

日本不妊学会雑誌

第 26 卷

第 1 号

昭和 56 年 1 月 1 日

— 目 次 —

会 告

原 著

Ovulation Induction with Prednisolone-Clomiphene

Therapy in Clomiphene Failure.....S. HIGASHIYAMA・他..... 1

体重減少による無月経の病態.....楠原 浩二・他..... 7

排卵誘発についての臨床統計的考察.....大 嶋 勉・他.....16

Effects of Hyperprolactinemia on the Sexual Organ

Weights and Serum Hormone Levels of Rats.....N. FURUHASHI・他.....24

細胞培養法によるヒト黄体細胞の研究 —第2報—.....吉田 耕治・他.....30

不妊における頸管粘液分泌不全の機序に関する研究

—とくに頸管腺組織形態と内分泌動態の関連について—.....杉 田 元.....36

小川赤十字病院における不妊外来統計.....権 慶子・他.....47

Social Characteristics of Unmarried Women Attending

M.T.P. (Medical Termination of Pregnancy) Clinic

at A.I.I.M.S. Hospital, New Delhi.....Singh RATAN.....53

男子不妊症に対する Pentoxifylline の臨床効果

—U-Test による薬剤効果の評価について—.....広 川 信・他.....57

Impotence の診断に関する臨床的研究.....大橋 輝久・他.....64

LDH アノマリー.....内 島 豊・他.....73

副甲状腺摘除雄ラットにおける視床下部

—下垂体—性腺系の変化.....坂 本 正 俊.....79

培養マウス胞胚における各種酵素の組織化学的研究.....新村 末雄・他.....89

クルドスコーピー施行時の呼吸循環動態に関する研究.....小 島 栄 吉.....95

お知らせ.....104

第26回日本不妊学会総会および 学術講演会予告(第1回)

第26回日本不妊学会総会および学術講演会について、第1回の予告を下記のごとく御案内申し上げます。多数の御出題をお願い申し上げます。

会 期 昭和56年11月11日(水)、役員会(理事会、評議員会、幹事会)、総会、
11月12日(木)、13日(金)、学術講演会

会 場 役員会、総会は都ホテル(京都市東山区けあげ)
学術講演会は京都会館(京都市左京区岡崎最勝寺町13)予定

学術講演

1. 会長講演

京都大学 西村敏雄教授

2. 外人招請講演

① Physiology of fertilization (仮題)

University of Pennsylvania

Prof. Luigi Mastroianni, Jr.

② Induction of ovulation with hMG/hCG— theoretical and clinical aspects

Soroka Medical Center

Prof. Vaclav Insler

3. 特別講演

① 排卵機構—卵胞の機能形態学—

京都大学講師 岡村均

② 黄体機能とその調節因子—最近の研究の歩み—

大阪府立大学教授 蘭守龍雄

③ 子宮内膜症の保存療法—ホルモン療法と手術療法—

大阪医科大学教授 杉本修

④ 男子不妊症の最近の問題

千葉大学教授 島崎淳

4. シンポジウム

“生殖細胞・初期胚の環境因子”

① 哺乳動物の体外受精と環境条件

京都大学農学部助教授 丹羽皓二

② 受精と透明帯構成成分

京都大学産婦人科 野田洋一

③ 男性不妊症における精漿成分の意義

京都大学泌尿器科助教授 桐山晋夫

④ 黄体化および黄体機能調節機構

東京大学産婦人科 木下勝之

⑤ 着床時子宮内環境とステロイドホルモンレセプター

京都府立医大産婦人科講師 玉 舎 輝 彦

⑥ 着床期子宮内膜の構造と機能的形態異常について

東京慈恵会医大産婦人科講師 楠 原 浩 二

5. 一般講演

演題申込資格

すべての講演者は、本会会員に限ります。会員以外の方（共同発表者を含む）は、演題申込みと同時に、昭和56年度会費（8,000円）を納入の上、会員となつて下さい。

演題申込方法

本誌に挿入されてある所定の用紙を必ず使用し、800字以内の講演内容要旨を添付して書留郵便で送つて下さい。講演内容要旨は、そのまま写真印刷をして本誌第26巻4号（第26回日本不妊学会総会特集号）に掲載されます。なお演題の採否は会長に一任させていただきます。

演題抄録記載要領

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

演題発表方法

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

演題申込締切

昭和56年6月15日（必着）

演題申込先

〒606 京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学医学部産婦人科教室内

第26回日本不妊学会総会事務局宛

(TEL 075-751-3288)

懇親会

評議員懇親会 昭和56年11月11日 総会終了後

総懇親会 昭和56年11月12日 学術講演終了後

参加申込方法

学会当日および役員会において受付けます。

学会参加費 7,000円

総懇親会費 7,000円

第26回 日本不妊学会総会

会長 西村 敏雄

連絡先 〒606 京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学医学部産婦人科教室内

第26回日本不妊学会総会幹事

岡村 均

TEL 075-751-3288

第26回日本不妊学会総会

—宿泊の御案内—

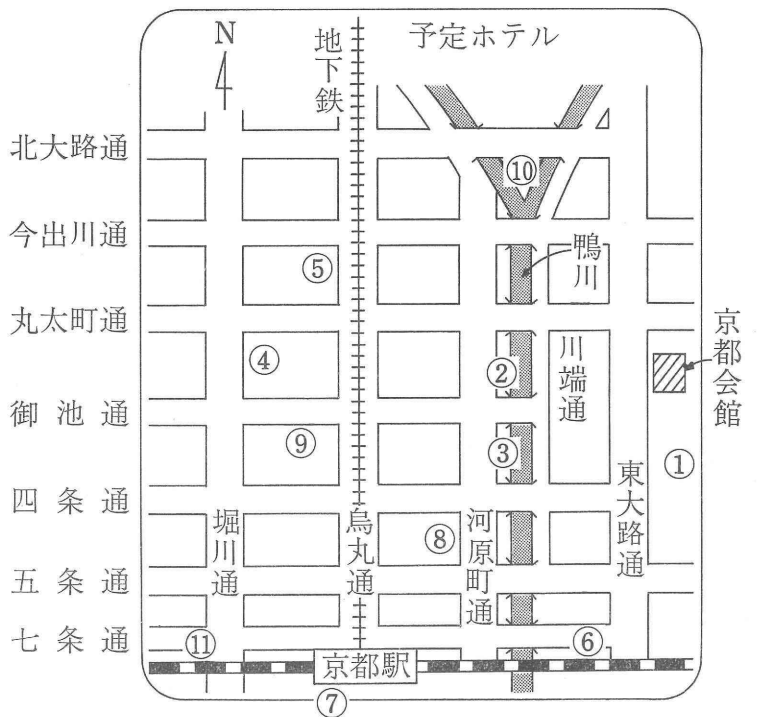
第26回日本不妊学会総会が、歴史と文化の町、京都にて開催されますことを心よりお慶び申し上げます。

学会にご出席の皆様のご便宜を図るため、皆様方の宿泊のお世話を学会事務局のご依頼により、私共(株)日本交通公社京都支店が担当させていただくことになりました。

学会期間中は、当京都の最高の観光シーズンでもあり、相当の混雑が予想されますので、お早目にお申込みいただきますよう御案内申し上げます。

(1) 宿泊日 昭和56年11月11日(水)、12(木)、13(金)、14(土)4日間

(2) 宿泊地 京都市内 予定ホテル



ランク		ランク	
① 都ホテル	A	⑦ 新都ホテル	B
② 京都ホテル	A	⑧ ホテルリッチ	C
③ 京都ロイヤルホテル	A	⑨ ガーデンホテル	C
④ 京都国際ホテル	A	⑩ 京都プリンスホテル	C
⑤ 京都パレスサイドホテル	B	⑪ 京都グランドホテル	A
⑥ 京都パークホテル	B		

(3) 宿泊ホテル料金（全室洋室バス，トイレ付）

ランク	ツイン2人部屋	シングル1人部屋
A	¥ 17,000～ 15,000	¥ 14,000～ 10,000
B	¥ 15,000～ 10,000	¥ 10,000～ 8,000
C	¥ 10,000～ 7,500	¥ 8,000～ 5,300

（1泊当りの室料，税・サービス料別）

(4) お申込み〆切日 昭和56年9月30日（水）

(5) お申込み方法

宿泊申込み書にご記入の上，お申込み金，1部屋につき5,000円に通信費300円を添えて現金書留にてお申し込み下さい。

(6) 御回答

お申込書が到着次第，ホテル名，宿泊料金を記入しました宿泊確認書をお送りいたします。ホテル入付は先着順といたします。御希望ランクのホテルが満員の際は別ランクになることがあります。

(7) ホテルチェックイン方法及び精算方法

お送りしました宿泊予約確認書を該当ホテルフロントに提出され御宿泊下さい。宿泊料金の御精算はチェックアウトの際，御自身でホテル会計にてお済ませ下さい。その時お申込金は差引精算されます。

(8) 取消料

取消連絡期日	取 消 料
9月30日迄のお取消	無 料
10月1日～11月5日	1,000円
11月6日～11月10日	3,000円
11月11日以降	宿泊料金の全額

- ・1部屋についての取消料です。
- ・取消料と通信費300円を差引き返金させていただきます。

(9) お申込み及びお問い合わせ先

〒600 京都市下京区東塩小路町（株）日本交通公社京都支店

第26回日本不妊学会総会係

電話（075）361-7241（担当 白井，小松，中島）

第 26 回不妊学会総会

宿泊申し込み書

お申込み日

月 日

お申込み 代表者名 及び住所	〒	—		住所			
	氏 名				自宅電話 () —		
					連絡先	所属	電話
フリガナ	宿 泊 日				ランク	部 屋 タイプ	ツイン御希望の方は 同室の方のお名前を ご記入下さい。
宿泊者氏名	11/11(水)	11/12(木)	11/13(金)	11/14(土)			
					A・B・C	T・S	
					A・B・C	T・S	
					A・B・C	T・S	
					A・B・C	T・S	
					A・B・C	T・S	

お申込み金 @ 5,000 円×.....部屋+通信費 300 円=¥

宿泊日に該当する日に○印をおつけ下さい。 タイプ T…ツインルーム (2人部屋)

S…シングルルーム (1人部屋)

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 26, No. 1, 1981)

Japanese Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

Ovulation Induction with Prednisolone-Clomiphene Therapy in Clomiphene Failure·····	
..... <i>S. Higashiyama, J. Yasuda, K. Ohtsubo, & H. Okada</i> ····	1
The Pathogenesis of Amenorrhea Related with Simple Weight Loss·····	
..... <i>K. Kusuvara, I. Yasue, H. Sugita, M. Shinozuka, S. Tokura, M. Hanaoka, & S. Hachiya</i> ····	7
Clinical and Statistical Studies on Induction of Ovulation·····	
..... <i>T. Oshima, T. Mano, M. Manzai, K. Ikuta, Y. Okumura, K. Imaizumi, & K. Mizuno</i> ····	16
Effects of Hyperprolactinemia on the Sexual Organ Weights and Serum Hormone Levels of Rats ·····	
..... <i>N. Furuhashi, & V. S. Fang</i> ····	24
In Vitro Study of Human Corpora Lutea with Cell Culture — the 2nd report — ·····	
..... <i>K. Yoshida, T. Utsunomiya, & S. Yamaguchi</i> ····	30
The Mechanism of Insufficient Cervical Mucus Secretion in Infertile Patients — Investigating the Relationship between the Morphological Characteristics and Endocrinological Dynamics — ·····	
..... <i>H. Sugita</i> ····	36
Statistical Studies on the Infertile Women in Ogawa Red Cross Hospital·····	
..... <i>K. Ja Kwon, K. Morita & Y. Fuse</i> ····	47
Social Characteristics of Unmarried Women Attending M. T. P. (Medical Termination of Pregnancy) Clinic at A. I. I. M. S. Hospital, New Delhi·····	
..... <i>S. Ratan</i> ····	53
Clinical Application of Pentoxifylline to Subfertile Men, with Regard to the Statistical Evaluation of the Therapeutic Effect on Semen Parameters ·····	
..... <i>M. Hirokawa, T. Iwamoto, K. Sato, K. Matsushita, & S. Asakura</i> ····	57
A Clinical Study on the Diagnosis for Impotence·····	
..... <i>T. Ohashi, T. Araki, T. Akaeda, M. Morioka, N. Mitsuhashi, K. Takeda, & H. Ohmori</i> ····	64
Abnormal Patterns of the Lactate Dehydrogenase Isozymes ·····	
..... <i>Y. Uchijima, & M. Komase</i> ····	73
Alterations in the Hypothalamic — Pituitary — Gonadal Function in Parathyroidectomized Male Rats ·····	
..... <i>M. Sakamoto</i> ····	79
Histochemical Studies of Enzymes in Mouse Blastocysts Cultured in Vitro ·····	
..... <i>S. Niimura, & K. Ishida</i> ····	89
Respiratory and Circulatory Changes under Knee-chest Position during Culdoscopy ·····	
..... <i>E. Kojima</i> ····	95

OVULATION INDUCTION WITH PREDNISOLONE-CLOMIPHENE THERAPY IN CLOMIPHENE FAILURE

Shusei HIGASHIYAMA, Jinsuke YASUDA,
Kazuo OHTSUBO and Hiroji OKADA
Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of
Obstetrics and Gynecology, Kyoto, Japan

Abstract: The aim of this study is to present the results of induced ovulation with prednisolone-clomiphene therapy in 77 patients classified as clomiphene failure in spite of positive withdrawal bleeding with progesterone. The regimen of prednisolone-clomiphene was divided into 2 groups. The combined prednisolone-clomiphene resulted in apparent ovulation in 62 of 79 treated cases and 222 of 328 treated cycles. Prednisolone-clomiphene-hCG therapy which was used in patients having no response to the combined therapy induced ovulation in 22 of 30 treatment cases and in 44 of 87 treated cases. Thirty-seven pregnancies were obtained in this series. Severe side effects did not occur in any patients, and infants survived without any abnormality. Results of serum gonadotropin and testosterone levels, and laparoscopy indicated that many patients having clomiphene failure might be related to polycystic ovary syndrome.

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 1-6, 1981)

Introduction

The induction of ovulation with clomiphene citrate (clomiphene) in amenorrheic, anovulatory patients has been one of the major therapeutic achievements in gynecological endocrinology. In 1961 Greenblatt et al¹⁾ reported apparent ovulation in 78% of 36 patients having functional or secondary amenorrhea, and thereafter many investigators have reported similar results.

Usual doses of clomiphene are used in a staircase fashion by 50 mg increments to 150 mg daily for 5 days. Patients who have normal levels of endogenous estrogen production respond usually with ovulation to clomiphene alone, while sometimes several patients fail to ovulate by clomiphene alone. The aim of this study is to present clinical results of ovulation with prednisolone and clomiphene therapy for patients classified as clomiphene failure.

Materials and Methods

A program of clomiphene therapy was

begun on the 5th day of the cycle following either spontaneous or induced uterine bleeding with injection of 50 mg progesterone. The initial dose was 50 mg daily for 5 days. If ovulation was not achieved in the first 2 treated cycles, dosage increased in a staircase fashion by 50 mg increments to 100 and 150 mg daily for 5 days. In the failure of clomiphene, a regimen of 150 mg dose of clomiphene was used in 3 consecutive cycles. The additional use of human chorionic gonadotropin (hCG) was done to those several women who did not ovulate in 3 treated cycles at the 150 mg dose level. In this study, clomiphene failure was defined that although uterine bleeding occurred with injection of 50 mg progesterone, no response to 150 mg dose of clomiphene occurred in 3 consecutive cycles.

Of the patients with clomiphene failure studied, 71 had primary and 6 had secondary infertility. The average age of patients was 27.3 (18-33) years and the mean duration of sterility was 4.4 (1-8) years. They received a total of 415 treatment cycles of prednisolone-clomiphene or prednisolone-clomiphene-

hCG therapy. The cervical reaction was estimated by the cervical score. This method allows for a quantitative estimation of the amount, spinnbarkeit and ferning capacity of the mucus in treated cycles.

Before initiating therapy with prednisolone and clomiphene, all patients were evaluated to rule out thyroid dysfunction, male factor and other potential causes for infertility. Endocrinological studies were performed. Assays of 17-ketosteroids (17-KS), 17-hydroxy corticosteroids (17-OHCS), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), progesterone and testosterone in serum were made. Serum levels of FSH, LH, E_2 and progesterone were measured by the double antibody radioimmunoassay.

LH-RH test was performed in 9 patients with clomiphene failure. These patients were studied after an overnight fast. A dose of 200 μ g of synthetic LH-RH was injected intramuscularly at time 0, and venous blood samples were obtained at -5, 15, 30, 60, 90, 120 and 180 minutes. Serum was frozen at -20°C until assayed. All sera from individual subjects were measured in LH and FSH concentration in duplicate in the same assay. Normally menstruating women were used as a control in comparison with pituitary response to synthetic LH-RH. The study included 7 normally menstruating women aged 23-33 years. The LH-RH test was performed in the early follicular phase of their menstrual cycles.

The regimen of prednisolone-clomiphene was divided into 2 groups as shown in Fig. 1.

Group A; combined method.

Prednisolone was given in a daily dose of 5 mg for 10 days from the 2nd day, and clomiphene in a daily dose of 150 mg for 5 days from the 5th day of the cycle.

Group B;

Most of patients selected in this group were prednisolone-clomiphene failure in 3 consecutive cycles. Administration regimen of prednisolone and clomiphene was in the same fashion as in group A, followed by 3,000 IU or 5,000 IU hCG for 3 days on 7 to 10 days after clomiphene withdrawal.

Induction of ovulation in amenorrheic women was presumed because of the follow-

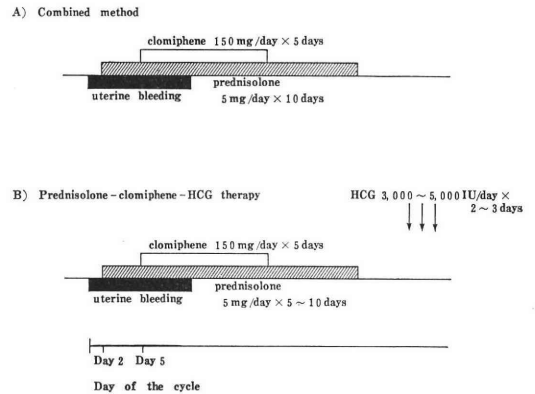


Fig. 1. Regimen of prednisolone-clomiphene.

ing evidence;

1. Occurrence of a thermogenic shift in basal body temperature with a luteal phase of 10 days or more duration.
2. Secretory changes in the endometrium.
3. Increase in serum progesterone levels after ovulation occurred.
4. Occurrence of conception in infertile amenorrheic women.

Results

As shown in Fig. 2, the baseline levels of LH are elevated inappropriately in over 50 % of the examined cases, but the basal FSH

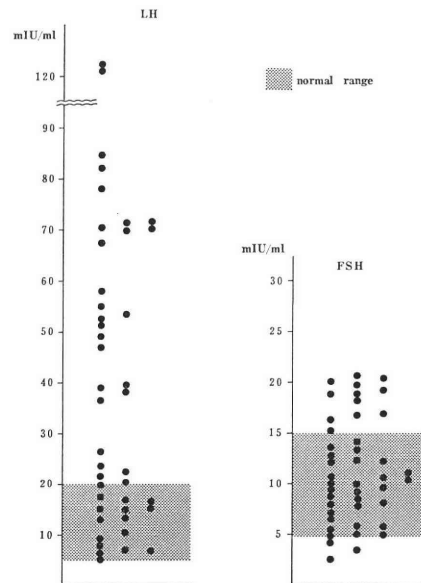


Fig. 2. The basal serum LH and FSH concentrations in patients with clomiphene.

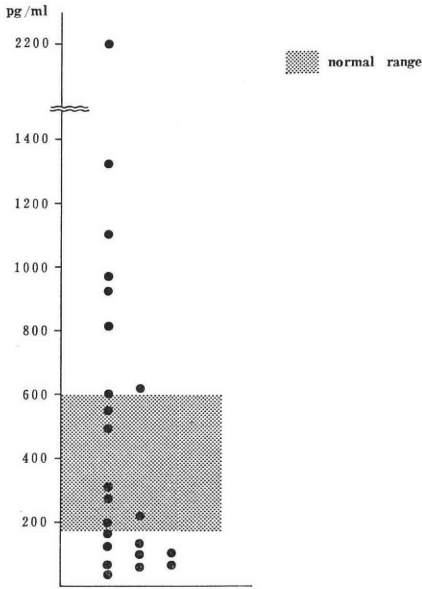


Fig. 3. The basal serum testosterone concentrations in atients with clomiphene failure.

concentrations in contrast are almost within a normal range.

Figure 3 shows the baseline levels of serum testosterone. High levels of testosterone (600 pg/ml or greater) were found in about 35 % of the examined patients.

The responses to serum LH and FSH to 200 μ g of LH-RH in the early follicular phase of normal women and clomiphene failures are shown in Figure 4 and 5. In clomiphene failures the baseline levels of serum LH ranged from 7.3 to 58.0 mIU/ml and the peak levels of LH were observed usually at 30 to 120 minutes after injection of LH-RH in a range of 104 to 380 mIU/ml. The baseline serum FSH ranged from 4.8 to 10.0 mIU/ml and the peak levels of FSH were seen at 30 to 120 minutes after administration of LH-RH in a range of 8.4 to 38.5 mIU/ml.

Although low-to-normal FSH baseline levels and low-to-normal FSH releases with LH-RH were observed in clomiphene failure, patients showed normal-to-high LH baseline levels and normal-to-high LH releases with LH-RH.

Table 1 shows results of the ovulation induction with prednisolone-clomiphene therapy. The combined administration of pred-

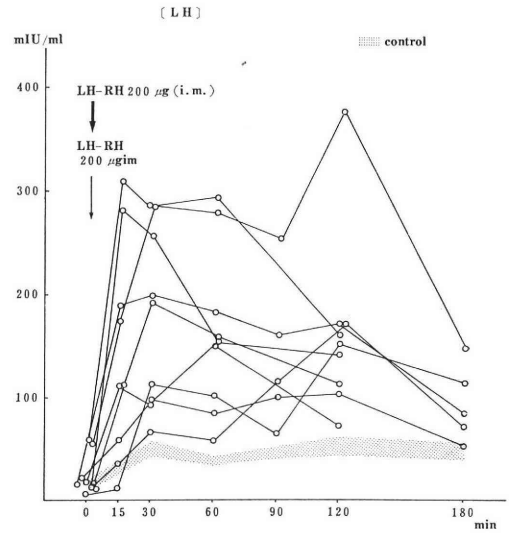


Fig. 4. Pituitary response to LH-RH in patients having clomiphene failure.

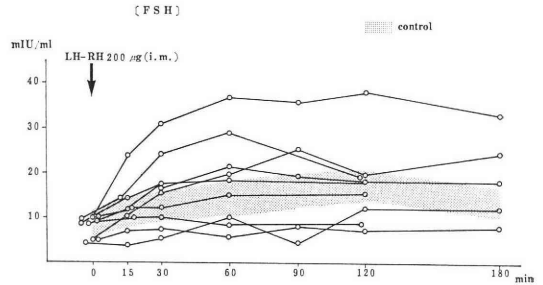


Fig. 5. Pituitary response to LH-RH in patients having clomiphene failure.

nisolone-clomiphene resulted in apparent ovulation in 62 of 79 treated cases and in 222 of 328 treatment cycles, and 31 women conceived in the combined therapy.

In prednisolone-clomiphene failure, the administration of prednisolone-clomiphene-hCG resulted in apparent ovulation in 22 of 30 treated cases and in 44 of 87 treated cycles. Six women conceived in this group.

The results of 2 therapeutic regimens in patients diagnosed as having clomiphene failure are summarized in Table 2. Adjusting the overlapping cases, 67 of 77 patients (87.0 %) responded with ovulation to prednisolone-clomiphene and prednisolone-clomiphene-hCG therapy, and 266 of 415 treatment cycles resulted in apparent ovulation. Severe side effects did not occur in any patients. A total of 37 patients became pregnant in this series. So far, 26 women

Table 1 Clinical results with prednisolone-clomiphene therapy in patients having clomiphene failure

Treatment	No. of patients	No. of ovulations	Percentage	No. of pregnancies	No. of treated cycles	No. of ovulated cycles	Percentage
Combined prednisolone-clomiphene	79	62	78.5	31	328	222	67.7
Prednisolone-clomiphene-HCG	30	22	73.3	6	87	44	50.6

Table 2 Summary of results obtained with 2 therapeutic regimens

No. of treated patients	No. of ovulated patients	Percentage	No. of pregnancies	No. of treated cycles	No. of ovulated cycles	Percentage
77	67	87.0	37	415	266	64.1

have been delivered with all of a single infant, one woman delivered with twins, 3 women have been underlivered, and 7 women aborted. All infants survived without any abnormality and developed normally.

Discussion

The results showed a high ovulation rate in the treated women. Although the number of patients having clomiphene failure treated with prednisolone-clomiphene therapy is 77 cases, the results of this study appear to justify its presentation.

We have recommended that at least six consecutive cycles of clomiphene therapy were given before it is concluded that the patient is unresponsive to clomiphene therapy.

