

# 日本不妊学会雑誌

第 25 卷

第 3 号

昭和 55 年 7 月 1 日

## — 目 次 —

### 第 25 回 (社) 日本不妊学会学術総会抄録号

#### 原 著

- ブタ顆粒膜細胞層の卵核胞崩壊抑制作用の発現機構について……………佐藤英明・他… 1
- Klinefelter 症候群19例における内分泌学的研究……………大橋輝久・他… 6
- ヒト精子におけるリブローズペプチドの代謝
  - グルコース-6-リン酸脱水素酵素について —……………伊藤元博・他… 14
- 卵胞内estradiol-17 $\beta$  及び Progesterone 合成機構の解析
  - 卵胞液中ステロイド組成の分析および
  - 顆粒膜細胞培養実験を通して……………庄司 誠… 18
- 高プロラクチン血症の排卵障害に対する Bromocriptin 療法
  - 妊娠および出生児調査 —……………福永友明・他… 28
- いわゆる機能性不妊症の治療法としての排卵誘発療法の検討……………森 宏之・他… 35
- クロミフェン療法における排卵時期の調整 :
  - 少量の結合型エストロゲン併用療法について……………佐々木謙司・他… 40
  - 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……………塩塚幸彦・他… 46

# Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 25, No. 3, 1980)

Japanese Society of Fertility and Sterility

## CONTENTS

Mechanism of Inhibition of Germinal Vesicle Breakdown in Pig Follicular Oocytes with Special Reference to the Role of Granulosa Cell Layer .....	
..... <i>E. Sato, A. Iritani &amp; Y. Nishikawa</i> .....	1
Endocrinological Studies on 19 Patients with Klinefelter's Syndrome .....	
..... <i>T. Ohashi, M. Morioka, K. Takeda, N. Mitsuhashi,</i> <i>T. Akaeda &amp; H. Ohmori</i> .....	6
Synthesis of Ribulose-peptide in Human Spermatozoa—Glucose-6-phosphate Dehydrogenase in Human Spermatozoa—.....	
..... <i>M. Ito &amp; H. Amano</i> .....	14
Synthetic Mechanisms of Estradiol-17- $\beta$ and Progesterone in Ovarian Follicle .....	
..... <i>M. Shoji</i> .....	18
Pregnancies Following Bromocriptine Treatment in Hyperprolactinemic Anovulatory Women .....	
..... <i>T. Fukunaga, Y. Nakamura &amp; R. Iizuka</i> .....	28
Studies on Induction of Ovulation as Treatment for So-called Functional Sterility .....	
..... <i>H. Mori &amp; K. Aisaka</i> .....	35
Control of Ovulation Time in Clomiphene Therapy .....	
..... <i>K. Sasaki &amp; R. Nakano</i> .....	40
The Clinical Observations and Chromosome Analyses on Habitual Abortions in Our Clinic .....	
..... <i>Y. Shiotsuka, S. Hayashi, K. Kobayashi,</i> <i>T. Kenjo &amp; A. Fujii</i> .....	46

# ブタ顆粒膜細胞層の卵核胞崩壊抑制作用の 発現機構について

## Mechanism of Inhibition of Germinal Vesicle Breakdown in Pig Follicular Oocytes with Special Reference to the Role of Granulosa Cell Layer

京都大学農学部畜産学科

佐藤 英明 入谷 明 西川 義正  
Eimei SATO Akira IRITANI Yoshimasa NISHIKAWA

Department of Animal Science, College of Agriculture,  
Kyoto University

顆粒膜細胞層には卵核胞崩壊抑制作用のあることがブタで明らかにされているが、今回その抑制作用の発現条件について調べた。顆粒膜細胞層の抑制作用の発現には卵母細胞との接着様式が関係した。すなわち卵丘細胞をもつ卵母細胞では顆粒膜細胞層と接着しないと卵核胞崩壊は抑制されないが、その一部が接着すると抑制された。また顆粒膜細胞層の抑制作用の発現にはマグネシウムイオンが重要な役割をもっていることも示唆された。著者らは顆粒膜細胞表層から卵核胞崩壊抑制作用を有する物質を分離しているが、今回の実験結果をもとにして考えると卵核胞崩壊のメカニズムは次のように考えられる。顆粒膜細胞表層に卵核胞崩壊抑制物質が存在し、卵母細胞との接着によりその効果を発現する。顆粒膜細胞層から卵母細胞が分離されることにより抑制物質の作用から解放され、卵核胞崩壊が誘起される。

### 緒 言

哺乳動物において、卵祖細胞は胎児期に卵母細胞へ成長移行するが、減数分裂は出生直後に dictyate 期として知られる第一分裂前期の後半で卵核胞と呼ばれる大きな核を有して休止する<sup>1)</sup>。一般に減数分裂の再開を意味する卵核胞崩壊は LH によって誘起されると考えられている<sup>2)</sup>が、体外培養の結果によると、LH が存在しなくても、卵母細胞は卵核胞崩壊を誘起する<sup>3,4,5)</sup>。このことから、卵胞内に減数分裂の再開を阻止する因子の存在が推定される。

卵胞の内部を組織学的に観察すると、卵母細胞は卵丘細胞におおわれ、顆粒膜細胞層に接着し、卵胞液に浸潤した状態で存在している<sup>6)</sup>。体外培養での結果によると、卵丘細胞はエネルギー代謝とくにグルコースの利用性を向上させる作用があり、抑制作用は認められず、卵核胞崩壊に促進的に作用している<sup>7,8,9)</sup>。卵胞液に卵核胞崩壊抑制作用があるという報告もあるが<sup>10-15)</sup>、著者らの実験

では卵胞液に抑制作用は認められず、卵胞液中では高率に卵核胞崩壊を誘起するので、むしろ卵胞液は卵核胞崩壊に促進的に関与していると思われる<sup>16)</sup>。Foote と Thibault<sup>17)</sup> は卵胞から内夾膜細胞層および顆粒膜細胞層を分離し、体外培養の条件下でそれらの細胞層に卵母細胞を接着させて、卵核胞崩壊に対する影響を調べているが、内夾膜細胞層には抑制作用はなく、顆粒膜細胞層に強力な抑制作用が認められたと報告している。著者らもこの事実を追認し、顆粒膜細胞層の抑制作用は卵母細胞との接着を通してのみ発現することを明らかにしている<sup>18)</sup>。しかし顆粒膜細胞層と卵母細胞を接着させても、その接着様式は種々である。また接着していても、少数ではあるが卵核胞崩壊を誘起する卵母細胞が出現する。そこで今回、顆粒膜細胞の卵核胞崩壊抑制作用の発現条件について、とくに接着様式と抑制作用の関係を調べ、あわせて、カルシウムやマグネシウムイオンの影響などを調べた。

## 材料および方法

## 1. 卵母細胞および顆粒膜細胞層の調整方法

屠場で、屠殺後20分以内に、主として体重100kg 前後のランドレース種のブタから卵巣を採取し、35°C に保温した生理食塩液につけて実験室にもちかえつた。濾紙で卵巣表面に付着している血液などを除き、つぎに生理食塩液で2回洗浄した後、時計皿上で直径2~5 mm の卵胞を解剖針で破り、卵母細胞と顆粒膜細胞層を採取した。卵巣を採取してから卵母細胞や顆粒膜細胞層を採取するまで約1.5~2.0時間を要し、また卵母細胞の採取から培養開始までの時間は約5分であったが、これらの時間は培養時間に加えていない。

## 2. 培養方法







培養液には修正 KRB 液 (355milliosmols, グルコース5.60mM, ピルビン酸0.25mM, 乳酸25mM およびウシ血清アルブミン分画V 1 mg/ml を含む) を用いたが、ブタ卵母細胞の卵核胞崩壊所要時間は pH により顕著に影響され、とくに pH の低下は卵核胞崩壊所要時間を大幅に延長させるので、培養液の pH は7.2から7.4の範囲に厳密に調整した<sup>19)</sup>。なお培養方法は前報<sup>19)</sup>に従ったが概要は次の通りである。実験開始の約1時間前に濾過滅菌した培養液0.5ml を滅菌ガラス製シャーレ (直径45 mm) の中央にとり、あらかじめ5%の炭酸ガスを含む空気で飽和し、37±0.5°C に加温した流動パラフィン5~6 ml で上面を覆い、炭酸ガス培養装置内に静置し、温度 (37±0.5°C) および気相 (95%空気, 5%炭酸ガス) と平衡させた後、卵母細胞や顆粒膜細胞層を入れて培養した。ブタにおいて卵核胞崩壊は培養14時間で誘起されるが<sup>19)</sup>、今回は培養25時間後に固定し、主に卵核胞の有無を中心に観察した。卵母細胞と顆粒膜細胞層との接着は解剖針を操作して行った。なお卵核胞の有無の観察は、酢酸エタノール (1:3) で3~5日間固定し、酢酸オルセインで染色して位相差顕微鏡で行った。





## 結 果

## 1. 接着様式

顆粒膜細胞層と卵母細胞の接着様式を類型化して図示し、各々の場合の結果を表1に示した。同一シャーレに顆粒膜細胞層と卵母細胞を同時に培養し、コントロールとしたが接着していなければ71.9%の卵母細胞において卵核胞崩壊が誘起され、修正 KRB で培養した場合の卵核胞崩壊率74.5%と相違がみられず、顆粒膜細胞層を同時に25時間培養することの影響はないと考えられた。卵丘細胞をもたない卵母細胞の卵核胞崩壊率は、一部が接着したもので59.3%であるが、卵母細胞の表面のほとん

Table. 1 Effect of different adhesion pattern of oocytes to the granulosa cell layer on germinal vesicle breakdown (GVBD) of pig oocytes

Pattern of adhesion	No. of oocytes examined	No. of GVBD oocytes	% of GVBD oocytes
	51	38	74.5
	32	23	71.9
	54	32	59.3
	56	1	1.8 <sup>a</sup>
	61	0	0.0 <sup>a</sup>
	39	28	71.8

 Oocyte  
 Granulosa cell layer  
 Cumulus cells  
 Fibrous materials extended from granulosa cell layer

a. Significantly different from the control value (P<0.01)

どすべてが接着したものでは完全に抑制され、卵丘細胞をもたない場合、細胞表面をほとんどすべて顆粒膜細胞層に接着させることが抑制作用を発現させる条件である。卵丘細胞をもつ卵母細胞では、その一部が顆粒膜細胞層と接着しておれば卵核胞崩壊は抑制される。顆粒膜細胞層を培養すると、培養中に顆粒膜細胞層の接着性は増加し、かつ顆粒膜細胞層から粘性のある繊維状物質が伸展することがあるが、それに接着しても卵核胞崩壊は抑制されなかつた。

## 2. 顆粒膜細胞層の抑制作用とカルシウム、マグネシウム

カルシウムとマグネシウムの影響について調べたが、表2に示すようにカルシウムを除いた修正 KRB 液で培養した場合の卵核胞崩壊率は43.8%であり、対照区にくらべて有意に低下したが、顆粒膜細胞層に接着させたものではさらに卵核胞崩壊率は低下し、8.8%となり、カルシウムがなくても顆粒膜細胞層の卵核胞崩壊抑制作用は発現する。マグネシウムを除いた修正 KRB では60.0

Table 2 Effects of Ca and Mg ions on germinal vesicle breakdown (GVBD) of pig oocytes with or without adhesion to the granulosa cell layer

Medium	State of oocytes <i>in vitro</i>	No. of oocytes examined	No. of GVBD oocytes	% of GVBD oocytes
Modified KRB	Adhesion	132	0	0.0 <sup>b,c</sup>
	No-adhesion	103	73	71.2 <sup>a</sup>
Ca free modified KRB	Adhesion	136	12	8.8 <sup>b,c</sup>
	No-adhesion	73	32	43.8 <sup>b,d</sup>
Mg free modified KRB	Adhesion	102	51	39.2 <sup>b,d</sup>
	No-adhesion	150	90	60.0 <sup>a</sup>

Values having different superscript letters differ significantly ( $p < 0.05$ ).

Table 3 Germinal vesicle breakdown (GVBD) of pig oocytes preincubated for 3-12 hours before adhesion to the granulosa cell layer

Periods of preincubation of oocytes (hours)	No. of oocytes examined	No. of GVBD oocytes	% of GVBD oocytes
0.0	92	0	0.0
3.0	131	92	70.2
6.0	104	74	71.2
9.0	95	83	74.7
12.0	54	38	70.4

%の卵核胞崩壊率であり、対照区に近似するが、顆粒膜細胞層に接着した状態では39.2%と卵核胞崩壊率は有意に低下する。しかしマグネシウムを除いた培養液では顆粒膜細胞層の抑制作用は減少することから、顆粒膜細胞層の抑制作用の発現にはマグネシウムイオンの存在が必要であると思われる。なおカルシウムやマグネシウムを培養液から除いた場合、塩化ナトリウムの量で補正し、培養液の浸透圧は一定となるようにした。

### 3. 接着時間

培養直後および培養3, 6, 9, 12時間後に卵母細胞を顆粒膜細胞層に接着させて、その後、接着状態でそれぞれ25, 22, 19, 16, 13時間培養し、接着時間の卵核胞崩壊に対する影響を調べた。表3に示すように培養開始から接着し、25時間接着状態の続いた卵母細胞では卵核胞崩壊は誘起されなかつた。しかし培養3, 6, 9, 12時間後に接着させ、その後22, 19, 16, 13時間接着状態で培養されたものにおいては、それぞれ70.2, 71.2, 74.7, 70.4%の卵核胞崩壊率を示し、これらの間の崩壊率の差は有意ではない。すなわち培養開始後3時間を経過してから接着させると、顆粒膜細胞層の抑制効果は顕著に減少することが明らかにされた。

## 考 察

Foote と Thibault<sup>17)</sup> は体外培養の条件下で卵母細胞を内夾膜細胞層や顆粒膜細胞層に接着させて、これらの細胞層の卵核胞崩壊におよぼす影響について調べているが、卵核胞崩壊は内夾膜細胞層では抑制されず、顆粒膜細胞層で抑制されたと報告している。著者ら<sup>16)</sup>も卵母細胞がガラス面に付着したり、卵母細胞が互いに接着凝集しても、卵核胞の崩壊は抑制されないが、顆粒膜細胞層に接着すると抑制されることを認めているが、さらに今回、顆粒膜細胞層の抑制作用の発現は両者の接着様式に依存していることを明らかにした。卵丘細胞をもつ卵母細胞では、その一部が顆粒膜細胞層に接着すれば卵核胞崩壊は抑制されるが、顆粒膜細胞層から伸展した粘着性の物質に接着しても抑制されない。卵丘細胞をもたないものでは、一部が接着しても抑制されず、卵母細胞の表面のほとんどすべてが接着することによつてのみ抑制される。この結果をうらがえして考えると正常な卵母細胞である卵丘細胞をもつ卵母細胞では物理的に顆粒膜細胞層から分離されることにより、顆粒膜細胞層の卵核胞崩壊抑制作用から解放されることを意味している。

生体内では卵母細胞の成熟に際して、卵丘は卵胞壁か

ら離れ、卵胞液中に遊離してくる<sup>20)</sup>。さらにゴナドトロピンの作用により卵丘は膨張し、顆粒膜細胞層との着着がルーズになることが知られており<sup>21)</sup>、*in vitro* で卵核胞の崩壊が接着様式によつて調節されている事実は *in vivo* における卵核胞崩壊の調節機構を推察させるものとして興味深い。

Tsafiriri らは顆粒膜細胞は卵核胞崩壊を抑制する因子を産生し、かつ分泌していると報告しているが<sup>12,13,14)</sup>、著者らは同一シャーレ中に顆粒膜細胞を同時に培養しても、接着しないかぎり、卵核胞崩壊抑制作用は認められないことから、抑制因子は顆粒膜細胞から分泌放出されず、顆粒膜細胞と強く結合しているものと考えている。すなわち著者らは卵胞液には抑制作用が認められないことを明らかにし、さらに尿素処理によつて顆粒膜細胞表層から卵核胞崩壊の抑制物質を抽出分離し、抑制物質は分子量1450~3000のペプチドと同定している<sup>22)</sup>。

マグネシウムイオンを除いた培養液では顆粒膜細胞層の抑制作用は消失することが明らかとなつた。カルシウムやマグネシウムイオンは細胞の接着に重要であると示摘されているが<sup>23)</sup>、本実験の結果から抑制物質の作用の発現にもマグネシウムイオンが重要な役割を果していることが示唆された。顆粒膜細胞層と卵母細胞の接着維持にマグネシウムイオンが関係しているのか、抑制物質の作用発現にマグネシウムが必要なか明らかではないが、肉眼的な観察ではマグネシウムを除いた培養液中でも卵母細胞と顆粒膜細胞層との接着は維持されていたので接着維持に対してよりも抑制物質の作用発現に必要なのではないかと考えられる。卵胞液のマグネシウムの含有量は卵胞の発育と負の相関があることが報告されており<sup>24)</sup>、生体内においてもマグネシウムイオンがどのようなメカニズムでかは明らかではないが、顆粒膜細胞層の卵核胞崩壊抑制作用の発現に関与していると思われる。

体外培養下でブタ卵母細胞の核の動きを1時間ごとに観察すると、培養14時間で卵核胞が崩壊する。著者らは卵核胞の崩壊におよぼす各種阻害剤の影響を調べ、Actinomycine D, Puromycine, 2,4-Dinitrophenol で卵核胞崩壊が抑制されることを認めているが、その中で培養開始後直ちにRNAの合成が開始されることを明らかにしている<sup>25)</sup>。接着時間と抑制作用の関係をみると、培養3時間以後に接着させると、卵核胞崩壊は高率に誘起されることから、顆粒膜細胞層の抑制作用は培養直後に卵母細胞におこるRNAの合成阻害を通して作用しているものと考えられる。

以上のことから著者らは卵核胞崩壊のメカニズムを次のように解釈できると思っている。顆粒膜細胞は卵核胞崩壊を抑制する物質を産生し、抑制物質は顆粒膜細胞表

層に結合する。抑制物質は接着によりその抑制作用を発現し、卵母細胞のRNAの合成を阻害している。なんらかの作用(ゴナドトロピンの作用と思われる)により、卵母細胞は顆粒膜細胞層から分離され、すなわち抑制物質の作用から解放され、卵核胞崩壊が誘起される。

本研究の一部はFord財団(Grant No. 740-0404)および文部省科学研究費(No. 476206)の援助を受けた。

## 文 献

- 1) Franchi, L. L., Mandl, A. M., and Zuckermann, S.: The development of the ovary and the process of oogenesis. In the ovary, vol. 1. (Zuckermann, S. ed.) p. 1. Academic Press, New York, 1962.
- 2) Schuetz, A. W.: Oogenesis; process and their regulation. *Advances in Reprod. Physiol.* 4: 99, 1969.
- 3) Biggers, J. D.: Oogenesis and ovum maturation. In the regulation of mammalian reproduction. (Segal, S. J., Crozier, R., Corfman, P. A., and Condliffe, P. G. ed.) p. 273. Charles C Thomas Publisher, Illinois, 1973.
- 4) Pincus, G. and Enzmann, E. V.: The comparative behavior of mammalian egg *in vivo* and *in vitro*. I. The activation of ovarian eggs. *J. Exp. Med.* 62: 665, 1935.
- 5) Edwards, R. G.: Maturation *in vitro* of mouse, sheep, cow, pig, rhesus monkey and human ovarian oocytes. *Nature* 208: 349, 1965.
- 6) 藤田尚男, 藤田恒夫: 標準組織学, 各論, p. 213, 医学書院, 1976.
- 7) Biggers, J. D., Whittingham, D. G., and Donahue, R. P.: The pattern of energy metabolism in the mouse oocytes and zygotes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 58: 560, 1967.
- 8) Donahue, R. P. and Stern, S.: Follicular cell support of oocyte maturation: production of pyruvate *in vitro*. *J. Reprod. Fert.* 17: 395, 1968.
- 9) Sato, E., Iritani, A., and Nishikawa, Y.: Effects of energy sources on oocyte maturation in pig and cattle. *Jap. J. Zootech. Sci.* 48: 333, 1977.
- 10) Chang, M. C.: The maturation of rabbit oocytes in culture and their maturation, activation, fertilization and subsequent development in the followpian tubes. *J. Exp. Zool.* 128: 379, 1955.
- 11) Tsafiriri, A., Lindner, H. R., Zor, U., and Lamprecht, S. A.: *In vitro* induction of meiotic division in follicle-enclosed rat oocytes by LH, cyclic AMP and prostaglandin

- E<sub>2</sub>. J. Reprod. Fert. 31 : 39, 1972.
- 12) Tsafiriri, A., and Channing, C. P.: An inhibitory influence of granulosa cells and follicular fluid upon porcine oocyte meiosis *in vitro*. Endocrinology. 96 : 922, 1975.
- 13) Tsafiriri, A., Pomerantz, S. H., and Channing, C. P.: Inhibition of oocyte maturation by porcine follicular fluid: partial characterization of the inhibitor. Biol. Reprod. 14 : 511, 1976.
- 14) Tsafiriri, A., Channing, C. P., Pomerantz, S. H., and Lindner, H. R.: Inhibition of maturation of isolated rat oocytes by porcine follicular fluid. J. Endocrinol. 75 : 285, 1977.
- 15) Stome, S. L., Pomerantz, S. H., Kripner, A. S., and Channing, C. P.: Inhibitor of oocyte maturation from porcine follicular fluid: further purification and evidence for reversible action. Biol. Reprod. 19 : 585, 1978.
- 16) Sato, E., and Ishibashi, T.: Meiotic arresting action of the substance obtained from cell surface of porcine ovarian granulosa cells. Jap. J. Zootech. Sci. 48 : 22, 1977.
- 17) Foote, W. D., and Thibault, C.: Recherches experimentales sur la maturation *in vitro* des ovocytes de truie et de veau. Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys. 9 : 329, 1969.
- 18) 佐藤英明, 入谷 明, 西川義正: プタ卵胞卵の体外培養における成熟分裂速度について. 日畜会報, 49 : 400, 1978.
- 19) 佐藤英明, 入谷 明, 西川義正: プタ及びウシ卵胞卵の体外培養, とくに卵の成熟に影響する要因について. 家畜繁殖誌, 23 : 12, 1977.
- 20) 豊田 裕: 卵子形成から受精まで. 細胞, 4 : 13, 1972.
- 21) Eppig, J. J.: FSH stimulates hyaluronic acid synthesis by oocyte cumulus cell complexes from mouse preovulatory follicles. Nature 281 : 483, 1979.
- 22) 佐藤英明, 古林亮介, 石橋武彦: プタの顆粒膜細胞表層から分離された減数分裂休止物質の理化学的性状. 家畜繁殖誌, 24 : 59, 1978.
- 23) Trinkaus, J. P.: 細胞行動と器官形成 (岡田善雄監訳), 丸善, 1973.
- 24) 和田恭則, 紫野正雄: 牛卵胞液の性状に関する諸観察. 家畜繁殖誌, 20 : 115, 1974.

- 25) 佐藤英明, 入谷 明, 西川義正: 卵母細胞の成熟に要する時間の決定機構に関する研究, とくにプタ・ウシ間における時間的相違の由来について. 哺乳動物卵子談話会, 16 : 1, 1975.

Mechanism of inhibition of germinal vesicle breakdown in pig follicular oocytes with special reference to the role of granulosa cell layer

Eimei Sato, Akira Iritani and  
Yoshimasa Nishikawa

Department of Animal Science, College of  
Agriculture, Kyoto University

The mechanism of inhibition of germinal vesicle breakdown (GVBD) was investigated in the pig oocytes. Factor which arrest meiosis in the oocytes at germinal vesicle stage was localized in the follicle, especially at the granulosa cell layer. Inhibition of GVBD by the granulosa cell occurred when the cell layer adhered to the oocytes, but the inhibition was weakened when the oocytes were adhered to granulosa cell layer after incubation for more than 3 hours. Inhibition of GVBD was dependent on the pattern of adhesion of the oocytes to granulosa cell layer; GVBD of the oocyte with cumulus cells was inhibited even when a portion of the granulosa cell layer adhered to the oocyte, but in the oocyte without cumulus cells, the inhibition occurred when the oocyte was covered with the granulosa cell layer all around the surface. It was also clarified that magnesium ion had an important role on the occurrence of inhibition by the granulosa cell layer. From these results, it is suggested that the mechanism of GVBD is as follow; the inhibitor of GVBD located at the surface of granulosa cells is active by the adhesion to the oocytes, and GVBD occurs by the separation of oocytes from granulosa cell layer and releasing from the inhibitory activity of the inhibitor.

(受付: 昭和55年3月10日)

# Klinefelter 症候群19例における 内分泌学的研究

## Endocrinological Studies on 19 Patients with Klinefelter's Syndrome

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

大橋輝久 森岡政明 武田克治  
Teruhisa OHASHI Masaaki MORIOKA Katsuji TAKEDA  
光畑直喜 赤枝輝明 大森弘之  
Naoki MITSUHATA Teruaki AKAEDA Hiroyuki OHMORI

Department of Urology, Okayama University  
Medical School

(Director: Prof. Hiroyuki Ohmori)

Klinefelter 症候群19例に LH-RH test, TRH test, rapid ACTH test, HCG test を行ない以下の如き結果を得た。

1) LH, FSH に関しては全例 LH-RH に対し過剰反応を呈し, また精細管障害, 間質の増殖が高度な群に反応が著明であり, gonadotropin 分泌と睾丸障害との間に関連性を示唆された。

2) testosterone (T) に関しては全例 HCG に対し低反応であり, Leydig 細胞障害のある事が考えられ, また eunuchoidal 群のT値は nearly normal 群に比し, 有意の低下を認め, この疾患における外生殖器発育にTが主要な役割を果たしている事が示唆された。しかし LH, FSH とTとの間に相関はなく, 視床下部受容体側の感受性には個人差がある事が推察された。

3) estradiol (E<sub>2</sub>) に関しては大部分が正常範囲内にみられたが, gynecomastia を有する群の E<sub>2</sub>/T (×10<sup>3</sup>) ratio が16.7と有しない群の8.4に比し, 有意の上昇を認め, E<sub>2</sub> とTのアンバランスがこの疾患の gynecomastia 発来に何らかの役割を果たす事が示唆された。

4) PRL の TRH に対する反応および dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol の ACTH に対する反応に異常は認められなかった。

### 緒言

Klinefelter 症候群は性染色体異常を有する性腺疾患の代表であり, 思春期より原発性睾丸障害が発症する事で知られている。著者らは1975年より現在までに19例を経験し, 下垂体・副腎・睾丸機能検査を行なったので, 内分泌学的検討を中心に報告する。

### 対象並びに方法

#### I 症例 (Table 1)

Table 1 に示した如く, 年齢は20歳より42歳までであ

り, 性クロモゾームは XXY 17例 (long Y 1例を含む), XY/XXY 2例である。外生殖器所見, 即ち陰毛, 陰茎及び前立腺などの発育状態により, 便宜上ほぼ正常な nearly normal 群と何らかの不全を認める eunuchoidal 群に大別すると前者が9例, 後者が10例であり, 後者の内, 完全な eunuchoidal type は症例1のみであった。gynecomastia は19例中5例に認められたが, 熊本らの分類<sup>1)</sup>で I ~ II度の軽度のものであった。主訴としては不妊が15例, 矮小陰茎1例, 性欲低下1例, 排尿時不快感1例であり, 症例7は前立腺肉腫を合併していたため, 排尿障害で受診した。



19例中17例に辜丸生検を施行したが、市川・熊本の分類<sup>2)</sup>に従うと、I即ち精細管内硝子様化を呈するものが10例であり、II即ち精細管内に sertoli 細胞のみ認められる所見が軽度混じるもの3例、IIの中にIが混じるもの4例である。また間質の増殖に関しては著明な増殖(卅)を認めたもの11例、中等度増殖(++)を認めたもの6例である。

## II 検査、測定方法

### A) LH-RH Test

午前8~9時、絶食にてヘパリン採血を行ない、合成 luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH, 第一製薬) 100 $\mu$ g を生食20ml に溶解、静注し30分後に同様の採血を行ない、血漿 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) の測定に供した。測定は第一ラジオアイソトープ研究所製 RIA kit によつた<sup>3)</sup>。なお男子正常値(5~80歳, N=32)は LH 10.8 $\pm$ 6.52mIU/ml (mean $\pm$ S.D.), FSH 9.60 $\pm$ 6.71 mIU/ml であった。

### B) TRH test

午前8~9時、絶食にてヘパリン採血を行ない、合成 thyrotropin releasing hormone (TRH, 田辺製薬) 500 $\mu$ g を生食20ml に溶解、静注し15, 30, 60, 120分後に同様の採血を行ない、血漿 prolactin (PRL) の測定に供した。測定は第一ラジオアイソトープ研究所製 RIA kit によつた。なお男子正常値(20~82歳, N=20)は 11.7 $\pm$ 4.81ng/ml であった。

### C) rapid ACTH test

午前8~9時、絶食にてヘパリン採血を行ない、合成 adrenocorticotrophic hormone (ACTH, 第一製薬) 25i.u. を生食20ml に溶解、静注し30, 60分後に同様の採血を行ない、血漿 dehydroepiandrosterone (DHA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S), cortisol (F) の測定に供した。血漿 DHA, DHA-S は既に報告したクロマトグラフィー不要の RIA 法<sup>4)</sup>により、また F は第一ラジオアイソトープ研究所製 RIA kit により測定した。なお男子正常値は DHA, DHA-S (24~77歳, N=15) 552 $\pm$ 345ng/dl, 135 $\pm$ 87.8 $\mu$ g/dl であり、F (24~70歳, N=15) 12.6 $\pm$ 4.85 $\mu$ g/dl であった。

### D) HCG test

午前8~9時、絶食にてヘパリン採血を行ない (Day 1), その後合成 human chorionic gonadotropin (HCG, 帝国臓器製薬) 4000i.u. 筋注し、2日目、3日目も同様の採血、筋注を行ない (Day 2, 3), 4日目は採血のみとし (Day 4), 血漿 testosterone (T) および estradiol (E<sub>2</sub>) の測定に供した。血漿 T は既に報告したクロマトグラフィー不要の RIA 法<sup>5)</sup>にて測定

し、E<sub>2</sub> は第一ラジオアイソトープ研究所製 RIA kit にて測定した。男子正常値は T (18~75歳, N=18) 623 $\pm$ 242ng/dl, E<sub>2</sub> (18~82歳, N=20) 41.7 $\pm$ 20.1pg/ml であった。

なお症例3, 4は内分泌検査以前に androgen 療法の既往があり、また症例1, 2は既に著者らが確立した Sephadex LH-20 microcolumn chromatography を用いた RIA 法にて測定し報告しているが<sup>6)</sup>、同一の血漿を今回の RIA 法にて測定した data を表示した。

## 成績

### A) LH-RH test

basal 値は症例12の LH を除いてはすべて高値であり、また LH-RH 負荷に対し全例過剰反応を呈し、原発性辜丸障害である事が判明した。LH, FSH の LH-RH に対する反応を nearly normal 群と eunuchoidal 群とに分けて検討すると Fig. 1 の如く、LH の30分値において mean $\pm$ S.E. が前者360 $\pm$ 45.3mIU/ml, 後者223 $\pm$ 30.3mIU/ml と nearly normal 群に有意の反応の上昇がみられた。

次いで辜丸組織所見と LH, FSH の LH-RH に対する反応との関係について、精細管および間質の増殖の2点で各々2群に分けて検討した。まず精細管が I である群 (N=13) では LH の basal 値 54.4 $\pm$ 5.65mIU/ml, 30分値 296 $\pm$ 34.6mIU/ml, FSH の basal 値 58.6 $\pm$ 6.07 mIU/ml, 30分値 114 $\pm$ 15.9mIU/ml であるに対し、II が主体を占める群 (N=4) では LH の basal 値 45.3 $\pm$ 10.9mIU/ml, 30分値 19.7 $\pm$ 62.0mIU/ml, FSH の basal 値 62.5 $\pm$ 14.4mIU/ml, 30分値 84.3 $\pm$ 16.7mIU/ml と LH, FSH とも I 群に著明な反応が認められた。次に間質の増殖が高値である (卅) 群 (N=11) では LH の basal 値 55.3 $\pm$ 6.45mIU/ml, 30分値 294 $\pm$ 41.3mIU/ml, FSH の basal 値 61.6 $\pm$ 5.78mIU/ml, 30分値 121 $\pm$ 17.4 mIU/ml であるに対し、中等度である (++) 群 (N=6) では LH の basal 値 46.8 $\pm$ 7.78mIU/ml, 30分値 233 $\pm$ 45.3mIU/ml, FSH の basal 値 55.7 $\pm$ 12.2mIU/ml, 30分値 82.6 $\pm$ 14.9mIU/ml と辜丸障害が進行するほど G 分泌能が上昇する事が示唆された。

### B) TRH test

Nearly normal 群5例, Eunuchoidal 群5例に対し TRH 負荷をみたが、Fig. 1 に示す如く両群の PRL の basal 値、反応とも全例正常範囲であり、有意の差は認められなかった。

### C) rapid ACTH test

DHA の basal 値は Table 1 に示した如く測定した18例の内、大部分が正常範囲にみられたが、症例2が高

Table. 1 Summary of clinical and endocrinological data

Case no.	Age (Yrs)	SD*	G**	Histology† of testis	LH-RH test LH(mIU/ml)		FSH(mIU/ml)		TRH test PRL(ng/ml)	
					Basal	30min.	Basal	30min.	Basal	Peak
1. K.M.	20	II	+	I (##)	116	436	88.0	117		
2. T.T.	27	I	-	I (##)	45.0	470	46.0	119		
3. T.Y.	35	II	+	I (##)	65.0	250	78.0	125	6.7	40.4
4. Y.T.	29	II	-	I (##)	49.0	190	76.0	115	4.8	35.2
5. K.S.	29	II	+	I (##)	49.8	183	29.0	44.0		
6. M.K.	27	II	-	I (##)	48.2	232	32.2	61.8		
7. K.N.	29	I	-	I (##)	36.7	343	30.9	77.8		
8. Y.Y.	27	II	-	I [II] (##)	36.6	178	29.3	57.0		
9. S.K.	29	I	-	I [II] (##)	45.5	195	61.0	84.0		
10. T.M.	26	II	-	/	86.0	330	41.0	42.0		
11. T.O.	30	I	-	II [I] (##)	69.0	380	105	130	12.8	72.2
12. T.N.	31	I	-	II [I] (##)	17.1	105	43.0	61.0		
13. Y.N.	35	I	-	/	41.0	510	67.0	125	10.9	78.4
14. K.Y.	36	II	+	II [I] (##)	52.0	165	54.0	88.0	6.0	46.0
15. Y.M.	42	I	-	I (##)	62.0	370	73.0	200	11.6	55.4
16. K.M.	29	I	-	I (##)	57.0	370	72.0	130	5.7	65.2
17. H.N.	32	II	+	II [I] (##)	43.0	138	48.0	58.0	4.5	34.3
18. T.C.	25	II	-	I [II] (##)	42.0	125	68.0	105	8.8	97.0
19. K.Y.	36	I	-	I (##)	55.0	500	75.0	250	13.0	58.8

\* SD=Sexual development, I: nearly normal II: eunuchoidal

\*\* G=Gynecomastia.

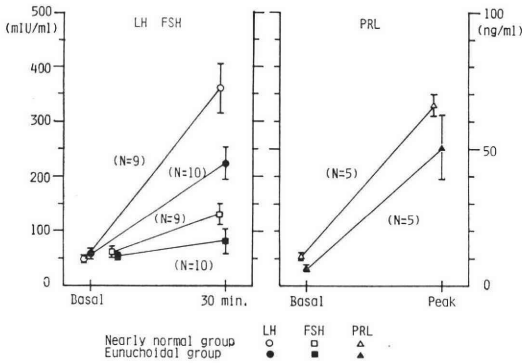


Fig. 1 Comparison between nearly normal group and eunuchoidal group in plasma LH and FSH responses to LH-RH and PRL responses to TRH.

値を、また前立腺肉腫を合併した症例10が低値を示した。DHA-Sのbasal値については18例全例が正常範囲であったが年齢に比して低値を示すものが認められた。これを前述2群に分けて検討するとnearly normal群DHA 656±133ng/dl, DHA-S 201±28.7μg/dl, eunuchoidal群 DHA 569±95.7ng/dl, DHA-S 142±

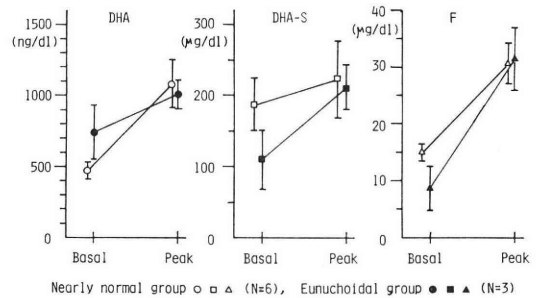


Fig. 2 Comparison between nearly normal group and eunuchoidal group in plasma DHA, DHA-S and F responses to ACTH.

20.2μg/dl, と後者に軽度低下が認められた。

またnearly normal群6例, eunuchoidal群3例にACTHに対する反応をみたが, Fig. 2に示す如く, DHA, DHA-S, Fとも著変は認められなかった。これを正常人男子と比較すると, DHA-Sに反応率の低下が認められた。

D) HCG test

in 19 patients with Klinefelter's syndrome

	DHA (ng/dl)		Rapid ACTH test DHA-S (μg/dl)		F (μg/dl)		HCG test			
	Basal	Peak	Basal	Peak	Basal	Peak	T (ng/dl)		E <sub>2</sub> (pg/ml)	
							Basal	Peak	Basal	Peak
							234	284	37.4	49.0
1620			214				535	744	34.7	52.1
301			123				177	291	47.7	
415			138				202	366	19.3	
744			95.0				276	437	35.4	
678			235				276	390	27.3	
826			150				538	665	27.5	
645			170				303	588	30.2	
629			137				460	743	31.9	
116			192				212	288	18.8	
532	247		772	247	17.5	28.7	321	400	34.3	78.6
589	1058		285	285	10.5	28.6	322	512	28.1	
471	1911		135	187	18.5	47.9	252	474	23.7	
521	798		196	271	16.5	39.3	220	381	32.1	57.0
628	904		263	318	17.9	29.5	204	450	15.3	41.9
252	1026		148	191	15.0	25.8	536	748	49.8	110
1122	1138		81.2	197	5.7	34.5	207	241	27.6	34.9
578	1078		51.6	166	3.7	20.1	360	636	27.5	47.4
354	814		49.8	105	10.5	22.5	498	650	38.6	79.2

† Histological grading of testis was determined according to Ichikawa-Kumamoto's classification

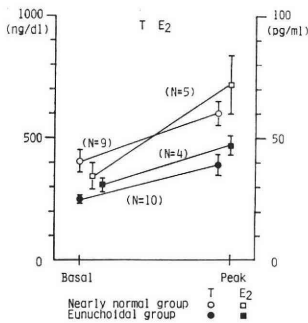


Fig. 3 Comparison between nearly normal group and eunuchoidal group in plasma T and E<sub>2</sub> responses to HCG.

まずTの basal 値については Table 1 に示した如く正常範囲のものから低値のものまでみられたが、総じて低下傾向を示した。また HCG 負荷により、全例反応の低下を認め、Leydig 細胞予備能の低下が判明した。これを前述 2 群に分けて検討すると、Fig. 3 に示す如く nearly normal 群では basal 値407±44.3ng/dl, peak 値602±48.3ng/d であり、eunuchoidal 群では basal 値247±17.7ng/dl, peak 値390±41.8ng/dl と eunu-

choidal 群に有意の低下を認め、Klinefelter 症候群における外性器不全に血中Tが重要な役割を果たしている事が示唆された。

次に gynecomastia についてであるが、gynecomastia を有する群 (N=5) の T223±16.3ng/dl, E<sub>2</sub>36.0±3.3 pg/ml であり、有しない群 (N=14) の T359±34.8 ng/dl, E<sub>2</sub>29.1±3.8pg/ml に比して、Tの低下、E<sub>2</sub>の上昇が認められ、E<sub>2</sub>/T (×10<sup>3</sup>) ratio をみると前者は 16.7、後者は 8.4 であり、T と E<sub>2</sub> のアンバランスが gynecomastia 発症に何らかの役割を果たしている事が示唆された。

考 按

Klinefelter 症候群は1942年 Klinefelter ら<sup>7)</sup>が矮小 辜丸、無精子症、gynecomastia などをも有する症例を報告した事に始まり、1959年 Jacobs and Strong<sup>8)</sup>が性クロモソームに異常を認める事を報告し、現在では性クロモソームがXXY あるいそれ以上のXを有する性腺不全症を総称しているが、約20%に XY/XXY mosaicism が認められる<sup>9)</sup>。またその臨床像においても Klinefelter が報告した症例とは必ずしも一致していない。矮小辜

丸、無精子症は全例に認められるが、外生殖器所見については eunuchoidal type より normal type まで多岐にわたり、Smals ら<sup>10)</sup>は恥毛の発育のないものを25例中14例に、また福谷<sup>11)</sup>は eunuchoidal type を25例中10例に認めている。自験例でも19例中、完全な eunuchoidal type 1例(症例1)を含む10例が何らかの外生殖器発育不全を呈し、Klinefelter が当初報告したものはかなり variation がある事が判明している。

さらには矮小睾丸といえども Steinberger ら<sup>12)</sup>、Futterweit<sup>13)</sup> の報告にあるように睾丸組織所見において精細管内に精子細胞までの spermatogenesis が認められ、原発性睾丸障害にも個人差がある事がわかってきた。しかし prepubertal stage では睾丸組織所見で正常男児の1/4以下しか精細管内に精細胞を認めない<sup>14)</sup>にもかかわらず、睾丸のサイズに著変はなく<sup>15)</sup>、原発性睾丸障害が顕著になるのは pubertal stage 以後である事は興味ある点である。なお著者らの症例は全例 pubertal stage 以後に受診し、確定診断を得ている。

また gynecomastia についても有する症例は Smals ら<sup>15/25例</sup><sup>10)</sup>、福谷<sup>7/25例</sup><sup>11)</sup>、自験例<sup>5/19例</sup>と約20~50%に認められるにすぎない。自験例の gynecomastia を有する症例が少ないのは、不妊を主訴として受診したものが19例中15例と圧倒的に多かつたためと考える。

内分泌動態に関しては、まず血中 gonadotropin (G) についていえば、LH が19例中18例、FSH が全例 basal 値の上昇を認め、また LH-RH 負荷に対し全例過剰反応を呈し、諸家の報告<sup>11,16-20)</sup>と同様、原発性睾丸障害である事を示している。睾丸組織所見との検討では睾丸障害が進行するほど negative feedback mechanism の作動によりG分泌能が亢進する事が示唆されるが、しかし外生殖器所見とLH、FSHのLH-RHに対する反応との関係を見ると、eunuchoidal 群よりむしろ nearly normal 群に著明な反応を認め、さらに個々の症例ではGとTの間に Smals<sup>21)</sup>ら、福谷<sup>11)</sup>と同様密接な関連性はみられず、以上より視床下部受容体側の感受性には個人差があるものと推察される。また最近低G性の症例も報告されており<sup>22,23)</sup>、視床下部だけでなく下垂体の G reserve にも問題があると考えられ、より詳細な検討が望まれる。

次に不妊と高 PRL 血症との関連性がいわれている<sup>24)</sup> PRL に関してであるが、Klinefelter 症候群においては basal 値および TRH に対する反応に異常なく<sup>25)</sup>、自験例でも nearly normal 群、eunuchoidal 群に分けて検討したが、全例正常範囲内に認められ、この疾患では PRL 分泌に異常はないと考える。また Hagen<sup>26)</sup>らは PRL を gynecomastia を有する群、有しない群、正常人で検討しているが、有意の差は認めなかつたと報

告している。

しかし Smals ら<sup>27)</sup>の検討では TSH の TRH に対する反応の低下を認めており、Klinefelter 症候群において LH、FSH 以外にも下垂体前葉に何らかの障害が存在する事が示唆される。

Klinefelter 症候群における副腎皮質機能についてであるが、glucocorticoid に関しては Becker ら<sup>28)</sup>の血中、尿中 corticosteroid 測定、Smals ら<sup>29)</sup>の血中 11-hydroxycorticosteroid の ACTH に対する反応および著者らの ACTH に対する F の反応をみても異常は認められていない。ただ Becker ら<sup>28)</sup>の尿中 17-ketosteroid 値の検討では36%に低値であり、著者らの eunuchoidal 群において DHA の軽度低下がみられた事は睾丸の androgen 分泌低下が反映しているものと考えられ、副腎皮質予備能には異常はないと考える。

Klinefelter 症候群の Leydig 細胞機能に関して、まず最も重要な T 分泌能については、Smals ら<sup>10)</sup>、福谷<sup>11)</sup>は外生殖器正常群と不全群では basal 値に有意の差を認め、T 低値がこの疾患の外生殖器発育不全に重要な役割を果たしているとして述べている。また Gordon ら<sup>30)</sup>は XXY 群と XY/XXY mosaicism 群とでは XXY 群の方が外生殖器不全、精細管障害、G の上昇、T の低下が著明であると報告しており、extra X chromosome が睾丸、外生殖器発育障害に重要な役割を果たしているとして推察している。著者らの検討でも eunuchoidal 群は nearly normal 群と比し、T の basal 値に有意の低下を認め、Smals<sup>10)</sup>ら、福谷<sup>11)</sup>と同様の結果を得たが、自験2例の XY/XXY mosaicism の内症例6は eunuchoidal 群であり、T も低値であり、Gordon<sup>30)</sup>らの報告とは必ずしも一致していないが自験例が少数であるので断定はできない。また前述2群で HCG に対する反応をみると、全例、反応の低下が認められるも反応率には差をみず、basal 値に依存している点は興味深い。

また睾丸よりの T 分泌能低下の証明として、Stewart-Bently and Horton<sup>31)</sup>は T は低下しているにもかかわらず、17-hydroxy progesterone (17-OH-P) は正常であり、17-OH-P と T の間のステロイド生成経路の障害を、また Smals ら<sup>29)</sup>はこの疾患における T の日内変動を検討し、正常人と同様、午前8時に高値をみるパターンを呈し、さらには ACTH あるいは dexamethasone 負荷で著変をみない事を挙げている。この両者の検討については、前者では血中 17-OH-P は副腎性が主体を占める点、また後者ではこの疾患における T の日内変動は意見の一致をみていない<sup>31)</sup>点で完全とはいえないが、著者らの副腎性 androgen の basal 値、ACTH に対する反応でも著変をみなかつた事を含め、まず睾丸よりの T 分泌能低

下は明白である。

Smals ら<sup>21)</sup>は HCG 1500i.u. 3 日間負荷と1500i.u. 週3回, 2~3 週間負荷に対する T の反応を比較検討し, 慢性負荷では反応が2週間で peak に達し, その後は漸減することを観察し, 予備能の低下の存在を報告している。

光顕的には Leydig 細胞の増殖を全例, 認めるが, Ahmad ら<sup>22)</sup>は50例に Leydig cell volume をみているが, 0.82ml と正常範囲であり, Leydig 細胞の過形成いわゆる機能亢進の状態ではないと述べている。さらには Saba ら<sup>23)</sup>は電顕的に検討を加え, この疾患の Leydig 細胞には異常なミトコンドリア, 小胞体が認められ, ステロイド分泌細胞に特有な性質が欠如しているのではないかと推察している。この所見は Leydig 細胞の増殖があるにもかかわらず, T 分泌能低下がある点と一致している。

Leydig 細胞より分泌されるもう一つの主要なホルモンである E<sub>2</sub> については, 自験例の basal 値は Ruder ら<sup>24)</sup>, Kley ら<sup>20)</sup>と同様大部分が正常範囲に認められた。また HCG に対する反応は1.37~2.7倍と, 一般に低反応であった。Ruder ら<sup>24)</sup>は1.5倍と低反応, Kley ら<sup>20)</sup>は2.0~2.5倍とかなり良好な反応を示したと報告しているが, 彼らは負荷前, 後の E<sub>2</sub> 値で判定しているが, 正常人男子における E<sub>2</sub> は Day 2 に4.6倍という著明な peak を認める事<sup>4)</sup>より, この疾患では T 分泌能と同様 E<sub>2</sub> 分泌能の障害も存在していると考えられる。

T と E<sub>2</sub> の basal 値の解離に関して, Sharma and Gabrilove<sup>25)</sup> は  $7\alpha\text{-}^3\text{H-17-OH-P}$ ,  $4\text{-}^{14}\text{C-T}$  を用いた incubation 実験で T から E<sub>2</sub> への conversion の亢進を認めている。しかし彼らは gynecomastia との関連性はなかったと述べているが, 彼らの症例は5例と少数であり, 著者らの検討では gynecomastia を有する群で E<sub>2</sub> および E<sub>2</sub>/T ( $\times 10^{30}$ ) ratio の上昇を認めており, E<sub>2</sub> と T のアンバランスが gynecomastia と何らかの関連性をもっていると考えられる。

以上 Klinefelter 症候群における内分泌異常について検討してきたが, 最近, この疾患では T cell 数および EAC rosette-forming cell 数の低下, また血清免疫グロブリンの異常などの免疫異常を呈する症例が認められており<sup>26)</sup>, 悪性腫瘍あるいは内分泌異常と何らかの関連性をもつ事も考えられ, 今後の詳細な検討が望まれる。

## 結 語

Klinefelter 症候群19例に対し LH-RH test, TRH test, rapid ACTH test, HCG test を行ない, 各々血漿 LH, FSH, PRL, DHA, DHA-S, F, T, E<sub>2</sub> を測

定し, その内分泌動態について検討を加えた。

擧筆するにあたりホルモン測定に御協力頂いた当教室 齊藤利興, 河原厚己技官, 並びに染色体分析をして頂いた本学小児科木村, 橋原先生に深謝します。

また  $^{125}\text{I-PRL}$  kit,  $^{125}\text{I-E}_2$  kit の提供を受けた第一ラジオアイソトープ研究所に感謝する。

尚本論文の要旨は第17回日本不妊学会中四国支部総会において発表した。

## 文 献

- 1) 熊本悦明, 広瀬欽次郎, 木下健二, 岩動孝一郎, 横山正夫: Gynecomastia について. ホと臨, 12: 943, 1964.
- 2) 市川篤二, 熊本悦明, 広瀬欽次郎, 木下健二, 松本恵一: 辜丸の形態学的検査法. ホと臨, 11: 129, 1963.
- 3) 森岡政明, 大橋輝久, 赤枝輝明, 高田元敬, 新島端夫: 男子性腺疾患における内分泌学的検討 第1報 男子性腺疾患における血中 LH, FSH 測定, LH-RH テストの意義. 西日泌尿, 39: 768, 1977.
- 4) 大橋輝久: 男子における Estrogen の研究, 第2報 正常人男子および性腺疾患患者における合成 ACTH, HCG 刺激に対する血中 Estrogen 動態, 日泌尿会誌, 70: 915, 1979.
- 5) 森岡政明, 大橋輝久, 赤枝輝明, 大森弘之, 高田元敬, 新島端夫: 男子性腺疾患における内分泌学的検討, 第2報 クロマトグラフィー不要 RIA による血中 Testosterone を指標とする HCG 負荷テストの意義, 西日泌尿, 40: 491, 1978.
- 6) 大橋輝久: 男子における Estrogen の研究, 第1報 正常人男子, 除辜術者, 肝・腎不全患者における血中 Estrogen 動態. 日泌尿会誌, 70: 904, 1979.
- 7) Klinefelter, H. F. Jr., Reifenstein, E. C. Jr. and Albright, F.: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. J. Clin. Endocr. 2: 615, 1942.
- 8) Jacobs, P. A. and Strong, J. A.: A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature. 183: 302, 1959.
- 9) Federman, D. D.: Disorders of sexual development. N. Engl. J. Med. 277: 351, 1967.
- 10) Smals, A. G. H., Kloppendorg, P. W. C. and Benraad, T. J.: Body proportions and androgenicity in relation to plasma testosterone levels in Klinefelter's syndrome. Acta Endocrinol. 77: 387, 1974.
- 11) 福谷恵子: Klinefelter 症候群における間脳—下垂体—辜丸系の内分泌学的研究. 日泌尿会誌,

- 67 : 954, 1976.
- 12) Steinberger, E., Smith, K. D. and Perloff, W. H.: Spermatogenesis in klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocr.* 25 : 1325, 1965.
  - 13) Futterweit, W.: Spermatozoa in seminal fluid of a patients with Klinefelter's syndrome. *Fertil. Steril.* 18 : 492, 1967.
  - 14) Smith, M. A. S.: The prepubertal testicular lesion in chromatinpositive Klinefelter's syndrome (primary micro-orchidism) as seen in mentally handicapped children. *Lancet.* 1 : 219, 1959.
  - 15) Barr, M. L.: The natural history of Klinefelter's syndrome. *Fertil. Steril.* 17 : 429, 1966.
  - 16) Kretser, D. M., Burger, H. G., Fortune, D., Hudson, B., Long, A. R., Paulsen, C. A. and Taft, H. P.: Hormonal, histological and chromosomal studies in adult males with testicular disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35 : 392 : 1972.
  - 17) 岩動孝一郎: 泌尿器疾患における LH-RH テスト—泌尿器科領域における LH-RH テストの意義について—。ホと臨, 21 : 921, 1973.
  - 18) 青山竜生, 丸田 浩: 辜丸下垂体系の研究, 第 1 報 Gonadotropin 分泌動態の研究。日泌尿会誌, 65 : 345, 1974.
  - 19) Smals, A. G. H., Kloppenborg, P. W. C., Lequin, R. M. and Benraad, T. J.: The Effect of gonadotropin releasing hormone on pituitarygonadal function in Klinefelter's syndrome. *Acta. Endocrinol.* 83 : 329, 1976.
  - 20) Kley, H. K., Nieschlag, E., Wiegelmann, W. and Kruskemper, H. L.: Oestrone, oestradiol and testosterone in normal and hypogonadal men following LH-RH or HCG stimulation. *Acta. Endocrinol.* 81 : 616, 1976.
  - 21) Smals, A. G. H., Kloppenborg, P. W. C. and Benraad, T. J.: The effect of short and long term human chorionic gonadotrophin (HCG) administration on plasma testosterone levels in Klinefelter's syndrome. *Acta. Endocrinol.* 77 : 753, 1974.
  - 22) Shirai, M., Matsuda, S. and Jitsukawa, S.: A case of hypogonadotropic hypogonadism with an XY/XXY sex chromosome mosaicism. *Tohoku. J. exp. Med.* 114 : 131, 1974.
  - 23) Carter, J. N., Wiseman, D. G. H. and Lee, H. B.: Klinefelter's syndrome with hypogonadotropic hypogonadism. *Brit. Med. J.* 22 : 212, 1977.
  - 24) Segal, S., Polishuk, W. Z. and Ben-David, M.: Hyperprolactinemic male infertility. *Fertil. Steril.* 27 : 1425, 1976.
  - 25) Burman, K. D., Dimond, R. C., Noel, G. L., Farll, J. M., Frantz, A. G. and Wartofsky, L.: Klinefelter's syndrome: Examination of thyroid function, and the TSH and PRL responses to thyrotropin-releasing hormone prior to and after testosterone administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41 : 1561, 1975.
  - 26) Hagen, C., McNeilly, A. S., Arroe, M., Emmertsen, K. and Froland, A.: Prolactin levels in gynecomastia Krelated to linefelter's syndrome. *Lancet.* 2 : 57 : 1974.
  - 27) Smals, A. G. H., Kloppenborg, P. W. C., Lequin, R. L., Beex, L., Ross, A. and Benraad, T. J.: The pituitary-thyroid axis in klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol.* 84 : 72, 1977.
  - 28) Becker, K. L., Hoffman, D. L., Albert, A., Underdahl, L. O. and Mason, H. L.: Klinefelter's syndrome Clinical and laboratory findings in 50 patients. *Arch. Intern. Med.* 118 : 314, 1966.
  - 29) Smals, A. G. H., Kloppenborg, P. W. C. and Benraad, T. J.: Plasma testosterone in Klinefelter's syndrome: Diurnal variation and responseto ACTH and dexamethasone. *Acta. Endocrinol.* 78 : 604, 1975.
  - 30) Gordon, D. L., krmptota, E., Thomas, W., Grandy, H. M. and Paulsen, C. A.: Pathologic testicular findings in Klinefelter's syndrome. *Arch. Intern. Med.* 130 : 726, 1972.
  - 31) Stewart-Bentley, M. and Horton, R.: Leydig cell function in Klinefelter's syndrome. *Metabolism.* 22 : 875, 1973.
  - 32) Ahmad, K. N., Dykes, J. R. W., Ferguson-Smith, M. A., Lennox, B. and Mack, W. S.: Leydig cell volume in chromatin-positive klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocr.* 33 : 517, 1971.
  - 33) Saba, P., Gambassi, G., Novi, A. M. and Luisi, M.: Electron microscopy of the leydig cells and hormone assays in Klinefelter's syndrome. *Endocrinologie.* 55 : 129, 1969.
  - 34) Ruder, H. J., Loriaux, D. L., Sherins, R. J. and Lipsett, M. B.: Reydig cell function in men with disorders of spermatogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 244, 1974.
  - 35) Sharma, D. C. and Gabrilove, J. L.: Biosynthesis of testosterone and osterogens in vitro by the testicular tissue from patients with Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol.* 66 : 737, 1971.
  - 36) Tsung, S. H. and Ajlouni, K.: Immune competence in patients with Klinefelter's syndrome. *Amer. J. Med. Sci.* 275 : 371, 1978.

## Endocrinological studies on 19 patients with Klinefelter's syndrome

**Teruhisa Ohashi, Masaaki Morioka,  
Katsuji Takeda, Naoki Mitsuhashi,  
Teruaki Akaeda and Hiroyuki Ohmori**

Department of Urology, Okayama University  
Medical School

(Director: Prof. Hiroyuki Ohmori)

Plasma luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), dehydroepiandrosterone (DHA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S), cortisol (F), testosterone (T) and estradiol ( $E_2$ ) were investigated before and after luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH), thyrotropin releasing hormone (TRH), rapid adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and human chorionic gonadotropin (HCG) stimulation test respectively in 19 patients with Klinefelter's syndrome.

The results were as follows:

1) Both basal levels and responses of LH and FSH to LH-RH increased remarkably in all cases except the basal level of case 12. The group with a high degree of damage to seminiferous tubules and of clumping of Leydig cells showed more significant LH and FSH increments after

LH-RH stimulation compared to that with a moderate damage, and this data suggested that there was some relationship between gonadotropin secretion and testicular damage.

2) Basal T levels were variable, while HCG stimulation produced only small T increments, and it was considered that the poor Leydig cell reserve was found in this disease. The group with a nearly normal external genitalia showed higher T levels compared to that with an eunuchoidal external genitalia. Therefore, it was suggested that T might play a major role in genital development. However, there was no correlation between LH or FSH level and T level, and this data suggested that the feed back sensitivity of the hypothalamo-pituitary system was variable in each case.

3) Although basal  $E_2$  levels were normal in most cases, the  $E_2/T$  ( $\times 10^3$ ) ratio in the group with gynecomastia (16.7) was higher than that in the group without gynecomastia (8.4). This data suggested that imbalance between  $E_2$  and T might play some part in pathogenesis of gynecomastia in this disease.

4) In PRL reserve and adrenocortical function, this disease showed no impairments on plasma PRL response to TRH and DHA, DHA-S and F responses to ACTH.

(受付: 昭和55年2月25日)

# ヒト精子におけるリブローズペプチドの代謝

—グルコース-6-リン酸脱水素酵素について—

Synthesis of Ribulose-Peptide in Human Spermatozoa

—Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in

Human Spermatozoa—

東邦大学産婦人科学教室

伊 藤 元 博

Motohiro ITO

Dept. Obst. & Gynec., Toho Univ, School of Med.,

東邦大学生化学教室

天 野 久 夫

Hisao AMANO

Dept. Bioch., Toho Univ, School of Med.,

柳沢, 天野らの研究によつて生殖組織(受精鶏卵, ヒト卵胞液)より見出されたD型リブローズを含むペプチド性物質は, 受精, 発生に関与する物質であることが推定された. 著者らはヒト精液中の本物質に含まれるD型リブローズの代謝的由来を調べる目的で放射性 D-グルコースよりリブローズペプチドへの取り込みを検索したところ, ペントースサイクルを介して生合成されることが示唆され本誌に報告した.

今回ヒト精子を用いて, ペントースサイクルの鍵酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素, 6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素と嫌氣的解糖系の乳酸脱水素酵素について 検索した結果, 前二者の酵素の存在を確認し, 同時に精子における糖代謝はペントースサイクルもかなり活発であることが判明した.

## I. 緒 言

受精鶏卵, ヒト精液, ヒト卵胞液, 魚卵などの一連の生殖細胞より, 柳沢, 天野<sup>1)2)</sup>, 林<sup>3)</sup>, 長岡ら<sup>4)</sup>はD型リブローズを含むペプチド性の物質を見出し, この物質をリブローズペプチドと命名した.

発生初期の物質代謝に関与すると推定される本物質を精子機能の面から検討する目的で, その代謝的由来を放射性 D-グルコースすなわちグルコース-1-<sup>14</sup>C およびグルコース-6-<sup>14</sup>C を用い, ヒト精液と共に孵置して検索した結果, グルコース-6-<sup>14</sup>C からの取り込みがグルコース-1-<sup>14</sup>C のそれより多く, その比率は1.7:1であった(表1). この事實は, D-グルコースからリブローズペプチドの D-リブローズへの代謝経路として, グルコース-6-リン酸→6-ホスフォグルコネート→リブローズ-5-

リン酸の系を経るものであることを推定せしめた<sup>5)</sup>.

Embden-Meyerhof 経路の代替回路として重要な代謝経路であるペントースモノホスフェート側路の存在は哺乳類精子においてまだ判然としていない. 著者らは前研究の結果より本経路の存在を確信し, この経路に働く重要な酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素および6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素を測定した. また本側路と Embden-Meyerhof 経路を通じて行われる代謝の相対的割合を知るため Embden-Meyerhof 経路の最終反応を触媒する乳酸脱水素酵素を同時に測定した.

## II. 実験材料および方法

1) 使用した精液の採取および処理(図1)

本実験に使用したヒト精液は, 健康人より用手的に採取したもので, 精子数は $60 \times 10^6/\text{ml}$  以上, 運動率60%



表 1 Conversion of <sup>14</sup>C-Glucoses to the Ribulose

	from Glucose-1- <sup>14</sup> C	from Glucose-6- <sup>14</sup> C
d.p.m./ribulose μmole	68633	115849

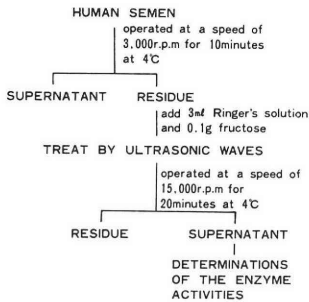


図 1 Experimental Procedure

以上の正常精液を用いた。採取後 2 時間以内に 4°C で 3000r.p.m. 10 分間遠心し、精漿を除去後精子数を算定した。遠心分離した精子を 0.9% NaCl 2ml, 1.15% KCl 0.8ml, 2.11% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.2ml, 3.82% MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 0.2ml, 1.3% NaHCO<sub>3</sub> 0.4ml のリングル液 3ml に散布し、フルクトース 0.1g を加え、氷冷しつつ 20 KH の条件で超音波をかけ、精子を破壊した。この際温度上昇をできるだけ抑えるために、1 分間づつ 2 回にわけて施行した。超音波処理後直ちに 15,000r.p.m. 20 分間遠心し、得られた上清を用いて酵素活性を測定した。

2) 酵素活性の測定

グルコース-6-リン酸脱水素酵素活性は、Löhl-waller の方法<sup>6)</sup>にもとづき測定した(表 2)。試料 0.5ml に 0.5mM トリエタノールアミン緩衝液 2.4ml (pH 7.5), 0.04M G6P 0.05ml, 0.03M NADP 0.05ml を加えた混合液と NADP の代りに トリエタノールアミン緩衝液を入れた反応液を対照として、25°C, 340nm における吸光度を測定し、酵素活性量を求めた。

6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素活性は Wolfson et al の方法<sup>7)</sup>に準拠し(表 3)、試料 0.5ml, Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.5) 0.5ml, 1M MgSO<sub>4</sub> 0.05ml, 0.003M NADP を含む 0.15M NaCl 0.1ml, 0.1M Cystein-HCl 0.1ml, 0.15M NaCl 0.6ml, 0.01M 6-PG 0.1ml を加え、6-PG の代りに 0.15M NaCl を入れた混合液を対照として、25°C, 340nm における吸光度を測定し活性量を求めた。

乳酸脱水素酵素活性は Hill 変法<sup>8)</sup>に基づき測定した。

III. 結果および考案

グルコース-6-リン酸脱水素酵素活性は、図 1 で示し

表 2

Löhr-Waller's method for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity  
 Into the cuvette (1cm; Light path)  
 2.40ml triethanolamine buffer (0.05M, pH7.5)  
 0.50ml supernatant of tissue homogenate  
 0.05ml NADP solution (3×10<sup>-2</sup>M)  
 Blank; replace the NADP solution by buffer solution  
 Mixed  
 keep at 25°C for 5min.  
 0.05ml G-6-P solution (4×10<sup>-2</sup>M)  
 final volume 4.0ml  
 wait for an optical density increase of about 0.020, start a stopwatch and read the optical density at 2min. intervals for 10 min.  
 calculate the mean optical density change/min.  
 ΔE/min. is used for the calculations.

表 3 Wolfson's Method for 6PG-DH Activity

into the cuvette (1cm Light path)

reagent	sample (ml)	control (ml)
0.5M Tris-HC buffer pH7.5	0.5	0.5
1.0M MgSO <sub>4</sub>	0.05	0.05
0.003M NADP-0.15M NaCl	0.1	0.1
0.1M Cystein-HCl pH7.5	0.1	0.1
0.15M NaCl	0.6	0.7
0.01M 6-phosphogluconate	0.1	—
Sample	0.1	0.1
O.D. 340nm at 25°C		

Mixed

keep at 25°C for 10min.

0.5ml supernatant of human semen Homogenate

た方法で得られた試料 0.5ml を、Löhl-waller の方法にもとづき、25°C, 340nm における吸光度を測定し、その平均値及び標準偏差を求めた。活性値は 3.10±0.15 μmole/hr/10<sup>8</sup>sperm であつた(表 4)。

6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素活性は、Wolfson らの方法に準じ測定し、その平均値及び標準偏差を求めた。活性値は 2.52±0.10 μmole/hr./10<sup>8</sup>sperm であつた(表 4)。

乳酸脱水素酵素活性は Hill 変法に基づき測定し、その平均値及び標準偏差を求めた。活性値は 85.9±3.8 で

表 4 G6P-DH, 6PG-DH and LDH Activities in Human Sperm

Enzyme	Activity
	$\mu\text{mole/hr.}/10^8 \text{ sperm}$
G6P-DH	$3.10 \pm 0.15$
6PG-DH	$2.52 \pm 0.10$
LDH	$85.90 \pm 3.80$

Mean  $\pm$  standard deviation of 8 persons

あつた(表4)。

精液に関する生化学的研究は Mann<sup>9)</sup> を中心として広くなされてきた。

柳沢、天野らは受精鶴卵卵黄および胚芽部分よりリン酸を含むペプチド部分とリブローズを含むペプチド部分とからなる全く新しい酸可溶性分画に属するリン酸化合物を抽出分離し、その後の研究でもヒト卵胞液、ヒト精液に受精鶏卵の場合ときわめて類似のD型リブローズを含むペプチドが存在することが明らかにされた。

この物質は前記研究者らによつてリブローズペプチドと命名されたが、本物質が発生初期の物質代謝に深い関連性を有する物質であろうと推定し、その生成経路が検索された。

著者らは1976年 グルコース-1-<sup>14</sup>C およびグルコース-6-<sup>14</sup>C を正常ヒト精液と共に孵置して、その代謝的由来を調べ、リブローズペプチドに含まれるリブローズ/ $\mu\text{mole}$  当りの <sup>14</sup>C の取り込みを比較したところ、グルコース-1-<sup>14</sup>C とグルコース-6-<sup>14</sup>C の活性値はそれぞれ 68,633d.p.m./ $\mu\text{mole}$ , 115,849d.p.m./ $\mu\text{mole}$  でその比率は 1 : 1.7であつた。グルコース-6-<sup>14</sup>C からの取り込みが多いという事実は、リブローズペプチド中に含まれるリブローズは、グルコースがグルコース-6-リン酸および6-ホスフォグルコネートを経て、第1位の炭素が脱炭酸され、リブローズ-5-リン酸となり、第6位の炭素がそのまま残るペントースサイクルを経て生合成されたものと推定された。

この経路は肝臓、脂肪組織、授乳期の乳腺、副腎皮質、赤血球、睪丸で活性が高く、Embden-Meyerhof 経路の代替回路として存在し、それらの組織で活発に生成される脂肪酸、ステロイドの合成系に NADPH<sub>2</sub> を供給し、一方では核酸合成のためペントースを供給する生理的に重要な代謝経路である。

従来物質代謝の研究は幾多の研究者によつて研究されてきたが、しかしながら哺乳類精子が糖をペントースモノホスフェート側路を介して利用できるかどうかはいまだはつきりした報告はみられない。

Witters<sup>10)</sup> らはグルコース-1-<sup>14</sup>C およびグルコース-6-<sup>14</sup>C を洗滌牛精子と共に孵置し発生する <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 量を測定、精子の代謝系を検索したが、解糖系以外の代謝系の存在を否定している。一方、Szepesi<sup>11)</sup> らは半嫌気的条件下でフルクトース代謝を調べ、同定はできなかつたがペントース様物質を牛精子より見出している。またそれより以前に Flipse<sup>12)</sup> はグルコース-<sup>14</sup>C を用い牛精子の嫌気的代謝を調べたが、解糖系以外の代謝系が存在する可能性のあることを示唆した。

リブローズペプチドの合成経路の実験により著者らは精子における代謝系にペントースサイクルが存在することを確信し、この経路の第1段階の脱水素反応を触媒する酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素および6-ホスフォグルコン酸から可逆的に脱炭酸してリブローズ-5-リン酸を生ずる反応を触媒する6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素の測定をこころみた。同時に Embden-Meyerhof 経路の終産物である pyruvate を触媒し lactate に還元する乳酸脱水素酵素を測定し、精子における Embden-Meyerhof 経路と本側路を通じて行われる代謝の相対的な割合を検討した。

材料は健常ヒト精液を用い、4°C 3000r.p.m 10分間遠心し、精漿除去後精子数を算定した。分離した精子はリンゲル液 3 ml に散布し、フルクトース 0.1g を加え、20KH の条件で氷冷しながら 1分間づつ 2回超音波を施行し、顕微鏡下で精子の破壊を確認した。超音波処理後直ちに 15,000r.p.m 20分間遠心し、得られた上清を用いて酵素活性を測定した。

グルコース-6-リン酸脱水素酵素活性は、試料 0.5ml を用い Löhli-Waller の方法にもとづき測定しその値は  $3.10 \pm 0.15 \mu\text{mole/hr.}/10^8 \text{ sperm}$  であつた。6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素活性は、試料 0.5ml を用い Wolfson らの方法に準じ測定し、その値は  $2.52 \pm 0.10 \mu\text{mole/hr.}/10^8 \text{ sperm}$  であつた。乳酸脱水素酵素活性は Hill 変法により測定し、 $85.9 \pm 3.8 \mu\text{mole/hr.}/10^8 \text{ sperm}$  であつた。尚精漿中の前二者の測定もこころみたがいずれも微量認められ精子由来のものと考えられる。

ペントースサイクルの存在の可能性を示唆したのは Peterson<sup>13)</sup> らである。彼らはヒト精子の解糖系酵素を測定し、それらの中に予期せぬグルコース-6-リン酸脱水素酵素および6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素を認めた。しかし両酵素は同時に測定された乳酸脱水素酵素と比べあまりにも微量でその存在に対する考察は慎重でなければならぬと述べている。

表5はグルコース-6-リン酸脱水素酵素と乳酸脱水素酵素の活性比を表わしたものである。我々の実験においても嫌気的解糖系の代謝が優位を占めているが、Peterson

表 5 Enzyme Activity of G6P-DH and LDH Human Sperm Homogenates

	G6P-DH	LDH	LDH/G6P-DH
Author	3.10	85.9	27.5
Peterson	1.85	163.6	88.4

らの結果と比べるとペントースサイクルの代謝系はより活発であることがわかる。そして、放射性 D-グルコースのリブローズペプチドへの取り込みおよびグルコース-6-リン酸脱水素酵素, 6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素の証明は、今回の主たる実験目的である精子中のペントースサイクルの存在を十分に証明しえたと考えられる。

尚 Embder-Meyerhof 経路の代謝に比較し、ペントースサイクルの代謝が活発でないとしても、その生理的意義から考えると初期発生に重要な役割を演じているのではないかと推測される。

本研究の一部は第23回日本不妊学会総会において発表した。

#### 文 献

- 1) 天野久夫：鶏卵発生初期の卵黄中に見出されたリブローズを含む物質について。生化学, 42: 68, 1970.
- 2) Amano, H. et al.: The presence of new peptides containing D-ribulose and phosphoric acid in germ cells. J. Reprod. Fertil, 18: 160, 1969.
- 3) 林 晴男：人卵胞液に存在する型Dリブローズを含む物質について。日不妊誌, 16: 160, 1971.
- 4) 長岡貞雄：ヒト精液に見出された型Dリブローズを含む物質について。日不妊誌, 18: 17, 1973.
- 5) 伊藤元博：ヒト精液中のリブローズペプチドの代謝について。日不妊誌, 21: 80, 1976.
- 6) Löhr, G. W. et al.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase. In Methods of Enzymatic Analysis. Vol. 12. Bergmeyer, H. U. ed., 636, Academic Press, New York, 1974.
- 7) Wolfson, Jr. S. K. et al.: Isocitric and 6-phosphogluconic dehydrogenase in human blood serum. Proc. Soc. Exper. Bio. Med., 96: 231, 1957.
- 8) Hill, B. R. et al.: Elevation of a serum component in neoplastic disease. Cancer. Res., 14: 513, 1954.

- 9) Mann, T: Biochemistry of semen and of the male reproductive tract. Methuen, London. 1964.
- 10) Witters, W. L. et al.: Metabolic characteristics of washed boar spermatozoa, J. Anim. Sci. 25: 348, 1966.
- 11) Szepsei, Bela and Hopwood, M. L.: Intermediates in the Metabolism of Fructose by Bovine Sperm, J. Dairy Sci. 49: 1235, 1966.
- 12) Flipse, R. J. and Almquist, J. O.: Metabolism of Bovine Semen. II. Qualitative anaerobic catabolism of glucose-<sup>14</sup>C by bovine spermatozoa, J. Dairy Sci. 38: 782, 1955.
- 13) Peterson, R. N. and Freund, M.: Profile of glycolytic enzyme activities in human spermatozoa, Fert. and Ster., 21: 151, 1970.

### Synthesis of ribulose-peptide in human seminal fluid Glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehydrogenase and lactate dehydrogenase activities in human spermatozoa

Motohiro Ito

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

Hisao Amano

Department of Biochemistry,  
Toho University, School of Medicine

The activities of the enzymes, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH), 6-phosphogluconate dehydrogenase (6-PGDH) and Lactate dehydrogenase (LDH) were measured in human sperm homogenate in order to assess the relative contributions of the pentose phosphate pathway and anaerobic pathway to glucose metabolism.

An average rate was 3.1  $\mu\text{mol/hr.}/10^8$  sperm for G-6-PDH, 2.52 for 6-PGDH and 85.2 for LDH thus, the high level of two enzymes associated with the pentose phosphate pathway were seen in human sperm.

This finding is consistent with our previous conclusion that ribulosepeptide in human sperm is metabolized from D-glucose via pentose phosphate pathway.

