

日本不妊学会雑誌

第 25 卷

第 2 号

昭和 55 年 4 月 1 日

—— 目 次 ——

会 告
原 著

- 特発性男子不妊症患者に対する Testosterone-Clomiphene
投与療法 瀧 原 博 史 1
- ステロイド21水酸化酵素欠損による先天性副腎過形成41例の臨床的観察
——発育および妊娠性に対する副腎皮質ホルモン
補給療法の影響について—— 鈴 木 滋 12
- 遅延排卵と妊娠 佐 伯 友 三 22
- 妊娠中睡眠時における生長ホルモン及びプロラクチンの
分泌動態について 朱 野 誠 30
- 排卵誘発剤 Clomiphene citrate による
臨床成績とその内分泌動態 田 中 秀 美 39
- 産褥における血中 prolactin 値の母乳分泌に
与える影響と性機能の回復について 服 部 浩・他 51
- 抗精子抗体の頸管粘液内精子通過性に及ぼす影響
2. 不妊婦人血中精子不動化抗体で予め処理を受けた
精子の頸管粘液内通過性について 伊熊健一郎・他 57
- Polyoxyethylene Nonylphenyl Ether を殺精子剤とした
Film 状態避妊薬の使用経験 [C-Film 研究会] 64
- 習慣性流産および周産期胎児死亡既往例に対する
ヨードレシチン (ヨウレチン錠) 療法 春日 義 生・他 69
- 家兎子宮における Noradrenaline と血中 Progesterone および
Monoamine Oxidase との相互関係について 齊 藤 真 一・他 75
- 子宮内膜症の保存療法 danazol 投与による組織変化 塩 塚 幸 彦・他 80
- Serum Progesterone and Estradiol-17 β Levels in a Case of
Severe Hyperstimulation Syndrome with HMG-HCG
..... Toshinobu Tanaka 87
- 鶏プロラクチンの免疫学的性質 山 本 好 男 92
- Proteolytic Activity in the Ovarian Follicle Wall of the
Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*) During Normal
and LH-Induced Ovulation A. Nakamura 98
- 子宮角部焼灼法の現況と過去 石 川 文 夫 103
- 地方部会講演抄録 108
- お知らせ 121

第25回日本不妊学会総会および 学術講演会予告（第2回）

第25回日本不妊学会総会および学術講演会を開催しますにあたり、第2回の予告を下記の如く御案内申し上げます。

第25回でもありますので、これを記念しまして高井修道理事長に講演をお願いいたしました所、御快諾をえて感謝しております。シンポジウムとしては、婦人科、畜産、泌尿器科いずれにも関係の深い精液を取り上げました。司会をお願いしました入谷明先生、白井将文先生には種々の御構想がある様に聞いておりますので、楽しみにしております。特別講演としては山口大学小児科梶井正教授に染色体異常と母年齢について鬼胎も含めてお話していただく予定であり、また角田幸生先生には卵の凍結保存の講演をうかがう予定です。外人招請講演は男性不妊の面から基礎的な問題をGomes教授、原因についてCockett教授、また治療に関してはPaulson教授に依頼いたしました。

以上のように、今回は特別講演等の数を多くせず、一般講演の方にも充分な時間的余裕をとり、論議をつくりたい様に考えておりますので、基礎的な分野、臨床的な分野を問わず、多数の御出題をお願いいたします。

地方の一小都市にある大学の小さい教室でお世話いたしますのでその責任の重大さを痛感しております。実り多い会にしたいと存じますので、なにとぞ会員各位の御協力、御助言を賜りますよう、願いますと共に多数の会員の御参加をお待ちしております。

会 期 昭和55年9月30日（火）、役員会（理事会、評議員会、幹事会）、総会
10月1日（水）、2日（木）、学術講演会
会 場 渡辺翁記念会館および宇部市文化会館、宇部市朝日町8番1号
TEL (0836) 33-9668（当日のみ）

学術講演

1. 理事長講演
妊孕と世界人口調節

横浜市立大学教授 高 井 修 道

2. 会長講演
不妊と先天異常

山口大学教授 酒 徳 治 三 郎

3. シンポジウム
“精液の性状と妊孕性”

司会、京都大学教授 入 谷 明
東邦大学助教授 白 井 将 文

- ① ヒト精液の評価

東邦大学泌尿器科 三 浦 一 陽

- ② 精漿と妊孕性

富山医科薬科大学泌尿器科 片 山 喬

- ③ 哺乳動物精子の運動の活性化誘起について

岡山大学農学部畜産学科 内 海 恭 三

④ 人工授精周辺の精子妊孕性の評価

慶応義塾大学産婦人科 小林 俊 文

4. 特別講演

- ① Recent Developments in the Treatment of Male Infertility: Emphasis on the Varicocele and Asymptomatic Infection

University of Rochester 教授 Cockett, A. T. K.

- ② Hormonal and Environmental Regulation of Testicular Function

Ohio State University 教授 Gomes, W. R.

- ③ Pharmaceutical Management of Male Hypofertility

Duke University 教授 Paulson, D.

- ④ 染色体異常と母年齢

山口大学教授 梶 井 正

- ⑤ 哺乳動物卵子の凍結保存の現状

農林水産省畜産試験場 角 田 幸 生

5. 一般講演

演題申込資格

すべての講演者は、本会会員に限ります。会員以外の方（共同発表者を含む）は、演題申込と同時に、昭和55年度会費（8,000円）を納入の上、会員となつて下さい。

演題申込方法

必ず本誌に挿入されてある 所定の用紙を使用し、800字以内の講演内容要旨を添付して書留郵便で送って下さい。講演内容要旨は、そのまま写真印刷をして本誌第25巻4号（第25回日本不妊学会総会特集号）に掲載されます。（なお演題の採否は会長に一任させていただきます。）

演題抄録記載要領

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

演題発表方法

一般演題は各題7分以内とします。スライドプロジェクターは全会場とも一台ですので御注意下さい。使用するスライド枚数は一般演題については全部で10枚以内にとどめて下さい。

演題申込締切

昭和55年6月15日 (必着)

演題申込先

〒 755 宇部市小串 1144

山口大学泌尿器科学教室 第25回日本不妊学会総会 事務局宛
(TEL 0836—31-3121 内線 281, 282)

懇親会

評議員懇親会 昭和55年9月30日 総会終了後

総 懇 親 会 昭和55年10月1日 学術講演終了後

参加申込方法

当日および役員会で受付けます.

学会参加費 6,000円

総懇親会費 6,000円

第 25 回 日本不妊学会総会
会 長 酒 徳 治 三 郎

連絡先 〒 755 山口県宇部市小串 1144
山口大学泌尿器科学教室
第 25 回 日本不妊学会総会事務局
責任者 越 戸 克 和
TEL (0836) 31-3121 内線 281, 282

第 25 回 日 本 不 妊 学 会 総 会

—宿泊のご案内—

昭和55年度日本不妊学会総会が花と緑の工業都市山口県宇部市で開催されますことを心よりお慶び申し上げます。

学会にご出席の皆様のご便宜を図るため学会事務局のご依頼により宿泊のお世話を日本交通公社宇部支店が取扱わせていただく事になりました。

多数のご来宇とご利用をお待ちいたしますと共に、学会のご成功をお祈り申し上げます。

昭和55年 2 月20日

日本交通公社 宇 部 支 店
宇部市相生町 3 番18号 TEL 0836 (31) 4619

(1) 宿泊のご案内

宿泊確保日 昭和55年 9 月30日・10月 1 日 2 日 (3 日間)

宿 泊 地 宇部市内・阿知須温泉・小郡 (新幹線口)

料 金 (税・サービス料込)

地 区	施 設	部屋別入付条件	タイプ	料 金	宿 泊 条 件
宇 部 市 内	日 本 旅 館	個室 お 1 人で使用	イ	8,000円～12,000円	1 泊 1 食(朝食付)
		相部屋 お 2 人で使用	ロ	1 人当り 6,000円～ 8,000円	"
	ビジネスホテル	シ ン グ ル	ハ	3,700円～ 5,500円	1 泊(食事なし)
		ツ イ ン	ニ	6,600円～ 8,000円	"
阿知須温泉	宇部ゴルフ観光 ホテル	個室 お 1 人で使用	ホ	6,500円～13,000円	1 泊 1 食(朝食付)
		相部屋 お 2 人で使用	ヘ	1 人当り 6,500円～11,000円	"
小 郡	ビジネスホテル	シ ン グ ル	ト	3,700円～ 5,000円	1 泊(食事なし)
		ツ イ ン	チ	6,600円～ 8,000円	"

※原則として申し込み順に入付をさせていただきますが、上記宿泊施設だけでは限度がありますので、宇部周辺の他地区に振りわけ入付をさせていただく事もあります。宇部市内及び小郡のホテルはいずれもビジネスホテルになります。

※止むを得ず上記地区以外の他地区に入付をさせていただいた場合、その地区毎に料金が異なりますので予約券にて料金をお知らせします。

※宇部ゴルフ観光ホテル及び小郡地区から学会場までバスにてお送りいたします。

※交通は国鉄新幹線小郡駅下車、宇部市営バス白鳥号にのりかえ宇部新川下車、又は東京
←→山口宇部空港 (4 月よりジェット化) を御利用下されると便利です。

(2) 宿泊申し込みの締切、及び申し込み方法

1. ご宿泊申し込みの受付は昭和55年 7 月31日 (日付印有効) に締切らせていただきます。

2. 宿泊予約券は55年 8月31日までにお送りします。（宿泊の確定料金は予約券面でお知らせします）なお宿泊予約券は当日必ずご持参下さい。
3. 宿泊予約金はお 1 人 1 泊につき 3,000 円です。なお宿泊予約金は当日宿泊ホテルにて宿泊料と差引の上ご精算申し上げます。
4. お手数ですが下記の申込書に所定事項を御記入の上予約金，連絡費を添えて現金書留にて日本交通公社宇部支店へお送り下さい。
5. 取消しの場合は宿泊の 1 週間前までにお申し出下さい。おくれると予約金をお返し出来ない事があります。

(3) 申し込み先

〒 755 山口県宇部市相生町 3 番18号
日本交通公社宇部支店第25回日本不妊学会総会係宛
TEL 0836 (31) 4619 (担当 河村，曾根)

..... きりとりせん

受 付 No.

第 25 回日本不妊学会総会宿泊申し込み書

ふりがな		宿泊 予約券	〒				TEL	
代表者 氏 名		送付先						
宿泊申込者氏名	性別	宿泊希望タイプ	9/3010/110/2			宿泊予約金	連絡費	個人計
	男女	イロハニホヘトチ				3000円×(泊)	300円	
	男女	イロハニホヘトチ				3000円×(泊)	300円	
	男女	イロハニホヘトチ				3000円×(泊)	300円	
	男女	イロハニホヘトチ				3000円×(泊)	300円	
	男女	イロハニホヘトチ				3000円×(泊)	300円	
※宿泊希望タイプ，宿泊日に○印を付けて下さい。							送金 合計	

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 25, No. 2, 1980)

Japanese Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

Effects of Testosterone-Clomiphene Therapy in Idiopathic Male Infertility	<i>H. Takihara</i>	1
A Clinical Study of Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: The Influence of Supplement Therapy on Linear Growth and Ovarial Function	<i>S. Suzuki</i>	12
Delayed Ovulation and Outcome of Pregnancy	<i>T. Saeki</i>	22
Growth Hormone (GH) and Prolactin (PRL) Secretory Patterns in Pregnant Woman during Nocturnal Sleep	<i>M. Akeno</i>	30
Clinical Results and Endocrinological Studies in Anovulatory Woman Treated with Clomiphene Citrate	<i>H. Tanaka</i>	39
Relationship between Serum Prolactin and Milk Secretion in Puerperium and Correlation between Serum Prolactin and Gonadotropin Secretion in Puerperium	<i>Y. Hattori, T. Yoshida, H. Suzuki & K. Noda</i>	51
Effect of Sperm Immobilizing Antibodies on Sperm Penetration in the Cervical Mucus. 2. Penetration of pretreated spermatozoa with sperm immobilizing antibody in the cervical mucus	<i>K. Ikuma, K. Kubota, Y. Takada, T. Kamata, K. Koyama, & S. Isojima</i>	57
Clinical Experience of Vaginal Contraceptive Film Containing the Spermicide, Polyoxyethylene Nonylphenyl Ether	(C-Film Study Group)	64
Lecithin-Bound Iodine (LBI) Treatment for Habitual Abortion	<i>Y. Kasuga, Y. Nakamura, K. Higaki, T. Kobayashi, R. Iizuka, H. Kurokawa, M. Akatsuka, Y. Izumi & K. Sugimura</i>	69
Correlation between Noradrenaline Content of the Rabbit Uterus and Serum Levels of Progesterone and Monoamine Oxidase	<i>S. Saito & K. Mori</i>	75
Effect of Danazol on the Human Endometrium and Endometriosis	<i>Y. Shiotsuka, K. Kobayashi, M. Hayashi, S. Hayashi, A. Fujii & T. Kenjo</i>	80
Serum Progesterone and Estradiol-17 β Levels in a Case of Severe Hyperstimulation Syndrome with HMG-HCG	<i>T. Tanaka, N. Sakuragi, S. Fujimoto & K. Ichinoe</i>	87
Immunological Properties of Chicken Prolactin	<i>Y. Yamamoto, S. Nakajo & Y. Sakuma</i>	92
Proteolytic Activity in the Ovarian Follicle Wall of the Japanese Quail (<i>Coturnix Coturnix Japonica</i>) During Normal and LH-Induced Ovulation	<i>A. Nakamura & S. Nakajo</i>	98
Present and Past State of Cauterization Method of the Uterine Cornua	<i>F. Ishikawa</i>	103

特発性男子不妊症患者に対する Testosterone-Clomiphene 投与療法

Effects of Testosterone-Clomiphene Therapy in Idiopathic Male Infertility

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

瀧 原 博 史

Hiroshi TAKIHARA

Department of Urology, School of Medicine, Yamaguchi University

(Director: Prof. Jisaburo Sakatoku)

特発性男子不妊症15例を対象に TE 250mg, 週1回の割合で筋注し, 精子数, 血清 LH, FSH, T の変動を, 特に「はねかえり現象」の面から観察した. TE 投与中止後, 無処置のままの5例(A群)のうち2例に精子数の改善を認め, 血清 LH, FSH は TE 投与中止3~4週後から回復傾向を示したが, 回復の程度は症例により差が認められ, 必ずしも全例には前値を上まわる回復を示さなかつた. ラットにおいてT投与後の造精機能の回復期には睾丸の下垂体ゴナドトロピンへの感受性が高まったことが報告されており, 10例(B群)に対しては clomiphene 内服を併用して検討した. B群では10例中6例に精子数の改善を認め, 血清 LH, FSH は2~3カ月後から, 血清Tは2カ月後からA群に比べ高値となつた. すなわち, 造精機能の回復期に clomiphene により血清 LH, FSH 濃度を高めることは, 「はねかえり現象」応用療法をさらに有効にするために意義のあることが示唆された.

緒 言

不妊夫婦における男子側の責任が一般に自覚され, 泌尿器科外来における男子不妊を主訴とした患者の割合も漸次増加の傾向が見られる. 当科においては, 昭和54年度には不妊主訴患者は, 外来患者総数の7人に1人の割合に達した. また, 男子不妊患者の病因別分類では, 造精機能障害がその大部分(88.4%)を占めており¹⁾, しかもその多くが, いわゆる特発性男子不妊症の症例である. これら特発性男子不妊症の治療法として, Heckel²⁾, Charny³⁾, および本邦において酒徳⁴⁾は, Heller⁵⁾の testosterone 製剤投与後の「はねかえり現象」を臨床的に応用した成績を報告した. しかしこの療法は, 精子数の改善される頻度およびその妊娠成功例が当初期待されたほど高くないため, あるいは, testosterone 投与中止後も永続する造精機能障害を残す症例も報告された事等から, その後一時期, この療法に否定的な報告が見られた⁶⁾. しかし, 正常成人男子を対象とした

例や, 治療前の睾丸生検像で精細管基底膜に硬化や硝子化の見られない症例に長期間 testosterone 製剤を投与しても, 睾丸機能には, はつきりした障害は惹起されないという報告がなされている^{7,8)}. さらに, 最近, 対象を選択する事により, この療法は特発性男子不妊症の治療において, 他に確立された治療法のない現在, 1つの有効な治療法となり得るとの報告⁹⁾がなされ, その評価が再認識される傾向にある. 一方, testosterone 製剤を長期投与後の内分泌動態の検討は, ラットを中心とした動物実験が主で^{10,11)}, ヒトにおいてはその報告数は少なく^{12,13)}, しかもそれらの多くは, 男子避妊を目的とした正常成人男子において, 血清 LH, FSH, testosterone (以下, Tと略す)の検索をし, 可逆的な無精子症の状態の惹起を試みた成績であり^{14,15)}, 特発性男子不妊症患者についての検討はなされていない.

著者は, 特発性男子不妊症の治療法として再認識されてきたTの単独投与による従来の「はねかえり現象」応用療法について, 下垂体-睾丸系の内分泌動態を検討

Table 1 Pre-treatment sperm count, basal serum hormone levels, and histology of the testis in 15 subjects.

Case	Age	Duration of infertility	Sperm count	LH	FSH	T	Histology of the testis
1	28yr	2 yr 4M	$20.8 \times 10^6/\text{ml}$	12.0mIU/ml	9.8mIU/ml	800ng/dl	Hypospermatogenesis
2	29	3 yr	27.5×10^6	8.9	8.6	420	Hypospermatogenesis
3	33	1 yr	2.0×10^6	19.0	34.0	720	Maturation arrest
4	31	4 yr 1M	13.0×10^6	4.8	4.6	420	Hypospermatogenesis
5	30	1 yr 10M	5.3×10^5	14.6	23.0	312	Hypospermatogenesis
6	25	2 yr 8M	13.4×10^6	16.7	11.2	530	Hypospermatogenesis
7	28	2 yr 5M	38.4×10^6	12.5	14.7	626	Hypospermatogenesis
8	26	1 yr 6M	45.3×10^6	5.1	2.5	400	Hypospermatogenesis
9	33	1 yr 5M	60.0×10^6	8.6	7.5	320	Hypospermatogenesis
10	29	3 yr 5M	60.0×10^6	10.0	5.4	480	Hypospermatogenesis
11	38	2 yr 10M	23.0×10^6	9.6	10.0	400	Hypospermatogenesis
12	28	3 yr	21.4×10^6	5.1	5.2	492	Hypospermatogenesis
13	29	4 yr 2M	0	13.3	7.4	592	Maturation arrest
14	49	9 yr 7M	39.2×10^6	12.6	16.3	760	Hypospermatogenesis
15	31	3 yr 8M	6.4×10^6	13.0	20.0	440	Hypospermatogenesis

し、さらに、T投与中止後 clomiphene 内服を併用した場合の内分泌動態について検索し、精液所見、内分泌学的な見地からその意義について考察した。

対 象 症 例

対象とした症例は、表1に示す男子不妊主訴患者15例で、昭和52年6月以降、昭和53年12月までに当科不妊外来を受診した患者である。

症例は、①精子数 $60 \times 10^6/\text{ml}$ 以下、②不妊期間1年以上、③睾丸生検像は、造精機能低下型、造精機能停止型、腔内の造精細胞数が比較的保たれている精細管線維化型のいずれか^{4,16)}、④血清 FSH 値が正常成人男子の $M+3SD$ 以下、また、⑤配偶者の条件として、婦人科受診により異常の認められなかったものを適応とした(表1)。

造精機能障害以外の因子、特に精路通過障害が認められた症例は除外した。さらに、類宦官症、Klinefelter 症候群、また内分泌疾患を有することが明らかな症例、既往歴に性器への放射線照射を有する症例も除外した。理学的所見により、二次性徴の発育が不十分な症例、停留睾丸、副性器奇形、前立腺、精嚢に炎症性疾患を有する症例も除外した。

精液検査および血清ホルモン測定法

1. 精液検査

5日間以上の禁欲後、精液を用手法により、滅菌乾燥したガラス容器に採取させ、ついで室温にて30分間放置後検査に供した。精液量は5ml 滅菌乾燥注射器を用い測定した。精子数の算定は、白血球算定用メランジュー

ル、改良型 Neubauer 算定盤を用いた。

2. 血清T値の測定

血清T値の測定は、国分、神戸川¹⁷⁾の報告に準じ、クロマトグラフィー不要RIAにより行なつた。すなわち、被検血清0.05~0.2mlを遠沈管に取り、recovery 補正用に 1β , 2β , $^3\text{H-T}$ (specific activity, 40Ci/mM, New England Nuclear®) 1,000dpm を加え、4mlの特級エーテルで抽出を行ない、再蒸留水0.4mlで洗浄後水層を凍結し、エーテル層0.5mlを取り、蒸発乾固後、測定に供した。さらに、エーテル層2mlを recovery 補正に用いた。測定は $^3\text{H-T}$ 10,000dpm を加え、T-11 succinate BSA を抗体として家兎に免疫して作製された帝国臓器製の抗血清0.25ml (最終希釈15,000倍) を使用し、30分間室温で incubation を行ない50% (NH_4)₂SO₄ 0.25ml を加え、室温で10分間 incubation 後、3,000rpm, 15分間遠沈し、bound と free の分離を行なつた。上清0.2mlを counting vial に取り、Bray's solution を加え、liquid scintillation system (Packard, 3385 型) により測定した。回収率は、 94.5 ± 3.10 ($M \pm SD$) %, assay 内変動係数 (intraassay coefficient of variation) は、7.62%以下、assay 間変動係数 (interassay coefficient of variation) は、17.00%以下であつた。また、本法による正常成人男子23例 (25~40歳) の $M \pm SD$ は、 $680.00 \pm 168.35\text{ng/dl}$ であつた。

3. 血清 LH および FSH 値の測定

血清 LH, FSH 値の測定は、2抗体法による第一ラジオアイソトープ社製 RIA キットを用い2重測定し

た. 正常成人男子18例 (25~40 歳) での $M \pm SD$ は, LH $10.7 \pm 4.61 \text{ mIU/ml}$, FSH $11.36 \pm 5.67 \text{ mIU/ml}$ であった¹⁸⁾.

薬物投与方法および検査方法

加療前, 少なくとも 3 回以上の精液検査ならびに血清 LH, FSH, T の測定を施行し, 平均値をもって精子数および血清 LH, FSH, T の前値とした. その後, testosterone enanthate (以下 TE と略す) 250mg, 週 1 回の割合で筋注を施行した. 経過中, 精子数 $1.0 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の高度な乏精子症もしくは無精子症となれば TE 筋注を中止した. 筋注回数は, 9~18 回となり, 筋注前から無精子症であった症例, または早期に無精子症となった症例に対しても, 2 カ月間 (9 回) TE 250 mg, 週 1 回筋注を続けた. TE 投与開始後は, 原則として 2 週に 1 度, 精液検査, 血清 LH, FSH, T の測定のための採血をおこなった. 採血は, 午前 8 時から 10 時までに, 精液採取前, TE 筋注前, 肘静脈より施行し, 血清を分離後 LH, FSH, T 測定まで -30°C にて保存した.

TE 投与を中止した後, 症例 1~5 (A 群) は無処置のまま経過を観察し, 症例 6~15 (B 群) には, TE 投与中止 2 週間後から, clomiphene citrate (Clomid®) 50mg/日を連日内服させた. clomiphene 内服の期間は, 6 カ月以内とした, TE 投与を中止した後の観察期間は, 5 カ月から 11 カ月間であった.

成 績

A. TE 投与中の精液所見, 内分泌動態

1. 精液所見

TE 投与前, 投与開始後の精液量には, 明らかな変動は認められなかった (図 1).

精子数は, 症例 1 において一過性に増加を認めたが, 他の 14 症例においてはいずれも減少傾向を示し, 一般的傾向としては, TE 筋注開始 4 週後に, 平均値で前値の 50% 以下となり, 比較的早期から精子数の減少する傾向を認めた. 10 週後には, 前値の約 10% となるのが認められた (図 2). 無精子症または精子数 $1.0 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の高度な乏精子症となるのに要した期間は, 6 週間 (症例 15), 9 週間 (症例 3, 5, 8), 10 週間 (症例 1, 2, 10), 11 週間 (症例 4, 6, 9), 14 週間 (症例 7), 16 週間 (症例 11, 12) となり, 多くの症例で 2~3 カ月間を要した. 一方, 症例 14 においては, 18 回の TE 筋注後も精子数は $4.0 \times 10^6/\text{ml}$ 以下とならず, 18 回にて筋注を中止した.

2. 血清 T

血清 T は, TE 筋注前値平均 514.53 ng/dl から筋注開

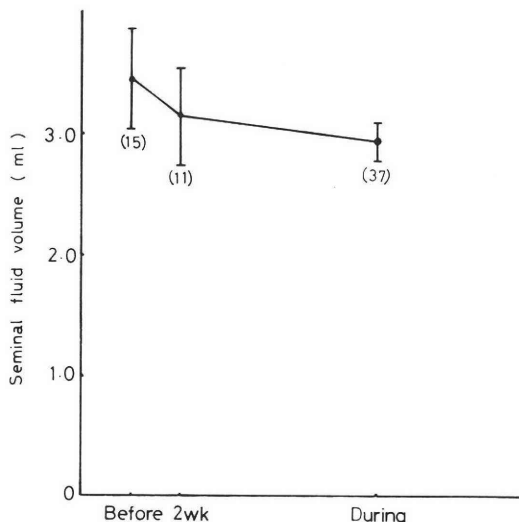


Fig 1 Mean seminal fluid volume in 15 subjects, before and during administration of testosterone enanthate. The results are means $\pm$ SE. () : number of subjects

Sperm count

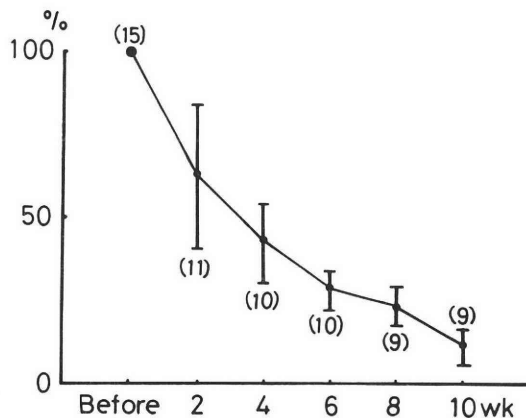


Fig. 2 Percentage change in sperm count from pre-treatment level (100 %) in 15 subjects, during administration of TE. The results are means $\pm$ SE. () : number of subjects

始 2 週後には平均値 $1,140.36 \text{ ng/dl}$ と約 2 倍の増加を示した ($p < 0.01$). その後も TE 筋注を施行している期間は, 平均値 $1,063.48 \text{ ng/dl}$ と高値を示した ($p < 0.001$) (図 3).

3. 血清 LH

血清 LH は, いずれの症例においても TE 筋注開始

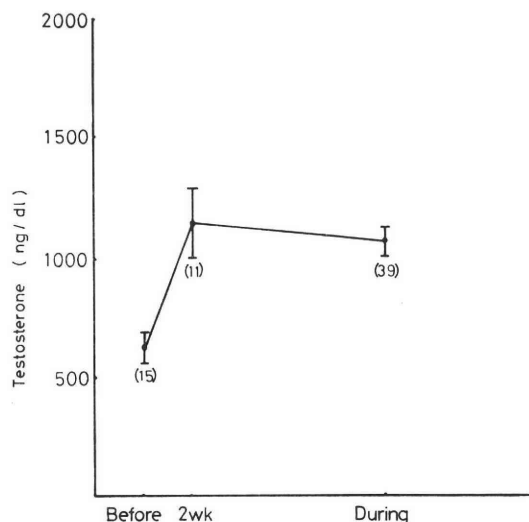


Fig. 3 Mean serum testosterone in 15 subjects before and during administration of TE. The results are means $\pm$ SE. (): number of subjects

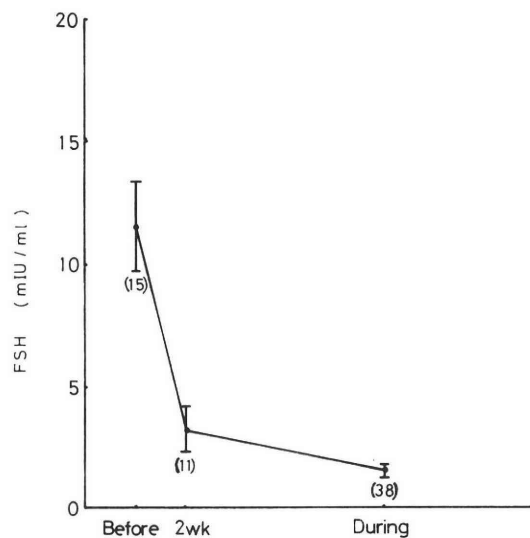


Fig. 5 Mean serum FSH in 15 subjects before and during administration of TE. The results are means $\pm$ SE. (): number of subjects

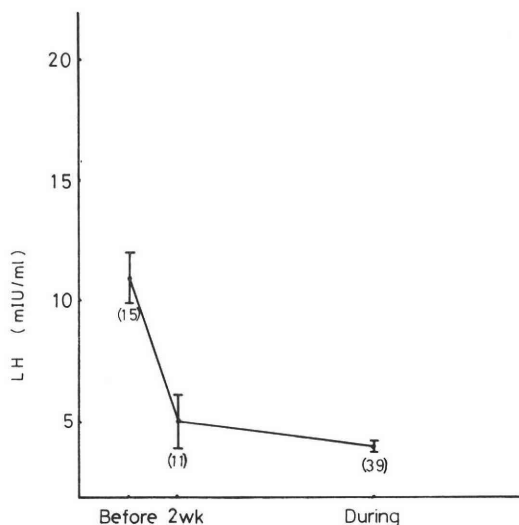


Fig. 4 Mean serum LH in 15 subjects before and during administration of TE. The results are means $\pm$ SE. (): number of subjects

2週後には高度に抑制され、前値平均10.95mIU/ml から、TE 筋注開始2週後には4.99mIU/ml と著明な低下を認めた ($p < 0.001$). その後も、血清 LH の抑制はさらに高度となり、2週以後、筋注終了時までの平均値 3.99mIU/ml と血清 LH の高度の抑制状態が維持された ($p < 0.001$) (図4).

4. 血清 FSH

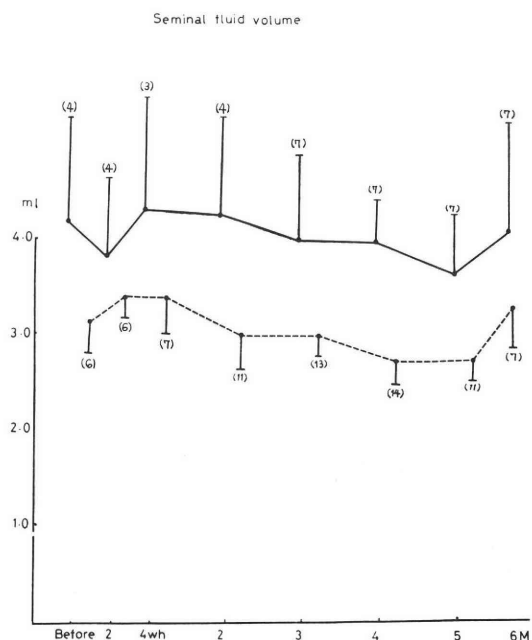


Fig. 6 Mean seminal fluid volume after administration of TE. The results are means $\pm$ SE. (): number of subjects,

●—● : without clomiphene,
●---● : with clomiphene

血清 FSH も同時に抑制され、前値平均 11.49mIU/ml から、TE 筋注開始2週後には3.15mIU/ml にまで

Table 2 Results of the rebound therapy.

Case	Sperm count			Preg-nancy
	Pretreat-ment	Maximum level after treatment	Maximum value Pretreat-ment value	
1*	20.8×10 ⁶ /ml	10.0×10 ⁶ /ml	48.1%	—
2*	27.5	20.0	72.7	—
3*	2.0	4.8	240.0	—
4*	13.0	23.0	177.0	—
5*	0.53	0	0	—
6	13.4	32.0	238.8	+
7	38.4	40.0	104.2	—
8	45.3	99.5	219.6	—
9	60.0	131.0	218.3	—
10	60.0	74.0	123.0	—
11	23.0	66.7	290.0	—
12	21.4	48.0	224.3	—
13	0	0	—	—
14	39.2	34.0	86.7	—
15	6.4	15.0	234.4	—

*: without clomiphene

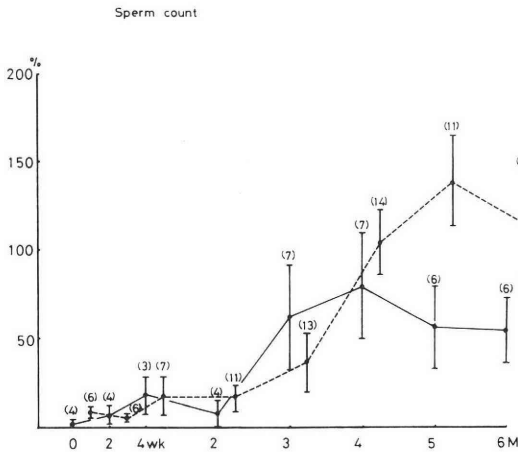


Fig. 7 Percentage change in sperm count from pre-treatment level (100%) after administration of TE. The results are means±SE.
() : number of subjects,
●—● : without clomiphene,
●---● : with clomiphene

抑制された ($p<0.01$). その後も血清 FSH の抑制状態が維持され、筋注終了時までの平均値 1.45mIU/ml と、血清 FSH の高度の抑制状態が維持された ($p<0.001$) (図 5).

B. A群における TE 投与中止後の精液所見、内分泌動態

1. 精液所見

精液量には、明らかな変動は認められなかった (図 6).

精子数は、いずれの症例においても TE 筋注中止後も 1～2 週間はさらに低下する傾向が認められ、筋注中止後 2 カ月までは、なお精子数は低値に抑制されていた。その後、精子数の漸増傾向が観察され、筋注中止 3 カ月後 (症例 1, 3), 4 カ月後 (症例 4), 5 カ月後 (症例 2) にかけて頂値を示し、症例 3, 4 において、前値を上まわる値を示した (図 7)。前値に比べ、25% 以上の精子数の増加が認められたものを有効、前値の 25% 以上の精子数の増加を認めなかったものを無効、無精子症となったものを悪化と分類すると、症例 1～5 においては、有効 2 例、無効 2 例、悪化 1 例という成績を得た (表 2)。

2. 血清 T

血清 T は、TE 筋注中止 2 週間までは依然として高値を保ち ($p<0.05$), その後、前値に復した (図 8)。

3. 血清 LH, FSH

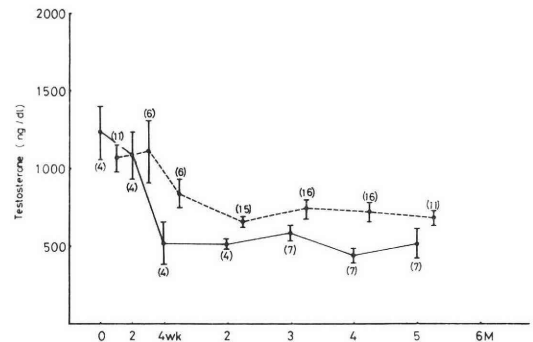


Fig. 8 Mean serum testosterone after administration of TE. The results are means±SE. () : number of subjects,

●—● : without clomiphene,
●---● : with clomiphene

血清 LH, FSH は、TE 筋注中止 1～2 週間までは抑制され ($p<0.1$), 3～4 週間から回復する傾向が認められた (図 9, 10)。

4. 回復期における精子数と内分泌動態の関係

症例 1～5 のいずれの症例においても、TE 筋注により抑制されていた血清 LH, FSH は、筋注中止後には回復したが、なお精子数と血清ゴナドトロピンの回復の程度に関しては、①精子数、血清 LH, FSH ともに前値を上まわる回復 (「はねかえり現象」) が認められた症

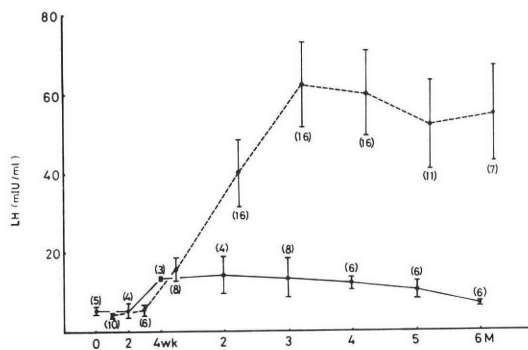


Fig. 9 Mean serum LH after administration of TE. The results are means $\pm$ SE.

() : number of subjects,
 ●—● : without clomiphene,
 ●---● : with clomiphene

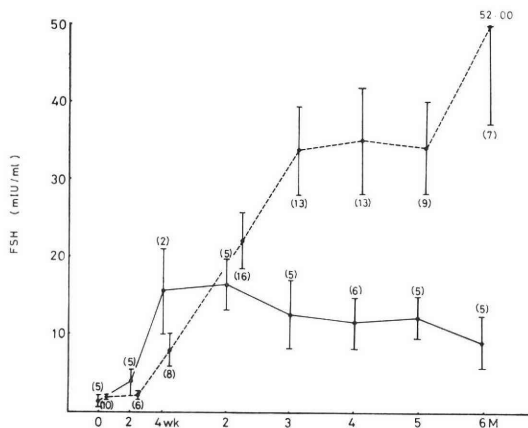


Fig. 10 Mean serum FSH after administration of TE. The results are means $\pm$ SE.

() : number of subjects,
 ●—● : without clomiphene,
 ●---● : with clomiphene

例 (症例 4), ②精子数だけには, 「はねかえり現象」を認めるが, 血清 LH, FSH には前値を上まわる回復が認められない症例 (症例 3), ③血清 LH, FSH には前値を上まわる回復が認められるが, 精子数には「はねかえり現象」を認めない症例 (症例 1, 2, 5) が分類された。

C. TE 筋注中止後, clomiphene 併用症例 (B群) における精液所見, 内分泌動態

1. 精液所見

精液量には, 明らかな変動は認められなかった (図 6)。

精子数の回復する時期は A 群と同様で, TE 筋注中止

後も 1~2 週間, 精子数がさらに低下する傾向を認め, 2 カ月後までは精子数は低値に抑制されていた。その後, 精子数の漸増傾向が観察され, 3 カ月 (症例 11), 4 カ月 (症例 6, 8, 9, 10, 12, 14), 5 カ月 (症例 7), 8 カ月 (症例 15) の後に, 精子数は頂値または前値を上まわる値に達した (図 7), 10 例 (症例 6~15) の中で, 6 症例 (症例 6, 8, 9, 11, 12, 15) において, 精子数は前値の 25% 以上の増加を示した。また, 無効 4 例, 悪化した症例は見られなかった (表 2)。なお, 症例 13 の様に, 加療前後ともに無精子症であつた症例は, 無効として集計した。症例 6 において TE 筋注中止 11 週後に妻の受胎に成功した。

2. 血清 T

血清 T は, TE 筋注中止して 2 カ月後から A 群に比べ高値となる傾向を認め ($p < 0.1$), その後も高値を維持する傾向が認められた ($p < 0.2$) (図 8)。

3. 血清 LH, FSH

B 群では A 群に比べて血清 LH は TE 筋注中止 2 カ月後から高値となり ($p < 0.2$), その後も高値を維持した ($p < 0.02$) (図 9)。

血清 FSH は, 3 カ月後から A 群より高値となり ($p < 0.05$), その後も高値を維持した ($p < 0.1$) (図 10)。

考 察

Heller ら⁵⁾は, 正常成人男子に多量の T を長期間投与した場合, 精細管上皮に変性萎縮が起こり, 精液所見では無精子症となるが, T 投与中止後には精子数の「はねかえり現象」が起こることを最初に報告した。彼らは同時に睪丸の組織学的変化を検索し, T 投与終了直後に Leydig 細胞の消失, 精細管の萎縮, 精子形成機能の停止および精細胞の壊死を観察し, T 投与中止後 6~31 週間後に, 睪丸組織像の回復, 改善を観察し, 睪丸組織レベルにおいても「はねかえり現象」のある事を報告している。ひきつづき, Heckel ら²⁾は 5 例の乏精子症患者を対象にこれを臨床応用し, 全例に精子数の改善と, T 投与中止後, 16, 22, 25 週後の睪丸組織像においても精子成熟過程の改善を認めたと報告した。その後, この「はねかえり現象」応用療法は, 特発性男子不妊症の治療法として広く利用されることとなったが, その有効性を高めるためには適応症例選択の上で, 睪丸生検像が重要である事が主張され始めた^{3,4)}。酒徳⁴⁾は, 適応症例の睪丸生検像として造精機能のある程度可逆性と考えられる障害, すなわち, 造精機能低下型, 造精機能停止型, 精細管線維化型のうちで, 腔内の造精細胞数が比較的保たれているもののみを選択すべきことを主張している。一方, 睪丸生検像に適応決定上の意義を認めないとする

報告もなされている^{7,19)}。本実験対象では、加療前に全例の睾丸生検を施行し、前述の適応に合う症例を選択した。

T投与中止後の精液所見の改善に対する評価基準に関しては、諸家により必ずしも一定していない。酒徳²⁰⁾は数回にわたる検査の内で最高の値をもつて判断し、精子数が加療前値より $15 \times 10^6/\text{ml}$ 以上増加例、 $15 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の精子数の増加が見られなかった例、無精子症となった症例をそれぞれ有効、無効、悪化と分類している。また、Rowley ら²¹⁾は、加療前に少なくとも3回以上測定した精子数の平均値をもつて前値とし、前値よりも25%以上の増加を認めたものを改善とし、それ以外を不変、悪化と分類している。一方、Charny ら⁹⁾は、精子数のみならず運動率、奇形率をも重視すべきとの立場から、①精子数が少なくとも $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上にまで増加、②奇形率が40%以下、③運動率が50%以上、④さらに、これらが3カ月以上持続することの4点を満足するものを、妊孕性を有する「はねかえり現象」と定義している。本実験では、加療前の精子数の平均値よりも25%以上の増加を認めた場合を有効、前値の25%以上の精子数の増加を認めなかった場合を無効、無精子症となった場合を悪化と分類した。この分類に従えば、本実験の成績は、T単独使用の場合、有効2、無効2、悪化1例となり、諸家の報告^{4,7,9)}とほぼ一致するものであった。一方T投与中止後に clomiphene 内服を併用した療法の成績は、有効6、無効4例となり、clomiphene 併用療法に有効例が多かった。

精子数の回復する時期に関しては、多くの症例でT投与中止後3～4カ月で精子数は頂値に達する⁹⁾と報告されており、一般にT投与中止後4～6カ月間の追跡観察が必要とされている⁷⁾。本実験におけるT投与中止後の観察期間は5～11カ月間であり、十分意義のある期間と考えられる。しかし、さらに長期間の観察を続けた報告²¹⁾によれば、精子数に「はねかえり現象」を認めた症例のうち、T投与中止後6カ月以内に発現したもの36%、6カ月～1年が30%、1年～1年6カ月が26%、1年6カ月～2年の間が10%であったとされている。したがって、今回精子数の回復が無効と分類された症例に対しても、今後の追跡が必要と思われる。

投与されるアンドロゲン製剤としては、初期には testosterone propionate (以下 TP) を 25 mg 連日筋注⁵⁾、または50mg 週3回筋注^{2,9)}が報告され、その後、長期持続型T剤である TE、または testosterone cypionate 200～250mg、週1回筋注、さらに3週毎の testosterone cypionate 200mg 筋注と norethandrolone 10mg、1日2回内服の併用等も報告されている^{7,9,12,21)}。

著者は効力の持続、副作用の少ない点¹⁵⁾、および簡便さの点から TE 250mg、週1回筋注法を使用した。

TE 250mg、週1回筋注により、投与開始2週間には血清Tは投与前値の約2倍の高値となり、その後も同様に高値を示している。この血清Tの増加により、血清 LH、FSH はともに2週間から持続的に抑制され、LH と FSH の血清濃度の低下程度に関しては、明らかな差は認められなかった。T投与による血清 LH、FSH の抑制に関しては、初期の報告では LH は抑制されるが FSH には抑制を認めないとされていた²²⁾。しかし、その後、動物およびヒトにおいても LH、FSH にはTへの感受性に差はあるが^{23,24)}、短期間の薬理学的および生理的量の外因性T投与により、血清 LH のみでなく、FSH も抑制されることが報告された^{25,26,27)}。しかし、これらの報告は短期間の成績であった。長期間 TE 投与(200～250mg/週)による血清 LH、FSH の動態に関する報告では、1～2週間から血清 LH、FSH はともに著明に抑制されており、本実験結果ともよく一致している。血清 FSH の抑制態度に関する報告に差のある理由として、Tの投与形式、対象症例数、sex-hormone-binding protein の作用、とくに FSH の RIA による測定の精度に差のある事が示唆されている²⁸⁾。

精子数は、TE 筋注開始4週間には平均値として前値の50%以下にまで低下した。この様に比較的早期に精子数が減少することは、他の報告¹⁴⁾ともほぼ一致するものであり、多量のTが投与された場合には、造精過程の late stage が抑制される、または精子の輸送を抑制する可能性がある¹⁴⁾との主張とも矛盾しない所見と考えられる。

精子数の減少と TE 投与期間との関係では、大多数の症例において3カ月以内で高度な乏精子症となったが、3カ月半から4カ月間の TE 投与を必要とした症例もあり、また、精子数が $4.0 \times 10^6/\text{ml}$ 以下に低下しない症例も1例認められた。正常成人男子に TE 200mg 週1回筋注した報告では、12週後に11人が高度な乏精子症となり、1人は $3.0 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症となったが、他の3人は依然 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の精子数を示している。また、高度の乏精子症となった症例と、精子数に高度な低下を認めなかった症例との間に、血清 LH、FSH の血行動態に明らかな差は認められていない²⁹⁾。この報告および本研究の結果から、Tによる造精機能の抑制に関しては、個体によりその閾値にかなりの差がある¹²⁾ことが示唆される。

「はねかえり現象」における下垂体-睾丸系の内分泌学的関与については、一般にはつぎの様に考えられている。「雄性動物にアンドロゲンを投与すると、その抑制

作用により下垂体からのゴナドトロピンの分泌は一時期抑制され、精細管内の造精機能が一時的に低下し、精液所見においても精子数の減少が認められる。しかし、アンドロゲンの投与を中止した後は、抑制されていた下垂体のゴナドトロピン分泌能が急激に高まり、造精機能もアンドロゲン投与前以上に亢進する³⁰⁾。

ラットに多量の TP 投与をおこない、下垂体ゴナドトロピン力価の測定や、睪丸、副性器の重量的変化を追求した実験においては、T 投与中は下垂体ゴナドトロピン力価は一過性に減少し、投与中止後かえつて下垂体ゴナドトロピン力価は増加する¹⁰⁾ことが報告されており、著者らのラットをもちいた実験成績¹¹⁾も同様で、特に血清 LH に上昇が著しく、上述した「はねかえり現象」における内分泌動態の概念と一致している。しかし、ヒトに TE を長期間投与した Mauss ら¹²⁾の報告では、精子数と血清ゴナドトロピンの回復程度に関しては、両者ともに「はねかえり現象」を認めた症例、精子数だけに「はねかえり現象」を認めた症例、血清ゴナドトロピンだけに抑制からの回復を認めた症例、両者ともに「はねかえり現象」が認められなかった症例の存在することが報告され、ラットを用いた実験成績で観察された様な、T 投与中止後は血清ゴナドトロピンの回復は前値を上まわるという成績とやや異なっている。これらは対象とした種、投与した T 製剤、または観察期間の間隔の差にもよるかもしれないが、その詳細は不明である。一方、上述のヒトにおける成績¹²⁾では、精子数に「はねかえり現象」を認めた症例も認められなかった症例も、一律に T 投与中止後 13~16 週に、精子数に抑制状態からの回復傾向を認めたことから、外因性 T 投与により抑制された造精機能が回復する機序について、下垂体-睪丸系の関与以外に、睪丸自体にその因が存在する可能性を示唆されている。本実験成績では、血清ゴナドトロピンの抑制からの回復は全例（症例 1~5）に認められたが、なおその回復の程度には個人差が大きく、ヒトにおける Mauss ら¹²⁾の所見とほぼ一致するものであつた。

正常成人男子の睪丸組織内の T 濃度は血清のその約 100 倍の高濃度であり^{31,32)}、精子形成過程には動物実験³³⁾でもヒト^{31,34)}でも睪丸組織内（とくに精細管内）の T 濃度を高濃度に維持する環境が必要であり、少なくともその減数分裂過程は T に依存するといわれている。Morse ら³¹⁾は TP 50mg、連日長期間投与した所、血清 T は投与前の 2 倍に増加し、逆に睪丸組織内 T は約 $1/20$ にまで減少したことを報告している。また、この時の血清 LH には急激な低下が観察され、同時に精子数も TP 投与後は急激に低下したことから、Morse ら³¹⁾は大量の外因性 T を長期間投与したときの精子数の減少

する機序として、睪丸組織内 T 濃度の急激な低下をその原因として挙げている。一方、Mauss ら¹²⁾は、TE 投与により、血清 FSH にも著明な抑制を認めたことから外因性 T 投与による造精機能の抑制には、睪丸組織内 T 濃度の急激な減少に加え下垂体性 FSH の分泌抑制も関与している可能性のあることを主張している。しかし、避妊の目的のために正常成人男子に TE を長期間投与し、無精子症の状態を維持するためには、血清 LH が完全に抑制されれば血清 FSH は完全には抑制されなくても良いという報告³⁵⁾もあり、睪丸組織内 T 濃度が低下した状態では、たとえ血清 FSH が存在しても精子成熟過程に有効に作用し得ない³⁵⁾ものと考えられる。

ヒトに T 長期間投与後、睪丸組織内 T 濃度を経時的に観察した成績は、著者の知る範囲では報告されていない。動物実験においては、著者ら¹¹⁾はラットに TP を長期間投与し、投与中止後に一度上昇した血清、および下垂体中 LH、FSH また血清 T 濃度がコントロール域に復した後も、睪丸組織内 T 濃度は血清 T 濃度と異なり、コントロールに比べて依然として高濃度を維持し続ける成績を観察し、T 投与中止後の睪丸組織は下垂体ゴナドトロピンに対する感受性が高まっていることを示唆する成績を得ている。またこのことは、T 投与後は睪丸における造精機能の単なる回復だけでなく、造精機能へ有利な内分泌環境を導くという意味で、「はねかえり現象」応用療法の有用性を裏づけるものと考えられる。そこで、この Leydig 細胞の LH への感受性が高まったと予想される造精機能の回復期に、下垂体性ゴナドトロピンの分泌を促進することは、睪丸組織内 T を高濃度に維持することで、さらに造精機能へ好都合な内分泌環境を得る可能性があり、clomiphene 療法を併用して検討した。

clomiphene は使用量によっては、造精機能を抑制することも報告されているが、特発性男子不妊症の治療として有効であると報告³⁶⁾されている 50mg を連日内服させた。「成績」のところで述べた様に、T 単独投与した症例よりも、投与後に clomiphene の内服を併用した症例において、T 投与中止後の血清 LH、FSH、さらに血清 T は高値に保たれ、精子数の改善もさらに著明であつた。ただ、本実験の様に、clomiphene 50mg/日を使用し、正常男子の血清 LH、FSH 濃度より極めて高濃度にすることが適切であつたかどうかということは、さらに検討を加えるべき問題であり、clomiphene の用法、用量に関しては、今後の問題と考えられる。また、睪丸の造精能の維持のためには FSH は必ずしも必要ではないとする報告³⁷⁾もあり、HCG 療法の併用のみで十分であろうかという意見もあろうが、これも残された問題と

考える。しかし、特発性男子不妊症に対する薬物療法としては、HCG/HMG 療法よりも clomiphene 療法に高率に精子数、妊孕性の改善が報告され⁹⁾、今回は clomiphene を併用した。

いずれにしても、ヒトにおいて TE 投与中止後の下垂体ゴナドトロピン濃度に全例に必ずしも著明な機能亢進状態を見い出さなかったことを考慮し、投与中止後に clomiphene 内服療法を併用し下垂体ゴナドトロピン濃度の著明な増加を確実に惹起することにより、精子数にもより有効な改善を認め、内分泌学的にも意義のあるものと考ええる。

結 語

特発性男子不妊症15例に TE 250mg、週1回の割合で筋注し、精子数、血清 LH、FSH、T の変動を、特に「はねかえり現象」の面から観察した。TE 投与中止後、5 例は以後無処置のまま、他の 10 例に対しては、clomiphene 50mg/日連日内服させ、上記項目について検査し、以下の様な結果を得た。

1) TE 投与により、血清 T は 2 週後から前値の約 2 倍の高値となり、その後も高値を維持した。血清 LH、FSH は、2 週後から高度に抑制され、投与期間中は著明な抑制状態を維持した。

2) TE 投与のみの症例では中止後、血清 T は 2 週後までは依然として高値を保ち、その後、前値に復した。血清 LH、FSH は、3～4 週後から回復する傾向を示したが、回復の程度は症例によって差が認められ、必ずしも全例には前値を上まわる回復を認めなかった。

3) 精子数は、TE 筋注開始後、比較的早期から減少を認めた。高度の乏精子症になるのに要した期間は、1.5～4 カ月以上にわたったが、多くの症例では 2～3 カ月間にあつた。

4) TE 筋注中止後、無処置の症例では、2 カ月間は精子数は低値であつた。しかし、その後しだいに増加し、3～5 カ月後に頂値となり、5 例中 2 例には処置前より精子数が増加し、「はねかえり現象」を認めた。

5) TE 筋注中止後、clomiphene 内服を併用した 10 症例では、6 例に精子数の「はねかえり現象」を認め、TE 単独投与した症例と比べ良好な成績を得た。また、血清 LH、FSH は TE 筋注中止 2～3 カ月後から、血清 T は 2 カ月後から、clomiphene 内服を併用しない症例に比べ高値となつた。すなわち、TE 投与後の造精機能回復期に、clomiphene により血清 LH、FSH 濃度を高めることは、「はねかえり現象」応用療法をさらに有効にするために意義のあるものと考ええる。

稿を終るに臨み、終始御指導ならびに御校閲を賜つた恩師酒徳治三郎教授に深甚なる謝意を捧げます。

また血中ホルモンの RIA にあたり御指導いただきました当院第三内科小林勝昌講師に深謝いたします。さらに本研究に御指導、御協力下さつた山口大学泌尿器科学教室の越戸克和先生、藤井光正先生をはじめ諸先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 瀧原博史：副性器の異常：精漿の変化、第24回日本不妊学会総会パネルディスカッションにて報告、1979 (原稿執筆中)。
- 2) Heckel, N. J., Rosso, W. A. and Kestel, L.: Spermatogenic rebound phenomenon after administration of testosterone propionate. *J. Clin. Endocrinol.*, 11: 235-245, 1951.
- 3) Charny, C. W.: The use of androgens for human spermatogenesis. *Fertil. Steril.*, 10: 557-570, 1959.
- 4) 酒徳治三郎：男性ホルモンによる「はねかえり現象」Rebound Phenomenone について、京都医誌, 9: 133-137, 1958.
- 5) Heller, G. G., Nelson, W. O., Hill, I. B. and Henderson, E.: Improvement in spermatogenesis following depression of the human testis with testosterone. *Fertil. Steril.*, 1: 415-422, 1950.
- 6) Joël, Ch. A.: The spermatogenic rebound phenomenon and its clinical significance. *Fertil. Steril.*, 11: 384-391, 1960.
- 7) Shill, W. B.: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility—a review. *Andrologia*, 11: 77-107, 1979.
- 8) Mauss, J., Börsch, G. and Bormacher, K.: Demonstration of the reversibility of spermatozoa suppression by testosterone oenanthate. *Andrologia*, 10: 149-153, 1978.
- 9) Charny, C. W. and Gordon, J. A.: Testosterone rebound therapy: a neglected modality. *Fertil. Steril.*, 29: 64-68, 1978.
- 10) 持田 豊：男性ホルモンの中枢作用に関する実験的研究、日医大誌, 19: 3, 353-3, 367, 1960.
- 11) 藤井光正、瀧原博史、那須誉人、越戸克和、酒徳治三郎、小林勝昌：ラットにおける testosterone 投与後の「はねかえり現象」に関する内分泌学的研究、日内分泌会誌, 55: 1167, 1979.
- 12) Mauss, J., Börsch, G., Bormacher, K., Richter, E., Leyendecker, G. and Nocke, W.: Effect of long-term testosterone oenanthate administration on male reproductive function: clinical evaluation, serum FSH, LH, testosterone, and seminal fluid analysis in normal men. *Acta Endocr. (kbb.)*, 78: 373-384, 1975.
- 13) Börsch, G., Mauss, J., Richter, E., Borma-

- cher, K., Leyendecker, G. and Nocke, W.: The role of testosterone in the feedback control of male FSH and LH secretion. *Klin. Wschr.*, 53 : 237-239, 1975.
- 14) Swerdloff, R. S., Palacios, A., McClure, R. D., Campfield, L. A. and Brosman, S. A.: Male contraception: clinical assessment of chronic administration of testosterone enanthate. *Int. J. Androl.*, (Suppl. 2) 2 : 731-747, 1978.
 - 15) Cunningham, G. R., Silverman, V. E., Thornby, J. and Kohler, P. O.: The potential for an androgen male contraceptive. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49 : 520-526, 1979.
 - 16) 酒徳治三郎: 男子性腺 (睾丸) 疾患, 現代診断検査法大系, 内分泌疾患 3, 東京, 中山書店, 1966.
 - 17) 国分知子, 神戸川明: 新規抗原による Testosterone, DHT および DHA の Radioimmunoassay について, 臨床病理, 23 : (補冊) 300, 1975.
 - 18) 酒徳治三郎, 越戸克和, 平山嗣, 永田一夫, 瀧原博史, 那須誉人: 男性不妊症の診断と治療, 日本医事新報, 2829 : 17-21, 1978.
 - 19) Lamensdorf, H., Compere, D. and Begley, G.: Testosterone rebound therapy in the treatment of male infertility. *Fertil. Steril.*, 26 : 469-472, 1975.
 - 20) 酒徳治三郎, 北山太一, 蛭多量令, 吉田修, 高山秀則, 小松洋輔: 造精機能障害の診断と治療—Rebound phenomenon の応用を中心として, 産婦人科治療, 15 : 687-693, 1967.
 - 21) Rowley, M. J. and Heller, C. G.: The testosterone rebound phenomenon in the treatment of male infertility. *Fertil. Steril.*, 23 : 498-504, 1972.
 - 22) Heller, C. G., Morse, H. C., Su, M. and Rowley, M. S.: The role of FSH, ICSH, and endogenous testosterone during testicular suppression by exogenous testosterone in normal men. in *The Human Testis*, ed. by Rosemberg, E. and Paulsen, C. A., Advances in experimental medicine and biology, vol. 10, p. 249-259, New York, Plenum Press, Co., 1970.
 - 23) Chowdhury, M., Steinberger, E.: Differences of the effects of testosterone propionate on the production of LH and FSH. *Acta Endocrinol. (Kbh.)*, 2 : 683-690, 1976.
 - 24) Franchimont, P.: Human gonadotropin secretion. *Roy. Coll. Phys. Lond.*, 6 : 283, 1972.
 - 25) Lee, P. A., Jaffe, R. B., Midgley, Jr., Kohen, F. and Niswender, G. D.: Regulation of human gonadotropins. VIII. Suppression of serum LH and FSH in adult males following exogenous testosterone administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35 : 636-641, 1972.
 - 26) Sherins, R. J. and Loriaux, D. L.: Studies on the role of sex steroids in the feedback control of FSH concentrations in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36 : 886-893, 1973.
 - 27) Stewart-Bentley, M., Odell, W. and Horton, R.: The feedback control of luteinizing hormone in normal adult men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 545-553, 1974.
 - 28) Franchimont, P.: Pituitary gonadotropins. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 6 : 101-116, 1977.
 - 29) Cunningham, G. R., Silverman, V. and Kohler, P. O.: Gonadotropin suppression in normal males and males with 1° hypogonadism: evaluation of four androgens. *Int. J. Androl. (Suppl. 2)*, 2 : 720-730, 1978.
 - 30) 石神襄次: 男子不妊の治療, 臨泌, 31 : 475-483, 1977.
 - 31) Morse, H. C., Horike, N., Rowley, M. J. and Heller, C. G.: Testosterone concentrations in testes of normal men: effects of testosterone propionate administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37 : 882-886, 1973.
 - 32) Steinberger, E., Smith, K. D., Tcholakian, R. K., Chowdhury, M., Steinberger, A., Ficher, M. and Paulsen, C. A.: Steroidogenesis in human testes. in *Male fertility and sterility*, Proceedings of Sorono symposia, ed. by Mancini, R. E., Martini, L. M., vol. 5, p 149-174, New York, Academic Press, 1974.
 - 33) Steinberger, E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. *Physiol. Rev.*, 51 : 1-22, 1971.
 - 34) Steinberger, E., Root, A., Ficher, M. and Smith, K. D.: The role of androgens in the initiation of spermatogenesis in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37 : 741-751, 1973.
 - 35) Steinberger, E. and Smith, K. D.: Effect of chronic administration of testosterone enanthate on sperm production and plasma testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone levels: a preliminary evaluation of a possible male contraceptive. *Fertil. Steril.*, 28 : 1320-1328, 1977.
 - 36) Heller, C. G., Rowley, M. J. and Heller, G. J.: Clomiphene citrate: a correlation of its effect on sperm concentration and morphology, total gonadotropins, ICSH, estrogen and testosterone excretion, and testicular cytology in normal men. *J. Clin. Endocrinol.*, 29 : 638-649, 1969.
 - 37) Sherins, R. J.: Clinical aspects of treatment of male infertility with gonadotropins: testicular response of some men given hCG with and without Pergonal. in *Male fertil-*

ity and sterility, Proceedings of Sorono Symposium, ed. by Mancini, R. E., Martini, L. M., vol. 5, p 545-565, New York, Academic Press, 1974.

Effects of Testosterone-Clomiphene Therapy in Idiopathic Male Infertility

Hiroshi Takihara

Department of Urology, School of Medicine,
Yamaguchi University

(Director: Prof. Jisaburo Sakatoku) This study was undertaken to estimate the responses of sperm count and the pituitary-gonadal axis between conventional testosterone rebound therapy (long-term administration of testosterone enanthate (TE) alone; group A, 5 subjects) and clomiphene administration following TE (group B, 10 subjects) for 15 patients with idiopathic male infertility.

The following results were obtained.

(1) The serum testosterone increased approximately twofold from a mean pre-treatment level, and serum gonadotropins were rapidly suppressed to very low levels from 2 weeks after the initiation of TE administration.

(2) In group A, serum testosterone levels returned to pre-treatment levels 3 to 4 weeks after the cessation of TE administration, and serum gonadotropin levels recovered 3 to 4 weeks after the end of TE administration. Serum gonadotropin levels did not uniformly result in a dis-

tinct rebound recovery in all cases, in contrast to the results of other reports using experimental animals.

(3) Sperm counts fell to approximately half of the mean pre-treatment levels as early as 4 weeks after the initiation of TE administration, and continued to fall throughout TE administration. In most cases, 2 to 3 months were required to achieve severe oligospermia ($<1.0 \times 10^6/\text{ml}$); it differed, from 6 to 17 weeks, for each subject.

(4) In group A, sperm counts were suppressed for 2 months following the discontinuation of TE administration and a recovery of spermatogenesis occurred 3 to 5 months after the end of TE administration. The rebound recovery of spermatogenesis was observed in 2 out of 5 subjects.

(5) In group B the rebound recovery of spermatogenesis after TE administration was observed in 6 out of 10 subjects. Serum gonadotropins showed significantly higher levels than those in group A, 2 to 3 months after the end of TE administration. Serum testosterone showed significantly higher levels than those in group A, 2 months after the end of TE administration.

From these results, and considering other experimental data obtained in our laboratory animals, it is suggested that increasing serum LH and FSH levels with clomiphene, following TE administration, might confer more favorable effects on the recovery of spermatogenesis and increase the effectiveness of the conventional rebound therapy.