Amenorrhea could be divided into 2 groups, depending on the level of endogenous estrogen production. In some, estrogen production appeared to be normal with withdrawal bleeding after administration of progesterone or non-estrogenic progestogen. In others, estrogen production was low with no withdrawal bleeding followed by progesterone. The level of estrogen seems to be of decisive importance for the gonadotropin response to treatment with clomiphene alone in amenorrheic women. It has been mentioned repeatedly in the literature that the patients who have evidence of poor estrogen production are rarely responsive to clomiphene therapy, but patients who have a certain level of endogenous estrogen are responsive

to clomiphene²⁾. Patients having a certain estrogen level ovulate in 70 to 80% of cases^{1,3,4)}, while there are some cases unresponsive to clomiphene even in patients with normal levels of estrogen.

The action of clomiphene may be the result of two separate and independent actions. One occurs on the ovary to augment the sensitivity to gonadotropin^{2,5-9,10,11)} and the other on the hypothalamo-pituitary system^{7,12-15)}. Animal and human studies indicate that its primary site of action is at the hypothalamic level, mainly in the estrogen receptor¹⁴⁻¹⁶⁾. Clomiphene acts for the receptor sites in the hypothalamus or the pituitary. Clomiphene-receptor complex occur with a tight binding to estradiol receptor and, consequently the hypothalamus perceive the low estrogen level in the circulation. Because of a tight binding to the receptor sites, clomiphene has a prolonged effect. Thus, the negative feedback relationship between estrogen and gonadotropin is activated. Therefore, the hypothalamus signals the pituitary with secreting gonadotropin releasing hormone into the portal system, stimulating the secretions in FSH and LH and estrogen subsequently to ovulate.

On the other hand, it was reported that suppressive therapy with a cortico-steroid would influence ovarian function through an inhibition of excess androgen production and was recommended for patients with clinical evidence of increased androgen levels such as hirsutism or elevated 17-KS excretion. Synthetic derivatives that promote less so-

dium retention are favored for lengthy use. Prednisolone was most commonly used for anovulatory women with excess androgen production, and smaller doses than originally proposed are effective. Later it became evident that patients with no evidence of androgenicity might also respond favorably to cortisone therapy with the administration of smaller doses for longer period of time. Sohval and Soffer¹⁷⁾ reported that the administration of exogenous adrenal steroids might induce increased gonadotropin production even in the absence of adrenal dysfunction. Hence the absence of hirsutism or elevated 17-KS excretion dose not preclude the possibility that cortisone may help patients with ovarian dysfunction.

Thus, prednisolone-clomiphene therapy is likely to increase gonadotropin production in co-operation of 2 drugs at the hypothalamo-pituitary level. Animal study indicated that prednisolone augmented the sensitivity to gonadotropin at the ovarian level^{18,19)}. It is quite possible that both factors are at play in the induction of ovulation with prednisolone-clomiphene.

Hitherto if ovulation cannot be induced in daily dose of 150 mg of clomiphene for 5 days with or without hCG, treatment with human menopausal gonadotropin (hMG) and hCG is indicated²⁰⁾. However, there are some disadvantages associated with the use of hMG. It is expensive, must be administered by daily subcutaneous injection, and should be carefully monitored by urinary or serum estrogen assay in order to prevent complications. The severest complication during hMG-hCG therapy is ovarian hyperstimulation syndrome. In contrast, prednisolone-clomiphene therapy has some advantage. It will be not expensive and is used by oral administration. Furthermore, severe complications did not occur in all instances, because prednisolone and clomiphene in this method are used in a daily dose of 5 mg and 150 mg, and for 10 days and 5 days, respectively. Although prednisolone-clomiphene therapy has been used for Stein-Leventhal syndrome^{21,22)}, this regimen has rarely been employed for anovulatory infertile patients having normal adrenal function²³⁾.

Two patients with clomiphene failure show-

ed greater LH baseline levels and greater LH releases with LH-RH, and others showed normal LH baseline levels and normal LH release after administration of LH-RH. All of 9 patients having clomiphene failure showed low-to-normal FSH baseline levels and low-to-normal FSH releases with LH-RH. It has been suggested that a hypothalamic disturbance may play a role in the pathogenesis of clomiphene failure. Similar patterns of gonadotropin secretion, similar gonadotropin responses to LH-RH, similar high concentration of serum testosterone and the same pathogenesis are found in patients with polycystic ovary syndrome²⁴⁻²⁹⁾. In this study polycystic ovaries were confirmed by laparoscopy and ovarian biopsy in 6 of 9 patients who received LH-RH test. Subsequently, it appears that subjects having clomiphene failure may be related to polycystic ovary syndrome.

Reference

- 1) Greenblatt, R. B., Barfield, W. E., Jungck, E. C. and Ray, A. W.: Induction of ovulation with MRL-41, JAMA, 178: 101, 1961.
- 2) Thompson, R. J. and Mellinger, R. C.: The effects of clomiphene citrate in patients with pituitary-gonadal disorders, Am. J. Obstet. Gynecol., 92: 412, 1965.
- 3) Rosenberg, E.: Induction of ovulation with clomiphene, ovulation, Ed. Greenblatt, R. B., J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1966, 134.
- 4) Higashiyama, S., Iwasaki, T., Kizu, S., Murakami, A. and Okada, H.: Pregnancy following hCG therapy after clomiphene-induced ovulation, Jap. J. Fert. Ster., 20: 413, 1975.
- 5) Smith, O. W., Smith, G. V. and Kistner, R. W.: Action of MER-25 and of clomiphene on the human ovary, JAMA, 184: 878, 1963.
- 6) Charles, D.: Clomiphene in the treatment of oligomenorrhea and amenorrhea, Am. J. Obstet. Gynecol., 86: 913, 1963.
- 7) Roy, S., Mahesh, V. B. and Greenblatt, R. B.: Effects of clomiphene on the physiology of reproduction in the rat, Acta Endocrinol. (Kbh), 47: 669, 1964.
- 8) Smith, O. W.: The effect of clomid on estrogen secretion and metabolism, Am. J. Obstet. Gynecol., 94: 440, 1966.
- 9) Hagerman, D. D., Smith, O. W. and Day, C. F.: Mechanism of the stimulatory effect

- of Clomid on aromatization of steroids by human placenta in vitro, *Acta Endocrinol.* (Kbh), 51: 591, 1966.
- 10) Hammerstein, J.: Action of clomiphene citrate on the in vitro biosynthesis of steroids in slices of human corpora lutea, *Acta Endocrinol.* (Kbh), Suppl., 119: 79, 1967.
 - 11) Crooke, A. C., Hansolita, M. D. and Bertrand, P. V.: Joint action of clomiphene citrate and pituitary gonadotropins, *Lancet*, 1: 567, 1969.
 - 12) Eisenfeld, A. J. and Axelrod, J.: Evidence for estradiol binding sites in the hypothalamus-effects of drugs, *Biochem. Pharmacol.*, 16: 1781, 1967.
 - 13) 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.
 - 14) Speroff, L., Glass, R. H. and Kase, N. G.: Induction of ovulation with clomiphene (Clomid) and human menopausal gonadotropins (hMG), *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1973, 214.
 - 15) Jorgensen, S. E. B., Starup, J., Roos, J. and Micic, S.: Studies on the mode of action of clomiphene citrate, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 55: 337, 1976.
 - 16) Ruh, T. S., Puh, M. F. and St. Louis, M.: The effect of antiestrogens on the nuclear binding of the estrogen receptor, *Steroids*, 24: 209, 1974.
 - 17) Sohval, A. R. and Saffer, L. J.: The influence of cortisone and adrenocorticotropin in urinary gonadotropin excretion, *J. Clin. Endocrinol.*, 11: 677, 1951.
 - 18) Mandl, A. M.: The sensitivity of adrenalectomized rats to gonadotropins, *J. Endocrinol.*, 11: 356, 1954.
 - 19) Mandl, A. M.: Factors influencing ovarian sensitivity to gonadotropin, *J. Endocrinol.*, 15: 448, 1957.
 - 20) Kistner, R. W.: Use of clomiphene citrate, human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin for induction of ovulation in the human female, *Fertil. Steril.*, 17: 568, 1966.
 - 21) Chang, R. J., Abraham, G. E. and Torrance, C.: Effect of dexamethasone and clomiphene citrate on peripheral steroid levels and ovarian function in a hirsute amenorrhea patients, *Fertil. Steril.*, 27: 640, 1976.
 - 22) Shailaja, G. Raj, Thompson, M. I. E., Berger, M. J. and Taymor, M. L.: Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome, *Obstet. Gynecol.*, 49: 522, 1977.
 - 23) Toaff, R., Toaff, M. E. and Peyser, M. R.: Infertility following wedge resection of the ovaries, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124: 92, 1976.
 - 24) McArthur, J. W., Ingersoll, F. M. and Worsster, J.: The urinary excretion of interstitial cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system, *J. Clin. Endocrinol.*, 18: 1202, 1958.
 - 25) Yen, S. S. C., Vela, P. and Rankin, J.: In appropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease, *J. Clin. Endocrinol.*, 30: 435, 1970.
 - 26) Friedman, S.: Clinical uses of multiple serum FSH and LH measurements in patients with amenorrhea and infertility, *Obstet. Gynecol.*, 41: 809, 1973.
 - 27) Zarate, A., Canales, E. S., Cruz, A. D. L., Saria, J. and Shally, A. V.: Pituitary response to synthetic LH-RH in Stein-Leventhal syndrome and functional amenorrhea, *Obstet. Gynecol.*, 41: 803, 1973.
 - 28) Taymor, M. L., Thompson, I. E., Berger, M. J. and Patton, W.: Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) as a diagnostic and research tool in gynecologic endocrinology, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 15: 721, 1974.
 - 29) Berger, M. J.: Gonadotropin levels and secretory patterns in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease, *Fertil. Steril.*, 26: 619, 1975.

Clomiphene 無効例と Prednisolone-Clomiphene 療法による排卵誘発

東山秀聲, 保田仁介, 大坪一夫, 岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

Clomiphene 1日 150 mg, 5日間投与に反応しない clomiphene 無効例について, その内分泌学的検索を行うと, 血中 FSH の基礎値は正常域にあるが, LH の基礎値が高いものが 50 % 以上にみられた. LH-RH 負荷後の反応は, LH の基礎値の高い症例は過剰反応を示した. また, 血中 testosterone 値が 600 pg/ml 以上の症例が約 35 % に認められた. これらの成績から, clomiphene 無効例には多嚢胞卵巣が多いと推定された.

この clomiphene 単独無効例に対し, 周期第2日から prednisolone 5 mg/日を10日間と, 第5日から clomiphene を 150 mg/日, 5日間の併用療法. および併用療法無効例に hCG 3,000~5,000 IU/日を2~3日追加投与する2つの方法によって, 投与症例77例中67例(87.0%)の高率に排卵が誘発され, そのうち37例に妊娠の成立が認められた. 本療法は排卵率, 妊娠率とも極めて高率であるうえ, 重大な副作用は全くなく, また児に対しても何ら影響を及ぼさない優れた排卵の誘発法であると考えられる.

(受付: 昭和55年8月11日)

体重減少による無月経の病態

The Pathogenesis of Amenorrhea Related with Simple Weight Loss

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室

楠原 浩二 安江 育代 杉 田 元
Koji KUSUHARA Ikuyo YASUE Hajime SUGITA

篠塚 正一 徳倉 昭治 花 岡 苗
Masakazu SHINOZUKA Shoji TOKURA Megumu HANAOKA

蜂 屋 祥 一
Shoichi HACHIYA

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei
University School of Medicine

単純な体重減少に伴って発生した無月経の20例についてその臨床的、内分泌的病態を検討した。その結果、1) 体重減少の原因は主に美容を目的とした食餌摂取制限例で、その他明らかな原因のないもの、ストレス等であつた。2) 体重減少率は平均 $-18.2 \pm 8.0\%$ 、年齢は平均 22.6 ± 3.5 歳、その80%が第2度無月経であつた。3) LHは低値、FSHはほぼ正常値であつた。LH-RH testでは正常反応型ないしは低反応型である。estradiolは低値、prolactin、17-OHCS、17-KSは正常範囲内であつた。これらより本症は体重減少に伴う間脳障害による無月経と推定された。4) 治療としてclomidを全例に投与し第1度無月経例はすべて排卵したが、第2度無月経例の多くは無効であつた。HMG-HCGを4例に投与しいずれも排卵した。5) 体重の回復とともに自然排卵あるいはclomidに反応する例がみられるが、一部に体重回復後も治療に抵抗する例もみられ、体重回復と性機能の回復にはかなりの個人差がみられた。6) 臨床像や治療経過からこの無月経がanorexia nervosaと明らかに異なる病像を呈していると考えられた。

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 7-15, 1981)

結 言

近年日本人の食生活の向上や運動不足による肥満が健康との関連より非常に関心がもたれている事は周知の通りである。

一方健康上の理由とは別に未婚の若年婦人はやせたい、スマートになりたいという純粋に美容上の理由で肥満のみならず正常範囲内の体重増加に対しても、大げさにいえば恐怖ないし嫌悪に近い感情をいだく者も少なくない。このような心理は無理に体重をコントロールしたり、さらには体重を減少させようと努力し、強力に食餌を制限し非生理的な体重減少を引きおこす事も稀れではない。その結果不幸にして目的は達したものの続発性の

無月経におちいり産婦人科をおとずれる症例が最近すくなくない。

このような体重減少に伴う無月経はその成立機序からすると体重の回復とともに無月経も回復するはずである。しかし中には不可逆的な、また治療に抵抗する無月経も少なくない。

従来より体重の減少に伴う無月経のうち神経性食思不振症 anorexia nervosa (以下 A. N と略) は特異な食行動を伴う事で知られている。A. N の診断基準はなお一定していないが末松¹⁾ はこれを定型的な病態を有する狭義の A. N (中核群) と広義の A. N に分類し、また吉植²⁾ は典型例と6型の非典型例に分類している。

こういった観点からすると当初で述べた単純な体重減

少に伴う無月経は広義の A. N あるいは A. N の非典型例と考えるべきであろうか。両者に本質的な差異はあるのか、単に体重の回復のみでは治療につながらないとするればその治療はいかにすべきであるか。

今回はこのような単純な体重減少による無月経の病態について検討し A. N との関係について考察した。

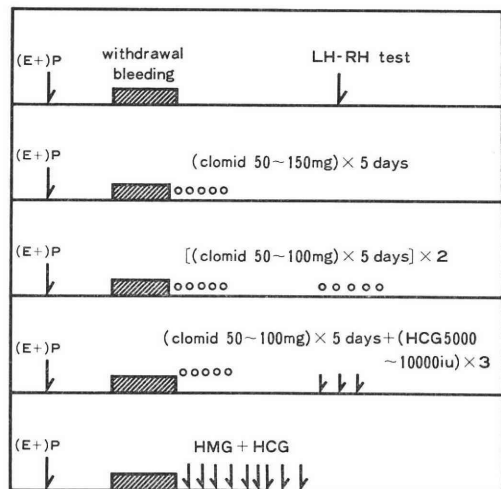
検索対象ならびに方法

検索対象は昭和53年1月より同54年12月まで東京慈恵会医科大学産婦人科に無月経を主訴として来院した婦人151名のうち種々の原因より体重減少をきたし、それに伴って続発性無月経にいたつたと思われる20症例である。これらの無月経は中村⁹⁾らの呼称に従い体重減少性無月経とよぶ。なお体重減少に伴った無月経のうち拒食、多食、かくれ食い等の明らかな食行動の異常があり A. N の中核群の症候を有する症例は今回の対象から除外した。

これら20例について内分泌背景を明らかにする目的で basal LH, FSH, 血中 estradiol, prolactin, T_3 , T_4 を R.I.A にて測定した。

また gestagen 単独ないし estrogen+gestagen 併用による消退出血開始2週間前後に合成 LH-RH 100 μ g 静注法により LH-RH test を行なつた。

つぎに治療法として clomid 単独投与を全例に、一部では clomid variation や gonadotropin 投与を行ない排卵誘発の有無より反応性をみた。また体重の回復と治療効果の関係についても検討した。治療法のスケジュールの詳細は図1に示した。



P: progesterone剤 E: estrogen剤

図1 治療法スケジュール

結 果

1. 体重減少性無月経の臨床的分析

本症の臨床データを表1にまとめた。以下各項目について述べる。

1) 頻度

本症が当教室内での続発性無月経、無排卵症総計151例に占める割合を表2に示した。すなわち無排卵周期症はなく、第1度無月経が4例6.9%、第2度無月経は16例26.2%、合計20例13.2%である。

2) 年齢

最年少は17歳、最高29歳であり、その平均は22.6 $\pm$ 3.5歳と比較的若年層といえる。そのうち未婚婦人は16名80%で既婚婦人は4名20%である。以上より本症は思春期以降の比較的若い未婚婦人に多いといえよう。

3) 身長

平均157.0 $\pm$ 4.8cm で特に長身あるいは短軀の症例はみられなかった。

4) 体重

i. 原体重: 減少前の体重を原体重とすると、その平均は51.3 $\pm$ 4.2kg である。各症例を身長からみた標準体重¹⁰⁾との関係、すなわち [(原体重-標準体重)/標準体重] $\times$ 100 (%) でみると、全例とも原体重は標準体重の $\pm$ 10%以内である。このことから対象例中に特に肥満あるいはやせの例はなくごく標準体重の婦人の体重減少例であるといえる。

ii. 体重減少率: 最低5kg から最高17kg、平均9.0 $\pm$ 3.6kg の体重減少である。最も体重の低下した時の体重を最低体重とし、その時の体重減少率を [(最低時体重-標準体重)/標準体重] $\times$ 100 (%) とすると最も減少率の少ない-8.4%の症例から最高-32.9%の症例まで種々で平均-18.2 $\pm$ 8.0%の減少率であつた。

5) 無月経期間

最終月経より治療を開始するまでの期間を無月経期間とすると最も短い4ヵ月例から最長36ヵ月まで平均11.1 $\pm$ 8.0ヵ月と比較的無月経期間は長かつた。

6) 無月経の分類

gestagen 負荷あるいは estrogen+gestagen 負荷試験により無月経の程度を判定した。その結果第1度無月経は4例20%で、残り16例80%は第2度無月経であつた。

7) 体重減少の要因

体重減少をまねいた誘因を問診より判定した。そのなかで美容を目的とした食餌摂取制限の症例が9例45%と最も多く、ついで明らかな原因に思いあたらないまま体重減少した例4例20%、以下ストレス、胃腸障害によるものが各2例、その他過労や受験、環境の変化等による

表 1 体重減少性無月経例の臨床データ

症例	年齢(歳)	身長(cm)	体 重			無月経 期間(月)	無月経の 程度	要因
			原体重(kg)	減少(kg)	減少率(%)			
1	20	157	48	10	-27.3	5	2°	減食
2	21	150	45	8	-24.2	6	2°	過労
3	27	160	49	5	-18.4	18	1°	減食
4	25	166	55	5	-12.1	7	1°	減食
5	24	166	50	8	-26.2	6	2°	胃腸障害
6	29	160	53	5	-10.9	12	2°	ストレス
7	26	151	46	13	-32.9	36	2°	減食
8	20	158	50	10	-24.2	8	2°	不明
9	22	161	46	8	-30.1	9	2°	不明
10	22	160	60	16	-18.4	10	2°	減食
11	26	153	53	17	-28.4	18	2°	ストレス
12	19	159	52	10	-21.3	12	2°	受験
13	19	154	54	7	- 7.5	5	2°	減食
14	23	161	60	12	-11.8	4	2°	減食
15	18	152	47	8	-21.7	24	2°	減食
16	24	155	50	10	-22.0	7	1°	不明
17	21	150	48	6	-13.9	9	1°	不明
18	20	158	53	5	- 9.1	6	2°	環境
19	17	155	52	5	- 8.4	9	2°	胃腸障害
20	28	153	55	12	-14.5	6	2°	減食
20 (名)	22.6±3.5 (歳)	157.0±4.8 (cm)	51.3±4.2 (kg)	9.0±3.6 (kg)	-18.24±8.0 (%)	11.1±8.0 (月)	1° : 4 2° : 16	

表 2 体重減少性無月経の頻度

	無排卵周期症	第1度無月経	第2度無月経	計
続発性無月経例 (体重減少性無月経)	32(0) 0%	58(4) 6.9%	61(16) 26.2%	151(20) 13.2%

(慈大 昭和53年1月~54年12月)

体重減少例が各1例ずつであった。

2. 体重減少性無月経の内分泌検査結果

1) gonadotropin 基礎値

ホルモン剤投与前の血中 LH, FSH の値 (M±SD) は LH: 9.20 ± 6.7 mIU/ml, FSH: 9.7 ± 4.6 mIU/ml であった。これと教室における正常月経周期を有する成熟婦人の卵胞期の LH: 19.4 ± 3.0 mIU/ml, FSH: 10.9 ± 1.6 mIU/ml と比較すると本症例では有意に LH が低値であり、一方 FSH はほぼ正常範囲内であった(図2)。

2) LH-RH test

消退出血開始14日目前後に合成 LH-RH 100 μ g を静注し、その反応性を LH, FSH についてみた。これと

正常月経婦人の卵胞期における同様方法による LH, FSH の反応性を control として比較した。

その結果本症の LH の反応性は19例中9例47.4%は正常反応型、7例36.8%は低反応型、3例15.8%は比較的軽度の過剰反応型であった(図3)。

同様 FSH では15例中正常反応型は9例60%で6例40%は低反応型であった(図4)。

3) 血中 estradiol, prolactin, 尿中17-OHCS, 17-KS 値

血中 estradiol の基礎値は 26.7 ± 16.9 pg/ml と低値で、control とした教室における正常月経周期婦人の卵胞期初期 36.3 ± 11.9 pg/ml よりさらに低値で月経期における estradiol 値相当である。

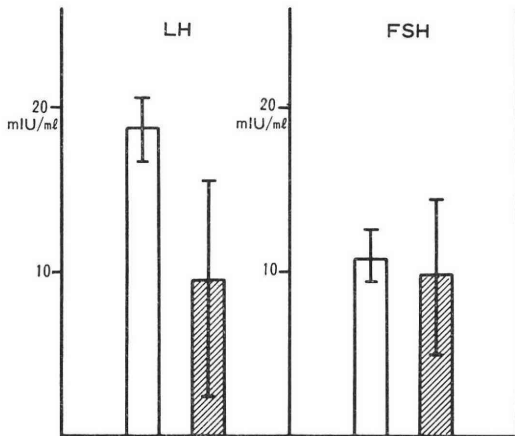


図 2 体重減少無月経の basal gonadotropin 値

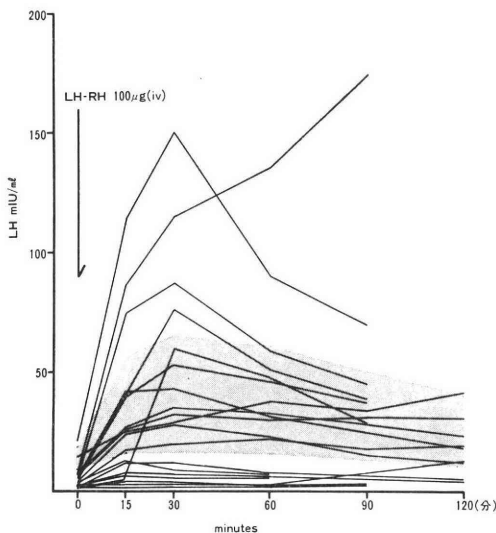


図 3 体重減少性無月経における LH-RH test —LH—

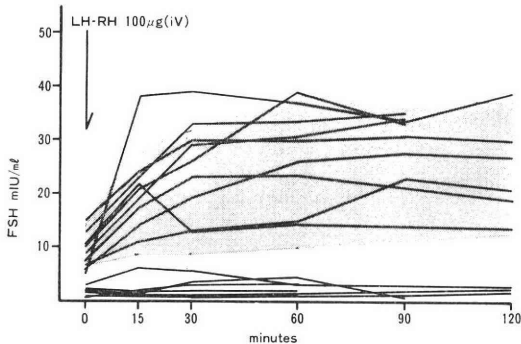
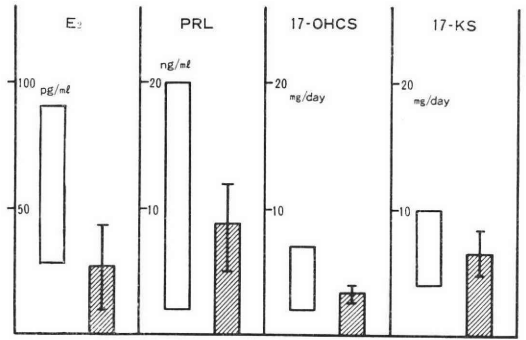