(受付: 昭和55年4月15日, 特掲)

# 卵胞内 estradiol-17 $\beta$ および progesterone

## 合成機構の解析

—卵胞液中ステロイド組成の分析および  
顆粒膜細胞培養実験を通して—

### Synthetic Mechanisms of Estradiol-17 $\beta$ and Progesterone in Ovarian Follicle

東京慈恵会医科大学第一産婦人科学教室 (指導: 蜂屋祥一教授)

庄 司 誠

Makoto SHOJI

1st Department of Obstetrics and Gynecology at the  
Jikei University School of Medicine 3-25-8,  
Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan  
(Director: Professor Shoichi Hachiya)

#### (目的および実験方法)

正常月経周期に於ける卵巣性ステロイドホルモンの主要産生臓器である卵胞内ステロイド合成機構を解析する意味から、次の2つの実験を試みた。

(1) 月経周期各期において卵巣より5 mm以上の大型卵胞を全て分離し、各卵胞内ステロイド組成(estradiol-17 $\beta$ , progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone)と形態学的所見の比較検討により、卵胞の成熟過程に於けるステロイド産生機構の変化について検討した。また、同時期に存在する成熟過程にある卵胞および閉鎖過程にある卵胞のステロイド産生機構、あるいは産生能の差異についても検討した。

(2) 月経周期各期に得られた卵胞より顆粒膜細胞のみを吸引採取し、単一細胞培養法を試み培養液中に分泌されたestradiol-17 $\beta$ 及びprogesteroneを測定し、各成熟期に於ける顆粒膜細胞のステロイド産生能について検討した。

#### (結 果)

(1) 卵胞液中 progesterone は排卵前6日目頃より漸時増加し、LH-surge以降急上昇を示した。

(2) estradiol-17 $\beta$  は卵胞期初期より形態学的に成熟卵胞を呈する群では高値を示したが、閉鎖過程を示す卵胞では、estradiol-17 $\beta$  は低値を示し、testosterone は比較的高値であった。

(3) 培養中、排卵前期に採取された顆粒膜細胞は、最も高い progesterone 産生能を示したが、他の時期のものでは低値に留まった。

(4) estradiol-17 $\beta$  についても、排卵前期の顆粒膜細胞は最も高い産生能を示し、また、testosterone を培養液に添加することにより、estradiol-17 $\beta$  の産生能は control の約4倍の値を示した。

以上の結果より、成熟卵胞では卵胞期後期よりすでに progesterone 産生能を顆粒膜細胞は獲得し、LH-peak 時には十分な産生能を有する事が示された。一方、estradiol-17 $\beta$  は内茨膜細胞によつて合成された testosterone, あるいは androstenedione 等の precursor を利用し、顆粒膜細胞の aromatase activity によつて conversion されて卵胞液中に分泌されるものと推察された。

## 緒 言

卵巣性ステロイドホルモンの合成に関しては、卵巣が主要産生臓器として大きな役割を演じていることがすでに知られているが、卵胞内ステロイド産生機構を卵胞自体の成熟および排卵現象と切り離して考えることは不可能であり、この両面を同時に検討した報告<sup>2,3,12,19</sup>は少ない。

即ち、末梢血中ステロイド動態からも明らかな様に卵胞期後期に起る estrogen peak の形成、LH-surge に続いて起る排卵、そして排卵後黄体形成に伴う estrogen 優位から progesterone (P) 優位な合成機構の変換等、卵胞の成熟過程の各時期によつて卵胞構成各組織のゴナドトロピンに対する反応性、ステロイド合成機構に差異が存在する。更に、ヒト卵巣に於ては成熟過程にある卵胞と閉鎖過程にある卵胞とが、正常月経周期中に同時に混在することから卵胞の性格によつてもステロイド合成機構、及び合成能に差異が生じる事は十分に推察しうる。

そこで今回著者は末梢血中ホルモン分析及び BBT から月経周期に於ける時期を規定し、その各時期に存在する全ての大型卵胞を卵巣より分離し、卵胞液中ステロイド濃度の解析と組織学的検索より形態的性格とステロイド合成機構および合成能とを比較検討するとともに、各卵胞より分離した顆粒膜細胞の単一細胞培養を行ない、培養液中ステロイド合成能について *in vitro* の実験も加えて解析を試みた。

## 研究対象

対象例は25歳から45歳迄の性成熟期婦人13例で、子宮筋腫、子宮内膜症、上皮内癌等卵巣以外の疾患にて開腹手術予定の患者とした。手術患者は予め BBT にて正常排卵周期を有する事を確認し、術日のホルモン環境を知る意味から、術前3日より当日までに致る3日間午前8時に肘静脈血を採取した。

全対象例は、採取された末梢血中ホルモン値により次の三群に分類した。

Group I. 月経周期8日目以前で血清中 estradiol-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>) が100pg/ml 以下と明らかな E<sub>2</sub> 上昇を認めない群。即ち、卵胞期早期から卵胞期中期に属する群。

Group II. 月経周期8日目以降で E<sub>2</sub> 値が100pg/ml 以上と明らかな E<sub>2</sub> 上昇を認めてから LH-surge を認める時期迄、即ち、排卵前期群。

Group III. 排卵後、血清中 P 値の明らかな上昇を認めたもの、即ち、黄体期群。

## 実験方法

術中、肉眼的に最大卵胞を有すると確認された片側卵巣を剔出あるいは卵胞を含む卵巣の一部を楔状に切除し、直ちに4°C の phosphate buffer 中に無菌的に保存した。卵胞は採取後2時間以内に実体顕微鏡下にて4°C の phosphate buffer で洗滌しながら速やかに周囲組織より分離した。分離した卵胞の直径を測定した後卵胞液をできる限り静かに吸引し、吸引した卵胞液を1500 rpm にて遠沈、細胞成分を除去し、radioimmunoassay (RIA) 用に凍結保存した。また処理後の卵胞壁は、一部形態学的検索のため、10%ホルマリンに固定した。

## (1) 顆粒膜細胞培養法

顆粒膜細胞の採取は Channing<sup>20</sup> の変法によつて行なつた。即ち、卵胞液を吸引した後の卵胞をペトリ皿に移し、メスにて切開を加え、phosphate buffer で洗滌しつつ卵胞壁より顆粒膜細胞のみを静かに吸引採取した。尚、処理後の卵胞壁は10%ホルマリンで固定し、採取時期の卵胞の状態および莢膜成分の混入の有無を確認するため組織学的に検索した。

得られた顆粒膜細胞は4°C のP.B.Sととも800rpm にて15分間の遠沈を2回施行卵胞液を取り除いた。次に Lissamin-green 生体染色を施し、白血球計算盤にて生存細胞数を算出し、inoculum size 5×10<sup>4</sup>/dish にて径30mm の Falcom dish に培養した。培養条件は5% CO<sub>2</sub>, 37°C の CO<sub>2</sub> chamber 内、培養液は fetal calf serum を20%含む TC-199 Hank's solution を用い、24時間の培養を行なつた。尚、培養液中の各ステロイド及びゴナドトロピンの含有量はRIA法による測定限界以下であつた。培養終了後、培養液をRIA用に凍結保存し、更に培養液を取り出した後、dish に生着する細胞の生体染色を行ない生細胞数のカウントを行なつた。

## (2) ホルモン測定 (RIA 法)

血清中培養液中の FSH, LH は二抗体法によるRIA-kit (第一ラジオアイソトープ社製) で測定した。精度は, intraassay 及び interassay の変動係数 (c.v.) が, FSH で7.6% (n=4) 及び12.8% (n=10), LH で6.6% (n=4) 及び12.8% (n=10) であつた。測定下限は, FSH で2 mIU/ml, LH で2 mIU/ml であつた。E<sub>2</sub>, P, 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), testosterone (T) の測定は CIS 製 (CEA-IRE SORIN Association) の RIA kit を使用した。これらの c.v. は E<sub>2</sub> が11.2% (n=5) 及び12.2% (n=9), 17-OHP が8.2% (n=5) 及び14.9% (n=7), T が5.7% (n=5) 及び10.1% (n=15) であり、それぞれの測定下限は E<sub>2</sub> で10pg/ml, P で0.1ng/ml, 17-OHP で0.15ng/ml, T で

Table. 1 Concentration of serum estradiol-17 $\beta$ , progesterone, 17-hydroxyprogesterone, LH and FSH

## Group I. Early and mid follicular phase

Name	Age	Date of menstrual cycle	E <sub>2</sub> (pg/ml)	P(ng/ml)	17-OHP (ng/ml)	LH(mIU/ml)	FSH (mIU/ml)
O.T.	36	6th day	38	0.1	0.59	25.8	12.8
Y.S.	44	5	45	0.1	0.25	6.9	9.3
H.S.	38	7	35	0.1	0.25	11.1	15.6
S.T.	43	8	43	0.2	0.36	7.1	11.3
Mean $\pm$ SE	40.25 $\pm$ 3.86	6.50 $\pm$ 1.29	40.25 $\pm$ 4.57	0.12 $\pm$ 0.05	0.36 $\pm$ 0.16	12.72 $\pm$ 8.92	12.25 $\pm$ 2.65

## Group II. Late follicular phase

Name	Age	Date of menstrual cycle	E <sub>2</sub> (pg/ml)	P(ng/ml)	17-OHP (ng/ml)	LH(mIU/ml)	FSH (mIU/ml)
K.J.	37	12	108	0.1	0.23	9.5	14.8
K.Y.	40	10	163	0.2	0.26	17.9	15.6
T.H.	42	14	197	1.0	1.13	176.6	39.5
F.S.	39	10	158	0.1	0.26	19.9	15.1
Mean $\pm$ SE	39.50 $\pm$ 2.08	11.50 $\pm$ 1.91	155.25 $\pm$ 36.70	0.35 $\pm$ 0.43	0.47 $\pm$ 0.44	55.97 $\pm$ 80.54	21.25 $\pm$ 12.17

## Group III. Luteal phase

Name	Age	Date of menstrual cycle	E <sub>2</sub> (pg/ml)	P(ng/ml)	17-OHP (ng/ml)	LH(mIU/ml)	FSH (mIU/ml)
S.Y.	33	20	100	12.6	2.59	6.6	3.4
S.A.	40	16	151	20.5	1.21	64.1	20.5
Y.N.	45	22	137	11.2	2.14	11.1	4.6
N.Y.	42	18	220	19.2	2.96	14.7	11.7
A.M.	41	17	124	11.3	2.56	19.1	9.8
Mean $\pm$ SE	40.20 $\pm$ 4.43	18.60 $\pm$ 2.40	146.40 $\pm$ 45.72	14.96 $\pm$ 4.52	2.29 $\pm$ 0.67	23.12 $\pm$ 23.36	10.00 $\pm$ 6.81

8 ng/ml であった。

## 実験結果

今回対象とした13例の手術当日の末梢血中のホルモン動態を各群に分けて表1に示すが、Group I では4例とも各ステロイド及びゴナドトロピン値は低値を示し、卵胞早期及び中期のホルモン動態を示している。Group II では E<sub>2</sub> 値が 100pg/ml 以上と明らかな上昇を認め、P 値は低値を示している。又、1例だが LH 値が176.6 mIU/ml と高値を示し、17-OHP も1.13ng/ml と上昇し始めているものが含まれており、これは LH surge の時期にあるものと考えられた。Group III では全例が E<sub>2</sub> は100pg/ml 以上 P は10ng/ml 以上と明らかに黄体期である事を示している。

(1) 卵胞液ステロイド濃度の解析及び組織学的検索  
術中採取した卵胞より得られた卵胞液のステロイド組

成と卵胞の直径を各群に分けて表2, 3, 4, に示した。

又、図1は各群に於ける各ステロイド濃度の平均値を求めグラフに表わしたものである。

Group I は卵胞の成熟過程の時期に相当し採取時期によつて成熟度に差がある事と同一卵巣より数個の卵胞が採取されたため各卵胞により成熟度に差があるためか各ステロイド濃度にバラツキが認められたが、Pはいずれの卵胞も他の群に比してやや低値を示した。しかしながらTは排卵前の成熟卵胞群および黄体期群に比べ、高値を示した。(p<0.02, p<0.05) 卵胞直径もバラツキを認め、形態的にも閉鎖過程にある卵胞か成熟過程にあるのかの判定は困難なものも認められた。

Group II については各卵胞の直径によつて明らかにステロイド組成に差が認められた。即ち、直径11mm 以上の大型卵胞では E<sub>2</sub> 値が810~1890 ng/ml と他の10 mm 以下の小型卵胞に比べて有意に高値を示した。

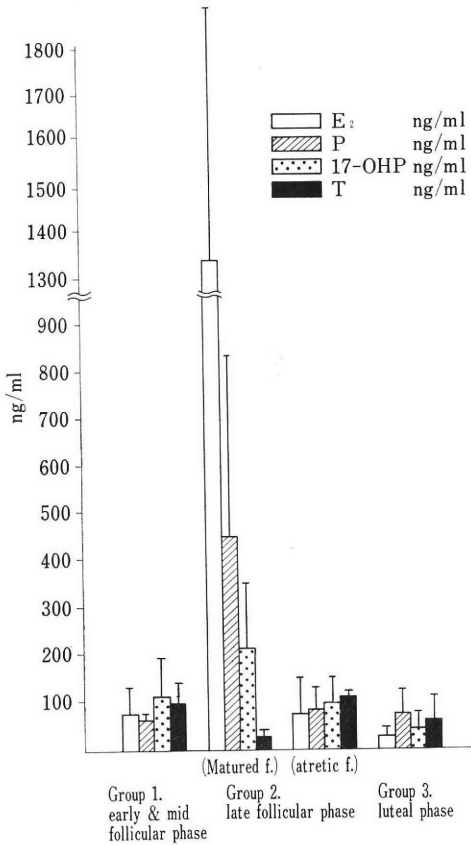


Fig. 1 Mean concentrations of estradiol-17 $\beta$  progesterone, 17-hydroxyprogesterone and testosterone in follicular fluid at each phase. (Results are given as mean  $\pm$  SE)

( $p < 0.001$ ). P及び17-OHPも血清中では未ださほどの上昇を認めないが、大型卵胞の卵胞液はすでにPで157~990ng/ml、17-OHPで48~383ng/mlと他の群に比較しても有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ). Tは大型卵胞では他の卵胞と比較しても17~38 ng/mlと低値を示したが ( $p < 0.01$ ), 他の小型卵胞は83~120ng/mlと他の群よりもやや高値を示し、明らかにステロイド組成の差異を認めた。

組織学的には図2-a, bに示す様に直径11mm以上の大型卵胞の内葉膜細胞層は細胞質肥大、血管の怒張等、初期黄体化と思われる変化を示し、各血管に一致して卵胞内腔に budding 様の隆起を示した。顆粒膜細胞層は重層化が著明で緻密な配列を示し mitosis も認められ、成熟卵胞の排卵前所見を示した。他方、小型卵胞の顆粒膜層は薄く、顆粒膜細胞の細胞質は少なく核は pyknotic で、mitosis も殆んど認められず、閉鎖過程にある

卵胞と診断した (図2-c, d)。

Group III では、Pが卵胞期に比べやや高値を示した他は卵胞径及び各ステロイド濃度ともバラツキを示した。

(2) 顆粒膜細胞培養成績

本実験では表2, 3, 4の太わくで囲った卵胞についてのみ培養液中のステロイド測定を行なった。尚、培養された細胞が顆粒膜細胞のみである事は、実験法の項で述べた処理施行後組織学的に葉膜細胞層および顆粒膜細胞層の基底膜が保存されている事から確認した。培養細胞は位相差顕微鏡下で上皮様パターンを示し、一部コロニー形成を見た。培養24時間中培養液中に分泌されたP及びE<sub>2</sub>量は卵胞一個あたりの産生量として計算し、群各に分け平均値を求め図3に表わした。

A. P産生

Group I のP産生量は、 $0.29 \pm 0.02$  pg/cell/day と三群中最も低い値を示した。Group II に於ては一対象例中最大径の卵胞についてのみ培養を行なったが、産生量は $1.67 \pm 0.10$  pg/cell/day と他の群に比べて有意に高値を示した。Group III については $0.94 \pm 0.28$  pg/cell/day とバラツキを認めるものの Group II よりは低値を示したが、Group I に比して高い産生量を維持していることが認められた。

B. E<sub>2</sub>産生量

E<sub>2</sub>産生に関しては、Group I は $0.14 \pm 0.02$  pg/cell/day と低値に留まった。Group II では $1.94 \pm 0.14$  pg/cell/day と他の群に比して有意に高い値を示し、培養中もE<sub>2</sub>産生が盛んである事が認められた。しかしながら Group III に於ては三群中最も低い産生を示した。

C. testosterone 付加テスト

顆粒膜細胞の aromatase activity をより直接的に確認する目的から、排卵前期の成熟卵胞より得られた顆粒膜細胞を testosterone を最終濃度150 ng/mlとなるよ培養した。方法は前項と同様な条件で行ない、E<sub>2</sub>産生量を pg/cell/day として図3の Group II の最下段に表わした。testosterone 付加群では $4.94 \pm 0.81$  pg/cell/day と control 群、即ち Group II の値に比して2.5倍のE<sub>2</sub>産生量を示し、培養下でも顆粒膜細胞が testosterone を substrate としてE<sub>2</sub>へ conversion する能力を有する事が確認された。

考 察

本実験では、第一に血中ホルモン値およびBBTより卵胞期早期および中期、卵胞期後期(排卵前期)、黄体期の三群に分類し、各期に於て卵胞液中ステロイド濃度の変化を分析した。第二に、in vitroの実験により各期に採

Table. 2 Follicular concentration of estradiol-17 $\beta$ , progesterone, 17-hydroxyprogesterone and testosterone in early and mid follicular phase. The follicle used for granulosa cell culture are surrounded by thick line.

Group I : Early and mid follicular phase

Name	Age	Date of menstrual cycle	Diameter (mm)	E <sub>2</sub> (ng/ml)	P(ng/ml)	17-OHP (ng/ml)	T(ng/ml)
O.T.	36	6th day	9	212	85	124.5	93
			8	71	97	96	97
			7	98	79	136	47
			5	13	36	79	83
Y.S.	44	5	9	93	56	92	62
			8	10	21	50	23
H.S.	38	7	9	74	54	30	81
S.T.	43	8	10	79	83	225	191
			9	4.2	30	18	85
			8	83	60	255	152
Mean $\pm$ SE	40.25 $\pm$ 3.86	6.50 $\pm$ 1.29	8.20 $\pm$ 1.39	73.72 $\pm$ 60.35	60.10 $\pm$ 25.67	110.55 $\pm$ 78.22	88.40 $\pm$ 51.56

取した顆粒膜細胞のみを分離し、特に顆粒膜細胞の卵胞成熟過程に於けるステロイド産生機構及び産生能の変化について検討を試みた。

(A) 生体内に於ける卵胞のステロイド産生について早期および中期卵胞期においては卵胞径と卵胞液中ステロイド濃度とに明らかな相関を認めず、E<sub>2</sub>値が10ng/ml以下のものでは形態的にも明らかな閉鎖卵胞像を呈するが、他のものでは成熟過程の卵胞であるのか閉鎖過程にある卵胞か判別が困難であった。即ち、この時期に於ては未だ排卵予定の卵胞は決定できず、いずれの卵胞でも顆粒膜層は薄くまた末梢血でも明らかな如くE<sub>2</sub>産生能も低い事が推定された。

しかしながら、卵胞期後期、即ち排卵前期になると明らかに他の卵胞群に比較して直径11mm以上と、大型の卵胞が出現し、卵胞液中E<sub>2</sub>濃度も急上昇を示した。またこれらの卵胞は形態学的にも顆粒膜細胞層の肥厚、莢膜細胞の成熟と、明らかな成熟卵胞像いわゆるGraaf卵胞の所見を呈した。排卵前期の大型E<sub>2</sub>高値卵胞の出現時期および直径に関する詳細な報告は少ないが、Bomsel-Helmrein et al.<sup>4)</sup>、P. Kemeter et al.<sup>13)</sup>の報告とも大要で一致し、排卵前6日目、即ち、末梢血中E<sub>2</sub>値の急上昇を示す頃より他の卵胞より大型の一個あるいは数個の卵胞が明確に区別されこの卵胞が排卵に移行するものと考えられる。

一方、成熟卵胞の卵胞液ではTは低値を示しているのに反し閉鎖過程にある卵胞では、Tは有意に高値を示

し、これは閉鎖過程にある卵胞の顆粒膜細胞の活性の低下が起因しているものと考えられる。即ち、E<sub>2</sub>産生能の亢進は顆粒膜及び莢膜両細胞成分の成熟を示唆するものであり、逆に卵胞内Tの上昇は顆粒膜成分の不活性化、即ち、閉鎖卵胞への移行を示唆する可能性を示している。

(B) *in vitro* の実験を通しての、卵胞構成細胞のステロイド産生機構の解析

*in vitro* の実験を生体内の結果と直接対比して考えるには、未だ問題点を残していると言えるが、Channing<sup>6)</sup>が指摘している様に、incubation 実験に比べ細胞培養法は数日間でも細胞を生存させたまま観察できるという点と、生理学的にも特に顆粒膜細胞は卵胞液中に血管の支配を直接受ける事なく存在し培養環境に類似している面もあり、これらの点から本培養法は顆粒膜細胞の生体内におけるステロイド生合成機構を知る上で適した実験法と言えよう。更に今回の実験は培養時間を24時間に短縮した事、培養液中に含有するゴナドトロピン値は無視できる値にあつた事から顆粒膜細胞の性格及びステロイド産生能が採取された状態のまま維持されて培養されたものと考えられる。

細胞培養下に於ける顆粒膜細胞のP産生に関しては既にChanning<sup>6)</sup>及びMcNatty<sup>14)</sup>等により報告されているが、動物の種類による差異、及び培養液組成、又は血清の種類によつても異なるため細胞一個あたりのP産生量には報告者による差が認められるものの排卵前の大



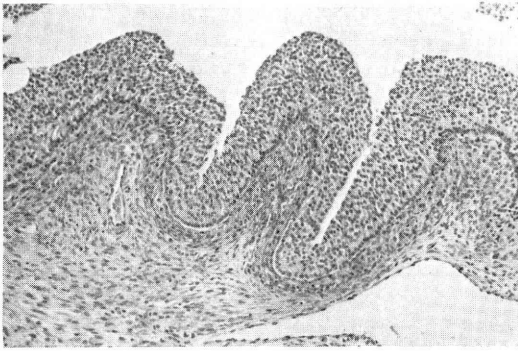


Fig. 2-a Preovulatory large follicle (×91)

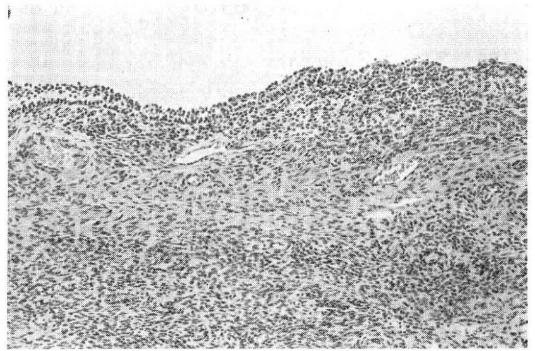


Fig. 2-c Atretic follicle (×91)

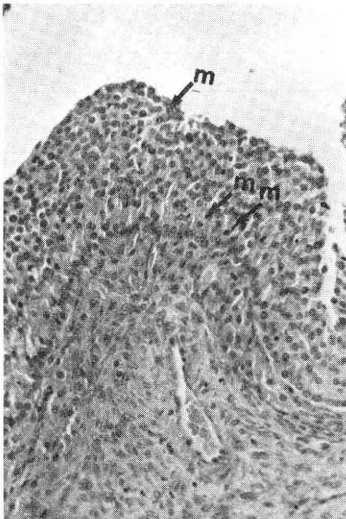


Fig. 2-b Preovulatory large follicle (×444). (m; mitosis) Thick granulosa cell layer, hypertrophic theca cells and hypervascularity are the obvious findings.

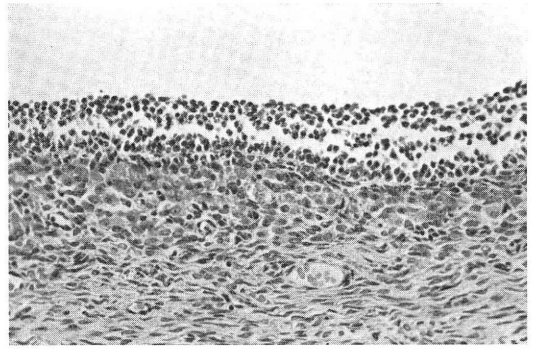


Fig. 2-d Atretic follicle (×444). Small granulosa cells are desquamating from basal layer with pycnotic nuclei. Theca cells are still hypertrophic.

型卵胞から得られた顆粒膜細胞のみがゴナドトロピンの添加なしに多量のPを産生する点では以前報告した著者の成績<sup>20)</sup>をも含め一致する。しかしヒト卵巣には排卵前に数個の卵胞が存在する事から排卵前成熟卵胞、即ち排卵に到るであろう卵胞を判定する事が困難である。今実験に於ては、排卵前成熟卵胞として培養に供された卵胞は卵胞液中ステロイド組成及び形態学的検索の両面から検討し確認した。これ等の所見より、ヒト卵巣に於ては充分に成熟した卵胞の顆粒膜細胞のみが排卵前に、充分なPg産生能を獲得する事が強く示唆された。

一方形態的には、成熟卵胞は排卵前期より莢膜細胞層に明らかな黄体化様変化を示すものの、顆粒膜細胞には核の球状化などの他はさ程の変化を認めず、電顕的にも、教室大川の報告<sup>1)</sup>によれば卵胞成熟期の顆粒膜細胞

はステロイド産生に関する小器官の再構築並びに新生準備時期であり充分なステロイド産生細胞としての特徴を備えてはいないとされている。以前、著者は培養中の顆粒膜細胞の電顕所見についても報告<sup>20)</sup>しているが、これはCrisp & Channing<sup>2)</sup>, Nicosia & Mikhail<sup>18)</sup>等の意見とも一致し、大川<sup>1)</sup>の報告にある黄体化初期顆粒膜細胞の所見に類似した。即ち、これ等の結果から、顆粒膜細胞は培養環境への移行によつて生体内で見られる黄体化と同様の変化を起し、P産生能が賦活化され発現したものと推察される。

また、卵胞液中Pは生体内で月経周期10日目頃より序々に上昇し始めLH surgeに一致して急上昇を示す事から、排卵前に獲得したP産生能はLH surge及び排卵現象に伴う内圧の変化、血管支配の変化等による機械的

Table. 3 Follicular concentration of estradiol-17 $\beta$ , progesterone, 17-hydroxyprogesterone and testosterone in late follicular phase. Respective Mean $\pm$ SE of \*: preovulatory follicle and \*\* ; non-ovulatory follicle are calculated. The follicles used for granulosa cell culture are surrounded by thick line.

## Group II. Late of follicular phase

Name	Age	Date of menstrual cycle	Diameter (mm)	E <sub>2</sub> (ng/ml)	P(ng/ml)	17-OHP (ng/ml)	T(ng/ml)
K. J.	37	12th day	11*	810	288	48	17
			7**	10	38	27	121
			5**	17	60	48	62
K. Y.	40	10	5*	1890	360	172	23
			6**	10	27	27	115
T. H.	42	14	20*	1030	990	383	38
			6**	207	181	168	120
F. S.	39	10	16*	1600	157	240	28
			9**	78	46	140	83
Mean $\pm$ SE	39.60 $\pm$ 2.08	11.50 $\pm$ 1.91	15.50* $\pm$ 3.69	1332.50 $\pm$ 498.95	448.75 $\pm$ 370.48	210.75 $\pm$ 139.66	26.50 $\pm$ 8.88
			6.60** $\pm$ 1.51	64.40 $\pm$ 84.68	70.40 $\pm$ 62.98	82.00 $\pm$ 67.01	100.20 $\pm$ 26.45

Table. 4 Follicular concentration of estradiol-17 $\beta$ , progesterone, 17-hydroxyprogesterone and testosterone in luteal phase. The follicles used for granulosa cell culture are surrounded by thick line.

## Group III : Luteal phase

Name	Age	Date of menstrual cycle	Diameter (mm)	E <sub>2</sub> (ng/ml)	P(ng/ml)	17-OHP (ng/ml)	T(ng/ml)
S. Y.	33	20th day	5	10	108	54	26
			4	10	16	10	18
S. A.	40	16	8	43	188	122	24
			5	20	102	97	61
Y. N.	45	22	7	10	16	10	18
N. Y.	43	15	8	4.8	37	14	50
A. M.	38	17	10	79.0	83	22.5	191
			10	5.4	24	8	19
			9	4.2	30	18	85
Mean $\pm$ SE	40.20 $\pm$ 4.43	18.60 $\pm$ 2.4	7.33 $\pm$ 2.23	20.71 $\pm$ 24.99	67.11 $\pm$ 58.22	39.50 $\pm$ 42.51	54.66 $\pm$ 56.22

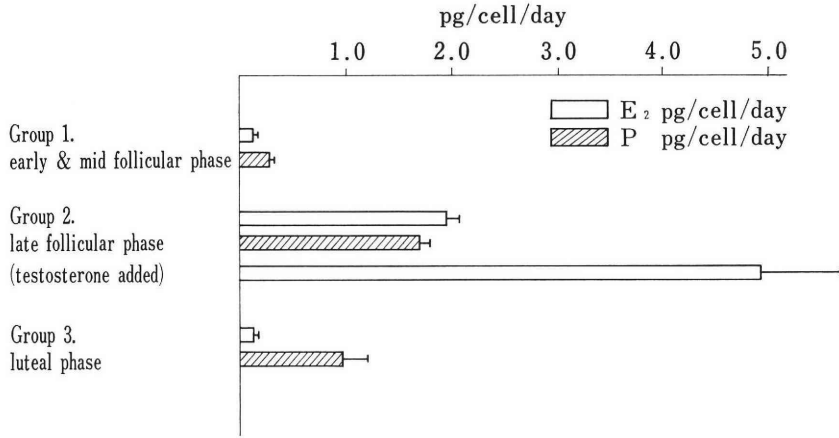


Fig. 3 Estradiol-17 $\beta$  and Progesterone produced by granulosa cells which were harvested at each phase, (Results are given as mean  $\pm$  SEM.)

刺激によりあるいは El-Faulty et al<sup>8)</sup>, Nekola and Nalbandov<sup>17)</sup> 等が主張する様に卵からの分離によって更に賦活され、形態的に黄体形成に致り完成されるものと推察される。

顆粒膜細胞の E<sub>2</sub> 産生に関し、Short<sup>21)</sup>は 牡馬の卵巢を用い、顆粒膜細胞が P を莖膜細胞が E<sub>2</sub> の分泌を担当するという “two cell type theory” を報告しているが、一方 Falck<sup>10)</sup> はラットを用い、estrogen の合成は顆粒膜、及び莖膜細胞の協同作用によるものであると報告しており種特異性の問題と共に estrogen 産生細胞の分析については未だ定説を見るに到っていない。最近 McNatty & Baird<sup>15)</sup> はヒト卵胞液の分析から、Erickson & Hsueh<sup>9)</sup>, Moon et al<sup>16)</sup>, Fortune & Armstrong<sup>11)</sup> は顆粒膜細胞の培養実験から、顆粒膜細胞に優位に aromatase enzyme が存在する事を報告している。

本実験に示された様に、卵胞期後期に得られた顆粒膜細胞が他の群に比して有意に高い E<sub>2</sub> 合成能を示し、また T の培養液中添加が更に E<sub>2</sub> 合成を増量し得る事は明らかにヒト成熟卵胞の顆粒膜細胞が E<sub>2</sub> への aromatase activity を有している事を示唆していると言える。即ち生体内に於ける卵胞期後期の卵胞内 E<sub>2</sub> の急上昇は形態的にも明らかな様に莖膜成分は成熟し、androstenedione あるいは T への生合成が増加し、これに顆粒膜成分の細胞数の増加と aromatase activity の増量が相乗的に作用したものと考えられる。一方、卵胞内 T の上昇、及び E<sub>2</sub> の低下は顆粒膜成分の不活性化、即ち閉鎖過程への指標となりうる可能性を示唆するものと考えられた。

### 結 論

(1) 卵胞期初期には、形態的にも卵胞液ステロイド分析からも成熟過程にあるか閉鎖過程にある卵胞かの判別が困難であったが、卵胞期後期には明らかに他の卵胞群に比し大型の排卵予定卵胞が出現し、卵胞液中ステロイド値および形態的観察により他の閉鎖卵胞群と判別し得た。

(2) 形態学的に成熟卵胞では顆粒膜細胞層の重層化、莖膜細胞の黄体化様変化を示し、閉鎖卵胞群では顆粒膜細胞層の変性所見が著明であった。

(3) 成熟卵胞液中の T は、低値を示すのに反して、閉鎖卵胞群では高値を示した。

(4) 顆粒膜細胞培養法により、排卵前的大型卵胞より得られた顆粒膜細胞のみが、他の時期の卵胞に比し、明らかに多量の P を産生し、顆粒膜細胞は排卵前にすでに P 産生能を獲得する事を示唆した。

(5) 培養中の E<sub>2</sub> 産生については、P と同様、卵胞期後期の顆粒膜細胞が他の時期のものに比し、有意に高い E<sub>2</sub> 合成能を示した。

(6) 培養液中 T の添加により、顆粒膜細胞の E<sub>2</sub> 合成能は有意に促進されることにより、顆粒膜細胞の aromatase activity を証明した。

(7) 卵胞液中 E<sub>2</sub> の上昇と T の低下は莖膜細胞および顆粒膜細胞の成熟と活性化を示唆し、E<sub>2</sub> の低下と T の上昇は顆粒膜細胞の不活性化、即ち閉鎖卵胞への移行を示唆するものと考えられた。

以上 in vivo 及び in vitro の対比により卵胞構成細胞のステロイド合成機構の解析を試みたが、ゴナドトロピンの関与について、また卵胞を排卵あるいは閉鎖に導く因子については、今回の実験では明確な結論を得る

事ができなかつた。これらの点については今後更に研究を進めていかなければならないところと考える。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師、蜂屋祥一教授に深甚なる謝意を表するとともに、終始御助言、御指導を賜りました木下英夫先生、大川清先生に感謝致します。

### 文 献

- 1) 大川 清, 他: 排卵前後期における人卵巣顆粒膜細胞, 内茨膜細胞の超微形態学的変化, 日産婦誌, 27(1): 47, 1975.
- 2) 鈴木 瞭, 他: 排卵過程における家兎卵胞の性ステロイド生合成機能に関する研究. 日内分泌誌, 52: 197, 1976.
- 3) 鈴木 瞭: 排卵ならびに黄体形成過程における家兎卵胞の性ステロイド生合成機能. 日産婦誌, 29(7): 801, 1977.
- 4) Bomsel-Helmreich, O. et al: Healthy and atretic human follicles in the preovulatory phase: Differences in evolution of follicular morphology and steroid content of follicular fluid, J. Clin. Endocrinol. Metab. 48: 686, 1976.
- 5) Channing, C. P.: Tissue culture of equine ovarian cell types: Culture methods and morphology, J. Endocr. 43: 381, 1969.
- 6) Channing, C. P.: Temporal effects of LH, hCG, FSH and dibutyryl cyclic 3',5'-AMP upon luteinization of rhesus monkey granulosa cells in culture, Endocrinology 94: 1215, 1974.
- 7) Crisp, T. M. and Channing, C. P.: Fine structural events correlated with progesterin secretion during luteinization of rhesus monkey granulosa cells in culture, Biol. Replod. 7: 55, 1972.
- 8) El-Fouly, M. A. et al: Role of the ovum in follicular luteinization, Endocrinology 87: 288, 1970.
- 9) Erickson, G. F.: Stimulation of aromatase activity by follicle stimulating hormone in rat granulosa cells in vivo and in vitro, Endocrinology 102: 1215, 1978.
- 10) Falck, B.: Sites of production of estrogens in rat ovaries as studied in microplants, Acta Physiol. Scand. 47: suppl. 163, 1959.
- 11) Fortune, J. E. and Armstrong, D. T.: Hormonal control of 17-estradiol biosynthesis in proestrous rat follicles: Estradiol production by isolated theca versus granulosa, Endocrinology 102: 227, 1978.
- 12) Fowler, R. E. et al: Steroidogenesis in human follicles approaching ovulation as judged from assays of follicular fluid, J. Endocr. 72: 259, 1977.

- 13) Kemeter, P. et al: Progesterone, estradiol-17 and testosterone levels in the follicular fluid of tertiary follicles and graafian follicles of human ovaries, Acta Endocrinologica 80: 686, 1975.
- 14) McNatty, K. P. and Sawers, R. S.: Relationship between the endocrine environment within the graafian follicle and the subsequent rate of progesterone secretion by human granulosa cells in vitro, J. Endocr. 66: 391, 1975.
- 15) McNatty, K. P. and Baird, D. T.: Relationship between follicle-stimulating hormone, androstenedione and oestradiol in human follicular fluid, J. Endocr. 76: 527, 1978.
- 16) Moon, Y. S. et al: 17-estradiol biosynthesis in cultured granulosa and thecal cells of human ovarian follicles: Stimulation by follicle stimulating hormone, J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 263, 1978.
- 17) Nekola, M. V. and Nalbandov, A. V.: Morphological changes of rat follicular cells as influenced by oocytes, Biol. Reprod. 4: 154, 1971.
- 18) Nicosia, S. V. and Michail, G.: Cumulioophori tissue culture: Hormone production, ultrastructure, and morphometry of early luteinization, Fertil Steril 26: 427, 1975.
- 19) Sanyal, M. K. et al: Development of graafian follicles in adult human ovary. I. Correlation of estrogen and progesterone concentration in antral fluid with growth of follicles, J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 828, 1974.
- 20) Shoji, M. et al: The relationship between the mechanism of cell growth and progesterone synthesis in human granulosa cell in vitro, Jap. J. Fert. & Ster. 23: 41, 1978.
- 21) Short, R. V.: Steroids in the follicular fluid and the corpus luteum of the mare. A 'Two-Cell Type' theory of ovarian steroid synthesis, J. Endocrin. 24: 59, 1962.

### Synthetic mechanisms of estradiol-17 $\beta$ and progesterone in ovarian follicle

**Makoto Shoji**

1st Department of Obstetrics and Gynecology  
at the Jikei University School of Medicine  
3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku,  
Tokyo, Japan  
(Director: Professor Shoichi Hachiya)

These studies were designed to clarify the mechanisms of steroids synthesis of human follicular components. Lateral or both ovaries were rem-

oved from 13 matured women at laparotomy in individual phase of menstrual cycles. Immediately after operation, 28 follicles were resected. Estradiol-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>), progesterone (P), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) and testosterone (T) in removed follicular fluid were measured by radioimmunoassay. Resected follicular walls were examined histopathologically. On the other hand, granulosa cells were removed and cultured as monolayer culture as invitro investigation. After 24 hours of incubation, P and E<sub>2</sub> secreted in the cultural medium were measured by radioimmunoassay.

(1) P and 17-OHP in follicular fluid exhibited the tendency to gradually increase from 6 days prior to ovulation and showed rapid increase after LH-surge in developing follicles (examined histologicly).

(2) E<sub>2</sub> in follicular fluid aspirated from deve-

loping follicles indicated high level through the follicular phase. In atretic follicles, the level of E<sub>2</sub> was low and T was relatively higher than that of developing ones of same period.

(3) Granulosa cells which were harvested from preovulatory follicles (removed in late follicular phase) secreted the highest level of P and E<sub>2</sub> in culture.

(4) Preovulatory granulosa cells cultured with addition of T in medium, secreted E<sub>2</sub> 4 times higher than that of control group.

These results indicated that granulosa cells acquire the activity to produce progesterone from 6 days prior to ovulation. On the other hand, granulosa cells secrete E<sub>2</sub> in follicular fluid from early follicular phase aromatazing from precursor which is synthesized by theca cells.

(受付：昭和55年3月24日，特掲)

# 高プロラクチン血症の排卵障害に対する Bromocriptine 療法

—妊娠および出生児調査—

## Pregnancies following Bromocriptine Treatment in Hyperprolactinemic Anovulatory Women

慶応大学医学部産婦人科教室

福永友明 中村幸雄 飯塚理八  
Tomoaki FUKUNAGA Yukio NAKAMURA Rihachi IIZUKA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of  
medicine, Keio University, Tokyo

高プロラクチン血症を伴う排卵障害患者54名に Bromocriptine を投与して以下の成績を得た。

1. Bromocriptine 療法により44名に排卵が誘発され、そのうち29名が妊娠に至った。
2. 妊娠した29名の転帰は、正期産14、自然流産3、妊娠継続中12名である。
3. 正期産となった14名の妊娠経過は1名に切迫流産の徴候がみられた以外は順調であった。
4. 出生児14名は、男子10、女子4であり、SFD 児および奇形は認められなかった。
5. 出生児の運動能力、知能の発達についての追跡調査によれば現在のところ全例において異常は認められていない。

### 緒言

血中 Prolactin (PRL) の RIA 法の普及と、血中 PRL の低下に劇的な効果を示す Bromocriptine の登場により、乳汁分泌性無月経の診断および治療は大きな進歩をとげた。我々も昭和51年以来、高 PRL 血症を伴う排卵障害婦人に対して Bromocriptine を投与してきたが、その結果多数の妊娠成功例を経験し、また分娩を終えたものでは出生児に関しても調査、検討したので Bromocriptine 療法による治療成績と併せて報告する。

### 対象

昭和51年より4年間に慶応大学付属病院産婦人科および慶応健康相談センター婦人科を受診した、高 PRL 血症を伴う排卵障害を有する不妊婦人で Bromocriptine を投与した54名を対象とした。内容は無排卵性周期症5、第1度無月経11、第2度無月経38名であり、高 PRL 血症の病態別では Argonz-del Castillo 症候群27、Chiari Frommel 症候群24、下垂体腫瘍術後3名であ

る。

### Bromocriptine 投与法

#### (1) 用法・用量

原則として1日量2.5mg (1錠)を夕食中に経口投与し、以後排卵障害の程度に改善が見られない場合や、血中 PRL の低下状態が不良の場合には適宜増量した。

#### (2) 投与期間

消退出血開始日より5日以内からの投与を原則とし、排卵が確認されるか、あるいは妊娠成立が決定(妊娠反応により)した時点で投与中止とした。

#### (3) Clomiphene citrate との併用方法

Bromocriptine 単独では排卵が得られないもの、また、たとえ排卵しても長期にわたる服用が必要と思われる場合は、積極的に Clomid を併用した。消退出血の5日目より Clomid 50mg ~100mg/日を5日間投与する一般に行なわれている方法を原則とした。さらにこれで排卵の得られないものの一部には Clomid を消退出血なしに追加投与するいわゆる二段投与により排卵誘発を図った。

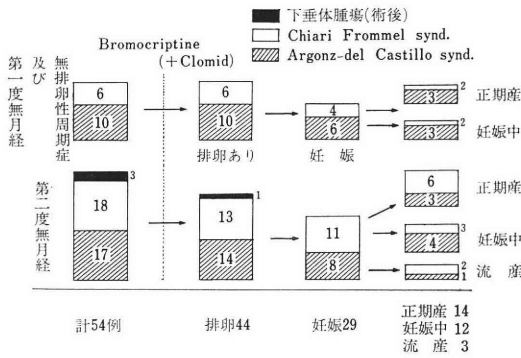


図 1 高 PRL 血症に対する Bromocriptine 療法の治療成績

血中ホルモン測定法

ホルモン測定用血液の採取は午前11時から12時に、診察終了後の安静状態において行ない、また採血後は血清を分離して測定まで -20°C で保存した。血中 PRL, LH, FSH は第一ラジオアイソトープ社製の RIA キットにて、また Progesteron, Estradiol は帝国臓器の抗体を用いた RIA 法によった。

成績

Bromocriptine 療法を行なった高 PRL 血症54名を排卵障害の程度と、その病態により分類しその治療成績を図1. に示した。無排卵性周期症および第1度無月経の16名全例に排卵が得られ、10名が妊娠へと結びついた。第2度無月経38名では28名が排卵し、19名が妊娠に至った。未排卵者10名については3名がすでに治療を中止し、残りは現在 Bromocriptine 投与を続けている。妊娠例数合計は29名で昭和55年2月現在、正常産14、妊娠中12、流産3名であり、排卵率は81.5%、妊娠は全排卵者に対して65.9%、流産率は10.3%となっている。

妊娠例29名を一覧してみると(表1)、血中 PRL の基礎値は41ng/ml から720ng/ml まで幅広く分布している。表1. における妊娠周期の Bromocriptine 投与量とは、月経または消退出血からの服用量のみとみなしたので、初排卵がそのまま妊娠へとつながった例でも、初排卵までの投与量と妊娠周期排卵前の投与量とは必ずしも一致していない。No. 26, K.H. (図2) では消退出血4日目より Bromocriptine を服用した。2.5mg を13日間、次いで5.0mg を36日間服用して頸管粘液が増量(0.1ml, FLP(卅))した時点で Clomid を50mg 5日間投与したが排卵は起らなかった。Clomid 開始25日目に再び Clomid を投与したところ9日目に排卵を認めて妊娠成立となった。一方 No. 27, S.Y. (図3) では、Bromocriptine 投与中に黄体ホルモンによる消退出血を

得た後(この時点で第2度無月経は第1度無月経へと改善していることになる) Clomid を投与したが無排卵性の出血を見ただけに終わった。その後 Bromocriptine を1日5.0mg に増量したが28日目に再び無排卵性の出血となった。この出血の4日目より Clomid を100mg 5日間投与したところ Clomid 開始より12日目に排卵、妊娠となった。この例では排卵を認めるまで通算96日間 Bromocriptine を服用したが、妊娠周期としては、排卵まで16日間、排卵後6日間服用したということになる。初排卵までの Bromocriptine 服用量は少ないものは2.5mg を13日間、多いものでは1日10.0mg まで増量して約6ヶ月間を要しているが、比較的容易に妊娠成立した印象が強い症例として No. 8, M.O. (図4), No.12, K.M. (図5) を示した。Clomid を併用したものには、No. 6, No. 13, No. 22 の症例の如く Bromocriptine 単独でも排卵はあるが妊娠周期では Clomid を使用した例や、No. 9 の如く妊娠周期には Clomid なしで排卵を得た例などが含まれている。

妊娠経過は表1に示した通り、流産となった3例以外は概ね良好に経過している。軽度の貧血、便秘などは異常とはみなさず経過は順調としている。妊娠初期でまだ児心音が確認されていない3例には妊娠経過についての評価は控えた。その他 gestational diabetes を認めた1例、頸管無力症による切迫流産を示した1例があるが共に正常分娩に至っている。重症妊娠悪阻、妊娠中毒症は1例も存在していない。また下垂体腫瘍を諸検査によって否定した後に Bromocriptine の投与をしてきたが、妊娠中に腫瘍の圧迫症状を呈したものも存在しなかった。

分娩を終えたものは14例にのぼり表2に示す通り男子10、女子4名の出生児を得た。全例とも妊娠満37週から42週までの間に分娩となり生下時の身長・体重の平均は49.3cm, 3188gr. であり、SFD 児、奇形児は認められなかった。現在生後1年以上を経過したものの7名も含めて全例発育状況は順調である。その一例として表3に生後1年7カ月の男児の成長・発育の過程を示したが発育の遅延が疑われる所見は見い出されていない。

考案およびまとめ

Bromocriptine (2-Br-α-ergocryptine, CB-154, Parlodel®) はサンド社(スイス)で開発されたペプチド型麦角アルカロイドの誘導体で、Dopamine receptor agonist としての作用を有し、下垂体からの PRL 分泌を抑制する。高 PRL 血症の状態は、中枢性にしろ<sup>1,2,3)</sup>、あるいは卵巢レベルであるにしろ<sup>4,5)</sup> 排卵障害を引き起こしていることは明らかであつて、Bromocriptine を投

表 1 Bromocriptine 投与による高 PRL 血症の妊娠例

No.	氏名	無月経の程度	妊娠歴	PRL ng/ml	初排卵までの Bromocriptine 総投与量 mg×days	妊娠に要した排卵周期	妊娠周期の Bromocriptine 投与量		妊娠経過	妊娠の転滞(週数)
							排卵前mg×days	排卵後mg×days		
1	Y.K.	無排卵性周期性	分娩 1	75	2.5×15	3	2.5×22	2.5×1	順調	正期産(38)
2	M.I.	Am. I	0	66	2.5×22	3	2.5×26	2.5×19	gestational D.M.あるも他順調	正期産(37)
3	Y.S.	Am. I	0	169	2.5×52 5.0×53	1	5.0×19	5.0×22	順調	妊娠中(34)
4	M.O.	Am. I	流産 2	82	2.5×24 5.0×27 7.5×43+Clomid	1	7.5×17+Clomid	7.5×7	順調	妊娠中(22)
5	R.I.	Am. I	分娩 1	88	2.5×25	1	2.5×25	2.5×4		妊娠中(6)
6	K.T.	Am. I	0	95	2.5×95 5.0×4	3	5.0×12+Clomid	5.0×6	順調	妊娠中(17)
7	I.S.	Am. I	0	130	2.5×9 5.0×39 7.5×58+Clomid	1	7.5×27+Clomid	7.5×6	順調	妊娠中(23)
8	M.O.	Am. I	分娩 1	65	2.5×13	3	2.5×16	2.5×1	順調	正期産(39)
9	N.M.	Am. I	0	648	2.5×16 5.0×112 7.5×9+Clomid	2	7.5×20	7.5×18	順調	正期産(39)
10	N.I.	Am. I	0	236	7.5×67+Clomid	3	7.5×13+Clomid	7.5×10	順調	正期産(41)
11	F.I.	Am. II	0	151	2.5×20 5.0×5	1	2.5×20 5.0×5	5.0×5	順調	正期産(40)
12	K.M.	Am. II	分娩 1	135	2.5×26	1	2.5×26	2.5×2	順調	正期産(40)
13	R.T.	Am. II	分娩 1	181	2.5×30 5.0×81 7.5×7	4	7.5×28+Clomid	7.5×16	切迫流産	流産(8)
14	T.H.	Am. II	0	480	2.5×77	3	2.5×28	2.5×18	順調	妊娠中(25)
15	T.T.	Am. II	分娩 1	260	2.5×30	1	2.5×30	2.5×5	順調	正期産(38)
16	C.S.	Am. II	流産 1	171	2.5×22	4	2.5×10	2.5×14	順調	妊娠中(17)
17	Y.T.	Am. II	分娩 1	78	5.0×23	3	5.0×14	5.0×28	順調	正期産(40)
18	M.H.	Am. II	0	330	2.5×11 5.0×56+Clomid	1	5.0×17+Clomid	5.0×6	順調	妊娠中(14)
19	K.I.	Am. II	0	180	2.5×9 5.0×95+Clomid	2	5.0×23+Clomid	5.0×7	順調	妊娠中(13)
20	M.M.	Am. II	分娩 1	41	2.5×17	1	2.5×17	2.5×6	順調	正期産(39)



No.	氏名	無月経の程度	妊娠歴	PRL ng/ml	初排卵までの Bromocriptine 総投与量 mg×days	妊娠に要した排卵周期	妊娠周期の Bromocriptine 投与量		妊娠経過	妊娠の転帰(週数)
							排卵前mg×days	排卵後 mg×days		
21	Y.K.	Am. II	分娩 1	204	2.5×49+Clomid	2	2.5×19+Clomid	2.5×6	切迫流産	産流 (10)
22	M.U.	Am. II	0	210	2.5×19 5.0×14	3	2.5×15+Clomid	2.5×6	切迫流産	流産 (10)
23	E.M.	Am. II	流産 3	43	2.5×49	8	2.5×13	2.5×25	切迫流産にて頸管縫縮術	正期産 (39)
24	Y.K.	Am. II	分娩 1 流産 2	128	2.5×27	2	2.5×18	2.5×3	順調	妊娠中 (32)
25	M.S.	Am. II	0	69.5	2.5×5 5.0×36	4	5.0×20	5.0×7		妊娠中 (7)
26	K.H.	Am. II	0	150	2.5×13 5.0×68+Clomid	1	2.5×13 5.0×68+Clomid	5.0×22	順調	正期産 (42)
27	S.Y.	Am. II	0	330	2.5×53 5.0×43+Clomid	1	5.0×16+Clomid	5.0×6	骨盤位にて帝王切開	正期産 (41)
28	T.T.	Am. II	分娩 1	110	2.5×35	1	2.5×35	2.5×7	順調	正期産 (38)
29	H.F.	Am. II	流産 1	720	2.5×24 5.0×33 7.5×98 10.0×27+Clomid	1	10.0×19+Clomid	10.0×12		妊娠中 (6)

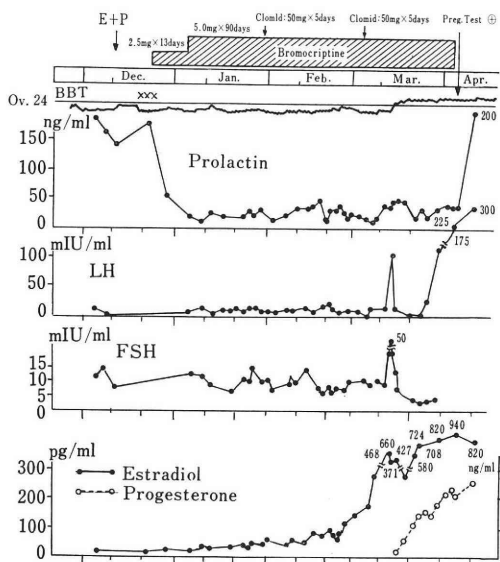


図 2 Case. K.H.

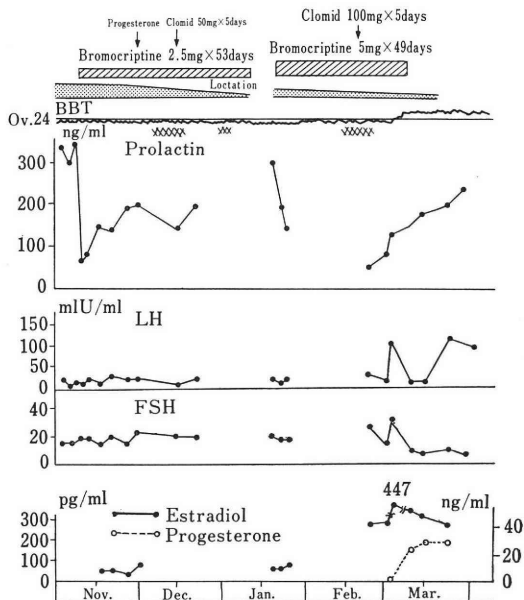


図 3 Case. S.Y.

与して血中 PRL を低下させることにより乳汁分泌性無月経の治療に有効であったという報告は Besser ら<sup>9)</sup>, Verga ら<sup>7)</sup>, Del Pozo ら<sup>8)</sup> により成されている。我々も既に PRL のゴナドトロピン分泌に対する影響を検討

し<sup>9)</sup>, Bromocriptine 投与後の高 PRL 血症の妊娠例について報告してきた<sup>10,11)</sup>。

正常性周期婦人の血中 PRL 値は卵胞期で  $14.8 \pm 0.6$  ng/ml, 黄体期で  $18.8 \pm 0.7$  ng/ml (いずれも M. ± S.E.)

であったが<sup>10)</sup>、スクリーニングテストとして排卵障害患者の血中 PRL 値を測定した時に我々は30ng/ml以上を高 PRL 血症と定めた。高 PRL 血症においては下垂体腺腫の検索のため全例にトルコ鞍単純 X-P、視野検査を行ない、腫瘍の疑わしいものや、血中 PRL の異常に高いものでは更にトルコ鞍断層 X-P、CT scan、CAG などを施行している。しかしこれらの検査によつてもいわゆる micro adenoma の検索には限界があると思われ、

今回我々が Argonz-del Castillo 症候群として Bromocriptine を投与した27名においても今後の follow up によつては腫瘍が発見される可能性を否定できない。しかし Griffith らの集計によると<sup>12)</sup>、Bromocriptine により妊娠した137名の下垂体腫瘍を有する婦人で、116名が分娩となり、そのうち腫瘍による強い症状(視野障害、

E+P: 29th. Mar. ~14th. Apr.  
Withdrawal bleeding: 19th. Apr.~25th. Apr.

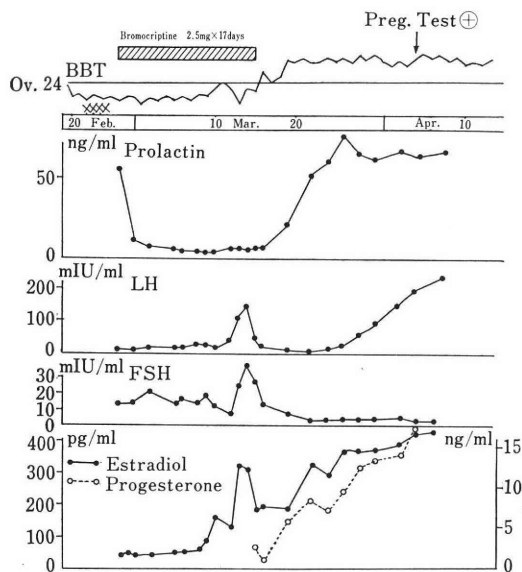


図 4 Case. M.O.

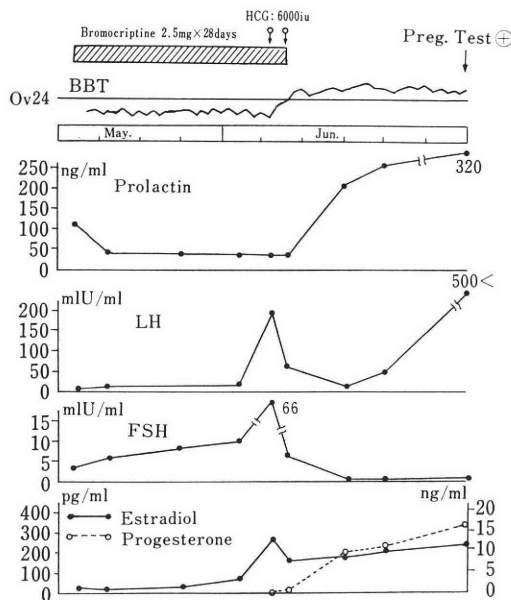


図 5 Case. K.M.

表 2 Bromocriptine 療法による妊娠例からの出生児調査

No.	Case	出生週数 週十日	性別	出生時所見			発育状況				
				身長 cm	体重 gr.	奇型	月齢	罹病歴	身長 cm	体重 kg	運動・知能
1	M. I.	37+ 1	♀	49.5	2820	なし	3	なし	59	6.3	正常
2	M. O.	39+ 0	♀	58.5	3430	なし	3	なし	59	6.0	正常
3	N. M.	39+ 3	♂	52.0	3400	なし	2	なし	60	5.3	正常
4	Y. K.	38+ 6	♂	48.0	3065	なし	19	なし	83	12.6	正常
5	N. I.	41+ 1	♂	50.0	3120	なし	34	なし	93	15.0	正常
6	F. I.	40+ 4	♂	51.0	3480	なし	1	なし	57	4.4	正常
7	K. M.	40+ 1	♀	52.0	3090	なし	12	なし	76	10.0	正常
8	T. T.	38+ 6	♂	49.0	2860	なし	16	なし	85	10.3	正常
9	Y. T.	40+ 2	♂	50.0	3840	なし	13	なし	77	10.5	正常
10	M. M.	39+ 6	♀	48.5	3145	なし	2	なし	57	5.5	正常
11	E. M.	39+ 2	♂	46.0	3200	なし	3	なし	55	6.1	正常
12	K. H.	42+ 0	♂	50.0	3330	なし	2	なし	57	5.1	正常
13	S. Y.	41+ 1	♂	48.0	3000	なし	15	なし	80	12.5	正常
14	T. T.	38+ 2	♂	48.0	2850	なし	25	なし	83	12.0	正常

表 3 Bromocriptine 療法にて妊娠した婦人から出生した児の成長・発育の状況  
Case Y.K. ♀ 1978.7.6生

月齢	( )内は標準月数	栄 養 法
出生時	身長 48cm 体重 3065gr	母乳のみ 離乳食開始
1		
2	微笑 (2~3)	
3	頸定 (3) 微笑 (2~3)	
4		
5		
6	坐 (7)	
7	這 (8) 初歯発生 (7)	
8	識人 (9)	
9		
10	つかまり立ち (9~10)	
11	独り立ち (12)	
12		
13	意味のある言葉を発する	
14	歩行 (14)	

1980年2月現在, 1歳7カ月で身長83cm. 体重12.6kg. 罹病歴なし. おむつの必要はなく, 便意を訴えることができる. 簡単な命令を理解し自由歩行も可能である.

頭痛)が妊娠中に出現したものは僅か9名であつて, 脳外科的手術を必要としたものは9名中2名であつた. 特にその9名中の1名では妊娠中に Bromocriptine を投与した結果, 視野障害が改善されて妊娠末期にまで至っている. このように仮に腫瘍が存在したまま妊娠の成立をみても下垂体腫瘍による症状が妊娠中に出現する頻度は我々が懸念していたよりは少ないと言えるようである. 我々の経験した14名の分娩終了例においても妊娠中に下垂体腫瘍による症状を呈したものは存在しなかったがX線学的検査, 視野検査等で脳外科的治療の適応を見い出されない高 PRL 血症に対しては first choice として Bromocriptine 療法を行ない, 排卵, 妊娠へと導くことにはまず問題はないと考える. しかし視野障害, 頭痛の発現を常に念頭においての妊娠経過観察を怠つてはならない.

排卵に関しては無排卵性周期症, 第1度無月経群16名全例が目的を達して, 排卵障害の程度が重症な第2度無月経群に比して良好な結果であつたが, 排卵者中の妊娠率についてはそれぞれ62.5%, 67.9%と差のない成績であつた. 治療対象が高 PRL 血症の排卵障害に限られてはいるが, 排卵誘発剤としての治療成績は, 第1度無月経に対する Clomid, 第2度無月経に対する HMG-HCG 療法の排卵率, 妊娠率<sup>11)</sup>に比して良好であると

える. 表1の妊娠例について Bromocriptine の投与量について注目すると, PRL 基礎値の高いものほど初排卵までに要する投与量が多くなる傾向にあること, また初排卵までに長期の Bromocriptine 投与を要しても妊娠周期には投与期間の短縮をみる事がわかる. 初排卵がそのまま妊娠へとつながったものが13名にのぼり, 平均で2.2周期目に妊娠していることは, Bromocriptine による排卵は効果的に妊娠と結びついているといふことができる. Griffith ら<sup>12)</sup>は, 448名の Bromocriptine 療法による妊娠の転帰を集計したが, それによると自然流産は49名 (10.9%), 369名の分娩で6名 (1.6%) の妊婦が双胎を娩出した. また奇形は11例 (2.9%) の新生児にみられたと報告している. 我々は既に29名の妊婦で3例 (10.3%) の自然流産を経験しており, まだ妊娠週数の浅い妊婦も含んでいるので今後は流産率に関しては Griffith らの集計をやや上回ることも予想される. しかし一般に流産率は8~15%とされており, Bromocriptine 療法後の妊娠の流産率は高いものではない.

新生児14名は妊娠37週から42週までに出生していて, 骨盤位で帝王切開となつた1例を除き正常分娩であつた. 14名の生下時の状態は, SFD, 奇形その他の異常所見は全く認められなかつた. しかし Bromocriptine の胎児への安全性を確認するためには生下時の状態のみならず出生後も長期の観察が成されねばならない. そこで我々は運動, 知能, 身体発育の状況についての追跡調査を行なつたが現在までに発育遅延を示す例や, 健康面で問題があるものは一例も存在していない. 男女比は10対4と男子が多い結果であるが性比に関しては更に多数例についての研究課題としたい.

(Bromocriptine を提供されたサンド社に深謝致します.)

文 献

- 1) Tyson, J. E., Khojandi, M., Huth, J., Smith, B. and Thomas, P.: Inhibition of cyclic gonadotropin secretion by endogeneous human prolactin, Am. J. Obstet. Gynecol., 121: 375, 1975.
- 2) Aono, T., Miyake, A., Shoji, T., Kinugasa, T., Onishi, T. and Kurachi, K.: Impaired LH release following exogeneous estrogen administration in patients with amenorrheagalactorrhea syndrome, J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 696, 1976.
- 3) Bohnet, H. G., Dahlen, H. G., Wuttke, W., and Schneider, H. P. G.: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome, J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 132, 1976.
- 4) Zarate, A., Canales, E. S., Soria, J., Ruiz,

- F. and MacGregor, C.: Ovarian refractoriness during lactation in women: Effect of gonadotropin stimulation, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112: 1130, 1972.
- 5) Thorner, M. O., McNeilly, A. S., Hagen, C. and Besser, G. M.: Long-term treatment fo galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine, *Brit. Med. J.*, 2: 419, 1974.
- 6) Besser, G. M., Parke, L., Edwards, C. R. W., Forsyth, I. A. and McNeilly, A. S.: Galactorrhea successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromergocriptine, *Brit. Med. J.*, 3: 669, 1972.
- 7) Verga, L., Wenner, R. and Del Pozo, E.: Treatment of galactorrhea-amenorrhea syndrome with Br-ergocriptine (CB 154): Restoration of ovulatory function and fertility, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 117: 75, 1973.
- 8) Del Pozo, E., Verga, L., Wiss, H., Tolis, G., Friesen, H., Wenner, R., Vetter, L. and Uetwiler, A.: Clinical and hormonal response to Bromocriptine (CB-154) in the galactorrhea syndromes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 18, 1974.
- 9) 田辺清男, 福永友明, 上野 裕, 中村幸雄: ゴナドトロピン調節機序とプロラクチン, 産婦の世界, 30: 1039, 1978.
- 10) 福永友明, 田辺清男, 中村幸雄, 飯塚理八: ヒト血中プロラクチンの測定法とその臨床応用. 産婦の世界, 31: 547, 1979.
- 11) 飯塚理八, 小林俊文, 中村幸雄, 高橋茂雄, 福永友明, 山口 順: わが教室における排卵障害の治療法. 産婦治療, 40: 460, 1980.
- 12) Griffith, R. W., Turkalj, I. and Braun, P.: Pituitary tumors during pregnancy in mothers treated with bromocriptine, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 7: 393, 1979.
- 13) Griffith, R. W., Turkalj, I. and Braun, P.:

Outcome of pregnancy in mothers given Bromocriptine, *Br. J. clin. Pharmacol.*, 5: 227, 1978.

### Pregnancies following Bromocriptine treatment in hyperprolactinemic anovulatory women

**Tomoaki Fukunaga, Yukio Nakamura and Rihachi Iizuka**

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

Bromocriptine was administered in 54 patients with ovulatory disorder and hyperprolactinemia. The following results were obtained.

1. In 54 patients, 44 cases resumed ovulatory cycle and 29 conceived following Bromocriptine administration.

2. Among 29 pregnancies following Bromocriptine administration, 14 full-term deliveries and 3 spontaneous abortions were noted. And the remaining 12 cases are still in progress.

3. The pre-natal courses of 14 full-term deliveries were uneventful, except one threatend abortion.

4. In 14 full-term babies, 10 male and 4 female babies, neither small-for-dates nor malformation was found.

5. The follow-up studies of 14 full-term babies revealed that their physical and mental developments were normal. Up to the present all babies do not show any abnormal findings.

(受付: 昭和55年4月10日, 特掲)

## いわゆる機能性不妊症の治療法としての 排卵誘発療法の検討

### Studies on Induced Ovulation as Treatment for So-called Functional Sterility

長野赤十字病院産婦人科

森 宏 之 合 阪 幸 三  
Hiroyuki MORI Kozo AISAKA

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Nagano Red Cross Hospital

いわゆる機能性不妊症婦人17例を対象とし、黄体中期での血清中 Estradiol, Progesterone を測定したところ、多数の黄体期非短縮型の黄体機能不全症をみいだした。これら症例に Clomiphene を投与したところ、黄体の性ステロイド分泌は著しく改善された。このことから機能性不妊症の中に含まれる黄体機能不全症の治療として排卵誘発療法が有効であると考えられた。そこで17症例に最長1年半にわたり排卵誘発療法を施行し、41.2%の妊娠率をえた。

以上のことから機能性不妊症の症例のなかには、一見基礎体温では正常にみえても黄体機能不全症が多数含まれ、その診断法として黄体中期での性ステロイド測定が有用であり、排卵誘発療法がその治療法として有効であることが結論された。またそれら黄体機能不全症の病因は黄体期に存在するというよりも、卵胞発育過程・排卵過程の異常によることが推論された。

#### 緒 言

系統的な一般検査法によつて男女両性に明らかな不妊因子を発見できない「いわゆる」機能性不妊症は、その病態が明らかにできないことから明確な治療方針がたえず、臨床家が苦慮することが多い。不妊症の原因因子は全身因子、女性因子、男性因子さらに近年指摘されている免疫学的因子などに大別される。器質的不妊症に対する機能性不妊症と診断するためには、それらの全ての因子について詳細に検索して異常のないことを確認することが必要であるが、日常臨床上は不可能なことが多い。そこでまず基礎体温の測定、頸管粘液検査、Huhner test, Miller-Kurzrok test, 卵管通気検査、子宮卵管造影、子宮内膜組織診、月経血培養がおこなわれ、それらに異常がない場合には次いで内分泌学的検索、内視鏡的検索さらには免疫学的検索が行なわれることが必要であるが、全ての症例に対して行うことは実際上困難である。そこで一般的な不妊検査で異常がみられない不妊症

を实地臨床上是広義の機能性不妊症と診断していることが多い。したがつてこの広義の機能性不妊症の中には一般検査では明らかにされない器質的不妊因子をもつ症例が多数含まれていることになる。

ことに近年内分泌学的検索をおこなつてみると、基礎体温では排卵因子の異常が否定された症例の少なからぬ割合に黄体機能不全症が存在し、その成因として排卵後の黄体形成過程の異常によるというよりは、排卵前の卵胞発育過程の不全によるとする指摘がなされている。その様な症例の診断は連続採血をおこない、血中ホルモンを測定することによつて可能であるが实地臨床上はそれを実行することは容易ではない。そこで基礎体温では一見正常と思われるにもかかわらず、黄体機能不全症と内分泌学的には診断されるそれらの症例を連続採血によらず最も黄体機能の活発な黄体中期の一点でのホルモン測定で可能であるかどうかを検討した。またその成因として卵胞発育過程での不全があるとするならば、黄体刺激療法よりも卵胞発育段階での侵襲が治療法としてはより

合理的であると考えられ、それらの症例に積極的な各種の排卵誘発剤を使用し、その臨床効果を検討した。

対象ならびに方法

1. 昭和52年4月1日より昭和53年3月31日までの1年間に長野赤十字病院産婦人科を受診した3年以上の不妊期間をもつ不妊婦人は90名であった。このうち基礎体温、頸管粘液検査、卵管通気検査、子宮卵管造影、Huhner test、子宮内膜組織診、月経血培養および精液検査のすべてを終了し、異常をみとめなかつた婦人は17名であった。この17名を「いわゆる」機能性不妊症として対象とした。

17名の機能性不妊症のプロフィールは表1に示した。

表1 Patients with functional sterility (17 cases)

incidence	17/90 (18.9%)
averaged age	31.2±1.24years old (M±S.E.)
averaged period of sterility	4.88±0.65years (M±S.E.)
primary sterility	11/17 (64.7%)
secondary sterility	6/17 (35.3%)

April 1, 1977-March 31, 1978, Department of Ob. & Gyn., Nagano Red Cross Hospital

全不妊症患者の18.9%を占め、比較的高年齢であり、平均不妊期間も比較的長期であった。

2. これらの症例の基礎体温上昇後7日目の血清中の Estradiol, Progesterone を測定し、対照として測定した28日の排卵周期をもつ未婚婦人との比較検討をおこなった。

3. また同症例に対し Clomiphene 100mg を月経開始後5日目より5日間投与し、基礎体温上昇後7日目の血清中 Estradiol, Progesterone を測定し、無処置の周期との比較検討をおこなった。

4. これらの症例に対し各種排誘発療法を試み、他の不妊治療を一切行わずに最長1年6カ月間観察を行い、妊娠の成立を観察した。

Estradiol, Progesterone の測定は第1ラジオイソトープ社製のキットを用いて non-chromatographic radioimmunoassay によりおこなった。

結果

1. 機能性不妊症婦人17例のうち黄体中期でのホルモン測定をなしたのが16例であった。その血清中 Estradiol は161.4±16.5pg/ml (M±S.E.) で正常対照群の305.0±41.9pg/ml (M±S.E.) に比べて有意の低値を

示した (P<0.005)。16例中10例 (62.5%) が対照群の平均一標準偏差 (M-1 S.D.) 以下の値を示した。

一方血清中 Progesterone は2.95±1.46ng/ml (M±S.E.) で正常対照群の10.38±3.67ng/ml (M±S.E.) に比べて有意の低値を示した (P<0.005)。16例全例の値が対照群の平均一標準偏差 (M-1 S.D.) 以下の値を示した。

このことは基礎体温では完全な二相性を示す症例でも血中ホルモン値は黄体機能不全症と考えられることを示したと同時に、その診断として最も黄体機能の活発な時期と考えられる黄体中期でのホルモン測定によってその診断が可能であることを示している。

また血中ホルモン値よりみた場合 Estradiol, Progesterone の両者の分泌不全がみられるが、Progesterone 値の低下が著明であり主として Progesterone 分泌不全型の黄体機能不全症であると考えられた。

2. この黄体機能不全に対する各種排誘発療法の効果を検討するために中枢性の排卵誘発剤である Clomiphene 100mg を月経周期第5日目より5日間投与した。図1はその1例を示した。基礎体温上は著しい変化がみ

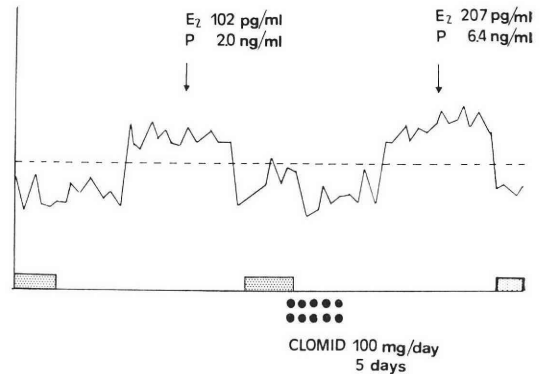


図1 Effects of clomid on mid-luteal serum estradiol and progesterone levels in functional sterility

られなかつたが基礎体温上昇後7日目の血清中 Estradiol, Progesterone はいずれも著明な改善がみられた。そこで、16症例のうちの7例に Clomiphene 100mg を月経周期の第5日目より5日目投与し、基礎体温上昇後第7日目の血清中 Estradiol, Progesterone を測定した。Clomiphene の投与により Estradiol は275.9±36.3pg/ml (M±S.E.) と非投与時の値に比べて有意に上昇し (P<0.005)、正常対照群のレベルにまで回復した (図2)。非投与時の値が正常対照の M-1 S.D. 以上の値であつた症例は37.5%にすぎなかつたが、投与によって71.4%の症例が M-1 S.D. 以上の値を示し黄体の

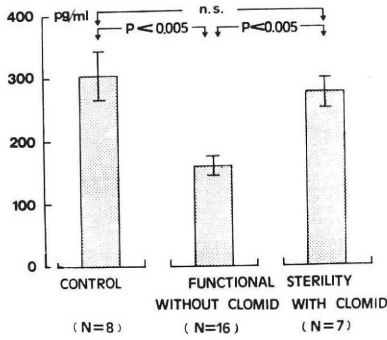


図 2 Mid-luteal serum Estradiol level in functional sterility

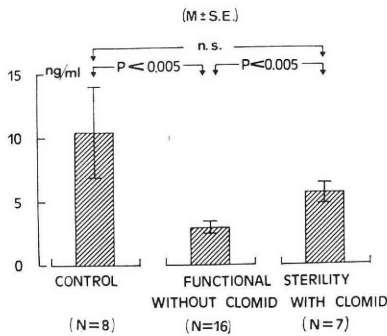


図 3 Mid-luteal serum progesterone level in functional sterility

Estradiol 分泌は明らかに改善された。

一方 Clomiphene の投与により Progesterone は  $5.25 \pm 0.45 \text{ ng/ml}$  ( $M \pm S.E.$ ) と非投与時に比べて有意の上昇がみられ ( $P < 0.005$ )、正常対照群との間に有意差がみられない程に改善をみた(図3)。非投与時の値が正常対照群の  $M-1 S.D.$  以上だった症例がなかったのに反し、57.1%の症例が  $M-1 S.D.$  以上の値を示しこの変化は推計学的に有意差がみられた ( $P < 0.005$ )。

3. 以上の1. 2. の結果は機能性不妊婦人の多数に基礎体温では知ることが困難な黄体機能不全症が多数含まれていることを強く示唆した。またその治療法として Clomiphene のような排卵誘発剤が有効であることが強く示唆された。そこで17症例の91周期に対し積極的排卵誘発療法を施行した。使用した薬物は Cyclofenil (Sexovid), Clomiphene (Clomid) および HMG (Humegon) である。Sexovid は600mg を6日間、Clomid は100mg を5日間月経周期の第5日目より投与した。Humegon は75-150 I.U. を月経周期の第5日目より連日投与し、頸管粘液量が0.35ml, 結晶形成Ⅲ以上、牽糸性

表 2 Pregnancy by induction of ovulation in functional sterility

	cases	cycles
Sexovid	1/ 8(12.5%)	1/18( 5.56%)
Clomid	4/15(26.7%)	4/54( 7.41%)
HMG-HCC	2/ 5(40.0%)	2/19(10.53%)
	7/17(41.2%)	7/91( 7.69%)

10cm 以上となった日に HCG (HCG 帝国臓器製薬) に切りかえ 6000 I.U. を3日間投与した。Humegon の総投与量は1125-1650 I.U. であった。17症例を最高一年半にわたり、他の不妊治療を一切せず観察した結果が表2の通りであった。

17症例中7例に妊娠が成立し、周期では91周期の7周期に妊娠が成立した。投与薬剤別では HMG-HCG 療法が最も妊娠率が高かった。

妊娠の予後は Clomid により1例の流産と1例の多胎妊娠(分娩時1卵性双胎と判明した)がみられ、HMG-HCG によつて1例の流産がみられた他は正常満期産分娩し生児をえた。

考 按

以上の結果は「いわゆる」機能性不妊症と考えられる症例の中に多数の黄体機能不全症が含まれていたことを示している。厳密な意味からするとこれらの黄体機能不全症は器質的因子、すなわち排卵因子の異常を伴ったものであり機能性不妊症とは呼ぶことができない。しかし日常臨床では基礎体温が2相性であり、高温相が14日間にわたり持続している症例では著しい卵胞期の延長がみられぬ限り排卵因子には異常がないと判定されることが多い。したがつてここに示したような症例はとかく看過されがちである。黄体機能不全には1) 黄体機能が低下し、かつ寿命も短縮するタイプと2) 機能が低下するが寿命は短縮しないタイプがあると考えられる。前者についてはすでに Ross et al.<sup>1)</sup> Sherman et al.<sup>2,3)</sup> らによつて論じられており、臨床的にも基礎体温の測定によつて診断しうる。後者については血中ステロイド値によつて診断しうるわけであるが、黄体機能不全症と診断する場合の基準については測定法とのからみ合いもあり必ずしも一致した見解がえられている訳ではない。黄体期の血中 Progesterone の正常値は Competitive protein binding assay を用いた Strott et al.<sup>4)</sup> Radioimmunoassay によつた木川<sup>5)</sup>らの報告を除くと Johansson<sup>6)</sup>, Radwanska<sup>7)</sup> 南川<sup>8)</sup>, 高橋<sup>9,10)</sup>はいずれもピーク値で10ng/ml 以上としている。本研究の対象とした16例の血中 Progesterone 値は明らかに低く、正常対

照群の M-1 S.D. をかりに正常下限と考えても全例がこれよりも低値であり、明らかに Progesterone 分泌の不全がみられた。

一方 Estradiol についてみると木川ら<sup>5)</sup>は 100pg/ml 以上を正常としており、本研究では正常対照に比して有意に低値であったもののその程度は軽かった。このことは木川ら<sup>5)</sup>、高橋ら<sup>10)</sup>が主として Progesterone 値を機能性不妊症に含まれる黄体機能不全症の診断の指標として採用していることをよく裏づける事実である。すなわちこのような黄体寿命の短縮を伴わないタイプの黄体低活性型の症例では、Estradiol 値より Progesterone 値の測定が診断にとってより有用であると言いうる。測定の時期については、黄体期中期の排卵後 7 日目をえらんだが、Johansson<sup>9)</sup>は月経開始前 5～9 日に、伊藤は<sup>11)</sup>基礎体温が上昇してから 5～8 日に、南川ら<sup>8)</sup>は LH ピーク後 7 日目に Progesterone のピークがみられるとしている。このことから高橋ら<sup>10)</sup>は基礎体温上昇後 4～8 日の間の 4 検体のうち 3 検体の平均値で判定している。しかし今回の結果からみると、非黄体期短縮型では必ずしも多数の測定点は要せず 1 点での測定でも充分 screening 可能である。

この様な症例に対して黄体機能不全への治療としては黄体ホルモン補充療法、黄体刺激療法という黄体期への侵襲を加えて正常化をはかる方法と、さらにその原因を卵泡期又は排卵期での異常に求めて卵泡期へ侵襲を加える方法とが考えられる。黄体ホルモン補充療法や黄体刺激療法は、成熟卵が排卵されたのち形成された黄体の機能不全が生じる場合は有効であろう。

木川ら<sup>5)</sup>によれば機能性不妊症婦人の血中ホルモン動態よりみたとき、黄体期の下垂体ホルモンには異常がみられず、黄体機能不全は黄体賦活系の異常というよりむしろ、卵泡の成熟過程、排卵過程の異常にもとづいているとしている。また近年 Marik & Hulka<sup>12)</sup>は機能性不妊症としている症例の中にかかなりの unruptured follicular luteinization がみられるとしている。このことは治療としては黄体刺激療法や補充療法よりも卵泡形成過程・排卵過程での治療がより合理的であることを支持している。

機能性不妊症婦人への Clomiphene の投与の報告は少ないが、Marik & Hulka<sup>12)</sup>、Radwanska et al.<sup>7)</sup>、Fayez<sup>13)</sup>、細田<sup>14)</sup>らにより試みられた 40% 程度の妊娠率が報告されている。一方否定的意見は Soules et al.<sup>15)</sup>から出されているが、これはその病態への認識の相違によるものと考えられる。

本研究では機能性不妊症にみられる非短縮型・低活性型の黄体機能不全症の原因は、黄体賦活系の異常でな

く、卵泡・排卵期での異常によるとの推論から排卵誘発療法を試みた。

Clomiphene の投与によって黄体中期のステロイド分泌は著明な改善をみた。このことはこの推論を裏づけた事実他にない。したがって排卵誘発療法はより合理的であると考えられる。

妊娠率という面からみると中枢性の排卵誘発剤の効果は必ずしも満足すべきものでない。これは、これらの薬剤が anti-estrogenic 作用をもともつたものでありことに頸管粘液性状の変化に対する作用は著明であつて妊娠の成立にとつてきわめて不利である。この様な症例に性腺刺激ホルモン剤を使用することは議論の多い所と思うが、Sher & Katz<sup>16)</sup>らも有効であると述べており、我々の成績もきわめて良好であつた。性腺刺激ホルモン剤の投与は慎重に行えば危険なものでなく、長期の不妊期間をもつ機能性不妊症婦人の治療として試みられるべきものである。

## 結 語

機能性不妊症婦人の黄体中期での血中 Estradiol と Progesterone を測定した結果、主として Progesterone 分泌不全型の黄体機能不全症が存在し、それらの症例に対して排卵誘発療法を施行し、血中性ステロイド値から有効であることが結論された。そこで各種排卵誘発療法を行つたところ、全症例の 41.2% に妊娠の成立がみられ、臨床成績からみてもこの事実は裏づけられた。

(本論文の要旨は第 31 回日本産科婦人科学会総会において発表した)。

## 文 献

- 1) Ross, G. T., Cargille, C. M., Lipsett, M. B., Royford, P. L., Marshall, J. R., Strott, C. A. and Rodbard, D.: Pituitary and Gonadal Hormones in Women during Spontaneous and Induced Ovulatory Cycles. *Recent Prog. Hormone Res.*, 26: 1, 1970, Academic Press, New York
- 2) Sherman, R. M. and Korenman, S. G.: Measurement of plasma LH, FSH, estradiol and progesterone in disorder of the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 89, 1974.
- 3) Sherman, R. M. and Korenman, S. G.: Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in disorder of the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39: 145, 1974.
- 4) Strott, C. A., Cargille, C. M., Ross, G. T. and Lipsett, M. B.: The short luteal phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30: 246, 1970.