(受付: 昭和55年1月7日)

ステロイド21水酸化酵素欠損による先天性 副腎過形成41例の臨床的観察

——発育および妊孕性に対する副腎皮質ホルモン
補給療法の影響について——

A Clinical Study of Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency : The Influence of Supplement Therapy on Linear Growth and Ovarian Function

東京医科歯科大学医学部泌尿器科教室（主任：横川正之教授）

鈴木 滋

Shigeru SUZUKI

Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University

School of Medicine, Tokyo

(Director: Prof. Masayuki Yokokawa)

1960年から1976年までに東京医科歯科大学泌尿器科を受診したステロイド21水酸化酵素欠損による先天性副腎過形成患者41例（男4例，女37例）を対象に身体的発育，初潮および妊孕性に対する副腎皮質ホルモン補給療法の影響について検討した。41例のうち塩類喪失型は13例であった。コーチゾールとして25～30mg/m²/dayを標準として治療したが，4歳未満で治療を開始した症例ではほぼ満足すべき発育を示し，それ以降に治療を開始した症例では不十分な結果に終わった。薬剤の種類では合成糖質ホルモンの方がコーチゾールよりも身体発育に対する抑制が強いと考えられた。月経発来をみた症例は全例糖質ホルモン補給療法開始後にこれをみており，早期から治療を開始した大部分の症例で8～9歳に初潮をみた。糖質ホルモンの増量によって一たん発来した月経が消失する例があり，卵巣機能が糖質ホルモン投与量に鋭敏に左右される事を示した。

緒 言

ステロイド21水酸化酵素は副腎皮質における副腎皮質ホルモンであるコーチゾールおよびアルドステロイド生成に必須の酵素である。この酵素の欠損症はこの二つの皮質ホルモンの生成不全を招来し，その欠損の度合いが高度であれば副腎皮質機能不全の徴候である塩類喪失症候群を生後まもなく，あるいは発熱や脱水などに引き続いておこす。その一方，コーチゾール分泌の低下はフィードバックが働かないためにACTH分泌の過剰とこれによる先天性副腎過形成をおこし，その結果副腎では過剰のプレグネノロンが生成される。これは17 α ヒドロ

キシプレグネノロンおよび17 α ヒドロキシプロジェステロンまでは代謝されるが，その後はコーチゾール生成の方向への代謝されず，そのままあるいは各々デヒドロエピアンドロステロンおよびアンドロステンジオンとなって副腎より分泌される。これらの副腎性アンドロジェンは末梢でテストステロンとなり，女児では外陰部を含む身体各所の先天性かつ進行性の男性化現象をおこし，男児では仮性性早熟をおこす。

このような病態生理をもつ先天性副腎過形成の患者に対する治療としてWilkinsら²⁾によつて始められたコーチゾールあるいは他の合成糖質ホルモンによる補給療法は，落合³⁾が詳述している如く，不足している副腎皮質

ホルモンを補給するだけでなく、間脳下垂体副腎系を抑制し、過剰の副腎性アンドロジェンの生成をも抑制する。その結果、女子患者の男性化現象の進行、男子患者における性早熟の進行を抑制するという効果がある。かくの如く、先天性副腎過形成患者に対する糖質ホルモン補給療法は極めて合理的かつ有効な方法として確立されている。しかし副腎性アンドロジェンによつて進行してしまった骨年齢がもとに戻ることはないし、糖質ホルモンそのものにも成長ホルモン分泌抑制作用があるので補給療法の開始時期、投薬量と投与法、あるいは薬剤の種類などの選択が、患者の身体発育、性器系の発達、性腺機能等の正常化という目的に影響すると想定される。これ等の問題を中心に41例の先天性副腎過形成患者の治療経過について検討を加えたので報告する。

対象ならびに方法

1) 対象症例

1960年から1976年までに東京医科歯科大学医学部泌尿器科で診療したステロイド21水酸化酵素欠損症による先天性副腎過形成患者41例、うち女子患者37例、男子患者4例を対象とした。初診時すでに最終身長に達していたもの7例、最終身長まで観察したもの12例で、その観察期間は2年から17年、最終身長まで観察していないもの14例で、その観察期間は1例を除き1年から10年、死亡例は8例である。

2) 診断基準

ステロイド21水酸化酵素欠損症の診断は女兒では先天性かつ進行性の男性化症、男児では進行性の仮性性早熟の存在と17-オキシステロイド(17-KS)およびプレグナントリオール(P-triol)の尿中への過剰排泄によつて下し、高血圧のないことを確かめた。17-KSの測定はDrekter-神戸川法⁵⁾、P-triolの測定は帝国臓器株式会社臨床検査所に依頼してStern-神戸川法⁶⁾によつて行なつた。正常範囲は17-KSについては3歳以下: 1mg/day以下、4~7歳: 3mg/day以下、8~13歳: 1.1~3.6mg/day、14~19歳: 1.9~8.5mg/day、20歳以上: 男3.5~13.0mg/day、女3.0~8.0mg/dayとし、これを超えるものを異常とした。P-triolは乳幼児については測定域値以下、前思春期にあつては1mg/day以下、思春期以降0.2~2.1mg/dayを目安としてこれをこえるものを異常と判定した。また糖質ホルモン補給開始後、これ等の値が正常化することを確認した。

3) 塩類喪失症候群

41例のうち塩類喪失型ないしはそれを疑わせる症例が13例ある。生後まもなく副腎不全を来した例はこの5例のみであり、他は発熱などにより食事摂取が損なわれ

てから塩類喪失症状を呈し、1例を除いては全て糖質ホルモン補給療法開始後に発症している。このうち死亡例が8例あり、いずれも急死であり、自宅で死亡した例も他疾患に続発した副腎不全症による死亡と推定される。

4) 治療

乳幼児に対する初期治療としては原則的にコーチゾール30mg/m²体表面積/day、あるいはこれに相当する合成糖質ホルモンの投与から始めた。投与法はできるだけ経口投与とし、不可能な場合にのみコーチゾールアセテートの筋肉内注射を行なつた。3日ないし1週毎に尿中の17-KSおよびP-triolを測定して維持量を決め、その後は上記尿中ステロイドの測定(1年に2~3回)、定期的身長測定(1年に1~2回)と骨年齢の測定(2年に1回位)および成人女子では月経の有無および規則性を参考にしつつ投与量を加減した。塩類喪失型の場合ショック症状が現われているときは生理食塩水と5%ブドウ糖の点滴(食塩水から始め、投与量はほぼ1:1)で対処し、症状が落ちついてからは乳児では少しでも食欲が落ちると生理食塩水を飲用せしめ、幼児では食塩と水を自由摂取せしめるようにした。血清カリウム高値の場合でもその補正に鉱質ホルモンを必要とした例はなかった。なお、尿中17-KS測定時は投薬をほぼ相当量のプレドニン投与に切り換えて蓄尿を行なつた。

5) 成長の判定

身長および身長発育(linear growth)は昭和45年度の厚生省乳幼児身体発育値に基づいた標準成長曲線と比較した。骨年齢はMeschanの基準⁷⁾に基づいて判定した。

成 績

1) 家族内発生

先天性副腎過形成患者41例中、同胞内発生は6家系13人であり(第1図)、その同胞内発生率は13/20である。同胞内発生はあつても親一子、伯母一姪のような家系内の縦の関係での発生は認めていない。

2) 出生時月齢ならびに体重

出生時月齢の明らかな22例の先天性副腎過形成症例中21例は10ヵ月出生で、1例のみ9ヵ月目に出生している。生下時体重は平均3230gで胎内での発育は良好である。

3) 女子症例の成長と副腎皮質ホルモン補給療法

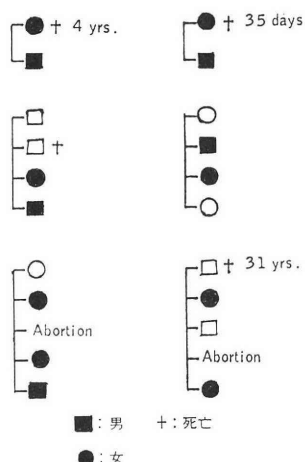
無治療の状態で受診した22例の女子先天性副腎過形成患者の身長と歴齢との関係を第3図に示す。患者身長は3~4歳から急にのび、8歳頃からのびが鈍化し、それ以降はあまり成長しないことが示されている。年齢が進んでから初めて受診した例は酵素欠損の程度が軽い症例

表 1 ステロイド21水酸化酵素欠損症症例の概要

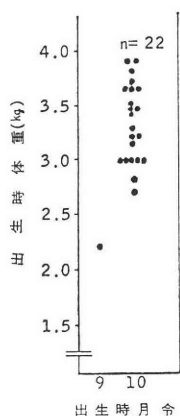
	症例 番号	初 年	診 齢	性	副腎不 全症状 の有無	備 考
1	36	4 日	女	有	脱水, 高K血症初診日死亡	
2	10	7 日	女	有	生後2ヵ月塩類喪失症候群で死亡	
3	9	9 日	女	有	14日塩類喪失症候群で死亡	
4	25	16日	女	有	救急入院 Atresia Vaginalis	
5	16	1歳8ヵ月	女	有?	3歳5ヵ月髄膜炎で死亡	
6	18	1歳8ヵ月	女	有	発熱後の脱水症状, 4歳で死亡	
7	13	2歳	女	有?	7歳麻疹で死亡	
8	28	2歳5ヵ月	女	有	生後1ヵ月脱水高K血症	
9	22	2歳10ヵ月	女	有	Atresia Vaginalis	
10	1	4歳	女	有?	8歳死亡, 脱水症状	
11	26	4歳1ヵ月	女	有	発熱後副腎不全数回	
12	24	5歳2ヵ月	女	有?	5歳4ヵ月急死, 死因不明	
13	15	7日	女	無	10歳身長136cm	
14	8	1歳6ヵ月	女	無	14歳から補給療法, 16歳身長147cm	
15	11	2歳	女	無	最終身長 (12歳) 146.7cm	
16	34	2歳2ヵ月	女	無	骨年齢は歴年相当	
17	23	2歳3ヵ月	女	無	6歳以降受診せず	
18	17	4歳	女	無	13歳以降受診せず	
19	29	4歳6ヵ月	女	無	初診時骨年齢12.5歳	
20	30	4歳10ヵ月	女	無	6歳時身長増加1cm	
21	12	6歳	女	無	6歳骨年齢15歳, 最終身長8歳130cm	
22	6	6歳	女	無	11歳以降受診せず	
23	31	6歳8ヵ月	女	無	治療開始後来院せず	
24	3	7歳	女	無	20歳身長139.1cm	
25	2	9歳	女	無	16歳以降受診せず	
26	7	9歳	女	無	知能やや低く服薬せず	
27	5	10歳	女	無	17歳身長149.1cm	
28	4	13歳	女	無	20歳身長144.6cm	
29	19	13歳	女	無	6歳より他院で補給療法, 13歳で149.5cm	
30	27	13歳	女	無	13歳最終身長136.5cm	
31	35	14歳8ヵ月	女	無	6歳より補給療法, 8歳で初潮	
32	20	15歳	女	無	16歳最終身長148.6cm	
33	33	15歳	女	無	最終身長152cm	
34	14	16歳	女	無	服薬不規則, 7歳時骨年齢14歳	
35	37	18歳	女	無	初潮自然発生あり	
36	21	19歳	女	無	4歳より他院で補給療法11歳最終身長142.5cm	
37	32	23歳	女	無	最終身長154cm	
38	41	1歳6ヵ月	男	有	食塩補給の要あり	
39	39	5歳	男	無	16歳で最終身長166cm	
40	38	7歳	男	無	11歳で最終身長142.8cm	
41	40	17歳	男	無	初診まで無治療最終身長153cm	

と考えられるが, 12歳以上の歴年まで無治療で経過した症例でも標準平均身長マイナス2標準偏差内の身長を示している。しかし身長150cm を越えた例は, ここに示

した1例と, ここに示していない23歳初診の患者(症例32)の2例のみであつた。3年以上治療経過をみた女子症例を自然経過で身長発育が急速になる4歳以降に治療

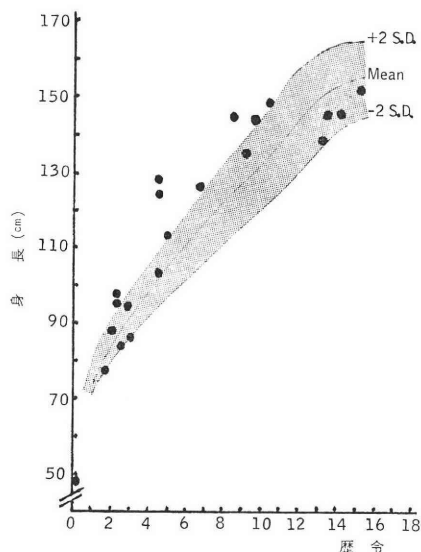


第1図 同胞内発生，親子あるいは伯母，姪のような縦の血族関係の発生は認められない。男子1例は小児科で診断され，当科を受診していない

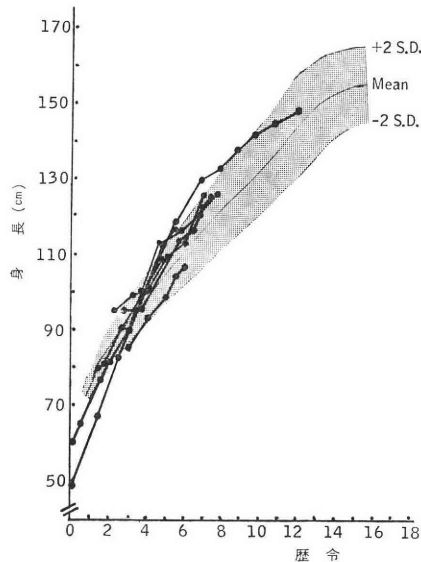


第2図 出生時月齢と生下時体重

を始めた群と，それ以前の3歳以下で治療を開始した2群に分けて比較した(第4図および第5図)。補給療法を3歳以前に開始した7例では，無治療群の4歳から8歳の間に認められた異常な身長発育はほぼ完全に抑制される。しかし4歳から12歳迄の間の身長は，1例を除いて，それぞれの年齢の標準平均身長よりはやや大きく，この時期の身長発育はやはりやや促進していた。この群の患者の最終身長がどこまでのびるかについてはさらに観察を続ける必要があり，このデータからは結論づけられない。これに対し4歳以降に補給療法を開始し，3年以上経過観察を行なった症例は11例である(第5図)。身長発育に対する補給療法の効果はむしろ抑制的で大部分の症例が9歳から12歳の間に最終身長に到達し，その最終身長は第3図に示した無治療群の同年齢の症例より低い傾

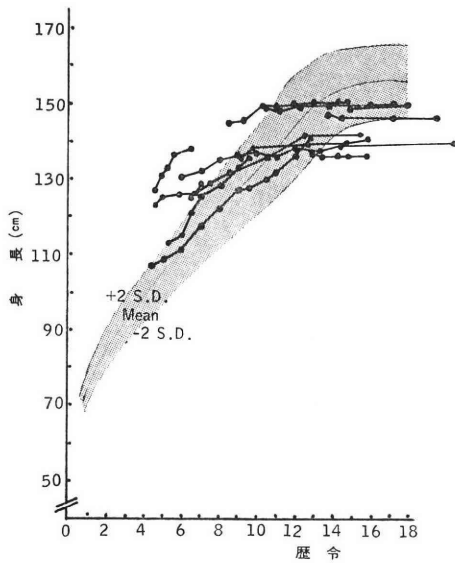


第3図 無治療のCAH患者(22例)の初診年齢と身長。この他に23歳初診，身長152cmの症例(症例番号32)がある

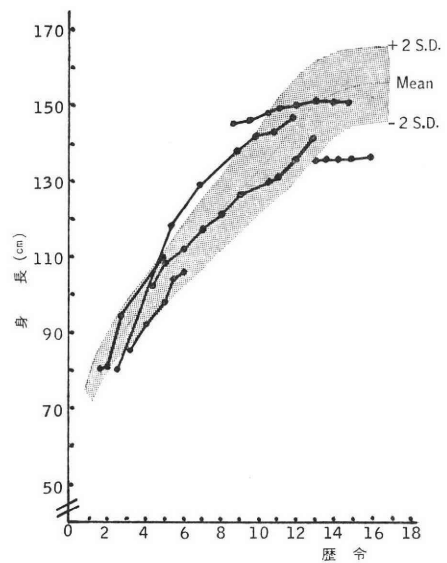


第4図 3歳以前から副腎皮質ホルモン補給療法を開始した7症例の身長発育曲線

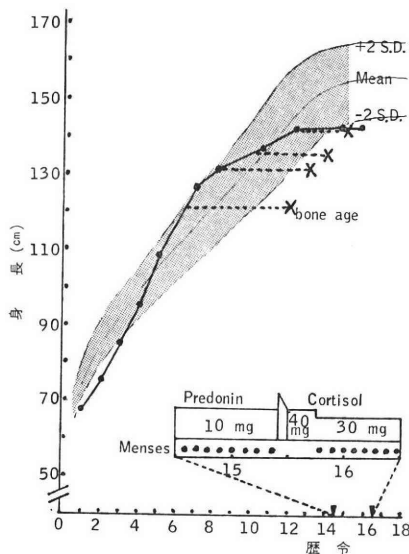
向が認められる。しかし既述の様に思春期にいたるまで無治療で経過した症例は早くから治療した症例よりは酵素障害の程度が軽いであろうことを考慮に入れる必要がある。このようにおそく治療を開始した場合，身長発育が十分達成できない大きな理由の一つは骨年齢の進行にあると考えられる。4歳以降まで無治療の場合，大部分の症例において骨年齢は歴令のほぼ2倍であり，補給療法により骨年齢の進行は鈍化するものの歴令に先行した



第5図 4歳以降から副腎皮質ホルモン補給療法を開始した11症例の身長発育曲線



第7図 コーチゾール補給療法のみをうけたCAH 6症例の身長発育



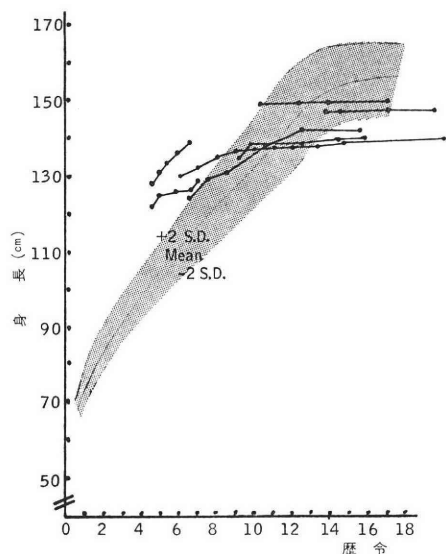
第6図 CAH, 症例番号35 (初潮8歳) 6歳より他院で副腎皮質ホルモン補給療法を開始(種類と投与量の詳細は不明), 8歳で初潮をみ, 14歳にいたる迄規則的な月経をみていた症例, 骨年齢は治療開始時に12歳に達しており, 皮質ホルモンの補給量は適正と考えられたにもかかわらず, 歴齢と共に更に進行し最終身長は141cm にとどまった

まま進行していく。その関係を示す症例35を第6図に示す。糖質ホルモンの補給は他院で6歳より始められた。8歳で初潮をみ, 以後規則的に月経発来を認めていたこ

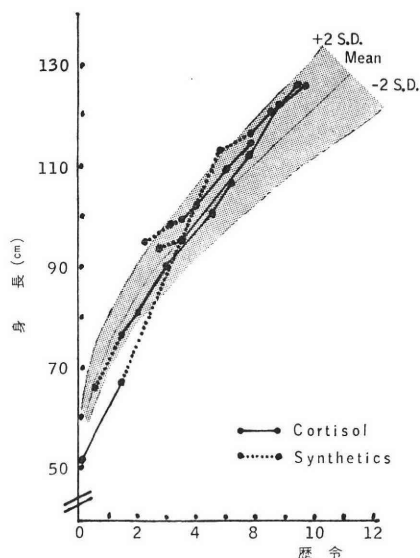
とから, その補給療法はほぼ適正に行なわれたと推定される症例である。補給療法開始時の骨年齢は歴齢6歳に対し12歳に達しており, 補給療法開始後も骨年齢の進行は鈍化しつつも進み, 歴齢12歳時には骨年齢は15歳となり, この時期に最終身長141.0cm となり, これ以後の身長の増加は止まっている。

4) 女子症例の身長発育と糖質ホルモンの種類

一般に合成糖質ホルモンは視床下部一下垂体系に対する抑制が他の生理作用に較べて天然の糖質ホルモンであるコーチゾールより強いことが知られている。そこで補給療法に用いた皮質ホルモンによって症例をコーチゾール投与群と合成剤投与群に分けてその身長発育をみた。始めからコーチゾールによる補給療法をうけた6例のうち5歳未満から補給療法を開始した4例, 特に10歳以降まで経過を追った2例は標準身長発育に近い発育を示し, 10歳以降に身長の急な増加傾向が認められる(第7図)。しかし年齢が進んでから治療を開始した2例はその後ほとんど身長の増加をみない。これ等の症例では最終身長にいたる迄の観察がなされているのは年齢が進んでから治療を開始した2例のみであり, なお観察を継続する必要がある。合成糖質ホルモンのみの補給療法を受けた症例は7例あるが(第8図), いずれも治療開始時期がおそく, コーチゾール投与群との比較は困難である。そこで合成糖質ホルモンによる補給療法からコーチゾールによる補給療法に切り換えた4例について, その変換の前後の身長増加の変化を検討した(第9図)。ほぼ2歳の時にコーチゾールに切り換えた1例を除いた残りの3



第8図 合成副腎皮質ホルモンのみの補給療法をうけた CAH 7 症例の身長発育. 投与開始時期がおそく, 第7図の症例との比較は難しい

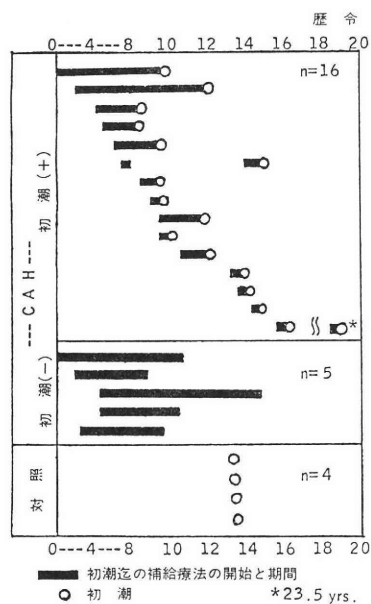


第9図 合成副腎皮質ホルモンからコーチゾール補給療法への変換と身長発育(4例)

例では合成糖質ホルモンからコーチゾール投与に3歳から6歳の間に切り換えることにより鈍化しかかっていた身長発育が再び促進する傾向を認めた。

5) 初潮発現と月経周期, 基礎体温

一般に無治療の先天性副腎過形成患者に月経発来をみたことはない。しかし糖質ホルモンの補給療法を行なうと月経が自然発来する。早くから補給療法を行なってい



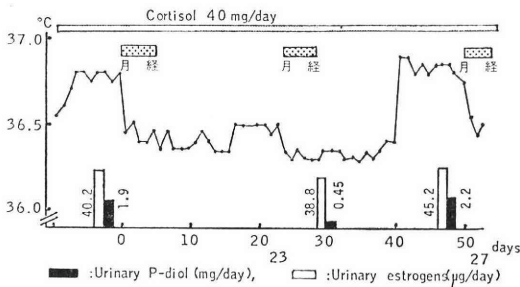
第10図 副腎過形成患者の初潮発現

た例では8歳から9歳に初潮をみる(第10図)。この初潮年齢は、胎生期何らかの奇型発現因子によつて外陰部に非進行性の男性化をきたした患者における平均初潮年齢13.5歳に較べ明らかに早い。また9歳以後に補給療法を開始した10症例では2例を除き治療開始後数カ月以内に初潮をみた。その2例も各々約1年半、2年の補給療法後に月経の自然発来をみた。補給療法にもかかわらず8歳をすぎても月経の発来を認めなかったものが5例ある。これらはいずれも糖質ホルモンの補給量がコーチゾールとして30mg/m²/day をこえていたことが問題と考えられた。この関係は第6図に示した症例でもみることができる。すなわちこの症例35において糖質ホルモンの補給量を増加したところ、すでに規則的にあつた月経が消失し、投与量を少なくすると再び規則的な月経が出現した。

月経発来をみた先天性副腎過形成患者で長期にわたる基礎体温の測定を行なつたのは5例であり、そのうち3例は2相性の基礎体温を示した。その1例を第11図に示す。

考 案

ステロイド21水酸化酵素の欠損による先天性副腎過形成は、ここに示した家族内発生の症例からも推定されるように常染色体劣性遺伝と考えられている。一般に男子症例が女子症例に較べてはるかに少ないのは女子患者が生下時からすでに外陰部の男性化というはつきりした形態異常を伴うのに対し、男子患者ではこのようなはつきりした形態異常がなく、新生児期には塩類喪失症候群、



第11図 先天性副腎過形成患者（症例番号19）の基礎体温。初潮発来は10歳、16歳時の基礎体温

乳幼児期には仮性性早熟という非特異的な症状を示すにすぎないため見逃され易いのであろう。

その発生頻度は米国の Maryland の調査では67,000の出生中1例で、その heterozygote は128人中に1人と推定され⁹⁾、スイスでは5,041人の出生中に1人の患者があり、その heterozygote は35人に1人と推定されており⁹⁾、我国においては45,000人の出生中1人と想定され、その heterozygote は106人に1人と推定される¹⁰⁾ように国によつてその発生頻度は異なっている。

塩類喪失症候群は本症における重篤な症状で、この症状を現わした13例のうち8例が死亡している。一般にはこの症状は生後間もなく発現すると注意が喚起されているがすでに補給療法により管理下にあつて発症するものがある。すなわち本シリーズの死亡例8例のうち生後間もなく塩類喪失症候群を示し、糖質ホルモン補給開始前に死亡したものは3例にすぎない。他の5例は自宅あるいは他医で死亡し、その死因は死後家族からの報告によると種々な診断名がつけられている。しかし、いずれも補給療法による管理下にありながら急死の形で死亡しており、その経過が発熱→食餌摂取不能→嘔吐→脱水症状→死亡という点で全例一致していて、恐らく急性副腎不全による死亡と推定される。また生存している塩類喪失型5例についても生後間もなく補給療法開始前にその症状を示したのは2例にすぎず、他の3例は補給療法による管理下に発熱とそれに引き続く食欲不振を契機に発症している。症例によつては数回 crisis をくり返しているが、いずれの場合も両親あるいは主治医からの連絡があり救急治療が迅速に行なわれて事なきを得たものである。これ等の事実は先天性副腎過形成患者の糖質ホルモン補給開始後も何らかの契機、特に塩分摂取の不足と脱水が起こると副腎不全に移行する可能性が大であることを示しており、これを救命するにはその家族とくに保護者に対し、この疾患についての基礎知識を充分に理解させ、その危険な徴候が現れた場合、機敏に対処して

るよう教育し、かつ緊急時の救急体制をその家庭医とも連絡をとつて確立しておくことの重要性を示している。本シリーズ中の死亡例8例全てが塩類喪失型と考えると、救命した5例を加えて塩類喪失型の頻度は41例中13例、32%となり、女子例のみについての発生頻度でも37例中12例、32%と最近の本邦調査報告の85例中49例、57.6%¹¹⁾に対し、かなり低い頻度であつた。

副腎皮質ホルモン、特に糖質ホルモン補給の目的はすでに述べた様に、不足している副腎皮質ホルモンの補給と副腎性アンドロジェンの過剰生成の抑制という二つの目的をもっている。特に後者は本症患者に起こる骨年齢の進行と早期の骨端線の閉鎖を防ぎ、身長発育を正常化することが期待されていた。しかし糖質ホルモンは逆に成長ホルモン分泌を抑制する^{4,12)}、また成長ホルモンの作用そのものをも抑制することが想定されており¹³⁾、生理量の投与でも本疾患患者の成長を抑制することも報告されている¹⁴⁾。無治療の先天性副腎過形成患者では夜間睡眠に伴う成長ホルモン分泌はすでに幼児期から認められ¹⁵⁾、それと過剰のアンドロジェンが働いて4～8歳の間の急速な成長が起こっていることも想定されている。したがつて糖質ホルモンの補給療法はその開始時期、投与量と投与方法あるいは薬剤の種類等によつてその患者の身長発育を正常化せしめる場合も逆にそれを抑制する場合も生じ得ると考えられる。我々の症例のうち4歳未満から補給療法を始めた症例はそれによつて発育曲線は正常化しているので一応満足すべき結果と評価できるが、1例を除き全例まだ最終身長に達していないので、結論はだせない。一方において4歳以降に治療を開始した症例は8歳から12歳の間に最終身長に達してしまい、その身長は正常女子の平均身長－1標準偏差より低く留まっている。3歳以下という早い時期に糖質ホルモン補給療法を開始すると患者の最終身長は標準平均身長に到達するが、4歳以降に開始するとそれに到達せず¹⁶⁾、その最終身長は無治療の患者のそれよりやや高いか、高くとも有意差がないことがすでに報告されている^{17,18)}。また一方では補給療法は患者の最終身長には何ら有利な影響を与えないとする報告もある¹⁹⁾。この見解の相違は上述したように先天性副腎過形成患者の身長発育に対する糖質ホルモンの二面的な作用によるものであろう。

投与薬剤の種類とそれによる身長発育に対する影響の関係をみると、本シリーズの成績では合成糖質ホルモンの方がコーチゾールよりやや身長発育に対する抑制が強いと考えられた(第8図)。これと同様な成績^{20,21)}も報告されているが、差がないとする成績²²⁾もあり、最終的な結論にいたるまでにはさらに症例を重ねた明確なデータが必要であらう。

本症例に対する投与量としてはコーチゾールとして $25 \sim 30 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を標準として用いた。しかし諸家の報告は上限の投与量がもう少し多いのが普通で $40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ くらいまでの量が用いられている^{21,23,24)}。その投与方法は多分割投与が望ましいが、学齢期の患者では困難であるため、われわれは朝夕 2 回に分割している。なお例えば 1 日の投与量が 30 mg のような場合は夜間の睡眠に伴う成長ホルモン分泌²⁵⁾を抑制しないための配慮として朝 20 mg 、夕 10 mg の如く投与した。

先天性副腎過形成患者の初潮はこの成績に示した如く糖質ホルモン投与を行わなければ発現しない。この事実は他の報告者^{18,22)}も認めているところであるが、月経発現はなくても本患者の内性器の発育はむしろ促進していることが、第10図に示した成績(補給療法下での早期月経発来および、9歳以後の補給療法開始例での開始後数カ月以内の月経発来)から想定された。このように本症患者の月経発来に糖質ホルモンの補給が必須である反面、糖質ホルモンの過剰は規則的に現われている月経さえ抑制する(第6図)。本症患者の性腺機能に対する糖質ホルモンの二面性とその月経発現時期について正常者にほぼ近いとする報告¹⁸⁾や遅れるとする報告²⁶⁾もあるなど、その成績が一致しない原因となつているものと考えられる。すなわち月経発現時期が報告者によつて異なるのはその補給療法に用いる糖質ホルモンの種類と投与量の違いを反映しているのであろうと推定された。一方ここで示したように月経発来が正常者よりも早いことは、本症患者の成長ホルモン分泌がすでに3~4歳から高まっているという事実と合わせ、思春期発来に際し、脳上位中枢ないし間脳の成熟に副腎性アンドロジェンが深く関わっていることを強く示唆している。

先天性副腎過形成患者は胎生期から持続的に副腎性アンドロジェンにさらされていて、脳の上位性中枢の男性化方向への分化が行なわれている可能性があることから本疾患の女子患者の妊孕性は興味のある点である。1949年²⁷⁾以来本邦²⁸⁾も含めすでにいくつかの妊娠出産例が報告されており、ここで示した如く、二相性の基礎体温を示す症例もあることから、妊孕性を獲得する患者がいることは確かである。しかし本症の一部には雄性型のゴナドトロピン分泌のため排卵が起らない症例があり得ると考えられる。その真否については適切な副腎皮質ホルモン補給療法をうけている成人の本症女子患者の症例を重ね、今後さらに十分な検索が行なわれて始めて明らかになるであろう。

稿を終るに当たり、御指導、御校閲をたまわつた埼玉医科大学落合京一郎学長ならびに東京医科歯科大学医学

部泌尿器科横川正之教授、大島博幸講師に深謝の意を表すると共に絶えず協力して頂いた東京医科歯科大学医学部泌尿器科教室高木健太郎博士、東四雄助手に感謝致します。

文 献

- 1) Horton, R. and Fraiser, S. D.: Androstenedione and its conversion to plasma testosterone in congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Invest.* 46: 1003, 1967.
- 2) Wilkins, L., Lewis, R. A., Klein, R. and Rosenberg, E.: Suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia; Preliminary report, *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 86: 249, 1950.
- 3) 落合京一郎: 半陰陽, 市川篤二, 楠隆光, 落合京一郎編集, 日本泌尿器科全書 8-II: p 391, 金原出版, 東京, 1961.
- 4) Frantz, A., and Rabkin, M. T.: Human growth hormon, clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 271: 1375, 1964.
- 5) 神戸川明: Androgen (C_{19} -steroid), *日本臨床*, 27: 593, 1969.
- 6) 神戸川明: 尿中 Pregnanetriol の測定法, ホルモンと臨床, 9: 151, 1961.
- 7) Meschan, I.: *An Atlas of Normal Radiographic Anatomy*, 2nd ed: p 47. W. B. Saunders, Philadelphia and London, 1959.
- 8) Childs, B., Grumbach, M. M. and Van Wyk, J. J.: Virilizing adrenal hyperplasia; a genetic and hormonal study, *J. Clin. Invest.* 35: 213, 1956.
- 9) Prader, A.: Die Häufigkeit des kongenitalen androgenitalen Syndroms, *Helv. Paediatr. Acta* 13: 426, 1958.
- 10) 吉田久, 齊藤喜親, 野々田昶, 平野岳毅: 先天性副腎過形成, その発生頻度, 診断法の進歩と Heterozygote の検索, *小児科診療*, 40: 1203, 1977.
- 11) 厚生省研究班報告: 日児誌, 80: 228, 1975.
- 12) Nakagawa, K., Horiuchi, Y. and Mashimo, K.: Effect of dexamethasone on plasma growth hormone levels in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31: 502, 1970.
- 13) Root, R. W., Bongiovanni, A. M. and Eberlein, W. R.: Studies of the secretion and metabolic effects of human growth hormone in children with glucocorticoid-induced growth retardation. *J. Pediatr.* 75: 826, 1969.
- 14) Rappaport, R., Gornu, G., and Roger, P.: Statural growth in congenital adrenal hyperplasia treated with hydrocortisone, *J. Pediatr.* 73: 760, 1968.

- 15) Finkelstein, J. W., Boyar, R. M., Roffwarg, H. P., Kream, J., Fukushima, D. K., Gallagher, T. E. and Hellman, L.: Growth hormone secretion in congenital adrenal hyperplasia, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 : 121, 1973.
- 16) Kirkland, R. T., Keenan, B. S., Holcombe, J. H., Kirkland, J. L. and Clayton, G. W.: The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47 : 1320, 1978.
- 17) Brook, G. G. D., Zachmann, G., Prader, A. and Mürrset, G.: Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia, *J. pediatr.* 85 : 12, 1974.
- 18) Kligen Smith, G. J., Garcia, S. C., Jones, Jr. H. W., Migeon, C. J. and Blizzard R. M.: Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: Effect of height, sexual maturation, and fertility. *J. Pediatr.* 90 : 996, 1977.
- 19) Styne, D. M., Richards, G. E., Bell, J. J., Conte, F. A., Morishima, A., Kaplan, S. L. and Gramback, M.: Growth patterns in congenital adrenal hyperplasia: Correlation of glucocorticoids therapy with stature in congenital adrenal hyperplasia. In Lee, A. A., Plotnich, L. P., Kovarski, A. A. and Migeon, C. J. (eds), *Congenital adrenal hyperplasia*, p247, Baltimore, Univ. Park Press, 1977.
- 20) Laron, Z. and Pertzalan, A.: The comparative effect of 6 α -fluoroprednisolon, 6 α -methylprednisolone and hydrocortisone on linear growth of children with congenital adrenal virilism and Addison's disease, *J. Pediatr.* 73 : 774, 1968.
- 21) Migeon, C. J.: Updating of the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr.* 73 : 805, 1968.
- 22) Riddick, D. H. and Hammond, C. B.: Long-term steroid therapy in patients with adrenogenital syndrome. *Obstet. Gynecol.* 45 : 15, 1975.
- 23) Bailey, C. C., Komrower, G. M. and Palmer, M.: Management of congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Dis. child.* 53 : 132, 1978.
- 24) Sperling, M. A., Kenny, F. M., Schutt-Aine, J. C. and Drash, A. L.: Linear growth and growth hormonal responsiveness in treated congenital adrenal hyperplasia. *Amer. J. dis. child.* 122 : 408, 1971.
- 25) Finkelstein, J. W., Boyar, R. M., Roffwarg, H. P., Kream, J. and Hellman, M.: Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35 : 665, 1972.
- 26) Jones, H. W. Jr., and Verkauf, B. S.: Congenital adrenal hyperplasia: Age at menarche and related events at puberty. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109 : 292, 1971.
- 27) Gans, F., and Ser, J.: Normal pregnancy and delivery in female pseudohermaphroditism. *Acta Endocrinol.* 30 : 424, 1959.
- 28) 石田肇, 岩動孝一郎, 福谷恵子, 高安久雄, 木下健二: 副腎性器症候群長期観察例の検討, *日泌尿会誌*, 69 : 246(抄録), 1978.

A clinical study of congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: The influence of supplement therapy on linear growth and ovarian function

Shigeru Suzuki

Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine, Tokyo.

The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency was established on 41 patients (37 females and 4 males) from 1960 to 1976 at Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University Hospital. They were reviewed of the influence of supplement therapy with glucocorticoid hormones on their linear growth and ovarian functions.

There were 14 salt-losers out of 41 21-hydroxylase deficient. Only 5 manifested salt-losing syndromes before starting the supplement therapy and the remaining 9 had attacks of the adrenal insufficiency in spite of receiving the maintenance treatment. Eight salt-losers were lost of sudden death. There were 13 cases of sibs in 6 families. The supplement therapy with glucocorticoids was carried out with the standard dosis of a hormone preparation equivalent to 25-30mg cortisol/m² of body surface/day. When the treatment was started at the age less than 4, the linear growth of the patients appears satisfactory, while further follow-up studies with longer duration should be necessary to confirm the conclusion. In contrast, the supplement therapy started over 4 years old resulted in the final stature of the patients markedly shorter than normal. The treatment with cortisol appeared to result in more favorite linear growth than synthetic glucocorticoids. Menarche was observed within either two years after the age of 8 in many of those receiving the supplement therapy initiated before this age or a couple of months after the initiation of the treatment when it was started after 9 years old. Three

out of 5 cases who were receiving the treatment and measured their basal body temperature showed cyclic changes of the basal temperature indicating normal ovulation. In a few patients, a regular menstruation disappeared when the dosis

of cortisol was increased and restored after the dosis was reduced to the standard level, indicating close and sensitive relations of ovarian functions to the dosis of glucocorticoids.

(受付：昭和55年1月26日，特掲)

遅延排卵と妊娠

Delayed Ovulation and Outcome of Pregnancy

東京医科歯科大学産婦人科教室 (主任: 斎藤 幹教授)

佐 伯 友 三

Tomozo SAEKI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of
Medicine, Tokyo Medical and Dental University

(Director: Prof. Motoi SAITO)

基礎体温測定により、自然排卵周期における受精排卵日を推定しえた妊婦373例を対象とし、その排卵日分布より正期排卵群(277)と遅延排卵群(96)とを区分し、両群における妊娠経過及び結果について検討を加え、次の結論をえた。

母体の平均年齢は遅延群において有意に若かったが、平均身長、体重では両群間に有意差を認めなかった。月経周期日数は、遅延群が正期群より有意に長く、月経不順例における遅延排卵の出現率は有意に高かった。排卵遅延群に子宮外妊娠の発生は認められず、両群における流産、多胎妊娠、先天異常児の発生頻度には差が見られなかったが、遅延群の排卵日一分娩日数は有意に短かった。両群間での胎児仮死、出生時 Apgar score 7 点以下の頻度及び周産期死亡率にも差がなかった。排卵遅延群では男児出生率が有意に高かったが、両群での SFD・LFD の出生頻度には差異はなかった。

はじめに

排卵をめぐる分野の研究は近年飛躍的に進歩している。一般臨床上での排卵日(期)推定には、BBT 測定と頸管粘液の変化が常用され、不妊症、無排卵症の治療あるいは避妊や計画妊娠の目的に使用されてきた。血中の LH, estradiol あるいは progesterone レベルは、排卵に密接に関連して増加することが報告されており¹⁰⁾、排卵を示す重要な内分泌的变化として認識されている。しかもこれらの変化は BBT が低温相から高温相に移行する時期にほぼ一致することが報告されている¹¹⁾。卵胞の成熟、排卵と言う一連の現象は内分泌的に調節されるが、この機構に関与する精神神経的因子の意義も少なくなく、またステロイドによる feed back 機構の作動も極めて微妙である。このような背景下に起こる卵胞発育機構の遅れに伴う排卵の遅延は、順調な月経周期を示す婦人にあっても散見される。卵胞発育の遅れ、ひいては排卵の遅れが卵子発育に及ぼす影響は、主として動物実験で検討され、等閑視できないとする多くの成績が発表されてきた。著者はこの観点に立脚してヒトの遅延排卵に焦点をあて、問題の検討を試みた。

研究方法

東京医科歯科大学産婦人科において、1960年より1978年までの19年間に、基礎体温を連続記録中に自然排卵により妊娠した373例を蒐集し対象とした。なお排卵誘発を行い、ひき続いて妊娠した例は除外した。

排卵日は妊娠した周期の BBT の低温相の最終日と推定し、最終月経の第1日を0日(ゼロ日)として算出し、また排卵一分娩日数は排卵日を0日として計算した。排卵日の累積度数分布上で75パーセントタイルにあたる周期22日を境界域として設定し、21日以前の排卵を正常排卵(以下、正期群)と仮定して対照とし、排卵日が22日以降の例を遅延排卵(以下、遅延群)と仮定し、両群における母体因子、妊娠の予後の比較、検討を試みた。

推計的処理は t 検定、 χ^2 検定、Fisher の exact test によった。

結 果

1. 排卵日の分布

373例中、最短の排卵日は周期7日、最長は101日、全

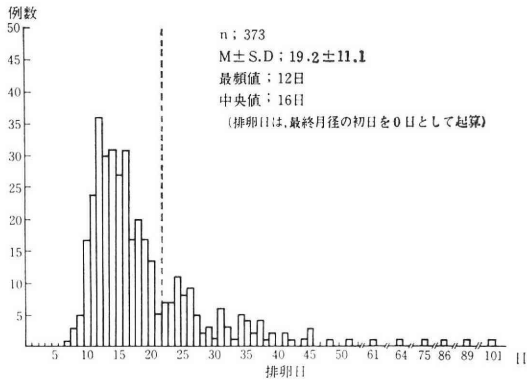


図 1 排卵日の分布

体の約 $\frac{2}{3}$ は周期10日より20日の間にあつた。最頻値は12日(9.7%)、中央値は16日、全排卵日の平均値($M \pm S.D.$)は 19.2 ± 11.1 日であつた(図1)。排卵日が周期21日以前の正期群は277例(74.3%)、周期22日以降の遅延群は96例(25.7%)、両群での排卵日平均値はそれぞれ 14.5 ± 3.1 日、 32.9 ± 14.2 日であつた。

2. 排卵日と年齢

全対象での平均年齢($M \pm S.D.$)は 28.9 ± 3.7 歳である。正期群は 29.2 ± 3.6 歳、遅延群は 27.9 ± 3.6 歳となり、遅延群では平均年齢が有意に低い(t 検定、 $P < 0.05$)。さらに年齢分布を20~24歳、25~29歳、30~34歳、35歳以上の4グループに区分してみると、20~24歳のグループだけに排卵の遅延が有意に多く分布している(χ^2 検定、 $P < 0.01$)(図2)。

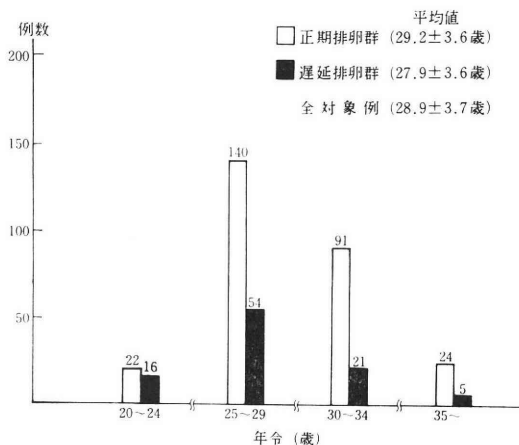


図 2 排卵日と年齢分布

3. 排卵日と母体の身長、体重

排卵正期群と遅延群について、母体の身長、非妊時体重を算出してみると、それぞれ 155.5 ± 4.7 cm、 154.9 ± 4.9 cm 及び 49.3 ± 5.9 kg、 48.8 ± 5.3 kg であり、両群間

表 1. 排卵日と月経周期

月経周期	排卵日		計
	正 期	遅 延	
正 順	266(78.7)	72(21.3)	338(100.0)
不 順	8(28.6)	20(71.4)	28(100.0)
不 明	3(42.9)	4(51.1)	7(100.0)
計	277	96	373

() 内の数字は%を示す

での有意差はともに認められない。

4. 排卵日と月経周期

月経周期が明らかな366例を正順周期型と不順周期型とに大別して排卵日との関係を検討した(表1)。正順型とは月経周期が25~38日のものを示し、これにあてはまらない不順例を不順型とした²⁾。当然予測されたことであるが、正順型では78.7%(266例)に正期の排卵を認めたが、残り21.3%(72例)では排卵の遅延が見られた。

また不順型では71.4%(20例)に排卵の遅れが認められた。参考までに排卵正期群・遅延群についてそれらの月経周期平均値を求めてみると、正期群では 29.5 ± 3.1 日、遅延群では 36.2 ± 5.8 日となった。

5. 排卵日と不妊症

結婚後3年以上の原発不妊で今回妊娠したものは45例(12.1%)認められた。これらの不妊群の排卵日を検索してみると、大多数は正期に排卵しており遅延は僅か2例に見られたに過ぎなかった。これは不妊の原因が卵巣因子にあるもの、すなわち排卵誘発を必要とする例が対象より除外されたためと考えられる。

6. 排卵日と妊娠歴

対象例は初妊婦139例(37.3%)、経妊婦234例(62.7%)より構成されている。表2に示すように、経妊回数別による遅延排卵の頻度には差異が認められなかった。

7. 排卵日と異常妊娠

対象例中、胎状奇胎が1例、多胎妊娠が5例、子宮外妊娠が7例発生している。胎状奇胎の1例と子宮外妊娠の7例はすべて排卵正期群に属していた。多胎妊娠は全例が双胎であり、正期群において4例、遅延群では1例の発生で、両群間における発生頻度に差はみられなかった。なお子宮外妊娠はすべてが卵管妊娠であり、その平均排卵日は 14.7 ± 2.8 日であつた。

8. 排卵日と流産

妊娠満24週未満において流産切迫症状を示したものを切迫流産とした。切迫流産患者は99例(26.5%)に見られ、その排卵日の平均値は 19.5 ± 8.6 日であつた。これ

表 3. 排卵日と妊娠歴

排卵日 経妊回数	正 期	遅 延	計
0	110(79.1)	29(20.9)	139(100.0)
1	64(69.6)	28(30.4)	92(100.0)
2	55(75.3)	18(24.7)	73(100.0)
3	21(65.6)	11(34.4)	32(100.0)
4以上	27(73.0)	10(27.0)	37(100.0)
計	277	96	373

() 内の数字は%を示す

表 3. 排卵日と妊娠の予後

妊娠* 排卵日	生児分娩	流産	外妊	胎状奇胎	人工 流・早産	計
正 期	244	24	7	1	1	277
遅 延	88	7	0	0	1	96
計	332	31	7	1	2	373

* の中に正期4群, 例遅延1群例の双胎が含まれている。

表 4. 排卵日と修正在胎日数(排卵-分娩日数)

排卵- 分娩日 日数	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	(I)	(J)	計
排卵日	152 221	222 228	229 235	236 242	243 249	250 256	257 263	264 270	271 277	278 277	
正 期	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (2.5)	10 (4.2)	25 (10.4)	62 (25.8)	74 (30.8)	41 (17.1)	16 (6.7)	240 (100.0)
遅 延	3 (3.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.3)	9 (10.3)	11 (12.6)	20 (23.0)	25 (28.7)	13 (14.9)	2 (2.3)	87 (100.0)
計	7 (2.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	8 (2.5)	19 (5.8)	36 (11.0)	82 (25.1)	99 (30.3)	54 (16.5)	18 (5.5)	327 (100.0)

() 内の数字は%を示す

らのうち正期排卵群に属するものは74例(同群中26.7%, 74/277), 遅延群は25例(同群中26.0%, 25/96)であり, 両群における切迫流産の発生率には差異が認められなかった(χ^2 検定, $P>0.05$).

これら切迫流産の予後を追跡してみると, 妊娠が継続し生児を分娩したものは, 正期排卵群では51例(68.9%, 51/74), 遅延排卵群で18例(72.0%, 18/25)となり, 切迫流産患者の生児出生率では両群間に有意差は見られなかった. 流産に終わったものの割合は, 切迫症状を伴わなかった流産の1例を加えて, 正期群では8.7%(24/277), 遅延群では7.3%(7/96)となった(表3).

9. 排卵日起算の在胎日数

全対象373例中, 周産期死亡9例を含め妊娠満24週以上に達したものは327例, そのうち排卵正期群が240例, 遅延群は87例であった.

これらを排卵日起算の在胎日数すなわち排卵-分娩日数別(修正在胎日数と仮称)に区分したものを表4に示した. この日数は152~221日までを(A)とし, 以降は7日刻みで(B), (C)……(I), (J)までの10グループを区分し, 排卵正期群, 遅延群のいずれにおいても, 分娩は(F)~(I)グループに集中し, その合計は271例で今回対象例の82.8%を占めた. 最頻度は(H)グループの264~270日であった. また修正在胎日数を, その分布が急激に上昇する(G)グループを境界としそれ以前の(A)か

表 5. 排卵日と分娩

排卵日 分娩	正 期	遅 延	計
早 期 産	12(5.0)	7(8.0)	19(5.8)
正 期 産	212(88.3)	78(89.7)	290(88.7)
過 期 産	16(6.7)	2(2.3)	18(5.5)
計	240(100.0)	87(100.0)	327(100.0)

() 内の数字は%を示す

ら(F)までと、(G)から(J)までの2グループに大別して検討すると、排卵正常群における両グループの割合はそれぞれ19.6%と80.4%、遅延群では37.5%と62.5%となり、正常群においては遅延群に比べ(G)~(J)グループに属する分娩が有意に多かった(χ^2 検定, $P<0.05$)。

修正在胎日数が243~285日の間にある例からその平均値を算出すると、 264.3 ± 8.8 日となった。同様の条件下で正常、遅延両排卵群における修正在胎日数の平均値を求めると、 265.0 ± 8.7 日と 262.5 ± 8.8 日となり、遅延群においては排卵一分娩日数が有意に短いことが判明した(t検定, $P<0.05$)。

10. 排卵日と分娩週数

WHOの提案(1974)に従って、早期産、正常産、過期産の定義を以下の通りとし、分娩週数と排卵日との関連性を検討した。すなわち早期産は妊娠満24週から37週未満、正常産は満37週より満42週未満、過期産は妊娠満42週以上とした。

表5に示すように、総数としては早期産が19例(5.8%)、正常産が290例(88.7%)、過期産が18例(5.5%)の分布を示した。さらにこれらを排卵が正常に起こったもの、遅延したものに区分してみると、早期産ではそれぞれ12例と7例、正常産では212例と78例、過期産では16例と2例であった。従って両排卵群における各期産の分布頻度に有意差は見られなかった(χ^2 検定, $P>0.05$)。

早期産、正常産、過期産の各群の排卵日の平均値を求めると、排卵正常群ではそれぞれ 18.3 ± 2.4 日、 15.4 ± 3.2 日、 14.6 ± 2.1 日であり、遅延群では 30.3 ± 4.4 日、 33.9 ± 15.0 日、 36.5 ± 3.5 日となった。すなわち排卵日は、正常排卵群では早期産>正常産>過期産の順で短縮しており、遅延群では逆に早期産<正常産<過期産の順に延長している傾向がみられた。しかしその差異は有意ではなかった(t検定, $P>0.05$)。

11. 排卵日と胎児仮死

妊娠満24週以上の327例中、胎児仮死 fetal distress の発症は正常群で9例(3.8%, 9/240)、遅延群で5例

(5.7%, 5/87)であり、両群間での有意差は見られなかった(χ^2 検定, $P>0.05$)。なお胎児仮死とは、陣痛終了後30~60秒以上にわたる胎児心搏数の減少(100以下/分)が頻発するものとした。

また出生直後の児 Apgar score 7点以下の頻度は、正常群で24例(10.0%, 24/240)、遅延群で6例(6.9%, 6/87)であり、両群間に有意差は認められなかった(χ^2 検定, $P>0.05$) (表6)。

表 6. 排卵日と胎児仮死

排卵日 新生児	正 期 n=240	遅 延 n=87	計 n=327
胎 児 仮 死	9(3.8)	5(5.7)	14(4.3)
Apgar Score 7>	24(10.0)	6(6.9)	30(9.2)

() 内の数字は%を示す

12. 排卵日と帝王切開の頻度

帝王切開の適応理由は多因子性であるが、排卵との関連性を一応調査してみた。帝切例は正常群では73例(30.4%, 73/240)、遅延群では9例(10.3%, 9/87)であり、遅延群で有意に低率であった(χ^2 検定, $P<0.001$)。

13. 排卵日と胎児所見

胎児の性別、身長、体重、SFD、LFDの頻度、周産期死亡について、排卵日との関連を検討した。

排卵日と胎児の性別：流早死産例をも含めて胎児の性別が識別できた330例について検討した。正常群では男児125例(51.7%)、女児117例(48.3%)、遅延群では男児56例(63.6%)、女児32例(36.4%)である。すなわち正常群では男女比はほぼ同率に近いが、遅延群では男児の出生率が有意に高い(χ^2 検定, $P<0.05$)。

新生児の身長、体重：表7には正常排卵・遅延排卵別、及び早期産・正常産・過期産別に見た児の出生時身長及び体重を示した。

両排卵群間での各期別の児身長、体重には有意差が認

表 7. 排卵日と新生児の身長、体重

新生児	排卵日	正 期			遅 延		
		早期産	正常産	過期産	早期産	正常産	過期産
身長*	n 318	7	212	16	4	77	2
(cm)	M±S.D	47.2 ±2.1	50.2 ±2.0	51.1 ±1.6	45.5 ±2.4	50.2 ±1.8	51.5 ±1.5
体重	n 327	12	212	16	7	78	2
(g)	M±S.D	2081.5 ±679.0	3166.5 431.5	3391.3 327.7	1958.6 533.5	3168.2 387.6	3522.5 62.5

(*身長不詳例が正常群で5, 遅延群で4, 計9あり)

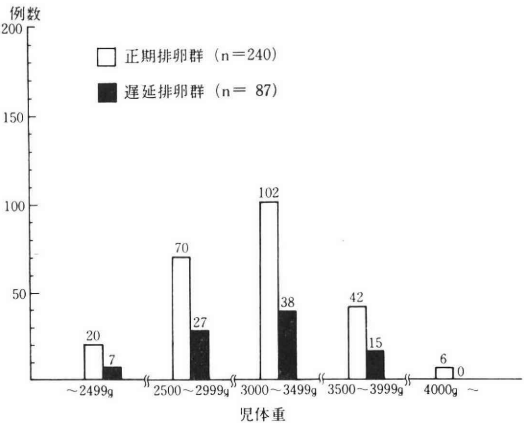


図3 両排卵群における児の体重分布

められなかった (t 検定, $P>0.05$).

排卵日と新生児体重分布: 児の出生時体重を2499g 以下と, 2500g より500g 刻みで5つのグループに区分し, 排卵日との関係を検討した (図3). 4000g 未満の4グループの分布頻度は両排卵群間で差は見られなかったが, 4000g を超える高体重児は正常群では6例が認められ, 遅延群ではゼロであった. 一方2500g 未満のいわゆる未熟児は合計27例, うち正常群に20例 (8.3%, 20/240), 遅延群に7例 (8.0%, 7/87) であり, 両群での頻度に有意差はなかった.

排卵日と SFD・LFD の頻度: SFD・LFD の判定基準は船川の在胎週数別出生体重基準⁹⁾に従い, 各症例毎に $-3/2\sigma$ 以下を SFD, $+3/2\sigma$ 以上を LFD と定義した. 表8に示す如く, SFD の頻度は正常群で9.6% (23/240), 遅延群で8.0% (7/87)であったが, 両群間での有意差は見られなかった (χ^2 検定, $P>0.05$). また LFD は正常群で9.6% (23/240), 遅延群で4.6% (4/87)であり, 両群間での有意差はなかった (χ^2 検定, $P>0.05$).

排卵日と奇形の頻度: 流産例を除いた327例中, 先天異常の発生は2.1% (7/327)に認められた. その内訳は鎖肛, 無脳児, 小頭症 (VSD を合併), 先天股関節脱臼, 兎

表 8. 排卵日と SFD, LFD

排卵日	正 期	遅 延	計
児			
SFD	23(9.6)	7(8.0)	30(9.2)
AFD	194(88.8)	76(87.4)	270(82.6)
LFD	23(9.6)	4(4.6)	27(8.2)
計	240(100.0)	87(100.0)	327(100.0)

() 内の数字は%を示す

唇, 内反足などであった. そのうち正常群に4例 (1.7%, 4/240), 遅延群に3例 (3.4% (3/87)) が発生しており, 遅延群に多い傾向は見られたが推計学的には有意差がなかった (Fisher の exact test, $P>0.05$). なお副耳などの軽症先天異常は除外して検定したことを付記する.

排卵日と周産期死亡率: 妊娠満28週以降に分娩した327例中, 周産期死亡は9例 (2.7%) であり, うち5例が子宮内胎児死亡, 4例が生後満7日以内の新生児死亡であった (表9). これらの排卵日別の区分は, 正常群

表 9. 排卵日と周産期死亡

排卵日	正 期 n=240	遅 延 n=87	計 n=327
児死亡			
子宮内胎児死亡	5(2.1)	0(0)	5(1.5)
新生児死亡	2(0.8)	2(2.3)	4(1.2)
計	7(2.9)	2(2.3)	9(2.7)

() 内の数字は%を示す

で7例 (2.9%), 遅延群で2例 (2.3%) であり, 両群間に有意差は見られなかった (Fisher の exact test, $P>0.05$). なお子宮内胎児死亡は正常群が5例, 遅延群ではゼロ, 新生児死亡は正常群が2例, 遅延群でも2例である. また当然予想される通り, 両群ともに早期産例において周産期死亡が有意に多かった (Fisher の exact test, $P<0.05$).

考 案

ヒトにおける遅延排卵を検討するに当つて最も大切な排卵日の推定に関しては、著者は BBT を利用する方法に拠つた。その理由の第 1 は、多数の臨床例を処理するためには簡便な方法を選択しなければならないと言う点である。理由の第 2 は、過去の文献より BBT による排卵日の推定にはある程度の誤差はあるとしても、およその点では信頼できることが確かめられているからである。

ヒトにおける真の排卵日を確かめることは極めて困難であると言わざるをえない。最も確実な方法は laparoscopy, culdoscopy を適宜に、あるいは反復して行い、卵胞の破裂、卵胞斑 stigma を識別することである¹¹⁾が、妊娠周期に限定してこれを実施することは不可能に近い。

排卵に先行する血中 LH・estradiol の上昇も大きな参考とはなるが、予測できない妊娠成立周期にこれらホルモン測定を連続実施する事は徒労であり、加えてこれらホルモンのピーク日がすなわち排卵日ではないことも事実である。不妊婦人にただ 1 回の人工授精 single insemination を行なうことにより妊娠が成立した症例を検討した成績⁴⁾によると、人工授精の時期の多く (88.0%) は BBT の低温相の最終日を中心とした ± 2 日以内であつたと言う。精子及び卵子の受精能力がそれぞれ 3 日以内、最長 24 時間と言われていることから見て、BBT による排卵日の推定には可成りの信頼性をおくことができると考えられる。著者は排卵日を低温相の最終日と定義したが、その時期判定に迷う例⁹⁾も少なくない。すなわち BBT が段階的に上昇するもの、なだらかな傾斜で上昇する症例などである。これらの症例では、それ以前の周期から妥当と見なされる低温相の最高温度を求め、妊娠周期の BBT 上でこれに相当する日を低温相の最終日と判定した。

排卵の遅れや受精の遅延が病的な卵子、異常受精卵の発生、生育を助長し、また増加させるとする実験報告は少なくない。Mikamo ら¹²⁻¹⁵⁾が *Xenopus laevis* (蛙) を用いた実験結果によれば、長期存続卵胞が排卵刺激を受けると、卵子は第 1～第 2 成熟分裂において染色体の不分離を起こし、しかもこれが紡錘極に移動すること、あるいは卵子が overripeness に続いて退化することなどを観察している。また分熟卵胞期に排卵への移行を人工的に阻止すると、遅れた排卵・受精によつて染色体の倍数体 polyploidy や異常妊娠が見られるとも報告されている¹⁶⁾。Witschi ら¹⁷⁾も *Xenopus laevis* を用いての観察で、過熟卵の受精により発生した異常個体の染色体を分析した結果、高頻度のモノソミー、モザイクと

少数例のトリソミーを認めたと述べている。

Fugo ら¹⁸⁻²¹⁾は発情前期の雌ラットにペントバルビタールを投与し、LH-surge の出現を遅延させると、受精率の低下と異常個体の発生、奇形の増加を認めると報告している。Peluso ら²²⁾は室温、湿度、光などの飼育条件を操作変更することによりラットの卵胞期を延長させると、その後の排卵では対照に比べ高率の RNA 合成異常をきたすことを認めている。佐藤ら^{6,7)}も成熟ラットを用いての実験で、LH-surge を遅延させた後の排卵では異常受精卵が増加することを報告した。すなわち卵胞及び卵子の成熟、排卵、受精と言う一連の生殖過程における時間的な“ずれ”が、異常個体の発生を助長すると言う驚くべき結論が示されていることになる。

ヒトにおいても動物実験で確認されたこれらの現象が引き起されるのであろうか。Iffy ら²³⁻²⁷⁾の報告によると、midcycle 以後の受精、最終月経起算で 18 日以後の排卵・受精では流産率が高いと言う。また自然流産、子宮外妊娠の際に得られた胎児の身長 crown-rump length を計測した結果から、これらの妊娠では正常妊娠に比べ排卵・受精の遅れが明らかに推測できたと述べている。Boué²⁸⁾は流産胎児で染色体分析により多倍体を示したものは、周期 15 日以降に妊娠していることが多いと述べており、既述した動物実験成績がヒトにもそのまま適用されるような論旨を展開している。

しかしながらヒトでは動物実験において設定したような厳密な一定条件を設けることは不可能である。排卵の時期にしても、月経周期の長短に伴い生理的な変動が存在する。

また異常個体の発生要因もヒトでは多因子性であつて、単一因子に左右される可能性は少ないとするのが一般的である。さらには、動物実験で用いられた人工的操作による排卵の遅れと、ヒトにおける自然発生的な排卵の遅れを同一視してよいか、という問題点もある。

一方、排卵日から起算した在胎日数 (修正在胎日数) についての報告は過去においていくつかなされている^{8, 30, 31)}。その平均値は 265 日前後であり、分散の幅が狭いことが特長的である。またこれらの報告の多くは児の出生時体重の平均値を算出しているが、さらに進んで修正在胎日数と児体重との相関関係を追求したものは極めて少ない^{9, 29)}。

著者は排卵日の正常域を設定し、これを基準として妊娠に関連する種々の因子及び現象の分析を試みた。このような企画は本文を以て嚆矢とすると云つて過言でない。排卵日の分布は、すでに述べた通り、ピークが周期 12 日、中央値を 16 日、平均値が 19 日である。また排卵日の正常限界を周期 22 日と仮定したが、これは累積度数分

布上の75パーセントタイル値に拠った。この基準に従い設定した排卵の遅れは、高年者より若年者に多く、また月経周期が不整のものに多く、さらに在胎日数(排卵一分娩日数)の短縮傾向と男児出生頻度の増加などと関係づけられた。

また著者のデータでは、BBT 上で Iffy らの言う mid-cycle 以降の排卵においても、あるいは周期22日以降の排卵においても、流産や先天奇形発生頻度の増加傾向は認められなかった。

おわりに本研究に対し御指導、御校閲を賜った斎藤幹教授ならびに野口邦夫博士に対し、深甚の謝意を表するとともに、御助言、御協力を頂いた教室員諸兄に深く感謝します。

文 献

- 1) 石丸忠之, 梶村秀雄, 黄 宏駿, 河野前宣, 山辺 徹, 安永昌子: BBT の上昇過程からみた黄体機能, 臨床婦産, 32 : 801, 1979.
- 2) 松本清一: 月経異常に関する研究, 日産婦誌, 14 : 523, 1962.
- 3) 船川幡夫: 低体重新生児についての統計的観察および在胎週別体重および身長基準について, 小児科臨床, 17 : 872, 1964.
- 4) 飯塚理八, 吉田 豊: Single Insemination よりみたる二, 三の問題について, 産婦の実際, 11 : 429, 1962.
- 5) 渡辺久雄: 不妊原因としての着床障害及びホルモン治療に関する研究, 産婦世界, 10 : 198, 1958.
- 6) 佐藤孝道, 坂元正一, 神保利春, 水野正彦: 遅延排卵, 偽妊娠後の排卵と受精卵の異常, 産婦治療, 35 : 678, 1977.
- 7) 佐藤孝道, 是沢光彦, 坂元正一, 神保利春, 水野正彦, 安部正雄: ギナトロピンによる排卵誘発と卵の異常に関する基礎的研究, 日産婦誌, 29 : 1372, 1978.
- 8) 田中良憲: 排卵日より起算した人の在胎日数と新生児生下時体重, 日産婦誌, 24 : 288, 1972.
- 9) 野口邦夫: 排卵日より起算した人の在胎日数と子宮内胎児発育, 日産婦誌, 28 : 775, 1976.
- 10) Neill, J. D., Johansson, E. D. B., Datta, J. K., and Knobil, E.: Relationship between the plasma levels of luteinizing hormone and progesterone during the normal menstrual Cycle. J. Clin. Endocr. 27 : 1167, 1967.
- 11) Steptoe, P. C., and Edwards, R. G.: Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotrophine. Lancet, 1 : 683, 1970.
- 12) Mikamo, K.: Overripeness of the eggs in *Xenopus laevis* Daudin. Am. Zool. 2 : 541, 1962.
- 13) Mikamo, K.: Intrafollicular overripeness and teratologic development. Cytogenetics 7 : 212, 1968.
- 14) Mikamo, K.: Cytogenetic studies on the possible teratogenicity of contraceptive steroids. Proc. 7th World Cong. Fertil. Steril.: 333, 1970.
- 15) Schindler, A. N., Mikamo, K.: Triploidy in man. Cytogenetics 9 : 116, 1970.
- 16) Mikamo, K., and Hamaguchi, H.: Chromosomal disorder caused by preovulatory overripeness of oocytes. aging gametes. Int. Symp., Seattle, 72, 1973.
- 17) Witschi, E., Laguens, R.: Chromosomal aberrations in embryos from overripe eggs. Developmental Biology. 7 : 105, 1963.
- 18) Fugo, N. W., and Butcher, R. L.: Overripeness and early embryonic development. Fertil. & Steril. 17 : 804, 1966.
- 19) Fugo, N. W., and Butcher, R. L.: Delayed ovulation and chromosome anomalies. Fertil. & Steril. 18 : 297, 1967.
- 20) Butcher, R. L., Blue, J. D., and Fugo, N. W.: Fetal development at midgestation and at term. Fertil. & Steril. 20 : 223, 1969.
- 21) Butcher, R. L., Collins, W. E., and Fugo, N. W.: Altered secretion of gonadotropins and steroid resulting from delayed ovulation in the rat. Endocrinol., 96 : 576, 1975.
- 22) Peluso, J. J., and Butcher, R. L.: RNA and protein synthesis in control and follicularly-aged rat oocytes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 147 : 350, 1974.
- 23) Iffy, L.: The time of conception in pathological gestation. Proc. Royal Society of Med. PP. 1098, 1963.
- 24) Iffy, L.: Embryologic studies of time of conception in ectopic pregnancy and first-trimester abortion. Obstet. & Gynecol. 26 : 490, 1965.
- 25) Iffy, L., and Wingate, M. B.: Risks of rhythm method of birth control, J. Reprod. Med, 5 : 11, 1970.
- 26) Jakovovits, A., Iffy, L., Wingate, M. B., Slate, W.M. G, Chatterton R.T, and Kerner, P.: The rate of early fetal growth in the human subject. Acta anat., 83 : 50, 1972.
- 27) Arrata, W. S. and Iffy, L.: Normal and delayed ovulation in the human. Obstet. & Gynecol. Survey, 26 : 675, 1971.
- 28) Boué, J., Boué, A. and Lazar, P.: Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. Teratology, 12 : 11, 1975.
- 29) Saito, M., Yazawa, K., Hashiguchi, A., Kumasaka, T., Nishi, N., and Kato, K.: Time of ovulation and prolonged pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 112 : 31, 1972.

