. Dense areas (arrows) are seen in the cytoplasmic filaments and underneath the cell membrane. $\times 40,000$.

Fig. 6. Intermediate-sized filaments are noted around the perinuclear region. N, nucleus. $\times 40,000$.

Fig. 7. Electron micrograph showing desmosome-like junction between the human peritubular cells. $\times 80,000$.

ELECTRON MICROSCOPIC STUDIES OF THE PERITUBULAR CELLS IN HUMAN TESTIS

II. CYTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE CYTOPLASMIC FILAMENTS IN THE PERITUBULAR CELLS OF HUMAN AND RAT TESTIS

Seiji FURUYA, Yoshiaki KUMAMOTO and Masafumi MIYAKE
Department of Urology, Sapporo Medical College, Sapporo, JAPAN

Abstract: Actin filaments in skeletal muscle (rabbit femoral muscle) and smooth muscle (vas deferens) cells as well as thin filaments in the peritubular cells of human and rat testis were not extracted with Hasselbach-Schneider's solution, while these filaments disappeared after incubation in 0.6 M KI solution. The 100 Å filaments in smooth muscle cells and human peritubular cells were not extracted with Hasselbach-Schneider's solution or 0.6 M KI solution. The thin filaments in the peritubular cells bound with heavy meromyosin (HMM) and characteristic arrowhead complexes were formed. However, the 100 Å filaments did not react with HMM.

Therefore, it is suggested that the thin filaments in the peritubular cells are actin or actin-like, and a contractile system exists in the peritubular cells, which may be involved in conveying the non-motile sperm by exerting pressure on the seminiferous tubules or the permeability of the seminiferous walls by regulating the width of the intercellular spaces between the peritubular cells.

Introduction

It has been revealed that actin filaments in muscle cells react with heavy meromyosin (HMM), and that characteristic filament-HMM complexes (arrowhead complexes) are formed. These complexes could be observed in negative staining pictures (Huxley, 1963) or thin section pictures (Ishikawa, 1969). The microfilaments (30-70 Å) binding with HMM have been demonstrated in various non-muscle cells. Among these, the HMM decorated filaments have been observed in the peritubular cells of swine, mice and humans (Toyama, 1975; Furuya et al., 1977). It is suggested that these filaments are actin or actin-like.

Actin is chemically extracted with 0.6 M KI solution (Szent-györgyi, 1951) and myosin with Hasselbach-Schneider's solution (Has-

selbach and Schneider, 1951). Hanson and Huxley (1953) revealed by electron microscopic study that the A band in the sarcomere of rabbit skeletal muscle disappeared after incubation with Hasselbach-Schneider's solution and Guba-Straus solution. It would be interesting to know whether these HMM binding filaments can be chemically extracted in a similar manner as actin filaments in muscle cells.

In this report, we demonstrate that chemical extraction (Hasselbach Schneider's solution and 0.6 M KI solution) causes ultrastructural alteration of HMM binding filaments in the peritubular cells of human and rat testis and of myofilaments in skeletal muscle and smooth muscle cells. It was found that these filaments were extracted with 0.6 M KI solution.

Materials and Methods

Adult rabbit femoral muscle, adult human vas deferens, adult human testis and adult rat testis were used. The vas deferens was obtained from a vasectomized patient for sterility (35 years old) and human testes from infertile patients (27 and 30 years old).

Small fragment of the materials were immersed in 50% glycerol at 4°C which was exchanged every three days, and then were stored for more than 2 weeks at -20°C. The glycerol solution was prepared according to the procedure of Ishikawa et al (1969). During the process of glycerination, frequent disruption of cell membrane occurs and the soluble substance in the cytoplasm is extracted. Thus, the cytoplasm of glycerinated materials appear to be less electron dense and the cytoplasmic filaments which are not extracted, are clearly visible. Therefore, the procedure of glycerination is useful for observation of the cytoplasmic filaments.

The specimens were re-immersed in 25% glycerol for 12 hours, in 5% glycerol for 4-12 hours, and finally in a standard solution which was composed of 0.1 M KCl, 0.005 M MgCl₂ and 0.006 M phosphate buffer, pH 7 for 30 min. The glycerinated specimens were incubated in Hasselbach-Schneider's solution as modified by Hanson and Huxley (1963) composed of 0.01 M pyrophosphate, 0.47 M KCl, and 0.1 M phosphate buffer, pH 6.4 for 1 and 2 hours. These materials were then incubated in 0.6 M KI solution for 1, 2 and 4 hours. Other glycerinated materials were incubated in HMM solution (6-10.3 mg/ml), and left standing over night. All procedures were carried out at 4°C. Myosin was prepared from rabbit skeletal muscle according to the technique of Trayer and Perry (1966). HMM was obtained according to a modified method of Lowey and Cohen (1962).

All specimens were fixed in 2.5% glutaraldehyde in 0.1 M phosphate buffer for 2 hours and then post-fixed in 1% osmium tetroxide in the same buffer for 1 hour. The specimens were dehydrated in a graded series of ethanol and embedded in Epon. Thin sections were cut on a Sorvall Porter-Blum MT-2 ultramicrotome and were ob-

served under a JEOL 100B transmission electron microscope.

Results

Chemical extraction

Skeletal muscle cells. In observation of the glycerinated rabbit femoral muscle, A band, I band, H band and Z disc were clearly visible (Fig. 1a). The arrangement of these banding pattern was identical with those in non-glycerinated specimens. The thin actin filaments constituting the I band were 50-70 (60.7 ± 8.2) Å in diameter, extending about 9.500 Å in either direction from the Z disc. The thick myosin filaments constituted the A band and were measured as 150 to 190 (163.9 ± 11.9) Å. After incubation in Hasselbach-Schneider's solution, the A band disappeared, because the thick myosin filaments were completely extracted (Fig. 1b). Moreover, the M band was not observed. The Z disc remained unchanged and the thin actin filaments on either side of the Z disc could be clearly seen. After incubation in 0.6 M KI solution, the myofilaments and characteristic cross-banded pattern disappeared. Irregular, amorphous debris was found in the "ghost" fibrils (Fig. 1c).

Smooth muscle cells. The glycerinated specimens of human vas deferens showed abundant fine filaments in the cytoplasm (Fig. 2a). Two types of myofilaments were observed; thin filaments and 100 Å filaments. The thin filaments corresponded to actin filaments. These filaments were densely packed and were arranged in parallel with each other in linear fashion. They were 40-70 (54.5 ± 7.8) Å in diameter. On the other hand, the 100 Å filaments were irregularly distributed in the cytoplasm (Fig. 5a). These filaments were not in parallel array and were seen in a curled fashion. Dense bodies were frequently noted. Thick myosin filaments could hardly be found under this condition of fixation of the preparation. After incubation in Hasselbach-Schneider's solution, these filaments did not alter (Fig. 2b). The dense bodies remained unchanged. After incubation in 0.6 M KI solution, the thin actin filaments disappeared, leaving irregular amor-

phous debris in the residue of cytoplasm (Fig. 2c). The 100 Å filaments could not be extracted with 0.6 M KI solution and large numbers of these filaments were found in the residue (Fig. 5b).

Human peritubular cells. Two types of cytoplasmic filaments were found in the glycerinated peritubular cells; thin filaments (50–80, 62.5 ± 7.8 Å) and 100 Å filaments. The location and arrangement of these filaments were almost the same as in unglycerinated materials. Large numbers of thin filaments formed bundles in parallel with long axis of the cell process (Fig. 3a). The 100 Å filaments were located at random in the cytoplasm (Fig. 6a). After incubation in Hasselbach-Schneider's solution, the thin filaments did not alter (Fig. 3b). Moreover, these filaments, after incubation in 0.6 M KI solution, became irregular and fragmentary. The greater part of filaments were extracted and debris was seen to remain in the residue (Fig. 3c). However, the 100 Å filaments could not be extracted with 0.6 M KI solution (Fig. 6b).

Rat peritubular myoid cells. In glycerinated specimens, fine filaments were numerous and densely packed in the cytoplasm (Fig. 4a). These filaments were arranged in parallel array with each other in linear fashion. These filaments were 40–70 (52.4 ± 9.7) Å in diameter. It was found that these thin filaments could be extracted with 0.6 M KI solution, but not with Hasselbach-Schneider's solution (Fig. 4b-c). In the specimens extracted with 0.6 M KI solution, only irregular amorphous debris was observed in the residue.

Incubation with HMM

The thin filaments in the peritubular cells of human and rat testis, after incubation in HMM solution, appeared to be thicker and to have a fuzzy decoration. Characteristic arrowhead complexes could be seen periodically along the length of the filaments (Fig. 7a-c). This periodicity showed a measurement of 250–375 Å in the human peritubular cells and 170–220 Å in the rat peritubular cells. The 100 Å filaments did not form arrowhead complexes (Fig. 7b).

Discussion

Huxley (1963) first demonstrated that arrowhead complexes are formed when HMM reacts with actin filaments isolated from skeletal muscle, with these complexes being observable by negative staining method. Arrowhead complexes are approximately 200–300 Å in diameter with a periodicity of 366 ± 15 Å. Ishikawa et al. (1969) reported that similar complexes could be observed even in thin section picture of the glycerinated muscle cells and non-muscle cells incubating with HMM. These complexes had a periodicity of $364-367 \pm 31-45$ Å.

Several authors have demonstrated that the microfilaments (30–70 Å) in non-muscle cells have a property to bind with HMM. It is suggested that these filaments are actin or actin-like, and may be involved in some part of a contractile system, endocytosis, movement, transport, permeability and mitotic process (Allison et al., 1971; Change and Goldman, 1973; Furuya et al., 1977; Ishikawa et al., 1969; King and Holthrop, 1975; Kristensen et al., 1973; Lauweryns et al., 1976; LeBeux and Willemot, 1975; Mooseker and Tilney, 1975; Murray and Dubin, 1975; Perdue, 1973; Perry et al., 1971; Shroeder, 1973; Tilney et al., 1973; Tilney and Detmers, 1975; Toyama, 1975). It has been reported that these HMM-binding filaments have similar properties to those of actin filaments; (a) Negatively stained, these filaments display a beaded appearance and a double helical structure (Ishikawa et al., 1969; Kristensen et al., 1973; Perry et al., 1971; Tilney et al., 1973). (b) On sodium dodecyl sulfate (SDS) electrophoresis, these filaments have a molecular weight indistinguishable from that of muscle actin (Tilney et al., 1973; Tilney and Detmers, 1975). (c) These filaments specifically bind with the ferritin-labeled antibody against actin-like protein (Perdue, 1973).

In this study, we observed that the HMM-decorated filaments were not extracted with Hasselbach-Schneider's solution, but were extracted with 0.6 M KI solution. This finding seems to indicate that these filaments have a chemical property similar to actin

filaments. This assumption is based on the following: (a) Hasselbach-Schneider's solution removes myosin from myofibril, while KI is known to extract actin in addition to myosin. F-actin is depolymerized to G-actin by KI (Szent-Györgyi, 1951). (b) According to our ultrastructural study, actin filaments in skeletal and smooth muscle cells disappeared when incubated in 0.6 M KI solution.

100 Å filaments have been demonstrated as a third class of myofilaments in vertebrate smooth muscle cells, and are distinguishable from myosin and actin filaments (Campbell et al, 1971; Cooke and Chase, 1971; Cooke, 1976; Rice et al., 1970). The 100 Å filaments have been identified in a variety of cell types; cardiac muscle cells (Rash et al., 1970), lymphatic endothelial cells (Lauweryns et al., 1976), fibroblast (Goldman and Follett, 1969; Ishikawa et al., 1968, 1969), Ehrlich ascites tumor cells (Kristensen, 1973) and revertant cell lines isolated from SV40-transformed cells (McNutt et al., 1971). It has been recognized that these filaments do not bind with HMM, and that they are not extracted even with a salt solution of high ionic strength (Cooke, 1976). We observed that the 100 Å filaments were not extracted with Hasselbach-Schneider's solution (ionic strength: 1.17) or 0.6 M KI solution (ionic strength: 1.2). Cooke (1976) reported that analysis of polyacrylamide gel showed the presence of a new protein with a molecular weight of 55,000 after the electrophoresis of cell fractions that were enriched with respect to the 100 Å filaments. The functional properties of these 100 Å filaments have not been clearly established. It is, however, suggested that the 100 Å may play the role of cytoskeleton (Cooke, 1976) or transportor of melanosomes (Jimbow and Fitzpatrick, 1975).

We suggested that the thin filaments in the peritubular cells of human and rat testis are actin or actin-like, since, (a) the thin filaments were extracted with 0.6 M KI solution; and (b) the thin filament-HMM complexes (arrowhead complexes) were formed, when incubated with HMM solution. Therefore, it is suggested that a contractile system exists in the peritubular cells, which may be involved in conveying the non-motile sperm by exertion on the seminiferous tu-

bules. On the other hand, it is suggested that this system regulates the width of the intercellular spaces between the peritubular cells. Since a variety of substances from blood plasma penetrate into the seminiferous walls through the intercellular spaces between these cells (Fawcett et al., 1970; Furuya, 1975), the system may play the role of regulating the permeability of the seminiferous walls.

Acknowledgement

We wish to thank Prof. T. Nagai and Dr. T. Suzuki for valuable advice, Mr. David H. Waterbury for technical advice on English, and Mr. S. Mutoh for assistance.

Reference

- 1) Allison, A. C., P. Davies and S. DePetris: Role of contractile microfilaments in macrophage movement and endocytosis. *Nat New Biol.* 232: 153, 1971.
- 2) Campbell, G. R., Y. Uehara, G. Mark and G. Burnstock: Fine structure of smooth muscle cell grown in tissue culture. *J. Cell Biol.* 49: 21, 1971.
- 3) Change, C-M. and R. D. Goldman: The location of actin-like filaments in cultured neuroblastoma cells as revealed by heavy meromyosin bindings. *J. Cell Biol.* 57: 864, 1973.
- 4) Cooke, P. H. and R. H. Chase: Potassium chloride-insoluble myofilaments in vertebrate smooth muscle cells. *Exptl. Cell Res.* 66: 417, 1971.
- 5) Cooke, P. H.: A filamentous cytoskeleton in vertebrate smooth muscle fibers. *J. Cell Biol.* 68: 539, 1976.
- 6) Fawcett, D. W., L. V. Leak and P. M. Heidger: Electron microscopic observation on structural components of the blood-testis barrier. *J. Reprod. Fertil., Suppl.* 10: 105, 1970.
- 7) Furuya, S.: Electron microscopic studies (lanthanum-tracer and freeze-etching method) on the blood-testis barrier in human testis. *Jap. J. Urol.* 66: 829, 1975.
- 8) Furuya, S., Y. Kumamoto, T. Suzuki, M. Takauji and T. Nagai: Actin like filaments in the peritubular cells of human testis. *Chemical extraction and binding with HMM.* *Andrologia.* 9: 349, 1977.
- 9) Goldman, R. D. and E. A. C. Follett: The fine structure of the major cell processes of

- isolated BHK 21 fibroblasts. *Exptl. Cell Res.* 57: 236, 1969.
- 10) Hanson, J. and H. E. Huxley: Structural basis of the cross-striation in muscle. *Nature.* 172: 530, 1963.
 - 11) Hasselbach, W. and G. Schneider: Der L-Myosin und Aktingehalt des Kaninchenmuskels. *Biochem. Z.* 231: 462, 1951.
 - 12) Huxley, H. E.: Electron microscopic studies on the structure of natural and synthetic filaments from striated muscle. *J. Mol. Biol.* 7: 281, 1963.
 - 13) Ishikawa, H., R. Bishoff and H. Holtzer: Mitosis and intermediate-sized filaments in developing skeletal muscle. *J. Cell Biol.* 38: 538, 1968.
 - 14) Ishikawa, H., R. Bischoff and H. Holtzer: Formation of arrowhead complexes with heavy meromyosin in a variety of cell types. *J. Cell Biol.* 43: 312, 1969.
 - 15) Jimbow, K. and T. B. Fitzpatrick: Changes in distribution pattern of cytoplasmic filaments in human melanocytes during ultraviolet-mediated melanin pigmentation. *J. Cell Biol.* 65: 481, 1975.
 - 16) King, G. J. and M. E. Holtrop: Actin like filaments in bone cells of cultured mouse calvaria as demonstrated by binding to heavy meromyosin. *J. Cell Biol.* 66: 445, 1975.
 - 17) Kristensen, B. I., L. O. Simonsen and L. Pape: Actin-like filaments in Ehrlich ascites tumor cells and their reaction with meromyosin. *Virchow Arch. Abt. B. Zellpath.* 13: 103, 1973.
 - 18) Lauweryns, J. M., J. Baert and W. De Lecker: Fine filaments in lymphatic endothelial cells. *J. Cell Biol.* 68: 163, 1976.
 - 19) LeBeux, Y. J. and J. Willemot: An ultrastructural study of the microfilaments in rat brain by means of heavy meromyosin labeling. *Cell Tiss. Res.* 160: 1, 1975.
 - 20) Lowey, S. and C. Choen: Studies on the structure of myosin. *J. Mol. Biol.* 4: 293, 1962.
 - 21) McNutt, N. S., L. A. Culp and P. H. Black: Contact inhibited revertant cell lines isolated from SV 40-transformed cells. *J. Cell Biol.* 50: 691, 1971.
 - 22) Mooseker, M. and L. G. Tinley: Organization of an actin filament-membrane complex. *J. Cell Biol.* 67: 725, 1975.
 - 23) Murray, R. L. and M. W. Dubin: The occurrence of actin like filaments in association with migrating pigment granules in frog retinal pigment epithelium. *J. Cell Biol.* 64: 705, 1975.
 - 24) Perdue, J. F.: The distribution, ultrastructure, and chemistry of microfilaments in cultured chick embryo fibroblast. *J. Cell Biol.* 58: 265, 1973.
 - 25) Perry, M. M., H. A. John and N. S. T. Thomas: Actin Like filaments in the cleavage furrow of newt egg. *Exptl. Cell Res.* 67: 249, 1971.
 - 26) Rash, R. V., J. J. Bieseke and G. O. Gey: Three classes of filaments in cardiac differentiation. *J. Ultrastruct. Res.* 33: 404, 1970.
 - 27) Rice, R. V., J. A. Moses, G. M. McManus, A. C. Brady and L. M. Blasik: The organization of contractile filaments in a mammalian smooth muscle. *J. Cell Biol.* 47: 183, 1970.
 - 28) Schroeder, T. E.: Actin in dividing cells: contractile ring filaments binding heavy meromyosin. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 70: 1688, 1973.
 - 29) Szent-györgyi, A. G.: A new method for the preparation of actin. *J. Biol. Chem.* 192: 361, 1951.
 - 30) Tilney, L. G., S. Hatano, H. Ishikawa and M. S. Mooseker: The polymerization of actin: its role in the generation of the acrosomal process of certain echinoderm sperm. *J. Cell Biol.* 59: 109, 1973.
 - 31) Tilney, L. G. and P. Detmers: Actin in erythrocyte ghosts and its association with spectrin—evidence for a nonfilamentous form of these two molecules in situ. *J. Cell Biol.* 66: 508, 1975.
 - 32) Toyama, Y.: Actin-like filaments in peritubular myoid and Sertoli cells of the swine and mouse testis. *Proc. 10th Int. Congress Anat.* p. 443, 1975.
 - 33) Trayer, I. P. and S. V. Perry: The myosin of developing skeletal muscle. *Biochem. Z.* 345: 87, 1966.