- 5) 木川源則, 目崎 登, 森 宏之, 桑原慶紀, 水口弘司, 坂元正一: 機能性不妊婦人の血中 LH, FSH, Estradiol, Progesterone および 17-OH-Progesterone. 日産婦会誌, 28: 1165, 1976.
- 6) Johansson, E. D. B.: Progesterone levels in peripheral plasma during the luteal phase of the normal human menstrual cycle measured by a rapid competitive protein binding technique. Acta Endocrinol. 61: 592, 1969.
- 7) Radwanska, E. and Swayer, G. I. M.: Plasma progesterone estimation in infertile women and in women with clomiphene and gonadotropin. J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw. 81: 107, 1974.
- 8) 南川淳之祐, 青野敏博, 河村憲一, 谷沢 修, 倉智敬一: 排卵障害婦人における血清中 LH, FSH, および Progesterone の経日的変動. 日産婦会誌, 26: 226, 1974.
- 9) 高橋久寿, 松家五朗, 加藤秀之, 増田歳久, 吉崎健一, 堤 康, 乾 泰延, 三村経夫, 足立春雄: 産婦人科領域におけるホルモン測定と臨床的意義. 臨床病理, 23: 865, 1975.
- 10) 高橋久寿, 増田歳久, 加藤秀之, 吉崎健一, 三村経夫, 竹内 悟, 乾 泰延, 松家五朗: 血中プロゲステロン測定による黄体機能検査法ならびに黄体機能と機能性不妊症に対する Clomiphene Citrate の効果. 日産婦会誌, 31: 821, 1979.
- 11) 伊藤銈一: 血中 Progesterone 連続測定による黄体機能の観察. 日産婦会誌, 26: 15, 1974.
- 12) Marik, J. and Hulka, J.: Luteinized unruptured follicle syndrome: A subtle cause of infertility. Fertil. Steril. 29: 270, 1978.
- 13) Favez, J. A.: Selection of patients for clomiphene citrate therapy. Obstet. Gynecol. 47: 671, 1976.
- 14) 細田 肇, 中島敏男, 楠原浩二, 徳倉昭治, 徳留省悟, 杉田 元, 安江育代, 斉藤雪郎, 蜂屋祥一: 機能性不妊の治療. 産婦人科治療, 36: 339, 1978.
- 15) Soules, M. R., Wiele, R. H., Aksel, S. and Hammond, C. B.: The diagnosis and therapy of the luteal phase deficiency. Fertil. Steril. 28: 1033, 1977.

- 16) Sher, G. and Katz, M.: Inadequate cervical mucus: A cause of idiopathic infertility. Fertil. Steril. 27: 886, 1976.

### Studies on induction of ovulation as treatment for so-called functional sterility

Hiroyuki Mori and Koza Aisaka

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Nagano Red Cross Hospital

It has been noted that many patients with "so-called" functional sterility have luteal insufficiency although their BBT charts show normal ovulatory patterns.

This study was performed to establish the usefulness of the mid-luteal sex steroids determination for the diagnosis in these women, and also to prove that the induction of ovulation is the reasonable treatment for these women with functional sterility.

The mid-luteal serum estradiol and progesterone levels were measured by radioimmunoassay in 17 women with functional sterility. Estradiol levels were  $161.4 \pm 16.5$  pg/ml ( $M \pm S.E.$ ) and progesterone levels were  $2.95 \pm 1.46$  ng/ml ( $M \pm S.E.$ ) in functionally sterile women, both which were significantly lower than the normal controlled group. However, by the administration of clomiphene citrate both estradiol and progesterone levels were increased to the controlled levels. 7 pregnancies were observed in 91 cycles of 17 patients by the induction of ovulation using cyclofenil, clomiphene citrate or HMG.

These results show that the determination of serum estradiol and progesterone levels in the mid-luteal point of a woman with functional sterility is helpful for the diagnosis of concealed luteal insufficiency, also that the induction of ovulation is reasonable treatment for the functionally sterile woman with the concealed luteal insufficiency.

(受付: 昭和55年2月1日)

# クロミフェン療法における排卵時期の調整： 少量の結合型エストロゲン 併用療法について

## Control of Ovulation Time in Clomiphene Therapy

和歌山県立医科大学産科婦人科学教室（主任：仲野良介教授）

佐々木 謙司 仲野 良介  
Kenji SASAKI Ryosuke NAKANO

Department of Obstetrics and Gynecology  
Wakayama Medical College, Wakayama  
(Director: Prof. Ryosuke Nakano)

クロミフェン療法における排卵率と妊娠率との間には大きな相違が存在することが知られている。その原因として頸管粘液分泌不全、黄体機能不全、卵管の機能異常などとともに排卵時期が一定せず妊娠の機会を失う場合が多いことも考えられる。

今回排卵時期のコントロールを主目的としてごく少量の結合型エストロゲンを用いたクロミフェン—エストロゲン療法を試みた。対象は過去3周期以上クロミフェン単独治療をうけたが妊娠にいたらなかった無排卵症 (anovulation) 16例、黄体機能異常 (luteal dysfunction) 7例の計23症例である。排卵日は月経周期13—17日の5日間に無排卵症 (anovulation) で71%、黄体機能異常 (luteal dysfunction) で88%が収束された。本療法における月経周期には特別な変化はみられなかった。無排卵症 (anovulation) の症例で6例に妊娠がみられ、最終的な妊娠率は37.5%であった。このように0.1mgとごく少量の結合型エストロゲンによるクロミフェン—エストロゲン療法により排卵時期の調整が可能であり、妊娠率の向上につながるものと期待される。

### I. 結 言

クロミフェンは Greenblatt ら<sup>1)</sup>により優れた排卵誘発効果が報告されて以来、日常臨床において排卵障害による不妊婦人の治療に広く使用されている。しかしクロミフェンのもつ排卵誘発率に比較しそれにひきつづく妊娠成功率が相当低いことも広く指摘されているところである。この原因としてクロミフェンによる人工排卵周期では黄体機能不全が合併すること<sup>2,3,4)</sup>、卵管の機能異常<sup>5)</sup>、クロミフェン自体の抗エストロゲン作用により頸管粘液の分泌抑制、その粘稠性の亢進により精子の頸管通過性が障害されること<sup>6)</sup>などが主な原因として考えられている。その対策としてクロミフェン—HCG療法、クロミフェン—ゲスターゲン療法、クロミフェン—エストロゲン療法などがよく実施されている。特にクロミフ

エンのもつ抗エストロゲン作用による頸管粘液分泌抑制が注目され、クロミフェンに種々のエストロゲン剤を併用する治療法が工夫され報告されている<sup>7,8,9,10,11)</sup>。またクロミフェンによる人工排卵周期では排卵の時期が一定せず、そのことが妊娠率の低い原因とも考えられている。1972年 Boutsellis ら<sup>12)</sup>は0.1mgというごく少量の結合型エストロゲンが正常排卵婦人における排卵時期のコントロールという点では最も効果の高いことを報告している。

今回クロミフェンによる排卵の時期をできるだけ一定の時期に集中させることを目的とし、クロミフェンにひきつづきごく少量の結合型エストロゲンを併用し、妊娠率の改善を期待しうるかどうか、またその少量のエストロゲンの併用が月経周期に対してどのような影響を与えるかにつき検討したのでここにその成績を報告する。

### II. 研究対象および方法

対象は不妊，排卵障害を主訴として和歌山医科大学附属病院産科婦人科不妊外来に通院し治療をうけた23例の婦人である。基礎体温測定，尿中プレグナンジオール測定，子宮内膜検査その他の所見より臨床的に診断された無排卵症 (anovulation) 16例，黄体機能異常 (luteal dysfunction) 7例である。子宮卵管造影，精液検査，その他の諸検査などにより卵管の閉塞などの機械的な不妊因子および男性側因子，その他の不妊要因をもつた不妊婦人は研究対象から除外した。

われわれの行ったクロミフェン—エストロゲン治療の方法は，プロゲステン投与による消退性出血および月経周期の5日目よりクエン酸クロミフェン (clomiphene citrate クロミッド Clomid® 塩野義製薬) 50-150mg/日を5日間内服させそれにひきつづき9日目より少量のエストロゲンとして結合型エストロゲンであるハイホリン (Hyhorin 帝国臓器製薬) を0.1mg/日を6日間内服させる方法でおこなった (図1)。

### III. 研究結果

#### 1) 対象不妊婦人の臨床的検討 (表1)

無排卵症 (anovulation) の症例は基礎体温の測定にて2相性の排卵周期がみとめられず，その他の一般不妊検査にても異常がなく排卵障害が不妊の主原因であり，

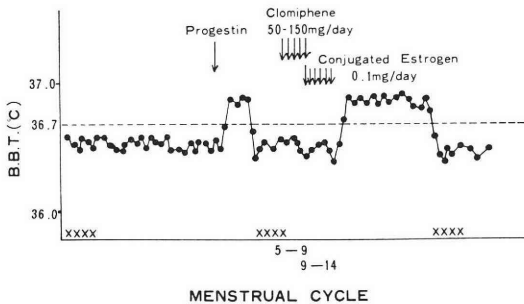


図1 Method of combined clomiphene-estrogen therapy

表1 Clinical characteristics in patients treated with combined clomiphene-estrogen therapy

	No. of patients	Age (years)	Duration of Infertility (years)	Infertility		Clomiphene dose		
				primary	secondary	50	100	150(mg)
Anovulation	16	28.0	4.5	13	3	16	25	13
Luteal Dysfunction	7	28.9	5.9	5	2	22	30	1
Total	23	28.3	4.9	18	5	38	55	14

過去3周期以上にわたってクロミフェン単独治療をうけたが妊娠の成立がみられなかった16例である。平均年齢は28.0歳，平均不妊期間は4.5年，原発性不妊13例，続発性不妊3例である。本症例におけるクロミフェンの使用量は100mg/日が25周期と最多であり，50mg/日，16周期，150mg/日，13周期の順であつた。また黄体機能異常 (luteal dysfunction) の症例は基礎体温の測定にて2相性の排卵周期はみとめられるが，持続性の高温相の期間が9日間以下であり，尿中プレグナンジオール2mg/日以下，または子宮内膜組織診にて分泌期像変化が不充分と判定された7例を対象とした。平均年齢は28.9歳，平均不妊期間は5.9年，原発性不妊5例，続発性不妊2例であり，本症例におけるクロミフェンの使用量は，1例を除き100mg/日以下であつた。

#### 2) 本療法における排卵時期の検討

無排卵症 (anovulation) の16症例で排卵に成功した45周期につき，基礎体温上排卵前期において体温陥落がみられた日を排卵日とし検討を行った。平均排卵日は消退性出血の開始日よりかぞえて17.4日であり，消退性出血の15日目，10周期，16日目，8周期，14日目，7周期の順に多くみられた。32周期 (71%) で排卵が消退性出血の開始より13~17日目までの5日間に収束する傾向がうかがわれた (図2)。

黄体機能異常 (luteal dysfunction) の7例50周期における平均排卵日は月経周期の15.1日であり，16日，12周期，15日，11周期，14日11周期の順に多くみられた。34周期 (68%) において月経周期の14~16日の3日間に，13~17日の5日間には44周期 (88%) の収束がみられた (図3)。

今回対象とした両症例の計95周期における平均排卵日は16.2日目であり，消退性出血および月経の開始より13~17日の5日間では80%，14~16日目の3日間にわたり62%の率で排卵の時期が収束することが分つた (図4)。

#### 3) 本療法における月経周期の検討 (表2)

本療法における月経周期，排卵時期，排卵時の高温相

への移行期間、黄体期の期間については持続性高温相維持の期間、体温陥落のみとめられた日から次月経開始日までの両者につきそれぞれ検討を行った。

月経周期の平均は30.3日であり、無排卵症 (anovulation) と黄体機能異常 (luteal dysfunction) の差異につき検討してみると前者は31.1日、後者は29.6日と無排卵症 (anovulation) の症例でやや延長がみられた。つぎに排卵の時期でも無排卵症 (anovulation) の症例で約2日排卵が遅延する傾向がうかがわれた。また黄体期につい

ては持続性高温相の維持期間および排卵より次月経発来までの期間とも両者の間に差がみとめられなかった。さらに排卵時の低温相より高温相への移行期間にも差のないことが分つた。したがって無排卵症 (anovulation) の症例で月経周期がやや延長したのは卵胞期の延長によるものと考えられる。

4) 排卵率および妊娠率

23症例の107周期に、0.1mg の結合型エストロゲンを用いたクロミッド-エストロゲン療法をおこなつた。無排卵症 (anovulation) の症例においてのべ54周期、1症例につき平均3.4周期にわたり本療法をおこなつた。45周期で排卵誘発に成功し、したがってその排卵率としては83.3%の値を得た。6症例で妊娠に成功し、9周期に1回の割合で妊娠が成立したことになり、妊娠率としては37.5%であつた。黄体機能異常 (luteal dysfunction) の症例においてはのべ53周期、1例につき平均7.6周期と比較的ながく本療法をおこなつたが、現在までのところ1例も妊娠に成功しなかつた。両症例をあわせた本療法の妊娠率は26.1%であつた (表3)。

妊娠に成功した6症例につき検討してみると、年齢は

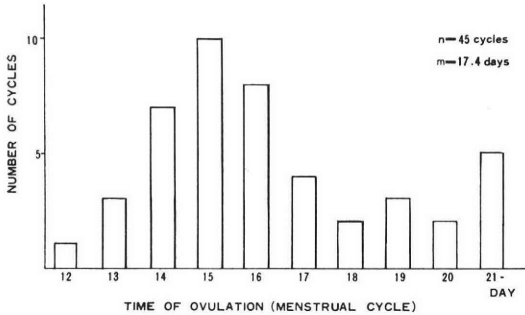


図2 Time of ovulation in anovulatory patients treated with combined clomiphene-estrogen therapy

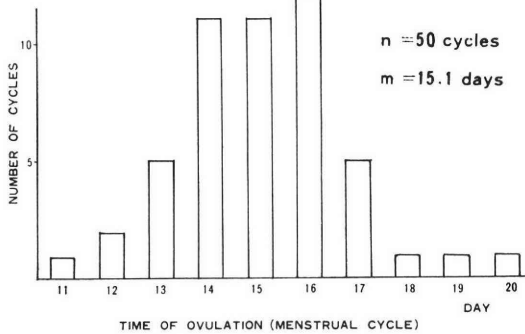


図3 Time of ovulation in patients with luteal dysfunction treated with combined clomiphene-estrogen therapy

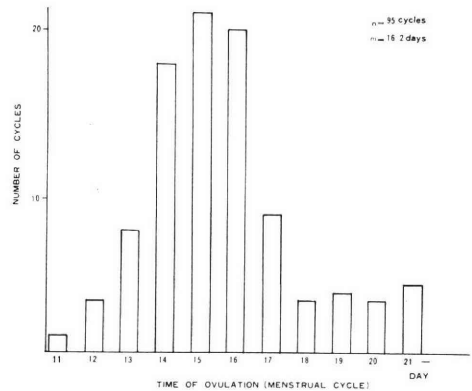


図4 Time of ovulation in patients treated with combined clomiphene-estrogen therapy

表2 Cycle characteristics in patients treated with combined clomiphene-estrogen therapy

	Anovulation	Luteal Dysfunction	Total
Length of cycle (days)	31.1	29.6	30.3
Time of ovulation	17.4	15.1	16.2
Slope of thermal shift	2.5	2.3	2.4
Length of luteal phase			
No. of days of sustained high phase temperature	12.0	12.4	12.2
No. of days between temperature nadir and bleeding	14.5	14.5	14.5

表 3 Clinical results in patients treated with combined clomiphene-estrogen therapy

	Anovulation	Luteal Dysfunction	Total
Patients (No.)	16	7	23
Cycles (No.)	54	53	107
Ovulation (No.)	45	50	95
Pregnancies (No.)	6	0	6
Intensity of treatment	3.4	7.6	4.7
Ovulation rate (%)	83.3	94.3	88.8
Efficiency of treatment	9.0	0	17.8
Pregnancy rate (%)	37.5	0	26.1

表 4 Results in patients treated successfully with combined clomiphene-estrogen therapy

	Age (years)	Infertility	Clomiphene dose (mg)	Clinical course
Y.S.	23	secondary	50	normal labor ♀3220g (41weeks)
Y.T.	32	secondary	150	normal labor ♀3265g (39weeks)
E.K.	25	primary	50	normal labor ♀2820g (42weeks)
H.H.	22	secondary	100	pregnancy 37weeks
T.S.	30	primary	150	pregnancy 24weeks
M.T.	31	primary	150	pregnancy 24weeks

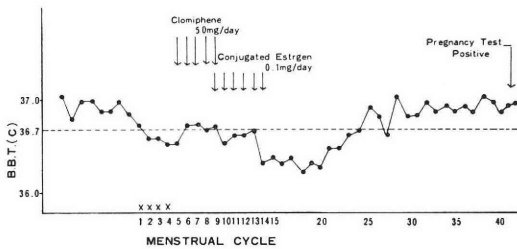


図 5 Basal body temperature record Mrs. Y.S. -Age 23

22~32歳, 不妊期間は1.0~5.1年, 原発性不妊3例, 続発性不妊3例であった。またクロミフェンの投与量は50mg/日, 2例, 100mg/日, 1例, 150mg/日, 3例であった。現在までに既に3症例が分娩を終了し, そのうち2例は満期正常分娩, 1例は妊娠42週であったが正常分娩をおこなっている。残り3症例は現在それぞれ妊娠37週, 24週, 24週で経過観察中である(表4)。

妊娠, 分娩に成功した症例 Y. S. の基礎体温の経過を図5に示した。本症例はクロミッド50mgの投与をおこなったが, 消退性出血の開始25日頃より高温相となり40日目に妊娠反応が陽性となり妊娠が確認された。その後妊娠中は特別な異常なしに経過し, 妊娠41週にて3220gの女兒を正常分娩した(図5)。

IV. 考 按

排卵障害に基因する不妊の臨床においてクロミフェンは優れた排卵誘発効果が報告され広く臨床応用されている<sup>13,14,15,16,17</sup>。しかしクロミフェン治療においてその排卵率とそれにひきづく妊娠率の間に大きな相違がみとめられることが判明してきた。その原因として Whitelaw<sup>8)</sup>は卵管の卵の輸送機構の異常を指摘し, また Jones<sup>3,4)</sup>, Van Hall<sup>2)</sup>はクロミフェンによる人工排卵周期においては黄体機能不全が合併しやすいと報告している。さらに Elstein<sup>9)</sup>が頸管粘液の性状がステロイドレベルに反応することを報告し, Casas<sup>18)</sup>もクロミフェンによる排卵周期では頸管粘液の検索は排卵を確認するための重要な指標となりえないとしている。したがってクロミフェン治療において妊娠率が低い大きな原因は, クロミフェンのもつ抗エストロゲン作用による頸管粘液の分泌不全が重要であると考えられてきた。そのためこのクロミフェンのもつ抗エストロゲン作用を中和し, さらに排卵率と妊娠率の差を縮小させるため種々の外因性エストロゲンを投与する試みがなされている。

Sharf<sup>7)</sup>(1971)はクロミフェン単独療法では無効であった不妊婦人に ethinylestradiol 誘導体でエストロゲン効果が強い quinestrol, 50µg をクロミッドの開始

の翌日より11日間内服させるクロミフェン—エストロゲン療法を41症例におこない、8例(21.9%)の妊娠率を報告している。この効果の原因として頸管粘液の分泌不全の改善をあげている。さらに *quinestrol* 25 $\mu$ g では効果がなく、150 $\mu$ g 以上では排卵を抑制すると述べている。

Insler ら<sup>8)</sup> (1973) はクロミフェン単独治療では妊娠に成功しなかつた38例の不妊婦人において、*ethinylestradiol* 75~150 $\mu$ g/日をクロミフェンの中止2日前より排卵がみられるまでの期間投与をおこなうクロミフェン—エストロゲン治療をおこない、最終的な妊娠率が28.6%であったと報告している。その結果として外因性のエストロゲンの投与により、クロミフェンのもつ頸管腺への影響を改善できるし、またクロミフェン単独治療では無効であった症例でも妊娠の可能性を指摘している。

Canales ら<sup>9)</sup> (1978) は22例のクロミフェン単独治療では排卵に成功しなかつた不妊婦人において *estradiol benzoate*, 1 mg/日を用いた療法をおこない10例で妊娠に成功したと報告し、その有用性を指摘している。

本邦でも青野<sup>10)</sup>は、クロミフェンの投与終了の翌日から *estriol* 1~2 mg または結合型エストロゲン0.3~0.6mg ずつ7日間投与する方式を提唱している。館野<sup>11)</sup>もクロミフェンの服用翌日から *ethinylestradiol* 40 $\mu$ g, *estriol* 1~2 mg, 結合型エストロゲン1.25~3.75mg を7~10日間追加投与するスケジュールを比較検討し *estriol* 2.0mg, 10日間の使用が最適であり、クロミフェン不妊例で妊娠率を高めることが可能であったと述べている。

またクロミフェン治療周期ではその排卵の時期が一定せずそのために妊娠率が低下している可能性も考えられる。Boutsellis ら<sup>12)</sup> (1972) は排卵のタイミングを調整する目的で *conjugated estrogen* 0.625mg, 0.3mg, 0.1mg を月経周期の9~14日の6日間, *ethinylestradiol* 0.02mg を月経周期の5~10日の6日間等を検討し, *conjugated estrogen* 0.1mg を投与した時排卵を短時間に集中させる効果が最も高いことを報告した。

今回われわれはクロミフェン50~150mg/日を周期の5日目より5日間, 0.1mg/日という少量の結合型エストロゲンを9日目より6日間併用するクロミフェン—エストロゲン療法をおこなった。そして月経周期および消退出血の13~17日の5日間に無排卵症 (anovulation) の症例で71%, 黄体機能異常 (luteal dysfunction) の症例で88%といった高率で排卵が集中するという結果を得た。クロミフェン服用周期においてはクロミフェン服用終了前後に LH と FSH の第1のピークがみられ、ついで卵胞発育による内因性エストロゲンの増加により

エストロゲンがピークを示し、つづいて LH, FSH のサージがあり排卵にいたるとされている<sup>19,20)</sup>。本研究において排卵のタイミングが高率に一定の時期に集中した原因としては0.1mg といったごく少量の結合型エストロゲンがゴナドトロピン分泌のサイクリックセンターに、内因性エストロゲンとあわされた形で作用しゴナドトロピンの第2のピークの形成を一定にし排卵時期をコントロールするという可能性が推測される。

青野<sup>10)</sup>はクロミフェン投与周期でも生理的な排卵周期とほぼ同様なホルモン変動を示すとしているが、本研究における月経周期の検討においても特別な変化はみられなかつた。

本研究における最終的な妊娠率は37.5%で、諸家<sup>7, 8, 11)</sup>の報告に比し良好な結果を得た。

このように結合型エストロゲンを0.1mg とごく少量を併用するクロミフェン—エストロゲン療法は、頸管腺に対する効果よりも排卵のタイミングを調整し妊娠の機会を失することを防止することにより妊娠率を向上させる可能性を示唆するものである。Boutsellis らの正常排卵婦人を対象とした報告に比し、排卵時期調整の成績はやや劣るが、これは正常排卵婦人とクロミッドによる人工排卵婦人との内分泌環境の差異によるものであろう。クロミフェン療法における排卵時期の調整に関する試みはこれをはじめのものであり、今後さらに、結合型エストロゲンの投与量、投与時期などを改善することによりより一層の好成績が得られるものと期待される。

稿を終るに臨み、結合型エストロゲン剤のハイホリン錠の提供を受けた帝国臓器製薬株式会社に謝意を表します。

## 文 献

- 1) Greenblatt, R. B. and Dalla Pria, S.: Clomiphene in women, *Fertility Disturbances in Men and Women.*, ed 541, C Joel, Basal, S Karger, 1971.
- 2) Van Hall, E. V. and Mastboom, J. L.: Luteal phase insufficiency in patients treated with clomiphene. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 103: 165, 1969.
- 3) Jones, G. S. and Moraes-Ruehsen, M. D.: Clomiphene citrate for improvement of ovarian function. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 99: 814, 1967.
- 4) 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.

- 5) Whitelaw, M. J., Kalman, C. F. and Grams, L. R. : The significance of the high ovulation rate versus the low pregnancy rate with clomid. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 107 : 865, 1970.
- 6) Elstein, M. and Pollard, A. C. : Proteins of cervical mucus. *Nature*, 219 : 612, 1968.
- 7) Sharf, M., Graff, G. and Kuzminsky, M. L. T. : Quinestrol therapy in hypomucorrhea due to clomiphene. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110 : 423, 1971.
- 8) Insler, V., Zakut, H. and Serr, D. M. : Cycle pattern and pregnancy rate following combined clomiphene-estrogen therapy. *Obstet. Gynecol.*, 41 : 602, 1973.
- 9) Canales, E. S., Cabezas, A., Vazquez-Matute, L. and Zarate, A. : Induction of ovulation with clomiphene and estradiol benzoate in anovulatory women refractory to clomiphene alone. *Fertil. Steril.*, 29 : 496, 1978.
- 10) 青野敏博, 正田常雄, 倉智敬一 : 不妊症のホルモン療法. *産婦治療*, 30 : 521, 1975.
- 11) Tateno, M. : Studies on the cervical mucus in sterile women. *Jap. J. Fert. & Ster.*, 24 : 63, 1979.
- 12) Boutsellis, J. G., Dickey, R. P. and Vorys, N. : Control of ovulation time with steroid and nonsteroid compounds. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112 : 171, 1972.
- 13) Kistner, R. W. : Further observations on the effects of clomiphene citrate in anovulatory females. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 92, 380, 1965.
- 14) Pildes, R. B. : Induction of ovulation with clomiphene. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 91 : 466, 1965.
- 15) Riley, G. M. and Evans, T. N. : Effects of clomiphene citrate on anovulatory ovarian function. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 89 : 97, 1964.
- 16) Huppert, L. C. : Induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil. Steril.*, 31 : 1, 1979.
- 17) Kurachi, K., Aono, T., Tani, T., Miyazaki, M., Ozaki, M., Tanizawa, O. and Matsumoto, K. : A new schedule for the therapeutic diagnosis of anovulatory conditions and its five years' experiences. *Acta Obst. et Gynaec. Jap.*, 18 : 155, 1971.
- 18) Casas, P. R. F., Arcangeli, O. A. Gowland, C. M. A., Badano, A. R., Berli, R. R. and Bonofiglio, E. C. : Effect of clomiphene citrate upon parameters of ovulation in patients selective operated upon during drug administration. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 106 : 828, 1970.
- 19) 青野敏博 : 排卵と FSH 及び LH の関係. *日産婦誌*, 25 : 945, 1973.
- 20) 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.

### Control of ovulation time in clomiphene therapy

**Kenji Sasaki and Ryosuke Nakano**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Wakayama Medical College, Wakayama  
(Director : Prof. Ryosuke Nakano)

Twenty-three infertile patients who failed to conceive with clomiphene were treated with a combination of clomiphene and conjugated estrogen. Of the 23 patients studied, 16 had anovulation and 7 had luteal dysfunction. The average age of patients was 28.3 years and the mean duration of infertility was 4.9 years. 0.1 mg daily of conjugated estrogen was given orally from the ninth to the fourteenth day of the menstrual cycle and 50 to 150 mg of clomiphene was given in the same cycle for 5 days either at the beginning of the fifth day of the cycle or after the progesterone instigated bleed. Ovulation occurred between Days 13 and 17 of the menstrual cycle in 71 per cent of 45 cycles on the anovulatory patients and in 88 per cent of 50 cycles on the patients with luteal dysfunction, respectively.

The cycle pattern of patients treated with combined clomiphene-estrogen therapy was characterized by its length of cycle, the time of ovulation, the slope of postovulatory temperature rise and the length of the luteal phase. The cycle of anovulatory patients were approximately 2 days longer because of a small delay in ovulation. Combined clomiphene-estrogen therapy neither prevent ovulation nor markedly alter the pattern of the menstrual cycle. Of 23 infertile women 26.1 per cent became pregnant and cases who succeeded to conceive were patients with anovulation. In patients with anovulation the pregnancy rate was 37.5 per cent.

It may be concluded that the additional administration of 0.1 mg conjugated estrogen may control ovulation time and combined clomiphene-conjugated estrogen therapy may enable successful induction of ovulation and pregnancy.

(受付 : 昭和55年2月4日)

# 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

The Clinical Observations and Chromosome Analyses  
on Habitual Abortions in our Clinic

東海大学医学部産婦人科教室

塩塚 幸彦 林 茂 興 小林 一夫  
Yukihiko SHIOTSUKA, Shigeoki HAYASHI, Kazuo KOBAYASHI,  
見常 多喜子 藤井 明和  
Takiko KENJO, Akikazu FUJII

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

連続して2回以上流産を繰り返した35例を検索対象とし、臨床統計的な分析を行うとともに、その中の12組、24名の染色体分析を行った結果を報告する。

(1) 非妊時に施行せる routine 検査により何らかの異常が認められたのは17例であった。子宮奇形等の子宮体部の異常4例、頸管因子4例、子宮腔癒着症7例等であり、他の18例は全く異常所見が認められなかった。

(2) 染色体分析を12組の夫婦24名に施行し、balanced chromosome translocation 1例を含む染色体異常を5組の夫婦に認めた。従来の報告に比較し高頻度であり、本症においては、特に原因不明例では夫婦双方の染色体分析を行うべきであると考えられる。

(3) 16例が routine 検査後および何らかの治療後に妊娠を成立しえたが、分娩8例であり、他の2例は現在妊娠経過中、1例は他医に転医、5例は妊娠初期に再び流産となっている。正常分娩率は43.8%、流産率は31%であった。

## 緒 言

習慣性流産症は全流産症中10%前後に認められるとされており、さほど高頻度の疾患ではないが、本症の患者が来院した場合に従来より行われている routine 検査では原因が解明出来ず、したがってその適確な治療方針もたえず、次回妊娠をどのように指導するかという問題を含めて患者の臨床指導に困惑することが少なくない。また流産回数に関しても従来3回以上流産を繰り返した場合を本症とするとされていたが、最近では2回以上連続して流産となった場合には本症としての検査治療を行う診療機関が多いようである。

今回、東海大学病院産婦人科家族計画外来を訪れた35例の2回以上流産を繰り返した婦人を習慣性流産症とし、その臨床統計の分析を行うと共に一部の症例では夫

婦の染色体分析を行ったので結果を報告する。

## 検索対象と方法

連続して2回以上の流産の既往がある婦人を対象とし表1に示す検査を行っている。非妊時の検査では従来より行われている検査項目と大差はないが、既往疾患、既往妊娠歴等の問診を詳細に行うようにしている。前回の流産が妊娠12週以後であった場合でも実際には、もつと早い週数の時期に胎児死亡が起こっている稽留流産例である場合も少なくないため、流産時に胎児を確認しえたか否か、および妊娠週数に比較して子宮の大きさは異常なかつたか等を問診するようにしている。

この様な検査後に新たに妊娠しかつその妊娠が再び流産となった場合には排出物の病理組織学的検査を必ず施行し、また可能な場合には胎児成分の染色体分析を行う



表 1 習慣性流産症の検査

(I) 非妊時
(1) 既往歴, 既往疾患, 既往妊娠
(2) 全身の診察
(3) 婦人科的診察, 子宮位置, 大きさ 筋腫等の存在の有無.
(4) X線診断, 胸部 X-P HSG. 特に cervicography
(5) 血液学的検査, RBC. WBC. Hb. Ht. 血液型(患者及び夫)
(6) 血清学的検査, STS. TPHA. Toxoplasma 抗体価
(7) 尿検査, 蛋白, 糖
(8) 特殊検査, 患者及び夫の染色体分析
(II) 妊娠時
(1) 内分泌学的検査, 尿中HCG 定量 血清中 progesterone
(2) M.E 検査, 電子スキャンによる G-S の確認 Doppler 法による胎児心搏の確認
(III) 流産時
(1) 排出物の病理組織学的検査
(2) 胎児成分の染色体分析

表 2 年齢分布および妊娠歴

症例数	35例							
年齢	21~37歳		平均 28.9歳					
妊娠歴								
症 例 数	1	2	3	4	5	6	7	平均
妊娠回数		12	16	5	1		1	3.0
流産回数		18	13	3		1		2.7
分 娩	4							
人工妊娠中絶	7							

ようにしている。

routine 検査で特に異常所見の認め得なかつた場合, 当科では患者および夫に説明を十分に行ない同意を得て, 両者の染色体分析を施行している. 染色体分析は末梢血をヘパリン採血し, リンパ球を分離し分析に用いている. 分析は一部の症例を除き, トリプシン処理Gバンド法による分染法を行っている.

結 果

(1) 年齢分布および妊娠歴

年齢分布は21歳より37歳で, 平均28.9歳であつた. 妊娠歴は既往分娩が4例, 人工妊娠中絶が7例, 流産回数は2回が最も多く18例であり最高は6回であつた. 平均流産回数は2.7回であつた(表2).

表 3 検査結果

子宮奇形	2
小子宮	1
子宮腔癒着症	7
子宮頸管不全	4
子宮奇形+頸管不全	1
子宮腔癒着症+頸管不全	2
原因不明	18
計	35

(2) 検査結果

非妊時に施行せる検査で何らかの異常が認められたのは17例, 他の18例は特に異常所見が認められなかつた.

原因別では子宮腔癒着症が最も多く9例であり, その中の2例は頸管因子の存在も推定された. 頸管因子は子宮腔癒着症との合併例2例を加え, 7例であつた. 頸管因子の診断は子宮卵管造影術による内子宮口の開大状態により行つている.

子宮奇形は3例に認められ, 1例は双角子宮, 他の2例は弓状子宮であつた.

血清学的検査では全て正常範囲にあり, また子宮筋腫の合併例も認めなかつた.

(3) 染色体分析結果

Routine 検査で特に異常の認められなかつた18例中の11例と子宮腔癒着症の1例計12例に夫婦双方の染色体分

表 4 染色体分析結果

1	46, XY, † (7q-, 10p+)
2	46, XY, 13p-
3	46, XX, 21p-
4	46, XX, Dp+
5	46, XY, inv (9p+, 9q-)

12組中7組は正常核型

析を行つた.

12組24名の分析を行ない, 5組6名に何らかの核型異常が認められた(表4).

(4) 妊娠例の検討

35例中16例が routine 検査後または流産原因の治療後に妊娠した. これら妊娠例をまず流産の原因別に検討してみると, 検査にて特に異常所見の認められなかつた原因不明例が8例で最も多かつた. 原因不明例8例中2例は以後に判明した核型分析の結果で異常が認められた.

子宮腔癒着症の2例は癒着剝離後の妊娠成立であり, 子宮奇形, 頸管因子の症例では特に適確な治療は行われていない.

これら16例の妊娠経過は8例が分娩に至つているが,

表 5 妊娠例の検討

妊娠例, 16例			
習慣性流産の原因			
子宮奇形		2	
子宮奇形+頸管因子		1	
頸管因子		3	
子宮腔癒着症		2	
不明		8	
(染色体異常)		2)	
経過			
分娩	8	{ 1 2回分娩	
		{ 1 死産(多発奇形)	
妊娠経過中	2		
妊娠後他医へ転医	1		
流産	5	{ 頸管因子 1	
		{ 不明 4	
		{ (染色体異常 2)	
妊娠の原因となった治療			
子宮腔癒着症に対する癒着剝離		2	
偽妊娠療法		1	

うち1例は2度の分娩によりいずれも生児を得ている。他の1例は子宮内胎児死亡による死産となっている。死産児は多数の外表奇形が認められたが、両親および死産児の染色体分析結果は全て正常核型を示した。

現在、正常妊娠経過中2例、妊娠成立後他医へ転医したため経過不明なものが1例である。これら11例以外の5例は再び流産となっている。16例中5例と極めて高頻度な流産率となっているが、これら再度の流産例5例の routine 検査結果は頸管因子1例、原因不明4例であり、そのうち2例は後に行つた染色体分析により夫婦のうちいずれかに核型の異常が認められた。

妊娠より分娩に至り得た8例中明らかな治療効果と思われる例は子宮腔癒着症に施行した癒着剝離術と弓状子宮を合併した小子宮例に施行した偽妊娠療法のみであり、本症の原因解明の難かしさと治療法の困難さを示している(表5)。

考 案

習慣性流産症とは、従来より3回以上連続して流産を繰り返す場合とされていたが<sup>1)</sup>、最近では2回以上流産を反復した場合でも習慣性流産症として検査、治療を行っている報告が認められる<sup>2,3)</sup>。流産回数を3回にすべきか、2回でも習慣性流産症として取り扱うべきかは報告者により意見が一致していないが、この様な反復流産後の妊娠経過を追求してみるに、Malpas<sup>4)</sup>によれば、3回流産例の次回妊娠時流産率は64%であり、また正常分

娩の期待率は27%であると報告されている。自験例では2回以上連続した流産反復例を検索対象としており、平均流産回数は2.7回であったが、35例中16例が妊娠し分娩が8例であり5例が再び流産となっている。死産1例を含むため正常分娩率は43.8%であった。流産率は31%であったが、正常分娩率、流産率共に2回流産例と3回流産例の比較では有意の差が認められなかつた。Malpas<sup>4)</sup>の報告に比較して臨床経過が良好になっているのは、検査、治療法の進歩、特に妊娠初期における治療および管理の進歩による結果ではないかと推定される。

また、初回妊娠が流産となり、その際の子宮内操作等が誘因となつて子宮腔癒着症を併発し以後は流産を反復している症例も決して稀ではなく<sup>5)</sup>、この様な症例では早期に子宮卵管造影術の施行による診断の確定と治療が必要であり、流産回数にかかわらず検査施行が必要である。

不妊症治療に関しても従来は不妊期間3年とされていたが、最近では不妊期間2年または1年以上とする報告者もあり、著者等は不妊期間1年以内でも患者の希望があれば検査および授胎指導等を行うようにしている<sup>6)</sup>。本症に関しても同様であり3回以上という流産回数に拘泥することなく2回流産例でも患者の希望があれば検査、治療を施行すべきであると考えられる。

検査法としては、全身の一般検査法、血液学的検査法、血清学的検査法、血液化学的検査法、内分泌学的検査法、X線検査法、特に子宮頸管造影を含む子宮卵管造影法等が行われているが、従来成書に記載されていた梅毒、結核、糖尿病、心疾患、腎疾患等による流産例は極めて稀であり、子宮奇形、子宮筋腫の合併例もさほど高頻度ではないため、routine 検査により原因の解明出来る例はさほど多くない様である。Hertig et al<sup>7)</sup>は100例中1例のみ原因解明しえたと報告しており、半田<sup>8)</sup>、松本<sup>9)</sup>等も20%前後の原因不明例を認めている。原因不明例がこのように多数認められ、また自然流産児の分析で22%に核型異常を認めた報告<sup>10)</sup>や、40~60%に奇形の存在を認めた報告<sup>11)</sup>等により、妊娠初期流産の主たる原因として染色体異常の存在が考慮されるようになった。また、近年染色体分析が比較的容易に施行可能になつたこと等より習慣性流産症患者の染色体分析結果が報告されてきているが、角谷<sup>12)</sup>は2回以上の流産例を対象とし137組の夫婦の染色体分析を行ない、10組(7.30%)11人に何らかの核型異常を認めている。Morton et al.<sup>12)</sup>は3回以上の流産を反復した夫婦16組中5組(31.2%)に balanced chromosome translocation を認め、また何らかの産科異常を認めた12組の夫婦の検査では2組(16.6%)に同様に balanced chromosome translocati-

tion を認め報告している。自験例では12組中5組(41.7%) 6人に何らかの核型異常を認めた。習慣性流産症夫婦の核型分析で異常の発現頻度は報告者により相当に幅があるが、かなり高頻度に核型異常が認められる様である。

染色体異常症は診断が確定してもその治療が全く不可能であり、一方 balanced chromosome translocation では1/4の確率で正常核型の児を得ることが可能であるため、核型分析によりその異常で発見しても患者に無用な精神的衝撃を与えるのみであるから検査は施行すべきでないという考え方も存在するが、自験例で染色体分析検査以前に4回、以後に1回計5回の流産を繰り返した後に核型異常の存在も考慮し妊娠を断念した症例が存在する<sup>10)</sup>。染色体異常症は無精子症とも類似しており、無期限に流産を反復するよりも原因が解明された時点でそれまでと同様な方法による挙児希望の考え方を切りかえて新しい観点より以後の人生を考慮するよう患者の指導を行うべきであろう。

頻回の流産反復を恐れず妊娠成立に努力するのも一手段であり、挙児希望を断念し新たな人生設計を計るものもあるであろう。また夫側に核型異常が存在し妻が全く正常な場合には無精子症に準じて AID を行うのも一手段であると考ええる。

幸いにして核型異常の存在する夫婦間で妊娠が継続した場合には妊娠中期羊水分析により胎児の核型分析を施行すべきである。

(稿を終るに臨み、染色体分析に御協力いただいた当院中央臨床検査部染色体検査室南雲文夫氏に感謝いたします。

本論文の要旨は第80回日本不妊学会関東地方部会において発表した。) )

## 文 献

- 1) 足高善雄：習慣性流産の治療ならびに予防，日本産婦人科全書，妊娠の病理4，21巻：205，金原出版，1966。
- 2) 宮川 統：習慣性流産の原因としての染色体異常の価値。産婦の実際，18：501，1969。
- 3) 角谷哲司：産婦人科領域における染色体学的研究。日産婦誌，22：833，1970。
- 4) Malpas, P.: A study of abortion sequences, J. Obstet. and Gynecol. Brit. Emp., 45: 932, 1938.
- 5) 佐橋 徹，林茂一郎，見常多喜子，塩塚幸彦：子宮腔癒着症の5例。日産婦神奈川地方部会誌，14：106，1978。
- 6) 林 茂興，塩塚幸彦，大和竜夫，林茂一郎，小林一夫，井上正人，見常多喜子，藤井明和：当

大学家族計画外来開設後の臨床統計。日不妊誌，25：92，1980。

- 7) Hertig, A. T., Sheldon, W. H.: Minimal criteria required to prove prima facie case of traumatic abortion of miscarriage, Ann. Surg., 117: 596, 1943.
- 8) 半田博美：習慣性流産に関する統計的並びに病理学的観察，特に習慣性流産と子宮内膜の fibrosis との関係について。日産婦誌，11：769，1959。
- 9) 松本裕太郎：習慣性流産に関する臨床的知見。日不妊誌，6：53，1961。
- 10) David, H., Carr, M. B.: Chromosome studies in spontaneous abortions. Obstet. and Gynecol., 26: 308, 1965.
- 11) 西村秀雄：胎児の奇形と流産との関連。産婦の実際，20：821，1971。
- 12) Morton, A. S., Kathryn, J. P., Terrl, L. D., Marjorie, A. A., Marc, R. S.: Cytogenetics of habitual abortion and other reproductive wastage, Am. J. Obstet. and Gynecol., 127: 143, 1977.
- 13) 塩塚幸彦，見常多喜子，林 茂興：夫に染色体異常が認められた習慣性流産例。日産婦神奈川地方部会誌，16：56，1979。

## The Clinical Observations and Chromosome Analyses on Habitual Abortions in our Clinic

Yukihiko Shiotsuka, Shigeoki Hayashi,  
Kazuo Kobayashi, Takiko Kenjo  
and Akikazu Fujii

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

For 35 cases which repeated miscarriage twice or more continuously, an analysis was made in light of clinical statistics, and out of them, 12 cases (24 persons) were selected, to make another analysis on their chromosomes.

(1) In the routine examinations made before pregnancy, 17 cases showed abnormal results. They included 4 cases of uterine anomaly, 4 cases of cervical insufficiency and 7 cases of intra-uterine adhesion. The other 18 cases did not show any state of abnormality.

(2) For 12 pairs (24 persons), an analysis was made on their chromosomes, and 5 persons of 5 pairs including one case of balanced heterologous translocation showed anomaly in chromosomes. This frequency is higher than reported hitherto, and it is surmised necessary to make an analysis on chromosomes in case of habitual abortion,

especially when the causes are unknown.

(3) Sixteen cases became pregnant after routine examinations and any treatment. Of them, 8 cases gave birth, and 2 cases are now in the process of pregnancy. One case was transferred

to another hospital, and the present state is unknown. Five cases miscarried again in the early stages of pregnancy.

(受付：昭和55年2月21日)

第 25 回  
日本不妊学会総会

プログラムならびに講演抄録集

会 期 昭和55年10月1日(水), 2日(木)  
会 場 渡辺翁記念会館および  
宇部市文化会館  
会 長 酒 徳 治 三 郎

山口大学医学部泌尿器科学教室

## 会長挨拶

この度、日本不妊学会総会ならびに学術講演会をお引き受けすることは、この上もない光栄と存じます。しかも今年には第25回を算え、丁度四半世紀を経過したこととなり、その責任の重大さをひしひしと感じております。日本の各地方で不妊研究会集談会が開かれた黎明期から関係していた者の一人として、近年における本学会の隆盛を見るにつけ、歴代会長をはじめ役員、会員の皆々様の御努力を心から敬服申し上げると同時に今昔の感をおぼえます。

宇部の地は人口約17万人、本州西端の山口県の九州寄りに位置し、交通その他御不便をおかけする事が多いかと存じますが、数多くの演題を寄せられ、これも学会の歴史の重みと皆々様の暖かい御支援によるものと感激いたしております。教室員も少数で御不自由をおかけする事もあるかと思いますが誠心誠意努力いたして会の運営にあたる所存であります。

各位におかれましても、この機会に研究の御成果を十分に発表され、多くの方と交見され、学術の発展のみならず、お互いに交流をますます深められるよう祈念いたします。また山口県は三方を海で囲まれており、なお自然の姿を止めている観光地や、源平合戦の史蹟、明治維新発祥の地としての旧蹟も多々ありますので、この方面も十分お楽しみいただいて皆様の心に何時までも残る学会であるようにと念じております。

山口大学医学部泌尿器科学教室  
酒徳治三郎

## 第25回 日本不妊学会総会および学術講演会

- 会 長：山口大学医学部教授 酒 徳 治 三 郎
- 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）

### 学術講演会

- 期 日：昭和55年10月1日（水），2日（木）
- 会 場：渡辺翁記念会館ホール  
宇部市文化会館2F，3F

### 総 会

- 期 日：昭和55年9月30日（火）16時～17時
- 会 場：宇部市文化会館3F，第2会場

### 総懇親会

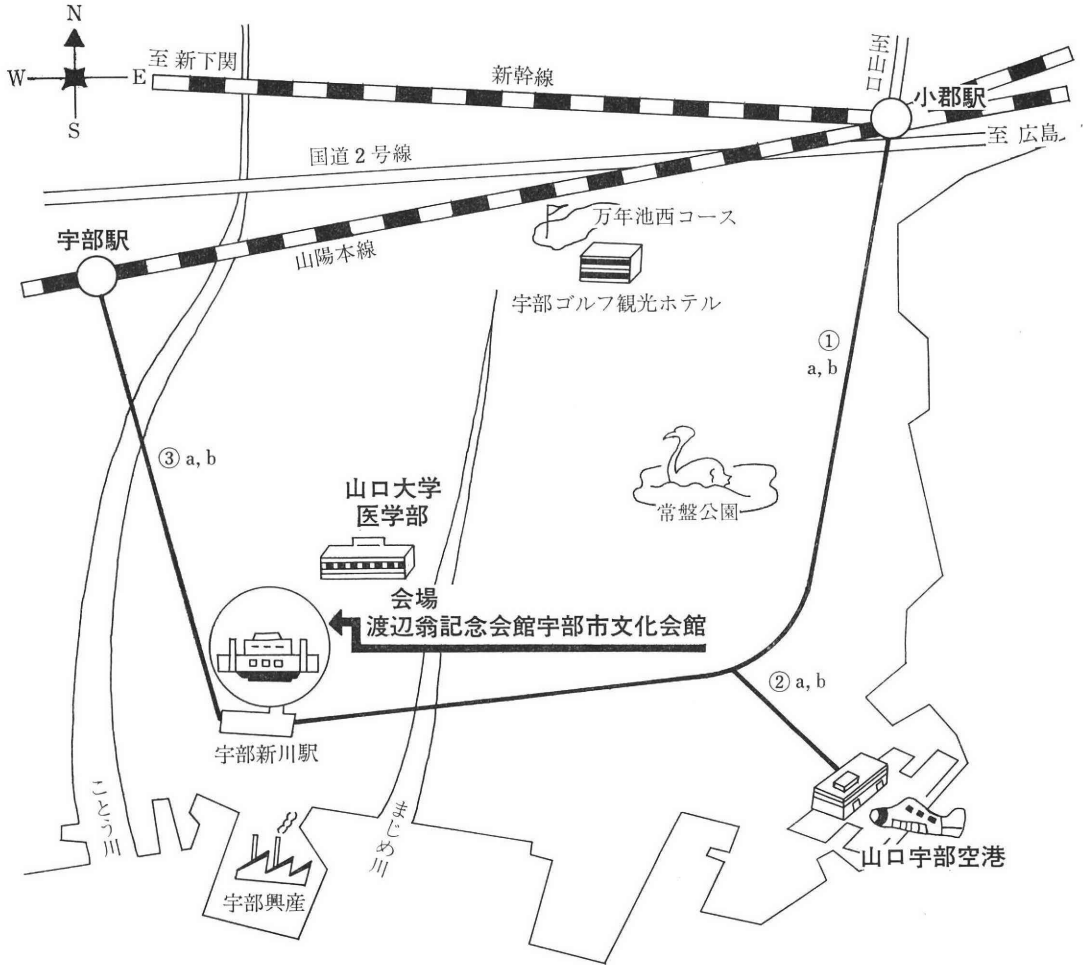
- 期 日：昭和55年10月1日 18時30分～20時30分
- 会 場：国際ホテル宇部 宇部市島  
TEL (0836) 32—2323

### 役 員 会

- 期 日：昭和55年9月30日（火）  
幹 事 会—11時30分～12時  
理 事 会—12時 ～14時  
評 議 員 会—14時 ～16時
- 会 場：宇部市文化会館2F，3F  
新理事会 10月1日（水）12時～13時  
宇部市文化会館2F

# 学会開催地案内図

(宇部市を中心にして)



## <交通>

### ① 新幹線小郡駅から

- a) タクシー (約30分) (約 3,300円・有料道路 250円) 会場
- b) 宇部市営特急バス「白鳥号」 45分 宇部新川駅 徒歩10分 会場  
650円

### ② 山口・宇部空港から

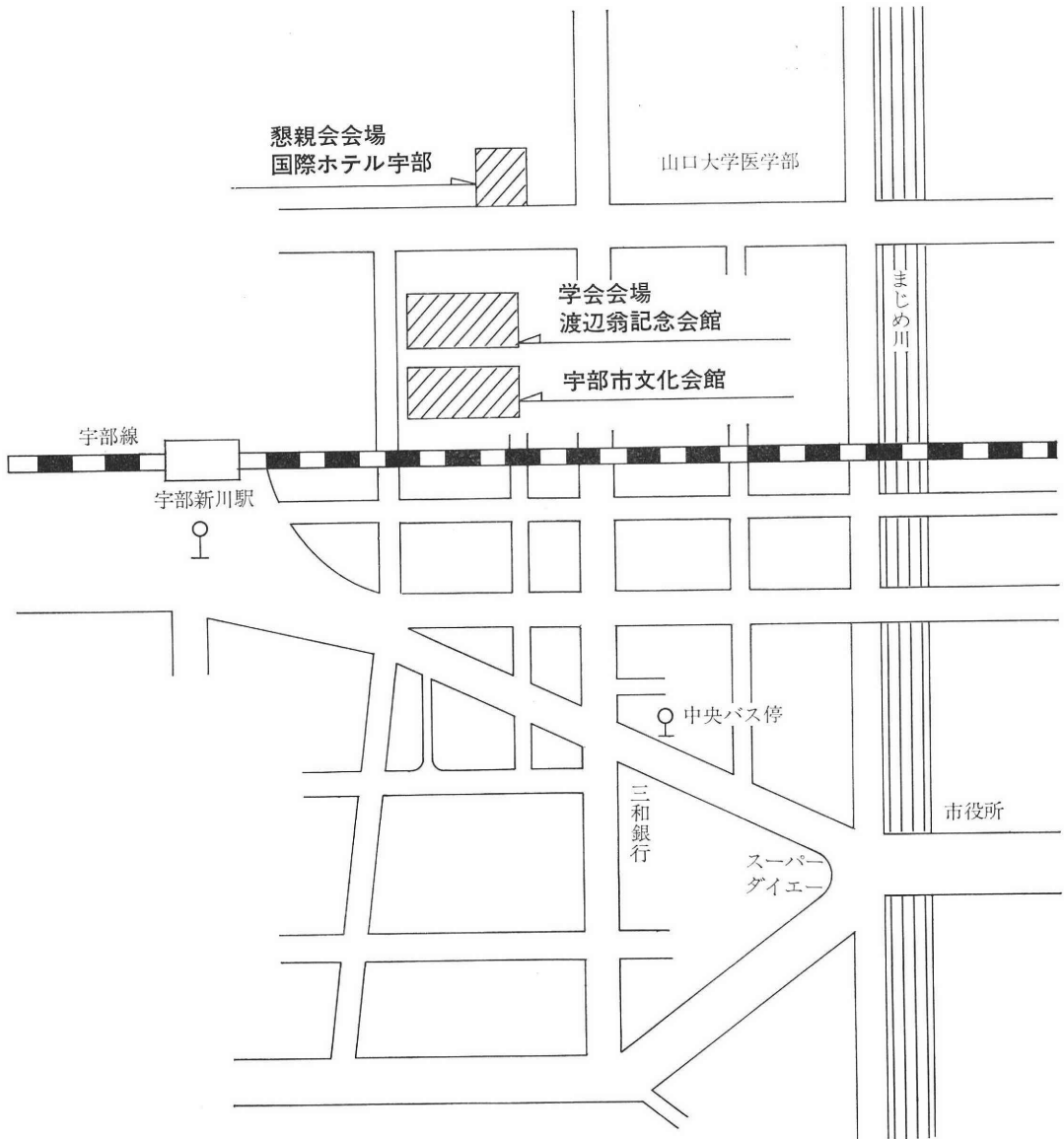
- a) タクシー 10分 (約 700円) 会場
- b) 宇部市営バス 20分 宇部新川駅 同上 会場  
180円

### ③ 山陽本線宇部駅から

- a) タクシー 15分 (約 1,000円) 会場
- b) 宇部市営バス 20分 宇部新川駅 同上 会場  
210円

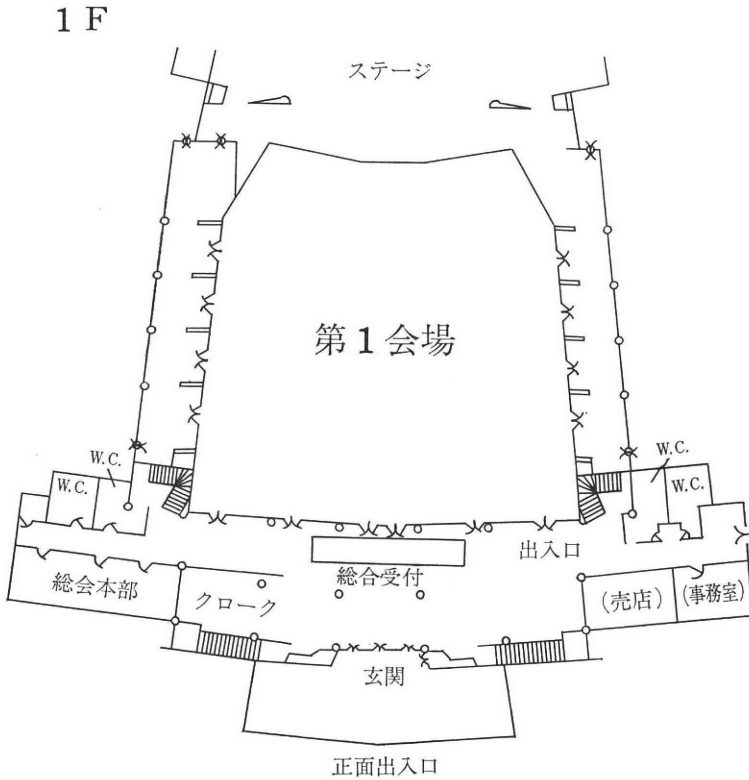
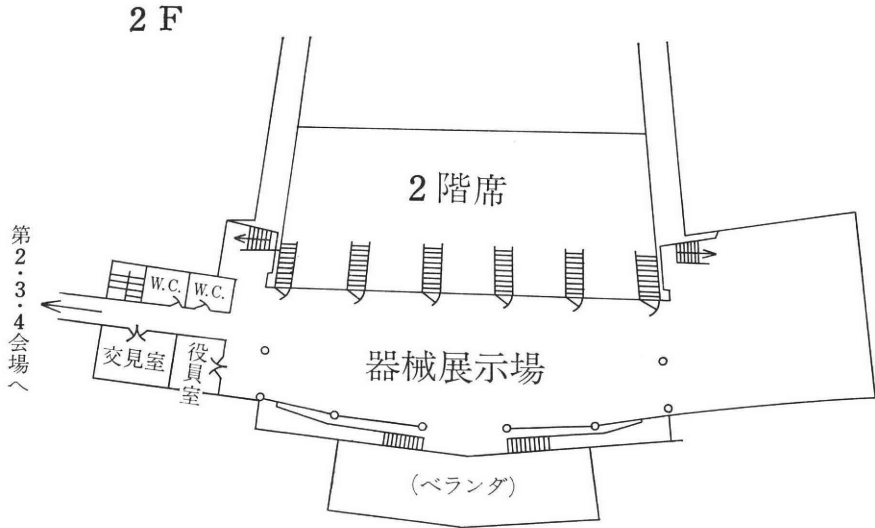


# 学会場付近案内図



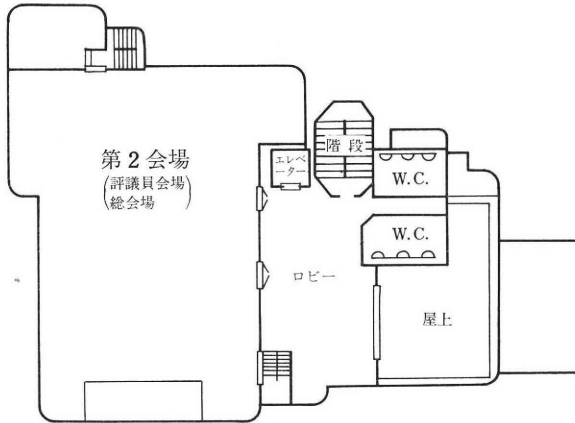
# 第 1 会場内案内図

宇部市渡辺翁記念会館 TEL 0836-33-9668 (当日のみ)

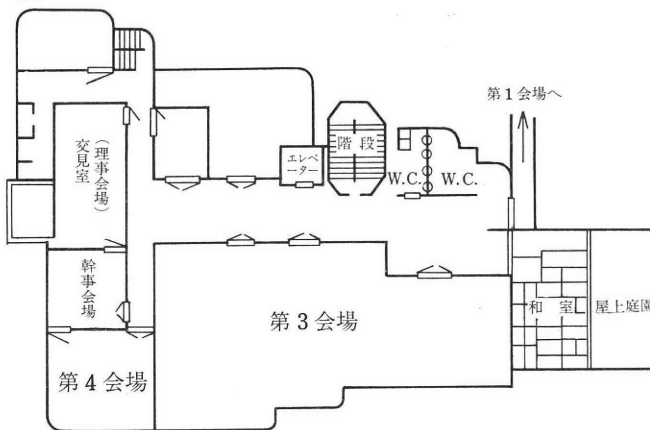


# 第2・3・4会場案内図 宇部市文化会館

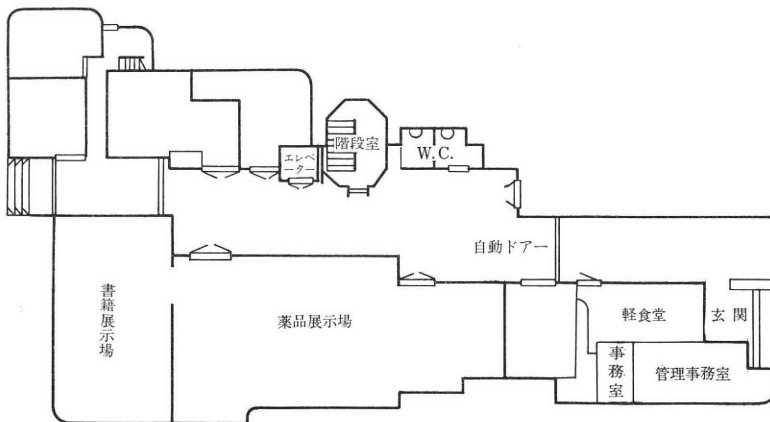
3F



2F



1F



## 参加者への注意とお知らせ

### 1. 参加者の方に

- 1) 第1会場受付で参加手続きをして下さい。参加費は6000円です。
- 2) 会場内では指定の名札を必ず着用して下さい。
- 3) 予稿集は会場受付にて実費にておわけしますが、部数に限りがあります。必ず学会誌を御持参下さい。
- 4) 総会を下記の要領で開催します。  
会期 昭和55年9月30日(火) 16時~17時  
会場 宇部市文化ホール 3F 第2会場
- 5) 総懇親会は10月1日18時30分より、国際ホテル宇部で行ないますので、御出席下さい。会場から係の者が御案内します。懇親会費6000円は学会場受付で取りあつかいます。

### 2. 一般講演者の方に

- 1) 講演時間は7分以内、討論3分以内です。時間を厳守して下さい。
- 2) スライドは10枚以内で、プロジェクターは1面のみです。
- 3) 演者は各群開始の30分前までに、スライドを各会場スライド受付で各自で所定のホルダーに入れ、試写のうえ提出して下さい。
- 4) 次演者、次々演者は指定された席に着いて下さい。
- 5) 演者は講演終了後も所定の席でその群の講演が終るまで待機して下さい。

### 3. シンポジウム演者の方に

- 1) 講演、討論時間は司会者の指示に従って下さい。
- 2) プロジェクターは2面使用できます。
- 3) 10月2日昼食事に文化会館2Fにて打ち合せ会を行ないます。この時にスライドをお預りします。

### 4. 特別講演者の方に

- 1) 講演時間は40分です。
- 2) プロジェクターは2面使用できます。
- 3) 開始30分前までにスライドを受付に御提出下さい。

### 5. 討論者の方に

- 1) 座長の指示に従って、フロアのマイクを使用し、所属・氏名を明らかにした後、簡明に御発言下さい。
- 2) 時間の都合で御希望に沿えない場合には、交見室を利用して下さい。

### 6. 役員会について

- 1) 幹事会、理事会、評議員会を9月30日に、新理事会を10月1日に開催します。詳細は別に御連絡いたします。

# 日 程 表

## 第 I 日 (10月1日・水)

	第 1 会 場	第 2 会 場	第 3 会 場	第 4 会 場
9:30-				
9:40-	開会挨拶			
	会長講演 酒徳治三郎			
10:00-	座長 石神襄次			
	特別講演 I 角田幸生			
10:40-	座長 蘭守龍雄			
	特別講演 II W.R.Gomes			
11:20-	座長 高嶺 浩			
	特別講演 III A.T.K.Cockett			
12:00-	座長 熊本悦明			
	昼 休 み			
13:00-				
	I 卵巣(1~4) 13:00~13:40 桑原 惣隆	VIII 辜丸代謝(31~34) 13:00~13:40 西村 隆一	XVI 神経内分泌・A (61~63) 13:00~13:30 高木 繁夫	XXIII 早熟症・先天 異常(87~90) 13:00~13:40 前田 一雄
	II 卵巣と ホルモン(5~9) 13:40~14:30 岩崎 寛和	IX 精子(35~37) 13:40~14:10 今村 一男	XVII 神経内分泌・B (64~67) 13:30~14:10 荒井 清	XXIV 染色体異常 (91~94) 13:40~14:20 町田 豊平
	III 排卵・A(10~14) 14:30~15:20 仲野 良介	X 精子運動(38~41) 14:10~14:50 毛利 秀雄	XVIII ゴナドトロ ピン・A (68~71) 14:10~14:50 五十嵐正雄	XXV 射精(95~97) 14:20~14:50 島崎 淳
	IV 排卵・B(15~18) 15:20~16:00 鈴木 雅洲	XI 精漿(42~46) 14:50~15:40 和久 正良	XIX ゴナドトロピ ン・B(72~75) 14:50~15:30 小林 拓郎	XXVI 性行動 (98~101) 14:50~15:30 湯原 正高
	V 黄体(19~23) 16:00~16:50 岡田 弘二	XII 男子感染症 (47~49) 15:40~16:10 吉田 茂子	XX プロラクチン・A (76~79) 15:30~16:10 加藤 宏一	XXVII 受精 (102~105) 15:30~16:10 藤井 明和
	VI 卵巣過剰刺激症 候群・超音波 (24~27) 16:50~17:30 浜田 宏	XIII 男子副性器 (50~52) 16:10~16:40 岸本 孝	XXI プロラクチ ン・B(80~82) 16:10~16:40 楠田 雅彦	XXVIII 避妊法 (106~109) 16:10~16:50 蜂屋 祥一
	VII 腹腔鏡(28~30) 17:30~18:00 杉本 修	XIV 精索静脈瘤 (53~55) 16:40~17:10 友吉 唯夫	XXII プロラクチ ン・C(83~86) 16:40~17:20 友田 豊	XXIX 子宮・卵管手 術(110~114) 16:50~17:40 関場 香
		XV 男子不妊症・ 薬物療法 (56~60) 17:10~18:00 大島 博幸		XXX 男性性器手 術・統計(115~117) 17:40~18:10 田崎 寛
18:00-				
18:30-	総懇親会 (国際ホテル宇部)			

敬称略 (一般演題は座長名)

# 日 程 表

## 第Ⅱ日 (10月2日・木)

	第 1 会 場	第 2 会 場	第 3 会 場	第 4 会 場
9:30-	I 免疫・A (118~120) 9:30~10:00 中西 正美	V 着床・卵子 (133~135) 9:30~10:00 清水 哲也	IX 子宮・ホルモン (146~150) 9:30~10:20 高見沢裕吉	XIII HSG (161~164) 9:30~10:10 中島 晃
	II 免疫・B (121~124) 10:00~10:40 磯島 晋三	VI 妊娠・ホルモン 検査法・A (136~138) 10:00~10:30 杉山 陽一	X 流産・A (151~153) 10:20~10:50 八神 喜昭	XIV 産科統計・A (165~169) 10:10~11:00 門田 徹
	III 免疫・C (125~128) 10:40~11:20 田中 啓幹	VII 妊娠・ホルモン 検査法・B (139~141) 10:30~11:00 百瀬 和夫	XI 流産・B (154~156) 10:50~11:20 大内 広子	XV 産科統計・B (170~174) 11:00~11:50 高橋 威
	IV 辜丸組織 (129~132) 11:20~12:00 岡元健一郎	VIII 卵培養 (142~145) 11:00~11:40 中條 誠一	XII 内膜症 (157~160) 11:20~12:00 栗原 操寿	
12:00-	昼 休 み			
13:00-	特別講演 IV D. F. Paulson 座長 志田圭三			
13:40-	理事長講演 高井 修道 座長 藤生太郎			
14:00-	特別講演 V 梶井 正 座長 西村敏雄			
14:40-	休 憩			
14:50-	シンポジウム 「精液の性状と 妊孕性」 司会 入谷 明 白井 将文			
17:20-	閉会挨拶			
17:30-				

## 理事 長 講 演

座長 藤 生 太 郎 (名誉会員)

10月2日13時40分~14時 第1会場

妊孕と世界人口調節

横浜市立大学教授 高 井 修 道

## 会 長 講 演

座長 石 神 襄 次 (神戸大教授)

10月1日9時40分~10時 第1会場

不妊と先天異常

山口大学教授 酒 徳 治 三 郎

## 特 別 講 演 I

座長 蘭 守 龍 雄 (大阪府大教授)

10月1日10時~10時40分 第1会場

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

## 特 別 講 演 II

座長 高 嶺 浩 (東京農工大教授)

10月1日10時40分~11時20分 第1会場

**Recent Developments in Andrology**

Ohio State University 教授 W. R. Gomes

## 特 別 講 演 III

座長 熊 本 悦 明 (札幌大教授)

10月1日11時20分~12時 第1会場

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

University of Rochester 教授 A. T. K. Cockett

## 特 別 講 演 IV

座長 志 田 圭 三 (群大教授)

10月2日13時~13時40分 第1会場

### Pharmaceutical Management of Male Hypofertility

Duke University 教授 D. F. Paulson

## 特 別 講 演 V

座長 西 村 敏 雄 (京大教授)

10月2日14時~14時40分 第1会場

染色体異常と母年齢

山口大学教授 梶 井 正

## シ ン ポ ジ ウ ム

10月2日14時50分~17時20分 第1会場

### “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

追加発言

成人男子の精液所見について

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科 生 垣 舜 二

札幌医科大泌尿器科 熊 本 悦 明



# 一 般 演 題

## 第1日 10月1日(水) 第1会場

### I 卵巣 13:00~13:40 (演題1~4) 桑原 惣 隆 (金沢医大・産婦人科)

1. Horseradish peroxidase による家兎卵胞壁毛細血管透過性に関する超微形態学的研究  
京都大医・産婦人科  
奥田 雄二, 岡村 均, 神崎 秀陽, 竹中 章  
森本 幸己, 黄 慶輝, 西村 敏雄
2. 家兎卵巣血管構築の鋳型走査電子顕微鏡法による観察  
—排卵誘発刺激前の卵巣血管構築—  
京都大医・産婦人科  
神崎 秀陽, 岡村 均, 藤井 信吾, 奥田 雄二  
竹中 章, 森本 幸己, 黄 慶輝, 西村 敏雄
3. 老齡ラットの卵子ならびに卵胞の形態に関する研究 (第2報)  
慶応大医・産婦人科  
今川賢一郎, 鈴木 秋悦, 飯塚 理八
4. 卵巣内 Monoamine の意義  
金沢医大・産婦人科  
桑原 惣 隆

### II 卵巣とホルモン 13:40~14:30 (演題5~9)

岩崎 寛 和 (筑波大臨床医学系・産婦人科)

5. Punctured follicles に於ける Estrogen 及び Progesterone 産生能  
—卵摘出と残存での検討—  
筑波大臨床医学系・産婦人科  
白 杵 愨, 岩崎 寛和
6. 卵胞期の triamcinolone acetonide 投与の卵胞發育への影響:  
とくに luteinized unruptured follicle との関連について  
東京都立母子保健院・産婦人科  
小山 嵩夫, 安村 鉄雄, 寿田 鳳輔  
東京医歯大医・産婦人科  
鈴木 明, 矢追 良正, 斎藤 幹
7. 排卵酵素としてのヒト卵巣中 collagen 分解酵素  
—特に vertebrate collagenase 活性について—  
京都大医・産婦人科, 同病理学\*  
矢島 康雄, 福本 学\*, 岡村 均, 生田 直行  
黄 慶輝, 西村 敏雄

8. ウズラ卵胞膜の引張り強度に及ぼす蛋白分解酵素並びにアスコルビン酸の影響

日本大農獣医・家畜繁殖

中條 誠一, 佐藤 嘉兵, 藤間 雅幸

9. 多嚢胞卵巣における androgen 過剰産生部位

京都大医・産婦人科

新居延健二, 森 崇英, 麻生 武志, 藤田 泰彦

西村 敏雄

III 排卵・A 14:30~15:20 (演題10~14) 仲野 良介 (和歌山医大・産婦人科)

10. 卵胞発育と FSH, LH レセプター:

Surface Binding Autoradiography による研究

和歌山医大・産婦人科

島 和生, 佐々木謙司, 仲野 良介

和歌山医大第二解剖

平岡 純一, 藤江 君夫

11. 卵胞刺激ホルモン (FSH) の作用と内因性エストロゲン: 計量形態学的解析

和歌山医大・産婦人科

中山 崇, 岩尾 京, 仲野 良介

12. Gonadotropin resistant ovary syndrome に対する Kaufmann 療法および HMG 大量療法について

九州大温研・産婦人科

宇津宮隆史, 門田 徹

福岡赤十字病院・産婦人科

片桐 英彦

13. 過剰排卵の防止に関する実験的研究, とくにゴナドトロピン持続投与の試み

慶応大医・産婦人科

北井 啓勝, 大庭三紀子, 鈴木 秋悦, 飯塚 理八

14. 卵胞期初期および中期における HCG 投与のヒト性周期に与える影響

—特に排卵抑制効果について—

俊成病院\*・慈恵医大・産婦人科

今川 信行\*, 劉 福勝, 木村 英三\*

庄司 誠\*, 小幡 功\*, 蜂屋 祥一

IV 排卵・B 15:20~16:00 (演題15~18) 鈴木 雅洲 (東北大・産婦人科)

15. 赤毛ザル (*Macaca mulatta*) における排卵誘発

川崎市立川崎病院・産婦人科, テキサス大

関 賢一, 福田 俊子, 林 茂

Eddy, C. A., Pauerstein, C. J.