- 30) Döring, G. K.: Über die Tragzeit post ovulationem. Frauenhk. 22 : 1191, 1962.
31) Stewart, H. L., and Detroit, M. D.: Duration of pregnancy and postmaturity. J. A. M. A., 148 : 1079, 1952.

Delayed ovulation and outcome of pregnancy

Tomozo SAEKI

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Tokyo Medical and
Dental University, (Director :
Professor Motoi SAITO)

A series of 373 pregnant women in whom the day of spontaneous ovulation could be estimated from the basal body temperature (BBT) recordings were being divided into the normal ovulation (277) and the delayed ovulation (96) groups and the course and outcome of the pregnancy between these two groups were studied and compared. In the delayed ovulation group, the average age of the gravidas was significantly younger, however, there were no significant differences in

the stature and weight of the gravidas between the two groups. The duration of the menstrual period was significantly longer in the delayed ovulation group. In gravidas with irregular menstrual cycles, the incidence of delayed ovulation was significantly higher than those with regular menstrual cycles. In this series, there was no incidence of ectopic pregnancy in the delayed ovulation group, and, there were no significant differences in the frequencies of abortion, multiple pregnancy and congenital anomalies between the two groups. No appreciable differences in the frequencies of premature, full term and post term births were noted between the two groups, however, the length of the period between ovulation and delivery was significantly shorter in the group with delayed ovulation. There were no differences in the incidences of fetal distress Apgar score of 7 or less and perinatal mortality rate in the newborns of the two groups. The delayed ovulation group gave a significantly higher birth rate of male infants and the frequencies of SFD and LFD were virtually the same in the two groups.

(受付 : 昭和55年 1 月16日)

妊娠中睡眠時における生長ホルモン及び プロラクチンの分泌動態について

Growth Hormone (GH) and Prolactin (PRL) Secretory Patterns in Pregnant Women during Nocturnal Sleep

東京医科歯科大学産婦人科教室 (主任: 斉藤幹教授)

朱 野 誠

Makoto AKENO

Department of Obstetrics and Gynecology, School
of Medicine, Tokyo Medical and Dental University
(Director: Prof. Motoi SAITO)

血中 growth hormone (GH), prolactin (PRL) 濃度は睡眠パターンと相関して変動することが知られている。妊娠時における視床下部一下垂体系の活動を知るため、妊娠初期から産褥期までの婦人について、夜間睡眠中20分間隔で連続採血しその血中 GH, PRL の値を測定し、同時に polygraph によつて記録した睡眠パターンとを比較した。その結果、以下の成績をえた。すなわち、1) 妊娠初期、中期においては GH と PRL の分泌パターンは非妊婦人と比較的に類似している。妊娠後期、産褥期では、これらホルモンの episodic な放出の頻度は少くなり、睡眠段階との相関も明らかでなくなる。2) 以上の関係は PRL において特に著明であつた。3) 同時に行なつた睡眠中の l-arginine 負荷試験でも、GH と PRL の上昇は妊娠後期、産褥期では抑制された。この際、GH 分泌の抑制はわずかであるが、PRL では著明であつた。

妊娠婦人の睡眠時におけるこのような PRL, GH の変動は、妊娠中に増加する PRL によつて微細な episodic pattern が masking されたためとも考えられるが、むしろ妊娠中に激増する種々の胎盤性ホルモンとくに steroid hormone の影響によつて下垂体の律動的調節機構が妊娠後期には抑制され、産褥期にもその影響が残つたためと解釈される。

は し が き

生命現象の特徴はその biorhythm にある。最近の radioimmunoassay の進歩による血中ホルモンの微量定量の結果によると、内分泌腺からのホルモン分泌は、短時間内に起こる spike 状の分泌パターンの集約から構成されることが明らかにされている。これは本質的にはホルモン分泌に当つての中枢性の律動的調節を示すものであり、外界のストレス、食事、運動などの影響による変動とは別個のものである。

一方ホルモン分泌は日中と夜間とでは異つた様相を示し、それぞれ一定のリズムをもつて変動することが見出されている。このような現象は growth hormone (GH), ACTH などについては早くからその存在が知られてお

り、日内動変 circadian rhythm と言われている。近年さらに内分泌腺のホルモン分泌パターンが睡眠状態と密接に関連して変動することが明らかにされ、polygraph による睡眠中の脳波の分析と血中ホルモン変動との関係が報告されている¹⁻⁵⁾。

睡眠サイクルは REM 睡眠 sleep associated with rapid eye movements (逆説睡眠) と non-REM 睡眠から構成される。下垂体ホルモンの分泌はこの睡眠リズムと密接な関係を示し、これは24時間を単位とする circadian rhythm とは別の機構によるものと考えられ、ultradian rhythm と呼ばれている。すなわち生体の内分泌機能は生理的には circadian rhythm と ultradian rhythm によつて調節されているが、妊娠時の生体のリズムとくに ultradian rhythm についての報告は極めて

少ない。

妊娠が成立すると、血中に増量する steroid hormone の影響により視床下部一下垂体一性腺系の活動は低下すると一般には考えられている。しかし血中の prolactin (PRL) レベルが、妊娠5週頃より急激に上昇してくる現象はよく知られている。PRL は元来、非妊時においても睡眠パターンに相関した分泌リズムを示すホルモンの一つである。著者は妊娠婦人の睡眠パターンと血中 PRL 及び GH の変動を検討することにより、妊娠中においてもホルモン分泌に関与する中枢性の律動の変動が存在するか否か、さらに妊娠初期と末期とではその様相が異なるか、を明らかにする目的で本研究を行なった。

研究材料及び方法

被験者はすべて volunteer を選び、実験開始前に一定時間の安静をとらせ、実験によるストレスをできる限り少なくした。採血のために、肘静脈に留置カテーテルを予め挿入しておき、さらに長目の採血用チューブをこれに接続した。チューブを通じて、被験者に刺激を与えることなく、約20分の間隔でヘパリン加注射筒で反復採血した。

血中 PRL, GH 濃度の測定には第1ラジオアイソトープの radioimmunoassay kit を使用した。血中 insulin (ISL) 濃度は持田の酵素抗体法の kit を用い定量した。

測定可能範囲は PRL, GH ではともに 1~100ng/ml, ISL では 10~320 μ u/ml であった。

一方睡眠深度は脳波、眼球運動、筋電図によつて判定し、polygraph の測定器械としては三栄測器の SAN-EI-3G 1A-64を用いた。睡眠段階は標準的分類法に従い5段階に分類した⁷⁾。すなわち第 I~IV 段階は急速眼球

運動 rapid eye movements (REM) を伴わないので non-RMM 睡眠と呼ばれ、そのうちの第 III, IV 段階では、2 Hz 以下、75 μ V の高振幅徐波の出現が特徴的であり、徐波睡眠期 slow wave sleep (SWS) と称される。第 V 段階は眼球の急速運動を示すので REM 睡眠期(逆説睡眠期)と呼ばれる。正常成人では、NREM 睡眠期から始まり、REM 睡眠期に終わる、約90分の睡眠サイクルを4~5回くり返すとされている。この睡眠段階を polygraph 上から判定し記録した。

睡眠段階と血中ホルモンとの関係は、ホルモン濃度曲線上の上昇部に相当する睡眠段階により行なった。

成 績

I. 正常非妊婦人における GH, PRL の分泌動態

図1の症例は29歳、正常月経周期を示す非妊婦人で、黄体期第5日における睡眠段階と血中 PRL, GH レベルの変動を検討したものである。日中の GH 濃度は 1~9 ng/ml の変動を示した。睡眠開始は午後11時40分で、GH の上昇 peak は午前0時40分に睡眠段階 stage III でみられ、その値は 4 ng/ml から 9 ng/ml に増加している。すなわち睡眠開始後40分以内に GH の上昇が開始している。その後 GH の上昇はみられなかったが、覚醒後には午前7時以降3つの peak がみられた。

日中の PRL 濃度は 20~40ng/ml であった。睡眠中では GH の最初の増加に少し遅れて午前1時に、睡眠段階 stage III で PRL の最初の上昇がみられた。その際の血中レベルは、20分以内に 31ng/ml から 72ng/ml へと急激に増加した。その後、午前2時までに、2回の episodic pattern を示した。さらに午前5時には 38ng/ml から 134ng/ml へと peak を示し、その後は覚醒まで 57~62ng/ml の値を持続した。午前8時20分後では血中

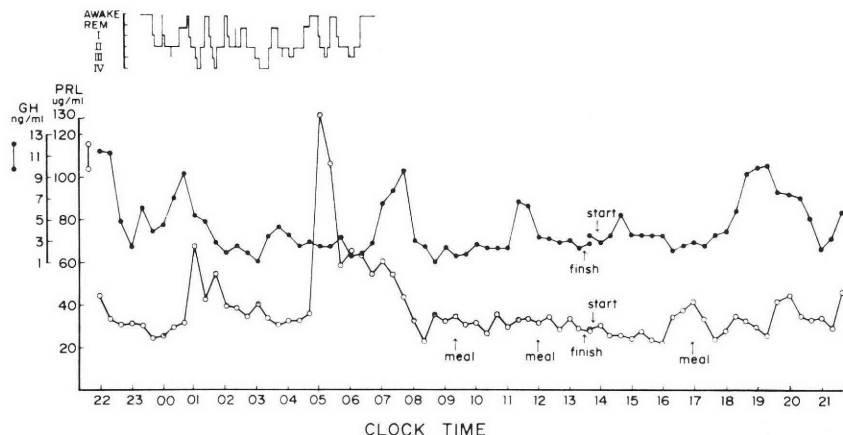


図1 正常月経周期(29歳)、黄体期第5日における Growth hormone (GH), 及び Prolactin (PRL) の分泌動態

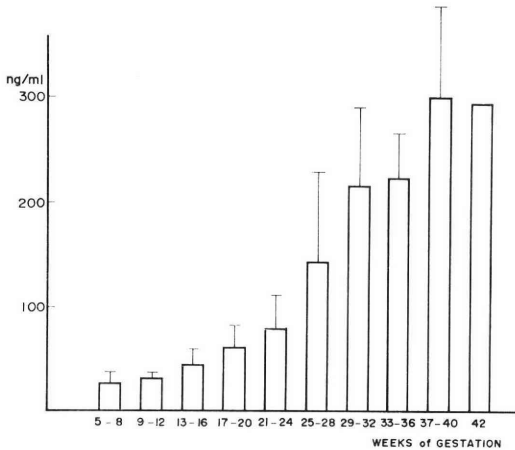


図 2 全妊娠経過中の血中 Prolactin (PRL) 濃度の変動

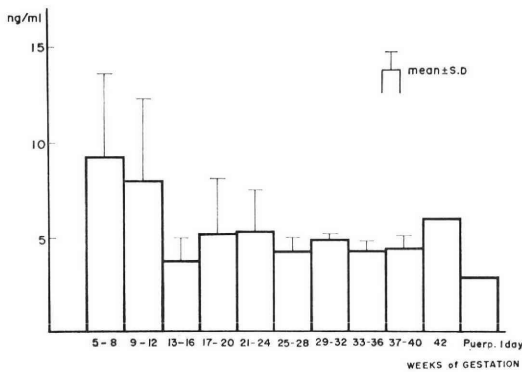


図 3 全妊娠経過中の血中 Growth hormone (GH) 濃度の変動

PRL は低値を示し、日中はその値を持続した。

II. 妊娠全経過を通じての PRL 及び GH の変動

図 2 及び図 3 に妊娠全経過中の血中 PRL 及び GH 濃度の変化を 3 週間の間隔で示し、その成績は 66 例についての平均値と SD で表現した。妊娠中は PRL 値の漸増的な上昇が認められるが、25 週後ではその増加が特に著明となる。GH 値は妊娠初期の 5 週から 8 週にかけてわずかに上昇を示すが、PRL とは異なり、その後はやや低下し妊娠末期まで有意差の変動はみられなかった。

III. 妊娠初期における GH、PRL の分泌動態

図 4 は 34 歳、妊娠 8 週の症例である。入眠は午前 0 時、1 時間後の午前 1 時に GH の最初の peak がみられ、その際 40 分以内に 2 ng/ml から 4 ng/ml へと上昇した。PRL の血中レベルは午前 0 時にすなわち GH の上昇に先行して 26 ng/ml から 82 ng/ml へ上昇し、この高値は午前 1 時まで持続した。その後午前 1 時 40 分に再び上昇が認められたが、このときの PRL は 38 ng/ml から 68 ng/ml

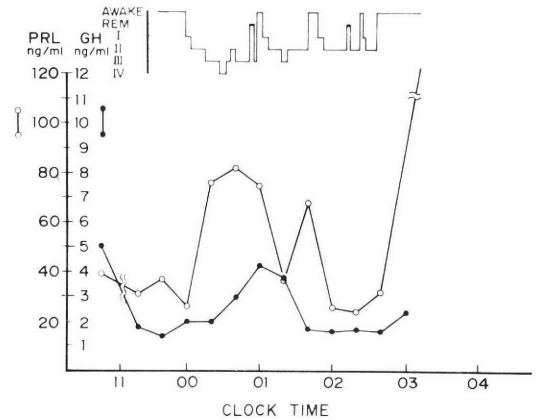


図 4 妊娠 8 週 (34 歳婦人) の睡眠時における Growth hormone (GH) 及び Prolactin (PRL) の分泌動態

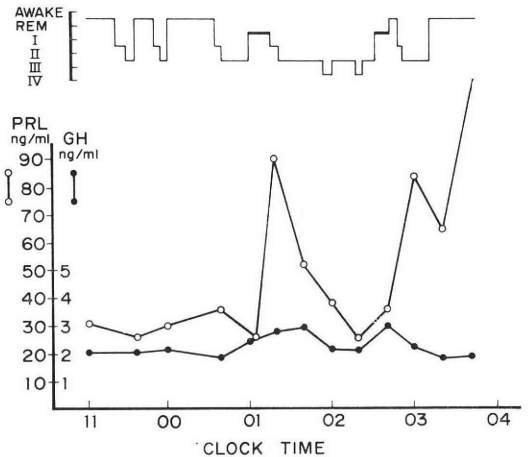


図 5 妊娠 7 週 (37 歳婦人) の睡眠時における Growth hormone (GH) 及び Prolactin (PRL) の分泌動態

ml に増加した。GH と PRL の上昇はすべて睡眠段階の stage III~IV に一致して認められ、GH の上昇は PRL の上昇に先行しなかった。

図 5 は 37 歳、妊娠 7 週の症例である。この症例では午後 11 時 20 分で polygraph 上では入眠脳波を示したが、たびたび睡眠が中断され、午前 1 時までには GH も PRL も episodic な変動を示さなかった。午前 1 時 20 分と 3 時に、睡眠段階 stage III~IV で PRL の上昇が認められた。そのときの上昇値は前者では 26 ng/ml から 90 ng/ml へ、後者では 36 ng/ml から 85 ng/ml に及んだ。しかし GH の変動はみられなかった。

図 6 は 27 歳、妊娠 8 週の症例であり、睡眠中の ISL の変動をも同時に示した。睡眠は午後 11 時 40 分に起こり、

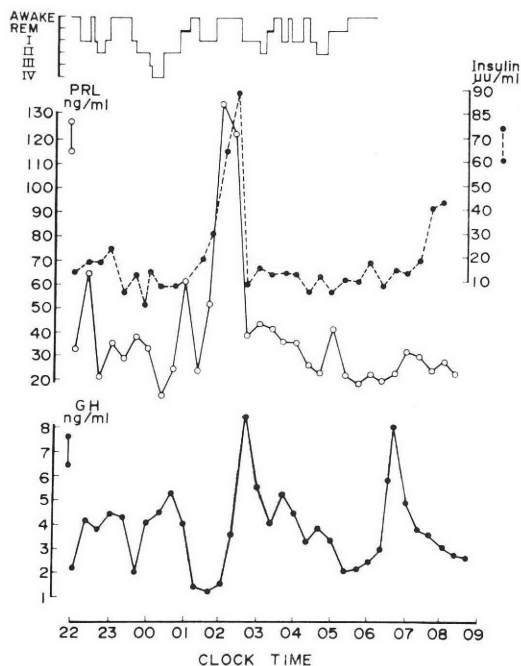


図 6 妊娠 8 週 (27 歳婦人) の睡眠時における Growth hormone (GH), Prolactin (PRL) 及び Insulin (ISL) の分泌動態

GH の最初の peak は 3 時間後の午前 2 時 40 分に認められ、その値は 40 分以内に 1.5 ng/ml から 8.5 ng/ml へ増加した。その後は episodic な変化を示さず、午前 6 時 40 分に覚醒時の episode が出現した。PRL の上昇は、午前 2 時に GH の peak に先行して出現した。この時は 40 分以内に 23 ng/ml が 135 ng/ml へ上昇した。同時に測定した血中 ISL は、PRL の上昇に先行して増加し始め、午前 2 時 20 分に睡眠段階 stage I で peak を示し、その上昇は 11 μU/ml から 88 μU/ml であった。

図 7 は 27 歳、妊娠 11 週の症例である。最初の GH の上昇は、午前 1 時の入眠直後に stage I ~ II の間でみられ、PRL はすぐそれに引き続いて上昇した。しかし GH はその後下降し著明な episode は示さず、PRL も GH と同様な態度を示した。一般に両ホルモンレベルは低値を持続した。

IV. 妊娠中期における GH, PRL の分泌動態

図 8 は 28 歳、妊娠 29 週の症例である。本症例では午後 11 時に入眠し、40 分後の午後 11 時 40 分に GH と PRL は同時にピークを示した。この時の睡眠段階は stage II であり、それぞれのホルモンの上昇は GH では 3.5 ng/ml から 9 ng/ml, PRL では 120 ng/ml から 440 ng/ml であった。その後は両ホルモンともに午前 3 時まで低値を維持したが、PRL は二つの episodes が認められた。睡眠中の GH, PRL 分泌が l-arginine に反応するかど

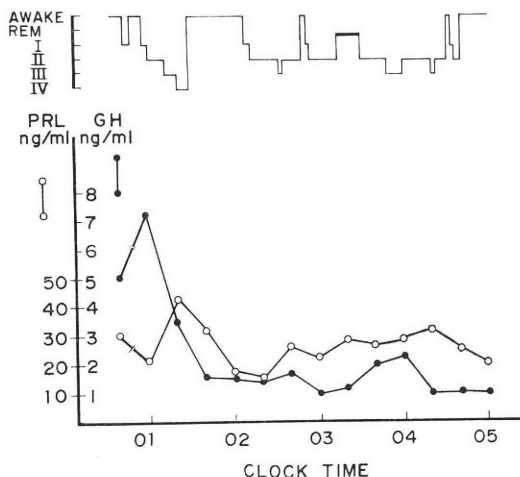


図 7 妊娠 11 週 (27 歳婦人) の睡眠時における Growth hormone 及び Prolactin (PRL) の分泌動態

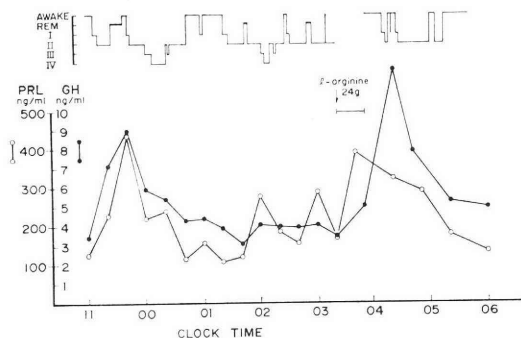


図 8 妊娠 29 週 (28 歳婦人) の睡眠時における Growth hormone (GH), Prolactin (PRL) の分泌動態及び l-arginine 負荷試験に対する反応

うかを検討するため、午前 3 時 30 分から 30 分間にわたり、l-arginine 24g を生食水 100 ml に希釈し、静脈内に点滴投与した。PRL は l-arginine の投与中 175 ng/ml から 400 ng/ml へ上昇し、GH は投与終了直後に 5 ng/ml から 12 ng/ml に急上昇した。その後 PRL は徐々に、GH は急速に低下した。

図 9 は 28 歳、妊娠 30 週の症例である。午前 11 時 20 分に入眠、80 分後の午前 0 時 40 分に睡眠段階 stage I に相当して GH の小さな peak がみられた。PRL は低値を維持しながらも episode は示さなかつた。血中 ISL も PRL と同様の傾向を示した。本例では図 8 症例と同様に、午前 1 時 30 分より 30 分間にわたり l-arginine の点滴静脈内投与を行なった。投与終了直後に GH, PRL ともに急速に上昇し、GH は 3 ng/ml から 6 ng/ml へ、

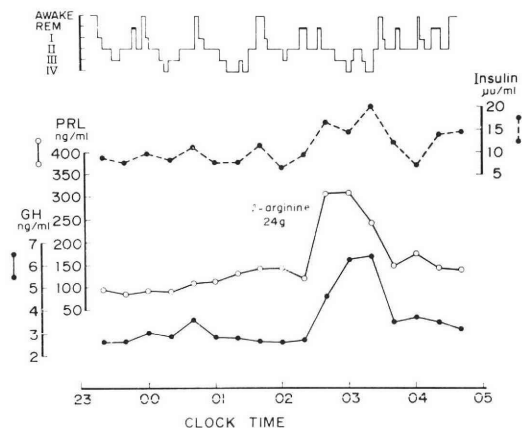


図9 妊娠30週 (28歳婦人) の睡眠時における Growth hormone (GH), Prolactin (PRL), Insulin (ISL) の分泌動態及び l-arginine 負荷試験に対する反応

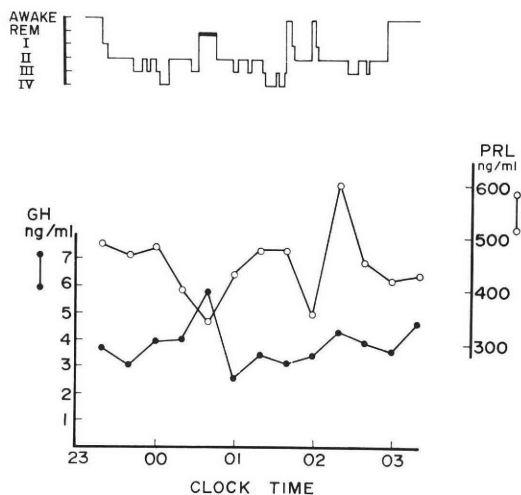


図11 妊娠39週 (28歳婦人) の睡眠時における Growth hormone (GH) 及び Prolactin (PRL) の分泌動態

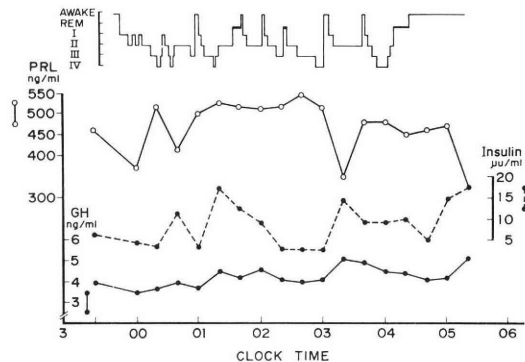


図10 妊娠36週 (27歳婦人) の睡眠時における Growth hormone (GH), Prolactin (PRL) 及び Insulin (ISL) の分泌動態

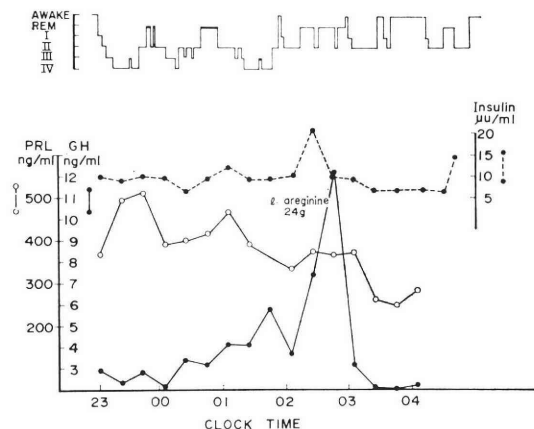


図12 正常満期産後5日目 (27歳婦人) の睡眠時における Growth hormone (GH), Prolactin (PRL), Insulin (ISL) の分泌動態及び l-arginine 負荷試験に対する反応

PRL は120ng/ml から315ng/ml に増加し、それらの高値は約1時間持続した。血中 ISL はわずかな上昇を示したが、PRL や GH に比べるとその上昇は著明ではなかった。

V. 妊娠後期における GH, PRL の分泌動態

図10は27歳、妊娠36週の症例である。午後11時30分に入眠したが、血中ホルモンの変動が非常に小さいことが特徴的であった。PRL 値は、妊娠中期の症例に比べて約2～3倍の高値を示したが、GH は妊娠初期、中期とほぼ同値であった。また妊娠初期にみられた、睡眠脳波の SWS に相当した GH, episode はみられなかった。ISL と GH, PRL の関係も不明であった。

図11は28歳、妊娠39週の症例である。午後11時20分に入眠、60分後の午前0時20分に GH の上昇が起こり、血中レベルは4 ng/ml から6 ng/ml に増加した。PRL

はしかしながらこの GH の小 peak に一致して逆に低下を示した。その後 GH は殆んど episode を示さなかったが、PRL は午前2時20分に睡眠段階 stage IIIに相当して350ng/ml から595ng/ml に上昇を示した。

VI. 産褥期における GH, PRL の分泌動態

図12は27歳、正常分娩後の産褥5日目の症例である。午後11時20分に入眠、PRL はその直後より睡眠段階 stage IIIに相当して365ng/ml から510ng/ml へ上昇を示し、さらに午前1時には小さな episode がみられたが、その後は変動を示すことなく次第に低下した。一

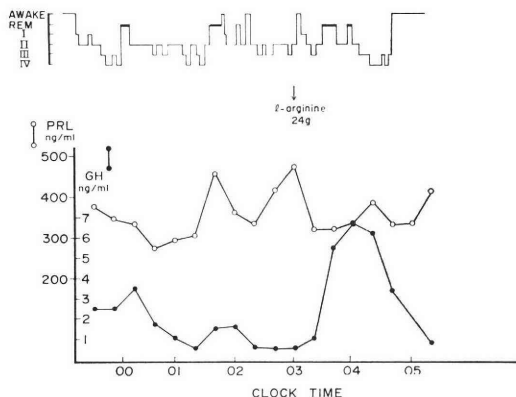


図 13 正常満期産後 5 日目 (28 歳婦人) の睡眠時における Growth hormone (GH), Prolactin (PRL) の分泌動態及び l-arginine 負荷試験に対する反応

方 GH は, PRL が peak を示した時刻には上昇がみられず, 午前 1 時 40 分に睡眠段階 stage IV に相当して小さな上昇がみられたのみであった。本症例では午前 2 時に, 前述したと同様の条件で l-arginine の点滴静脈内投与を行なった。GH は投与開始後直に 3.5 ng/ml から 12 ng/ml と急激な上昇を示したが, PRL は全く反応を示さなかつた。血中 ISL はこの GH の peak に先行してわずかな上昇を示したに止った。

図 13 は 28 歳, 正常満期分娩後の産褥 5 日目の症例である。午後 11 時に入眠, 70 分後の午前 0 時 10 分に睡眠段階 stage IV に相当して GH のわずかな上昇がみられたのみで, その後は大きな変動を示さなかつた。血中 PRL は GH の小 peak より 90 分遅れて午前 1 時 40 分に, 305 ng/ml から 460 ng/ml への可成りの episode を示した。本症例も午前 3 時に, 前例と同様な方法で l-arginine を静注したところ, GH は直ちに 1 ng/ml から 6 ng/ml と著明に上昇しその値は約 1 時間持続した。PRL は l-arginine 投与時に第 2 の peak が出現したためその反応は不明であった。

考 案

生態のリズム現象, 睡眠の生理, 神経内分泌などの分野における最近の発展は誠にめざましいものがあるが, これら分野の相互関係が次第に明らかにされるにつれて, 生体の生理現象を理解する上で新しい概念の導入が必要となつて来ている。なかでも睡眠中における下垂体ホルモンの分泌パターンの研究は内分泌学上, 異色の課題と成績を示していると称してよいであろう。

正常婦人における下垂体ホルモン分泌の基本的なパターンは, 10~20 分間隔で spike 状に変動する episode

profile である。これは更に日内変動 circadian rhythm と夜間特に睡眠深度と関連して変動する ultradian rhythm とに分けられる。特に後者は, 生体の律動的内分泌調節機構を理解する上で極めて重要である (高橋(康)^{1, 3, 4)}, 高橋(清)⁸⁾ら, Honda²⁾ら, Boyar^{9, 10)}ら, Rubin¹¹⁾ら, 千原¹²⁾ら)。

種々の下垂体ホルモンのうち, 睡眠時に分泌亢進が起こりかつ徐波睡眠 (SWS) 時に著明な上昇が認められる現象は, GH について最も早く報告されている^{1, 2)}。GH 分泌はストレスや食事によつても影響を受けるが, 一方入眠後直ちに最大の分泌 peak を示しその後は 1~2 回の小さな peak が出現することが知られている。このパターンには勿論個人差があるが, 同一個体では可成り再現性の高いものと考えられている。睡眠と GH 分泌との関係を個体発育段階別にみると, 新生児期には覚醒時と睡眠時とは GH 分泌に差がみられないのに対して, 4~5 歳頃になると成人と同様に睡眠時の上昇が認められ, 入眠時にも GH の peak が出現する¹³⁾。思春期以前では GH の分泌は夜間に限られるが, 思春期になると日中覚醒時にも GH の分泌がみられるようになる¹⁴⁾。さらに老人期に入ると, 睡眠時の GH 分泌が認められなくなると言われている¹⁵⁾。このように睡眠と GH 分泌との関係は, 中枢機能の発育過程と密接な関連を有することが推定される。一方睡眠の型にも個体生長過程の変化がうかがえる。すなわち幼児の多相性睡眠 polyphasic sleep から成人では単相性睡眠 monophasic sleep へと移行する。

PRL は睡眠開始後上昇し始め, その後は episodic secretion をくり返しながら変動し, 覚醒時には低下する^{16, 17)}。日中には大きな上昇は認められず, 夜間覚醒時にも血中レベルは低下すると言われている。

睡眠段階との関係では, PRL は NREM 睡眠の時に上昇し始め, 次の REM 睡眠の前に下降, REM 睡眠中は最低値を示し, NREM 睡眠との中間に peak を示すとされている。早朝覚醒時の直前に最高となるが, この覚醒が REM 睡眠から始まるか, NREM 睡眠から始まるかとは無関係である¹⁸⁾。PRL 分泌は GH 放出と関連があり, GH peak の 40 分後に PRL 放出が起ることという報告があるが, このような直接的な関係はないとするものもある。一般に PRL の上昇は, NREM に先行する REM 睡眠と重要なかわりあいをもっているようである¹⁹⁾。覚醒時には PRL は GH の動きとは無関係であり, 日中の episodic pattern は他のホルモンの変動と無関係であると言われている¹⁹⁾。

睡眠開始後から 90 分間にわたり synthetic somatostatin を静注すると, 徐波睡眠に伴う GH peak の出

現が抑制される²⁰⁾。また bromocriptine の投与を行うと夜間の PRL 上昇が抑制される。これらの成績から、睡眠中の GH, PRL 放出機序は GH/PRL release inhibitor が減少するためと考えられる。Rhesus monkey で睡眠中に 5 HTP: 5 hydroxy triptophan を投与すると血中の GH が増加する¹⁹⁾。また Acromegaly の患者では、血中 GH の変動は覚醒時、睡眠時で相違がみられないが、bromocriptine 2.5mg×2/日・14日間投与後では血中 GH の24時間平均値は低下し、睡眠中は覚醒時よりさらに低下すると言うパターンを示すようになる²¹⁾。さらに l-arginine 投与による GH の増加は、dopamine receptor blocking agent である pimozide 投与で抑制される²²⁾。PRL 放出も l-dopa の投与により抑制されることが知られている。以上の報告を総合すると、GH, PRL 分泌機構には dopamine や serotonin などの脳内アミンの関与が強く推測される。

妊娠時には極めて多量の胎盤性ホルモン、すなわち hCG, hPL, estrogen, progesterone, androgen などが分泌され、その影響をうけて下垂体一性腺系の活動は休止状態にあると一般には考えられている。しかし血中 PRL は妊娠経過につれて明らかに漸増しており、従って妊娠時の中枢性の分泌調節機構は二面的であろうと考えられるが、この分野での報告は極めて少ない。Boyar ら (1975)²³⁾は、妊娠12, 20, 32週の妊婦で24時間にわたり連続的に採血し、polygraph で睡眠を monitoringしながら血中 PRL レベルを測定している。結論として PRL の episodic pattern, major secretory episode は非妊婦人と同様であり、PRL 分泌の set point は上昇しているが、妊娠中でも睡眠に関与する中枢神経系の PRL 分泌調節 program は継続されていると述べている。さらにこの PRL の上昇は、妊娠中に大量に分泌される estrogen が下垂体前葉細胞 lactotrope を直接刺激するためと推測している。

本実験の結果では、妊娠中期までは夜間睡眠中の GH と PRL の分泌は正常非妊婦人と同様なパターンを示したが、妊娠後期ではこれらホルモン分泌と睡眠段階との関係は次第に不明瞭となった。また episodic secretion の頻度も、増加率も妊娠初期に比べて低下していることが認められ、この傾向は GH より PRL において著明であった。この現象は、妊娠の経過とともに急激に増加する血中 PRL のために masking されたためか、あるいは PRL 分泌調節機構が変調を来したためかのいずれかであろうと考えられる。産褥5日目における睡眠中の GH, PRL の分泌パターンは妊娠後期と類似しているが、これは妊娠中大量に増加した PRL や steroid hormone の影響がなお残存しているためと考えられる。

l-arginine 投与に対する反応、特に PRL の反応が妊娠後期においては低下し、産褥5日目でもなお回復がみられないことは、中枢性の dopaminergic nervous system の変調の存在を推定させる。

妊娠中に増加する PRL の産生源としては、下垂体前葉の他に脱落膜が挙げられる。羊水中に高濃度の PRL が含有されていること、さらに脱落膜を用いた in vivo の実験で大量の PRL が分泌される (Riddick ら (1977)²⁴⁾、熊坂²⁵⁾ら (1977) ことが報告されており、脱落膜由来の PRL の存在は確実視されている。これらの PRL が妊娠中の血中 PRL 濃度に影響を与えるとすれば、下垂体性 PRL の分泌パターンはこれにより masking される可能性も考えられる。最近久保田ら (1980)²⁶⁾は脱落膜で産生される PRL はいわゆる small-PRL であることを報告している。PRL の測定法がさらに進歩すればより詳細な分析が期待出来よう。

稿を終るに臨み御指導と御校閲を賜りました恩師斉藤幹教授及び熊坂高弘助教授 (現旭協医科大学教授) に深甚の謝意を表し、併せて終始直接御指導をいただいた東京神経科学総会研究所睡眠内分泌研究室、高橋康郎、及び高橋清久博士に心から感謝致します。また脳波測定器の便宜を与えられた三栄測器株式会社に厚く御礼申し上げます。

なお本論文の要旨は第31回日本産科婦人科学会学術集会 (昭和54年5月) において発表した。

文 献

- 1) Takahashi, Y., Kipnis, D. M., Daughaday, W. H.: Growth hormone secretion during sleep. *J. Clin. Invest.* 47: 2079, 1969.
- 2) Honda, Y., Takahashi, K., Takahashi, S., Azumi, K., Irie, M., Tsushima, T. and Shizume, K.: Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subject. *J. clin. Endocrinol. Metabo.* 29: 20, 1969.
- 3) Takahashi, Y.: Growth hormone secretion during sleep. In: *Biological rhythms in neuroendocrine activity* (ed. Kawakami, M.) Igakushoin, Tokyo 1974, pp. 316.
- 4) 高橋康郎: 睡眠時の成長ホルモン分泌、ホルモンと臨床, 22: 829, 1974.
- 5) V. Beck, V. Brezinová, W. M. Hunter and Ian Oswald.: Plasma growth hormone and slow wave sleep increase after interruption of sleep. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 40: 812, 1975.
- 6) 加藤謙, 千原和夫, 前田潔, 松倉茂, 井村裕夫: 睡眠の血中ヒトプロラクチン, 成長ホルモンおよびコーチゾールの動態と脳内アミン, 脳波と筋電図, 3: 385, 1975.

- 7) Rechtschaffen, A. and Kales, A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stage of human subjects. Public Health Service, U. S. Government Printing office, Washington, D. C., 1968, 清野茂博訳: 睡眠脳波アトラス, 医歯薬出版, 1971.
- 8) 高橋清久, 高橋康郎, 本田裕, 対島敏夫, 入江実, 北浜邦夫: イヌにおける睡眠中の成長ホルモン (CGH) 分泌の研究, 日内分泌誌, 50: 273, 1974.
- 9) Boyar, R., Perlow, M., Hellman, L., Kapen, S., Weitzman, E.: Twenty-four hour pattern of luteinizing hormone secretion in normal men with sleep stage recording. J. clin. Endocrinol. Metab. 35: 73, 1973.
- 10) Boyar, R. H., Finkelstein, J. W., Roffwarg, H., Kapen, S., Weitzman, E. D., Hellman, L.: Twenty-four hour luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretory pattern in gonadal dysgenesis. J. clin. Endocrinol. Metab. 37: 521, 1973.
- 11) Rubin, R. T., Kales, A., Adler, R., Fagan, T., Odell, W.: Gonadotropin secretion during sleep in normal adult men. Science, 175: 196, 1972.
- 12) 千原和夫, 加藤譲, 大郷勝三, 吉本祥生, 森寺邦三郎, 井村裕夫, 前田潔: 睡眠中のヒトプロラクチン (HPr) の分泌動態について, 日内分泌誌, 50: 294, 1974.
- 13) Vegneri, R., D'Agata, R.: Growth hormone release during the first year of life in relation to sleep-wake period. J. clin. Endocrinol. Metab. 33: 561, 1971.
- 14) Kapen, S., Boyar, R. M., Finkelstein, J. W., Hellman, L., Weitzman, E. D.: Effect of sleep-wake cycle reversal on luteinizing hormone secretory pattern in puberty. J. clin. Endocrinol. Metab. 39: 293, 1974.
- 15) Finkelstein, J. W., Roffwarg, H. P., Boyar, R. M., Kream, J., Hellman, L.: Age-related change in the twenty-four hour spontaneous secretion of growth hormone. J. clin. Endocrinol. Metab. 35: 665, 1972.
- 16) Sassin, J. F., Frantz, A. G., Weitzman, E. D., Kapen, S.: Human prolactin 24-hour pattern with increased release during sleep. Science, 177: 1205, 1972.
- 17) Parker, D. E., Rossman, L. G., Vauderlaan, E. F.: Sleep related, nyctohemeral and briefly episodic variation in human plasma prolactin concentration. J. clin. Endocrinol. Metab. 36: 1119, 1973.
- 18) Parker, D. C., Rossman, L. G., Vanderlaan, E. F.: Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-Non-REM cycle. J. clin. Endocrinol. Metab. 38: 646, 1974.
- 19) Weitzman, F. D., Boyar, R. M., Kaper, S., Hellman, L.: The relationship of sleep and sleep stage to neuroendocrine secretion and biological rhythm in man. Rec. Prog. in Horm. Res. 31: 399, 1975.
- 20) Parker, D. C., Rossman, L. G., Siler, T. M., Rivier, J., Yen, S. S. C., Guillemin, R.: Inhibition of the sleep-related peak in physiologic human growth hormone release by somatostatin. J. clin. Endocrinol. Metab. 38: 496, 1974.
- 21) Chihara, K., Kato, Y., Abe, H., Furumoto, M., Maeda, Imura, H.: Sleep related growth hormone release following α -Bromo- α -Ergocriptine treatment in acromegalic patient. J. clin. Endocrinol. Metab. 44: 78, 1977.
- 22) Schwinn, G., Schwarek, H., Intosh, C. M., Milstrey, H. R., Willms, B., Küberling, J.: Effect of the dopamine receptor blocking agent pimozide on the growth hormone response to arginine and exercise and on the spontaneous growth hormone fluctuations. J. clin. Endocrinol. Metab. 43: 1183, 1976.
- 23) Boyar, R. M., Finkelstein, J. M., Kapen, S., Hellman, L.: Twenty-four hour prolactin (PRL) secretory patterns during pregnancy. J. clin. Endocrinol. Metab. 40: 1117, 1975.
- 24) Riddick, D. H., Kusmik, W. K.: Decidua: A possible source of amniotic fluid prolactin, Ann. J. Obstet. Gynecol. 127: 187, 1977.
- 25) 熊坂高弘: 妊娠初期流産の母体間脳下垂体の病態生理, 特に視床下部放出ホルモンを中心として, 日産婦誌, 29: 1206, 1977.
- 26) 久保田俊郎, 熊坂高弘, 鈴木明, 矢追良正, 斉藤幹: ヒト妊娠初期脱落膜, 絨毛膜中 Immuno-reactive Prolactin (IR-PRL) の測定と羊水中 PRL との比較, 日本内分泌誌, 56: 1, 1980.

Growth hormone (GH) and prolactin (PRL) secretory patterns in pregnant women during nocturnal sleep

Makoto Akeno

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Tokyo Medical
and Dental University
(Director: Prof. M. Saito)

This study was conducted to detect the hypothalamic and pituitary activities during pregnancy by the measurement and comparison of the plasma levels of growth hormone (GH) and prolactin (PRL) during nocturnal sleep in pregnant women from early gestation to postpartum.

The sleep related episodic secretory patterns of GH and PRL during the first and second trimesters of pregnancy were found to be similar to those seen in normal young adults although there were some individual variations, however, in the third trimester of pregnancy and postpartum period, these characteristic episodic secretion and augmented secretory activities of GH and PRL during nocturnal sleep were not obvious and the GH and PRL responses to L-arginine administration during sleep were also smaller

than those of the second and third trimesters of pregnancy. This modification in the secretion patterns of GH and PRL was probably due to the influence of the placental hormones levels and suggesting that high concentration of placental hormones in late pregnancy and persisted during postpartum period inhibited the normal functions of the hypothalamic-pituitary system controlling the GH and PRL secretions in the normals.

(受付：昭和55年1月17日)

排卵誘発剤 Clomiphene citrate による 臨床成績とその内分泌動態

Clinical Results and Endocrinological Studies in Anovulatory Women Treated with Clomiphene Citrate

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室（指導：飯塚理八教授）

田 中 秀 美

Hidemi TANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, School
of Medicine, Keio University
(Director: Rihachi IIZUKA)

Clomiphene citrate（以下 CL と略す）を無排卵周期症および第1度無月経に投与して、その臨床成績および血中ホルモン動態を検討して以下の結論を得た。

1. 排卵誘発成績は症例別では1357例中1026例（75.7%）、周期別では4879周期中2971周期（60.9%）であった。
2. 282例の妊娠が成立し（22.2%）、流産率16.4%、多胎率4.6%であった。
3. CL 単独投与無効例に CL+HCG 療法および CL 二段投与法が有効である。
4. CL 排卵成功例715例のうち CL 投与開始後無排卵周期症では3周期までに95.0%、第1度無月経では5周期までに96.6%が初回排卵誘発に成功している。
5. CL 妊娠例の妊娠、分娩経過に特徴的なものはなく、新生児の奇形、体重、性比についても自然妊娠例と比べ差はみられなかった。
6. CL 投与後の血中ホルモン動態は
 - 1) CL 排卵例では、LH、FSH の投与前値は正常卵胞期の平均と同一であり、LH では initial peak をみとめるが FSH ではみとめられない。
 - 2) 排卵例の Estradiol (E_2) は投与開始3日目と早期に LH initial peak より先立つて投与前値より有意の増加を認めた。
 - 3) CL 非排卵例のうち Polycystic ovary (PCO) は排卵例と同様の LH initial peak, E_2 の増加をみとめた。
 - 4) PCO を除いた他の非排卵例では、LH の initial peak, E_2 の増加いずれもみとめられなかった。
 - 5) 以上により CL の中枢作用と並んで卵巣直接作用、gonadotropin に対する感受性の増加作用が推定された。また PCO では CL に対する中枢、卵巣の反応態度は CL 排卵例とほぼ同一である。

緒 言

無排卵症は、女性不妊の原因中大きな位置をしめるが、排卵誘発療法の最近の進歩は女性不妊の妊娠率向上に著しい貢献を示している。Clomiphene citrate（以下 CL と略す）は、1961年 Greenblatt により始めてその

排卵誘発効果の報告された非ステロイド系合成薬剤で、化学式は1-[P-(β -diethylaminoethoxy) phenyl]-1,2-diphenyl-2-chloroethylene で示される。本剤は、現在最も多く用いられている排卵誘発剤であり、内外多数の基礎的臨床的成績の報告があるが同一機関での多数例の排卵誘発から妊娠、分娩にいたる経過ならびに新生児所

見にいたる一貫した長期の検討報告は少ない。そこで著者は、多数例(1367例)の無排卵症婦人に CL を投与し、その排卵誘発成績、新しい投与法を含めた投与方式、妊娠率、妊娠期の妊娠経過や新生児所見を自然妊娠のそれと比較検討を行なった。また CL 投与後の排卵例、非排卵例の血中内分泌動態について検討を加えた。

研究対象

昭和47年1月より昭和53年12月迄の7年間に慶応病院産婦人科ホルモン外来を訪れた無排卵症婦人2008例のうち、無排卵周期症723例延2307周期、および第1度無月経634例延2572周期の計1357例を対象に延4879周期の Clomiphene 療法を行なった。対象のうちから排卵例37例、3周期投与以上にわたつての非排卵例12例をえらび投与周期の血中ホルモンを可及的連続的に測定した。

研究方法

1. 無排卵症の定義：出血が存在しても基礎体温表(BBT)上一相性なるものを無排卵周期症と診断し、一部稀発排卵症例も含めた。また無月経が3カ月以上持続しプロゲステロンデポ50mg 投与により消退出血が認められたものを第1度無月経と診断した。なお第2度無月経の症例は Clomiphene (以下 CL と略す) 投与は行わなかった。

2. 投与方法：月経開始第5日目より1日50~150mg 5日間投与、CL 投与後頸管粘液の増量をみて HCG 3000~10,000IU/日を1回筋注、あるいは隔日に3~5回筋注する CL+HCG 療法(以下 CL+HCG 療法と略す)、および CL 投与後消退出血を起さずに同一周期内でふたたび CL を投与する二段投与法(以下二段投与法と略す)の3種類の投与方法を行なった。

3. 排卵の判定：BBT の推移、頸管粘液の変化、子宮内膜診、妊娠の成立などをもつてした。

4. 妊娠の判定：免疫学的妊娠反応が陽性とでた時点で妊娠と判定した。

5. 血中ホルモン測定法：血清 LH, FSH 定量は第1ラジオアイソトープ社製の RIA kit¹⁾、血清 Estradiol 定量は帝国臓器神戸川明博士提供による抗体を用いた RIA 法²⁾によつて測定した。

研究成績

[1] 臨床成績

1. CL 排卵誘発成績に関して：

1) CL 投与例の排卵率

表1に示す如く、無排卵周期症では、723例、延2307周期の投与に対して592例、1520周期に排卵を認め、投与例に対する排卵率は81.9%、投与周期に対するそれは

表1 Clomiphene citrate による排卵誘発成績 (昭和47~53年)

病型	投与例数	排卵例数	排卵率	投与周期数	排卵周期数	排卵率
無排卵周期症	723	592	81.9%	2307	1520	65.9%
第1度無月経	634	434	68.5%	2572	1451	56.4%
計	1357	1026	75.7%	4879	2971	60.9%

(慶大ホルモン外来)

65.9%であつた。また第1度無月経においては643例、延2572周期に投与し、434例、1451周期に排卵し、それぞれ68.5%、56.4%の排卵率であつた。両者あわせ、1357例中1026例、4879周期中2971周期に排卵し排卵率はそれぞれ75.7%、60.9%であつた。

2) CL 投与妊娠例の投与周期に対する排卵率

妊娠例のみの投与周期数に対する排卵率は無排卵周期症は69.6%、第1度無月経は56.4%で全投与周期に対する排卵率と特に差はなかつた(表2)。

表2 Clomiphene citrate による妊娠例282例の投与周期に対する排卵率

病型	投与周期数	排卵周期数	排卵率
無排卵周期症	425	296	69.6%
第1度無月経	365	206	56.4%
計	790	502	63.5%

3) CL+HCG 療法の排卵率

CL 単独投与では排卵しなかつた症例に CL+HCG 療法を行いその排卵率を CL 単独投与と比較して図1に示した。全体で対投与周期別排卵率は単独投与群62.6%、CL+HCG 群では58.8%であつた。CL+HCG 療法は単独投与では排卵し難い症例に多く用いられるのでその排卵率をより客観的に比較する為に初回 CL 投与無効例のみの320例667周期の対投与周期別排卵率を図2

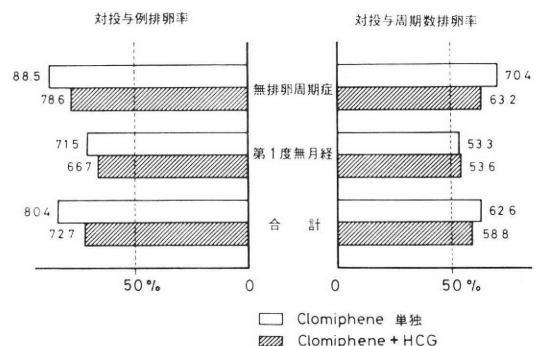


図1 Clomiphene+HCG 療法の排卵誘発成績

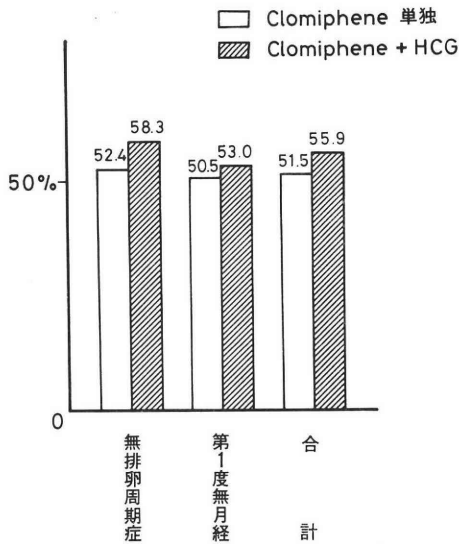


図2 初回 Clomiphene 投与無効例の投与周期別排卵率
(Clomiphene 単独と Clomiphene+HCG)

に示した. CL 単独投与群の投与周期に対する排卵率は 51.5%であったのに対し, CL+HCG 療法群では55.9 %の排卵率であった. また CL 単独投与で2周期連続無効例のうち第3周期目も単独投与を行つた例の排卵率は14.2%であったのに対して, 第3周期目に HCG を併用した例では22.7%の排卵率であった.

4) CL 二段投与法の排卵誘発成績

CL 50~150mg/日, 5日間投与で排卵誘発不成功例に対し, 消退出血を起すことなく同一周期内でひきつづき CL 50~100mg/日 5日間投与を行う二段投与法を行つた症例の排卵率を表3に示した. LH-RH test を施行し, その結果 PCO 分類 グループ1の症例を PCO とした. 全投与例数88例に対する排卵率は52.3%, 全投与周期数159例のそれは47.2%であった.

2. CL 投与開始より排卵誘発成功までの投与周期数

排卵誘発成功例 715 例が初回排卵成功までに何周期投与を要したかを表4に示した. 無排卵周期症では初回投

表3 Clomiphene 二段投与法による排卵誘発成績

病 型	投与 例数	排卵 例数	排卵率	投与 周期数	排卵 周期数	排卵率
無排卵周期症	23	13	56.5%	36	22	66.1%
第1度無月経	46	22	47.8%	75	35	46.7%
PCO (LH-RHtest グループ I)	19	11	59.9%	48	19	37.5%
計	88	46	52.3%	159	75	47.2%

与で75.0%が排卵し, 95.0%が3周期までに排卵誘発に成功している. 第1度無月経では初回投与で45.0%が排卵し, 4周期以上の投与ではじめて排卵誘発し得た例は51例 (15.4%) であり, 5周期投与までに96.6%が排卵している.

3. CL 服用開始より排卵までの日数:

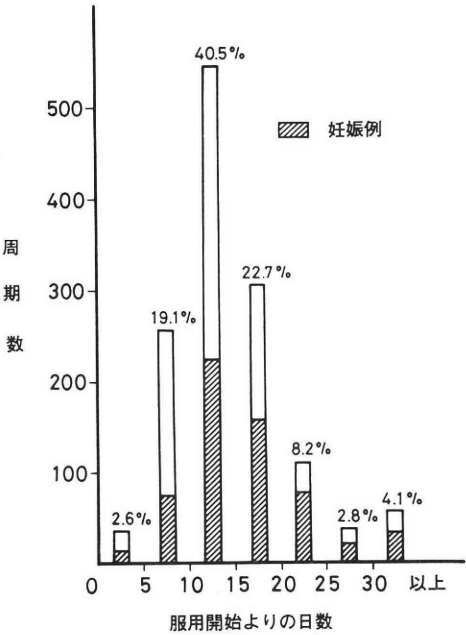


図3 Clomiphene 服用開始より排卵までの日数

表4 Clomiphene 投与開始より初回排卵成功までの Clomiphene 投与周期数

周期数	1	2	3	4	5	5以上
病 型						
無排卵周期症	288 (75.0%)	43 (11.2%)	34 (8.8%)	15 (3.9%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)
第1度無月経	149 (45.0%)	94 (28.4%)	37 (11.2%)	20 (6.0%)	20 (6.0%)	11 (3.4%)
合 計	437 (61.1%)	137 (19.2%)	71 (9.9%)	35 (4.9%)	21 (2.9%)	14 (2.0%)

CL 投与開始後排卵までに何日要したかを 5 日間区分で図 3 に示した。投与開始より 11~15 日目の間に排卵した例が 546 周期 (40.5%) と最も多く、ついで 15~20 日目の 22.7% であった。一方 31 日以上たつてから排卵した例が 55 周期 (4.1%) みられた。1347 排卵周期における平均日数は 14.1 日であった (二段投与法を行った例は 2 回目 CL 服用開始より排卵迄の日数をとった)。

4. CL 排卵例の高温持続日数：

1) 妊娠例との比較

排卵例の高温持続日数を BBT により観察し得た 385 周期の平均は 12.2 日で、11 日間以下の短縮日数を示したものが 111 周期 (28.8%) であった (図 4)。また妊娠例

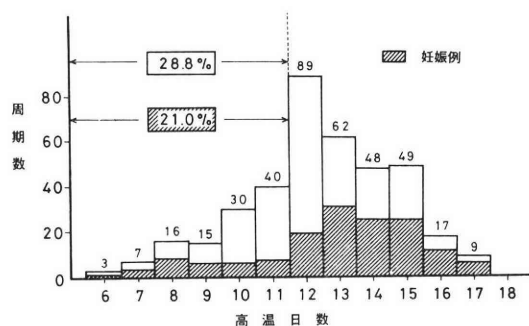


図 4 Clomiphene 排卵例の高温持続日数

の CL 排卵周期 148 周期 (非妊娠時) の高温持続日数の平均は 12.4 日で、非妊娠例の 237 周期の平均は 12.1 日であった。

2) 高温期 HCG 療法との比較

高温期に HCG 3000~5000 IU/日を 1~5 回筋注を併用した 88 周期の高温持続日数は平均 12.6 日であった

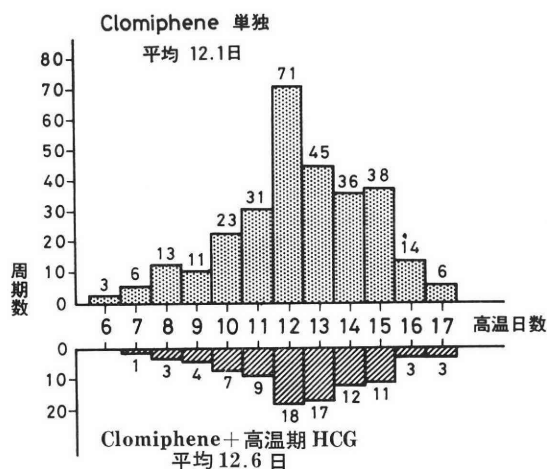


図 5 Clomiphene 排卵例の高温持続日数 (Clomiphene 単独と Clomiphene+高温期 HCG 投与排卵例)

(図 5)。HCG を使用しなかった 297 周期の平均は 12.1 日である。また 11 日間以下の短縮日数を示したものは CL 単独投与例で 29.3%、CL+高温期 HCG 投与例で 27.0% であった。

5. 副作用：

CL 服用中自覚症状として頭痛、吐気を訴えた例がそれぞれ 1 例でこの 2 例は以後の投与を中止した。その他には投与中止にいたるような副作用は認められなかった。

6. 妊娠例の分析：

1) 妊娠率

CL 投与例のうち育児希望の不妊例 1269 例中妊娠例は 282 例で投与例に対する妊娠率は 22.2% であった (表 5)。また排卵例 980 例に対する妊娠率は 28.8% であった。

表 5 Clomiphene citrate による妊娠成績 (昭和 47~53 年)

病 型	投与例数	排卵例数	妊娠例数	妊娠率 (%)	
				対投与例	対排卵例
無排卵周期症	683	575	150	22.0	26.1
第 1 度無月経	586	405	132	22.5	32.5
計	1269	980	282	22.2	28.8

た。症状別にみると無排卵周期症と第 1 度無月経の対投与例妊娠率はそれぞれ 22.2%、22.5% と差はなかったが対排卵例妊娠率では第 1 度無月経が 32.5% と無排卵周期症の 26.1% と比べやや高い妊娠率であった。妊娠成立周期の排卵日前後に HCG を併用した症例の妊娠率を表 6 に示した。対投与例で 17.7%、対排卵例 24.9% であった。HCG 併用療法がより排卵し難い症例や BBT 上高温短縮傾向の認められる症例に用いられる背景を考慮すれば当然のことながら CL 単独投与に比べ低い妊娠率であった。

表 6 Clomiphene citrate による妊娠成績 (Clomiphene 単独と Clomiphene+HCG 投与例)

投 与 法	投与例数	排卵例数	妊娠例数	妊娠率 (%)	
				対投与例	対排卵例
Clomiphene 単独	786	628	213	27.1	33.9
Clomiphene+HCG	391	285	69	17.7	24.9
計	1117	913	282	24.0	30.9

2) 妊娠にいたるまでの投与周期数

CL 投与による妊娠例 282 例の妊娠成立までの投与周期数を表 7 に示した。投与第 3 周期までに 51.5% にあたる 145 例、約半数が妊娠成立している。一方 10 周期以上

表 7 妊娠例282例の妊娠にいたるまでの Clomiphene 投与周期数

周 期 数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11~20	21以上
病 型												
無排卵周期症	30	22	27	11	10	12	4	8	3	4	16	3
第1度無月経	26	23	17	10	12	6	5	12	3	2	13	3
計	56	45	44	21	22	18	9	20	6	6	29	6
%	19.9	16.0	15.6	7.4	7.8	6.4	3.2	7.1	2.1	2.1	10.3	2.1

51.5%

12.4%

平均 無排卵周期症 5.2 周期
第1度無月経 5.4 周期

表 8 妊娠成立周期の Clomiphene 投与方法

病 型	無排卵周期症 (%)	第1度無月経 (%)	計 (%)
投 与 法			
50 mg 5日間投与	128(45.4)	89(31.6)	217(77.0)
100 mg 5日間投与	19(6.7)	35(12.4)	54(19.1)
150 mg 5日間投与	2(0.7)	0(0)	2(0.7)
二段投与	1(0.4)	8(2.8)	9(3.2)

表 9 Clomiphene 妊娠例の妊娠経過

妊娠例	282例
経過不詳例	98例
経過判明例	184例
子宮外妊娠例	1例
流産例	30例
流産率	16.4%
早期産例	11例
単 胎	147例
双 胎	6例
四 胎	1例
外胎率	4.6%

子宮外妊娠1例を認め、この症例は右卵管妊娠であつたがその後再び CL 投与で妊娠し生児を得ている。胎状奇胎は認めていない。

3) 多胎妊娠

双胎妊娠は6例で、21週流産例に認められた1例を含む。また四胎妊娠が1例ありこの症例は28週で早期産となり3児は死産、1児は出生後死亡した。多胎率は全妊娠例に対しては3.8%、分娩例に対しては4.6%であつた。

4) 妊娠経過中の合併症その他

分娩例 153 例中切迫流産 7 例、妊娠中毒症 4 例（但し 4 例とも軽症）、重症妊娠悪阻 2 例、羊水過多症 1 例、

の投与による妊娠例も35例（12.4%）存在した。

3) 妊娠成立周期の CL 投与方法

妊娠例282例の妊娠成立周期における CL 投与方法を表8に示した。CL 50mg 5日間投与例が217例と最も多かった。

7. 妊娠例の妊娠経過：

CL 妊娠例のうち妊娠経過の判明した184例の妊娠経過を表9に示した。

1) 流産率

流産率は子宮外妊娠例を除外して16.4%であつた。また高温期 HCG 併用例は45例のうち9例が流産しその流産率は20.0%であつた。

2) 異常妊娠

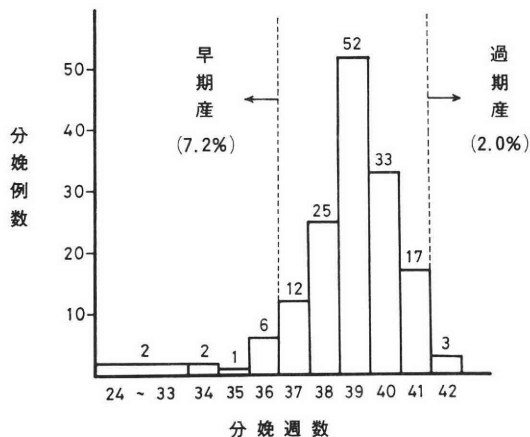


図 6 Clomiphene 妊娠例の分娩週数分布

表 10 Clomiphene 妊娠例に認められた新生児の異常

症 例	母体年齢	既往妊娠	分娩週数	性別	児体重 (g)	そ の 他
無 脳 症	35	0	38	男	2800	生後3日目に死亡.
内 反 足	36	0	40	女	3304	
斜 頸	24	0	39	女	3130	骨盤位分娩
横隔膜ヘルニア	25	0	29	男	1262	分娩直後死亡, 染色体異常あり. (Mosaic karyo type 46XY/47YY)
先 天 股 脱	26	1	38	女	3260	
肺 拡 張 不 全	31	0	35	男	2070	生後8時間で死亡.

甲状腺機能低下症 1 例, 妊娠34週での子宮内胎児死亡 1 例 (児に外表奇形なく母体合併症もなし) を認めた.

5) 分娩週数

図 6 に CL 妊娠例の分娩週数分布を示した. 早期産例は全分娩例153例中11例, 7.2%であった.

6) 分娩様式

分娩例153例中帝王切開分娩14例 (9.15%), 骨盤位分娩 5 例, 吸引分娩 8 例で多胎例はいずれも経膈分娩であった.

7) 母体年齢

分娩例中19歳以下と40歳以上の例は無く, その平均年齢は28.0歳で厚生省人口動態統計52年度の平均母体年齢 27.7歳とほぼ同じであった.

8. 新生児所見:

表10に新生児の異常を示した. 各例とも妊娠経過中特に併用した薬剤は無かった. また2500g 以下の低体重児は 6 例, 4.2%で厚生省人口動態統計の5.0%より低率であった. いずれも CL 療法による特徴的な差は認められなかった.