ヒト辜丸における精細管壁細胞の電顕的研究

II. ヒト及びラット精細管壁細胞の細胞質内に存在する線維の細胞化学的特徴

古屋聖児, 熊本悦明, 三宅正文

札幌医科大学泌尿器科 (主任: 熊本悦明教授)

ヒト及びラット精細管壁細胞質内の線維 (filament) と平滑筋及び骨格筋細胞内のアクチンとミオシン線維との類似, 同一性を細胞化学的方法によって検討した。これらの線維の細胞化学的性質を明らかにするため, (1) 0.6 M KI 液及び Hasselbach-Schneider 氏液による化学的抽出と (2) Heavy meromyosin (HMM) との結合

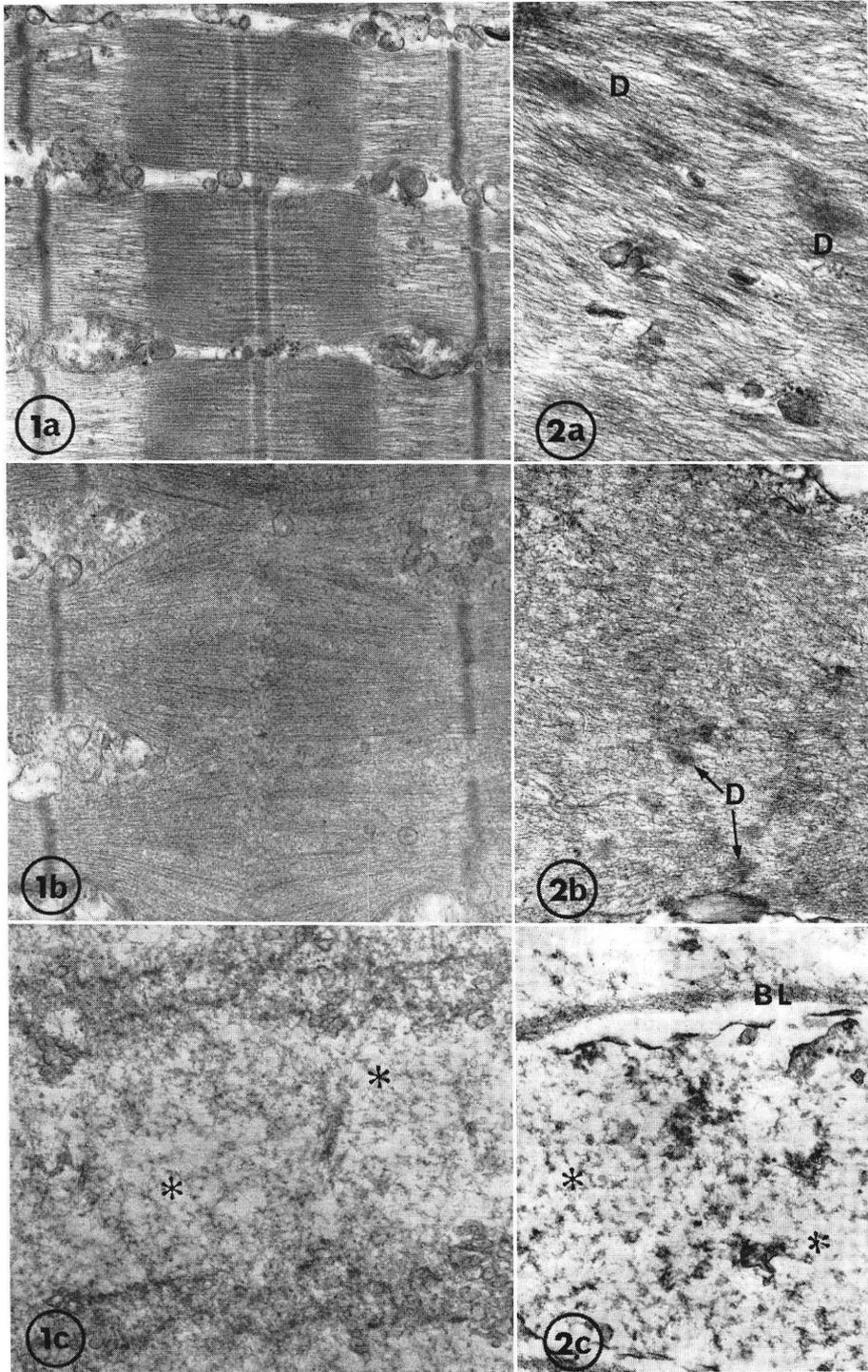
性を電顕的方法により観察した。

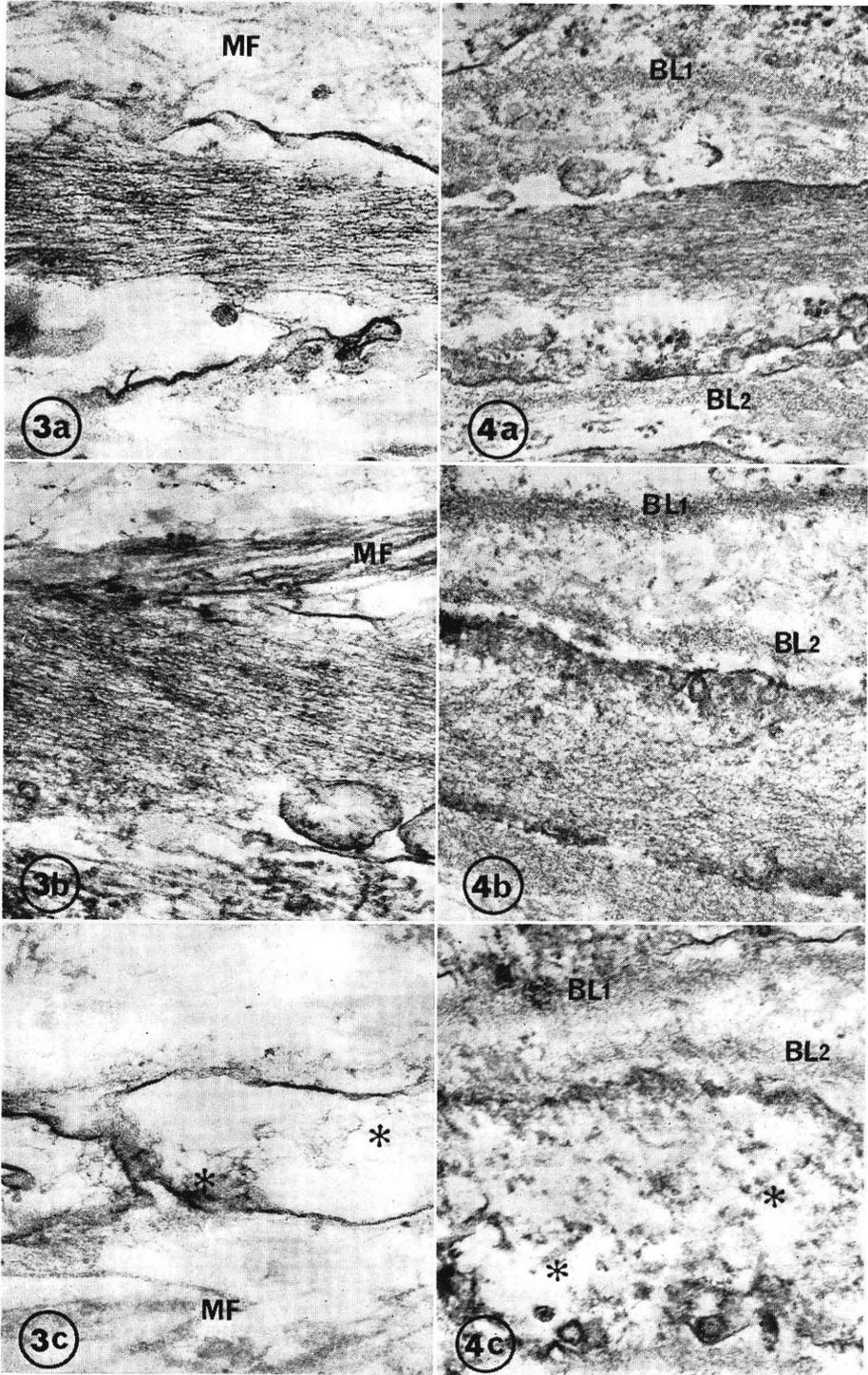
ヒト精細管壁細胞内には、50~80 Å の細い線維 (thin filament) と約 100 Å の中間型線維 (intermediate-typed filament) の 2 つの type が存在するが、ラット精細管壁細胞内には、40~70 Å の細い type の線維のみ存在する。これらの細い type の線維は、Hasselbach-Schneider 氏液によっては抽出されないが、0.6 M KI 液によって抽出される。更に HMM と結合して、特徴的な arrow-head complex を形成することが、電顕によって明瞭に観察された。同様の所見は、平滑筋及び骨格筋細胞のアクチン線維に認められた。中間型の線維は、平滑筋細胞内にも存在し、細胞化学的には、Hasselbach-

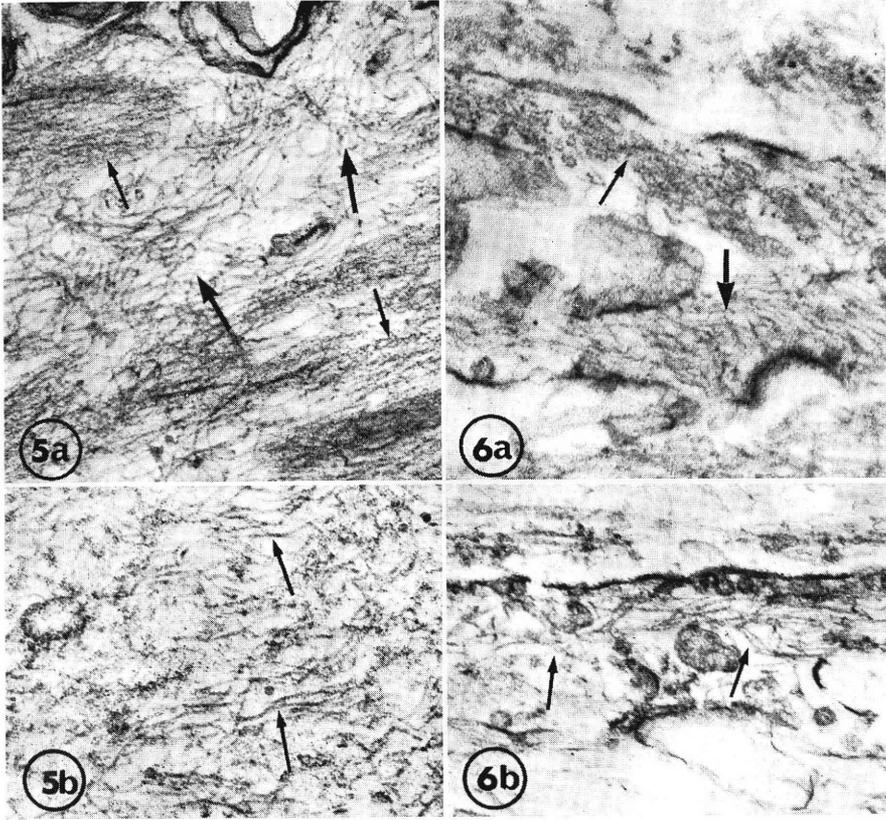
Schneider 氏液や 0.6 M KI 液でも抽出されず、HMM と結合しなかった。

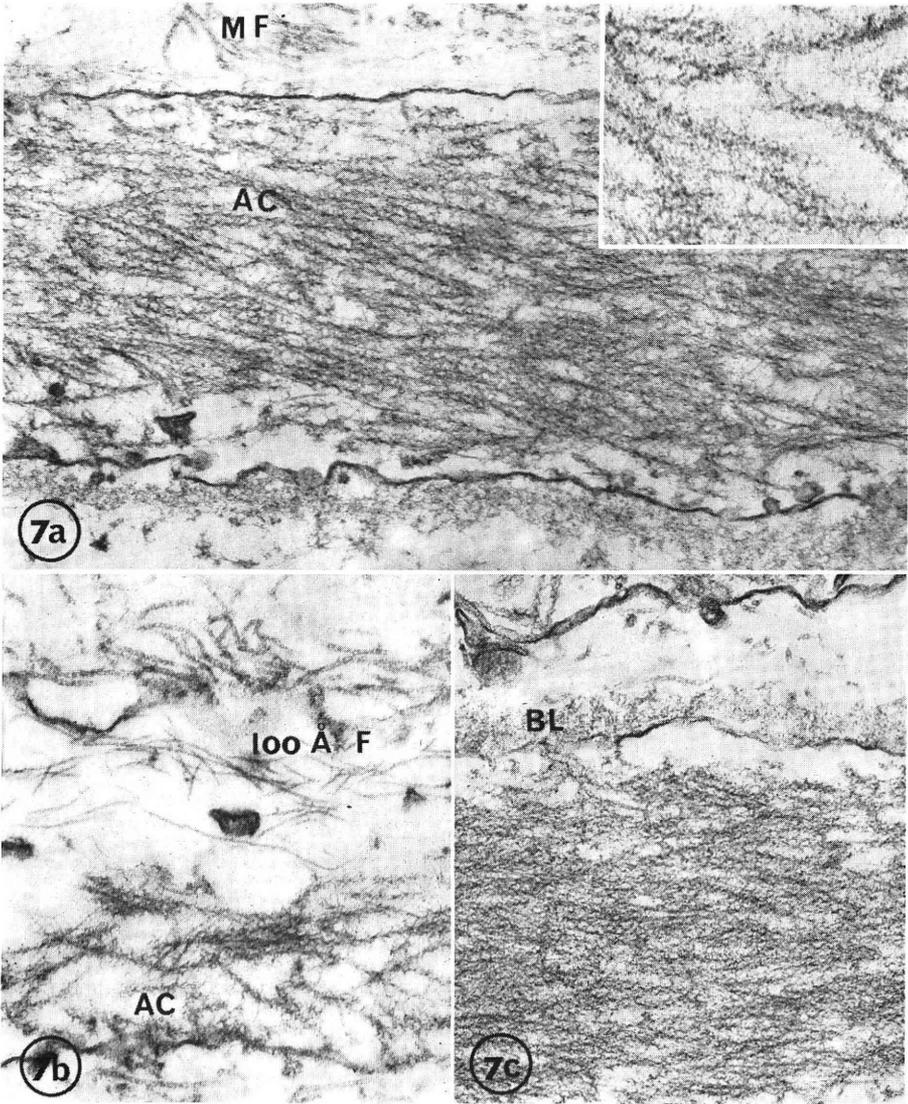
以上の結果から、ヒト精細管壁細胞内に存在する細い線維は筋細胞のアクチン線維と同様の細胞化学的性質を有しており、このことは壁細胞内に収縮系が存在していることを示している。従って、ヒト精細管細胞の機能として、(1) 精細管を収縮させて、精子を rete testis の方へ運搬する。(2) 壁細胞間の細胞間隙の広さを調節することにより、精細管壁の物質透過性を調節すると推定される。

(受付：昭和 54 年 6 月 22 日，特掲)









Explanation of Figures

- Fig. 1-4. Ultrastructural alteration of the myofilaments and cytoplasmic filaments by glycerol and chemical extraction; (a) Glycerol extraction, (b) Incubation with Hasselbach-Schneider's solution for 2 hours, (c) Incubation with 0.6 M KI solution for 2 hours. The thin filaments in the peritubular cells are extracted in a similar manner to actin filaments in the skeletal and smooth muscle cells, when incubated in 0.6 M KI solution. Fig. 1.: The striated skeletal muscle cells of rabbit, $\times 30,000$. Fig. 2.: The smooth muscle cells of the human vas deferens, $\times 30,000$. Fig. 3.: The peritubular cells of the human testis, $\times 50,000$. Fig. 4.: The peritubular myoid cells of the rat testis, $\times 50,000$. BL, basal lamina; BL1, basal lamina of the seminiferous tubule; BL2, basal lamina of the peritubular cell; D, dense body; MF, microfibril; *, ghost of the cytoplasm.
- Fig. 5-6. Morphological changes of the 100 Å filaments by glycerol and chemical extraction; (a) Glycerol extraction, (b) Extraction with Hasselbach-Schneider's solution and 0.6 M KI solution for 2 hours, respectively. The 100 Å filaments are not changed even by chemical extraction. Fig. 5: The smooth muscle cells of the human vas deferens, $\times 50,000$. Fig. 6: The peritubular cells of the human testis, $\times 50,000$. Thin arrow, actin filament (Fig. 5) or thin type of cytoplasmic filaments (Fig. 6); Thick arrow, 100 Å filament; *, ghost of the cytoplasm.
- Fig. 7. Electron micrograph showing the cytoplasmic filaments treated with HMM. The thin filaments form characteristic arrowhead complexes. The 100 Å filaments, however, do not complex with HMM. (a, b): The peritubular cells of the human testis, $\times 50,000$. Inset: High magnification of longitudinal section of the HMM-decorated filaments, $\times 120,000$. (c): The peritubular myoid cells of the rat testis, $\times 50,000$. AC, arrowhead complex; BL, basal lamina; MF, microfibril.