図 4 体重減少性無月経における LH-RH test —FSH—

図 5 体重減少性無月経の E₂, PRL, 尿中17-OHCS, 17-KS 値

また prolactin は 8.4 ± 3.4 ng/ml で全例 20 ng/ml 以下で正常範囲内である。

また尿中17-OHCS は 3.3 ± 0.7 mg/day, 17-KS は 6.5 ± 1.6 mg/day といずれも正常範囲内であった (図5)。

3. 体重減少性無月経の治療結果

本症に対する治療法のスケジュールの概要はすでに図1に示した。すなわち gestagen 単独あるいは estrogen+gestagen 併用による消退出血開始の2週間前後に LH-RH test を行なう。ついで再度消退出血を誘発した後、出血開始5日目より clomid 50mg/day を5日間投与する。これにて排卵がみられない時は順次100mg/day から最高150mg/day まで増量する。

以上の clomid 単独投与で無効な場合は clomid 2段投与法として第1回目の通常投与の6日目より再度 clomid 50mg~100mg を投与する。

以上の clomid 2段投与法にても無効な場合は clomid 50mg~100mg 投与後 HCG 5000~10000 iu を clomid 投与開始10日目より3日間連続筋注投与を行なった。

以上の clomid 単独ないし clomid variation にて無効な場合は HMG-HCG の順次投与を行なった。HMG-HCG 順次投与法は血中 estradiol, 頸管粘液を示標とした個別投与法にて行なった。以上の方法により BBT の高温相が10日間以上持続し月経ないし妊娠にいたった場合、排卵を誘発し得たとした。以下各治療法の成績について分析した。

1) clomid 単独投与法

20例全例に clomid を投与した。その結果50mg では9例中1例11.1%, 100mg では17例中4例23.5%, 150mg では10例中1例10%の排卵率であった。したがって50mg ないし150mg のいずれかで排卵した例は20例中5例20%の排卵率であった。うち第1度無月経の4例はいずれも排卵したが、第2度無月経例で排卵に成功したものは16例中わずか1例6.3%にすぎない。

2) clomid 2 段投与法

clomid 150mg の単独投与法で排卵した 1 例と clomid 単独投与で無効の 4 例にたいし clomid 2 段投与を行なった。その結果 clomid 単独投与が有効の 1 例と単独投与無効の 4 例中 2 例が排卵し総計 5 例中 3 例 60% の排卵率であつた。

3) clomid+HCG 併用法

clomid 単独投与法無効の 6 例および 2 段投与法無効の 1 例に clomid 投与後 HCG を併用投与した。その結果わずか 1 例 14.3% に排卵したにすぎなかつた。

4) HMG-HCG 投与法

前述の clomid 単独ないし clomid variation 法にて排卵にいたらなかつた 4 例に対し HMG-HCG を個別的投与法にて行なつた。その結果 4 例すべてが排卵し、うち既婚の 2 例は排卵にひきつづいて妊娠した。HMG および HCG の使用量ならびに排卵の予後については表 3 の通りである。個々の症例の治療経過を表 4 にまとめた。

表 3 HMG・HCG の使用量と予後

症例	HMG 総量	HCG 総量	予後
No. 7	2400iu	15000iu	排卵
No. 9	1800iu	5000iu	排卵・妊娠・流産
No. 11	1650iu	15000iu	排卵
No. 12	1725iu	9000iu	排卵・妊娠・分娩

表 4 体重減少性無月経の治療結果

	自然排卵	clomid			clomid 2 段投与法	clomid + HCG	HMG + HCG
		50 mg	100 mg	150mg			
1 2'		-	-	-			
2 2'		-	-	-			
3 1'		-	-	-			
4 1'	○	←	○	○			
5 2'		-	-	-			
6 2'		-	-	-			
7 2'		-	-	-			○
8 2'		-	-	-			○
9 2'		-	-	-			○ → preg
10 2'		-	-	-			○
11 2'		-	-	-			○
12 2'		-	-	-			
13 2'		-	-	-			
14 2'		-	-	-			
15 2'		-	-	-			○
16 1'	○	←	○	○			
17 1'	○	←	○	○			
18 2'		-	-	-			
19 2'	○	←	○	○			
20 2'		-	-	-			○ → preg

4/20 1/9 4/17 1/10 3/5

以上の治療成績をまとめてみると、clomid 単独投与法、clomid variation 法のいずれかで 1 回でも排卵したものを clomid の有効とすると、20 例中 8 例 40% である。無効 12 例中 4 例に HMG-HCG を投与し全例に排

卵がみとめられた。のこり 8 例は比較的若年の未婚婦人のため HMG の使用を行なっていない。

5) 体重の回復と治療効果

図 6 は発症前の体重および無月経発生前後の最低体重、さらに治療中の体重の推移を各症例毎に示した。図中、太線は体重回復例で、細線は非回復例である。また治療時体重のオープンサークルは自然排卵しないばかり

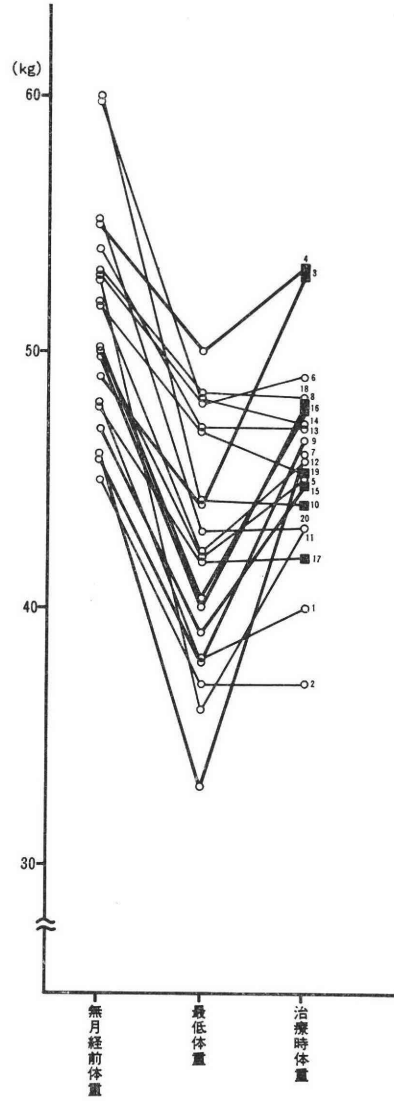


図 6 体重の変動と治療効果

か clomid に無反応例で、四角で示した例は自然排卵したか clomid に反応して排卵した例である。またその横の数字はケースナンバーである。

治療中の体重の増加が〔(回復時体重－標準体重)/標準体重〕×100 (%) で－10%以内のものを体重回復例と

すると対象20例中治療中の体重回復例は7例である。これら7例の体重回復例中2例 (No. 4, 16) は自然排卵にいたつた。残りの5例 (No. 3, 7, 8, 9, 15) は自然排卵にいたらず clomid 2段投与 (No. 8) ないし clomid+HCG (No. 15) あるいは HMG+HCG 療法 (No. 7, 9) で排卵した。排卵にいたらなかった5例のうち体重増加により clomid の増量で排卵する例 (No. 3) や clomid 単独で無効なものが clomid variation で反応する例 (No. 8, 15) もみられる。このように体重の回復は自然排卵の回復や clomid に対する反応性の改善を含め卵巣機能を改善する方向に作用するといえる。しかし体重が回復しても自然排卵しないばかりか clomid への反応性も改善されず HMG 使用を必要とする例 (No. 7, 9) もあり、体重の回復がすなわち卵巣機能の明らかな改善とはいいがたく、今後さらに深い分析が必要である。

一方治療中の体重回復が原体重の90%以内にならない、つまり体重の非回復例13例 (No. 1, 2, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20) では自然排卵例は2例 (No. 17, 19) で、clomid 単独で無反応4例 (No. 1, 2, 18, 20)、clomid variation に無反応7例 (No. 5, 6, 11, 12, 13, 14, 20) であつた。以上から体重の非回復例でも自然排卵をする例もみられるが多くは clomid に無反応なままにとどまる事が多い。

以上体重回復と卵巣機能との関係を要約すると、(1) 体重の回復は多くの場合卵巣機能の改善をもたらすが必ずしも全てについて改善するとはかぎらない。(2) 体重の非回復例は clomid の治療に抵抗する事が多い。

このように本症の誘因が体重減少であるにもかかわらず体重が回復しても性機能の回復にはかなりの個人差がみられる事が判明した。

考 察

体重減少に前後して発生する無月経のうち神経性食思不振症 anorexia nervosa は最も有名である。A.N. の定義は現在なお統一されていない。末松¹⁾らは中核群 (狭義) と広義に分類し、また吉植²⁾らは典型例と6型の非典型例に分類している。

今回著者が対象とした美容を目的とした食事制限やストレス、環境の変化による体重減少に伴う無月経を広義にせよあるいは非定型にせよ広い意味での A.N. の範囲に入れるべきものであろうか。

A.N. の定義の中核を形成するものとして種々の食行動の異常があげられる。すなわち不食、拒食、かくれ食い、多食などである。一方、著者の対象とした体重減少性無月経例の多くは美容を目的とした単純な食物摂取の

制限であり、あるいは何となく又は胃腸障害で食べられない例であり、すでにのべた A.N. にみられるがごとき極端な食行動の異常は殆んどみられないといつてよい。

A.N. に対する精神医学的アプローチのうち梶山³⁾は A.N. の精神症状には自己中心的、不機嫌、抑うつ傾向、ヒステリー傾向、強迫症状などあり自己の心身の状態に無関心である事が多いという。また石川⁴⁾らは分裂気質の因子がみられるという。さらに下坂⁵⁾は成熟に対する嫌悪、拒否を核心とした独特の精神態度をもっているという。これに反し体重減少性無月経にはこのような特異な精神症状はみられない。逆に本症では無月経を主訴としてみずから来院する事が殆んどで無月経に対しては明らかな病識をもっているばかりか重大な関心を有している。そして無月経の原因が食事制限であつたと指摘されるとこれを後悔する程である。さらに食生活に対する医師の指導に素直にしたがう事が殆んどである。以上のような病識の状態や食物に対する考えや精神症状は A.N. にみられる状態とはかなり異なるものと考えざるをえない。

体重減少率の程度についてみると定型的 A.N. の診断基準が標準体重に対して-20~25%以上のやせであるとされる^{1,2)}のに反し、著者の対象では平均-18.24%とやせの程度も軽度である。またやせと無月経発生の関係では A.N. が体重減少がおこる前にすでに月経が停止する例がある⁶⁾のに対し体重減少性無月経はその名の通り無月経は必ず体重減少に伴つて発生する。

以上のような身体的、精神的観点から本症を広義にせよ非定型にせよ A.N. と同義的に考えるには問題があるように思われる。むしろ両者に本質的な病因の相違があると思われる。

田中⁷⁾は美容上の目的による自己の意志に基づく減食による無月経を減食性無月経とし、無月経の発来時期や性格面で A.N. とは異なり両者を発病原因の点からも治療の面からも厳密に区別すべきであるとしている。また中村⁸⁾は A.N. や単純体重減少によるものも含め体重減少による無月経を体重減少性無月経とし両者に明瞭な区別は行なっていない。逆に黒川¹⁰⁾は A.N. と単純な体重減少性無月経を内分泌的に比較しその病態は共通のものではないとしている。

以上のように本症が明らかに A.N. の中核群ないし定型例とは異なる事は明らかであるが、A.N. の広義ないし非定型例との関係については A.N. の定義も含め今後検討の余地があるものと思われる。

つぎに臨床データのそれぞれについて主に文献的にみた定型的 A.N. の比較について検討してみた。

まず発病年齢では対象とした体重減少性無月経の平均

年齢は 22.6 ± 3.5 歳と比較的若年婦人が多い。一方、末松¹¹⁾らの狭義の A.N 56 例の平均年齢は 17 歳 3 カ月、高原¹²⁾の 18.2 ± 4.6 歳とさらに若年である。また、黒川¹⁰⁾らは A.N 例が 18.6 歳であるのに比べ減食性無月経例は 22.2 ± 3.5 歳で後者が高く、また Knuth¹³⁾は著者とほぼ同様の対象では 22.9 ± 1.5 歳といずれも A.N の年齢に対し体重減少性無月経の年齢がやや高い事が明らかである。これは本症の発症原因が美容を目的とした食事制限による事以上に両者の病因が本質的に異なるものである事を示唆するものと思われる。

つぎに本症の無月経の程度では第 1 度無月経は 20%、第 2 度無月経は 80% と後者が圧倒的に多い事が注目される。体重減少率と無月経の程度の間接的な関係をみると第 1 度無月経例は平均 $-16.6 \pm 4.5\%$ であるのに対し第 2 度無月経例は $-19.8 \pm 8.4\%$ で両者に有意の差はない。この事から体重減少の程度と無月経の程度は必ずしも相関しないといえる。この事は A.N も含めた中村⁹⁾の体重減少性無月経例においても同様の結果である。これは後に述べるように逆に体重の回復が必ずしも月経の再開にむすびつかない例がある事と関連して興味深い。

本症の体重減少の誘因は多くは美容を目的とした食事制限であるが、その他職場、学校でのストレスや受験を契機とした精神的因子に体重減少が加味された例もみられた。これらの症例では精神的因子が除外された後も多くの場合無月経は改善されない事からみると、体重減少と精神的因子のどちらが主体になるかは問題のある所としても精神的因子に加えて体重減少が無月経の直接的な引き金になっているものと考えられる。

つぎに体重減少性無月経の内分泌機能について検討してみた。gonadotropin の基礎値は今回の成績では LH が低値で FSH はほぼ正常範囲であつた。この結果は黒川¹⁰⁾らの減食性無月経や中村⁹⁾らの体重減少性無月経例の成績と一致する。一方定型的 A.N の LH, FSH の基礎値は LH が低値で FSH は正常範囲内とする報告が多い^{13, 14)}。さらに体重減少性無月経と定型的 A.N の LH, FSH を比較した Knuth¹³⁾は単純な体重減少性無月経 weight-loss related amenorrhea の LH は A.N と全く差がなく両者とも低値であり、FSH も同様 A.N と差がなく両者正常範囲であるという。Vigersky¹⁴⁾も体重減少性無月経と同様の simple weight loss amenorrhea の LH は A.N より高値であるが両者正常範囲内で FSH は simple weight loss amenorrhea が A.N より高値であるという。

このように体重減少性無月経と A.N との比較は報告者によつてかならずしも一致していないが、これは一つに A.N の程度の差異によるものと考えられる。森本⁹⁾

は A.N について LH, FSH の基礎値と体重減少の相関の相関を検討した結果 LH, FSH とともに体重の減少の程度と逆相関しているという。

つぎに LH-RH test により本症の下垂体の gonadotropin 分泌予備能を検討した。その結果 LH は低反応型あるいは正常反応型で FSH もほぼ同様の結果であつた。黒川¹⁰⁾の減食性無月経例では LH, FSH とともに半数が LH-RH に対する反応低下の傾向がみられ著者の成績とほぼ一致している。また中村⁹⁾の A.N 6 例を含む体重減少性無月経では LH は著しい反応性の低下、FSH は低下傾向であるという。

一方、A.N に対する LH-RH の反応性については正常とする報告¹⁵⁾や低下するとするもの^{10, 16)}など一致していない。その中で Aono¹⁷⁾は A.N では正常反応ないし過剰反応と低反応例が半々であり、低反応型でも LH-RH の連日投与を行なうと LH-RH に対する反応は正常反応型になるという。この事から衣笠¹⁸⁾は A.N による低反応性は RH の不足による二次的低下としている。以上の事からすると体重減少性無月経と A.N との LH-RH に対する反応性はよく類似しているといえよう。すなわち両者とも無月経の原因は下垂体ではなく間脳視床下部の機能障害と考えられる。

A.N で体重減少率と LH-RH の反応性の関係をみた森本⁹⁾の報告では体重減少率の著明な程 LH, FSH の基礎値は低値でまた、LH-RH に対する反応性も低いという。また逆にい瘦が回復する程 LH-RH に対する LH の反応が良好となるという。

しかし今回著者の対象とした体重減少性無月経例では体重減少の程度と LH, FSH の基礎値ならびに LH-RH に対する反応性の関係は明らかではない。この事は本症が A.N と本質的に異なるものであるか、あるいはい瘦の程度による差異であるか明らかにし得なかつた。

卵巢機能の示標として血中 estradiol を測定した結果 estradiol はきわめて低値で正常月経周期の月経期に相当する値であつた。この事は間脳一下垂体系の機能低下による二次的な卵胞成熟停止による当然の結果と考えられる。

また血中 prolactin は全例正常範囲内であり A.N における Vigersky¹⁴⁾らの結果とも一致するものである。また尿中 17-OHCS, 17-KS も全例正常範囲内である事から本症では副腎皮質機能には著変がみられないものと考えられる。

つぎに体重減少性無月経の治療法について検討する。中村⁹⁾、黒川¹⁰⁾らは本症に対し間脳機能低下による二次的な下垂体機能低下を外来性の LH-RH にて刺激し、間脳機能回復後すみやかな下垂体機能回復に備える方法

を推奨している。一方著者は本症の発症が間脳障害にもとづくものである事から視床下部に作用する clomid の効果を中心に検討した次第である。

1. clomid 療法

clomid に対する反応性について検討した。対象20例全例に clomid 50mg ないし 150mg を投与した。うち直ちに排卵した例は4例のみであった。うち3例はいずれも第1度無月経で、第2度無月経で排卵したものは16例中わずか1例のみであった。本症と同様対象の Knuth¹²⁾ の amenorrhea due to loss of weight 例では15例中排卵を誘発し得た例はないという。一方 A.N に対する clomid の投与効果について衣笠¹⁸⁾ は6例中5例に血中 LH の first peak をみとめるが second peak をみとめ排卵が推定される例は1例のみで他は月経も発来しなかったという。同様の結果は Travaglini¹⁹⁾ による clomid 100mg による方法でも7例中6例が無反応であるという。以上のように体重減少性無月経は A.N とほぼ同様に間脳障害の比較的軽度な一部の第1度無月経例をのぞいて clomid に対する反応性は不良といえる。また clomid 療法の変法として行なつた clomid 2段投与法も clomid に上まわつた治療効果は期待し得ないと思われる。

2. gonadotropin 療法

clomid 単独あるいは clomid variation 法にて排卵しなかつたいずれも第2度無月経の4例に対し HMG-HCG 投与にて排卵誘発を行なつた。全例で排卵し、うち既婚の2例は妊娠に成功した。中村⁹⁾ は A.N を含む体重減少性無月経例に PMS 又は HMG にて排卵誘発を行ない9例中7例が排卵し無月経期間の長期例でも排卵誘発をし得るという。HMG を使用した著者の症例の無月経期間は6, 9, 18カ月、最高36カ月であるが、いずれも HMG 使用にて問題なく排卵にいたっている。また投与した HMG 量は無月経期間とは無関係で、また体重減少を伴わない他の間脳性無月経に対する使用量とほぼ同一である。この事は中村⁹⁾ もいうように本症が長い無月経期間にもかかわらず卵巣の反応性は保たれており適当な gonadotropin 刺激にはいつでも反応するといえる。

3. 体重回復と性機能について

本症の発症原因が体重減少である事はすでにのべたが治療の経過で体重が回復する事は性機能にどのように影響するであろうか。

A.N について森本⁸⁾ は体重の回復増加とともに LH の基礎値が上昇し、また LH-RH に対する反応性が改善し、一時的に過剰反応を示すという。また月経の再来した例では17例中5例が無月経に陥いつた時点の体重か

それをやや上まわつた体重にもどつた時点で月経が再来したという。Knuth¹²⁾ も A.N および体重減少性無月経で月経の回復した例では非回復例にくらべ体重の増加が明らかにみられるという。このように体重の回復は性機能の回復に寄与している事は明らかである。著者の例においても体重の回復を原体重に比較し90%以内に回復した当合を体重回復例とみなすと7例に治療期間中の体重回復をみとめた。

うち自然排卵にいたつた例は2例 (No. 4, 16)、また当初 clomid の無効例が体重回復により clomid にて排卵した例1例 (No. 3)、同様に clomid variation で排卵した例2例 (No. 8, 15) のように体重の回復により明らかに性機能の回復ないし改善がみられた。しかし一方体重が回復したにもかかわらず依然自然排卵しないばかりか clomid にも無反応で HMG 使用にいたる例もあり体重回復が直ちに性機能の改善とはいえない例もみられる。この事は本症の発症および回復が単なる体重変動のみでは説明出来ず、複雑な間脳の機能障害の存在が推定された。

本論文の要旨は第18回日本不妊学会関東地方部会において発表した。

文 献

- 1) 末松弘行, 久保木富房, 青木宏之, 江崎正博, 黒川順夫, 玉井 一: 神経性食欲不振症の臨床像, ホと臨床, 27: 693, 1979.
- 2) 吉植庄平, 加藤達雄, 大嶋大知, 鶴田吉昭, 林良樫, 縄野光正, 賀久秀文, 戸栗栄三, 余村吉一, 石田尚志, 吉澤洋景: 神経性食思不振症の臨床像, ホと臨床, 27: 697, 1979.
- 3) 中村幸雄, 塗 百寛, 上野 裕, 春日義生, 小林徹, 福永友明, 斉 鍾媛, 黒川博厚: 体重減少性無月経, ホと臨床, 27: 747, 1979.
- 4) 昭和45年度厚生省栄養審議会答申より.
- 5) 梶山進: Anorexia Nervosa の臨床精神医学的研究, 精神誌, 61: 2256, 1959.
- 6) 石川清, 岩田由子, 平野源一: Anorexia Nervosa の症状と成因について, 精神誌, 62: 1203, 1960.
- 7) 下坂幸三: 青春期やせ症(神経性無食欲症)の精神医学的研究, 精神誌, 63: 1041, 1961.
- 8) 森本靖彦: 病気の生化学 (XXXI), 神経性食欲不振症, 代謝, 15: 1719, 1978.
- 9) 田中良憲: 減食性無月経症, ホと臨床, 20: 1107, 1972.
- 10) 黒川博厚, 松本茂, 中村幸雄, 飯塚理八, 島袋嘉修, 土屋雅春: 神経性食思不振症と減食性無月経における LH-RH・TRH test と LH RH 賦活療法, ホと臨床, 22: 1139, 1974.
- 11) 高原二郎, 畝木東陽子, 細木秀美, 大藤真: やせ, ACTH・副腎皮質, ホと臨床, 27: 723,

- 1979.
- 12) Knuth, U. A., Hull, M. G., Jacobs, H. S.: Amenorrhoea and loss of weight, *Br. J. Obst. Gynecol.*, 84: 801, 1977.
 - 13) Beumont, P. J. V., George, G. C. W., Pimstone, B. L., and Vinik, A. I.: Body weight and the pituitary response to hypothalamic releasing hormones in patients with anorexia nervosa, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 487, 1976.
 - 14) Vigersky, R. A., Anderson, A. E., Thompson, R. H.: Hypothalamic dysfunction in secondary amenorrhea associated with simple weight loss, *N. Engl. J. Med.*, 297: 1411, 1977.
 - 15) Katz, J. L., Boyar, R. N., Roffwarg, H., Hellman, L., Weiner, H.: LHRH responsiveness in anorexia nervosa; *Psychosom. Med.* 39: 241, 1977.
 - 16) Sherman, B. M., Halmi, K. A., Zamudio, R.: LH and FSH response to gonadotropin-releasing hormone in anorexia nervosa.: Effect of nutritional rehabilitation, *J. Clin. Endocrinol.*, 41: 135, 1975.
 - 17) Aono, T., Minagawa, J., Kinugasa, T., Miyake, A., Kurachi, K.: The diagnostic significance of LH-releasing hormone test in patients with amenorrhea, *Am. J. Obst. Gynecol.*, 119: 740, 1974.
 - 18) 衣笠隆之, 青野敏博, 三宅侃, 南川淳之祐, 谷沢修, 倉智敬一: 神経性食思不振症の間脳下垂体系における病態について, *日産婦誌*, 26: 499, 1974.
 - 19) Travaglini, P., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C., Ambrosi, B., Paracchi, A., Severgnini, A., Spada, A., Faglia, G.: Some aspect of hypothalamic-pituitary function in patients with anorexia nervosa, *Act. Endocrinol.*, 81: 252, 1976.

with simple weight loss were studied clinically and endocrinologically. Results: 1) Causes of weight loss were mainly attributed to self-imposed weight loss with cosmetic desire, to stress and another were uncertain causes.

2) Mean percentage of weight loss ratio was $18.2 \pm 8.0\%$, patients age was 22.6 ± 3.5 years old, 80.0% of them showed the contrast of 2nd grade amenorrhea.

3) These patients showed low serum LH level and normal FSH level. LH-RH test indicated normal pattern or low response pattern. Serum level of estradiol was low and serum level of prolactin was normal. Urinary 17-OHCS and 17-KS level showed normal. These results indicate that amenorrhea related with weight loss was mainly caused by dysfunction of hypothalamus.

4) Therapy: Clomiphene administration effective for 1st grade amenorrhea, on the other hand, this therapy was not effective for 2nd grade amenorrhea. HMG-HCG therapy was used in 4 cases and all cases were succeeded in ovulation.

5) Some of these patients ovulated spontaneously according to weight gain. And other patients, who did not ovulate with clomiphene, responded to clomiphene according to weight gain. However, some of them resisted the clomiphene administration even though they were improved their weight. These results suggested the relationship between the improvement of weight and improvement of the function of hypothalamus-pituitary-ovarian axis depends on individuals.