16. HMG-hCG 療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰

—全国集計による1367例の成績—

大阪大, 東北大, 東京大分院・産婦人科

倉智 敬一, 鈴木 雅洲, 小林 拓郎

17. Clomid 妊娠例の分娩時胎児心拍数図について

北里大医・産婦人科

内野 直樹, 馬嶋 恒雄, 中居 光生, 西島 正博

新井 正夫, 長内 国臣

18. 排卵誘発にて妊娠成功例の予後について

新潟大医・産婦人科

石黒 隆雄, 佐藤 芳昭, 竹内 正七

V 黄体 16:00~16:50 (演題19~23) 岡田 弘二 (京都府立医大・産婦人科)

19. ヒト月経黄体中の Prostaglandins receptor の検討

札幌医大・産婦人科

下谷 保治, 佐藤 卓広, 東口 篤司, 遠藤 俊明

幡 洋, 田中 昭一, 橋本 正淑

20. CB-154の黄体機能に及ぼす影響

長崎大医・産婦人科

河野 前宣, 王 志 洪, 森崎 正幸, 今道 節夫

今村 定臣, 岡本 純英, 石丸 忠之, 山 辺 徹

21. 黄体機能不全症治療としての黄体期クロミフェン投与療法

京都府立医大・産婦人科

大野 洋介, 玉舎 輝彦, 岡田 弘二

日本バプテスト病院

ト 部 宏

22. 黄体機能不全症および無排卵症における漢方療法の評価

東邦大医・産婦人科

武井 成夫, 向井 治文, 上山 護, 小島 栄吉

西田 修二, 平川 舜

23. 黄体機能不全症の内分泌的検討および clomiphene 療法, clomiphene-HCG 療法について

近畿大医・産婦人科

服部 浩, 吉田 威, 高島 陽子, 鈴木 宏志

野田起一郎

VI 卵巣過剰刺激症候群・超音波 16:50~17:30 (演題24~27)

浜田 宏 (聖マリアンナ医大・産婦人科)

24. HMG-HCG 療法による卵巣過剰刺激症候群の検討

慶応大医・産婦人科

高橋 茂雄, 小林 俊文, 名取 道也, 中村 幸雄

諸橋 侃, 飯塚 理八

25. 卵巣過剰刺激症候群の発生機序に関する基礎的検討—第一報—

秋田大医・産婦人科

福島 峰子, 鈴木美千子, 真木 正博

26. 超音波断層法を利用した卵胞発育検査

東京大医・産婦人科

河合 康夫, 原 量宏, 岡井 崇, 尾崎 文  
箕浦 茂樹, 棕棒 正昌, 佐藤 和雄, 坂元 正一

27. 排卵および妊娠初期における卵巣の超音波所見

聖マリアンナ医大・産婦人科

石井 明治, 本間 寿彦, 佐賀 正彦, 林 方也  
浜田 宏

VII 腹腔鏡 17:30~18:00 (演題28~30) 杉本 修 (大阪医大・産婦人科)

28. 女性不妊に対する腹腔鏡検査の臨床的意義 最近5年間の統計的考察

大阪医大・産婦人科

後山 尚久, 柳川 泰彦, 奥田喜代司, 杉本 修

29. 不妊症における卵管因子並びに腹膜因子に対する腹腔鏡による検討

名古屋市立大医・産婦人科

小池 皓弼, 大島 勉, 小川 統久, 三村三喜男  
池内 政弘, 八神 喜昭

30. 内視鏡施行時の呼吸, 循環動態 (Laparoscopy)

東邦大医・産婦人科, 同中央検査室\*

中山 茂樹, 油田 啓一, 小島 栄吉, 西田 修二  
平川 舜, 竹内 光吉\*, 川田 典子\*

## 第1日 10月1日(水) 第2会場

VIII 睪丸代謝 13:00~13:40 (演題31~34) 西村 隆一 (横浜市大医・泌尿器科)

31. パントテン酸欠乏ラットの睪丸機能

東邦大医・泌尿器科

村上 憲彦, 川原 昌己, 森山 堅重, 三浦 一陽  
田島 政晴, 中山 孝一, 白井 将文, 安藤 弘

32. ラット Spermatid 細胞の cell-free 系における温度上昇に対する蛋白合成低下機構

帝京大医・産婦人科

中村 正久, 加藤 順三, 沖永 荘一, 荒井 清

33. ヒト分離精細管におけるテストステロンの代謝

横浜市立大医・泌尿器科

穂坂 正彦, 木下 裕三, 西村 隆一, 高井 修道

34. 精子細胞と RNA 及びタンパク合成速度と加温の効果

帝京大医・泌尿器科

石田 克美, 和久 正良, 真弓 昌子

IX 精子 13:40~14:10 (演題35~37) 今村 一男 (昭和大医・泌尿器科)

35. 健常医学生における精液所見とその季節的変動

昭和大医・泌尿器科

吉田 英機, 今村 一男

36. Ficoll-Sodium metrizoate 比重勾配法によるY精子分離の試み

慶応大医・産婦人科

山口 順, 小林 俊文, 佐藤 博久, 飯塚 理八

37. Immotile Cilia Syndrome の一例

千葉大医・泌尿器科, 同第二解剖\*

皆川 秀夫, 布施 秀樹, 伊藤 晴夫, 島崎 淳  
永野 俊雄\*

X 精子運動 14:10~14:50 (演題38~41) 毛利 秀雄 (東京大教養・生物)

38. Multiple exposure photography method による精子運動に関する研究 (第1報)

神戸大医・泌尿器科

羽間 稔, 松本 修, 高田 健一, 富岡 収  
守殿 貞夫, 石神 襄次

39. 成熟・受精能獲得に伴うハムスター精子の運動様式の変化について

東京大教養・生物

毛利 秀雄

## 40. 洗淨人精子運動能に対するキニン及びキノノーゲンの影響

東京理大薬・生理化学, 慶応大医・産婦人科

兼子 智, 森脇 千秋, 佐藤 博久, 小林 俊文  
飯塚 理八

## 41. ヒト精子単糖利用に関する研究

東京理大薬・生理化学

長井 俊彦, 兼子 智, 森脇 千秋

## XI 精漿 14:50~15:40 (演題42~46) 和久正良 (帝京大医・泌尿器科)

## 42. 男子不妊患者精液中のカルニチン濃度について

東邦大医・泌尿器科

中山 孝一, 牧 昭夫, 高波真佐治, 村上 憲彦  
藤尾 幸司, 三浦 一陽, 白井 将文, 安藤 弘

## 43. 精液中の過酸化脂質について

愛知医大・産婦人科

辻 幸三, 田中 信寛, 山田 昌夫, 伊藤 祐正  
中西 正美44. V-B<sub>12</sub> 投与前後における精液中の果糖, 亜鉛, 酸性フォスファターゼの変動

東北大医・泌尿器科

木村 正一, 光川 史郎, 松田尚太郎, 石川 博夫

## 45. ブタ精漿中の Cold insoluble glycoprotein

帝京大医・第一生化学<sup>1</sup>, 同・泌尿器科<sup>2</sup>東京都老人研・生化学<sup>3</sup>山本 隆次<sup>1,2</sup>, 浜田 吉通<sup>2</sup>, 日高 良一<sup>2</sup>  
松本 泰<sup>2</sup>, 鈴木 範男<sup>1</sup>, 野村 晃司<sup>3</sup>  
植田 伸夫<sup>1</sup>

## 46. Disc-電気泳動法による精漿蛋白の研究

山口大医・泌尿器科, 山口大医・第3内科\*

藤井 光正, 清水 芳幸, 瀧原 博史

越戸 克和, 酒徳治三郎, 小林 勝昌\*

## XII 男子感染症 15:40~16:10 (演題47~49)

吉田 茂子 (東京女子医大・産婦人科)

## 47. 男子不妊症における Ureaplasma urealyticum 精液感染症についての研究

第1報: 精液よりの Ureaplasma urealyticum 培養方法の検討

京都大医・泌尿器科

桐山 雷夫, 吉田 修

## 48. 男子不妊症における Ureaplasma urealyticum 精液感染症についての研究

第2報: Ureaplasma urealyticum 感染精液の精液所見について

京都大医, 静岡市立病院\*・泌尿器科

桐山 雷夫, 小松 洋輔\*, 吉田 修

49. 男子不妊症における *Ureaplasma urealyticum* 精液感染症についての研究  
第3報: minocycline の精液中濃度および *Ureaplasma urealyticum* 精液感染症に対する治療効果

京都大医・泌尿器科  
桐山 喬夫, 吉田 修

XIII 男子副性器 16:10~16:40 (演題50~52)

岸 本 孝 (日本大医・泌尿器科)

50. Salicylazosulfapyridine の男子妊孕性に及ぼす影響にかんする研究  
第1報: 雄性ラット性腺および副性器に及ぼす影響について

京都大医・泌尿器科  
桐山 喬夫, 吉田 修

51. ヒト雄性副性器における亜鉛の局在

日本大医・泌尿器科  
高橋 秀寿, 森田 博人, 新井 律夫, 岡田 清己  
岸 本 孝

52. 乳酸脱水素酵素アイソザイムパターンでみられた特異なバンドについて

埼玉医大・泌尿器科  
内 島 豊, 駒瀬 元治

XIV 精索静脈瘤 16:40~17:10 (演題53~55)

友 吉 唯 夫 (滋賀医大・泌尿器科)

53. 精索静脈瘤の臨床的検討 (Clinical Study on Varicocele)

大阪医大・泌尿器科  
岡 野 准, 松瀬幸太郎, 高 崎 登, 宮 崎 重

54. 精索静脈瘤の臨床的研究 第13報:  
末梢静脈血と内精索静脈血のテストステロン値の変動について

藤沢市民病院・泌尿器科  
広 川 信, 岩本 晃明, 佐藤 和彦, 松下 和彦  
(中検病理), 朝倉 茂夫 (朝倉泌尿器科医院)

55. 精索静脈瘤における精巣間質の電子顕微鏡的検索

滋賀医大・泌尿器科  
高山 秀則, 友吉 唯夫

XV 男子不妊症の薬物療法 17:10~18:00 (演題56~60)

大 島 博 幸 (東京医歯大医・泌尿器科)

56. 男子不妊症に対する Coenzyme Q<sub>10</sub> 内服療法の効果

昭和大医・泌尿器科  
内藤 善文, 田代 博紹, 渡辺 政信, 吉田 英機  
今村 一男

57. 男子不妊症患者に対する Clomiphene Citrate の投与成績

山口大医・泌尿器科, 第3内科\*

清水 芳幸, 藤井 光正, 瀧原 博史

越戸 克和, 酒徳治三郎, 小林 勝昌\*

58. 特発性男子不妊症患者に対する Clomiphene 療法

川崎医大・泌尿器科

木内 弘道, 山元 敏嗣, 大田 修平, 田中 啓幹

59. 男子不妊症に対する Testosterone rebound 療法の経験

東京大医・同分院\*・泌尿器科

篠原 充, 原 慎, 簗和田 滋, 石田 肇

福谷 恵子\*, 新島 端夫

60. コナドトロピン療法により造精機能の導入に成功した Kallman 症候群の一例

東京医歯大医・泌尿器科

吉田謙一郎, 安藤 正夫, 大島 博幸, 横川 正之



第1日 10月1日(水) 第3会場

XVI 神経内分泌・A 13:00~13:30 (演題61~63)

高木 繁夫 (日本大医・産婦人科)

61. Catechol estrone (2-OH-E<sub>1</sub>) と catechol estradiol (2-OH-E<sub>2</sub>) の中枢性作用についての研究

日本大医・産婦人科

村井 一郎, 正岡 直樹, 小野 隆房, 塚本 剛  
加藤 秀男, 泉 正勝, 上里 忠彦, 田 根 培  
高木 繁夫  
神戸川 明 (帝国臓器薬理研)  
兼松 重任 (岩手大農・家畜解剖)

62. Gonadotropin 分泌刺激物質に及ぼす indomethacin の影響

日本大医・産婦人科

加藤 秀男, 正岡 直樹, 小野 隆房, 塚本 剛  
泉 正勝, 上里 忠彦, 村井 一郎, 田 根 培  
高木 繁夫  
神戸川 明 (帝国臓器薬理研)  
兼松 重任 (岩手大農・家畜解剖)

63. ヒト Prolactin 分泌に及ぼす domperidone の影響

山口大医・産婦人科

藤野 俊夫, 加藤 紘, 宮内 文久, 山下 三郎  
豊島 博幸, 上田 一之, 鳥越 正

XVII 神経内分泌・B 13:30~14:10 (演題64~67)

荒井 清 (帝京大医・産婦人科)

64. 下垂体における LHRH リセプターの局在  
—免疫組織学的研究—

帝京大医・産婦人科

味香 勝也, 高野 栄子, 荒井 清, 冲永 荘一

65. 分娩時周辺の immunoreactive LH-RF の動態

慶応大医・産婦人科

岩下 光利, 牧野 恒久, 椎名 正樹, 有沢 正義  
飯塚 理八

66. 血中 Neurophysins 動態よりみるヒト分娩時, 授乳時の間脳下垂体後葉機能

慶応大医・産婦人科

中山陽比古, 牧野 恒久, 堺 正長, 飯塚 理八

67. ヒト妊娠より分娩にいたる血中 oxytocin, neurophysin の研究

慶応大医・産婦人科

牧野 恒久, 中山陽比古, 岩下 光利, 飯塚 理八

## XVIII ギナドトロピン・A 14:10~14:50 (演題68~71)

五十嵐 正雄 (群馬大医・産婦人科)

68. ストレス下の婦人の中枢性内分泌状態の診断および治療

富山医薬大医・産婦人科

柳 沼 恣

69. 無月経症の Progesterone による間脳下垂体 feedback 機能の検討

慶応大医・産婦人科

小田 高久, 中村 幸雄, 亀井 清, 澤田 富夫  
飯塚 理八

70. FSH-
- $\alpha$
- ,
- $-\beta$
- subunit の Radioimmunoassay によるヒト非妊時及び妊娠時の下垂体前葉機能の研究

慶応大医・産婦人科

堺 正長, 牧野 恒久, 横倉 恒雄, 大野虎之進  
飯塚 理八

71. LHRH の定量法の改良とそれを用いたラット排卵周囲期の LHRH の分泌動態

群馬大医・産婦人科

長谷川喜八, 峰 岸 敬, 五十嵐正雄

## XIX ギナドトロピン・B 14:50~15:30 (演題72~75)

小林 拓郎 (東京大分院・産婦人科)

72. Lisuride hydrogen maleate のプロラクチン分泌ならびに卵巣機能におよぼす影響

東京大分院・産婦人科

岡村 隆, 丸本百合子, 谷口 一郎, 貝原 学  
小林 拓郎

73. 末梢血 PRL 値の解析による PRL の排卵周期性への関与の追求

国立名古屋病院・産婦人科

中村 光治, 戸谷 良造, 三輪 是, 黒木 尚之  
内田 雄治, 鈴置 洋三

74. Dopamine Agonist の間脳—下垂体—卵巣系に及ぼす影響

東京大医・大分医大\*・産婦人科

合阪 幸三, 水口 弘司, 坂元 正一, 森 宏之\*  
木川 源則\*

75. HMG による両側卵巣破裂後の分娩例

鹿児島大医・産婦人科

森田 明夫, 新村 亮二, 池田 友信, 森 一郎

XX プロラクチン・A 15:30~16:10 (演題76~79)

加藤 宏一 (防衛医大・産婦人科)

76. 高プロラクチン性無月経例における卵巣の組織学的検討

大阪大医・産婦人科

高田 満, 青野 敏博, 小池 浩司, 堤 博久  
寺川 直樹, 南川淳之祐, 倉智 敬一

77. 高プロラクチン血症のラット性腺重量と血中各種ホルモン値に及ぼす影響

東北大医・産婦人科

古橋 信晃

78. 高 PRL 血症を有し, しかも正常月経周期を有する婦人の下垂体・卵巣ホルモン動態

防衛医大・産婦人科

関 克義, 加藤 宏一, 牧村 紀子

79. 高プロラクチン血症治療における卵巣機能の反応性について

京都大医・大阪医大\*・産婦人科

松岡 賢光, 蘇 鈞煌, 堀江 克行, 高橋 晃  
麻生 武志, 西村 敏雄, 奥田喜代司\*, 杉本 修\*

XXI プロラクチン・B 16:10~16:40 (演題80~82)

楠田 雅彦 (九州大医・産婦人科)

80. 下垂体微小腺腫に関する研究

群馬大医・産婦人科

伊吹 令人, 吉田 光典, 新川 唯彦, 高橋 義孝  
五十嵐正雄

81. 高プロラクチン性下垂体腫瘍の診断と Hardy 手術による転帰

大阪大医・産婦人科, 広島大医・脳神経外科\*

小池 浩司, 青野 敏博, 南川淳之祐, 三宅 侃  
寺川 直樹, 堤 博久, 高田 満, 倉智 博久  
倉智 敬一, 松村茂次郎\*, 森 信太郎\*, 魚住 徹\*

82. 乳漏症, 高プロラクチン血症の治療

九州大医・産婦人科

堂地 勉, 片桐 純子, 角沖 久夫, 永田 行博  
楠田 雅彦

XXII プロラクチン・C 16:40~17:20 (演題83~86)

友田 豊 (名古屋大医・産婦人科)

83. 基礎体温上昇を伴わない2妊娠について (高プロラクチン血症妊娠例の分析)

長岡赤十字病院・産婦人科

土田 勲, 内山三枝子, 藻谷 直樹

84. 教室における CB154 投与による妊娠例の検討

信州大医・産婦人科

深松 義人, 富田 和彦, 小谷 俊郎, 中村 正雄  
平林 稔之, 塚本 隆是, 福田 透

85. 高プロラクチン血症患者の妊娠分娩例の検討

名古屋大医・産婦人科, 名古屋大分院・産婦人科\*

後藤 孝, 菅沼 信彦, 正橋 鉄夫, 野崎 誠

木村 隆, 下須賀洋一, 鈴木 正利, 友田 豊

中島 豊\*, 成田 収

86. プロラクチン産生下垂体腫瘍と睾丸機能不全

国病医療センター・泌尿器科, 同脳神経外科\*

東京大医・泌尿器科\*\*

岩動孝一郎, 吉岡 真澄\*, 石田 肇\*\*

新島 端夫\*\*

第1日 10月1日(水) 第4会場

XXIII 早熟症・先天異常 13:00~13:40 (演題87~90)

前田 一雄(鳥取大医・産婦人科)

87. 特発性性早熟症の症例

鳥取大医・産婦人科

金田 健一, 沢原 光信

88. 先天性副腎過形成の治療管理とホルモン動態

三菱名古屋病院・名古屋大医\*・名古屋大分院・  
産婦人科\*\*

菅沼 信彦, 三輪 忠人, 下須賀洋一\*

鈴木 正利\*, 友田 豊\*, 浅井 豊彦\*\*

成田 収\*\*

89. 排卵を有する先天性膈全欠損症(Rokitansky-Hausen-Küstner 症候群)の2症例

鳥取大医・産婦人科

沢原 光信, 伊藤 隆志, 金田 健一, 富永 好之

90. 停留睪丸の研究(第五報)

慈恵医大・泌尿器科

小寺 重行, 町田 豊平, 稲葉 善雄, 谷野 誠

池本 庸

XXIV 染色体異常 13:40~14:20 (演題91~94) 町田 豊平(慈恵医大・泌尿器科)

91. Klinefelter 症候群の5症例

慈恵医大・泌尿器科

池本 庸, 小寺 重行, 谷野 誠, 稲葉 善雄

町田 豊平

92. Klinefelter 症候の臨床像の検討

—身体的, 内分泌学的及び心理学的検討—

札幌医大・泌尿器科\*, 同心理学教室

大野 一典, 熊本 悦明\*, 杉山 善朗

93. 男子不妊症における染色体異常

帝京大医・泌尿器科

浜田 吉通, 山本 隆次, 日高 良一, 松本 泰

94. 性染色体異常及び Intersex 症例に関する内分泌学的検討

九州大温研・産婦人科

吉田 耕治, 宇津宮隆史, 山口 省之, 森山 英俊

門田 徹

## XXV 射精 14:20~14:50 (演題95~97) 島崎 淳 (千葉大医・泌尿器科)

## 95. 射精に対する脳内セロトニン系の役割

秋田大医・泌尿器科, 東北薬大・薬理\*

木村 行雄, 只野 武\*, 三浦 邦夫, 森田 隆  
西沢 理

## 96. 妊娠に成功した逆行性射精の1例

千葉大医・泌尿器科

布施 秀樹, 皆川 秀夫, 伊藤 晴夫, 島崎 淳

## 97. AIH にて妊娠した逆行性射精の2例

札幌医大・産婦人科, 泌尿器科\*

遠藤 俊明, 野田 健, 東口 篤司, 佐藤 卓広  
岡部 泰樹, 田中 昭一, 橋本 正淑, 熊本 悦明\*

## XXVI 性行動 14:50~15:30 (演題98~101)

湯原 正高 (岡山大農・家畜繁殖)

## 98. 骨盤骨折をともなう後部尿道外傷術後症例の妊孕性

聖マリアンナ医大・泌尿器科

長田 尚夫, 井上 武夫

## 99. インポテンスの内分泌学的環境

—第1報— 特に, testosterone, FSH, LH, prolactin の測定値について

東邦大医・泌尿器科

高波真佐治, 松橋 求, 森山 堅重, 村上 憲彦  
三浦 一陽, 中山 孝一, 白井 将文, 安藤 弘

## 100. 分娩前後の性行動

大田原赤十字病院・産婦人科

村山 茂, 小林 徹, 藤田 健一, 末光 博雄  
斎藤 達郎

## 101. 雄マウス尿中の春機発動促進フェロモンのイオン交換樹脂による分離

岡山大農・家畜繁殖

西村 和彦, 内海 恭三, 湯原 正高

## XXVII 受精 15:30~16:10 (演題102~105)

藤井 明和 (東海大医・産婦人科)

102. Ionophore A<sub>23187</sub> によるヒト精子の先体反応

東海大医・産婦人科

井上 正人, 根岸 則武, 吉野かほる, 藤井 明和

## 103. 受精, とくに精子進入過程の電顕的観察 (第2報)

静岡赤十字病院\*・慶応大医・産婦人科

柏淵 成一\*, 鈴木 秋悦, 飯塚 理八

104. 乏精子症患者の精子受精能に関する研究

兵庫医大・産婦人科

高田 喜嗣, 鈴木 敏之, 長谷川昭子, 香山 浩二  
磯島 晋三

105. 実験室における良好精子のとりだし方に関する検討

新潟大医・産婦人科

須藤 寛人, 古谷 元康, 竹内 正七

XXVIII 避妊法 16:10~16:50 (演題106~109)

蜂屋 祥一 (慈恵医大・産婦人科)

106. 男性用経口避妊薬 Gossypol の作用機序についての検討

東北大医・産婦人科, バージニア大\*

星合 昊, Young, C. Lin\*

107. 経口避妊薬投与時の代謝の変動と下垂体ホルモン分泌動態

聖マリアンナ医大・産婦人科

林 方也, 矢吹 寛, 石井 明治, 浜田 宏

108. IUD による子宮内膜への影響 (第2報)

慈恵医大・産婦人科

安江 育代, 徳倉 昭治, 楠原 浩二, 木下 英夫  
蜂屋 祥一

109. 新しい避妊法としての Medicated Intracervical Device 開発の可能性について

聖マリアンナ医大・産婦人科

佐賀 正彦, 林 方也, 服部 香, 浜田 宏

XXIX 子宮卵管手術 16:50~17:40 (演題110~114)

関場 香 (岡山大医・産婦人科)

110. 子宮奇形による不育症患者への子宮形成手術の効果

岡山大医・産婦人科

八代 義弘, 石井 良夫, 平松 祐司, 占部 清  
秋本 暁久, 関場 香

111. 当院における女性不妊の手術療法

国立横浜東病院・産婦人科

檜垣 康二, 高野 昇, 望月 博

112. マイクロサージャリー・微小血管吻合の2針法, 3針法について

沼津市カーネギー医院

印牧 義孝, 土屋 栄一

## 113. Microsurgery による家兎卵管の端々吻合 (その5)

—縫合糸及びスプリント留置による卵管の組織学的変化—

東海大医・産婦人科

篠塚 孝男, 井上 正人, 本田 育子, 杉原 義信  
岩崎 克彦, 見常多喜子, 黒島 義男, 吉野かほる  
藤井 明和

## 114. 卵管形成術における再癒着防止フードの開発とその使用効果

慶応大医・産婦人科

岡井 良至, 河上 征治, 森 定 優, 福井谷達郎  
飯塚 理八

## XXX 男性性器手術・統計 17:40~18:10 (演題115~117)

田 崎 寛 (慶応大医・泌尿器科)

## 115. 男子不妊症例に対する外科的アプローチ

—特に精索静脈瘤と精子輸送路通過障害症例について—

慶応大医・泌尿器科

石川 博通, 田 崎 寛

## 116. 名古屋大学医学部泌尿器科における最近7年3カ月の男子不妊症922名の統計的考察

名古屋大医・泌尿器科

山本 雅憲, 三宅 弘治, 欄 芳 郎, 笥 英 雄  
後藤 百万, 高村 真一, 蔡 紹 謨, 三矢 英輔

## 117. 京都大学医学部附属病院泌尿器科男子不妊外来における1968年から1977年までの10年間の経験 第1報: 男子不妊症患者の natural history について

京都大医・静岡市立病院\*\*・滋賀医大\*・泌尿器科

桐山 雷夫, 小松 洋輔\*\*, 友吉 唯夫\*, 吉 田 修



## 第2日 10月2日(木) 第1会場

### I 免疫・A 9:30~10:00 (演題118~120) 中西正美(愛知医大・産婦人科)

118. 蛍光抗体法での血中精子抗体の検討

東北医大・産婦人科

桃野耕太郎, 星 和彦, 倉本 雅規, 浜崎 洋一  
長池 文康, 平野 睦男, 高橋 克幸, 鈴木 雅洲

119. 抗精子抗体保有不妊婦人の血中抗体価の変動と妊孕性について

兵庫医大・産婦人科

窪田 耕三, 杉本 幸美, 船内 洋司, 鈴木 敏之  
高田 喜嗣, 伊熊健一郎, 香山 浩二, 磯島 晋三

120. 妊婦血清の ADCC 活性抑制効果の検討

愛知医大・産婦人科

篠下 広光, 沢口 啓造, 中北 武男, 伊藤 祐正

### II 免疫・B 10:00~10:40 (演題121~124) 磯島晋三(兵庫医大・産婦人科)

121. 細胞融合法を応用して作製した単一クローン性精子不動化抗体の性状分析

兵庫医大・産婦人科

繁田 実, 長谷川昭子, 高田 喜嗣, 伊熊健一郎  
窪田 耕三, 香山 浩二, 磯島 晋三

122. B-cell hybridoma の産生する単一クローン性精子不動化抗体を用いたヒト精漿抗原の分離精製

兵庫医大・産婦人科

藤原 敬子, 高田 喜嗣, 繁田 実, 香山 浩二  
磯島 晋三

123. 妊娠時における母体免疫機能に関する研究  
—HCG のリンパ球 subpopulation への関与—

東海医大・産婦人科

塩塚 幸彦, 籾田ゆき子, 大和 竜夫, 林 茂一郎  
小林 一夫

124. 不妊症男子精液中の精子不動化抗体検出法の検討

香川県坂出回生病院・産婦人科

鎌田 敏雄

### III 免疫・C 10:40~11:20 (演題125~128) 田中啓幹(川崎医大・泌尿器科)

125. 胎盤抽出免疫グロブリンに検出された父親リンパ球に対する MLC 反応の特異的抑制作用

大阪医大・産婦人科

田中 文男, 根来 孝夫, 若尾 豊一, 中室 嘉郎  
倉智 敬一

## 126. ヒト卵細胞透明帯の抗原構成

京都大医・産婦人科

高井 一郎, 森 崇英, 西本 利文, 野田 洋一  
甲田 平吾, 久保 潔士, 西村 敏雄

## 127. 睪丸組織における免疫学的研究

横浜市大医・泌尿器科

山崎 彰, 公平 昭男, 西村 隆一, 高井 修道

## 128. 男子不妊症患者睪丸組織の免疫学的研究 (第2報)

川崎医大・泌尿器科

山元 敏嗣, 田中 啓幹

## IV 睪丸組織 11:20~12:00 (演題129~132)

岡元健一郎 (鹿児島大医・泌尿器科)

## 129. Peritubular myoid cells 内の HMM-binding filaments の発育

北見日赤病院, 札幌医科大\*・泌尿器科

古屋 聖児, 熊本 悦明\*, 三宅 正文\*

## 130. HCG 療法前後の睪丸組織像と LH, FSH, PRL, Testosterone 値の変動

東北大医・泌尿器科

光川 史郎, 木村 正一, 松田尚太郎, 栃木 達夫  
佐藤 和宏

## 131. 特発性男子不妊症における睪丸精細管障害と年齢との関係

鹿児島大医・泌尿器科

池田 耕治, 岡元健一郎

## 132. 老人性機能の研究 (第1報)

前立腺患者におけるこう丸組織像

福島労災病院・泌尿器科, 同病理科\*

石井 延久, 常盤 峻士, 栃木 達夫, 千葉 隆一  
箱崎 半道\*

第2日 10月2日(木) 第2会場

V 着床・卵子 9:30~10:00 (演題133~135)

清水 哲也 (旭川医大・産婦人科)

133. Catalase の発生学的研究

第4報: ハムスター卵子について

東邦大医・第二解剖<sup>1),3)</sup>, 生化学<sup>2)</sup>

岡田 詔子<sup>1)</sup>, 天野 久夫<sup>2)</sup>, 加藤 守男<sup>3)</sup>

134. Non-human primate 卵子の細胞遺伝学的研究

旭川医大・産婦人科

溝口 久富, 清水 哲也

135. ラット妊卵着床に対する clomiphene citrate の影響

塩野義研究所

原 勝己, 小林 文彦

VI 妊娠・ホルモン検査法・A 10:00~10:30 (演題136~138)

杉山 陽一 (三重大医・産婦人科)

136. 妊娠性蛋白 SP<sub>1</sub> による妊娠の早期診断および切迫流産の管理について

三重大医・産婦人科

西山 幸男, 早川 滋彦, 今泉 博充, 伊東 雅純

沢木 泰仁, 能勢 義正, 松本 隆史, 杉山 陽一

137. 妊娠初期における TeBG 及び E<sub>2</sub> の変動, その予後との関係について

岡山大医・産婦人科

山崎 史行, 吉田 信隆, 吉良 正道, 早田 幸司

林 伸旨, 占部 清, 秋本 暁久, 関場 香

138. 不妊領域における低レベル hCG 測定の意義

九州大医・産婦人科

尾上 敏一, 堂地 勉, 津田 知輝, 中村 正彦

永田 行博, 楠田 雅彦

VII 妊娠・ホルモン検査法・B 10:30~11:00 (演題139~141)

百瀬 和夫 (東邦大医・産婦人科)

139. Occult pregnancy に関する臨床的研究

旭川医大・産婦人科

石川 睦男, 有賀 敏, 清水 哲也

140. 短時間で測定可能な DPC 製 LH, FSH キットの検討

帝京大医・産婦人科

大川 とみ, 岡野 秀子, 吉江 絹子, 池下 久彌

荒井 清, 沖永 荘一

141. 不妊婦人における LHRH テストと子宮内膜細胞診 (PAS 染色)

カーネギー医院, 東邦大医・産婦人科

印牧 義孝, 斉藤 真一, 岩城 章, 百瀬 和夫

VIII 卵培養 11:00~11:40 (演題142~145)

中 條 誠 一 (日本大農獣医・家畜繁殖)

142. ヒト培養成熟卵の生物学的特性

慶応大医・産婦人科

鈴木 秋悦, 北井 啓勝, 飯塚 理八

143. ハムスター体外受精卵子の培養について

日本大農獣医・家畜繁殖

佐藤 嘉兵, 宮重 裕子, 中條 誠一

144. Diffusion Chamber を用いた受精卵の腹腔内培養

慶応大医・産婦人科

鈴木 俊夫, 河上 征治, 森 定 優, 古川 雄一

中野真佐男, 飯塚 理八

145. マウス体外受精卵への精子侵入と第二極体の形成

—16mm 映画—

東京大医・産婦人科

佐 藤 孝 道

第2日 10月2日(木) 第3会場

IX 子宮・ホルモン 9:30~10:20 (演題146~150)

高見沢裕吉(千葉大医・産婦人科)

146. 日本白色ウサギの子宮における酸性ムコ多糖

第二報 子宮頸部と体部における組織化学的同定

東邦大附属大森病院・産婦人科, 生化学

中岡 義明, 伊藤 元博, 平川 舜, 天野 久夫

147. Estradiol 17 $\beta$  による去勢成熟ラット子宮 Guanocine 3':5'-cyclic monophosphate の変化と Phentolamine, atropine の与える影響について

大阪医大・薬理学

假野 隆司

148. アンドロゲン不妊ラットの卵巣・子宮系における病態

千葉大医・産婦人科

内藤 正文, 森川 真一, 関谷 宗英, 高見沢裕吉

149. 頸管粘液分泌不全に関する内分泌, 及び組織学的検討

慶応大医・産婦人科

檜垣 敬二, 中村 幸雄, 吉村 泰典, 泉 康史  
飯塚 理八

150. 体重減少による無月経の病態

慈恵医大・産婦人科

楠原 浩二, 安江 育代, 杉田 元, 篠塚 正一  
中島 敏男, 木下 英夫, 蜂屋 祥一

X 流産・A 10:20~10:50 (演題151~153)

八神喜昭(名古屋市大医・産婦人科)

151. 流産・子宮外妊娠における細胞診の応用 Cytologic Trial for a Diagnosis of Abortion and Ectopic Pregnancy

東京女子医大第二病院・産婦人科

和田 順子, 松村 章子, 高橋 文子

152. 習慣性流産患者における黄体機能

名古屋市大医・東海通信病院\*・産婦人科

万歳 稔, 真野 哲郎, 生田 克夫, 奥村 豊  
水野金一郎, 八神 喜昭, 竹内 一郎\*, 花田 征治\*

153. 切迫流産における線溶動態 —第2報—

名古屋市大医・産婦人科

池内 政弘, 小池 皓弐, 八神 喜昭

## XI 流産・B 10:50~11:20 (演題154~156)

大内 広子 (東京女子医大・産婦人科)

## 154. 外傷性子宮腔癒着症と妊娠分娩

東邦大医・産婦人科

百瀬 和夫, 林 明 坤, 齊藤 真一

## 155. 不妊, 流産例と Alexander's Ope. との関連について

東京女子医大・産婦人科

河 西 洋, 松峯 寿美, 清水 雄二, 大内 広子

## 156. 切迫流産における漢方薬治療の効果

東京女子医大・産婦人科

清水 雄二, 松峯 寿美, 安達 知子, 大内 広子

## XII 内膜症 11:20~12:00 (演題157~160) 栗原 操 寿 (慶応大医・産婦人科)

## 157. 骨盤子宮内膜症に対する手術—Danazol 併用療法の検討

仙台市 向仁会 永井病院

永 井 宏, 古賀 詔子

## 158. DANAZOL の子宮内膜症への効果

九州大医・産婦人科

永田 行博, 中村 元一, 堂 地 勉, 津田 知輝

尾上 敏一, 楠田 雅彦

## 159. 子宮内膜症に対する Danazol 療法の投与量別検討

慶応大医・北里病院\*・産婦人科

柳 健 一, 田村 昭蔵, 栗原 操寿, 福田 良夫\*

## 160. 子宮内膜症に対する Danazol の効果

—特に再発例, 妊娠例に関する検討—

東北大医・産婦人科, 永井病院\*

長池 文康, 古橋 信之, 桃野耕太郎, 平野 睦男

高橋 克幸, 永 井 宏\*

## 第2日 10月2日(木) 第4会場

XIII HSG 9:30~10:10 (演題161~164) 中島 晃(愛媛大医・産婦人科)

161. 不妊症に於ける子宮内膜症

—腹腔鏡で観察された83例の検討—

川崎市立川崎病院・産婦人科

坂倉 啓一, 中村 英世, 曾山 嘉夫, 青山 真一  
岩田 嘉行

162. 不妊婦人437例の腹腔鏡所見

—排卵群と排卵障害群の比較検討—

川崎市立川崎病院・産婦人科

中村 英世, 宮本 尚彦, 宇井 和美, 国分 和司  
岩田 嘉行, 林 茂

163. 当院における最近8年間のH.S.Gの検討

東京都立荏原病院・産婦人科

篠原 礼子, 中野 昭男, 上山 護, 宮入 毅匡  
森本 敬三, 羽里 幸彦

164. 高圧HSG法の妊娠促進効果

国立名古屋病院・産婦人科

戸谷 良造, 三輪 是, 黒木 尚之, 安江 弘之  
中村 光治, 内田 雄治, 鈴置 洋三

XIV 産科統計・A 10:10~11:00 (演題165~169)

門田 徹(九州大温研・産婦人科)

165. 不妊患者の無治療周期妊娠例の検討

九州大医・産婦人科

堂 地 勉, 大久保信之, 津田 知輝, 中村 正彦  
永田 行博, 楠田 雅彦

166. 最近2年間(1978~1979)の不妊外来妊娠成功例の検討

九州大温研・産婦人科

松岡幸一郎, 森山 英俊, 佐藤 等, 山口 省之  
宇津宮隆史, 吉田 耕治, 是永 迪夫, 門田 徹

167. 当教室における不妊症統計

—妊娠成功例を中心として—

金沢医大・産婦人科

富田 哲夫, 石間 友明, 松井 一成, 桑原 惣隆

168. 最近3年間における排卵誘発とその後の妊娠成立

京都府立医大・産婦人科

原田 清行, 東山 秀聲, 山田 俊夫, 岡田 弘二

169. 妊娠成功例100例よりみた治療内容の検討

富山県立中央病院・産婦人科

中曾根敬一, 舘野 政也, 林 義 則, 舌 野 徹  
北川 義彦

XV 産科統計・B 11:00~11:50 (演題170~174)

高 橋 威 (新潟大医・産婦人科)

170. 異常既往妊娠歴の今回妊娠・分娩及び新生児に与える影響に関する統計的研究 (第2報)

東京大医・産婦人科

萩野 満春, 箕浦 茂樹, 水野 正彦, 坂元 正一

171. 最近5年間における当科不妊外来の臨床統計

千葉大医・産婦人科

寺田 夏樹, 内藤 正文, 前川 岩夫, 小堀 恒雄  
高見沢裕吉

172. 最近5年間の不妊外来における妊娠例の検討

秋田大医・産婦人科

福島 峰子, 鈴木美千子, 竹内 譲

173. 高年不妊症婦人の臨床的検討

新潟大医・産婦人科

古谷 元康, 須藤 寛人, 吉沢 浩志, 石黒 隆雄  
岸 博 士, 佐藤 芳昭, 高橋 威, 竹内 正七

174. 高年不妊症の臨床的観察

鹿児島大医・産婦人科

池田 友信, 森田 明夫, 今村 昭一, 森 一 郎



## 理 事 長 講 演

座長 藤 生 太 郎 (名誉会員)

10月2日13時40分~14時 第1会場

### 妊孕と世界人口調節

横浜市立大学教授 高 井 修 道

## 会 長 講 演

座長 石 神 襄 次 (神戸大教授)

10月1日9時40分~10時 第1会場

### 不妊と先天異常

山口大学教授 酒 徳 治 三 郎

## 理事長講演

### 妊孕と世界人口調節

理事長 高井修道

生物は個体保持のため栄養を摂取し、種族保存のため生殖をいとんでいる。生殖の結果生ずる子孫の数は或程度余裕をもっているが、自然淘汰により減少して一定の平衡が保たれている。この点人類もその例にもれなかった。ところが19世紀末より20世紀にかけ医学の長足の進歩のため、自然災害を最少限に食い止め、又乳幼児死亡を激減させた。その結果20世紀後半には世界人口が急速に増加した。さらに近年は自然の生殖の形で妊娠不可能な場合でも体外授精による妊娠が可能となり、不妊のペアにとっては誠に有難いことではあるが、これが又人口増加に拍車をかける結果となっている。

現在世界総人口は約40億であるが、これがそのまま増加するなら21世紀初頭に62億、21世紀中頃には100億を越すと考えられる。

世界人口が100億を越すと個体保存のための食糧、特に蛋白源の絶対不足が起る。蛋白源の大量な化学合成法が完成しない限り、最悪、不測の事態になるであろう。

叡智に富んだ人類は、この不測の事態を予測して、世界人口の調節を今世紀末迄に解決することを真剣に考えなければならない。

この目的のためには国際的規模で計画的な産児制限を行わなければならない。これには宗教的問題、教育・政治的問題などもからみ幾多の難題をかかえている。

我が日本不妊学会も創立25周年を迎え、多くの有能な会員を有している。上述の人類が当面している重大問題を合理的に医学的に解決するため日夜努力下さいますよう心からお願いする次第です。

## 会長講演

### 不妊と先天異常

会長 酒徳治三郎

不妊学会でとり上げられる課題としては、ヒトおよび動物における繁殖の生理学、病理学、治療予防学などである。そこで不妊と先天異常に関してはつぎの2点で重要なかかわり合いを持つてくる。

まず、繁殖の面においては、産仔の数のみならず、調整のとれた質のよい子孫を如何にして得るかの問題がある。畜産学の面からはこの観点から家畜の淘汰改良がなされ、多くの成果が上っている。しかしヒトにおいてはこの点が極めて困難であって、これについては遺伝学、先天異常学、出生前医学などの関連分野との連繫をさらに強める必要があると考えられる。

もう一つのかかわり合いは不妊の原因としての先天異常である。これには染色体異常や性器の異常による生殖障害が主なものであろう。男子不妊の臨床面における不妊の原因としては数多くのもものがあげられるが、その中で先天異常に由来するものは決して少なくない。ここでは演者の経験にもとづいて、染色体の異常、性腺の異常、精路の異常、外性器の異常と不妊の関連性について論じ、その診断と治療について述べ、かつ、これらの原因による不妊の診断治療は思春期前より開始しなければならない種類のものも少なくない事を強調したい。

## 特別講演 I

座長 藺 守 龍 雄 (大阪府大教授)

10月1日10時~10時40分 第1会場

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

## 特別講演 II

座長 高 嶺 浩 (東京農工大教授)

10月1日10時40分~11時20分 第1会場

Recent Developments in Andrology

Ohio State University 教授 W. R. Gomes

## 特別講演 III

座長 熊 本 悦 明 (札医大教授)

10月1日11時20分~12時 第1会場

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

University of Rochester 教授 A. T. K. Cockett

## 特別講演 IV

座長 志 田 圭 三 (群大教授)

10月2日13時~13時40分 第1会場

Pharmaceutical Management of Male Hypofertility

Duke University 教授 D. F. Paulson

## 特別講演 V

座長 西 村 敏 雄 (京大教授)

10月2日14時~14時40分 第1会場

染色体異常と母年齢

山口大学教授 梶 井 正

## 特別講演 I

## 哺乳動物卵子の凍結保存の現状

農林水産省畜産試験場繁殖部

角 田 幸 生

1972年に Whittingham らおよび Wilmot がそれぞれマウス受精卵の凍結保存に成功して以来、多くの動物種で受精卵の凍結保存に関する研究が活発になり、研究報告も急激に増加する傾向を示している。その結果、現在すでにウシ、メンヨウ、ヤギ、ウサギ、ラットおよびマウス等各種哺乳動物で凍結保存された受精卵の移植によって多数の子が生産されている。さらに未受精卵の凍結保存も試みられ、凍結融解後体外受精を行うことによって得られた受精卵の移植によって産子が得られるに至った。

卵子の凍結保存技術は、畜産の分野では家畜の品種改良や需要の多い特定の品種の増産等を目的に進められている受精卵移植技術（人工妊娠技術）の実用化にあたって、カギを握る重要な技術として開発が進められている。また実験動物では近交系、ミュータント系、あるいは遺伝学の研究において特殊な遺伝形質を有する重要な系統の保存に利用できることが立証され、すでにマウスでは系統保存のための embryo bank 設立の構想が各国で進められている。

本題では各種哺乳動物卵子の凍結保存について現在までの研究の展望と現状について紹介したいと思う。

## 特別講演 II

## Recent Developments in Andrology

W. R. Gomes, Ph.D.

Professor, Animal Reproduction Teaching and Research Center  
The Ohio State University, U.S.A.

In this review, selected aspects of reproductive biology in the male will be summarized. Recent studies into the physiology, biochemistry, and endocrinology of the testis will be reported and current studies with mammalian sperm will be discussed.

Fluid dynamics in the mammalian testis have been measured using friction flowmeters, doppler flowmeters, radioactive microspheres and indwelling catheters. Changes in fluid flow have been demonstrated following treatment with biogenic amines and hormones, and at different ages, seasons, and temperatures. Venous-arterial exchange in the pampiniform plexus has been demonstrated for hormones and other chemicals in several species. The blood: testis barrier to several compounds has been documented and its subcellular detail described.

Changes in biochemistry of the testis has been related to spermatogenesis and endocrine status of the organ. Relationships between testicular function and carnitine acetyltransferase, phosphofructokinase, hexokinase and other enzymes have been studied. Patterns of enzymes and isozymes have been reported during development and loss of spermatogenesis and during changes in hormone levels. The cellular location of steroidogenic enzymes and their environmental control have been investigated in some detail.

Several laboratories have reported new data on testicular endocrinology, including: changes in Leydig cell receptors for LH and their control; binding of FSH in the seminiferous tubule; production of steroid hormones, inhibin and androgen-binding protein by the Sertoli cell; and changes in testosterone secretion rates, androgen metabolites and gonadotropin levels in the cryptorchid animal.

Recent studies on spermatozoa have included investigations on: the sperm enzymes needed for respiration and penetration of ova; the influence of antisperm chemicals on sperm viability; production of antisperm antibodies; separation of X- and Y-chromosome-bearing sperm; capacitation of sperm *in vitro*; examination of spermatozoal chromosomes; and evaluation of sperm fertility by intraspecific penetration of zona-free ova.

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

A. T. K. Cockett, M.D.

Professor and Chairman, Division of Urology, University  
of Rochester, U.S.A.

THE VARICOCELE: We created a varicocele in dogs, simulating many of the seminal changes in the human varicocele patient. Our dogs had elevated serotonin levels, in addition we found high serotonin levels on the opposite side, suggesting crossover venous patterns. The varicocele was created in the dog by partially ligating the left renal vein medial to where the left spermatic vein empties into the renal vein.

We found many abnormal forms in the semen. We also found a higher percentage of immature and tapered forms in the dog. Testicular biopsy prior to sacrifice revealed premature sloughing, again simulating what takes place in the human.

We then obtained 42 blood samples from the left spermatic vein for serotonin assays, in patients undergoing a left varicocele procedure. Twenty-seven of the 42 samples showed an elevation of serotonin levels in the left spermatic vein, higher than the corresponding peripheral venous blood in that same patient. All patients had undergone left varicocele surgery only after performing at least three semen analyses and finding a significant percentage - 20% immature or tapered forms - coupled with a reduction in the motility score.

We are now evaluating renin-angiotensin levels coming from the left kidney as a possible stimulant for serotonin production in the patient with a left varicocele. Our data are quite interesting, in that renin-angiotensin I may be the trigger mechanism for the high serotonin production in the left-sided varicocele patient with infertility.

ASYMPTOMATIC INFECTION: Our second major project has evaluated biochemical indicators in the semen which suggest the presence of asymptomatic infection. We have been particularly interested in prostatic dysfunction and the possibility of asymptomatic prostatitis going on in the infertile male patient. The major seminal indicators suggesting the presence of prostatitis are (1) elevation in pH from 7.6 to 7.6-8.1, (2) the presence of a reduced zinc level in the semen (5-14.9 mg/dl), (3) the presence of polymorphoneutrophils (a ratio of 3-4 to 1) in the semen on careful morphological examination. These indicators along with a reduction of motility and the presence of many immature forms on semen morphology, suggest to us the presence of an asymptomatic prostatitis.

We have noted two significant groups of male patients who fall into several sub-

categories. The patients with the high semen pH, low zinc and many PMNs in the semen are treated vigorously with antibiotics. We will discuss the antibiotic therapy we use. A second sub-category are patients with normal motility, without PMNs, but with a reduced zinc level alone. These patients are treated aggressively with zinc sulfate, and we will relate our results during my presentation.

We are now culturing the semen sample of selected patients with the above alterations. We are particularly interested in Chlamydia and T. mycoplasma.



## 特別講演 IV

## Pharmaceutical Management of Male Hypofertility

D. F. Paulson, M.D., F.A.C.S.

Professor of Urology, Duke University

Medical Center, U.S.A.

Hypofertile males can be segregated into primary germinal, post-germinal and pre-germinal categories based on semen analysis and serum FSH levels. Pre-germinal hypofertility is characterized by severe oligospermia or azospermia and an elevated serum FSH level. Should a testicular biopsy be conducted in these males, a disorder of spermatogenic progression prior to the spermatid level would be identified. Males with primary germinal hypofertility have a defect in spermatozoal progression and development which is unresponsive to any form of stimulation. Hence, treatment with drugs which promote FSH release or treatment with exogenous gonadotropins will not stimulate spermatozoal production and enhance pregnancy.

Males having pre-germinal hypofertility are characterized by oligospermia, serum FSH levels within the normal range, and, if performed, a testicular biopsy would show all the elements of spermatozoal maturation although they may be reduced in number. Males with pre-germinal hypofertility seemingly have a defect in stimulation. It has been shown that treatment of these males with either exogenous gonadotropins or with agents that promote FSH release can stimulate the testicle resulting in enhanced spermatogenesis and an increased probability of pregnancy.

Males with post-germinal hypofertility have an obstruction in the ductal system. They will demonstrate azospermia and normal serum FSH levels. Should a testicular biopsy be done, no abnormality will be identified. Scrotal exploration will usually reveal either congenital absence or acquired obstruction of the vas deferens. These patients are not candidates for pharmaceutical manipulation but may be candidates for surgical reconstruction.

Recent experience and controlled studies have demonstrated that Cortisone Acetate and exogenous thyroid extract are not beneficial in the treatment of males with hypofertility states. The accumulated experience would indicate that longterm, low-dose Clomiphene Citrate at a dose level of 25 mg/day given for periods of up to one year is the most efficacious pharmaceutical agent in promoting hypofertility by stimulation of the hypothalamus and pituitary. Exogenous gonadotropins at a dose level of 2000-4000 units twice weekly for periods of eight to 12 weeks seems to be the most efficacious way of providing direct testicular stimulation while bypassing the hypothalamus and pituitary.

## 染色体異常と母年齢

山口大学医学部小児科教授

梶 井 正

ヒト染色体の数の異常の多くは不妊を伴なう。性染色体異常 (45, X; 47, XXY), 常染色体異常 (47, +21) がその代表的なものである。他方, 染色体トリソミー (+21, +18, +13, XXY, XXX) は何れも母年齢の上昇すると共に増加することが知られており, 従って母側の卵巣における卵の成熟分裂における不分離に由来すると推定されている。更に主としてトリソミー-21 (Down 症候群) 患児とその両親の染色体バンド多型性をマーカーとしたトリソミーの起源に関する多数の研究の結果を総合すると, その大部分は母側の成熟分裂の不分離に由来するが, 父方由来のものが相当数存在する。父年齢の分析の結果は有意に高いとする報告と, これを否定する報告とがあり, 一致した結論が得られていない。

45, X (Turner 症候群) では母年齢が低下するほど頻度が多くなる。前記のトリソミーとは逆の現象である。従ってこの疾患では成熟分裂における染色体不分離ではなく, 後期遅滞により性染色体が失なわれることが主因をなすのだと考える。

胞状奇胎は雄核発生 (卵の雌性前核の排除, 雄性前核の2倍体化) により生ずることが判明しているが, この疾患ではトリソミーの場合よりももっと強く母年齢の影響を受け, 母年齢の上昇と共に飛躍的に頻度が増す。恐らく母年齢の上昇と共に核を失なった卵の生産される頻度が増すのだと考える。

卵巣嚢腫は卵胞内にある卵が異常な第二成熟分裂に入り, 核は二倍化するが, 細胞分裂は起らないために生じたことが証明されている。比較的若年の宿主に多い。卵胞液が第二成熟分裂を阻止する機能が未熟なために発生するものと推定される。

# シ ン ポ ジ ウ ム

10月2日14時50～17時20分 第1会場

## “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

### 追加発言

成人男子の精液所見について

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科 生 垣 舜 二

札幌医科大学泌尿器科 熊 本 悦 明

## ヒト精液の評価

東邦大学医学部泌尿器科

三 浦 一 陽

ヒト精液の評価法は種々考案されているが客観的で、なおかつ簡単に精液を評価できる方法として、我々は次のような総合判定基準 (Eliasson score の変法) を設定している。すなわち sperm density, sperm morphology (Eosin-Nigrosin 染色), sperm motility, motile efficiency (直進性精子の比率), sperm agglutination の各項目を 0, 1, 3, 10 の 4 段階に点数で表現し、それぞれの点数の総和を、 $\leq 1$ ; 正常, 2 ~ 4; 異常が疑われる, 5 ~ 10; 病的,  $\geq 11$ ; 高度の病的状態というように判定する。

以上の判定基準で、我々が過去 5 年間に経験した 428 例の男子不妊症患者を分析した結果、正常 ( $\leq 1$ ) は 75 例、無精子症は 151 例であった。また残る 202 例は乏精子症と判明した。これら乏精子症患者のうち 3 カ月以上治療しその後も follow up できた 152 症例について妊娠の成立の有無を検討してみた。この結果、妊娠の成立は 30 例 (19.7%) であった。妊娠成功例の初診時の精液の score は平均 10.2 であり、妊娠直前に検査を施行した 22 例の score は平均 4.54 と改善されていた。一方これらの症例のうち varicocelectomy 後の 5 妊娠成功例では術前の score が平均 12.8 であったものが妊娠直前の精液の score は平均 1 と著明な改善を認めている。これに対し、乏精子症で治療を行ったにもかかわらず、妊娠にいたらなかった症例では、score の改善はみられなかった。以上のような臨床治療結果からみて、我々の精液の総合判定法は妊孕能力を判定する上に有用であることが判った。

次に前述のように精液を総合的に判断するだけでなく、採取した精液に各種の条件を負荷した時に、妊孕性のある精子と、そうでない精子の間になんらかの差が生ずるのではないかと考え、以下の様な実験を行った。実験方法は TMPA medium + 3.5% Human serum albumin を用いて sperm を短期間培養し、正常精子と異常精子の運動能の差、形態の変化などを観察しその妊孕性の判定を試みるものである。それらの成績についても併せて報告する予定である。

## 精漿と妊孕性

富山医科薬科大学泌尿器科

片 山 喬

男性不妊の病因の多くが造精機能障害であるとはいえ、妊孕性におよぼす副性器の役割は否定し得ず、また造精機能と精漿中諸成分の関係についても考慮を払う必要がある。精漿中諸成分と妊孕性の関係についてはこれまで多くの報告があるが、必ずしも一致した見解が得られているとはいえず、なお問題を残している。

私は今回私の千葉大泌尿器科在職中のデータならびに千葉大泌尿器科の御協力により提供を受けた男性不妊症例の精漿中諸成分の分析結果から、以下の事項につき文献的考察を加え報告する。

- (1) 精漿中 Na, K, Ca, Mg, 酸フォスファターゼ, クエン酸, コレステロール, 果糖, GOT と精子濃度および精子運動率との関係。
- (2) 日立高速アミノ酸分析計による精漿中遊離アミノ酸の測定とその妊孕性との関係について。
- (3) 精漿中ホルモン (LH, FSH, プロラクチン, テストステロン, ダイハイドロテストステロン) の検出 (RIA による) とその妊孕性との関係, ならびに血中ホルモン値との比較。
- (4) 副睾丸機能のパロメーターとしての精漿中カルニチン, グリセリールフォスフォリルコリンの値と妊孕性の関係。
- (5) *in vitro* における諸物質の精子運動性におよぼす影響。

## シンポジウム③

## 哺乳動物精子の運動の活性化誘起について

岡山大学農学部家畜繁殖学教室

内海 恭三

家畜の人工授精の業務での精液性状検査において、顕微鏡による運動性並びに生存性が、活力検査と称せられて、精子の妊孕力の判定手段として採用されている。一般的には40%以上活発な前進運動をする精子をもつ精液が人工授精に供用されるが、新鮮精子に比べて凍結融解後の精子の生存性の維持は困難とされている。このような見地から、精子の生存性並びに運動性を維持もしくは向上させるような稀釈液の改良が進められてきた。昭和40年代において、京大西川研究室では植物液汁の精子への有効性が検討され、朝鮮人参エキスやニンニクエキスが注目された。その内でもニンニク成分とビタミン B<sub>1</sub> の結合した Thiamine Propyl Disulfide (TPD) やその類縁化合物が精子の運動性を亢進させると共に生存性を延長させることが見出された。その後、Caffeine が運動の停止した牛精子を再び賦活させ得ることが報告された。本講演では TPD とか Caffeine のような運動賦活剤並びに生存延長剤の現在までに明らかにされた作用機作の一部を紹介すると共に、家畜での臨床例による受胎率への影響や体外授精能等の観察から、精子の運動と、授精能との間の関係を明らかにし、更にそれらに対する薬剤関与を考察する。3~6 mg% TPD を添加した牛精子は運動率の著しい亢進のみならず生存性の延長も示し、さらに、授精能力の向上も認められた。TPD は B<sub>1</sub> と比べて強い細胞親和性を示し、細胞内で B<sub>1</sub> および-SH 化合物として作用した。即ち解糖系並びに呼吸系の代謝回転を促進し、高い ATP レベルを維持した。一方、1~3 mg % Caffeine も同様に牛精子の運動性を高め、生存性を延長させた。又受胎率にも好結果を得たという報告もある。Caffeine の diesterase 阻害による Cyclic-AMP レベルの上昇によるエネルギー代謝の亢進が証明された。しかし、マウスの体外授精では、前もって TPD で処理された精子の卵細胞内への進入は促進されたが、Caffeine では卵子への進入が阻止された。

## 人工授精周辺の精子妊孕性の評価

慶応義塾大学医学部産婦人科

小林 俊文

女性不妊の治療は、各種不妊要因に対する治療法の開発、改良により認むべき進展をみている。これに対して、精子減少症など男性不妊に対する精液性状の妊孕性向上のための方策は、種々試みられてはいるものの、その歩みは遅々としている。

配偶者間人工授精 (AIH) は、その妊娠率は必ずしも満足すべき域に達してはいないものの、精子減少症患者や Hühner test 陰性例にとって、現在でも矢張り妊娠への近道である。

今回、先ず、当教室家族計画相談所における AIH の集積成績を、各適応別に retrospective に検討し、AIH の妊孕性の限界を精液の一般性状、とくに精子濃度、精子運動率および両者の相互関連性から見極めてみたい。また、精子運動性を単に運動率のみならず、運動の態様、運動速度による細分類を高速ストロボ撮影法を用いて行ない、正常精液、精子減少症、AIH 長期不妊例との間の差異の有無、Hühner test との関連性を精子運動性の面から検討する。

次に AIH に供する精液の精子濃度改善のための方策として、我々が以前から行なっている精液の二分画採取法による AIH と通常の精液採取法による AIH の比較検討により、二分画採取法がどの程度妊孕性を向上し得るか述べる。また、濃縮精子を得るため、Ficoll を用いて低速で精液を遠沈、洗滌し、この洗滌精子の運動性の維持の程度を測定し、Ficoll 洗滌精液の AIH への応用の可能性を探る。

最後に逆行性射精例をはじめ、一般的には極めて妊孕性の低いと思われる精液性状例で妊娠成立した実際の症例を供覧する。

## 追加発言

## 健康成人男子の精液所見について

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科

生垣舜二

札幌医大泌尿器科

熊本悦明

泌尿器科外来において不妊を主訴とし来科する患者が漸増傾向を認めており、男子不妊症患者に対する新しい診断法や治療法が徐々に開発されつつある。しかし、これら男子不妊症を診断、治療する上において最も基本的であり、かつ初歩的な精液の所見について未だ意見の定まらない面もある。ことにその基準となる一般の健康成人男子の精液所見のデータも、近年色々議論のある所で、多数例を集計した最近の data はない。そこで、今回我々は、最近の健康成人男子の精液所見の基準の一つになればと考え、健康成人男子の集団と考えられる自衛官の協力を得、精液を採取、その所見を検討している。現時点までに検討し得た19歳から36歳の男子例は、いまだ50名にとどまるが、その精液所見は下記の如くである。なお、学会までには検討症例数を100例以上にふやした上、結論的な data を出したいと考えている。加えて、血中ホルモンとの関係、精子の頭部の形態異常についても検討中である。

(仮統計)

年齢 25.34歳 (19歳~36歳)

精液量 (ml)  $2.54 \pm 1.38$ 精子数 ( $10^6/ml$ )  $66.8 \pm 46.78$ 総精子数 ( $\times 10^6$ )  $165.36 \pm 163.7$



一 般 演 題

## 1 Horseradish peroxidase による家兔卵胞壁毛細血管透過性に関する超微形態学的研究

京都大学医学部婦人科学産科学教室  
奥田 雄二, 岡村 均, 神崎 秀陽, 竹中 章,  
森本 幸己, 黄 慶輝, 西村 敏雄

〔目的〕 前回の報告で我々は、排卵過程における卵胞壁毛細血管透過性の変化を tracer として carbon particle (直径約 200~400 Å) を用いて検討し、排卵時における透過性亢進の像を観察したが、今回は horseradish peroxidase (H.R.P., 直径約 50 Å) を tracer として用いて検索した。

〔方法〕 3 kg 前後の成熟雌家兔 (日本白色種) の耳静脈より hCG 100 IU を投与し、投与後 4, 6, 9, 10, 12 時間及び投与前のものにつき pentobarbital 麻酔下に開腹し H.R.P. を aorta より注入し、注入後約 30 秒で卵胞を摘出し、2% glutaraldehyde 2% paraformaldehyde で前固定し、Karnovsky 液にて incubation 后 1% osmium solution で後固定し、型の如く Epon 812 に包埋した。

〔結果及び考察〕 hCG 投与前より投与後 12 時間目のものまで、注入後 30 秒で H.R.P. は卵胞腔まで透過しており、また卵胞壁の組織間隙にも H.R.P. の存在が多数認められた。このことから、直径約 50 Å の tracer にとっては、血管から卵胞腔までは barrier と呼べるものは存在しないものと考えられる。H.R.P. は、すべての時間において毛細血管内皮細胞間隙 (約 50~150 Å) を通過しており、透過経路の 1 つとして、この内皮細胞間隙が考えられ、直径約 50 Å か、それ以下の低分子は常時この間隙を通過しているものと思われる。hCG 投与後 4 時間に見られる fenestration や、排卵直前の広い内皮細胞間隙 (gap, 1000~10000 Å) も H.R.P. は通過しており、この事から排卵過程における血管透過性の変化は、前回の carbon particle を tracer とした時程明瞭ではなかった。

今回の結果より H.R.P. は、いわゆる “blood follicle barrier (B.F.B.)” と考えられる内皮細胞、血管基底膜、顆粒膜細胞直下の基底膜及び顆粒膜細胞間などを瞬時に通過したことになり、前回の報告で述べたごとく、carbon particle が gap を通過した後に血管基底膜で留っていたことや、同様の方法で hCG 投与後 10 時間の家兔に carbon particle を投与し、60 分後に検索したところ carbon particle は顆粒膜細胞直下の基底膜で留っていたことなど考え合わせると、B.F.B. がその分子の大きさにより選択的な透過を行っていることが考えられる。

## 2 家兔卵巣血管構築の鋳型走査電子顕微鏡法による観察 — 排卵誘発刺激前の卵巣血管構築 —

京都大学医学部婦人科学産科学教室  
神崎 秀陽, 岡村 均, 藤井 信吾, 奥田 雄二,  
竹中 章, 森本 幸己, 黄 慶輝, 西村 敏雄

卵巣血管系を経時的、三次元的に観察するための、血管鋳型走査電子顕微鏡法を用いる新しい試みについては既に報告したが、今回同法により reflex ovulator である家兔を用いて、卵巣内で卵巣門から各卵胞へいたるまでの血管走行を観察し、さらに primary follicle から排卵誘発刺激前の Graafian follicle にいたる各時期の卵胞壁血管構築の経時変化について比較検討したので報告する。

〔方法〕 1 kg (生後 40~50 日) の雌性幼若家兔および 2.6~3.2 kg (生後 3 ヶ月~6 ヶ月) の雌性成熟家兔計 7 羽 (日本産日色在来種) を用いた。血管内注入樹脂は不飽和ポリエステル系の Mercox を使用した。

〔結果と考察〕 強く coil した動脈 (spiral artery) が成熟家兔卵巣内に認められ、各々の卵胞へは第 1 次細動脈、第 2 次細動脈を経て血液が供給されている。幼若家兔卵巣内にはこのような血管構築は認められない。卵巣周囲血管網は卵胞発育に伴って 1 層の手袋状の単純な毛細血管網から、多層の複雑なものへと著しく増加してゆく。卵胞近傍や卵胞壁中の細動脈には、血管括約筋によると思われる圧痕像が認められ、卵胞血流量の局所における調節機構の存在を示唆している。Graafian follicle の壁では、底部より卵胞壁へ入った第 2 次細動脈が前毛細血管細動脈となり卵胞頂部へ向って走り、これらより毛細血管が多数分枝し、莢膜層内毛細血管網が形成されている。卵胞よりの静脈灌流路は単一でなく、卵胞壁側部および底部より多数認められる。一部では細動脈との間に arterio-venous shunts と考えられる血管構築が観察され、これは卵胞発育に伴う卵胞壁血流動態に大きな影響を及ぼすものと推測される。

### 3 老令ラットの卵子ならびに卵胞の形態に関する研究(第2報)

慶大医・産婦  
今川賢一郎, 鈴木秋悦, 飯塚理八

われわれは、第24回本学会において、老令ラットを用い、卵胞全体としての、老化の機序を光顕ならびに電顕レベルで観察したが、本学会においては第2報として、老令ラットの排卵実験と、卵管内未受精卵の形態学的観察を行った。

実験動物は、生後18ヶ月より24ヶ月のWistar系ラットを用い、対照群としては、生後8~9週の正常成熟ラットを用いた。

HCG投与による排卵実験では、コントロール群では8単位のHCG投与で100%の排卵が認められたが、18ヶ月の老令ラットは16単位のHCG投与で50%の排卵を認めたにすぎず、卵巣の外因性ゴナドトロピンに対する感受性の低下が明らかとなった。

排卵された卵子の形態学的観察は、HCG投与ののち、6時間後の卵管内より採取した卵子を用いた。光顕としては、ラクモイド染色により染色体を観察したが、異常卵は、約40%であり、正常卵の90%は中期であることを確認した。電顕的には、1%オスミウム固定による透過型電顕と、走査型電顕を用い、透明層下の絨毛の変性短縮化や、細胞質内小器官の変性などの所見を得た。

顆粒膜細胞においても核の形態変化などが認められ、細胞質内のライソゾームの増加が著明であった。

前回および今回の研究結果から、顆粒膜細胞の老化に伴う変化は、卵子のそれに先行するように推察された。

### 4 卵巣内Monoamineの意義

金沢医科大学産科婦人科学教室  
桑原惣隆

従来、ラット卵巣内Monoamineの局在についてFALCK-&HILLARP法により組織化学的に観察を行ない、卵胞の内夾膜細胞層、成熟黄体、間質腺などの特定部位に緑色(NORADRENALINまたはDOPAMINE)および黄色(SEROTONIN)の特異蛍光が局在することを確認しているが、幼若ラットにPMS-HCG処置で排卵誘発を行なった場合に発育卵胞の顆粒膜細胞に緑色蛍光の著明な増加を認め、さらに成熟卵胞では腔壁にコロイド状に沈着する緑色蛍光物質を認めている。これらの所見は性周期を有する成熟ラットでは顕著ではないことより外因性GONADOTROPINによる刺激効果のためと考えられる。RESERPINE処置により小コロイド状の黄色蛍光物質が多量に局在するようになり、背景に認められていた緑色蛍光は消失する。この所見は成熟ラットでの黄体形成に伴う黄色蛍光物質の沈着と同じ傾向と思われる。本法の蛍光特異性より黄色蛍光はSEROTONINを示すものと考え、RESERPINE処理に加えてSEROTONINを投与した所、著明な蛍光物質の増加を認めた。これより、本物質がSEROTONINであることを示唆するものと思われ、黄体の成熟、退化、閉鎖卵胞の退行性変化に関与する可能性が考えられる。

## 5 Punctured folliclesに於けるEstrogen及びProgesterone産生能

—卵摘出と残存での検討—  
筑波大学臨床医学系産婦人科  
臼 杵 勉、岩 崎 寛 和

前回は卵摘出を施さずと intact に比べ LH による卵巣 estrogen の産生分泌増加が認められなくなることを報告した。今回は成熟卵胞を micropuncture し卵を卵胞内に残こした状態での下垂体性ゴナドトロピンの estrogen 及び progesterone 分泌能について検討を加え、卵摘出との比較を行なった。

幼若雌ラットに PMS を皮下投与し卵胞を十分に成熟させた後卵巣を摘出し、その成熟卵胞を穿刺 puncture (macro- or micro) することによって (A) 卵摘出および (B) 卵残存の群に分け、in vitro で incubation した。Medium Tc/99 を用い、ovine NIH-LH 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  及び ovine NIH-FSH 2.0、20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の各群を添加し medium 中の estrogen および progesterone を RIA した。

(A) 群では LH、FSH 群共に有意の estrogen 増加を示さないが、progesterone 分泌は両者とも有意な増加を示し LH 群ではコントロールの約 6 倍値を示した。

(B) 群では、medium 中の estrogen は約 1.5 倍増加したにすぎないが、組織中では、コントロールと約 5 倍の差がみられた。Medium 中の progesterone は LH 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  群でコントロールの約 3.5 倍値を示した。

これらの事実は、成熟卵胞では卵摘出の状態と異なり卵残存の状態では、LH 作用下で estrogen は産生分泌され得る。一方 progesterone は、Ova が存在する方がその分泌が少なくなることを示唆している。

## 6 卵胞期の triamcinolone acetonide 投与の卵胞発育への影響：とくに luteinized unruptured follicle との関連について

東京都立母子保健院産婦人科 小山 嵩夫、安村 鉄雄、寿田 鳳輔  
東京医科歯科大学産婦人科 鈴木 明、矢追 良正、齋藤 幹

Triamcinolone acetonide (TA: Kenacort A) は主として内科領域で、喘息、肝炎、ネフローゼなどの治療に広く使用されており、その際、生理不順などの理由で、婦人科に診療を依頼されてくることも多い。以前我々は、TA 投与が卵胞発育、排卵に大きな影響を与えることを発表したが、今回は最も影響が大きいと思われる卵胞期初期に TA 10 mg、25 mg、40 mg を各々 / 回筋注することにより、その卵胞発育への影響を検討した。以前、内科での steroid 剤などの投与により、生理不順などで婦人科を受診し、現在は BBT 上正常月経周期をもっていると思われる婦人 / 例を対象とした。月経周期上 day 2 - day 4 の間に TA 10 mg (3 例)、25 mg (3 例)、40 mg (5 例) を / 回筋注し、以後次回月経迄 / - 4 日間隔、および症例によってはそれ以後の周期も必要に応じて採血を行ない、血中 LH、FSH、 $E_2$ 、Progesterone を RIA にて測定した。なお喘息の治療で以前 TA 投与を受けていた 3 例は、育児を希望していたので、不妊症検査をかねて、TA 投与周期 (10 mg : 2 例、40 mg : 1 例) の BBT 上の高温期又は周期の後半に、caldoscope による観察も実施した。TA 10 mg 投与により、3 例中 / 例は正常 BBT pattern、2 例は short luteal phase 型であり、血中 progesterone レベルからは 3 例とも黄体機能不全が推察された。TA 25 mg 及び 40 mg 投与では全例とも投与周期は短くなり、排卵は block された。TA 10 mg 投与において、caldoscope を正常 BBT 型及び short luteal phase 型各々 / 例ずつにおいて、高温相に入ってから 4 - 6 日目に行なったが、両者とも stigma を確認できず、luteinized unruptured follicle の状態であった。TA 40 mg 投与 / 例においては、Stigma 及び黄体らしき所見は何もみられなかった。以上から TA の投与量の差による影響の違いのほか、二相性の BBT でも排卵のない例が存在すること、及び黄体機能不全の原因の / つとして卵胞発育不全が重要であることが判明した。

## 7 排卵酵素としてのヒト卵巣中 collagen 分解酵素 — 特に vertebrate collagenase 活性について —

京都大学医学部婦人科学産科学教室, 同病理学教室\*  
矢島康雄, 福本学\*, 岡村均,  
生田直行, 黄慶輝, 西村敏雄

排卵時卵胞頂部の離開機序に関与していると考えられる卵巣中のいわゆる排卵酵素については, 近年蛋白融解酵素活性を中心にして研究業績が発表されている。なかでも collagenolytic に作用する酵素については, 中性域および酸性域に至適 pH を示す 2 種類の酵素活性が報告されている。

今回我々は, 中性域に活性を示す酵素を合成基質 N-CBZ-GPGGPA, 合成基質 DNP-peptide および幼若ラットより抽出した<sup>14</sup>C-labelled collagen を基質とする 3 種類の測定法で, 酸性域に活性を示す酵素を合成基質 BANA を基質とする方法で, ヒト卵巣組織 homogenate の遠沈後上清を酵素源として測定した。

その結果,<sup>14</sup>C-labelled collagen を反応基質とした実験によって, ヒト卵巣組織中には確かに native collagen を分解する酵素活性, すなわち vertebrate collagenase 活性が存在することを確認した。同時に中性域において至適 pH を示す合成基質 N-CBZ-GPGGPA 分解酵素活性および合成基質 DNP-peptide 分解酵素活性をも測定し, これらがヒト卵巣組織 homogenate によって分解されることをも観察した。さらにこれら 2 種の合成基質を分解する酵素活性を vertebrate collagenase 活性と比較検討し, DNP-peptide 分解酵素活性との間には 0.59 の相関係数を得たが, GPGGPA 分解酵素活性との間では 0.29 の相関係数しか得られなかった。ゆえに DNP-peptide 分解酵素活性はある程度 vertebrate collagenase 活性を反映しているが, GPGGPA 分解酵素活性については, 相関係数が小であるだけでは無く, 卵胞発育過程における変動の相違や黄体における活性の相違なども考え併せて, vertebrate collagenase 活性を反映したものとは考えられないという結論に達した。合成基質 BANA 分解酵素活性もやはりヒト卵巣中に存在したが, 至適 pH は酸性域にあった。

また, ヒト卵胞を顆粒膜細胞層, それ以外の卵胞頂部および基底部の 3 部分に分けて, それぞれに各酵素を測定した結果, その酵素活性の存在と dynamic な変動を観察し, 超微形態学的観察の結果をも考慮して, これらが排卵酵素として働らくことを確信した。

独創点(1)ヒト卵巣中の vertebrate collagenase 活性を native collagen を使用して初めて証明した。(2)ヒト卵胞における排卵酵素には vertebrate collagenase および BANA 分解酵素以外の中性域活性の peptidase の存在を示唆した。

## 8 ウズラ卵胞膜の引張り強度に及ぼす蛋白分解酵素並びにアスコルビン酸の影響

日本大学農獣医学部  
中條誠一, 佐藤嘉兵, 藤間雅幸

鳥類における排卵の機序を, 卵胞膜のレベルで明らかにせんとする演者等の研究の一環である。卵胞膜の開裂が結合組織の生理的崩壊によるものという観点から, 蛋白分解酵素及びアスコルビン酸が卵胞膜の結合性に如何なる影響を与えるかを, ウズラ卵胞膜片の引張り強度に対する *in vitro* での効果から明らかにしようとした。

4~8ヶ月令の雌日本ウズラの中から, 規則正しい 5 連産以上と 1 日の休産を示すものを選び, 14 時間照明, 10 時間暗黒の条件下で飼育した。放卵時刻から次の排卵時刻を推定し, その 8 時間前に屠殺して最大卵胞を取った。卵胞は柄部を切開して卵胞膜をひろげ, 卵黄とビテリン膜を取り除いた後, スチグマ部分から 2 枚の卵胞膜片を切り取り, 一片は対照群に, 他の一片は実験群に用いた。実験群の膜片は, Pronase (P), Nagarse (N), Collagenase (C), Trypsin (T) の各蛋白分解酵素, Hyaluronidase (H) 又はアスコルビン酸 (AA) を添加した培養液中で 39°C, 3 時間の培養を行った。培養後の膜片は, 張力測定器を用いて, 長さを 40% 引き伸ばし, その時の張力を以って引張り強度とした。

蛋白分解酵素添加の各群は添加量が極めて微量 (0.001%) であったが, 膜片の引張り強度は著しい減少を示した。その中でも非特異性の P 及び N は, T や C に比べて効果の大きい傾向がみられた。H 添加は, 添加量が多い (0.1%) にも拘らず対照に比して有意な強度の減少を示さなかった。AA は極めて強い引張り強度減少効果を示したが, pH 値を下げた培養液のみでもこの効果が示されることから, AA 添加の影響は両者の総合効果と考えられた。以上, この研究の条件下で各蛋白分解酵素及び AA はウズラ卵胞膜の著しい弱化をもたらすことが示され, これまでの研究結果と併せ考察し, 鳥類の卵胞開裂に対する蛋白分解酵素の関与を強く示唆するものと考えられた。

## 9 多嚢胞卵巣における androgen 過剰産生部位

京都大学医学部婦人科学産科学教室

新居延健二, 森 崇英, 麻生 武志,  
藤田 泰彦, 西村 敏雄

〔目的〕多嚢胞卵巣 (PCO) 症候群は, 卵巣性 androgen (A) 過剰産生を本態とするが, 卵巣内産生部位は間質と考えられてきた。わたくしどもはこれまで, 内荏膜細胞主体の生理的閉鎖卵胞はA優位の生合成機能をもつこと, 本症卵巣では荏膜過剰 hyperthecosis を伴なう病的閉鎖卵胞の出現が特徴的であることを報告してきた。そこで本研究ではかかる閉鎖卵胞がA過剰産生源となっている可能性を検討した。

〔方法〕5例のPCO患者から卵巣楔状切除片を得, 最大径の卵胞と間質を実体顕微鏡下に分別摘出し, そのスライスに acetate- $^{14}\text{C}$  と37°C 3時間インキュベートし, 8種の性ステロイドへの取り込みを, reverse isotope dilution 法と再結晶法にて分析同定した。組織片の一部は組織学的検索に供した。

〔成績〕各閉鎖卵胞は程度の差はあっても荏膜過剰像と顆粒膜細胞層の変性像を示したが, 生合成の質的機能を $^{14}\text{C}$ の取り込みからみる限り, androstendione (ASD) が唯一の主要産生ステロイドであり, 全取り込みの51~88%をしめ, ASD, testosterone (Test), dehydroepiandrosterone (DHA) 3分画では69~93%と著しいA優位のパターンであった。なお間質についても同様であった。一方 estrogen 生合成は僅少であったが (0.6~14.6%) 顆粒膜細胞の残存程度と平行した。またA 3分画への総取り込みで量的機能を比較すると, 閉鎖卵胞ではその荏膜過剰の程度に応じて高く, 間質では同じ卵巣内卵胞の1/17以下ときわめて低かった。以上によりPCOのA産生には, 間質よりも病的閉鎖卵胞が意義があり, その産生活性は荏膜過剰の程度と相関すると結論された。

## 10 卵胞発育とFSH, LH レセプター:

Surface Binding Autoradiography による研究

和歌山医科大学産科婦人科学教室

島 和生, 佐々木 謙司, 仲野 良介  
和歌山医科大学第二解剖学教室 平岡 純一, 藤江 君夫

〔目的〕ブタ卵巣におけるFSH, LHレセプターにつき, surface binding autoradiography により *in vitro* において形態学的に変化を検討した。

〔方法〕h-FSH (Calbiochem. Inc.) は lactoperoxidase 法によりヨウ素化し, その specific activity は40~70  $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$  であった。ブタ卵巣を Dry Ice-ethanol bath 中で quick frozen し,  $-20^\circ\text{C}$  にて cryostat で 10  $\mu\text{m}$  の tissue slices とし, glass slide 上で  $^{125}\text{I}$ -hFSH,  $^{125}\text{I}$ -hLH (2.5  $\times 10^5$  cpm/ $\mu\text{g}$ ) と37°C, 1時間 incubate し, PBS (pH7.6), distilled water にてそれぞれ洗浄し乾燥後 Kodak NTB-3 nuclear track emulsion に浸し, 4°C, 10日間放置し現像した。過剰のHMG, HCGの添加により  $^{125}\text{I}$ -hFSH,  $^{125}\text{I}$ -hLH の binding が阻止されるかにより, その specific な binding の有無を検討した。

〔成績〕 $^{125}\text{I}$ -FSH の binding は卵胞の顆粒膜細胞に強く, 荏膜細胞層でも認められる傾向にあった。とくに顆粒膜細胞においては, その周辺部により強い binding がみられた。卵胞の発育過程においての差異をみると, 小卵胞では顆粒膜細胞に強く bind し, また荏膜細胞層においても比較的強い binding がみられた。大卵胞では顆粒膜細胞および荏膜細胞層への binding は小卵胞に比して一般的に弱い傾向がみられた。 $^{125}\text{I}$ -LH の binding は荏膜細胞層で強く, 卵胞の顆粒膜細胞では弱い binding 傾向を認めた。小卵胞では顆粒膜細胞にごくわずかししか bind しなかった。また小卵胞の荏膜細胞層における  $^{125}\text{I}$ -LH の binding は大卵胞の荏膜細胞層に比しやや弱い傾向にあった。大卵胞では荏膜細胞層に  $^{125}\text{I}$ -LH の強い binding を認めたが, 顆粒膜細胞にはごくわずかししか binding が認められなかった。しかし顆粒膜細胞における  $^{125}\text{I}$ -LH の binding は小卵胞に比し大卵胞ではやや強い傾向がみられた。

〔結論〕surface binding autoradiography によりブタ卵胞におけるFSH, LHの specific なレセプターの局在が立証された。また, FSH, LHレセプターの変化は卵胞発育と密接に関連していることが推測された。

## 11 卵胞刺激ホルモン (FSH) の作用と 内因性エストロゲン：計量形態学的解析

和歌山医科大学産科婦人科学教室  
中山 崇, 岩尾 京, 仲野 良介

古くからゴナドトロピン作用の mediator として内因性エストロゲンが卵胞顆粒膜細胞に重要な役割を演じていることが示唆されてきた。そこで、内因性エストロゲンを chemical antiestrogen で抑制すると顆粒膜細胞にどのような変化が生じるかを検索するために実験を行った。

下垂体摘除後 4 日目の幼若雌 Sprague-Dawley ラットの皮下に NIH-FSH-S12 50  $\mu\text{g}/\text{day}$  と clomiphene citrate 1 mg/day の注射を行い、5 日目に断頭屠殺を行った。また、 $^3\text{H}$ -thymidine の 2  $\mu\text{Ci}/\text{g}$  b.w を腹腔内に投与後 60 分の顆粒膜細胞への取り込みについて autoradiography にて検索を行った。卵胞は莢膜細胞層の有無により第 1 次 + 第 2 次卵胞 (P+S) 群と第 3 次 + 成熟卵胞 (T+G) 群に分けた。

卵巣 1 個あたりの発育卵胞数について、ゴマ油単独投与群と clomiphene 単独投与群との間に有意差は認められなかったが、FSH と clomiphene 同時投与群と FSH 単独投与群を比較すると (P+S) 群と (T+G) 群で有意な抑制が認められた ( $P < 0.01$ )。次に各群について、卵巣 1 個あたりの顆粒膜細胞数とラベルされた顆粒膜細胞数の回帰分析を行うと、各群とも有意な相関関係にあった ( $P < 0.001$ )。また、回帰係数を比較すると、ゴマ油単独投与群と clomiphene 単独投与群は (P+S) 群では有意な差があり ( $P < 0.05$ )、(T+G) 群では有意差は認められなかった。FSH 単独投与群と FSH と clomiphene 同時投与群は (P+S) 群、(T+G) 群とも有意差が認められた。 ( $P < 0.001$ )。

clomiphene には顆粒膜細胞に対してエストロゲン作用と抗エストロゲン作用を有するが、内因性エストロゲンの存在下では抗エストロゲン作用を発揮することが明らかとなった。ゴナドトロピンの mediator としての内因性エストロゲンの顆粒膜細胞に対する作用を clomiphene で抑制すると顆粒膜細胞の増殖は抑制され、内因性エストロゲンの抑制実験からも顆粒膜細胞に対して内因性エストロゲンが増殖作用を有することが推測された。

## 12 Gonadotropin resistant ovary syndrome に対する Kaufmann 療法および HMG 大量療法について

九州大学温泉治療学研究所産婦人科  
宇津宮隆史, 門田 徹  
片桐英彦 (福岡赤十字病院産婦人科)

以前われわれは高 Gonadotropin 性第 II 度無月経症に対する Kaufmann 療法 (K 療法) の効果について報告し、その際、K 療法後、自然に血中 estradiol 値 ( $E_2$  値) が上昇した例を報告した。今回、高 Gonadotropin 性第 II 度無月経症について、K 療法および HMG 療法を行い、3 例に BBT の高温相化、血中 progesterone 値 (P 値) の上昇を認めたので報告する。対象の 1 例 (症例 1) は原発性無月経症、2 例 (症例 2, 3) は続発性無月経症で、いずれも第 II 度無月経症であり、外見上、異常なかった。初診時、症例 1 の血中 LH 値 127 mIU/ml, FSH 値 233 mIU/ml,  $E_2$  値 494 pg/ml で、症例 2 は LH 147, FSH 142,  $E_2$  385, 症例 3 は LH 174, FSH 154,  $E_2$  216 であった。LH-RH test では、症例 1 の FSH 値が正常卵胞期婦人に比べ、やや高値を示すほかはすべて閉経期婦人のレベルに達していた。腹腔鏡検査では 3 例とも atrophic ovary を示した。症例 1, 2 では一部に表面平滑な部分がみられた。以上の 3 例に対し、K 療法に続き HMG 投与を行った。症例 1 では 3 週期目に血中  $E_2$  値は 140~160 pg/ml まで上昇したが排卵には至らず、次に HMG 4 V~6 V/日の漸増投与法で  $E_2$  値 2612 pg/ml まで上昇し、P 値も 87 ng/ml となり、次週期は  $E_2$  値 2933 pg/ml, P 値 144 ng/ml に上昇した。症例 2 は K 療法を 3 週期行い、HMG 5 V/日 投与を行うと BBT の高温相化、血中  $E_2$  301 pg/ml, P 値 244 ng/ml と上昇を認めた。症例 3 では K 療法および HMG 投与を数週期行った後、HMG 5 V/日  $\times$  7 日間投与で  $E_2$  値 791 pg/ml まで上昇し、BBT も高温相へ移行した。この例はその後自然月経をきたすようになった。以上の例は 1967 年 Ruhsen らのいう "gonadotropin resistant ovary syndrome" にあたると考えられる。また、Richard らは垂摘ラットを estrogen で前処置すると FSH, LH の卵巣へのとり込みが増加するとのべている。

以上のことから高 Gonadotropin 性第 II 度無月経症のなかにも K 療法後の HMG 療法に反応する例があると考えられる。

## 13 過剰排卵の防止に関する実験的研究、とくに ゴナドトロピン持続投与の試み

慶大医・産婦  
北井啓勝、大庭三紀子、鈴木秋悦、  
飯塚理八

HMG、hCGなどのゴナドトロピンによる排卵誘発の優れた効果が報告されているが、一方、過剰排卵による多胎妊娠または卵巣過剰刺激症候群などの副作用が認められている。その予知法としては尿中および血中のエストロゲン値が指標とされているが、われわれはゴナドトロピンの投与方法にも問題があることを想定して、この基礎実験を行った。すなわち下垂体適出ラットを用いて、経静脈的にゴナドトロピンを持続投与し、排卵数および卵胞の動態について検討した。

Sprague-Dawley系雌ラットで、発情期の翌日に下垂体を摘出、同時に外頸静脈にカテーテルを留置した。PMSを後述のごとく投与後、hCGを術後54時間目に30単位、腹腔内投与し、78時間後に開腹して卵管内卵の数と成熟分裂の状態について検討した。

PMS 3.2.5単位、1回投与では排卵数は3.0.2個/匹で過剰排卵となった。PMS 1.0、または5.0単位/日を術後より78時間持続投与すると排卵数はそれぞれ、0、1.3個/匹で、後者はすべて変性卵であった。5.0単位/日の54時間投与群では、1.1個/匹の排卵がみとめられたが、すべて変性卵であった。投与期間30時間とし、PMSを3.0単位/日、5.0単位/日で投与すると1.6.0と2.9.8個/匹の排卵がみられ、そのほとんどが第二減数分裂中期にあった。hCG無投与群では、PMS 5.0単位/日で30時間および78時間投与した例にいずれも9.3個/匹卵管内卵がみられたが、いずれも変性卵であった。この群の卵巣には、排卵しないままに黄体化した卵胞がみとめられた。

以上の結果より、PMSを30時間持続投与することにより、過剰排卵を防止する可能性が示唆された。

PMSを長期に投与した場合には正常な排卵はみられなかったが、その理由として、未排卵卵胞の黄体化が関与すると考えられる。多胎妊娠の防止という観点から、さらに引続き基礎実験をつづけたいと思う。

## 14 卵胞期初期および中期におけるHCG 投与のヒト性周期に与える影響 —特に排卵抑制効果について—

\* 佼成病院 産婦人科, \*\* 慈恵医大 産婦人科学教室  
\* 今川信行,\* 劉 福勝,\* 木村英三,\* 庄司 誠,  
\* 小幡 功,\*\* 蜂屋祥一

〔目的および研究方法〕

排卵障害の成因は、間脳-下垂体-卵巣系の何れかの部位の障害によって惹起されると考えられているが、その詳細については不明の点が多い。特に、一部の第1度無月経症、散発性無排卵症には、正常排卵周期における卵胞期後期の末梢estrogen値と同様の値を示すにもかかわらず、排卵に到らない症例が存在することは、ゴナドトロピンの分泌動態の異常に起因する排卵障害の存在する可能性を示唆するものと思われた。

今回我々は、正常排卵周期を確認し得た8人のボランティアの協力を得て、月経周期第7日目、および10日目にHCG 5000 IUの筋注を行ない、人工的にゴナドトロピンの不均衡状態を引きおこし、その影響をBBT、および末梢LH、FSH、estradiol-17 $\beta$ 、progesterone、testosterone、17-hydroxyprogesterone値の動態より検索した。

〔結果〕

(1) 8例中7例は、HCG投与により、BBTは一相性を呈し、排卵の抑制を認めた。

(2) HCG投与を行なった月経周期日は、HCG投与前に比べ、やや短縮傾向を示した。

(3) HCG投与後、estradiol-17 $\beta$ 値は150 pg/ml~300 pg/mlと明らかな上昇を示したが、progesterone値は1.0 ng/ml~1.5 ng/mlと低値にとどまり、上昇傾向は認められなかった。

(4) HCG投与を施行した周期後、全ての婦人は、正常排卵周期に復帰することが、BBT、末梢血中ホルモン動態より確認された。

〔考察〕

以上の結果より、卵胞期初期および中期にHCGを投与することにより、正常婦人の排卵を抑制し得ることが示唆された。また、この排卵抑制は可逆的なものであった。この事実、排卵障害の原因、治療を究明する意味から興味ある知見と思われた。



## 15 赤毛ザル (*Macaca mulatta*) における排卵誘発

川崎市立川崎病院, テキサス大学  
関 賢一, 福田俊子, 林 茂  
Bidy, C. A., Pauerstein, C. J.