2) 生下時児体重

新生児の生下時平均体重は男児 3170g, 女児 3100g で厚生省人口動態統計による男児 3250g, 女児 3160g と特に差はなかった.

3) 男女の比率

児の性別については161 児のうち男児83人, 女児78人で女児100に対し, 男児は106の比率で自然出生率女児100に対し, 男児105~107の比率とほぼ同じ結果であった.

[2] CL 投与前後の血中内分泌動態

1. CL 排卵例:

1) 血清 LH (図7)

CL 投与前値 (以下投与前値と略す) は 14.9 ± 10.7 mIU/ml (N=26) (M $\pm$ S.D.) を示し, 正常卵胞期の (- 14日 ~ - 3日) の平均 (M $\pm$ S.D.) = 12.5 ± 9.2 mIU/ml (N=28) と有意差をみとめない. CL 投与後 (以下投与後と略す) の変動を投与前値と比較すると, 投与6日 = 22.5 ± 12.0 mIU/ml (N=13) $p < 0.1$, 投与7日 =

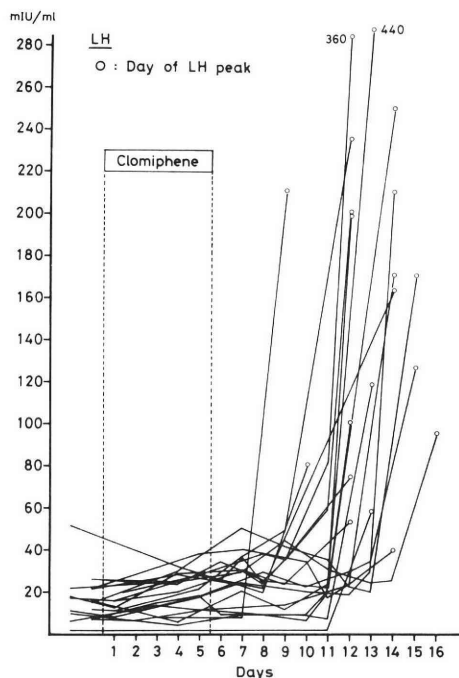


図7 Clomiphene 投与周期の血中 LH 動態

24.3 ± 12.4 mIU/ml (N=18) $p < 0.02$, 投与8日 = 21.0 ± 11.4 mIU/ml (N=16) $p < 0.1$, 投与9日 = 32.7 ± 12.6 mIU/ml (N=13) $p < 0.001$ と投与7日, 9日目に有意の高値を示している. 投与後の変動を正常卵胞期の平均と比較すると投与4日目に 20.0 ± 10.3 mIU/ml (N=16) $p < 0.01$ を示しすでに排卵例は有意の高値を示し, 以後排卵に至るまで正常卵胞期の平均より高値を示した.

2) 血清 FSH (図8)

投与前値 = 9.0 ± 7.0 mIU/ml (N=22) は正常卵胞期の平均 = 10.9 ± 5.0 mIU/ml (N=88) と同一レベルを示し, 投与後の変動は投与前値, 正常卵胞期の平均と比較しても有意の変化を示さなかった.

3) 血清 Estradiol (E₂) (図9)

投与前値は 56.6 ± 37.8 pg/ml (N=27) を示し正常卵

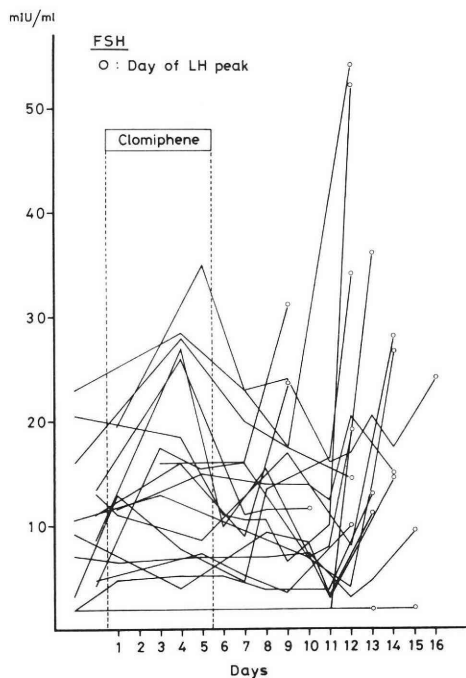
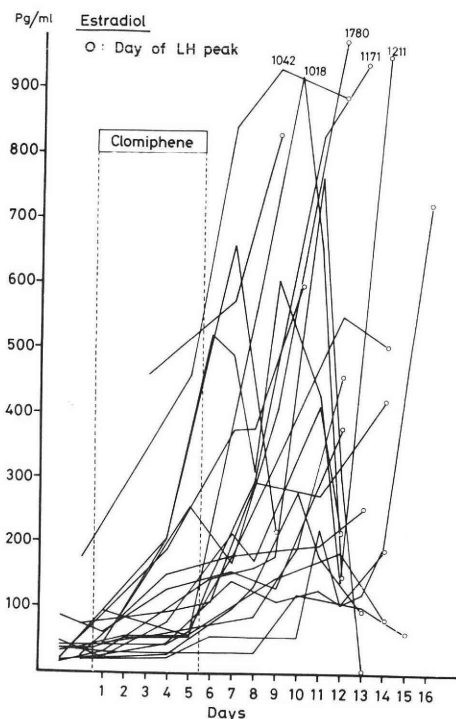


図 8 Clomiphene 投与周期の血中 FSH 動態

図 9 Clomiphene 投与周期の血中 E₂ 動態

胞期平均 (-14 ~ -8 日) = 49.2 ± 22.0 pg/ml (N=46) と比較し有意差をみとめない。投与後の変動を投与前値

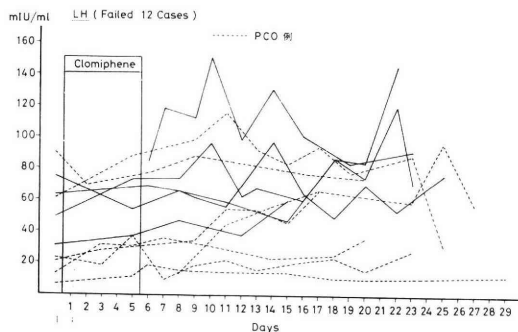


図 10 Clomiphene 投与周期の血中 LH 動態

と比較すると、投与 2 日 = 90.0 ± 35.4 pg/ml (N=6) $p < 0.1$, 投与 3 日 = 130.0 ± 132.0 pg/ml (N=8) $p < 0.05$, 投与 4 日 = 124.9 ± 72.1 pg/ml (N=13) $p < 0.001$ とすでに投与 3 日目より投与前値より有意の高値を示し以後排卵に至るまで高値を示した (卵胞期前半の平均と比較しても同様に投与 3 日目より有意の高値を示す)。

2. CL 非排卵例:

1) 血清 LH (図10)

投与前値 = 43.7 ± 26.8 mIU/ml (N=10) は正常卵胞期の平均 = 12.5 ± 6.3 mIU/ml (N=88), 排卵例の投与前値 = 14.9 ± 10.7 mIU/ml (N=26) よりいずれも有意 ($p < 0.001$) の高値を示す。投与後の変動は投与前値と比較して有意の変化をみとめない。さらに排卵例の同一日の平均と比較するといずれの日においても排卵例より有意 ($p < 0.01$) の高値を示した。しかし非排卵例 12 例のうち Polycystic ovary (PCO) 診断 criteria³⁾ によって PCO と診断し開腹によって多嚢胞性卵巢症候群と確認した 7 例中 5 例は投与後に投与前値の 2 倍以上の LH の一時的上昇をみとめた。

2) 血清 FSH (図11)

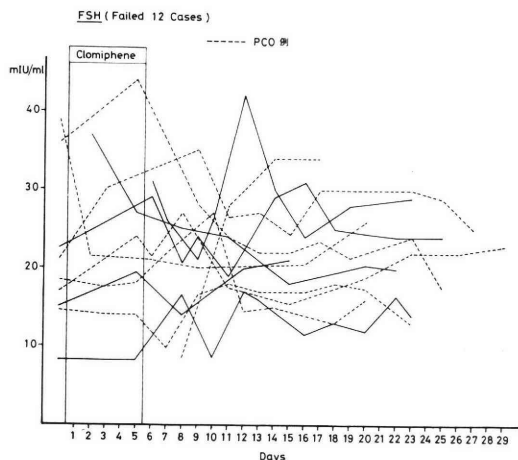


図 11 Clomiphene 投与周期の血中 FSH 動態

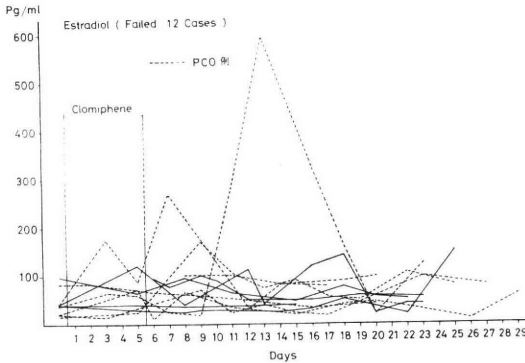


図 12 Clomiphene 投与周期の血中 E_2 動態

投与前値 $=21.3 \pm 9.5$ mIU/ml ($N=9$)は正常卵胞期の平均 $=10.9 \pm 5.0$ mIU/ml ($N=88$), 排卵例の投与前値 $=9.0 \pm 7.0$ mIU/ml ($N=22$)より有意($p<0.01 \sim 0.02$)の高値を示す。また投与前値と比較して投与後の変動は認めなかった。

3) 血清 Estradiol (E_2) (図12)

投与前値 $=54.8 \pm 32.2$ pg/ml ($N=10$)は、正常卵胞期前半の平均 $=49.2 \pm 22.0$ pg/ml ($N=46$)および排卵例の投与前値 $=56.6 \pm 37.8$ pg/ml ($N=27$)と比較して有意差を認めない。投与後の変動をみると、投与前値に比較して $110 \sim 120$ pg/ml とやや増加傾向を認めるも有意差はみとめない。また排卵例の同一日の平均と比較すると、投与5日 $=67.1 \pm 29.9$ pg/ml ($N=27$) $<177.7 \pm 132.1$ pg/ml ($N=12$), $p<0.05$ とすでに投与5日目より排卵例より有意に低値を示し以後いずれの日においても排卵例より有意($p<0.02 \sim 0.001$)の低値を示す。しかしながら PCO 7 例中 5 例では排卵例と同様に投与後は投与前値より2倍以上の E_2 増加を認めた。

考 案

1. CL の排卵誘発成績について

現在用いられている排卵誘発法は CL, Human menopausal gonadotropin (HMG)+HCG などが主であり、その他 Cyclofenil, Pregnant mare's serum (PMS) などである。HMG, PMS は主として中枢性の第2度無月経と CL に無効であった第1度無月経、無排卵周期症に用いられている。CL の排卵率は、症例数の上からは75.7%, 周期数そのそれは60.9%で諸家^{4,13)}の65~80%, 45~75%に劣らない成績であった。また症例別、周期数別の排卵率とも、より軽症と思われる無排卵周期症の方が第1度無月経より高排卵率であることも前述の諸家の報告と一致した。妊娠例のみの周期数別排卵率は63.5%で非妊娠例のそれと特に差のない結果であった。

このことは不妊症例に CL 投与する最終目的が妊娠、分娩であることから少なくとも CL の対周期排卵率は十分良好なものと云える。

2. CL の投与方式について

CL 投与方法は現在50~100mg 5日間投与が広く一般的であるが、CL 単独投与無効例に対し、頸管粘液の増量、結晶形成をみて HCG を追加投与する CL+HCG 療法も良く用いられている。CL+HCG 療法が主に CL 単独投与無効例に施行されている事を考慮して図2に初回 CL 投与無効例のみの投与周期別排卵率を示した。少差ながら CL+HCG 療法が良好でその有効性を示している。さらに CL+HCG 療法でも無効な症例に対し CL 二段投与法の有効性が浜田¹⁴⁾、上野¹⁵⁾らにより報告されているがその排卵誘発成績を表3に示した。LH-RH test の反応型で Group I¹⁶⁾に分類された PCO の症例がもともと良い排卵率であった。CL 投与によつてある程度まで卵胞成熟に至つた症例が CL 追加投与により排卵をきたしたと推測される。CL あるいは CL+HCG 反復投与無効例で PCO が疑われる症例は先ず CL 二段投与を試みる事が有用である。この方法で排卵し得ない症例が卵巣楔状切除の適応となる。

3. CL 反復投与について

表4に示した如く初回投与で全排卵例のうち61.1% (437例)が排卵している。このことから CL 投与の有効、無効の判定は少なくとも3周期投与する必要がある、これは諸家の報告^{9,16)}と一致している。さらにこれを病型別にみると無排卵周期症においては3周期投与までに95.0%が排卵しており、3周期投与しても排卵しない症例には積極的に LH-RH test の施行、二段投与などの投与方法の検討が必要である。一方第1度無月経では4, 5周期投与で12.0%が排卵しており、5周期投与まで反復投与が有効である。

4. 排卵の時期について

CL 服用開始後排卵までの日数は11~15日が最も多く、妊娠例についても同様で諸家の報告^{8,10,11,17)}とも一致している。CL 服用開始後30日以内に95.9%が排卵している。したがって初回投与時には服用開始後少なくとも30日間の経過観察が必要である。

5. 排卵後の高温持続日数

CL の高排卵率、低妊娠率の原因の一つとして CL 排卵後の黄体機能不全が東山⁷⁾、井上¹⁸⁾、Jones ら¹⁹⁾により報告されている。一方平野ら¹¹⁾は CL 排卵における高温期短縮傾向は認められないとし、梶原ら⁹⁾も血中 P, E_2 の測定により必ずしも CL 排卵後の低妊娠率や高流産率の原因が黄体機能不全によるものではないと報

告している。著者の成績では11日間以下の高温短縮傾向を示したものは28.8%で高温期間の平均は12.1日であった。高温期に HCG 3000~5000IU/日を隔日3~5回筋注する HCG 療法を併用した場合高温持続日数は平均12.6日であった。高温持続日数は延長のみでは黄体機能不全の改善とは結びつけられないが、東山ら⁷⁾も黄体期 HCG 投与により妊娠率が向上したと報告していることから CL 排卵例で BBT 上高温期の短縮が認められる症例には高温期に HCG 療法を試みることは有用である。

6. 副作用

CL の副作用として外国では諸家^{13,20,21)}により卵巣腫大等が10~15%報告されているが、わが国では卵巣腫大、下腹痛、顔面紅潮感、視力障害、胃部不快感、乳緊、頭痛、悪心嘔吐、蕁麻疹、発熱等が諸家^{11,12,17,22)}により少数報告されている。著者の臨床結果では頭痛、嘔気の自覚症状を訴えた例を1例づつ認めたにすぎない。その他の副作用は無かった。

7. 妊娠率について

CL 投与周期に妊娠した例は282例(22.2%)である。病型別にみると第1度無月経は排卵率では無排卵周期症に劣るが、排卵例に対する妊娠率は無排卵周期症より高い32.5%であった(表5)。投与例数に対する妊娠率は三宅の全国集計⁵⁾の17.3%、野口ら⁹⁾の33.3%、伊吹ら¹⁰⁾の34.1%、平野ら¹¹⁾の56%、Macgregor ら¹³⁾の9.0%、Gorlitsky ら²¹⁾の36.9%など、排卵例数に対する妊娠率は三宅の全国集計⁵⁾の26.6%、高橋ら¹²⁾の31%と種々報告されているがその差は主として投与対象症例の差、症例数、投与周期数の差によるものと考えられる。妊娠率向上の方策としては、投与後排卵迄の日数の個体差が著しい点から頻回の頸管粘液の観察により排卵時期の推定がまず第一である。また、AIH の併用や高温期 HCG 療法を積極的に試みるべきである。

8. 妊娠例について

妊娠例282例中、経過の判明し得た例は184例であった。流産率は、三宅の全国集計⁵⁾では23.6%、諸家の報告^{10,11,23,24)}でも15~25%と CL 妊娠例に流産率が高い傾向を指摘している。著者の成績でも16.4%と HMG の流産率19.6%²⁵⁾よりは低い。自然流産率の10%前後と比しては高い結果であった。その原因として子宮因子、ホルモン環境因子等の他に排卵誘発後の流産に染色体異常が多いという Boué ら²⁶⁾の報告もある。多胎の発生率は4.6%で諸家の報告^{5,10,11,24)}の5~9%とほぼ同じで厚生省統計²⁷⁾の1.2%に比して高い結果であったが HMG の22.7%²⁵⁾よりは低い。また妊娠中の経過および合併症に特徴的なものは認められず早産率も7.2%と特

に早産傾向はなかった。Hack ら²⁴⁾は CL 妊娠例に妊娠中毒症、糖尿病の合併頻度が高いと報告しているが著者の結果ではそのような傾向はみとめられなかった。

9. 新生児

妊娠例の新生児の異常についての報告はまだ個々の症例報告^{10,17,24,28)}があるのみで疫学的検討はまだ十分なされていない。新生児所見で明らかに認められた異常を表9に示した。奇形の頻度は大奇形のみを対象とするか、小奇形を含むかによつて0.74%~7.5%とさまざまであるが大浦²⁹⁾による大奇形に含まれる異常は4例で2.4%であった。特に特徴的な傾向はみとめられなかった。児の生下時体重もすでに三宅の全国集計⁵⁾や清水ら²³⁾の報告と同様著者の成績においても差はなかった。児の性比について現在までの報告^{5,23,24)}では女児100に対し男児120~190と CL 妊娠例では男児が多いとの報告がある一方、性比に差はないという Hack ら²⁴⁾の報告もある。著者も症例数が少ない集計時⁴⁾にはその傾向が認められたが、症例数がふえるにしたがつて、男女比は自然発生率(女児100に対し男児105~107)とほぼ変らないという結果を得た。すなわち161児中女児78人男児83人で100:106であった。

10. 血中ホルモン動態

CL 投与後の内分泌動態の研究は1961年 Greenblatt の報告以来、主として尿中ホルモンレベルより追求されており、血中ホルモンレベルよりの追求は意外に少い。著者の教室でも尿中ホルモン測定による Dynamic test によつて CL 排卵例の黄体機能を分析し、estrogen 分泌は良好な、progesterone 単独分泌不全型が多いことを発表している³⁰⁾。また CL 排卵例の血中ホルモンを連続的に観察し CL 排卵例の着床不全の原因を①着床期にみられる過剰 E₂ 分泌、E₂, P の不均衡、②排卵日 LH peak の低値傾向によると発表している^{31,32)}。本研究では CL 投与後より排卵に至るまでの血中ホルモン変動を連続的に観察し CL 排卵のメカニズムを分析した。CL 投与後の LH の変動は、排卵例では投与前値は正常卵泡期の平均と同一レベルを示すが投与後7~9日目に一時的に有意の高値を認めた。この高値は CL 投与後にみられるという initial peak に相当するものと思われる^{33,34)}。一方非排卵例では、平均値では投与前値は、正常卵泡期の平均より有意に高く投与後は投与前と比較して変動をみとめなかった。すなわち initial peak は存在しなかった。しかし PCO にかぎつて観察すると投与前値に比べ2倍以上の一時的 LH の増加を7例中5例みとめており、PCO 症例では排卵例と同様いわゆる initial peak がみとめられ PCO 症例の CL 投与による gondotropin 分泌動態は排卵例と同一と考えられ

る。

FSH は排卵例では正常卵胞期の平均と同一レベルを示し、非排卵例は有意の高値を示した。投与後の変動はみられなかった。従来より CL 投与後 LH, FSH ともに initial peak を認める報告⁸⁴⁾も多いが、著者の症例では小林ら³⁵⁾、五十嵐ら³⁶⁾の報告と同様 FSH においては統計的に有意な initial peak はみとめられなかった。したがって CL の中枢作用は LH に対しては明らかであるが FSH については明確でないといえる。

E₂ については従来 initial peak の後 E₂ の増加がみとめられるとの報告³⁷⁾があり、CL の卵巢直接作用と否定的なデータがみられていたが、著者の症例では排卵例においてすでに投与開始第3日というきわめて早期に投与前値より有意の高値を示し、LH の initial peak より先立つ E₂ の増加をみとめた。したがってこの LH に先立つ E₂ の増加をみるかぎりにおいて、CL の中枢作用よりは、卵巢への直接作用、卵巢の gonadotropin に対する感受性の亢進作用^{38,39,40)}を考慮する必要があると思われる。非排卵例については、正田ら³⁷⁾は第1型 LH, FSH の initial peak があり引き続き E₂ 増加、排卵例に LH surge あるも排卵なし—PCO, 第2型 LH, FSH の initial peak, E₂ 増加あるも LH surge 不十分、第3型 LH, FSH initial peak あるも E₂ 増加、LH surge ないもの、第4型 LH, FSH の initial peak ないものの4型に分類している。本研究では対象例を無排卵周期症、第1度無月経という比較的軽度の無排卵症に限定し第2度無月経は除外してある。正田の第2型に相当する症例はわれわれの非排卵例には存在しなかった。非排卵例のうち PCO と確認された7例中5例は他の非排卵例と異り、ほぼ initial peak に相当する上昇をみとめ、E₂ も排卵ほど著しいものではないが2倍以上の増加をみとめている。E₂ 増加を認めなかった2例中1例は楔状切除後も排卵を認めなかった。以上の点よりみて PCO では卵巢の gonadotropin に対する感受性は十分正常レベルに近い程度保持されており、中枢よりの CL に対する gonadotropin 分泌動態も CL 排卵例と同様と考えられる。したがって CL 無効な PCO 例における CL 無効の最大原因として白膜の肥厚が考えられる、PCO を除いた他の非排卵例は、LH, FSH 投与前値の軽度上昇 (特に FSH の上昇)、LH の initial peak の欠如、E₂ の増加のみられない点等よりみて、卵巢の gonadotropin に対する反応性の低下、中枢の gonadotropin 動態の障害が考えられ HMG (PMS)-HCG の治療対象と考えられる。

結 論

1. CL 無排卵周期症および無月経第1度1357例、延4879周期に投与し、1026例 (75.7%)、2971周期 (60.9%) に排卵が成立した。
2. CL 単独投与無効例に CL+HCG 療法および CL 二段投与法が有効である。
3. 反復投与効果は無排卵周期症で3クール、第1度無月経では5クールまで期待できる。
4. 副作用は特記すべきものはなかった。
5. CL 投与1269例中282例 (22.2%) に妊娠が成立した。
6. CL 妊娠例では流産率16.4%、多胎率4.6%と自然妊娠に比しやや高率であるが他の排卵誘発剤に比しては低い。
7. CL 妊娠例の妊娠、分娩経過に特徴的なものはみられなかった。
8. 新生児161人の奇形、体重、性比について自然妊娠例と比べ差はみとめられなかった。
9. CL 投与後の血中ホルモン動態は
 - 1) CL 排卵例では、LH, FSH の投与前値は正常卵胞期の平均と同一であり、LH では initial peak をみとめるが FSH では認められない。
 - 2) 排卵例の E₂ は投与3日目と早期に LH initial peak より先だつて投与前値より有意の増加を認めた。
 - 3) CL 非排卵例のうち PCO は排卵例と同様の LH initial peak, E₂ の増加を認めた。
 - 4) PCO を除いた他の非排卵例では LH の initial peak, E₂ の増加いずれもみとめられなかった。
 - 5) 以上により CL の中枢作用と並んで卵巢直接作用、gonadotropin に対する感受性の増加作用が推定された。また PCO では CL に対する中枢、卵巢の反応態度は CL 排卵例とほぼ同一である。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導御校閲を賜った恩師飯塚理八教授に謹んで深謝を捧げます。また終始御指導、御鞭撻を頂いた小林俊文講師、中村幸雄講師に深く感謝致します。調査ならびに測定に御協力いただいた慶応大学産婦人科学教室家族計画相談所ならびに健康相談センター婦人科研究室の諸兄姉に感謝いたします。

(なお、本論文の要旨は第56回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会、第52回日本内分泌学会秋季大会において発表した)。

文 献

- 1) 中村幸雄、黒川博厚、高 俊昭、清水謙一、松本茂、小林俊文、斉藤 薫、飯塚理八：LH-RH

- test と血中 LH, FSH の変動, 日不妊会誌, 18: 246, 1973.
- 2) 松本 茂, 中村幸雄, 川村尚道, 田辺清男, 飯塚理八: RIA によるステロイドホルモン (E_2 , E_3 , P) の測定法について, ホと臨床, 29: 411, 1976.
 - 3) 中村幸雄, 清水謙一, 川村尚道: 多嚢胞性卵巣症候群 (PCO), 産婦の世界, 27: 604, 1975.
 - 4) 小林俊文, 田中秀美: Clomiphene 療法と妊娠, 産婦の世界, 29: 1333, 1977.
 - 5) 三宅 侃, 青野政博, 衣笠隆之, 宮崎正敏, 安田基, 塩路武徳, 近藤国男, 倉智敬一: Clomiphene 治療後の妊娠経過と新生児, 日産婦誌, 29: 467, 1977.
 - 6) 梶原健伯, 立山浩道, 宇津宮隆史, 山口省之, 村上利樹, 門田 徹: Clomid 排卵後の黄体機能—血中 progesterone, estradiol- 17β を中心に一, 日産婦誌, 28: 667, 1976.
 - 7) 東山秀聲, 岩崎武輝, 木津収二, 村上 旭, 岡田弘二: Clomiphene citrate による妊娠 (とくに黄体期の高単位 HCG 療法について), 日不妊会誌, 20: 413, 1975.
 - 8) 岡田和嘉, 小谷 階, 井嶋昭彦: Clomid による不妊症の治療, 産と婦, 38: 1251, 1971.
 - 9) 野口昌良, 高木 孝, 花田征治, 中北武男, 近藤東洋夫, 中根茂雄, 森川満夫, 伊藤祐正, 中西正美, 八神喜昭: クロミヘンサイトレート (クロミッド) による排卵誘発効果, 日不妊会誌, 16: 183, 1971.
 - 10) 伊吹令人, 佐藤恒治, 吹沢秀一, 五十嵐正雄, 松本清一: Clomiphene の人排卵誘発並びに妊娠成績, 産と婦, 37: 1041, 1970.
 - 11) 平野睦男, 永井 宏, 畠山義徳, 会田邦夫: Clomid の臨床—特に数周期連続使用成績—, 臨婦産, 24: 263, 1970.
 - 12) 高橋義治, 小西公巳, 竹本泰三, 土田容子, 中川二三男: Anovulation の Clomiphene 療法, 産婦の世界, 21: 1245, 1969.
 - 13) A. H. Macgregor, J. E. Johnson, C. A. Bunde: Further Clinical Experience with Clomiphene Citrate, Fertil. Steril., 19: 616, 1968.
 - 14) 浜田和孝, 田中文平, 本田慎伸, 山崎嘉和, 塩出進, 恩田 博, 田村俊次, 須川 佑: Clomid 二段投与による排卵誘発法, 日産婦誌, 28: 1483, 1976.
 - 15) 上野 裕ら: Clomiphene 二段投与法について, 日産婦関東連合地方部会会報, 27: 70, 1978.
 - 16) 飯塚理八, 中村幸雄, 清水謙一, 黒川博厚, 川村尚道: 多嚢胞性卵巣—主としてゴナドトロピン動態を中心として, ホと臨床, 22: 803, 1974.
 - 17) 石塚直隆, 飯田正章, 成田 収, 佐野錦司, 林治生, 安達武士: Clomiphene citrate による排卵誘発, 産婦治療, 17(2): 185, 1968.
 - 18) 井上 彬: 人工排卵周期における黄体機能の研究, 日不妊会誌, 18: 1, 1973.
 - 19) Jones, G. S., Maffezzoli, R. D., Strott, C. A., Ross, G. T. and Kaplan, G.: Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene-induced ovulation, Am. J. Obstet. Gynecol., 108: 847, 1970.
 - 20) Greenblatt, R. B.: Induction of ovulation, Am. J. Obstet. Gynecol., 84: 900, 1962.
 - 21) Gorlitsky, G. A., Kase, N. G. and Speroff, L.: Ovulation and Pregnancy Rates With Clomiphene Citrate, Obstetrics and Gynecology, 51: 265, 1978.
 - 22) 東條伸平, 福西秀信: Clomid と排卵誘発—とくに新しい投与法に関する検討—, 産と婦, 37: 1219, 1970.
 - 23) 清水 保, 中村隆一, 杉山陽一: Clomid 妊娠例の予後に関する調査成績, 日不妊会誌, 23: 142, 1978.
 - 24) Hack, M., Brish, M., Serr, D. M., Insler, V., Salomy, M. and Lunenfeld, B.: Outcome of pregnancy after induced ovulation, J. A. M. A., 220: 1329, 1972.
 - 25) 高橋茂雄, 田中秀美, 中村幸雄, 小林俊文, 飯塚理八: HMG-HCG 療法による妊娠例の検討, 第24回日本不妊学会総会一般講演, 51, 1979.
 - 26) Boué J. G.: Increased frequency of chromosomal anomalies in abortions after induced ovulation, Lancet 1: 679, 24 Mar, 1973.
 - 27) 厚生省大臣官房統計情報部編: 人口動態統計.
 - 28) 砂川佐知子, 石田東生, 野口邦夫, 上野博正, 林 雅敏, 沼田正広: Clomiphene 投与と児の奇形, 産婦の世界, 29: 1373, 1977.
 - 29) 大浦敏明: 外表観察より把握する新生児の異常—とくに小奇形について—, 産婦進歩, 23: 434, 1971.
 - 30) 飯塚理八: 着床の研究, 第23回日産婦総会宿題報告, 1971.
 - 31) 中村幸雄: 黄体機能よりみた着床不全—初期流産の研究, 日産婦誌, 29: 1216, 1977.
 - 32) 上野 裕: Clomiphene citrate による排卵周期の黄体機能, 日産婦誌, 31: 1335, 1979.
 - 33) Digam, W. J., Parlow, A. F.: Serum FSH and LH measurements in the evaluation of menstrual disorders, Am. J. Obstet. Gynecol., 105: 679, 1969.
 - 34) Jacobson, A., Marshall, J. R., Ross, G. T. and Cargille, C. M.: Plasma gonadotropins during clomiphene induced ovulatory cycles, Am. J. Obstet. Gynecol., 102: 284, 1968.
 - 35) 小林 隆, 中山徹也, 小林拓郎, 露口元夫, 高山忠夫, 鈴木勲, 水口 弘, 市川 尚: Clomid (Clomiphene citrate) の排卵誘発作用に関する臨床的研究, 最新医学, 21: 1800, 1966.
 - 36) 五十嵐正雄: 脳下垂体性ゴナドトロピン分泌に関する研究, 第19回日産婦総会宿題報告, 1967.
 - 37) 正田常雄, 青野敏博, 三宅 侃, 衣笠隆之, 谷沢修, 倉智敬一, 松本圭史: Clomid, Clomid-HCG および Clomid-HMG-HCG 各療法時における血中各種ホルモン測定による排卵誘発機

- 構の研究, 日産婦誌, 27: 1081, 1975.
- 38) 小林文彦, 三宅 有: Clomiphene citrate のラット下垂体卵巣系に対する作用, 日内分泌誌, 43, 858, 1967.
- 39) 関 光倫, 齊藤 実, 高柳博海, 吉原暉文, 白石真人: Clomid 投与時の尿中 Hormon 動態 (特に FSH 及び LH), 産婦治療, 18: 208, 1969.
- 40) Smith, O. W., Smith, G. V. and Kistner, R. W.: Action of MER-25 and of Clomiphene on the Human Ovary, J.A.M.A, 184: 878, 1963.

Clinical Results and Endocrinological Studies in Anovulatory Women Treated with Clomiphene Citrate

Hidemi Tanaka

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

1. Total 1357 patients with anovulatory menstrual cycles and first grade amenorrhoe were treated by clomiphene citrate (CL) administration for the purpose of inducing ovulation. Of the 1357 women, 1026 (75.7%) were successfully induced one or more ovulations; and of the 4879 cycles under treatment with CL, 2971 cycles (60.9%) were ovulatory.

2. The 282 patients (22.2%) became pregnant, among which 30 patients suffered from natural abortion and 7 cases became multiple pregnant.

3. Through the present investigation, it was revealed that CL plus Human chorionic gonadotropin (HCG) therapy was effective in the non-effective patients by single CL administration. Other therapy to administer CL continuously in the same cycle without arising any withdrawal bleeding has also shown effective.

4. First ovulation was observed by the end of third cycle by CL continuous treatment in 95% of the successful ovulatory patients with anovulatory menstrual cycle, as well as within the 5th cycle in 96.6% of those with first grade amenorrhoe.

5. No significant differences were observed in the course of pregnancy and delivery, ratio of malformation and sex, and body weight of neonates between the patients treated by CL administration and those with natural ovulation.

6. In the course of clinical treatment by CL administration, daily serum levels of LH, FSH and Estradiol (E_2) were investigated in 37 patients with ovulation and 12 patients without ovulation.

1) No significant differences were observed between average serum levels of LH, FSH of the first five days in CL effective patients and those in follicle phase of women with normal menstrual cycle. LH initial peak was significantly observed in CL effective patients but not appeared in FSH.

2) Serum level of E_2 in the CL effective cases has shown significant increase in the early stage from the third days after CL administration which appears before LH initial peak, compared to those before CL administration.

3) LH initial peak was also observed in Polycystic ovary (PCO) among CL non-effective patients.

4) Neither LH initial peak nor the increase of serum level of E_2 were observed in CL non-effective patients except PCO.

5) In conclusion, those investigations indicate that CL affects to ovary directly and has the function to increase susceptibility to gonadotropin as well as influences to hypothalamic-pituitary axis as its mode of action. In PCO patients without ovulation, responses to CL in hypothalamic-pituitary axis and ovary are estimated to be similar to those of CL effective patients.

(受付: 昭和54年12月12日)

産褥における血中 prolactin 値の母乳分泌に 与える影響と性機能の回復について

Relationship between Serum Prolactin and Milk Secretion
in Puerperium and Correlation between Serum
Prolactin and Gonadotropin Secretion in Puerperium

近畿大学医学部産科婦人科学教室

服 部 浩 吉 田 威

Yutaka HATTORI Takeshi YOSHIDA

鈴木 宏 志 野 田 起 一 郎

Hiroshi SUZUKI Kiichiro NODA

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

産褥における血中 prolactin 値と gonadotropin 値について検討を行った。その結果、1) 人工栄養群では、血清 prolactin 値は産褥4週で正常レベルにもどっているが、母乳栄養群では、産褥8週でもなお高値であった。2) 分娩直前の母体血中 prolactin 値からは、産褥初期の母乳分泌の多少を推定しえなかつたし、産褥5日目の血清 prolactin 値と母乳分泌量との間にも何んら相関は認められなかつた。3) LH は人工栄養群では、6週以降正常レベルにもどり、母乳栄養群では8週で正常レベルにもどつた。一方 FSH は、母乳、人工栄養群とも産褥4週で正常レベルにもどっているが、人工栄養群では過剰分泌を示す症例もあつた。4) 血清 prolactin 値と血清 FSH 値の間には、産褥4週から7週まで1～5%の危険率で負の相関を認めた。5) 分娩から月経再開までの期間は、人工栄養群では平均58日、母乳栄養群では、172日であつた。

I. 緒 言

従来より prolactin は乳汁分泌と密接な関係があることがわかつている。また女性が妊娠状態から分娩を経て、再び非妊娠時の状態にもどっていく過程の内分泌動態については、従来より種々の報告があり¹⁻³⁾、この過程においても、prolactin は、重要な役割りを果たしているものと考えられる。これらの報告によると、血中 prolactin 値は、妊娠7～8カ月頃より急激に上昇し、分娩を契機に下降していく。この血中 prolactin 値の下降の仕方は、母乳分泌が不良であつたり、産後の職場復帰や、母体疾患等のために早期に母乳分泌を止めなければならない場合には、急激に非妊娠状態にもどる。一方母乳分泌が良好で授乳を長く行つた場合には、血中 prolactin 値は、長く高値を示すことがわかつてきている。

また血中 prolactin 値は、授乳直後、ならびに機械的搾乳後にも、急激に上昇するという報告もみられる³⁻⁵⁾。

一方、産褥期における母乳分泌と分娩後の月経再開時期との関係については、母乳分泌量が多く母乳分泌期間が長いものほど、分娩後の月経再開までの期間は長くなり、非授乳婦人では、この期間が短くなることは、古くから臨床的によく知られた事実である⁶⁾。

ここ数年、galactorrhea-amenorrhea 症例の観察から、この症例では、血中 prolactin 値は高値を示し、これに無月経という現象が一緒になつて現われる病態であることがわかつてきた。この症例においては、麦角アルカロイドの一種である bromocriptin (CB 154) を使用することにより、血中 prolactin 値を低下させ、血中 FSH 値を上昇させることにより性機能の回復、すなわち月経が正常にもどるという現象となつて現われるので

はないかという報告もある⁷⁾。このように prolactin と FSH は、ある種の相関のあることが推定されている。

以上のことより、産褥における prolactin の果す役割りについて検討するために、妊娠末期に最高値を示す prolactin が、産褥における母乳分泌量と関係があるかどうか。また産褥期における血中 prolactin 値と gonadotropin 値との間に何らかの関係を有するかどうか。さらに産褥4週目頃の母乳分泌の状態と、産褥における月経再開の時期について検討することを目的として本研究を行った。

II. 方 法

1. 対象：本院で分娩を行った35名を無作為に選び対象とした。帝切、鉗子分娩等の異常分娩例、産科出血、新生児異常のあるものは除外した。血中のホルモン動態を測定するため分娩直前、産褥5日目、産褥4週目は全例採血し、産褥5週以降8週目までは適宜選択して採血した。採血後は、直ちに遠心分離を行い血清を -20°C で保存した。

2. 各種ホルモンの測定

血清 prolactin の測定は、CEA-IRE-SORIN (France) 製 RIA kit を使用した。また血清 LH, FSH の測定は、第一ラジオアイソトープ社製 RIA kit を使用した。

III. 成 績

1. 血中 prolactin 値の推移と母乳分泌との関係

産褥4週目の母乳分泌状態より完全母乳栄養群（以下母乳栄養群）と完全人工栄養群（以下人工栄養群）の2群にわけ、分娩前、産褥5日目、産褥4週から産褥8週目までの血中 prolactin 値の変動について検討した（図1）。人工栄養群についてみると、血清 prolactin 値は、分娩直前では $207.8 \pm 73.5 \text{ ng/ml}$ 、産褥5日目では $321.0 \pm 110.7 \text{ ng/ml}$ 、産褥4週目 $17.8 \pm 3.4 \text{ ng/ml}$ 、5週目 $13.9 \pm 4.2 \text{ ng/ml}$ 、6週目 $10.5 \pm 8.9 \text{ ng/ml}$ 、7週目 $12.2 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$ 、8週目 $11.6 \pm 3.6 \text{ ng/ml}$ と、産褥4週目ですでに正常非妊婦人のレベルに戻っていた。一方母乳栄養群についてみると分娩直前 $196.0 \pm 86.8 \text{ ng/ml}$ 、産褥5日目 $336.4 \pm 155.6 \text{ ng/ml}$ 、産褥4週目 $110.0 \pm 45.3 \text{ ng/ml}$ 、5週目 $77.4 \pm 61.3 \text{ ng/ml}$ 、6週目 $88.2 \pm 61.8 \text{ ng/ml}$ 、7週目 $84.4 \pm 44.2 \text{ ng/ml}$ 、8週目 $66.2 \pm 25.8 \text{ ng/ml}$ と漸次減少傾向を認めるが、産褥8週でもなお高プロラクチン血症の状態が続いていた。さらに人工栄養群と母乳栄養群を比較すると、分娩前と産褥5日目の血清 prolactin 値には差がないが、産褥4週目から8週目まで母乳栄養群では、人工栄養群に比べ明らかな高値を示した。

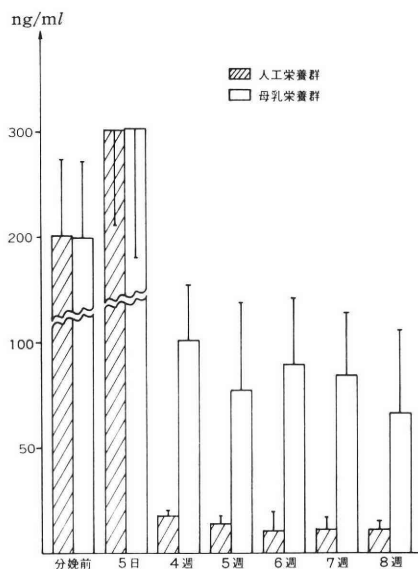


図1 産褥における血清 Prolactin 値の推移

2. 産褥5日目の母乳摂取率と血清 prolactin 値について

母乳分泌の量的な問題については、本人の努力とともに、個体のもつ素因が大きな要因となるであろう。特に産褥初期の母乳分泌に関しては、本人の努力よりも、その個体のもつ素因がより大きな位置を占めているように思われる。そこで分娩直前の血中 prolactin 値より、産褥初期（5日目）における母乳分泌の多少を推定しえるかどうかということと、産褥5日目の母乳分泌の状態と血中 prolactin 値に何らかの関係を有しているか否かについて検討した。

表1 産褥5日目の母乳摂取率と分娩前血清 Prolactin 値および産褥5日目の血清 Prolactin 値

母乳摂取率	血清 Prolactin 値	
	分娩前	産褥5日目
0~20%	226.8 ± 96.1	223.5 ± 96.4
20~40%	220.1 ± 88.6	249.8 ± 155.0
40~60%	199.0 ± 107.8	258.5 ± 150.4
60%以上	224.0 ± 88.8	233.3 ± 60.4

表1に示すように産褥5日目の母乳摂取率を0~20%、20%~40%、40%~60%、60%以上の4段階にわけた。母乳摂取率は、産褥5日目の1日哺乳量に占める母乳摂取量の割合で表わした。

分娩前血清 prolactin 値は、母乳摂取率0~20%で $226.8 \pm 96.1 \text{ ng/ml}$ であり、母乳摂取率60%以上でも

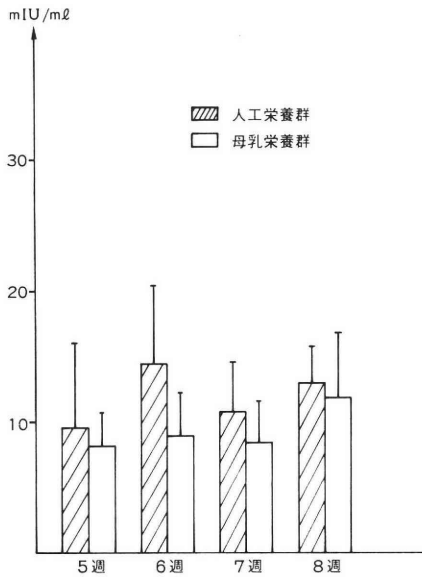


図2 産褥各週における血清 LH 値

224.0 ± 88.8 ng/ml と差がなく、分娩前の血清 prolactin 値より産褥初期の母乳分泌の多少を推察することはできなかった。また産褥5日目の血清 prolactin 値も母乳摂取率 0~20%では、223.5 ± 96.4 ng/ml、母乳摂取率 60%以上では、233.3 ± 60.4 ng/ml と差はなく、同時期の母乳分泌の量的な問題と血中 prolactin 値との間には直接的な関係は見い出せなかった。

3. 産褥における血中 LH および FSH の変動について

図2に産褥5週から8週までの血中 LH 値の変動について示した。人工栄養群では、産褥5週目で9.6 ± 6.5 mIU/ml、6週で14.5 ± 6.2 mIU/ml、7週で10.8 ± 3.8 mIU/ml、8週で13.0 ± 2.8 mIU/ml であった。母乳栄養群では、産褥5週目で8.2 ± 2.6 mIU/ml、6週で9.0 ± 3.3 mIU/ml、7週で8.4 ± 3.3 mIU/ml、8週で11.9 ± 4.9 mIU/ml であった。母乳栄養群では、人工栄養群に比べ低値を示しており、正常卵胞期値(12.0~20.0 mIU/ml)と較べても低値を示すものが多く LH の回復は遅れることが明らかとなった。

図3に血清 FSH 値の変動について示した。人工栄養群では、産褥4週で19.8 ± 4.3 mIU/ml、5週で21.3 ± 5.8 mIU/ml、6週で25.6 ± 8.7 mIU/ml、7週で23.2 ± 6.7 mIU/ml、8週で23.8 ± 10.3 mIU/ml であった。一方母乳栄養群では4週で11.3 ± 2.8 mIU/ml、5週で15.5 ± 3.8 mIU/ml、6週で16.0 ± 7.8 mIU/ml、7週で13.8 ± 5.2 mIU/ml、8週で20.6 ± 5.6 mIU/ml であり、人工栄養群と較べるといずれも低値を示した。しかしながら

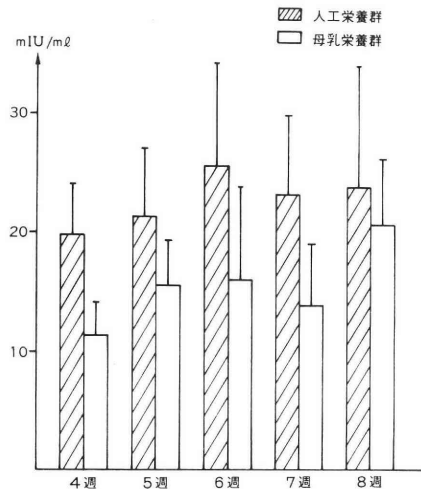


図3 産褥各週における血清 FSH 値

母乳栄養群でもすでに産褥4週目には正常卵胎期レベル(9.5~15.0 mIU/ml)にもどっていることがわかった。また人工栄養群では、FSH の過剰分泌が起こっていることが明らかとなった。

4. 血清 FSH 値と血清 prolactin 値の相関について
血清 FSH 値と血清 prolactin 値との相関について調べるため図4に示すごとく縦軸に血清 FSH 値を、横軸に血清 prolactin 値をとり検討した。

産褥4週目における血清 FSH 値と血清 prolactin 値との相関は、相関係数 $\gamma = -0.437$ ($p < 0.05$)、5週目では $\gamma = -0.778$ ($p < 0.01$)、6週目では $\gamma = -0.425$ ($p < 0.02$)、7週目では $\gamma = -0.572$ ($p < 0.02$) と産褥4週目から7週目までは、血清 FSH 値と血清 prolactin 値との間に相関を認めた。しかしながら産褥8週目では、 $\gamma = -0.291$ ($p : n. s.$) と両者間に相関は認められなかった。

5. 産褥における月経再開までの期間について

産褥4週目における母乳栄養群では、分娩から月経再開までの日数は、平均172.8 ± 108.0日であり、人工栄養群では、平均58.5 ± 19.2日であった。人工栄養群では、分娩後約2カ月で月経を開始するが、母乳栄養群では、平均約3倍の日数を要した。

IV. 考 案

血中 prolactin 値は、妊娠末期には急激に上昇し分娩を契機として徐々に下降していくことが Tayson³⁾ら、Jaffe¹⁾らにより報告されている。Tayson らは、産褥7日目で血清 prolactin 値は、妊娠前のレベルにもどると報告している。一方 Jaffe らは、非授乳婦人は、血中

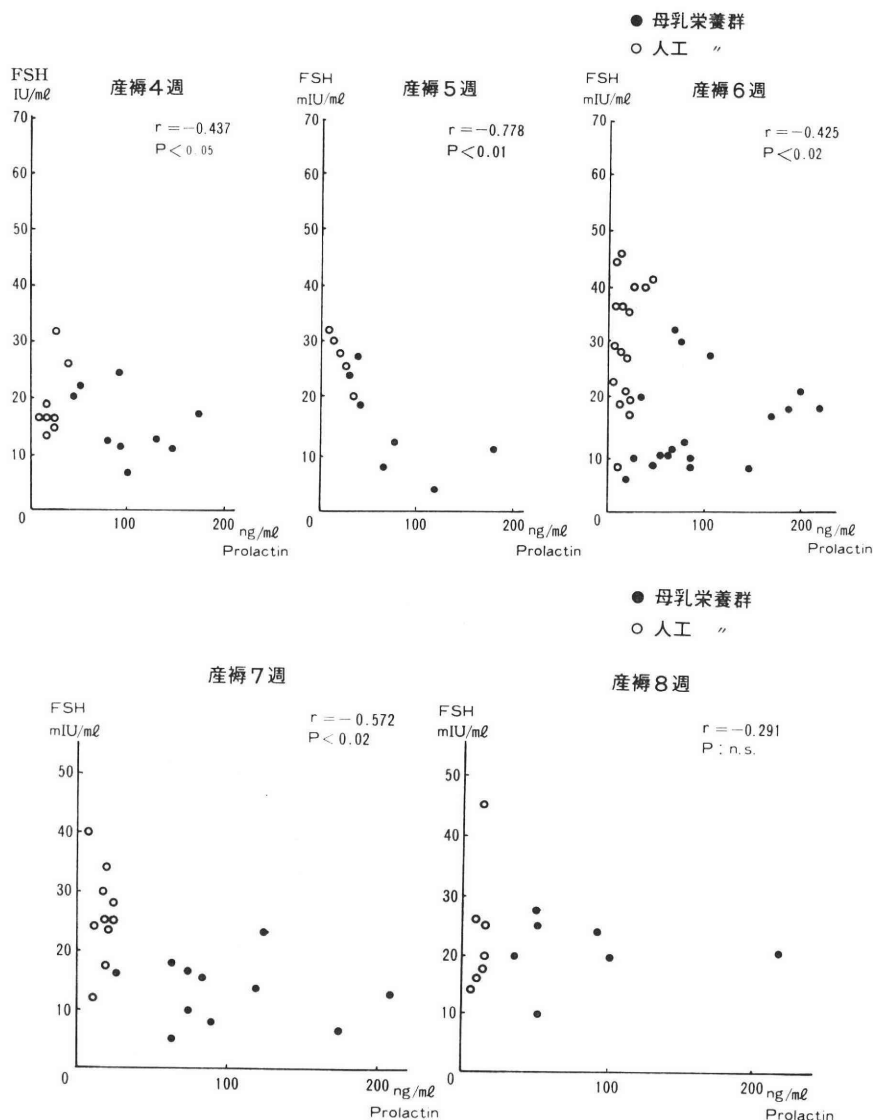


図4 産褥における血清プロラクチンと血清 FSH

prolactin 値は分娩後2週間で非妊娠時の状態にもどるが、授乳婦人では、授乳が続いている間、血中 prolactin 値は高値を持續していると述べている。Bonner⁸⁾も同様に非授乳婦人では、産褥3週間で血清 prolactin 値は、非妊娠時のレベルにもどり、授乳婦人では産褥6週目でもなお血中 prolactin 値は高値を続けていると報告している。今回の我々の成績では、非授乳婦人では、産褥4週目で血中 prolactin 値はすでに非妊娠時のレベルにもどっており、授乳婦人においては、産褥8週でもなお高値が続いていた。このことは、従来の報告とほぼ一致している。

母乳分泌の良否については、褥婦の母乳を出そうとす

る努力および意欲により左右されることは事実である。しかしながらその反面、その個体のもつ素因ということが大きく関与していることもまた事実と考えられる。特に産褥初期の母乳分泌の良否は、それ以降の時期と較べると、本人の努力および意欲ということよりも、個体のもつ素因がより重要な要因であると思われる。そういう観点から、分娩直前の母体血清 prolactin 値と産褥5日目の母乳分泌量との間に、何らかの関係があるか検討したが、両者間には、何らの相関も認められなかつた。また同様に産褥5日目の母体血清 prolactin 値と母乳分泌量との間にも、相関は認められなかつた。以上のことから、分娩直前の母体血清 prolactin 値からは、産褥初期

の母乳分泌の良否を推定することはできないし、産褥5日目の母体血清 prolactin 値と、現在出ている母乳の分泌量とは関係がないことを意味しているものと思われる。しかしながら産褥4週以降になると母乳栄養群と人工栄養群の血清 prolactin 値には、明らかな差があることを考えると、分娩直前から産褥初期にかけて、血中 prolactin 値が高値を示すことの意義については、母乳分泌を促す方向に作用するが、母乳分泌の量的な問題とは無関係に作用しているものと考えられる。

産褥期の性機能の回復については、下垂体-卵巢系の機能回復の面から検討されてきた。Friedman⁹⁾らは、産褥期の血中 FSH 値は、産褥36日目頃に正常卵胞期レベルにもどり、同時に LH-RH 試験を行うと、その頃より、FSH, LH とも正常反応型をとることを報告している。Nakano¹⁰⁾らは、授乳婦人を対象として LH-RH 試験を行うと産褥3週目で LH および FSH は反応を示し始めるが、LH の反応は FSH の反応に較らべると悪い。また産褥5週目においてもなお FSH の resting level は、に正常卵胞期に較らべると低いことを報告している。五十嵐¹¹⁾は、産褥期において LH-RH に対して正常反応を示すには、約2カ月を要し、FSH の反応の回復が LH の反応の回復に先んじると報告している。Crystle¹²⁾, Hanson ら¹³⁾は、血清 FSH 値は、産褥30日頃まで低値を示すと述べ、Jaffe ら、Reyes らは、産褥9~18日で正常卵胞期レベルにもどると述べている。以上のように、産褥時の下垂体機能が回復する時期については、報告者により多少の差があるが、FSH の回復が LH の回復に先んずる点では一致しているようである。今回の我々の成績では、FSH 値については、母乳栄養群も人工栄養群も、正常卵胞期レベルあるいは、それ以上の過剰分泌を産褥4週以降で示したが、母乳栄養群の方が人工栄養群より低値を示した。LH 値については、人工栄養群では、6週以降正常卵胞期レベルにもどっているが、母乳栄養群では、産褥8週未満では、正常卵胞期レベルより低値を示しており、産褥期における下垂体機能は、FSH の回復が、LH の回復より先んじていることが明らかとなった。

一方卵巢機能の回復は、Zarate ら¹³⁾によると、産褥5日目より HMG 225iu/day を投与しても産褥20日頃までは、卵巢からの estradiol の分泌は低く、卵巢は不応期にあると報告している。Reyes ら¹⁴⁾は、産褥期における血中 estradiol の上昇は、血中 FSH の上昇よりも遅れると述べている。このように卵巢機能の回復は、下垂体機能の回復よりも遅れることが示されてきた。我々は、血中 estradiol の測定は行わなかったが血中 FSH 値は、人工栄養群では、産褥4週目より、かなり過剰反

応を示すことのあることを示した。このことは、卵巢機能、主として estrogen の分泌が下垂体機能の回復より遅れるため、下垂体から FSH を過剰に分泌し、卵巢を刺激するためではないかと考える。

Seki ら¹⁵⁾は、産褥および galactorrhea-amenorrhea の症例に bromocriptin (CB-154) を服用させると血清 prolactin 値は減少し、逆に血清 FSH 値は上昇すると報告している。今回我々の成績では、産褥4週から7週にかけて血清 prolactin 値と FSH 値との間には、1~5%の危険率で負の相関のあることを示し、産褥8週では、その相関のないことを示した。このことは、産褥のある時期では、prolactin と FSH は、互に負の相関を持つて下垂体レベルで干渉しあっていることを示すものと思われる。しかしながら、卵巢機能が回復してくると、下垂体-卵巢系の相互作用が、下垂体レベルでの prolactin と FSH の関係よりも優位になるために、prolactin と FSH との間には、明確な関係がなくなるものと推察される。

産褥における性機能の回復の一つの指標として、月経再開の時期について検討したが、産褥4週目ですでに授乳を中止している人工栄養群では、分娩後約2カ月で月経が再開している。一方産褥4週で完全母乳を行つてゐる母乳栄養群では、平均6カ月で月経が再開している。しかしながら母乳栄養群における標準偏差が大きいことは、産褥4週目の母乳分泌状態より決めたものであり、その後の母親の母乳栄養継続への意欲の他に、職場復帰等のために母乳を中断せざるをえなかつたというような種々の社会的な要因についての考慮がなされていないためと思われる。

月経再開の機序については、血中 prolactin 値が下がり、それとは反対に血中 FSH 値が上昇して、卵胞を刺激して、卵巢からの estrogen の分泌が増加するために月経が再開されるものと推察される。

V. 結 論

産褥期の血中 prolactin 値および gonadotropin 値を測定することにより次の結論をえた。

1. 血中 prolactin 値は、人工、母乳栄養群とも分娩前および産褥5日目では高値を示したが、人工栄養群では、産褥4週で非妊娠レベルにもどつていた。一方母乳栄養群では、産褥8週でもなお高値を続けていた。また分娩直前の血中 prolactin 値から、産褥初期(5日目)の母乳分泌量を推定しえなかつたし、産褥5日目の血中 prolactin と母乳分泌量との間に相関は認められなかつた。このことより産褥における血中 prolactin は、母乳分泌を促進する方向に働いているが、値そのものは、母

乳分泌の量的な問題とは、無関係と考えられた。

2. gonadotropin 値についてみると、血中 FSH 値の回復は、LH 値の回復より早く、また産褥のある時期においては、FSH 値は過剰分泌を呈している 症例もあった。

3. 血清 prolactin と血清 FSH 値との間には、産褥4週から7週まで負の相関を認めた。このことは産褥における性機能回復の過程においても血中 prolactin は、重要な役割りを果しているものと考えられた。

文 献

- 1) Jaffe, R. B., Yuen, B. H., Keye, W. R. and Midgeley, A. R.: Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117, 757, 1973.
- 2) Reyes, R. I., Winter, J. S. D. and Faiman: Pituitary-ovarian interrelationships during the puerperium, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 114, 589, 1972.
- 3) Tyson, J. E., Hwang, P., Guyda, H. and Friesen H. G.: Studies of prolactin secretion in the human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113, 14, 1972.
- 4) 青野敏博, 塩路武徳, 安田基, 三宅侃, 衣笠隆之, 近藤国男, 吉川直樹, 倉智敏一: Breast pump 刺激による血中 prolactin 値の変動, *日内分泌会誌*, 52, 476, 1976.
- 5) Jeppsen, S., Nilsson, K. O., Rannevik, G. and Wide, L.: Influence of suckling and suckling followed by TRH or LH-RH on the plasma prolactin, TSH, GH and FSH, *Acta endocrinologica* 82, 246, 1976.
- 6) Minawi, M. F. and Fonda, M. S.: Postpartum lactation amenorrhea, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 82, 246, 1976.
- 7) Seki, K., Seki, M. and Okumura, T.: Serum FSH rise induced by CB 154 (2-Br- α -ergocriptine) in postpartum women, *J. Clin. Endocrinol Metab.* 39, 206, 1974.
- 8) Bonner, J., Franklin, M., Nott, P. N. and Mcneilly: Effect of breast-feeding on pituitary-ovarian function after childbirth, *Br. Med. J.* 4, 82, 1976.
- 9) Friedman, C., Gaeke, M. E., Fang, V. and Kin, M. H.: Pituitary response to LRH in the postpartum periods, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124, 75, 1976.
- 10) Nakano, R., Kayashima, F., Mori, A., Katsuji F., Hashiba, N. and Tojo S.: Gonadotropin response to lutenizing hormone releasing factor (LRF) in puerperium women, *Acta Obstet. Gynec. Scand.* 53, 303, 1974.
- 11) 五十嵐章: 産褥経過における下垂体の内分泌機能の回復に関する研究, *日産婦誌*, 27, 1071,

1975.

- 12) Crystle, C. D., Sawaya, G. A. and Stevens V. C.: Effects of ethynyl estradiol on the secretion of gonadotropins and estrogens in the postpartum women, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116, 616, 1973.
- 13) Hanson, F. W., Powell, J. F. and Trelford J. D.: Postpartum FSH levels, *Obstetrics and Gynecology*, 35, 462, 1970.
- 14) Zarate, A., Canales, E. S., Soria, F. J., Leon, C. and Garrido, J.: Refractory postpartum ovarian response to gonadal stimulation in nonlactating women, *Obstetrics and Gynecology*, 44, 819, 1974.

Relationship Between Serum Prolactin and Milk Secretion in Puerperium and Correlation Between Serum Prolactin and Gonadotropin Secretion in Puerperium

Yutaka Hattori, Takeshi Yoshida,
Hiroshi Suzuki and Kiichiro Noda

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

In order to study the prolactin dynamics corresponding to milk secretion and the mechanism of recovery of sex function in puerperium, we investigated the relationships between serum prolactin levels and milk secretion, and serum prolactin levels and gonadotropin levels in postpartum.

1) Serum prolactin levels was returned normal level at 4th week postpartum in artificial nutrition group but at 8th week postpartum, continued still high in maternal breast feeding group.

2) No correlation between serum prolactin before delivery and milk secretion at 5th day postpartum was found.

3) Serum FSH levels were returned normal follicular level at 4th week postpartum both artificial nutrition group and breast feeding group, but serum LH levels were returned later normal follicular phase than serum FSH.

4) A negative correlation between serum prolactin and serum FSH was found at 4th week to 7th week but not at 8th week postpartum.

(受付: 昭和55年1月14日)

抗精子抗体の頸管粘液内精子通過性に及ぼす影響

2. 不妊婦人血中精子不動化抗体で予め処理を受けた 精子の頸管粘液内通過性について

Effect of Sperm Immobilizing Antibodies on Sperm Penetration in the Cervical Mucus

2. Penetration of pretreated spermatozoa with sperm immobilizing antibody in the cervical mucus.

兵庫医科大学産科婦人科学教室

伊 熊 健 一 郎 窪 田 耕 三 高 田 喜 嗣
Kenichiro IKUMA Kozo KUBOTA Yoshitsugu TAKADA
鎌 田 敏 雄* 香 山 浩 二 磯 島 晋 三
Toshio KAMATA Koji KOYAMA Shinzo ISOJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Hyogo Medical College

* 香川県坂出市, 回生病院産婦人科

Department of Obstetrics and Gynecology, Kaisei Hospital

精子不動化抗体を血中に保有する不妊婦人の頸管粘液中に、補体依存性の精子不動化因子が高率に証明されることをすでに報告し、血中抗体が頸管粘液内に移行していることが、不妊症発生原因の一つであることを示したが、本報では Fjällbrant が血中抗精子抗体保有男性の精液内精子が、健康婦人頸管粘液内を通過出来ないと報告した現象を、実験的に証明した。また補体が頸管粘液中に十分存在しない場合でも、抗精子抗体が頸管粘液内に存在すると、精子の通過性が障害されることも示した。すなわち患者より採取した精子不動化抗体 IgG, IgM を分画し健康精子と反応させても、精子の運動性に全く障害は認められなかったにも拘らず、健康婦人頸管粘液（非働化）内の通過性は著しく障害される結果を得た。この実験結果は Fjällbrant 現象を実験的に証明し、頸管粘液内精子通過障害の重要な原因の一つを提起したものと云える。

緒 論

原因不明不妊婦人の血中に特異的に検出される補体依存性精子不動化抗体¹⁻⁴⁾による不妊症発生機序の一つとして生殖器内での精子への直接作用が考えられる。すでに報告した如く血中に精子不動化抗体を保有する不妊婦人の頸管粘液中には高率に補体依存性精子不動化因子が存在することを証明したが^{5,6)}、他方これら血中または頸管粘液中に精子不動化抗体を保有する婦人の排卵前に採取した頸管粘液内での精子通過性が著しく障害されることが Huhner test または in vitro 頸管粘液内精子通過試験である Kremer test によって証明された⁶⁾。

その原因として考えられることは頸管粘液内に抗体が移行し、その中に存在する補体によって精子不動化が起ることである。実際に頸管粘液中の可溶性蛋白を調べてみると、大部分の頸管粘液に各種免疫グロブリン (IgA, IgG, 分泌型 IgA) および補体成分 (C3) が検出されてくる^{7,8)}。他方 Fjällbrant⁹⁾の報告によると、血中に抗精子抗体を保有する男性の精子はたとえその運動性に異常が認められなくても、正常な頸管粘液内通過性は非常に悪いとされている。その原因として Kremer ら¹⁰⁾は精漿中に移行した抗精子抗体が精子に結合し、この抗体結合精子が頸管粘液の通過に際して頸管粘液中の網状構造を形成している micelle に存在すると思われる抗体

IgG Fc 受容体に Fc 部分が捕捉される為精子上昇が障害されるのであろうと考えた。

いずれにしても、抗精子抗体による不妊症発生機序として頸管粘液での精子の通過性障害が重要な原因と考えられるので、本論文においては、前以て健康男子精子に不妊婦人血中に存在する精子不動化抗体を反応させ、この抗体結合精子の正常婦人頸管粘液内通過性が如何なる影響を受けるかを、in vitro 頸管粘液精子貫通試験法を用いて検討した結果を報告する。

実験材料及び実験方法

1. 頸管粘液の採取：

血中精子不動化抗体を保有しない2相性の基礎体温パターンを示す正常月経周期婦人より、その排卵1～2日目の頸管粘液をツベルクリン注射器により採取し、その性状が良好なもの、すなわち半透明色調、低粘稠性、シダ状結晶形成(卅)、牽糸性10cm以上、pH 6.8～7.8で粘液量が0.2ml以上採取出来たものを実験に用いた。採取した頸管粘液はプラスチック小容器に入れ-20℃に凍結保存した。実験に際しては、室温で融解後、直ちに用いるか、または56℃で30分間非動化した後、ヘマトクリット測定用毛細ガラス管(1.5×75mm)に約6cm吸引し、一端をテルモシール(仁丹テルモ K.K.)にて閉鎖した後実験に供した。

2. 抗精子抗体処理精子の調製：

血中精子不動化抗体を保有しない健康男子より用手法によつて採取した精液を20分間室温に放置後遠沈(1,350G, 5分間)し、分離精子を10%非動化未婚婦人血清含有生食水(10%血清生食水)にて2回遠沈(1,350G, 5分間)洗滌し、精子濃度 $80 \times 10^6/\text{ml}$ に調製した。この精子浮遊液と同容量の精子不動化抗体含有非動化血清、または各種濃度の抗精子抗体 IgG または IgM 溶液を小試験管に混合し、37℃、60分間反応させた後 in vitro 頸管粘液精子貫通試験用の精液容器(径3mm, 高さ15mmのガラス容器)に移し実験に用いた。

3. in vitro 頸管粘液精子貫通試験(Kremer test)

本法の詳細についてはすでに報告したが⁹⁾、その要点について述べると、毛細管に吸引採取した頸管粘液カラムの一端を密閉し、他の開放端を精液容器に浸して直立させ、精子の経時的上昇距離ならびに上昇精子数(顕微鏡100×における一視野内の数)、運動率、先行精子の生存時間等を顕微鏡下(100倍)で判定した。本実験には時間的精子上昇距離(先行精子)のみを判定基準に選び、次の4段階に分けて判定した。

good: 2時間以内に運動精子が5cm以上上昇するもの。

fair: 2乃至6時間で運動精子が5cm以上上昇しうるもの。

poor: 6時間で運動精子の上昇が1乃至4.9cmの範囲にとどまるもの。

negative: 6時間で運動精子の上昇が0.9cm以下であるか、または全く運動精子を認めないもの。

4. 精子不動化試験

すでに報告した如く定性的精子不動化試験^{1,2,11)}によつて得られるSIV(sperm immobilization value)値は対照血清中の精子運動率(C%)を被検血清中の精子運動率(T%)で割った値(C/T)であり、これが2.0以上の場合を陽性とみなした。また定量的精子不動化試験^{11,12)}によつて得られるSI₅₀(50% sperm immobilization unit)値は被検血清を段階希釈してゆき、その精子運動率(T%)が丁度対照血清中の精子運動率(C%)の50%を示す血清希釈倍数でよつて表わされており、値が大きくなる程精子不動化作用の強いことを示している。

5. 血清 IgG および IgM の分離

精子不動化抗体保有不妊婦人血清(患者 M.M. SIV: ∞, SI₅₀: 61.5) 9ml を 0.1M acetate buffer (pH 4.5) で十分に透析した後 Sephadex G 200カラム(3.0×9.3cm)で同じ buffer を用いて分画し、第1ピークを IgM 分画、第2のピークを IgG 分画とした。

IgG 分画は Diaflo XM 100 A メンブレン(分画分子量100,000)を用いて濃縮した後、0.0175M phosphate buffer (pH 6.3) で透析し、DEAE カラム(1.2×25cm)に加えて同様の buffer で最初に溶出してくるピークを IgG 分画とし、XM 100 A メンブレンにて濃縮後(54.0mg/ml, 1.1ml)生食水で十分に透析した後実験に供した。また IgM 分画は Diaflo XM 300 メンブレン(分画分子量300,000)で濃縮後、IgG 分離の場合と同様に DEAE カラムに加えて先ず混在 IgG を溶出した後、次いで 0.4 M phosphate buffer (pH 6.3) で溶出してくるピークを XM 300 メンブレンで濃縮(40.2mg/ml, 1.0ml)した後、生食水で十分に透析して実験に用いた。両分画に含まれる免疫グロブリン濃度を IgG, IgA, IgM につき Tri-Partigen (Hoechst) で測定した所、IgG 分画では IgG 49.9mg/ml, IgA 0.9mg/ml 以下、IgM 0.6mg/ml 以下であり、また IgM 分画では IgM 4.8mg/ml, IgG 2.8mg/ml, IgA 3.2mg/ml で後者においては相当量の IgG, IgA の混在が認められた。

他の血中精子不動化抗体保有不妊婦人血清および対照として用いた精子不動化抗体を保有しない未婚女性血清からの IgG および IgM 分画も同様の方法で分離し実

験に用いた。

実験結果

抗精子抗体処理精子の in vitro 頸管粘液貫通性を検討するに当り、先ず対照未婚女性血清で処理した精子の精液容器内における精子濃度と頸管粘液内貫通性との関係を検討した。各種濃度の洗浄精子浮遊液と、非働化未婚女性血清の等量を 37°C, 60 分間予め incubate し、これを

Table 1 Effect of sperm concentrations on Kremer's test.