PMS の多量投与が未成熟ハムスターの 排卵数と卵巣組織に及ぼす影響

The Effect of a Large Quantity of PMS Administered
in Immature Hamsters on their Ovulation and
Ovarian Tissues

東京農業大学畜産学科

石 島 芳 郎

Yoshiro ISHIJIMA

Department of Zootechnical Science, Tokyo
University of Agriculture

新潟大学農学部畜産学科

新 村 末 雄 石 田 一 夫

Sueo NIIMURA Kazuo ISHIDA

Department of Animal Husbandry, Faculty of
Agriculture, Niigata University

生後30日のゴールデンハムスターに PMS を30ないし180IU 注射し、注射後排卵までの日数と排卵数を調べると共に、PMS を注射した動物と無注射の動物の卵巣組織を観察して、次のような成績を得た。

- 1) PMS を注射してから排卵が起こるまでの日数は、30IU では4日であつたが、PMS の投与量が多くなると6日まで延長され、180IU 注射の動物では排卵の見られないものが現われた。
- 2) 排卵数は PMS 投与量をふやすと90IU までは増加したが（平均101.4個）、それ以上投与すると減少し、180IU では平均11.6個にすぎなかつた。
- 3) 無注射のハムスターの卵巣には小型の卵胞しか含まれていなかったが、PMS を注射した動物には、このほか、黄体、閉鎖黄体、閉鎖卵胞が多数出現した。黄体の形成は不完全で中央に広い腔が見られた。また、閉鎖黄体の中には腔内に出血のみられるいわゆる血胞がかなり認められた。
- 4) 二次卵胞の数は無注射と PMS 注射のハムスターの間では差が見られなかつた。閉鎖卵胞と閉鎖黄体は PMS を多量に投与（90, 180IU）した動物に多く出現し、閉鎖黄体は180IU 投与したものに特に多かつた。新黄体（排卵数）は PMS 90IU 投与のものが最も多く、180IU 投与のものではきわめて少なかつた。

以上のことから、PMS を高単位投与した場合の排卵の低下または停止の原因は、発育卵胞の大部分が閉鎖黄体となることに依ると推察された。

マウス、ラット、ハムスターなどの実験動物においては、PMS の単独投与または PMS と HCG の併用投与によつて過排卵を誘起できるが¹⁾、PMS の多量投与は排卵数の減少をもたらすことがマウスとラットで報告されている²⁻⁴⁾。また、このように処理された動物の卵巣では、成熟卵胞が排卵せずに囊胞化したり、黄体化したり

していることが調べられている^{2,5)}。しかし、ハムスターについては、PMS の多量投与による排卵数の低下を観察した報告は見られない。

本実験は生後30日のハムスターに PMS を30ないし180IU 注射して排卵の時期と排卵数を調べると共に、PMS を注射した動物の卵巣について発育卵胞、閉鎖卵

胞、閉鎖黄体、新黄体などを観察して、PMS の多量投与が排卵数を低下させる原因について考察したものである。

材料および方法

供試動物として、新潟大学で自家繁殖させた生後30日のゴールデンハムスターの雌35匹を使用した。飼育は1個のケージに5ないし6匹ずつ収容し、コイトロン(EA-8 HW) 内で行った。室内の温度は常時20°C に保ち、点灯は午前4時から午後6時までの14時間とした。

PMS (セトロピン、帝臓) は、30, 60, 90, 120, 150および180IU の各量を0.3ml の生理食塩液に溶解し、常時、午前10時に皮下注射した。注射したハムスターは Day 4 (PMS を注射した日を Day 1 とする) の午後5時から雄と同居させ、Day 8 まで毎朝スミア中の精子の有無を調べた。

精子が確認された動物は、その日の午後1時に殺して卵管を摘出し、実体顕微鏡下で卵管を掻き破いて卵子を集め、その数を調べた。Day 8 の朝までに精子が確認されなかったハムスターは Day 8 の午後1時に殺して卵管内の卵子の有無を調べた。

なお、対照として無注射の雌5匹を使用した。これらは雄と交配させずに生後34日の午後1時に殺した。

卵巣の組織を観察するために、PMS を30, 90および180IU 注射したハムスターの中から3匹ずつ選んで左側卵巣を採取した。無注射ハムスターの卵巣は、生後34日の中から3匹選んで用いた。

採取した卵巣はブアン液に固定した後、パラフィンに包埋して7 μ の連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色をほどこした。

それぞれの標本について、二次卵胞は直径0.24mm 以下のものと0.25mm 以上のものに分け、グラーフ卵胞は0.37mm 以下のもの、0.38mm から0.41mm までのものおよび0.42mm 以上のものに分けて数えた。さらに、閉鎖卵胞、閉鎖黄体および新黄体も数えた。原始卵胞と一次卵胞は観察の対象から除外した。

結 果

1. PMS 注射後排卵までの日数と排卵数 PMS を30, 60, 90, 120, 150または180IU 注射した未成熟ハムスターについて、排卵日と排卵数を調べたところ、表1に示したような成績が得られた。

PMS を注射してから排卵が起こるまでの日数は、表1のカッコ内の数字のように、PMS の投与量が多くなると延長する傾向が見られた。すなわち、PMS を30IU 注射した場合にはすべての動物が4日であったが、60IU

表 1 PMS 注射未成熟ハムスターにおける排卵日と排卵数

投与量 (IU)	排 卵 数 (カッコ内は注射から排卵までの日数)					平均±S.E.
	66*	64*	59	58*	54	
30	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	60.2±2.2
60	120 (4)	107 (5)	75 (4)	62 (4)	58 (5)	84.4±12.4
90	127* (5)	100 (5)	96* (5)	92* (5)	92 (5)	101.4±6.6
120	96 (5)	73 (5)	68 (5)	67 (5)	63 (5)	73.4±5.9
150	110 (5)	68 (5)	67 (5)	56 (5)	28 (5)	65.8±13.2
180	56 (6)	2 (6)	0*	0*	0*	11.6±11.1

注：*印は卵巣組織を観察した個体

の注射では5日のものが見られ(5例中2例)、90ないし150IU の注射ではすべての動物が5日に延びていた。180 IU の注射では5例中3例が排卵せず、排卵した2例は排卵まで6日を要していた。

排卵数は、PMS を30IU 注射した動物では平均60.2個であったが、投与量をふやすとその数も増加し、90IU 注射で最高の101.4個を示した。しかし、PMS を120IU 以上注射すると排卵数は減少し、180IU 注射では全く排卵しない動物も現われ、平均で11.6個になった。これらの排卵数を Duncan の同時多重比較検定法で処理したところ、30IU と90IU の間、90IU と150IU の間および90IU と180IU の間には5%水準で有意差が認められた。

2. 卵巣の組織所見

未成熟ハムスターに多量の PMS を投与すると排卵数が著しく低下することが明らかとなったので、引き続き、無注射、30IU 注射、90IU 注射および180IU 注射のハムスターの中からそれぞれ3例ずつ選んで卵巣の組織を観察した。

その結果、これらの卵巣に次のような組織学的特徴が見られた。

無注射のハムスターの卵巣には小型の卵胞が多数含まれていたが、グラーフ卵胞は少数存在したにすぎなかった(図1)。PMS を30IU 注射したハムスターの卵巣には黄体が多数含まれており、その間に小型卵胞が存在していた(図2)。黄体は腔が広く、黄体細胞の増殖は不完全であった。PMS を90IU 注射した動物の卵巣には、新黄体のほか、卵子を含んだまま黄体化した閉鎖黄体が多数見られた(図3、4)。閉鎖黄体の中には腔内に出血を伴ったいわゆる血胞もかなり観察された(図5)。

表 2 無注射および PMS 注射未成熟ハムスター卵巣 (左側のみ) の卵胞数と黄体数

投与量 (IU)	No.	二次卵胞		グラーフ卵胞			閉鎖卵胞	閉鎖黄体	新黄体	排卵数
		~0.24mm	0.25~	~0.37	0.38~0.41	0.42~				
無注射	1	411	0	0	0	10	0	1	0	—
	2	542	4	0	0	5	0	0	0	—
	3	378	6	1	2	12	0	0	1	—
	平均	443.7	5.0	0.3	0.7	9.0	0	0.3	0.3	—
30	4	472	4	0	0	0	0	1 (1)	33	32
	5	570	1	0	0	0	1	12 (11)	22	32
	6	535	1	1	1	0	0	13 (13)	28	39
	平均	525.7	2.0	0.3	0.3	0	0.3	8.7(8.3)	27.7	34.2
90	7	465	0	0	0	0	24	41 (20)	78	50
	8	308	4	0	0	0	35	33 (23)	45	53
	9	489	4	0	0	0	30	26 (6)	71	62
	平均	420.7	2.7	0	0	0	29.7	33.7(16.3)	64.7	55.0
180	10	449	2	0	0	0	27	69 (47)	0	0
	11	433	12	0	0	0	24	93 (74)	4	0
	12	483	0	0	0	0	30	64 (38)	11	0
	平均	455.0	4.7	0	0	0	27.0	75.3(53.0)	5.0	0

注: () 内の数字は血胞数

PMS を180IU 注射したものには、閉鎖黄体が多数含まれており、90IU 注射のものに比べて血胞の割合が多かった (図6)。PMS を90IU および180IU 注射したものの卵巣には閉鎖卵胞も多く認められた (図7)。

いずれの卵巣にもみられた二次卵胞は、直径0.24mm 以下のものが顆粒層細胞2~11層、0.25mm 以上のものが9~15層であった。また、グラーフ卵胞はいずれも卵胞腔の狭いもので、0.37mm 以下のものは顆粒層細胞が10~17層、0.38~0.41mm のものは11~19層、0.42mm 以上のものは12~18層であった。なお、これらの卵胞には多卵性のものがしばしば観察された (図8)。

3. 卵胞数と黄体数

次に、卵巣に含まれている上記の卵胞や黄体の数を連続切片により算定して、無注射ならびに各投与量間と比較してみた。

表2から明らかなように、二次卵胞の数は無注射の動物とPMS を注射した動物の間に大きな差は認められなかった。グラーフ卵胞は無注射の動物の卵巣には10個程度含まれており、その大部分は直径0.42mm 以上のものであった。しかし、PMS を注射した動物ではグラーフ卵胞は無くなっていった。閉鎖卵胞は無注射と30IU 注射のものにはごくわずかであったが、90IU と180IU を注

射したのものには多数出現した。

閉鎖黄体は無注射のハムスターにはほとんど見られなかったが、PMS を注射すると出現し、その数は投与量が高いものほど多くなっていた。また、閉鎖黄体のうち、出血を伴ったいわゆる血胞もPMS の投与量が高いものほど多くなっていた。新黄体は無注射のハムスターにはほとんど無く、180IU 注射のものにもわずかしか見られなかったが、30IU 注射と90IU 注射のハムスターには多数出現し、その数は後者が優っていた。

考 察

1) PMS の多量投与による排卵日の延長について

Greenwald⁹⁾によると、成熟ハムスターにPMS を30IU 注射してから排卵が起こるまでの日数は4日または5日で、60IU 注射した場合には全てが5日であったという。また、橋詰ら⁷⁾は、PMS 30IU では全例4日であったが、投与量を増すと日数が延長し、90IU 注射した場合は5日または6日になったと報告している。

本実験の未成熟ハムスターにおいても、PMS を注射してから排卵が起こるまでの日数は、PMS の投与量を増すと、成熟雌の場合と同様に延長される傾向が見られた。これは、おそらく、量が増すとPMS のもつLH

作用が働き直後に一旦排卵させ、黄体を作ってしまうこと、さらに強引に発育させられた卵胞の閉鎖、黄体化が一部先行して起こることによると考えられる。

2) PMS の多量投与による排卵数の低下について

Bodemer ら⁸⁾は36日齢の未成熟ハムスターに PMS を10ないし80IU 注射した後 HCG を20IU 注射して排卵数を調べ、PMS を20IU 注射して平均33個、80IU 注射して平均52個の排卵数を得ており、PMS の投与量の増加に従って排卵数も増えるとしている。しかしながら、さらに高単位の PMS を注射して排卵数を調べた報告は見られない。本実験において、PMS の90IU 投与までは排卵数が増加したが、120IU 以上の投与では著しく減少し、180IU では全く排卵しない個体までみられた。このことから、ハムスターにおいても、マウスなどと同様^{2,4)} over dose が存在した。

本実験の組織所見によると、無注射と30IU 注射のハムスターの卵巣では閉鎖卵胞はほとんどみられなかつたが、90IU と180IU 注射した動物では多数出現し、閉鎖黄体も PMS の投与量が多くなると増加した。特に閉鎖黄体は180IU 注射により著しい増加を示した。これらのことから、PMS の多量投与は多数の卵胞を発育させるが、その大部分は閉鎖の運命にあり、排卵数の低下や極端な場合に排卵の停止を起こすものと思われる。

PMS の過剰投与により多数の閉鎖黄体や閉鎖卵胞が形成されることは、マウス⁹⁾、ラット⁹⁾ などでも報告されている。

なお、本実験において、いずれの個体も卵管内卵子数でみた排卵数と黄体数が一致しなかつた。排卵数が黄体数より多いものは卵巣内にしばしば認められた多卵性卵胞の排卵が原因と思われる。また、排卵数より黄体数が多いものは、マウスなどでいわれているように¹⁰⁾、PMS 注射の直後に PMS のもつ LH 作用で排卵させられたためと推察される。本実験では直後の排卵の有無はたしかめていないが、推定通りとすると、排卵日の延長を説明する一つの根拠となるように思われる。

文 献

- 1) 佐久間勇次, 石島芳郎: 哺乳動物の卵子 (7), 排卵と過排卵. 畜産の研究, 29: 1003, 1975.
- 2) Wilson, E. D. & Zarrow, M. X.: Comparison of superovulation in the immature mouse and rat. J. Reprod. Fert., 3: 148, 1962.
- 3) 佐伯祐式, 秋田富士, 村上一雄, 神部昌行: 妊馬血清性腺刺激ホルモン (PMS) および胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG) 共用による幼若マウスの排卵誘起. 家畜繁殖誌, 11: 127, 1966.
- 4) 伊藤雅夫, 横尾芳夫, 関秀夫, 荻島浩, 野入五

男, 石川明芳: 過排卵処置マウスにおける PMS および HCG の投与量と排卵数の関係. 日大医誌, 35: 117, 1975.

- 5) 今井俊武, 笹本修司, 鈴木俊郎: 性腺刺激ホルモン (PMS 及び HCG) 投与幼若マウス卵巣の組織学的研究 (第2報). 家畜繁殖誌, 10: 114, 1965.
- 6) Greenwald, G. S.: Analysis of superovulation in the adult hamster. Endocrinology, 71: 378, 1962.
- 7) 橋詰良一, 伊藤雅夫, 石島芳郎, 平林忠: ハムスターの過排卵誘起と採卵. ホト臨床, 22: 1185, 1974.
- 8) Bodemer, C. W., Rumery, R. E. & Blandau, R. J.: Studies on induced ovulation in the intact immature hamster. Fertil. Steril., 10: 350, 1959.
- 9) Rowlands, I. W. & Williams, P. C.: Comparative activity of the gonadotrophins in horse pituitary gland and in pregnant mare's serum. J. Endocrin., 2: 380, 1940.
- 10) 伊藤雅夫, 北徳, 猪貴義: 幼若マウスの排卵誘起における PMS 投与量と排卵時間の関係. 日畜会第63回大会講演要旨, 41, 1974.

The effect of a large quantity of PMS administered in Immature hamsters on their ovulation and ovarian tissues

Yoshiro Ishijima

Department of Zootechnical Science, Tokyo University of Agriculture

Sueo Niimura and Kazuo Ishida

Department of Animal Husbandry, Faculty of Agriculture, Niigata University

Immature golden hamsters, 30 days of age, were divided into five groups, each to get different amount of PMS injection, namely 30, 60, 90, 120, 150 and 180 IU, and the length of time the different amount of PMS injection induced ovulation was measured by number of days, also, histological observation of ovaries was done using hamsters which got 0, 30, 90 or 180 IU of PMS injection. The results obtained were as follows.