今日、性腺刺激ホルモンを用いた過排卵処置は、生殖生理学領域の基礎実験に不可欠の手段であり、霊長類においても同様の方法で、高頻度の排卵誘発が可能とされている。多数のしかも同一 age の卵の採取は、受精、着床、胎児発育機構の解明などに非常に有益である。今回、確実な排卵誘発、および排卵時間の観察のため、アカゲザル (*Macaca mulatta*) に性腺刺激ホルモンを使用した。

7匹の成熟アカゲザルの膣スメア検査により、月経周期4日目より3日間連日 PMS 100 単位筋注、周期7日目より 200 単位に増量した。処置開始日より連日血清  $E_2$  値を測定した。数回の前処置により、 $E_2$  値は前値の2~3倍の急速な上昇 ( $> 250 \text{ pg/ml}$ ) がみられ、卵胞の成熟をうかがわせた。この  $E_2$  peak 日、7000 単位の HCG を筋注し、24時間後、PG  $E_1$  5mg を筋注した。HCG を注射後、36~48時間より、6~12時間間隔で腹腔鏡観察を行い、排卵点を確認した。

排卵は、HCG 注射後36時間ですでに観察され、72~84時間後まで続行した。すべての例で2個以上の排卵点が観察された。動物により開腹後卵管の flush を行い、また、切除卵管の flush により卵の採取をこころみた。顆粒膜細胞は全 flush 例で確認され、卵採取率は 20.7% (6/29) であった。2卵は、周囲に卵丘細胞を欠き、1卵は、Germinal Vesicle Stage 卵であった。排卵は月経周期10~13日目にて起り、実験周期(21.8日)は正常月経周期(33.0日)に比し、黄体期の短縮がみられた。

## 16 HMG-hCG 療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰 —全国集計による1367例の成績—

大阪大, 東北大, 東大分院, 産婦人科  
倉智敬一, 鈴木雅洲, 小林拓郎

(目的)

近年 HMG-hCG 療法の普及に伴ないその優れた排卵・妊娠効果とともに副作用の発生が注目されている。今回全国的な規模で共同研究を行ない HMG-hCG 療法の成績を集計し、我が国における実状を分析検討した。

(対象および方法)

全国の大学付属病院を主とする 33 病院において昭和 50 年 1 月から昭和 53 年 12 月までの 4 年間に HMG (Humegon)-hCG 療法を受けた 1367 例の婦人の 3996 周期を対象とした。月経異常の種類別に、排卵率、妊娠率、過剰反応発生率、多胎妊娠率、妊娠の転帰および新生児奇形の発生率などを算出した。

(成績)

全体の排卵率は症例別で 72.2%、周期別で 62.5% と高率であり、妊娠は症例別で 33.6%、周期別で 14.3% に成立した。卵巣過剰刺激症候群の発生率は症例別で 9.6%、周期別で 5.0% であり、第 1 度無月経例に発生率が高かった。多胎妊娠は 317 妊娠中 64 妊娠に認められその率は 20.2% であり、そのうち双胎が 62.5% と最も多く、3胎が 21.9%、4胎が 7.8%、5胎が 6.2%、6胎が 1.6% であった。流産は単胎妊娠の 16.2% に発生したが、多胎妊娠が流産に終る率は 25.0% と明らかに高頻度であった。421 例の胎児・新生児中 9 例 (2.1%) に奇形が認められ、その内訳は大奇形が 0.9%、小奇形が 1.2% であり、特定の奇形が多発する傾向はみられなかった。

(まとめ)

本療法は対象を第 2 度無月経を含む重症無排卵例に限っているにもかかわらず高い排卵・妊娠率が得られることが示された。しかし多胎率が約 20% と高く、多胎妊娠は流産に終る率が高いので、生児を得るためには多胎妊娠の予防が大切であることが分った。新生児の奇形発生率は 2.1% であり、自然妊娠例のそれと殆んど変らなかった。

## 17 Clomid 妊娠例の分娩時胎児心拍数図について

北里大学医学部産婦人科  
内野直樹・馬嶋恒雄・中居光生  
西島正博・新井正夫・長内国臣

## 1. 目的

妊娠成立に障害のある妊孕性の低い患者はたとえ妊娠の成立後も流産率の高いことは衆知のごとくであり、同様に分娩時にも何らかの障害の出現することは充分予想できる。

今回は胎児心拍数図によりその障害の有無、程度を知ることがを目的とした。

## 2. 方法

対象は主に卵巣・内分泌因子に起因する不妊症患者で重篤な合併症がなく満期分娩に至ったClomid 妊娠22例と、同様の年令で結婚後まもなく妊娠した正常例32例である。胎児心拍数図は全例児頭電極を用いた。内測法により児娩出まで記録し、基準心拍数、baseline variability、Acceleration、早発性徐脈、変動性徐脈、遅発性徐脈について検討した。

## 3. 成績

正常群では、Acceleration の増加が多く認められるのに比べ、Clomid 妊娠群では変動性徐脈、遅発性徐脈出現頻度の増加とAccelerationの減少傾向がみられた。分娩遷延、胎児仮死で帝王切開への移行例もみられ、卵巣・内分泌因子に基づく妊孕力の低い患者は妊娠成立過程のみならず、妊娠完了過程である分娩時にも障害のあることが示唆された。

## 18 排卵誘発にて妊娠成功例の予後について

新潟大学産婦人科教室  
石黒隆雄・佐藤芳昭  
竹内正七

近年、生殖生理学、内分泌学の進歩によりいくつかの排卵誘発剤が臨床応用できるようになり従来妊娠が困難であると考えられていた重症無排卵婦人でも挙児の希望がかなえられるようになった。そこで今回我々は昭和47年～昭和55年5月まで当科内分外来を訪れ排卵誘発の結果、妊娠に成功した142名の予後につき報告する。

妊娠成功例は、142症例151周期であり、年令は22才～36才までで平均26.8才であった。初妊は97名で経妊は39名であり、そのうち17名が経産であった。第1度無月経は47症例50周期、第2度無月経は20症例21周期、無排卵周期症では53症例56周期、黄体機能不全は15症例18周期であり、重症例の第2度無月経が13.9%で、82.1%が軽症例であった。排卵誘発の内訳は、sexovid 8周期、clomid 83周期、HCG 27周期、HMG 12周期、卵巣楔状切除術後4周期、CB-154療法11周期、kaufmann療法後4周期、自然妊娠21周期、その他4周期であり、特にclomidは妊娠例の55%を占め軽症例に多く認められた。妊娠予後判明している127症例137周期のうち、分娩例93周期(このうち早産6周期)、妊娠継続中14周期で、自然流産23周期あり、流産率は16.1%とやや高率であった。(sexovid 3例50%、clomid 12例16.4%、HCG 4例18.2%、HMG 2例8.7%、自然妊娠 2例12.1%、CB-154 1例9.1%)。又、流産時妊娠週数は平均11.4週であった。多胎妊娠は双胎のみであり、clomid 6症例、HMG 2症例で多胎妊娠率は6.3%で高率に認められた。児に奇形が認められた症例は4例であり、奇形率4.3%とやや高率であった。SFDは5例認められSFD発生率5.4%であり、対照との差はみられなかった。児の男女比は、46人対44人で差は認められなかった。

## 19

ヒト月経黄体中の Prostaglandins receptor の  
検討

札幌医科大学産婦人科

下谷保治, 佐藤卓広, 東口篤司, 遠藤俊明,

幡 洋, 田中昭一, 橋本正淑

〔目的〕 Prostaglandin (PG) が黄体機能調節作用を有していることは良く知られている。しかし PG が黄体に対して luteotropic に作用するのか luteolytic に作用するのかは一定の見解が得られていない。我々は PG の黄体への作用機序を解明する目的の一助として PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> および PGF<sub>2α</sub> の黄体各期での receptor について検討した。

〔方法〕 婦人科手術時に摘出した黄体を3倍量の 0.01 M Tris NaCl buffer (pH=7.4) で homogenize し, 150 × 9 10分間2回遠沈後, 上清をさらに 20.000 × 9 1時間遠沈し, 得られた Pellet を PG receptor を含む分画とした。これに <sup>3</sup>H-PC 10<sup>-11</sup> ~ 10<sup>-12</sup> Mol 加え 37 °C 1時間 incubate した。bound と free の分離は Hillipore filter 法で行った。

〔成績〕 PGE<sub>1</sub> には high affinity と low affinity の2つの binding site を有しており, 初期黄体で N<sub>1</sub> = 240 fmoles/μg protein, K<sub>a1</sub> = 35.8 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, N<sub>2</sub> = 420 fmoles/μg protein, K<sub>a2</sub> = 0.52 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup> 中期黄体で N<sub>1</sub> = 14~22 fmoles/μg protein, K<sub>a1</sub> = 7.2 ~ 23.4 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, N<sub>2</sub> = 85 ~ 210 fmoles/μg protein, K<sub>a2</sub> = 1.5~2.4 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, 末期黄体で N<sub>1</sub> = 20~30 fmoles/μg protein, K<sub>a1</sub> = 6.5~7.0 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, N<sub>2</sub> = 120~520 fmoles/μg protein, K<sub>a2</sub> = 0.15~0.73 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup> と黄体各期を通じ一定であった。PGE<sub>2</sub> receptor は1つの binding site を有し, 初期黄体で N = 105~157 fmoles/μg protein, K<sub>a</sub> = 2.0~3.3 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, 中期黄体で N = 190~196 fmoles/μg protein, K<sub>a</sub> = 2.8~2.9 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, 末期黄体で N = 162~190 fmoles/μg protein, K<sub>a</sub> = 8.3~12.0 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup> と結合部位数は中期黄体で高い傾向を示した。PGF<sub>2α</sub> は PGE<sub>1</sub> と同じく high affinity と low affinity の2つの binding sites を有しており, 初期黄体で N<sub>1</sub> = 25~47 fmoles/μg protein, K<sub>a1</sub> = 11.5~17.0 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, N<sub>2</sub> = 170~260 fmoles/μg protein, K<sub>a2</sub> = 0.58~0.77 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, 中期黄体で N<sub>1</sub> = 30~35 fmoles/μg protein, K<sub>a1</sub> = 16.0~20.0 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, N<sub>2</sub> = 185~280 fmoles/μg protein, K<sub>a2</sub> = 0.89~1.2 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, 末期黄体で N<sub>1</sub> = 38 fmoles/μg protein, K<sub>a1</sub> = 11.0 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup>, N<sub>2</sub> = 160 fmoles/μg protein, K<sub>a2</sub> = 0.75 × 10<sup>-11</sup> M<sup>-1</sup> であり, PGF<sub>2α</sub> の結合部位数, 親和定数は黄体各期を通じて一定であった。

## 20

## CB-154の黄体機能に及ぼす影響

長崎大学産婦人科学教室

河野前宣, 王志洪, 森崎正幸, 今道節夫  
今村定臣, 岡本純英, 石丸忠之, 山辺徹

〔目的〕 Bromocriptine (CB-154) の黄体機能におよぼす影響を検討した。〔方法〕 対象は、当科不妊外来患者のうち、明らかな排卵周期を有する19例の婦人である。各症例においてCB-154を投与しない周期(コントロール周期)とCB-154を月経開始2日目より着床期まで連日2.5mg投与する周期(投与周期)を設定し、各周期の卵胞期と黄体期に採血を行い、血中 prolactin, LH, FSH および progesterone をRIA にて測定した。また、同時に、子宮内膜の着床期日付診を行い postovulatory dating によるズレを算出した。〔結果〕 CB-154のBBTに及ぼす影響をみるとコントロール周期ではI型84.2%(%)およびII型15.8%(%)であり、一方投与周期では、I型84.2%(%)II型5.2%(%)、およびVI型10.5%(%)であった。各ホルモンの平均値をコントロール周期と投与周期について比較検討した結果、血中 prolactin 値は、コントロール周期の卵胞期では15.9 ± 7.6 ng/ml、黄体期では、24.0 ± 8.5 ng/ml であり投与周期のそれは、それぞれ10.6 ± 6.6 ng/ml および14.2 ± 8.8 ng/ml であり、CB-154投与により prolactin は明らかに抑制された。また、コントロール周期と投与周期のそれぞれの卵胞期における血中 LH と FSH 値を比較しても有意の変化は認められなかった。一方、黄体期では、投与周期の血中 LH と FSH ともに、コントロール周期よりも低値を示したが、推計学的には LH のみ有意差が認められた。血中 progesterone 値の変化については、コントロール周期の卵胞期と黄体期の値は、それぞれ 0.4 ± 0.2 ng/ml および 11.5 ± 5.8 ng/ml であり、投与周期のそれは、それぞれ、0.4 ± 0.1 ng/ml および 8.8 ± 2.0 ng/ml であり、投与周期の黄体期における progesterone 値は、コントロール周期のそれよりも低下していた。着床期日付診の結果では、コントロール周期と投与周期間に差は認められなかった。〔結論〕 CB-154の少量投与(1日2.5mg)で、prolactin の分泌は明らかに抑制され、gnadotropin や progesterone も低下する傾向にあるが、これらの変化は、少くとも黄体機能(内膜機能を含む)に大きな影響を与えるものではないと思われた。

## 21 黄体機能不全症治療としての黄体期クロミフェン投与療法

京都府立医科大学産婦人科学教室  
大野洋介, 玉舎輝彦, 岡田弘二  
日本パプテスト病院 卜部 宏

不妊症外来において従来黄体機能不全症に対しては主にhCG投与が施行され有効な成績をあげている。また黄体機能不全の病因として卵胞期におけるFSH分泌異常に基づくとの考えからクロミフェンを卵胞期に投与する方法も試みられている。我々はすでに本学会にて発表したようにウサギにおいて、黄体期にクロミフェンを常用投与量で投与するとウサギ黄体機能に対して促進的に働くことを明らかにした。そこで今回我々はヒト黄体機能不全症に対し黄体期にクロミフェンを投与し若干の知見を得たので報告する。

黄体機能不全症例に対しクロミフェン1日50mgをBBT上の推定排卵日の2~3日後より連日5日間又は10日間投与した。

クロミフェンの投与によりBBT上の高温層における平均温度の上昇、高温層期間の延長など黄体機能不全の改善がほとんどの症例に認められた。また子宮内膜日付診においてもBBT上に認められるような改善例も認めた症例もあった。さらに5例に妊娠の成立を認めた。副作用としては次周期の卵胞期の短縮が認められた。今後さらに症例を増し、血中プロゲステロン値、エストロゲン値および血中ゴナドトロピン値、プロラクチン値をも測定し検討する予定である。

## 22 黄体機能不全症および無排卵症における漢方療法の評価

東邦大学産婦人科学教室  
○ 武井成夫, 向井治文, 上山 護, 小島栄吉  
西田修二, 大村 剛, 平川 舜

〔目的〕 不妊と漢方療法のうち、とくに黄体機能不全症に本法が著効を示すことを既報したが、今回はさらに妊娠成立に至った症例の追加によりその有用性が再確認されたので、第1度無月経からの妊娠例を含めて報告する。

〔対象〕 昭和54年1月より55年5月まで、他に不妊因子の存在しない黄体機能不全症および無排卵症を対象に、ツムラ当帰芍薬散(当帰と略)、桂枝茯苓丸(桂枝と略)を投与し妊娠の成立した38例(黄体機能不全症32例, 第1度無月経6例)をretrospectiveに検討した。

〔方法〕 不妊期間, BBTの分類(松本), 内分泌機能検査: 卵胞期(Day10)に血中E<sub>2</sub>, Mid-stageにLH, FSH基礎分泌値, LH-RHテスト, 黄体期(着床期)に血中progesterone, testosterone, PRLをRIAにて測定。投与方法: 当帰単独, 当帰+clomid(+HCG), 桂枝+clomid(+HCG)。

〔成績〕 I. 黄体機能不全症: 不妊期間: 原発不妊 $4.3 \pm 1.4$ 年(20)(以下( )内は例数を示す), 続発不妊 $3.0 \pm 1.2$ 年(12)。BBT(松本分類); II~III型(4), III型(13), III~IV型(9), IV型(4), IV~V型(2)。内分泌機能検査: E<sub>2</sub>,  $245.3 \pm 75.6$  pg/ml (19), prog.  $12.9 \pm 2.8$  ng/ml (17)。LH基礎分泌値,  $36.1 \pm 7.5$  mIU/ml (23), FSH基礎分泌値,  $14.0 \pm 2.0$  mIU/ml (23)。LH-RHテスト, normo-good(12), hyper-goog(10)。PRL- $15.2 \pm 4.2$  ng/ml (14)。testosterone  $0.59 \pm 0.12$  ng/ml (13)。投与方法別妊娠例数: 当帰単独(16), 桂枝単独(5), 当帰+clomid(+HCG)(9), 桂枝+clomid(+HCG)(2)。投与第1周期での妊娠成立例(11), 2周期目(6), 32例中28例(87.5%)が投与開始より6周期以内に妊娠の成立をみた。II. 第1度無月経: 6例が妊娠したが, 同一項目で分析し供覧する。

## 23 黄体機能不全症の内分泌的検討および clomiphene 療法, clomiphene - HCG 療法について

近畿大学産婦人科

服部 浩, 吉田 威, 高島陽子, 鈴木宏志,  
野田起一郎

黄体機能不全症は, 不妊症, 不育症の原因の一つであるが, その病態については, 不明の点が多い。昨年我々は本学会において黄体機能不全症は, 卵胞後期の gonadotropin 値が, 低値を示す症例が約 50% を占め, また治療法として clomiphene 療法が有効である症例の多いことを示し, 黄体機能不全症の中には, 卵胞の発育と密接な関連のある症例があることを報告した。

今回我々は, 黄体機能不全症の基礎体温を九大の分類に従い 3 群 (II 型~IV 型) にわけ, 各群間に内分泌的な差異があるか否か, また clomiphene 療法および clomiphene - HCG 療法に対する有効率, 妊娠率等に差があるか否かを検討した。

卵胞後期における gonadotropin 値については, 各群の間に差は見い出せなかった。また卵胞後期における estradiol 値は, IV 型が他の群より低値を示し, 黄体期における progesterone 値は, III 群が他の群より低い傾向にあった。

clomiphene 療法に対する gonadotropin の反応性について検討すると, clomiphene 有効例は, 無効例に較らべ, clomiphene 使用前の gonadotropin 値は, 低値を示した。また逆に clomiphene 使用中の gonadotropin 値は, 有効例は無効例に比して有意に増加した。clomiphene 有効例は無効例に較らべ, clomiphene 使用中の卵胞後期の血中 estradiol 値および黄体期の血中 progesterone 値は, 有意に増加した。

II 型の clomiphene 療法に対する有効率は, 72%, 妊娠率 22%, III 型の有効率は 51%, 妊娠率 17%, IV 型の有効率は 62%, 妊娠率 31% であり, II 型と IV 型が III 型に較らべ, 有効率, 妊娠率とも良い成績を得た。

clomiphene 有効例のうち clomiphene 療法で妊娠しえなかった例, および無効例に clomiphene - HCG 療法を施行した。この結果, clomiphene 有効例では, 33 例中 2 例が妊娠に成功したが, clomiphene 無効例での妊娠はなかった。

## 24 HMG-HCG 療法による卵巣過剰刺激症候群の検討

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

高橋茂雄, 小林俊文, 名取道也, 中村幸雄,  
諸橋 侃, 飯塚理八

HMG-HCG 療法による排卵例および妊娠例の増加にともない, 卵巣過剰刺激症候群の発生も高頻度に認められている。我々は HMG-HCG 療法の妊娠例の検討につき, すでに本学会にて発表したが, 今回は最近 6 年間に慶大ホルモン外来で HMG-HCG 療法を施行した 205 例 (901 周期) のうち, 卵巣過剰刺激症候群発生例の検討を行った。

投与対象とした症例は, 第 I 度無月経 45 例, 第 II 度無月経 160 例であり, 排卵例は第 I 度無月経 40 例 (88.9%), 第 II 度無月経 97 例 (64.9%) のあわせて 137 例 (66.8%) であった。

卵巣過剰刺激症状に関しては, 超音波断層法などにより卵巣腫大の程度を中心とした分類を行ったが, 小驚卵大以上の卵巣腫大をしめた過剰刺激症候群の発生例は 43 例 (83 周期) あり, 投与例の 21.0%, 投与周期の 9.2%, 排卵周期では 15.0% であった。病型別の排卵周期に対する発生率は第 I 度無月経で 17.4% (38 周期), 第 II 度無月経で 13.5% (45 周期) であった。PCO では 30% と有意に高い発生率を認めた。妊娠例については非妊娠例に比較して有意に高い発生率をしめし卵巣腫大の程度も比較的重いものが多かった。また同一症例での卵巣過剰症候群発生周期と非発生周期での HMG 投与量の比較を行ったが, 両者の間に有意の差は認められなかった。一方卵巣過剰刺激症候群発生周期では HMG より HCG への切り換え時の血中  $E_2$  値は高値をしめすものが多かった。

なお従来我々は卵胞成熟の指標として, 頸管粘液および陰細胞診での eosinophilic index を中心として用いてきたが, 新たに卵胞計測用の電子式高速走査超音波診断装置を試作し, HMG 投与期間における卵胞の経日的変化の観察とその計測を試みている。

## 25

卵巢過剰刺激症候群の発生機序に  
関する基礎的検討 - 第一報 -

秋田大学医学部産科婦人科学講座  
福島 峰子 鈴木 美千子 真木 正博

目的：HMG-hCG療法を行う際、最も注意を要する副作用に ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) がある。これは卵巣腫大と共に腹水さらに胸水貯留をひきおこす。これらの発生機序として高エストロゲンによる毛細血管透過性亢進説、過剰刺激された卵巣から毛細血管透過性亢進作用物質がでるといふ説などがあるが反論もある。そこで今回1975年から1980年までの本症候群発症5例について内分泌学的、血液学的検討を行なった。

結果：内分泌学的検討では全例高ステロイド状態にあり、血中ステロイドを測定した2例では  $E_1$  3148 ng/ml,  $E_2$  3110 ng/ml, progesterone 102 ng/ml, testosterone 400 ng/dl,  $E_1$  9082 ng/ml,  $E_2$  5518 ng/ml, progesterone 156 ng/ml, testosterone 80 ng/dl と高値を示した。また prolactin が異常高値を示した。この prolactin は入院治療後他のホルモン値が尚高値にもかかわらず臨床症状の軽快と共に早期に正常化した。(84 ng/ml → 11 ng/ml) 治療に低抗した症例では入院時と同じ100 ng/ml程度の高値を続けた。血液学的には全例Hbの増加Ht値の上昇など血液濃縮現象を示した。血小板凝集能の低下が1例にみられたが他は正常であった。

これらのことは prolactin が OHSS 発症に何らかんか関与していることを示唆し、しかも prolactin のもっている水分と Na の貯留作用、浸透圧調節作用を考え合わせると興味深い。本症候群発生機序に考察を加えたい。

## 26

超音波断層法を利用した卵胞発育検査

東大産婦人科  
河合康夫, 原 量宏, 岡井 崇, 尾崎 文  
箕浦茂樹, 椋棒正昌, 佐藤和雄, 坂元正一

(1)目的：卵胞の発育状態及び排卵の有無を知ることは、不妊症治療において重要である。今回超音波断層法にて、正常性周期および排卵誘発例の卵胞発育過程とホルモン動態との相関及びBBTとの関係を観察した。(2)方法：正常月経周期の女性40例、clomid投与例20例、hMG-hCG投与例20例に、月経6日目より連日あるいは隔日に、real time scanner ME (National)を用いて卵胞を描写し、卵胞内腔の長径を測定し、全身血中のLH, Progesterone, Estradiol- $17\beta$  ( $E_2$ )をRIAにて測定した。BBTは松本の分類により分類した。(3)成績：scannerの解像力は2mmであったが、卵胞としては5mm以上のものを確認出来た。正常月経周期においては、卵胞は排卵前4~5日前より卵胞として描写可能であり、排卵直前の卵胞の直径は $21.2 \pm 4.4$  mm (mean  $\pm$  SD)であった。BBT松本分類I型では、LH値からの推定排卵日と、超音波からみた卵胞破裂日とはほとんど一致したが、BBT II, III, IV型を示すものは、LH値からの推定排卵日より2~3日遅れて卵胞破裂が起つた。clomid投与例では、2つ以上の卵胞発育を示すものが半数あった。hMG-hCG投与例では、個体の反応性によってそれぞれ異なる動きを示すものが多かった。正常周期例の卵胞発育( $x$  mm)と $E_2$  ( $y$  pg/ml)は、 $y = 13.7x - 46.6$ ,  $r^2 = 0.67$ で有意の相関( $P < 0.01$ )が見られた。頸管粘液産生不全が見られる症例に対する排卵日の推定に有用であった。正常周期例で1例、排卵誘発例で4例において、排卵前に卵胞破裂が起こらず、P値が上昇しても卵胞がさらに大きくなるいわゆる黄体化無排卵卵胞と思われる症例が見い出された。hMG-hCG投与例で早期にhyperstimulationを予知し、薬剤投与を調節しえた9例を経験した。(4)結論：超音波断層法は迅速かつ有用な卵巣機能診断法であることがわかった。

## 27 排卵および妊娠初期における卵巣の超音波所見

聖マリアンナ医科大学産婦人科  
石井明治, 本間寿彦, 佐賀正彦, 林 方也,  
浜田 宏

最近、超音波断層法による卵胞の消長、排卵の確認が試みられ2,3の報告があるが、さらに妊娠成立へと推移した症例の卵巣の状態についても観察し得るようになり、内診では見出し得ない変化の存在が推定される。我々はまず正常性周期女性20例、排卵誘発15例について卵胞の変化を検索し、ついで高温70日以上を示した妊娠成立30例について、その卵巣の状態を連続的に観察した。用いた超音波診断装置は、東芝製SAC-11A.5MHz, SAL-20A.3.5MHzである。

(1)正常性周期を示す症例では、BBTによる排卵期に直径1.3~2.8cmの卵胞と考えられる像が片側に認められ、BBT高温移行に伴ない消失する例が多い。

(2)排卵誘発例においては、薬剤投与後早期に卵胞腫大様像が認められる。BBTによる排卵期においては、正常性周期婦人と同様な卵胞像を呈するが、BBT高温移行後においても排卵期の如き卵胞様エコー像が60%以上に認められた。

(3)誘発剤投与後早期にみられるgonadotropin, estradiol上昇およびBBT高温相移行後これに加わる対照に比べたprogesteroneの高値が確認され、これら内分泌動態は、正常性周期と異なる排卵誘発例の超音波像と関連のあることが示唆される。

(4)妊娠成立初期においては、卵巣における2.0~3.0cm前後の卵胞様エコーおよび実質様エコーが高率に認められ、片側に多いが両側にみられる症例も存在した。

これらの所見は比較的高頻度にみられるが、妊娠10~12週にいたって超音波連続検査により消失することが多く、妊娠初期の生理的な卵巣における変化である可能性が考えられる。

以上、排卵および妊娠初期の卵巣について2,3の超音波像についての知見を得たが、今後症例を重ねて検討したい。

## 28 女性不妊に対する腹腔鏡検査の臨床的意義 最近5年間の統計的考察

大阪医科大学産科婦人科学教室  
後山尚久, 柳川泰彦, 奥田喜代司,  
杉本 修

女性不妊患者に対して、子宮卵管造影、子宮鏡とともに、腹腔鏡検査は重要な検査法の1つである。不妊症の原因追求、卵管通過性の有無の確認、HSGにより確認できない卵管遠位部の検索、また子宮内膜症による癒着の確認など、腹腔鏡検査の利用価値は高い。

昭和50年から昭和54年までの5年間に本学で腹腔鏡検査を実施した213例中、不妊症患者は約50%であつた。基礎体温、子宮卵管造影、精液検査などの基礎的諸検査に大きな異常を示さない症例に腹腔鏡検査を施行した結果、新たに子宮内膜症、内性器周囲癒着、その他の異常病変が確認された。その比率は原発性不妊症で75%、続発性不妊症で86%であつた。疾患別では原発性不妊症においては子宮内膜症が多く、続発性不妊症では内性器周囲癒着が多かつた。術前に診断のつかなかつたものの多くに腹腔鏡により、癒着が証明されたが、特にPeritubal、および、Adnexal adhesionsが多くみられた。

腹腔鏡検査を施行した症例の妊娠率は、原発性不妊症では16%、続発性不妊症では11%であつた。内性器周囲癒着例の妊娠率は、きわめて低く、腹腔鏡検査で特別の所見が認められなかつた症例の妊娠率が高いことがわかつた。

女性不妊患者の初診時には診断のつかない症例が多く、その後の検査により、排卵障害、黄体機能不全、その他の機能性障害に対しては、ホルモン療法などが行なわれている。それに対し、特別の機能性障害が証明されないか、あるいは機能性障害がきわめて軽度の症例に対し、腹腔鏡検査を実施することは大きな意義があると思われる。

## 29

不妊症における卵管因子並びに  
腹膜因子に対する腹腔鏡による検討

名古屋市立大学 医学部 産婦人科  
小池 皓 式, 大島 勉, 小川 統久  
三村 三喜男, 池内 政弘, 八神 喜昭

不妊症の原因に対し種々の検査並びに治療が行われ、その治療成績も改善されて来ているが、今なお不妊症の原因について不明な症例も多い。

不妊症患者のうち、その原因不明又は骨盤腔内の異常の有無を含めての検索の方法として、当科ではかねてより腹腔鏡を併用し、その有用性を認めている。

今回、最近5ヶ年間に於ける腹腔鏡施行例の不妊症症例について、卵管通気検査並びにHSGと共に、腹腔鏡所見を加えて、卵管の疎通性並びに骨盤腔内の癒着を中心として検討した所、若干の知見を得たので報告する。症例数は、原発性不妊症59例、続発性不妊症13例の合計72例である。そのうち、原発性不妊症のうちHSG上で、両側卵管通過性ありと診断した31症例の腹腔鏡所見では、異常所見のない症例は9例であり、他は、子宮内膜症3例、片側卵管の閉塞25% 更には3分の1に骨盤腔内に少なくとも片方の付属器を含む癒着等の異常所見を認めた。一方、上記31例の卵管通気検査所見は、スパスム型5例、癒着型1例、閉塞型2例であった。なお、HSG上にて、片方の卵管の通過しかない症例並びに両方卵管閉塞の症例等についても検討を加えた結果、HSG、卵管通気検査、腹腔鏡の所見に大きな差があることを知り得、不妊症患者に対する従来の一般検査法について再考の必要があろうと考えた。

## 30

## 内視鏡施行時の呼吸、循環動態 (Laparoscopy)

東邦大学産婦人科教室、同中央検査室\*  
中山茂樹, 油田啓一, 小島栄吉,  
西田修二, 平川 舜, 竹内光吉\*, 川田典子\*

Laparoscopy 施行に際し、骨盤腔内の観察および小手術操作を行う上に、十分な気腹が重要なポイントになる。しかし、加圧気腹の結果、横隔膜は挙上され、呼吸、循環障害の発想が予想される。かような条件下における呼吸循環動態を、アストラップ、UCGの変動を中心に、局所麻酔下に検討したので報告する。

(方法) 気腹ガスにはCO<sub>2</sub>を使用した。CO<sub>2</sub>注入速度は1ℓ/min, 注入量は3ℓとした。計測は①気腹開始前, ②気腹開始1分後, ③2分後, ④3分後, ⑤head down 後, ⑥Laparoscopy 施行中の6ポイントを選び、アストラップ、UCGの経時変化を検討した。当科不妊外来を受診し、心肺機能に異常なく、Laparoscopy を施行した8名を対象とした。

(成績) a) 1回心拍量: ①気腹前 464±6.5ml, ②気腹1分 38.0±3.7ml, ③気腹2分 38.3±6.2ml, ④気腹3分 37.6±6.3ml, ⑤head down 47.7±6.8ml ⑥Laparoscopy 中, 45.7±8.9ml  
b) 分時心拍量: ①4023±431ml ②3603±415ml ③3525±468ml, ④3310±506ml, ⑤3841±636ml ⑥3710±708ml  
c) PO<sub>2</sub>: ①101.8±7.6 ②113.5±6.5 ③113.4±8.7 ④112.6±13.7 ⑤102.9±6.5 ⑥100.5±9.2  
d) PCO<sub>2</sub>: ①34.6±2.2 ②33.2±2.8 ③32.9±2.2 ④31.8±2.1 ⑤33.6±3.4 ⑥34.6±2.7  
e) PH: ①7.39±0.02 ②7.41±0.02 ③7.41±0.02 ④7.42±0.02 ⑤7.40±0.03 ⑥7.38±0.03,

以上の成績より、加圧気腹の結果 venous return が低下し、心拍量を減少させたものと思われる。アストラップの変化は、注入ガス刺激による hyper ventilation の結果と考えられる。



## 31 パントテン酸欠乏ラットの辜丸機能

東邦大学医学部泌尿器科

村上憲彦, 川原昌巳, 森山堅重, 三浦一陽  
田島政晴, 中山孝一, 白井将文, 安藤 弘

パントテン酸はCoenzyme Aとして種々の酵素の補酵素として働くビタミン剤である。

今回我々は、東北大 木村修一教授に依頼し、パントテン酸欠乏ラットを作製、その辜丸機能について検討した。

## 1. 対 象

実験動物はウィスター系雄ラットを用いた。

コントロール群はパントテン酸 2 mg / 100 g diet. で飼育。パントテン酸欠乏群は、離乳直後からパントテン酸欠乏食で2W間飼育し、さらにパントテン酸拮抗剤であるL-パントテン酸を加えて2W間飼育した。

## 2. 方 法

Xe<sup>133</sup>を400  $\mu$ ci直接辜丸に注入し、そのクリアランスカーブから、辜丸の血流状態を観察するとともに、辜丸の組織学的検索を行った。

## 3. 結 果

Xe<sup>133</sup>による辜丸の血流量はコントロール群とパントテン酸欠乏群との間には、有意な差は認めなかった。辜丸組織はコントロール群に比し、精細管での造精機能障害が軽度認められたが、精細胞の著名な減少や、多核巨細胞の出現、基底膜の肥厚などは認められず、間質、特に血管系にも、ほとんど変化を認めなかった。

## 32 ラット Spermatid 細胞の cell-free 系における温度上昇に対する蛋白合成低下機構

帝京大学医学部産科婦人科学教室

中村正久, 加藤順三, 沖永荘一, 荒井 清

哺乳動物のコウ丸における精子形成は至適温度によって支配されていることはよく知られている。コウ丸を局部熱処理または体腔内への移転を行うと精子形成は妨げられ長時間の処理によって精子形成は停止してしまう。この時コウ丸内に生存する細胞はSpermatogonia, Sertoli cells, Leydig cellsである。このことは精子形成上後期に現われるspermatocytes, spermatidsが、より温度上昇に敏感であることを示している。そこで我々は精子形成の温度上昇による低下は少くとも蛋白合成の低下に由来すると考え、ラットのコウ丸よりspermatid細胞を分離しin vitro系で温度上昇に対する蛋白合成の低下機構を検討した。Spermatid細胞の蛋白合成は30~34℃では変化しないが、体内温度(37℃)により著しく低下し、この低下は細胞を37℃で短時間処理(10分間)することによっても顕著に現われた。この温度上昇による蛋白合成の低下はcell-free系でもみられる事から細胞内への物質の透過量の変化だけでは説明できない。そこで更に検討した結果、蛋白合成の低下はone round translation(peptide chainのinitiation, elongation, termination)の低下に帰因し、このone round translationの低下は少くとも[<sup>3</sup>H]Methionine-tRNA-40Sのinitiation complex形成量の低下によることがわかった。Testicular cellにおいてcell-free系の温度上昇に対する蛋白合成の低下はspermatidsがspermatocytesに比較してより著しいので、この事からラットコウ丸における精子形成上最も温度上昇に敏感な細胞はspermatidsで、温度上昇による精子形成の低下は少くとも蛋白合成におけるpeptide chain initiationの低下が一因であることがわかったので、このことについて報告する。

## 33

## ヒト分離精細管におけるテストステロンの代謝

横浜市立大学医学部泌尿器科  
 穂坂正彦, 木下裕三, 西村隆一, 高井修道

**目的:** テストステロン(T)が、精子形成の減数分裂に関与していることは、多くの動物実験により立証されている。しかし、他のアンドロゲン標的臓器のごとく、精細管においては、DHTがアンドロゲンの活性型であるのか、又は、精子形成にはTが直接作用し得るのかについては、現在なお不明である。そこで、分離精細管において、 $5\alpha$  reductase および、 $3\alpha$  hydroxysteroid dehydrogenase ( $3-HSD$ ) の存在の有無を検索した。

**方法:** 前立腺癌患者から得られた睾丸組織を材料とし、コラゲナーゼにより、精細管を分離した。この分離精細管とTとを補酵素の存在なしに、種々の条件下でインキュベーションした。

**結果:** インキュベーション時間 60分までに、TからDHTおよび $3\alpha$  androstanediolの生成は認められず、同じく、前駆物質(T)の量と生成物との関連においてもTは97%以上代謝されずに残存し、やはり $5\alpha$  reductase,  $3-HSD$ の、分離精細管内での活性は認められなかった。一方、温度の影響による代謝物の変動も合わせて検討したが、結果は上記と同様であった。

分離精細管でのTの代謝を、インキュベーション時間、温度、前駆物質(T)の量、とから検討したものであるが、他のアンドロゲン標的臓器、前立腺、副睾丸等とは異り、精細管内においては、DHTないし $3\alpha$ -androstanediolの生成は、Tからは認められず、精細管もアンドロゲン標的臓器の一つと定義すると、精細管においては、Tが直接作用し、精子形成を発現、維持するものと考えられた。

## 34

## 精子細胞とRNA及びタンパク合成速度と加温の効果

帝京大学医学部泌尿器科  
 石田克美・和久正良・真弓昌子

従来より、加温によつて精子細胞はそのタンパク合成能を低下させる事が知られており、この傾向は、精原細胞や精母細胞がほとんどを占める未熟な睾丸については認められない。又、成熟睾丸を加温する事により、組織学的にも著しい精子の脱落を認めており、加温によるタンパク合成の低下が結果的に精子の脱落現象を引き起こしたものと考えられる。加温によるこのタンパク合成能の阻害現象は、精子細胞に対して特異的であり、精母細胞、精原細胞、Leydig細胞、Sertoli細胞ではそのような現象は見られない。精子細胞の加温による特異的タンパク合成の低下は、タンパク合成系の低下によるものである事は解明されて来ているが、その系のどの段階がinhibitionを受けているのかは依然不明である。そこで今回我々は、タンパク合成系以前の段階、即ちRNA合成系が加温による影響をうけないか否かについて検討するため、BSSA密度勾配法により成熟マウス及びラット睾丸により分離した精子細胞を用いて、そのRNA合成とタンパク合成とをin vitroで測定したので、その結果を報告する。

## 35

## 健常医学生における精液所見とその季節的変動

昭和大 泌尿器科  
吉田英機 今村一男

健常医学生 126 例 (22~29 才) を対象とし、精液量、精子濃度、運動率などの精液所見について検討するとともに、9 例の精液を 1977 年 12 月から 1978 年 11 月までの一年間継続的に採取し、精液所見の季節的変動についての観察も行ったので報告する。

〔結果〕

1) 精液量は  $0.8 \sim 6.7 \text{ ml}$ 、平均  $3.0 \pm 0.9 \text{ ml}$  (mean  $\pm$  SD. 以下同様) 精子濃度は  $0 \sim 248 \times 10^6 / \text{ml}$  で、無精子症であった 1 例を除いた 125 例の平均は  $106 \pm 50 \times 10^6 / \text{ml}$  であった。精子濃度が  $10 \times 10^6 / \text{ml}$  以下の症例は無精子症の 1 例を含め 4 例 (3.2%) であった。

2) 9 例の精液所見の月別による変動についてみてみると、8 月は夏休みのため測定できなかったが、特に精子濃度は 4 月と 9 月に最も高く、6 月に最も低い傾向がみられ、推計学的にも 6 月の精子濃度は 4 月および 9 月と比較し有意に低下するという結果を得た。この変化を当時の東京における気象状況と比較してみると、降雨量の変化とははからずも一致する傾向がみられた。さらに 1977 年 12 月 ~ 1978 年 2 月を冬期とし、3 月 ~ 5 月を春期、6 月と 7 月を夏期、9 月 ~ 11 月を秋期として精液所見を比較してみると、夏期においては秋期および冬期に比し精子濃度、総精子数および総運動精子数は有意に低い結果を得た。

〔考 按〕

哺乳動物やその他の動物にはいわゆる Summer Sterility の存在することは明らかであるが、ヒトについての検討は少ない。今回 9 例と少数例での検討ではあるがヒトにおいても精子濃度は夏期に低下するようであり、このことから男子不妊外来における精子濃度の変化の観察には季節的変動も考慮する必要があると思われる。

## 36

## Ficoll-Sodium metrizoate 比重勾配法による Y 精子分離の試み

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室  
山口順、小林俊文、佐藤博久、飯塚理八

Y-chromatin 染色法は 1970 年 Casperon, ついで Barlow らによって確立された。以後、Y 精子、X 精子の分離法が試みられてきたが、いまだ確立された方法はない。

私達は quinacrine mustard 蛍光染色法による Y-chromatin 観察法により、種々の条件下における Y 精子の分布を検討し、Y 精子の分離を試みた。

標本は無蛍光スライドガラス上に塗抹、乾燥、99%メタノール固定、0.005% quinacrine mustard 液にて 20 分間染色、Mac Ilvein 緩衝液 (pH 7.0) にて洗浄し、蛍光顕微鏡にて観察した。

正常精液中の Y-chromatin 陽性率は  $46.9 \pm 3.4\%$  で、Y 精子と X 精子の頭部形態には有意差は認められなかった。Hühner test における Y 精子の分布は、頸管内  $52.8 \pm 1.9\%$ 、子宮腔内  $52.3 \pm 1.7\%$  と Y 精子比率の増加が認められる。

次いで、私達は静置法、低回転数遠心分離法、Ficoll-sodium metrizoate 比重勾配法による Y 精子分離法について検討した。

Ficoll-sodium metrizoate 比重勾配法は、精子洗浄に使用する Ficoll と血球成分の分離に使用している sodium metrizoate を混合した比重勾配を作成、精液を重層、遠心分離し、各分面の Y 精子比率を算定し、比較検討した。本法により分離した分面を人工授精することにより、性調節の可能性が示唆される。

## 37

## Immotile Cilia Syndrome の一例

千葉大学 泌尿器科, \*同 第二解剖  
皆川秀夫, 布施秀樹, 伊藤晴夫, 島崎 淳,  
\*永野俊雄

31才の男性, 不妊を主訴に来院。妻は某婦人科医で排卵誘発剤を投与されていた。既往歴には目立ったものはない。身体及び外陰部所見で特に異常を認めない。精液所見は量 5.8 ml, 精子数 4,300 万/ml, 数々の可動精子を認めたが運動率はほぼ 0% であった。血中ホルモン定量では LH 8.3 mIU/ml, FSH 10.0 mIU/ml, Testosterone 475 ng/dl と正常範囲内であった。0.5% エオジンによる精子の Viability は 44% であった。この精子の電子顕微鏡所見は、大部分の精子で鞭毛の 9 + 2 微細管の配列が乱れ、その何本かが欠損している。配列の乱れた鞭毛の二重微細管の arm や spoke は認められない。鞭毛主部の周辺粗大線維の何本かも欠損し配列が乱れているものがある。精子核も変形しているものが多い。本例は鞭毛構造の異常が広範なため Afzelius らの精子不動症の分類のどれに相当するか不明である。患者の家族の調査は行っていないが精子不動症と思われる。以上の点につき報告し、若干の文献的考察を加える。

## 38

## Multiple exposure photography method による精子運動に関する研究 (第/報)

神戸大学医学部泌尿器科学教室  
羽間 稔, 松本 修, 高田健一,  
富岡 取, 守殿貞夫, 石神翼次

男性不妊の臨床において客観的な精液所見の把握は最も基本的な問題である。この点に関して、精子数については従来より特に問題はないが、精子運動率や個々の精子速度についての客観的評価は非常に困難で、日常の臨床では Eliasson らの Direct observation method 等による主観的な方法により評価される場合が多い。このことに関して従来より、Eye and stopwatch method、Time exposure photography、Cinemography with stroboscope、Spectrophotometry Sedimentation orientation method、Ultraviolet light absorption method 及び精子自動分析装置等が考案され、より実用的にして客観的に精子運動能を評価するための多くの報告をみる。最近 Makler らは 6-slotted disc を用いて mechanical stroboscope による Multiple exposure photography (以下 MEP とする。) method により精子運動を検討し、彼の MEP 法の有用性を述べている。演者らも新しい方法による MEP 法を考案実用化しているのでその特徴について報告する。

用いた高性能 stroboscope は種々の条件に設定可能であるが、interval / 60 m sec あるいは 30 m sec にて / 秒間撮影を標準とし、主に正常精液を対象として本法の有用性を検討した。なお顕微鏡は位相差顕微鏡を用いた。

運動精子は / 60 m sec 間隔で撮影した場合、その頭部は 6 つ連続し、30 m sec では一連の軌跡として観察された。非運動精子は両条件ともに明確に精子形態が確認された。この事実から精子運動率を知り、精子頭部の移動距離から精子速度を知ることができる。また同時に精子濃度の測定も可能であった。

今回は主として本 MEP 法による正常精液の分析成績を報告する。

### 39 成熟・受精能獲得に伴うハムスター精子の運動様式の変化について

東京大学教養学部  
毛利秀雄

哺乳類精子は、精巣から排精されて精巣上体を通過する間に成熟する。精巣内精子は生理食塩水に懸濁してもほとんど動かないが、精子が精巣上体の頭部から尾部へ移行するにつれて運動能を獲得し、尾部では射出精子と同様に活発な直進波動運動をするようになる。射出後の精子は雌の生殖管内である時間を経て受精能を獲得するが、これに伴って精子の運動様式も変化し、振巾の大きな一見跳ねるような運動をする。このような運動様式の変化の要因としていろいろなものがあげられているが、精子の運動系自体はどのような状態にあるのであろうか。この点を明らかにするために、各段階にあるハムスター精子を用いて、Triton X-100で除膜したモデルのATPによる運動、ならびに除膜後さらにトリプシンまたはエラストラーゼ処理した鞭毛軸糸よりのATPによる微小管の滑り出しを検討した。

Tritonモデルは精子を0.1% Triton, 0.2 M ショ糖, 25 mM グルタミン酸カリ, 1 mM MgSO<sub>4</sub>, 1 mM DTT, 20 mM トリス塩酸緩衝液, pH 7.9 で除膜して作り, 1 mM ATP と 50 μM cAMP を加えて、顕微鏡下で観察した。別に精子を同様の液 (ただし 0.5% Triton, 5 mM リン酸緩衝液, pH 9.0) で除膜したものに 20 μg/ml のトリプシンまたはエラストラーゼを作用させ、Triton を除いた溶液 (ただし 10 mM トリス塩酸緩衝液, pH 7.6) に懸濁した後 1 mM の ATP を加え、鞭毛軸糸よりの微小管の滑り出しを暗視野顕微鏡下で観察した。

結果として、除膜モデルにすると、生理食塩水中では僅かしか動かなかった精巣内精子も、精巣上体精子や活性化精子と同じように、活性化精子のものと同様に似た運動様式を示した。また鞭毛軸糸よりの微小管の滑り出し速度も、精巣内精子、精巣上体頭部および尾部精子の間で差がなかった。このことから、精子の運動系自体は精巣内ではほぼ完成していることが分る。精巣内精子のモデルの運動に対しては、cAMP 添加の効果が大きいので、ある程度は運動系も成熟に伴って変わるのであろう。おそらく膜を通しての調節機構が、上述の運動様式の変化をひき起すものと考えられる。

なお本研究は柳町隆造、平本幸男、矢野陽子との共同で行われ、東農大石島芳郎教授より材料を頂いた。

### 40 洗浄人精子運動能に対するキニン及びキニノーゲンの影響

東京理科大・薬・生理化学 藤応大・医・産婦  
兼子智, 森脇千秋, 佐藤博久, 小林俊文,  
飯塚理八

精子先体酵素アクロシンがトリプシン様酵素であり、キニン母体蛋白キニノーゲンから生理活性物質ブラジキニンを生成すること、また精漿中には強いキニン分解活性が存在し、それがジペプチルカルボキシペプチターゼ (キニナーゼ II) であることなどを本学会で報告してきた。

希釈ヒト精液にブラジキニンを添加すると精子運動能が賦活されると報告されているが、精漿にはホルモン、酵素、あるいはプロスタグランジンなど精子生理に影響する物質が含まれ、特にキニンの影響を検討する際には、精漿のキニン分解酵素を考慮する必要がある。そこで、希釈精液でなく、密度勾配遠心分離法担体 Ficoll を用いてヒト精子を洗浄し、さらに残存する微量のジペプチルカルボキシペプチターゼを特異的阻害剤 SQ14225 で阻害した。このようにキニン分解活性の存在しない条件下で、*in vitro* におけるキニン (ブラジキニン, カリジン) 及びキニノーゲン (高分子型, 低分子型) の精子運動能に及ぼす影響を検討した。

精子運動能はわれわれの開発したストロボ写真法で 2 秒間の精子運動の軌跡を求めて解析した。

ブラジキニン, カリジン共に 1 ng/ml で最大効果を与えるベル型用量反応関係の精子運動能賦活作用を示したが、運動率よりむしろ速度を上昇させていることを認めた。

高純度ウシキニノーゲン ( $10^{-1}$  -  $10^{-3}$  ng/ml ブラジキニン相当量) を加えると同様に運動能が賦活され、その作用は低分子型キニノーゲンの方が強かった。SQ14225 非存在下では運動能に変化がなく、キニン生成を介してこの作用が現れることを推定した。

この知見と関連させて生殖系におけるキニン生成に關しても考察する。

## 41 ヒト精子単糖利用に関する研究

東京理科大学薬学部生理化学教室  
長井俊彦, 兼子智, 森脇千秋

〔目的〕 哺乳類精液中の主要単糖類はフルクトースであり, ヒトの場合グルコース約7mg/dlに対しフルクトースは約200mg/dlで, これが主なエネルギー源であると考えられている。一方, *in vitro*において精子がフルクトースよりグルコースをよく利用することが報告されていて, 何故精液中の主要単糖がフルクトースであるかはまだ解明されていない。本研究は, ヒト洗浄精子への両単糖の取り込み実験と運動能の測定結果より, 精液中フルクトースの存在意義について検討したものである。

〔方法〕 ヒト精液は慶応大学産婦人科より提供された精子数 $4000 \times 10^4$ /ml以上, 運動性60%以上のものを実験に供した。Ficoll密度勾配遠心法により精漿を除去した洗浄精子を, 約 $5000 \times 10^4$ /mlに再懸濁した。約0.2 $\mu$ ci/mlの $^{14}$ C-グルコースあるいはフルクトースを加え, その取り込み量を2時間まで測定した。同時に, 両単糖存在下での精子運動能を6時間にわたって測定した。

〔結果〕 糖の取り込み速度はグルコースの方がはじめ早く, 両単糖の経時的取り込み速度の変化は異なる様式を示した。両単糖添加による精子運動は, 添加後2時間まではグルコース添加群が高い運動能を示し, その後急速に低下するのを認めた。一方, フルクトース添加群は2時間以後も一定運動能を保持した。

〔考察〕 ヒト精子のグルコースおよびフルクトース輸送系には差異があり, 精液中フルクトースの存在意義は, それがグルコースより長時間の運動能保持に有効であるためとも考えられる。さらに雌性生殖器内の主要単糖はグルコースと考えられるので, フルクトースからグルコースへの変換がcapacitationの一因となっている可能性も推定できる。

## 42 男子不妊患者精液中のカルニチン濃度について

東邦大学医学部泌尿器科  
中山孝一, 牧 昭夫, 高波真佐治, 村上憲彦  
藤尾幸司, 三浦一陽, 白井将文, 安藤 弘

カルニチンの起源は, 主に副睾丸由来であるといわれており, その生理的意義として精子のmaturation や spermatogenesisそして呼吸等に関与しているといわれている。しかしその真の役割については未だ不明な点が多い。そこで今回我々は, 精液中のカルニチン濃度を測定したのでその成績について報告する。

## 1. 対象

当科外来受診の不妊症患者および妊孕可能な成人男子

## 2. 測定法

前橋らによる酵素法に従った。

## 3. 成績

control群および不妊症患者をEliasson score変法で分類し, カルニチン濃度との相関を検討した。

その結果, 精子数とカルニチン濃度とは正の相関関係を認めた。

## 43

精液中の過酸化脂質について

愛知医科大学 産婦人科学教室  
辻 幸三 田中信寛 山田昌夫  
伊藤祐正 中西正美

不妊症の原因として、男性不妊のしめる割合はかなり大きいと考えられ、現在までに、精液に関する多くの研究がなされているが、まだ不明な点が多く、今後更に検討すべき問題が多くあると考えられる。

我々は、第24回日本不妊学会において精液中のプロスタグランジンと Sperm Penetration Test との関連について報告したが、今回はこの研究の一環として精漿中の過酸化脂質を測定し、種々の検討を加えたので報告する。

早朝用手法にて採取した精液を精子数、運動率等臨床的検査を行なった後直ちに遠心し、精漿中の過酸化脂質を、八木式の Lipoperoxide 測定キット (WAKO) を使用し、光度計は波長 553 nm にて比色定量した。

測定結果では、Azospermia 及び Oligospermia の症例では、過酸化脂質が高値を示す例が多く見られ、Oligospermia では精子数との間に逆相関の傾向が見られた。また同じ精漿で測定した遊離脂肪酸の値とは Oligospermia の症例で正相関の傾向が見られた。

以上ことから、過酸化脂質は Spermatogenesis に何らかの影響を与えているのではないかと考えられる。

## 44

V-B<sub>12</sub> 投与前後における精液中の果糖、亜鉛、酸性フォスファターゼの変動

東北大学医学部泌尿器科  
木村正一、光川史郎、松田尚太郎、  
石川博夫

乏精子症々例の一部では V-B<sub>12</sub> のみの投与で精子数や精子運動率能が改善し、妊娠に成功する症例も少くない。しかし V-B<sub>12</sub> の睾丸内での作用機序は未だ明らかでなく、このような精子数の改善をみる症例と改善をみない症例の精液内成分の違いを明らかにすることは男子不妊症の治療計画をたてる場合最も重要な事である。そこで V-B<sub>12</sub> 投与前後における精液中の果糖、亜鉛、酸性フォスファターゼ (以下 ACP) 及び V-B<sub>12</sub> 濃度を測定したところ、若干の興味ある知見を得たので報告する。

対象症例は当科不妊外来を受診した 25 才から 35 才までの精子数が  $(10-35) \times 10^6 / \text{ml}$  内にある乏精子症々例を無差別に選んだ。無精子症及び LH, FSH, PRL, testosterone 値に異常のある症例は除外した。V-B<sub>12</sub> は Methylcobalamin (以下 CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) 1,500  $\mu\text{g}$  を 3 ヶ月間連日内服させた。以下精子数が  $40 \times 10^6 / \text{ml}$  以上に改善した症例を S・I・O・症例とし精子数の改善をみない症例を S・P・O・症例と略す。

<結果> ①果糖: CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 投与前の果糖が低値であった S・I・O・症例では投与後全例有意の上昇を認めた。しかし投与前から高値であった症例では精子数の改善は認められなかった。

②亜鉛: S・I・O・症例の亜鉛濃度前値は  $270 \pm 20$  (Mean  $\pm$  S. E.)  $\mu\text{g} / \text{ml}$  で S・P・O・症例の  $170 \pm 24 \mu\text{g} / \text{ml}$  よりも高く、治療後もほぼ同様の値であった。

③ACP: S・I・O・症例の ACP は投与前後とも S・P・O・症例よりも高い傾向がみられた。

④V-B<sub>12</sub>: 全例とも CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 内服により V-B<sub>12</sub> 濃度は上昇したが、S・I・O・では  $3,960 \pm 510 \text{Pg} / \text{ml}$  と S・P・O・症例の  $2,380 \pm 250 \text{Pg} / \text{ml}$  よりも高値であり V-B<sub>12</sub> の精液中への移行に差が認められた。

なお上記成分の精液内濃度の変動と精子運動率 (能) との関係も合せて報告する予定である。

1. 帝京大・医・第一生化 2. 同・泌尿器科  
 3. 都・老人研・生化学  
 山本隆次<sup>1,2</sup>, 浜田吉通<sup>2</sup>, 日高良一<sup>2</sup>, 松本 泰<sup>2</sup>  
 鈴木範男<sup>1</sup>, 野村晃司<sup>3</sup>, 植田伸夫<sup>1</sup>

山口大学泌尿器科<sup>1)</sup> 山口大学第3内科<sup>2)</sup>  
 藤井 光正<sup>1)</sup> 清水 芳幸<sup>1)</sup> 瀧原 博史<sup>1)</sup>  
 越戸 克和<sup>1)</sup> 酒徳治三郎<sup>1)</sup> 小林 勝昌<sup>2)</sup>

ブタの精漿を氷冷すると沈澱物が生ずることはよく知られている現象である。この沈澱物の量は氷冷時間に伴って増加し、5～6時間でプラトーに達する。一度沈澱したものは室温に戻しても溶解しなかった。5%のデオキシコール酸中でホモジナイズすることによって可溶化した沈澱物を Biogel A 50m で分離すると2つの成分に分離した。この両成分を測定したところ糖を含むタンパク質であった。これらの成分を8M尿素中での Sephadex G 200 によるゲル濾過した後、DEAE-セルロースクロマトグラフィーにかけ精製し、SDS ディスク電気泳動的に単一成分とした。精製した成分は糖を14%含む分子量約10万のものと、糖含量1%で分子量約3万のものであって、これらは超遠心的にも単一であった。アミノ酸組成からみると両成分間では、Glu, Cys, Leu, Tyr, Lys, His に大きな違いがあった。分子量約10万の成分の糖はほとんどがガラクトースでマンノースが10%位含まれており、分子量約3万の成分の糖では Gal, GalNH<sub>2</sub>, Man が2対1対1又は2の割合をもった糖組成であった。また、Biogel A 50m で分離した低分子分画の成分は8M尿素中で一週間放置している間にゲル化することが観察された。

精液はその成分が精子および精漿に大別されるが、精漿のはたしている役割、および男子不妊症における精漿中成分の変化と不妊症の原因との関係については不明な点が多い。そこで我々は精漿中の蛋白濃度を測定し、さらに Disc-Polyacrylamide gel 電気泳動法により精漿中蛋白の分画パターンを検討した。

測定対象は、クラインフェルター症候群、無精子症、乏精子症、正常精子数不妊患者、精嚢腺炎患者、精嚢腺嚢胞症および正常男子であった。採取した精液は精子数、運動率、奇形率を算定の後、4°C、10,000 rpm、30分間遠心分離後の上清をとり、これを精漿とした。次に各精漿中蛋白濃度を Lowry 法にて測定した後、各精漿中蛋白量 200 μg を用いて、7%、Disc-Polyacrylamide gel 電気泳動を行なった。染色はいずれもクマシーブリリアントブルーにて行なった。

精漿中蛋白量は  $8.03 \pm 1.69 \text{ g/dl}$  (平均値±標準偏差) で、各疾患の間で有意差をみとめなかった。

電気泳動にて精漿蛋白は9本から10本のバンドを示した。さらにデンシトメータにより各分画の濃度パターンを検討した所、クラインフェルター症候群においては他と異なったパターンをみとめた。



**47** 男子不妊症における *Ureaplasma urealyticum* 精液感染症についての研究 第1報：精液よりの *Ureaplasma urealyticum* 培養方法の検討  
京都大泌尿  
桐山 齋夫・吉田 修

1954年 Shepard は非淋菌性尿道炎患者より始めて *Ureaplasma urealyticum* (T-mycoplasma) を分離し、その後 *Ureaplasma urealyticum* 分離用のいくつかの培地を發表している。1973年 Gnärpe et al. がこの *Ureaplasma urealyticum* と不妊症との関連を指摘して以来、その当否が問題になってきた。

男子不妊症における *Ureaplasma urealyticum* のもつ意味を攻究するためまず精液よりの *Ureaplasma urealyticum* の臨床的分離方法を検討した。

Taylor-Robinson らの変法液体培地、A<sub>3</sub> 寒天培地、今回作成した A<sub>3</sub> 寒天培地に精液 0.1 ml を滴下、固形培地では綿棒で塗布し、35°C 5%炭酸ガス培養し、24, 48, 72時間後の成績を比較した。53検体の成績からはわれわれの A<sub>3</sub> 変法寒天培地での分離成績がもっとも優れ、また簡便であった。

**48** 男子不妊症における *Ureaplasma urealyticum* 精液感染症についての研究 第2報：*Ureaplasma urealyticum* 感染精液の精液所見について  
京都大泌尿, \*静岡市立泌尿  
桐山 齋夫・\*小松洋輔・吉田 修

1979年12月以降に、2年以上の不妊を主訴として京大附属病院泌尿器科不妊外来を訪れ、精液より *Ureaplasma urealyticum* が分離された患者およびされなかった患者の精液所見、精漿 pH、精液中尿素濃度、精漿中 IgG, IgA 濃度を比較し、*Ureaplasma urealyticum* 感染と精液所見、精液生化学的所見との関連性について検討した。

精漿 pH、尿素濃度、IgG、IgA の測定はそれぞれ pH 試験紙(東洋ろ紙)、尿素窒素テスト(和光純薬)、LC パルチゲン(ベーリンガー)を使用して行なった。

## 49 男子不妊症における *Ureaplasma urealyticum* 精液感染症についての研究 第3報: minocycline の精液中濃度および *Ureaplasma urealyticum* 精液感染症に対する治療効果

京都大泌尿  
桐山 齊夫・吉田 修

*Ureaplasma urealyticum* 精液感染症の治療について基礎データを得る目的で3名の healthy volunteers で1日200 mg 1週間つゞいて1日100 mg 1週間服用後の精液中 minocycline 濃度を測定した。服用27時間後の精液中濃度は0.059  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり, minocycline の連用による精液中の貯留は認められなかった。服用後3時間後の精液中濃度は血中濃度の約60%であった。

*Ureaplasma urealyticum* 精液感染症に対して, 1日200 mg 1週間つゞいて1日100 mg 3週間連続投与を行なった Minomycin または Vibramycin の治療効果について報告する。

## 50 Salicylazosulfapyridine の男子妊孕性に及ぼす影響にかんする研究 第1報: 雄性ラット性腺および副性器に及ぼす影響について

京都大泌尿  
桐山 齊夫・吉田 修

1979年 Toth および Levy et al. が別個に, Salicylazosulfapyridine (SASP) 服用中の潰瘍性大腸炎患者に男子不妊症が発生することを報告した。これの患者の精液所見はいずれも軽度ないし中等度の乏・無力精子症であった。SASP の服用を中断しえた8例のうち5例で精液所見の改善と相まって3カ月以内に妊娠の成立をみている。

このSASPの男子妊孕性に対する作用を知る目的でWistar 系雄性ラットに投与し, 性腺および副性器に及ぼす影響を検討した。粉末飼料群(対照群), 20g 粉末飼料に80mg サラゾピリン添加群(第1群), 20g 粉末飼料に200mg サラゾピリン添加群(第2群)の3群について8週間飼育した際の成長曲線, 精巣重量, 副性器重量, 精巣および副性器の組織学的所見などについて述べる。

## 51 ヒト雄性副性器における亜鉛の局在

日本大学医学部泌尿器科学教室  
高橋秀寿 森田博人 新井律夫  
岡田清己 岸本 孝

ヒト生殖系には微量金属としての亜鉛が存在し、生殖に関与していることが知られている。すでに我々は組織化学的手法にて、ヒト前立腺における亜鉛の局在を観察し、細胞頂部より分泌されることを発表した。今回、他の雄性副性器における亜鉛を硫化銀法にて検索した。

方法：対象とした試料として精巣上体は5例、精嚢は3例である。60才ないし70才代の男性で手術時に得られた組織を用いた。ただちに硫化水素飽和2%グルタルアルデヒドにて2時間固定。リン酸緩衝液にて一昼夜洗滌後、パラフィン包埋、薄切を行い、硫化銀法にて現像し検鏡を行った。

結果：(1)精巣輸尿管。円柱状および立方状の上皮の一部に弱い反応を認めた。反応は細胞頂部に散在し、核、基底部にはみられない。(2)精巣上体管。頭部、体部、尾部の部位別でいずれの部位でも上皮細胞に銀粒子の沈着が観察された。このうちで主に体部の精巣上体管上皮には強い反応があり、それは細胞頂部から核上野にかけて認められた。基底部、核には銀粒子の沈着はなく、また腺腔内にみられる精子にも反応は観察されなかった。反応の強弱は多少みられたが、ほぼ精巣上体管全域にわたり、硫化銀法で陽性所見を得た。(3)精管。精巣上体尾部よりやや遠位部での精管では反応は全く認められなかった。(4)精嚢。腺上皮の一部に弱い反応がみられたが、前立腺上皮でみられたような強い反応はなく、本法による精嚢における亜鉛の検出は結論を出すことができなかった。

考按および結語：硫化銀法にて雄性副性器の亜鉛の局在を検討した。亜鉛は前立腺のみでなく精巣上体管にも多量に存在することが判明した。このことから、精巣上体に存在する亜鉛も前立腺と同様に細胞外に分泌され精漿の一部となることが考えられる。

## 52 乳酸脱水素酵素アイソザイムパターンでみられた特異なバンドについて

埼玉医大泌尿器科  
内島 豊, 駒瀬元治

ヒトや動物組織中の乳酸脱水素酵素(以下LDHと略す)はMarkertらにより4つのサブユニットから成る事が明らかにされて以来、電気泳動、熱安定性、物理化学的性質、免疫学的性質、種々の化学物質に対する反応の差によってアイソザイムは研究されてきた。特に思春期後の睾丸や精子を含む精液中には他の体組織や体液中に含まれないLDHxが存在する事が知られ、我々はこのLDHxと妊孕能との関係を検討しているが、今回LDHアイソザイムパターンでLDH<sub>5</sub>より陰極側に易動するバンドの出現をたまたま認め、種々の検索の結果このバンドがアルコール脱水素酵素(alcohol dehydrogenase以下ADHと略す)であろうと考えられる所見を得たので、報告する。

## I 研究材料および研究方法

4例の未治療前立腺癌患者から摘出した睾丸および副性器について検討した。摘出した組織は直ちに重量測定後、細切し、テフロンホモジナイザーでホモジナイズし、その後105,000gで60分間遠沈後上清をLDH活性および電気泳動に供した。

LDH活性は和光純薬のLDHモノテストを用いた。LDHアイソザイムはstarch-gelを使用し、テトラニトロブルーテトラゾリウム塩の発色を利用して測定した。

## II 成績および考案

電気泳動にて、LDH<sub>5</sub>より陰極側にバンドを認めたのは、副睾丸組織のみで、睾丸、精管、精液中にはこの特異なバンドを認めなかった。基質緩衝液(Lithium lactate)から基質を除いても電気泳動施行後、この特異なバンドは発色した。特異なバンドはIgG、IgAおよびIgMとは沈降線を示さなかった。ADH(partially purified sigma社製)の易動度は特異なバンドの易動度と比較すると同じであった。ADHを特異的に阻害する0.1Mピラゾールを使用すると、この特異なバンドは消失した。またアミルアルコールやヘキサノールを基質として使用して電気泳動を施行するとこの特異なバンドが最も強く発色した。

## 53

精索静脈瘤の臨床的検討  
(Clinical Study on Varicocele)

大阪医科大学泌尿器科  
岡野 准、松瀬 幸太郎、高崎 登、  
宮崎 重

男性不妊症に関する研究の進歩には近年著しいものがあるが、その治療という点では依然としてあまり効果があがっているとは言えないようである。Varicoceleに伴った乏精子症患者に対し、Varicoceleに対する手術療法が有効であり、術後の妊娠率も高いことが知られている。一方、Varicoceleは男性不妊症患者の40～50%に存在するといわれている。

本邦でのVaricoceleに対する研究報告は諸外国に比べると比較的少ない。

今回、我々は過去5年間に不妊を主訴として来院した乏精子症患者でVaricoceleを有する者20名について、その精液所見、睾丸組織像、睾丸血流量等について調査したので報告する。

まず精液所見についてみると術後精子濃度の著明な改善を認めた例は少なかったが、精子の運動性には改善傾向がみられた。

また、睾丸組織像ではHypospermatogenesisおよび Germ cellの精細管内への脱落等が特徴的所見としてみられた。睾丸容量はいずれも左側が右側より小さく、組織学的にも左側睾丸の方が障害が高度であった。なお、患側の睾丸血流量、精索静脈血中のテストステロンについても測定を行ったのでその結果を報告する予定である。