Sperm concentrations after pretreatment with serum	Kremer's test*1
2.5×10 ⁶ /ml	Poor
5 ×10 ⁶ /ml	Poor
10 ×10 ⁶ /ml	Fair
20 ×10 ⁶ /ml	Good
40 ×10 ⁶ /ml	Good
80 ×10 ⁶ /ml	Good
160 ×10 ⁶ /ml	Good

* 1: In vitro sperm penetration test.

精液容器内に移し毛細管内の頸管粘液中の精子上昇程度を検討した所、Table 1 の如く、精液容器内での精子濃度が 5 ×10⁶/ml 以下では、非常に精子上昇が悪く精子濃度 20×10⁶/ml 以上で満足すべき良好な精子上昇が見られることが判明した。従って以後の実験においては incubation 前の精子濃度は全て 80×10⁶/ml に調製して用いた。Table 2 では精子不動化抗体を保有しない 20 例の未婚女性血清ならびに 15 例の妊婦血清で前処理した精子の in vitro 頸管粘液貫通試験の結果を示した。3 例の fair を除いてすべて 2 時間以内に 5 cm 以上の精子上昇が見られ、good と判定されているが、実際には大部分の症例で、30 分以内に 5 cm 以上の精子上昇をみた。次いで血中不動化抗体を保有する不妊婦人血清で精子を処理してみると、非働化により補体活性は存在しないので、精子自身の運動性には何ら障害が認められないわけであるが、Table 3 に示す如く SI₅₀ の高低にかかわらず、すべての患者血清によつて処理された精子は頸管粘液貫通性が抑制されているのがわかる。この実験において、頸管粘液として無処理のものをを用いた場合と、56°C, 30 分間非働化したものをを用いた場合を比較検討してみたが、

Table 2 Results of sperm penetration test by using spermatozoa pretreated with control serum without sperm immobilizing antibody.

Unmarried women	SIV*1	Kremer's test*2	Pregnant women	SIV*1	Kremer's test*2
1. K. A.	1.1	Good	1. Y. N.	1.0	Good
2. I. A.	1.0	"	2. H. H.	1.0	"
3. S. M.	1.3	"	3. M. N.	1.0	"
4. T. M.	1.1	"	4. E. M.	1.0	"
5. S. Y.	1.1	"	5. K. S.	1.0	"
6. T. T.	1.1	"	6. A. K.	1.0	"
7. T. K.	1.1	"	7. Y. M.	1.1	"
8. C. M.	1.0	"	8. E. Y.	1.1	"
9. H. S.	1.1	"	9. M. H.	1.0	"
10. O. Y.	1.2	"	10. T. N.	1.0	"
11. H. N.	1.1	"	11. C. Y.	1.0	"
13. K. Y.	1.2	"	12. K. I.	1.2	"
13. M. T.	1.1	"	13. M. N.	1.0	"
14. S. K.	1.0	"	14. H. S.	1.1	"
15. E. T.	1.1	"	15. K. Y.	1.1	Fair
16. M. U.	1.1	"			
17. T. T.	0.9	"			
18. I. M.	1.1	"			
19. S. H.	1.1	Fair			
20. M. Y.	1.1	"			

*1 SIV: Sperm immobilization value.

*2 Kremer's test: In vitro sperm penetration test.

Table 3 Results of sperm penetration test by using spermatozoa pretreated with sperm immobilizing antibody.

Serum used	SIV*1	SI ₅₀ *2	Kremer's test*3
T.T.	∞	19.0	Negative
Y.N.	∞	219.0	"
M.M.	∞	50.0	"
T.H.	∞	12.2	"
K.W.	∞	28.2	"
Y.I.	∞	9.0	"
I.I.	∞	25.3	"
M.N.	∞	35.0	"
K.T.	—	5.4	Pood
J.N.	2.2	1.5	Fair
T.M.	2.1	—	Poor

*1 SIV: Sperm immobilization value.

*2 SI₅₀: 50% sperm immobilization unit.

*3 Kremer's test: In vitro sperm penetration test.

Table 4 Comparative results of Kremer's test by using pretreated spermatozoa with IgG from the serum with and without sperm immobilizing antibody.

Patients	Concent.of IgG	SIV*1	Kremer's test*2
E. K.	15 mg/ml	1.1	Good
M. N.	"	1.1	Good
I. I. (A)	15 mg/ml	∞	Negative
(B)	"	2.3	Poor
M. M.	"	∞	Negative
M. S.	"	∞	Negative

*1 SIV: Sperm immobilization value.

*2 Kremer's test: In vitro sperm penetration test.

その差はなく、共に著しく精子上昇が抑制された点よりみて、頸管粘液中の補体活性の有無にかかわらず抗体結合精子の頸管粘液内通過性が障害されることが解つた。

不妊婦人血中に存在する精子不動態抗体活性が IgG ならびに IgM 分画に含まれることはすでに報告したが^{2,13)}、本実験においては 2 名の対照未婚女性血清ならびに 3 名の血中精子不動態抗体保有不妊婦人よりそれぞれ IgG, IgM 分画を分離して、精子と反応させ、それぞれ頸管粘液内貫通性について検討してみた。Table 4 は IgG 処理精子の頸管粘液内貫通性の結果を示し、Table 5 は IgM 処理精子の頸管粘液内貫通試験結果を示している。対照血清 (E. K. & M. N.) より得た IgG および IgM で処理した精子の粘液内精子貫通性は

Table 5 Comparative results of Kremer's test by using pretreated spermatozoa with IgM from the serum with and without sperm immobilizing antibody.

Patients	Concent.of IgM	SIV*1	Kremer's test*2
E. K.	2.5 mg/ml	1.1	Good
M. N.	"	1.2	Good
I. I. (A)	2.5 mg/ml	∞	Negative
(B)	"	4.3	Poor
M. M.	"	∞	Negative
M. S.	"	∞	Negative

*1 SIV: Sperm immobilization value.

*2 Kremer's test: In vitro sperm penetration test.

Table 6 Kremer's test by using pretreated spermatozoa with various concentrations of IgG from the serum with or without sperm immobilizing antibody.

Serum IgG	Dilutions of IgG	SIV*1	Kremer's test*2
IgG (30 mg/ml) from unmarried women	1 : 1	0.9	Good
	1 : 2	1.1	"
	1 : 4	1.1	"
	1 : 8	1.0	"
	1 : 16	1.0	"
	1 : 32	1.0	"
IgG (30 mg/ml) from sterile women with sperm immobilizing antibody	1 : 1	∞	Negative
	1 : 2	4.8	Poor
	1 : 4	2.8	"
	1 : 8	1.5	Good
	1 : 16	1.0	"
	1 : 32	1.0	"

*1 SIV: Sperm immobilization value.

*2 Kremer's test: In vitro sperm penetration test.

全く障害されなかつたのに反し、患者血清 (I. I., M. M., M. S.) IgG および IgM により処理した精子の粘液内貫通性は著しく抑制された。表中の I. I. の (A) と (B) は同一症例で採血時期が異なつた血清を示しており、SIV 値も変動を示している。

次に対照未婚女性血清および患者血清 IgG 溶液を順次稀釈してゆき、各 IgG 濃度における精子不動態力価と各 IgG 濃度における処理精子の頸管粘液貫通性について比較検討した。Table 6 に示す如く、対照未婚女性血清 IgG では当然のことながら SIV 値は 2 以下であり、これらの IgG で処理された精子の頸管粘液貫通

性は全く抑制されていないのに反し、患者血清 IgG で処理した場合には、IgG 濃度30mg/ml の4倍稀釈濃度(7.5mg/ml)迄 SIV 値は2.0以上を示し、これら濃度における IgG によって処理された精子の頸管粘液貫通性は明らかに抑制されているのが認められた。

考 察

原因不明の不妊婦人血中に検出される精子不活化抗体は一種の補体依存性抗精子抗体であるから、補体が存在しない場合はたとえ抗体が精子に結合しても精子の運動性に障害は認められない。従つて本実験においても健康男子精液より得られた活発な運動を示す精子を精子不活化抗体を含む患者血清およびその IgG, IgM 分画と反応させても精子の運動性には、何ら障害は認められなかった。しかし、これら抗体結合精子は、正常婦人より採取した排卵前頸管粘液内貫通性が著しく抑制されていることが Kremer test によつて明らかになった。この精子貫通性抑制の原因として頸管粘液中に含まれる微量の補体が働いて抗体結合精子が不活化されるという現象も否定出来ない。しかし56°C, 30分間の加熱によつて補体を非活化した頸管粘液を用いた場合にも、同様に、抗体結合精子の粘液内貫通性障害が認められたことにより精子不活化以外の因子も考慮しなければならない。

頸管粘液は糖蛋白から成る micelle の網状配列によつて構成されており^{14,15)}、精子がこの網状 micelle を通過する際に精子自身の運動性が最も重要であると考えられているが、一方精液あるいは頸管粘液に trypsin または chymotrypsin 等の蛋白分解酵素を添加すると精子の粘液通過性が良くなることから¹⁶⁾、精子に含まれている hyaluronidase とか trypsin (acrosin) 等の酵素系の関与も考えられている。精子免疫によつて精子特異酵素に対する抗体の産生されてくることが報告されており¹⁷⁾、このような抗精子抗体で前処理された精子では精子不活化とは関係のない頸管粘液貫通性抑制原因の一つとして精子に含まれる酵素の抗体による活性阻害も考えられないことはないが、実際には頸管粘液中には hyaluronic acid は含有されておらず¹⁸⁾、また trypsin inhibitor で精子を前処理しても、その頸管粘液貫通性に抑制をみられないことが報告されており¹⁹⁾、これが原因になっているという可能性は少い。

他方、精子凝集抗体によつて精子の頸管粘液貫通性抑制が起るという報告^{9,10)}もあり、精子凝集がある場合にはたとえその運動性が保たれていても物理的に粘液内を通過することは困難と考えられる。しかし精子不活化抗体の場合、精子凝集はみられず、補体が存在しないと大部分の精子は活発な運動性を保持しているにもかかわらず、

頸管粘液内で著しい通過障害が認められた。精子表面に抗体が結合した場合、精子が頸管粘液内を通過出来なくなる理由として Kremer は精子に結合した抗体(彼の場合は IgA)が頸管粘液 micelle に存在すると思われる IgA の Fc 受容体に捕捉される為、頭部のみを集めて尾部を運動させる shaking phenomenon (振り様運動)を示すのであると考えた。Kremer によるとこの現象にあずかる抗体はすでに精子凝集反応を起している IgA 抗体であり、IgG は関与していないとしているが^{20,21)}、IgG 抗体によつても同様の現象が起り得ることは我々の実験結果より明らかになった。精子凝集抗体よりも精子不活化抗体の方が不妊症婦人に特異的に検出されること^{1,2,4)}、また頸管粘液中に補体依存性の精子不活化抗体が検出される婦人では精子の頸管粘液通過性が非常に抑制される点よりみて⁹⁾、実際には IgA 抗体(分泌型)よりもむしろ血清よりの移行したまたは局所産生された IgG 抗体の方が抗精子抗体による精子の頸管粘液貫通性抑制という現象により関係が深いものと考えられる。

抗精子抗体結合精子が正常頸管粘液内を通過出来ないという実験結果は、もし男性が精子に対する自己免疫によつて抗精子抗体を産生した場合、これが精液中に移行して精子に結合すれば、たとえ精子の運動に障害がみられなくても頸管内で精子通過性が障害され、卵管に到達出来ず、不妊症の原因になることが十分想定される。また婦人に精子免疫が成立している場合にも抗体が頸管粘液中に移行して、粘液中の IgG Fc 受容体に Fc 部分が結合し、進入してくる精子に抗体結合基が結合することによつて、通過性が抑制されるか、もし粘液中に補体が存在する場合、粘液中で不活化が起つて不妊症が起つて来るものと考えられる。従つて臨床的に原因不明の頸管粘液精子不適合の認められた場合にはぜひ男性および女性双方の抗精子抗体の検索が必要である。

文 献

- 1) Isojima, S., Li, T. S. and Ashitaka, Y.: Immunological analysis of sperm immobilizing factor found in sera of women with unexplained infertility, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 101: 677, 1968.
- 2) Isojima, S., Tsuchiya, K., Koyama, K., Tanaka, C., Naka, O. and Adachi, H.: Further studies on sperm-immobilizing antibody found in sera of unexplained cases of sterility in women, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112: 199, 1972.
- 3) Isojima, S., Koyama, K. and Tsuchiya, K.: The effect on fertility in women of circulating antibodies against human spermatozoa,

- J. Reprod. Fert., Suppl., 21 : 125, 1974.
- 4) Jones, W. R., Ing, R. M. Y. and Kaye, M. B. : A comparison of screening tests for anti-sperm activity in the serum of infertile women, J. Reprod. Fert., 32 : 257, 1973.
 - 5) 香山浩二, 伊熊健一郎, 窪田耕三, 鎌田敏雄, 磯島晋三 : 微量精子不動化試験法による頸管粘液内補体結合精子不動化因子の検索, 日産婦誌 32 卷 4 号掲載予定.
 - 6) 伊熊健一郎, 窪田耕三, 高田喜嗣, 鎌田敏雄, 香山浩二, 磯島晋三 : 抗精子抗体の頸管粘液内通過性に及ぼす影響 ; 1. 血中精子不動化抗体保有不妊婦人における頸管粘液精子適合試験並びに頸管粘液中微量精子不動化試験, 日不妊会誌, 25 : 1, 1980.
 - 7) 香山浩二 : 頸管粘液の異常の診断から治療へ—特に精子適合について—, 臨産婦, 29 : 373, 1975.
 - 8) Schumacher, G. F. B., Kim, M. H., Hosseinian, A. H. and Dupon, C. : Immunoglobulins, proteinase inhibitors, albumin, and lysozyme in human cervical mucus ; 1. Communication : Hormonal profiles and cervical mucus changes-Methods and results, Am. J. Obstet. Gynecol., 129 : 629, 1977.
 - 9) Fjällbrant, B. : Interrelation between high levels of sperm antibodies, reduced penetration of cervical mucus by spermatozoa, and sterility in men, Acta Obstet. Gynecol. Scand., 47 : 102, 1968.
 - 10) Kremer, J. and Jager, S. : The sperm-cervical mucus contact test ; A preliminary report, Fertil. Steril., 27 : 335, 1976.
 - 11) 香山浩二, 磯島晋三 : 不妊婦人に存在する精子不動化抗体とその検出法, ホルモンと臨床, 24 : 617, 1976.
 - 12) 香山浩二, 伊熊健一郎, 窪田耕三, 鎌田敏雄, 磯島晋三 : 定量的精子不動化試験とその臨床応用, 日産婦誌, 31 : 1906, 1979.
 - 13) 磯島晋三 : 妊孕現象に関する免疫学的研究, 第 23 回日産婦総会宿題報告要旨, 1971.
 - 14) Odeblad, E. : The functional structure of human cervical mucus, Acta Obstet. Gynecol. Scand., 47 (Suppl.) : 57, 1968.
 - 15) Chretien, F. C., Gernigon, C., David, G. and Psychoyos, A. : The ultrastructure of human cervical mucus under scanning electron microscopy, Fertil. Steril. 24 : 746, 1973.
 - 16) Moghissi, K. S. and Syner, F. N. : The effect of seminal protease on sperm migration through cervical mucus, Int. J. Fertil., 15 : 43, 1970.
 - 17) Metz, C. B. and Anika, J. : Failure of conception in rabbits inseminated with nonagglutinating, univalent antibody-treated semen, Biol. Reprod., 2 : 284, 1970.
 - 18) Moghissi, K. S., Dabich, D., Levine, J. and Neuhaus, O. W. : Mechanism of sperm migration, Fertil. Steril., 15 : 15, 1964.
 - 19) Lorton, S. P. and First, N. L. : Inhibition of sperm migration through cervical mucus in vitro, Fertil. Steril., 28 : 1295, 1977.
 - 20) Kremer, J., Jager, S. and Kuiken, J. : Treatment of infertility caused by antisperm antibodies, Int. J. Fertil., 23 : 270, 1978.
 - 21) Kremer, J., Jager, S. and Van Slochteren-Draaisma, T. : The “unexplained” poor post coital test, Int. J. Fertil., 23 : 277, 1978.

Effect of Sperm Immobilizing Antibodies on Sperm Penetration in the Cervical Mucus.

2. Penetration of Pretreated Spermatozoa with Sperm Immobilizing Antibody in the Cervical Mucus

**Kenichiro Ikuma, Kozo Kubota,
Yoshitsugu Takada, Toshio Kamata*,
Koji Koyama and Shinzo Isojima**

Department of Obstetrics and Gynecology
Hyogo Medical College, Nishinomiya, Japan

*Department of Obstetrics and Gynecology
Kaisei Hospital, Sakaide, Japan

In our previous paper, we speculated that one of the reasons for sterility in women due to the sperm immobilizing antibody could be the impairment of sperm penetration in the cervical mucus by sperm immobilization with complement, because the presence of complement dependent sperm immobilizing antibody and the impairment of sperm penetration in the cervical mucus were found in most of women having the sperm immobilizing antibody in the serum.

In this report, the Fjällbrant's phenomenon which showed the impairment of sperm penetration in the normal cervical mucus by binding the sperm antibody was studied.

The washed motile spermatozoa were pretreated with the serum containing the sperm immobilizing antibody, antibody IgG or IgM fractions in the absence of complement and then tested for their penetrating ability in the cervical mucus from normal women by Kremer's in vitro sperm penetration test. All cervical mucus were inactivated by heating at 56°C for 30 min. before use. The spermatozoa pretreated with the serum having no sperm immobilizing antibody could penetrate in the cervical mucus very well, but the spermatozoa pretreated with the serum containing

sperm immobilizing antibody were impaired to penetrate in the cervical mucus even though their motility were well retained. When IgG and IgM fractions of sperm immobilizing antibody were used for pretreatment of spermatozoa, the same results were obtained as the serum.

These results imply that the complement ind-

ependent effect of sperm immobilizing antibody on sperm penetration in the cervical mucus should be considered as another reason of sterility by sperm-antibody, in connection with sperm immobilization in the cervical mucus with complement.

(受付：昭和54年9月20日)

Polyoxyethylene Nonylphenyl Ether

を殺精子剤とした Film 状膈避妊薬の使用経験

[C-Film 研究会]

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

飯塚 理八 小林 俊文 河上 征治
中村 幸雄 池内 正光 陳 敏耀
持丸 文雄 角 毅一郎 佐藤 博久
山口 順

東京歯科大学市川病院産婦人科

大野 虎之進 椎名 正樹

平塚市民病院産婦人科

前田 宣紘 所 博史

済生会宇都宮病院産婦人科

鈴木 孝 林 和彦 高橋 輝雄

足利赤十字病院産婦人科

赤塚 正純 春日 義生 黒川 博厚

Polyoxyethylene nonylphenyl ether を殺精子剤とした、新しい Film 状の膈避妊薬である C-Film の臨床治験を行なった。

C-Film の殺精子効果を検討するため、in vitro における殺精子試験を行なった。C-Film を5%ブドウ糖液で32倍に希釈した液では1分後の鏡検では、運動精子を認めなかった。8倍希釈液との境界面接触法でも、精子は希釈液に接触すると瞬時にその運動を停止した。昭和52年12月より昭和54年5月までの1年6カ月間にわたり、168名の婦人がC-Filmを使用し、総使用月数は2161カ月であった。妊娠例は1例のみであり、妊娠率は100女性あたり年間0.56であった。

C-Film の使用中の訴えは、分泌物の増加16例(9.5%)、異和感8例(4.8%)、挿入法になじめない7例(4.2%)、などであった。使用中止例は9例(5.4%)あり、その理由は、刺激がある(3例)、使用が繁雑(2例)、分泌物増加、熱感、妊娠、によるものであった。

C-Film の使用前後の腔内容の細菌検査、腔脂膏検査、肝機能検査、腎機能検査はいずれも正常範囲内であった。

以上の成績から C-Film は避妊効果や使用感に優れ、かつ副作用の少ない膈避妊薬であると考えられる。

I はじめに

現在市販されている膈避妊薬は非イオン性界面活性剤を主剤としたものであり、その剤型は腔錠、ゼリー、エアゾールフォームの3種類である。酢酸フェニール水銀が以前は殺精子剤として用いられていたが、清水¹⁾ら

によつて腔壁から吸収され、体内に蓄積されることが指摘され、現在では殺精子効果に優れ、かつ安全性も高い、非イオン性界面活性剤が使用されている(高島²⁾、高橋³⁾)。

膈避妊薬の作用は子宮口を殺精子剤で覆うことで精子の子宮内への進入を防ぐことにある。腔錠は発泡剤によ

り速かに溶解し、殺精子剤が子宮口を覆い、ゼリーやエアゾールフォームは器具によつて腔内に注入される。最近、Hommel社（スイス）において、非イオン性界面活性剤の一種である、Polyoxyethylene nonylphenyl ether (Nonyl 9) を主剤とした、フィルム状の避妊薬（以下これを C-Film と略称）が開発された。C-Film は 5 cm×5 cm の大きさで、1 枚の重量は 250 mg の水溶性のフィルムであり折り畳んで腔上方に挿入する。C-Film はグリセリンとポリビニールアルコールが賦剤剤であり、挿入されると速やかに溶解する。

私達は、新しい剤質、剤型の避妊薬である C-Film の in vitro における殺精子効果を検討し、さらに臨床治療を行なう機会を得たのでその成績を発表する。

II C-Film とは

C-Film は 5 cm×5 cm であり、殺精子剤として polyoxyethylene nonylphenyl ether（以下 Nonyl 9 と略称）を 72 mg 含む。Nonyl 9 は非イオン性の界面活性剤であり、無色で水やアルコールに溶解する。殺精子効果に優れ、腔内桿菌の変化を起こさないとされている。動物実験では、マウスに 0.03 g/kg の全身投与で毒性徴候がないこと、ウサギの腔に 6 カ月間投与して粘膜の異常反応を認めなかった。Nonyl 9 の構造式は図 1 に示す。

III 殺精子効果

精液 0.2 ml と C-Film を 5 % ブドウ糖液で 8 倍、16 倍、32 倍に希釈した溶液 0.2 ml を試験管内で混合した。1 分後に鏡検し、更に 10 倍希釈して修復実験を行なった。使用した精液は、精子数 5000×10^4 /ml、精子運動率 80% 以上であり、採取後 2 時間以内のものであった。C-Film の 8 倍、16 倍、32 倍のいずれの希釈濃度においても、すべての精子は 1 分以内にその運動を停止し、5 分後の修復実験においても運動性を回復する精子は認められなかった。

境界面接触試験は、C-Film の 8 倍希釈液で行なつたが、精子は C-Film の溶液と接触すると、瞬時にその運動を停止した。

C-Film を 40°C 湿度 80% の苛酷状態で 3 カ月保存し、

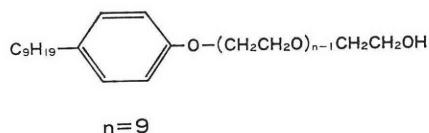
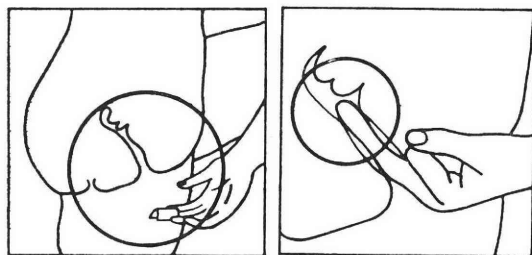


図 1 Polyoxyethylene nonylphenyl ether (Nonyl 9) の構造式



フィルムを中指で挿入する

できるだけ深く腔内に挿入し、その後すばやく挿入した指をぬく

図 2 C-Film 挿入法

表 1 対象婦人年齢

年 齢	人 数
～24	33
25～29	57
30～34	50
35～39	19
40～	9
計	168

表 2 分娩歴と既往の避妊法

		例 数	%
分 娩 歴	未 産 婦	27	16.1
	経 産 婦	141	83.9
避 妊 法	コンドーム	103	61.3
	ピル	28	16.7
	I U D	27	16.1
	ゼリー	7	4.1
	その他	3	1.8
計		168	100.0

これを用いて前述の殺精子試験を施行したが、試験管内殺精子試験と境界面接触試験のいずれにおいても殺精子効果に変化は認めなかった。

IV C-Film の使用法

C-Film は 10 枚が 1 パックとなつて包装されている。この 1 枚を性交の 5 分以上前に折り畳んで腔の上方に挿入する（図 2）。2 時間以上経過した場合は、更にもう 1 枚追加する。

V 治 験 対 象

臨床治験は、少なくとも一度は妊娠した経験をもち、避妊を希望する 168 名を対象にして、昭和52年12月より昭和54年5月までの1年6カ月間行なわれた。C-Film を渡す際には医師が直接使用法を説明した。荻野氏は併用せず、性交の度に必ず C-Film を1枚挿入するようにし、1カ月に1度は来院させ経過を観察した。

対象婦人の年齢構成は表1に、分娩歴と既往の避妊法は表2に示した。C-Film を使用した婦人の年齢は19歳から48歳にわたっているが、20歳から34歳までが80%以上を占めている。避妊の理由は、前回の出産から次の出産までの比較的短期間の Family planning を目的とする症例が多かった。分娩歴は未産婦が16.1%，経産婦が83.9%であり、高率であり既往の避妊法ではコンドームが61.3%と高率であり、ピルや IUD がこれに続いている。

VI 臨 床 成 績

1) 避妊効果

対象とした168名の C-Film の使用期間と妊娠率を表3で示した。5カ月以下の使用が9例、6カ月から11カ月が41例、12カ月以上の使用が118例であり、総使用月数は2161カ月であった。妊娠例は1例であり、2カ月目の使用中に妊娠したが、その原因を明らかにすることはできなかった。6カ月以上の継続使用例では妊娠例はなく、また妊娠率は100女性あたり年間0.56であった(0.56/HWY, 0.56: Hundred Woman-Years)。

2) 使用中の訴え

6カ月以上継続して使用した例の訴えは38例(22.7%)であり、その詳細は表4で示した。分泌物の増加を訴えた例が16例(9.5%)であったが、診察では分泌物異常や陰外陰部の発赤等の異常を認めず、C-Film を継続して使用することに障害とはならなかった。

異和感は8例(4.8%)、挿入法になじめない例は7例(4.2%)においてみられたが、C-Film の使用に慣れるに従ってこの訴えは軽減した。熱感は3例に、軽度の疼痛や痒痒感は各2例ずつみられたがいずれも一過性の訴えであった。

一方、6カ月以内に使用を中止した症例は9例でありその理由は表5で示した。C-Film の使用后、一過性に排尿痛を訴えた例は男性2名、女性1名にみられたが他覚的所見に異常はなく使用中により軽快した。C-Film は性交の度に挿入することから、これを繁雑に感じ使用を中止した例が2例みられた。分泌物増加や熱感による中止は1例ずつであった。

表 3 C-Film 使用期間と妊娠率

	5カ月以下	6	7	8	9	10	11	12カ月上
例数	9	3	4	9	10	9	6	118
使用月数	30	18	28	72	90	90	66	1767
妊娠例	1	0	0	0	0	0	0	0
総使用月数								2,161 カ月
妊 娠 率								0.56

表 4 使用による訴え

	例数	%
分泌物増加	16	9.5
異和感	8	4.8
挿入法になじめない	7	4.2
熱感	3	1.8
痒痒感	2	1.2
疼痛	2	1.2
計	38例	22.7%

表 5 使用中止例(9例)の理由

刺激がある	3
使用が繁雑	2
分泌物増加	1
夫の訴えにより(熱感)	1
妊娠が成立した	1
来院しなくなった	1
計	9例

表 6 使用感

	例数	%
良 い	58	34.5
変わらない	105	62.5
悪 い	5	3.0

3) 臨床検査成績

腔内容検査を行なった19例のうち、清浄度Ⅰが17例、清浄度Ⅱが2例であった。3カ月後の検査において、清浄度の変化は認められなかった。

腔脂膏検査は41例において、C-Film の使用前後に施行した。Papanicolou 分類によると class Ⅰが37例、class Ⅱが4例であった。1年後の検査では class Ⅰが38例、class Ⅱが3例であり、class Ⅲ以上の例はなかった。

肝機能や腎機能に対する影響を知る目的で15例におい

て、血中、尿中の生化学的検査を施行したが、6 カ月後においても変化はなく、いずれも正常範囲内であつた。

VII 考 案

C-Film は従来の膈避妊薬とは異なり、フィルム状をした膈避妊薬である。殺精子効果や避妊効果の検討とともに、挿入の難易、使用感、使用中の訴え、安全性などについて考察を行なう。

1) 殺精子効果

C-Film の32倍希釈液で精子は1分以内に運動を停止した。8倍希釈液との境界面接触法においても、精子の運動は瞬時に停止した。薬事法の検定基準によると、殺精子剤を8倍希釈した時の殺精子効果が基準となつていることから、C-Film の主剤である Nonyl 9 の殺精子効果は高いと考える。

界面活性剤の精子に対する作用は、Mann⁴⁾によると、精子の細胞膜の破壊が起こり、チトクロームCが細胞外へ脱出するため、精子の運動が停止すると発表している。私達は C-Film の8倍希釈液と接触させた精子を顕微鏡で観察した結果でも、精子の中片部の細胞膜の破壊が主で、ミトコンドリアの変性や細胞外への漏出があり、Mann⁴⁾と同様の結果を得た。

2) 避妊効果

168名の総使用月数は2161カ月であり、避妊率は100女性あたり年間0.56であり、避妊効果は高率であつた。報告によると古屋⁵⁾のサンシー錠3.2、大谷ら⁶⁾の E-136膈錠4.4、Frankman⁷⁾の C-Film 6.5である。

妊娠例の検討では、古屋⁵⁾は3例のうち2例は避妊薬の使用を時々省略していると述べている。Frankman⁷⁾の報告でも、14例の妊娠例のうち、7例が時々使用を省略し、4例は、間違つた使用方法をしていた。

私達の臨床治験における妊娠例は、理由を明確にすることができなかつたが、2カ月目に妊娠したことから、挿入に十分慣れていなかったことが推測される。

膈避妊薬は、性交の度に必ず挿入する必要があるもので、投与に際しては十分使用方法を患者に説明し、正しく厳密に実行させることが大切である。今回の私達の治験では、使用方法を正しく理解し、実行できる人達を対象とし、また1カ月に一度は来院させ使用方法を確認していたことが好結果となつたと考える。

3) 挿入の難易と使用感

避妊薬は、特殊な状況で使用されるものであり、挿入が容易であり、使用感も良いものでなければならない。

C-Film の挿入そのものは容易であるが、膈に自分で挿入することに抵抗を感じた例が9例あり、うち7例は使用に慣れるにつれ軽減している。使用に慣れることが

重要であると考えられる。

使用感については表6で示したが、97%の人達は、C-Film の使用について肯定的であつた。また、C-Film が挿入されていたが、それを感じなかつた例が約60%にみられ、コンドームに比し、使用感は良好であつた。

4) 使用中の訴え

膈避妊薬の使用に際して、分泌物の増加を訴える例が多い。C-Film の使用では、17例(10.1%)で、分泌物の増加を訴えたが、軽度であり使用中止に至つたものは1例のみで、問題にならないと思う。コンドームから膈避妊薬に変えた症例で多くみられることもあり、精液の流出が分泌物増加の訴えとなつていられる。熱感4例(2.4%)にのみみられ、使用を中止した例は1例であつた。古屋⁵⁾は発泡性の膈避妊薬では、約50%において熱感がみられたと報告しているのに比べ、C-Film では著しく低率であつた。

C-Film の使用後、一過性に排尿痛を訴えた例が、3例あつた。尿道粘膜の過敏な場合、軽度の刺激作用を有すると考えられる。

5) 安全性

経口避妊薬は全身投与であり、また毎日服用する必要があり、その副作用が指摘されている。一方、膈避妊薬は、局所投与であり、性交の際にのみ使用するため、薬剤の人体への影響は少ないと考えられる。

私達の行なつた臨床検査成績の結果では膈内容や膈粘膜に対する変化は認めなかつた。1年後の細胞診で、異型細胞を認めず、肝機能、腎機能も正常範囲内であつた。

短期間の成績ではあるが、局所に対する刺激作用や、一般状態への影響がないことが確認された。

IIIV おわりに

C-Film の殺精子効果を検討し、168名において、臨床治験を行なつた。妊娠率は0.56であり、使用感にも優れ、副作用発症率も低いことから、C-Film は有効な膈避妊薬であると考えられる。

本論文の要旨は第24回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) 清水源之：膈内に投与された酢酸フェニール水銀の体内分布と胎仔への影響に関する実験的研究，日産婦会誌，22(4)：350，1970。
- 2) 高島達夫：Emko vaginal foam 臨床的殺精子効果，医療，18：322，1964。
- 3) 高橋輝男：邦製界面活性剤を主剤とした Jelly の殺精子効果，日不妊会誌，11(1)：88，1966。
- 4) Mann, T.: Biochemical basis of spermici-

dal activity. Stud. Fertil., 9:3, 1958.

- 5) 古屋輔彦：界面活性剤—Polyoxyethylene(10) nonylphenyl ether (NP-10) を使用したサンシー錠の臨床実験, Clinical Report., 4(13):238, 1970.
- 6) 大谷善彦, 川越忠篤：界面活性剤 E-136 の避妊効果 ならびに 副作用に関する研究, 臨婦産, 22(8):99, 1968.
- 7) Frankman, O., Raabe, N., Ingemansson C. A.: Clinical evaluation of C-Film, a vaginal contraceptive. J. Int. Med. Res. 3(4):292, 1975.

Clinical Experience of Vaginal Contraceptive Film Containing the Spermicide, Polyoxyethylene Nonylphenyl Ether (C-Film Study Group)

(Director: Rihachi Iizuka)

**Rihachi Iizuka, Toshifumi Kobayashi,
Seiji Kawakami, Yukio Nakamura,
Masamitsu Ikeuchi, Binyo Chin,
Fumio Mochimaru, Kiichiro Sumi,
Hirohisa Sato, Jun Yamaguchi**

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

Toranoshin Ohno, Masaki Shiina

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tokyo Dental College Ichikawa Hospital

Nobuhiro Maeda, Hiroshi Tokoro

Department of Obstetrics and Gynecology,
Hiratsuka City Hospital

**Takashi Suzuki, Kazuhiko Hayashi,
Teruo Takahashi**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Saiseikai Utsunomiya Hospital

**Masazumi Akatsuka, Yoshio Kasuga,
Hiroatsu Kurokawa**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Ashikaga Red Cross Hospital

A new vaginal contraceptive in the form of a film containing the spermicide, polyoxyethylene nonylphenyl ether (C-Film) was put into clinical trials. To evaluate spermicidal activity of C-Film, we performed an in-vitro test. After one minute, no motile sperm could be seen in C-Film solution,

diluted 32 times by 5% glucose solution. Exactly when contacting with C-Film solution, diluted 8 times, the sperm stopped to move. C-Film was used by 168 women for 1 year and 6 months from December 1977 to May 1979 over a total period of 2161 months. Only one pregnancy occurred, thus giving a pregnancy rate of 0.56 per hundred woman-years. During the use of C-Film, 16 cases (9.5%) complained about an increase of vaginal discharge, 8 cases (4.8%) felt unfamiliar with the insertion and 7 cases (4.2%) complained about unusual feelings caused by the presence of C-Film. Nine cases (5.4%) stopped using C-Film because of an irritation (3 cases), troublesome use (2 cases), increase of vaginal discharge, burning sensation, pregnancy and an unknown reason. No significant changes were observed in the vaginal bacteriology, cervical cytology, liver function and renal function. The study indicates that C-Film is very effective, well tolerated and has low incidence of side effects.

(受付: 昭和54年12月17日)

習慣性流産および周産期胎児死亡既往例に対 するヨードレシチン（ヨウレチン錠）療法

Lecithin-Bound Iodine (LBI) Treatment
for Habitual Abortion

慶応大学医学部産婦人科教室

春日 義生 中村 幸雄 檜垣 敬二
Yoshio KASUGA Yukio NAKAMURA Keiji HIGAKI

小林 俊文 飯塚 理八
Toshifumi KOBAYASHI Rihachi IIZUKA

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

足利赤十字病院産婦人科

黒川 博厚 赤塚 正純
Hiroatsu KUROKAWA Masazumi AKATSUKA

泉 康史 杉村 和男
Yasushi IZUMI Kazuo SUGIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Ashikaga Red Cross Hospital

習慣性流産および原因不明の周産期胎児死亡に対する治療の一環として、ヨードレシチン内服（ヨウレチン錠150～300 μ g、最短4週間、最長20週間）によるヨード微量療法を試み、次の結果を得た。

1. 習慣性流産について

ヨウレチン投与群26例中、正期産（含、帝切）24例、早産による周産期死亡1例、流産1例：生児獲得率92%。

対照群16例中、正期産12例、流産4例：生児獲得率75%。

2. 周産期死亡既往例について

投与群4例中、正期産4例

対照群4例中、正期産3例、流産1例

3. これらの児には異常を認めなかった。

新生児 TSH スクリーニング（途中から導入したため12例）も異常を認めなかった。

4. 母体血中トリオソルブ、サイロキシンを測定した16例はいずれも正常域内であった。

I. 結 言

不育症すなわち習慣性流産、周産期胎児死反復の患者は、挙児希望患者のおよそ20%におよぶ臨床的に重要

な診療対象である。その原因は多元的であり、子宮形態異常、頸管不全症に対しては、手術療法がほぼ満足すべき成績をあげている。反復性初期流産に対しては絨毛性ゴナドトロピン（HCG）による黄体機能賦活療法が、め

ざましく登場したもののその有効性に関しては、疑問があり未だ確実な治療法はなく、従来よりの安静療法にたよらざるを得ない。また、妊娠中期以降の反復性胎児死亡に関しても、血液型不適合因子や内分泌、代謝性疾患・両親の染色体異常の検索を加えても原因を究明し得ない症例がほとんどであり、治療対策は全くないのが現状である。

このような原因不明の周産期死亡を予防する目的でヨードレシチン（ヨウレチン錠）による沃素微量療法が有効であるという関口¹⁾の興味ある報告に接し、我々はその追試に加え、習慣性流産をもヨードレシチン療法の適応として検討を試みた。一部症例については、甲状腺機能・血中ゴナドトロピン値・血中ステロイドホルモン値の動態についても検索した。

本編では、その臨床成績を中心として、ヨードレシチンの作用機序に関する考察を述べたい。

II. 対 象

対象は、1976年6月以降栃木県足利赤十字病院産婦人科で2回以上の流早産既往をもつため入院安静療法を行なった全症例、および慶応大学病院産婦人科において無作為に抽出した症例である。また、原因不明の周産期子宮内胎児死亡既往をもつ症例をも対象とした。

対照として、ヨードレシチン療法導入前の1974～1975年の2年間の足利赤十字病院における不妊症・不育症に関し集計したものが表1である。

表 1 不育症の診療統計
(足利赤十字病院産婦人科：1974～1975年)

外 来 新 患 数	6,500例
分 娩 数	2,100例
不妊不育症総数	293例
不育症総数	50例
既往流産 2回例	25例
〃 3回例	15例
〃 4回例	6例
〃 5回以上例	4例

人口約16万人の一地方都市における唯一のセンターホスピタルという立地条件から、かなりの普遍性があると考えられるが、不妊症不育症をあわせた児希望新患数は293名で外来新患数の約5%をしめ、同期間の分娩数と比較すると約14%の比率となっている。

近年では、不育症・習慣性流産を3回以上の流（早死）産と定義するよりは、むしろ早期からの十分な検索、治療の必要性が強調され、2回連続の流産をも習慣性流産として取扱う傾向にある²⁾。図1にみられるよう

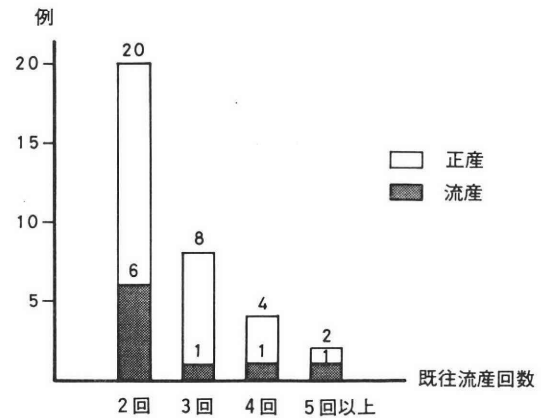


図 1 不育症患者妊娠時の転帰

表 2 不育症50例の分析ならびに治療成績

I 子宮形態異常	症例数(妊娠/正産/流産)			
a) 双角・弓状子宮	4 (2/ 2/ 0)			
b) 子宮筋腫・腺筋症	5 (3/ 0/ 3)			
c) 子宮内腔不整	1 (1/ 1/ 0)			
	10例中	6妊	3産	3流
II 中期流産反復型				
a) 原発性	5 (5/ 3/ 2)			
b) 続発性(経産例)	4 (4/ 4/ 0)			
	9例中	9妊	7産	2流
III 初期・中期混合型				
a) 原発性	5 (2/ 1/ 1)			
b) 続発性(経産例)	4 (3/ 2/ 1)			
	9例中	5妊	3産	2流
IV 初期流産反復型				
a) 原発性	7 (6/ 6/ 0)			
b) 続発性(経産例)	9 (4/ 3/ 1)			
	16例中	10妊	9産	1流
V 中・後期胎児死亡型				
	6例中	4妊	3産	1流
総 計	50例中	34妊	25産	9流

に、既往2回流産例の次回妊娠時の流産率が30%（6例/20例）と高率である点からみても、2回連続流産例をも不育症として取扱うことは妥当と思われ、これらの症例をも対象に含め本研究を行なった。

表2、および図2では、ヨードレシチン導入前の50症例を、子宮形態異常の有無、流産時期、周産期胎児死亡の有無という観点から大別し検討した。双角子宮の2例は、Straßmann手術後いずれも健常児を得ている。子宮筋腫に起因すると思われる不育症例はいずれもいわゆる筋腫子宮または腺筋症で、核出術の適応が見出せない

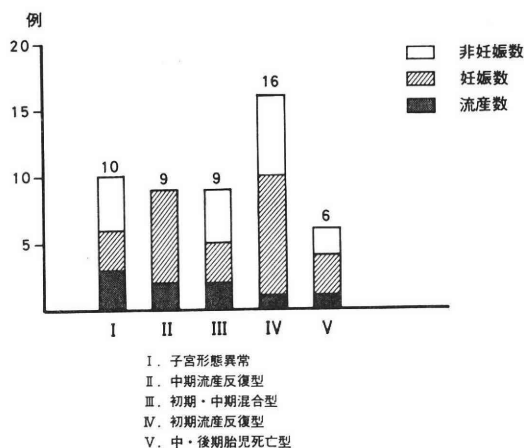


図2 不育症治療成績

まま妊娠成立したものの、いずれも妊娠初期より疼痛出血を来し、最長20週で、流産するに至った。

次に、中期流産反復型と分類したものは、いずれも典型的な頸管無力症で、マクドナルド、シロッカーのような頸管縫縮術により、9例中7例で生児を得ている。しかし次の初期・中期混合型には多元的な要因があると思われる、妊娠率・生児獲得率ともに大いに改善の余地の残されたグループといえよう。この点、次の初期流産反復型は、主として着床期要因が考えられ、入院安静療法により生児獲得率も高く妊娠中期以降の経過に異常を示さなかった。

中期・後期の子宮内胎児死亡例には、初期流産既往を有するものが1例あるが、周産期死亡の反復例は含まれておらず、その後の生児獲得率も比較的高率であった。

III. ヨードレシチン投与方法

ヨードレシチン錠剤として、ヨウレチン錠（第一薬品産業 K.K.）を用いた。ヨウレチン錠は、1錠にヨウ素 $50\mu\text{g}$ を含有するレシチン結合ヨウ素剤で、無機ヨウ素製剤に比し、安定度が高く服用が容易で、胃腸障害、ヨウ素疹等の副作用もほとんどみられない。投与量の設定にあたっては、健康人一日当り、平均摂取量 $200\mu\text{g}$ 、尿中排泄 $150\mu\text{g}$ 、尿中排泄 $50\mu\text{g}$ であるという柳³⁾の報告およびヨウレチン服用後の血中、尿中、尿中ヨード代謝に関する池田・長滝らの報告⁴⁾を参考として、投薬開始当初の4週間は $300\mu\text{g}/\text{日}$ 、その後長期維持する場合は $150\mu\text{g}/\text{日}$ とし、3回に分けて食後30分に内服させた。

胎児への影響については、催奇形性に関しては、動物実験において十分な追跡がなされており、安全と思われる⁵⁾。さらに、妊娠中のヨウ素過剰摂取により、胎児甲状腺腫や機能低下を惹起するのではないかと議論もあるが、これは $10\sim 100\text{mg}/\text{日}$ の大量投与時にみられたも

のであり、 0.3mg という代謝範囲内の投与には問題ないと考えている。

さらに、この点について、1977年11月以降新生児代謝疾患スクリーニングを全例実施してきたが、本剤導入後の12例全例とも TSH の異常は認めなかった。

他剤との併用で特に禁忌となるものはなく症例、時期に応じて、HCG $10,000$ 単位筋注、ズファジラン錠内服を、本剤導入前の2年間（対照期間）と全く同様の適応基準に応じて併用を行なった。

IV. 治療成績

ヨードレシチン療法を行なった30例を、表3に示した。

症例1～17は原発性の、症例18～26は経産のそれぞれ習慣性流産の症例であり、症例27～30は妊娠中期、後期の子宮内胎児死亡の症例である。甲状腺機能検査としては、トリオソルブ（標準値： $24\sim 40\%$ ）、サイロキシン（ T_4 、標準値 $5.0\sim 13.7\mu\text{g}/\text{dl}$ ）を検索した16例はいずれも正常範囲内の値を示した。30例中28例で満期産による健常児を得たが、1症例では、妊娠29週の時点で胎盤辺縁剥離により、出血 1600ml におよんだため帝王切開を行ない 1120g の未熟児を得たものの、2日後呼吸障害症候群にて、死亡するに至った。さらに1例は、1回の早産をはさんで5回の初期流産反復例であり、9週になつて来院したため直ちに入院安静、HCG 注射、ヨウレチン服用を開始したが、ドップラー、超音波スキャンで胎児生存を確認するに至らず稽留流産に終つた。これら2例の不成功例については、妊娠前より妊娠全経過にわたるヨウレチン投与も考慮中である。

ヨウレチン治療の30例と、ヨウレチン導入前の対照例19例（表2、III+IV、V）を比較したのが、表4である。各項目とも、未だ十分な症例数に達していないため推計学的有意差は証明されないが、対照群の生児獲得率79%に対して、ヨウ素レシチン療法群は、習慣性流産については $24/26$ (92%)、全症例平均では、 $28/30$ (93%) と十分期待のもてる結果を示しており、今後さらに本療法を継続してゆく方針である。

また、妊娠初期の血中 HCG、エストラジオール、プロゲステロンの経日測定を試みたのが図3である。これらの症例はいずれもその後良好な経過をたどった症例であり、特記すべき変化はみられなかった。

V. 考察

習慣性流産と甲状腺機能異常との関連については、従来多くの研究が行なわれてきた。田中⁶⁾は、ホルモン異常性習慣性流産についての総説で、非妊娠基礎代謝率測

表 3 ヨウレチン治療症例

症例	年齢	既往妊娠	服用 開始	服用 期間	量	分 娩	性別	体 重	Apgar score	T ³	T ⁴
1	25	Ab×2	5W	6W	300γ	NG 39W	♂	3020	9		10.4
2	24	Ab×2	5W	6W	300γ	NG 37W	♂	3330	9		
3	25	Ab×2	9W	4W	300γ	NG 39W	♂	3460	9	27.4	12.8
4	23	Ab×3	5W	8W	300γ	NG 40W	♀	3410	9	36.6	10.9
5	28	Ab×2	5W	4W	200γ	NG 40W	♂	2400	9		
6	26	Ab×2	5W	6W	300γ	NG 40W	♀	3220	9	46.4	9.0
7	27	Ab×2 外妊×1	6W	6W	100γ	NG 40W	♀	2980	9		13.4
8	21	Ab×2	7W	8W	200γ	NG 40W	♀	2720	9	26.8 11.4	2.8 11.7
9	29	Ab×2	5W	8W	300γ	NG 38W	♀	2800	9		
10	25	Ab×2	5W	8W	300γ	NG 39W	♀	3660	9	30.8	
11	33	Ab×2	7W	8W	300γ	NG 38W	♀	2630	9	26.2	8.0
12	39	Ab×2	5W	4W	300γ	帝切39W	♂	3800	9		
13	31	Ab×5	7W	7W	300γ	NG 38W	♂	3000	9		
14	28	Ab×3	6W	8W	300γ	帝切28W		1120	2日後死亡	27.4	11.3
15	32	Ab×6	8W	4W	300γ	流産12W				33.6	7.5
16	31	Ab×3	5W	9W	300γ	NG 40W		不明			
17	27	Ab×2	6W	14W	300γ	帝切39W	♂	3400			
18	28	NG×1 Ab×4	6W	6W	300γ	NG 38W	♀	3480	9	32.7	5.8
19	32	NG×1 Ab×4	6W	6W	300γ	NG 38W	♂	3360	9		
20	28	NG×1 Ab×3	5W	6W	300γ	NG 39W	♂	3520	9	41.7	8.2
21	27	NG×1 Ab×2	6W	6W	300γ	NG 39W	♂	3700	9		
22	28	NG×1 Ab×2	5W	14W	300γ	NG 39W	♀	3500	9		
23	27	NG×1 Ab×2	9W	12W	150γ	NG 40W	♂	2850	9	32.0	5.2
24	27	NG×1 Ab×2	8W	6W	150γ	NG 39W	♀	3420	9	41.6	6.7
25	31	NG×1 Ab×3	9W	11W	150γ	NG 40W	♀	3200	8		
26	33	NG×1 Ab×2	10W	10W	300γ	NG 40W	♀	3350	9		
27	27	32W520 g	20W	12W	150γ	NG 39W	♀	2640	9		
28	27	19W	7W	14W	150γ	NG 38W	♂	3290	9		
29	32	22W 14W	13W	20W	150γ	NG 38W	♂	2780	8	30.8	8.9
30	27	24W1310 g	6W	8W	150γ	NG 39W	♀	2700	8	27.4	9.2

定, ¹³¹I 摂取率測定より, 習慣性流産患者26名中, 機能亢進2名, 低下2名を認めている。松本⁷⁾も, ¹³¹I 摂取率測定で, 26例中5例の低下をみたと報告しており, いずれも習慣性流産の約15%に甲状腺機能の異常を認めている。97例の習慣性流産患者に PBI による検索を行なった加藤⁸⁾は, 3例に甲状腺機能亢進症を認めたことを報告している。さらには, 甲状腺機能亢進症を除いた

習慣性流産妊婦でも, 切迫流産徴候発現時の PBI 値は予後良好群であつても, 正常妊娠経過時に比し, 明らかに低値を示し, 予後不良群ではこの傾向が一層顕著であり, また流産時の PBI 値では, 切迫流産徴候発現時よりも低く非妊時値に近似していたと報告している。

これらの観察から, 妊娠という内分泌環境の急激な変化のもとでは, 間脳一下垂体一甲状腺系に, さらに胎盤

表 4 ヨウレチン治療例と対照例の比較

I 習慣性流産（初期および初・中期混合型）				
a) 原発性				
投与群	17例	正期産	16例	
		早産	1例	
対照群	8例	正期産	7例	
		流産	1例	
b) 続発性（経産例）				
投与群	9例	正期産	8例	
		流産	1例	
対照群	7例	正期産	5例	
		流産	2例	
II 中・後期胎児死亡型				
投与群	4例	正期産	4例	
対照群	4例	正期産	3例	
		流産	1例	
合計				
投与群	30例	正期産	28例	
		早産	1例	
		流産	1例	
対照群	19例	正期産	15例	
		流産	4例	

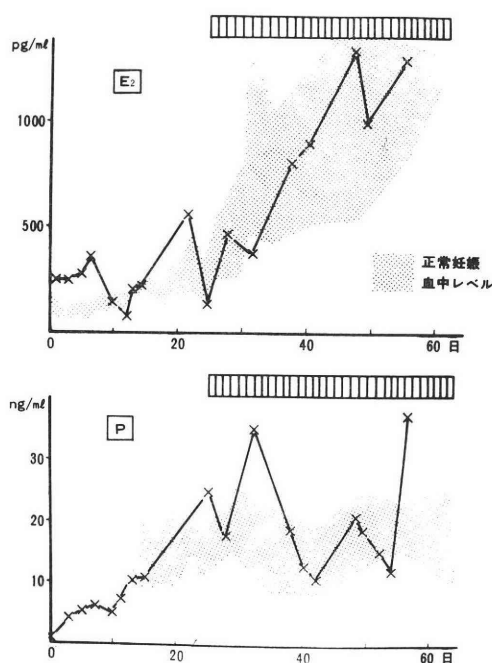


図3 ヨウレチン服用婦人における妊娠時血中エストラジオール及びプロゲステロン

一甲状腺系の複雑な影響が加算されるため、妊娠時のみに生ずる甲状腺ホルモン活性異常の存在が推察される。

一方、甲状腺機能異常患者における妊娠管理も、妊娠と甲状腺機能の関連を知るうえで重要な手がかりとなる

と思われる。百溪⁹⁾らはバセドウ病患者 506 妊娠例について、抗甲状腺剤治療中、治療後、外科的治療後の三群について集計し、それぞれの群の胎児損失率が、16%、12%、20%であったと報告している。また、望月¹⁰⁾は、甲状腺機能異常と妊娠について総説し、56,114 分娩に対して157例 (0.28%) の甲状腺疾患合併がみられたこと、その流産率8.3% (対照7.7%)、早産率8.9% (対照4.4%)、妊娠中毒症合併率22.3% (対照10.7%) であったことを報告している。

ヨウレチン錠によるヨウ素微量療法——というよりもむしろ1日代謝量200 μ gに相当する適量療法というべきだが——の作用機序としては、やはり上述の臨床的観察から推察されるように、潜在的甲状腺機能失調に対して何らかの好影響をもたらすものと考えたい。関口¹¹⁾も、妊娠中亢進している代謝機能の中心をなす甲状腺機能に、投与されたヨウ素が利用され、種々の面で母児に影響するものと推測しているが同感である。

ヨウ素には、このように甲状腺ホルモンを介しての効果の他に、直接の薬理作用も存在する。代表的なものとしては、小児喘息の治療と、眼科領域でのアレルギー性ブドウ膜炎に対する消炎効果があげられる。中島¹²⁾らは、小児気管支喘息に対する治療効果が70%にみられたことを報告し、ヨードレチンがモルモットの摘出気管支および腸管において、ヒスタミン、アセチルコリン、ブラディキニンおよびセロトニンに拮抗作用をもつこと、またその去タン作用は、NaI, KI を上回ることで、抗体産生を抑制する効果をもつことなどを報告している。大岡¹²⁾は、11例のアレルギー性ブドウ膜炎の臨床例においてヨードレチンにより全例に著明な消炎効果のみられたこと、家兎における実験的アレルギー性ブドウ膜炎、電撃性ブドウ膜炎いずれにおいても、デキサメサゾンに匹敵する消炎効果がみられたことを報告している。

副作用に関しては、喘息治療においては最大100 μ g/kgで6カ月～2年間の連続投与を、眼科症例でも20～40 μ g/kgで3～4週間の長期連用によつても、胃腸障害、薬疹、甲状腺機能への影響等はなかつたと報告されている。

稿を終るにあたり、ヨウレチン錠を提供下さった第一薬品産業 K.K. に深謝いたします。

(本稿の要旨は、第22回日本不妊学会総会(1977年、鹿児島)及び第24回日本不妊学会総会(1979年、札幌)において発表した)。

文 献

- 1) 関口次郎：周産期死亡の予防としてのヨウレチン，周産期医学，4：823，1974.
- 2) 野嶽幸雄，沢田喜彰：不妊症概論：現代産婦人科学大系 9 巻 3，中山書店，1970.
- 3) 柳金太郎：甲状腺機能とヨード代謝，医事新報，1939号25，1961.
- 4) 池田斉，長滝重信：ヨウレチン服用後の血中ヨード化合物および尿中，尿中ヨード排泄量，ホルモンと臨床，25，1977.
- 5) 伊藤隆太ほか：レシチン結合ヨードの催奇性有無の検討，東邦医学会雑誌，23，525，1976.
- 6) 田中良憲：ホルモン異常性習慣流早産の治療，産婦の実際，20，824，1971.
- 7) 松本裕太郎：習慣流早産に関する臨床的知見，不妊会誌，6，1，1961.
- 8) 加藤源蔵：習慣性流産患者における甲状腺機能の研究，名古屋市大医誌，22，58，1971.
- 9) 百溪尚子，伊藤国彦ほか：Childbearing age のパセドウ病患者の治療，日内分泌会誌，53，1148，1977.
- 10) 望月真人：甲状腺機能異常妊婦の臨床，臨婦産，32，116，1978.
- 11) 中島春美，伊藤隆太ほか：レシチン結合ヨードの小児喘息に対する効果と各種ヨード誘導体の作用機序の比較，東邦医会誌，21，67，1974.
- 12) 大岡良子，河本道次ほか：臨床眼科，25，1142，1971.

Lecithin-Bound Iodine (LBI) Treatment for Habitual Abortion Cases

Yoshio Kasuga*, Yukio Nakamura*, Keiji Higaki*, Toshifumi Kobayashi*, Rihachi Iizuka*, Hiroatsu Kurokawa, Masazumi Akatsuka, Yasushi Izumi, Kazuo Sugimura

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Department of Obstetrics and Gynecology, Ashikaga Red Cross Hospital

Lecithin-bound iodine (LBI) was applied to pregnant patients with histories of habitual abortions or perinatal deaths. Daily doses of 150-300γ LBI were administered orally to 26 patients after the 5th-9th week, and 16 cases were elected for control from the Department of Obstetrics and Gynecology, Ashikaga Red Cross Hospital.

In 16 control cases 4 fetal losses were observed (25%), while only 2 fetal losses were experienced in 26 LBI treated cases (8%). Moreover, by LBI treatment successful deliveries were accomplished in 4 patients with histories of perinatal deaths. In all the treated cases healthy babies without anomalies were delivered vaginally or caesarian sections. Maternal thyroid functions were comparable to those of untreated cases in this study.