- 1) The number of days the injection of 30 IU of PMS to induce ovulation was 4, that of 60 IU 4 or 5 days, that of 90, 120 or 150 IU was 5, and that of 180 IU 6, though in some animals ovulation never occurred with 180 IU PMS treatment.
- 2) The number of ovulated eggs increased as the amount of PMS injection increased, reaching the maximum of 101.4 eggs on an average with

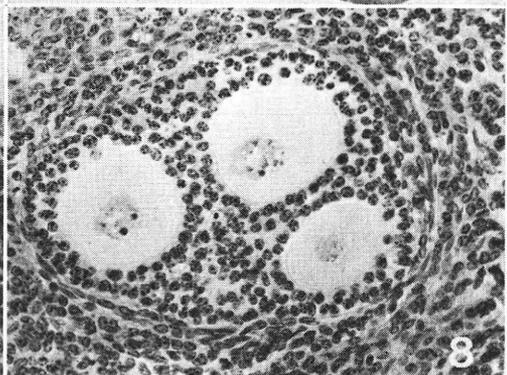
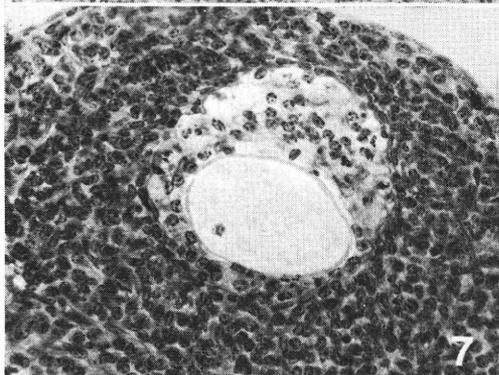
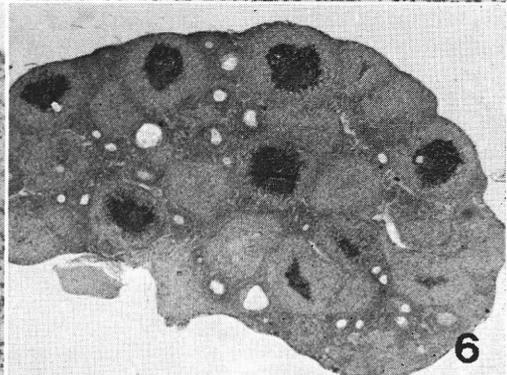
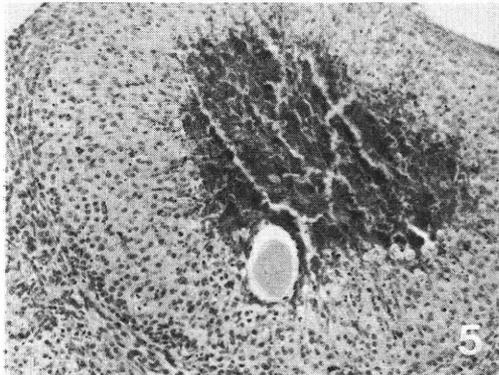
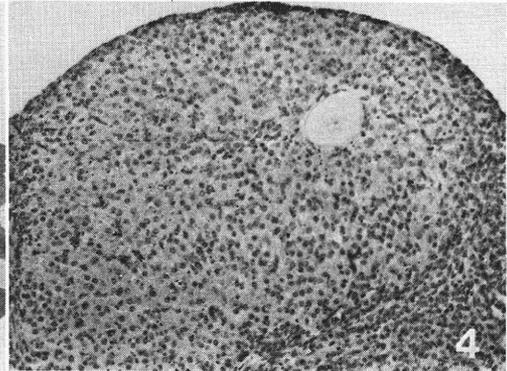
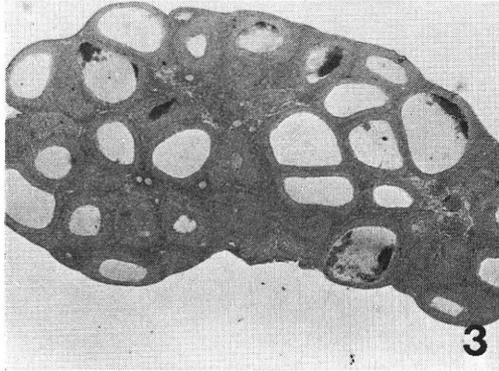
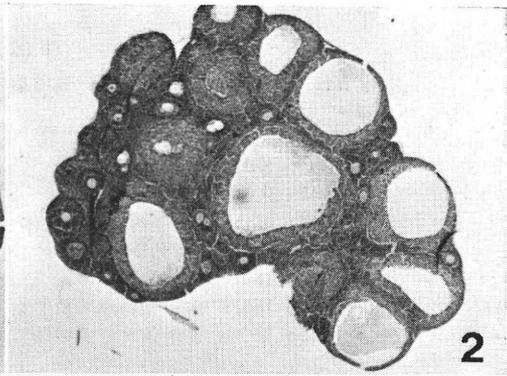
90 IU of such treatment, but the number of eggs remarkably decreased with 120 IU and even less with 180 IU to induce the ovulation of only 11.6 eggs on an average.

3) PMS injections necessarily induced the existence of egg-containing corpora lutea and atretic follicles, aside from that of corpora lutea after ovulation in the immature hamster ovaries. In such ovaries, the remaining ovarian follicles were quite small in size; the proliferation of luteal cells in the corpora lutea both with and without eggs was incomplete; hemorrhage was seen in the central cavities of some corpora lutea with eggs.

4) There was no difference in the number of

secondary follicles between non-treated and PMS-injected hamsters. No Graafian follicles were seen in the ovaries of PMS-injected animals, while such certainly existed in the ovaries of non-treated ones, as was expected. Egg-containing corpora lutea and atretic follicles were especially abundant in the ovaries of animals treated with 180 IU of PMS, suggesting that the fall or stoppage of ovulation with a large quantity of PMS administration such as 120 or 180 IU into immature hamsters was caused by the formation of many corpora lutea and atretic follicles, each of both types containing eggs that failed to be ovulated.

(受付: 昭和54年5月31日)



付 図 説 明

写真はすべて未成熟ハムスターの卵巢のヘマトキシリン・エオジン染色標本である。

- 図 1 無注射動物の卵巢 ×12
- 図 2 PMS 30IU 注射動物の卵巢 ×10
- 図 3 PMS 90IU 注射動物の卵巢 ×7
- 図 4 PMS 90IU 注射動物の閉鎖黄体 ×100
- 図 5 PMS 90IU 注射動物の血胞 ×100
- 図 6 PMS 180IU 注射動物の卵巢 ×10
- 図 7 PMS 180IU 注射動物の閉鎖卵胞 ×250
- 図 8 PMS 180IU 注射動物の多卵性二次卵胞 ×250

Gravigard (Cu-7) の臨床成績について

Clinical Study on Gravigard (Cu-7)

倉智 敬一 (大阪大学産婦人科, 世話人)

杉本 修 (大阪医科大学産婦人科, 世話人)

藤本征一郎 (北海道大学産婦人科, 集計責任者)

一戸喜兵衛 (北海道大学産婦人科)

蜂屋 祥一, 楠原 浩二

(東京慈恵会医科大学産婦人科)

友田 豊, 中西 勉

(名古屋大学産婦人科)

藤本 昭 (大阪医科大学産婦人科)

榎木 勇, 寺西 二郎

(関西医科大学産婦人科)

久 靖男 (大阪大学産婦人科)

東條 伸平, 武木田博祐

(神戸大学産婦人科)

高橋 久寿 (徳島大学産婦人科)

鳥越 正, 円谷 一雄

(山口大学産婦人科)

前山 昌男, 八木 剛志

(熊本大学産婦人科)

新しい銅附加 IUD である Gravigard の有用性を10大学が協同して検討した。昭和51年3月より53年8月までの2年6カ月にわたり397名の婦人(総累積婦人月数4757.5)に Gravigard を装着し, Tietze-Lewit の生命表より累積中止率を算出した。16カ月の使用における正味の累積中止率は100婦人当り, 偶発妊娠3.8, 自然脱出3.2, 出血または疼痛による除去5.7, その他の医学的理由による除去2.7, 計画妊娠による除去3.4, 他の個人的理由による除去3.9であり, 総中止率22.7, 継続率77.3であつた。

装着後の月経異常, 自覚症状, 他覚症状の発現率は, 他の IUD と比較して遜色はない。しかも IUD 本体が小さく, 挿入器(外径3mm)が細く, 弾力性があるため挿入が簡単で挿入時の患者の訴えは少なかつた。除去についても, 操作の簡単な例がほとんどであり, 除去時の患者の訴えはほとんどみられなかつた。

以上の成績から本 IUD は小型化に成功した有用な IUD と考えられる。

はじめに

子宮内避妊器具 (Intrauterine device, IUD) の作用機序には諸説がある。子宮内膜との接触面積が広い程避妊効果がたかい反面, サイズが大きくなる程, また子宮内膜に接触する表面積が大きい程, 副作用の頻度が高く, 除去率を上昇させることになる^{1,2)}。

従つて, 最小の表面積で最大の避妊効果をあげ, 副作用の出現頻度を許容される範囲内で減少させることが重要である。この目的のために各種の IUD が考案, 試作され臨床的に検討されてきた。その1つに銅附加 IUD (Cu-IUD) がある。

Cu-IUD は1968年に Zipper ら³⁾がウサギで, 銅, 亜鉛の着床阻止作用をはじめて報告し, また小型のプラスチック製 IUD に銅線をコイル状に巻きつけたものを試験して妊娠率の著しい減少を観察した。その後, Ta-

tum (1972)⁴⁾をはじめ多くの臨床成績が報告され, 広くその有用性が確認されている。わが国においても Cu-7^{5,7,8)} および Cu-T⁹⁾ についての報告がある。

今回われわれは, Gravigard (Cu-7) の有用性を10大学が協同して追跡調査しえたので, その臨床成績を若干の基礎的検査成績と合わせて報告する。

試験方法

1. 対象

IUD による避妊を希望する健康婦人で, 年齢は20歳以上調査に必要な定期検診に通院可能であり, 原則として以下の除外条件に該当しないもの397例を対象とした。その背景を表1に示す。

除外条件

- ①妊娠あるいはその疑いのあるもの。
- ②子宮および付属器に良性または悪性腫瘍のあるもの。

表 1 装着者の背景(397例)

年 齢	20~24	34(8.6)	月 経 歴	周 期	順	338(85.1)				
	25~29	166(41.8)			不順	59(14.9)				
	30~34	109(27.5)			血 量	少	39(9.8)			
	35~39	69(17.4)				中	327(82.4)			
	40~	19(4.7)				多	31(7.8)			
妊 娠 歴	0 回	14(3.5)	他 所 見	子 宮	位置異常	なし	353(88.9)			
	1 回	92(23.2)				あり	後屈	41(10.3)		
	2 回	200(50.4)				その他	3(0.8)			
	3 回	78(19.6)			腔 長	小 (6.0~6.5cm)	5(1.3)			
	4 回	13(3.3)				中 (6.5~7.5cm)	348(87.6)			
	5 回以上	0(0)				大 (7.5cm 以上)	44(11.1)			
	娠 産 歴	0 回			326(82.1)	付 属 器	正 常	386(97.2)		
		1 回			56(14.1)		異 常	11(2.8)		
		自然流産回数 2 回			12(3.0)		頸 管	陳旧性頸管裂傷	なし	371(93.5)
		3 回			2(0.5)				あり	26(6.5)
4 回		1(0.3)	その他外子宮口開大	なし	374(94.2)					
5 回以上	0	あり		23(5.8)						
歴	0 回	208(52.4)	頸 管	頸管分泌異常	なし	393(99.0)				
	1 回	108(27.2)			あり	4(1.0)				
	人工流産回数 2 回	45(11.3)		子宮腔部ピラン	なし	204(51.4)				
	3 回	22(5.5)			あり	193(48.6)				
	4 回	8(2.0)		腔内容	正 常	394(99.2)				
	5 回以上	6(1.6)			異 常	3(0.8)				
IUD または OC による 避妊歴	IUD	106(26.7)	最終分娩後6カ月以内に装着したもの			83(20.9)				
	O C	41(10.3)	() : 397総例数に対する割合%							
	IUD+OC	9(2.3)								
	なし	241(60.7)								

の、あるいはその疑いのあるもの、

③子宮奇形、高度の子宮位置異常のあるもの、

④子宮發育不全（子宮腔長6.0cm 未満のもの）

⑤頸管無力症（その既往のあるものを含む）

⑥骨盤内感染、付属器炎、子宮内膜炎、急性または亜急性頸管炎のあるもの、及びそれらの疑いのあるもの、あるいは骨盤内感染を繰り返した既応のあるもの、

⑦出血性素因を有するもの、

2. 調査方法

(1) 調査機関ならびに追跡期間

表記10大学およびその関連施設を含み計32機関で調査が行われた。

挿入を担当した医師数は約50名（経験年数1~34年）である。

追跡期間は昭和51年3月から開始して、53年8月31日を cut-off date とした30カ月間にわたる。

(2) 装着時期ならびに挿入方法

卵胞期に装着する目的で、月経開始後10日以内に挿入することを原則とした。流産後ならびに他の避妊法からきりかえる場合も月経後の同様の時期に挿入した。分娩後は2カ月後を原則とした。分娩後6カ月以内に装着したもの83例のうち68例は再潮確認後挿入された。その他の15例のうち8例は装着後1カ月以内に月経再来をみ、2例は装着1カ月後に除去され、また1例は装着後13日目に自然脱出した。

挿入方法は pull out 法（166例、41.8%）と push in 法（231例、58.2%）の両法を術者の好みに応じて選択した。

(3) 追跡調査方法

追跡調査は、対象婦人を挿入後1カ月、3カ月、6カ月、12カ月、それ以後6カ月目ごとに来院させることを原則として行った。

(4) 除去の条件

IUD の除去の条件として以下の項目を設定し、これらに該当する場合は IUD を除去した。

- ①副作用が著明に認められた場合（患者の訴え、ないしは除去希望を重視）。
- ②不完全脱出（下降）を認めた場合。
- ③担当医が除去の必要性を認めた場合。
- ④調査を終了した場合（今回は原則として12カ月を調査期間とした）。

3. 有効性の判定

本 IUD の有効性の判定は、Tietze & Lewit (1973)⁹⁾ の生命表より算出した中止事項の正味の累積中止率 (net cumulative termination rate), および総合累積中止率 (gross cumulative termination rate) 等によつた。

試験成績

昭和53年8月31日を cut-off date とした装着期間、装着数と婦人月数の推移を表2に示す。総装着者数 397 例（12カ月以上の追跡例286例、最長装着期間26カ月）、総累積婦人月数4757.5であり、これらの対象のもとに算出した正味の累積中止率および総合累積中止率（表3、表4）から本 IUD の有効性を検討した。

1. 中止症例の検討

装着期間別の中止症例数を本 IUD の使用に関係のあるものと、無関係なものに区分して表5に示した。

本 IUD の使用に関係のある中止の内訳は、偶発妊娠13例、自然脱出13例、出血または疼痛による除去19例、その他の医学的理由による除去9例、計画妊娠（妊娠希望）による除去12例、その他の患者側の個人的理由による除去13例の計79例であつた。

一方、使用に関係のない中止は、研究終了に伴う医師の選択による除去120例、追跡不能20例の計140例であつた。

表 2 装着数と婦人月数

装着期間	装着数	婦人月数
1カ月	397	386
2	375	363.5
3	352	347.5
4	343	340.5
5	338	337.0
6	336	331.0(2105.5)
7	326	321.0
8	316	311.5
9	307	303.5
10	300	297.5
11	295	290.5
12	286	264.5(3894.0)
13	241	210.0
14	177	161.0
15	145	127.5
16	110	100.0(4492.5)
17	90	80.5
18	71	62.5
19	54	46.0
20	38	30.0
21	22	17.0
22	12	11.0
23	10	8.5
24	7	6
25	5	3
26	1	0.5
27	0	0
合計		4757.5

表 3 正味の累積中止率

中止の種類	6カ月			12カ月			16カ月			
	中止率 %	LL	UL	中止率 %	LL	UL	中止率 %	LL	UL	
妊娠	1.8	0.7	3.8	3.3	1.4	5.2	3.8	1.7	5.9	
自然脱出	2.6	1.2	4.7	3.2	1.4	5.0	3.2	1.4	5.0	
除去	出血/疼痛	2.9	1.2	4.5	4.6	2.4	6.7	5.7	3.2	8.3
	他の医学的理由	1.3	0.4	3.0	2.2	1.0	4.2	2.7	1.2	5.0
	計画妊娠	0.3	0.0	1.5	1.4	0.5	3.3	3.4	1.6	6.4
	他の個人的理由	1.9	0.7	3.8	2.7	1.3	5.0	3.9	1.8	6.0
総中止率	10.8	7.5	13.8	17.4	13.4	21.3	22.7	18	27.2	
継続率	89.2	86.2	92.5	82.6	78.7	86.6	77.3	72.8	82.0	

LL : 95%信頼限界 下限(%) UL : 95%信頼限界 上限(%)

表 4 総合累積中止率

中止の種類		6 カ月			12 カ月			16 カ月		
		中止率 %	LL	UL	中止率 %	LL	UL	中止率 %	LL	UL
妊 娠		2.0	0.8	4.0	3.9	1.6	5.7	4.2	1.9	6.5
自 然 脱 出		2.7	1.3	4.9	3.3	1.4	5.2	3.3	1.4	5.2
除 去	出 血 / 疼 痛	2.9	1.2	4.7	4.9	2.6	7.2	6.3	3.5	9.0
	他の医学的理由	1.3	0.4	3.1	2.3	1.0	4.6	2.9	1.4	5.6
	計 画 妊 娠	0.3	0.0	1.5	1.6	0.5	3.8	4.0	1.8	7.5
	他の個人的理由	2.0	0.8	4.1	3.0	1.4	5.4	4.3	2.0	6.7
追 跡 不 能		5.1	2.8	7.4	5.4	3.1	7.8	5.4	3.1	7.8

LL : 95%信頼限界 下限(%) UL : 95%信頼限界 上限(%)

表 5 中止症例の検討

装着期間	Gravigard の使用に関係のある中止							Gravigard の使用に無関係な中止				
	妊娠	自然 脱出	除 去				小 計	医師の 選択に よる除 去	観 察 放 棄	追 跡 不 能	小 計	合 計
			出 血 / 疼 痛	他の医学 的理由	計 画 妊 娠	他の個人 的理由						
1カ月	1	6	6	2			15			5	5	20
2 "	2	1	2	2	1	4	12			7	7	19
3 "	2	2	1	1			6			2	2	8
4 "	1		1				2			2	2	4
5 "						1	1			1	1	2
6 "	1	1	1			2	5			2	2	7
7 "	1		1	1			3			1	1	4
8 "	2	1		1	1		5					5
9 "			2		2	1	5					5
10 "			1			1	2	1			1	3
11 "		1	2			1	4	2			2	6
12 "	2			1	1		4	17			17	21
13 "			1		3	3	7	24			24	31
14 "	1			1			2	17			17	19
15 "								14			14	14
16 "			1		1		2	11			11	13
17 "		1					1	9			9	10
18 "								8			8	8
19 "								6			6	6
20 "					1		1	5			5	6
21 "					1		1	3			3	4
22 "					1		1	1			1	2
23 "								1			1	1
24 "												
25 "								1			1	1
合 計	13	13	19	9	12	13	79	120	0	20	140	219