6) Clinical findings and responsiveness to the therapy suggested that the pathogenesis of amenorrhea caused by weight loss is different with anorexia nervosa.

(受付: 昭和55年8月12日)

The pathogenesis of amenorrhea related with simple weight loss

Koji Kusahara, Ikuyo Yasue, Hajime Sugita,
Masakazu Shinozuka, Shoichi Tokura,
Megumu Hanaoka and Shoji Hachiya

Department of Obstetrics and Gynecology
The Jikei University School of Medicine

The twenty patients with amenorrhea related

排卵誘発についての臨床統計的考察

Clinical and Statistical Studies on Induction of Ovulation

名古屋市立大学医学部産婦人科学教室 (主任：八神喜昭教授)

大 嶋 勉 真 野 哲 郎 万 歳 稔
Tsutomu OSHIMA Tetsuo MANO Minoru MANZAI

生 田 克 夫 奥 村 豊 今 泉 克 英
Katsuo IKUTA Yutaka OKUMURA Katsuhide IMAIZUMI

水 野 金 一 郎
Kinichiro MIZUNO

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

- 1) 昭和52年及び53年の2年間に、挙児希望を主訴として来院し、不妊原因が排卵障害によると推定された46例を対象とし、我々の検査、診療スケジュールに従って、排卵誘発を試みた。
- 2) 46例は、原発性不妊23例、続発性不妊23例で、その内訳は、無排卵周期症4例(8.7%)、第1度無月経34例(73.9%)、第2度無月経8例(17.4%)に分類された。
- 3) 排卵成功例は46例中35例(76.1%)であり、妊娠に至った症例は16例(34.8%)であった。
- 4) 無排卵周期症4例中排卵例4例(100%)、妊娠例0例(0%)、第1度無月経34例中排卵例27例(79.4%)、妊娠例13例(38.2%)、第2度無月経8例中排卵例4例(50%)、妊娠例3例(37.5%)であった。
- 5) 46例中に、多嚢胞卵巣症候群5例、高プロラクチン血症5例が含まれており、これらの症例に若干の検討を加え報告した。

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 16-23, 1981)

I 緒 言

児を希望しているにもかかわらず、妊娠に至らない患者の中には、不妊原因が排卵障害によると推定される者が少なくない。これらの排卵障害が原因となる不妊症患者に対する治療法も、最近では、飛躍的に進歩を遂げているにもかかわらず、尚その成績には限度がある。我々は従来挙児を希望する排卵障害患者に対して、一定の方式による系統的な治療を試みているので、現在迄の結果について報告する。

II 治療対象

治療対象は挙児を希望して、昭和52年及び53年の2年

間に、名古屋市立大学医学部付属病院産婦人科を受診し、子宮卵管造影術、子宮内膜検査、精液検査などの routine の不妊症検査で、異常が認められなく、かつ6カ月以上に亘る基礎体温の測定により、不妊原因が排卵障害によると推定された46例である。但し、46例中に原発性無月経患者は含まれていない。この46例の内訳は、原発性不妊23例、続発性不妊23例であり、初診時年齢分布は図1で示すごとく、原発性不妊では24歳と27歳にピークがあり、平均年齢26.9歳、一方続発性不妊では、原発性不妊で見られるようなピークは認められないが、初診時での平均年齢28.2歳とやや高い傾向を示した。初診時までの不妊期間分布は、図2で示すごとく、原発性不妊では1年以上2年未満、3年以上4年未満にピークを

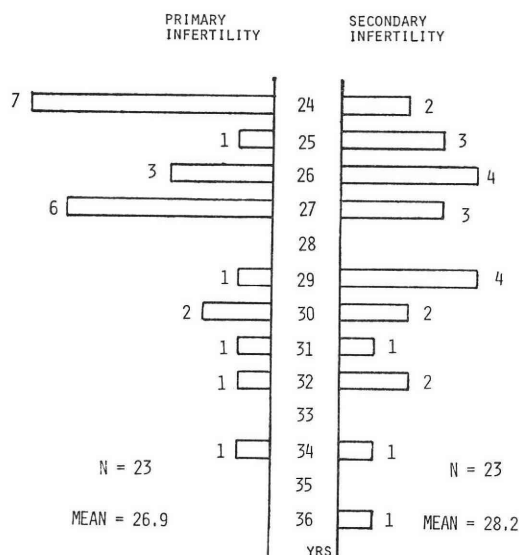


図 1 Age distribution of patients on first visit

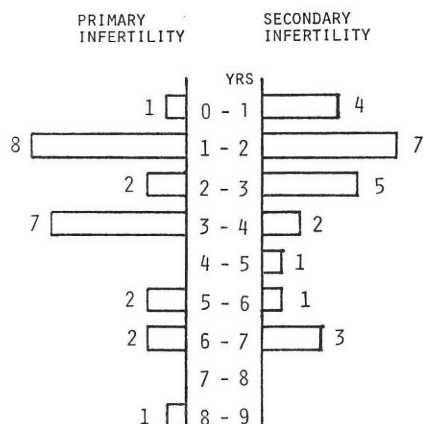


図 2 Infertile periods on first visit of primary and secondary infertility

認めたが、続発性不妊では、3年未満が16例と約70%を占め、原発性不妊患者に比較し、早期に受診する傾向があると思われる。更に、これらの46例は、排卵障害の程度により、無排卵周期症4例(8.7%)、第1度無月経34例(73.9%)、第2度無月経8例(17.4%)に分類された。

III 治療方法

排卵障害患者に対しては、図3のスケジュールに従って、検索を行うとともに、その分類に従って排卵誘発治療を行った。即ち無排卵周期症及び第1度無月経患者には、まず、clomiphene citrate 50 mg/day 5日間投与より開始し、30日間の経過観察後、排卵無き場合には

100mg/day、次いで150mg/dayと同様な投与方法にて増量していく。尚150mg投与時には1カ月間、可及的連続的に血中 estradiol, progesterone を測定し、以後の治療の参考とする。そして clomiphene citrate にて排卵しない場合には、LH-RH テストを行う。一方第2度無月経患者には、甲状腺、副腎皮質などの性機能以外の内分泌学的検査を施行し、異常無き場合には、LH-RH テストを行う。尚 LH-RH テストの際には、全ての患者に対し routine に血中 Prolactin (以下 PRL と略す) 定量も施行する。LH-RH テストの結果により、図3のごとく、4群に分類した後、治療を行うが、HMG-HCG 療法では、HMG 150 IU/day を連日投与し、その間、頸管粘液は毎周期、血中 estradiol, progesterone は少なくとも1周期測定し、治療効果を確認する。又 HCG への切り換え時期は、頸管粘液量が0.4ml以上、シダ状結晶(卅)以上を目安とし、HCG 5000IU/day 3日間連続投与を原則とする。排卵不成功例には、更に HMG 225 IU/day まで増量する。又、最近高 PRL 血症と排卵障害との関係が注目されてきている為、まず初診時において、乳汁漏出の有無を確認するとともに、乳汁漏出を認めない患者についても、LH-RH テスト時に、同時に血中 PRL の測定を行い、血中 PRL 30 ng/ml 以上で、かつ pituitary adenoma を否定できる症例には、bromocriptin、或いはその類似薬剤である hyd ergin による治療を行い、その投与量は bromocriptin 7.5 mg/day とし、血中 PRL 低下まで連日投与するのを原則とした。

IV 治療成績

a) 排卵及び妊娠成績

46例の治療による排卵及び妊娠率を一括すれば図4に示すごとくである。即ち46例のうち排卵に成功したものは35例(76.1%)であり、その内訳は、無排卵周期症4例中4例(100%)、第1度無月経34例中27例(79.4%)、第2度無月経8例中4例(50%)であった。妊娠成功率は46例中16例(34.8%)であり、その内訳は、無排卵周期症では1例もなく、第1度無月経で34例中13例(38.2%)、第2度無月経で8例中3例(37.5%)であった。尚排卵の判定には、基礎体温曲線、頸管粘液の性状の他、一部の症例については血中 Progesterone の測定を行った。

b) 排卵成功例とその治療方法

排卵成功例の治療方法を、症例別に検討してみると、表1で示すごとく無排卵周期症では、clomiphene citrate 単独投与にて全例排卵を認め、第1度無月経では clomiphene citrate 単独投与で19例、clomiphene

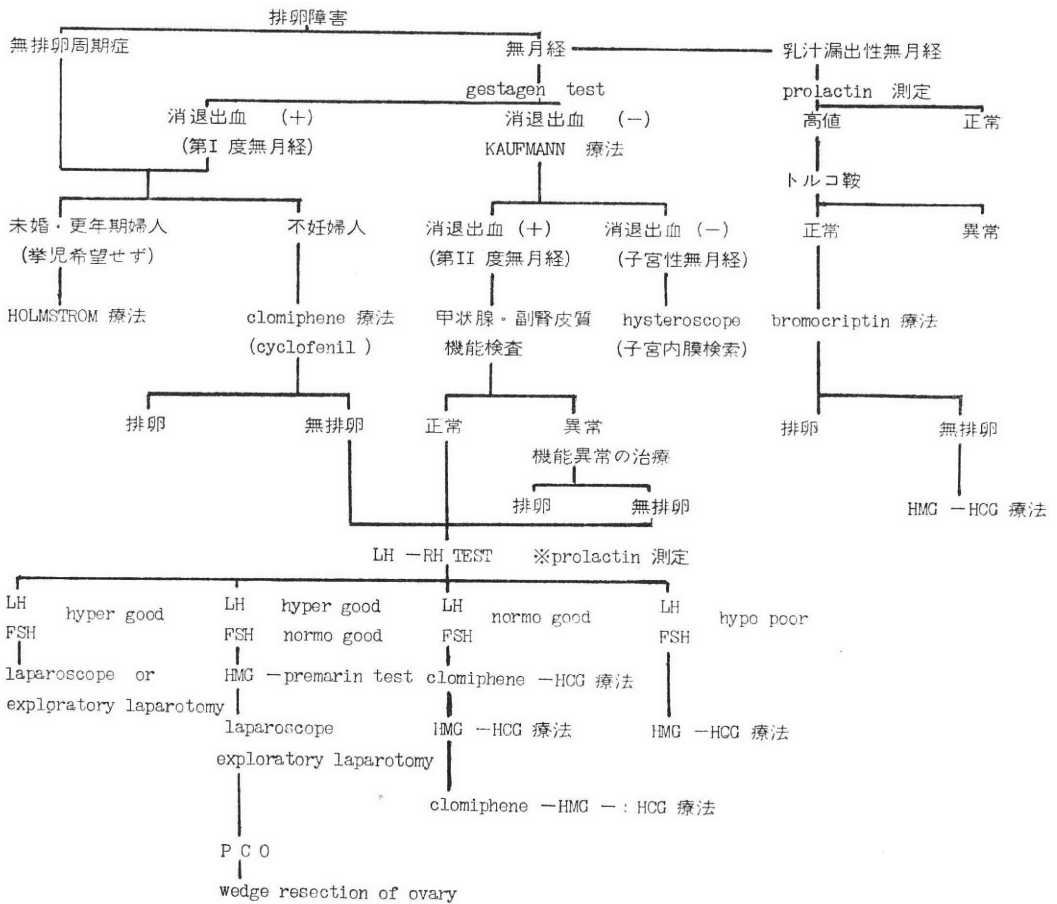


図 3 Schedule of the therapy for ovulatory failure

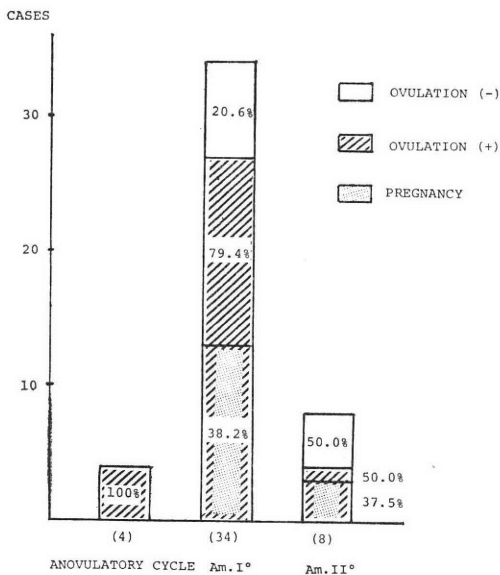


図 4 Successful rate of ovulation and pregnancy by hormone therapy

citrate+HCG (5000 IU/day 3日間連続投与)療法で4例, HMG-HCG療法で2例, HMG-Premarin療法で1例, bromocriptin投与で1例の排卵例を認めた. 第2度無月経では, HMG-HCG療法で2例, hydergin投与で1例, bromocriptin投与で1例の排卵を認めた.

c) 各種排卵誘発剤の総投与周期数に対する排卵率

次に2年間における各種排卵誘発剤の総投与周期数に対する排卵率を検討した. 無排卵周期症では, 表2のごとく clomiphene citrate 50 mg/day で86.7%, 100 mg/day で60.0%, 全体として76.0%の排卵率を示した. 第1度無月経では, 表3のごとく clomiphene citrate 50 mg/day で63.7%, 100 mg/day で48.2%, 150mg/day で44.0%, 全体としての排卵率は56.3%であった. clomiphene citrate+HCG療法では, 64.3%, cyclofenil 600 mg/day 1週間投与では, 投与周期数が少なかったが, 単独投与では25%, HCG併用にて100%の排卵率を示し, HMG 150 IU/day+HCG療法では, 41.2%の排卵率を示した. 第2度無月経では, 表4のごとく, HMG-HCG療法において, HMG 75 IU/

表 1 Successful cases following treatment

1) Anovulatory cycle

	Ovulation+	Pregnancy
Clomiphene	4(1)	0

2) Amenorrhea I°

	Ovulation+	Pregnancy
Clomiphene	19(7)	9(2)
Clomiphene+HCG	4(2)	2(1)
HMG+HCG	2	2
HMG+Premarin	1	0
Bromocriptin	1	0

3) Amenorrhea II°

	Ovulation+	Pregnancy
HMG+HCG	2	2
Hydargin	1	1
Bromocriptin	1	0

() including AIH

妊娠例は前述のごとく、第1度無月経で13例、第2度無月経で3例、計16例であった。

第1度無月経では表5で示すごとく、clomiphene citrate 単独で7例、clomiphene citrate+AIH で2例、clomiphene citrate+HCG で1例、clomiphene citrate+AIH+HCG で1例、HMG 150IU/day+HCG で2例を認めた。そのうち10例は正期産、1例は36週にて早産であったが、ともに生児を得ており、児には異常を認めなかった。尚自然流産1例、転帰不明1例があった。第2度無月経では、表6で示すごとく HMG 225 IU/day+HCG で2例妊娠し、1例は正期産にて分娩し、1例は妊娠5カ月で胎内死亡した。尚 hydargin 投与にても1例妊娠し、正期産にて生児を得た。児には異常を認めなかった。

e) 多嚢胞卵巣症候群症例について

1935年 Stein と Leventhal¹⁾ が両側卵巣の多嚢胞性変化に付随する無月経を報告して以来 Stein-Leventhal 症候群は広く知られている。しかし本邦では、Stein らの言う多毛、高度の肥満は少ないことから、多嚢胞卵巣症候群（以下 PCO と略す）という語が、よく用いら

表 2 Rate of ovulation in treated cycles on patients with anovulatory cycle

	Treated cycles	Ovulatory cycle	Rate of ovulation
Clomiphene (50mg/day)	15	13	86.7%
Clomiphene (150mg/day)	10	6	60.0%
Total	25	19	76.0%

表 3 Rate of ovulation in treated cycles on patients with amenorrhea I°

	Treated cycles	Ovulatory cycles	Rate of ovulation
Clomiphene 50mg/day	102	65	63.7%
100mg/day	56	27	48.2%
150mg/day	25	11	44.0%
Total	183	103	56.3%
Clomiphene+HCG	28	18	64.3%
Cyclofenil(600mg/day)	4	1	25.0%
Cyclofenil(600mg/day)+HCG	2	2	100.0%
HMG(150IU/day)+HCG	17	7	41.2%
HMG(225IU/day)+HCG	1	0	0.0%
Total	235	131	55.8%

day で0%, 150IU/day で57.1%, 225IU/day で71.4%, 全体として52.0%の排卵率を示した。

d) 妊娠成功例とその治療方法及び妊娠の予後

れている。今回の対象中にも肉眼的、組織学的に、PCO と確診し得た症例が5例含まれていた。しかしこれらの5例には Stein-Leventhal 症候群でいう多毛、肥満な

表 4 Rate of ovulation in treated cycles on patients with amenorrhea II

	Treated cycles	Ovulatory cycle	Rate of ovulation
HMG+HCG			
75 IU/day	4	0	0.0%
150 IU/day	14	8	57.1%
225 IU/day	7	5	71.4%
Total	25	13	52.0%
Clomiphene+HCG			
50 mg/day	1	0	0.0%
100 mg/day	1	0	0.0%
150 mg/day	1	0	0.0%
Total	3	0	0.0%

表 5 Outcome of pregnancy following induced ovulation in amenorrhea I

Mode of therapy	No. of pregnancy	Term delivery	Premature delivery	Spon. abortion	Fetal death	Unknown
Clomiphene	7	4	1(36W)	1(8W)		1
Clomiphene+AIH	2	2				
Clomiphene+HCG	1	1				
Clomiphene+AIH+HCG	1	1				
HMG+HCG	2	2				
Total	13	10	1(36W)	1(8W)		1

表 6 Outcome of pregnancies following induced ovulation in amenorrhea II

Mode of therapy	No. of pregnancy	Term delivery	Premature delivery	Spontaneous abortion	Fetal death
HMG (225IU) +HCG	2	1			1(5M)
Hydargin	1	1			

どの症状は認めなかった。表7で示すように5例は全て第1度無月経であり、clomiphene citrate に反応せず、LH-RH テストにおいて LH, hyper-good, FSH normo-good の反応パターンを示すことが、特徴的であった。治療として全例卵巣楔状切除術を施行したが、Case 1では術後も自然排卵無き為、clomiphene citrate を投与するも排卵を認めず、HMG 150 IU/day+HCG 療法にて排卵を認めた。Case 2では、Case 1と同様な経過を辿ったが、転居にて follow できなかった。Case 3, 4, 5では、術後自然排卵を認めたが、Case 4, 5では、その後無排卵となつたため HMG 150 IU/day+HCG 療法の結果、排卵妊娠し、ともに正期産にて生児を得た。

f) 無月経を伴ったプロラクチン血症

30 ng/ml 以上の高 PRL 血症を伴った排卵障害例は

5例認めた。表8に示すごとく、全例に galactorrhea を認め、血中 PRL 値は76~520ng/ml の範囲にあり、高値を示していた。Case 2以外は第2度無月経であった。LH-RH テストにおいて、Case 1, 5は hypo-poor, Case 2, 3, 4は normo-good の反応パターンを示した。これらの5例は全て脳外科的検索の結果、pituitary adenoma が否定された為、薬物療法を行った。Case 1は治療前、血中 PRL 値が92.0ng/ml であったが、hydargin 2 mg/day の投与にて排卵し、同周期に妊娠に至り正期産にて生児を得た。児には特に異常を認めなかった。Case 2は治療前血中 PRL 値520ng/ml, 340ng/ml とかなり高い値を示し、bromocriptin にて治療を開始した所、血中 PRL 値は128 ng/ml, 151 ng/ml と低下したが、尚現在も高値を示しており投薬を続けている。Case 3は治療前血中 PRL 値76ng/ml であ

表 7 Cases of polycystic ovary

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Amenorrhea	I °	I °	I °	I °	I °
Examination					
Thyroid	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Adrenal Cortex	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
LH-RH Test	LH Hyper-good	LH Hyper-good	LH Hyper-good	LH Hyper-good	LH Hyper-good
	FSH Normo-good	FSH Normo-good	FSH Normo-good	FSH Normo-Good	FSH Normo-Good
Treatment	Wedge resection Clomiphene +HCG HMG+HCG	Wedge resection Clomiphene	Wedge resection	Wedge resection Clomiphene HMG+HCG	Wedge resection Clomiphene HMG+HCG
Ovulation	(+)	?	(+)	(+)	(+)
Pregnancy	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
Outcome	(-)	(-)	(-)	Term delivery	Term delivery

表 8 Cases of hyperprolactinemia

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Amenorrhea Grade	II	I	II	II	II
Examination					
Prolactin	Hyper	Hyper	Hyper	Hyper	Hyper
Thyroid	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Adrenalcortex	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
LH-RH Test	Hypo-poor	Normo-good	Normo-good	Normo-good	Hypo-good
Treatment	Hydergin	Bromocriptin (Under treat.)	Bromocriptin	Bromocriptin (Under treat.)	Bromocriptin (Under treat.)
Ovulation	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
Pregnancy	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Outcome	Term Delivery	—	—	—	—

り, bromocriptin にて治療するも73ng/ml を示し経過観察中である。Case 4は治療前血中 PRL 値210 ng/ml, 138ng/ml と高値であつたが, bromocriptin にて治療を開始した所, 2 カ月後に排卵を認め, 血中 PRL 値も11 ng/ml と正常値を示した。一時休薬した所, 再び139ng/ml と高値を示し, 現在再投薬中である。Case 5は治療前血中 PRL 値205ng/ml で, bromocriptin 治療開始後2 カ月で106ng/ml と低下してきているが, 尚現在投薬中である。

V 考 案

不妊症は不妊期間が2年, 或いは3年以上と定義されている。しかし児を得たいという願望は切実なものであり, 不妊症に対する routine の検査にて, 不妊原因が判明したら可及的速やかに, それに対する治療を開始

することが必要である。近年 clomiphene citrate, cyclofenil, HMG 等の排卵誘発剤の登場により, 排卵障害者に対する治療は, 飛躍的に進歩したにもかかわらず, 排卵, 妊娠に至らない症例も少なくない。排卵は間脳, 下垂体, 卵巣系が正常に働く場合におこる現象であり, これらの何れの部位にでも異常があれば, 排卵障害はおこりうる。又他の内分泌系, 自律神経系, 大脳皮質の影響も忘れてはならない。排卵障害については, その程度, 障害部位を究明する為に, 元来 Kupperman 方式²⁾が提唱されてきたが, 近年 RI により各種ホルモンの微量測定が可能になったことや, 検査技術の進歩により, 種々の方式³⁻⁵⁾が提唱されている。当教室では, 高 PRL 血症による排卵障害をチェックする為に, 従来の方式に改変を加え, 図3に示すごとくスケジュールにて, 検索, 治療を進めている。排卵障害者の内訳は, 無排卵

周期症 4 例 (8.7%), 第 1 度無月経 34 例 (73.9%), 第 2 度無月経 8 例 (17.4%) に分類されたが, 諸家の報告と比較してみると, (一部は著者が文献より計算した) 己斐⁶⁾は無排卵周期症 41.5%, 第 1 度無月経 52.9%, 第 2 度無月経 6.5%, 伊藤⁷⁾は無排卵周期症 44.2%, 第 1 度無月経 26.7%, 第 2 度無月経 26.7%, PCO 2.3% と報告しており, 我々の教室では, 第 1 度無月経に属するものがやや多いようである。無排卵周期症は 4 例で, 排卵率 100%, 妊娠率 0% であったが, 症例数が少なく治療期間も 1 年未満であった為, 諸家の成績と比較するのは困難と思われる。第 1 度無月経の排卵例は 34 例中 27 例 (79.4%) であったが, 27 例中 19 例 (55.9%) は clomiphene citrate 単独治療によるものであった。又 clomiphene citrate 総投与周期数に対する排卵率は 56.3% であった。clomiphene citrate について, 諸家の成績と比較してみると, 小林⁸⁾らは症例別排卵率 69.3%, 総投与周期数に対する排卵率は 49.6%, 己斐⁶⁾は, 69.8%, 53.5%, 当教室の野口⁹⁾らは 81.2%, 54.0% を報告している。今回の我々の成績での症例別排卵率が低い原因の一つとして, 比較的早期に HCG 併用に踏み切った事も考えられよう。第 1 度無月経の妊娠例は, 13 例 (38.2%) であったが, 伊東⁷⁾らは 17.4%, 小林⁸⁾らは 16.8% (clomiphene citrate のみによる) と報告している。第 2 度無月経は症例数 8 例であったが, 高 PRL 血症を伴った症例が 4 例 (50%) もみられた。このことは今後排卵障害者の検索, 治療にあたる際, 高 PRL 血症に留意しなければならないことを示唆していると思われる。排卵例は 4 例 (50%), 妊娠例は 3 例 (37.5%) であった。全体として, 排卵障害患者 46 例中妊娠例は 16 例 (34.8%) であった。統計処理については不妊期間や, 症例数, 分類方法に多少違いはあると思われるが, 排卵障害者の妊娠率は藤村¹⁰⁾らは 41.5%, 東出¹¹⁾らは 43.4%, 伊東⁷⁾らは 23.3% と報告しているのと比較して, 大差は無かった。妊娠の予後については, 妊娠例 16 例中, 正期産 12 例, 早産 (36W) 1 例, 自然流産 1 例, 胎内死亡 (5 カ月) 1 例, 転帰不明 1 例であった。又多胎は認めなかった。PCO については, その成因, 病態生理, 診断基準, 治療法等については, 種々の意見が述べられている¹²⁻¹⁵⁾。当教室では, 頸管粘液の増量 (0.2ml 以上) 及びシダ状結晶形成(卅)を認めるにもかかわらず, clomiphene citrate (+HCG) にて排卵誘発無効, かつ LH-RH テストにて, LH, hyper-good, FSH, normo-good のパターンを示す症例に, Laparoscope を施行し, PCO が確認されれば, 手術療法 (卵巣楔状切除術) に踏み切ることにしている。術後は早期に妊娠を図るように留意し, 自然排卵を認めない場合に

は, clomiphene citrate, HMG 等の薬剤療法の併用も積極的に進めていく事が, 良いと考えている。高 PRL 血症に対しては, 内分泌疾患 (特に甲状腺機能低下症) の有無, 性ステロイドホルモン, 向精神薬, sulpiride 等の各種薬剤の服用の有無をチェックし, 更に脳外科的検索にて異常無き事を確認し, bromocriptin の投与を開始する。しかし PRL 産生下垂体腺腫は初期段階では, 見逃しやすく, 定期的な脳外科的検査の実施を忘れてはならない。現在高 PRL 血症に関しては解明されていない点も多く, これからの研究が待たれているのが現状と言えよう^{16,17)}。

<む す び>

以上, 症例別に検査スケジュールに従って治療を行った結果の排卵誘発成績について述べたが, 未だ必ずしも満足出来る状態ではなく, 今後更に各症例についての詳細な分析が必要であると思われる, 検討を加えつつある。

文 献

- 1) Stein, I. F. and Leventhal, M. L.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am. J. Obstet. Gynec., 29: 181, 1935.
- 2) Kupperman, H. S. and Lefkovich, S. C.: Progesterone in problems of sterility. Fertil. Steril. 8: 131, 1957.
- 3) 青野敏博, 南川淳之祐, 倉智敬一: 無排卵とその治療方針, 産婦治療, 38: 29, 1979.
- 4) 片山和明, 福田操男, 東條伸平: 臨床検査法の選択, 産婦産, 33: 519, 1979.
- 5) 斉藤幹, 東恭彦: 排卵誘発剤について, 産婦の世界, 29: 1321, 1977.
- 6) 己斐秀豊: 内分泌, 産婦の世界, 30: 919, 1978.
- 7) 伊東武久, 宮内文久, 木戸雄一, 右田満明, 福田栄: 最近 2 年間の当科不妊症クリニックの現況, 日不妊誌, 21: 188, 1976.
- 8) 小林俊文, 田中秀美: clomiphene 療法と妊娠, 産婦の世界, 29: 1333, 1977.
- 9) 野口昌良, 高木孝, 花田征治, 中北武男, 近藤東洋夫, 中根茂雄, 森川満夫, 伊藤祐正, 中西正美, 八神喜昭: クロミヘンサイトレート (クロミッド) による排卵誘発効果, 日不妊誌, 16, 183, 1971.
- 10) 藤村健次, 相良祐輔, 野上一郎, 秋本暁久, 関場香: 当教室における不妊外来統計, 日不妊誌, 24: 74, 1979.
- 11) 東出香二, 下須賀洋一, 万羽進, 成田収: 最近の当教室における不妊外来統計, 日不妊誌, 22: 208, 1977.
- 12) Evans, T. N. and Riley, G. M.: Polycystic ovarian disease (Stein-Leventhal Syndrome) Obst. Gynec. 12: 168, 1958.