(受付：昭和54年12月24日)

家兎子宮における Noradrenaline と血中 Progesterone および Monoamine Oxidase との相互関係について

Correlation between Noradrenaline Content of the
Rabbit Uterus and Serum Levels of Progesterone
and Monoamine Oxidase

東邦大学医学部産婦人科学教室

斉 藤 真 一

Shinichi SAITO

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

産業医学総合研究所

守 和 子

Kazuko MORI

Department of Industrial Physiology, National
Institute of Industrial Health

家兎の子宮 noradrenaline と血中 progesterone および MAO 活性の推移と三者間の相互関係を検討した。

非妊娠時の子宮 noradrenaline は $0.26 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ wet tissue であった。子宮 noradrenaline は交尾後14日目までは顕著な変動はなく非妊娠時とほぼ同様のレベルを維持している。29日目になると noradrenaline は急激に低下し、非妊娠時の約 $1/30$ の微量になった ($P < 0.01$)。

血中の progesterone は妊娠の経過とともに漸増し、交尾後29日目には非妊娠時の約15倍増加した。

血中 MAO 活性は交尾後10時間目から増加して3日目にピークに達し、以後漸減した。29日目に MAO 活性は最も減少し、非妊娠時に比し有意の低値を示した ($P < 0.01$)。

子宮 noradrenaline と血中 progesterone および MAO 活性の両者間にはそれぞれ強い相関が認められた。血中 progesterone と MAO 活性の両者間には軽度の相関しか認められない。

このように子宮 noradrenaline は分娩前24時間周辺で著明な低値を維持する。このことは sympathetic nervous system の減弱を意味し、その活動の低下は子宮収縮反応と密接に関係し、その noradrenalin の変化は種々のホルモンにより影響されることが示唆された。

結 言

ヒト noradrenaline の性周期にともなう尿中での変化は排卵後に増加し¹⁾、この noradrenaline の変化は排卵との関係を示唆している。

産科領域においても、分娩のメカニズムを解明するにあたって catecholamine よりのアプローチが注目されるようになってきた。分娩自体は生理的現象であるとはいえ、母体に大きな stress を加え、catecholamine の分泌状態に影響をおよぼすものと予測され、妊娠中毒

症、遷延分娩あるいは異常陣痛時の子宮収縮と catecholamine とはきわめて密接な関連性があると考えられる。また尿中 noradrenaline, adrenaline および vanillylmandelic acid の三者が平行して低値を示す際に陣痛が到来する可能性が強いとの仮説²⁾を考慮に入れる時、catecholamine と子宮運動との相互関係は興味深いものがある。

一方モノアミンの代謝酵素である MAO (Monoamine Oxidase) のラット視床下部における変化³⁾は noradrenaline と同様に排卵との因果関係を示唆している。また胎盤中の MAO 活性と妊娠の維持や胎盤機能との深い関係が指摘され⁴⁾、さらに血中 MAO 活性は無月経や更年期で変動し、その変化は estrogen や progesterone の動態との関連性が報告されている⁵⁾。

妊娠維持のための交感神経系の役割を、妊娠中の catecholamine, 特に子宮 noradrenaline の動態から検討し、さらに血中の progesterone および血中 MAO 活性との関連性を追求し、興味ある知見をえたので報告する。

方 法

1) 対象

3 kg 前後の日本在来白色家兎の子宮を使用した。非妊娠時および交尾後10時間、15時間、24時間、3日、7日、14日、29日目の子宮体部の約 200mg を catecholamine の測定を試料に供した。

2) 子宮 noradrenaline の測定

子宮 noradrenaline は前回と同様⁶⁾の高速液体クロマトグラフィーで測定した。概略は子宮を 0.4N 過塩素酸液中で homogenize し、この homogenate を 0°C, 12,000×g にて遠沈し、その上清に 7.5% EDTA を加え、さらに 4N および 1N アンモニア水で pH 5.5~6.0 にした。次に 2g の活性アルミナを加え 1N アンモニア水で pH 8.4 に調整した。このアルミナをカラムに移し、吸着された noradrenaline を 0.2N 酢酸で溶出した。その溶出液を高速液体クロマトグラフに注入し、自動的に noradrenaline を分析した。高速液体クロマ

トグラフィーの column は Zipax Scx (2.1mm×50 cm) を使用した。この方法による noradrenaline の回収率は 79% で、再現性も良好であつた。

3) 血清 progesterone の測定

末梢静脈血中の progesterone は前回と同様⁶⁾の方法で測定した。

4) 血清 MAO 活性の測定

MAO 活性はベンジルアミン誘導体を基質とする MAO-test Wako (和光純薬株式会社) を用いて測定した。単位は血清 1.0ml が 37°C, 1 時間で 1 μ mol の p-ベンズアルデヒド- α -ゾー β ナフトール を生成する時、1 単位 = 1 μ mol/ml/hr とした。

成 績

1) 血中 progesterone の動態

血清の progesterone は表 1 のように妊娠の経過とともに漸増し、交尾後 29 日目には非妊娠時の約 15 倍著増した。

2) 血中 MAO 活性の動態

血清の MAO 活性は表 1 に示した如く交尾後 10 時間目から軽度増加し、24 時間目と 3 日目にほぼ同レベルでピークに達し、以後 29 日目まで漸減した。ピーク時の MAO 活性は非妊娠時に比べて約 25% 増加し、14 日目の減少は約 12% であつた。MAO 活性は交尾後 29 日目に最も減少し、この時期のみ非妊娠時に比べて有意の低下を示し ($P < 0.01$)、その減少は非妊娠時の約 50% であつた。

3) 子宮 noradrenaline の動態 (表 1)

非妊娠時の子宮 noradrenaline の平均値は 0.26 ± 0.05 μ g/g wet tissue であつた。Noradrenaline は交尾後 15 時間目まで増加傾向を示し、約 30% 増加した。その後 14 日目までは妊娠の経過にともない noradrenaline は軽度ながら漸減するものの、非妊娠時とほぼ同様のレベルを維持している。交尾後 29 日目になると noradrenaline は測定不能まで急激に減少し、その平均値は 0.01 ± 0.00 μ g/g wet tissue と非妊娠時の約 $1/30$ の微量となり、非妊娠時に比べて有意の変化を示した ($P < 0.01$)。

表 1 家兎における Noradrenaline, Progesterone および MAO の変化

	非妊時	交尾後 10時間	15時間	24時間	3日	7日	14日	29日
子宮 Noradrenaline (μ g/g wet tissue)	0.26 ± 0.05	0.34 ± 0.06	0.36 ± 0.02	0.25 ± 0.05	0.23 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.01* ± 0.00
血清 Progesterone (ng/ml)	0.54 ± 0.04	1.06 ± 0.09	0.82 ± 0.10	2.13 ± 0.55	3.20 ± 0.49	6.26* ± 0.91	7.73* ± 1.40	8.34* ± 1.45
血清 MAO (activity)	74.72 ± 2.43	80.38 ± 2.33	86.12 ± 7.12	92.26 ± 7.66	92.68 ± 3.39	86.16 ± 4.27	65.44 ± 5.99	37.24* ± 1.68

* Significantly different from nonpregnant ($P < 0.01$) Mean $\pm$ S.E. n=5

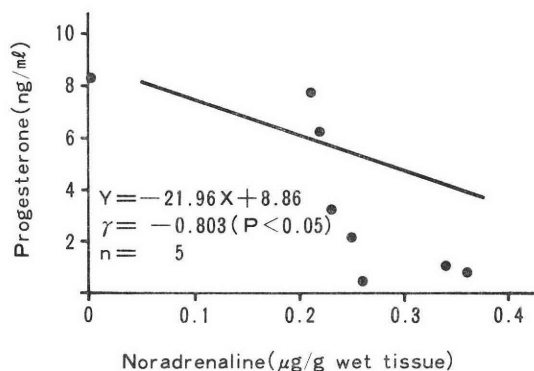


図1 子宮 Noradrenaline と血清 Progesterone の相関

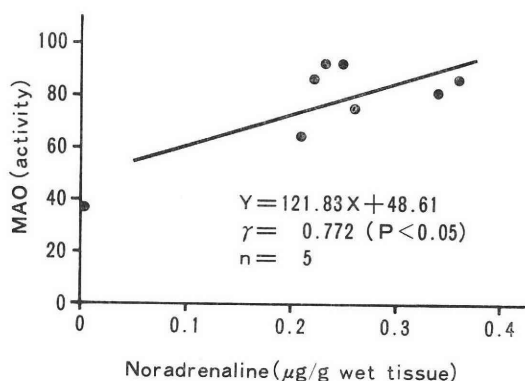


図2 子宮 Noradrenaline と血清 MAO の相関

子宮 noradrenaline (X) と血中 progesterone (Y) との相関係数は $r = -0.803$ ($p < 0.05$) で、両者間には有意の相関が認められ、回帰直線は $Y = -21.96X + 8.86$ をえた(図1). 子宮 noradrenaline (X) と血中 MAO (Y) との相関係数は $r = 0.772$ ($p < 0.05$) で、両者間には有意の相関が認められ、回帰直線は $Y = 121.83X + 48.61$ をえた(図2). 血中 progesterone と血中 MAO との相関係数は $r = -0.645$ ($P > 0.05$) で、軽度の相関しか認められない。

考 案

組織化学的にも生化学的にも女性生殖器官には adrenergic nerve の存在が確認され⁷⁾, catecholamine がそれらの器官の生理機能に対して重要な影響をおよぼすものと思われる。

我々は既報⁹⁾の如く、卵管においては排卵期に noradrenaline が特徴的に低下することを認め、卵が卵管を通過する際の卵管運動への noradrenaline の直接的な関与を明らかにした。このたびの排卵期の家兎子宮に

おいては卵管でみられたような noradrenaline の低下は認められず、着床期においても子宮 noradrenaline の動揺は認められなかった。しかし子宮 noradrenaline は一旦妊娠すると妊娠の進行と共に漸減し、分娩直前になって急激な低下をきたした。このことは子宮と卵管に対する noradrenaline の生理的役割が時期によつてずれがあり、子宮と noradrenaline は妊娠末期に密接な関係のあることを示唆している。

ヒト血中 progesterone は黄体期に増量するにもかかわらず、子宮 noradrenaline は卵泡期と黄体期の両時期の間で著明な差異はなく、性周期的には子宮 noradrenaline と血中 progesterone との間に相関は認められていない⁸⁾。しかし今回の子宮 noradrenaline は交尾後24時間目より低下傾向を開始し、その低下の発現と時期的にはほぼ一致して血中 progesterone は妊娠末期まで漸増し、子宮 noradrenaline と血中 progesterone の両者間に強い負の相関が認められた。したがって妊娠中の子宮 noradrenaline の変動は、妊娠によつて惹起される種々のホルモンの変化に左右される可能性の一端を示しているものと思われる。

一方アミンの不活性酵素である MAO は、ラット子宮ではほとんど変動しないが⁹⁾、肝では妊娠中期から末期まで低値を持続している¹⁰⁾。本実験においては、血中 MAO 活性は妊娠中期から低下し、妊娠末期の29日目に著しく低下した。この MAO 活性の低値の結果は妊娠中の catecholamine の生合成と代謝に重要な役割を果していると考えられる。妊娠末期に著増する corticoid¹¹⁾あるいは progesterone や estroren がこの MAO 活性の変動を生じさせる主要な調節因子となつていいる可能性が強いと思われる。副腎に存在する noradrenaline は極く微量であり、組織中の noradrenaline も血中 noradrenaline も adrenergic nerve terminals から大部分放出されている¹²⁾。妊娠中期からの血中 MAO 活性の低下に対応するように家兎尿中 noradrenaline¹³⁾は低下を始め、妊娠末期になると尿中 noradrenaline と子宮 noradrenaline の両者は著しく低値を維持し、そして子宮 noradrenaline と血中 MAO の両者間には強い正の相関が認められる。これらの事実には sympathetic nervous system の活動の減弱を意味し、その活動の低下は子宮収縮反応と密接に関係しているものと推察される。この子宮 noradrenaline の低下と子宮収縮との関係は、妊娠末期の妊婦に noradrenaline を投与すると¹⁴⁾、血中 noradrenaline は即座に増加して子宮平滑筋の収縮が増強され、noradrenaline の投与を中止すると、子宮収縮は迅速に消失するという報告からも裏付けされるところである。そしてこの収縮

反応は子宮平滑筋中に存在する α -receptor を介しての子宮自体における局所での反応であろうと考えられている¹⁴⁾。

いずれにせよ、このように特に分娩前24時間前後の子宮 noradrenaline と血中 progesterone および MAO との間には密接な相互関係が存在することが確認されたが、catecholamine と子宮収縮との詳細については今後一層の検討が必要であろう。

(本研究の要旨は第23回日本不妊学会総会において発表した)。

文 献

- 1) Zuspan, F. P., and Rao, P.: Thermogenic alterations in the woman. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118: 671, 1974.
- 2) 足立 昇: 分娩前後の尿中カテコールアミンの消長に関する研究, 日産婦誌, 16: 821, 1964.
- 3) Kamberi, I. A., and Kobayashi, Y.: Monoamine oxidase activity in the hypothalamus and various other brain areas and in some endocrine glands of the rat during the estrus cycle. *J. Neurochem.* 17: 261, 1970.
- 4) 藤巻達男: Monoamine Oxdase に関する研究, 日産婦誌, 21: 739, 1969.
- 5) Klaiber, E. L., Kobayashi, Y., Broverman, D. M., and Hall, F.: Plasma monoamine oxidase activity in regularly menstruating women and in amenorrheic women receiving cyclic treatment with estrogens and a progestin. *J. Clin. Endocr.* 33: 630, 1971.
- 6) 斉藤真一, 守和子: 家兎卵管組織における Catecholamine の推移について, 日不妊会誌, 24: 70, 1979.
- 7) Owman, Ch., Rosengren, E., and Sjöberg, N.-O.: Adrenergic innervation of the human female reproductive organs: A histochemical and chemical investigation. *Obstet. Gynec.* 30: 763, 1967.
- 8) Dujovne, A. R., Laborde, N.P., Carril, L. M., Cheviakoff, S., Pedroza, E., and Rosner, J. M.: Correlation between catecholamine content of the human Fallopian tube and the uterus and plasma levels of estradiol and progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124: 229, 1976.
- 9) Wurtman, R. J., Axelrod, J., and Potter, L. T.: The disposition of catecholamines in the rat uterus and the effect of drugs and hormones. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 144: 150, 1964.
- 10) Parvez, S., Parvez, S. H., and Youdim, M. B. H.: Variation in activity of monoamine metabolizing enzymes in rat liver during pregnancy. *Br. J. Pharmac.* 53: 241, 1975.
- 11) Baldwin, D. M., and Stabenfeldt, G. H.: Plasma levels of progesterone, cortisol, and corticosterone in the pregnant rabbit. *Biol. Reprod.* 10: 495, 1974.
- 12) Parvez, S., Gripos, D., and Parvez, H.: Depletion of adrenaline stores of adrenal gland and increased release of catecholamines in blood during the final stage of pregnancy and post partum in rabbits. *Hormone Res.* 5: 245, 1974.
- 13) Parvez, S., and Parvez, H.: Changes in evolution of free epinephrine, norepinephrine, and vanillylmandelic acid in the urine of rabbits during late pregnancy and parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124: 222, 1976.
- 14) Zuspan, F. P., Cibils, L. A. and Pose, S. V.: Myometrial and cardiovascular responses to alterations in plasma epinephrine and norepinephrine. *Am. J. Obstet.* 84: 841, 1962.

Correlation Between Noradrenaline Content of the Rabbit Uterus and Serum Levels of Progesterone and Monoamine Oxidase

Shinichi Saito

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

Kazuko Mori

Department of Industrial Physiology,
National Institute of Industrial Health

The content of noradrenaline in the uterus and serum levels of progesterone and MAO were studied throughout pregnancy in rabbits. Noradrenaline levels prior to mating averaged $0.26 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ wet tissue. Noradrenaline levels remained relatively constant throughout most of pregnancy. However, at 29 days of pregnancy noradrenaline in the uterus declined abruptly to 1/30 of control values. MAO increased to peak values at 3 days of pregnancy. Following this peak, levels declined throughout the remainder of pregnancy with the lowest values observed at 29 days of pregnancy. Progesterone rose immediately after mating and a gradual increase was observed throughout pregnancy. The noradrenaline content of the uterus correlated significantly with serum progesterone and MAO ($r = -0.803$ and 0.772 , respectively). These alterations in

昭和 55 年 4 月 1 日

齊藤真一・守 和子

(179) 79

noradrenaline around the end of gestation have
suggested as a consequence of variations in the
concentrations of different hormones and sympa-

thetic activity.

(受付：昭和54年12月11日)

子宮内膜症の保存療法 danazol 投与による組織変化

Effect of Danazol on the Human
Endometrium and Endometriosis.

東海大学医学部産婦人科

塩 塚 幸 彦 小 林 一 夫 林 茂 一 郎
Yukihiko SHIOTSUKA Kazuo KOBAYASHI Moichiro HAYASHI
林 茂 興 藤 井 明 和 見 常 多 喜 子
Shigeoki HAYASHI Akikazu FUJII Takiko KENJO

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

13例の子宮内膜症患者に danazol 400~600mg/day 8週から22週間の投与を行ない子宮内膜および一部の症例では子宮内膜症組織を採取し、光顕および電顕により組織変化の検索を行った。

Danazol 投与による組織変化は外性子宮内膜症で最も顕著であり、次いで子宮内膜に反応性変化が認められた。内性子宮内膜症では顕著な反応性変化は認められなかった。外性子宮内膜症では腺構造が崩解し間質細胞の配列の乱れ間質結合組織線維の断裂が認められ、電顕的には細胞壊死の所見が認められた。子宮内膜では腺細胞、間質細胞共に増殖期内膜とも分泌期内膜とも異なる特異な形態を示し danazol の内膜への直接作用によると考えられる。

18週間投与例の内膜間質に micro villi を有する細胞が認められ、他の10週投与例の内膜間質に ciliaを有する間質細胞が認められた。これら細胞が元来存在していたのか、または danazol の作用によるかは現時点では不明であり、今後の検討を要する。

結 言

子宮内膜症は子宮筋腫と共に日常臨床でしばしば認められる疾患であるが、挙児希望の婦人に本症が発症した場合には手術的に根治を計る事が出来ず、また本症が不妊、月経困難症の原因となる為その治療をいかに行うべきか困惑せざるを得ない、このような症例では従来 estrogen と progesterone の合剤を長期間投与する偽妊娠療法が施行されていたが、偽妊娠療法の悪心等の消化器症状や、GOT、GPT 値の上昇等の副作用がしばしば認められ、またその治療効果に関しては非常に効果的とは断じ難いようである。このようなことより最近本邦でも欧米で子宮内膜症の治療薬として用いられている 17 α -ethinyl testosterone の誘導体である danazol の使用が行われるようになって来ており、投与時における内

分泌動態に関しては報告がいくつか散見されるが^{1,2)}、danazol の内膜症組織への薬剤効果の判定には background の内分泌動態の検索のみでは不十分であり内膜症の組織変化の検索が行われねばならないと考えられる。

著者らは子宮内膜症の保存療法として danazol の400~600mg/day にて8週から最も長い例では22週間の投与を行った。投与終了時に子宮内膜組織、および一部の症例では子宮内膜症組織を採取し光顕および電顕により組織変化の検索を行ない興味ある結果を得たので報告する。

検索対象及び方法

検索対象：試験開腹、腹腔鏡検査、内診所見等より子宮内膜症と診断した13例を検索対象とし danazol 400~

表 1 検索対象

症 例	年齢	妊娠 回数	分娩 回数	流産 回数	Danazol 投与方法	備 考
1 E. S.	29	0	0	0	400mg/day×19週間 600mg/day×3 "	右付摘 (チョコレート嚢胞) 後投与開始
2 T. A.	32	0	0	0	400mg/day×16 " 600mg/day×2 "	腹腔鏡検査後投与開始 投与後妊娠→分娩
3 I. I.	38	5	3	2	400mg/day×9 " 600mg/day×1 "	投与後子宮摘出術施行
4 K. I.	37	2	0	2	400mg/day×6 " 600mg/day×3 "	投与後子宮摘出術施行
5 K. H.	40	3	0	3	400mg/day×12 " 600mg/day×8 "	腹腔鏡検査後投与開始 投与後子宮摘出術施行
6 E. Y.	36	0	0	0	400mg/day×10 " 600mg/day×2 "	腹腔鏡検査後投与開始 投与後試験開腹術施行
7 E. S.	32	1	0	1	400mg/day×6 " 600mg/day×16 "	双角子宮＋外性子宮内膜症
8 C. O.	40	0	0	0	600mg/day×8 "	肺子宮内膜症
9 K. H.	34	2	0	2	400mg/day×7 " 600mg/day×10 "	試験開腹術後投与開始
10 T. T.	28	0	0	0	400mg/day×8 " 600mg/day×8 "	右付摘 (チョコレート嚢胞) 後投与開始
11 M. S.	27	1	1	0	400mg/day×17 " 600mg/day×2 "	右付摘 (チョコレート嚢胞) 後投与開始
12 F-M.	29	0	0	0	400mg/day×10 " 600mg/day×8 "	腹腔鏡検査後投与開始
13 K. W.	27	0	0	0	400mg/day×11 " 600mg/day×5 "	腹腔鏡検査後投与開始

600mg/day の投与を 8 週から 22 週間施行後 probe aus または開腹手術により子宮内膜組織および内膜症組織の採取を行った。13 例中 3 例では子宮剥出を行ったが、これらの 3 例は月経障害が強い為内膜症の診断確定後手術施行までの期間 danazol の投与により月経発来を阻止した症例で 9 週より 10 週間の投与を行っている。

Danazol 投与時には、毎月 1 回末血、血沈、GOT、GPT、血液凝固機能検査を行ない、さらに来院時に毎回血圧測定、体重計測を行った。投与開始前に腔 smear 診を行っている。

検索方法：採取組織は光顕的には formalin または carnoy 氏液にて固定後 H. E 染色、Mallory 染色、Vangieson 染色、鍍銀染色、PAS 染色、MGP 染色、Alcianblue 染色を行った。電顕的には 2.5% glutaraldehyde および 1% OsO₄ の二重固定後 Epon 包埋し電顕資料を作製し JEM-100C 型電顕にて観察撮影を行った。

結 果

光顕所見 (1) 子宮内膜：danazol 投与により子宮内膜は薄くなり、内膜腺はほとんど蛇行を示さず腺管腔は狭小で腺上皮細胞は mitosis は全く認めない。核は類円形で偽重層はほとんど認めない。核下空胞等の分泌性

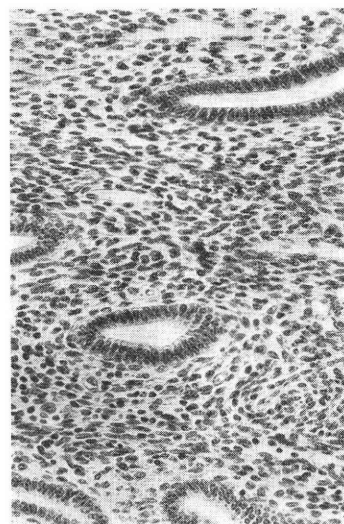


写真 1 danazol 400mg/day 18 週間
600mg/day 2 週間投与後の
子宮内膜組織

変化を示す所見は自験例では全く認められない。間質では浮腫は少なく、間質細胞は密に配列し mitosis は全く認めなかつた (写真 1)。

(2) 内性子宮内膜症：腺管は分岐し腺上皮細胞は一



写真2 danazol 400mg/day 6週間
600mg/day 3週間投与後の
内性子宮内膜症組織



写真3 danazol 400mg/day 9週間
600mg/day 1週間投与後の
外性子宮内膜症組織

部偽重層を呈するが mitosis は認められない。間質では浮腫は少なく間質細胞は密に配列している。腺細胞、間質細胞共に核は紡錘形より楕円形を呈している。内膜組織に比し内性子宮内膜症組織では danazol の効果はあまり顕らかではない(写真2)。

(3) 外性子宮内膜症: 外性子宮内膜症組織は大部分が necrose となっており腺構造を伴った内膜症組織を認める事はあまり多くないが、自験例は子宮漿膜面の内膜症組織で、表面は necrose となっており、腺の一部

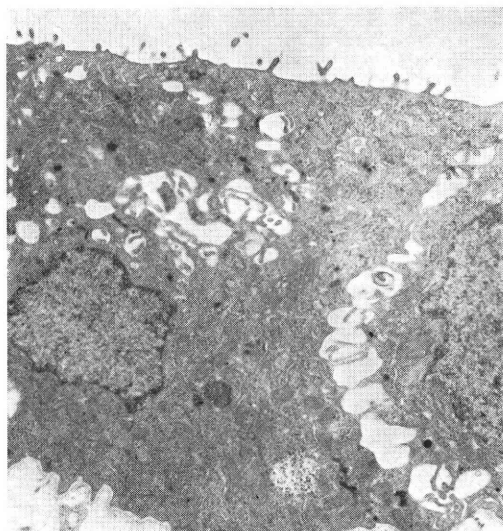


写真4 症例1の子宮内膜腺上皮細胞

は崩解し間質細胞の配列の乱れがあり間質結合組織線維の断裂が認められ danazol の効果と考えられる(写真3)。

電顕所見 (1) 子宮内膜: 子宮内膜腺上皮細胞は micro villi が減少し intra cellular space は拡大し、核はやや大型となり方形より類円形に近い不正形を示し核膜の凹凸がやや多く切れ込みも認められる。細胞内小器官は豊富で一部の細胞で ER の拡張が認められた。正常月経周期増殖期、分泌期のいずれとも異った形態であり danazol の効果によると考えられる(写真4)。

間質細胞は胞体は正常月経周期増殖期間質細胞に比較し大型であり核はやや大型で楕円形より不正形を呈し細胞内小器官では ER の拡張が認められた(写真5)。

(2) 内性子宮内膜症: 腺上皮細胞は intra cellular

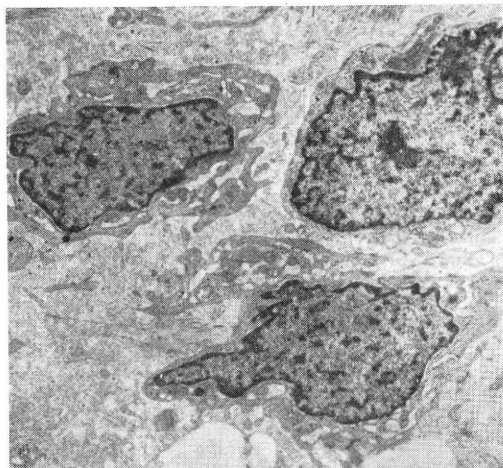


写真5 症例2の子宮内膜間質細胞

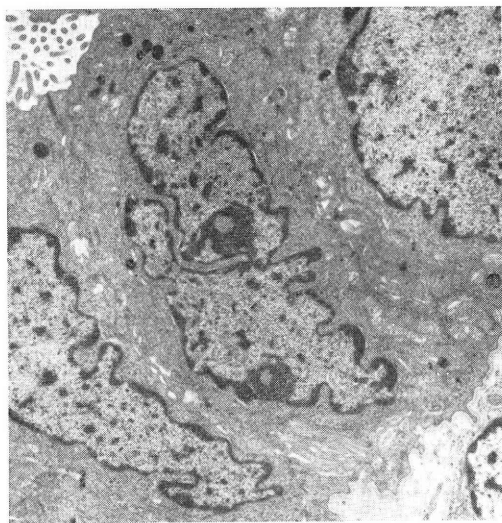


写真 6 症例 4 の内性子宮内膜症腺上皮細胞

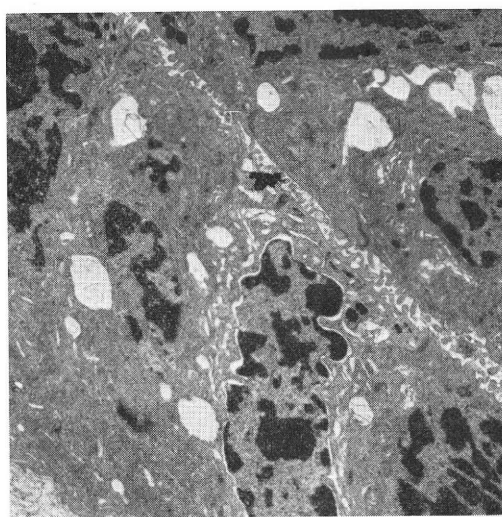


写真 8 症例 3 の外性子宮内膜症腺上皮細胞



写真 7 症例 4 の内性子宮内膜症間質細胞

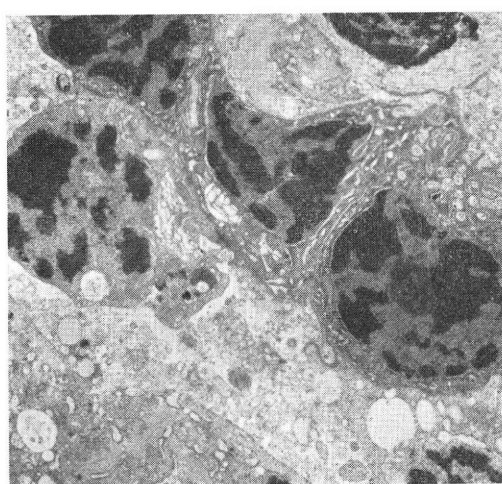


写真 9 症例 3 の外性子宮内膜症間質細胞

space の軽度拡大が認められるが核は紡錘形より楕円形で核膜の切込みやや多く大型の核小体が存在し、細胞内小器管も豊富で変性の所見は全く認められない (写真 6)。

間質細胞は胞体はやや大型で紡錘形より類円形の核と豊富な細胞内小器管が存在し細上皮細胞と同様に変性の所見は認められず、danazol は内性子宮内膜症にはあまり効果を示さないようである (写真 7)。

(4) 外性子宮内膜症：腺上皮細胞では一部に細胞融解が認められたが核は不正形で chromatin は凝集し perinuclear space は拡大し ER は腔胞状に拡張している (写真 8)。

間質細胞では核は不正形で chromatin の凝集像が認められ、核小体は認められず細胞内小器管では ER の

腔胞状拡張等変性所見が認められる。腺上皮細胞、間質細胞の変性所見は danazol の効果によると考えられる (写真 9)。

(4) 特殊所見：danazol 投与例の内膜間質に特異な形態を示す間質細胞が観察された。写真 10 に示す細胞は danazol 400mg/day, 16週間600mg/day 2週間投与例の子宮内膜間質に見られた細胞の電顕像であるが細胞膜の一部に microvilli 様構造が認められる。細胞周囲は内膜間質基質であり、またこの細胞が1カのみ存在し他細胞との desmosome 結合等は認めず腺上皮細胞とは考えられない。胞体内には lipid または lysosome 様構造が認められ micro villi 様構造と共に細胞の極性を示す如き形態が認められた。この様な micro villi 様構造が腺上皮細胞以外の細胞で認められたことは未だ報告がな

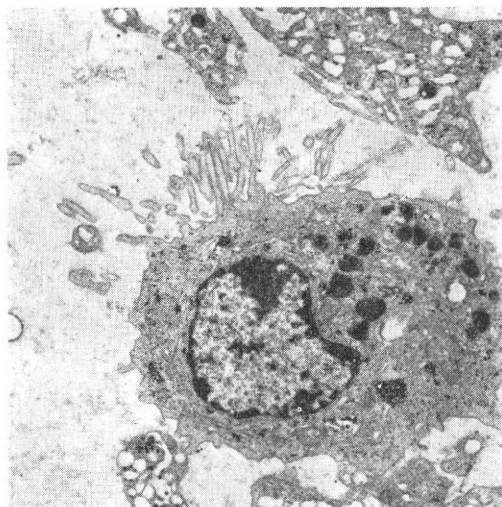


写真 10 症例2の子宮内膜間質細胞

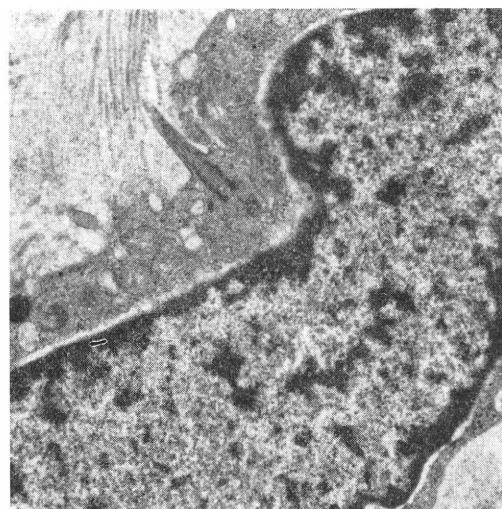


写真 11 症例3の子宮内膜間質細胞

く、極めて興味ある所見と考えられる(写真10)。

次に写真11に示す細胞では cilia が存在している。この細胞は写真9に示した症例とは別の danazol 400 mg/day 9週間、600mg/day 1週間投与を行つた症例の子宮内膜間質に見られた細胞で cilia 様構造が認められた(写真11)。

microvilli および cilia は共に腺上皮細胞に特有な構造で正常組織の間質細胞でこのような様造が観察された報告は無く、極めて興味ある所見である。

考 案

Danazol は抗 gonadotropin 作用により排卵を抑制し二次的に子宮内膜症組織の変性壊死を惹起させるとさ

れているが、Geenenblatt et al³⁾、Guillebaud, et al⁴⁾ が報告している danazol 400~800mg/day の投与による FSH, LH の mid-cycle surge の抑制効果に関しては他の報告者も認めるところであるが、投与時においても FSH, LH 値の低下は認められず、Guillebaud et al⁴⁾、Young et al⁵⁾ 等の報告では FSH, LH 値は卵胞期の値を維持したまじしばしば投与持続中に軽度の上昇を示す。Mid-cycle surge の抑制により排卵は起こらないが FSH, LH 値の低下が認められないのは danazol の抗 gonadotropin 作用に関していささか疑問が生じ、むしろ antiestrogenic 作用⁶⁾によるとも考えられる。

Estradiol 値に関しても卵胞期の値よりさして低値を示していないという報告があり^{1,7)}、血清中 estradiol 値が低下しないのに子宮内膜が danazol 投与により次第に萎縮した腔ヌメア診でも萎縮像を示す⁸⁾のは danazol の antiestrogenic 作用と子宮内膜、腔粘膜上皮への直接作用によると考えられる。自験例において子宮内膜上皮細胞は蛇行を示さず、管腔は狭小で増殖期初期の形態を示したが、一方腺上皮細胞核は増殖期内膜腺上皮細胞の紡錘形ではなく類円形より方形となり分泌期上皮細胞核に類似の形態を示したのは danazol の直接作用によると思われる。間質細胞では増殖期間質細胞に比較して胞体が大型であり核も類円形を呈し腺上皮細胞と同様に danazol の直接作用と考えられ、著者等は danazol は mid-cycle surge の抑制による排卵阻害という中枢作用のみでなく末梢の target organ への直接的な作用効果もあると考えている。

次に danazol の子宮内膜症組織への効果判定に関しては腹腔鏡による肉眼的観察や内膜症組織の組織学的変化の検索が必要であるが、danazol 投与時における組織学的検索を行つた報告は極めて少ない^{2,9)}。これらの報告も子宮内膜の組織変化についても述べているのみである。著者等は子宮内膜、内性子宮内膜症、外性子宮内膜症の danazol 投与時における組織変化を光顕、電顕により検索を行つたが各々 danazol に対する反応性が異っており、外性子宮内膜症が最も強い反応性を示した。ついで子宮内膜が反応性を示し danazol 投与による組織変化が認められたが内性子宮内膜症ではほとんど反応性が認められなかった。

内性子宮内膜症は子宮内膜基底層類似の組織性格を有するとされており、danazol に対する反応性が低いのはこの様な組織の性格に由来するのか、または内性子宮内膜症組織は分布血管が他組織に比較して少ない為¹⁰⁾、danazol の充分な量が達しえなかつたのか詳細は現段階では不明であるが、外性子宮内膜症および子宮内膜に比し最も組織変化が少かつた。danazol 投与時には、投与量、

表 2 Danazol 投与による組織変化

		子宮内膜	子宮内膜症		
			内 性	外 性	
光 顕 所 見	腺	腺の蛇行	—～±	+	—
		分岐像	—	+	—
		上皮細胞核の偽重層	—～±	+	—
		核分割像	—	—	—
		核下空胞	—	—	—
	間質	腺腔内分泌物	±	±	—
		基質の浮腫	±	—	—
		間質細胞の核分割像	—	—	—
		Alcian Blue 染色	全て間質基質に＋～±	腺腔内分泌物±	
		PAS 染色	腺腔内分泌物のみ±	その他の部位—	
電 顕 所 見	腺細胞	細胞間隙	拡大	軽度拡大	拡大
		microvilli	数減少, 変性	変化少ない	数減少, 変性
		核	楕円～不正形	楕円形～不正形	小型・核膜腔の拡大
		細胞内小器管	多い	大型の核小体存在	クロマチン凝集
			mitochondriaの変化	多い	mitochondriaの変化
	間質細胞	胞体	大型化	軽度腫大	縮小不正形
		核	楕円形	紡錘形	小型
		細胞内小器管	小胞体内腔拡大	大型・楕円～不正形	クロマチン凝集
				大型の核小体	空胞状の小胞体
				多い	

投与期間の問題と共に対象とする症例が内性子宮内膜症か外性子宮内膜症であるかの検討が行われるべきであろう。しかしながら、外性子宮内膜症を最も顕著な danazol の薬剤効果を示したのは、挙児希望の比較的若い年齢層では外性子宮内膜症が多いことを考慮すると本症の保存療法として danazol 投与を行うことは臨床的に十分な意義を有していると考えられる。

Danazol 投与例の子宮内膜間質に microvilli を有する細胞, cilia を有する細胞が認められたがこの様な細胞がもともと存在していたのか、または danazol の薬剤効果によるのかは現在どちらも判定し難く今後さらに症例を増し検討していきたい。

本論文の要旨は第24回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) 塩塚幸彦, 林茂興, 林茂一郎, 小林一夫, 見常多喜子, 藤井明和: 子宮内膜症への偽閉経療法, 日産婦神奈川地方部会誌投稿中。
- 2) 岡村隆: Danazol の女性内分泌機能におよぼす

影響, 日不妊誌, 24(3): 44, 1979.

- 3) Greenblatt, R. B., Dmowski, W. R., Mahesh, V. B., Scholer, H. F. L.: Clinical studies with an antigonadotropin-Danazol, Fertil. Steril. 22: 102, 1971.
- 4) Guillebaud, J., Fraser, I. S., Thorburn, G. D., Jenkin, G.: Endocrine effects of Danazol in menstruating women, J. Int. Med. Res. suppl (3): 57, 1977.
- 5) Young, M. D., Blackmore, W. P.: The use of Danazol in the management of endometriosis J. Int. Med. Res. 5, Supple (3): 86, 1977.
- 6) 柳沼 恣: 子宮内膜症の DANAZOL 療法, 産婦の治療, 38(5): 509, 1979.
- 7) Wood, G. P., Chung-hsiu Wu, F., Flckinger, G. L., Miknai, G.: Hormonal change associated with Danazol therapy, Obstet. Gynecol. 45: 302, 1975.
- 8) 蜂屋祥一, 塩塚幸彦, 吉川直人, 中島敏男: Microangiography による子宮体部血管の研究, (第2報), 日産婦関東連合地方部会報, 19: 102, 1973.

Effect of Danazol on the Human Endometrium and Endometriosis

**Yukihiko Shinotsuka, Kazuo Kobayashi,
Moichiro Hayashi, Shigeoki Hayashi,
Akikazu Fujii and Takiko Kenjo**

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

To 13 cases of endometriosis, 400 to 600 mg/day of danazol was administered for 8 to 22 weeks, and from some cases endometrium and endometriosis tissues were collected, to study the tissue change, using a light microscope and an electron microscope.

The tissue change by the danazol administration was the most remarkable in the endometriosis externa, and the reactive change in the endometrium was observed next. No apparent reactive change was observed in the endometriosis

interna. In the endometriosis externa, glands were structurally decomposed, and the disordered arrangement of stromal cells and the tear of reticulum fibers were observed. Furthermore, by an electron microscope, the stage of dead cells was observed. In the endometrium, both glandular cells and stromal cells showed peculiar forms different from those of the endometrium in the proliferative phase and of the endometrium in the secretory phase, and this is surmised to have been caused by the direct action of danazol to the endometrium. In 8-week administration cases, cells with micro villi in the stroma were observed, and in 10-week administration cases, stromal cells with cilia in the stroma were observed. Whether these cells had existed originally or were generated by the action of danazol is not known at present, and remains to be clarified by future studies.

(受付: 昭和54年12月6日)

SERUM PROGESTERONE AND ESTRADIOL-17B LEVELS IN A CASE OF SEVERE HYPERSTIMULATION SYNDROME WITH HMG-HCG

Toshinobu, TANAKA, Noriaki, SAKURAGI, Seiichiro, FUJIMOTO
and Kihyoe, ICHINOE
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,
Hokkaido University

Abstract: Clinical feature with serum progesterone and estradiol-17B levels in an iatrogenic case of severe ovarian hyperstimulation syndrome with human gonadotropins are presented. Severe hyperstimulation syndrome can be prevented by monitoring of daily levels of serum progesterone and estradiol-17B. Clinical signs and symptoms of the syndrome seem to be closely related to serum estradiol-17B levels before and after HCG injection.

Introduction

The regimen of human menopausal and chorionic gonadotropin is very effective for induction of ovulation. However, this therapy is sometimes complicated by a life-threatening severe hyperstimulation syndrome, which consists of ascites, pleural effusion and hypovolemia, accompanied by significant ovarian enlargement.

Many papers dealt with prevention and management of this disease have been published. But, there have been few reports which describe serial changes in serum progesterone and estradiol-17B levels in a patient with severe hyperstimulation syndrome. Aono et al.¹⁾ reported only retrospective levels of steroid hormones and gonadotropins.

The reason why, in this particular case, the iatrogenic disease did occur in spite of the daily monitoring of serum progesterone and estradiol-17B levels and the relationship between the levels of those hormones and clinical symptoms are discussed in this paper.

Case Report

A 25 year-old nulligravid married woman (Japanese) was seen for a chief complaint of primary sterility. Menarche occurred at 12

years of age and menses were always irregular. Five years ago, she had intramuscular injection of progesterone in oil, followed with one withdrawal bleeding. She was cycled on progesterone injections and experienced regular withdrawal bleeding.

After a normal semen analysis had been obtained from her husband, a preliminary series of laboratory tests were employed. Except for slightly small uterus, all other physical findings were negative. Mean serum luteinizing hormone (LH) was relatively high (28.5 mIU/ml) and mean follicular stimulating hormone (FSH) was in normal range (14.5 mIU/ml). Serum progesterone and estradiol-17B, and urinary levels of 17-ketosteroids and 17-hydroxysteroids were all within normal limits.

Withdrawal bleedings were induced with dydrogesterone (Duphaston, Daiichi Seiyaku, Co., Ltd.), 15 mg/day for 15 days. Basal body temperature (BBT) was flat. The patient was treated with clomiphene citrate for 3 cycles in doses up to 150 mg/day for 5 days followed by 10,000 international units (IU) of human chorionic gonadotropin (HCG; Pregnyl, Organon, Holland). The BBT pattern remained still monophasic. Although the diagnostic criteria²⁾ for polycystic ovarian disease (PCO) were satisfied in this patient

and we realized that the hyperstimulation syndrome might occur more frequently in PCO by the regimen of human gonadotropins³⁾, human menopausal gonadotropin (HMG; Humegon, Organon, Holland) therapy was tried to initiate on March 29, 1978, because she was extremely eager to conceive. Two ampules were given daily for 10 days. The changes of serum progesterone and estradiol-17B had gradually increased to 460 pg/ml on the 7th day of HMG therapy. On April 5, estradiol-17B level rose up abruptly, reaching 3900 pg/ml. On April 7, one day before HCG injection, progesterone and estradiol-17B levels were 3.5 ng/ml and 3000 pg/ml, respectively. One day later from the last injection of HMG (April 8), 5000 IU of HCG was consequently administered without knowing the increased levels of steroids (Fig. 1). Since then, the patient had begun to experience a slight discomfort from coughing and abdominal distensions. She was admitted to the hospital on April 12 with the abdomen minimally distended. There was a weight gain of 6 kg. Her hematocrit and hemoglobin were 44 vol % and 15.8 gm/100 ml, respectively. Serum electrolyte concentrations were within normal limits, as were the concentrations of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine.

On April 19, the patient became anxious and dyspneic with increasing abdominal distension. She was put on an absolute bed rest with a daily strict monitoring of body weight, vital signs and so forth. Her vital signs were as follows: blood pressure lying, between 110/70 and 140/80 mmHg; pulse, from 58 to 86/minutes; and body temperature, from 36.2 to 37.4°C. Table 1 shows the pertinent laboratory findings during her staying from April 19. Abdominal ultrasound evaluation on April 20, demonstrated bilateral ovarian cysts, both measuring 6.0 × 4.0 cm in size (Fig. 2). Chest X-ray demonstrated bilateral pleural effusions (Fig. 3, A).

Blood gas values were within normal limits. Furosemide (Lasix, Hoechst, Germany) for 6 days in doses of 40 mg/day and dextran (Macrodex, Pharmacia, USA) in intravenous doses of 500 ml/day for 3 days were administered in an effort to promote diuresis. A continual diuresis started promptly, and body

weight and abdominal girth decreased clearly on April 22 with marked symptomatic relief (Table 1 and Fig. 3). Serum sodium and potassium values, BUN levels, and creatinine

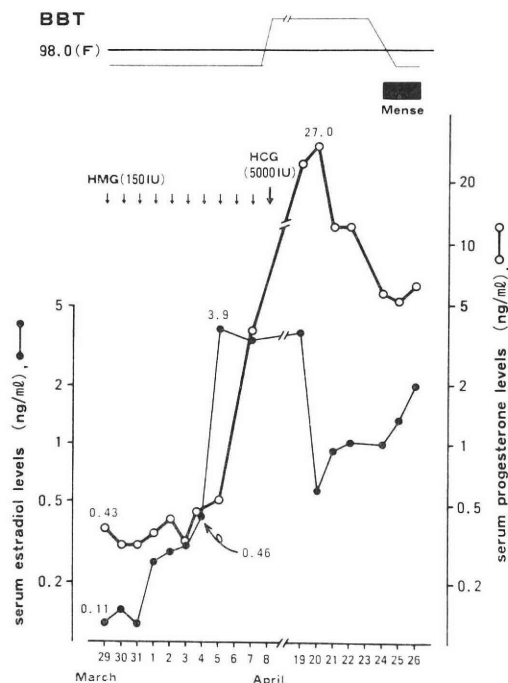


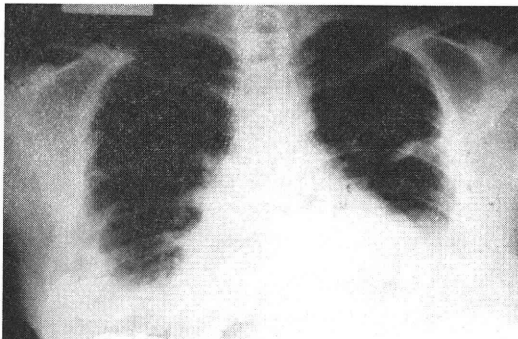
Figure 1. Serum estradiol-17B and progesterone levels during HMG-HCG therapy in a case with severe hyperstimulation syndrome.



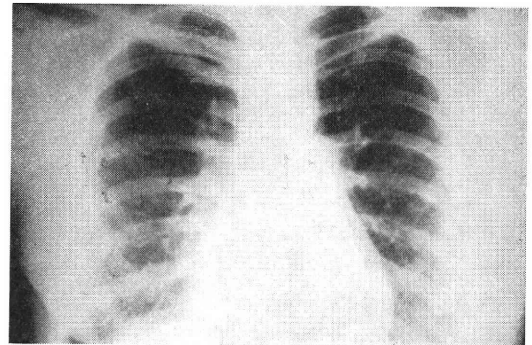
Figure 2. Ultrasonic tomogram taken on the 2nd day of hospitalization demonstrated two ovarian cysts.

Table 1. Laboratory findings

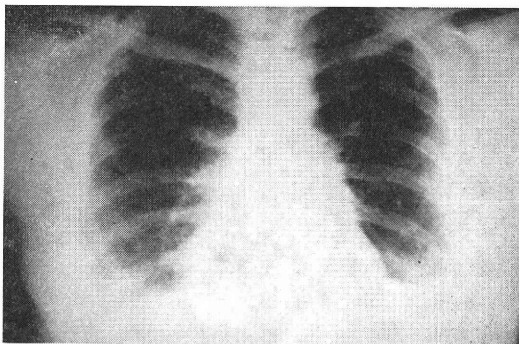
Date	April	19	20	21	22	23	24	25	26
Weight Kg		58.5	56.0	53.5	53.0	53.5	53.5	53.5	52.0
Abdominol girth cm		94.0			83.0			81.0	
Hematocrit %		31	34	38	37	34	33	34	33
Hemoglobin gm/100 ml		10.5	12.0	13.7	12.7		12.0	11.6	
Serum protein gm/100 ml			5.7	6.6	6.4		6.0		6.0
Urea nitrogen mg/100 ml			10	15	16		11	13	
Creatinine mg/100 ml			0.6	0.7			0.8	0.8	
Serum Na mE/L			139	139	138		137	139	
K mE/L			4.1	3.9	4.2		4.0	4.0	
Intake ml	500	500	500						
Output ml		2800	3000	2000	780	1600	1500	1400	



A



C



B

Figure 3. Chest X-ray, A was taken on the day of admission. B and C were taken on the 3rd and 5th day of hospitalization, respectively.

concentrations were constantly within normal limits during the treatment. In association with resolution of the ascites, the hematocrit and hemoglobin gradually declined to levels of 33–34 vol % and 11.0–13.0 gm/100 ml, respectively, and chest X-ray on April 24 demonstrated that pleural effusion had disappeared (Fig. 3, C).

On April 19, serum progesterone and estradiol-17B levels were 24.0 ng/ml and 3400

pg/ml, respectively. Estradiol-17B levels were almost constant during hospitalization. On the other hand, progesterone levels remained high in ranges of 13.0 to 27.0 ng/ml from April 19 to 22, but the level decreased on April 24 with the onset of menstruation. She discharged on April 27.

Discussion

Many cases of hyperstimulation syndromes by HMG-HCG therapy have been reported since initial case report by Neuwirth⁴⁾ in 1965. Almost all of the complications associated with HMG-HCG therapy are due to hyperstimulation. Rebau et al.⁵⁾ have classified hyperstimulation syndromes into four types. As Marshall⁶⁾ and Tsapoulis et al.⁷⁾ reported, severe form is very uncommon,

occurring in only about 0.5–1.5 per cent of patients receiving HMG-HCG. If cases of severe hyperstimulation syndrome followed with pregnancies are excluded, its incidence seems to become much lower. In a pregnant patient whose ovaries are restimulated by the emerging endogenous HCG production, the syndrome is apt to become severe⁸⁾. These uncommon severe hyperstimulation syndromes are iatrogenic diseases in most cases, as Shapiro et al.⁹⁾ indicated. Although the pathology of the ascites and hydrothorax associated with this disease is not yet well understood, there have been so many papers^{1, 4, 5, 9-13)} which describe it in detail and suggest its possible genesis. Few papers, however, have been reported in which serial changes of serum progesterone and estrogen levels in cases of severe forms are presented.

The elevated endogenous levels of LH in patients with PCO are in themselves steroidogenic and exogenous gonadotropins often produce an exaggerated response³⁾. The injection of 5000 IU of HCG seemed to aggravate the state of hyperstimulation in this case. After a total of 16 ampules given over 8 days, ovarian enlargement was detected and serum estradiol-17B level reached 3900 pg/ml. One day before HCG injection, serum level of progesterone as well as estradiol-17B was very high (progesterone; 3.5 ng/ml, estradiol-17B; 3000 pg/ml). These data mean that the patient was already in the early state of hyperstimulation 3–4 days prior to HCG injection.

The definite correlation between the levels of serum estrogen and clinical manifestations remains still unknown. In this case, on April 19, the serum estradiol-17B was as high as 3400 pg/ml and massive ascites and bilateral pleural effusions were obviously observed (Fig. 3, A), and the next day the level of this hormone decreased markedly with clear symptomatic relief (Fig. 1 and Fig. 3, C). So far as this patient is concerned, there seems to be a correlation between serum estrogen levels and symptoms of hyperstimulation.

It goes without saying that daily measurements of serum or urinary steroids are necessary for HMG-HCG therapy, as mentioned elsewhere¹⁴⁻¹⁶⁾. In the present case, as ac-

cording to the report of WHO¹⁷⁾ in 1973, HMG administration should have been ceased on the 7th day of HMG therapy when serum estradiol-17B and progesterone levels were 460 pg/ml and 0.49 ng/ml, respectively.

Shapiro et al.⁹⁾ related in their paper that although this iatrogenic disease should be virtually eliminated with monitoring of daily urinary estrogens, severe hyperstimulation may still occur as a result of laboratory error. We realized consequently that severe hyperstimulation might be prevented by an aid of monitoring serum estradiol-17B and progesterone daily and serially.

References

- 1) Aono, T., Shioji, T., Shoda, T., Sakane, O., Kinugasa, T., Miyake, A., Miyazaki, M., Karakawa, T. and Kurachi, K.: A study as to pathogenesis and management of ovarian hyperstimulation syndrome with clomid-HMG-HCG therapy. *Acta Obst Gynaec Jpn*, 27: 281, 1975. (Jpn)
- 2) Tanaka, T., Fujimoto, S. and Kutsuzawa, T.: The effect of ovarian wedge resection and incision on circulating gonadotropin in patients with polycystic ovarian disease. *Int. J. Fert.* 23: 93, 1978.
- 3) Raj, S. G., Berger, M. J., Grimes, E. M. and Taymor, M. L.: The use of gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.* 28: 1280, 1977.
- 4) Neuwirth, R. S., Turksoy, R. N. and Vande Wiele, R. L.: Acute Meigs' syndrome secondary to ovarian stimulation with human menopausal gonadotropins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 91: 977, 1965.
- 5) Rabau, E., David, A., Serr, D. M., Mashiach, S. and Lunenfeld, B.: Human menopausal gonadotropins for anovulation and fertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 98: 92, 1967.
- 6) Marshall, J. R.: Human menopausal gonadotropins. In Behrman, S. J. and Kistner, R. W. (Ed.), *Progress in Infertility* (Second Ed.), Boston: Little, Brown, 1975. P. 495.
- 7) Tsapoulis, A. D., Zourlas, P. A. and Cominos, A. C.: Observations on 320 infertile patients treated with human gonadotropins (human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin). *Fertil. Steril.* 29: 492, 1978.
- 8) Speroff, L., Glass, R. H. and Kase, N. G.: Induction of ovulation. In *Clinical Gynecology*

- logic Endocrinology and Infertility (Second Ed.), Baltimore: Williams & Wilkins, 1978. P. 375.
- 9) Shapiro, A. G., Thomas, T. and Epstein, M.: Management of hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 28: 237, 1977.
- 10) Engel, T., Jewelewicz, R., Dyrenfurth, I., Speroff, L. and Vande Wiele, R. L.: Ovarian hyperstimulation syndrome; report of a case with notes on pathogenesis and treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112: 1052, 1972.
- 11) Nwosu, U. C., Corson, S. T. and Bolognese, R. J.: Hyperstimulation and multiple side-effects of menotropin therapy; A case report. *J. Reprod. Med.* 12: 117, 1974.
- 12) Schenker, J. G. and Polishuk, W. Z.: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet. Gynecol.* 46: 23, 1975.
- 13) Gergely, R. Z., Paldi, E., Erlik, Y. and Makler, A.: Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine. *Obstet. Gynecol.* 47: 83, 1976.
- 14) Karman, K. S., Taymor, M. L. and Berger, M. L.: Estrogen monitoring and the prevention of ovarian hyperstimulation during gonadotropin therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115: 972, 1973.
- 15) Shaaban, M. M. and Kloppe, A.: A study on the monitoring of gonadotropin therapy by the assay of plasma oestradiol and progesterone. *J. Obstet. Gynecol. B. Commonw.* 80: 783, 1973.
- 16) Notation, A. D., Tagatz, G. E., Steffes, F. W. and Steffes, M. W.: Serum 17-estradiol; index of follicular maturation during gonadotropin therapy. *Obstet. Gynecol.* 51: 204, 1978.
- 17) WHO technical report series, No. 514: Agents stimulating gonadal function in the human. p. 11.

HMG-HCG 療法による severe hyperstimulation syndrome の一症例 —その血中ホルモン動態、および 臨床経過について—

田中俊誠, 桜木範明, 藤本征一郎, 一戸喜兵衛
(北海道大学医学部産婦人科学教室)

HMG-HCG 療法は重症無排卵症に対して最も有効な排卵誘発法である。その治療効果が大なる反面、過排卵による多胎妊娠、および卵巣過剰刺激の発現頻度が高い。

われわれは最近 iatrogenic と思われる severe hyperstimulation syndrome を経験した。連日、血中 estradiol (E_2), progesterone (P), および頸管粘液の性状により monitoring を施行していたが、血中 E_2 , および P がそれぞれ 3000 pg/ml, 3 ng/ml を越えた時点で HCG を注射してしまったことにより発症した。この症例におけるホルモン動態、および臨床経過について retrospective な検討を加えた結果、血中 E_2 , および P で連日 monitoring すれば、severe hyperstimulation syndrome は防止できるとの結論をえた。

なお、本症例は保存的療法施行後に、3回の HMG-HCG により排卵し、妊娠した。現在順調に経過している。

(受付: 昭和 55 年 1 月 22 日)

鶏プロラクチンの免疫学的性質

Immunological Properties of Chicken Prolactin

日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室

山 本 好 男* 中 條 誠 一

Yoshio YAMAMOTO Seiichi NAKAJO

Laboratory of Animal Reproduction, College of
Agriculture and Veterinary Medicine, Nihon University

日本大学農獣医学部家畜生理学教室

佐 久 間 勇 次

Yuzi SAKUMA

Laboratory of Veterinary Physiology, College of
Agriculture and Veterinary Medicine, Nihon University

ブロイラー下垂体前葉のディスク電気泳動の PRL 活性分画から得た溶出物を免疫抗原とし、雌家兎を用いて免疫血清を、さらに鶏アルブミンを用いて吸収抗血清を作製した。これらの抗血清を用いて、寒天ゲル内沈降反応、免疫電気泳動法およびディスク免疫電気泳動法による抗原性と抗ホルモン作用とについて検討した。

1. 寒天ゲル内沈降反応で鶏 PRL 免疫血清は、ホロホロ鳥、キジ、ハト、ウズラの各下垂体前葉粗抽出液との間に沈降線を形成したが、豚、家兎、ラットおよびマウスの下垂体前葉粗抽出液とは全く反応を示さず、哺乳動物由来の下垂体前葉ホルモン (PRL, GH, FSH, LH) の各純粋品との間にも沈降線の形成は認められなかった。

2. ディスク免疫電気泳動法では、ホロホロ鳥、キジ、ウズラ、ハトの下垂体前葉の泳動パターン中の最も速く移動するバンド付近に鶏 PRL 抗血清との沈降線が観察された。

3. 鶏 PRL 抗血清はハト嚙のうにおける鶏 PRL の生物学的作用を抑制した。

結 論

鶏のプロラクチン (PRL) の測定には生物学的検定法が広く用いられてきたが、最近に至り Hall ら (1975)¹⁾ および山本ら (1977)²⁾ によりディスク電気泳動法を用いる測定法が報告された。また Scanes ら (1975)³⁾ の、ブロイラーの下垂体 PRL の分離精製に基づく鶏 PRL の Radioimmunoassay (RIA) の可能性が、さら Scanes ら (1976)⁴⁾ により RIA による鶏 PRL 測定法が示され、また一般家禽の PRL の RIA による測定が報ぜら

れるに至った^{5,6)}。他方、哺乳動物の PRL に関する免疫学的研究においては⁷⁻¹⁰⁾、ウシ⁷⁾、ヒツジ⁸⁾ などの免疫血清は鶏下垂体前葉粗抽出物との間に交叉反応を示さず、哺乳動物 PRL と鶏 PRL との間には免疫学的差異が存在することを示す成績が報告されている。しかしながら鶏の PRL の免疫学的性質に関しては、未だ十分な解明をうるに至つてはいない。この論文は鶏 PRL の抗原性ならびにその免疫血清の血清学的性状を明らかにしようとしたものである。

材料ならびに方法

(1) 鶏 PRL 免疫血清の作製：食鶏処理場より入手したブロイラーの下垂体前葉 (約 8 g) を蒸留水を加えてホモジネイトとし、これを Davis (1964)¹¹⁾ の方法に

* 現所属：滋賀医科大学医学部法医学教室

Present address: Department of Forensic Medicine, School of Medicine, Shiga University of Medical Science

Table 1 Immunological interactions of pituitary extracts from some mammalian and avian species with antiserum to chicken prolactin

Pituitary	extracts	Pig	Mouse	Chicken	Quail	Pigeon
Reaction to antiserum	N.A.**	—	—	+	+	+
	A.	—	—	+	+	±

* A. : Antiserum absorbed with chicken albumin ** N.A. : Not absorbed

準じてディスク電気泳動を行った。未染色ゲルの PRL 活性を有する分画を切出し、0.005M のトリス緩衝液中でホモジナイズし、4°C で24時間抽出後、16000r.p.m. 4°C で30分間遠心分離し、上清を SephadexG-25 のカラムによってゲルろ過、透析後凍結乾燥した²⁾。得られた鶏 PRL 試料は、ハト嚙のう反応¹²⁾により生物学的活性を検定した後、免疫血清の作製に供した。

免疫動物には日本在来白色種の成熟雌家兎（体重 3.0 ~ 3.5kg）を用いた。鶏 PRL の15mg を生理的食塩水 1 ml に溶解し、等量の Freund's complete adjuvant (Difco) と混和して乳剤とし、下腿筋肉内と背部皮下の2カ所に注射した。注射は3日に1回、計10回続けて行い、その10日後に booster として鶏 PRL 10mg を 1 ml の生理的食塩水で溶解した溶液を耳静脈内に注射した。booster 注射後10日目に全血を採取し、血清を分離した後、-20°C の冷凍庫内に保存した。

(2) 抗血清の吸収：未吸収抗血清に鶏の血清アルブミンを加え、37°C 30分間加温後、約10時間冷蔵庫内に放置した後遠心分離（6000 r.p.m. 10分間）し、上清をとり吸収抗血清とした。吸収の際に使用した鶏アルブミンは次のような方法で作製した。すなわち、白色レグホーン系の成雌から採取した血清を、pH 7.0に調整した後、50%の冷エタノールを加え、遠心分離により沈澱を除いて得た上清を、さらに透析を行なつて凍結乾燥したもので、ディスク電気泳動法により単一のアルブミンバンドを示すことを確認したものである。

(3) 反応用抗原液：血清反応用の抗原として、下垂体前葉粗抽出液（Table 1）、下垂体前葉ホルモン溶液（Table 2）および各種血清（Table 3）を用いた。下垂体ホルモンは、PRL, GH, FSH および LH で、鶏 PRL は前述の方法により得られたものであり、牛の GH ならびに PRL は国内で入手した標準品（帝国臓器製薬 K.K.）であつたが、それら以外はすべて NIH の標準品を用い、いずれも生理的食塩水に溶解し、1 mg/ml および 5 mg/ml の濃度とした。また下垂体前葉粗抽出液は各種動物の下垂体前葉を生理的食塩水でホモジナイズし、遠心分離後の上清を用いた。抗原の濃度は 1 ml 当たり100または500mg 相当の抽出液とした。さらにディスク電気泳動時に PRL 分画以外の他の分画を

Table 2 Immunological diffusion reactions of anterior pituitary hormones to chicken prolactin antiserum

Materials	Reaction to antiserum	
	N.A.**	A.*
Bovine GH	—	—
Ovine GH	—	—
Bovine PRL	—	—
Ovine PRL	—	—
Rat PRL	—	—
Chicken PRL	+	+
Bovine FSH	—	—
Ovine FSH	—	—
Bovine LH	—	—
Ovine LH	—	—

* A. : Antiserum absorbed with chicken albumin

** N.A. : Not absorbed

Table 3 Immunological reactions of some mammalian and avian sera to chicken prolactin antiserum

Materials	Reaction to antiserum	
	N.A.**	A.*
Bovine albumin	—	—
Chicken albumin	+	—
Rat serum	—	—
Mouse serum	—	—
Chicken serum	+	—
Quail serum	+	—
Pigeon serum	+	—

* A. : Antiserum absorbed with chicken albumin

** N.A. : Not absorbed

も併せ用いた。

(4) 寒天ゲル内沈降反応：Ouchterlony¹³⁾の方法に従い、寒天板の中央孔に抗血清 0.1ml を、周囲の孔に抗原溶液 0.1ml を入れて室温下で観察した。

(5) 免疫電気泳動：Grabar¹⁴⁾の方法に準じ Special Noble Agar (Difco) を1.5%となるように pH 8.8の

トリスバルビタール緩衝液で溶解してガラス板 (10×10cm) 上に固まらせ、2 cm 間隔に溝をつくり、溝と溝の中間に直径 3 mm の孔をつくり抗原をおいた。泳動は、200V、室温下で行い、泳動終了後、抗血清を溝に加えて免疫反応を観察した。

(6) ディスク免疫電気泳動: Davis¹¹⁾の原法に従い試料を泳動した後、二分し、一方はアミドブラック溶液で染色・脱染色を行い、他方は2.6×7.6cmのスライドガラス上に置き、1.5% Agar を厚さ2 mm になるように固め、ゲルに平行に3 mm のところに溝を切る抗血清を加えて観察した。

(7) 鶏 PRL 免疫血清の抗ホルモン作用: 鶏 PRL 免疫血清が鶏 PRL の生物学的活性を阻止するか否かを、ハト嚙のうの局所反応¹²⁾で検討した。成熟ドバトの右側嚙のう部に鶏 PRL 1.6mg/ml に2 ml の正常家兎血清を加えたものを、また左側嚙のう部には鶏 PRL 1.6 mg/ml に2 ml の抗血清を加えたものを、0.1ml ずつ4日間嚙のう皮内に注射し、最終注射後24時間目に反応出現の有無を観察し、反応部の面積をプランメーターで計測した。なお注射液はいずれも鶏 PRL に家兎の正常血清または抗血清を加えた後37°C で1時間加温し、4°C で24時間放置したものを用いた。

実験結果

アルブミン吸収後の鶏 PRL 抗血清は、鶏 PRL 1 mg/ml に対して8倍希釈まで、また抗原希釈系においては10mg/ml まで、それぞれ沈降線の形成が認められた。

(1) Ouchterlony 法による抗血清の性状

未吸収あるいは吸収血清と各種前葉粗抽出液および前葉ホルモン溶液との間における抗原抗体反応の結果を、Table 1, Table 2 および Fig. 1 に示す。未吸収ならびに吸収抗血清は、豚、ラットおよびマウスの前葉粗抽出液との間に沈降線の形成を認めず、鶏、ホロホロ鳥、ウズラとは明瞭な反応性を示した。ハト前葉抽出液は未吸収抗血清と明瞭な沈降線を形成したが、吸収抗血清との間では沈降線は不明瞭であった。また標準ホルモン溶液との反応は、吸収ならびに未吸収の抗血清ともに、用いた哺乳動物由来のホルモン溶液との間に沈降線の形成は認められなかった (Table 2)。さらに各種血清との反応は、未吸収抗血清では鶏血清および鶏血清アルブミンとの間に沈降線の形成が認められたが吸収抗血清ではすべてにおいて沈降線の形成を示さなかった (Table 3)。

(2) 免疫電気泳動による抗血清の性状

未吸収抗血清と鶏前葉の各分画との反応を Fig 2 に

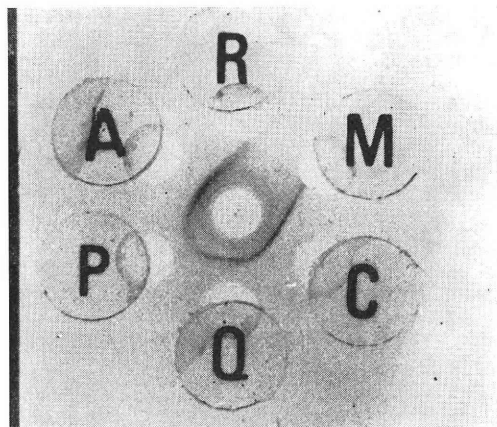


Fig. 1 Immunodiffusion in agar gel. Central well: chicken PRL antiserum. Peripheal wells: R; rat anterior pituitary extract (APE), M; mouse APE, C; chicken APE, Q; japanese quail APE, P; pigeon APE, A; chicken albumin

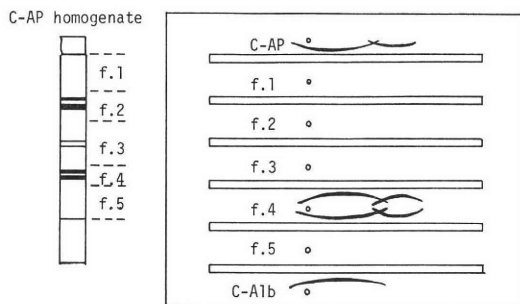


Fig. 2 Pattern of Disc Electrophoresis and Immuno-electrophoresis. C-AP: chicken anterior pituitary, C-Alb: chicken serum albumin

示した。前葉第4分画、すなわち2本のバンドを含み、また PRL の生物学的活性の認められた分画との間に2本の沈降線が認められ、そのうち1本は鶏血清アルブミンの沈降線と同一の位置にあつた。しかし吸収抗血清との反応においては、この後者の沈降線を認めることが出来なかつた。Fig. 3 は各種鳥類の前葉粗抽出液との反応を示したもので鶏 PRL 抗血清は、鶏、ホロホロ鳥、コウライキジ、ハト、ウズラとの間に沈降線の形成がみられ、共通抗原の存在が示されたが、豚、家兎、ラット、マウスとは沈降線を認めることが出来なかつた。

(3) ディスク免疫電気泳動による検討

ディスク電気泳動によって試料を泳動し、各バンドの部分との間の免疫反応を観察した。各種哺乳動物由来のホルモンおよび豚、家兎、ラット、マウスの各前葉粗

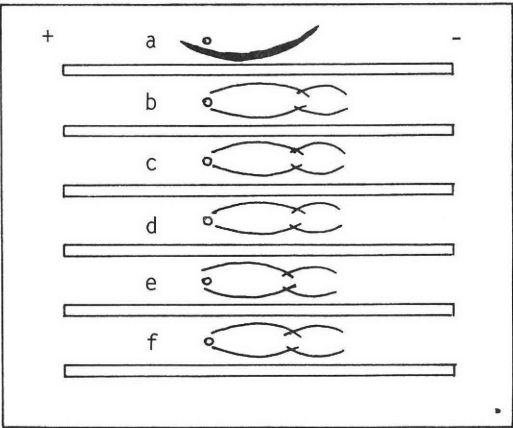


Fig. 3 Pattern of Immunoelectrophoresis. Well ; a : chicken albumin, b : chicken anterior pituitary (a. p.), c : guinea fowl a. p., d : ring neck pheasant a. p., c : guinea fowl a. p., d : ring neck pheasant a. p., e : japanese quail a. p., f : pigeon a. p., Trough ; chicken PRL antiserum

出液との間にはいずれも沈降線の形成は認められなかった。鳥類前葉粗抽出液との結果を模式的に Fig. 4 に示した。ホロホロ鳥、コウライキジ、ハト、ウズラのいずれにおいても最も速く移動するバンド付近に沈降線の形成が認められた。

(4) 抗血清の抗ホルモン作用

鶏 PRL 抗血清が、ハト嚔のう反応を抑制するか否かを調べた。その結果、鶏 PRL と抗血清を加えた側の反応面積は対照の鶏 PRL と正常血清を加えた側のそれに比べて、著しい減少を示し、2 例においては全く嚔のう肥厚反応を示さなかった (Table 4)。

考 察

本実験に用いた鶏 PRL 免疫抗原は、鶏前葉のディス

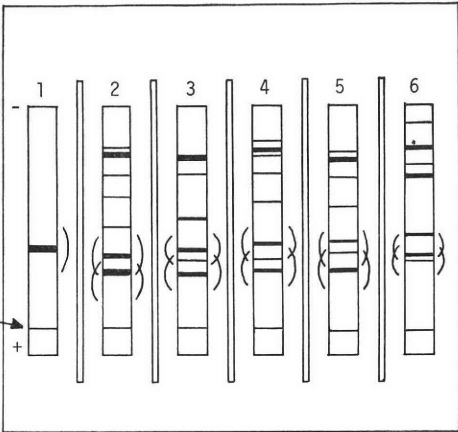


Fig. 4 Diagram of Disc Electrophoresis and Disc-immunoelectrophoresis. 1 : chicken albumin, 2 : chicken anterior pituitary (a.p.), 3 : guinea fowl a. p., 4 : ringneck pheasant a. p., 5 : japanese quail a. p., 6 : pigeon a. p., B F. : buffer front, Trough : chicken PRL antiserum

ク電気泳動法による PRL 分画を切出し抽出したもので²⁾。Scanes ら (1975)³⁾ の用いたものとはその抽出方法を異にしている。鶏前葉のディスク電気泳動像では PRL 分画部に 2 本のバンドが認められ、このうち 1 本のバンドの部分は免疫電気泳動において鶏血清アルブミンと免疫学的に交叉反応が認められている。また吸収抗血清の力価は期待値よりもやや低く、今後の研究に際しては力価の高い抗血清を得ることが必要と考えられる。寒天ゲル内沈降反応ならびに免疫電気泳動法において、本実験で使用した鶏 PRL 抗血清は牛 PRL、ヒツジ PRL、ラット PRL と反応せず、また豚、家兎、ラット、マウスの前葉粗抽出液とも反応しなかった。このことは、牛における Johke ら⁷⁾、ヒツジにおける Hayashida¹⁵⁾、および Baranyai ら⁸⁾、ラットにおける Kwa

Table 4 Inhibition of pigeon crop-sac response to chicken prolactin by the antiserum

Pigeon No.	area of crop-sac response cont.	(cm ²) %decrease expt.	
1	5.5	0	100.0
2	3.4	2.5	26.4
3	9.3	3.6	61.2
4	4.5	0	100.0
		Mean	71.9

cont : chicken PRL(1.6mg/ml) + normal rabbit serum 2ml
expt : chicken PRL(1.6mg/ml) + anti-PRL serum 2ml

$$\% \text{ decrease} = \frac{\text{cont.} - \text{expt.}}{\text{cont.}} \times 100$$

ら⁹⁾、および Ellis ら¹⁰⁾の研究の結果、すなわちそれぞれの免疫血清と鶏前葉粗抽出液との間に免疫反応の認められないという事実と併せ考えると、鶏 PRL と哺乳類のそれとの間には共通抗原は存在しないことを示唆しているものといえよう。また鶏 PRL 抗血清は、ホロホロ鳥、コウライキジ、ウズラ、ハトとの間に免疫反応が認められたことから、免疫学的な抗原構成が同一か、または近似したものであることが推定される。従つて本研究に使用した鶏 PRL は、使用した哺乳動物の PRL とは免疫学的に異なること、また他の鳥類との間には免疫学的種属特異性は極めて少ないものと考えられる。さらに PRL 抗血清が PRL の生物学的活性を抑制することが示されたが、この点は Hayashida¹⁵⁾のヒツジ PRL、Kosugiyama ら¹⁶⁾のマウス PRL、Johke ら⁷⁾の牛 PRL の場合と同様、鶏抗血清もハト嚙のうに対する生物学的作用を阻害する性質を有しているといえよう。

標準ホルモンの提供に対して NIH に、また適切な助言に対して家畜繁殖学研究室の佐藤嘉兵衛講師に厚く感謝する。なおこの研究は昭和51年度の文部省科学研究費(総合研究 A、課題番号136030)の助成によつた。

文 献

- 1) Hall, T. A., Chadwick, A., Bolton, N. J. and Scanes, C. G.: Prolactin Release in Vitro and in Vivo in the Pigeon and the Domestic Fowl following Administration of Synthetic Thyrotropin-Releasing Factor (TRF). *Gen. Comp. Endocrinol.* 25 : 298-306, 1975.
- 2) 山本好男, 橋本肇, 中條誠一: ディスク電気泳動法による鶏プロラクチン活性の測定法, 日畜会報, 48 : 168-172, 1977.
- 3) Scanes, C. G., Bolton, N. J. and Chadwick, A.: Purification and Properties of Avian Prolactin. *Gen. Comp. Endocrinol.* 27 : 371-379, 1975.
- 4) Scanes, C. G., Chadwick, A. and Bolton, N. J.: Radioimmunoassay of Prolactin in the Plasma of the Domestic Fowl. *Gen. Comp. Endocrinol.* 30 : 12-20, 1976.
- 5) Bolton, N. J., Scanes, C. G. and Chadwick, A.: A Radioimmunoassay for Prolactin in the Circulation of Birds. *J. Endocrinol.* 67 : 51p, 1975.
- 6) Scanes, C. G., Gales, L., Harvey, S., Chadwick, A. and Newcomer, W. S.: Endocrine Studies in Young Chickens of the Obese Strain. *Gen. Comp. Endocrinol.* 30 : 419-423, 1976.
- 7) 上家 哲, 細田達雄, 五島 考: ウシプロラクチンに関する免疫化学的研究, 日畜会報, 37 :

396-406, 1966.