表 6 妊娠例の検討(13例)

年 齢	20~24	4(11.8)	他	子	位置異常 { なし あり { 後 屈 { その 他	12(3.4)			
	25~29	5(3.0)				1(2.4)			
	30~34	2(1.8)				0			
	35~39	2(2.9)				0			
	40~	0				11(3.2)			
妊 娠 歴	0 回	1(7.1)	見	宮	腔 長 { 小 (6.0~6.5cm) { 中 (6.5~7.5cm) { 大 (7.5cm 以上)	13(3.4)			
	1 回	2(2.2)				0			
	2 回	8(4.0)				11(3.0)			
	3 回	2(2.6)				2(7.7)			
	4 回	0				11(2.9)			
	5 回以上	0				2(8.7)			
	出 産 回 数	0 回				12(3.7)	頸	陳 旧 性 頸 管 裂 傷 { なし { あり	13(3.3)
		1 回				0			0
		2 回				1(8.3)			13(3.3)
		3 回				0			0
4 回		0	4(2.0)						
自 然 流 産 回 数	0 回	12(3.7)	管	頸 管 分 泌 異 常 { なし { あり	9(4.7)				
	1 回	0			0				
	2 回	1(8.3)			13(3.3)				
	3 回	0			0				
	4 回	0			4(2.0)				
5 回以上	0 回	12(3.7)	腔 内 容	正 常 異 常	13(3.3)				
	1 回	0			0				
	2 回	1(8.3)			13(3.3)				
	3 回	0			0				
	4 回	0			4(2.0)				
5 回以上	0 回	12(3.7)	挿 入 方 法	Push in Pull out	9(3.9)				
	1 回	0			4(2.4)				
	2 回	1(8.3)			2 カ月 10				
	3 回	0			3 カ月 3				
	4 回	0			1(12.5)	妊 娠 経 過 の 異 常	な し 12 あ り 1(不全流産)		
5 回以上	0 回	12(3.7)	妊 娠 歴	な し	0				
	1 回	0			子宮 内 妊 娠 13				
	2 回	1(8.3)			子宮 外 妊 娠 0				
	3 回	0			装 着 中 の 妊 娠 8*				
	4 回	0			自 然 脱 出 後 の 妊 娠 5				
5 回以上	0 回	12(3.7)	IUD または OC による 避 妊 歴	IUD OC IUD+OC なし	0				
	1 回	0			子宮 穿 孔 に よ る 妊 娠 0				
	2 回	1(8.3)			* うち 2 例 は 除 去 後 妊 娠 継 続 し 正 常 分 娩 に いた る。 ① 正 常 児 ・ 女 児 3740 g ② 正 常 児 ・ 男 児 3820 g				
	3 回	0			順 12(3.6)				
	4 回	0			不 順 1(1.7)				
5 回以上	0 回	12(3.7)	月 経 歴	周 期 { 順 { 不 順	0				
	1 回	0			少 0				
	2 回	1(8.3)			中 13(4.0)				
	3 回	0			多 0				
	4 回	0			な し 8(3.0)				
5 回以上	0 回	12(3.7)	月 経 時 障 害 { なし { あり	5(3.9)					
	1 回	0		0					
	2 回	1(8.3)		0					
	3 回	0		0					
	4 回	0		0					

() 内は 397 例の背景因子の内訳に対する割合：%

た。

(1) 妊娠症例の検討

偶発妊娠は397例中13例に認められ、生命表によつて算出した偶発妊娠の発現状況は、6カ月1.8、12カ月3.3、16カ月3.8であつた(表3)。13例の内訳は表6に示す通り IUD 装着中の妊娠8例、脱出後妊娠(脱出に気づかずに妊娠したもの)5例であり、装着12カ月以内に多くみられた。初産婦は1例のみであつた。また、子宮外妊娠

例はなく、装着中妊娠8例中1例のみ自然流産をおこした。他の7例は妊娠経過に異常なく、特にそのうちの2例は妊娠継続をつよく希望したため慎重に IUD を除去して妊娠を継続させ、それぞれ正常児を満期分娩した。すなわち、13例の妊娠経過は満期産2例、自然流産1例、人工妊娠中絶10例であつた。

(2) 脱出症例の検討

下降(不完全脱出)および自然脱出(完全脱出)症例

13例のうち9例は、装着後3カ月以内に認められ(表5), 脱出率は6カ月2.6, 12カ月3.2, 16カ月3.2であった(表3).

挿入方法による脱出率の相違はなく, 全例経産婦で挿入操作が容易であった. また, 13例中6例は挿入前に月経痛が強度であった.

(3) 出血または疼痛による中止症例の検討

IUD による直接的症状である出血または疼痛による除去症例は19例みられ, その除去の発現状況は装着後6カ月2.9, 12カ月4.6, 16カ月5.7であり(表3), 装着後6カ月以内の除去は19例中11例であった(表5).

(4) 他の医学的理由による中止症例の検討

出血または疼痛以外の医学的理由による除去は, ほとんどが月経異常(主として過多月経, 月経期間延長, 月経痛)によるものであり, 9例認められた. そのうち5例は装着後3カ月以内に観察され除去している(表5). その除去率は, 6カ月1.3, 12カ月2.2, 16カ月2.7であった(表3).

(5) 計画妊娠による中止症例の検討

妊娠を希望したために除去した症例は12例あったが,

そのうちの4例は装着後9カ月以内の除去を希望した. 8例はいずれも装着後12カ月以降に妊娠を希望して除去をうけた(表5).

(6) 他の個人的理由による除去症例の検討

以上に述べた中止理由以外で, 患者側の個人的理由で除去した症例は13例あった(表5). そのうち2例は本IUDの尾部(tail thread)を誤って引いて自ら除去したもの, 3例は配偶者の異物感のために除去に至った例であり, 他の8例はそれ以上の装着の必要性がなくなつたため(多くは離婚, 別居等)に除去された.

2. 装着中の月経異常, 自覚症状, 他覚症状の発現について(表7, 表8)

(1) 装着中の月経異常の発現

表7に示すごとく月経期間の延長と経血量の増加が認められた. これらはIUDの副作用として一般的なものであり, 月経開始前の2~4日間にわたり少しずつ増量するspottingがあり, その後月経に移行する. われわれの症例においても, このような症状が1カ月後にはそれぞれ397例中26.9%, 21.2%にみられたが, 3カ月以後はほぼ半減ないし1/3に減少した.

表7 装着中の月経異常と自覚異常

項 目	1カ月目		3カ月目		6カ月目		12カ月目		15カ月目		18カ月目			
	継続数	397	継続数	336	継続数	336	継続数	286	継続数	145	継続数	71		
月 経 異 常	月 経 周 期	不 変	343	86.4	326	92.6	317	94.3	270	94.4	140	96.6	68	95.8
		短 縮	43	10.8	16	4.5	7	2.1	6	2.1	3	2.1	1	1.4
		延 長	11	2.8	10	2.9	12	3.6	10	3.5	2	1.3	2	2.8
	月 経 期 間	不 短	289	72.8	309	87.8	283	84.2	248	86.7	117	80.7	64	90.1
延 縮		1	0.3	—	—	2	0.6	2	0.7	—	—	—	—	
延 長		107	26.9	43	12.2	51	15.2	36	12.6	28	19.3	7	9.9	
経 血 量	不 減	307	77.3	323	91.8	297	88.4	262	91.6	133	91.7	61	85.9	
	増 加	6	1.5	7	2.0	9	2.7	11	3.9	—	—	1	1.4	
月 経 時 障 害	な し (不 変)	371	93.5	335	95.2	324	96.4	280	97.9	142	97.9	69	97.2	
	あ り (発 現)	26	6.5	17	4.8	12	3.6	6	2.1	3	2.1	2	2.8	
自 覚 異 常	出 血	な し	314	79.1	321	91.2	299	89.0	268	93.7	136	93.8	69	97.2
		あ り	83	20.9	31	8.8	37	11.0	18	6.3	9	6.2	2	2.8
	下 腹 痛	な し	376	94.7	345	98.0	328	97.6	279	97.6	142	97.9	70	98.6
		あ り	21	5.3	7	2.0	8	2.4	7	2.4	3	2.1	1	1.4
腰 痛	な し	387	97.5	340	96.6	326	97.0	283	99.0	140	96.6	68	95.8	
	あ り	10	2.5	12	3.4	10	3.0	3	1.0	5	3.4	3	4.2	
帯 下 増 加	な し	356	89.7	322	91.5	311	92.6	268	93.7	137	94.5	66	93.0	
	あ り	41	10.3	30	8.5	25	7.4	18	6.3	8	5.5	5	7.0	

左: 数, 右: %

表 8 他覚症状の発現頻度とその内訳

発現症例数 (頻度)	内 訳 例 数(重複例を含む)					
	内性器感染	子宮圧痛	付属器圧痛	外子宮口開大	頸管分泌異常 (頸管炎など)	腔内容異常 (膣炎など)
38(人)／397(人) (9.6%)	0 (0%)	9 (2.3%)	6 (1.5%)	6 (1.5%)	9 (2.3%)	20 (5.0%)

表 9 挿入操作の難易と術直後の装着者の訴え

挿入 方法	例 数	操 作			処 置 の 有 無				術 後 の 訴 え								
		易	やや 難	難	無処置	頸管拡張		麻 酔		な し	あ り	内 訳					
						経産	未経産	経産	未経産			出 血	疼 痛	腰 痛			
														軽	重	軽	重
Push in	231 (58.2)	221 (95.7)	2 (0.9)	8 (3.4)	227 (98.2)	2	2	0	0	204 (88.3)	27 (11.7)	21	1	17	2	5	1
Pull out	166 (41.8)	160 (96.4)	0	6 (3.6)	163 (98.2)	1	2	0	0	143 (86.1)	23 (13.9)	20	0	12	1	1	1
合 計	397	381 (96.0)	2 (0.5)	14 (3.5)	390 (98.2)	3	4	0	0	347 (87.4)	50 (12.6)	41	1	29	3	6	2

() : %

(2) 装着中の自覚症状の発現

装着後1カ月までは、早期症状として不正出血、帯下の増加を訴えるものがそれぞれ20.9%、10.3%あつたが3カ月以降には減少した(表7)。

(3) 装着中の他覚症状の発現

表8に各症状の発現数を実数で示す。重複例を含むため、症例数としては38例(9.6%)であつた。しかしこれらの症例のためIUDの除去を必要としたものはない。

3. 装着中の配偶者の訴え

性交時の異物感などの配偶者からの訴えは24例(6.0%)にあり、前述のごとくそのうち3例は除去に至つたが、21例は尾部を短く切断するなどして装着を継続した。

4. 挿入・除去操作の難易と装着者の訴え

挿入器(Insertor)とIUDの本体が細いために挿入が容易であり、挿入時疼痛は軽いか、ほとんど無いのが本IUDの特徴といえる。また除去も大部分において容易であつた。

(1) 挿入操作の難易と術直後の装着者の訴え

表9に示すごとく挿入方法による差はなく、頸管拡張を必要としたものは全体で7例(1.8%)にすぎなかつた。

また、挿入直後の出血、疼痛、腰痛などは軽度で、全体で50例(12.6%)と比較的少なかつた。

これらの症例の発現は挿入方法によつて差がなかつた。

(2) 除去操作の難易と術直後の訴え

尾部(tail)を引いて除去する際の抵抗の強弱により、その操作のおおよその難易を3段階に区分した。表10に示したごとく、装着中の妊娠のために人工妊娠中絶術をうけた4例を除外すると除去操作の「難」であつたものはわずか2例であつた。これらはtailが短いために子宮頸管を拡張して鉗子で除去した。従つて他のIUDと比較して除去操作は、より簡便かつより安全であつた。

また、除去直後の訴えは、他のIUDに比して非常に少ない。除去時に頸管拡張を必要とした2例はいずれも出血と疼痛を訴えた。IUDの変形は、研究終了に伴い13カ月、18カ月後に除去された2例において縦軸の「く」の字型の屈曲と縦軸横軸接合部の開大をそれぞれ認めたが、除去操作はこれら2症例においても容易であつた。

5. 子宮鏡検査所見

少数例に除去直前にヒステロスコープを行った。

挿入期間に関係なく子宮内膜は正常の月経周期性変化を示した。ただIUDとの接触部分はIUDの外形に応じた圧痕を認め、子宮内膜の発育が阻害されていることが分つた。圧痕の深さは、銅附加部分においても特別の所見を示さなかつた。

銅線の表面には、挿入後2~3周期ごろから白色がか

表 10 除去操作の難易と術直後の訴えおよび Gravigard の変形

例 数	操 作			処 置				術 後 の 訴 え								Gravigard の変形		
	易	やや 難	難	無処置	頸管拡張		麻 酔		な し	あ り	内 訳							
					経産	未 経産	経産	未 経産			出 血		疼 痛		そ の 他			
											軽	重	軽	重	軽	重		
181	170 (93.9)	5 (2.8)	6 (3.3)	179 (98.9)	2	0	0	0	155 (85.6)	26 (14.4)	20	1	9	3	0	0	179 (98.9)	2 (1.1)

() : %



図 1 子宮鏡検査

つた被膜が不均一に見られ、光沢が失われていく。この被膜は時に黒褐色を示すこともある。この頃から、銅と接触した子宮内膜の圧痕部に、微小血管網や、内膜の乳嘴状増殖を認めることがある。これらの所見はいずれも、子宮内膜の軽微な炎症反応を示すものである(図1)。

6. 子宮内膜の組織検査成績

卵胞期(10例)、黄体期(8例)において除去時のIUD付着内膜と子宮前壁中央部内膜の組織標本をHE染色法、銅染色法により作製した。装着期間は、18~20カ月の範囲で比較的長期装着の症例を対象とした。軽度の慢性炎症反応を示したものは、卵胞期において3例、黄体期において4例観察された。その炎症所見の程度は付着内膜と前壁内膜で著明な差を認めなかった。また少数例の検索ではあつたが、内膜周期の著明な「ずれ」を示すものはなかった。銅顆粒の沈着の有無を特に黄体期のIUD付着内膜について検討したが、その沈着状況は、ごく軽度ないしは痕跡的であつた。

7. 腔細胞診検査成績

表11に示すごとく、装着前の検査結果は、Pap. Class I型, 110例, II型61例, IIIa型3例であり、12カ月目

表 11 腔細胞診検査成績

		装着後12カ月目における検査結果							未検
		I	II	IIIa	IIIb	IV	V		
		装着前の検査結果	I	110	53	12	0	0	
	II	61	11	29	2*	0	0	0	19
	IIIa	3	0	2	0	0	0	0	1**
	IIIb	0	0	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0	0	0	0
	V	0	0	0	0	0	0	0	0

* この2例は再検の結果II型に戻っている。

** この症例は6カ月目にII型に戻っている。

における検査結果で著変は認められなかった。

8. 血液および生化学的検査

表12に示したごとく、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、GOT値、GPT値、アルカリフォスファターゼ活性値は、全て正常範囲であり、装着前後に有意差は認められなかった。

また、14例において装着前と装着後の血清銅を測定した。6カ月以上装着例に測定しえた症例は7例(延11回)であつたが、Gravigard装着による血清銅の上昇傾向は認められなかった。

考 案

Gravigard (Cu-7) の性能および副作用に関して、昭和51年3月から昭和53年8月31日(cut-off date)までの397例、累積婦人月数4757.5の調査成績を報告した。正味の累積中止率は装着後12カ月および16カ月において、100婦人当り偶発妊娠率3.3および3.8、自然脱出率3.2および3.2、出血あるいは疼痛による除去率4.6および5.7であり、他の理由による除去率を合わせた総中止率はそれぞれ17.4、22.7であつた。従つて継続率はそれぞれ82.6、77.3となることを示した。これらの成績は、先に報告された本邦婦人対象の松本ら^{7,8)}の成績とほぼ同様であつた。しかし、我妻ら⁹⁾の成績との比較において

表 12 臨床検査値

検査項目	装着前 M±SE (n)	6カ月後 M±SE (n)	12カ月後 M±SE (n)	15カ月後 M±SE (n)	18カ月後 M±SE (n)
赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)	417.1±2.5 (189)	412.8±3.9 (77)	413.8±3.2 (117)	414.3±6.1 (36)	415.5±6.5 (31)
白血球数 (1/mm ³)	6072±113 (187)	5934±155 (77)	6378±137 (115)	5733±227 (36)	5910±294 (31)
ヘモグロビン (g/dl)	12.72±0.1 (189)	12.36±0.15 (77)	12.46±0.12 (117)	12.56±0.22 (36)	12.48±0.23 (31)
ヘマトクリット (%)	38.47±0.27 (187)	37.09±0.37 (75)	36.0±0.33 (116)	36.36±0.73 (36)	37.47±0.57 (31)
GOT (U)	19.5±0.7 (148)	16.5±0.8 (61)	16.9±0.6 (103)	17.4±0.9 (21)	15.8±0.9 (29)
GPT (U)	14.9±0.9 (148)	11.7±1.2 (61)	12.7±0.7 (103)	12.6±1.6 (21)	13.0±1.3 (29)
アルカリフォスファターゼ (U)	5.2±0.2 (122)	5.0±0.3 (56)	5.1±0.2 (87)	4.7±0.4 (14)	6.5±0.3 (25)
血清銅 (γ/dl)	102.2±5.2 (14)	105.1±9.5 (3)	98.4±5.7 (4)	/	102.2±6.6 (4)

は、妊娠率および出血または疼痛による除去率がやや高いが、脱出率はやや低い。

本調査においては、施設数32, 担当医数約50名と多数の施設および医師が参加している。これらの医師の経験年数は1年~34年という広いバラツキがあり、IUDの使用経験にもバラツキがうかがわれた。従つて、これまでの報告が多少ともIUDに関して専門的知識と経験をもつと思われる機関ないしは医師からの成績であることを考え合わせると、本IUDが一般に普及された場合における臨床成績の実態を今回の我々の調査結果から推定することができるように思われる。従つて、専門医による成績と一般使用時の成績の差違を検討することは、本IUDの信頼性と卓越性を確かめるためにも必要な過程であらう。