- 13) 飯塚理八, 中村幸雄, 清水謙一, 川村尚道 :
PCO (多嚢胞卵巣症候群) の術前診断—LH-RH
Test を用いた Criteria による—, 産婦治療,
30 : 351, 1975.
- 14) 青野敏博, 宮崎正敏, 三宅侃, 衣笠隆之, 倉智
敬一 : 多嚢胞卵巣症候群の病態生理と治療, 臨
婦産, 30 : 393, 1976.
- 15) 楠田雅彦 : 多嚢胞卵巣と不妊症, 産婦治療, 38 :
35, 1979.
- 16) 青野敏博, 塩路武徳, 倉智敬一 : 高プロラクチ
ン血症と性機能, ホと臨床, 26 : 1021, 1978.
- 17) 水口弘司, 真田洋一 : 乳汁漏出症, ホと臨床,
27 : 436, 1979.

Clinical and statistical studies on induction of ovulation

**Tsutomu Oshima, Tetsuo Mano,
Minoru Manzai, Katsuo Ikuta,
Yutaka Okumura, Katsuhide Imaizumi,
and Kinichiro Mizuno.**

Dept. of Obstet. & Gynec. Nagoya City
Univ. Medical School

(Director : Prof. Yoshiaki Yagami)

- 1) We examined 46 infertile patients with

ovulation failure who first visited our clinic
between January 1977 and December 1978. Ind-
uction of ovulation was proceeded according to
the program of our clinic.

2) Primary infertility constituted 23 of the
cases (50.0%), while secondary infertility made
up to the remaining 23 cases (50.0%). They
were classified into anovulatory cycle (4 cases,
8.7%), amenorrhea I (34 cases, 73.9 %) and
amenorrhea II (8 cases, 17.4%).

3) After treatment of them, the successful
cases of induced ovulation were 35 (76.1%), 16
patients (34.8%) succeeded in pregnancy.

4) Four cases of anovulatory cycles resulted
in ovulation, but failed to become pregnant.
In 34 cases of amenorrhea I, 27 cases (79.4 %)
resulted in ovulation and 13 cases (34.8 %) be-
came pregnant. In 8 cases of amenorrhea II, 4
cases (50.0%) resulted in ovulation and 3 cases
(37.5%) became pregnant.

5) There were 5 cases of polycystic ovary
syndrome (P.C.O.), and 5 cases of hyperprolac-
tinemia in these patients. These cases were
also examined.

(受付 : 昭和55年8月14日)

EFFECTS OF HYPERPROLACTINEMIA ON THE SEXUAL ORGAN WEIGHTS AND SERUM HORMONE LEVELS OF RATS

Nobuaki FURUHASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University
School of Medicine, Seiryomachi-1-ban-1-go, Sendai 980

Victor, S. FANG

Department of Medicine, University of Chicago

Abstract: Pituitary tumor originating from clonal strain of GH₃ cells produced prolactin. After this tumor were transplanted to Wister-Furth inbred rats, both male and female rats were promoted body growth and enlarged most viscera and genital atrophy. GH₃ tumor bearing male and female rats had strikingly higher levels of circulating prolactin. GH₃ tumor bearing male rats had extremely low levels of testosterone. There were significant negative correlations between serum prolactin levels and sexual organ weights in both male and female rats.

These data strongly suggest that hyperprolactinemia derived from tumor source was responsible for the primary hypogonadism in male and female rats.

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 24-29, 1981)

Introduction

Transplantable mammo-somatotropic tumors (MtT) stimulated mammary glands, promoted body growth and caused enlargement of most viscera in host female rats. These pathological changes had been attributed to the excessive production of pituitary hormones alone or in combination¹⁾. Male rats bearing a specific type of mammotropic pituitary tumor, MtT-F₄, showed marked decrease in testicular weight²⁾. The hypogonadism caused by this tumor could be reversed following surgical removal of the tumor²⁾. Fang et al.³⁾ and Perotti & Fang⁴⁾ also reported that they had observed hypogonadism in male rats bearing MtT tumor.

In this study, we examined the hormonal profiles which might underlie the physiological changes of the gonad and accessory sexual glands observed in the affected animals.

GH₃ is a clonal strain of tumor cell which originated from MtT-W₅⁵⁾. In serial subcultures, GH₃ cells maintained production of

growth hormone (GH) and prolactin (PRL)⁶⁾. The results of our investigations using GH₃ tumor strongly suggest that the excessive prolactin of tumor origin was responsible for the observed hypogonadism in the affected male and female rats.

Materials and Methods

GH₃ cells and tumor

GH₃ cells are a clonal strain of epithelial cells derived from a transplantable pituitary tumor, MtT/w₅²⁾. In serial subcultures GH₃ cells maintained production of GH and PRL. For this study, GH₃ tumors have been propagated in female rats for 2 generations and they maintained PRL production in host animals.

Animal procedures

Seven-week-old Wister-Furth inbred rats, male and female, were purchased from Microbiological Associate, Inc., Bethesda, Md. They were fed purina rat chow and tap water *ad libitum* and were housed in plastic cages (4-6 rats per cage) in an air-conditioned

room with alternate 12-h light and dark cycles. After a 2-week period of quarantine and acclimatization, all rats received a transplantation of tumor grafts, except for those rats kept as untransplanted control. For transplantation fragments of tumor tissue from a donor rat were removed under sterile condition and minced finely into medium 199 (purchased from Grand Island Biological Co., New York). A volume of 0.5 ml tissue suspension was injected sc into the back of the neck. The developing tumors became palpable 4 weeks after transplantation. Eight weeks after transplantation, some rats were operated on to remove the tumors completely. Ten weeks after transplantation all rats including the control and tumor-removed animals were sacrificed by exsanguination through heart puncture under light anesthesia. Their livers, kidneys, spleens, adrenal glands and sexual organs (♂ : testes, seminal vesicles, prostatas and epididimises, ♀ : ovaries and uteri) were extirpated and weighed. The blood samples were left to clot at room temperature and the sera were separated and frozen at -20°C until assayed for hormones.

Assay for serum hormones

Serum levels of GH, PRL, LH and FSH were determined by double antibody radio-

immunoassay technique, serum levels of corticosterone were measured by a CPBA method, and serum levels of estrogen (expressed as 17β -estradiol) and testosterone were measured by radioimmunoassay; the details of these measurements have been described previously³⁾. Each individual hormone was determined for all serum samples in one assay. The intra-assay variations for radioimmunoassays and for CPBAs were less than 5% and 2%, respectively.

Statistical analysis

All data groups are given in mean $\pm$ S. D. The difference between the two groups was subject to unpaired Student's *t*-test for significance. The relationship among different variables were subjects to linear or multi-variant regression analysis for correlation coefficients(*r*) or for statistical significance.

Results

The body and organ weights of the control, GH₃ tumor-removed and GH₃ tumor-bearing rats at the time of sacrifice are presented in Table 1. Only in female tumor-bearing rats, body weight was significantly heavier than the controls and tumor-removed rats. The difference in body weight was in excess of the tumor weight. In the male groups, there

Table 1 Body and organ weights of control, GH₃ tumor-removed rats and GH₃ tumor-bearing rats.^a

Group	Body (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Adrenal (g)	Sexual (g)	organs ^b		
							(1)	(2)	(3)
Male							(4)		
control (4) ^c	308.0 (16.4)	8.3 (0.4)	1.991 (0.045)	0.582 (0.07)	0.014 (0.004)	2.719 (0.615)	1.431 (0.204)	0.521 (0.1)	4.325 (0.9)
tumor-removed (4)	312.5 (22.7)	10.0** (0.9)	2.280 (0.079)	0.494 (0.122)	0.055* (0.015)	1.890* (0.231)	1.158 (0.163)	0.474 (0.055)	4.013 (0.509)
tumor-bearing (15)	377.5 (75.9)	17.9** (7.0)	2.742 (0.783)	0.955* (0.258)	0.078* (0.051)	1.723* (0.65)	0.839* (0.371)	0.412* (0.026)	4.617 (0.743)
Female						(5)	(6)		
control	239.4 (46.3)	7.4 (0.9)	1.508 (0.177)	0.469 (0.041)	0.046 (0.013)	0.633 (0.120)	0.228 (0.056)		
tumor-removed (3)	305.7 (32.1)	11.8* (1.3)	2.259 (0.218)	0.691** (0.218)	0.078* (0.018)	0.718 (0.089)	0.259 (0.039)		
tumor-bearing (7)	353.7** (29.0)	22.2 (2.9)	2.876** (0.371)	2.325* (1.244)	0.135* (0.078)	0.310** (0.131)	0.158* (0.016)		

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, + $p < 0.005$ and ** $p < 0.001$, as compared to their respective control groups.

^a Results are given in means (SD). ^b sexual organs: (1) testes, (2) seminal vesicles, (3) prostata, (4) epididymides and pads, (5) uterus and (6) ovaries. ^c Number of rats.

was no significant difference in body weight between the control, the tumor-removed rats and the tumor-bearing rats. Without exception, the tumor-removed and the tumor-bearing rats had significantly larger livers, spleens and adrenal glands than those of the control rats.

The most interesting finding in GH₃ tumor-bearing male rats as their testicular involution and the severe atrophy of seminal vesicles and prostata. The diminished testicular weight in GH₃ tumor-bearing rats was not only due to a failure of growth but also to an involutional change, since the testicular weight of a 9-week-old rat is at least 1.6 gr. In GH₃ tumor-bearing female rats, their ovarian weights and uterine

weights were significantly diminished. It was obvious that GH₃ tumor effect on the regressive alternations of gonad and sexual glands in male and female rats.

Rats bearing the GH₃ tumor had extremely high serum levels of PRL and GH. Tumor-removed rats had slightly higher PRL and GH levels than control groups, but the differences was non-significant.

Non-significant differences were seen in the LH and FSH levels of the different groups (Table 2).

The steroid hormone levels of the 6 different groups are listed in Table 3. Although no significant differences of estrogen (expressed as 17 β -estradiol) levels were observed among the 3 female groups, there

Table 2 Serum levels of pituitary hormones in 6 different groups of rats.

Group	No.	Serum concentrations (ng/ml) ²⁾			
		PRL	GH	LH	FSH
Male					
control	4	6.9±0.5	7.4±0.2	3.9±0.9	3.2±1.4
GH ₃ removed	4	22.5±14.7	10.5±5.2	5.6±1.0	5.4±0.9
GH ₃ tumor bearing	15	45.0±14.4 ³⁾	1188.3±307.3 ⁴⁾	2.2±0.5	4.8±0.6
Female					
control	5	18.6±7.5	2.1±1.0	3.9±0.8	3.2±0.4
GH ₃ removed	3	10.0±7.3	28.2±15.8	2.3±1.3	2.6±1.0
GH ₃ bearing	7	112.3±52.7 ⁴⁾	2248.6±463.5 ⁴⁾	2.0±0.5	3.5±0.6

1) Results are given in means $\pm$ SE.

2) GH and PRL are expressed as NIH rat GH and PRL reference preparations, LH and FSH are expressed as NIH LH-1 and FSH-1 respectively.

3) $p < 0.05$ and 4) $p < 0.001$ as compared to their respective control groups.

Table 3 Serum levels of steroid hormones in 6 different groups of rats.

Group	No.	Serum concentrations		
		Estrogens (pg/ml)	Testosterone (pg/ml)	Corticosterone (pg/ml)
Male				
control	4	38.0±4.0	1380±120	7.4±2.3
GH ₃ removed	4	36.0±10.5	2325±968.5	13.0±2.4
GH ₃ bearing	15	34.4±3.4	773.2±109.3 ²⁾	22.6±4.3
Female				
control	5	53.2±15.7	166±45.1	29.8±8.5
GH ₃ removed	3	64.0±11.6	256±72.8	19.9±11.3
GH ₃ bearing	7	27.0±0.4	129.3±6.1	15.9±2.0

1) Results are given in means $\pm$ SE.

2) $p < 0.05$ is as compared with control group.

Table 4 Correlation coefficients (r) between serum PRL levels and organ weights.

	male organs			female organs	
	testes	prostata	seminal vesicula	uterus	ovaries
Number	23	23	23	15	15
Correlation coefficients (r)	-0.6291	-0.5301	-0.5496	-0.5984	-0.7073
p-value	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.05	P<0.01

were individual variations in control female and GH₃ tumor-removed female. The tumor-bearing rats were higher than those of the male rats. On the other hand, the female control rats had slightly higher corticosterone levels than the other female rats. A difference between corticosterone in male control and female control was non-significant.

In tumor-bearing male rats, the serum testosterone levels decreased significantly compared with the male control ($p<0.05$). Tumor-removed male rats had slightly higher serum testosterone levels. There is a large dispersion of testosterone levels in tumor-removed male rats. It may be due to the tumor-removed operation or the effect of GH₃ tumor, because in some rats, even after operation, we found the testosterone levels were still low. There were no significant differences among the female rats.

There were significant negative correlations between serum prolactin levels and several sexual organ weights of the male and female rats, respectively (Table 4).

Discussion

We have transplanted pituitary tumors which originated from substrain of GH₃ cells to male and female rats and found that the male and female rats were promoted in weight gain and caused enlargement of livers, kidneys, spleens and adrenal glands and caused to retradation in their sexual organ weights. This finding confirmed our previous report³⁾ and Wilson's report²⁾.

The hypogonadism caused by MtT-F₄ tumor could be reversed less 5 days following surgical removal of the tumor²⁾. In our experiment, tumor-removed male rats could be reversed serum testosterone levels but did not reverse their testicular weights. This

discrepancy probably due to the different character of the tumors or the different length of hyperprolactinemia status. In our experiment, we sacrificed the GH₃ tumor-bearing rat after 2 weeks of surgical removal of the tumor.

As shown in Table 2, tumor-removed rats had slightly higher PRL and GH levels than the control. When the rats were sacrificed, we reconfirmed by the naked eye that the GH₃ tumor had been removed completely. However, a possibility still remains that some GH₃ cells are left in the surrounding tissue. Other possibilities for the lightly high levels may be due to individual variations and the time length required for the reduction of PRL and GH after the removal of the tumor.

The individual variations in estrogen levels in the control and tumor-removed female rats, shown in Table 3 are probably due to the variations in estradiol during the estrous cycle, which have not been checked. On the other hand, tumor-bearing female rats had lower estrogen levels than control and tumor-removed rats suggesting that hyperprolactinemia caused a secondary anestrus cycle in female rats. There are many reports on hyperprolactinemia induced hypogonadism and ammenorrhea in women. Therefore prolonged high PRL levels may have identical effects on the female rat's gonad.

There was a significant reduction of testosterone level in GH₃ tumor-bearing male rats. Two tumor-removed male rats had high testosterone levels (over 4,000 ng/ml) and low PRL levels (less 10 ng/ml). These results confirm the previous report that hypogonadism is induced by GH₃ tumor-bearing male rats³⁾.

There were no significant differences in the serum corticosterone levels. The higher

corticosterone levels in the female control rats are probably due to episodic secretion, to the so-called 'circadian rhythm' or to the increased CBG found in female rats and are not significant.

There were significant negative correlations between serum prolactin levels and sexual organ weights as shown in Table 4. Our data indicate a close connection between the elevated level of prolactin from tumor origin and the reduction in serum testosterone levels in male rats. It has been suggested that prolactin has a certain direct effect on steroid secretion or metabolism. For instance, the direct inhibitory effect of prolactin on progesterone formation has been described by the human granulosa cells⁷⁾. The postpartum sterility in female animals may also indicate that a high level of prolactin directly affects the metabolism of ovarian steroids⁸⁾.

The anti-gonadal effect of prolactin in male rats was reported³⁾. Negro-Vilar et al.⁹⁾ postulated that prolactin might be involved in testicular and accessory organ development in male rats. Data from our studies, however, suggest an inhibitory effect of prolactin on testosterone production and on the male reproductive system.

In the ovary, the role of prolactin as a luteotropic hormone in rodents and other species has been recognized for many years. Prolactin also has a permissive action upon steroidogenesis in the corpus luteum of subprimate species, by modulating the storage and turnover of cholesterol¹⁰⁾. In our studies, we found an inhibitory effect of prolactin on the gain of sexual organ weights in the female rats and there was no effect on serum estrogen levels. These discrepancy from the results of others on both male and female animals may be due to different experimental conditions. The GH₃ tumor provides a continuously high level of circulating prolactin in the host animal. Our findings may not represent a physiological function of prolactin but a pathological consequence of hyperprolactinemia.

There are clinical implications in our findings. In the instances hyperprolactinemia is associated in both men and women with hypogonadism: amenorrhoea, anovulatory

or irregular bleeding in women and relative or absolute impotence in men^{11,12)}. There are numerous reports about the mechanism of hypogonadism in hyperprolactinemia. In human hyperprolactinemia may not have a measurable effect on the ovarian response to endogenous or exogenous gonadotropin stimulation^{13,14)}. Bohnet et al.¹⁵⁾ suggest that in hyperprolactinemia, prolactin interference with ovulation is very likely a central and possibly in addition a peripheral one. Other reports suggested that the mechanism of hypogonadism in hyperprolactinemia is that prolactin affected via a central level, especially LH secretion^{11,16-18)}. In our experiments, the extremely high levels of prolactin originating from the GH₃ tumor in tumor-bearing rats were not subject to central regulation. This finding indicates that prolactin has a direct inhibitory effects on gonadal organs in GH₃ rats. Our results supported the speculation of R. Rolland et al.¹⁴⁾ that prolactin has a direct effect on the ovary, also confirmed our previous report that hypogonadism induced by G₁H₁B₁ tumor in male rats³⁾.

Acknowledgements

We gratefully thank Miss Y. Ishiguro for typing this manuscript.

References

- 1) Bates, R. W., S. Milkovic and M. M. Garrison: Effects of prolactin, growth hormone and ACTH, alone and in combination, upon organ weights and adrenal function in normal rats. *Endocrinology*, 74: 714, 1964.
- 2) Wilson, J. T.: Altered rat hepatic drug metabolism after implantation of a pituitary mammotropic tumor (MtT), Walker carcinoma or adenocarcinoma and after removal of the MtT. *Endocrinology*, 88: 185, 1971.
- 3) Fang, V. S., S. Refetoff and R. L. Rosenfield.: Hypogonadism induced by a transplantable, prolactin-producing tumor in male rats: Hormonal and morphological studies. *Endocrinology*, 95: 991, 1974.
- 4) Perotti, M. E. and V. S. Fang.: Ultrastructural study of the testicular interstitial cells and the prostate involution in rats bearing a transplantable prolactin and growth hormone-producing tumor. *J. Ultrastructure Res.*, 52: 202, 1975.
- 5) Tashjian, Jr. A. H., Y. Yasumura, L. Levine,

- G. H. Sato and M. L. Parker: Establishment of clonal strains of rat pituitary tumor cells that secrete growth hormone. *Endocrinology*, 82: 342, 1968.
- 6) Gautvik, K. M. and A. H. Tashjian, Jr.: Effects of cations and colchicine on the release of prolactin and growth hormone by functional pituitary tumor cells in culture. *Endocrinology*, 93: 793, 1973.
- 7) McNatty, K. P., R. S. Sawers and A. S. McNeilly: A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. *Nature*, 250: 653, 1974.
- 8) Keetel, W. C. and J. T. Bradury: Endocrine studies of lactation amenorrhoea. *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 82: 995, 1961.
- 9) Negro-Vilar, A., L. Kurlich and S. M. McCann: Changes in serum prolactin and gonadotropins during sexual development of the male rats. *Endocrinology*, 93: 660, 1973.
- 10) Catt, K. J. and J. G. Pierce: Gonadotropic hormones of the adenohypophysis. in 'Reproductive endocrinology' eds. S. S. C. Yen & R. B. Jaffe: p. 34, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1978.
- 11) Thorner, M. O. and G. M. Besser: Hyperprolactinemia and gonadal function: Results of bromocriptine treatment. in 'Prolactin and human reproduction.' eds. P. G. Crosignani and C. Robyn: p. 285, London, Academic press, 1977.
- 12) Yen, S. S. C.: Chronic anovulation: Due to CNS-hypothalamic-pituitary dysfunction. in 'Reproductive endocrinology', eds. Yen, S. S. C. & R. B. Jaffe: p. 341, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1978.
- 13) del Pozo, E., L. Varga, K. D. Schulz, H. J. Kunzing, P. Marbach, G. Lopez, del Campo and U. Eppenberger: Pituitary and ovarian response patterns to stimulation in the postpartum and galactorrhea amenorrhea; The role of prolactin. *Obstet. Gynecol.* 46: 539, 1975.
- 14) Archer, D. F. and J. B. Josimovich: Ovarian response to exogenous gonadotropins in women with elevated serum prolactin. *Obstet. Gynecol.* 48: 155, 1976.
- 15) Bohnet, H. G., H. G. Dahlen, W. Wuttke and H. P. G. Schneider: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. *J. Clin. Endocri. Metab.*, 42: 132, 1976.
- 16) Glass, M. R., Shaw, R. W., Butt, W. R., Edhards, L. and D. R. London: An abnormality of estrogen feedback in amenorrhoea-galactorrhea. *Br. Med. J.*, 3: 274, 1975.
- 17) Aono, R., A. Miyake, T. Shioji, T. Kinugasa, R. Onishi & K. Kurachi: Impaired LH release following exogenous estrogen administration in patients with amenorrhoea-galactorrhea syndrome. *J. Clin. Endocri. Metab.*, 42: 696, 1976.
- 18) Cartia, J. H., J. H. Tyson, G. Tolis, S. V. Vliet, C. Faiman and H. G. Friesen: Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N. Eng. J. Med.*, 229: 847, 1978.
- 19) Rolland, R., J. M. Hammond, L. A. Schellekens, R. M. Lequin and F. H. de Jong: Prolactin and ovarian function. in 'The endocrine function of the human ovary.' eds. V. H. T. James, M. Serio and G. Giusti: p. 305, London, Academic press, 1976.