- 8) Baranyai, P., Nagy, I., Kurcz, M. and Prop, F. J. A.: Species Specificity of Prolactin. *Nature* 212 : 1255-1256, 1966.
- 9) Kwa, H. G., Van Der Bent, E. M. and Prop, F. G. A.: Studies on Hormones from the Anterior Pituitary Gland. II. Identification and Isolation of Prolactin from the "Granular" Fraction of Transplanted Rat Pituitary Tumours. *Biochim. Biophys. Acta* 133 : 301-318, 1967.
- 10) Ellis, S., Grindeland, R. E., Nuenke, J. M. and Callahan, P. X.: Purification and Properties of Rat Prolactin. *Endocrinology* 85 : 886-894, 1969.
- 11) Davis, B. J.: Disc Electrophoresis-2, Method and Application to Human Serum Proteins. *Ann. New York Acad. Sci.* 121 : 404-427, 1964.
- 12) 佐伯祐一, 田名部雄一: 鶏の就巢各期における脳下垂体の Prolactin 力価の消長について, 農業技術研究所報告 G (畜産), 8 : 101-109, 1953.
- 13) Ouchterlony, O.: Antigen-Antibody Reaction in Gels, Types of Reaction in Coordinated Systems of Diffusion. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 32 : 231-240, 1953.
- 14) Graber, P.: Immuno-electrophoretic Analysis 7 : 1-38, Interscience Publ. Inc. New York 1959.
- 15) Hayashida, T.: Immunological Studies with Pituitary Lactogenic Hormone (Prolactin). *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology* 14 : 338-360, 1962.
- 16) Kosugiyama, M., Mori, J. and Nagasawa, H.: Some Immunological Properties of Rabbit Antiserum to Mouse Prolactin. *Endocrinol. Japan.* 17 : 251-255, 1970.

Immunological Properties of Chicken Prolactin

Yoshio Yamamoto* and Seiichi Nakajo

Laboratory of Animal Reproduction

Yuzi Sakuma

Laboratory of Veterinary Physiology, College
of Agriculture and Veterinary Medicine,
Nihon University

Immunological properties of the chicken prolactin (PRL) were investigated using the precipitation reaction in agar gel, immunoelectrophoresis, and disc electrophoresis. The chicken PRL was prepared by a disc electrophoresis of the pituitary homogenates from broiler chickens, and the

antisera to the chicken PRL were obtained by immunization of rabbits. A biological activity of the antisera to the chicken PRL was examined by pigeon crop-sac response.

1) The precipitin reactions in the agar gel and in the immunoelectrophoresis were observed between the antisera and the pituitary extracts of the guinea fowl, pheasant, pigeon and quail, but not between the antisera and porcine and mouse pituitary extracts, bovine, ovine and rat PRL, or bovine and ovine GH, FSH, and LH.

2) In the disc immunoelectrophoresis, the precipitin reactions were found between the antisera and the avian pituitary extracts at the site corresponding to the chicken PRL.

3) The antisera inhibited the pigeon crop-sac response to the chicken PRL.

The results suggest that the antigenicity of the chicken PRL is common to several avian species but not to the mammalian species.

(受付：昭和55年1月23日)

PROTEOLYTIC ACTIVITY IN THE OVARIAN FOLLICLE WALL OF THE JAPANESE QUAIL (*COTURNIX* *COTURNIX JAPONICA*) DURING NORMAL AND LH-INDUCED OVULATION

Akira NAKAMURA and Seiichi NAKAJO

Laboratory of Animal Reproduction, College of Agriculture
and Veterinary Medicine, Nihon University

Abstract: To examine the mechanism of ovarian follicle rupture in Japanese quails, the proteolytic activity of the follicle wall was determined at various stages in the course of normal and LH-induced ovulation. During the normal ovulatory cycle, the first large follicle revealed a significant decrease in enzyme activity just preceding and following ovulation, in contrast to the high level of activity maintained from 19 h to 30 min prior to expected ovulation. The activity of the second follicle, obtained simultaneously with the first follicle, showed a similar pattern of change. In response to LH-induced ovulation, there was also a significant decrease in activity in the first follicle just after ovulation, whereas the activity in the second follicle decreased very slightly at the same time. This "depletion" of tissue enzymes suggests that proteolytic activity is involved in the mechanism of ovarian follicle rupture of the Japanese quail.

Introduction

It is established that ovulation in vertebrates is under the control of an ovulation-inducing hormone from the anterior pituitary, whereas the mechanism by which an ovarian follicle ruptures in response to pituitary gonadotropin remains unknown.

On the basis of evidence obtained mainly from ovarian follicles of mammals, the enzyme theory is now strongly supported. Injections of proteolytic enzyme preparations directly into the rabbit Graafian follicle has induced follicular rupture (Espey and Lipner, 1965), many proteolytic enzymes have been demonstrated to reduce the tensile strength of the sow follicle wall (Espey, 1970), and collagenolytic activity changes (decreases) in rabbit and sow follicles, as ovulation nears (Espey and Rondell, 1968).

In the class Aves, Nakajo et al. (1973) have suggested the involvement of proteolytic enzymes in the rupture of the hen follicle

from observations that the enzymes administered locally to the ovarian follicle induced rupture. Monji et al. (1976) showed histological decomposition of collagenous tissue in the chicken follicle wall just prior to normal ovulation, and Ando et al. (1974) studied the proteolytic enzyme activity of the avian follicle wall during the normal ovulatory cycle of the domestic fowl.

As an additional evaluation of the mechanism of ovulation, the present study was carried out to determine the change in proteolytic enzyme activity of the ovarian follicle wall in relation to normal and LH-induced ovulation of Japanese quail.

Materials and Methods

Animals

Female Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*), 4 to 8 months of age, were caged individually in laying batteries with free access to food and water. The birds were

exposed to artificial light (daylight not excluded) from 6 am to 8 pm for at least 4 wk before experimental use. Birds with laying sequences of 5–15 eggs and one day pause were used. The time of oviposition was checked at 15-min intervals between 2–7 pm and the time of ovulation was estimated from the laying records, according to the prediction that ovulation in the quail occurs within 15–30 min after oviposition under this lighting regimen (Woodard and Mather, 1964).

Experimental Approach

The birds were killed at 0.5, 4, 8, 11, 16 and 19 h before the anticipated time of ovulation during the normal ovulatory cycle. In some experiments, near the time of expected ovulation an incision was made in the lateral abdominal wall of unanesthetized birds. Depending on whether or not the first large follicle had ruptured already at the time of laparotomy, the follicles were classified into three groups as follows: group I, just pre-ovulatory; group II, just postovulatory; and group III, 2 h postovulatory.

In experiments involving LH-induced ovulation, birds were injected with 0.5 mg of ovine LH (NIH-S19) between 3:00 and 3:30 am. The doses of LH and the time of injections were based on the preliminary observations that 0.5 mg of hormone was optimal for the induction of ovulation and that the induced ovulation usually occurred 7.5–8.0 h after the injection. Birds were killed at 0.5, 2, 4 or 6 h after the injection, as well as near the estimated time of induced ovulation. In the latter case, birds were classified into three groups according to the method for timing normal ovulation, as described above, expect that birds in group III were killed 45–60 min after induced ovulation instead of 2 h later.

Preparation of Crude Enzyme Solution

At autopsy, the first and second large follicles were quickly removed and weighed. The stalk portion was excluded from the follicle. The follicle membrane was separated from the yolk and vitelline membranes and divided into stigma and non-stigma regions. The two separate regions of tissue were homogenized with a glass-teflon homogenizer (2,000 rpm for 10 min at 1.0 min intervals to

avoid overheating) in 0.5 ml of 0.15 M NaCl/10 mg of wet tissue. During homogenization the tissue was maintained at ice cold temperature and then stored frozen overnight. Later, batches of comparable, homogenized tissue were combined at room temperature and centrifuged at $5,000\times g$ for 10 min at 2°C . The supernatant fluids were used as the source of proteolytic enzyme for analysis. The residues were discarded because they contained no detectable proteolytic activity.

Assay of Proteolytic Activity

The enzyme activity was determined by a modification of Lowry's procedure as described by Ando et al. (1974) (see Fig. 1).

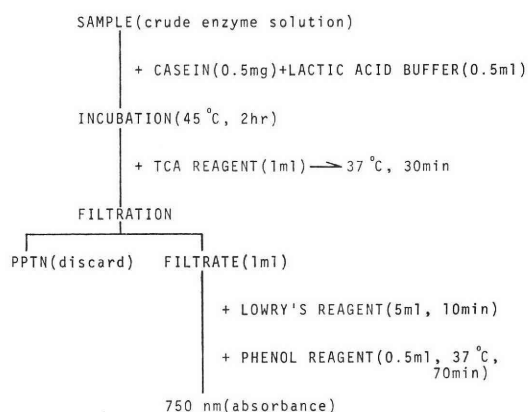


Fig. 1 Procedure for the determination of proteolytic enzyme activity. TCA: trichloroacetic acid, PPTN: precipitation.

Casein (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka) was used as substrate and dissolved completely at a concentration of 1 mg/ml in lactic acid buffer (pH 8.5) in a warm water bath. Trichloroacetic acid (TCA) reagent was prepared as follows: 12.6 ml of 50% TCA, 13.608 g of sodium acetate (anhydrous) and 8.6 ml of acetic acid were dissolved in distilled water, and then the solution was made up to a volume of 500 ml (pH 8.5). The absorbance of the final preparation was read with a Hitachi Model 100–10 spectrophotometer (Hitachi Co., Ltd., Japan) at 750 nm.

Results

Proteolytic Activity During Normal Ovulation

The activity of proteolytic enzymes in the

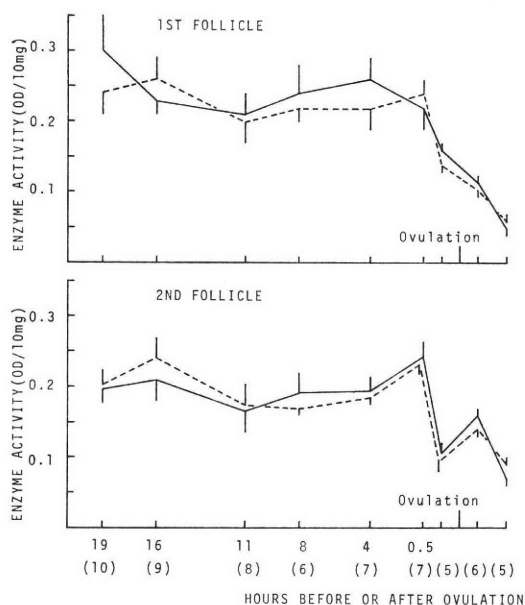


Fig. 2 Changes in proteolytic activity of stigma (—) and non-stigma (---) regions of the follicle wall during the normal ovulatory cycle. The figures in parentheses are the number of observations at each point. The vertical bars indicate $\pm$ S. E. M. OD: optical density.

stigma and non-stigma regions of the follicle wall during normal ovulatory cycles are shown in Fig. 2. At various stages preceding ovulation of the first large follicle, both regions showed little variation in activity, while there was a significant and successive decrease in activity at 0.5 h before ovulation and up to 2 h after rupture. The activity in the second large follicle also showed little variation up to 0.5 h before rupture, but then a significant decrease just preceding and following rupture of the first follicle. A insignificant increase in enzyme activity was observed in the second follicle shortly after rupture. The enzyme activity in the stigma and non-stigma regions of the follicle wall were approximately the same at each test period.

Proteolytic Activity During LH-induced Ovulation

Enzyme activity in the follicle wall following the injection of LH to induce ovulation is shown in Fig. 3. Both stigma and non-stigma regions in the first follicle showed

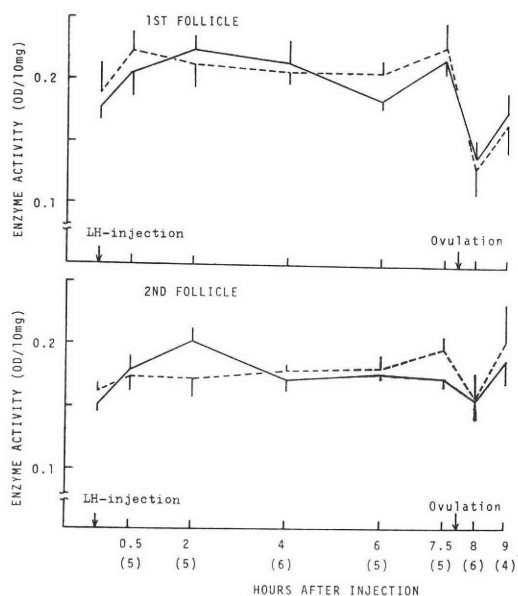


Fig. 3 Changes in proteolytic activity of stigma (—) and non-stigma (---) regions of the follicle wall in the course of LH-induced ovulation. The figures in parentheses are the number of observations at each point. The vertical bars indicate $\pm$ S. E. M. OD: optical density.

little variation during the hours between injection of LH and the time of rupture. However, tissue from both regions of the follicle wall showed a temporary but significant decrease just after LH-induced rupture. Also, in the second follicle, both regions showed little variation in activity up to the time of rupture. However, shortly thereafter the activity underwent a transient decrease.

Discussion

The results obtained from the present study indicate that the proteolytic enzyme activity in both stigma and non-stigma regions of the first and second large follicle abruptly decrease at time of normal ovulation (Fig. 2). It also appears that, in the course of LH-induced rupture, the activity of both regions of the first follicle conformed approximately with those of the normal process, while there was a slight variation in the activity of the second follicle (Fig. 3).

These results show that in both normal and LH-induced ovulation in Aves there is a close correlation between the decrease in enzyme activity in the follicle wall and the time of rupture. Thus it may be proper to assume that a proteolytic enzyme is involved in the mechanism of follicle rupture.

There have been recent studies of the histological changes in the ovarian follicle wall of Aves in relation to ovulation. The results show a decomposition in the collagenous tissue in the follicle walls of chickens (Monji et al., 1975) and of quails (Nakamura and Nakajo, 1976) just prior to normal ovulation. These reports, along with the present observations lead us to the interpretation that the enzyme(s) measured in the present study participate in the decomposition of the follicle wall during its normal rupture. This evidence also supports the enzymatic hypothesis of ovulation in chickens, as suggested by Nakajo et al. (1973).

However, it is questionable whether the measurable decline in activity is really a causative factor in rupture, because during normal ovulation a similar decline was also observed in the second follicle which was destined to ovulate some 24 h later. Possibly, in the second follicle, the integrity of the follicle wall is maintained by the influence of other enzymatic action, by the structural immaturity of the wall, or in some way, by the stage of yolk growth reached at that time. It is not clear whether some other unknown factor, such as enzyme inhibition, might exist.

In rabbits and sows, Espey and Rondell (1968) reported a preovulatory decrease in collagenolytic activity of follicle wall and suggested that the enzyme which digests the synthetic substrate (CBZ-GPGGPA) might be a causative factor in the mechanism of ovulation. Their results are similar to those of the present study.

Although the exact nature of the enzyme activity measured in the present investigation can not be fully understood, it is certain that the activity was manifested by an alkaline proteolytic enzyme(s), since casein was used as a substrate and buffer solution for dissolving substrate and final preparation were both alkaline (pH 8.5). Yoshida and

Higuchi (1975, 1976) have demonstrated acidic and alkaline proteases in rat ovary treated with PMS and HCG using the similar assay procedure. Moreover, Espey and Coons (1976) have found that there exist two kinds of collagenolytic enzymes in rabbit Graafian follicles, one is most active at acidic and another at physiological environments, and concluded that these enzymes could be active in the digestion of the follicle wall during ovulation. Taking these evidences into consideration, it is most possible that the alkaline proteolytic enzyme(s) determined in the present study may be involved in the mechanism of follicular rupture in fowls.

However, further studies, which determine collagenolytic activity with enzyme-specific synthetic substrates or native collagen substrates and which detect quantitative changes of collagen in the ovarian follicle wall, will be required to verify the enzymatic mechanism of ovulation in avian species.

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. P. G. Condliffe, NIH-NIAMDD, U. S. A., for his kind donation of purified pituitary hormone. Our thanks are also due to Dr. L. L. Espey, Trinity University, for his helpful criticism of the manuscript.

References

- 1) Ando, Z., Imai, K. and Nakajo, S.: Changes in proteolytic activity of the first and the second large ovarian follicle of the laying hen. *Jap. J. Zootechno. Sci. Suppl.*, 45: 50, 1974.
- 2) Espey, L. L.: Effect of various substances on tensile strength of sow ovarian follicles. *Am. J. Physiol.*, 219: 230-233, 1970.
- 3) Espey, L. L. and Coons, P. J.: Factors which influence ovulatory degradation of rabbit ovarian follicles. *Biol. Reprod.*, 14: 233-245, 1976.
- 4) Espey, L. L. and Lipner, H.: Enzyme-induced rupture of rabbit Graafian follicle. *Am. J. physiol.*, 208: 208-213, 1965.
- 5) Espey, L. L. and Rondell, P.: Collagenolytic activity in the rabbit and sow Graafian follicle during ovulation. *Am. J. Physiol.*, 214: 326-329, 1968.
- 6) Monji, Y., Ichinoe, K. and Nakajo, S.: Histological changes of the ovarian follicle mem-

- brane during laying cycle of the hen in relation to ovulation. Jap. Poultry Sci. Suppl., 12: 77-18, 1975.
- 7) Nakajo, S., Zakaria, A. H. and Imai, K.: Effect of the local administration of proteolytic enzymes on the rupture of the ovarian follicle in the domestic fowl, *Gallus domesticus*. J. Reprod. Fert., 34: 235-240, 1973.
- 8) Nakamura, A. and Nakajo, S.: Histological observation of the ovarian follicle wall at the time just preceding and following ovulation in the Japanese quail. Jap. Poultry Sci. Suppl., 13: 38-39, 1976.
- 9) Woodard, A. E. and Mather, F. B.: The timing of ovulation, movement of the ovum through the oviduct, pigmentation and shell deposition in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). Poultry Sci., 43: 1427-1432, 1964.
- 10) Yoshida, F. and Higuchi, M.: A catheptic activity in the ovarian extract of the rat treated with PMS and HCG. Jap. J. Zootech. Sci., 46: 353-359, 1975.
- 11) Yoshida, F. and Higuchi, M.: An alkaline protease activity in the ovarian homogenized precipitate of the rat treated with PMS and HCG. Jap. J. Zootech. Sci., 47: 441-447,

1976.

日本ウズラにおける正常排卵並びに誘起排卵と卵胞壁の蛋白分解酵素との関連

* 中村 明, 中條誠一

(日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室)

日本ウズラの卵胞開裂機構を明らかにする目的で、正常排卵および LH 誘起排卵の過程における卵胞壁の蛋白分解酵素活性値の変化を追究した。第 1 位および第 2 位卵胞の卵胞壁をスチグマと非スチグマとに分けてホモゲナイズし、カゼインを基質とした Lowry の変法によって酵素活性値を測定した。正常排卵周期においては、スチグマと非スチグマとでは活性値の変動は類似し、第 1 位卵胞では予期排卵前 19 時間から 30 分までの間では殆ど変化なく高い値で推移したが、排卵の直前と直後において著しい減少を示した。第 1 位卵胞と同時に採取した第 2 位卵胞の変動パターンは第 1 位卵胞に極めて類似した。LH 誘起排卵においてもスチグマと非スチグマの酵素活性値の変動は類似したが、第 1 位卵胞で排卵直後に顕著な減少がみられたのに対し、第 2 位卵胞ではこの減少は極めて僅かであつた。以上からウズラの排卵と卵胞壁の蛋白分解酵素の減少とが関連していることが示唆された。

(受付: 昭和 55 年 1 月 25 日)

子宮角部焼灼法の現況と過去

Present and Past State of Cauterization Method of the Uterine Cornua

東京都北区

石 川 文 夫

Fumio ISHIKAWA

Kitaku, Tokyo

1) 超音波断層法により子宮の位置と胎囊の大きさを予診した。2) 子宮角部を一定の電流変動周期で60～90秒間焼灼した。3) 手術の成否を子宮卵管造影法で検索して術後の妊娠を予防した。4) 26年間、1370例の卵管間質部の長さを観測し、その最短は約3mmであった。5) この長さから子宮角部焼灼用の導子と方法を決定した。6) 子宮角部卵管を閉塞できる焼灼の深さは約3mmである。7) 縦幅10mmの導子を子宮角部に接触し焼灼すれば子宮壁の穿孔は起こらない。8) 術後、子宮角部に癒着の隆起を示した症例の妊娠は見当らない。

緒 言

3年前に子宮角の焼灼を行い、子宮卵管造影法(H. S. G.)の術後写真(Fig. 1)で卵管閉塞と診断した患者■(38歳)が1979年4月9日に再来し、Y医師の診断書と患者の絨毛組織標本(病理組織■■■■)を持参した(Fig. 2)。とり敢えずH. S. G.で再診すると、その卵管は閉鎖していた(Fig. 3)。患者の月経は23日型で順調、1月18日から5日間、次の月経は2月10日から5日間で、その23日間、正味2週間内の排卵、妊娠、着床をして自然流産の形で少量茶褐色の帯下とともに内膜様小体(3×1, 5×1, 5 cm)が下りたので、Y医師に検査を依頼し投薬で治癒したという。自然



Fig. 2 Chorionic tissue
1979. 3. 2

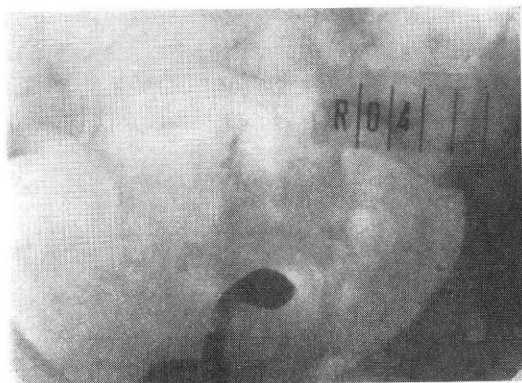


Fig. 1 H. S. G. (90mmHg)
1976. 9. 1

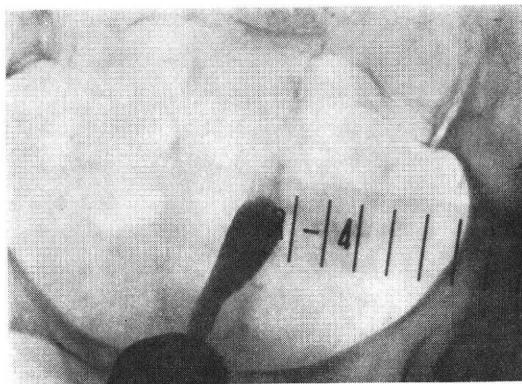


Fig. 3 H. S. G. (90mmHg)
1979. 4. 19

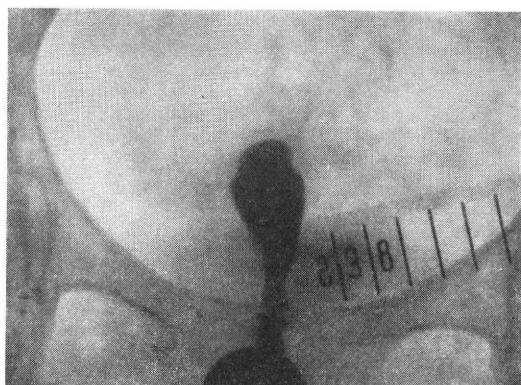


Fig. 4 H. S. G. (90mmHg)
Adhesions of uterine cornua are swollen

流産としても Fig. 3 の子宮壁を胎芽が短時日で無事に通過出来るかは甚だ難しい課題であるが、これを機に子宮角部焼灼法の現況と過去を洗ってみようと思う。

方 法

本法では子宮角部間質の癒着を示す組織の盛り上りの形成 (Fig. 4) が目標となる。使用器具と方法はすでに度々報告した通りで、その要点は次の如くである。

I 予診

初期妊娠の中絶後の焼灼は癒着の隆起の形成率が高く、また胎囊の大きさと子宮位置の診断には超音波を使用するので、妊娠 6～8 週を対象として主に中絶術に付帯して焼灼を行なった。

II 焼灼法

初めに子宮壁の穿孔を予防するために直径 1 mm の金属線で構成した縦幅約 10 mm の導子を子宮角部に接触し、移動して前後壁間を広く焼灼した結果、癒着の隆起が形成された。卵管開口部を狭い範囲で焼灼しても、また、広すぎても組織の盛り上りは形成出来なかった。

上記同じ方法で赤味の牛肉を焼灼したところ、深さは平均約 3 mm であった。深さ約 3 mm 未満の導子で子宮角部を焼灼すれば、半焼となり、導子端に乳白色の内膜が水滴状に付着するのみで、卵管口は閉塞出来ない。浜野、森山は経腹膜で卵管を外側から半焼にして閉塞した²⁾。しかし Hysteroscopy 下の焼灼で子宮腔から間質部卵管の一定の長さを均等に半焼には出来ないで、これらを完全に閉塞することは不可能である。

Fig. 5, b, c, d は上記間質の盛り上りを形成した焼灼例の電流変動時間の平均値で、b, c が短時間であれば組織の盛り上りは形成出来なかった。この焼灼の結果、導子端には焼けた間質の組織片が付着して焦臭がある。患者は通常 2 時間後に一過性下腹部痛を訴え、鎮痛剤を筋注して更に 2 時間程臥床した後、帰宅した。

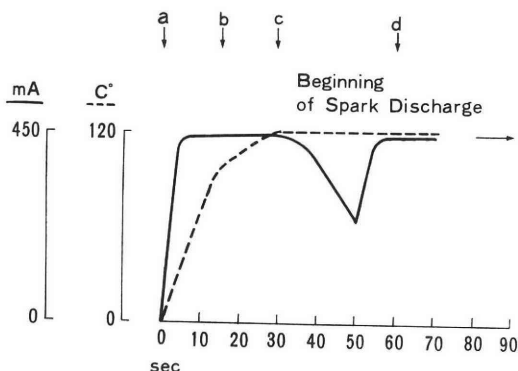


Fig. 5 Timing periodization of electric current

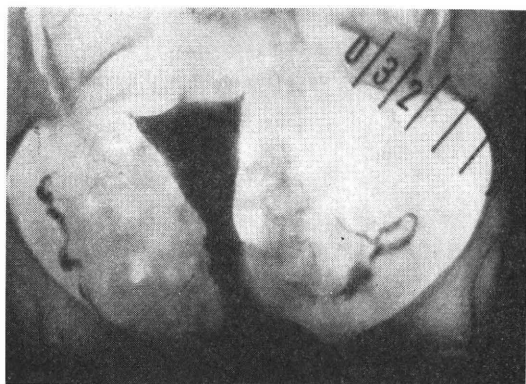


Fig. 6 Length of interstitial parts are about 3 mm, and the length determined the limit of the method of uterine cornual cauterization

1952年以来1300余例を焼灼し、その間の最も短い卵管間質部の長さは約 3 mm (Fig. 6) であった。そして 3 mm 以下と思われる症例は見当らなかった。また Fig. 6 の子宮角部に導子を接触して上記の卵管が閉塞出来る必要最低限の深さ 3 mm を焼灼すれば、その導子の形状の如何にかかわらず何れも子宮壁を穿孔する。

1953～1962 年の子宮壁穿孔例の報告は、熊谷⁶⁾、後藤⁷⁾、高品⁸⁾、長山⁹⁾、吉武¹⁰⁾、相沢¹¹⁾等がある。

Hysteroscopy では卵管間質部の長さが見られないから、これのみでは子宮壁穿孔を完全には防ぎえない。記録によれば、H. J. Lindemann は 8 mm の電極で間質部卵管内の一方所を、杉本⁴⁾は 5 mm 間隔で 3 カ所を。毛利⁵⁾は間質部卵管内 20 mm 程度を焼灼した、長さ 3 mm の卵管間質部に対処した際の結果は明らかである。

III H. S. G.

卵管の閉塞を証明する決め手で、H. S. G. は外妊

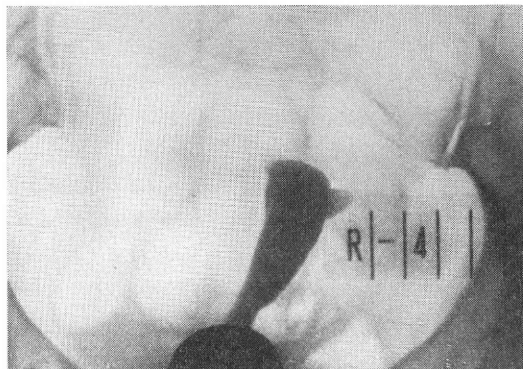


Fig. 7 10 weeks after cauterization. (3rd menstruation, 23 day cycle) Too early for H. S. G.

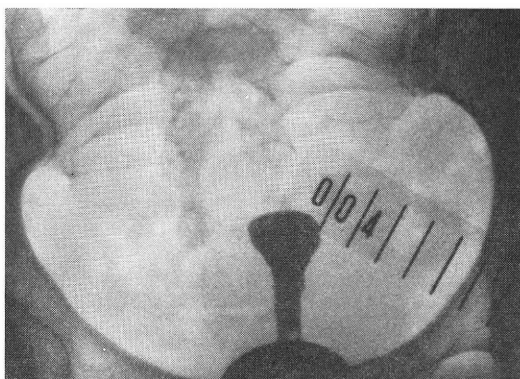


Fig. 10 16 weeks after cauterization (IV menstruation, 28 day cycle) Proper time for H. S. G.

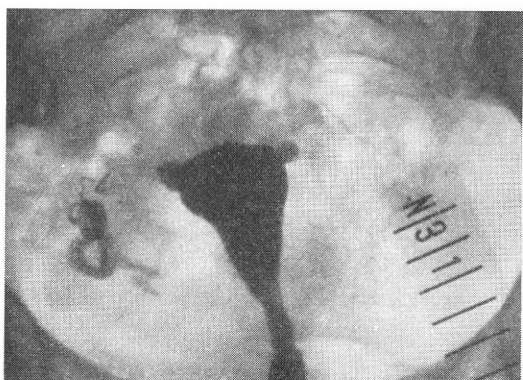


Fig. 8 11 weeks after cauterization (3rd menstruation, 26 day cycle) Still too early for H.S. G.

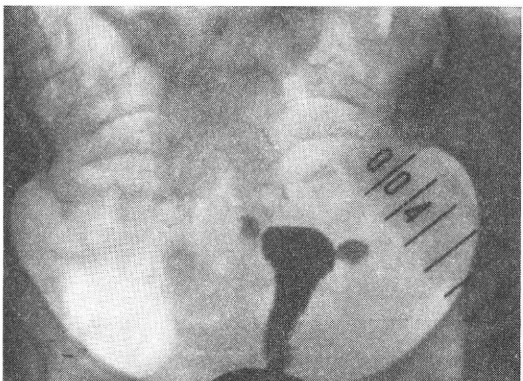


Fig. 9 12 weeks after cauterization (3rd menstruation, 28 day cycle) sphincter : Still a little early for H. S. G.

の警告にもなり、焼灼によつて子宮口が開大した症例には、子宮壁穿孔の警告でもある。

HSG 実施の時期と造影剤の注入圧は 28 日型月経周期では第 4 周日、術後第 16 週において 80~90mmHg が適

当と思われた。子宮角部焼灼後創傷の修復過程を月経周期別に見るとほぼ次のようである。

Fig. 7 の第 10 週 (23 日型月経の第 3 周後) と Fig. 8 の第 11 週 (26 日型月経の第 3 周後) では、80~90mmHg で卵管はなお疎通した。Fig. 9 の第 12 週 (28 日型月経の第 3 周後) では括扼像 (Sphincter) がみられ、Fig. 10 第 16 週 (28 日型、月経後第 4 日) に修復はほぼ完了した。

しかし癒着部の新生組織が更に硬化して 150mmHg でも疎通なくなる時期は、更に 16 週を経過した 8 カ月以後である。この修復過程に例外はなかった。

考 按

焼灼後の子宮外妊娠の報告は、今尾¹²⁾、隅田¹³⁾、高品⁸⁾、山本他¹⁴⁾、名和他¹⁵⁾、称寝¹⁶⁾、相沢¹¹⁾等である。

以上の報告は何れも焼灼術後に H. S. G. を行なっていない。なかでも今尾、吉武等の報告例は禁忌とされる術後 1 カ月目の通気法を行っていた。これらの事情が外妊の原因になったと思われた。

著者もまた術後の H. S. G. をおこなわなかった当時、焼灼後の妊娠 260 余回を経験した。その 1 年以内の妊娠数は 65% であるが、外妊の訴えは全く見当らなかった。従つて H. S. G. を行なわないまま 1 年以内に妊娠する程度の焼灼では、創傷が速やかに、完全に修復出来るため、外妊の原因にはならないと考え、かつ 2 年以後に外妊が見られたのは、上記の H. S. G. に対する新生組織の経時期的対注入圧の変化も関係あるものと考えられた¹⁷⁾。

人工流産後の焼灼例で術後第 3 月経後に妊娠した症例の H. S. G. 像をみると、その卵管口は殆んど無傷であつた。従つて隅田他、山元他 (1956 年) の焼灼後 3 カ

月目の外妊計 3 例は全追試者を驚かせ、以後は警告に従って本法の追試は中止された。

然し妊卵が卵管を通過する時期に焼灼するば、第 3 カ月目の外妊は成立しうる理であるから、この外妊 3 例を分析し、結合してみるとその疑いは明らかであつた。例えば、

(1) 隅田報告¹³⁾、左間質部妊娠の焼灼 4 カ月目の外妊例の焼灼日は 8 月 4 日。終経は 11 月 4 日、開腹日は翌年 1 月 18 日で、その 8 週以内の胎芽の發育は終経後の妊娠に一致する。すなわちその妊娠直後の記録されていない再焼灼がなければ、第 1 回焼灼後の月数 4 カ月と胎芽の發育は小さすぎて符合しないし、子宮角部卵管開口部も直径 8~10mm を示し、その修復過程は 3 カ月未満の再焼灼が行われたことを示している。すなわち記録にない焼灼で術者は外妊を成立させた疑いがある。

(2) 山元他の報告¹⁴⁾ 第 1 例、右間質部妊娠 3 カ月 (12 週) の焼灼日は昭和 29 年 8 月、最終月経は 11 月 7 日、開腹日は昭和 30 年 2 月 4 日で、胎児は 12 週である。左子宮角部はすでに修復し、3 カ月前の第 1 回焼灼に符合しているのに反して右子宮角部は約 10mm 開大しているから、外妊が成立するためには 12 週の胎児に相当する終経 11 月 7 日後にも記録にない右子宮角部の再焼灼が行われた事が時期的に一致する。

(3) 山元他の報告¹⁴⁾ 第 2 例、左間質部妊娠 7 カ月 (実際は 3 カ月) の焼灼は昭和 29 年 7 月 25 日、終経 30 年 2 月 21 日、開腹 4 月 27 日であるが、胎児は 3 カ月初め、9 週であるから、終経 2 月 21 日直後の妊娠が記録されていない再焼灼によつて胎児を間質内に残した事が疑われる。殊に本例の両側間質部は壊滅して空洞となり、再焼灼の結果でなければ、即日重篤な症状を伴つたと思われる。また焼灼による壊死さえ記録されており開腹の直前にも再度の焼灼が行われた形跡がある。

以上何れも焼灼 3 カ月後の外妊であるが、子宮角部の修復過程等の点で実際は排卵と妊娠を無視した単なる不注意の結果のようである。症例は高い識見の記述であるが焼灼の深さとか術後の H. S. G. が行われなかつたとか、未熟な手術者等についての因果関係は問われなかつた。

総括及び考察

(1) 本法の実施に当つては卵管間質部の長さの観測と術後の H. S. G. が重要である。極めて稀であるが卵管間質部が深く開口し、また開口部が焼灼によつて拡張される症例があるので、このような場合の再焼灼は避けられない。

(2) 妊娠初期の人工流産後の焼灼は子宮角間質部の

癒着の盛り上りを形成し易い。また妊娠初期の胎囊の大きさと子宮位置は超音波で確認し易いので、主に妊娠 7~8 週の中絶後に焼灼を行った。1977~1978 年の成績は月経後 7 例、人工流産後 26 例計 33 例 (含再焼灼 3 例) を焼灼して全例に卵管の閉塞を証明した。

(3) 外妊は 7 年以前に 6 例、1370 例中の 0.4 % である。

(4) 術後子宮腔の狭小化と経血量の減少は必発の徴候であるが、月経痛はむしろ軽減の傾向を示し、増悪したものは 1 例も見当らず、その他の後遺症の訴えは無かつた。

27 年前故柚木祥三郎教授は本法の研究を指示し、もし出来なければその理由を証明すればよいと云つて安井博士の教室を紹介され、その節、精子は通過するが卵子は通過出来ない事態が生じないかとの質問を博士に伝言された。また当時のポリエチレン・リングが永久不妊手術を風化するのではないかとの質問を否定し、元来不妊法は巧くいつてもともと、悪ければ大変であるから手を着ける人は少ないと語り、安井博士の研究を高く評価した。時代は移り IUD が棺桶までと云われる時、避妊と相關関係にある不妊手術の適応の範囲は次第に縮小し焼灼術の実施も妊娠中絶術に継続する症例が多くなつた。また小経営開業医師の現状如何の問題もあるがその価値観はともかく、焼灼法が不可能であるとの証明は今日まで遂に出来なかつた。

文 献

- 1) 石川文夫：新たに考案した卵管角焼灼閉鎖用導子桿に就いて、産と婦、26-12, p. 120, 1954.
- 2) 石川文夫：子宮角部凝固手術の改良点、日不妊誌、16-13, p. 34, 1971.
- 3) 浜野三郎、森山豊：卵管不妊手術に関する臨床的並びに実験的研究、産婦世界、10-7, p. 67, 1974.
- 4) 杉本 修：ヒステロスコピー直視下の卵管凝固不妊手術、産婦世界、26-4, p. 31, 1971.
- 5) 毛利隆彰：Hysteroscopy による卵管子宮口の電気凝固法を不妊の目的に応用する人の為に、産婦世界、7-1, p. 不詳, 1955.
- 6) 熊谷 博：卵管角焼灼術による障害の 2 症例、産と婦、29-8, p. 75, 1953.
- 7) 後藤 伸：卵管角焼灼法による子宮穿孔並びに子宮周囲膿瘍形成の 1 例、産と婦、32-1, p. 79, 1955.
- 8) 高品 隆：卵管角焼灼不妊手術後に発生した卵管間質部妊娠の 1 例、東地会報、6-11, p. 51, 1956.
- 9) 長山禮藏：高周波電流卵管焼灼に際する子宮回腸穿孔による汎発性腹膜炎の治験例、産と婦、24-3, p. 57, 1956.
- 10) 吉武昌人：卵管角焼灼不妊法の経験、東地会報、

6-11, p. 48, 1956.

- 11) 相澤和郎：卵管角焼灼後に起つた卵管間質部妊娠の1例，産婦世界，14-3, p. 49, 1962.
- 12) 今尾 孝：卵管角焼灼法による不妊法後に発生した卵管妊娠の1例，日産婦誌，6-6, p. 134, 1952.
- 13) 隅田能文：子宮角電気焼灼後の間質部妊娠の1例，産婦実録，5-10, p. 32, 1956
- 14) 山元清一：卵管角焼灼後の間質妊娠，産婦実録，5-3, p. 51, 1956.
- 15) 名和祐郎：卵管角焼灼術に関する臨床調査成績，9-12, p. 92, 1957.
- 16) 弥寝重隆：卵管焼灼不妊手術後に発生せる間質部妊娠の2例，東地会報，7-2, p. 34, 1958.
- 17) 井上 薫：卵管角焼灼術後に発生した卵管間質部妊娠の1例，10-3, p. 69, 1960.
- 18) Fumio Ishikawa: Improved method of uterine cornual cauterization, 日不妊誌，22-3, p. 66, 1978.

本法の一部は1971第VII世界不妊学会，1972 III ESCO (ヨーロッパ不妊学会)，1973 XVI SEEF (スペイン不妊学会)，1975 IV ESCO，1978 V ESCO (K. Semm, Ufficio Edizioni 経由) に報告した。

Present and Past State of Cauterization Method of the Uterine Cornua

Fumio Ishikawa, Kitaku, Tokyo

Methods: (1) The ultrasonic transducer was employed to determine the location of the uterus. (2) The uterine cornua were cauterized with the oscillator and electrode for 60-90 seconds on constant electrical periodization. (3) After 14 weeks, the results of the operation were checked using hysteriosalpingography: the pressure of contrast media (endographin) was about 80-90mmHg. Conclusions: (1) Among 1,370 cases studied for 26 years, the shortest part of the interstitial portion was 3 mm. (2) For occlusion of the Fallopian tube, the depth of cauterization on the uterine cornu was kept at 3 mm. (3) A 10mm-wide electrode was used on the uterine cornu, so perforation of the uterine wall never occurred. (4) Using other electrodes and methods, perforation of the uterine wall often resulted. (5) The purpose of cauterization was to create swelling by adhesion on the uterine cornu. Results: (1) Successful results were obtained in all 33 cases (including 3 recatherized cases) (2) Although cauterization tended to narrow the uterine cavity and decrease menstrual bleeding, there was no evidence of dysmenorrhea. Other complications or sequelae were not observed at all.

(受付：昭和55年2月1日)

地方部会講演抄録

第18回日本不妊学会中国四国支部総会

昭和54年8月26日

徳島パークホテル

1. Testicular feminization の姉妹例

多田羅潔・稲井 徹・住吉義光
黒川一男 (徳島大医泌尿)

不完全型 Testicular feminization の姉妹例で、幼児期に除睾術を受けた例と、睾丸を残した症例の経過を追対比し、若干の文献的考察を加えて報告した。

すなわち睾丸を残した症例では女性2次性徴が十分出現したが、除睾術を受けた症例では、まったくみられなく、本症では2次性徴は睾丸由来のホルモンによる事が明らかになった。

また本症の男性化への治療法は現状ではまったくなく、むしろより女性化に目をむけるべきであり、思春期前での除睾術はさけ、思春期終了後、悪性化防止のため、除睾術およびホルモン補充療法が適当と思われた。

2. 過去4年間の男性不妊症・インポテンツの臨床統計

米沢正隆・玉置俊晃・滝川 浩
今川章夫 (高松赤十字泌尿)

昭和50年1月より53年12月までに不妊ならびにインポテンツを主訴として来院した患者は103名で、男性外来患者の4.1%にあたる。いわゆる男性不妊症は78名、精路通過障害1名、交接障害24名。男性不妊症は、精液検査・睾丸生検を施行 15×10^6 以下、Hypospermatogenesis 例が多く、治療としては ATP、ビタミンE等の治療するも妊娠成立例は1例のみであった。また、インポテンツは REM pharogran, 脳幹網様体機能検査を施行し報告した。

3. 山口大学泌尿器科における尿道下裂の臨床統計

那須誉人・城甲啓治・越戸克和
(山口大泌尿)

対象は1964年1月より1979年1月までに山口大学泌尿器科を受診、入院した患者である。

患者数33例中最長年34歳であり76%は10歳以下であった。陰茎部下裂は48%陰茎陰嚢部下裂が44%であった。合併症としては停留睾丸4例(両側3例)鼠径ヘルニア、多睾丸症、心奇形が認められた。出生時異常は早産2例、未熟児1例、仮死1例であった。イトコ結婚1例、双生児例(1子のみ)1例であった。

手術法としては Edmhnd 変法を行い Denis Browne 法を施行する方法が11例と最も多く、Broodbent 法は2例行つたが2例とも瘻孔形成を来した。

手術合併症は瘻孔形成29%、尿道狭窄4.1%、創部感染4.3%であった。平均入院期間は陰茎形成術26.6日、尿道形成28.1日であった。

4. Klinefelter 症候群の7例

山元敏嗣・大田修平・田中啓幹
(川崎医大)

高田元敬

(川崎医大附属川崎病院)

7例の初診時年齢は25~47(平均33.1歳)、出生時母年齢は27~35(平均31.1歳)、女性女房を1例に認めた。全例小睾丸、無精子症、性染色体47XXY 5例、46×Y/47XXY のモザイク2例、IQは正常値の下限95以下、下垂体性ゴナドトロピン48muu/day以上、LH、FSH、共高値、血清 Testosterone 値は1例1.4ng/mlと低値、他は正常、Total 17KSは正常下限、LH-RHテストでは、LHの過剰反応、FSHの軽度反応、HCGテストは無反応。睾丸生検は精細管の萎縮、硝子化、線維化、間質の著名な増殖。以上典型的な klinefelter 症候群の7例を報告した。母親の高年齢がダウン症候群における常染色体異常をひきおこすということから、本症も同様に性染色体異常をひきおこすのではないかという点に関して考察した。

5. 類宦官症の3例

桜井紀嗣 (高知市民泌)
桜井えつ (国立高知内)

19歳、52歳のそれぞれ Kallmann 症候群2例と23歳の無睾丸による高ゴナドトロピン性性器發育不全の1例を報告した。

6. 複雑な常染色体異常を有する男子性器發育不全症の 1 例

大橋輝久・金重哲三・武田克治
森岡政明・大森弘之

(岡大医泌尿)

症例：19歳男子，外性器發育不全を主訴として昭和53年2月27日受診。矮小陰莖であり左辜丸は1ml，右陰囊内容は欠如。トルコ鞍 X-P で前床突起を認めず UCG にて rudimentary vagina を認む。性クロマチン陰性，クロモゾーム 46XY, t (2, 3, 5) (2p ter→2q 13::5q 33→5q ter; 3pter→3q 25::3q 27→3q ter; 5p ter→5q 33::3q 25::2q 13→2q ter) と複雑な translocation を認めたが，de novo であった。LH, FSH は basal, LH-RH に対する反応とも著明低下，testosterone も basal, HCG に対する反応いずれも著明低下を認め hypogonadotropic eunuchoidism であった。また PRL, GH も basal, 反応とも軽度低下を認め下垂体前葉機能低下が示唆された。昭和53年10月19日右辜丸固定術施行。両側辜丸組織像は infantile type であった。本症例のように複雑な常染色体の translocation を有するにもかかわらず hypogonadotropic eunuchoidism のみが臨床症状である例は他に報告をみていない。

7. マイクロペニスの薬物塗布療法

安井平造・越戸克和 (山口大泌尿)

マイクロペニスに対して，従来より，HCG やテストステロンの全身投与が行われている。今回，我々は，テストステロンクリームの局所塗布を試み，著効をえた。

症例は，9歳男児。主訴は，陰莖發育不良で，8歳の時，背面切開術をうけている。陰莖は，恥骨結合より，0.9cm，周囲2.5cm であった。入院中，環状切除術 HCG 試験を行った。退院後6週目より，10%テストステロンクリームの局所塗布を3週間行なった。投与終了2カ月目の陰莖は，長さ2.1cm，周囲5.5cm と著明に發育した。また，恥毛の発生も認めた。両側辜丸は，投与前後に変化はなかった。テストステロンクリーム投与中の血清テストステロン値は，321 ng/dl で，HCG 試験前値 84ng/dl に比して，上昇していた。

8. ラット初期胚の細胞分裂活性に及ぼす PHA の影響

山田雅保 (重井医学研)
内海恭三・湯原正高 (岡大農)

哺乳動物着床前胚の体外培養は，家兎およびマウスを除く動物種で，ほとんど成功していない。ラットに関しても，8細胞期から胚盤胎期への發育は認められているが，4細胞期前から胚盤胎期への發育は困難とされている。本実験は，細胞膜糖鎖に結合し有糸分裂誘起活性をもつといわれている PHA のラット初期胚特に2，4細胞期胚に対する細胞分裂誘起活性を調べた。更に，PHA は Ca^{2+} イオンの細胞内移送を促進させる活性があることから，排卵直後卵母細胞の単為發生的活性化 (前核形成) の一因として働くか否かも検討した。4細胞期胚は，PHA (2.5~20 $\mu\text{g/ml}$) 処理により，桑実胚へ發育し，更に低率であるが，胚盤胎へ發育した。PHA 処理された2細胞期胚は，1分割發育するだけであつたが，その發育率は，対照に比べて有意に高かつた。しかし，1例において，25 $\mu\text{g/ml}$ の PHA 処理で胚盤胎へ1日遅延して發育した。未受精卵は，PHA 処理により全例逆行過程を示した。しかし，低温下での PHA 培地では，単為發生的活性化が高率 (65%) に誘起された。一方，低温処理のみでは，それは，有意に低かつた (18%)。

9. 当不妊外来における最近5年間の妊娠例の検討

松家五朗・森下 一・奈賀 修
増田歳久・三村経夫・竹内 悟
山崎修司・新田英二・高橋久寿
(徳島大産婦)

昭和49年1月から昭和53年12月までの当不妊外来における挙児希望者数は766名で，外来者総数の8.0%を占め，うち165名 (21.5%) が妊娠した。初診時年齢分布では26~30歳までに来院した群が25.2%と最も妊娠率が高く，妊娠した165名中79名 (47.9%) は不妊期間2年以内で来院しており，2年以内の治療期間で約90%が妊娠している。症型別にみると排卵障害群では，無排卵周期症と第一度無月経に，排卵性不妊症群では，卵管因子，機能性不妊症，黄体機能不全症に多く妊娠がみられた。治療内容の主なものは，Clomid による排卵誘発が29名と最も多く，次いで卵管疎通性検査後25名，Clomid による黄体機能賦活23名，卵管通水法15名などであるが，有効治療不明が24名もあり，不妊症治療の困難さと複雑さを物語っている。転帰は，満期分娩63.0%に比し，流早産17.0%と，一般に云われている如く不妊症

治療後の妊娠では、流早産率が高かった。

10. Ovarian Hyperstimulation Syndrome 合併妊娠の超音波による follow up

藤田卓男・福本 悟・赤松信雄
吉田信隆・占部 清・丹羽国泰
秋本暁久・関場 香

(岡山大医産婦)

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)は、排卵誘発の副作用として臨床的重大な問題となっており。我々は、血中 Estradiol の測定などに加え、超音波断層法を応用することにより、OHSS と他の卵巣腫瘍の鑑別を確実に行ない、さらに保存的療法中の follow up に役立てております。今回は、OHSS 合併妊娠2例の超音波断層像と follow up の経過について報告致します。特徴的超音波所見は次の通りである。卵巣は両側性に腫大する。卵巣は cystic part と solid part に分けられ、その両者共腫大している。Cystic part は multilocular であり、内部は gain 上げて echo-free である。Solid part は不均一な echo pattern を示し、中等度の echo 輝度である。非妊例に比して妊娠例では、腫大した卵巣の縮小はゆるやかであり、長期間腫瘍が認められる。これらの所見により、類似した echo pattern を示すことがあり手術療法の必要な cystadenocarcinoma や dermoid cyst との鑑別が可能である。

11. 卵巣過剰刺激症候群の血中ステロイド変動

高橋久寿・乾 泰延・吉崎健一
秋山敏行・大野義雄・高柳 真
(徳島大医産婦)

Gonadotropin 療法時の血中アンドロゲンの変化についての報告は少く、estradiol (ED), androstenedione (A), testosterone (T) の測定と排卵および卵巣過剰刺激症候群 (OSH) との関係について検討した。

1) 51年1月から54年7月までに治療した40名の内、排卵率 (68%), 妊娠率 (20%), OHS (7例, 17%) であつた。Jewelewicz らの分類による卵巣の径5cm未満の mild OHS が4例、5cm以上の moderate OHS が3例あつた。

2) 排卵 (+) で OHS (-) 群 (9例) の排卵前 ED ピークは平均514pg/ml で、OHS群 (6例) は全例1100pg/ml を越え、重症ほど高値であつた。Aの変化は排卵 (+) で OHS (+) の群 (6例) は治療前値は正常月経周期と変わらないが、治療によつて排卵前に ED ピークと一致、または1~2日先行し2~3倍に増加するピー

クを形成し、これは卵胞成熟徴候を表わしている。Tの変化は排卵例は治療前値は正常月経周期に比べ有意に高く、HCG に切り換えてから2~3倍に増加し、加えて重症の OHS ほど増加率は高く、これは排卵障害例では間質成分の機能亢進があることを示唆している。

3) OHS の症状は HCG を投与してから2~3日後に最高となり、月経発来とともに消失する。超音波断層診断上での卵巣腫大の消失は2~3カ月かかり、また1例の妊娠例 (現在8週、単胎) では増大傾向はみられていない。

12. 超音波断層法により腔溜血腫を確認した処女膜閉鎖の1症例

橋本俊朗・宇津正二・津崎恒明
中島 啓・中曾庸博・米田哲幸
中村百合・紀川純三

(鳥大医産婦)

13歳、女子。腰痛、下腹痛、排尿痛を自覚するも、放置していたところ、下腹部に鵝卵大の腫瘍を触れるようになった。このため、原発性無月経、下腹部腫瘍を主訴として当科を受診し、処女膜閉鎖を認め、外診、直腸診および超音波断層法で手拳大の球状腫瘍を認め、内部はエコーフリーであつた (腔の増大)。またその上方に鵝卵大の円形の腫瘍を認めた (子宮像)。これらの所見から、処女膜閉鎖による腔溜血腫および子宮溜血腫と診断した。入院後、処女膜十字切開で軽快した。その後月経発来を認めた。

このような症例の検査に超音波断層検査法を併用すれば診断に威力を発揮するものと思われる。

13. 分娩時の大量出血後、LH-RH 試験によつて続発性無月経が治癒した症例

岩成 治・尾添正治・井庭信幸
北尾 学 (鳥根大医産婦)

妊娠20週で常位胎盤早期剝離が原因となつて DIC を起し、約4500ml の出血をみたが、新鮮血輸血等によりショック状態を脱することができた症例が、6カ月後、続発性無月経、全身倦怠感、性欲減退、耐寒性低下等を訴えてきたため、Sheehan 症候群、肝障害を疑い検査を行った。検査の結果は特に異常所見は認められず、肝障害、Sheehan 症候群は否定できた。検査の中で、LH-RH (100μg) 試験後5日目より基礎体温は高温相となり、15日間の高温相が持続したあと基礎体温の下降とともに月経が発来した。その後順調な月経周期が続き、全身倦怠感、性欲減退、耐寒性低下等の症状も消失した。

一般に LH-RH は下垂体の予備能の検査に使用され、

LH-RH で排卵させようと思えば大量の LH-RH が必要とされている。本症例は 100 μ g の LH-RH で排卵を起こしたというより、相床下部、下垂体、卵巣間のホルモン動態の正常化における trigger の役割を果たしたものと考える。

14. 高プロラクチン血症を伴った原発性無月経

沢原光信・金田健一（鳥大医産婦）

対象：患者は17歳、未婚婦人で無月経で当科来院。家族歴および既往歴に特記すべきことなし。検査結果：ホルモン学的検査結果として、LH-RH テストにおける LH、FSH ならびに TRH テストにおける TSH は正常反応を示したが、血中 PRL 濃度270ng/ml の高プロラクチン血症であった。副腎・甲状腺系、染色体、脳波に異常を認めず、外来時所見でも乳房発育不良だけであった。治療として CB 154 5 mg/day 投与により血中 PRL 30~80ng/ml まで減少を認めるも依然として BBT 一相性で変化認めず、premarin 負荷テストにても LH、FSH 反応は認められなかった。l-dopa、CPZ テストでは反応が見られた。放射線学的検索として CT Scan、気脳写、トルコ鞍断層撮影を施行しすべて正常であった。まとめ：この症例は macroadenoma の患者ではないことは証明された。また microadenoma の可能性を全く除外できないまでも、functional hyperprolactinemia の可能性が大きいことを示唆した。今後 CB 154 の7.5mg/day の増量を行ない、さらに症例を追跡していきたい。

15. シリコンバンドを利用した腹腔鏡下の新しい卵管不妊手術

岩浅義彦・紀川純三・米田哲幸
橋本俊朗・宇津正二・富永好之
(鳥大医産婦)

Population control の一手段としての永久不妊法は重要な意義を有している。従来腹式または腔式の卵管結紮術が大多数を占めているが、米国では、数年来腹腔鏡を用いた卵管不妊手術が主流を占めている。

この方法によると、手術侵襲が少なく、皮膚切開も極くわずかで、手術時間や入院日数が非常に短縮できる利点を有する。今回 Yoon らの開発したシリコンバンドを利用した腹腔鏡下の卵管不妊手術を経験したので本法の手技や利点、欠点等その詳細について報告する。

16. 不妊症に広く用いられる市販 hCG 製剤の免疫化学的検討

猪野博保・長谷部宏・苛原 稔
藤島一典・木下恒夫・南沢 豊
奈賀 修（徳島大医産婦）

不妊症および流産予防に用いられる市販 hCG 中に含まれる Ag 2 は、妊婦および絨腫瘍患者尿奇胎嚢胞液中に含まれ、家兎血中での半減期が hCG の60分に比べ、約8分と短いことから、hCG とともに絨毛細胞より分泌され、すみやかに尿中に排泄されるものと考えられる。また Ag 2 の生物活性に関しては、血中での消滅速度の関与しない in vitro の bioassay である Radioligand receptor assay では、Ag 2 は hCG に比べ、約10%の生物活性を示すことが判った。そこで下垂体摘除した S-D シラットの背部皮下に hp-hCG および Ag 2 を連続5日間注射後の睪丸を組織学的に検討した。hp-hCG 投与では small spermatogenic cell の増殖がみられたのに対し、Ag 2 投与では large spermatogenic cell の数の増加がみられた。このことから、Ag 2 は spermatogenic cell の成熟過程に影響を与えているものと考えた。