装着中の妊娠については、Tatum¹⁰⁾ は自験例495例を含む926例について分析し、流早産率の高いことを報告し、任意の中絶を勧めている。しかしCu-IUD装着婦人からの新生児の先天性異常の発生頻度は一般母集団と差はないとの報告¹⁰⁻¹²⁾が多く、挙児希望のつよい場合はわれわれの2症例のごとく、tailがみえているうちにIUDを除去して妊娠を継続させてさしつかえないものと思われる。

IUDを使用する婦人は急性骨盤内感染の危険性が高いと報告されているが、最近のLarssonら(1977)¹³⁾の

報告では、Cu-IUDは骨盤内感染症の発生頻度を増加させることはないという。われわれの成績(表8, 表12)においても感染症の増加は観察されなかった。

従来の不活性IUDの避妊機序については現在もなお十分に解明されてはいないが、これに活性物質として銅を附加することによる避妊機序や避妊効果の向上などについて多くの基礎的検討および臨床実験が行われてきた。

IUDに附加された銅は酸化によって子宮腔内に溶出する。その割合は装着初期に高く、その後徐々に低くなる。装着2, 3周期ごろより子宮鏡検査でも銅表面は白色被膜(炭酸カルシウム)で被われ、これに混つて酸化銅が黒褐色の斑として認められ、これらマトリックスが銅溶出のバリアーとして働いていることがうかがえた。

妊娠率はほぼ銅の溶出量に比例して低下するが¹⁰⁾、その避妊機序は受精卵への直接的影響ではなく¹⁴⁾、内膜レベルでの局所的な着床阻止作用によるという^{3,4)}。

装着中Cu-7が接触している子宮内膜にはこのIUDに一致した圧痕を生じ、しかも慢性炎症を伴っていることが組織学的にも子宮鏡検査でも証明された。これらの所見は他の不活性IUDにも見られる一般的なものである。Cu-IUDの避妊効果は銅イオンだけではなく、これに加えて不活性IUDと同様の機序が関与していることを示唆しているといえよう。

そのほか銅の局所作用としてプロスタグランデインの合成をたかめ炎症を誘起するほか、子宮内膜のムチン合成防止、プラスミノゲン活性化因子の放出促進などがある。これらはいずれも一過性、可逆的ではあるが子宮内膜における受精卵着床に阻的に働くものであるとされている。

銅がヒトにおいて発癌を促すという証拠はなにもないが、Cu-7 の臨床実験は比較的限られた期間のものであり、長期装置による影響についても明確ではない。ただ現在のところ子宮頸部または子宮内膜に対して悪性化に働くという報告はなく、われわれの成績も同様であった。

文 献

- 1) Tietze, C.: Evaluation of intrauterine devices: Ninth progress report of the cooperative statistical program, *Studies in Family Planning*, 1(55): 1, 1970.
- 2) Davis, H. J. and Lesinski, J.: Mechanism of action of intrauterine contraceptives in women; *Obstet. & Gynecol.*, 36: 350, 1970.
- 3) Zipper, J., Medel, M. and Prager, R.: Toxic action of copper and zinc on implantation rates in rabbits; 6th World Congress on Steril. & Fertil. Tel Aviv, Abst. P. 154, May 20, 1968.
- 4) Tatum, H. J.: Intrauterine contraception; *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 112: 1000, 1972.
- 5) 我妻堯, 久保武士, 宇都宮陸房, 堀口貞夫, 三枝義人: 銅附加 IUD: Gravigard の臨床効果について (第 3 報); *臨床婦人科産科*, 30: 245, 1976.
- 6) 我妻堯, 松山栄吉, 内田智, 金子実, 倉智敬一, 佐賀正彦, 関場香, 東条伸平, 玉田太郎, 橋口精範, 藤井仁, 穂垣正暢, 堀口貞夫, 村上旭, 室岡 一, 山田文夫: 新しい子宮内避妊器具 COPPER-T (T-Cu) の避妊効果について; *日本不妊学会誌*, 23: 220, 1978.
- 7) 松本清一, 高田道夫, 石浜淳美, 国本恵吉, 落合真, 飯塚理八, 河上征治, 東山秀馨, 小畑義, 木津取二, 楠田雅彦, 永田行博, 竹内正七, 広井正彦, 布川修, 奥山通雄, 関場香, 秋山暢夫, 宇野弘, 小林拓郎, 石井明治, 二階堂賛, 橋口精範, 加藤広英, 松山栄吉, 玉田太郎, 野口忠男, 鈴木雅洲: 銅附加 IUD: Cu-7 に関する研究 (第 1 報); *日本不妊学会誌*, 21: 370, 1976.
- 8) 松本清一, 高田道夫, 石浜淳美, 国本恵吉, 落合真, 飯塚理八, 河上征治, 東山秀馨, 小畑義, 木津取二, 楠田雅彦, 永田行博, 竹内正七, 広井正彦, 布川修, 奥山通雄, 関場香, 秋山暢夫, 宇野弘, 小林拓郎, 石井明治, 二階堂賛, 橋口精範, 加藤広英, 松山栄吉, 玉田太郎, 野口忠男, 鈴木雅洲: 銅附加 IUD: Cu-7 に関する研究 (第 2 報); *日本不妊学会誌*, 22: 214, 1977.

- 9) Tietze, C. and Lewit, S.: Recommended Procedures for the Statistical Evaluation of Intrauterine Contraception; *Studies in Family Planning*, 4: 35, 1973.
- 10) Tatum, H. J.: Clinical aspects of intrauterine contraception: Circumspection 1976, *Fertil. & Steril.*, 28: 3, 1977.
- 11) Tatum, H. J.: Copper-bearing intrauterine devices; *Clin. Obstet. & Gynec.*, 17: 93, 1974.
- 12) Guilleband, J.: IUD and congenital malformation; *Brit. Med. J.*, 1: 1016, 1976.
- 13) Larsson, B. and Wennergren, M.: Investigation of a copper-intrauterine device (Cu-IUD) for possible effect on frequency and healing of pelvic inflammatory disease; *Contraception*, 15: 143, 1977.
- 14) Chang, C. C., Tatum, H. J.: A Study of antifertility effect of intrauterine copper; *Contraception*, 1: 265, 1970.

Clinical Study on Gravigard (Cu-7)

Keiichi Kurachi and Yasuo Hisa

Department of Obstetrics & Gynecology;
School of Medicine, Osaka University

Osamu Sugimoto and Akira Fujimoto

Department of Obstetrics & Gynecology;
Osaka Medical College

Kihyoe Ichinoe and Seiichiro Fujimoto

Department of Obstetrics & Gynecology;
School of Medicine, Hokkaido University

Shoichi Hachiya and Koji Kusuhara

Department of Obstetrics & Gynecology;
The Jikei University School of Medicine

Yutaka Tomoda and Tsutomu Nakanishi

Department of Obstetrics & Gynecology;
School of Medicine, Nagoya University

Isamu Sawaragi and Jiro Teranishi

Department of Obstetrics & Gynecology;
Kansai Medical University

Shinpei Tojo and Hirosuke Takekida

Department of Obstetrics & Gynecology;
School of Medicine, Kobe University

Hisatoshi Takahashi

Department of Obstetrics & Gynecology;
School of Medicine, Tokushima University

Tadashi Torigoe and Kazuo Tsuburaya

Department of Obstetrics & Gynecology;
School of Medicine, Yamaguchi University

Masao Maeyama and Tsuyoshi Yagi

Department of Obstetrics & Gynecology ;
School of Medicine, Kumamoto University

This study was conducted in evaluating usefulness of Gravigard, a new copper IUD, in collaborations with 10 universities. Gravigard was inserted on 397 women (4,757.5 woman-months of use). The follow-up period was 2 years and 6 months from March 1976 through August 1978. The cumulative termination rate was calculated on the basis of Tietze-Lewit's life table. The net cumulative termination rate per 100 women at the 16th month was 3.8 for accidental pregnancy, 3.2 for expulsion, 5.7 for bleeding and/or pain, 2.7 for other medical reasons, 3.4 for planning pregnancy, 3.9 for other personal rea-

sons, the total termination rate being 22.7 and continuation rate being 77.3. Judging from the comparative incidences of menstrual disorders, and both subjective and objective symptoms, Gravigard is not substantially different from other IUDs.

The device could be inserted easily because the inserter is flexible and its diameter is small (3.0 mm) and the device is small, so the women's discomforts were seldom presented. Removal technic was also easy in most cases, so the women's discomforts were seldom elicited during removal.

As above-mentioned, it can be judged that Gravigard is an useful IUD characterized by its being "miniaturized".

(受付: 昭和54年7月26日)

地方部会講演抄録

第79回日本不妊学会関東地方部会

昭和54年5月26日

筑波大学医学専門学群

1. HMG-HCG 療法時のホルモン動態と投与法の検討

高口二郎 (筑波大・産婦)

重症排卵障害の治療に HMG-HCG 療法が広く行われているが、今だ単一排卵させる様な投与法は確立されていない。排卵障害の程度が異なる3症例に HMG-HCG 療法の投与法を工夫して反復施行し、妊娠に至る迄の治療周期の CM、血中ホルモン動態などからより良い治療法を検討した。

HMG で卵胞を發育成熟させ、CM が0.3ml 以上、結晶形成 FLP(卅) 以上となつたら HCG に切り換えるのが一般的方法であるが、これで必ず排卵するとは限らない。正常周期でも見られる様に卵胞成熟に要する日数を考慮して、CM が0.2ml、FLP(卍) 以上となつて4、5日目に HCG に切り換えるのが良く、この方法でいずれの周期も排卵した。

HMG-HCG 療法は多胎妊娠などの卵巣過剰反応を呈しやすいが、できるだけ単一排卵させるには正常周期のホルモンパターンに近づけることが必要である。そこで HMG 投与により卵胞がある程度成熟してきたら (CM が0.2ml、FLP(卍) となつて2、3日目) に HMG 投与量を漸減させると共に HCG 500IU 投与し、CM 増量から4日目に5000IU の HCG に切り換えるのが良く、排卵妊娠し3020g の女児を分娩した。HMG をへらし低単位 HCG を投与することによつて最も成熟した卵胞は更に成熟しその他の卵胞は閉鎖化して、単一排卵させることができると思われる。

次に下垂体性の第2度無月経の如き重症例では gonadotropin に対する卵巣の感受性が低いので、HMG 大量投与、clomiphene の併用の他に、LH/FSH を高めるために低単位 HCG を HMG と同時投与することが必要である。卵胞發育を促進させるために HCG 1000IU 毎日併用し、卵胞が發育してきたら HCG を500IU にへらし、ある程度成熟してきた時点で前述の様に HMG

を漸減させると共に HCG 1000IU 投与して、翌日高単位 HCG に切り換えるのが良いと思われる。極めて重症な症例もこのような投与法によつて排卵・妊娠し3400g の女児を出産した。

以上の様な投与法の工夫をすれば、単一でしかも真の排卵をおこさせ、重症例でも妊娠分娩が可能であろうと思われる。

2. 染色体 48 XXXY の Klinefelter 症候群

柳重行・島崎淳 (千葉大・泌尿)
片山 喬 (富山医薬大・泌尿)
相川英男 (成田赤十字・泌尿)
遠藤博志 (松戸市立・泌尿)

症例は18歳の独身男子で、鼻出血を主訴に発見された Klinefelter 症候群の1例である。体格は肥満で、比指極は1.005で、顔貌はやや小児的で、恥毛は男性型であるが、腋毛と共に乏しく、女性化乳房はない。睾丸は、左右6ml、4ml と小さく、かつ柔く、前立腺は小であった。血中ホルモン値は、LH が51.6m IU/ml、FSH 39.4m IU/ml と高値、Testosterone は173ng/dl と低値で、LH-RH テストでは反応に富み、HCG テストでは反応がない。精囊造影では小児型で、末梢血培養による染色体構成は48XXXY であり、本邦10年間の集計では、わずか2%にしかすぎない。現在外来にてテストステロン補充を行い、経過を観察している。

3. 腎同種移植患者の男性性腺機能

中村 宏・松下一男・馬場志郎
早川正道 (防衛医大・泌尿器科)

腎同種移植前後に、精子生成と腎機能との関係調べ、下垂体と睾丸ホルモンの濃度を測定した。10名の22~36歳の男性腎同種移植患者を対象とした。睾丸機能は精液検査、血清テストステロン濃度、睾丸生検により、下垂体機能は血清 FSH と LH 濃度により、視床下部-下垂体系の機能はクロミフェン・テストによつて調べた。精液検査では腎同種移植前は全例射精不能のため検体が採取できなかつた。腎移植後は1名が無精子症で腎機能も障害されていたが、6名は乏精子症でこれらの患者の腎機能は正常だった。精子数の平均は $2.54 \times 10^6 \pm$

0.79×10⁶(SE)/ml, 運動率は35.9±6.3(SE) %だった。6名の結婚している患者のうち2名3回で移植後妊娠の成立がみられた。血清テストステロンは腎移植前は平均183±47(SE)ng/dl と正常以下だったが, 移植後は473±57(SE)ng/dl と正常範囲内となった(P<0.003)。FSHは移植前は平均6.9±0.8(SE)mIU/ml と正常だったが, 移植後は26.9±5.0mIU/ml と正常範囲以上に増加していた(P<0.05)。FSHは移植後ただちに正常以上の値となり, 6カ月間高値を保った。LHは移植前は平均22.8±3.0(SE)mIU/ml, 移植後は19.4±1.4(SE)mIU/ml とやや下降したがいずれも正常範囲内にあつた。クロミフェン・テストではFSH, LHともに著明な増加を示し, いずれも8日目にピークに達し, 平均上昇率はFSHは68.9±26.2(SE)%, LHは144.8±55.3%だった。1名の患者で辜丸生検を行なったが, 精原細胞の減少を特徴とする細精管の著明な萎縮, まばらな精子細胞, 肥厚した細精管周囲の結合組織, 顕著なLeydig細胞などがみられた。精子数, 血清テストステロン, FSH, LHと免疫抑制剤の用量との間にはなんら相関関係はなかつた。われわれのデータは, 障害を受けた辜丸機能は腎同種移植によつて改善されるものの, 完全に正常化するには至らなかつたことを示している。下垂体機能, 視床下部-下垂体系機能は正常だった。

4. ハムスター卵巣における顆粒層細胞の luteinization

—細胞小器官の変化と hydroxysteroid dehydrogenase, adenylate cyclase の出現について—

新村末雄・石田一夫 (新潟大農・畜産)

排卵前36, 12及び7時間のハムスター卵巣の顆粒層細胞と排卵後12時間及び36時間の黄体細胞について細胞小器官を観察し, あわせて, コレステロール, 4^β-3^β-hydroxysteroid dehydrogenase (4^β-3^β-HSD) 及び adenylate cyclase の組織化学的検出を行い, 顆粒層細胞の黄体化を検討した。電顕用試料の作成はグルタルアルデヒドとオスミウムで二重固定して常法通り行い, コレステロールはSchultz法, 4^β-3^β-HSDはDickmann & Dey法, adenylate cyclaseはWagner et al.法によつて検出した。

排卵前36時間と12時間の顆粒層細胞では, 粗面小胞体, 板状クリステを持つミトコンドリア, ゴルジ装置, 遊離リボゾームが観察されたが, 滑面小胞体は見られなかつた。ゴルジ装置は排卵前12時間のものが36時間のものに比べ良く発達していた。排卵前7時間の顆粒層細胞では, 板状クリステに混じつて管状クリステを持つミト

コンドリアが出現し, ゴルジ装置もさらに発達し, 小胞状の滑面小胞体が出現した。排卵後12時間と36時間の黄体細胞では, 粗面小胞体と遊離リボゾームは減少し, ミトコンドリアはすべて管状クリステを持ち, 小胞状の滑面小胞体に加えて小管状のものが著しく増加した。ゴルジ装置も良く発達していた。

コレステロールは排卵前36時間と12時間の顆粒層細胞には全く見られなかつたが, 排卵前7時間のものに少量出現し, 黄体細胞では常に多量含まれていた。4^β-3^β-HSDは排卵前36時間と12時間の顆粒層細胞には認められなかつたが, 排卵前7時間のものに弱い活性が出現し, 黄体細胞では強くなつた。adenylate cyclaseは, 妊娠9日の黄体細胞には認められたものの, 排卵前36時間から排卵後36時間までの顆粒層細胞や黄体細胞では観察されなかつた。

以上の結果から, 顆粒層細胞は排卵前7時間に黄体化を開始することが推察された。

5. PMS の多量投与が未成熟ハムスターの 排卵数と 卵巣組織に及ぼす影響

石島芳郎 (東農大・畜産)

新村末雄・石田一夫

(新潟大農・畜産)

生後30日ゴールデンハムスターにPMSを30ないし180IU注射し, 注射後排卵までの日数と排卵数を調べると共に, PMSを注射した動物と無注射の動物の卵巣組織を観察して, 次のような成績を得た。

1) PMSを注射してから排卵が起こるまでの日数は, 30IUでは4日であつたが, PMSの投与量が多くなると6日まで延長され, 180IU注射の動物では排卵の見られないものが現われた。

2) 排卵数はPMS投与量をふやすと90IUまでは増加したが(平均101.4個), それ以上投与すると減少し, 180IUでは平均11.6個にすぎなかつた。

3) 無注射のハムスターの卵巣には小型の卵胞しか含まれていなかつたが, PMSを注射した動物には, このほか, 黄体, 閉鎖黄体, 閉鎖卵胞が多数出現した。黄体の形成は不完全で中央に広い腔が見られた。また, 閉鎖黄体の中には腔内に出血のみられるいわゆる血胞がかなり認められた。