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

古 橋 信 晃

東北大学医学部産科学婦人科学教室

V. S. Fang

シカゴ大学内科内分泌科

高プロラクチン(PRL)血症ラットを使用し、高PRL血症の、性腺重量と末梢血中各種ホルモン値への影響について検討した。実験動物として既報(*Endocrinology*, 103: 2053, 1978)のごとくGH₃腫瘍担体ラットを高PRL血症ラットとして使用した。雄の高PRL血症ラットではコントロール群に比し、睪丸、精のう、前立腺の各重量は有意に低下していた。さらに全雄ラットにおいて、血中PRL値と睪丸、精のう、前立腺の各重量の間には各々、有意の負の相関が認められた。雌の高PRL血症ラットでは、コントロール群に比し、卵巢、子宮重量は各々有意に低下していた。また全雌ラットにおいては、血中PRL値と卵巢および子宮重量の各々の間には有意の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。以上の結果は、高PRL血症における性機能低下が、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。

(受付: 昭和55年8月28日)

細胞培養法によるヒト黄体細胞の研究

——第2報——

In Vitro Study of Human Corpora Lutea with Cell Culture

——the 2nd report——

九州大学温泉治療学研究所産婦人科（主任：門田徹教授）

吉田 耕治 宇津宮隆史 山口省之

Kohji YOSHIDA Takafumi UTSUNOMIYA Seishi YAMAGUCHI

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

細胞培養法を用いて、ヒト黄体細胞の *in vitro* に於ける増殖と超微細構造について、及び若干の例では fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF) の効果について検討した。

その結果、ヒト黄体細胞は、蛋白分解酵素による細胞分散後単層培養され、コロニー形成傾向が認められた。その増殖とコロニー形成傾向は、EGF よりも FGF によつてより刺激促進された。単層細胞を蛋白分解酵素で剝離遠沈後 pellet として電子顕微鏡で観察した。少数例ではあるが、黄体細胞は丸い大きな核と大きな核小体、細胞質内の多数の lysosome 様顆粒や脂肪滴、及びステロイド産生と相関が深いと思われる多数の粗面小胞体と ribosome の集塊である polysome の形成などの特徴を有していた。

ヒト黄体細胞を用いているため、細胞の増殖性自体が元来低いので、FGF, EGF との用量・効果の関係、血清濃度を低くした場合の検討が不十分であるが、これらは今後検討したい。

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 30-35, 1981)

はじめに

著者は第1報で、牛及びヒトの黄体細胞の初代培養を行い、それらの *in vitro* に於ける progesterone (P) や estradiol-17 β (E₂) の産生、hCG や prolactin に対する反応を検討した¹⁰⁾。

今回は主にヒト黄体細胞の *in vitro* に於ける増殖とその超微細構造について、及び若干の例では fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF) の効果について検討したので報告する。

材料と方法

子宮筋腫患者の卵胞期の卵巣間質線維芽細胞、及び子宮頸部扁平上皮化生と頸癌0期患者の黄体期初期の卵巣について実験を行つた (Tab. 1)。卵巣間質線維芽細胞、

黄体細胞の細胞培養の方法については既に詳しく報告した⁶⁻¹²⁾。培地中の P, E₂ の測定も既に報告したように第1ラジオアイソトープ社の radioimmunoassay-kit を用いた。

FGF, EGF は Collaborative Research Inc. 社 (USA) 製のものを用いた。Falcon の TC flask に形成されたコロニー数は、池本理工工業社製の Colony Counter, Automatic Tally (No. 2093) を用い計数した。超微細構造に関しては、培養4日目、及び11日目に Falcon 培養器中の単層細胞をトリプシン® (持田製薬 KK) で剝離遠沈して pellet とし、それをグルタル・オスミウム 2重固定後、エタノール・QY-1系列で脱水、エポン812混合樹脂で包埋後、超薄切片とし、uranyl acetate と鉛の2重電子染色を行つた。次いで Hitachi HS-9 型電子顕微鏡 (加速電圧 75 KV) で観察

Table 1 Three cases of experiments in stromal or luteal cell culture

case	age	admission number	postoperative diagnoses	ovarian cycle	results of experiments
1) Y.M.	35	153,1979	myoma of the uterine body	stromal fibroblast (follicular phase)	Table-2
2) H.H.	33	156,1979	squamous metaplasia of the cervix	stage of vascularization stimulated by Pregnyl	Table-3
3) S.I.	48	162,1979	carcinoma of the cervix, stage 0	stage of proliferation stimulated by Pregnyl	Table-4

Table 2 Effects of EGF, Solcoseryl on ovarian stromal fibroblasts in culture

n=3	Mean±S.D.
FCS 20% only	17.33±3.06
EGF 100 ng/ml+FCS 20%	24.67±9.81
Solco. 2.5mg/ml+FCS 20%	9.25±2.22
colonies/flask/28×10 ⁴ cells/8 days	

した。

結 果

症例 1 : Tab. 2 のように, 卵巣間質線維芽細胞の, 単層培養瓶 (Falcon: TC flask No. 3013 底面積 25 cm²) の各 3 個について Fetal Calf Serum (FCS) のみの群, EGF 100ng/ml を培地を含む群, 及び Solcoseryl 2.5mg/ml を含む群の 3 者で比較した⁴⁾。その結果 EGF の増殖効果と Solcoseryl の増殖抑制効果を認めた。培養瓶に最初に播種した細胞数は 28×10⁴ non-adherent cells で 8 日後のコロニー数で表現した。

症例 2 : 本症例は 33 歳で, 細胞診と子宮頸部の生検により上皮内癌が疑われたが, 子宮全摘術後の頸部亜連続切片からは squamous metaplasia の像しか得られなかった。開腹に先立つ 3 日前に Pregnyl® 10,000 IU を筋注しており, 開腹時の黄体の肉眼的所見では, 小指頭大で中心部に血腫を伴った stage of vascularization の状態にあった。同様に細胞を 1 flask 当り 7×10⁴ non-adherent cells 播種して 6 日後のコロニー形成をみた。EGF 100 ng/ml 添加例では Fig. 1 のようなコロニーが形成されており, Tab. 3 のように対照よりややコロニー数も多いが有意なものではなかった。しかし EGF

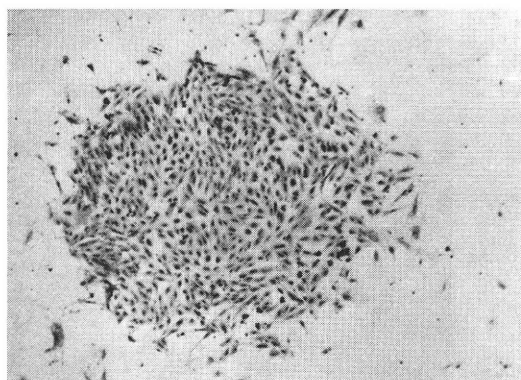


Figure 1 : A small colony of human luteal cells at 100 ng/ml EGF concentration, Giemsa staining. ×100

添加例では画然とコロニーを形成するより homogeneous に, より広い monolayer を形成する部分があつて, やはり増殖は equivocal ながら促進されているように思われた。

症例 3 : 本例は 48 歳で子宮頸癌 0 期の患者である。BBT 低温相より Pregnyl 10,000 IU 筋注で強制的に排卵させた新生月経黄体で, 肉眼的には stage of proliferation の時期と判定された。

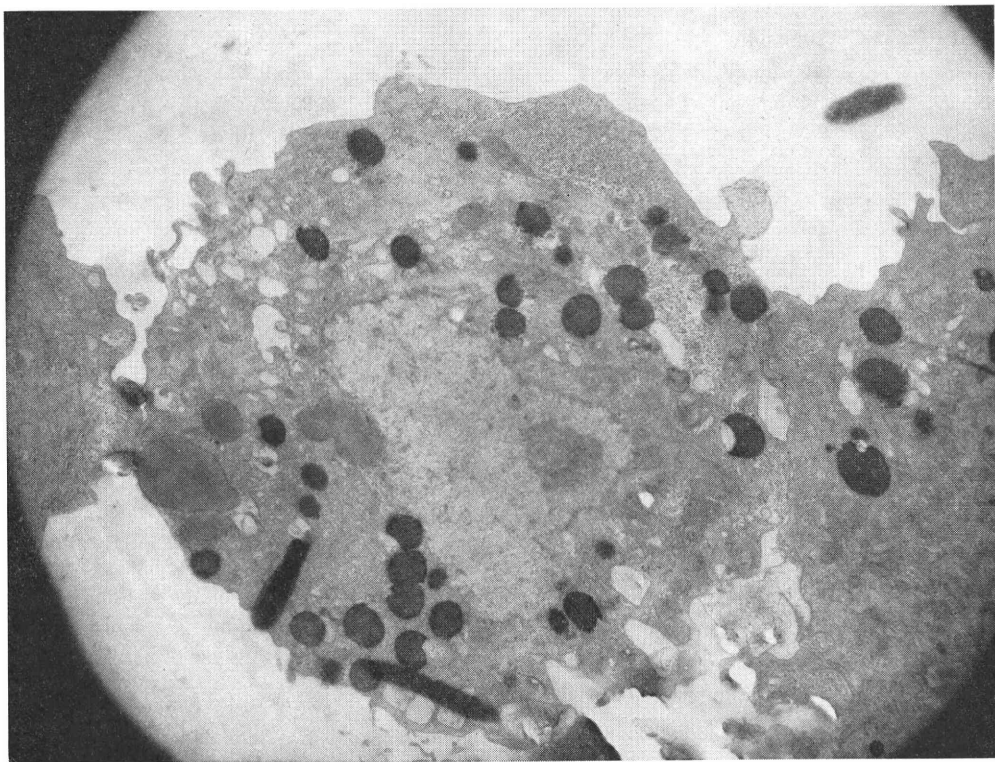
Table 3 Effects of EGF on human luteal cells in culture

n=3	Mean±S.D.	progesterone	estradiol-17β
FCS 25% only	10.00±1.00	10.29±4.76	103.99±13.74
EGF 100ng/ml+FCS 25%	14.33±2.31	13.46±6.74	106.85± 7.40
	(with gigantic colonies)		
	colonies/flask 7×10 ⁴ cells/6 days	ng/7×10 ⁴ cells/2 days	pg/7×10 ⁴ cells/2 days

Table 4 Effects of FGF on human luteal cells in culture.

n=4	Mean±S.D.	(gigantic colonies) Mean±S.D.
FCS 10% only	8.50±0.58	0
FGF 100ng/ml+FCS 10%	17.00±2.94	5.25±1.26
FCS 20% only	18.25±5.91	3.5 ±1.29
FGF 100ng/ml+FCS 20%	19.75±2.99	2.75±1.26
FCS 30% only	26.50±1.73	10.75±1.50
FGF 100ng/ml+FCS 30%	26.75±4.11	2.00±2.00

colonies/flask/ 1.8×10^4 cells/8 days

Figure 2 : Human luteal cells, 4 th culture day. $\times 3,000$

Tab. 4 の如く対照を, 10, 20, 30% の各 FCS 濃度の培地とし, それぞれの培地に FGF 100 ng/ml を含む群と計 6 群 (各群は 4 flasks) でコロニー形成と単層細胞の拡がり (巨大コロニー) を比較した.

最初に 1 flask に播種した non-adherent cells は 1.8×10^4 個で, 8 日目に Giema 染色して比較した.

Tab. 4 より明らかなように, 黄体細胞と FGF との関係は, FCS 10% のときにのみ, FGF 100 ng/ml を含む群では対照に比べてコロニー数の増加のみならず, 巨大コロニーが出現しており, FGF が黄体細胞の増殖を有意に促進した ($p < 0.001$) ことが認められたが, FCS が 20%, 30% と多くなると FGF の効果は比較的小さく

なった.

Fig. 2 は FGF 存在下に於けるヒト黄体細胞の電子顕微鏡写真で, desmosome 様の細胞間の連絡, 中央の大きな核と明らかな核小体, 細胞質内に散在する lysosome 様顆粒 (Lutein 色素と思われる), 脂肪顆粒の空胞化したものなどが認められる. Fig. 3 は更に倍率を高めたもので, 中央部の発達した粗面小胞体と, 写真の右半分の大部分を占める ribosome 顆粒の集塊 (poly-some), 及び lysosome 顆粒と脂肪滴がみられる. 更に拡大した Fig. 4 では, 中央部に嚙鈴を折り曲げたような奇妙な形の糸粒体と, その内部の crystae が認められる.

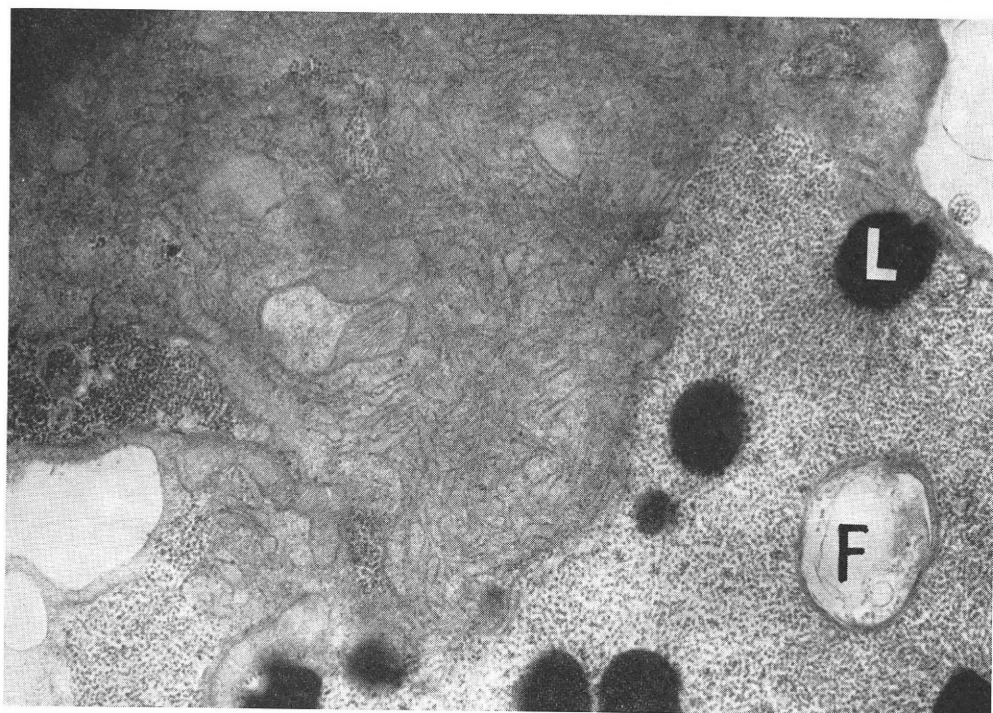


Figure 3 : Cytoplasmic organelle of human luteal cell, 4 th culture day. $\times 10,000$
L : lysosome F : fat body

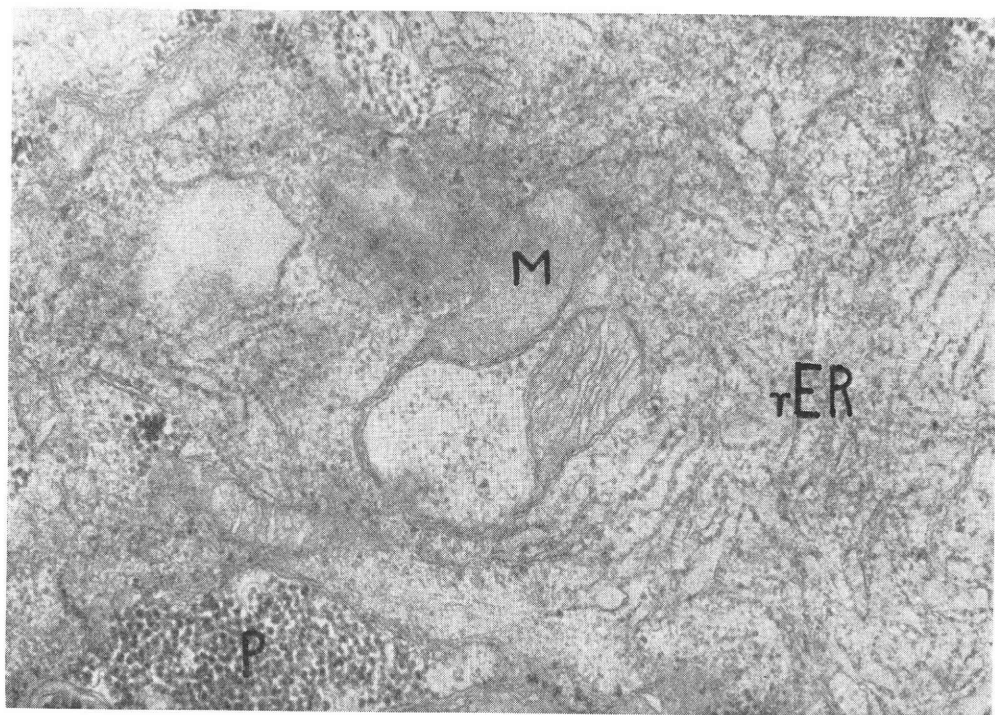


Figure 4 : Characteristic shaped mitochondria and multiple rough surfaced endoplasmic reticula. $\times 20,000$
M : Mitochondria P : Polysome rER : rough ER

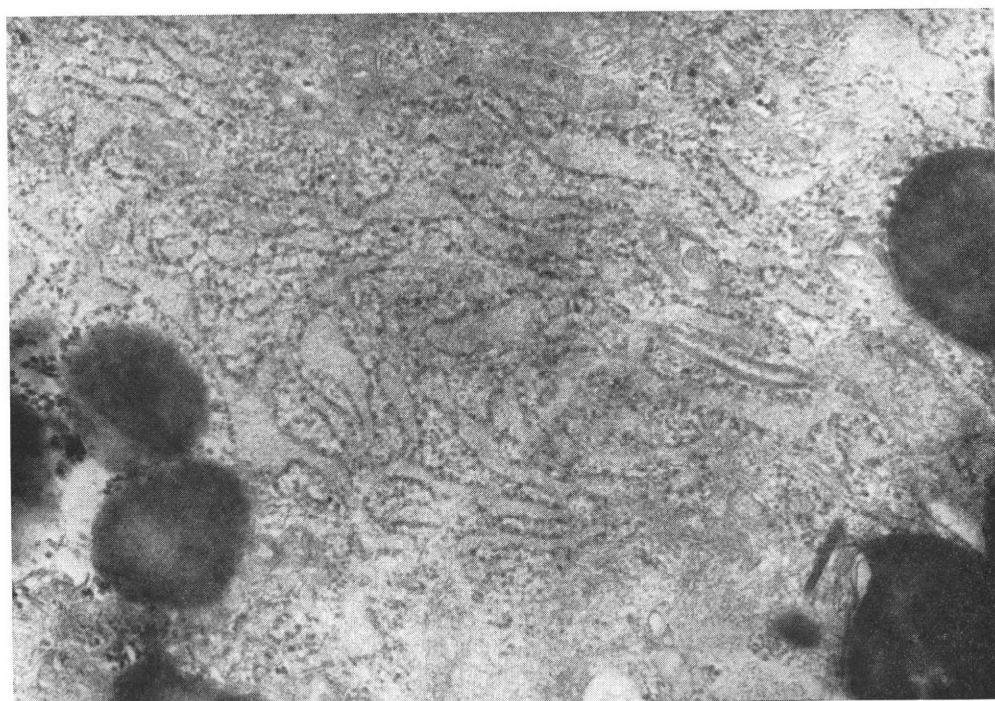


Figure 5 : Marked rough surfaced endoplasmic reticula, 11 th culture day. $\times 20,000$

Fig. 5 は培養 11 日目の標本の写真で、同様に粗面小胞体が多数認められ、活発な性ステロイド産生を示すものと思われる。

む す び

血清は transform していない細胞の増殖には必要不可欠のものであるが、その化学組成のはつきりしない部分の要素は、未だ不明のある種のホルモンであるとさえいわれている。動物実験で脾移植卵巢の腫瘍が pure な LH や FSH では増殖しないことから、下垂体より ovarian growth factor が発見されたように、今後は血清中のホルモン様物質である growth factor¹⁾ と卵巢の機能との関係も検討の要が生じてくるものと思われる。

今回の実験はヒト黄体を材料としたため、必ずしも方法論的には厳密な実験とはいえない面もあるが、FGF はヒト黄体細胞の増殖を促進するように思える。

またヒトや rat の黄体の超微細構造の研究は多いが²⁾、in vitro の培養細胞の超微細構造を明らかにした論文は殆んどみられない²⁾。培養細胞では、酵素活性の程度や細胞膜の透過性が通常組織の場合と異っている可能性が示されている⁵⁾。今回用いた pellet 法は、培養細胞をブロックないし薄片の状態で浸漬からエポン包埋まで行えるので作業が容易であるが次のような欠点もある⁵⁾。

1) pellet を細切して作ったブロックの厚さが数十 μm を越すと、浸漬時に非特異的反応が生じる可能性がある。

2) 反対に pellet が薄片状であるときは 1) の問題は解決するが、浸漬や脱水の際に、試料が断片化して失われ易い。

3) 単層細胞の場合、細胞の位置関係が in situ の場合と全く変わるため、in situ で特定の細胞をマークしても、電顕的にそれを観察することができない。などの点である。

しかしながら、このような難点を含みながらも、今回の in vitro での黄体の超微細構造の観察から次のことがわかった。即ち一般に黄体細胞には滑面小胞体が多いとされているが³⁾、粗面小胞体の方が多く、しかも in vivo ではみられないような特徴的な細胞質内の poly-some がみられたことである。このような in vitro の方法により、細胞の機能の本質的な面がより容易に解明される可能性も否定できないと思う。

謝辞：御校閲いただいた門田徹教授、及び、電顕写真撮影に協力された日製産業九州支店、岡本孝夫氏に感謝する。本論文の要旨は第 32 回日本産科婦人科学会総会 (1980 年 5 月、於東京) で発表した。なお本研究は文部省科学研究費奨励研究、課題番号 477643、1979 年度の援助を受けた。

文 献

- 1) Gospodarowicz, D. : Localization of a fibroblast growth factor and its effect alone and with hydrocortisone on 3 T 3 cell growth, *Nature*, 249 : 123-127, 1974.
- 2) 亀井 清, 中村幸雄, 吉村泰典, 小林 徹, 小田高久, 沢田富夫, 飯塚理八 : 長期単層細胞培養による ヒト 新生月経黄体の Steroidogenesis の研究, 第32回日本産科婦人科学会総会学術講演会抄録集 : 92-93, 1980.
- 3) 黒住一昌 : 内分泌形態学総論, 脂質系ホルモン産生細胞の微細構造, 日本産科婦人科学大系 4 B : 16-20, 1971.
- 4) 高梨理由, 石黒公子, 新井 正 : ソルコセリルの培養細胞に及ぼす効果, 組織培養, 2 : 203-206, 1976.
- 5) 馬屋原宏 : 培養細胞の電顕的細胞化学, 組織細胞化学の最新技術 : 濱島義博, 藤田哲也編, p 133-147, 日本組織細胞化学会, 京都, 1977.
- 6) 吉田耕治, 片桐英彦, 宇津宮隆史, 山口省之, 安達宣武, 門田 徹 : 卵巣の組織培養, 第2報, 培養卵巣・黄体細胞の形態とホルモン産生性について, 温研紀要, 30 : 139-151, 1978.
- 7) 吉田耕治, 安達宣武, 片桐英彦 : 卵巣の組織培養, 第3報, 培養黄体細胞の形態について, 走査電子顕微鏡観察を中心に, 温研紀要, 30 : 199-205, 1979.
- 8) 吉田耕治 : 細胞増殖因子について, とくに fibroblast growth factor, ovarian growth factor を中心に, 温研紀要, 31 : 55-61, 1979.
- 9) 吉田耕治, 宇津宮隆史, 山口省之 : 卵巣線維芽細胞と EGF, FGF, 第79回九州医師会医学会不妊学会分科会プログラム : 1979.
- 10) Yoshida, K. : In vitro study of bovine and human corpora lutea in cell culture, *Jap. J. Fert. Ster.* 25 : 13-22, 1980.
- 11) 吉田耕治, 宇津宮隆史, 山口省之, 伊東孝治, 門田 徹 : in vitro のヒト黄体細胞増殖と EGF, FGF の効果, 第32回日本産科婦人科学会総会学術講演会抄録集 : 93, 1980.
- 12) 吉田耕治, 宇津宮隆史, 山口省之, 伊東孝治 :

単層細胞培養法によるヒト月経及び妊娠黄体の Steroidogenesis の研究, 温研紀要, 32 : 63-74, 1980.

In vitro study of human corpora lutea
with cell culture
——the 2nd report——

Kohji Yoshida, Takafumi Utsunomiya
and Seishi Yamaguchi

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

Sera are indispensable for the proliferation of untransformed cells in culture. It is said that essences of such indefinite chemical substances named sera are unknown hormones. There have been some reports of these hormone-like substances i. e. growth factors extracted from various mammalian sera or tissues recently.