第24回日本不妊学会九州支部総会

昭和54年11月18日
佐賀市医看護専門学校

1. 卵巣線維芽細胞と EGF, FGF

吉田耕治・宇津宮隆史・山口省之
(九大温泉治療研産婦)

EGF (epidermal growth factor: 上皮細胞増殖因子) は1962年 Cohen により雄マウスの顎下腺より、また FGF (fibroblast growth factor: 線維芽細胞増殖因子) は1975年 Gospodarowicz らにより牛の下垂体や脳から抽出されたものである。牛の黄体増殖作用は EGF ではなく FGF には認められている。既に我々は牛黄体の染色体分析に FGF を用い好成績を得ている(日産婦誌 31(8): 1064-1065. 1979)。今回はこの EGF, FGF をヒト卵巣 stroma の fibroblast に in vitro で加えて、cell culture に及ぼす影響を主に光顕的形態面から発表する。卵巣細胞の増殖作用は gonadotropin などより growth factor の方が優つていると思われるので、臨床的には、atrophic ovary の治療、PCO の楔状切除後の

組織修復の促進,あるいは種々の卵巣腫瘍の pathogenesis の解明などに今後応用されていくのは確実である。なお、卵巣線維芽細胞の無血清あるいは低血清培地での発育に及ぼす、種々の温泉成分の効果についても言及する予定である。

2. 超音波断層法による卵胞（特に排卵前後）の観察

有馬直見・丸田茂徳・森 一郎
(鹿児島大産婦)

超音波断層装置を使用して、排卵日を中心とする卵胞発育、及びその消失を観察したので報告する。装置は ALOKA-SSD-60B, 周波数 2.25MHz, 記録をポラロイドフィルムを使用した膀胱充滿後、恥骨上横断像にて得られる卵胞を確認後、長軸方向径、短軸方向径を測定した。基礎体温上、2 相性を呈した症例を、月経周期の排卵日とされた前後を中心として観察すると、排卵前 4 日頃より卵胞の存在が確認され、排卵日にほぼ最大径に達し、内部構造の無構造化、辺縁の鮮明化が観察された。排卵後は卵胞径は縮小し、辺縁の不整化が認められ、排卵後ほぼ 4 日で消失した。月経周期における卵胞の発育、消失は連続的超音波断層検査を行うことにより確認可能であり、排卵推定も可能になると思われる。

3. Acetylcholine, noradrenalin に対する卵管峡部輪状筋の反応

是永迪夫・松岡幸一郎・伊東孝治
(九大温泉治療研産婦)

卵管筋、特に峡部輪状筋は、線毛、卵管内流体とともに卵輸送に重要な働きをもつと思われる。卵管筋は豊富な交感神経支配をうけており、われわれは外因性 noradrenalin や field stimulation を用いて、交感神経系の性周期による変動の検討を行ってきた。その結果 E_2 値の低い群（閉経期を含む）や BBT 高温期 4～6 日群、11～14 日群では noradrenalin に対する反応は小さかった。acetylcholine 高濃度に対する変化度（投与前後 5 分間の収縮下面積差、自発収縮の大きさ）は、増殖期 E_2 の高い群、低い群および BBT 高温期 4～6 日群、11～14 日群で差異なく、 $1.43 \pm 0.45 \sim 1.85 \pm 0.41$ ($M \pm SE$) であったのに対し、閉経期群は 1.02 ± 0.31 と小さく、外因性性ホルモン投与群は大きな値を示した。以上より性ホルモンは acetylcholine に対する反応を増大させ、かつ noradrenalin の性周期による反応の違いは、筋の収縮力の違いによるものではなく、adrenoceptor の変動によるものと思われた。

4. 不妊夫婦における男性側因子の検討

渡辺忠義・津田知輝・中村正彦
永田行博・楠田雅彦（九大産婦）

以前より不妊因子のうち男性側因子の重要性が強調されているにもかかわらず実際に精液検査等を施行してある例はあまり多くない。今回我々は昭和 48 年 2 月から昭和 53 年 2 月までの 5 年間に当科不妊外来を受診した 1600 名の患者のうち配偶者の精液検査を施行できた 334 例について臨床統計的観察をおこなった。

この 334 例のうち自然妊娠に成功した 21 例についてその精液所見をみると、精液量 2～5 ml, 精子濃度 $30 \times 10^6/\text{ml}$ 以上, 精子運動率 50% 以上, 奇形率 20% 以下のものが約 7 割を占めていた。

また AIH により妊娠成立した 13 例についてみても精子運動率はやはり 50% 以上のものが 10 例と多くを占めており妊孕力においては精子濃度よりも精子運動率の方がより重要であるように思われる。

5. ヒト PRL の Heterogeneity に関する研究

今道節夫・今村定臣・森 広康
井関充及・石丸忠之・山辺 徹
(長崎大産婦)

〔目的〕 PRL の Size heterogeneity について Big-PRL の存在が明らかとなってきた。今回、第一度、第二度無月経と、正常周期婦人（卵胞期・黄体期）、高 PRL 血症、妊娠末期、産褥第一日、臍帯血および羊水中の Molecular size を比較した。〔方法〕 羊水または血清を Sepha-dexG-100 Column ($1.5 \times 100\text{cm}$)、にてゲル濾過し、PRL-RIA で溶出パターンを比較した。同時に類似蛋白 HGH も RIA で測定した。〔成績〕 Big-big, Big, Little の 3 つの PRL 免疫活性部位が認められた。

結果は、第一度無月経では 8.5%, 22.5%, 69% と正常周期婦人卵胞期に類似し、一方、第二度無月経は 5.6%, 4.4%, 90% と Little PRL が多く、むしろ妊娠末期や臍帯血に近い溶出パターンを示した。

なお、基礎的検討として、血清再溶解と PRL の Size heterogeneity の変化との関係について言及する予定である。

6. FSH リアパック, LH リアパックによる FSH, LH 測定的基础的および臨床的検討

福島泰子・田島朝信・前山昌男
(熊大産婦)

〔目的〕下垂性 gonadotropin である FSH, LH の測定は生殖生理の研究のみならず臨床的診断および治療方針の決定のためにも不可欠のものである。今回我々は科研化学より従来の FSH, LH キットに比しより簡略化された FSH, LH リアパックの提供を受け、それらの基礎的検討と共に臨床的成績の検討をも行なう機会を得たので報告する。〔対象および方法〕本実験の対象は正常月経周期婦人および排卵障害婦人であり、測定検体数は FSH が 378, LH が 383 である。測定方法はキットの説明書に従った。〔結果〕FSH, LH の回収率(平均値)はそれぞれ 101.6% および 103.2% であり, intra-assay および interassay C, V, (%) はそれぞれ LH 5.8%, 8.9%, FSH 7.7%, 10.7% であった。FSH, LH キット〔第一〕による測定値との比較では、両者ともによく相関した ($LHr=0.95$, $FSHr=0.81$)。正常月経周期婦人および人工排卵周期婦人における FSH, LH 変動および LH-RH test の結果は従来の報告と一致した。〔結語〕以上の結果より本キットは臨床的に内分泌異常、不妊婦人の診断および治療方針決定に有用であるものと考えられる。

7. 排卵前後の子宮内膜 Prostaglandins (PGs) 濃度に及ぼす IUD の影響並びに血清 Progesterone (P) 濃度との関係

徳永達也・尾崎博臣・前山昌男
(熊大産婦)
森 憲正 (宮崎医大産婦)

IUD の作用機序について不明の点が多いが、PGs の関係を示唆する報告もみられる、そこで IUD の作用に関与する内因性 PGs の役割を明らかにする目的で、一側の子宮角に 7 号絹糸 (IUD) を挿入した雌家兎と非挿入家兎を用い hCG にて排卵せしめ、その前後の子宮内膜 PGE_1 , F_{2a} 濃度を測定し、更に末梢血 P 濃度との相関を検討した。その結果、IUD 非挿入群で PGE_1 濃度は hCG 投与前に比し、投与後に 12 時間目と 5 日目に増加し、 PGF_{2a} には著明な変動は無かった。IUD 挿入群の IUD 挿入側は、非挿入側に比し、hCG 投与前と投与後 12 時間目に PGE_1 , F_{2a} 共に高値を示し、24 時間目にその差は消失した。また PGE_1 は 48, 72 時間目に再び IUD 挿入側で高値を示した。血清 P 濃度は両群間に

差を認めなかったが、両群共子宮内膜 PGF_{2a} 濃度と負の相関を示した。従つて子宮内膜 PGE_{2a} の両群間の差は、子宮での P に対する感受性の差により生ずる事が示唆された。

8. 基礎体温表による簡易な排卵日推定法の検討

尾上敏一・堂地 勉・渡辺 忠義
中村元一・津田知輝・中村 正彦
永田行博・楠田雅彦・倉野彰比占
(九大産婦, 産業医大産婦)

私たちの簡易な排卵日推定法 (第 24 回不妊学会総会発表) について更に症例を加え検討した。私たちは月経開始日以後 10 日間の平均基礎体温を基準に排卵日を推定したが、この方法による推定排卵日は平均してハイゴナビスによる尿 LH ピーク日 (0 日) に 0.69 日 (52 例) 遅れ、排卵のおこる可能性の高い 0 日、+1 日に 69% 一致した。さらにこの方法を 69 人延べ 233 周期に適用して検討したが低温相、高温相の長さの平均、分布はほぼ従来の報告に一致した。また月経周期第 9 日以前に排卵のおこるのは 1 例のみであり、第 11 日以後設定された低温相の変動範囲を 3 日連続してこえ上昇傾向にあれば大多数 (229 周期) は排卵がすでにおこつたと見なせた。計量的に基礎体温を判定する私たちの方法は再現性があり、判定者による個人差もなくかつ深い経験も必要とせず十分に実用的であると考えられる。

9. 排卵日推定法の検討

河野前宣・石丸忠之・今道節夫
王 志 洪・安永昌子・井関充及
(長崎大産婦)

〔目的〕私どもが設定した排卵日の推定法 (第 31 回日産婦総会発表) の妥当性について検討した。〔方法〕当科不妊外来患者のうち排卵周期を有する 68 例の婦人に BBT を記録させ、同時に排卵前より血中 LH, 尿中 LH を連日測定した。そして、各々の BBT について私どもの方法による排卵日 (0 日) を推定し、その 0 day と LH surge との関係を検討した。また、さらに排卵期頃の 1 日のみの性交によつて妊娠した 29 例の BBT を用いて性交日と推定排卵日との関係を検討した。〔成績〕LH surge と排卵日との関係では、0 日に LH surge がみられたもの 16 例、-1 日 18 例、-2 日 20 例、-3 日 9 例、-4 日 3 例であった。また妊娠例の性交日と排卵日との関係では 29 例中 23 例 (79.3%) が -2 ~ 0 日にあつた。なお従来の排卵日推定法と LH surge および性交日との関係を述べ、私どもの排卵日推定法と比較検討する予

定である。

10. 黄体機能不全症の治療

—基礎体温型分類と各種治療成績との相関—

中村元一・津田知輝・尾上 敏一
片桐純子・中村正彦・永田 行博
楠田雅彦・松隈敬太・倉野彰比古^{**}
(九大産婦, 九大第二病理*,
産業医大産婦^{**})

黄体機能不全症に対して基礎体温型分類による治療法選択を試みた。対象は機能性不妊 433 例で、これらの BBT を古賀—楠田の方法で 4 型に分類し、これらに各種治療を行い、各症型別に治療効果を検討した。それぞれの無治療周期妊娠率を 1.0 とすると、Ⅲ型では刺激療法、補充療法ともに 4.4 で最も治療効果が良く、Ⅱ型は補充療法が 3.6 で刺激療法の 1.8 に優っていた。Ⅳ型は刺激療法 2.2、排卵促進法 2.6 に比べ補充療法は 0.8 で効果がなかった。Ⅰ型はⅡ型、Ⅲ型に比べ治療効果は少なかった。これらの結果を尿中 LH 測定による LH-surge を基にした内膜日付診、血中 Progesterone (P) 値、estradiol (E₂) 値で検討すると、Ⅲ型は遅延型が多く、P 値、E₂ 値が低かった。Ⅱ型は遅延型で P 値が低く、補充療法で一致型になる例が多かった。Ⅳ型は全体として P 値が低く、特に LH-surge 後 9 日目以降の落ち込みを急であった。Ⅰ型は P 値、E₂ 値は正常なものが多かったが、日付診では異常を示すものもあった。

11. LH-RH 分泌不全によると思われる原発無月経の 2 例

岩佐隆史・宮川勇生・森 憲正
(宮崎医大産婦)

原発無月経のうち、視床下部に原因するものは、多くの場合 Hypogonadotropic hypogonadism で代表され、治療は続発無月経と異なり HMG-HCG 療法に依存する頻度が高い。私共は Clomid 100mg で排卵誘発に成功した Gn-RH、殊に LH-RH 分泌不全 (dysfunction) と考えられる原発無月経の二症例を報告する。共に 18 歳以降に Gestagen 投与により初潮をみた第一度無月経で LH-RH test では症例Ⅰは正常、症例Ⅱは過剰反応を呈したが Clomid 100mg で排卵しえた。Clomid の作用機序と LH、FSH の値より、その原因は視床下部の軽度の障害による LH-RH 分泌不全であると考えられ、続発無月経では臨床上このような症例に遭遇する機会が多いが原発無月経でこれらの病態を認

めることは稀である。又、原発無月経の分類上でも諸家の報告にみられないものであり、極めて興味ある症例と考えられる。

12. プロラクチン産生下垂体腫瘍

山口省之・宇津宮隆史・門田 徹
(九大温泉治療研産婦)

手術を行ったプロラクチン産生下垂体腫瘍 4 症例につき、術前、術後のプロラクチン分泌動態、及び、各種下垂体機能の変化について述べる。プロラクチンについては、手術のみにて正常化した例はなかった。下垂体機能では、術前、性線系以外のホルモンで、機能低下を認めたのは成長ホルモン以外にはなかった。レ線上、トルコ鞍に異常の認められなかった高プロラクチン血症者 4 例と内分泌学的な相違について検討してみた。当科における高プロラクチン血症者 20 例中、不妊のための治療を行った 17 例で、妊娠 7 例、9 回の妊娠に成功したが、双胎を 2 例に認めた。また当科におけるガラクトレア症例、高プロラクチン血症例の取扱い方法についても述べる。

13. 無排卵症に対する CB-154 の効果

井関充及・石丸忠之・梶村秀雄
今村定臣・河野前宣・森 広康
山辺 徹 (長崎大産婦)

正常プロラクチン (PRL) 血性無排卵症 30 例 (無排卵周期症 9 例、第 1 度無月経 13 例および第 2 度無月経 8 例) について、CB-154 を 1 日 2.5mg、原則として 60 日間投与し、投与前および後の血中 LH、FSH、PRL を測定した。またさらに、CB-154 投与前に LH-RH test および TRH test を施行した症例の反応態度を分析し、CB-154 投与前の効果判定の指標を検討した。そして一部について PRL の size heterogeneity を検索した。〔成績〕 30 例中 15 例が排卵した。このうち無排卵周期症と第 1 度無月経に限ると、63.6% の排卵率であった。排卵成功例における周期別排卵率は 82.6% であった。CB-154 投与前に比較し投与後の PRL は有意に減少していたが、LH や FSH には有意の変化は認められなかった。また CB-154 投与後の little PRL は減少傾向を示した。CB-154 投与前の効果判定の指標には LH-RH test より TRH test (PRL 測定) が役立つのではないと思われる。

14. Progestin-estrogen 剤による長期療法後の CB-154 投与の効果

池田友信・丸田茂徳・森 一郎
(鹿児大産婦)

子宮内膜症のホルモン療法として, progestin-estrogen 剤による偽妊娠療法がしばしば応用されているが, とくに不妊症を伴っている場合, 本法による治療後の下垂体一性腺系機能の回復については, 十分な検討が必要である. progestin-estrogen 剤の長期投与では, それが contraceptive pill として用いられた場合でも, また偽妊娠療法として用いられた場合でも, 一般に TRH に対する prolactin 分泌反応は亢進し, feedback 機序によつて, 下垂体一性腺系機能は強度に抑制される. こゝに長期偽妊娠法では, 治療後も, 排卵現象の回復がかなりの期間, 遅延するケースがしばしばである. ところが, 偽妊娠療法後に CB-154 を投与したもので, 排卵周期の回復が早いものが多い事実を認めたので, これについて, 内分泌学的観点から述べたいと思う.

15. 当教室における CB-154 使用経験

松浦調平・水元淳一・前山昌男
(熊本医産婦)

高 PRL 血症性排卵障害 7 例に, CB-154 を使用した. 対象は, 年齢 24~34 歳の続発無月経 6 例・無排卵周期 1 例で, その無月経期間は 2~12 年であつた. 無月経 6 例は, 特発性 1 例・流産後 2 例・分娩後 2 例・下垂体微小腺腫の疑い 2 例で, そのうち分娩後の 1 例は, 原発性甲状腺機能低下症の診断で甲状腺末の治療にも拘らず高 PRL 血症と無月経が持続し, CB-154 を使用した. この症例を除く他の 6 例は, 本治療前の clomid による排卵誘発はいずれも奏効していない. CB-154 治療開始前と治療中の両時期において, 各種ホルモン検査と負荷試験 (TRH, TH-RH (プレマリンテスト), トルコ鞍検査, 視野検索等) を行い比較検討を行った. 治療の予後は, 5 例で妊娠成立し, 即ち 3 例が健児を得ている. 以上 7 例の高 PRL 血症不妊婦人に CB-154 を使用したので, それらの経過ならびに, 各種検査所見について検討したので報告する.

第48回日本不妊学会関西支部集談会

1979年12月1日
滋賀医科大学臨床講堂

1. 無精子症をきたした mumps orchitis の電子顕微鏡的所見

高山秀則・朴 勺・友吉唯夫
(滋賀医大泌尿)

両側性の mumps orchitis の既往があり, 無精子症を認めた 21 歳の男子に, 精巣生検を施行したところ, 光学顕微鏡的に ghost tubules の像を呈した. しかし, 光顕レベルでは精細管の硝子化が何であり, 精細管内腔にいかなる細胞が残存しているのか同定することは困難であつた. 同一組織の電子顕微鏡観察の結果, 光顕上での硝子化像は基底膜より外層の極度に増殖した膠原線維であり, 基底膜は著明な蛇行, 樹枝状湾入をきたし, 精細管内腔にはセルトリ細胞, 精細胞を全く欠き, 形質細胞, 大食細胞を認めるのみであつた. また, 精細管壁内膠原線維内にリンパ球や形質細胞が介在していた. この様な電顕所見より, 光顕像の呈する所見の意味づけが明確にされたが, 従来の組織分類にない新しい範疇のものだ.

2. アルコールの胎児に及ぼす影響について

山本好男・吉村節男
(滋賀医大医匠)

胎児性アルコール症候群に関する報告はあるが, その詳細は明らかでない. 妊娠動物を用いて妊娠 7 日目から 6 日間, 対照群は蒸留水を, エタノール投与群は 1 g/kg, 2 g/kg ならびに 4 g/kg を各々 1 日 1 回経口投与し, 18 日目に剖検して胎児への影響を検討した.

その結果, マウスにおいて着床数は対照群とエタノール各投与群でほぼ同数であつたが生存胎児数が各投与群で少なく, 2 g および 4 g/kg 投与群に死亡 (吸収) 胎児が多く, 左右子宮角への著しい非対称性妊娠が認められた.

エタノール投与時の母体血中アルコール濃度と胎児中アルコール濃度はほぼ並行しており, 母体が摂取したアルコール量に応じて胎児中のアルコール濃度が上昇することが認められた. ラットにおいては, 2 g/kg 投与群で 5 匹中 3 匹に流産が認められ, 2 匹に胎児の死亡あるいは異常発育が認められた.

以上からアルコールを母体が摂取することにより胎児

に影響を及ぼすことが示唆された。

3. 精液瘤の1例

出村 悦 (北摂病院泌尿)
岡野 准・高崎 登 (大阪医大泌尿)

症例は56歳男性、既婚、2人の子供あり、約5カ月前より何らの誘因なく、右陰のう内の無痛性腫瘍に気づき、近医により穿刺をうけ、その後、頻回の穿刺をうけ、その度には内容液に精子を指摘された。入院時現症は右陰のうに透光性のある、クルミ大の腫瘍があり、可動性で圧痛はなかった。左陰のう内容は正常であつた。昭和54年9月4日手術を行つた。腫瘍は睾丸と副睾丸頭部との間より発生した比較的大きな(6.5×2.5×2.5cm, 25g)単房性の腫瘍と副睾丸頭部および尾部にも多房性のう腫があつたため、腫瘍摘除術を行なつた。腫瘍内容液および副睾丸のう腫内容液には活動性のない精子を認めた。組織学的には腫瘍の壁の上皮細胞は扁平化していた。術後は腫瘍の再発を認めなかった。以上、比較的大きな単房性精液病と副睾丸多房性精液病を合併した1例を報告した。

4. 男性不妊に対する Clomiphene Citrate 及び Tamoxifen 療法について

高田健一・羽間 稔・松本 修
富岡 収・日根野卓・谷風三郎
守殿貞夫・石神襄次
(神戸大泌尿)

非ステロイド性抗エストロゲンとして開発されたクロミフェンおよびタモキシフェンについて比較検討した。精子数についてはクロミフェン群では有意に上昇し、タモキシフェン群では有意の増加はみられなかった。血中 LH, FSH, テストステロン値については両群とも有意の上昇を認めた。投与前および投与終了時における LH-RH テストに対する血中 LH の反応性は、タモキシフェン群では投与終了時で有意に亢進し、クロミフェン群では亢進はみられなかった。妊娠例についてみると、クロミフェンでは24例中4例(16.7%)、タモキシフェン群では21例中5例(23.8%)であつた。

5. 不妊婦人血中精子不動化抗体の精漿吸収実験

窪田耕三・高田喜嗣・甲照健郎
香山浩二・磯島晋三
(兵庫医大産婦)

原因不明不妊婦人の血中に特異的に補体依存性精子不

動化抗体が検出されることから不妊症発生原因の1つとして精子免疫の関与が注目される。この精子不動化抗体の対抗原としては精子自身の抗原、ならびに精子表面に付着している精漿抗原、すなわち精子付着抗原の関与も考えられている。今回われわれは、複数の無精子症患者精液を用いて不動化抗体の吸収効果の有無、ならびにその吸収効果の程度の差について個々の精液について検討し、合わせて従来より言われている精漿の抗補体作用について検討した。その結果、血中精子不動化抗体の全例ではないが、無精子症患者精液にて吸収効果がみられ、また、精漿間でもその吸収効果の程度には差がみられ、精漿成分の差異による不能性も考えられる。また、精漿の抗補体作用に関しては、不動化試験に使用する補体量の2倍、3倍量を使用しても、その吸収効果には変動がみられないことより、吸収効果は抗補体作用でないことが判明した。

6. 家兎卵胞壁毛細血管透過性に関する形態学的研究

奥田雄二・岡村 均・神崎秀陽
竹中 章・森本幸己・西村敏雄
(京大医産婦)

排卵に近づくに従い卵胞壁毛細血管が著明に怒張し、内外表膜層も浮腫状になつてくることから排卵時には卵胞壁毛細血管は透過性亢進の状態にあることが考えられる。

今回我々は家兎を用いて hCG 投与により排卵刺激を加え排卵に至るまで卵胞壁毛細血管の透過性を tracer として炭素粒子を用いることにより超微形態学的に検索した。

排卵時すなわち hCG 投与後12時間までに pinocytotic vesicle, fenestration そして interendothelial gap の3つの血管透過経路が観察されたが、pinocytotic vesicle は投与後12時間目までその数、大きさ、細胞内分布の上で著変なく、炭素粒子の取り込みもなかった。fenestration は投与前および投与後3, 4, 6時間で見られたが炭素粒子の透過像はなかった。隣接する内皮細胞間 gap は投与後10時間で初めて見られ炭素粒子が透過していた。以上の結果より排卵直前の透過性亢進は内皮細胞間 gap により惹起されたと考えられる。

第80回日本不妊学会関東地方部会

昭和54年12月1日
神奈川県立県政総合センター

1. Klinefelter 症候群の Leydig cell 機能

木下裕三・穂坂正彦・西村隆一
高井修道（横浜市大，泌尿器）

Klinefelter 症候群につき，主に睾丸組織中 testosterone 濃度と in vitro の steroid biosynthesis の立場から Leydig cell function と睾丸内の内分泌学的環境を検討した。oligospermia 2例と，老年睾丸2例の control では睾丸組織中 testosterone 濃度は $413\text{ng/g} \pm 259$ (SD)，Klinefelter 症候群では $4340\text{ng/g} \pm 1250$ (SD) と有意に高い濃度を示した。また生検組織像より数えた Leydig cell 数で tubules 数で除した Leydig cell index 当たりに換算すると，睾丸組織中 testosterone 濃度は，推計学的には有意でないが，個々の Leydig cell 当たりにしてもやや高い傾向を認めた。また2例の Klinefelter と2例の control で，Pregnenolone より testosterone に至る合成系の各酵素活性を測定した。その結果，Klinefelter 症候群では，pregnenolone より主に Δ^4 pathway を通って testosterone が生成されるが，Leydig cell index 当たりの各酵素活性を見ると， 17α -hydroxylase と C_{17-20} lyase の活性低下が認められ，個々の Leydig cell はむしろ hypofunction である事が示唆された。

以上の in vivo と in vitro の結果を合わせると，Klinefelter 症候群では，hypofunction の状態にある Leydig cell により生成された testosterone が睾丸内に accumulate し，組織内より血行への testosterone の移行が障害されている可能性が考えられた。

以上の結果より，Klinefelter 症候群における Leydig cell の hyperplasia は，個々の Leydig 細胞の hyperfunction を伴わず，逆に hypofunction と考えられ，testosterone は主に Δ^4 pathway を通り生成される可能性が示唆された。

2. 2児をえた Klinefelter 症候群の1例

広川 信・岩本晃明
（藤沢市民病院，泌尿器）
松下和彦
（藤沢市民病院，中検）
黒木良和
（神奈川こども医療センター）

約2年間の不妊がみられ，その後2児をえた Klinefelter 症候群の1例（28歳）について精液，ホルモン，睾丸像，性染色体を中心に述べた。精液所見は，精液量 $1.9 \sim 2.2\text{ml}$ ，精子濃度は60万，110万，400万と変動している。活動精子数は68～78%と良好である。FSH 22.5mIU/ml ，LH 33.5mIU/ml と高く，テストステロンは $3.94, 4.60\text{ng/ml}$ と正常値の下限前後を示した。睾丸像は Klinefelter 症候群に特有な病像のほかに，Spermatogenesis を示す部位がところどころにみられた。Full spermatogenesis を示す精細管は左睾丸5%，右睾丸0%，Late spermatid を示す精細管は左38%，右10%，硝子化した精細管は左36%，右57%であった。性染色体の分析は，末梢血で XXY，皮膚で XY/XXY のモザイクを示し，その比率は，XY 26%，XXY 74%であった。睾丸は，精子形成能のある点から XY/XXY と推定された。

3. 薬物性インポテンス

三浦一陽・高波真佐治・森山堅重
田島政晴・中山 孝一・白井将文
安藤 弘（東邦大，泌尿器）

薬物性インポテンスと考えられる11例を経験したので，文献的考察を加え報告した。

症例1（65歳）。高血圧，十二指腸潰瘍にて降圧剤，降圧利尿剤，精神安定剤，自律神経賦活剤を服用。症例2（38歳），不眠の為，数種の精神神経薬剤を服用。症例3（36歳），高血圧にて降圧剤（Rauwolfia alkaloids）を服用。症例4（64歳），高血圧にて多種降圧剤服用。症例5（59歳），高血圧にて降圧剤（Metyl dopa）を服用。症例6（61歳），頭痛を主訴として自律神経調整剤，マイナートランキライザーを服用。症例7（45歳），高血圧にて降圧剤および降圧利尿剤を服用。症例8（63歳），高血圧，胃潰瘍にて降圧剤，高圧利尿剤，抗潰瘍剤，胃粘膜局麻剤を服用。症例9（53歳），高血圧にて降圧剤，精神神経剤を用を服用。症例10（57歳），高血圧にて降圧剤，降圧利尿剤，高脂血症改善剤，不整脈治療剤を服用。症例11（36歳），胃潰瘍にて抗潰瘍剤服用。

以上、高血圧 8 例、胃・十二指腸潰瘍 3 例、不眠、頭痛各 1 例に原疾患治療薬剤の服用とほぼ同時期にインポテンスを訴えた。しかし多種薬剤服用の為、一剤によるものか相乗作用かを正確にインポテンスの原因薬剤を決定することは困難であった。各症例とも諸検査の結果、器質的障害や内分泌的障害は認められなかったため、薬物性インポテンスとして報告した。

文献的には、降圧剤、降圧利尿剤、精神神経用剤、消化性潰瘍治療剤等が多く報告されている。

4. 過排卵処理によって得られたマウス胞胚の正常性に関する形態学的研究

新村末雄・石田一夫（新潟大農畜産）

石島芳郎（東農大畜産）

過排卵処理によって得られたマウス胞胚について、染色体と微細構造を観察するとともに、グリコーゲン、脂肪および各種酵素の組織化学的検出を行い、自然排卵によって得られた同時期の胞胚と比較して、過排卵処理によって得られた胞胚の正常性を検討した。

Tarkowski (1966) の方法に従って中期核板の標準作製を行って染色体観察したところ、自然排卵と過排卵処理で得られた胞胚において、正常な二倍性のものはそれぞれ 96.0% (288/300 個)、95.9% (331/345 個) であった。なお、異常なものには多倍数性、異数性のものが両者の胞胚にそれぞれ約 4% 見られた。これらの胞胚の微細構造を調べたが、微絨毛の状態、細胞膜の陥入および細胞小器官像に相違は観察されなかった。Sudan IV 好性の脂肪小滴は栄養膜細胞、内細胞共に見られ、自然排卵で得られた胞胚に比べ過排卵処理によって得られた胞胚は中型 ($1 \sim 3 \mu$) および大型 ($4 \sim 5 \mu$) の脂肪小滴が若干少なかった。また、PAS 反応（唾液消化試験併用）によってグリコーゲン顆粒の検出を行ったが、両者の胞胚の間に量的差異は認められなかった。phosphatase (Acp, Alp) および esterase の活性は弱く、両者の胞胚で活性に差はなかった。胞胚には β -hydroxybutyrate dehydrogenase の活性は観察されなかったが、その他の dehydrogenase (α -Gp DH, LDH, MDH, NADH₂-DH, NADPH₂-DH, G-6-P DH, SDH, Δ^5 -3 β -HSD) の活性は認められ、両者の胞胚の間に活性の違いは見られなかった。また、phosphorylase, UDPG-glycogen transferase の活性は検出されなかった。

以上の結果から、過排卵処理によって得られたマウス胞胚は、自然排卵によって得られた胞胚と比較して形態学的な相違は認められなかった。

5. 鶏の生殖器官粘液に関する研究

渡辺 彰（長野県農総試験）

西川義正（帯広畜産大学）

高嶺 浩（東京農工大学）

吉田重雄（京都都立大農学部）

牛および山羊における子宮頸管粘液の結晶像形成の生理学的意義に伴う現象の発現に関連ある各種要因について報告したが、専ら哺乳動物を中心的に行なわれた。今回は全く種属のことなる鶏の生殖器官粘液について実験を行ったので報告する。

実験材料および方法：白レグ系交雑種の 2 年鶏で産卵率 65~68%、放卵後 3~7 時間経過と放卵前 2~5 時間の産卵鶏を供試雌鶏とした屠殺した。生殖器官（卵管）は通常 5 区分されるが、実験の綿密化のため卵白分泌部を前部と後部に分けて 6 区分とした。粘液の採取は、卵管の内膜に直接スライドガラスを圧着して採取した。風乾・硝酸銀溶液に浸漬後水洗、風乾して位相差顕微鏡で鏡検した。

実験結果：この結果、哺乳動物にみられる同型と全く異型の粘液像がみられた。異型の粘液像は、網目状の斑紋が、曲線構成でスポンジ様の表面感を呈する海綿型、直線構造でおよび割れ様を呈するクラッカ型がみられ、これを A 型—結晶像と呼ぶこととした。また牛及び山羊にみられる結晶像を、C 型—結晶像と呼ぶこととした。このように、鶏の生殖器官すなわち卵管の粘液像には、A 型—結晶像と C 型—結晶像の 2 種類の粘液像を認めた。この 2 型の結晶像の発現部位は、卵管構造の部位により限局されていることが認められた。

6. 胚—子宮内膜相関について一側妊娠ラットをモデルとして

木下英夫・遠藤 守・篠塚正一

中島敏男・蜂屋祥一（慈大、第一産婦）

清水新緑（大田病院、産婦）

胚と子宮内膜相関について、我々が従来より行なっているウイスター今道系のラットを用いて、核酸代謝、Thymidine kinase activity 蛋白合成率、蛋白蓄積について検討した。

方法は成熟雌性ラットの片側のみの亜管を結紮、性周期の回復を確認したのち、雄性ラットと交尾、片側のみ妊娠しているラットを作成する。このモデルは相互の子宮を機能的、形態的に比較することにより、胚と内膜の相互関係を間接的に知ることが出来る。D_{3.5} より D_{7.5} に至る子宮を剔出、直ちに PBS をもって homogenate、

DNA, RNA, を抽出するとともに, Lowry 法による蛋白定量を行ない, また, C^{14} -leucin を静注し蛋白内への incorporation を測定した。

DNA 代謝は妊娠子宮において抑制を受けるも, その反面蛋白蓄積, 蛋白合成能は有意に上昇した, この事実は胚の存在そのものが子宮内膜の機能を activate しているものと推察された。

7. Estrogen による子宮組織での妊娠特異蛋白の誘導—遅延着床ラットを用いて—

木村英三・木下英夫・篠塚正一

蜂屋祥一 (慈大, 第一産婦)

大高東皓 (茅ヶ崎市立病院, 産婦)

我々は, これまでに胚—内膜相関を知る為に, 片側妊娠 Rat を利用して, 子宮内膜組織に time specific に特異的な蛋白が出現し, それらが卵の発育ならびに着床のメカニズムに, 深い関連性をもつことを報告した。今回は遅延着床 Rat を用い, これに Estradiol- 17β を投与し, 特異蛋白発現の時間的推移を観察した。同時に, 生理的着床 Rat にみられた子宮内膜特異蛋白との比較を行ない, 着床期周辺における Estrogen の意義を検討した。

(方法) 成熟メス Rat を交尾せしめ翌朝, 膣栓および膣内精子の確認をもって妊娠第 1 日 (D_1) とした。 D_3 に両側卵巢, 副腎を摘出し同時に Progesterone 4mg を筋注し, その後連日同量を筋注, D_{10} には Pg と同時に E_2 0.2 μ g を筋注した。 E_2 投与後, 1 hr, 6 hr, 12 hr, 18 hr, 24 hr, 36 hr に各々断頭, 血清分離し, 摘出子宮の内膜のみをホモジネーション, 11500 $\times$ g, 4 $^{\circ}$ C 1 時間遠沈し, 上清を蛋白試料とした。血清及び蛋白試料の各々 25 μ g を SDS ゲル電気泳動に供した。

(結果) ①子宮内膜の総蛋白量は E_2 投与後 18hr で最高値を示した。②血清の泳動パターンは E_2 投与後 1 hr ~ 36hr ではほぼ同一であった。③ E_2 投与後 1 hr から子宮内膜特異蛋白が出現し 18hr でもっとも多量の peak が出現した。peak の中には, 生理的着床実験では出現しない泳動度を有するものもみられた。

(考案) 生理的着床 Rat において出現したすべての子宮内膜特異蛋白がみられる時期はなかった。しかし, 総蛋白量, 特異蛋白画分の数からみて, E_2 投与後 18hr あたりが E_2 の作用がもっとも内膜特異蛋白誘導にあらわれるように思われる。今後さらに子宮内膜特異蛋白を介して胚—内膜相関を論じてゆく場合, 遅延着床 Rat 作成における Pg E_2 の投与量, 投与時期それに伴う卵分割の関係について追試し, 組織学的にも解明してゆか

なければならぬと考える。

8. 当科における排卵誘発による多胎妊娠の症例

平田利邦・白須和裕・松山明美

鈴木直行・土橋招一・住吉好雄

塩島令儀 (横浜市大, 産婦)

昭和 43 年より昭和 53 年までの 11 年間で当科不妊外来で取扱った婦人 1223 名のうち, 排卵誘発剤が原因と考えられる多胎妊娠が 4 例あり, 双胎が 0, 胎胎が 3 例, 要胎が 1 例であった。第一例は子宮発育不全があり, クロミフェンで排卵せず, HMG-HCG で排卵妊娠に成功したもので, 妊娠中は胎胎に気付かず, 双胎として取扱われ, 分娩時胎胎であることが解つたものであった。第二例はクロミフェン—HCG 療法で排卵せず, HMG-HCG 療法で排卵妊娠に成功したもので, ギナドトロピンの過剰刺激症候群で胸腹水の貯留からショック状態となり入院したもので, 腫大した卵巢が茎捻転を起し手術をせざるを得なかったものである。幸い一命は取りとめたが妊娠 23 週で流産してしまつた。第三例はやはりクロミフェン—HCG 療法で無排卵で HMG-HCG 療法で, 排卵妊娠させたもので, 本症もギナドトロピン過剰刺激反応で, 腹水卵巢腫大を認めたが幸い症状が軽く安静と利尿剤で治癒したもので妊娠 40 週で正常な 2 児と圧縮された紙様児を娩出し, 胎胎であることが解つたものであった。第四例は要胎例で, クロミフェン—HCG 療法無効で HMG-HCG 療法で妊娠させることができたものである。妊娠 17 週で電子スキャンにより四胎であることが判明し, 妊娠 22 週より大事をとつて入院させたが不幸にも妊娠 28 週で早産してしまつた例で, 第 1 子と第 3 子は分娩後まもなく脳内出血で死亡し, 第 2 子と第 4 子は一命はとりとめたが, 重症の水頭症で予後不良と考えられる症例である。最近 2 年間の当科の資料によると排卵誘発剤による妊娠例は 21 例で, このうち 1 例に多胎妊娠を認め, これがこの四胎であった。

9. 不妊外来における妊娠例の検討

三上正憲・橋本幸久・本橋美代子

根岸達郎

(横浜市立横浜市民病院, 産婦)

昭和 52 年 7 月より昭和 54 年 7 月までの, 横浜市民病院に不妊を主訴 (不妊期間 1 年以上) として来院した新患について, 昭和 54 年 11 月まで妊娠成立をみた症例について, 以下の項目について検討した (患者数 188 人中妊娠 54 人)。

- 1) 妊娠成立頻度2) 初診時年齢分布および不妊期間、
- 3) 妊娠成立までの通院期間、4) 不妊原因別患者数および妊娠数、5) 精液所見、6) 妊娠成立の主な治療法、
- 7) 治療別妊娠数、8) 妊娠経過。

妊娠率は原発不妊 29.3%, 続発不妊 27.8%, 全体で 28.7%であり、原発不妊がやや高い妊娠率を示した。妊娠までの通院期間は 6 カ月以内に 57.4%が妊娠し、1 年以内では 79.6%を示した。原因別妊娠率では内分泌因子 37.5%, 男性因子 21.8%, 卵管因子 20%を示し、内分泌因子に比べ、男性、卵管因子の妊娠率は悪くなっている。妊娠の予後の面では流産は 16.7%を示し、一般の流産率 (10%前後と云われている) より高値であった。又、流産 9 例中 7 例は原発不妊が占め、不妊因子では男性因子と内分泌因子 (I 度無月経) が目についた。正常産を示した症例は不妊因子が正常の者が多く、内分泌因子では無月経の者は少なく、散発性無排卵、無排卵周期症、黄体機能不全など程度の軽いものが多い傾向がみられた。なぜ不妊症例に流産が多いかは不明ですが、正常の妊娠過程は卵巣に黄体が形成され、子宮準備が行なわれることと、胚子の発生は独立したプログラムで進行し、両者がうまくシンクロナイズされていると云われており、今回、流産例に妊卵や着床後の内分泌維持に問題のあると思われる内分泌因子、男性因子が目についたのはうなづけることと思われる。

10. 習慣性流産症の臨床統計および染色体分析に関する検討

林 茂興・林茂一郎・塩塚 幸彦
小林一夫・井上正人・見常多喜子
藤井明和 (東海大、産婦)

2 回以上連続して流産をくり返した習慣性流産症 35 例の臨床統計的検討を試みると共にその内 12 例に夫婦の染色体分析を行った結果を報告する。

患者の年齢分布は 21 歳～37 歳で平均 28.9 歳であり、流産回数は 2 回より 6 回で平均 2.6 回であった。

習慣性流産症患者に、我々は従来より諸家に報告されている様な routin 検査を行っているが、特に問診を十分に行うことと、H. S. G. 施行時に子宮頸管の状態を十分に検索するようにしている。また患者の同意が得られた場合には患者および夫の染色体分析を行うようにしている。また、これら検査施行後に妊娠が成立した場合には全て切迫流産症として嚴重に管理を行っているが、不幸にしてこの妊娠が流産になったならば必ず流産片の病理組織学的検索を行うと共に可能な場合には排出された胎児成分の染色体分析を行うようにしている。

習慣性流産症夫婦の染色体分析は 12 組 24 名の分析を行

ない 5 組 6 名に転座型等の核形異常が認められた。従来の報告に比較して頻度であるが、trypsin 処理、G band 法による分染法を行った結果で今後分染法を行うことにより本症における染色体異常症の頻度はより高くなるのではないかと考えられ、本症の特に原因不明群には夫婦両方の染色体分析を行うべきであると考えている。

Routin 検査後の 16 例が妊娠したが 5 例が再び流産となり 4 例は現在妊娠経過中で 7 例が分娩となっている。分娩となつた 7 例中 1 例は 2 回分娩しており内 1 例は多発奇形胎児で胎内死亡となっている。16 例中 5 例と流産率が高く我々は 2 回以上連続して流産した患者は習慣性流産症として嚴重な管理治療が必要であると考えている。

11. 頸管粘液表示法と基礎体温図表

村山 茂 (太田原赤十字病院
広尾クリニック、産婦)

頸管粘液を観察し、これを基礎体温表 (BBT 表) に記入して、この両者から受胎期、不妊期を判定することが行われるようになってきた。粘液の表示法としては、

1. 感じたままを記入する。2. 粘液の性状を示す tachy (T), slippery (S), dry (D), 等の頭文字を記入する。
3. 粘液の性状を独特の記号を用いて表す。4. 色によって表す。5. チェックする項目を予め欄外に設け、これを各月チェックする等々がある。これらの記入箇所は従来の日本の BBT 表の習慣から下段が適当と考えられる。頸管の状態の記入も出来れば行つた方がよい。

粘液を表示する場合大事なことは、外陰部の感じ、(Feeling) である。これは粘液の濃度 (のび) 透明度、色、量等の総合的な表示とも云える。slippery, lubricant は受胎性を、dry は非受胎性を示す、dick は移行を示すが受胎性は少い。

BBT 表の記入事項の問題点としては、1. 体温の測定部位、2. 摂氏 (C) か華氏 (F) かの選択、3. 体温記入表の「ますめ」の大きさ、縦横の比の問題、4. 温度の記入を線上にするか線間にするか、5. その他 Coverline のきめ方、用いる体温計、表の周期日数の長短等がある。

外国では BBT 表の記入様式が一定しておらず、加うるに粘液、頸管等の記入法もまちまちで混乱が見られる。日本においては幸い従来から BBT の計り方、記入様式等が統一されてきており、体温計も精度がよい。随つて日本の BBT 表の記入様式は今後も継続し、これに粘液や頸管の状態を合理的に追加してゆけば、より正しい排卵期の判定が可能となるであろう。

昭和 55 年 4 月 10 日

会 員 各 位 殿

日 本 不 妊 学 会

理事長 高 井 修 道

通 信 総 会

法人規定により前年度決算ならびに当年度予算は、5月末日までに文部省に提出しなければならないため、例年と同様に昭和54年度決算および昭和55年度予算について本通信総会での御審議をお願いしたいと存じます。

下記理事会案につきよろしく御検討の上、同封の葉書にて5月15日までに賛否をお知らせ下さい。期日までに御回答のない場合は御承認を得ましたものとさせていただきます。なお御不審の点につきましては事務局あてお問い合わせ下さい。

議案ならびに説明書

I. 昭和54年度収支決算の件

昭和54年度収支計算書(案)は123~125頁に示す如くである。ただしこれは昭和54年4月1日より55年2月末までの収支による決算見込であるため、年度末における多少の変更は了承されたい。

収支合計では6,861,335円が余剰金として次年度に繰越されるが、さらに将来の運営基金として1,000,000円を積立金にまわしており、実質的には7,861,335円の繰越金が出たものと考えてよい。ただし前年度からの繰越金収入6,548,716円を除いて本年度内だけの収支を見れば僅かに312,619円の黒字に過ぎない。後記昭和55年度予算では年度内収支はかなりの赤字となる見込であり、今後は今までの余剰金に頼って会計を維持せざるを得ないことは明らかである。

a. 収入：収入総額は34,802,055円（前年度よりの繰越金を除く年度内収入は28,253,339円）で予算に対し2,042,339円の増である。

- (1) 基本財産運用収入は予金利率の上昇により約7万円の増
- (2) 購読料は購読会員の減少によりやや減となったが、広告料収入の増により事業収入は約14万円の増となった。
- (3) 正会員会費は、54年度会費については徴集率、会員数ともにやや増加したため約40万円の増収、過年度会費も極力徴集につとめた結果約130万円の増収となった。
- (4) 賛助会員会費は2社未納入のため20万円減。
- (5) 利息収入は全体の収入増と利率の上昇に伴ない約35万円の増収となった。

b. 支出：支出総額（次年度繰越金を除く）は27,940,720円で、予算（予備費を除く）に対し976,480円の減である。

- (1) 会誌印刷費約50万円の減は主として原著数および総会抄録頁が予想より少なかったためである。
- (2) 委員会経費は本年度臨時理事会開催の必要がなかったため約33万の減となった。
- (3) 給与手当、臨時雇賃金は名簿作製準備などのため超過勤務および臨時雇の回数が増したため約16万円の増となった。
- (4) 消耗品費は事務用資材を一部まとめて購入したことで、物価上昇のため約10万円増となった。
- (5) その他の項目については、ほぼ予算内ないし僅かの支出超で済んだ。

II. 昭和55年度収支予算の件

昭和55年度収支予算案は126～128頁に示す如くである。ただし54年度よりの繰越金、55年度当初会員数などがなお確定的でないため、多少の変更があり得ることは了承されたい。

- a. 収入：収入総額は36,418,335円であるが、前年度よりの繰越金を除く年度内収入は29,557,000円で、前年度予算に比し3,346,000円の増である。ただしこれは名簿作成のための積立金取崩収入2,000,000円を含んでいる。
- (1) 正会員55年度会費は年度当初会員数2,479人、年度内徴集率78%として算出し、過年度会費は54年度会費222人分（未納者556人、徴集率40%）+53年度以前の会費100人分としたが、とくに53年度以前の未納分についてはすでに54年度においてかなり厳しく督促徴集しており、本年度予定通り徴集し得るか多少不安がある。
 - (2) 購読料は前年度予算より3名分27,000円の減、広告料は前年度決算に準じて972,000円とした。
 - (3) 賛助会費は前年度予算通りとした。
 - (4) 特別掲載料は前年度予算通り3,000,000円を計上したが、決算時におけるこの項の増減は会誌印刷費の増減と見合うもので全体の収支バランスにはほぼ無関係と考えてよい。
 - (5) 受取利息は前年度決算に準じ計上した。
 - (6) 本年度は名簿の改訂を行なう予定であるため、名簿作製積立金2,000,000円を取崩し収入に繰入れた。
- b. 支出：支出総額（予備費および運営基金積立金を除く）は31,774,600円で54年度予算（予備費および運営基金積立金を除く）に対し3,857,400円の増である。ただしこれは名簿作製費200万円を含むものであり、これを除けば1,857,400円の増となる。また本年度収入総額（54年度よりの繰越金を除く）に対しては、2,217,600円の支出超過であり、会費値上後5年目にして年度内収支が赤字に転ずることになる。
- (1) 会誌印刷費は、4号分で一般原著48編288頁、会告その他70頁、広告60頁、計418頁（1頁当たり平均5.3円）、各号2800部発行予定で6,200,000円、それに特別掲載、超過頁、総会抄録等の自己負担分約200頁、3,000,000円を加えて9,200,000円を計上した。
 - (2) 会誌発送費は郵便料の値上を考慮して前年度決算額の約50%増とした。
 - (3) 渉外費は、前年度は Dr. Campos 招聘費500,000円を加えて100万円を計上したが、本年は役員の海外出張費500,000円のみとした。
 - (4) 名簿作製費として2,000,000円を計上したが、これは広告掲載等により出来る限り節減を計ることとしたい。
 - (5) 給与手当は、職員2名分、本給月額327,000円×17.5カ月（賞与を含む）+残業手当約30万円に、本年度は物価上昇に対する特別手当として1人月額6,000円を加え、計6,200,000円とした。
 - (6) 器具備品費は事務能率の向上を計るため名宛印刷器の購入を予定し450,000円を計上した。
 - (7) 旅費交通費、通信費は値上を考慮してそれぞれ150,000円、200,000円の増額とした。
 - (8) 消耗品費は前年度決算および物価上昇を考慮して150,000円の増としたが、これについても極力節減を計りたい。
 - (9) その他の諸経費はほぼ前年並みか、物価上昇に備えて多少の増額をした。
 - (10) 運営基金積立金は実質的には翌年度への繰越金と考えれば、本年度予算がこの予算書通りに執行された場合、予備費と合わせて約460万円が明年度へ繰越されることになり、これに今までの運営積立金を加えた約1,060万円が明年度以降の年度内収支赤字に対する準備金となる。

収 支 計 算 書 (案)
(一 般 会 計)

(昭和54年4月1日から昭和55年3月31日まで)

1) 収 入 の 部

単位：円

勘 定 科 目			決 算 額	予 算 額	増 減 Δ
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
I 基本財産運用収入			351,719	275,000	76,719
	基本財産利息収入	利 息	351,719	275,000	76,719
II 事業収入			1,731,880	1,592,000	139,880
	機関誌購読料収入	購 続 料	757,480	792,000	Δ 34,520
	" 広告料収入	広 告 料	974,400	800,000	174,400
III 会費収入			22,108,520	20,614,000	1,494,520
	正会員会費収入	正 会 員 会 費	18,958,520	17,264,000	1,694,520
	賛助会員会費収入	賛 助 会 員 会 費	3,150,000	3,350,000	Δ 200,000
IV 助成金収入			100,000	100,000	0
	日本医学会助成金収入	医学会助成金	100,000	100,000	0
V 負担金収入			2,983,415	3,000,000	Δ 16,585
	負担金収入	特別掲載料	2,983,415	3,000,000	Δ 16,585
VI 雑収入			977,805	630,000	347,805
	受取利息	利 息	952,930	600,000	352,930
	雑収入	雑 収 入	24,875	30,000	Δ 5,125
VII 前期繰越収支差額			6,548,716	6,548,716	0
	前期繰越収支差額	前 期 繰 越 金	6,548,716	6,548,716	0
収 入 合 計			34,802,055	32,759,716	2,042,339

注：年度内収入（Ⅰ～Ⅳ）

54年度決算額 28,253,339円

54年度予算額 26,211,000円

会費収入の内訳

(1) 正会員会費 計 18,958,520円

54年度会費 15,716,420円 (1,964人分、徴収率78.8%)

(会員数 2,491人)

過年度会費 3,242,100円

53年度会費 1,760,000円 (220人分、徴収率42.9%)

(53年末納者 512人)

52年度以前会費 1,482,100円 (184人分)

(2) 賛助会員会費 計 3,150,000円

18口 1社 (日本シエリング) 1,800,000円

1口 13社 (オルガノン, 太田製薬, 大日本製薬, 山之内, サンド薬品, ミドリ十字, 協和醸酵, 三共, 第一製薬, 持田製薬, 帝国臓器, 藤沢薬品, 塩野義) 1,300,000円

1/2口 1社 (エーザイ) 50,000円

2) 支出の部

勘 定 科 目			予 算 額	予 算 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
I 事 業 費			13,572,489	14,399,200	△ 826,711
	総 会 委 託 費		1,489,700	1,450,000	39,700
		総 会 補 助 金	1,000,000	1,000,000	0
		〃 諸 経 費	489,700	450,000	39,700
	会 誌 発 行 費		9,501,115	10,050,000	△ 548,885
		印 刷 費	8,345,685	8,850,000	△ 504,315
		発 送 費	1,055,430	1,100,000	△ 44,570
		編 集 費	100,000	100,000	0
	負 担 金		64,755	100,000	△ 35,245
		I.F.F.S 会 費	64,755	100,000	△ 35,245
	助 成 金 支 出		384,800	399,200	△ 14,400
		支 部 運 営 費	384,800	399,200	△ 14,400
	会 議 費		566,378	900,000	△ 333,622
		委 員 会 経 費	566,378	900,000	△ 333,622
	渉 外 費		1,000,000	1,000,000	0
		渉 外 費	1,000,000	1,000,000	0
II 管 理 費	雑 費		565,741	500,000	65,741
		雑 費	565,741	500,000	65,741
			10,368,231	10,518,000	△ 249,769
	給 与 手 当		5,856,620	5,750,000	106,620
		給 与 手 当	5,856,620	5,750,000	106,620
	臨 時 雇 賃 金		506,910	450,000	56,910
		臨 時 雇 賃 金	506,910	450,000	56,910
	福 利 厚 生 費		483,696	570,000	△ 86,304
		法定福利厚生費	413,696	500,000	△ 86,304
		福 利 厚 生 費	69,800	70,000	△ 200
	器 具 備 品 費		0	50,000	△ 50,000
		器 具 備 品 費	0	50,000	△ 50,000
	貸 借 料		1,707,960	1,738,000	△ 30,040
		事 務 所 費	1,479,960	1,510,000	△ 30,040
		器 具 貸 借 料	228,000	228,000	0
	旅 費 交 通 費		557,480	600,000	△ 42,520
		旅 費 交 通 費	557,480	600,000	△ 42,520
	通 信 運 搬 費		510,120	600,000	△ 89,880
		通 信 費	510,120	600,000	△ 89,880
	印 刷 費		0	50,000	△ 50,000
		印 刷 費	0	50,000	△ 50,000
	消 耗 品 費		506,478	400,000	106,478
		消 耗 品 費	506,478	400,000	106,478
	修 繕 費		21,000	50,000	△ 29,000
		修 繕 費	21,000	50,000	△ 29,000
	会 議 費		0	30,000	△ 30,000
		会 議 費	0	30,000	△ 30,000
	諸 謝 金		165,000	165,000	0
		会 計 指 導 費	165,000	165,000	0

勘 定 科 目			予 算 額	予 算 額	増 減△	
大 科 目	中 科 目	小 科 目				
Ⅲ 積立預金支出	租 税 公 課		3,000	5,000	△	2,000
		公 租 公 課	3,000	5,000	△	2,000
	慶 弔 費		10,000	30,000	△	20,000
		慶 弔 費	10,000	30,000	△	20,000
	雑 費		39,967	30,000		9,967
		雑 費	39,967	30,000		9,967
			4,000,000	4,000,000		0
	退職給与積立預金支出	退 職 積 立 金	1,000,000	1,000,000		0
	諸事業積立預金支出	諸 事 業 積 立 金	1,000,000	1,000,000		0
	名簿作製積立預金支出	名 簿 作 製 積 立 金	1,000,000	1,000,000		0
Ⅳ 次期繰越収支差額	運営基金積立預金支出	運 営 基 金	1,000,000	1,000,000		0
			6,861,335	3,842,516		3,018,819
	次期繰越収支差額		6,861,335	3,842,516		3,018,819
		当 期 余 剩 金	6,861,335	3,842,516		3,018,819
支 出 合 計			34,802,055	32,759,716		2,042,339

注：年度内支出（Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ）54年度決算額27,940,720円，54年度予算額28,917,200円

予 算 書 (案)
(一 般 会 計)

(昭和55年4月1日から昭和56年3月31日まで)

1) 収入の部

単位：円

勘 定 科 目			予 算 額	前 予 算 年 度 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
I 基本財産運用収入			350,000	275,000	75,000
	基本財産利息収入	利 息	350,000	275,000	75,000
II 事業収入			1,737,000	1,592,000	145,000
	機関誌購読料収入	購 読 料	765,000	792,000	△ 27,000
	〃 広告料収入	広 告 料	972,000	800,000	172,000
III 会費収入			21,390,000	20,614,000	776,000
	正会員会費収入	正 会 員 会 費	18,040,000	17,264,000	776,000
	賛助会員会費収入	賛 助 会 員 会 費	3,350,000	3,350,000	0
IV 助成金収入			100,000	100,000	0
	日本医学会助成金収入	医 学 会 助 成 金	100,000	100,000	0
V 負担金収入			3,000,000	3,000,000	0
	負 担 金 収 入	特 別 掲 載 料	3,000,000	3,000,000	0
VI 雑収入			980,000	630,000	350,000
	受 取 利 息	利 息	950,000	600,000	350,000
	雑 収 入	雑 収 入	30,000	30,000	0
VII 積立預金取崩収入			2,000,000	0	2,000,000
	名簿作製積立預金取崩収入	名 簿 積 立 取 崩	2,000,000	0	2,000,000
VIII 前期繰越収支差額			6,861,335	6,548,716	312,619
	前期繰越収支差額	前 期 繰 越 金	6,861,335	6,548,716	312,619
収 入 合 計			36,418,335	32,759,716	3,658,619

注：年度内収入（I～VII）

55年度予算額 29,557,000円

54年度予算額 26,211,000円

54年度決算額 28,253,339円

会費収入の内訳

(1) 正会員会費 計 18,040,000円

55年度会費 8,000円×1,933人=15,464,000円

(会員数 2,479人, 徴集率78%)

過年度会費 2,576,000円

54年度会費 8,000円×222人=1,776,000円

(未納者556人, 徴集率40%)

53年度以前会費 8,000円×100人=800,000円

(2) 賛助会員会費 計 3,350,000円

18口 1社 (日本シエリング) 1,800,000円

1口 15社 (オルガノン, 太田製薬, 小野薬品, 大日本製薬, 山之内, サンド薬品, ミドリ十字, 協和醗酵, 三共, 武田薬品, 第一製薬, 持田製薬, 帝国臓器, 藤沢薬品, 塩野義)
1,500,000円

1/2口 1社 (エーザイ) 50,000円

2) 支出の部

勘 定 科 目			予 算 額	前 年 度 予 算 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
I 事 業 費			16,856,600	14,399,200	2,457,400
	総 会 委 託 費		1,550,000	1,450,000	100,000
		総 会 補 助 会	1,000,000	1,000,000	0
		〃 諸 経 費	550,000	450,000	100,000
	会 誌 発 行 費		10,820,000	10,050,000	770,000
		印 刷 費	9,200,000	8,850,000	350,000
		発 送 費	1,500,000	1,100,000	400,000
		編 集 費	120,000	100,000	20,000
	負 担 金		100,000	100,000	0
		I.F.F.S 会 費	100,000	100,000	0
	助 成 金 支 出		386,600	399,200	△ 12,600
		支 部 運 営 費	386,600	399,200	△ 12,600
	会 議 費		900,000	900,000	0
		委 員 会 経 費	900,000	900,000	0
	渉 外 費		500,000	1,000,000	△ 500,000
		渉 外 費	500,000	1,000,000	△ 500,000
	名 簿 作 製 費		2,000,000	0	2,000,000
		名 簿 作 製 費	2,000,000	0	2,000,000
	雑 費		600,000	500,000	100,000
		雑 費	600,000	500,000	100,000
II 管 理 費			12,218,000	10,518,000	1,700,000
	給 与 手 当		6,200,000	5,750,000	450,000
		給 与 手 当	6,200,000	5,750,000	450,000
	臨 時 雇 賃 金		500,000	450,000	50,000
		臨 時 雇 賃 金	500,000	450,000	50,000
	福 利 厚 生 費		580,000	570,000	10,000
		法定福利厚生費	500,000	500,000	0
		福 利 厚 生 費	80,000	70,000	10,000
	器 具 備 品 費		450,000	50,000	400,000
		器 具 備 品 費	450,000	50,000	400,000
	貸 借 料		2,008,000	1,738,000	270,000
		事 務 所 費	1,780,000	1,510,000	270,000
		器 具 貸 借 料	228,000	228,000	0
	旅 費 交 通 費		750,000	600,000	150,000
		旅 費 交 通 費	750,000	600,000	150,000
	通 信 運 搬 費		800,000	600,000	200,000
		通 信 費	800,000	600,000	200,000
	印 刷 費		50,000	50,000	0
		印 刷 費	50,000	50,000	0
	消 耗 品 費		550,000	400,000	150,000
		消 耗 品 費	550,000	400,000	150,000
	修 繕 費		50,000	50,000	0
		修 繕 費	50,000	50,000	0
	会 議 費		30,000	30,000	0
		会 議 費	30,000	30,000	0

勘 定 科 目			予 算 額	前 年 度 予 算 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
Ⅲ 積立預金支出	諸 謝 金		175,000	165,000	10,000
		会 計 指 導 費	175,000	165,000	10,000
	租 税 公 課		5,000	5,000	0
		公 租 公 課	5,000	5,000	0
	慶 弔 費		30,000	30,000	0
		慶 弔 費	30,000	30,000	0
	雑 費		40,000	30,000	10,000
		雑 費	40,000	30,000	10,000
			3,700,000	4,000,000	△ 300,000
	退職給与積立預金支出	退 職 積 立 金	700,000	1,000,000	△ 300,000
	諸事業積立預金支出	諸 事 業 積 立 金	1,000,000	1,000,000	0
	名簿作成積立預金支出	名 簿 作 製 "	1,000,000	1,000,000	0
	運営基金積立預金支出	運 営 基 金 "	1,000,000	1,000,000	0
Ⅳ 予 備 費			3,643,735	3,842,516	△ 198,781
	予 備 費		3,643,735	3,842,516	△ 198,781
		予 備 費	3,643,735	3,842,516	△ 198,781
支 出 合 計			36,418,335	32,759,716	3,658,619

注：年度内支出（Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ）
55年度予算額 32,774,600円
54年度予算額 28,917,200円
54年度決算額 27,940,720円

第3回 World Congress of Human Reproduction

開催のお知らせ

期 日： 1981 年 3 月 22 日～26 日

開 催 地： 西独, Berlin

- 主 題： 1. Central nervous system and regulation of reproduction
(including pathophysiology of prolactin)
2. Surgical and morphological aspects of reproduction in men
and women
3. Gonadotrophins and their target tissue
4. Beginning of life in vivo and in vitro
5. Experimental embryology of mammals
(manipulation of genes)
6. High risk reproductive factors in breast and genital cancer
7. Influence of the environment and drugs on reproduction
8. Free Communications
9. Film Festival

会 長： K. Semm

事務局住所： Dr. L. Mettler

Universitäts-Frauenklinik, Hegewischstr. 4

D-2300 Kiel 1, Tel. 0431/597 2307

Embryo Transfer & Instrumental Insemination

開催のお知らせ

期 日： 1980 年 9 月 24 日～27 日

開 催 地： 西独 Kiel

- プログラム(仮)
1. Recovery of ova & Embryos from Donors
 2. In Vitro Manipulation of Gametes
 3. Embryo Preservation
 4. Transfer of Embryos to Recipients
 5. Biomedical Parameters & Conception
 6. The Ejaculate
 7. The Inseminated Female
 8. Insemination Technology

会 長： Kurt Semm

登 録 料： 1980 年 6 月 30 日まで

US \$ 120 [DM 220]

1980 年 7 月 1 日以後

US \$ 140 [DM 250]

払込み方法・宛名 “Hutzel Hospital” の小切手を作成し下記へ直接
発送して下さい。

Ms. Lori Rust; Department of GYN/OB; Wayne State University School of Medicine; Medical Research Building, Rm. 416;
550 E. Canfield; Detroit, MI 48201, U.S.A.

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録（題名、著者名、所属を含む）を添付すること
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に括弧で囲む。すなわち
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

編集会議からのお知らせ

1. 超過頁は全文刷り上りで10頁をこえない範囲で認める。
2. 同一著者による論文の掲載は同一号に1編とする。
3. 内容について著者にアドバイスすることもある。
4. 著者校正は原則として初校のみ1回とする。
5. 受付年月日を論文の末尾に掲載する。

- 例1. Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 25: 104, 1933
2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博: 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4: 13, 1959
3. 中島精, 中村正六, 角田英昭: 人工妊娠中絶と妊孕性, 日不妊誌, 2(4): 38, 1957
 - b. 単行本の場合
著者名：題名、巻数：頁数、発行所、年次
- 例1. Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F.: Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2: p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965
9. 原稿の採否、掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する。掲載は、原則として受付順による。
10. 特別掲載を希望する場合は、受付順序によらず、すみやかに論文を掲載する。この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。(但し、特に費用を要した場合は、その一部を著者負担とすることがある)
それ以上を必要とする場合は、原稿に総別刷部数を朱書すること。30部を越す分についての実費は著者負担とする。
12. 投稿先および諸費用の送付先は、東京都新宿区市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内
社団法人 日本不妊学会 事務所宛とする

日本不妊学会雑誌 25巻2号

昭和55年3月25日 印刷
昭和55年4月1日 発行

編集兼 発行者	芦原慶子
印刷者	中村清雄
印刷所	東京都品川区上大崎3-12-15 一ツ橋印刷株式会社
発行所	東京都品川区上大崎3-12-15 社団法人 日本不妊学会 東京都新宿区 市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内 Tel (03) 267-4635 振替口座番号 東京 7-93207