## 54

## 精索静脈瘤の臨床的研究 第13報：

末梢静脈血と内精索静脈血のテストステロン値の変動について

藤沢市民病院 泌尿器科  
広川 信、岩本晃明、佐藤和彦、松下和彦  
(中検病理)、朝倉茂夫(朝倉泌尿器科医院)

精索静脈瘤が存在すると、多くの場合、男子の妊孕力に悪い影響を与えることが知られているが、精索静脈瘤の症例の血中テストステロンについて検討した報告は少ない。今回は、血中テストステロン値(T値と省略)の変動と精子濃度との関係を述べる。

方法：対象は不妊、陰嚢痛あるいは腫脹で受診した49例である。末梢静脈血と精索血管高位結紮術の際にえられる内精索静脈血についてT値を測定した。内精索静脈血T値に対する末梢静脈血T値の比率(T比率と省略)を求めて精子濃度との関係を検討した。

結果：末梢静脈血のT値は、 $1.43 \sim 10.77 \text{ ng/ml}$ に分布し、 $5.22 \pm 2.53 \text{ ng/ml}$  (Mean  $\pm$  SD)である。 $3.00 \text{ ng/ml}$ 以下を示したものは、11例みられた。また、内精索静脈血のT値は $3 \sim 95.0 \text{ ng/ml}$ に分布し、 $19.47 \pm 18.70 \text{ ng/ml}$ である。多くの症例が2～3桁の数値を示すが、3例において、3.0、7.1、6.9  $\text{ng/ml}$ と著しい低値を示した。3.0  $\text{ng/ml}$ の例は睾丸の萎縮が高度である。

T比率は末梢静脈血のT値が $3.00 \text{ ng/ml}$ 以上の症例について求めた。その比率は0.38～271.4倍に分布した。T比率が40倍以上の症例数を精子濃度で見ると、精子濃度が1000万以下では12例中0例、1000万以上では26例中16例(61.5%)にみられた。また、精子濃度が2000万以下では19例中3例(15.8%)、2000万以上では19例中13例(68.4%)にみられた。

結論：①末梢静脈血のT値が $3.00 \text{ ng/ml}$ 以下の症例が約22%みられた。②精索静脈血のT値の変動域が広い。③精子濃度が1000万以下であると、T比率が全例において40倍以下を示した。精子濃度が1000万前後まで減少すると睾丸でのテストステロン産生の低下することが示唆された。

## 55

## 精索静脈瘤における精巣間質の電子顕微鏡的検索

滋賀医科大学泌尿器科学教室  
高山秀則 友吉唯夫

精索静脈瘤と男子不妊との因果関係は現在では疑う余地のないものとなっている。そして、精巣に種々の段階の組織学的変化が生ずることも認められている。つまり、軽度のものでは *hypospermatogenesis* から、高度の *Sertoli-cell-only tubule* にいたるまでのものであるが、これらの変化は精索静脈瘤に特異的なものでなく、他の原因からでも生ずる変化である。患側が1側性でも、両側性に精巣障害が生ずることが知られているが、この理由については明確な解答は得られていない。両側性病変をきたす原因が何か原発性に存在し、精索静脈瘤が合併している場合もあると考えられるが、この様な場合の診断はいかに下すか問題である。

この様な理由からわれわれは精索静脈瘤に特異的な変化について、血管系を中心に精巣間質の電子顕微鏡的検索を行った。

材料は不妊を主訴に来院し、精索静脈瘤を認めた5例の患者に、精索静脈の *high ligation* と同時に生検を施行して得た精巣組織である。

組織片はただちに型のごとくオスミウム酸にて固定し、Epon 812 にて包埋した。

光顕レベルにおいても明らかなように細静脈は内腔が拡大し、血管壁の著明な肥厚を認めるが、これは電顕的には膠原線維の増殖とこの線維間に散在する平滑筋細胞から成っていた。静脈系の変化が顕著である割には、毛細血管自体の微細構造には特異的な変化はあまりみられなかった。その他、間質組織変化について述べ、精索静脈瘤による精巣障害の原因について検討する。

## 56

男子不妊症に対する Coenzyme Q<sub>10</sub> 内服療法の効果

昭和大学 泌尿器科  
内藤善文, 田代博紹, 渡辺政信, 吉田英機,  
今村一男

Oligozoospermia, Azoospermia, および Asthenozoospermia の症例に対し、代謝性強心剤である Coenzyme Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) 1日 30mg および 60mg の投与を行ない、ビタミン B 複合製剤である Vitamedin 1日 150mg および代謝性ホルモン剤である Metharmon-M 1日 6錠投与群と対比し3カ月～6カ月投与後の精液所見に対する臨床的效果について検討した。

〔効果判定基準〕

- 1) 著効：妊娠に成功した場合および精子濃度が  $10 \times 10^6 / \text{ml}$  以下の症例で  $50 \times 10^6 / \text{ml}$  以上に増加し、運動率が 60% 以上に改善した場合
- 2) 有効：精子濃度または運動率が治療前よりそれぞれ 200% 以上改善した場合
- 3) やや有効：精子濃度または運動率が治療前よりそれぞれ 150% 以上 200% 未満の改善が認められた場合
- 4) 無効：ほとんど変化のみられなかった場合
- 5) 悪化：精液所見の悪化した場合

以上のごとく区分し、有効以上を臨床的有效とした。

〔結果〕

CoQ<sub>10</sub>, 30mg 投与群 25例, 60mg 投与群 32例に対し、Vitamedin 投与群 40例, Metharmon-M 投与群 82例であり、その臨床的有效率は CoQ<sub>10</sub>, 30mg 群では妊娠成功 1例 (4.0%), 有効率 36.0%, CoQ<sub>10</sub>, 60mg 群では妊娠成功 3例 (9.4%), 有効率 43.8% であり、Vitamedin 群では妊娠成功 3例 (7.5%), 有効率 32.5%, Metharmon-M 群では妊娠成功 14例 (17.1%), 有効率 48.8% であった。この結果 CoQ<sub>10</sub> 投与による効果は Vitamedin 投与群よりやや良好であり、特に CoQ<sub>10</sub>, 60mg 投与群は Metharmon-M 投与群に近い臨床的有效率を認めた。

〔考按〕

男子不妊症、特に乏精子症に対する初期療法としては一般に非ホルモン療法が行なわれているが、今回検討した CoQ<sub>10</sub> はその目的にも有用であり、特に 1日 60mg 投与が有効であると思われる。

## 57

男子不妊症患者に対する  
Clomiphene Citrate の投与成績

山口大学泌尿器科<sup>1)</sup>、山口大学第3内科<sup>2)</sup>  
清水 芳幸<sup>1)</sup>、藤井 光正<sup>1)</sup>、瀧原 博史<sup>1)</sup>  
越戸 克和<sup>1)</sup>、酒徳治三郎<sup>1)</sup>、小林 勝昌<sup>2)</sup>

男子不妊症の治療法として Clomiphene Citrate を使用するころみは 1960 年代からはじめられたが、現在にいたるもその適応、投与量、投与方法に関して一致した見解は得られていない。そこで我々も男子不妊症患者に Clomiphene Citrate 療法を行なって効果判定し、その適応、投与量、投与方法を検討した。

対象は当科受診中の男子不妊患者で、無精子症、乏精子症、正常精子数不妊患者であった。ただし、血清中 LH、FSH 濃度が増加している者、クラインフェルター症候群および精管閉塞の患者は Clomiphene Citrate 投与の対象から除外した。Clomiphene Citrate の投与は、50 mg/day 連日投与、25 mg/day 25 日間連日投与後 5 日間休薬の 2 方法とした。さらに Testosterone 投与後にはねかえり現象を起こした患者に Clomiphene Citrate を投与してその効果を検討した。効果判定は精液中精子数、運動率、奇形率および血清中 LH、FSH、Testosterone 濃度測定により行なった。Clomiphene Citrate 投与後、血清中 LH、FSH の急激な上昇およびそれに引き続く血清中 Testosterone 濃度の増加をみとめた症例では、精子数、運動率に改善をみとめ、さらに妊娠した症例もみとめられた。

## 58

## 特発性男子不妊症患者に対する Clomiphene 療法

川崎医科大学泌尿器科  
木内 弘道、山元 敏嗣、  
大田 修平、田中 啓幹

今回我々は、26 例の特発性男子不妊症に Paulson & Wackman の投与方法に準じて Clomiphene citrate (以下 Clomid) 療法を試みた結果を報告する。

対象 昭和 51 年～55 年 6 月に川崎医大附属病院泌尿器科を受診した男子不妊症患者の中、特発性男子不妊症と診断した Azoospermia 5 例、Poor oligozoospermia ( $10 \times 10^6 / ml$  以下) 10 例及び Fair oligozoospermia ( $10-40 \times 10^6 / ml$ ) 11 例の 26 例である。

方法 Clomid は 25 mg/day を 25 日間服用後 5 日間休薬、この 3 回投与をもって 1 クールとし各クール終了ごとに、Semen analysis と血中 LH、FSH 及び Testosterone の測定を RIA にて測定した。

結果 Semen analysis の Sperm count では  $10 \times 10^6 / ml$  以上の増加を認めた例は 1 クール終了時、26 例中 7 例 (27%)、2 クール終了時 18 例中 5 例 (28%)、3 クール終了時 5 例中 4 例 (90%)。Active sperm count では  $5 \times 10^6 / ml$  以上の増加を認めた例は 1 クール終了時 26 例中 6 例 (23%)、2 クール終了時 18 例中 6 例 (33%)、3 クール終了時 5 例中 2 例 (40%)。Mortality では baseline の 40% 以上の改善を認めた例は 1 クール終了時 26 例中 6 例 (23%)、2 クール終了時 18 例中 4 例 (21%)。血中 LH、FSH 及び Testosterone では有意の増加を認めた症例は 2 クール終了時 LH が 9 例中 2 例 (22%)、FSH が 9 例中 1 例 (11%)。Testosterone が 1 クール終了時 7 例中 1 例 (14%)。妊娠例は 3 例 (11%) でいずれも Poor oligozoospermia 例であった。また、本剤投与により 1 例に筋力低下を認めた。

考按 Clomid 25 mg 投与による妊娠例は 26 例中 3 例 (11%)。Active sperm count の増加、血中 LH、FSH の baseline よりの増加より本剤は特発性不妊症に対する治療法として有効であり、今後免疫学的検索とあわせて検討を加えたい。

## 59 男子不妊症に対する Testosterone rebound 療法の経験

東京大学医学部泌尿器科\*同分院泌尿器科  
篠原 充, 原 慎, 養和田 滋, 石田 肇,  
\* 福谷恵子, 新島端夫

男子不妊症に対する Testosterone rebound 療法は大量のテストステロンを投与し、下垂体-睾丸系を一時抑制して、投与中止後はねかえり現象による造精機能の賦活を期待する治療法である。我々は男子不妊症患者に rebound 療法を試み、治療経過中の精液所見および血中ホルモン値の変動を観察したので報告する。

対象) 不妊を主訴とした男子 28 例で、年齢は 26-43 才(平均 32 才)であった。無精子症例は除外し、精子濃度  $30 \times 10^6/ml$  以下、または運動率 50% 以下の患者を対象とした。28 例中 18 例に睾丸生検を施行し、著しい荒廃の所見を示すものは除外した。

方法) 原則として 治療前 2 回以上の精液検査を行なった後、テストステロン・デポ剤 100-125 mg を週 1-2 回筋注し、無精子症になった時点で中止した。終了後精液検査と共に 22 例において、血中 LH・FSH 値を RIA 法により測定した。

結果) テストステロン筋注投与により、3-27 週(平均 10 週)で、無精子症あるいは高度の乏精子症となった。観察期間中 精子濃度  $30 \times 10^6/ml$  以上、かつ運動率 50% 以上になったものを精液所見の改善と考えると、6 例に改善を認め、うち 1 例で妻に妊娠の成立を認めた。改善例 6 例では 投与中止後 14-28 週(平均 21 週)で rebound 現象を認め、うち 4 例でこの効果が 10 週以上持続した。rebound 効果を示さなかった 22 例中、20 週以上経過観察し得たものは 14 例で、13 例が不変、1 例で高度乏精子症が持続した。治療開始前の血中 LH・FSH 値に著しい上昇を示すものは無かった。テストステロン投与中、これらの値は抑制され、中止後、上昇し、前値に復する傾向を示した。

考察) 今回我々の rebound 療法の成績は、改善例 21% 妊娠成立例 3.5% で従来の成績に比べ悪い。しかし少数であっても有効な症例の見いだされた事は、これらの症例内容を詳細に分析し、さらに厳密に適応を決めて症例を選択すれば 成績は向上するものと思われる。

## 60 コナドトロピン療法により造精機能の導入に成功した Kallman 症候群の一例

東京医科歯科大学医学部泌尿器科  
吉田謙一郎, 安藤正夫, 大島博幸, 横川正之

嗅覚障害を伴う LH-RH 欠損による hypogonadotropic hypogonadism は、Kallman 症候群と呼ばれ、二次性徴の発現不全を主症状とする疾患である。我々は 28 歳の本症例に対し、gonadotropin 療法により造精機能の導入に成功し、AIH 法により妊娠、女兒の誕生を見たので報告する。

<症例> 28 歳男性、小児様外陰部を主訴として来院した。陰茎は小指頭大、前立腺は触れず、睾丸容積は 1.6-1.8 cc と小さい。恥毛はわずかに認めるが腋毛・鬚髯は欠如しており、身長 182 cm、体重 56 kg、指極長 188 cm にて典型的類官宦様体型であった。血中 LH・FSH、testosterone は極めて低値であり、olfactogram から嗅覚障害を認めた。以上より Kallman 症候群と診断した。睾丸生検組織では精細管腔は狭く、未熟な Sertoli 細胞と未熟な精細胞を入れ、間質組織には明らかな Leydig 細胞は認められなかった。

<治療法> 週 2 回 hCG 3,000 IU の投与を行ない約 6 ヶ月後には、睾丸容積は 4.5 cc まで増大し、外陰部は正常成年男子様となり、二次性徴の導入が進んだ。その後 hCG 1,000 IU 週 2 回投与にて外来治療を続けていたが、結婚に伴ない造精機能の導入を目的として hCG 1,000 IU に加えて、hMG 75 IU 週 2 回投与を行った。睾丸容積は漸次増大し、約 1 年後には 7.5 cc 程度となり精液量 4 ml、精子数  $67 \times 10^5/ml$  を数えるに至った。ここで婦人科の協力のもとに AIH 法を試み妊娠の成立が見られ正常女兒の誕生をみた。その後患者の協力を得て再度睾丸生検を行った。治療前と比し精細管腔は拡大し、Sertoli 細胞も成熟しており、精細胞数は全体として少ないものの精子形成は各精細管で良く保たれていた。間質組織には成熟した Leydig 細胞を認めるが、やや萎縮型に近く、明らかな Leydig 細胞の集団は見られなかった。

以上の症例を報告し検討を加える予定である。

## 61 Catechol estrone (2-OH-E<sub>1</sub>)とcatechol estradiol(2-OH-E<sub>2</sub>)の中樞性作用についての研究

日本大学医学部産科婦人科学教室

村井一郎 正岡直樹 小野隆房 塚本 剛 加藤秀男  
 泉 正勝 上里忠彦 田 根培 高木繁夫  
 神戸川 明 (帝国臓器薬理研)  
 兼松重任 (岩手大学農学部家畜解剖)

目的) 近年estrogen metaboliteの一つであるcatechol estrogen がgonadotropin分泌作用を有するとして注目されつつあるが、その実態については未だ明らかでない。そこで我々は、catechol estrogenとくに2-OH-E<sub>1</sub>と2-OH-E<sub>2</sub>に着眼し、その中樞作用すなわち間脳・下垂体系排卵機構における、両者の作用をそれぞれ比較検討した。

方法) estradiol benzoateで前処置した成熟雌家兔を対象とし、その第3脳室に以下の物質をそれぞれ注入した。すなわちcontrol群: DMSO 20 $\mu$ lを、1群: 200, 500, 800  $\mu$ gの2-OH-E<sub>1</sub>を、2群: 20, 50, 100  $\mu$ gの2-OH-E<sub>2</sub>を投与し、その後8時間まで経時的に採血した。血中LHはScaramuzziの方法により、血中FSHはNIAMDDのrabbit FSH-kitによりそれぞれ測定した。また家兔卵巣は24-48時間後に摘出、組織学的検索を加えた。

成績) 負荷実験前の家兔血中LHレベルは3.2 $\pm$ 1.7 ng/mlであったが、1群では、投与後15分から上昇をみ、そのうち30分で43.4 $\pm$ 10.6 ng/ml、120分で56.0 $\pm$ 24.0 ng/mlと著増を示した家兔群では、いずれも卵巣における卵胞出血を認めた。またLH上昇率は、2-OH-E<sub>1</sub>ではdose-responseであり、卵巣の変化も、200  $\mu$ g: 0/5, 500  $\mu$ g: 1/5, 800  $\mu$ g: 2/5の割合で見られたが2群における血中LH, FSHの上昇は全例で認められず一部においては軽度の減少さえ示した。

結論) 以上の成績から、2-OH-E<sub>1</sub>が中樞性、とくに間脳レベルに作用し、LH分泌を刺激する一方、2-OH-E<sub>2</sub>はLH, FSH分泌に対しては無反応あるいはnegativeな効果を示したものと考えられる。このcatechol estrogensの作用機序については、未だ明らかでないが、両者が中樞神経系内でestroneあるいはestradiolより転換されたうへ、LH, FSH放出に際して前者はpositive、後者はnegativeな効果を示して、それぞれ作動しあっている可能性のあることが示唆される。

## 62 Gonadotropin分泌刺激物質に及ぼすindomethacinの影響

03

日本大学医学部産科婦人科学教室

加藤秀男 正岡直樹 小野隆房 塚本 剛 泉 正勝  
 上里忠彦 村井一郎 田 根培 高木繁夫  
 神戸川 明 (帝国臓器薬理研)  
 兼松重任 (岩手大学農学部家畜解剖)

目的) 従来、prostaglandinとくにPGE<sub>2</sub>がgonadotropin分泌を刺激する事が報告されているが、内因性PGの役割りについてはその知見が乏しい。今回我々は、間脳・下垂体系における内因性PGと種々のgonadotropin分泌刺激物質、すなわちPGE<sub>2</sub>, catechol estrone, LH-RH, CuSO<sub>4</sub>との関連性を求めたうへ、中樞におけるPGの作動する領域について検討した。

方法) estradiol benzoateにて前処置をした成熟雌家兔を用い、その第3脳室にindomethacinを前投与した後、以下の物質すなわち1群: PGE<sub>2</sub>/500 $\mu$ g, 2群: catechol estrone/500 $\mu$ gを脳室内に、3群: LH-RH/10 $\mu$ g, 4群: CuSO<sub>4</sub>/4 mg/kgを経静脈的にそれぞれ投与した。そして経時的に4時間採血し、血中LH, FSHをそれぞれ測定したうへ、indomethacin無処置群のそれと比較検討した。なお血中LHはScaramuzziの方法、FSHはNIAMDD rabbit FSH-kitにて測定した。また24-48時間後に卵巣を摘出し、その組織学的変化を観察した。

結果) PGE<sub>2</sub>単独投与群の15-120分に至るLH上昇は、1群のindomethacin前投与により有意に抑制され、また卵巣における卵胞出血誘発率も低下した。2群におけるLH上昇は単独群のそれと比べて比較的抑制されたが、必ずしも有意とは言えず、また3群におけるそれは、LH-RH単独投与群のパターンと一致し、いずれも15-30分の間に40倍に上昇した。さらに4群におけるそれも、3群と同様、indomethacinによる抑制効果はなく、卵巣に著明な出血卵胞が認められた。

結論) 以上の成績よりPGE<sub>2</sub>投与に対するindomethacinの抑制効果は著しく、従って内因性PGは中樞性とくに間脳系に作動し、しかもcatechol estroneの作用と共軛する可能性のある事が示唆される。又、indomethacin作用がLH-RH投与に影響を与えなかった事からもPG作用部位は下垂体でなく間脳にあり、しかもCu<sup>++</sup>イオン刺激とPGのそれとの間に共軛作用が認め難く、その両者の作用部位が異なるかもしれないことが示唆される。



## 63

## ヒト Prolactin 分泌に及ぼす domperidone の影響

山口大学医学部産科婦人科学教室

藤野俊夫, 加藤紘, 宮内文久, 山下三郎  
豊島博幸, 上田一之, 鳥越正

目的: dopamine antagonistとして最近開発された domperidone (DOMP) の prolactin (PRL) 分泌に及ぼす影響について, 正常人及び不妊外来患者を対象として検討した。尚, 血中 PRL level は第一ラジオアイソトープ研究所提供の PRL radioimmunoassay kit にて測定した。

方法及び成績: (i) 健常男子においては, DOMP 0.2, 0.5, 2.5, 10 mg 静脈内投与により, 投与後 15 分に血中 PRL level は peak に達し, それぞれ,  $31.4 \pm 3.3$ ,  $38.1 \pm 1.9$ ,  $54.0 \pm 14.1$ ,  $83.5 \pm 10.0$  ng/ml の値を示し, DOMP 投与量と PRL の反応性の間に相関関係が認められた。(ii) 健常男子 6 名, 及び性周期の安定している健常女子 6 名の排卵期, 排卵前期, 黄体期において, DOMP 10mg 静注による負荷を行なった。男子, 女子共に DOMP 負荷により血中 PRL level は著しく増加し, 負荷後 15 ないし 30 分で peak level に達した。女子における PRL peak level は, 排卵期;  $129.5 \pm 20.1$ , 排卵前期;  $148.7 \pm 15.4$ , 黄体期;  $159.1 \pm 17.0$  ng/ml であり, 男子における peak level  $75.3 \pm 9.5$  ng/ml に比して有意の高値を示した。しかし女子の性周期各時期における反応性の間には有意の差は認められなかった。(iii) 当科不妊外来患者のうち, normoprolactinemia を示す 15 名, 及び hyperprolactinemia を示す 6 名を対象として排卵期に DOMP 10mg 静注による負荷を行なった。normoprolactinemia 患者の DOMP に対する PRL の反応性は健常女子におけるそれと有意の差は認められなかった。一方, hyperprolactinemia 患者の DOMP に対する PRL の反応性は著しく悪く, PRL 増加率は, normoprolactinemia 患者におけるそれより有意の低値を示した。

考察: ヒトにおける PRL 分泌に及ぼす DOMP の影響について検討し, DOMP stimulation test としての臨床的応用の可能性を示した。

## 64

下垂体における LHRH リセプターの局在  
免疫組織学的研究

帝京大学医学部産婦人科教室

味香勝也, 高野栄子, 荒井 清,  
沖永荘一

目的: 従来一般にペプチッドホルモンのリセプターは細胞膜にあるといわれて来た。今回の研究は LHRH の標的器官である下垂体前葉における LHRH リセプターの局在を電子顕微鏡を用いた免疫組織学的方法で明らかにしようと試みたものである。

方法: 成熟雄雄ラットの下垂体を Zamboni 液で浸潤または灌流固定して用いた。脱水後エポンに包埋して ultramicrotome で超薄切片を作成して染色した。免疫組織学的染色は Sternberger の PAP 酵素抗体法により, 標本を順次, 正常ヤギ血清, LHRH 抗血清, 抗家兎ヤギ IgG および PAP complex と incubate し  $DAB-H_2O_2$  で発色させた後 2% OsO<sub>4</sub> で後染色した。その他, 固定した下垂体を vibratome を用いて 100  $\mu$  の比較的厚い切片とし, これに免疫組織染色を施した後超薄切片を作成して観察した。

成績: ゴナドトロピン分泌細胞に含まれる分泌顆粒が特異的に染色され, その他の細胞内小器官および細胞膜は染色されない。これら分泌顆粒は LHRH 抗血清のみでも種々の程度に染色されるが, LHRH 抗血清処置前に組織切片を合成 LHRH と incubate するか, あるいは合成 LHRH を添加した LHRH 抗血清と incubate すると顆粒の染色性は極度に増強され, また vibratome 切片では細胞膜も染色されるようになる。以上の所見から, 分泌顆粒および細胞膜の特異的な染色が単に LHRH 抗体と内因性 LHRH との抗原抗体反応の結果ではなく, LHRH リセプターの局在を示していると考えられる。また, 分泌顆粒においては内因性 LHRH と結合した (bound) 型のものと free の型の二つが存在し, 細胞膜では LHRH-free の型のもののみ存在する。

結論: 下垂体前葉のゴナドトロピンの LHRH リセプターは細胞膜だけでなく分泌顆粒にも局在する。

## 65

## 分娩時周辺の immunoreactive LH-RF の動態

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室  
 岩下光利, 牧野恒久, 椎名正樹, 有沢正義  
 飯塚理八

(1)目的: 妊娠末期より分娩, 産褥に至る過程において, 胎盤の排出により末梢血中の胎盤性ホルモンの急速な消失がおこるが, かかる内分泌学的な環境の急変において, 妊娠中に抑制されていた視床下部機能が, どのように変化していくかを LH-RF に焦点を合せて観察することを目的とした。(2)方法: 妊娠後期末梢血, 妊娠後期妊婦尿, 羊水, 臍帯血, 胎盤, 母乳, 陣発中末梢血, 分娩直後～産褥1カ月の間の末梢血のそれぞれについて, 鋭敏な LH-RF の RIA 系を用いて, LH-RF 濃度を測定した。(3)成績: 妊娠後期末梢血 LH-RF 濃度(31~40週)は  $1.90 \pm 0.27 \text{ pg/ml}$  (6例), 妊娠後期妊婦尿(31~40週)  $232.10 \pm 88.38 \text{ pg/ml}$  (6例), 羊水  $12.9 \pm 5.9 \text{ pg/ml}$  (8例), 臍帯血  $2.00 \pm 0.50 \text{ pg/ml}$  (8例), 胎盤  $26.07 \pm 4.19 \text{ pg/mg}$  (7例), 母乳  $1.95 \pm 0.71 \text{ pg/ml}$  (10例), 陣発中末梢血  $4.80 \pm 0.89 \text{ pg/ml}$  (10例), 分娩後10分  $20.88 \pm 9.02 \text{ pg/ml}$  (10例), 分娩後3~5日  $883 \pm 3.94 \text{ pg/ml}$  (4例), 産褥1カ月  $7.55 \pm 4.75 \text{ pg/ml}$  (5例)と以上の結果を得た。(4)考察: 妊娠後期から産褥1カ月に至る間の末梢血 LH-RF は, 妊娠中より分娩後の方が高く, 特に分娩直後は妊娠後期末梢血濃度の20倍以上の濃度である。又, 胎盤・妊婦尿中にも多量の LH-RF が存在するが, これに反して妊婦末梢血の LH-RF 濃度は低い。一方, 羊水, 臍帯血, 母乳中にも LH-RF が存在している。これらの immunoreactive な LH-RF の意義は推測の域をでないので今後の解明が待たれる。

## 66

## 血中 Neurophysins 動態よりみるヒト分娩時, 授乳時の間脳下垂体後葉機能

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室  
 中山陽比古, 牧野恒久, 堺正長, 飯塚理八

下垂体後葉ホルモンの Carrier protein である Neurophysins (Nps) の血中動態について, 我々はヒト妊娠時, 産褥時, 正常月経周期時においては, 既に発表してきており, Nps の血中動態を研究し, 本来のホルモンの動態をうかがう事が視床下部下垂体後葉系の婦人生殖現象過程への関与を追求するうえで重要な手がかりとなると報告してきた。

今回は分娩時, 授乳時における間脳下垂体後葉機能の検討を目的に, 新生児娩出時の母体血中, 臍帯血中, 並びに授乳時の血中 ESN, NSN 動態を NIAMDD より提供された各々の Radioimmunoassay 系で測定した。対象は当院産科に入院, 分娩した正常分娩婦人18名より無作為に抽出した。

血中 ESN は, 新生時娩出時, 母体側に高く新生児側に低い傾向があり, 分娩発来より児娩出に至る分娩時における母体側優位の間脳下垂体機能 (ESN-OT 系) の亢進が認められ, 陣痛増強をめぐるオキシトシン (OT) の分泌増加が示唆された。また, 授乳時には, 授乳前後において血中 ESN は同レベルであるが, 授乳開始後15分時の授乳中では増加しており, 授乳活動に関しての後葉機能の関与を再確認できた。血中 NSN は児娩出時には母体側より臍帯血中に高く, NSN の下垂体後葉よりの放出は, 血中浸透圧の上昇などのほか, 大きな浸襲によっても起こる事を考えると, 分娩という現象がより胎児にとって大きなストレスであり, それへの胎児間脳下垂体後葉機能 (NSN-ADH 系) の反応がより優位になっている事が示唆された。授乳時には NSN は, 前, 中, 後と著明な変動を示さなかった。

以上本研究では, ヒト分娩時, 授乳時における間脳下垂体後葉機能を血中 Neurophysins 動態にて検討してみた。

## 67

ヒト妊娠より分娩にいたる血中 oxytocin, neuro-physin の研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室  
牧野恒久, 中山陽比古, 岩下光利, 飯塚理八

下垂体後葉の oxytocin, vasopressin は視床下部の旁室核ならびに視束上核で産生され, より分子量の大きな一種の binding protein (neurophysin) と結合し, axon の末端の後葉へ運ばれることが知られている。本研究では oxytocin と二つの neurophysin (estrogen stimulated neurophysin = ESN, nicotine stimulated neurophysin = NSN) の妊娠より分娩にいたるまでの血中動態をそれぞれの radioimmunoassay (RIA) 系を設定して検討した。

oxytocin の RIA は合成 oxytocin に glutaraldehyde 法にてウシ血清アルブミン (BSA) を結合させた, いわゆる polypeptidyl-protein を抗原とし家兎を免疫し得られた血清を抗体とした。本抗体は 1:10,000 の稀釈で標識抗原と約 40% の結合能を有し, in vitro で他の視床下部, 下垂体ホルモンの免疫学的 displacement ability を検討すると, vasopressin, ESN, NSN などと殆んど交叉性を示さなかった。さらに測定感度を上昇させるために, 従来のゲル濾過にかえて, carboxymethyl cellulose (CMC) カラムによるイオン交換クロマトグラフィーより得られた放射活性の高い標識抗原を用いた。これらの抗原-抗体間で設定された oxytocin の RIA 系は数 pg/tube より直線的な用量関係を示す鋭敏な測定系となり, 資料を抽出なしに直接測定しうる事が判明した。一方, ESN, NSN の二つの neurophysin は米国 NIAMD より提供をうけた標準品をもとに, その RIA 系を設定し, oxytocin と同様のサンプルについて検討を行なった。

血中の oxytocin は妊娠初期 (7-14W) に  $84.1 \pm 13.57$  pg/ml の値から妊娠の進行と共に漸増し, 妊娠末期 (28-40W) には著しく増加し  $119.2 \pm 21.29$  の値に達した。妊娠全経過を通じて血中 NSN は不変で, ESN は oxytocin と同様妊娠末期に向って漸増していくパターンを示した。これらの動態は引き続き惹き起される分娩の発来機構を間脳-下垂体系よりさらに検討しうる可能性を示唆するものと思われる。

## 68

ストレス下の婦人の中枢性内分泌状態の診断および治療

富山医科薬科大学医学部産婦人科学教室  
柳 沼 恣

ストレスにより無排卵症が発生し, これが長期間持続すると, 卵巣機能が低下して, いわば「早発性閉経」の状態になることがあることを以前に報告してきた。かかる患者は, その早期には比較的うつ状態になっていることが多い。従つて, このような患者に対しては, なるべく早期に適確に診断することが, 治療上重要である。

従来から LH の放出に, 視床下部におけるドーパミン神経性機構が作動していることが知られている。

そこで, 本研究は, 上述のような患者および正常人にドーパミンの前駆物質である L-DOPA の 250mg から 500mg を経口的に投与して, 血中 LH の変動を比較検討した。

血液を薬剤投与前 15 分ごとと 3 回, 投与後 15, 30, 60, および 90 分に採取し, 血清中の LH を RIA により測定した。

正常人の場合, 血清 LH は, L-DOPA により軽度低下した。一方上述のような患者の場合には, 比較的血清 LH が低いことが多く, L-DOPA 投与により, 血清 LH が上昇することがあることが認められた。

次に, このような患者に対して, スルピリドあるいは加味逍遙散を持続的に投与した後, 再び L-DOPA を投与して, 血清 LH の変動を検討した。

これらの多くの場合, 血清 LH は, 上述の正常人の時のような変動を示した。そして比較的なうつ状態の改善が認められた。

これらの結果は, ストレスにより比較的うつ状態になった早期の患者の場合には, ドーパミン神経性の LH 抑制作用が, 比較的強く作動していることを示唆している。さらに, かかる状態が, スルピリドや加味逍遙散により改善されることが示唆される。

すなわち, L-DOPA 投与による血清 LH の変動の観察いわば L-DOPA テストは, ストレス下にある婦人の中枢性内分泌状態を知る上で有用であり, これを参考にして治療方針を立てることができるとであろう。

この L-DOPA テストは, 投与前 15 分ごとと 3 回の採血, 投与後 15 分および 30 分の 2 回の採血で十分であると考えられる。

無月経症の Progesterone による間脳下垂体 feedback 機能の検討

慶応義塾大学医学部産婦人科  
小田高久, 中村幸雄, 亀井 清, 澤田富夫,  
飯塚理八

無月経症の診断に際し Progesterone Test (P-Test) による症候論的分類が行なわれているが、我々は P-Test 施行時に Progesterone (P) の間脳下垂体 feedback 作用を検討したので報告する。対象は3カ月以上の無月経を主訴に来院した48名とし、P 25mg 筋注前後に経時的に採血し、血中 Estradiol (E<sub>2</sub>), LH, FSH, Prolactin をRIAにて測定した。

結果：(1) LHのP-Test前値は第1度無月経(Am-I)と間脳下垂体性第2度無月経(HP-Am-II)では有意差はなかった。(2) P筋注後Am-IではLHの増加があり、60%で20mIU/ml以上増加しPeakが認められた。Peakは70%が24時間後、30%が48時間後に出現した。HP-Am-IIではLHに有意の変動がないものが大部分であったが、3例に15mIU/ml以上の増加がみられた。(3) LH Peakの平均はAm-I 5.45, HP-Am-II 21.7mIU/mlであり、前者が有意(P<0.02)に高値であった。(4) Am-I clomiphene 排卵例をclomiphene 排卵による黄体期間が正常である群とshort luteal群に分けると、LH Peakは前者が67.2, 後者が23.2mIU/mlで前者が有意(P<0.01)に高値を示し明らかなPeakが認められた。Am-I clomiphene 無効例では一定の傾向は認められなかった。HP-Am-IIでLH Peakが20mIU/ml以上の3例中2例がclomipheneで排卵し、1例に無排卵性月経が発来した。(5) E<sub>2</sub>のP-Test前値はAm-Iが有意(P<0.01)に高値を示し、Am-I, HP-Am-II群ではE<sub>2</sub>前値とLH Peak値に軽度であるが正の相関が認められた。(P<0.05) (6) Am-II例にEstrogen (E)で前処置した後Pを投与したところ、E投与前に比しLHの抑制がみられたのみでPによるLH Peakは認められなかった。(7) FSH, Prolactinは有意な変動を示さなかった。

以上のようにP-Test施行時に血中LHの変動を検索することは、間脳下垂体機能を検討し治療法を選択する上で非常に参考になると思われる。

FSH- $\alpha$ , - $\beta$  subunit の Radioimmunoassay によるヒト非妊時及び妊娠時の下垂体前葉機能の研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室  
堺正長, 牧野恒久, 横倉恒雄, 大野虎之進,  
飯塚理八

ヒト非妊時、妊娠時の下垂体前葉機能を検討する目的で、human FSH- $\alpha$ , human FSH- $\beta$  subunit の動態を分析した。対象は本院産婦人科外来及び同入院患者で年令19~34才、性周期27~30日型を有した正常妊婦及び正常非妊婦人とした。

human FSH- $\alpha$  subunit 及び human FSH- $\beta$  subunit、又それらの抗血清は米国NIAMDDより提供を受けた標準品を使用した。

放射性ヨードの標識は chloramine T 法の一部を変法し、通常の二抗体法により測定した。

標識した抗原は Sephadex G-75 のカラム(10mm × 150mm)にて精製した。

抗 human FSH- $\alpha$  血清の特異性は、抗 human FSH- $\alpha$  血清と human FSH- $\alpha$  subunit の反応率を100%とすると、human FSH- $\beta$  subunit とは2.36%, hCG とは5.21%の交叉反応率を示した。

抗 human FSH- $\beta$  血清についても同様に抗 human FSH- $\beta$  血清と human FSH- $\beta$  subunit の反応率を100%とすると、human FSH- $\alpha$  subunit とは0.56%, hCG とは殆ど交叉性を示さなかった。

各血清の特異性を検討した後のヒト非妊時の各測定値は、human FSH- $\alpha$  subunit は19.0ng/ml~32.7ng/mlであり排卵期に一致した血中濃度の上昇を認め、human FSH- $\beta$  subunit では0.4ng/ml~1.1ng/mlであり同様に排卵期に一致したピークを認めた。

一方妊娠時の human FSH- $\alpha$  subunit は著明な上昇を認め、胎盤よりのホルモンの干渉を示唆し、human FSH- $\beta$  subunit については著しい血中濃度の低下が認められた。

## 71 LHRHの定量法の改良とそれを用いたラット 排卵周囲期のLHRHの分泌動態

群馬大学医学部産科婦人科学教室  
長谷川喜久 峰岸 敬 五十嵐正雄

血中のLHRHの測定には種々の問題点が指摘されており、ラットの排卵前後の血中のLHRHを定量した報告は極めて少ない。我々は高力価の抗LHRH抗体を作り、高感度のLHRHのRIA系を確立すると共に血中からのLHRHの抽出法を改良し、血中のLHRHを測定することに成功した。そこで今回、ラットの排卵前後の視床下部、下垂体と血中のLHRHの変動とFSH、LHの分泌動態について報告する。(材料および方法)ホルツマン系の成熟雌ラットを臍細胞診により4日周期のラットと10日間以上連続発情(CE)および非発情(CD)の群に分離した。LHRHのヨード化はPierce社のIodogen 1.2mgをコーティングしたチューブ内で10分間反応させて行ない、 $^{125}$ I-LHRHの精製はCMCとQAEセファデックスカラムクロマトグラフィーにより行なつた。抗体はLot No R-M520を $4 \times 10^6$ の最終希釈倍率で用い、LHRHのRIAは3 incubationによる2抗体法により行なつた。LHRHの抽出:視床下部と下垂体は先ず0.1N HClを加えてホモジナイズし、前者はその1/50を凍結乾燥し、後者はさらにメタノール(MeOH)抽出し乾固後RIAに供した。血漿は18mlをCMセファデックスカラムを用いてLHRH分画を分離し凍結乾燥後さらにMeOHにより抽出した。(結果)我々の血漿中からのLHRH抽出法による非特異的物質の混入は50fg以下であつた。RIAの感度は50% depressionで2.17pg、最少感度は0.1pg以下でありアッセイ内変動は4.0%で間変動は11.8%であつた。視床下部のLHRHは発情前期(D)の13時から漸減しP18時に最低となり、血漿中のLHRHは15時から17時にピークを示しその後22時まで漸減し発情期(E)の4時に再びピークを示した。下垂体中のLHRHはPの14時と24時にピークを示した。血中のLHはP17~20時にピークを示し、FSHはP22時以降にプラトーに達した。CDとCEラットにおいて視床下部LHRHと血中FSH、LHに顕著な差が見られた。(結論)以上の結果はLH、FSH放出に関与する内因性のLHRH動態を示す全く新しい知見である。

## 72 Lisuride hydrogen maleateのプロラクチン分泌 ならびに卵巣機能におよぼす影響

東京大学医学部附属病院分院産婦人科  
岡村 隆, 丸本 百合子, 谷口 一郎, 貝原  
学, 小林 拓郎

高プロラクチン血症に対するBromocriptineの効果は数多く報告されている。しかしBromocriptineには、悪心、嘔吐等の副作用があり、このために治療中止又は投薬量の減少を与儀なくされるという欠点がある。今回我々は同じ麦角アルカロイドであるが、少量でも抗プロラクチン作用を有するとされているLisuride hydrogen maleateを高プロラクチン血症患者、無月経患者及び黄体機能不全の患者に対して用いた結果、好成績を得たので報告する。

下垂体プロラクチン産生腫瘍術後及びChiari-Frommel症候群の患者にLisuride 1日0.15mg-0.2mgを連続投与したところ、血中プロラクチン値は有意に低下し、投与後2週間で排卵を認めた。また、この第1回目の排卵で妊娠が成立した者もあった。

第1度、第2度無月経患者にLisuride 0.1mg/日を消退出血5日目より10日間連続投与したところ、Lisuride投与前に比し、血中Estradiol値はやゝ上昇し、頸管粘液の増量を認めたが排卵には到らなかった。しかしHCG 5,000単位あるいはLH-RH 100 rの併用によって排卵を来すようになった。また黄体機能不全の患者にLisuride 1日0.1mgを投与したところ、黄体機能の改善が認められた。上記の無月経患者にLisuride投与前、投与中にLH-RH testを施行したところ、FSHの反応は変化が認められなかったが、LH値は有意に高値を示すようになった。

以上の如く、Lisurideは低用量にて血中プロラクチン値を減少せしめ、無排卵症をはじめとする女性内分泌機能異常の改善に好成績をもたらすと考えられる。なお本剤による悪心、嘔吐その他の副作用は全く認められなかった。

## 73

末梢血 PRL 値の解析による PRL の排卵  
周期性への関与の追求

国立名古屋病院産婦人科

中村光治 戸谷良造 三輪是  
黒木尚之 内田雄治 鈴置洋三

高 PRL 血症が排卵を抑制する事実は比較的  
古くから知られていた。RIA による PRL の  
測定が臨床症例の測定に応用されるに伴ない P  
RL は gonadotropin と同様に排卵を調節する重  
要なホルモンの一つであると理解されるようにな  
った。すなわち排卵周期と PRL の関連は極  
めて深く、正常な排卵周期も PRL の調節下  
にあると考えられつつある。この PRL の排卵機  
構への関与が中枢神経系を介してなされている  
ものか、PRL の卵巣への直接的作用によるも  
のかは明らかにされていない。

不妊外来患者 267 例の BBT 低温期の末梢  
血中 PRL、LH、FSH、及び BBT の比較  
から PRL の作用機序の追求を試みた。PRL  
の排卵周期性への関与は大きく、gonadotropin  
と同程度に大きく関与している。LH と FSH  
との関連性は極めて高いが、PRL と LH、P  
RL と FSH の関連性は認められなかった。  
しかし LH、FSH 値の組み合わせ群において  
PRL との関連を求めたところ、FSH 正常、  
LH 高値例にのみ PRL 高値例が多く含まれ関  
連が認められた。

以上の成績から PRL は BBT の周期性に強  
く関連性を認められたにもかかわらず、gonadotropin  
値とは強い関連性が見られないことから PRL  
が中枢を介して排卵周期に関与するのではなく、  
卵巣へ直接作用する可能性が強く示唆された。

## 74

Dopamine Agonist の間脳一下垂体一卵巣  
系に及ぼす影響

東京大学医学部 産科婦人科学教室、  
大分医科大学 産科婦人科学教室\*  
合阪幸三、水口弘司、坂元正一、森 宏之\*  
木川源則

高プロラクチン(PRL)血症の治療に用いられてい  
る Bromocriptine (CB-154) は Dopamine ag-  
onist として作用し PRL 及び GH 分泌を抑制するが、  
その排卵誘発作用機序に関しては明らかでなく、この  
点を検討した。〔方法〕血中 PRL 値が正常の無排卵  
月経患者 10 名、稀発月経患者 10 名、第 1 度無月経  
患者 12 名、第 2 度無月経患者 6 名の計 38 名を対象と  
し、CB-154 5mg/day を 30 日間連続投与した。投  
与前に LH-RH テスト、エストロゲン負荷テストを施  
行し、投与後のそれと比較検討した。また 8 例につ  
いては経目的に連続採血し血中 FSH、LH、PRL、Es-  
tradiol (E<sub>2</sub>)、Progesterone (P) を測定した。  
〔成績〕①投与中 12 例 (31.6%) に投与開始後 19.0  
± 2.4 日目に排卵が認められ、3 例に妊娠が成立した。  
②連続採血を施行した 8 例中 4 例に血中 FSH、E<sub>2</sub> の増  
量に次いで LH surge (143.7 ± 46.2m IU/ml) が認め  
られ、黄体中期の血中 E<sub>2</sub>、P はそれぞれ 393.4 ± 52.7  
pg/ml、19.3 ± 2.7 ng/ml であった。一方無排卵症例  
においても、投与期間中 FSH、E<sub>2</sub> の basal level は  
共に上昇傾向が認められた。③CB-154 30 日間投  
与により LH-RH テストにおいて FSH 分泌が 30′、  
60′、90′ 値でそれぞれ 49.0 ± 6.1、46.7 ± 4.2、  
36.7 ± 7.6m IU/ml と投与前の 9.1 ± 0.1、9.6 ±  
0.1、9.7 ± 0.04m IU/ml に比して著明に亢進したが  
(P < 0.05)、LH 分泌には有意差がみられなかった。  
〔結論〕以上のことから①CB-154 は血中 PRL が正  
常の各種排卵障害患者において排卵誘発作用を有する  
ことが明らかとなった。②その排卵誘発機序としては  
血中 PRL を低下させることのみによるものではなく、  
エストロゲンの negative feedback 作用に対する中  
枢の感受性を変化させ、内因性の LH-RH 分泌を促進  
し、2 次的に下垂体 FSH 分泌能が増加することが示  
唆された。

## 75

HMGによる両側卵巣破裂後の分娩例

鹿児島大学医学部産科婦人科学教室

森田明夫 新村亮二  
池田友信 森 一郎

昭和49年(当時26才)に無月経と不妊(4年間)を主訴として、当科不妊外来を受診したが、clomiphenやcyclofenil投与で排卵を誘発することができず、なお内診所見や血中gonadotropin, testosterone値などでは内分泌学的にはP・C・Oは否定されたので、PMS・HCGやHMG・HCG療法を適用した。昭和51年1月、4回目のHMG・HCG療法を行なったところ、HCG筋注後2回目に急性腹症の症状を呈し、内診したところ下腹部に腫瘤状の抵抗を触れたので、過剰刺激による卵巣破裂と考え、開腹した。

両側卵巣は超手拳大、多のう胞状に腫大し、左右合計17個の排卵痕の形跡が認められ、一部破裂していた。その際1100ccの淡赤色腹水の貯溜を認めた。患者は児を切望していたので腫大した各のう胞から注射器で内容を可及的に吸引除去し縮小させドレーンを挿入して腹壁を閉じた。超音波断層法による観察では術後数日間は、なお両側卵巣は腫大する傾向がみられたが、1週間後から縮小の傾向が認められた。その後2ヶ月してから自然排卵が起こるようになり、術後3年3ヶ月目の昭和54年5月に妊娠して55年2月に産切により生児をうることができた。

## 76

高プロラクチン性無月経例における卵巣の組織学的検討

大阪大学産婦人科学教室

高田 満, 青野敏博, 小池浩司, 堤 博久,  
寺川直樹, 南川淳之祐, 倉智敬一

〔目的〕 高プロラクチン(PRL)血症は、無排卵・無月経を伴うことはよく知られている。今回、我々は高PRL性無月経例の卵巣の病理組織学的変化を検討した。

〔方法〕 ①対象は19~37才の下垂体腺腫7例(うちmacroadenoma 1例, microadenoma 6例)。無月経期間は2.5~8年で、第1度無月経2例、第2度無月経5例であった。②生検前に血中estradiol(E<sub>2</sub>), LH, FSH, PRLをRIAにより測定し、LH-RH, TRHテストを全例に、HMGテストを4例に施行した。③開腹時、卵巣サイズを計測したのち両側楔状切除術を行ない組織像を検査した。

〔内分泌学的成績〕 ①血中E<sub>2</sub>は $18.0 \pm 14.6$  pg/ml (mean±SD), LH( $12.2 \pm 9.9$  mIU/ml), FSH( $6.8 \pm 4.3$  mIU/ml), PRL( $302.1 \pm 296.5$  ng/ml)であった。②LH-RHテスト, TRHテストには全例反応した。③HMGテストでは4例中1例が正常反応, 3例は無反応であった。

〔病理組織学的成績〕 ①黄体は全例認められず、白体は5例に認められた。②原始卵胞の数は2例を除き、同年令の正常婦人と差はなかった。③发育卵胞は少数認められたのみで、囊胞状に拡大した卵胞が多く顆粒膜細胞層が比較的薄く、perifollicular hyperthecosisを認めた。④白膜の厚さはほぼ正常で肥厚している例は少なかった。

〔結論〕 高PRL血症における卵巣はtonicなgonadotropin刺激により、卵胞は軽度の发育を示すが、cyclicなgonadotropin分泌機能が失われているため、排卵に至らず囊胞状変化とperifollicular hyperthecosisを示すに至り、この現象が長期間にわたると二次的に萎縮してくるものと思われた。

## 77 高プロラクチン血症のラット性腺重量と血中

各種ホルモン値に及ぼす影響

東北大学医学部産科学婦人科学教室

(主任:鈴木雅洲教授)

古橋 信晃

[目的] 高プロラクチン(PRL)血症ラットを使用し、高PRL血症の性腺重量に及ぼす影響と、末梢血中PRL, LH, FSH, estrogen, testosterone, corticosterone 値への影響について、その相互の相関関係について検討し、高PRL血症における性腺機能低下の機序について解明を試みた。

[方法] 実験動物として既報(Endocrinology, 103:2053, 1978)のごとくGH<sub>3</sub>腫瘍担体ラットを高PRL血症ラットとして使用し、さらにGH<sub>3</sub>腫瘍摘除後2週目のラットおよびコントロール群の3群にわけた。各ラットより採血し、血清は測定まで-20°Cにて保存した。オスラットでは睪丸、副睪丸、精ノウ、前立腺の重量を、またメスラットでは子宮、卵巢の各重量を計測した。血中各種ホルモンレベルは、RIA法またはCPBA法で測定した。

[成績] オスラットにおいて高PRL血症ラット(PRL:45.0±44 ng/ml, mean±S.E.)ではコントロール群(PRL:6.9±0.5 ng/ml)に比し、睪丸、精ノウ、前立腺の各重量は有意(p<0.05)に低下していた。また血中テストステロン値も有意(p<0.05)に低下していた。さらに全オスラットにおいて、血中PRL値と睪丸、精ノウ、前立腺の各重量の間には各々、有意(p<0.01)の負の相関が認められた。メスラットにおいて高PRL血症ラット(PRL:113.3±52.7 ng/ml)では、コントロール群(18.6±7.5 ng/ml)に比し、卵巢および子宮重量は有意(p<0.05)に低下していた。また全メスラットにおいて血中PRL値と卵巢および子宮重量の各々の間には有意(p<0.05)な負の相関が認められた。血中LH, FSH値は各群間に有意差は認められなかった。

[結語] 以上の結果は、高PRL血症における性腺機能低下が、内因性PRLの、性腺への直接作用に起因する可能性のあることを示唆していると思われた。

## 78 高PRL血症を有し、しかも正常月経周期を有する婦人の下垂体・卵巢ホルモン動態

防衛医科大学校産科婦人科

関 克義 加藤宏一 牧村紀子

高PRL血症を有する無月経患者において、CB-154を投与し、血中PRL値を低下させると排卵周期が回復する。したがってPRL分泌の亢進は排卵機構を障害すると考えられている。しかし血中PRL値が高値にもかかわらず月経周期を有する婦人も時に存在する。しかしこれらの患者において黄体機能が障害されている可能性は否定できない。今回、血中PRL値が増加しているにもかかわらず月経周期を有する婦人のgonadotropinおよびsteroidsを経日的に測定したので報告する。対象は19才の未婚婦人で乳汁分泌は認められない。13才で初潮を見、その後月経は順調であった。月経第3日にLRF(100μg), TRF(500μg)を投与したがFSH, LHの前値およびLRF投与後の値はほぼ正常であった。しかしPRLは前値65.7 ng/mlで30分後166 ng/mlに増加した。PRL, FSH, LH, estradiol, testosteroneおよびprogesteroneを1周期経日的に測定した。PRLは平均53 ng/mlと増加していたが、他のホルモンは正常範囲内にあり月経周期に相当した変化を示した。

progesteroneは黄体期に5 ng/ml以上に増加し、黄体機能不全も否定できた。したがって50 ng/ml程度の軽度の血中PRL増加の場合、排卵機構が障害されない症例もあることが判明した。



## 79 高プロラクチン血症治療における卵巣機能の反応性について

京都大学産婦人科, 大阪医大産婦人科\*  
松岡賢光, 蘇 鈞煌, 堀江克行, 高橋 晃  
麻生武志, 西村敏雄, 奥田喜代司, 杉本 修\*

高プロラクチン血症性無排卵症患者を対象に HMG-HCG 及び bromocriptine (CB-154) 療法を行い, 各療法に対する卵巣機能の反応性について血中ホルモンの経時的変動の分析と比較検討した。血中 PRL 基礎値が 150, 200, 400 ng/ml であった 3 例に HMG (1050 - 1750 IU) と HCG (10000 - 20000 IU) により排卵誘発を試みた後, 次周期より CB-154 (7.5 - 12.5 mg/day) の連続投与を行い, この間経時的に採血し血中 LH, FSH, prolactin (PRL), estrone (E<sub>1</sub>), estradiol (E<sub>2</sub>), 17-hydroxyprogesterone (17P), 20 $\alpha$ -dihydroprogesterone (20P), progesterone (P) の動態を検討した。

HMG-HCG 投与により PRL 値が 150, 200 ng/ml の 2 例に排卵が誘発され, これらの HCG 投与前の E<sub>2</sub> 値は 680 - 916 pg/ml で, 黄体期の P は 47 - 52 ng/ml にまで上昇, 17P, 20P にも著しい高値がみられたが, 持続期間は 8 - 10 日だけで月経の発来をみた。CB-154 投与により各症例とも血中 PRL 値の急速な低下を示し正常域の 30 ng/ml 以下に達した時点から初発排卵までは 10 - 50 日で, その後維持量の投与で規則的な排卵性周期がみられた。排卵回復から妊娠成立周期に至る LH, FSH の基礎値及び peak 値には明らかな変化はなく, LH peak 前の E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> の上昇パターンにも質的量的な差は認めなかった。一方黄体期の P, 17P, 20P の変動をみると排卵回復直後の P の頂値は各症例とも 10 ng/ml 以下で, 黄体期日数の短縮もあり明らかな黄体機能不全状態であったが, その後正常 PRL 値の維持で黄体機能は正常化した。

以上より高プロラクチン血症患者では強力な外因性ゴナドトロピン刺激により卵巣発育は促がされるが排卵に至った場合でも黄体機能は抑制されている。また CB-154 により血中 PRL を正常化すると卵巣発育 - 排卵 - 黄体形成という一連の過程は速やかに回復するが黄体機能を中心とする全機能系の正常化には一定期間を要することより高プロラクチン状態におかれていた卵巣に由来する黄体の機能は抑制されていることが明らかとなった。

## 80 下垂体微小腺腫に関する研究

群馬大学産科婦人科学教室  
伊吹令人, 吉田光典, 新川唯彦, 高橋義孝  
五十嵐正雄

### <研究目的>

高プロラクチン血症を診療するにあたってはその病因が視床下部にあるか, 下垂体にあるかを診断し然るのち治療法を決定することが必要である。しかし下垂体微小腺腫に関しては手術適応についても, プロモクリプチン投与の可否についても議論が多い。我々はすでに診断, 治療した下垂体微小腺腫症例について種々の面より retrospective に検討し, 手術を行うべきかどうかを明らかにせんとした。

### <方法>

下垂体微小腺腫 23 症例について 1) 乳漏の有無, 2) 無月経の程度, 3) 血中 PRL 基礎値, 4) 血中 FSH, LH 基礎値, 5) LHRH 100 $\mu$ g, TRH 500 $\mu$ g 同時負荷時の血中 PRL, FSH, LH 値, 6) LHRH 10 $\mu$ g, TRH 100 $\mu$ g 3 回分割負荷時の血中 PRL, FSH, LH の反応 pattern 7) プロモクリプチン 5 mg 服用後の血中 PRL 値の抑制度, 8) トルコ鞍部レ線撮影, 9) polytomography 所見, 10) CT, 11) 手術例の予後, 12) プロモクリプチン投与の成績, 12) 妊娠とその予後, 13) 産褥乳汁分泌状況, 14) 分娩後の無月経の状態, 15) 分娩後の長期 follow up 成績等について検討した。

### <成績>

乳漏はプロラクチン産生下垂体微小腺腫 23 例中 21 例に認められ, 第 2 度無月経は 17 例, 第 1 度無月経 4 例であった。血中 PRL 基礎値は  $390 \pm 102 \text{ ng/ml}$  で特発性群 ( $57.7 \pm 12.4 \text{ ng/ml}$ ) に比べ有意の高値を示した。血中 LH は  $7.1 \pm 1.1 \text{ mIU/ml}$  と低値であったが特発性群 ( $13.9 \pm 4.1 \text{ mIU/ml}$ ) との間に有意の差は認められなかった。微小腺腫手術例中既婚者は 5 例のうち 1 例は術後自然に妊娠した。他の 1 例は術後 4 ヶ月目からプロモクリプチン療法を行い妊娠した。微小腺腫非手術例 14 例でプロモクリプチン療法を行い, 7 例が 8 回妊娠した。妊娠中は著変なく全例正常分娩であった。2 例は分娩後約 3 年を経過したが乳漏及び無月経は続いている。しかしレ線下微小腺腫の増大は認められていない。これらのことから少くとも微小腺腫例でプロモクリプチン治療を行うことは禁忌とはならないといえる。

## 81

## 高プロラクチン性下垂体腫瘍の診断と Hardy 手術による転帰

大阪大学医学部産科婦人科学教室  
 広島大学医学部脳神経外科学教室\*

小池浩司, 青野敏博, 南川淳之祐, 三宅 侃  
 寺川直樹, 堤 博久, 高田 満, 倉智博久, 倉智敬一  
 松村茂次郎\*, 森信太郎\*, 魚住 徹\*

## 〔目的〕

高プロラクチン(PRL)血症患者の中から下垂体microadenoma を発見することが重要な課題となっている。今回我々は Hardy 手術により確認した prolactinoma 15 例を経験したので、これらの手術前の内分泌機能検査および放射線学的検査の成績と腫瘍の大きさおよび手術成績との関係を検討した。

## 〔対象および方法〕

Hardy 手術により確認した microadenoma 8 例, macroadenoma 7 例を対象として手術前にトルコ鞍の単純および断層写真, CT スキャンなどの放射線学的検査や LHRH, TRH, インシュリンなどの各種負荷テストによる内分泌機能検査を施行し、これらの成績と腫瘍の大きさおよび手術成績との関係を検討した。

## 〔成績〕

① 血中 PRL の基礎分泌値は 1 例を除いて全例が 100 ng/ml 以上であった。また microadenoma 例の血中 PRL 値は全例 400 ng/ml 以下であったが, macroadenoma 例は 7 例中 6 例が 400 ng/ml 以上の高値を示した。② トルコ鞍単純写真で異常を認めなかった 6 例のうち断層写真で 2 例に異常所見を認め、CT スキャンで全例に腫瘍陰影を認めた。③ インシュリン負荷による成長ホルモンの反応は microadenoma 例では 8 例中 2 例が, macroadenoma 例では 7 例中 6 例が低反応を示した。④ 術後血中 PRL 値は, microadenoma 例の 8 例中 7 例, macroadenoma 例の 7 例中 2 例が正常値へ復した。⑤ 術後, microadenoma 例の 8 例中 6 例, macroadenoma 例の 7 例中 1 例に自然排卵が認められた。

## 〔結果〕

microadenoma の発見には血中 PRL の基礎分泌値と CT スキャンを組み合わせたことが有用であった。また血中 PRL 値が 400 ng/ml 以下の症例が手術療法にて著効を示した。

## 82

## 乳漏症, 高プロラクチン血症の治療

九州大学医学部 産婦人科

堂地 勉, 片桐純子, 角沖久夫, 永田行博,  
 楠田雅彦

最近、乳漏症や高プロラクチン血症の診断、治療法が飛躍的に進歩した。我々の不妊・内分泌外来においても排卵障害患者のうちの 15% にそのような患者を認めているが、最近の 30 症例について治療前後の状態について分析した。これらの原因は、下垂体腫瘍群、分娩後群が多くを占めたが、原因のはっきりしない乳漏無月経症群、乳漏症あるいは高プロラクチン血症のみの群、薬剤による群も含まれる。

治療前の血中プロラクチンレベルは下垂体腫瘍群がもっとも高く、全てが 150 ng/ml<sup>↑</sup>であった。分娩後群は 1 例を除き 50 ng/ml 以下で正常プロラクチン値を示すものもあった。乳漏無月経症群は 50~100 ng/ml、薬剤群は 30~60 ng/ml の間にあった。

無月経の程度は下垂体腫瘍群と他の群との間に明らかな差が見られ、前者はほとんどが無月経 2 度であり、後者は無月経 1 度であった。

治療について見ると、下垂体腫瘍群では、clomid は全く反応せず、bromocriptine のみでも 1 例しか反応せず、bromocriptine と clomid の併用、あるいは bromocriptine と HMG・HCG の併用で排卵した。下垂体腫瘍摘出術例では 1 例のみに術後自然排卵を認めた。

非腫瘍群では clomid のみで排卵するものもあるが、bromocriptine でほとんどが排卵し、bromocriptine と clomid 併用例数は少なかった。薬剤群は薬剤の減量あるいは中止で排卵周期は回復した。

以上の結果から、下垂体腫瘍群は血中プロラクチン値が高く、clomid 又は bromocriptine では排卵せず、下垂体腫瘍以外の群は血中プロラクチン値が 100 ng/ml 以下で clomid 又は、bromocriptine によく反応することから、下垂体腫瘍群と非腫瘍群とを区別出来るようである。

## 83

基礎体温上昇を伴わない2妊娠について  
(高プロラクチン血症妊娠例の分析)

長岡赤十字病院 産婦人科  
上田 勲 内山 三枝子  
藻谷 直樹

昭和49年より昭和54年12月までに月経異常者や無月経患者273例にPRL測定を行い、72症例に高プロラクチン血症を認めた。

昭和55年5月までに高プロラクチン血症妊娠30例を観察したが、2例に基礎体温上昇の伴わない妊娠を認めた。

症例1. 原発性不妊症、第Ⅱ度無月経を主訴として来院す。卵巣楔状切除治療後Clomid・HCG+VC治療を施行した。基礎体温上昇なく、子宮は妊娠状態であり、妊娠反応陽性であった。その後流産し強度の乳汁分泌を来した。

Prolactin値は235 ng/mlを示した。CB154治療によりBBTは2相性を伴った排卵周期となり、第6周期に妊娠、分娩した。内分泌精査及び脳外科精査によりHardy I型の下垂体腫瘍と診断された。

症例2. 無月経、下腹部を主訴として来院。

妊娠2ヶ月、在卵管妊娠流産で強度の乳汁分泌も認めた。この際の基礎体温は全く上昇を認めていない。血中PRL値は200 ng/mlであった。内分泌精査及び脳外科精査でHardy I型と診断された。

CB154治療によりBBT上昇を伴った第1排卵で妊娠した。基礎体温上昇16日目CB154投与中止後にはBBTは高温より低温に変化した。

症例1, 症例2の妊娠維持の為にプロルトンデポ125 mg ~ 250 mg/週, 3~4回投与したが、加療によりBBT上, 上昇は認められなかった。

下垂体腫瘍の基礎体温上昇がなかった2妊娠とCB154治療によるProlactin低下と平常の2相性の2妊娠を報告する。

基礎体温が上昇しなかったことは、高プロラクチン血症が存在した為とも考えられる。

CB154治療によりプロラクチン値正常化後に、BBTが2相性を示したことはこのことを支持する。しかし他の高プロラクチン血症妊娠26妊娠は平常の基礎体温表を示した為に、高プロラクチン血症が直接の原因であるか、又は病態機序も不明である。

## 84 教室におけるCB154投与による妊娠例の検討

信州大学医学部産科婦人科学教室  
深松 義人 富田 和彦 小谷 俊郎  
中村 正雄 平林 稔之 塚本 隆是 福田 透

ヒトProlactin (PRL)のRIA法が確立されてから高PRL血症と排卵障害との関連やその機序が次第に解明されつつある。この高PRL血症の原因の一つとして下垂体のPRL産生腫瘍が注目されているが、トルコ鞍のトモグラフィ、CTscan等によっても腫瘍の診断が必ずしも容易でない。近年、CB154投与によりこれら下垂体腺腫患者の妊娠例が増加しつつあるが、それに伴って妊娠時の腫瘍増大による種々の合併症が各方面より報告されている。しかし、今日もなお、治療法や妊娠時の管理について一定の見解が確立されていない。

今回、教室における乳汁漏出を認めた挙児希望例に対するCB154投与例の検討成績と共に、CB154投与により妊娠成立をみたmacroadenoma患者の妊娠分娩経過の概要につき報告する。

対象は、過去3年間当科で取り扱った乳汁漏出患者で挙児希望の15例(下垂体腺腫13例、short luteal defect 2例)で、CB154投与による妊娠成立概要は、12例に13回の妊娠をみ、うち流産は1例のみで、現在までに出産を終了したもの6例である。新生児には奇形等の異常は1例も認められず、妊娠経過も下記の1例を除き順調であった。興味ある経過をとった症例は32才の未産婦で、妊娠前に既に、macroadenomaと診断されていたが手術を頑強に拒否。臨床症状にも特に異常を認めず、本人の挙児希望が極めて強いことからCB154投与による治療を実施し妊娠の成立をみた。妊娠成立後は特に異常なく経過したが、32週に至り頭痛、眼痛、視野障害を訴え、視力低下や腫瘍の増大傾向を認めた。腫瘍抑制作用を期待してCB154を投与したところ症状の著明な改善が認められたので引き続き経過を観察し、妊娠39週3日に帝切により無事分娩を終了した。児は2230gの女児で外表奇形は認められなかった。母児ともに産褥経過は良好で、手術後12日目に退院し、現在、外来で経過観察中である。

## 85

## 高プロラクチン血症患者の妊娠分娩例の検討

名古屋大学医学部産婦人科<sup>\*</sup>  
 名古屋大学医学部産婦人科<sup>\*\*</sup>  
 後藤 孝<sup>\*\*</sup>, 菅沼 信彦<sup>\*\*</sup>, 正橋 鉄夫<sup>\*\*</sup>  
 野崎 誠<sup>\*\*</sup>, 木村 隆<sup>\*\*</sup>, 下須賀 洋一<sup>\*\*</sup>  
 鈴木 正利<sup>\*\*</sup>, 友田 豊<sup>\*\*</sup>, 中島 豊<sup>\*\*</sup>  
 成田 収<sup>\*\*</sup>

目的：高プロラクチン血症（以下高PRL血症）を伴う下垂体腺腫患者が妊娠した場合、妊娠中腫瘍が急速に増大し、視神経症状の発現や、pituitary apoplexyなどをひき起こすことが報告されており、妊娠時に厳重な管理が望ましい。今回、我々は高PRL血症患者のうち、種々の治療方法により、妊娠分娩した症例について、妊娠期間中及び分娩後の内分泌動態、脳神経症状発現の有無、レ線所見の変化などについて検討したので報告する。

対象及び方法：血中PRL値が30  $\mu\text{g/ml}$ を示した高PRL血症患者67例を対象とし、放射線学的診断法により、1群：主としてmacroadenoma, 2群：主としてmicroadenoma, 3群：機能性高PRL血症に分類した。これら症例に対し、bromocriptine療法（以下Br療法）、手術療法などの治療を行なった結果、現在までに23例が妊娠に成功し、15例が分娩した。この分娩例に、妊娠前中及び分娩後の血中PRL値測定、トルコ鞍断層撮影などのレ線学的検査、脳神経学的検査を行ない比較検討した。

成績：1) 1群は全例に手術療法とBr療法を併用し、4例が妊娠し、2例が分娩した。血中PRL値は妊娠初期にBr投与中止後、急速に上昇し、以後妊娠末期まで緩やかに増加した。腫瘍の再発・増大を示す神経症状や血中PRL値の急激な再上昇を示す例はみられなかった。2) 2群は15例妊娠した。手術単独で3例妊娠し、2例分娩したが、妊娠中及び分娩後も血中PRL値の上昇は示さなかった。手術療法・Br療法併用及びBr療法単独で妊娠した11例においては、Br投与中止後血中PRL値は急速に上昇し、以後緩やかな上昇にとどまった。しかし1例は視神経症状を呈したため、妊娠中に手術療法を施行した。hMG療法で妊娠した1例は妊娠末期まで強度の頭痛を伴った。3) 3群の妊娠例4例も同様にBr投与中止後血中PRL値は上昇したが、以後の増加は軽度であった。4) 妊娠前及び分娩後の血中PRL基礎分泌値を比較すると、15例中10例が下降し、4例は変動がみられず、1例が増加していた。

## 86

## プロラクチン産生下垂体腫瘍と睾丸機能不全

国病医療センター泌尿器科<sup>\*</sup>, 同脳神経外科<sup>\*\*</sup>  
 東大泌尿器科<sup>\*\*\*</sup>  
 岩動孝一郎<sup>\*</sup>, 吉岡真澄<sup>\*\*</sup>, 石田 肇<sup>\*\*\*</sup>, 新島端夫<sup>\*\*\*</sup>

我々は4例のプロラクチン(PRL)産生下垂体腺腫をもつ男子に種々の程度の睾丸機能不全症を認めためたのでその臨床像、病理組織像および内分泌検査所見等につき検討した。これら症例は性器発育不全、第2次性徴の発現不全または退化、性欲および性機能の減退、あるいは不妊等を訴えており、頭部X線撮影、CT像その他脳神経学的所見と併せて下垂体腫瘍の診断のもとに手術が行われ現在いずれも術後経過観察中である。術前の内分泌学的検査成績では、高PRL血症のほか血中LHおよびFSHは正常下限から低値を示す傾向にあり、血中テストステロン値も低下していた。また術後なお高PRL値の持続した症例では、これらの所見は不変で臨床的にも睾丸機能不全の徴候の改善もみられなかった。また睾丸生検により軽度から中等度の精細管障害の所見を示した。

また、このなかの1例（初診時年齢26才）において睾丸生検を施行した後に睾丸腫瘍(seminoma)の発生が認められた。本症例は初診後まもなく下垂体腫瘍に対する手術を拒否して放置後3年を経たのち右睾丸の腫大に気づき来院し、睾丸腫瘍の診断のもとに睾丸および下垂体の腫瘍に対して手術をうけたもので、極めて稀なケースであった。

高PRL血症に合併する睾丸機能不全症の発生機序については、PRL産生下垂体腫瘍の発育による下垂体または近傍組織への直接の影響のほかPRL過剰状態がおよぼす下垂体ゴナドトロピン分泌の障害、あるいは睾丸の機能抑制等が考えられるがこれらの機序についての考察を加えたい。

鳥取大学医学部産科婦人科教室  
金田健一 沢原光信

対象：患者は5歳、主訴は乳房の腫大。家族歴および既往歴に特記すべきことなし。現病歴；生後1歳半頃から乳房の発育に気づかれていた。身長、体重の発育も急速であつた。検査結果；ホルモン学的検索として、LH-RHテストは良好反応を示した。オバホルモン、デポーによる抑制試験、L-DOPAによるGH刺激試験、Metopironテストはいずれも正常であつた。副腎、甲状腺系にも異常認めず。β-HCG、PRL正常。ただ血中E<sub>2</sub>は310pg/mlと異常に高値であつた。放射線学的検索として、CT scan、トルコ鞍断層撮影、脳波はいずれも正常であつた。ただ、手根骨は10歳3ヶ月と異常に発育していた。治療として、種々の検索の結果で特発性性早熟症と診断したので、黄体ホルモン療法を施行した。その結果、初期に直腸診にて鶏卵大に触知していた右卵巣が触れなくなり、B-modeでも証明しなくなつた。又、血中E<sub>2</sub>の下降は顕著であり、LH、FSHも下降した。黄体ホルモン療法としては初期はプロルトン・デポー、ついでデポー・プロペラ、最近はやプロテロン・アセテートを投与している。若干、身長・体重の増加率が減少した様だ思う。

三菱名古屋病院産婦人科\*  
名古屋大学医学部産婦人科\*\*  
名古屋大学医学部分院産婦人科\*\*\*  
菅沼 信彦\*, 三輪 忠人\*, 下須賀 洋一\*\*,  
鈴木 正利\*\*, 友田 豊\*\*, 浅井 豊彦\*\*,  
成田 収\*\*\*

目的：先天性副腎過形成(CAH)の治療管理は、従来、臨床症状と尿中ステロイド分析を中心に行われてきた。近年、radioimmunoassayの発達により、血中ステロイドの測定が可能になり、その臨床応用もなされつつある。我々は、未治療及びcorticoid治療中の成長各期のCAH患者に対し、血中ステロイドを測定し、臨床症状との相関関係を検索することにより、適正な診断かつ管理指標を検討する目的で研究を行った。

方法：21-hydroxylase欠損症の女子14例を対象とした。調査時の暦年令分布は10カ月より32才4カ月におよび、新生児・小児期6例、思春期3例、成人期5例である。身長・骨年令の増加度、発毛の状態、外生殖器所見、また思春期、成人期に至っては、加えて月経の有無及びその状態、乳房の発育などを臨床上の指標とした。また、ステロイド分析として、血中17-hydroxyprogesterone, testosterone, 尿中17-KS, pregnanetriolなどを測定した。未治療の小児期2例に対しては、ACTH負荷試験、glucocorticoidによる抑制試験を行い、ステロイドの動態を観察した。

成績：①臨床指標による治療管理の良否と、血中・尿中ステロイドホルモン分泌値はほぼ良好な相関関係を示した。しかしながら、臨床症状において、管理良好と考えられる症例中にも、血中ステロイドホルモン分泌値が高値である例が存在した。これらは、小児期においては17-hydroxyprogesteroneが、思春期、成人期においてはtestosteroneの増加が特徴的であった。②未治療の小児期2例に対するACTH負荷試験、及びglucocorticoidによる抑制試験における各種ステロイドホルモン分泌の動態を観察すると、ACTH負荷にて急増、corticoidにて急減という本疾患特有のパターンを示した。その変化は、17-hydroxyprogesteroneにおいて、最も顕著に見られた。③以上の結果より、小児期においては17-hydroxyprogesteroneが、思春期以降においてはtestosteroneの動態が治療管理指標として有用であると考えられるが、今後、尚、多数の症例を加えて検討する必要がある。

## 89

排卵を有する先天性腔全欠損症 (Rokitansky-Hausen-Küstner 症候群) の 2 症例

鳥取大学医学部産科婦人科

沢原 光信、伊藤 隆志、金田 健一、  
富永 好之

腔欠損はミュラー管ならびに泌尿生殖洞とミュラー管の接合部の形成異常のため生じ、先天性腔欠損症の頻度はおよそ 5000 人に 1 人とされており、その内でも Rokitansky-Hausen-Küstner 症候群によるものが一番多い。

症例 : 19 才と 20 才の患者で主訴は primary amenorrhea, 家族歴に異常なく、手術や他の疾患の既応もみられなかった。外来初診時所見 : 2 症例とも乳房発育良好、恥毛は正常女性形発育を示し、直腸診にて子宮は母指頭大、両側卵巢は正常大と推察しさらに B mode にて観察を行った。

検査結果 : 染色体は 46 XX と異常なく、甲状腺 ; 副腎機能も正常であった。基礎体温は 2 相性で排卵を有し、血中ホルモン測定で LH, FSH, TSH, GH, Insulin, Estradiol, progesteron 値は正常、LH-RH test も正常良好反応を示した。一方、PRL は 2 症例とも軽度高値、testosteron は 20 才例に高値を示した。laparoscopy により 2 症例とも卵巢が正常大、子宮は痕跡の充実性で母指頭大であることを確認した。

治療 : Wharton 法による造腔術を行い、術后、プロラーゼを装置した。20 才例には胎盤 (卵膜) で覆ったプロラーゼを使用し、2 症例の腔粘膜状態を腔細胞診にて経過観察した。

## 90

停留翠丸の研究 (第五報)

東京慈恵会医科大学泌尿器科

小寺重行、町田豊平、稲葉善雄  
谷野 誠、池本 庸

実験目的 ; 実験の停留翠丸での翠丸組織と下垂体組織変化について、すでに報告してきた。臨床例に対応して検討するために、われわれは幼若ラットに実験の停留翠丸を作成し、成熟期までの翠丸、下垂体組織像を観察してきた。しかし下垂体機能がすでに十分成熟し分化している成熟ラットに、停留翠丸を作成した場合と幼若ラットとの間に下垂体の翠丸に対する作用が異なるものと考え、下垂体と翠丸組織像と比較検討した。

実験方法 ; 幼若ラット 20 日令の停留翠丸群は片側停留翠丸を各々 30 匹ずつ作成し、作成後 1 日、2 日、1 週、4 週、8 週、16 週後に屠殺、組織検査を行った。成熟ラット 日令に対しても同様に停留翠丸を作成し、幼若群と同様に観察した。屠殺時、摘出した翠丸は、アクロレイン固定し、包埋、薄切後、H.E 染色を施行した。

alcian-blue-PAS orange G 染色し検鏡した。また、血清 FSH, LH は腹部大動脈より、採血し、二抗体法による radioimmunoassay で測定した。

結果 ; 停留翠丸重量の変化は、幼若ラットでは第 4 週より第 8 週にかけて正常群に比し約  $\frac{1}{4}$  ~  $\frac{1}{2}$  と萎縮が著明であった。

成熟ラットでは、第 4 週より停留翠丸は正常群に比し約  $\frac{1}{2}$  となり、その後は萎縮度は変化がみられない。停留翠丸組織像では、幼若、成熟ラット群とも、精細管は著明な萎縮をきたした。しかし Leydig 細胞は、幼若ラット群では、第 4 週より増殖傾向がみられたが成熟ラット群では Leydig 細胞はほとんど変化をうけていなかった。下垂体組織は、幼若ラット群では第 4 週以後にゴナドトロピン過分泌を示す去勢細胞の出現が多くみられたが、成熟ラットでは、著明な変化はみられなかった。これらの成績から血清 FSH, LH の経時変化もあわせて下垂体前葉細胞と翠丸組織との応答について考案を行う。

## 91

## Klinefelter 症候群の 5 症例

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室  
池本 庸, 小寺重行, 谷野 誠, 稲葉善雄  
町田豊平

## &lt;目的&gt;

Klinefelter 症候群は性染色体異常による性分化の異常であるが、それは、両側睪丸の先天的萎縮などを特徴としている。すでに Klinefelter 症候群の睪丸組織像の特色については多くの報告があるが、今回自験例を中心に下垂体-睪丸系の作用動態を組織的に検討した。