This time, effects of FGF, and EGF on human luteal cell proliferation were studied. Ovarian stromal fibroblasts were significantly stimulated by EGF but not by Solcoseryl in cell culture. On the other hand, FGF activated, of great significance, the growth of luteal cells; however there was no significance between cell growths with sex steroids productions at 100ng/ml EGF, and those at 25% fetal calf serum only. Luteal cells cultured in vitro were characterized, in ultrastructure, by a large round nucleus with dominant nucleoli, cytoplasmic lysosomes and lipid droplets, multiple rough surfaced endoplasmic reticula, and large number of ribosomes which formed polysome.

There is a great possibility of luteotropic applications for FGF in infertility clinic.

(受付 : 昭和 55 年 9 月 19 日)

不妊における頸管粘液分泌不全の機序に関する研究

——とくに頸管腺組織形態と内分泌動態の関連について——

The Mechanism of Insufficient Cervical Mucus Secretion
in Infertile Patients

——Investigating the Relationship between the Morphological
Characteristics and Endocrinological Dynamics——

東京慈恵会医科大学第1産婦人科学教室（主任：蜂屋祥一教授）

杉 田 元

Hajime SUGITA

1 st. Department of Obstetrics and Gynecology, The JIKEI
University School of Medicine, 3-25-8 Nishishinbashi

Minato-ku, Tokyo, Japan

(Director: Professor Shoichi Hachiya)

頸管粘液分泌不全を不妊因子とする機能性不妊は少なくない。しかし、その原因は明らかではない。著者はその本態を解明すべく、頸管腺組織、頸管粘液分泌能、および内分泌動態の三者の分析より頸管粘液分泌不全の本態を明らかにした。検索対象は機能性不妊婦人73例で、これを排卵期における頸管粘液量が0.2 ml以上の分泌良好群と、それ未満の分泌不良群に大別した。それらについて、排卵期前後の血中 LH, FSH, E₂を連続的に測定し、これを正常月経周期を有する成熟婦人のそれと比較した。その結果、LH, FSH, E₂動態は、分泌良好群、不良群とも control 群との間に有意差はなかった。

すなわち、頸管粘液分泌不良群の E₂ 分泌能、gonadotropin 分泌能は決して悪くない事が明らかとなった。つぎに、分泌不良群の16例について頸管腺 biopsy を行ない、組織学的に検討した結果、8例に形態学的な頸管腺の異常を認めた。その内わけは、腺組織の発育異常を伴った形態異常例3例、腺組織の極端に少ないタイプ5例とに大別し得た。

これらに対して、正常な頸管腺組織を有する例も半数に認められた。

以上のことより、頸管粘液分泌不全の本態は、従来言われていた単なる estrogen 分泌不全に基づくものだけでなく、target organ としての頸管腺の異常に基づくものであることが判明した。すなわち、その一つは頸管腺組織の形態学的異常によるタイプであり、いま一つは組織構造ならびに細胞性状に異常は認められないが、estrogen に対する頸管腺の反応性の異常に基づくと推定されるタイプに分類された。以上の結論からすると、頸管粘液分泌不全が不妊因子としての意義は高いが、これに対する治療法は、従来行なわれていた estrogen 投与による画一的方法にこだわらず、頸管組織の形態を指標とした個別的、選択的な治療法がなされなければならないことが明らかになった。

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 36-46, 1981)

結 言

不妊症の診断や治療の上で、子宮頸管粘液 cervical

mucus (以下 CM と略) は、欠く事のできない検索対象の一つである。すなわち、CM の量、性状より卵胞の成熟度や排卵の時期を推定し得る点で診断的意義

を有する。

また、CM の量的、質的異常は、精子通過障害の点より、不妊因子として治療の対象となる。

従来より、月経周期に伴う CM の量的、質的な、経目的でダイナミックな変化は、主に卵胞より分泌される estrogen に基づくとされている^{1,3)}。したがって、CM 分泌不全はこの estrogen の分泌不全と考えられており^{2,4)}、その治療には、もつばら不足した estrogen の補充法がとられてきた⁴⁻⁷⁾。しかし、その治療効果はあまり充分とはいえない。実際 CM 分泌不全は、estrogen 分泌不全にのみ基づくものであろうか。一般論として、hormone 活性による機能亢進を考える場合、hormone の作用量が主導的役割を果たす事は言うまでもないが、これと同時に、target organ の感受性もまた顧慮されなければならない。この意味で CM 分泌不全を問題にする場合には、単に estrogen を中心とした hormone の量的問題ばかりでなく、target organ としての頸管腺組織の追求も行なわれなければならない。しかし、従来 CM 分泌能と頸管腺組織との関係については、ほとんど検討されておらず、正常月経周期例の頸管腺組織について、過去に数例⁸⁻¹⁰⁾の報告が見られるのみである。まして CM 分泌不全における hormone 動態と頸管腺組織との関係についての検索は少ない。

そこで、著者は、CM 分泌不全の本態を解明する目的で、CM、hormone 動態、頸管腺組織の 3 者について、それらの相互関係を検討した。なお、頸管腺組織については、まず正常婦人例の頸管組織により月経周期性変化を観察し、これを control とし CM 分泌不全例の排卵組織像を比較検討した。

検索対象ならびに方法

1. 頸管腺の月経周期性変化についての基礎的検索

不妊婦人の頸管腺の形態を分析する目的でその基礎として非不妊婦人の頸管組織についてまず検討した。

検索対象は、正常月経周期を有し、BBT にて排卵の確認ができた婦人の手術摘出子宮のうち炎症性変化、悪性変化のない43例で、その頸管腺を形態学的に観察した。その子宮摘出時の月経周期のうちわけは、増殖期前期（月経第1日目～第7日目）5例、増殖期中後期（月経第8日目～第12日目）9例、排卵期（月経第13日目～第15日目）8例、分泌期前中期（月経第16日目～第20日目）10例、分泌期後期（月経第21日目～第28日目）11例であった。これらを、手術摘出後直ちに頸管を縦切開し、子宮内膜を含めて頸管組織を10%ホルマリン並びにカルノア固定を行なった。固定後 Hematoxylin-Eosin 染色、PAS 染色、Alcian-blue 染色を行ない、組織学

的あるいは、組織化学的に検討した。

2. 不妊症例における頸管腺の形態学的検索ならびに内分泌学的検索

検索対象は、BBT にて排卵周期の確認された不妊婦人73例である。これら73例について、頸管粘液量と血中 hormone 動態、並びに排卵時期頸管腺組織の三者の関係について検討した。まず、CM はツベルクリンピストンにて排卵前4日間吸引採取した。そのうち、CM 量の最高が0.2 ml 以上に達する分泌良好群と、0.2 ml に満たない分泌不良群とに大別した。さらに、内分泌学的検討として、排卵日を中心として前後4日間採血し、血中 LH、FSH、E₂ を RIA にて測定した。

その他、正常月経周期を有する健康婦人17名の血中 LH、FSH、E₂ を経目的に測定し、それを control とし、不妊症の CM 分泌良好群、不良群の LH、FSH、E₂ 値のそれぞれについて比較した。

さらに、病理組織学的検討として、不妊婦人群で可及的に排卵日を中心に頸管部の Punch-biopsy を行ない、採取した腺を含んだ頸管組織を直ちにカルノア固定し、H-E 染色、PAS 染色、Alcian-blue 染色を行ない、組織学的、組織化学的に検討した。

結 果

I 頸管腺組織の月経周期性変化

子宮摘出例の43例を、それぞれの摘出時期から、月経周期第1日目～第7日目の増殖期前期群（5例）、第8日目～第12日目の増殖期中後期群（9例）、第13日目～第15日目の排卵期群（8例）、第16日目～第20日目の分泌期前中期群（10例）、第21日目～第28日目の分泌期後期群（11例）に分けた。各例について、H-E 染色、PAS 染色、Alcian-blue 染色を行ない、組織学的な検討を行なった。

各群についての頸管腺組織の H-E 染色所見を、腺の高さ、核の位置、細胞質の形状、腺の構成細胞成分等、より観察した。その結果、排卵期周辺で核が辺縁に圧排され、形質に富む明るい細胞が多くなる傾向を示し、旺盛なアポクリン分泌を推定させる所見が得られた。しかし、各期を通じて細胞の形態、配列においては、著明な月経周期にともなう変化は認められなかった（図1～3）。

つぎに、PAS 染色、Alcian-blue 染色の所見についてつぎに述べる基準にしたがい染色性を4段階に分類し検討した。すなわち、

(一)：頸管腺細胞ならびに腺腔内の分泌物に染色性を有しないもの。

(+)：頸管腺の一部に染色性を有するが、不均一なも

表 1 Control 群, CM 分泌良好群, CM 分泌不良群の排卵日周辺の血中 LH, FSH, E₂ 値

		Days of Cycle						
		-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
LH mIU/ml	Control (N=17)	19.4 ±2.95	18.1 ±3.93	53.3 ±5.41	113.7 ±12.6	36.3 ±8.09	18.4 ±2.39	16.4 ±4.06
	CM good	16.3 ±3.71	18.6 ±2.90	47.8 ±12.2	107.1 ±9.92	24.0 ±2.16		
	CM poor	19.7 ±3.55	20.1 ±3.50	29.0 ±7.33	141.3 ±40.1	18.6 ±3.29	21.3 ±0.21	
FSH mIU/ml	Control (N=17)	10.9 ±1.57	9.65 ±0.79	17.5 ±1.34	23.9 ±4.08	16.5 ±2.47	11.3 ±1.41	10.4 ±1.80
	CM good	14.7 ±0.47	12.9 ±1.78	14.4 ±1.00	30.7 ±4.08	11.9 ±1.48		
	CM poor	9.33 ±1.30	12.4 ±2.63	14.5 ±2.48	31.3 ±6.13	10.5 ±1.06	14.2 ±1.27	
E ₂ pg/ml	Control (N=17)	165.2 ±24.3	254.2 ±53.1	243.7 ±48.6	185.0 ±27.9	69.3 ±10.9	155.2 ±34.8	139.7 ±18.6
	CM good	90.7 ±12.8	130.6 ±31.1	222.0 ±33.9	190.5 ±37.8	105.3 ±42.3	116.5 ±44.9	
	CM poor	144.8 ±34.5	165.8 ±13.9	193.0 ±12.0	138.5 ±19.1	70.3 ±9.22	81.5 ±1.12	

M±S.E.

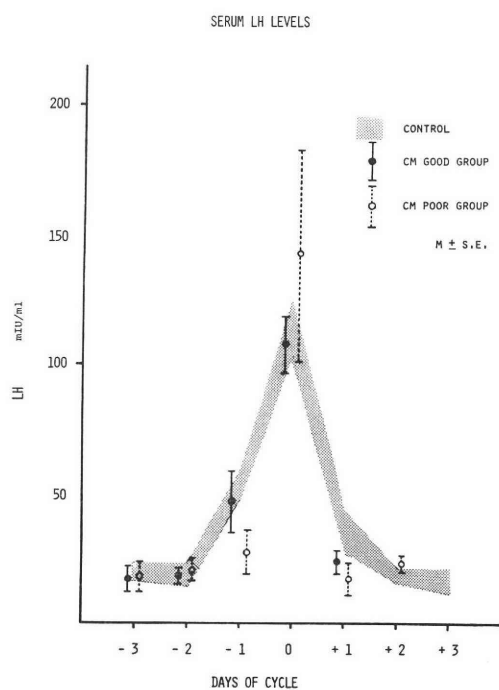


図 5 排卵日周辺の血中 LH 値の変動

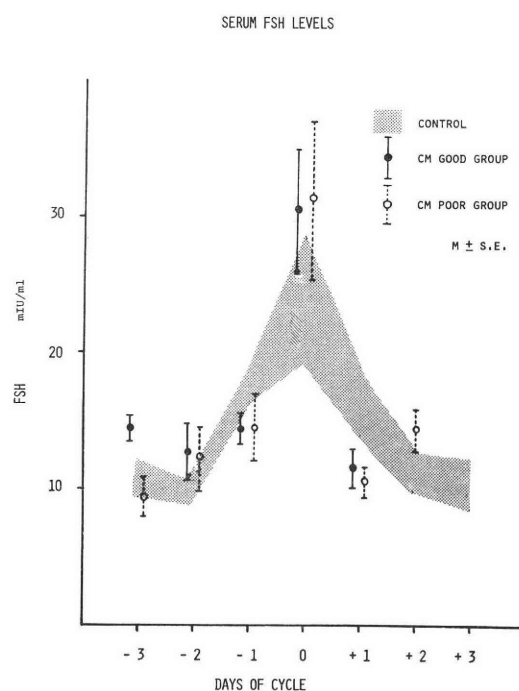


図 6 排卵日周辺の血中 FSH 値の変動

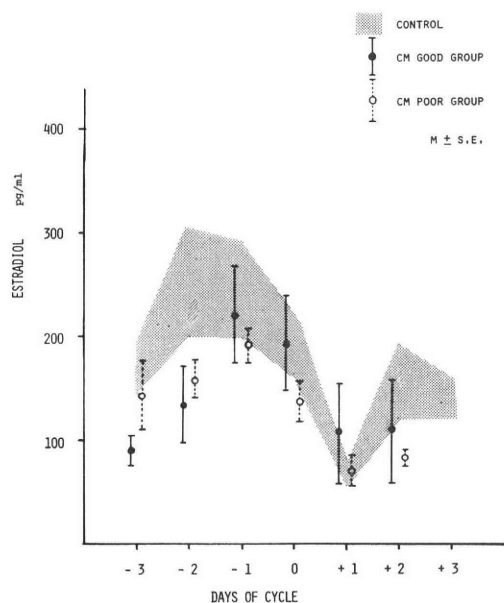
control 群の 23.9 ± 4.08 mIU/ml に比しやや高値を示していた。しかし、排卵日 ± 3 日の FSH 動態は、分泌良好群、分泌不良群とも control 群との間に有意差は見られなかった。

3. Estradiol (E₂) 値

control 群、分泌良好群、分泌不良群の E₂ 値の変動を図 7 に示す：

control 群は、-2 日に 254.2 ± 53.1 pg/ml の peak

SERUM ESTRADIOL LEVELS

図 7 排卵日周辺の血中 E₂ 値の変動

を形成し、以後漸減して排卵後再び軽度上昇する。

一方、分泌良好群の E₂ 値は、-1日に 222.0±33.9 pg/ml の peak を形成し、control 群とほぼ同様のパターンを示し、両者間に有意差はみられない。また、分泌不良群は-1日に 193.0±12.0 pg/ml の peak を形成し全体的に control 群に比し低値の傾向を示したが、統計学的有意差は見られなかった。

つまり、分泌良好群、分泌不良群とも、control 群とほぼ同様の変動パターンを示し、それぞれの間には有意差は見られなかった。

4. 頸管腺組織所見

不妊婦人の21例につき頸管腺の biopsy を行なった。その内分けは、CM 分泌良好群 5例、分泌不良群 16例で、それぞれの頸管腺の形態所見を H-E 染色、PAS 染色、Alcian-blue 染色により検討した。

1) CM 分泌良好例の頸管腺の形態学的所見

CM 分泌良好群 5例について排卵期の頸管腺組織の punch-biopsy を施行し、組織学的組織化学的に検討した。その結果、これら5例は全例正常な頸管組織像を示した。以下、CM 分泌良好例の代表例として、図8に症例 M.S. の内分泌データを示す。本例は、月経周期31日型で、周期第18日目に LH peak を認め、E₂ 値は周期第15日目に 116 pg/ml の peak を示した。血中 E₂ 値は、この様に比較的低値を示すのにかわらず、CM 量は LH peak に一致した周期第18日目の BBT

M. S.

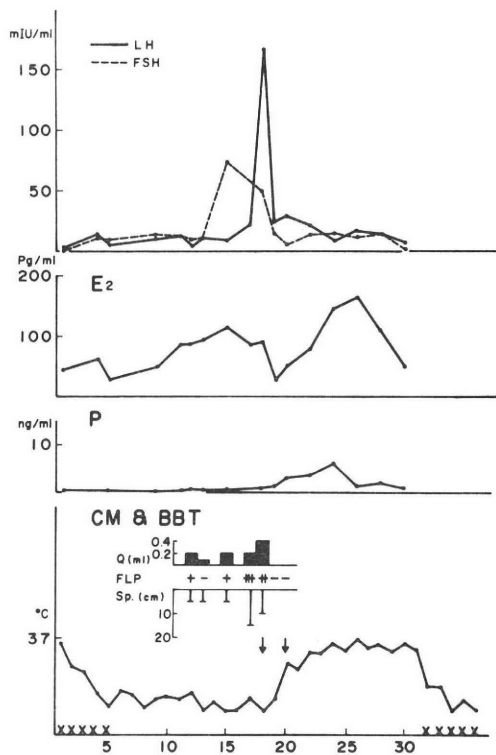


図 8 CM 分泌良好例 (症例 M. S.) の CM および内分泌所見

低温相最終日に 0.4ml に達しており、結晶形成も (++) と良好で、spinnbarkeit も最高 15cm に達している。この例では、排卵-1日目に頸管腺 biopsy を行なった。その組織像は、図9に示すとおり HE 染色では、腺は豊富で質質に富んだ明るい円柱状細胞で構成されており、粘液に富む質質により核が辺縁に圧排された像を示す。図10に示した PAS 染色では、細胞全体が均一に濃染し良好な分泌状態をうかがわせた。また図11の



図 9 CM 分泌良好例 (症例 M. S.) の頸管腺組織。H-E 染色 ×100

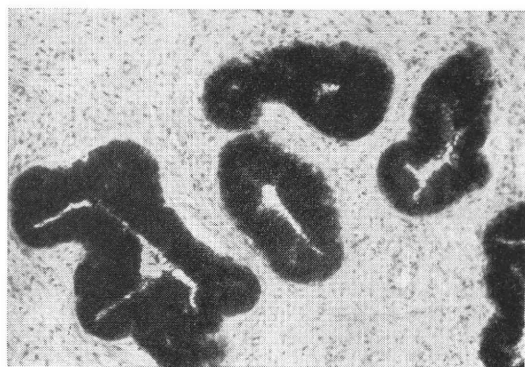


図 10 CM 分泌良好例 (症例 M. S.) の顎管腺組織. PAS 染色 $\times 100$

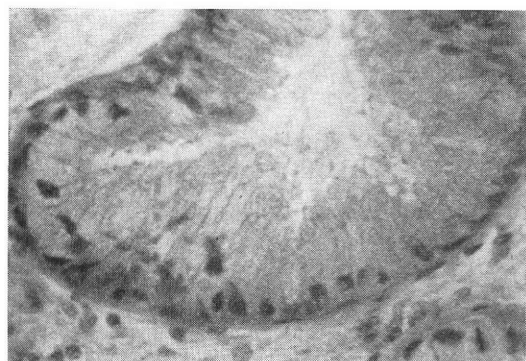


図 11 CM 分泌良好例 (症例 M. S.) の顎管腺組織. Alcian-blue 染色 $\times 400$

ように, Alcian-blue 染色にても腺管内腔の分泌物の貯留が明らかである。これらの組織所見は, control としてあらかじめ周期性変化を検討した例と同一の所見であった。

2) CM 分泌不良例の顎管腺の形態学的所見

CM 分泌不良例のうち, 16 例について 排卵期顎管腺 biopsy を行ない, 分泌良好例に対すると同様の組織学的検討を行なった。その具体例として症例 T. N. の内分泌データを示したものが図12である。

この例は, 月経周期28日型であり, CM は毎周期にわたりほとんど採取できない分泌不良例である。当期間中 LH は第14日目に peak を形成し, E_2 はその前日に 200 pg/ml の peak を形成している。この様に良好な E_2 活性を示すにもかかわらず, CM は全く採取不能であった。本例では CM 分泌がないため, CM より排卵日を推定することがむずかしいため結果的には BBT 高温相第1日目に顎管腺 biopsy を施行している。その組織像は, 図13に示したように H-E 染色で腺は狭小で不規則配列を示し, 腺上皮細胞の発育不良が一見してわかる。その強拡大は図14のように核の配列は不規則

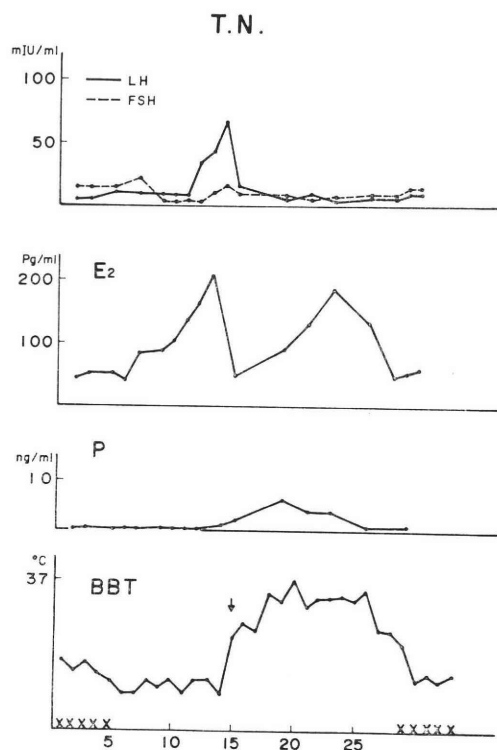


図 12 CM 分泌不良例 (症例 T. N.) の内分泌所見

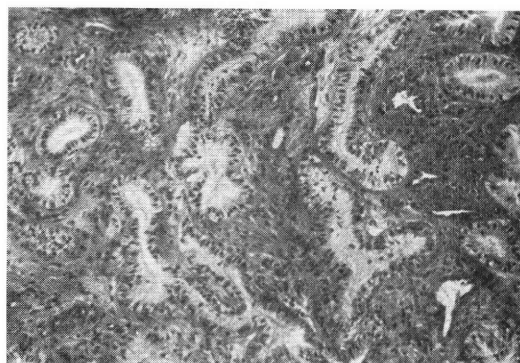


図 13 CM 分泌不良例 (症例 T. N.) の顎管腺組織. H-E 染色 $\times 100$

で, 形質も貧弱で粘液の貯留はほとんど認められない。また, 図15に示した同症例の PAS 染色では, 分泌良好例ほどではないにしても様な染色性を有するが, ところどころ PAS に染色されない細胞が散在している。しかし, 図16で示した同症例の Alcian-blue 染色では, 腺腔内部の粘液も良好な染色性を有し, 正常例と差異はなかった。

この症例の様な形態異常の他に, 分泌不良例の中には, 図17に示したように腺管の数が少なく, Alcian-

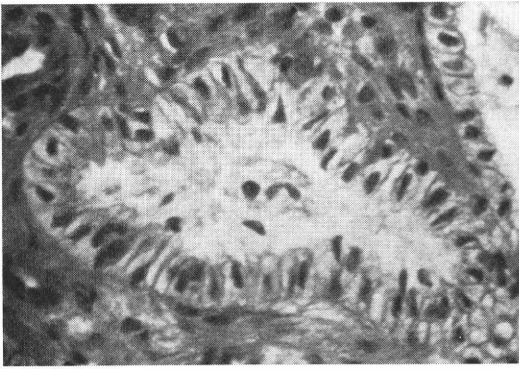


図 14 CM 分泌不良例 (症例 T.N.) の頸管腺組織. H-E 染色 ×400

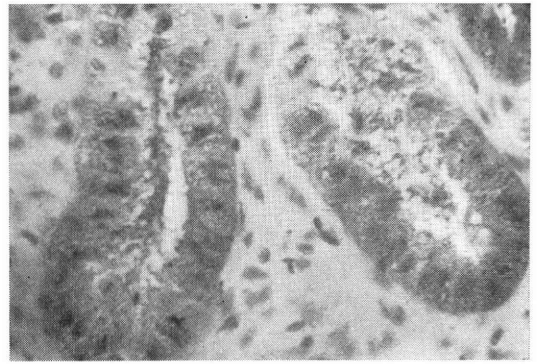


図 16 CM 分泌不良例 (症例 T.N.) の頸管腺組織. Alcian-blue 染色 ×400

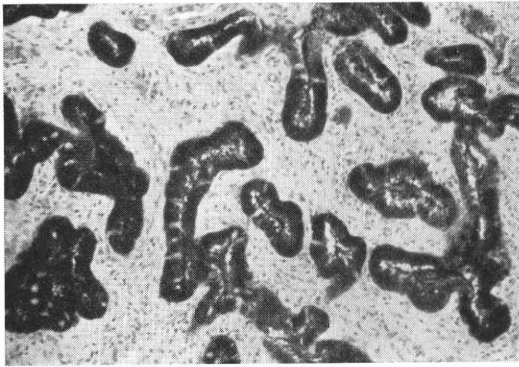


図 15 CM 分泌不良例 (症例 T.N.) の頸管腺組織. PAS 染色 ×100

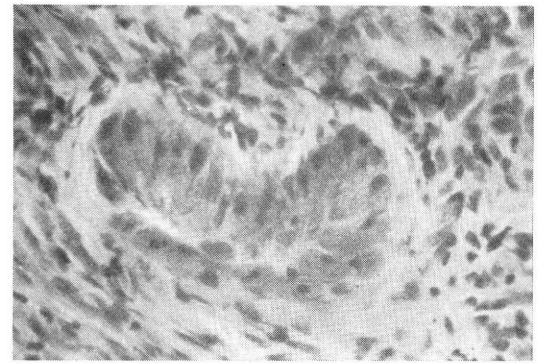


図 17 CM 分泌不良例の頸管腺組織. Alcian-blue 染色 ×400

blue 染色でかろうじて頸管腺であると判別できた例も存在した。

CM 分泌不良群16例の頸管腺組織所見をまとめると、正常組織所見を示す例は8例 (50%) であり、他の半数8例は何らかの組織異常を示し、これらの異常を大別すると、a) 症例 T. N. の如く、腺組織の数は正常であるが、個々の腺組織が発育不良で形態異常を有するタイプとb) 腺組織が正常例に比し極端に少ないもの、とに分類された。