4) 二次卵胞の数は無注射とPMS注射のハムスターの間では差が見られなかつた。閉鎖卵胞と閉鎖黄体はPMSを多量に投与(90, 180IU)した動物に多く出現し, 閉鎖黄体は180IU投与したものに特に多かつた。新黄体(排卵数)はPMS90IU投与のものが最も多く, 180IU投与のものではきわめて少なかつた。

以上のことから、PMS を高単位投与した場合の排卵の低下または停止の原因は、発育卵胞の大部分が閉鎖黄体となることに依ると推察された。

6. 着床前期における家兎内性器血流量の測定

宮崎 憲・宮崎知子・林 鴻程
黒沢忠彦 (東邦大・産婦)
徳地孝一
(国立神奈川療養所・循環器)

内性器の血管系に関しては、形態学的には数多くの報告例があるが、機能的な面、とくに着床前期における血行動態の変化については、断片的にしかわかっていない。そこで、我々は、組織レベルでの微小な点の血流量測定に、胎盤などに応用されている水素ガスクリアランス法を使用して、着床前期の家兎内性器血流量を測定した。

実験方法：実験家兎はニュージーランド・ホワイトを用い、5群、すなわち、交尾1日目群、2日目群、3日目群、5日目群、10日目群にわけ、各群5匹ずつ施行した。麻酔法はネブタール静脈麻酔で、麻酔深度が一定化したら、センサーを、卵巣髄質、膨大部、峡部、子宮角部、子宮体部に挿入、固定後、5%水素ガスを吸入させ、計測した。実験終了後、内性器の組織標本を作成した。

結果：各個体の卵巣血流量を1に換算した場合は、峡部は、交尾3日目群まで明らかに増加し、以後漸減した。子宮角部も交尾5日目群迄漸増し、10日目群でも高値を保った。子宮体部も子宮角部と同じ変化を示した。膨大部では1前後を変動し、他の内性器部分よりも卵巣と同じような変化していると思われた。

以上の結果から、峡部、子宮角部、子宮体部において、妊娠日数により血流量に明らかな変化を示し、卵管の卵移送機能と関連があると推測された。

7. 原発性卵巣妊娠の1例

須永 光・加藤宏一・高橋興一
牧村紀子 (防衛医大・産婦)
布施裕補・若林淳一
(防衛医大・病理)
大東和子 (大東医院)

原発性卵巣妊娠は稀なもので、術前の確定診断は難しく、ほとんどの場合「卵管妊娠」「卵巣腫瘍」の診断名のもとに開腹され、はじめて本症とわかることが多い。最近我々は、確定診断が困難であった未破裂の原発性卵巣妊娠を経験した。

症例は29歳で初妊・最終月経は昭和53年11月4日から

5日間で、12月8日より少量の出血と左下腹部痛があった。12月22日近医受診し妊娠と左卵巣腫瘍といわれた。同症状続いたため6日後再診、この時の妊娠反応は陰性となったため「子宮外妊娠の疑」で1月初当科へ紹介された。BBT は高温相持続、尿中 HCG はいずれも LH レベルよりもやや高め、H.S.G. では両側卵管通過、超音波断層法にて「腔瘤周辺に厚いエコー層があり、一般卵巣囊腫とは異った所見を示し、子宮内妊娠の存在は認められない」ため「卵管以外の外妊」を否定できず開腹術施行。腹腔内出血はなく、左卵巣は凝血附着及び破裂口認めず4×5cm 大、右卵巣と両側卵管正常、左卵巣を切開したところ、内部に凝血と胎芽を内包した胎囊及び黄体を認めた。組織学的には、変性した絨毛組織が卵巣組織内に認められた。

本症の全妊娠に対する発生頻度は25000~40000に1例という。本例は Baden & Heins の着床部位による分類によれば、卵胞内妊娠中の側壁着床例と考えられる。又、卵巣妊娠の診断基準として有名な Spiegelberg の criteria を十分満しているものと思われる。本症の発生原因については諸説あるが真の原因はまだ不明である。症状も特有のものはなく、従って術前に診断がつくことは稀で、摘出物の組織学的検索によつて確定される場合がほとんどである。

今回の経験から、典型的な外妊の症状を呈さず、LH レベルよりやや高い尿 HCG を示す下腹部腫瘍をもつ症例の中に、稀であつても本症があるということをおこななければいけないということと、卵巣妊娠の診断の難しさを学ばせていただきました。

8. ヒデルギン-HMG-HCG 療法により妊娠した Hyperprolactinemia の一例

前川岩夫・小堀恒雄・高見沢裕吉
(千葉大・産婦)

最近、乳汁分泌と無月経、高プロラクチン血症を示す患者に bromocriptine を投与して妊娠に成功した報告は多い。今回我々は ergocriptine 類似物質である Hydergine にプロラクチン低下作用があるという報告に基づき、この Hydergine 投与下に、HMG+HCG 療法を行い妊娠に成功した高プロラクチン血症の一例を報告する。症例は26歳、未経妊で昭和50年頃より乳汁分泌が始まり、昭和51年初めから稀発月経、昭和51年9月より無月経となり、12月に無月経を主訴に当科を受診した。中学時代には先天性中心性視神経萎縮による中心部視野欠損を指摘されている。初診時内診所見に異常なく第2度無月経と判定された。下垂体の tomography では microadenoma を示唆する所見はなく、血中 prolaction 値は

160ng/ml 以上, TSH : 7 μ u/ml, FSH : 11.5mIU/ml, LH : 19.5mIU/ml LH-RH test では正常反応を示した。この患者に先ず, Clomid 50~200mg/day, 5日間投与を行つたが, 排卵は誘発されなかつた。次に Vitamin B₆ 200~600mg/day を53日間にわたり連続投与したが Prolactin 値は160ng/ml と低下せず排卵もしなかつた。また卵巢のゴナドトロピンに対する反応性を検査する目的で消退出血開始後6日目より HMG 225IU を3日間連続筋注した結果, 頸管粘液量は0.3ml まで増量したため, HMG を 12日間にわたり総量 1950IU, HCG 9000 IU 1回筋注により排卵誘発を行つたが妊娠せず卵巢は小手拳大にまで増大した。そこで次に Hydergine 2~6 mg/day を漸次増量投与した。投与開始後, 40, 70日目には, Prolactin 値は85, 86ng/ml と低下したが, その後122ng/ml とやはり高値を示した。ひきつづき Hydergine 6 mg 投与下に HMG 150IU/day 10日間筋注後, HCG 9000及び6000IU の筋注により排卵, 同時に臍高にまで達する卵巢腫大, 腹水貯留等, 卵巢過剰刺激症候群をきたし, 妊娠に成功した。

9. 当院不妊外来における妊娠例の検討

竹内久清・小森山憲次・石塚文平
石井明治・佐賀正彦・林 方也
(聖マリアンナ大・産婦)
豊田秀則
(聖マリアンナ会東横病院・産婦)

昭和44年以来不妊を主訴として来院した婦人について, 主としてその妊娠例を中心として検討を行なつた。各年度の新患数に対する不妊外来数は平均4.0%で, その妊娠率はほぼ20%台を維持して平均23.8%であつた。

年齢に関しては若年者程その妊娠率が高く20~25歳では30%を越え, 35歳以上では激減している。通院期間については1年以内にほぼその80%以上が妊娠し, ついで1年6カ月以上に10%の妊娠例が加わるが, 7年にいたつて成功した例もみられた。10年間の妊娠504例についてそれに関与したとみられる治療因子について分析すると, HSG および通気後が最も多い。前者は平均17.9%で各年度ほぼ一定し20%内外の値を示し, 通気後に関してもほぼ15%内外と一定している。卵管については, 他に通水があるが成功率は少ない様相を示したが, 52年度よりウロキナーゼ大量でその妊娠率は増加している。卵管手術は症例は少ないが, 手術回数からの成功率は25~30%である。子宮に関連する因子では, 内膜生検後各年度を通して5%内外である。ヒステロスコピー術後20%程度に妊娠例がみられたが, ゾンデによる内膜刺激では成功例は少ない。頸管および男性因子については, フー

ナー周期に妊娠のみられるものは各年度10%以上, AIH でもやはり10%内外, その他我々は intracervical device を試用し30%内外に妊娠例をみている, 内分泌に関連しては高温期 HCG 3000単位3回投与で20%内外に妊娠例がみられ, クロミフェンは10%内外, その他のホルモン療法はこれに比べて低率である。無処置群にも10%程度みられ心因性因子の関与が予測される。予後についてはヒステロ, 通気後では流産率は低く, ついで頸管因子, 内分泌因子, 子宮因子, 卵管手術の順に高率であり, 無処置では14.8%, 総計では12.2%であつた。以上10年に亘る妊娠例について大きな輪郭を把握したが, 今後個々の要因について詳細に分析することが必要と考える。

シンポジウム

黄体機能と Reproduction

1. ヒト黄体機能不全の成因

実験的黄体機能不全の内分泌学的解析からみて

荒木重雄・近沢幸嗣郎・赤堀彰夫
玉田太朗 (自治医大・産婦)

はじめに: 黄体機能不全が不妊症又は習慣性流産の原因として注目されているが, その成因に関してはデータが乏しく未だ推測の域をでない。本研究は正常婦人の内分泌動態を詳細に検討し黄体機能に関係があると思われる諸因子を明らかにするとともに, さらに実験的に黄体機能不全を生じせしめその成因の解明を志した。

実験方法及び結果: 正常黄体機能を有する婦人の経日的ホルモン動態をみると, 卵胞期初期に数日にわたるFSHの上昇があり, その後卵胞の成熟にともない estradiol が上昇するにつれFSHは低下する。排卵期には gonadotropin と性 steroid が mid-cycl pattern を示し黄体期へと移行する。以上の hormonal sequence が正常に進行する例では血中ホルモン動態及び基礎体温からみて正常の黄体機能が確認された。特に排卵期のホルモン動態は重要でまず成熟卵胞からの estradiol, progesterone 及び 17 α -hydroxyprogesterone が分泌されこれに相前後して極めて適確に LH が放出された場合にその後の黄体は正常に機能した。黄体期の progesterone 及び estradiol の測定が黄体機能の判定に重要である。なぜなら, 黄体剥出実験及び黄体を有する卵巢内の性 steroid 分布の検討から, 黄体期の性 steroid の上昇の

大部分は一個の黄体に由来することを確認したからである。LH が黄体刺激効果を有することは周知の事実であるが、黄体期において極めて頻回に採血しその LH 動態を検討した所、LH はほぼ120分から150分の波動性分泌を示すことが確認され、この脈動性刺激が望ましい黄体賦活作用をもたらすものと推測された。黄体形成直前に成熟卵胞内顆粒膜細胞を除去するとその後の黄体機能の低下を認めたが、この事実は顆粒膜が黄体形成に参与していることを示唆している。外因性 HCG 及び HMG を投与し正常の hormonal sequence に人為的な変動を与えると著明な黄体機能不全を呈することを認めた。

考案：以上の各種実験結果から、黄体機能の正常な発現には卵胞発育期、排卵期及び黄体期を通じての一連の調節機序が正常に作動することが必須であり、従来とかく臨床的に汎用されてきた黄体賦活療法及び補充療法について再検が必要と思われる。

2. Prostaglandins と黄体機能

目 崎 登 (筑波大・産婦)

Prostaglandins (PG) は生体内各臓器に広く分布し、多くの生理作用を発揮している。生殖生理学の面では PGs と卵巣機能、特に黄体機能との関係について注目されているが、未だその作用機構は明確にされていない。そこで、PGs と視床下部、下垂体および卵巣との関係について概説する。

A ゴナドトロピンと PG

外因性 PGE は視床下部よりの LH-RH 分泌を起こすが、内因性 PG がどのように関与しているかは不明である。外因性 PGs による下垂体 LH 分泌効果も報告されているが、投与量が多量であり薬理作用をみたともいえるので、生体内で PGs が下垂体に対して生理的にどのような作用を持つかは不明である。

B 排卵と PG

卵胞が成長し排卵する過程で卵胞内 PGE、F 濃度に大きな変動があり、PGs は排卵に大きな役割をはたしているものと考えられる。

C 黄体と PG

1. 黄体化と黄体刺激作用

排卵後、黄体化の過程において PGE が関与しているものと考えられる。

PGE₂ は黄体に作用して CAMP 産生を増加し、更に progesterone 合成を促進することから、黄体刺激作用を有すると考えられる。

2. 黄体退行作用

外因性 PG F_{2α} はラット、モルモット、ヒツジ等、

各種実験動物に対し黄体退行作用を発揮するが、ヒトでは判然としていない。PG F_{2α} は卵巣レベルで黄体刺激因子 (LH 等) の黄体 progesterone 合成促進作用に直接拮抗して退行作用を発揮すると考えられる。

D 性周期と PG

偽妊娠ラットの血中 PGF およびウシ性周期における血中 13,14-dihydro-15-Keto PG F_{2α} は、血中 progesterone の低下する時期、すなわち黄体の退行する時期に一致して増加しており、内因性 PG F_{2α} の黄体機能調節機構への関与が示唆される。ヒトでは一定の傾向を認めない。

3. 子宮内膜と黄体機能

楠原浩二 (慈恵大・産婦)

機能性不妊における子宮内膜と黄体機能の相関について、特に機能性の異常内膜の発生機序を中心に内膜と黄体機能の相関について検討を行なった。

検索対象は機能性不妊婦人237例である。

主に着床期に子宮内膜全面搔爬術を行ない病理組織学的に内膜を検査するとともに、内膜診の同日に行なった血中プロゲステロン、エストラジオールを測定、さらに B.B.T. を分析し、3者の相関について検索した。

着床期の異常内膜は形態的に4型に分類した。すなわち日付診上主に遅延を示す同時異相型、腺と間質が日付診上解離する分離性異相型、成熟内膜内に未熟な内膜を混在する偏在性混合型、特異な形態のため日付診の困難な分泌不全型の以上4型である。

それぞれの出現頻度は日付診が採取日と±1日の範囲で一致する正常型が120例50.6%、同時性異相型は最も多く64例・27.0%、分離性異相型は28例・11.8%、偏在混合型は19例・8.0%、分泌不全型は最も少なく2.5%であった。

各型の卵巣ホルモン動態を正常内膜型のそれと比較すると同時性異相型はプロゲステロン (以下Pと略) エストラジオール (以下Eと略) と低値、かつB.B.T. 高温相の短縮より本型の形成機序は黄体機能の不全と考えられた。また分離性異相型はP、Eとも正常型とほぼ同一で、B.B.T. 上卵胞期の短縮している事から増殖期におけるエストロゲン priming の異常が成因と考えられた。また偏在性混合型は黄体期後期のPが特に低値な事から黄体期後半の黄体機能異常による内膜の剝脱、再生の異常が推定された。

以上のような異常内膜の内分泌背景を考慮に入れた治療法により着床期内膜像を示標とした機能性不妊の系統的治療が可能と考えられた。

4. 着床と黄体機能

○館 澄 江 (筑波大・基医)
館 郷 (東大・理)

ラット及びマウスにおける卵着床の過程は妊娠黄体から分泌されるプロゲステロンとエストロゲンによつて制御されている。Shelesnyak ら (1963) は、生物学的な根拠からエストロゲンが着床の直前に surge, 又はピーク, として分泌されると推論した (estrogen-surge hypothesis)。しかし、ラットの卵巣静脈血中で妊娠初期のエストロゲンの分泌パターンを実測したデータは、研究者及び用いられた測定法によつて異なり、surge 説を裏づけるもの (Yoshinaga, 1969; Shaikh & Abraham, 1969) と、surge 状ではなく、継続的に分泌されるとするもの (Nimrod & Lindner, 1972) とがある。着床に最適の時期は、卵巣ホルモンの分泌パターンと、標的組織である子宮の反応性との相互作用で、限定されたピークとして出現するものと思われる (Tachi & Tachi, 1972)。

プロゲステロンは、ラットの子宮内膜間質細胞核に作用して核小体における γ RNA 合成を促進すると共に、間質細胞をエストロゲンの細胞分裂誘起作用に対して活性化する (Tachi & Tachi, 1972)。我々の α -amanitin を用いた実験結果は、プロゲステロンの間質細胞に対する作用機構が、Baulieu ら (1970) がエストロゲンについて提唱した KIP 説で説明し得ることを示唆している。

生化学的なデータでは、ラット子宮のプロゲステロン・リセプターは卵巣除去後約 3 日で消失することを示唆しているが、間質細胞のプロゲステロンに対する反応性は約 4 週間残存し、8 週後には消失する。エストラジオール 17β ($0.2\mu\text{g}/\text{rat}$) で卵巣・副腎を除去したラットを前処理すると、プロゲステロン・リセプター及びプロゲステロンに対する反応性は回復するが、手術後 6 カ月を経過した動物では、エストロゲン前処理を施してもプロゲステロンに対する反応性は回復しない。これらの実験データをもとに妊娠子宮間質細胞の細胞増殖制御機構をモデルとして示した。

5. 血中ホルモン動態よりみた Clomiphene 排卵周期の黄体機能

中 村 幸 雄 (慶大・産婦)

clomiphene citrate 投与例 (clomiphene 例) 17例, clomiphene 排卵後の黄体期前半に HCG 隔日 5000 単位 3 回投与例 (clomiphene+HCG 例) 18例, clomiphene

排卵後引き続き妊娠例 (clomiphene 妊娠例) 8 例の血中 LH, FSH, progesterone (P), estradiol (E_2) 値を clomiphene 投与後経目的に RIA 法にて測定し、正常月経周期、正常初期妊娠周期の正常域と比較検討し、clomiphene 排卵周期の着床不全の解明を行うとともに clomiphene+HCG 療法の意義づけを行った。

①clomiphene 妊娠例の各ホルモン値は正常妊娠と著しい差をみとめない。

②LH は、clomiphene 例、clomiphene+HCG 例とも一日に有意の低値を示し、LH ピークも正常周期に比し有意差はないが、clomiphene 例で 17 例中 5 例、clomiphene+HCG では 18 例中 6 例正常域以下の値を示した。この LH ピーク値の低値及び一日の低値は、排卵後の黄体形成不全の大きな原因をなすと考えられる。