## &lt;方法&gt;

対象症例は昭和53年8月から54年10月までに当科で診断された Klinefelter 症候群の 5 症例である。その性染色体構成は、XXY型が4例、XXY/XX モザイク型が1例であった。主訴はいずれも男子不妊で、年齢は最低26歳、最高34歳であった。これら5症例につき、血中FSH、LH値を測定し、また、睪丸生検も施行して、睪丸組織像を中心に検討した。

## &lt;結果及び考察&gt;

XXY型 klinefelter 症候群4例では、いずれも血中FSH値は正常範囲内、LH値は高値を示した。また睪丸組織像は4例とも、精細管の著明な萎縮・硝子化を示し、間質組織は過形成を認めた。しかし、XXY/XXモザイク型のものでは、血中FSH値は高値を示し、LH値は正常範囲内であった。また、その睪丸組織像をみると、精細管はXXY型と同様に著明な萎縮を示すが、間質組織はXXY型のものよりさらに腫大、発育し、巣状増生が顕著であった。

よって、Klinefelter 症候群ではその染色体構成により下垂体-睪丸系の作用動態は異なっており、睪丸間質組織にもその差異が認められた。

## 92

## klinefelter 症候の臨床像の検討

— 身体的、内分泌学的及び心理学的の検討 —

札幌医科大学泌尿器科学教室<sup>\*</sup>、同心理学教室<sup>\*</sup>  
大野 一典・熊本 悦明<sup>\*</sup>・杉山 善朗

klinefelter 症候群は、多X染色体による睪丸発育異常を有する先天性疾患であるが、無精子症や精薄例に高頻度で発見されている。

当科では昭和35年より現在まで91例の klinefelter 症候群を経験している。ことに不妊外来において無精子症患者における klinefelter 症候群の発見頻度が高く16%程度である。性染色体構成ではXXYが最も多く、モザイクも3例に認められた。

klinefelter 症候群の臨床像は、かなりはば広い範囲を持っているので、今回我々は、自験91例の klinefelter 症候群の身体的特徴、睪丸所見、内分泌学的所見及び心理学的所見をまとめ、その臨床像の分布を詳細に検討してみたので報告する。

## 93

## 男子不妊症における染色体異常

帝京大学医学部泌尿器科学教室  
浜田吉通、山本隆次、日高良一  
松本 泰

我々は帝京大学医学部附属病院に於いて、昭和47年泌尿器科開設以来今日までの8年間に、男子不妊症として来院した患者の内、その原因として染色体異常と診断されたものは12例あった。今回これら染色体異常を伴った不妊症例について若干の検討を行なったので報告する。

男子不妊症の原因については、諸家が種々の分類を提唱している。ちなみに志田は精細管内精子形成能の障害、精子輸送路の通過障害、精子成熟障害、精子栄養障害の4つに大きく分類しており、それぞれ前2者は先天性と後天性に、又後2者は器質性と機能性に分けている。染色体異常を呈するものは、先天性精細管内精子形成能の障害の内に含まれ、主たる疾患はKlinefelter症候群である。我々の施設で検出された12例の染色体異常は47, XXYが8例、48, XXYYが1例、46, Xlong Yが1例、45, X/46, XYが1例、45, XY, -D, +t(Dq, Dq)が1例であった。

これら染色体異常を呈した患者の睪丸の組織学的検討では、殆んどが精子形成機能の低下と、Leydig細胞の増加を認めた。内分学的には高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を呈するものが多かった。47, XXYの核型を持つ、Klinefelter症候群の1例では、組織学的には機能性Leydig cell tumorを呈していた。又モザイクを示した45, X/46, XYの1例は未熟卵巣と睪丸からなる真性半陰陽であった。45, XY, -D, +t(Dq, Dq)は両例停留睪丸症例であった。

なお染色体異常ではないが性染色体は、46, XYで、Kullman症候群と思われる高ゴナドトロピン性性腺機能低下症も1例認められた。

不妊症患者の中にも比較的多く染色体異常が存在するものと思われ、積極的に検索する必要があると考えられている。

## 94

## 性染色体異常及びIntersex症例に関する内分泌学的検討

九州大学温泉治療学研究所産婦人科  
吉田耕治、宇津宮隆史、山口省之、森山英俊、門田 徹

性染色体異常及びIntersexは、染色体のmosaicismの程度や、性腺、副腎、外性器の先天異常の程度により、一見正常で妊孕性のあるものから、Turner症候群のような明らかな侏儒症に至るまでの概念を含む大きな範疇に属している。またXYのfemaleは婦人科を受診し、Klinefelter症候群は泌尿器科をという風に、男女両性、多数の診療科にまたがるような臨床例も多い。

我々は、当科不妊症及び内分外来で過去3年余りの間に、45,XOの典型的Turner症候群1例、臨床的には習慣性流産を示した45,XO/46,XXのmosaicism 2例と47,XXYの男性1例、47,XXYのKlinefelter症候群1例、46,XYのtesticular feminization syndrome 1例、Adrenogenital syndrome 1例の総計7例を経験した。

特に最近経験したtesticular feminization syndromeの1例は、24才の戸籍上、社会生活上は女性で、21才の妹も同様の徴候を認め、18才の弟にも停留睪丸を認めるという家族性の発生を示した。身長は170cm、体重69kgと体格は大きく、原発性無月経を示し、鼠径部に停留睪丸を明らかに触れた。TRH、LH-RH負荷検査によるprolactin、LH、FSHの変動は、prolactinは、負荷前が22.6、30分後が125.7、60分後63.0、120分後24.2 ng/ml、LHは99.2、779.0、504.0、273.0 mIU/ml、FSHは294、684、604、48.7 mIU/mlとhypergonadotropic-normoprolactinemiaを示し、陰毛は欠如するが乳腺は比較的良く発育していた。今回は本症例を中心に若干の考察を試みたい。

ところで重症の染色体異常やIntersexは、当然臨床的にはirreversibleで有効な治療法はなく、臨床的surveyは既に終っており、発生を予防するという消極的な対応策しかない。

しかし最近testicular feminization syndromeがreceptor病であることが確定的になってきたような意味で、生殖生理学上このような症例も、今後新しい観点から重要性を帯びてくる可能性は大である。



## 95 射精に対する脳内セロトニン系の役割

秋田大学泌尿器科\*、東北薬大薬理学教室\*\*  
木村行雄\*、只野 武\*\*、三浦邦夫\*  
森田 隆\*、西沢 理\*

先にわれわれは犬の射精に対する脳内モノアミン系の関与について報告し、特に preoptic area を含む視床下部前部での dopamine (DA)、serotonin (5-HT) の変動が射精の発現に重要であることを示した。本報では犬の射精発現に対する脳の serotonergic system のみをとり上げ、末梢性 decarboxylase inhibitor と L-5HTP を投与し、中枢神経にのみ 5HT が増加するようにして脳内 serotonergic system と射精の関係を詳細に検討した。

〔実験方法〕用手刺激にて雄雑種成犬に勃起および射精を起し、これに対する末梢性 decarboxylase inhibitor Ro4-4602 と L-5HTP の効果を観察した。同時に脳を Limらの脳譜図より尾状核、海馬、中脳、橋-延髄、視床下部前部および後部の 6 部位に分割し、各部位における monoamine の変動を Endo & Ogura の方法にて測定し、さらに serotonin 代謝産物、5HIAA の測定は Tadano の方法で行なった。

〔成績〕Ro 4-4602 20 mg/kg および L-5HTP の投与により勃起は維持されたが、射精は完全に消失した。この射精消失後直ちに犬を屠殺し、前記した脳の 6 部位について noradrenaline (NA)、dopamine (DA)、5HT の変動を検討したところ、NA は測定した全部で正常群と有意な変動は認められず、DA についても海馬で減少は認められるものの他の部位では有意に変動しなかった。5HT については測定全部で 5HT の有意な増加が認められた。また同様に serotonin 代謝産物である 5-HIAA について検討した結果も 5HT の変動とほぼ同じ動態を示すことが認められた。このことから Ro-4602、L-5HTP 投与で射精が完全に消失し、脳では測定全部で 5HT が有意に増加していることより、5HT は脳内で抑制的役割を示すというこれまでの成績をさらに確認した。

## 96 妊娠に成功した逆行性射精の 1 例

千葉大学医学部泌尿器科  
布施秀樹、皆川秀夫、伊藤晴夫、島崎 淳

不妊症の原因として逆行性射精の占める割合は、けつて多いものではない。しかし、泌尿器科の手術（後腹膜リンパ腺廊清術など）および整形外科の手術、交通事故、降圧剤の使用等々がふえる傾向にあり、今後増加することが予想される。

今回我々は逆行性射精の症例で配偶者間人工授精 (AIH) により妊娠に成功した 1 例を経験したので報告する。

## 症例

36 才男子、約 10 年前に椎間板ヘルニアの手術施行。その後射精障害をきたし、それによる不妊を主訴として当科来院、なお排尿困難尿失禁などの排尿障害はない。

既往歴：椎間板ヘルニア手術以外特になし

家族歴：特記すべきことなし

経過ならびに治療：外来にて masturbation 後に排尿させると最後に精液が排出された。その精液検査では精液量 2.1 ml 精子数  $86 \times 10^6 / ml$  運動率 4% という結果であった。その後、逆行性射精の治療として約 2 カ月間イミプラミンを内服させるも効果なし。そこで AIH を試みたわけであるが AIH のための精液採取の方法は以下の如くである。

まず生食にて膀胱後、同じく生食を約 50 ml 膀胱内に注入し、その直後 masturbation させ、逆行性に射精された精液を排尿により採取した。（排尿の最後の部分のみ）

その精液検査（1回目）では精液量 1.3 ml、精子数  $110 \times 10^6 / ml$ 、運動率 62% であったのでこれを AIH に使用したが失敗に終わった。

以後、同じ方法にて AIH を試みて 3 回目に妊娠に成功し、現在妊娠 4 ヶ月であり経過も順調である。

## 97

## A I Hにて妊娠した逆行性射精の2例

札幌医科大学産婦人科,\*泌尿器科  
速藤俊明, 野田 健, 東口篤司, 佐藤卓広,  
岡部泰樹, 田中昭一, 橋本正淑,\*熊本悦明

逆行性射精とは、後部尿道に排泄された精液が、内尿道口が機能的、器質的異常によって開大している為に、外尿道口より射出されず、抵抗の少ない膀胱内に逆流することを称し、不妊症における男性因子の一因をなしているが、稀な疾患である。

本症のA I Hによる妊娠成功例については、本邦では自症例を含めて4例報告されているが、我々はさらに1例にA I Hを施行し妊娠した症例を経験したので、この妊娠例2例について報告する。

## 症例1 Y.R 33才

不妊を主訴（不妊期間3年3ヶ月）として昭和46年6月泌尿器科を初診した。精液所見では、量は少量、精子数3~4/400×Fであり、Oligospermiaと診断され、Testicular biopsy 施行後HCG, Vitamin療法を行なったが改善されなかった。妻はHSGで卵管通過性不良、Rubin Testでも閉鎖型を示し、通薬水療法を行なって10ヶ月後のHSG, Rubin Test-共通過性良好となり、次いでA I Hを5周期施行したが妊娠は成立しなかった。昭和48年1月、自慰後の尿検査で多数の精子がみられ、逆行性射精と診断、尿道撮影施行した。Hotchkissの方法を応用し、膀胱より材料を採取、速沈後の沈渣によりA I Hを再開、再開後8回目で妊娠に成功し、妊娠経過は順調で定期正常産であった。

## 症例2 K.K 31才

不妊期間は4年9ヶ月で、自慰行為の経験もあり、結婚後の性生活もほぼ正常であるが、外尿道口よりの精液の射出は全くみられていない。自慰後の尿検査、尿道撮影により逆行性射精と診断され、A I Hの目的で他院より紹介されて昭和54年7月当院初診。妻の不妊系統的検査では、Rubin Testが攣縮型を示した以外に異常はみられなかった。症例1と同様の方法で材料を採取し、1周期1回のA I Hと通薬水を併用して治療を開始した。6周期目で妊娠に成功し、現在妊娠継続中である。

## 98

## 骨盤骨折をともなう後部尿道外傷術後症例の妊孕性

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科  
長田尚夫, 井上武夫

労働災害、交通事故の増加にともない、インポテンスを訴える患者が増加することが予想される。とくに補償問題がからんでくると複雑となってくる。インポテンスが器質的原因によるものか機能的原因によるものかの鑑別や治療法の選択など、臨床上困惑することが多い。われわれは外傷ならびにその後遺症としての男子性障害、ひいては妊孕性について検索する目的で、泌尿器科領域の外傷のなかでもインポテンスが起るのには当然のように思われている骨盤骨折をともなっている後部尿道損傷（なかには膀胱破裂を合併しているものも含まれる）で尿道形成手術を行った自験例の妊孕性を中心とした性機能を調査した。（前部尿道外傷は余り問題が残らないので対象から除外した。）

上記患者で後部尿道形成手術を行なった自験例は21例で、全例手術は成功している。うち、住所が判明し、術後2年以上経過した10例にアンケート調査を行って回答を得、そのなかで5例は面接出来た。

性欲は全例（100%）に認められた。勃起障害のあったものは2例（20%）で、いずれも外陰部や陰茎に変形がみられている高度障害例である。射精障害のあったものは3例（30%）であり、うち1例はオルガスムはあるが精液が出ないものである。

精液検査はこのうち4例に施行し得た。23才から38才、平均年齢30才である。精子濃度は6,600万/mlから22,300万/ml、運動率29~80%、奇形率12~40%であった。全例妊孕性のある精液所見を得た。

一般に骨盤骨折をともなう後部尿道外傷後はインポテンスとなり、妊孕性に関しては考慮外と考えられていたが、上記の成績は正常に近い性生活を送ることが出来て妊孕性も期待出来るものである。とくに精液検査を行なった文献はほとんどないので、貴重なデータと考えている。

## 99 「インポテンスの内分泌学的環境」 — 第1報 — 「特に, testosterone FSH, LH, prolactin の測定値について」

東邦大学医学部泌尿器科

高波真佐治, 松橋 求, 森山堅重, 村上憲彦  
三浦一陽, 中山孝一, 白井将文, 安藤 弘

従来, インポテンスの原因は, 主に心因的なものとされ, ホルモン異常に関しては, あまり注目されていなかった。しかし, 近年, ホルモンの微量なものでも定量的測定が可能になるにつれ, インポテンスの原因の中で, ホルモン異常に起因する症例も報告されるようになってきている。

このような事由から我々も, 当科外来を訪れたインポテンス患者について, 血中 testosterone FSH, LH, prolactin を測定したところ何らかのホルモン異常を呈するものが, 約3割に認められ, これら症例に対してホルモン療法を施行したところ, かなりの改善が認められたので, その詳細について報告する。

## 100 分娩前後の性行動

大田原赤十字病院

村山 茂・小林 徹・藤田 健一  
末光博雄・齋藤達郎

〔研究目的〕分娩をはさみその前、妊娠中及び後、産褥授乳期の性行動については羞恥心や、生理的に不明な点が多い等の理由から、患者はもとより医師、看護婦も避けて通る傾向があり、前後各々4～6週間は避けるべきであるというようなことが伝統的に云われてきた。然し正常の経過をとる場合、果して前後12週(3か月)にも及ぶ禁欲期間が必要なものであろうか、家庭生活の上からも検討を要する問題である。以上の点より分娩後の性交再開の時期を中心として2・3の調査を行った。〔調査事項〕分娩を終了した約270名を対称として、3・4・5・6・7週後の各時期別に、子宮の収縮、悪露、膣壁、会陰の治癒の程度、膣細胞診等を調査して、性交再開の可否を検討し更にその一部について分娩後及び妊娠中の性行動の実態を調査した。〔成績〕性器の回復状態は分娩3週後では尚完全とは云えないが、殆んどのは性交を許可し得る状態に回復していた。ただ膣壁の細胞診は3週後では殆んどが、低エストロゲンの状態を示していた。一方性行動を実際に開始している者は分娩後4週迄はごく少く、5～6週後に至って漸く20%前後という状態であった。又同症例の妊娠中の性行動の状態について概略すると、分娩前1～6週迄行っている者は約20%と少く、7～16週迄行った者約60%、分娩17週前迄で以後中止の者が略々20%であった。中止の理由としては既往流産、出血、切迫流産、性交時の子宮の収縮等が見られた。以上を通じ分娩前後の性行動の休止が必要以上に長期に亘って行われている傾向が認められ、今後の指導の必要性が感ぜられた。〔特徴〕従来比較的等閑に附されてきた分娩前後の性行動の実態を明かにし今後のあり方を検討した。

岡山大学農学部家畜繁殖学教室  
西村和彦 内海恭三 湯原正高

既に豚では人工合成性 Pheromone によって雌の性行動や発情がコントロールされている。近年雌マウスでも春機発動が雄マウス尿中の Pheromone によって促進されることが示されている。我々はこの Pheromone が低分子の臭気成分であることを明かにしたが、その分離同定は未だされていない。本研究ではこの Pheromone のイオン交換樹脂による分画を試みると共に、有効画分のガスクロマトグラフィ分析を行った。

ICR系雄マウス尿をセルロースチューブで蒸留水に対して透析した。その透析外液をまず Amberlite IR-120 カラムに流し、カラムから出る液を Amberlite IR-45 カラムに流した。両カラムを通過した液（中性画分）、IR-120 を 2M NH<sub>4</sub>OH で溶出した液（陽イオン画分）、IR-45 を 2M 炭酸アンモニウムで溶出した液（陰イオン画分）にそれぞれ飽和食塩を添加した。それらを二塩化メチレンで抽出し、蒸発乾固した。もとの尿量の  $\frac{2}{3}$  の蒸留水に再懸濁し、それぞれの Pheromone 活性を調べた。21日令で離乳した ICR 系幼若雌のケージの上方にろ紙を吊し、それに各分画サンプル、水及び雄マウス尿を毎日 2 ml ずつ塗布して、雌マウスを各区の臭気にさらした。飼育環境は 22±1℃ 湿度 66~73% 14時間点燈で、水と餌は自由摂取させ、各実験区毎に作った箱の中で個別飼育した。Pheromone に対する雌マウスの反応は膈開口とその後の膈スメア像観察によって判定した。

膈開口日令は各区で有意に異ならなかったが、角化細胞 100% のスメア像を示した初発情日令は水対照区に比べ、雄尿区と陽イオン画分の区において早かった。陰イオン画分と中性画分において春機発動促進効果は認められなかった。特異臭があり春機発動促進効果の認められた陽イオン画分を低沸点で極性の高い物質の分離に適するポリエチレングリコール系カラムを用いてガスクロマトグラフィ分析した。その結果 5つのピークを検出した。これらの結果は雄マウス尿中の春機発動促進 Pheromone がアミン類であることを示唆するものである。

東海大学医学部産婦人科  
井上 正人, 榎岸 則武, 吉野 かほる,  
森井 明和,

精子が透明層を貫通し、卵子内に侵入するためには先体反応は必要条件である。先体反応のメカニズムについてはまだよく分っていないが、Ca<sup>2+</sup>が重要な役割を果たしていること、形態学的には原形質膜と外先体膜が融合して小胞を形成し、最終的に先体が精子頭部から離脱することが明らかにされている。

今回、我々はヒト精子の先体反応が Ca ionophore A23187 によって誘起されるか否かについて検討し、さらに zona-free ハムスター-卵子を用いた受精実験を行ない、機能的な面について検討した。健康男子より採取した精子を室温で液化させてから、10ml の培養液 (BWW) を加えて 3回遠沈、洗滌 (600×g, 5分間) した。精子液 (1×10<sup>7</sup> /ml) に A23187 (10 μM) を加え、37℃で 10分間処理してから、もう一度洗滌し、さらに 4時間前培養した。0.2ml の精子液に 20~30個の zona-free ハムスター-卵子を加えて incubate し、経時時に卵子と精子を固定して、先体反応、精子の侵入の有無について光顕及び電顕にて観察した。A23187 で処理した精子の運動性は 50~60% で、媒精時すでに約 40% が先体反応を起していた。卵子を加えてさらに 2時間培養しても先体反応誘起率はそれほど変らなかった。電顕で見ると、原形質膜と外先体膜の融合、小胞形成、先体の消失といった一連の反応が観察され、形態学的にはいわゆる正常な先体反応とほとんど同じであった。Zona-free ハムスター-卵子を用いた受精実験では、媒精後 30分 で、65.5% (59/90) が受精され、1時間後にはほぼ 100% レベルに達した。卵子内に侵入しつつある精子はもちろんのこと、卵膜に結合した精子のほとんどが先体反応を起していた。一方コントロールの精子では先体反応を起したのは約 5% で、媒精後 2時間 incubate しても、精子の卵子内侵入は認められなかった。これらの結果は Ionophore A23187 によるヒト精子の先体反応は機能的にもほぼ正常に近いものであることを示唆していると思われる。

## 103 受精、とくに精子進入過程の電顕的観察 (第2報)

静岡日赤・産婦\* 慶大医・産婦  
 柏淵成一\* 鈴木秋悦、飯塚理八

われわれは、第24回本学会においてヒト精子のハムスター卵子への進入過程を検討し、ヒト精子の受精能にかんする間接的な判定法について報告したが、本学会においては、第2報としてマウス・ハムスター間の異種間授精における精子進入、卵膜の多精子受精阻止機構、先体反応、前核形成過程に関する知見を報告したいと思う。

マウス精子は、12週令DDY成熟雄の精巢上体尾部より採取し、BWW培養液にて2時間前培養し、卵子は8週令DDYマウス、4週令ハムスターを過排卵後、卵管内より採取し、ヒアルロニダーゼを用いて裸出後、マウス卵子は機械的に透明層を除去、ハムスター卵子はトリプシン処理にて透明層除去したものをを用いた。授精法は前回報告と同様の方法で行った。

マウス精子の透明層除去マウス卵子への進入では、授精後30分で55%、45分で93%の進入率を示し、多精子進入率は30分で25%、45分で55%を示した。

また、透明層除去ハムスター卵子への進入では、機械的、トリプシン処理いずれの方法においても、15分で80%、30分で100%に近い進入率を示し、多精子進入率も同様で、ハムスター卵子膜の多精子進入阻止機構、種特異性が弱いことが判明した。

また、電顕所見では、マウス精子とマウス卵子、マウス精子とハムスター卵子ともに、精子は卵子進入前に先体反応を完了していた。さらに、前核形成過程ならびに前核構造について検討した。

## 104 乏精子症患者の精子受精能に関する研究

兵庫医科大学産婦人科学教室  
 高田喜嗣、鈴木敏之、長谷川昭子  
 香山浩二、磯島晋三

〔目的〕 乏精子症患者の妊娠率向上を図るため、洗浄濃縮精子を用いたAIHを試み、あわせて乏精子症患者精子のin vitro受精能につき検討した。

〔方法〕 洗浄濃縮精子によるAIH:

用手法によって得た精液の液化後、5ccのBWW液を加え混和し、600g、5分間の遠沈により精子を分離し、沈渣にBWW液10ccを加え攪拌、遠沈を2回繰り返して洗浄した後、沈澱精子に少量のBWW液を重層放置し、上昇移行した活動精子のみを集めてAIHに用いた。

In vitroの受精能実験:

患者の射精精液の液化後、BWW液を12cc加え、過し、600g、5分間遠沈の後、沈澱精子にBWW液を加え攪拌、遠沈を2回反復して洗浄した。この洗浄精子をパラフィンオイル下の培養液0.2ccに入れ、CO<sub>2</sub>インキュベーターにて5時間前培養した。次にこの精子をとりだし、濃度を $2\sim 3 \times 10^6$ /mlに調整した。卵はゴールドンハムスターにPMS 50IU、HCG 50IUにて過排卵処理し、HCG投与後17時間目に採卵、0.1%ヒアルロニダーゼを10分間0.1%トリプシンを1分間作用させてZona freeハムスター卵を得た。これを精子浮遊液に加え18時間培養した後、卵を固定染色し、卵細胞質内に膨化精子頭部を含む卵の数を位相差顕微鏡下で判定した。

〔結果〕 乏精子症のみが不妊原因と考えられた不妊夫婦につき、洗浄濃縮精子を用いてAIHを行ったが、妊娠率の向上は認められなかった。乏精子症患者精子のin vitroにおけるZona freeハムスター卵との受精率は正常健康男子精子の受精率に比べて極めて低率であった。

〔考察〕 乏精子症患者ではたとえ洗浄濃縮操作によって精漿の除去並びに精子濃度と運動率の改善が認められても妊娠率は向上せず、in vitro受精実験で認められた様に精子自身の受精能に欠陥があるものと思われる。

## 105

実験室における良好精子のとりだし方に  
関する検討

新潟大学産科婦人科学教室  
須藤寛人, 古谷元康, 竹内正七

研究目的: 教室では, 血清精子凝集試験と血清精子不動化試験を行っている。この際, Donor 精子はきわめて良質であることが要求される。しかし, Donor の確保は必ずしも容易ではない。私達は, Paulson and polakoski (1977) の方法よりヒントを得て, Nylon wool で作成したカラムに精液を通過させることによって, 良好精子をとりだす方法を考案した。遠心装作の精子回収率におよぼす影響についても検討を加えた。

実験方法と材料: 和光純薬工業の Nylon wool を 100mg~200mg, 5cm の長さになるようにパスツールピペットにつめ, 当院泌尿器科外来受診者の精液検体および配偶者間人工受精に使用した残りの精液を実験材料とした。

成績: ①完全死滅精子を Nylon wool column (200mg, 5cm) に apply すると, 死滅精子の混入は 5% 以下であった。②自然凝集精子塊はほぼ 100% 除去できた。③精液を 3,000 回転, 5 分間での精子損失は 12.8% であった。運動率の減少は認められなかった。④ Forward motility (FM) が 50% 以上の精液を同カラムに通過させると, 平均 17.6% の FM の良好化を得た。⑤ FM が 50% 以下の検体を同カラムに通過させると, 平均 25.5% の FM の良好化を得たが, これは不動精子を 32.7% 除去したに相当する。結論: 精液を Nylon wool column に通過させることにより, 自然精子凝集塊, 不動精子を効率よく除去できることを認めた。この通過後の精液を 3,000 回転, 5 分間遠心し, 精漿を除去してやることにより, 高濃度の運動良好精子を採取できることが判明した。

## 106 男性用経口避妊薬 Gossypol の作用機序

についての検討

東北大学医学部産科学婦人科学教室, バージニア大学\*  
星合 昊, Young, C. Lin\*

中国で男性経口避妊薬として臨床応用されている綿の種より抽出されたフェノール誘導体 (Gossypol) の作用機序について検討した。

成熟雄ラットに Gossypol acetic acid 30 mg/kg 体重/day を 5 週間投与し (G 群), 雌ラットと交尾させ, 妊孕性を調べた。交尾率は G 群でも 100% であったが, 腔内精子数は投与開始後 3 週で著明に減少し, 5 週には対照群 (C 群) の 1% 以下になった。副睪丸, 尾部より採取した精子の運動率は, G 群では投与開始後 3 週で C 群の 30% 以下, 5 週には 0% になった。交尾させた雌ラットの着床数と分娩後の仔の数は投与開始後 3 週では回復しはじめ, 6 週には完全に回復した。精子の運動率は投与終了後 5 週で回復しはじめ, 6 週には C 群と同値になった。着床数と仔の数は, 投与終了後, 3 週までは 0 であったが, 5 週には C 群と同値まで回復した。

上記期間の血中 testosterone (T) は投与開始後 3 週で下降しはじめ, 5 週には C 群の 5.25 ng/ml に対し, G 群は 1.13 ng/ml まで低下したが, 投与終了後 6 週には 4.25 ng/ml に回復した。LH も投与開始 3 週で下降しはじめ, 5 週には C 群 / 18.5 pg/ml に対し G 群 7.00 pg/ml と低値を示し, 投与終了後 6 週には 1000 pg/ml まで上昇した。FSH は特に差はなかった。また, 超微細構造をみると, 睪丸, 副睪丸では G 群は変化は認められなかったが, 精子には変化を認めた。他方, in vitro で G 群と C 群の睪丸より採取した Leydig's cell を 500 ng/ml の LH と培養すると, G 群の T 産生量は C 群の 1/4 であった。また, C 群よりの Leydig's cell に LH とともに  $10^{-7}$  mol の Gossypol を加えると, T 産生量は有意に抑制された。

以上の結果より, Gossypol は睪丸の間質細胞に直接作用し, T 産生, 造精能を抑制するが, 交尾能力を維持し, 形態学的変化を伴わずに投与終了後には妊孕性を回復すると思われた。

聖マリアンナ医科大学産婦人科  
林 方也, 矢吹 寛, 石井明治, 浜田 宏

目的) 経口避妊薬として各種性ステロイドが頻用されているが、近年その代謝および内分泌に与える影響が重視されている。pill投与による耐糖能異常を中心とした代謝の変動とともに、我々は今回下垂体前葉ホルモンの動態を検索し、あわせて相互の関連性についても比較検討を加えた。

方法) norethisterone 2mg + mestranol 0.1mg 1~150周期投与した26例および対照18例に50g OGTTを施行すると同時に、IRI, FFA, HGH, さらにFSH, LH, prolactinの推移を測定し、つぎに同症例の合成LH-RHに対する下垂体gonadotropin分泌動態を加えて検索した。血糖はO-toluidin法, IRIその他下垂体ホルモンはRIA法を用いて測定した。

成績) HGHは、GTT正常型において対照とほぼ同様な推移を示すが、境界型で値の変動が大きく、糖尿病型では180'値上昇反応型と高値後抑制無反応型の2型にわかれ、各々のパターンについて、それぞれ血糖値, IRI, FFA, TGの変動および推移に特異な関連性が認められた。

FSH, LH分泌は、GTT各型ともに抑制が示されたが、ときにFSHの推移に変動がみられ、prolactinについてはやや高値傾向、ときに30ng/ml以上の値を示す症例が存在する。さらにprolactin高値の症例を分析すると、FSH, LH分泌は強く抑制され、GTT糖尿病型を主とするHGH反応異常を示す群に属することが観察された。

以上、合成性ステロイド投与中の代謝に関する検査値の変動が高度に認められる場合、下垂体HGH, prolactin動態が大きく変化することがあるなどの知見を得たが、これらの詳細な関連について今後実験的に、また症例を重ねて検討したい。

東京慈恵会医科大学産婦人科  
安江育代, 徳倉昭治, 楠原浩二, 木下英夫,  
蜂屋祥一

目的) IUDの避妊機序の一つとして、近年着床障害説が有力であるが、その詳細は、なお不明である。我々は第24回本学会で、IUD挿入下の形態学的変化についてすでに発表した。今回は特にその内膜間質の結合織の変化について検討を行なった。

方法) IUD装着婦人80人を検索対象とした。排卵後6~7日目の着床期にIUDを抜去し、同時に子宮内膜掻爬診を施行した。採取した子宮内膜はHE染色, PAS染色, 鍍銀染色を行ない、それぞれ、組織学的, 組織化学的に検討した。

結果) 形態学的異常所見では、被覆上皮の欠損, ポリ一ブ形成, 乳頭状不整突出像, 細胞浸潤, 静脈の拡張, うっ滞等の器質的变化がみられた。これらは合計56例で全体の70%であった。さらに日付診では、不一致例は26例, 32.5%で、そのほとんどが遅延例であった。PAS染色では、PAS陽性物質の分泌不全を思わせる症例が60%に見られた。鍍銀染色により、内膜結合織の変化を特に、間質線維の密度, 太さ, 集束性について検討した結果、全体として85%の症例に何らかの形で結合織の増生が認められた。

考察) 以上の結果より、IUD挿入下の子宮内膜には、慢性炎症を初めとする器質的異常や、PAS陽性物質の分泌不全を中心とした機能的な異常も少なくなかった。しかし、これらのみで、IUDの避妊機序を結論づけることは困難である。一方、今回検討した、子宮内膜の間質結合織の所見では、結合織線維の増生が明らかであった。この事は、IUD挿入による単なる、組織反応としてのみならず、着床障害による避妊機序を推定させるものである。

## 109 新しい避妊法としてのMedicated Intra-cervical Device 開発の可能性について

聖マリアンナ医大 産婦人科  
佐賀正彦, 林 方也, 服部 香, 浜田 宏

1) 目的; 子宮頸管レベルにおいて精子不動化による避妊効果をうる目的で, 持続的に殺精子剤を放出する頸管内装着具(ICD)の開発のための基礎的な検討を行った。

2) 方法; WHOで試作した polydimethylsiloxane の reservoir を有する polypropylene 製の ICD に関する検討を海外諸施設との協同で行った。(1)不活性 ICD (prototype I, II) による長期装着を試み, 脱出と副作用を主として検討した。

(2) quinine sulfate を reservoir に封入 (10  $\mu$ g/day 放出) した ICD を排卵前より短期間挿着し, 性交後試験で粘液中の精子に及ぼす影響をみた。

3) 成績; (1)不活性 ICD (prototype I) では 145 例を平均 7.3.8 日装着し, 脱出 4.2%, 疼痛 1.5.2%, 帯下 1.5.9%, 出血, 月経時異常 1.1.7%, 性交障害 4.1% であった。ついで第 2 次 (prototype II) の 167 例では平均装着期間 7.3.4 日で, 脱出 1.6.5%, 疼痛 2.1%, 帯下 8.8%, 月経時異常 2.1.5%, 性交障害 1.4.6% であった。(2)活性 ICD を 10 例について装着中の排卵期の PCT を行ったが, 粘液内精子運動性は使用前に行った対照 PCT に比し, 運動性の抑制がみられたが, 必ずしも不動化は認められなかった。なお不活性, 活性いづれの ICD も挿入中における妊娠成立は認められなかった。

## 110 子宮奇形による不育症患者への子宮形成手術の効果

岡山大学産科婦人科学教室  
八代義弘, 石井良夫, 平松祐司, 占部 清  
秋本暁久, 関場 香

子宮の形態異常による不育症の内, 双角子宮等の先天性子宮奇形はその原因の大きな部分を占めている。これらの症例に対しては子宮形成手術が行なわれるが, その効果を検討するため当教室で最近 14 年間に子宮形成術を施行した子宮奇形を有する不育症患者について子宮内腔の形態学的改善と術後妊娠とその予後について調査した。

対象は昭和 41 年から昭和 54 年までの 14 年間に子宮奇形に対し形成手術を施行した症例の内, 予後を追及し得た 18 例であり, その内わけは双角子宮 15 例, 中隔子宮 1 例, 重複子宮 1 例, 弓底子宮 1 例で, 年齢は 23~35 才, 平均 28.2 才であった。妊娠歴では未妊婦 1 例, 経妊婦 17 例で合計妊娠回数 48 回中, 流産 44 回, 早産 4 回で生児を得ている症例は 1 例もなかった。流産回数の最も多い例は流産 6 回の症例であり, 3 回以上の流産歴のある症例が 7 例 (38.9%) であった。手術々式は 4 例に Strassmann 手術 14 例に Jones 手術を施行した。

全症例 18 例中 16 例 (88.9%) に妊娠が成立し, 12 例 (66.7%) が生児を得た。合計妊娠回数は 22 回で, 流産 3 例, 早産 0 例, 16 例が満期産となり, 3 例が経腔分娩, 13 例が帝王切開であった。なお, 3 例は現在妊娠継続中である。すなわち, 術前の流産率 91.7% に対し, 術後の流産率は 13.6% と良好な成績が得られた。

妊娠経過中の合併症としては流産には至らなかったものの 19 例中 12 例に切迫流産徴候が認められており, 術後妊娠管理には十分な注意が必要であると考えられる。

分娩形式では帝王切開が安全とするものが多いが 16 回の分娩中 3 回は経腔分娩であり, 何ら合併症を認めなかった。

Strassmann 手術と Jones 手術との比較では妊娠率については差を認めなかったが, HSG による子宮内腔の形状は Jones 手術の方がより正常に近い形に成形されている事が示された。



## 111 当院における女性不妊の手術療法

国立横浜東病院 産婦人科  
 檜垣 康二, 高野 昇, 望月 博

当院婦人科開設以来3年間における女性不妊の診断, 治療, とくに女性不妊の手術療法について臨床統計的な考察を加え今後の治療指針の一つとした。

昭和52年1月から昭和54年12月迄の3年間に当院を挙児希望で来院せるもの180例(新患総数の46%), この中手術療法を行ったもの44例24.4%であるが, その内訳は, 卵管形成術15例, 子宮筋腫核出術19例, 奇形子宮形成術1例, 子宮内膜症保存手術7例, 卵巣楔状切除術5例(他の手術との重複あり)などである。妊娠例は卵管形成術2例, 子宮筋腫核出術12例, 子宮内膜症保存手術1例, 卵管楔状切除術1例であった。

卵管形成術については15例, 23卵管に対して卵管周囲癒着剝離術9, 卵管開口術8, 卵管端々吻合術3, 卵管移植術3を行なった。その中, 妊娠例は癒着剝離術と移植術との併用例, 及び端々吻合術例の2例のみであった。HSG像で卵管陰影に異常のみられる例では疎通性の回復に成功し得ても, 妊娠の成立をみていない。患者の強い希望による場合もあるが, 慎重な症例選択の必要性を認めた。

筋腫核出術については, 数多くの, また大きな筋腫核を摘出した症例にも妊娠例がみられ, 筋腫による不妊と考えられる症例に対しては積極的に核出術を行なうべきものと考えられた。

子宮内膜症保存手術例では重症例が多く, 妊娠成功例は7例中1例14.3%にすぎなかった。保存手術術式の工夫, 改良はもとより, HSG診断のみならず, 超音波診断, 腹腔鏡検査などを積極的に行い, 軽症例の発見につとめるべきであると考えた。

## 112

マイクロサージャリー・微小血管吻合の2針法・3針法について

沼津市カーネギー医院  
 印牧義孝 土屋栄一

卵管不妊に対する手術療法としては, マイクロサージャリーが第一の適応であり, 卵管端々吻合術, 卵管開口術により, 従来, 全く妊娠への予後不良であった卵管不妊でも, 妊娠の可能性が得られるようになったことは, 一大進歩である。しかしながらマイクロ手術は長時間を要し, また誰でもすぐに着手できないのが欠点である。

マイクロ手術の基本手技としては, まず動物実験による微小血管吻合の練習こそ大切であり, また常に練習を反復していなければならないことも強調してきた。

そこで少しでも手術時間を短縮させ, 径1mmの血管の吻合に最少7針を要したものを, 動脈では2針, 静脈は3針をかけるだけで, きれいに吻合され, 血液の洩れもなく, また術後麻酔から覚醒して, 実験動物がどんなに動いても, 吻合不全を来たすことがないこと知った。この方法を臨床に応用して, 手術時間の短縮を可能にした。

## 113

Microsurgeryによる家兎卵管の端々吻合(その5)  
- 縫合糸及びスプリント留置による卵管の組織学的変化 -

東海大学医学部産婦人科教室

篠塚孝男, 井上正人, 本田育子, 杉原義信,

岩崎克彦, 見常多喜子, 黒島義男, 吉野かほる, 藤井明和

研究目的: 卵管因子による不妊症例に対して外科的療法を行う際に卵管内腔の閉塞を予防する目的でスプリントを留置することは古くから行われているが、その是非及び使用するスプリントの材質に関しては現在でも意見の統一をみない。

我々は昨年の本学会において、ナイロン糸の直径0.2mmから1mm迄の種々の太さのものをスプリントとして使用し、留置期間も3日と7日で、卵管峡部と膨大部における間質及び卵管上皮の抜去後2週間までの変化を光顕及び電顕レベルで検索した結果、使用するスプリントが太いほど、留置期間が長いほど、また卵管内腔の狭い峡部ほど卵管上皮の損傷が強いことを報告した。今回はさらにスプリント抜去後3か月迄の変化を継続的に観察すると同時に、カットグート糸もスプリントとして使用してその変化を追求してみた。また卵管の吻合には10/0テキソン糸を使用し、糸周囲における組織反応について10/0ナイロン糸と比較してみた。

研究方法及び結果: 家兎卵管の峡部及び膨大部を切断後直径0.45mmのナイロン糸及び0.2mmのプレーンカットグートをスプリントとして卵管腔内に留置し、卵管の端々吻合をMicrosurgery法により10/0ナイロン糸及び10/0テキソン糸にて行い、留置後7日にてナイロンスプリントのみ抜去し、手術後3週～3か月後に開腹し卵管の疎痛性と縫合部及び縫合糸周囲の間質の変化、卵管上皮の変化をH・E染色、マッソン染色及び走査型電子顕微鏡にて検討した。ナイロンスプリント抜去後2週でみられた卵管上皮の軽度の変化は時間の経過とともに回復することがわかった。カットグートスプリントは3か月後でも卵管腔内に吸収されずに残存し、卵管上皮の損傷は膨大部より峡部において特に著明にみられた。縫合用ナイロン糸、テキソン糸周囲の組織反応は、手術後1～2か月までは両者とも同程度に軽度みられたが、テキソン糸は3か月後にはほぼ吸収されて消失するが、またその部位には円形細胞浸潤などの組織反応が軽度に残存した像がみられたが、Collagen反応や痕形成はほとんど見られなかった。

## 114

卵管形成術における再癒着防止フードの開発とその使用効果

慶応義塾大学医学部産婦人科

岡井良至, 河上征治, 森定 優, 福井谷達郎,  
飯塚理八

卵管采, 卵管周囲癒着に対する癒着剝離術および卵管瘤水腫に対する開口術後の問題点の一つは、再癒着の防止対策である。全ての症例において剝離面を完全に漿膜によって被覆できるとは限らず、他臓器との術後再癒着が想定される。そこで演者らはFimbrio plasty deviceとして、組織反応の少ないシリコンフードを新しく開発し、その動物実験およびヒト卵管形成術の使用経験について以下の成績を得たので報告する。

[1] 30例の家兎卵管を用いて、その切断縫合部、剝離部をシリコンで被覆し、再開腹にて経日的癒着状態を非使用側と比較観察した。その結果30例中25例においてシリコンを使用した縫合部は、術後48時間から1ヶ月後において非使用側に比して隣接臓器との癒着は軽微であった。またシリコン使用部の卵管組織は軽度の浮腫を認めるのみであった。

[2] 新しく開発したヒト卵管用シリコンフードの特徴は、①フードの下端にスリットを入れて装着を容易とした。②メッシュをスリットおよびフードの上端に加え、固定部を補強した。③フードの先端に導入糸を内包したシリコンチューブを連結させ、腹壁からの抜去を容易とした点などである。

[3] 我々は卵管采癒着剝離術9例、卵管開口術16例、卵管周囲癒着を伴う端々吻合術5例、計30例の症例に対し、一側にシリコンフードを使用し、他側は無使用としてその予後を比較した。現在まで術後子宮卵管造影を施行した16例中11例においてその有用性を認めている。すなわちシリコンフード使用側は術後の再癒着の再現率が、非使用側に比して低率であった。

## 115 男子不妊症例に対する外科的アプローチ —特に精索静脈瘤と精子輸送路通過障害症例について—

慶應義塾大学医学部泌尿器科  
石川博通, 田崎 寛

男子不妊症患者の外科的治療は乏精子症患者では精索静脈瘤の手術が中心で, 無精子症患者では, 精子輸送路通過障害に対する再建術が主におこなわれている。われわれは今までにおこなってきた外科的治療の成績と意義について検討したので報告する。

昭和53年6月から55年5月までの2年間に男子不妊症の32例に外科的治療をおこなった。その内容は, 乏精子症患者のうち精索静脈瘤27例に高位結紮術をおこない, 無精子症患者では4例に副睾丸精管吻合術を, 1例に精管精管再吻合術をおこなった。結果は乏精子症例で高位結紮術をおこなった27例中3ヶ月以上術後の経過観察が可能であった23例についてみると精液所見は19例で改善が認められ, そのうち1例に妊娠が成立した。無精子症患者では, 慢性副睾丸炎が原因であると思われる副睾丸閉塞の4例に対し, 精管副睾丸吻合術をおこなった。microscopic techniqueを用い, 側々吻合を3例に端側吻合を1例におこない, 側々吻合の1例の精液所見が正常化した。また精管結紮術後の1例に対し精管精管吻合術をおこなった。

男子不妊症患者の外科的治療は他に確実な治療法のない現在では, 種々な方法により積極的におこなわれるべきである。特に手術適応となる無精子症患者では, 外科的治療が唯一の治療手段である。また精索静脈瘤については, 診断基準および方法, 手術手技等を, 未だに不明確であるその不妊との関連を追求すると同時に, 確立する必要がある。さらに無精子症患者では, 睾丸において精子形成のない症例, 無精管症例, 両側精管の末梢での閉塞症例等を除いて手術適応としているが, 問題点としては術前の正確な閉塞部位の診断が困難なこと, 手術操作により抗精子抗体産生の可能性があることなどが, これらについては, 今後の検討を要すると考える。

## 116 名古屋大学医学部泌尿器科における最近7年3ヶ月の男子不妊症922名の統計的考察

名古屋大学医学部泌尿器科教室  
山本雅憲, 三宅弘治, 欄 芳郎, 箕 英雄,  
後藤百万, 高村真一, 蔡 紹謨, 三矢英輔

1973年より1980年3月までの7年3ヶ月間の当科不妊外来症例(922人)につき臨床統計的観察を行なったので, その成績を報告する。不妊主訴患者は, 男子外来患者の8.8%を占め, 受診年令は26才~35才に集中し, 不妊期間は3年前後が最多であった。既往歴に関し, 流行性耳下腺炎が最多で16%にみられた。妊娠成立例は67名であり, これを治療群と未治療群に分けて, 各々の妊娠率をみると, 前者は9.5%後者は6.2%であった。さらに各群を妊孕係数0, 0~40, 40~80, 80~185, 185以上の群に分けて妊娠率をみると, 治療群では0~40が, 未治療群では40~80の群がそれぞれ最高の妊娠率であった。精子数が1千万/ml未満, 1千万~2千万/ml, 2千万~5千万/ml, 5千万/ml以上の群に分けた場合には, 治療群未治療群とも, 1千万/ml以上では, 妊娠率に差を認めなかった。291例の無精子症, 乏精子症に精巢生検を施行し, その組織所見を熊本の分類で整理し, 精液所見との関連性をみたが, 相関関係は認められなかった。過去に妊娠させた経験をもつもの32人につき, 年令と, 最近の妊娠経験から推算した推定初発年令は, 20~25才が最多であった。

128例の無精子症, 乏精子症についてFSH, LH, テストステロン値を測定したところ, 前二者は精液所見が悪くなるにつれて上昇傾向を示し, テストステロン値は, 無精子症で上昇するものもみられたが, 大部分正常範囲内であった。最後にMDSによる治療効果についてであるが, 245例の特発性男子不妊症に対し, 最低14日, 最高4年5ヶ月投与したところ, 1ヶ月~1年投与した群に最も有効例が多く, 妊娠成立例は, 24人(9.8%)で, 妊孕係数が0~40の群と, 精子数が1千万/ml~2千万/mlの群において最高の妊娠率を示した。投与期間別では1ヶ月~1年の群に最多の妊娠成立をみた。

## 117 京都大学医学部附属病院泌尿器科男子不妊外来における1968年から1977年までの10年間の経験

第1報：男子不妊症患者の natural history について  
 京都大泌尿，\*\*静岡市立泌尿，\*滋賀医大泌尿  
 桐山善夫・\*\*小松洋輔・\*友吉唯夫・吉田 修

1958年京都大学附属病院泌尿器科に不妊外来を開設して以来その臨床統計および妊娠にかんする追跡調査成績を1958年から1967年についてはすでに報告してある。また1967年から1970年の4年間のものについては不妊男子の環境因子および生活史にかんする研究として報告してある。

今回はこれらをさらに発展させる意味で最近の10年間の臨床統計および男子不妊症患者の natural history について報告する。

## 118 螢光抗体法での血中精子抗体の検討

東北大学医学部産科学婦人科学教室

桃野耕太郎，星 和彦，倉本 雅規，浜崎 洋一  
 長池 文康，平野 睦男，高橋 克幸，鈴木 雅洲

妊孕現象の過程で婦人は非自己物質の抗原に接触する機会が多く、何らかの免疫機構の変化が婦人に抗体を生じ臨床的に不妊という現象に成りうる事はすでに多くの報告がある。

前回我々は、原因不明不妊婦人に精子不動化試験、Kibricks 及び Franklin-Dukes' 精子凝集試験を施行しこれら不妊婦人と精子不動化試験に特異傾向を認めた事を報告した。今回はさらに間接螢光抗体法 (IFT) を施行し精子抗体に検討を加えた。

対象血清：血中精子抗体陽性原因不明不妊婦人5例対照として原因判明不妊婦人，妊婦，未婚婦人を選んだ。採血は排卵期とした。

方法：1) Hjort and Hansen 法より確立された Methanol 固定 IFT 2) 未固定 IFT の2法を施行。FITC labeled Anti-human IgG, -M, -A, rabbit serum を使用した。sperm は健康男子より用手的に採取した正常なものを使用 Nikon の落射式螢光顕微鏡にて観察した。

結果：未固定法は staining pattern に特異性が不明であり、各症例での有意性も不明だった。固定法では血清希釈倍数8倍以上で各症例間で有意傾向を示した。他の精子抗体検出試験で精子抗体陽性とした原因不明不妊婦人5例では全例に螢光を認めた。内4例に IgG 抗体を認め大部分が Acrosome 次に Equatorial, 一部 Tail の staining pattern だった。IgM は5例中3例で Acrosome 及び Head だった。IgA は1例に認め Post n. cap だった。さらにこれら5例中2例について経時的に IFT で追ってみると各々の症例でほぼ同じ staining pattern の経過であった。

以上より血中精子抗体は IFT においても抗体として証明され、精子抗原の局在性があるかもしれない事が示唆された。

# 119 抗精子抗体保有不妊婦人の血中抗体価の変動と妊孕性について

兵庫医科大学 産婦人科教室  
窪田耕三, 杉本幸美, 船内洋司, 鈴木敏之, 高田喜嗣,  
伊熊健一郎, 香山浩二, 磯島晋三

不妊婦人における血中抗精子抗体の検出率に関する報告は多いが、同一の症例について長期に渡り抗体価を follow-up し、その患者の妊孕性との関係をみた報告は少ない。今回昭和 49 年 4 月より昭和 55 年 4 月までに当科不妊外来を訪れた不妊婦人の血中精子不活化抗体の検出率を集計し、抗体陽性婦人の中でも比較的抗体価の高い症例については定量的精子不活化試験によってその抗体価の変動を追跡し、妊孕性との関係につき検討したので報告する。不妊婦人を不妊原因別にみた場合、従来より報告して来た如く、原因不明不妊群の中に特異的に高率に精子不活化抗体が検出され、その検出率はほぼ一定の 10～15% の範囲にあった。定量的精子不活化試験でその 50% 精子不活化値 (SI<sub>50</sub>) を follow-up したところ、全ての症例で抗体価の自然変動が認められ、その変動周期は各個人により多少異なるが、大部分の症例で 6 ヶ月から 1 年周期の変動を示した。血中精子不活化抗体陽性 34 人の内、現在までに 4 人の婦人が妊娠に成功し、2 人は早期流産、うち 1 人は 2 度続けて早期流産、1 人は満期正常産、他の 1 人は現在妊娠経過中である。これら 4 人の妊娠の成功例のうち 3 症例において妊娠前後の精子不活化抗体価は低値又は、低下傾向を示していた。抗精子抗体保有不妊婦人の治療法として長期間に渡る Condom 使用が試みられているが、定量的精子不活化値 (SI<sub>50</sub>) から見た場合に、必ずしも Condom 使用によって SI<sub>50</sub> 値の低下は認められず、抗体価の自然変動範囲内の変動としか考えられなかった。精子不活化抗体保有婦人の不妊原因の 1 つが頸管粘液内での精子の通過障害にあることより考えて、現時点で試みられるべき治療法として、定期的に血中抗体価を測定し抗体価の低下時期をねらって AIH を行なうのが最も良い方法と考えられる。

# 120 妊婦血清の ADCC 活性抑制効果の検討

愛知医科大学 産婦人科学教室  
藪下広光 沢口啓造 中北武男 伊藤祐正

目的：リンパ球が免疫現象、なかでも移植免疫において、重要な役割を演じていることは周知の事実である。今回、我々は、Effector mechanism の見地より、妊娠初期切迫流産において、Trophoblast cell に対する抗体の産生、これを介してのリンパ球による細胞障害が関与しているのではないかと考え、妊娠初期切迫流産患者末梢血中リンパ球の Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC) を検討すると同時に、正常妊婦血清中の ADCC 活性抑制物質を検討する目的で、健常非妊婦および妊娠初期切迫流産患者リンパ球に、初期正常妊婦血清、HCG および初期正常妊婦血清より得た IgG をそれぞれ添加し、その ADCC 活性抑制効果を検討した。

方法：ADCC 活性は、羊赤血球を Target cell とし、単球除去後の末梢血より分離したリンパ球を Effector cell として、Perlmann らの Plaque assay 法に基づいて測定した。また、抑制効果の検討には、健常非妊婦および妊娠初期切迫流産患者より得たリンパ球をもちい、妊婦血清、HCG および IgG を各々添加し、37°C、24 時間 Incubation 後に、ADCC 活性を測定した。なお、妊婦血清より得た IgG は、ディスク電気泳動法により単一であることを確認した。

結果：1) 妊娠初期切迫流産患者の ADCC 活性は、妊娠初期正常妊婦および健常非妊婦に比し、やや高値を示した。2) 妊娠初期正常妊婦の ADCC 活性は、健常非妊婦に比し、低値を示した。抑制効果の検討では、3) 妊婦血清および妊婦血清より得た IgG において ADCC 活性抑制効果を認めた。4) HCG では ADCC 活性抑制効果は認められたが、有意の差はなかった。5) Effector cell として用いた健常非妊婦および妊娠初期切迫流産患者のリンパ球では、ADCC 活性抑制効果に差は認めなかった。

121

細胞融合法を応用して作製した単一クローン性精子不働化抗体の性状分析

兵庫医科大学産婦人科学教室  
 繁田 実, 長谷川昭子, 高田喜嗣, 伊熊健一郎  
 窪田耕三, 香山浩二, 磯島晋三

1975年 Milstein, Köhler らにより抗体産生細胞を骨髄腫細胞と融合させる事により抗原特異性の高い monoclonal な抗体を分泌する Hybridoma の作製が可能である事が示された。我々も、この細胞融合法を用いて、精子不働化抗体を産生する Hybridoma の作製を行った。ヒト無精子症患者精液 (HAS) を、Fisher 系ラットに免疫してヒト精子に対する精子不働化抗体 (SI 抗体) を産生せしめ、このラットの抗体産生細胞とマウスの骨髄腫細胞 (P3/ X63Ag8U1 : P3U1) をポリエチレングリコールを用いて細胞融合した。HAT medium による chemical selection にて融合細胞のみを選び、さらに、我々の用いている精子不働化試験を用いて、SI 抗体産生融合細胞のみを選び出した。この SI 抗体産生細胞をマイクロプレート法にて 2 回 cloning を行ない、その培養液中に精子不働化試験で、精子不働化値 (SIV) 2.0 以上を示す SI 抗体産生 Hybridoma 10 株を得た。この中で、最も抗体価の高い SI 抗体産生 Hybridoma (1C4) につき、その産生抗体の同定、並びに性状分析を行った。1C4 産生抗体は、ラット IgG で、ヒト精子に対して補体依存性の強い精子不働化作用を示したが、精子凝集作用は示さなかった。Ouchterlony 法で HAS 及び人乳蛋白と各 1 本の沈降線を形成し、両者は完全に融合した。しかし、1C4 産生抗体と HAS の沈降線は、抗人乳 lactoferrin 抗体と HAS の沈降線に対して完全に交叉した。免疫電気泳動によると、HAS と 1C4 産生抗体との間に形成される沈降線は、HAS と抗ヒト精漿家兔血清との間に形成される No.7 抗原と同じ電気泳動度を示した。1C4 産生抗体を精管結紮患者精液で吸収すると、精子不働化作用と共に、HAS 及び人乳蛋白との沈降反応は完全に消失した。以上の実験結果は、我々の作製した HAS に対する monoclonal 抗体が、精漿人乳共通抗原の中で、lactoferrin ではなく我々の発見した No.7 抗原に対する抗体であり、対応抗原と沈降反応を示すと共に強い補体依存性の精子不働化作用を有している事を示している。

122

B-cell hybridoma の産生する単一クローン性精子不働化抗体を用いたヒト精漿抗原の分離精製

兵庫医科大学産婦人科学教室  
 藤原敬子, 高田喜嗣, 繁田 実  
 香山浩二, 磯島晋三

原因不明不妊婦人血中に特異的に検出される補体依存性精子不働化抗体の対応抗原を分離精製することは、病態の解明並びに治療対策に必要であるだけでなく、精子免疫を応用した避妊法の開発という点からみても、非常に重要な研究課題となっている。細胞融合法を用いて精子不働化抗体産生 Hybridoma を確立することに成功したので、この Hybridoma 産生抗体を用いて対応抗原の分離精製を試みた。ヒト無精子症患者精液を抗原として免疫した Fisher 系 rat の抗体産生細胞と mouse 骨髄腫細胞をポリエチレングリコールを用いて、細胞融合させる事により、精子不働化抗体産生 B-cell hybridoma を得た。この Hybridoma (1C4) 産生抗体は、分析の結果、人乳精漿共通抗原の中で、我々が、新たに発見した No.7 抗原に対する抗体である事が判明した。Hybridoma (1C4) の培養上清より、硫酸塩析法によって、 $\gamma$ -グロブリンを分離し、これを CNBr activated Sepharose 4B に結合させ、抗体 Affinity Chromatography 用のカラムを作製した。ゲル 1 ml 当り 6.8mg の  $\gamma$ -グロブリンを結合させた Sepharose カラム 0.8 × 16.5cm に、飽和硫酸で分離したヒト精漿 84mg を加え、反応させた後、非結合分画は、Tris-HCl buffer (pH 7.8) で、また、抗体結合分画は、Glycine-HCl buffer (pH 2.5) で溶出させ、後者の分画として 504  $\mu$ g の抗原蛋白が得られた。この抗原蛋白は、未吸収抗人精漿家兔血清に対して、免疫電気泳動上、1 本の沈降線を形成し、その泳動度は、精漿人乳共通抗原の No.7 に一致した。また Disc 電気泳動法によると、main の 1 本の蛋白バンドと他に痕跡的に小バンドを認めたので、現在その分析を進めている。現在までいろいろな方法を試みたが、pure な形での分離精製が困難であったヒト精漿抗原を Hybridoma 産生の monoclonal な精子不働化抗体を用いて抗体 Affinity Chromatography を行なう事により、その分析が可能となった。この方法を用いる事によって、他の精漿特異抗原の精製も可能である事を示した。

## 123

妊娠時における母体免疫機能に関する研究  
- HCGのリンパ球subpopulationへの関与 -

東海大学医学部産婦人科教室

塩塚 幸彦, 藪田ゆき子, 大和 竜夫,  
林 茂一郎, 小林 一夫

我々は妊婦末梢血中のリンパ球 subpopulationの変化を同一個体で連続的に妊娠初期より分娩に至るまで検索し、1st trimesterにおけるT cell発現率の低下と、それが何らかの因子によるmasking現象による見せかけの減少であることを認めずで報告している。今回、このmasking factorとして妊婦血清中の液性因子、特にHCGに注目し検索を行った。

検索対象：合併症のない正常妊婦に例を検索対象とし妊娠初期より分娩に至るまで連続的に採血を行なった。さらに産褥4~6週に採血し検体とした。対照として非妊婦10例、男性2例より採血を行った。

検索方法：(1)HCG値の測定、被検血中のHCG濃度をRIA kitにより測定を行った。(2)液性因子の検索、分娩後に採血せるリンパ球と同一個体の妊娠時における血清との混合培養を2時間施行その後E-RFC法によるT cell発現率の検索を行った。

検索結果：(1)妊婦血清中HCGは妊娠5週より上昇し10~11週でpeakに達し以後漸減した。最高値は $106.7 \pm 42.6 \text{ IU/ml}$ であり従来の報告と全く差は認めなかった。

(2)分娩後のリンパ球subpopulationの検索ではT cell  $67.7 \pm 16.3$ , B cell  $14.4 \pm 9.4$ であったが、妊娠時に採取せる血清との混合培養後では、T cell発現率の減少は同一検索対象による妊娠時のT cell発現率と同様パターンを示し、又血清中HCG濃度と逆相関関係が認められた。

以上の結果と我々がすでに報告しているリンパ球細胞膜に付着又は結合したHCGの存在等から、HCGがリンパ球細胞膜に付着又は結合しE-RFC法によるT cell発現率低下を惹起しているのではないかと考えられる。

## 124

不妊症男子精液中の精子不動化抗体検出法の検討

香川県 坂出回生病院 産婦人科  
鎌田 敏雄

血中に精子不動化抗体を保有せず、頸管粘液中に精子不動化抗体を保有している不妊婦人の存在することと同様に、血中に精子不動化抗体を保有せず、精漿中に精子不動化抗体を保有している不妊男子の存在することが報告され、不妊婦人と同様に不妊男子においても精子不動化抗体の局所産生を考慮する必要のあることがわかってきた。しかし、現在精子不動化抗体の対応抗原は精子あるいは精漿であると考えられている為、従来より行われてきた精漿を用いての精液中の精子不動化抗体の検出法ではすでに精液内において抗原による抗体の吸収が行われている可能性があり、このことが精液中の精子不動化抗体の検出率の著しい低下をきたす原因となっているのではないかと考え、今回精液中の精子不動化抗体検出法の再検討を行った。

実験方法：高力価精子不動化抗体保有不妊婦人血清と正常男子より採取した精子を $37^{\circ}\text{C}$ 、1時間incubateすることにより作成した精子不動化抗体結合精子および血中精子不動化抗体保有不妊男子より採取した精子を精子洗浄液(10%正常ヒト血清含有生食水)で5回洗浄した後、Glycine HCl buffer (pH 2.2)の酸性条件下あるいは加熱処理( $60^{\circ}\text{C}$ 、20分間)によって精子に吸着された精子不動化抗体を溶出し、その溶出液を用いて精子不動化試験を行った。

実験結果：(1)酸性条件下よりも加熱処理による抗体の溶出を行った方が精子不動化値はやや高値を示した。(2)精子不動化抗体結合精子濃度 $5 \times 10^6/ml$ までの精子浮遊液より加熱処理によって抗体を溶出させて得た溶出液を用いて精子不動化試験を行った場合、陽性を示し、それ以下の濃度では陰性であった。(3)血中精子不動化抗体を保有し、精漿を用いての精子不動化試験は陰性であった不妊症男子よりの洗浄精子浮遊液を加熱処理して得た精子結合蛋白溶出液を用いての精子不動化試験は陽性であった。

まとめ：従来の方法では検出不能であった精液中の精子不動化抗体検出の可能性が示唆された。今後、基礎的検討を加え、検出法の確立と共に臨床的検討を行いたい。

## 125

## 胎盤抽出免疫グロブリンに検出された父親リンパ球に対する MLC 反応の特異的抑制作用

大阪大学 医学部 産婦人科  
田中文男, 根来孝夫, 若尾豊一, 中室嘉郎, 倉智敬一

胎盤は父親由来の組織適合抗原や胎盤に特異的な抗原を有している。母体がこれらの抗原に対して抗体産生を行った場合、胎盤は産生された抗体を特異的に結合する。この胎盤に結合した免疫グロブリンは、母児間の免疫反応に何らかの制御を与えており、妊孕現象を移植免疫学的に解析して行く上で興味深い問題である。今回胎盤に結合した免疫グロブリンの役割を解明するため、胎盤に結合した免疫グロブリンを抽出し、*in vitro* の免疫反応に如何なる影響を及ぼすかを検討した。ヒト胎盤からの免疫グロブリンの抽出は、胎盤を細切し、pH2.6, 4°Cで免疫グロブリンを溶出し濃縮した。更に gel filtration をくり返して行い、免疫グロブリンの精製を行った。*in vitro* でのリンパ球反応は、one way MLC 反応および PHA, PPD による Mitogen 反応を、夫・妻・他人のリンパ球に対し行った。それぞれの反応系に胎盤抽出免疫グロブリンを添加し、免疫反応が如何なる影響を受けるかを検討した。

one way MLC 反応では、夫リンパ球が stimulator cell となった場合、胎盤抽出 IgG 添加により平均 60% の抑制作用が認められた。夫リンパ球が Responder cell の場合およびその他の組み合わせの場合は、一定した抑制傾向は認められなかった。また Mitogen 刺激反応でも、精製 IgG の添加では抑制作用は認められなかった。一方精製前の crude 胎盤抽出液は、その特異性とは無関係に MLC 反応および、Mitogen 反応を強く抑制したが、IgG 分画として精製するに従って抑制作用は次第に減少した。以上の結果から、胎盤抽出免疫グロブリンは、父方組織適合抗原に対する特異的な細胞免疫反応を抑制していることが明らかとなった。さらに、この胎盤抽出免疫グロブリンの MLC 抑制作用とヒト Ia 抗原との関連性についても検討を行った。

## 126

## ヒト卵細胞透明帯の抗原構成

京都大学医学部婦人科学産科学教室  
高井 一郎, 森 崇英, 西本 利文, 野田 洋一  
甲田 平吾, 久保 潔士, 西村 敏雄

〔目的〕近年卵細胞透明帯の特異抗原性ならびにその抗体の受精阻止作用が各種の動物で明らかにされてきたが、ヒト卵細胞についてはまだ検討されていない。そこで今回はヒト卵細胞透明帯に対する特異抗体の作成を試み、透明帯の抗原構成を分析した。

〔方法〕まず新鮮なヒト卵巣より卵胞卵を採集し、0.01 M phosphate buffered saline, pH7.2 (PBS) 中で洗浄を繰返して、完全に顆粒膜細胞を除去した。ついで20個の卵を1mlのPBS中に浮遊させ、teflon homogenizer で処理し、等量の Freund's complete adjuvant とよく混和して成熟メスウサギに注射した。以後2週毎に同様の操作を4回繰返し、合計100個の卵を注射した。最後の免疫から2週後に全採血により抗血清を得て、56°Cで30分間の incubation の後、使用まで-20°Cで凍結保存した。この抗血清の抗透明帯活性をヒトおよびブタの卵を用いて zona precipitate と immunofluorescence により半定量的に測定した。また抗血清の特異性をヒトの22種の組織とヒトおよびブタの zona-coated あるいは zona-free の卵を用いて immunofluorescence で検討し、さらにヒトの22種の組織の PBS 抽出液と4種の体液成分を用いて immunodiffusion を行った。

〔成績〕抗血清はヒトとブタの透明帯の外表面に光散乱性の沈降層あるいは蛍光像を形成したが、ヒトのどの組織または体液成分とも反応しなかった。また抗血清がヒト血球に対する異種血球凝集素によりO型血球を凝集し、かつO型血球で吸収後もAB型血球を凝集したことから、ヒトの血液型物質に対する免疫抗体の存在が示された。さらに抗血清をブタの卵で吸収すると、ブタ透明帯の蛍光像は完全に消失したが、ヒト透明帯の蛍光像は軽度ながら明瞭に残存した。

〔結論〕ヒト透明帯は少なくとも、1) ヒトとブタの透明帯に共通の特異抗原、2) ヒト透明帯に固有の特異抗原、3) 血液型物質に関連した非特異抗原の3つの成分より構成されていることが示唆された。



横浜市立大学医学部泌尿器科  
山崎 彰, 公平昭男,  
西村隆一, 高井修道

**はじめに:** 睪丸における免疫反応については, 抗精子抗体あるいは実験的睪丸炎を中心とした研究が主になされてきている。今回, われわれは, 各種睪丸疾患における睪丸組織において, 主として蛍光抗体法を用いた検索を行い, 興味ある知見をえたので報告する。

**対象:** 停留睪丸症例 (成人及小児例), 陰嚢水腫, 結核性副睪丸炎, 睪丸腫瘍における反対側睪丸, クラインフェルター症候群, 前立腺癌 (内分泌的未治療) 症例

**方法:** 凍結切片を用い, 主として FITC ラベル抗ヒト IgG 血清を用いた直接法蛍光抗体法を施行した。対照として, 抗ヒト IgG 血清を用いた Blocking Test をおこなった。顕微鏡は, オリンパス製 落射型 螢光顕微鏡を用いた。他に一部酵素抗体法も施行した。

**結果:** 1. 成人停留睪丸症例では停留側, 反対側睪丸共に精細管々壁に IgG の沈着が高率に認められた。

2. 小児停留睪丸症例では(-)であった。 3. 結核性副睪丸炎では(+), 4. 睪丸腫瘍の反対側睪丸, 陰嚢水腫症例では(-), 5. 対照として用いた前立腺癌症例 (内分泌的未治療) では(-)であった。

**考按:** 成人停留睪丸症例では何らかの抗原抗体反応がおこっている可能性がある。Mancini らは精細管基底膜より分離した抗原を用い実験的に精細管壁の変性及び, 精子形成障害をおこさしている (1978)。

これらから germinal cellばかりでなく, non-germinal cell 由来の免疫反応の存在も考慮する必要がありそうである。

川崎医科大学泌尿器科  
山元敏嗣 田中啓幹

第24回日本不妊学会総会において, 男子不妊症患者の睪丸生検組織を用いて, IgG, IgA, IgM, C<sub>3</sub> および C<sub>1</sub>q の局在を Direct tissue immunofluorescence (DIF) 法で, さらに正常睪丸組織を用いて患者の抗睪丸組織流血抗体を Indirect immunofluorescence (IIF) 法で検討した結果を報告した。今回さらに症例を加えて検索したので報告する。

DIFの結果は, 特発性無精子症5例中全例精上皮細胞に IgG を証明できなかつたが, 4例の精細管壁には認めた。特発性乏精子症9例中精上皮細胞に5例, 精細管壁に6例の IgG の局在をみた。なお, 精管結紮希望患者 (Volunteers) 4例中3例では精細管壁のみ IgG が染色された。

間質には IgG が多数例においてびまん性に認められた。血管には IgA, IgM, C<sub>3</sub> を証明したのもあった。

IIFでは特発性無精子症4例中1例に精上皮細胞に IgG が認められたが, 精細管壁は陰性であつた。特発性乏精子症14例中5例の精上皮細胞に, 6例の精細管壁に IgG を証明できた。正常精子数不妊症 (Normozoospermia) 14例中4例に精上皮細胞および精細管壁に IgG の沈着をみた。Control とした最近妊孕を得た男子9例ではすべて陰性であつた。

なお, 抗精子凝集反応および抗精子不動化抗体との関連については現在のところはつきりしていない。

我々は無精子症や乏精子症の etiology として自己免疫疾患を考え, 動物の model 実験でこれを示唆する報告をしてきた。これら臨床例の結果がただちに自己免疫疾患を裏付けられるものであるとは思っていない。しかしヒト組織内に immune deposits を認めるということは pathogenic significance であると考えざるを得ないが, さらに検討を要す。

## 129

## Peritubular myoid cells 内の HMM-binding filaments の発育

北見日赤病院泌尿器科,\*札幌医科大学泌尿器科  
古屋聖児,\*熊本悦明,\*三宅正文

Peritubular myoid cells 内に存在する約 50-70 Å の  
細い線維が actin-like filaments であることは、この線  
維が (1) heavy meromyosin (HMM) と結合すること、

(2) 0.1 M KI で化学的に抽出されること、

(3) 抗 actin 抗体と結合するという性質を示すことによ  
って証明された。我々は、成人 peritubular myoid cells 内  
に HMM-binding filaments が存在することを報告した。  
今回は、この filaments がいつの時期に出現するかを検  
討した。

(対象と方法) ヒトの場合は、3~12才の停留睾丸患者  
の対側陰のう内睾丸を対象とし、rat の場合は、生後 1,  
2, 3, 4, 6 週日の wister 系 rat 睾丸を用いた。これらの  
睾丸生検試料は、一つは通常の電顕固定を行い、他方は  
glycerination をしたのち、HMM と反応させた後、い  
ずれも電顕固定を行った。(文献参照)

(結果) (1) 3~12才迄のヒト peritubular myoid ce-  
lls 内に、約 50 Å の細い線維と、約 100 Å の中間型の  
線維が 2 種類認められた。(2) rat の生後 1~6 週の  
peritubular myoid cells 内には約 50 Å の細い線維  
のみ認められた。(3) 両者の細い線維は、HMM と結合して  
fuzzy-decorated filaments を呈した。

(結論) 以上の結果より、精細管内で血液-睾丸関門  
が完成し、精子発生が開始される前に peritubular my-  
oid cells 内に actin-like filaments が出現するこ  
とが認められた。この filaments は、細胞の形態維持  
と、精細管壁の収縮 = 精子の運搬に関与していると考え  
られている。従って、精子の出現する以前に、peritubu-  
lar myoid cells の機能的、形態的 potentiality が  
完成していると考えられる。

## (参考文献)

古屋聖児ら：日本不妊学会雑誌，24：  
69-79，(1979)

## 130

HCG療法前後の睾丸組織像とLH, FSH,  
PRL, Testosterone 値の変動

東北大学泌尿器科学教室  
光川史郎, 木村正一, 松田尚太郎  
栃木達夫, 佐藤和宏

男性不妊症の治療として、HCG療法は現在も広く使  
用されている療法の1つである。

しかし、経験的には効果のみられる例ばかりでなく、  
効果のみられない例もしばしばみられるのが現状である。  
そこで我々はどの様な例に、HCG療法の効果がみられ  
るかを判定する目的の一つとして、HCG療法前後の睾丸組  
織像が改善した例と不変または増悪した例がみられる事  
が判った。そこでHCG療法で、改善した群と改善しな  
い群についてHCG療法前後のLH, FSH, PRL,  
Testosterone 値の変動を検討してみた所、LH, F  
SH, PRL 値に関しては改善した群と改善しない群の間  
ではHCG療法前後で差がみられなかったが、Testo-  
sterone 値に関しては改善した群ではHCG療法前値  
に比して後値の方が高くなっており、逆に改善しない群  
では前値に比して、後値の方が低くなる傾向がみられる  
事が判った。即ち、HCG治療によりTestosterone  
値が前値に比して、高くなる例では睾丸組織像の上で効  
果がみられるという事が判った。その結果を踏まえて、  
現在、HCG療法前にその効果を予測できるかどうかにか  
いて検討中である。

## 131 特発性男子不妊症における睪丸精細管障害と年令との関係

鹿児島大学 泌尿器科  
池田耕治, 岡元健一郎

1974-78の特発性男子不妊症患者は140例であった。その年令別頻度は20-29才42例, 30-34才57例, 35-39才29例, 40才以上12例である。鹿大分類による組織的な造精機能障害度の分類で0-2度の軽度のもとと3-4度の重度のものにわけて各年令群で検討すると各々, 88.0%と12%, 75%と25%, 73.3%と26.7%, 66.7%と33.3%と年令を増すにつれ高度障害例が増加する傾向にある。

1974-77年の睪丸生検を行った同症患者は103例であるが, その組織的障害度を精細管壁の肥厚と精細胞障害の2点について検討した。精細管壁の肥厚は5段階(0-4度)にわけ, 生検標本のすべての精細管について観察し, 一人の患者の全体的な管壁肥厚状態を次の4点で総合的に判断することにした。すなわち1人の標本について最高肥厚精細管の肥厚度, 60-70%の精細管の肥厚度, 40-30%の肥厚度, 最低の肥厚度を表示した。つぎに精細胞障害についても5段階(0-4度)にわけ, これも管壁肥厚度と同様に4点を表示して総合的に判断した。患者を年令により20-24才, 25-29才, 30-34才, 35-39才, 40才以上の5群にわけて検討した。

管壁肥厚度と年令の関係では, 最高肥厚度については高度肥厚の3-4度が各年代で多数をしめ, 本症患者は少くとも標本の一部には高度の管壁肥厚をしめず精細管が存在する。また年令が進むとともに高度肥厚度を有するものが増加する。60-70%の精細管および40-30%の精細管でも全体的に年令とともに肥厚度の高いものが増加する。最低肥厚度をみると各年代とも少くとも一部には肥厚度の低いものが混在している。まとめると本症の標本の管壁肥厚度は一部に高度の肥厚と一部に軽い肥厚のものが残存しつつ年令とともに肥厚度が高くなっていくといえる。精細胞障害度については最高障害度は年令が進むにつれ程度の高いものが増加するが, 60-70%および40-30%の精細管においては障害度と年令には著明な相関は認められない。最低障害度は30才を境にして障害度が高くなる傾向がある。精細胞障害度も全体として年令とともに進行する傾向がある。

## 132 老人性機能の研究(第1報)

前立腺患者におけるこう丸組織像

福島労災病院泌尿器科 同病理科※  
石井延久・常盤峻士・折木達夫・千葉隆一  
箱崎半道※

ヒトの加齢については古くより多くの臨床的・基礎的な研究が報告されている。最近, 日本人の平均寿命の延長と同時に高令化社会が進展しており, 我々泌尿器科医は特に老人患者を診療する機会も多いことから老化という問題は常に考慮しなければならない。老化現象のうち, 老人の性機能については従来より診療する医師の側も患者自身も生命に直接関係がないことから, 余り問題となることは少なかった。しかし, 最近では老人患者でも積極的に性の悩みを訴える症例も増え, この領域の研究も十分に解明する必要があると考えられる。

そこで我々は老人の性機能の研究の一端として, 前立腺疾患にて手術を施行した症例のこう丸について, spermatogenesis やこう丸間質の組織学的変化について観察を加え, 若干の検討を加えたので報告する。

## 133 Catalaseの発生の研究

第4報；ハムスター-卵子について

東邦大学医学部第二解剖①, ③, 生化学②,  
岡田詔子①, 天野久夫②, 加藤守男③.

演者らは Catalase の発生の意義について光顕, 電顕組織化学的手法により検討し, 本学会で報告してきた. Catalase は家兎の未受精卵, 受精卵には認められない. 家兎胎児の肝臓では14日胚から出現がみとめられる. ヒト, 家兎, ラット胎盤では血液成分以外の細胞には認められないことを報告した.

一方 Katsuraら('74) はウニの未受精卵の表層顆粒中に Catalase が存在することを電顕組織化学および生化学的手法により証明している. 表層顆粒の役割と作用機序については哺乳動物では脊椎動物の様に明らかでなく不明瞭な点が多い. ハムスターでは卵内に精子が侵入すると, 表層顆粒が壊れ内容物が透明帯に作用してその性質を変えて多精子侵入を防御すると考えられている. しかし家兎では透明帯には作用せず(透明帯反応は起らない)主として卵細胞膜の変化により多精子侵入を防いでいると考えられ, 動物種によっても作用部位が異なっていることが推察されている. そこで今回はハムスターの卵子(特に表層顆粒中)に Catalase が存在するか否かを調べることによりウニ, 家兎卵での Catalase の役割を比較して考察する.