③FSH は、著しい変化はみられない。

④P は、clomiphene 例では、正常周期と有意の差はなく、clomiphene+HCG 例では、黄体期後半に clomiphene 例、正常周期に比し有意の高値を示す。

⑤ E_2 は、clomiphene 例では、着床期に有意の高値を示し、一方 P は正常域にとどまるため P, E_2 の著しい不均衡を生じ、clomiphene 排卵周期の着床不全の最大の原因をなすと考えられる。

⑥clomiphene+HCG 療法の意義は、HCG が黄体を刺激し、 E_2 に比べより多くの P 産生を促し、P, E_2 の不均衡を補正することにある。また排卵期周辺より HCG を投与することにより、排卵日附近の LH 低下に対し補充的に作用し、排卵後形成される黄体の内分泌機能に有効に作用することにある。

6. 切迫流産と黄体機能

津 端 捷 夫 (日大・産婦)

切迫流産については、その原因は複雑しており、単一というよりむしろいくつかの factor の合併によるものと考えられる。しかし初期流産の半数以上に胎芽あるいは胎児の形態的異常、染色体異常が認められるとされ、単に progesterone 生成不全による初期流産は僅か 4% にすぎないとされている。従つて多くの初期流産例では主として胎児側に原因があり、母体をして自己の存続に適した環境に変化させ得ずに流産に至るものと推測される。しかし原因あるいは結果の如何は別として、流産例を内分泌学的に検索することは、その診断、病態の把握、予後判定にとつて最も有用な手がかりの一つとなる。そこでまず、正常妊娠初期における卵巣黄体の機能を知るため、筋腫合併のために単純子宮全剝術を施行した症例 9 例における母体末梢血、卵巣動静脈血、子宮動静脈

血中の C_{21} -Steroid 濃度の比較から progesterone 濃度はいずれの compartment においても黄体期より高値を示し、母体末梢血で7倍、卵巣静脈血で25例、子宮静脈で22倍の増加となり、また卵巣静脈と子宮静脈での濃度は母体末梢血中のその6倍および4倍となる。一方 pregnenolone およびその sulfate の濃度はともに卵巣静脈でのみ有意の増加を示し、妊娠初期卵巣黄体では progesterone 産生、とりわけ de novo synthesis の亢進が推定され、またその機能は妊娠第10週でピークとなり、第12週で胎盤に移行し始め、第16週で主要産生源が胎盤に移行することが判明した。一方切迫流産例における母体末梢血中 steroid 濃度についてみると、切迫流産予後不良例においては progesterone のみならず pregnenolone の低下をもみることから、これらにおいては steroidogenesis 全般の低下、とりわけ前駆物質レベルでの酵素活性異常が原因となる可能性が否定し難い。しかし切迫流産の予後については progesterone よりも estrogen ことに estradiol によく関連することから、流産例における黄体では progesterone 生成能よりむしろ estrogen 生成能が早期に障害されるものと思われる。

日本不妊学会中部支部学術集会

昭和54年6月2日

名古屋市立大学病院5階ホール

1. 当科における最近の排卵誘発成績について

大嶋 勉・真野哲郎・万歳 稔
生田克夫・奥村 豊・今泉克英
水野金一郎・八神喜昭

(名古屋市大・産婦)

対象は昭和52年53年の2年間に、不妊原因が排卵障害によると推定された症例46例で、原発性不妊23例、続発性不妊23例であった。

その内訳は、無排卵周期症4例、第1度無月経34例、第2度無月経8例であった。

無排卵周期症症例では、clomid にて全例排卵を認めたが、妊娠例は無かった。

第1度無月経症例では、clomid にて19例、clomid+HCG にて4例、HMG-HCG にて2例、HMG-Premarin にて1例、CB-154 にて1例、計27例の排卵例を認め、排卵率は79.4%でありそのうち13例が妊娠し妊娠率は38.2%であった。

第2度無月経症例では：HMG-HCG にて2例、Hy-

dergin にて1例、CB-154 にて1例、計4例の排卵例を認め、排卵率は50%であり、そのうち3例が妊娠し妊娠率は37.5%であった。

全体として、今回の排卵誘発治療による排卵例は35例、排卵率76.1%、妊娠例は16例、妊娠率34.8%であった。

2. Clomid-Duphaston 投与による排卵、妊娠成績

安江弘之・黒木尚之・三輪 是
鈴置洋三・戸谷良造

(国立名古屋病院・産婦)

Clomid は、抗エストロゲン作用を有する為、排卵に成功しても妊娠し得ない症例が多いとされている。着床時の子宮内膜環境を改善させる為、Duphaston 投与による効果を検討した。対象は Clomid-Duphaston 投与患者の100人であり、これを Clomid-Duphaston 有効例19人と無効例81人とに分けた。更に有効例の内訳として、A及びB群とに分け、A群の13人は Clomid 単独後、Clomid-Duphaston に移行した症例であり、又B群の6人は、初回より Clomid-Duphaston 投与を行なった症例である。結果として、妊娠率に関しては、A群では18.1%、B群では21.4%であった。又、挙児率に関しては、各々、58.3%、100%、であった。この data を Clomid 単独療法のものに対比して報告する。

3. Bromocryptine 投与により妊娠に成功した galactorrhea with short luteal phase defect の1症例

富田和彦・上田典胤・深松義人
塚原嘉治・塚本隆是・福田 透
(信州大・産婦)

高prolactin (PRL) 血症に無月経が伴う事実については多くの研究がなされているものの、正常月経周期を有する高 PRL 血症に関する報告は少ない。今回、我々も後者に該当すると思われる症例を経験し、bromocryptine 投与により妊娠に成功したので、その経過概要につき報告する。

症例は30歳の経産婦。23歳で第1子を正常分娩。その後数年を経るも妊娠しないため、他医で続発性不妊として種々の検査・治療を受けていた。通院2年に至るも妊娠しないため、昨年5月当科を初診。初診時、乳房の軽度圧迫により乳汁漏出を認め、BBT では高温相が短く黄体機能不全が推測された。内膜診は遅延型を示し、PRL は58ng/ml であった。初診後2周期目に Clomid を投与したが妊娠せず、3週目より bromocryptine 1.25

mg×2/日を連日投与し、4周期目に妊娠した。この4周期間における変化は PRL 値が低下するにつれ progesterone の上昇がみられることが特徴的であった。

4. ビデオ監視を利用した腹腔鏡下内臓手術の試み

可世木辰夫・可世木公美子 (可世木産婦人科)
大島 清 (京大霊長類研)

従来の腹腔鏡では、内部を見ることができるのは術者1人であるから、これを利用して手術するには色々の障害があった。種々の組み合わせを検討した結果、松下電気のカメラ (VY 3300) に特製37mmの接続レンズ (日本ライト) をつけて、腹腔鏡に接続すると、腹腔内の様子が全員に判り、これをモニターとして手術をすれば、多数の手術器具を腹腔内に応用できるので、手術範囲を著明に拡大することができる。

録画には松下電器のカメラ (NV 5000) を利用し、冷光源は1kw マルチハロゲン球、及び150w のハロゲン球を使用した。

切除した大きい組織の取り出し方に困難があり、又縫合ができない欠点があるが、患者の侵襲は少ないので、術後経過も良好で、反復腔内の観察が許される可能性を持つている。2, 3の実例を供覧したい。

(婦人学会会地方部会抄録)

5. Disposable HSG 注入器の使用経験

戸谷良造・三輪 是・黒木尚之
安江弘之・鈴置洋三
(国立名古屋病院・産婦)

我々は合成樹脂製の Disposable HSG 注入器を考案して使用しているが、本器具を使用した153例の成績を、従来使用していた NTK 式注入器セットの成績 (350例) と比較した。

Disposable 注入器による HSG 施行後例においては、術後の愁訴が NTK 例に比し少なく術当日就寝前及び翌朝の体温測定においても NTK 例に比し、発熱例の減少がみられた。

本器具は、使用操作が簡易であり、術後感染予防効果が大きく、安全性の高い器具であるとの結論を得た。

6. 副腎性器症候群の臨床経験

管沼信彦・木村 隆・下須賀洋一
後藤 孝・東出香二・成田 収
友田 豊 (名古屋大・産婦)

最近、当院にて5例の副腎性器症候群を経験した。臨床症状及び検査所見より、全例が 21-hydroxylase 欠損

症と診断された。うち1例は、食塩喪失型であり、家族内発生が認められた。本症例には、GC、MC 及び食塩の投与により電解質平衡が保たれ、救命し得た。他4例は、単純男性化型であり、GC の投与により男性化傾向の抑制を計った。外生殖器異常が顕著な症例に対しては、整形手術を施行した。これら治療の結果、全例臨床所見の改善を見、思春期例においては乳房発育、初潮等、二次性徴の発来を認め、成人例においては、正常排卵周期が確立し、児を得ることに成功した。本疾患は、血中ステロイドホルモンの測定により、早期診断が可能となって来た。また、治療成績も向上し、長期ホルモン投与例、妊娠対象例が増加してくると考えられる。今後は、これらの症例に対する療法が研究課題となるものと思われる。

7. 不妊症患者妊娠例の初期管理について

米谷国男・馬島秀泰・金子享一
伊神恵一・上田 真・廣田 穰
伊藤 誠・福島 穰
(名古屋保健衛生大・産婦)

当科においては不妊症患者妊娠例は原則として全例入院させ、いわゆる Placentation が完了すると思われる妊娠3カ月末まで治療を行っている。早期流産 (16週まで) は現在まで不妊症患者妊娠例99例 (外妊2例は除く) 中8例 (8.1%) と他の諸施設における成績 (10.1%~25.6%) に比して好成績を収めている。子宮発育不全、内腔異常、黄体機能不全など早期流産因子を多かれ少なかれ有する不妊症患者の妊娠時には安静と各種ホルモン治療が必要であり、また入院すること自体が流産を危惧する不安感を取除き心因的に好影響を与えられ、殊に排卵誘発一人工受精という積極的治療による妊娠成功例の場合はまず早期流産を未然に防ぐ努力が大切であろう。したがって入院治療が不妊症患者妊娠例の早期管理上きわめて重要であることを強調したい。

8. 月経血中 Prostaglandins 濃度について

松川良治・川口朝児・菅 整一
吉尾 豪・東出香二・太田正博
蟻川映己・友田 豊
(名古屋大・産婦)

子宮内膜中の PGs の測定から、月経発来機序のなかに PGs が、重要な役割をはたしていることを報告してきた。今回は、成熟婦人の約30%が経験している月経時の疼痛、月経困難症と PGs との関係をも月経血中 PGs 濃度と抗炎症剤による制御を通して明らかにしたいと考

えた。月経困難症の婦人、正常婦人の月経第2日目の月経血を集めた。naproxen は月経第1日目、第2日目に投与した。月経血より PGs を抽出し、RIA 法にて測定した。月経困難症婦人の月経血中 PGE₁ は19.8±6.3 ng/ml, PGF_{2α} は22.5±11.3ng/ml, naproxen 投与後は、PGE₁ が5.1±1.1ng/ml, PGF_{2α} は6.3±1.0ng/ml と有意に低下した。又、症状も全例軽快した。以上より月経困難症の発症に、PGs が密接な関係をもつことが推察された。

9. DHAS 投与による妊娠ニホンザル子宮頸管の熟化に関する内分泌学的、電気生理学的、電顕的研究

大島 清・林 基治 (京都大霊長類研)
可世木辰夫 (可世木医院)

妊娠140日前後のニホンザルに DHAS 2 mg/kg を静

脈投与すると、3時間後に著明な色調の変化をみる。血漿中の DHAS, DHA, estriol, estradiol, estrone, progesterone も RIA で測定したが、特に estradiol 値が投与6時間後に有意の差で上昇している。ケタラル麻酔下で子宮及び頸管の筋電図を記録したが著変を認めなかった。頸管の部分切除切片を透過型電子顕微鏡で観察したところ、DHAS 投与例に、collagen 線維の著増、それと関連して線維芽細胞質内の glycogen 顆粒の増加もいちぢるしい。一方、collagen 線維の細線維化も活発である。

以上により、DHAS による子宮頸管の熟化機序を推定するに、DHAS が血中 estradiol 濃度を増大させ、頸管の線維芽細胞→glycogen 顆粒→collagen 線維新生を惹起せしめたためと思われる。

collagen 線維は、おびただしく新生される一方で破壊されるとと思われる。

日本学術会議第 12 期会員選挙について

日本学術会議中央選挙管理会

昭和55年11月には、3年に一度の日本学術会議会員選挙が行われます。

この選挙は、会員を選挙される方も、会員に選挙される方も有権者でなければなりませんので、次のことに御留意ください。

- (1) 新たに有権者として登録を希望する方は、登録用カードを早めに提出してください。
- (2) 引き続き有権者の方は住所、勤務機関、勤務地等登録カード記載事項に変更があつた場合は、すみやかに異動届を提出してください。

以上について不明の点がありましたら、下記にお問い合わせください。

〒 106 東京都港区六本木 7-22-34

日本学術会議会員選挙管理事務室

03-403-6291

日本学術会議第 77 回総会報告

第77回総会は5月8日(火)~10日(木)までの3日間、日本学術会議講堂で開かれた。

第1日目には、まず沖縄代表として金城俊夫(琉球大学農学部)、棚原健次(沖縄国際大学文学部)の両氏が紹介された。続いて会長報告が行われ承認された。特に、米国スリーマイル島原子力発電所の事故についての資料提供を原子力安全委員会委員長に求めたこと及び元号法制化問題に関し、「本会議でも慎重な審議を行うつもりであるので国会における慎重な審議を期待したい」旨の運営審議会における口頭了解事項を追認した。

引き続き運営審議会付置の日本学術振興会、広報、財務、勧告等、日本学術会議改革検討、国際会議主催等検討、選挙、沖縄学術連絡の各委員会報告が行われた。特に、財務委員会報告においては、昭和54年度日本学術会議の予算が11.8%増加したこと、1979年度学術関係国際会議代表派遣旅費の配分について説明があつた。これに関し、今後は将来計画に基づいた概算要求を行うべきであるとの意見があつた。また、このあと続いて各部会報告が行われた。

午後は、まず常置委員会報告に入り、国際学術交流、並びに同 ICSU 分科会・ISSC 分科会の報告があつた。

次の学術体制委員会報告では、研究体制、私立大学問題、教育体制の各小委員会報告があり、「参考資料」が提出された。また、研究費委員会報告では、ルーティンな仕事は非常に多いとのことであつた。特定研究領域等検討分科会報告では、すでに32件にのぼっている申請に対する厳正な選定方針が説明された。続いて、科学研究計画委員会報告では、ビッグ・サイエンスの位置づけ、諸科学の調和ある発展、並びに研究動向の把握について報告があつた。科学者の地位委員会報告では、科学者の地位・待遇に関するアンケート調査実施のためのこれまでのヒヤリングの報告と当「アンケート調査」実施についての了承が求められた。そして学問・思想の自由委員会報告では、特に元号法制化問題が採り上げられた。日本学術会議は1950年4月26日の第6回総会において、学術上の立場から元号を廃止し、西暦を採用することを適当と認める決議を行つた経緯を詳しく説明するとともに、その当時の反対論拠からも当然、今日の法制化反対とならざるを得ない旨と、今日の段階で黙視することは、かえつて政治的すぎるとの意見が述べられた。質疑応答の後、会長からこの問題については、会長提案としない旨の発言があつた。また、総会日程に「自由討議」を設けることについては、結局運営審議会で協議するとの発言があつた。

さらに、第2日目に予定していた科学振興基本問題特別委員会報告を繰り上げて行い、また同科学者憲章分科会報告も行われ、科学者憲章(仮称)第2次試案が朗読された。

第2日目は午前中、発展途上国学術協力問題、国公立研究機関問題、学術情報生産・流通問題、災害問題、環境・健康問題、食糧需給問題の各特別委員会、午後は、エネルギー・資源開発問題、原子力平和問題、国際協力事業の各特別委員会の報告と質疑応答が行われた。特に「発展のための国連科学技術会議(UNCSTD)」に関する詳しい報告があつた。

少憩のあと、提案審議に入り、「当選無効の申立に関する再審査の裁決について」と「日本学術会議会則の一部改正について」は可決された。しかし、「日本学術会議会員選挙規則の一部改正について」は、多数の質問と疑義が出され審議未了で終つた。これについては、第3日目提案者から「この件を取り下げて、再検討する」旨の発言があり、了承された。

なお、午後3時30分から5時まで、「安全技術の諸原則」(第5部会員 石谷清幹)、「我が国の原子力産業の現状について」(第3部会員 木原正雄)の講演が行われた。

第3日目は、まず「我が国における原子力安全の確保について」の原子力安全委員会への申入れを可決した。この申入れは、①付近の住民の生命や財産を守るための責任体制の検討、②関係省庁による原発の保安監査の方法や結果のチェック、③結果の公表を求めたものである。次いで、「第11期における研究連絡委員会の組織・運営等の整備についての一部改正について」、「第11期の活動に関する取りまとめのための運営審議会付置小委員会の設置について」が提案され可決された。

また、会員10名による提案「元号法制化問題に関する日本学術会議の立場について」、予定時間を30分もこえて賛否の討論が活発に行われたが、結局、審議打ち切り動議が出され、投票によりこの動議が成立した。

なお、本総会の出席率は、1日目86%、2日目86%、3日目83%であった。

(日本学術会議 広報委員会)

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁(図表を含む)以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

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は実費は著者負担とする。
 12. 投稿先および諸費用の送付先は、東京都新宿区市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内
社団法人 日本不妊学会 事務所宛とする。

日本不妊学会雑誌 24巻4号

昭和54年9月25日 印刷
昭和54年10月1日 発行

編集兼 発行者	芦原慶子
印刷者	中村清雄
印刷所	東京都品川区上大崎3-12-15 一ツ橋印刷株式会社
発行所	東京都品川区上大崎3-12-15 社団法人 日本不妊学会 東京都新宿区 市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内 Tel (03) 267-4635 振替口座番号 東京 7-93207