ハムスター-卵子は過排卵処理および自然排卵により採取した. 過排卵誘起は PMSG 25 iu 注射後約55時間後に HCG 25 iu 投与し, その後17時間後に採卵した. 卵子は0.1 M の Cacodylate buffer (pH7.4) を用い, 2% paraformaldehyde, 0.05% CaCl<sub>2</sub>, 5% sucrose を添加した25% glutaraldehyde で2時間固定後洗浄した. その後の酵素反応には Novikoff ら('69) の反応液を用いた. 反応のコントロールとして 0.01 M の 3-amino-1, 2, 4-triazol, 0.03 M の KCN 添加した pH9.0 溶液を用いた. 卵子はエボン包埋後超薄切片にて観察した. その結果過排卵処理卵, 自然排卵ともに卵周腔内に第一極体と豊富な表層顆粒を認めた.

## 134 Non-human primate 卵子の細胞遺伝学的研究

旭川医科大学産婦人科  
溝口久富, 清水哲也

## 〔目的〕

ヒトを含めた哺乳類の発生に関する研究は, 最近のトピックである体外受精など, 著しい発展をとげている。しかしながら, これらの研究の基礎をなす1つである配偶子の細胞遺伝学的研究は, 十分とはいえない。今回, 演者らは, ヒトの理想的モデルとして non-human primate 卵子の染色体分析法を開発したので報告する。

## 〔方法〕

成熟リスザル (*Saimiri sciureus*) より Laparoscopy 下にて卵巣より卵子を採取し, TC-199 を標準培養液として卵子の成熟をまち, Metaphase II での配偶子の染色体分析を行った。染色体分析法は, 演者らの開発した gradual fixation method, すなわち緩徐固定法により染色体の分析を行った。

## 〔結果ならびに考察〕

20匹のリスザルに卵子の染色体分析を行ったが, 変性卵や染色体分析不能例を除くと全体で約70%の卵子が染色体分析可能であった。

今回のリスザル配偶子の染色体分析法は, 従来の方法に比し, 簡易かつ確実に行なえる方法であり, そのモデルの適合さにより, ヒトを含めた哺乳類にも応用できる方法であるので, 今後の生殖生態学の細胞遺伝学研究法の一助となりえると思われる。

## 135 ラット妊卵着床に対する clomiphene citrate の影響

塩野義研究所 原 勝己, 小林文彦

〔目的〕比較的高用量の clomiphene citrate (以下 CL) をラットに投与すると排卵が抑制されたり, 妊娠初期投与では妊卵着床を阻害することが知られている。性周期, 排卵などに影響しない低用量の CL を妊娠初期又は交配前のラットに投与し, 妊卵着床への影響を検討すると共に, 妊卵回収, 移植などで機序の解析を試みた。

〔方法〕規則的な 4 日型性周期を示す JCL-SD 系ラットを用いた。CL や estradiol はいずれもゴマ油に懸濁又は溶解し, 皮下注射した。

〔成績〕(1) CL 0.5 mg/kg を雌ラットに 1 回投与し, 10 日以内に雄ラットと同居させたところ, 交尾, 受精は正常に生じたが, 妊卵着床は完全に抑制された。(2) 妊娠才 0 日に CL 0.5 mg/kg を 1 回投与すると, 妊卵の発育, 移送などは正常であったが, 妊卵着床は全くおこらず, 妊娠才 11 日の子宮から正常形態を示す blastocyst が回収された。(3) 妊娠才 4 日 04:00 以降の CL 投与では正常な妊卵着床がみられた。(4) CL の妊卵着床抑制量は妊娠才 0 日では 0.5 mg/kg, 才 3 日 20:00 では 2 mg/kg であった。(5) 雄ラットとの同居前日又は妊娠初期に CL を 1 回投与したラットでは妊娠才 4 日に estradiol 0.5  $\mu$ g/kg を投与しても妊卵着床の回復はみられなかった。(6) CL 投与妊娠ラットから回収した妊卵を正常偽妊娠ラット子宮に移植したところ着床が生じたが, 正常妊娠ラットからの回収卵を CL 投与偽妊娠ラットに移植した場合には全く着床がみられなかった。

〔結論〕性周期, 排卵などを抑制しない低用量の CL 投与でみられた妊卵着床阻害機序は妊卵に対する blastotoxic な作用によるものでなくむしろ子宮 estrogen receptor での estradiol との競合が主たる原因と考えられる。

136 妊娠性蛋白 SP<sub>1</sub> による妊娠の早期診断および切迫流産の管理について三重大学医学部産婦人科学教室  
西山幸男, 早川滋彦, 今泉博充, 伊東雅純,  
沢木泰仁, 能勢義正, 松本隆史, 杉山陽一

1971年 Bohn により発表された妊娠性蛋白 SP<sub>1</sub> (pregnancy-specific  $\beta_2$ -glycoprotein) は HCG や HPL と同様胎盤の syncytiotrophoblast で産生され, おもに母体血中に放出される蛋白で臨床的には胎盤機能や胎児発育を反映するとして注目されている。とくに近年では SP<sub>1</sub> が HCG のように低レベルのところ LH と cross reaction を示さないことより妊娠の早期診断や絨腫の管理にも興味もたれ始めてきた。しかしながら従来の測定法 (主に single radial immunodiffusion method) ではそれらの研究は測定感度の点で不可能であった為, 今回我々は当科で開発し得た radioimmunoassay (RIA) および latex agglutination inhibition reaction (LAIR) を用いた方法で低濃度域の SP<sub>1</sub> の測定に成功し, それらを用いて妊娠の早期診断や切迫流産の予後判定に応用し若干の成績を得たので報告する。

対象は当科不妊外来を中心にして採取しえた妊娠ごく初期 (排卵後 10 日目) より妊娠 12 週までの正常および切迫流産妊婦血清 80 例でこれらの SP<sub>1</sub> 値を RIA または LAIR で測定したうえ, 症例によっては尿中 HCG と対比して検討した。

その結果、

- 1) 当科の RIA の測定下限は 8 ng/ml で, 排卵後 10 日目の 2 例は測定感度以下であったが 14 日目より測定可能 (7 ng/ml) となり, 以後は急増傾向を示した。
- 2) 切迫流産の予後不良例では SP<sub>1</sub> 値は低値傾向を示し, 妊娠初期より追跡し得た稽留流産の 1 例は尿中 HCG 値と非常に平行した推移を示した。
- 3) LAIR 法による SP<sub>1</sub> の測定は 9 分で判定され, その測定下限は 250 ng/ml の為, 尿中 HCG が 1000 iu/L 以下の時点でも陽性例が認められたので臨床的に妊娠の早期診断に有用であると思われた。

## 137

妊娠初期における TeBG 及び  $E_2$  の変動, その予後との関係について

岡山大学医学部産婦人科  
山崎史行, 吉田信隆, 吉良正道, 早田幸司  
林 伸冒, 占部 清, 秋本暁久, 関場 香

妊娠時における testosterone-estradiol binding globulin (TeBG) の変動及び TeBG に結合していない estradiol (index- $E_2$ ) の変動を我々は発表して来た。その際、妊娠初期において、TeBG の急増を認めることを明らかにしたが、その詳細については不明な点が多い。そこで今回我々は同一症例において、妊娠初期の estradiol ( $E_2$ ), index- $E_2$  及び TeBG を連続測定することに依り、妊娠初期における TeBG の役割、さらにそれ等と妊娠予後との関係について検討する為、以下の研究を行なった。

(方法) 当科不妊外来にて妊娠成立した12例(予後良好:10例, 予後不良:2例)について、妊娠成立後より8週までは毎週、以後12週までは隔週に採血、以下の測定に供した。 $E_2$ は $^{125}I$ -RIA法で、TeBG 及び TeBG 非結合の  $E_2$  の比率 (% free- $E_2$ ) は硫酸塩析法で測定した。

(結果)  $E_2$  は予後良好例はすべて妊娠5週より妊娠12週まで直線的に増加を示した。しかし、少数例の為か予後不良例もほぼ正常例と同様の範囲にとどまった。% free- $E_2$  は、妊娠4~5週では約60%, 妊娠11~12週では約50%程度であった。それを反映し、index- $E_2$  の変動は、 $E_2$  の変動と同様な形態を示した。即ち、妊娠初期では、 $E_2$  は TeBG の影響を余り受けないと考えられた。TeBG は  $E_2$  の増減により変動すると言われているが、妊娠予後良好例では1例を除き  $E_2$  ではみられない、妊娠8~9週にかけての急激な増加を認めた。残りの1例も妊娠10~12週にかけ急増した。一方、予後不良例では少数例であるが TeBG の緩徐な増加あるいは低下を示した。以上より、妊娠時の TeBG の増加は妊娠8~9週に急増すること、TeBG と妊娠の予後との関連がみられたこと、そして  $E_2$  と index- $E_2$  の増加はほぼ平行で、妊娠末期にみられる様な TeBG の index- $E_2$  への影響はみられないことが判明した。

## 138

不妊領域における低レベル hCG 測定の意義

九州大学医学部 産婦人科  
尾上敏一, 堂地 勉, 津田知輝, 中村正彦,  
永田行博, 楠田雅彦

低レベル hCG の測定時には LH の交叉反応が問題となるが、今回私たちは特異的に hCG を測定するラジオイムノアッセイ (Mallinckrodt 社製) を用いて黄体期後期、妊娠早期の血中 hCG を測定し、興味ある知見を得たので報告する。

対象は当科不妊外来を受診した女性で、検査の一環として黄体期後期に採血、さらに月経発来が遅延し妊娠が疑われるものも採血した。検体は血清分離後測定まで-20℃に凍結保存した。この RIA の測定操作は概ね他の RIA に類似しているが、B と F の分離にポリエチレングリコールを用いるため第2インキュベーションは不要で、かつ第1インキュベーションも短時間でよいため全操作に要する時間は比較的短いのが特徴である。

従来、正常女性を対象とした場合、trophoblastic marker たる hCG がかなりの頻度で検出され、いわゆる occult pregnancy はまれではないという報告が多い。今回私たちは不妊婦人を対象としたが、hCG が黄体期後期に検出される率はきわめて低かった。したがって不妊症の場合は occult pregnancy はまれであり、不妊の原因は着床以前にあるものが多いことが推定される。しかし少数例には hCG が検出され、この様な例では着床以後の欠陥が不妊の原因となる可能性がある。hCG が黄体期後期に検出される周期がくり返される場合、治療の主体は着床以後の欠陥に向けられるべきであろう。また月経発来が遅延し、一見ごく初期の流産らしい例にも hCG の検出されないものがあり、単に BBT 上のみで初期流産を推定することには問題があることがわかった。

## 139

Occult pregnancy に関する臨床的研究

旭川医科大学産婦人科学教室  
石川睦男, 有賀敏, 清水哲也

〔目的〕妊娠成立後の妊卵の転帰については、生殖生理学上興味深い、preimplantation embryo の転帰については推測の域を出ない。Hertigらは、受精卵中極めて初期に流産に至るものがあることを報告している。

Robertは、ヒト妊卵の78%がreproductive wastageと考えている。以上のことから、臨床的に認められないsubclinical abortion (occult pregnancy) がヒトに存在することが推測される。今回、HCGのbiologicalな測定法としてのHCG-Radioreceptor assay (RRA)を用いて、occult pregnancyの本態の解明を臨床的に試みた。〔方法〕対象は、不妊外来においてBBTを記録して、高温相が12日以上持続している33例に適宜採血を行い、HCG-RRAを52回測定した。HCG-RRAはSaxenaのHCG receptor (Wampole社)を用いた。排卵時のLH-surgeが0.1 IU/ml以下であるため0.2 IU/ml以上を妊娠とした。

〔成績〕①妊娠を確認したものは、33例中7例で、確認した日は高温相の18日目から20日目の間であった。②その7例中、5例は妊娠を継続したが、2例は高温相の18日目と22日目に出血し、1例はempty sacでvilliが確認され、もう1例はvilliはなかつたが、組織学的にsubclinical abortionであった。③HMG・HCG療法やclomid療法の6周期に高温相18日以上を延長を認め、HCGは0.2 IU/ml以下であり、prolonged luteal phase-functional deciduaが推定された。

〔結語〕現在まで、occult pregnancyについては、BlochのLH測定による方法と、ChartierのHCG  $\beta$ -subunitによるmenstrual abortionの報告などである。今回は、HCGのbiologic activityを測定可能としたHCG-RRAにより、embryonic gonadotropinを測定して、occult pregnancyを確認し、preimplantation embryoの転帰を臨床的に明らかにした。

## 140

短時間で測定可能なDPC製

LH、FSHキットの検討

帝京大学産婦人科  
大川とみ、岡野秀子、吉江絹子、  
池下久彌、荒井清、沖永荘一

血中LHおよびFSHの測定を目的として、種々のRIAキットが市販されているが、結果判定までに、なお長時間を要するものが多い。今回、我々は数時間で測定可能なダイナボットRI研のDPC製LH、FSHキットを検討する機会を得たので報告する。

〔方法〕被験血清と抗血清を混和し2時間プレインキュベーションし、<sup>125</sup>I-LH又はFSHを添加後LHは1時間、FSHは2時間インキュベートする。その後、4%ポリエチレングリコール生食液に溶解した第二抗体を加え、5分放置後1000g 30分遠心し、沈渣の放射能を測定する。

〔結果〕標準曲線のLOGIT-LOGプロットは、LH、FSHいずれもよい直線性を示した。又、本アッセイの感度はLH  $3.4 \pm 1.2$ 、FSH  $2.0 \pm 1.4$  mIU/mlであった。アッセイ内変動はLH 3.76%、FSH 2.64%であり、アッセイ間変動はLH 7.24%、FSH 6.37%であった。市販の既知量ホルモン含有血清を測定し、アッセイ系の精度につき検討したところ、LHは回収率85~88%、FSHは103~116%であった。NIAMDD提供のヒトLH、FSH RIA系との相関係数はLH 0.96、FSH 0.92と有意の高い相関を示した。

本アッセイ系を使用し測定した臨床検体の測定値は、正常婦人卵胞期LH  $8.2 \pm 2.3$ 、FSH  $9.9 \pm 1.2$  mIU/ml、卵巣機能不全症例LH  $2.12 \pm 4.3$ 、FSH  $2.42 \pm 6.1$ 、去勢婦人LH  $73.1 \pm 8.1$ 、FSH  $11.9 \pm 6.5$ 、閉経後婦人LH  $73.0 \pm 16.0$ 、FSH  $11.0 \pm 19.1$ 、LHRH負荷試験の投与後30分値LH  $64.2 \pm 12.0$ 、FSH  $16.9 \pm 1.3$ であった。

〔結論〕DPC製LH、FSHキットはインキュベーション時間の短縮及び操作の簡易化にもかかわらず、その精度、安定性は従来のアッセイ系と同程度であり、短時間で結果の得られる利点を生かし、診療および治療と直結した検査システム、特にAIH施行時の応用が可能となった。

141

不妊婦人におけるLHRHテストと  
子宮内膜細胞診(PAS染色)カーネギー医院, 東邦大学産婦人科  
印牧義孝, ° 齊藤真一, 岩城 章,  
百瀬和夫

子宮内膜は妊娠成立過程の最終段階として、卵着床に重要な条件をなしている。すでに子宮内膜吸引スミアのPAS染色の程度により、(-), (+), (H), (HH)に分類し、これと妊娠成立、早期流産との関係などを発表してきた。今回、主に機能不妊と思われた346例にLHRHテストを行ない、同時に施行した子宮内膜吸引スミアのPAS染色との関係を調べた。

LHRHテストで視床下部障害型とされたものは179例51.7%であり、うち内膜スミアPAS染色(-)134例74.9%, (+)33例18.4%, (H)12例6.7%であり、Clomid内服などにより4.4例24.6%が妊娠した。

下垂体不全型は11例3.2%であり、うち10例がPAS(-)であり、妊娠は1例もなかった。

PCO型は114例32.9%であり、うちPAS(-)は96例84.2%, (+)12例10.5%, (H)6例5.3%、これらのうち楔状切除をした38例中11例28.9%が妊娠した。非手術例では76例中10例13.2%しか妊娠せず、しかも4例が早期に流産した。

卵巣障害型は26例7.5%であり、うち24例92.3%がPAS(-)であり、妊娠は1例にすぎなかった。

LHRHテストと子宮内膜吸引スミアPAS染色を併用することにより、不妊患者の治療方針の設定、妊娠への予後に関して貴重な示唆がえられる。

142

## ヒト培養成熟卵の生物学的特性

慶大医・産婦  
鈴木秋悦、北井啓勝、飯塚理八

卵胞内の卵子は、排卵直前まで減数分裂前期にとどまり、第2減数分裂中期で排卵される。しかし、減数分裂過程の卵子に関する報告は皆無にひとしい。われわれは、ヒト卵胞卵の培養に関する研究を行ってきているが、本学会においては電子顕微鏡、体外受精、蛍光測光、染色体観察などによって検討し、成熟に必要な条件および成熟の基準についての若干の考察をした結果を報告したい。

摘出卵巣組織中の卵胞内から採取した卵子137個を、15%ヒト臍帯血清加Ham F10中で培養した。その結果、98個が成熟分裂を開始し、46-48時間後に64個が第2減数分裂中期に達した。顆粒膜細胞を機械的およびヒアルロニダーゼ処理で除去した卵子では、分裂の再開はみとめられなかった。培養卵のSEMでは、微絨毛の短縮と減少、卵表面の扁平隆起などが観察された。SEM洗浄ヒト精子の授精では、培養前卵子では、透明層の有無にかかわらず前核は形成されず、透明層に附着した精子数も少なかった。培養後卵子は、透明層をもつ43個の卵子のうち5個に前核をみとめ、他の1個は4細胞期まで分割した。透明層を除去した17個のうち6個には多精子進入を認め、3-5個の前核が形成された。

Propidium iodide (PI)とFITCの染色後、蛍光測光すると、総タンパク量は培養の前後で一定であるが、DNA量はほぼ半量に減少した。細胞質にはPI染色性の物質が比較的多量にみられた。さらに、染色体観察も行った。

本研究の結果、われわれの方法によって、ヒト未成熟卵をin vitroで培養して、正常成熟卵とすることが可能であることが明らかとなったがin vitroでの成熟分裂、受精、受精後の分割などの成功率になお問題が残されており、さらに詳細な検討を行っている。



日本大学農獣医学部、家畜繁殖学教室  
佐藤 嘉兵、宮重 裕子、中條 誠一

ハムスターの体外受精卵の培養による2細胞期以降への発達は未だに成功をみていない。本実験ではTC-199液、BWW液を若干修正したものをを用いてハムスター卵の体外受精及びその培養について検討した。方法：過排卵処理を行った成熟雌ハムスターの卵管より卵子を得た。過排卵処理はGreenwald(1962)の方法に順じた。採取した卵子は1mlの培養液を含むCulture dishに移し、これに1時間の前培養を行った精巢上体尾部精子(2~3×10<sup>6</sup>)を加え37°C、CO<sub>2</sub>5%を含む空气中で3時間の培養を行い受精を行った。3時間の培養後、卵子を取り出し新鮮な培養液1mlを含むCulture dishに移し以後CO<sub>2</sub>インキュベーター中で受精と同じ条件で培養を行った。培養液は一部のものを除いてピルビン酸ナトリウム(700ug/ml)、オキサロ酢酸(300ug/ml)、牛胎仔血清(20%V/V)及び抗生物質を添加して修正して用いた。ピルビン酸ナトリウム及びオキサロ酢酸は上記の2倍量添加した培養液も使用した。結果：血清を含まない199液中で前培養した精子を用いて199液中で受精を行なったところ、90個の卵子のうち僅かに3個のみが受精した。同じ条件の精子を用いて血清を含む修正199液中で受精を行ったところ、103個中24個の卵子が受精し、そのうち1個が2細胞期に達した。また、同じ精子を用いて2倍のピルビン酸-Na、オキサロ酢酸を添加した培養液で受精を行ったところ100個中18個の卵子が受精し、そのうち12個が2細胞期に達した。次に修正199液で精子の前培養及び受精を行った場合、43個中24個の卵子が受精したが分割は見られなかった。また、2倍量の添加物を含む修正液で同様に実験を行ったところ66個中26個が受精し、そのうち11個の卵子は2細胞期に、4個は4細胞期に発達した。BWW液のみで前培養した精子を用いて血清を含む修正BWW液中での受精では120個中73個が、修正BWW液での前培養精子では21個中12個が受精したが分割は見られなかった。

慶応義塾大学医学部産婦人科  
鈴木俊夫、河上征治、森定 優、古川雄一、  
中野真佐男、飯塚理八

現在、受精卵の体外培養のため、種々の培養液が、使用されている。卵管内腔液は、生理的培養液とも言えるが、その組成については、報告者により、測定値に差がある。一方卵管内腔液のみが、受精卵の唯一至適の培養液とは限らず、それと組成の異なる培養液でも、培養可能であり、Ham's F10液に血清を加えたものが、使用されている事が多い。血清と腹水の組成がほぼ等しい事、また、内分泌的環境を維持する目的から、今までの、in vitroの方法に対して、腹水中で、pore size 45μのmillipore filterを用いたDiffusion Chamber(以下D-C)により、家兎の腹腔内で、家兎受精卵の培養を、下記の如く試みた。

交尾24時間後、2分割受精卵を採取し、これを、D-C内に封入し、腹腔内にて、24時間培養し、交尾48時間後、回収し、卵割速度と形態学的観察とによって、腹腔内培養の可能性を検討した。

現在まで、59個の2分割卵が、D-Cを用いた腹腔内培養に供されたが、回収された卵の数は、14個であった。回収卵14個のうち、2分割卵のままであったものが8個、4分割卵が3個、8分割卵が2個、変性卵と思われるもの1個で、スタンダードとして、自然交配48時間後に、卵管より採取した16~32分割卵に比し、やや遅延の傾向を示している。

現在、培養卵の回収率向上の為、D-Cの材質の改良、他、培養時間の延長、培養卵の子宮内への着床、を試みている。

## 145

マウス体外受精卵への精子侵入と  
第二極体の形成 —— 16 mm映画 ——

東京大学産婦人科学教室  
佐藤孝道

哺乳類卵を顕微鏡下に体外受精させるには技術的に難しい問題があり、精子侵入やそれにひきつづく初期発生過程を直接生きたままの卵で観察した報告は未だない。われわれは体外受精法を改良し、顕微鏡下に固定した卵に高い率で精子を侵入させる方法を開発しその映画撮影に成功した。本映画には、マウス卵への精子侵入と第二極体の形成過程が特に以下の点で世界ではじめて克明に記録されている。(1)精子は *zona pellucida* 及び *perivitelline space* を卵表面に對し垂直に進入する。*zona pellucida* の通過には約20分を要する。(2)精子と卵の結合は精子頭部先端が卵実質に刺入することにより始まる。この瞬間、精子尾部は突然その運動を停止し、その後5~10分で精子頭部は卵実質内に完全に没入する。(3)いわゆる *vitelline block* は、受精1分以内に完成する。いわゆる *zona reaction* は、受精1分以内に始まり5分後には完成する。(4)第二極体の形成は、受精後25~40分で始まり40~60分を要して完了する。*Anaphase II* は第二極体の形成に先だち約5分を要する。(5)第二極体の形成過程で紡錘糸は卵表面に對し平行から直角の位置へと90°回転する。この回転は、極体形成上重要でこれが何らかの原因で抑制されると結果としてその受精卵が三倍体へと発生する場合がある。(6)第二極体の形成にひきつづき雌雄前核が形成される。(米国ワシントン州立大学解剖学教室、Blandau 教授の指導と協力による。)

## 146

日本白色ウサギの子宮における酸性ムコ多糖  
第二報 子宮頸部と体部における組織化学的同定

東邦大学附属大森病院 産婦人科教室 生化学教室  
中岡義明 伊藤元博 平川 昇  
天野久夫

雌性性器において、結合組織を構成している酸性ムコ多糖 (AMP S) の頸管軟化に及ぼす影響については種々検討されてきたが、前回我々は、家ウサギを用い子宮頸部と体部におけるAMP S 特にヒアルロン酸 (H A) の構成成分の組成差について報告した。今回は、これらAMP S の同定を、各種酵素消化法及び組織染色法を用いて施行し、これらAMP S 組成差の結果が同様に得られたので報告する。

組織を *mince* し、脱水脱脂減圧乾燥し、プロナーゼEにて消化し10%TCAで除タン白する。透析後減圧乾固し5%CP Cを加えAMP Sを沈澱させ、10%*sodium acetate*にて抽出後エタノール、エーテルで順次洗浄し乾燥する。得られたAMP Sをカルバゾール法で定量後、それをスポットの指標としてペロナル、ZnSo<sub>4</sub>、酢酸カルシウムの各溶液で電気泳動を行う。又コンドロイチナーゼABC、ACで消化後酢酸カルシウム溶液で泳動する。アルシアンブルーにて染色後デンシトメーターで定量する。組織はアズールAにてメタクロマジエ法、ヒアルロニダーゼコンドロイチナーゼABC、ACにて酵素消化法を施行した。

非妊時と分娩直後のAMP S 取量は、頸部において分娩直後に多く又ウロン酸量は頸部において分娩直後に著明に多い。泳動ではAMP Sはヒアルロン酸、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸と分離し、デンシトメーターでは、非妊時分娩直後共、ヒアルロン酸が頸部に多い。

組織染色においても、ヒアルロン酸の頸部での優位が確認された。

Estradiol 17 $\beta$  による去勢成熟ラット子宮 Guanocine 3':5'-cyclic monophosphate の変化と Phentolamine, atropine の与える影響について

大阪医科大学 薬理学教室  
假野 隆 司

近年 estrogen 作用機構における子宮 guanocine 3':5' cyclic monophosphate (以下 cGMP) の関与が注目されている。本報告は卵巣摘出成熟ラットに estradiol 17 $\beta$  (以下 E<sub>2</sub> 17 $\beta$ ) を腹腔内注射する実験系で子宮中 cGMP の経時的消長を観察し、phentolamine と atropine が cGMP に与える影響を検討したものである。さらに E<sub>2</sub> 17 $\beta$  注射後の子宮中 noradrenaline (以下 NA) を測定し、cGMP の変化に対する adrenaline 作動性機構の関与をも検討した。

200~250g のラット 150 匹が卵巣摘出後、3 週間の通常飼育後、実験に供された。E<sub>2</sub> 17 $\beta$  1 $\mu$ g/100g rat あるいはその溶媒のみを注射後 30, 60, 90, 120, 240 分後に子宮を摘出処理しヤマサ<sup>129</sup>T cGMP RIA Kit を用いて cGMP を測定した。phentolamine は E<sub>2</sub> 17 $\beta$  注射 20 分前に 0.25mg/100g rat を腹腔内注射した。atropine は 250 $\mu$ g/100g rat を単独あるいは E<sub>2</sub> 17 $\beta$  と共に腹腔内注射し、60 分後の cGMP を測定した。NA は E<sub>2</sub> 17 $\beta$  注射後、60, 120 分値をガスクロマトー質量分析計により測定した。

control ラットの cGMP 値は 236.2 $\pm$ 85.8 fmol/mg protein (n=12) であり E<sub>2</sub> 17 $\beta$  処置により 30 分ですでに増加傾向を認め、60 分で有意 (P<0.05) に増加し、120 分のピーク後、240 分ではほぼ前値に戻った。atropine と E<sub>2</sub> 17 $\beta$  を同時に注射したラットでも 60 分後で cGMP の増加は有意であった。

phentolamine の前処置ラットでは E<sub>2</sub> 17 $\beta$  による cGMP の増加は早期に阻止され、90 分では E<sub>2</sub> 17 $\beta$  単独注射ラットより有意 (P<0.01) に低かった。NA は control ラットでは 65.4 $\pm$ 9.4nM/mg protein (n=6) であり E<sub>2</sub> 17 $\beta$  注射 60, 120 分後では変化は認められなかった。

E<sub>2</sub> 17 $\beta$  注射後短時間で子宮 cGMP の増加が認められることから、cGMP は estrogen の子宮での効果発現の mediator の 1 つであると考えられ、その機序は adrenergic  $\alpha$  receptor 機構に影響を与えるためと推察された。

アンドロゲン不妊ラットの卵巣・子宮系における病態

千葉大学医学部産婦人科  
内藤正文、森川真一、関谷宗英、高見沢裕吉

1) 目的: 新生仔期雌ラットにテストステロンを投与すると、以後不妊ラットになることはよく知られている。その原因は視床下部の障害による無排卵の為とされているが、卵巣・子宮における病態については十分解明されていない。今回アンドロゲン不妊ラット (ASR) の卵巣・子宮における形態的・機能的失調を正常ラット (NR) と比較検討した。

2) 方法: ASR は生後 2 日目の Sprague-Dawley 系雌ラットにテストステロン・プロビオネート 1.25mg 皮下注射にて作製した。生後 6 日~365 日と経日的に屠殺し、子宮・卵巣の形態および各種血中ステロイド値、子宮 E<sub>2</sub> リセプターを検索した。また、E<sub>2</sub> 負荷による子宮 Peroxidase (UP) 活性 (Himmelhoch の方法にて測定) 誘導の変化を測定した。

3) 成績: ①膈開口の認められないものが約 40% にみられた。②膈スミアは持続発情期を示した。③ASR の卵巣・子宮重量は NR に比べ低値であった。④ASR の卵巣は多嚢胞性で、黄体はほとんどみられなかった。⑤300 日令 ASR では子宮内膜の軽度乳嚢状増殖を認めるものがみられた。⑥ASR の血中 E<sub>2</sub> 値は NR より高値を示し、プロゲステロン値は NR の 1/2 であった。⑦ASR では UP 誘導が NR よりも遅れた。⑧ASR の卵巣摘除例では子宮細胞質 E<sub>2</sub> リセプターが著しく低下しており、E<sub>2</sub> 負荷による UP の誘導がほとんど認められなかった。

4) 結論: ASR の卵巣は形態的に多嚢胞性卵巣に類似し、血中プロゲステロンは低値を示した。子宮内膜は軽度乳嚢状増殖を示すものがあり、正常子宮と比較すると性ステロイドに対する感受性の低下が認められた。

慶応義塾大学医学部産婦人科  
松垣敬二, 中村幸雄, 吉村泰典, 泉 康史,  
飯塚理八

頸管粘液 (CM) 分泌不全は我々が臨床において、しばしば遭遇するものであるが、その実態は今日なお明らかではない。我々は CM 分泌低下例に着目し、その内分泌、及び組織学的検討を加えたので報告する。

(方法) 正常排卵周期を有する不妊患者、及び Clomiphene 服用にて排卵した不妊患者の卵胞期後期の頸管腺組織を採取し、同日に採血した血中 Estrone ( $E_1$ ), Estradiol ( $E_2$ ), Estriol ( $E_3$ ), Progesterone (P), を R.I.A. により測定, CM との関係を検討した。組織学的検討として、腺細胞の高さ、 $10 \times 10$  倍拡大像における腺細胞と全組織標本との面積比「腺細胞比」、腺細胞+腺腔と全組織標本との面積比「(腺細胞+腺腔)比」を腺組織の発達を示す指標として用いた。

(成績) CM 量と血中  $E_1$  値との関係は、CM 分泌不良のものほど低値の傾向であった。CM 量と血中  $E_2$  値との関係は、 $0$  より  $0.2$  ml までの相関係数  $r=0.42$  ( $n=61$ ,  $P<0.01$ ) で CM 分泌不良のものは有意に  $E_2$  値低値であった。CM 量と血中  $E_3$  値、及び P 値との間には何ら関係はみられなかった。頸管粘液結晶形成度と血中  $E_2$  値との比較では、高度の結晶形成ほど  $E_2$  値高値の傾向を示したと有意差はなかった。血中  $E_2$  値と、腺細胞高、腺細胞比、(腺細胞+腺腔)比、との比較では、 $E_2$  値低値のものほど、それぞれ有意に低値であった。CM 量と (腺細胞+腺腔) 比との比較では、CM 分泌不良のものほど有意に (腺細胞+腺腔) 比は低値であった。Clomiphene 服用婦人では、血中  $E_1$  値、 $E_2$  値共に増加の傾向があるが、CM 量 (腺細胞+腺腔) 比は低値の傾向があった。

以上、CM 分泌不全患者では、血中 Estrogen レベル低値にて、腺組織未発達のもの多数をしめるが、異なった型も認められた。又、Clomiphene については、その腺組織への直接作用が推察される。

東京慈恵会医科大学産婦人科  
楠原浩二, 安江育代, 杉田 元, 篠塚正一,  
中島敏男, 木下英夫, 蜂屋祥一

目的: 従来より食行動の異常と著明な体重減少および続発性無月経は anorexia nervosa として有名である。一方近年美容を目的とした食事制限やストレス等による体重減少に伴う続発性無月経も少なくない。このような単純な体重減少による無月経の本態については不明な点が多い。そこで今回我々はこの無月経の病態と治療について検討を行なった。

対象ならびに方法: 対象は美容を目的とした食事制限やストレス等により体重減少をきたしその後無月経にいたった 20 症例である。

これらで血中 LH, FSH, Estradiol, Prolactin を RIA にて測定しさらに LH-RH test を行なった。また治療には全例に Clomid を一部では gonadotropin を投与し治療効果を体重回復の推移も含め検討した。

結果: ①初診時年齢は 17 才から 29 才、平均 22.6 才と比較的若年者でしかも未婚婦人が 18 名 80% と多かった。②体重減少は 5 kg から最高 17 kg, 平均  $9.0 \pm 3.6$  kg で標準体重を基準とした体重減少率の平均は -18.24% であった。③無月経の程度は第 1 度無月経が 4 例で残り 16 例 80% が第 2 度無月経であった。④内分泌検査結果では basal FSH, LH はそれぞれ  $9.7 \pm 4.6$ ,

$9.2 \pm 6.7$  mIU で Control とした正常月経周期婦人の卵胞期中期 FSH  $10.9 \pm 1.6$  mIU, LH  $19.4 \pm 3.0$  mIU と比べ LH が有意に低値であった。LH-RH test では LH, FSH ともに正常反応型がほぼ半数でその他は低反応型、軽度過剰反応型であった。

$E_2$  は  $26.7 \pm 17.0$  pg/ml と Control の月経期に相当し低値であった。PRL は  $8.4 \pm 3.5$  ng/ml で全例正常範囲内であった。⑤治療成績は全例に Clomid を投与し 5 例で排卵した。Clomid 単独投与無効の 4 例に Clomid 2 段階投与法を行ない 2 例が排卵した。同様に Clomid と HCG を併用した 7 例では 1 例が排卵したのみである。また HMG-HCG を 4 例に投与しいずれも排卵し、うち 2 例が妊娠した。さらに体重回復と治療効果の関係ではかなりの個人差を有する事が判明した。

## 151 流産・子宮外妊娠における細胞診の応用

Cytologic Trial for a Diagnosis of

Abortion and Ectopic Pregnancy

東京女子医科大学 第二病院 産婦人科  
和田順子 松村章子 高橋文子

妊娠初期にその正常な継続が不可能なとき 子宮内容除去術を施行するが、その内容物に胎児や絨毛組織が確認できない場合を経験する。この際、組織学的検索をおこなうが、同時に、私共は血液や液体成分を除去した子宮内容物から捺印細胞診標本を作製した。対象は東京女子医大 第二病院 産婦人科を受診中の患者40名であった。一部の症例では、子宮内容物標本を固定液に入れる前に約20ccの生食水を加え、軽く振盪し、検体を取り出し、ホルマリン固定液に入れて組織診に供した。また生食水から遠心沈澱法によって細胞を集め、塗抹細胞診標本を作製した。ともに全面および部分 frosted glass を使用した。固定、パパニコロウ染色後に鏡検して絨毛細胞の有無について検索し、組織診-細胞診-臨床所見との相関について検討した。

その結果、組織診は流産で細胞診にも絨毛細胞をみとめたものが26例、組織診は脱落膜または増殖期内膜、細胞診にも絨毛細胞をみとめないものが13例で、組織診-細胞診は97.5%の相関を示した。これから、早急に組織診の得られないとき、一時間ほどで鏡検可能な細胞診で応用できることが判明した。

相関を示さなかった症例には、組織診では脱落膜であったが、細胞診に絨毛細胞をみとめ、術後 follow-up の所見も含めて流産と診断できたものがあった。また他医で人工妊娠中絶術を受けたとき胎児は不明であったが絨毛組織は存在した症例で、下腹痛が強いため当科を受診。再度、子宮内容除去術をおこなったところ、肉眼上絨毛組織をみとめたが、細胞診には証明されず、臨床症状から重複妊娠を疑って開腹したところ左卵管妊娠であった。

以上から、簡便で迅速に結果の得られる細胞診検査は、流産や子宮外妊娠の補助診断法として有用である。

## 152

習慣性流産患者における黄体機能

名古屋市立大学産婦人科※東海通信病院産婦人科  
万歳 稔 真野哲郎 生田克夫 奥村 豊

水野金一郎 八神喜昭 ※竹内一郎 花田征治

目的 :

習慣性流産群の内、特に初期流産患者の一部に、黄体機能不全が原因となった流産が含まれている可能性がある。そこで今回我々は、初期流産患者の基礎体温表 (BBT)、子宮内膜像、血中エストロダイオール (Ed)、プロゲステロン (P)、測定により黄体機能を検索し、流産との関連について検討する事を目的とした。

対象 :

昭和51年から54年にかけて、当科及び東海通信病院産婦人科外来を受診した習慣性流産患者のうち、BBT、内膜像より黄体機能不全を疑った24例を対象とした。全例黄体期に3点、又一部の症例は一周期可及的連続採血にて、血中Ed、P値をRIAにて測定した。

結果 :

黄体機能不全を疑った24例のうち、血中P値より黄体機能不全と診断された症例は10例であり、その平均値は血中P値は9.5ng/ml、Ed値は147.6pg/mlであった。

又治療を行った症例は、内8例であり、治療内訳は  
1 HCG療法 6例 内妊娠例3例 (35週早産 1例 初期流産 2例)

2 clomid療法 1例 (正期産)

3 clomid+HCG療法 1例 (正期産)

であった。

無治療で経過観察した2症例の内、1例は32週にて早産、1例は現在妊娠7Mで経過観察中である。

以上より、習慣性流産患者のうちに、黄体機能不全を示す症例がかなり存在し、症例毎に適切な治療を行なう事が、習慣性流産を予防する一助となることを知り得た。

名古屋市立大学病院産婦人科  
池内政弘, 小池皓式  
八神喜昭

## 目 的 :

初期流産の主要原因は、妊卵の染色体異常といわれているが、これに加え、子宮形態学的因子・内分泌学的因子・免疫学的因子等の関与を示唆する報告がなされている。われわれは、流産の成因の一つとして線維素溶解現象（以下、線溶）が関与しているものと考え、臨床経過と共に、その血中線溶動態を経時的に検索し、同時に組織線溶についても検討した。

対象ならびに検査項目：

1. 切迫流産患者に対し、血中凝固線溶因子（Fbg, Plg, FDP,  $\alpha_2$ -PI,  $\alpha_2$ -MG,  $\alpha_1$ -AT, C<sub>1</sub>-IN A, AT-III, ) を経時的に測定し、切迫流産患者経過良好群および経過不良群の2群に別け、検討した。2. 組織線溶については、正常群として、人工妊娠中絶術施行時採集した絨毛組織を、流産群として、自然流産子宮内容除去術施行時採集した絨毛組織について、絨毛組織抽出液を作製し、これをLysine sepharose Affinity Chromatography に通し、線溶因子の分別を行い、各Fraction について検索した。更に、絨毛組織24時間器管培養を行い、その培養液中に分泌されたU K inhibitor 活性を測定した。

## 成 績 :

1. 切迫流産経過良好群においては、症状の発現時、Fbg, Plg,  $\alpha_1$ -AT の減少を認めたが、順時正常域に復した。経過不良群では、Fbg, Plg,  $\alpha_1$ -AT の減少に加えC<sub>1</sub>-IN A の増加が、特異的に認められた。2. 組織抽出液については、血中存在線溶阻止物質及び線溶活性化酵素は認められなかったが、U K inhibitor 活性が認められ、その活性を比較した所、流産絨毛は、正常妊娠絨毛に比して、U K 阻害活性が、小であった。

東邦大学産婦人科  
百瀬和夫 林 明坤 斉藤真一

1964年から1979年までの16年間に、当科で子宮卵管造影法により外傷性子官腔癒着症と診断されたものは、経妊婦3385例中169例5.0%であった。主な適応としては、続発不妊2004例中57例2.8%、習慣流産400例中60例15.0%、妊娠に関連した子宮内操作後の過少～無月経では72例中34例47.2%であった。

最終妊娠経過と癒着像の関係をみると、自然流産後1157例中100例8.6%がもっとも多く、ついで人工中絶1137例中52例4.6%、経膈分娩713例中15例2.1%の順であった。

造影法により外傷性子官腔癒着と判定された169例に対しては、子宮鏡、子宮内全面搔爬についで、癒着面が子宮像の1/3以上を占める場合にはIUD3カ月挿入、Estrogen depot 注などを行なった。

術後追求しえた115例から、無～減精子症4、卵管疎通障害7、子宮摘除を必要としたもの2、離婚5、未婚1を除くと、96例中65例67.7%が妊娠した。続発不妊では28例中21例75%、習慣流産では41例中28例68.3%、月経異常では16例中10例62.5%で、著しい差はなかった。

妊娠65例中、経過不明11、妊娠中3例を除外した51例中、流産9（うち頸管妊娠1）、人工中絶2、早産1で、満期分娩39例中、経膈分娩30例のうち4例13.3%が癒着胎盤であり、骨盤位は5例12.8%のほり、いずれも帝王切開をうけ、これらを含めて帝切率は39例中9例23.1%に達した。

子宮腔癒着剥離後の妊娠では、流早死産率が高く、癒着胎盤が起りやすく、子宮腔の形態異常による胎位異常も多いので、嚴重な監視が必要である。

## 155 不妊、流産例と Alexander's Ope. との関連について

東京女子医大 産婦人科  
河西 洋, 松峯寿美, 清水雄二, 大内広子

我々は日常の診療で流産例において高度の子宮後屈症をみるものがしばしばでその原因の1つをなしていると考える。そこで昭和50年1月～昭和54年12月までにalexander's operationをおこなった55例について不妊および流産との関係を調査したので報告する。その主訴はいずれも児希望であるが、そのうち不妊25例(45.9%), 流産14例(24.6%), 下腹痛7例(12.3%), 月経困難症6例(10.5%), 不正出血2例(3.5%), 月経過多症1例(1.8%), 下腹部腫瘍1例(1.8%), 卵巣腫瘍手術希望1例(1.8%)であった。不妊例, 流産例は全体の68.5%であった。開腹時合併症として子宮内膜症合併36.8%, 筋腫合併22.8%, 卵管閉塞17.5%, 卵巣腫瘍12.3%, 子宮後屈のみのもの21%であった。子宮内膜症の合併例でダグラス窩, および子宮, 卵巣間の癒着例が多かった。これらの患者に卵管開口術, 筋腫核出術, 卵巣剔除術と同時にalexander 高山変法をおこなった。術後不妊, 流産例にはホルモン定量, 漢方薬の当帰芍薬散の服用などをおこない妊娠例, 妊娠継続例をみている。流産例に子宮後屈症と子宮内膜症などの合併例が多いことから最近施行されることの少くなった子宮後屈矯正術が必要であることを発表する。

## 156 切迫流産における漢方薬治療の効果

東京女子医科大学 産婦人科  
清水雄二, 松峯寿美, 安達知子, 大内広子

切迫流産は胎児の臨界期に一致している場合が多いため, 治療薬剤の選択がむずかしく, 嚴重な注意を要する。我々は数年前よりこのような妊娠初期の治療に漢方薬を使用しているが, 有効でかつ長期連用による副作用発現が少ないため, 漢方薬投与を試みている。昭和53年5月より昭和55年5月までの約2年間に当産婦人科を訪れた妊婦1064名のうち切迫徴候を示した25例および黄体機能不全による不妊のうち3例に当帰芍薬散を投与してその治療効果を検討した。不正出血および軽度の下腹痛8例, 高令初産婦3例, 既に自然流産歴のある5例, 全身倦怠感6例に当帰芍薬散1日5g 2回分服10日ないし4週間の投与を行った。その結果下腹痛, 不正出血が漸増したため入院した2例をのぞいては全て症状が軽快し以後の妊娠経過は順調であった。基礎体温および血中プロゲステロン定量の結果も併せて報告する。

仙台市 向仁会 永井病院  
永井 宏 古賀 詔子

骨盤子宮内膜症の保存療法は、不妊症治療の関連からも重要で種々の報告をみるが、いまだ定説はない。近年は $17\alpha$ -ethinyl testosterone の誘導体である Danazol による偽閉経療法が注目を浴びて来ている。我々は骨盤子宮内膜症に対して積極的手術療法の必要性を主張して来たが、術后 Danazol 投与を併用した41例に対し臨床的検討を行ったので報告したい。

子宮内膜症の手術時進行所見は AMERICAN FERTILITY SOCIETY CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS に従い Stage I 12例, Stage II 7例, Stage III 13例, Stage IV 9例であった。術式は骨盤腹膜形成, 卵巢楔状切開, 卵管開口術, 子宮筋腫核出, 癒着剝離で, 11例は癒着性後屈整復のため Alexander-Adams 氏術, 又は Baldy-Webster 氏術を施行した。術后 Danazol 投与は食開始と同時に, 600mg/day を原則とし, 2週間ごとに B・B・T, 肝機能を追跡した。投与期間は内診所見により決定した。肝機能悪化の為の投与中止は6例(14.6%)であった。

投与を終了したものは32例で, 投与期間は平均9週であった。投与中は B・B・T 上, ほぼ全例に排卵が抑制されたが, 投与終了後, 最短2週, 最長24週で回復した。32例中5例に妊娠成立を認めた。妊娠成立例の進行分類は Stage I 3例, Stage III 1例, Stage IV 1例であった。術后内診所見の改善, 卵管疎通性の改善は高率であった。1例は術後に再発し, 2年后子宮全摘出を施行した。

以上, 骨盤子宮内膜症に対する手術療法+偽閉経療法は, Stage I に関して高い妊娠率を認めた。臨床症状の改善, 術后卵管通過率からみても本法は従来の方法よりすぐれていると考えられる。又, 手術療法を施行しない軽症の症例に Danazol 単独療法を行い, 投与后2例の妊娠を認めたことを付記す。

九州大学医学部 産婦人科  
永田行博, 中村元一, 堂地 勉, 津田知輝,  
尾上敏一, 楠田雅彦

今, 我国における子宮内膜症のホルモン療法は偽妊娠療法が一般的である。我々も漸増法による偽妊娠療法を行っているが, 治療後の妊娠率は約37%であり, 再発率も約32%と高い。しかも副作用の面から偽妊娠療法に行えない症例もある。この偽妊娠療法に代わる新しいホルモン療法として  $17\alpha$ -ethinyl testosterone の誘導体である danazol が有用であるとして欧米ではすでに多数の症例が報告されている。我々も danazol の有効性について, とくに治療効果と副作用を中心に分析したので報告する。

400mg/日投与群28例, 300mg/日投与群18例の46例を対象とした。その平均投与週数は25週である。

danazol 投与中の症状は週を追って改善され, 月経痛は100%, 下腹痛, 腰痛, 性交痛などの症状は90%以上に軽快ないし消失が見られた。しかしダグラス窩の硬結は47%の改善しか見られず, 一度形成された器質的な病変に対しての効果は必ずしも十分でないことが示唆される。danazol 療法後の摘出標本の病理組織学的所見でも強く変性が見られる部分やほとんど正常の腺組織を保持している部分もあり, 本療法のみによっては病巣の完全消失は期待し難いと言える。

danazol 投与中の副作用では体重増加(54.3%), 痤瘡(45.7%), 肝機能異常(30.4%)などが見られた。しかし投与量による差があり, 400mg/日から300mg/日に減量することによってその発現頻度や程度は, 著しく改善された。とくに肝機能異常は300mg/日投与群では激減した。

danazol 投与後の性機能の回復は偽妊娠療法後より早く起り, ほとんど1ヶ月以内に排卵を見た。現在のところ追跡期間が短い妊娠の成立も5例に見られた。しかし再発も20%前後見られたことも注目に値する。



## 159 子宮内膜症に対する Danazol 療法の投与量別検討

慶応義塾大学産婦人科・北里病院産婦人科  
柳 健一・田村昭蔵・栗原操寿・福田良夫

〔目的〕子宮内膜症に対する Danazol (以下 D) の影響効果、副作用を投与量別に検討し、臨床的価値を明らかにする。〔対象と方法〕対象症例は当科内膜症患者 46 例で、卵巣子宮内膜症 27 例、組織診断確認例 24 例を含む。投与量は 100、200、400、600mg/日に大別され、各群の症例数は 6、20、21、19 例である。反復投与は 13 例で、そのうち 3 回以上の投与は 6 例であり、総計 66 クール (延べ症例数) を研究の対象とした。投与期間は 7 カ月未満とそれ以上が各 33 例で最長は 13 カ月である。follow up 期間は 4 カ月未満 27 例、4 カ月以上 28 例であり、現在治療中が 11 例である。〔成績〕D 投与期間中の主な所見としては① D 開始後もなお BBT 2 相性を示し、ほぼ正常に近い月経を認めたものは 100mg 群で 17%、200mg 26%、400mg 5%、600mg 0% であり、稀発過少月経ないし無月経を呈したのは 100mg 群で 33%、200mg 30%、400mg 39%、600mg 60% と、投与量の増加に伴い増加傾向が認められた。一方持続性不正出血は、100mg 群で 16%、200mg 10%、400mg 22%、600mg 25% と、約 10~20% の症例に認められた。増量により止血した症例の反面、どの投与量を用いても出血の持続した症例もある。②月経様出血を認めた症例では 2 例に軽度の月経痛をみたが、他の大部分の症例では全く認められなかった。③他覚所見の改善は付属器に著しく、各群の有効率は 200mg 群で 37%、400mg 55%、600mg 70% となり、大量投与群に特に良い結果が見られた。follow up 成績としては①月経痛の 3 カ月以内再発率は 100mg 群 50%、200mg 86%、400mg 42%、600mg 50% であり②付属器所見の再発・増悪は 200mg 群 40%、400mg 30%、600mg 60% で、全体では 41% の成績であった。その他の他覚所見の変化は軽度であった。③対象中可能性ある挙児希望例は 11 例であり、D 投与後 3 例が妊娠した。分娩・妊娠継続中・流産各 1 例である。

## 160 子宮内膜症に対する Danazol の効果

一帯に再発例、妊娠例に関する検討一

東北大学医学部産科学婦人科学教室、永井病院\*

長池 文康、古橋 信之、桃野耕太郎、平野 睦男、  
高橋 克幸、永井 宏\*

Ethinyl testosterone 誘導体である Danazol は、antigonadotrophic な作用により、偽閉経療法として子宮内膜症治療に用いられ注目されている。近年その臨床効果の報告も多くみられるようになったが、投与量、投与期間についての一定の見解はまだ確立されていない。今回我々は、子宮内膜症例に Danazol を投与し、その治療効果について検討を行なった。

〔対象〕問診および内診等により clinical に子宮内膜症と診断された 18 例と、腹腔鏡、開腹術により診断の確定した 18 例の計 36 例を対象とした。

〔方法〕投与量は 200~600 mg/day とし、月経周期 3~5 日目より、もしくは手術直後より服用を開始した。投与期間は 2~8 ヶ月間であった。内診による進行度分類は Beecham の分類、開腹時所見は Acosta の分類、腹腔鏡所見は杉本の分類にそれぞれ準じておこなった。投与終了後も来院させ、症状の再発、妊娠を調べた。

〔結果〕①月経困難症を訴えた 33 例中 32 例 (96.9%) に、投与後症状の改善がみられた。投与量、投与期間、投与法による改善率には有意な差を認めなかった。

②投与中止後 9 例に症状の再発があり、再発までの期間は平均 5.7 ヶ月であった。再発率は、200mg、400mg 投与群に比べ、600mg 投与群では低率であったが有意差はなかった。投与法、進行度別にも検討を行なったが差は認められなかった。

③不妊を訴えた症例は 24 例あり、治療後 8 例が妊娠した。妊娠例中、単独投与群に 1 例、術後投与群に 2 例が他に不妊原因があったためそれらの例を除くと妊娠率は 27.8% (5/18) である。

## 161

不妊症に於ける子宮内膜症—腹腔鏡で観察された  
83例の検討—

川崎市立川崎病院産婦人科  
坂倉啓一, 中村英世, 曾山嘉夫, 青山真一  
岩田嘉行

子宮内膜症は不妊因子の一つとしてあげられ、近年、日本においても増多の傾向にあるといわれる。当院では1963年に不妊症領域に腹腔鏡を導入して以来、1979年末までに437例の不妊婦人に施行し、内83例(19.0%)に子宮内膜症を認めた。今回、この83例の検討を試み、いささかの知見を得たので報告する。

年次別に頻度をみると、'65年までの43例では3例(7.0%)、'70年までの68例では10例(14.7%)、'75年までの164例では22例(13.4%)、'79年までの162例では48例(29.6%)と増加の傾向を示した。

又、内膜症の観察された部位としては卵巢53例(53%、以下例数と同%)、ダグラス窩13例、子宮仙骨靱帯11例、膀胱腹膜6例、骨盤壁6例、子宮5例、直腸4例、卵管2例であった。

卵巢及び卵管周囲との癒着の有無について関係を見ると、卵管周囲癒着を併つたもの5例(6.0%)、卵巢周囲癒着を併つたもの13例(15.7%)、卵管及び卵巢周囲癒着を共に併つたもの40例(48.2%)となり、内膜症のみで癒着を認めなかつたものは25例(30.1%)に過ぎなかつた。

卵管の通過性からみると両側閉鎖は8例(9.6%)で、通過性の保たれている症例が大多数を占めた。

子宮内膜症は、両側の卵管閉鎖を併うことは比較的少ないものの、69.9%に卵管あるいは卵巢周囲癒着を併っており、しかも最近増加の傾向にあることが判明した。不妊因子として今後注目すべきものと結論される。

## 162

不妊婦人437例の腹腔鏡所見—排卵群と排卵障害  
群の比較検討—

川崎市立川崎病院産婦人科  
中村英世, 宮本尚彦, 宇井和美, 国分和司  
岩田嘉行, 林 茂

腹腔鏡は腹腔内臓器の診断、治療に広く応用されており、女性不妊症においても活用されるようになってきたが、わが国におけるまとまつた報告はまだあまりない。

われわれは、1963年に腹腔鏡を導入して以来、1979年末迄に女性不妊437例に腹腔鏡を施行し、症例の年次別傾向については第10回国際不妊学会に於いて報告した。

今回はその対象例を排卵群と無排卵群とに大別して比較検討し、腹腔内の不妊因子の把握を試みたので報告する。

症例は排卵群292例と排卵障害群145例の計437例で、子宮、卵管、卵巢など骨盤内の異常所見の頻度を比較した。観察された所見としては結核9例、子宮發育不全7例、筋腫36例、子宮癒着69例、卵管閉鎖78例、卵管狭窄25例、卵管周囲癒着180例、卵巢周囲癒着155例、卵巢系障害7例、卵巢腫瘍70例、子宮内膜症83例で、これらの所見がみられなかつたものが149例であった。

排卵群と排卵障害群との間に頻度においてあまり差のみられない所見としては子宮發育異常(排卵群1.7%: 排卵障害群1.4%以下同じ)で、他の殆どに有意差を認めた。すなわち、結核(3.1%: 0%)、子宮癒着(22.3%: 2.8%)、卵管閉鎖(26.7%: 0%)、卵管狭窄(8.6%: 0%)、卵管周囲癒着(55.1%: 13.1%)、卵巢周囲癒着(47.9%: 10.3%)、卵巢系障害(2.1%: 0.6%)、子宮内膜症(26.4%: 4.1%)で、いずれも排卵群に多くみられ、不妊因子としての重要性が示唆された。

こうした所見のいずれかで見られたものは排卵群の86.7%にも達し、障害群においてさえも24.1%であるところから、不妊婦人にはより積極的に腹腔鏡を施行すべきものと考えられる。

東京都立荏原病院 産婦人科  
 篠原礼子、中野昭男、上山 護、宮入毅匡  
 森本敏三、羽里幸彦

#### 当院における最近8年間のH. S. Gの検討

子宮卵管造影法(H. S. G)は造影X線診断法の一つであって、子宮および卵管腔内に造影剤を注入し、それによって子宮、卵管および骨盤腹腔腔の状態を知る方法である。今や本法は婦人科領域における診断学の中で欠くべからざる手段としての位置を占めている。そこで私たちは昭和47年から昭和54年までの8年間に当科でH. S. Gを受けた患者について検討した。

成績：当院で行ったH. S. G 778例、その主な適応症は不妊が338例で全体の43.4%を占め、次に下腹部腫瘍、206例が26.5%、流産後105例で13.5%、習慣性流産が44例で5.7%、帝王切開後31例で4.0%、不正出血21例で2.7%、子宮外妊娠16例で2.0%、その他17例で2.2%となり患者の年齢分布は、18才より64才までであった。

不妊患者338例の卵管疎通については両側疎通274例で81.1%、1側疎通43例で12.7%、両側閉塞21例で6.2%であった。子宮の大きさ、位置、形のいづれも正常と思われたものは186例で55.0%、大きさ、位置、形に軽度の変化のあるもの(Minor Variation)は131例で38.8%であり、子宮萎縮、筋腫、奇形、内腔癒着などの変形の著明なもの(major)は21例で6.2%であった。大きさの変化は、正常大、発育不全、弛緩状、位置の変化としては、正常、後屈および強前屈、左右傾に形態の変化として辺縁不正(辺縁微細不正、粗大不正、ポリープ状陰影欠損、局在性不正像)と脈管像に分類した。また下腹部腫瘍のうち典型的な子宮筋腫と最近増加してきた子宮腺筋症の像が見られた。さらに流産後、習慣性流産ともに、頸管不全、子宮内癒着像、奇型等が見られ、正常像と思えても妊娠時に機能的に拡大する例も知られているので注意が必要である。帝切癒着の欠陥による子宮破裂、術後癒着、不妊、その他様々な異常を起こすため、H. S. Gは癒着の良否を教え、次回分娩方針を決定する重要な手段となりうる。以上、8年間の統計を報告する。

国立名古屋病院産婦人科  
 戸谷良造 三輪是 黒木尚之 安江弘之  
 中村光治 内田雄治 鈴置洋三

H. S. G施行後に妊娠の促進作用がみられることは一般に認められているが、その効果は主として造影剤注入による卵管の拡張作用にあるとされている。卵管の拡張効果を最大に得るため自動注入器を用いた400mmHgの高圧注入を行なった。その成績を従来の約140mmHgの圧によるEndographinの手動注入法の成績と比較した。

高圧注入には活栓よりの薬液の漏れを防ぐべく、戸谷の考案した合成樹脂製のデイスポーザブルカニューレ及び金属鉗子を使用した。尚造影剤は自動注入に適したコンラキシンHを使用した。

H. S. Gを施行後、他に主な加療を行わずに6ヶ月以内に妊娠した症例をH. S. Gの効果に関与した症例として比較したところ、全H. S. G施行例の比較では高圧法1780例中220例(12.36%) Control 907例中88例(9.70%)であり、5%以下の危険率で有意差がみられ、高圧注入が優れていた。

これらの症例から他の不妊因子を有した症例を除外して比較したところ高圧注入653例中144例(22.05%)、Control 345例中56例(16.23%)であり、やはり高圧注入が優れ、有意差が認められた。高圧注入では造影剤の血管内流入を認めた症例が8.3%(Control 3.7%)と増加したが、副作用の増加は認められず、むしろ減少した。特にH. S. G後の発熱例や、卵管炎は著明に減少した。これはデイスポーザブルな注入カニューレの効果と考えられる。

#### (結論)

- H. S. Gの高圧注入は妊娠率を向上させる。
- デイスポーザブル注入器は卵管炎の発生を著減させる。

## 165

不妊患者の無治療周期妊娠例の検討

九州大学医学部産婦人科

堂地 勉, 大久保信之, 津田知輝  
中村正彦, 永田行博, 楠田雅彦

不妊外来で、永年不妊だった患者が、排卵誘発や通水、AIHは言うに及ばず、HSG、フーナーテスト等の幾分かの治療的意義を有する検査すら施行しなかった周期に、思いがけず妊娠することはしばしば経験される。これらいわゆる無治療周期妊娠例は不妊症診療上の多くの問題点を指摘してくれるはずである。

我々は当科外来約10年間のいわゆる無治療周期妊娠142例について種々の検討を加えた。

初診時年齢は26～30才が全体の60%を占め、36才以上はわずか2例にすぎなかった。原発不妊と続発不妊の別では前者が2/3を占めた。当科来院までの不妊期間は2年未満が多く(53%)、そのうち29例(20%)は不妊を訴えては来たがその期間が1年未満で不妊症とは断定し難い。続発不妊例では2年以上の例は少なかった。来院後妊娠成立までの期間は6ヶ月以内に多く、特に続発不妊では半数を占める(22/44)が、4年9ヶ月後という長期の例もあった。BBT上排卵異常が疑われたものは36例(25%)で排卵遅延症、無排卵性出血、散発無排卵、黄体機能不全(短黄体相)などが主であった。HSGあるいは通水と、妊娠成立の時期が判明したものでそれらの間隔を検討したが、10ヶ月頃までがそれ以後と比べやや多く、単純には妊娠成立までのそれらの治療的意義も考えられる。夫の精液検査を施行した例では、精子数が $40 \times 10^6$ 以上の正常と考えられる例が57%で多数を占めたが、 $10 \times 10^6$ 未満の例が2例(5%)あった。フーナーテストでは我々の基準で陽性55例、疑陽性18例、陰性20例で、施行時期等の問題はあがるが、我々の基準やこの検査の位置づけに一考を要する。その他これらの例に行なっていた治療内容は、クロミッド、黄体刺激療法、黄体ホルモン補充療法、通水、AIHなどであった。これらの治療は不要だったというわけではなく、例えば排卵障害がクロミッドで改善され、自然排卵が回復してから妊娠した例、くり越し効果により妊娠した例等もある。

## 166

最近2年間(1978-1979)の不妊外来妊娠成功例の検討

九州大学温泉治療学研究所産婦人科

松岡幸一郎, 森山英俊, 佐藤 等, 山口省之, 宇津宮隆史, 吉田耕治, 是永迪夫, 門田徹

当科不妊外来にて診療を行っている挙児希望患者のうち、1978年1月より1979年12月までの2年間に妊娠の成立をみたのは、147例であった。この147例について検討した結果は以下の通りであった。

- 1) 原発不妊84例(57.1%)、続発不妊63例(42.9%)であった。
- 2) 初診時での不妊期間は、原発不妊80.2月、続発不妊22.7月であり、全体では27.0月であった。
- 3) 妊娠成立までに要した診療期間は、原発不妊15.5月、続発不妊8.9月、全体では12.6月であった。
- 4) 不妊原因別にみると、いわゆる機能的な不妊(妊娠成立までに、明らかな原因を確認できなかったものを含む)が24.5%あり、これを除外すると、排卵異常が32.6%を占め、卵管疏通障害15.0%、黄体機能不全10.2%、その他はいずれも低率で子宮形態異常(双角子宮、子宮筋腫等)、子宮内膜症、精子異常、子宮内膜ポリープ、頸管粘液不全等であった。
- 5) 妊娠成立に有効であったと考えられる治療法は、治療休止期間の自然妊娠26.5%、クロミフェン投与33.3%、卵管疏通刺激(HSG、通水)28.6%、フーナー試験12.2%、hCG投与、AIH、子宮内膜生検、子宮形成術、卵巣楔状切除術等であった。
- 6) 妊娠の予後についても、あわせて報告する。

## 167

当教室における不妊症統計  
—妊娠成功例を中心として—

金沢医科大学 産婦人科学教室  
富田哲夫, 石間友明, 松井一成, 桑原惣隆

当教室における1975年1月より1979年12月までの5年間の不妊症の統計を行い, 分析を行った。上記期間での挙児希望を主訴として来院した患者総数は206人であり, そのうち完全に調査可能であった144人を対象として, 検討した。

144人の不妊患者のうち, 99人(68.8%)は原発性不妊であり, 45人(31.2%)は続発性不妊であった。不妊原因は原発性不妊で排卵障害, 卵巣機能不全, 卵管因子機能性不妊などの頻度が高く, 続発性不妊では, 機能性不妊, 卵管因子の頻度が高い傾向を認めた。

妊娠例は144人中47人で32.6%の妊娠率であった。これを不妊原因別に分析すると, 原発性不妊では卵巣因子(卵巣機能不全・卵巣腫瘍)で, また, 続発性不妊では卵巣因子および機能性不妊に妊娠率が高いことを認めた。

妊娠の経過に関しては, 切迫流産に罹患する頻度が比較的高かったが, 貧血症, 妊娠中毒症に罹患する割合は普通と変わりなく, 分娩に関しても正常分娩が多かった。

## 168

最近3年間における排卵誘発とその後の妊娠成立

京都府立医科大学 産婦人科学教室  
原田清行, 東山秀聲, 山田俊夫,  
岡田弘二

1977年から1979年の3年間の教室における排卵誘発法とその成績, ならびに妊娠成立について報告する。この3年間における排卵障害程度と排卵誘発法, およびその成績は, 散発性無排卵症では clomiphene 単独, clomiphene-hCG 療法および hCG 単独療法を延べ77例に行い, 92.2%に排卵が誘発され, 35例の妊娠成立をみた。無排卵周期症に対しては, clomiphene 単独または clomiphene variation 療法を主に実施し, 延べ166例のうち153例(92.2%)に排卵が誘発され, うち45例に妊娠が成立した。次に無月経は第1度無月経と第2度無月経に分類して治療を進めたが, 1979年からは無月経はまず, 血中 prolactin が 30 ng/ml 以上と以下の2群に分け, 30 ng/ml 以上の高プロラクチン血症に対しては bromocriptine 療法を, 正常プロラクチン血症には第1度と第2度の無月経に分け, それぞれに適応した排卵誘発法を選択した。第1度無月経は clomiphene 単独, clomiphene-hCG, prednisolone-clomiphene 療法を主にを行い, 一部は clomiphene または prednisolone-clomiphene と hMG-hCG の併用療法を行った。第1度無月経は延べ234例に治療を行い, 67.5%に排卵が誘発され, うち47例に妊娠が成立した。中枢性第2度無月経には, hMG-hCG または clomiphene や prednisolone-clomiphene と hMG-hCG の併用を行い, 延べ47例に排卵誘発を実施して, 22例 46.8%に排卵が起こり, 10例に妊娠が成立した。最近3年間の成績を重複例を調整して示すと, 325例に排卵誘発を行い, 307例 94.5%に排卵が誘発され, そのうち137例 45.0%に妊娠が成立した。妊娠例のうち17例が流産に終わり, 流産率は12.4%であった。多胎妊娠は6例で, 多胎妊娠率は4.3%, すべて双胎であった。副作用は1例に卵巣過剰刺激がみられた。

以上, 3年間の排卵誘発法とその成績を示し, 無排卵に対する適切な治療の進め方について述べる。

## 169 妊娠成功例100例よりみた治療内容の検討

富山県立中央病院産婦人科  
 中曽根敬一 舘野 政也 林 義則  
 舌野 徹 北川 義彦

前回不妊婦人の妊娠成功例について、retrospectiveに検討を加えた結果、外来患者の約5%が不妊患者で、妊娠成功例は約16%であり、これら妊娠成功例の中で妊娠前の治療内容としては子宮卵管造影法や、卵管通水法施行後の妊娠例が比較的多いことから、これらの手技は診断的価値は勿論のこと、治療としても意味があり、特に通水法は積極的に行なうべきであることを強調した。今回はさらに妊娠成功例100例について妊娠前の治療内容について詳細に検討し、さらにその後の妊娠経過についても調査したので報告する。  
 研究対象及び方法：対象は不妊を訴えて来院した患者の中で、比較的最近妊娠に成功した100例について、不妊治療の内容、妊娠後の経過などについて検討を加えた。なお従来から我々は前回報告のように不妊患者に対しては最初から積極的にしかも濃厚に治療や検査を行なっている。しかも原因不明例に対しては頻回にAIHを行なっている。

成績：

- 1) 黄体機能不全患者では単に黄体機能不全に対するHCGや、progesteron療法よりはclomipheneやsexovidを併用した方が妊娠率が高い印象を受けた。
- 2) 相変わらずHysterosalpingographyやHydrotubation後の妊娠例が多い傾向を示したので、これらの手段は診断としての目的と同時に治療法としても意味がある。
- 3) 妊娠後の切迫流産例がやゝ多い印象を受けたが、入院治療により妊娠継続例が多いのでさらに症例を増やして検討したい。
- 4) 多胎妊娠例をretrospectiveにみると多くがclomidなどの排卵誘発剤使用例であった。
- 5) 卵管形成術後の妊娠例に卵管妊娠例を同一患者で続けて2回経験した例があり、一考を要するものと考えられた。

## 170 異常既往妊娠歴の今回妊娠・分娩及び新生児に与える影響に関する統計的研究(第2報)

東京大学医学部産科婦人科学教室  
 荻野満春, 箕浦茂樹, 水野正彦, 坂元正一

我々は、産科臨床の重要な検討課題として、既往の自然流産や人工中絶が、今回妊娠、分娩及び新生児の予後に与える影響について報告を重ねてきた。本研究では、全国14の大学附属病院で取扱った分娩11,283例の中から既往が自然流産のみの初産婦659例、人工中絶のみの初産婦855例、異常妊娠歴を有しない経産婦2,981例について、自然流産、人工中絶の既往を全くもたない初妊初産婦2,921例を対照として統計的に検討した。

今回の妊娠、分娩で取り上げた項目は、在胎期間、分娩様式、分娩時出血、前置胎盤、癒着胎盤、非適時破水、頸管裂傷、弛緩出血であり、新生児では、出産体重ならびに奇形の有無である。また、既往子宮外妊娠及び死産既往の今回妊娠、分娩に与える影響についても分析した。

自然流産3回以上では、今回も自然流産におわる頻度が有意に高く、早産では、経妊、経産回数が増すとその頻度が高くなる傾向があった。また、経産回数が増すと鉗子、吸引分娩の頻度が有意に低くなり、また自然流産3回以上では、帝切率が有意に高かったが、その他では一定の傾向はなかった。分娩時出血では、人工中絶2回以上で、中等度分娩時出血の頻度の高いことが分かった。自然流産、人工中絶のいずれでも、その回数が増すと前置胎盤、癒着胎盤などの異常が多くなり、特に人工中絶2回以上では、癒着胎盤の発生頻度は著しく高かった。非適時破水については、経産群で頻度の低くなる傾向があるが、他の群では、一定の傾向はなかった。弛緩出血の頻度は、4回経産以上で有意に高いが、その他では一定の傾向はなかった。異常既往妊娠と児の出産体重、奇形発生とは有意の相関はなかった。子宮外妊娠既往例では、早産率及び帝切率が高くなり、又死産既往例では、自然流産、早産もしくは今回も死産におわる頻度が有意に高いなど、妊娠、分娩予後の悪いことが特徴的であった。

千葉大学医学部産婦人科学教室  
 寺田夏樹、内藤正文、前川岩夫、小堀恒雄  
 高見沢裕吉

昭和49年より昭和53年の5年間に不妊を主訴として当科不妊外来を受診した患者の臨床統計の概要を報告する。

新患総数に対する不妊患者総数(1,412人)の割合は6.2%であった。原発性不妊と続発性不妊の割合は999人:413人で前者は後者の約2倍であったが、その妊娠率は、原発不妊12.2%、続発不妊21.3%で前者が後者の約半数であった。

妊娠例の初診時不妊期間は、原発不妊では不妊期間3年、続発不妊では不妊期間2年の例に最も妊娠例が多く、全体として不妊期間4年未満が妊娠例の84.6%を占めていた。

妊娠例について初診時から妊娠までに要した治療期間をみると、69.5%は治療開始後12ヶ月以内に妊娠し、89%は24ヶ月以内に妊娠した。

妊娠例に認められた不妊因子では排卵障害からなる内分泌因子が42.6%と最高であり、次いで原因不明群が28.3%と高率で、以下卵管因子、男性因子、子宮因子の順であった。

妊娠成立後の経過をみると、74.6%が自然分娩により生児を得ているが、19.1%は流産に終わっている。一般妊娠の流産率10%と比較して2倍の高率であり、不妊患者が妊娠した場合の厳重管理の必要性が痛感される。

秋田大学医学部産科婦人科学講座  
 福島 峰子 鈴木 美千子 竹内 謙

昭和50年1月より54年12月までの5年間に内分泌および不妊クリニックを受診した957例中産児を希望したものが730例あった。その中無精子症52例を除く、678例を対象とし種々不妊の原因を検討しそれら要因にもとづいて治療を行なった結果、現在までに224例(33.0%)の妊娠成功例があった。今回それらについての分析結果を報告する。

年度別にみると、妊娠率は50年の50%が最高で次第に減少しているが、これは年度と共に不妊対象数が増加していること(54年は50年の約4倍)、不妊原因の検討および治療にある程度の経過が必要なためと考えられる。妊娠成功例の治療内容ではクロミッドによる排卵誘発、黄体機能不全に対する各種黄体機能賦活、カルドスコープ下での卵巣楔状切除術、薬液通水療法、HCGでタイミングを合せたAIHなどの順に多く、次いで子宮卵管撮影やルビン・テスト後の妊娠例も11例認められたのは、これらが検査と同時に治療の効果のあることを示している。

## 173 高年不妊症婦人の臨床的検討

新潟大学医学部産科婦人科学教室

古谷元康, 須藤寛人, 吉沢浩志, 石黒隆雄  
岸 博士, 佐藤芳昭, 高橋 威, 竹内正七

研究目的および研究材料: 教室の日常不妊診療において, 高年令の婦人を取りあつかうことが多い。1977年1月より1979年12月までの期間に当科不妊外来および内分外来を不妊を主訴として初診した者のカルテを参考とし, 高年不妊婦人を30才以上と定義した時, これらのものにおいてどのような臨床的特長があるかを検討した。

結果: ①総患者数1546例のうち336例(21.7%)が30才以上であった。②336例中, 35才~39才は50例(14.9%), 40才以上は8例(2.4%)であった。③336例中一応の不妊検査を終了しえたものは256例(76.2%)であった。④256例中原発性不妊は, 37.5%, 続発性不妊は, 62.5%であった。⑤不妊期間の明らかな249例の不妊期間についてみると, 結婚後2年以内のものは26.1% (このうち原発性は47.7%), 4年以内27.3% (同52.9%), 6年以内18.5% (同60.9%), 8年以内14.5% (同80.6%), 10年以内8.8% (同72.7%), 10年を越えるもの4.8% (同91.7%)であった。⑥再婚例は11例にみられ, このうち原発性不妊は4例であった。⑦不妊因子についてみると, 黄体機能不全44.5%, 排卵障害(無排卵症, 稀発排卵症, 遅延排卵症)32.4%, 男性因子33.2% (無精子症患者だけで見ると8.2%), 卵管因子20.3%, 子宮因子5.5%であった。⑧原因の判明しないものは16.8%であった。⑨6ヶ月から3年6ヶ月のFollow-upで妊娠成立例は54例(21.1%)に認められた。このうち26例は原発性不妊症であり, 残りの28例は続発性不妊であった。⑩妊娠理由は, HSG後(19例), clomid(7例), 自然(5例), 高単位HCG(5例), 通水(4例), AIH(3例), clomid+HCG(3例), その他3例であった。

## 174 高年不妊症の臨床的観察

鹿児島大学医学部産科婦人科学教室

池田友信 森田明夫  
今村昭一 森 一郎

われわれは, 昭和53年の本学会で高年不妊患者の取扱について報告したが, その後の不妊患者の年令別分布では, さらに高令化の傾向がみられている。そこで, どの年令間でこれら不妊患者の妊娠率や挙児率をもっとも低下するのかわるため, 昭和44年1月~昭和53年12月に不妊患者として取扱ったもので, 男性側因子のあるものを除く734例の初診時年令別妊娠率および挙児率を調べてみたところ, 両率ともに33才と34才の間で最大の低下率を示していた。このように不妊患者の妊娠を加令の点からみた場合, 34才以上を高年不妊と考えたらよいのではないと思われるので, 34才以上を高年群とし, 33才以下の群(対照群)と種々の観点から比較してみた。

妊娠率は対照群の40.9%に比べ, 高年群では13.6%, また挙児率はそれぞれ30.2%および5.6%で, 両率とも高年群では著しく低く, ことに高年群の挙児率は妊娠率のさらに42.1%で, せっかく妊娠しても流産に終る傾向が著しいことを示していた。

不妊の原因別頻度は, 高年群では卵管因子, 卵胞期期間の異常, 子宮の形態的な異常, 黄体機能不全, 無排卵, その他の順であったが, これに対して, 対照群では無排卵と卵管因子はほぼ同率でもっとも多く, ついで黄体機能不全, 卵胞期々間の異常, 子宮の形態的な異常その他の順であった。内分泌環境では, 高年群ではestrogen分泌不全型のものが多かったが, 血中FSH, LH, progesterone, testosteroneやcortisolの各値は, 不妊の原因別にみて, 高年群と対照群の間に有意差は認められなかった。無排卵症のうち, hyperprolactinemiaを伴うものは, 対照群の16.5%に対して, 高年群ではわずか2.6%と低値で, T<sub>3</sub>やT<sub>4</sub>値からみて甲状腺機能に異常が認められたものは, 対照群の6.7%に対して, 高年群では異常なものはなかった。LH-RHテストでは高年群でhigh-responseの傾向が認められた。また, 高年群では内服薬で促進型を示すものが多く, 心身医学的スクリーニングでは心理的に異常のあるものが多かった。

以上からみて, 高年不妊患者に対するホルモン療法や心身医学的管理には特別な留意が必要と思われる。



## 投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁(図表を含む)以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
  - a. 雑誌の場合  
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次  
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。  
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち  
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

### 編集会議からのお知らせ

1. 超過頁は全文刷り上りで10頁をこえない範囲で認める。
2. 同一著者による論文の掲載は同一号に1編とする。
3. 内容について著者にアドバイスすることもある。
4. 著者校正は原則として初校のみ1回とする。
5. 受付年月日を論文の末尾に掲載する。

- 例1. Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 25:104, 1933
2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博: 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4:13, 1959
3. 中島精, 中村正六, 角田英昭: 人工妊娠中絶と妊孕性, 日不妊誌, 2(4):38, 1957
  - b. 単行本の場合  
著者名: 題名, 巻数: 頁数, 発行所, 年次
- 例1. Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F.: Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2: p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965
9. 原稿の採否, 掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する。掲載は、原則として受付順による。
10. 特別掲載を希望する場合は、受付順序によらず、すみやかに論文を掲載する。この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。(但し、特に費用を要した場合は、その一部を著者負担とすることがある)  
それ以上を必要とする場合は、原稿に総別刷部数を朱書すること。30部を越す分について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3号

昭和55年6月25日印刷  
昭和55年7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

訂 正

25卷3号, 21(249)頁, 右段14行目  
群各→各群ならびに23(251)頁,  
左段10行目 Pg→P