以上の CM 分泌能と頸管組織所見をまとめたもの

が表2である。すなわち CM 分泌良好群41例のうち biopsy を行なった5例は当然の事ながらいずれも正常頸管腺組織を有していた。一方 CM 分泌不良群32例中 biopsy を行なった16例中組織学的に正常例は8例 (50%) で、残り8例 (50%) には何らかの頸管腺の組織学的異常がみられた。

考 案

頸管粘液 (CM) の周期性変化は古くから知られている。すなわち、量的な変化については、Viergiver²⁾ら

表 2 不妊婦人の排卵期頸管腺 biopsy の結果

Cervical mucus secretion		Biopsy	Histological findings	
			Normal	Abnormal
Good	41	5	5	0
Poor	32	16	8	8*
Total cases	73	21		

* a) 形態異常を有する例……3例

b) 腺管の数の少ない例……5例

は BBT との観察より、BBT 上昇の 1～3 日前に CM 分泌量が最高になると報告している。さらに、佐藤⁹⁾、五十嵐¹⁰⁾は排卵期の判定法としては、CM 検査の中では特に CM 量の測定が意義があるとしており、CM 量が 0.4ml 以上を示す場合は排卵に近いことが予測され、この様な状態は、98% が BBT 上昇 4 日前から 2 日後までの間にあった、としている。一方、その質的变化について、Viergiver⁴⁾らは粘性 viscosity が CM 分泌量に伴って低下し、量の増加および viscosity の低下が月経周期の中間におこり、同時に BBT が上昇することから、これらの現象は排卵の時期に一致している様であると報告している。さらに、Cohen¹⁵⁾らは CM 粘性をみる上で、spinnbarkeit の測定を推奨し、spinnbarkeit が最高を示すのは BBT 上昇の前かその当日であるとしている。

以上の様に、CM は排卵日を中心に量的にも、また質的にも、きわめてダイナミックな経日的な変動を示している。このことは、妊孕現象からみると、とりまなおさず、精子通過性を容易にする点で、きわめて合目的であると言えよう。したがって、妊孕現象を考えると、頸管の機能が極めて重要な意義を持つていえる。

不妊症の原因として、頸管因子の占める割合は、5～30%^{16,17)}と報告によりまちまちであるが、決して稀な因子ではない。頸管因子が不妊の絶対的因子と断言できないまでも、CM の量的又は質的分泌異常を治療対象とすべき事は、すでに述べた様に著者の検索対象のうちの 43.8% に CM 分泌不全例が含まれる事からも容易に推定し得る所である。

さて、CM を分泌する母組織としての頸管腺の観察は、Fluhmann⁸⁾により詳細に研究されているが、それによると、頸管腺の基本構造は、粘膜ヒダの頸管壁内に深く侵入した裂溝 crypt と、それに垂直に走る tunnel により形成されている。腺上皮細胞は、分泌細胞と線毛細胞で形成され、大部分はアポクリン分泌を行なう分泌細胞であるが、約 5% は粘液分泌をしない線毛細胞であるとされている¹⁸⁻²⁰⁾。

以上の細胞構成からなる頸管腺組織の月経周期性変化に関しては、種々の説があり、Novak²¹⁾、Atkinson⁹⁾、Topkins²²⁾、杉本¹⁰⁾らによれば、光顕的な観察において、形態学的な周期性変化は見られないという。さらに Nilsson²³⁾も電顕による観察を行ない、著明な月経周期性変化は見られないと述べている。

一方、Wollner²⁴⁾、原田¹¹⁾は光顕による頸管腺の観察で周期性変化が見られたと報告しており、小森²⁵⁾、浜田¹⁸⁾は電顕による研究を行ない、線毛細胞は周期性変化

を有しないが、分泌細胞は周期性変化を有すると報告している。また、近藤²⁶⁾は、子宮内膜頸管移行部にのみ軽度な周期性変化が見られると述べている。

著者の成績でも、光顕による頸管腺の周期性変化を検討した結果、排卵期周辺では核が辺縁に圧排され、形質に富む明るい細胞が多くなる傾向を示し、旺盛なアポクリン分泌像を推定させる所見が得られた。しかし、この所見は排卵期にのみ特有な像ではなく、子宮内膜にみられるがとき明白な形態的変動は認められなかった。また、PAS、Alcian-blue による組織化学的な観察においても、杉本¹⁰⁾、Novak²¹⁾らと同様著明な周期性の変化は認められず、PAS の diastase 消化試験にても glycogen の存在を証明することはできなかった。以上の様に、CM 分泌量の変化と、頸管腺の形態学的変化は必ずしも一致していないことは明らかである。

つぎに CM の量的、あるいは質的な変化を control するものとして estrogen が重要な役割を演じていることは、すでに多くの研究で明らかである^{1-3, 27, 28)}。すなわち、正常な月経周期を有する成熟婦人では、主に発育卵胞から分泌される estrogen が CM の量、性状を control し、その変動のピークは排卵日を中心起こっている事は周知の通りである。しかし、不妊婦人の中には、BBT が明らかな二相性を示し、hormone 測定により排卵が確認され、また、卵胞期後期の estrogen 分泌が良好であるにもかかわらず、CM 分泌不良で、それが不妊原因と思われる例が少なくない。このような症例の病態として、はたして従来考えられていた様な estrogen の分泌不全がその原因として実際存在するのであろうか。

一般的に、CM 分泌不良の原因として estrogen 分泌に原因があるという推測のもとに、estrogen による補足的治療を試みた報告は数多くある^{4-7, 17)}。しかし、著者の内分泌的な成績によれば、CM 分泌不良群と CM 分泌良好群の排卵期における estradiol 分泌を比較すると、前者は 193.0 ± 12.0 pg/ml で、後者は 222.0 ± 33.9 pg/ml であり、両者に有意差は認められない結果であった。このことは、すなわち従来いわれているように、CM 分泌不良が一概に estrogen 分泌不全に基づくものではないという事の証左である。つぎに卵胞の成熟を左右する gonadotropin 分泌すなわち LH、FSH 分泌について CM 分泌良好群と不良群について比較した。その結果、前者の卵胞期後期(LH peak - 2 日)の LH、FSH 値はそれぞれ 18.6 ± 2.90 mIU/ml、 12.9 ± 1.78 mIU/ml であり、LH peak 値は 107.1 ± 9.92 mIU/ml である。一方、後者の CM 分泌不良群の卵胞期後期の LH、FSH 値はそれぞれ 20.1 ± 3.50 mIU/ml、 $12.4 \pm$

2.63 mIU/ml であり, LH peak 値は 141.3 ± 40.1 mIU/ml であつた. この結果両群で卵胞期の LH, FSH 値および LH peak 値に有意差はなかつた. すなわち, gonadotropin の分泌状態についても両者に殆んど差のない事を意味している. 以上の様に estrogen, gonadotropin の分泌動態は全く類似である事から, 従来言われていた CM 分泌不良が一概に estrogen 分泌不全に基づくものではなく, むしろ, estrogen に対する頸管組織の機能的あるいは, 形態的異常に基づく反応不全状態を考えざるを得ない結果であつた.

このような CM 分泌能と hormone および, 頸管腺組織との関連についての報告は稀で, わずかに松原²⁹⁾らが不妊症における CM 分泌不良群の中に腺組織に異常を認める例があると報告しているにすぎない. そこで著者は, さらに詳細に頸管腺の形態学的検索を行なつた.

対象とした32例の CM 分泌不良例のうち, 頸管部 biopsy を施行した例は16例であるが, そのうちの半数8例に何らかの組織学的異常を認めた. その内わけは, 腺管の数は問題ないが, 個々の腺の形態異常を有する例が3例, 腺管数が極端に少ない例が5例であつた. 前者3例の形態は, H-E 染色で腺は狭小で不規則配列を示す発育不良の形態を示し, 腺上皮細胞の形質も貧弱で粘液の貯留はほとんど認められなかつた. 一方, このような形態異常とは別のタイプで, PAS, Alcian-blue 染色によりかろうじて頸管腺であることが確認される様な, 腺組織の少ない例が5例存在した.

従来, 器質的異常による CM 分泌不全の報告として, 炎症^{7, 16, 30)}, 腔部びらん^{17, 31)}, などが報告されている. しかし, 著者の biopsy を施行した例は全てこのような炎症, 腔部びらん等の肉眼的な異常所見の認められなかつた例であり, それでもなお, 16例中8例に上記のような組織学的異常を見出した. この事は, 既に述べた様に CM 分泌不全の病因が, 従来述べられている estrogen 分泌不全によるのではなく, estrogen の target organ としての頸管腺組織異常によるものであると言えよう. しかし, CM 分泌不全18例中これらの組織異常を示した8例以外は, 正常頸管腺組織像を呈していたにもかかわらず, CM 分泌不良であつた. これらの病態については, estrogen に反応しない何らかの原因が存在するものと考えられる. 五十嵐³²⁾はこれを, Dysmucorrhea と呼び, その原因として, estrogen receptor の欠陥を指摘した報告¹⁷⁾もあるが, 今後の研究によらねばならないであろう.

次に, CM 分泌不全に対する治療法について考察してみる. 過去の報告のほとんどは分泌不全の原因が estrogen 分泌低下にあるとし, その治療として estrogen

の補充的投与法が主であつた^{4-7, 30)}. また, その投与法, 排卵に対する影響にとどまり, 本来の原因追求はあまりなされていない. しかし, すでに述べた様に CM 分泌不全の病因が決して estrogen の分泌不全でなく, 頸管腺の形態学的異常ないしは, estrogen に対する receptor の問題も含めての反応性異常という事実から考察すれば, 従来行なわれている estrogen の補充的投与は, その効果が疑問であるばかりでなく, 排卵の抑制や延長という点で問題が多い方法と言えよう.

一方, CM 分泌不全が当然精子の頸管通過障害となる事から, その治療法としては AIH は有効な方法と言える. 以上の事からこのような CM 分泌不全の治療に対しては, estrogen の投与に固執する事なく, すみやかに AIH の実施が好ましいとする報告^{29, 30)}もある. なお, わずかではあるが, 子宮腔部冷凍手術により CM の状態の良化をみたという報告^{17, 31)}もあるが, 今後の追究が必要であろう.

稿を終るに臨み, 本研究を終始御指導, 御校閲を賜りました恩師, 蜂屋祥一主任教授に深甚なる謝意を表するとともに, 直接御指導いただきました楠原浩二講師に深く感謝致します.

なお, 本論文の要旨は第23回不妊学会総会において発表した.

文 献

- 1) 佐藤昭吾: 臨床的卵巣機能検査法に関する研究. 日産婦誌, 15: 551, 1963.
- 2) MacDonald, R. R.: Cyclic changes in cervical mucus. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76: 1090, 1969.
- 3) Flynn, A. M., and Lynch, S. S.: Cervical mucus and identification of the fertile phase of the menstrual cycle. Brit. J. Obstet. Gynaec. 83: 656, 1976.
- 4) Marcus, S. L. and Marcus, C. C.: Cervical mucus and its relation to infertility. Obstet. Gynec. Survey. 18: 749, 1964.
- 5) 館野政也: 不妊婦人の頸管粘液, 産婦治療, 34: 568, 1977.
- 6) Insler, V., Zakut, B. H. and Serr, D. M.: Cycle pattern and pregnancy rate following combined Clomiphene-Estrogen therapy. Obstet. and Gynec. 41: 602, 1973.
- 7) 小林俊文: 頸管因子とホルモン療法, 産婦世界, 28: 1213, 1976.
- 8) Fluhmann, C. F.: The cervix uteri and its diseases. p. 79, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1961.
- 9) Atkinson, W. B., Shettles, L. B., and Engle, E. T.: Histochemical studies on the

- secretion of mucus by the human endocervix. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 56: 712, 1948.
- 10) 杉本修：子宮頸管内膜上皮ムチンの周期性変動，産婦の世界，18：1215，1966.
 - 11) 原田輝武：人子宮頸管内膜の周期性変化。臨産，5：54，1951.
 - 12) Viergiver, E. and Pommerenke, W. T.: Measurement of the cyclic variations in the quantity of cervical mucus and its correlation with basal temperature. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 48: 321, 1944.
 - 13) 五十嵐正雄：人子宮頸管粘液の周期変化とその結晶形成現象に関する研究，日産婦誌，8：1395，1956.
 - 14) Viergiver, E. and Pommerenke, W. T.: Cyclic variations in the viscosity of cervical mucus and its correlation with amount of secretion and basal temperature. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 51: 192, 1946.
 - 15) Cohen, M. R., Stein, I. F., and Kaye, B. M.: Spinnbarkeit: A characteristic of cervical mucus. *Fertil. Steril.*, 3: 201, 1952.
 - 16) Blasco, L.: Clinical approach to the evaluation of sperm-cervical mucus interactions. *Fertil. Steril.*, 28: 1133, 1977.
 - 17) Scott, J. Z., Nakamura, R. M., Mutch, J., and Davajan, V.: The cervical factor in infertility: Diagnosis and treatment. *Fertil. Steril.* 28: 1289, 1977.
 - 18) 浜田寧：人子宮腔部扁平上皮および頸管内膜の透過型および走査型電子顕微鏡的研究，産婦進歩，25：349，1973.
 - 19) Laguens, R. P., Lagrutta, J., Koch, O. R., and Quijano, F.: Fine structure of human endocervical epithelium. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 98: 773, 1967.
 - 20) Moghissi, K. S.: The function of the cervix in fertility. *Fertil. Steril.*, 23: 295, 1972.
 - 21) Novak, and Woodruff: *Gynecologic and Obstetric Pathology.* p. 70, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1974.
 - 22) Topkins, P.: The histologic appearance of the endocervix during the menstrual cycle. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 80: 654, 1949.
 - 23) Nilsson, O., and Westman, A.: The ultrastructure of the epithelial cells of the endocervix during the menstrual cycle. *Acta. Obstet. Gynec. Scandinav.* 40: 223, 1961.
 - 24) Wollner, A.: The physiology of the human cervical mucosa. *Surg. Gynec. Obstet.* 64: 758, 1937.
 - 25) 小森昭：人子宮頸管内膜上皮細胞の周期性変化に関する電子顕微鏡的研究。日産婦誌，15：1345，1963.
 - 26) 近藤正樹：子宮腔部内膜に関する組織学的知見補遺。慈恵医大雑誌，87：237，1972.
 - 27) 松本清一：第14回日産婦総会宿題報告，月経異常に関する研究。日産婦誌，14：523，1962.
 - 28) 五十嵐正雄，中村淳，根岸正勝：卵胞成熟の病態とその検査，ホルモンと臨床。22：689，1974.
 - 29) 松原信行，伊東武久，宮内文久，藤野俊夫，鳥越正：頸管粘液分泌低下例の検討—特に内分泌及び組織学的検討—，第29回日産婦総会一般講演要旨，日産婦誌，29：1373，1977.
 - 30) 小林俊文，持丸文雄，佐藤博久：不妊症と頸管因子，産と婦，45：1615，1978.
 - 31) Weed, J. C., Curry, S. L., Duncan, I. D., Parker, R. T., and Creasman, W. T.: Fertility after cryosurgery of the cervix. *Obstet. Gynec.* 52: 245, 1978.
 - 32) 五十嵐正雄：子宮頸管性周期の診断法。産婦実際，22：443，1973.

The mechanism of insufficient cervical mucus secretion in infertile patients —Investigating the relationship between the morphological characteristics and endocrinological dynamisms—

Hajime Sugita

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

Insufficiency of cervical mucus secretion is not a few detected as a factor of infertility. However, the etiology of this insufficiency has not been clarified yet.

In this report, it was designated to clarify the mechanism to undergo insufficient mucus secretion of cervical glands investigating from the view points of morphological observation of cervical glands, the activity of mucus secretion of glands and serum levels of hormones. 73 women who were diagnosed as functional sterility were subjected. These patients were classified into two groups, good secretion group (over than 0.2ml of mucus was detected at the ovulatory period) and poor secretion group (below 0.2ml of mucous was detected through the follicular phase). On the other hand, serum LH, FSH and estradiol levels of all subjected cases were measured serially around the ovulatory period and these levels were compared with those levels of normal matured women.

As far as the dynamisms of serum LH, FSH

and estradiol was concerned, there was no significant difference between poor secretion group, good secretion group and control group. This result indicated that even the cases which showed poor secretion of cervical mucus revealed sufficient levels of estradiol and gonadotropins in serum.

8 cases of 16 cases which were classified as poor secretion group showed morphological abnormalities being examined by punch biopsy of cervical tissues. 3 cases showed immature glands and 5 cases showed decrease of number of glands.

On the other hand, another cases of this group did not show any differences with normal cervical tissues morphologically.

Conclusively, it was suggested that the previous therapy adding exogenous estrogen is not enough to improve insufficient secretion of cervical mucus and was suggested that another selected therapy should be considered individually examining from the view point of morphological characteristics.

(受付：昭和55年10月16日，特掲)

小川赤十字病院における不妊外来統計

Statistical Studies on the Infertile Women in
Ogawa Red Cross Hospital

小川赤十字病院産婦人科

権 慶 子 森 田 互 重
Kyung-Ja KWON Kocho MORITA

Dep. Obstet. Gynec. Ogawa Red Cross Hospital, Saitama

東邦大学医学部産婦人科教室

布 施 養 善
Yozen FUSE

Dep. Obstet. Gynec. Toho Univ. School of Medicine, Tokyo

昭和49年1月より54年12月までの5年間に、小川赤十字病院産婦人科外来で受診した挙児希望夫婦249例につき統計的観察を行なった。

- 1) 不妊外来患者の頻度は外来患者の2.49%であり、原発不妊54.2%、続発不妊45.8%であった。
- 2) 不完全な検査、治療を除いた193症例の妊娠率は29.5%であった。
- 3) 初診時年齢は原発不妊で25~28歳が67.5%を占め、続発不妊では27~32歳が51%を占めた。初診時年齢と妊娠率との関係では、妊娠した57例はすべて22~34歳であり、35歳以上の妊娠例は1例もなかった。原発不妊では35例中23例(65.7%)が、続発不妊では22例中11例(50.0%)が受診から2年以内に妊娠している。5年以上不妊の34例のうち4例に妊娠が成立した。うち原発不妊3例、続発不妊1例であった。
- 4) 虫垂切除術の既往のある例の妊娠率はやや低かったが、開腹例全体をみると有意差はなかった。続発不妊の最終妊娠との関係では自然流産後の妊娠率が低かった。
- 5) 女性不妊因子では排卵障害が最も多く(30.1%)、原因不明の機能性不妊がこれに続いた(25.4%)。妊娠率との関係では機能性不妊が最も高く(38.8%)、次に排卵障害(37.9%)が続いた。男性不妊因子は11.4%であった。
- 6) 妊娠成功例における流産率は14.7%であり、クロミッド妊娠例では男児が多かった。
- 7) 職業別では、原発・続発とも主婦が多く過半数を占め、次に会社員が続いた。その他は原発・続発とも、特定の職種に不妊率が高い傾向はみられなかった。

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 47-52, 1981)

緒 言

近年不妊領域における検査、治療法の進歩には目を見はるものがあり、また不妊に関する一般の知識も高まり、女子の結婚年齢の高年化および希望児数の減少などもあいまって、かなり早期に挙児を希望して受診する機会が多くなっている。そこで、昭和49年1月から54年12月までに当科を訪れた挙児希望患者の臨床的検討を行な

い、今後の不妊診療に資するためにその予後を分析した。ちなみに小川赤十字病院は埼玉県西部に位置し、人口26,000の小川町を中心に半径約20kmの地域の医療にあずかっている。

対象ならびに方法

昭和49年1月より54年12月までの5年間に、小川赤十字病院婦人科外来を挙児希望を主訴として訪れた249例

を対象とし、昭和55年4月まで追跡調査した。なお妊娠例の検討を行なう際には、上記249例中、十分な検査治療を行ない得なかった症例等を除外した193例を対象とした。不妊検査としては、基礎体温、頸管粘液検査、Huhner test、子宮内膜生検、子宮卵管造影法、Rubin test、月経血培養、LH-RH test 等である。精液所見としては、精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率80%以上を正常とした。なお不妊期間は結婚時または最終妊娠終了時から算出している。

結 果

1) 頻度：この間の外来新患総数は、10,012名であり、挙児希望患者249名はその2.49%にあたる。

2) 原発、続発不妊の割合：原発不妊135例(54.2%)、続発不妊114例(45.8%)で原発不妊がやや多かった。妊娠率は Table 1 のごとく、前記の193例を対象とすると、原発不妊111例中35例(31.5%)、続発不妊82例中22例(26.8%)、全体として193例中57例(29.5%)であった。

3) 初診時年齢と妊娠率：Fig. 1 に示すごとく原発不妊では25~26歳にピークがあり、25~28歳の間に過半数(67.5%)が占められた。これに対し続発不妊では27~28歳にピークがみられ、原発に比し2歳のずれがみられ、27~32歳の間に約半数(51.0%)が占められた。

初診時年齢と妊娠率の関係は Fig. 2 のごとくで原発・続発合わせて25~30歳の間に、70.2%が妊娠している。35歳以上に妊娠例はなかった。

4) 不妊期間と妊娠率：不妊期間は Fig. 3 に示すように、原発・続発不妊ともに1~1.9年にピークがみられ、原発不妊に8年以上のものが10例みられた。結婚後1年未満の初診例が47例18.8%もあり、明らかに早期受診の傾向がみられた。原発・続発不妊合わせて3年未満に過半数(60.2%)が訪れている。不妊期間と妊娠率の関係は Fig. 4 のごとく、原発不妊では不妊期間が3年未満の間に35例中27例(77.1%)妊娠しており、続発不妊でも、3年未満の間に22例中15例(68.2%)と過半数が妊娠している。不妊期間5年以上の34例のうち、原発不妊3例、続発不妊1例の計4例に妊娠が成立した。最高は原発不妊の7年であった。

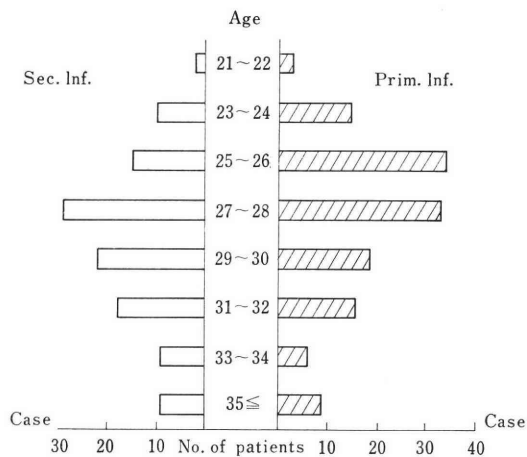


Fig. 1 Age distribution on first visit

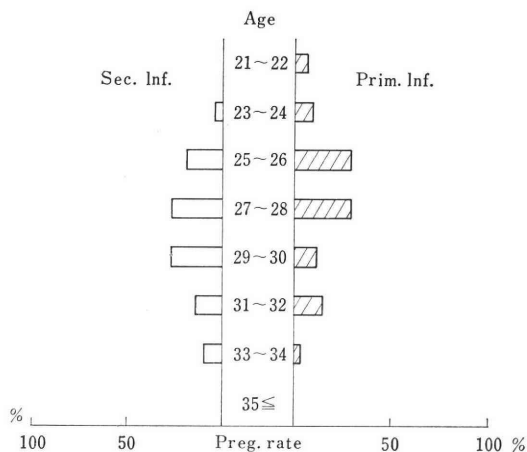


Fig. 2 Relationship between the pregnancy rate and the age on first visit

5) 既往手術と妊娠率：挙児希望患者のうち虫垂切除術を既往にもつ患者は249例中41例(16.5%)であり(Table 2)、それに対し妊娠例では57例中8例(14.0%)で、やや妊娠率が低い傾向がみられた。開腹例全体をとつてみると Fig. 5 のごとく不妊患者全体に対する割合(23.7%)に比べ、妊娠例は24.6%であり、有意差はみられなかった。

6) 不妊因子：通常の検査で異常が認められなかった症例を「機能性不妊」とし、検査の不十分な症例を「不

Table 1 Infertile women and pregnancy rate

	No. of cases		Controlled cases	Pregnant cases	
Primary Inf.	135	54.2%	111	35	31.5%
Secondary Inf.	114	45.8	82	22	26.8
Total	249		193	57	29.5

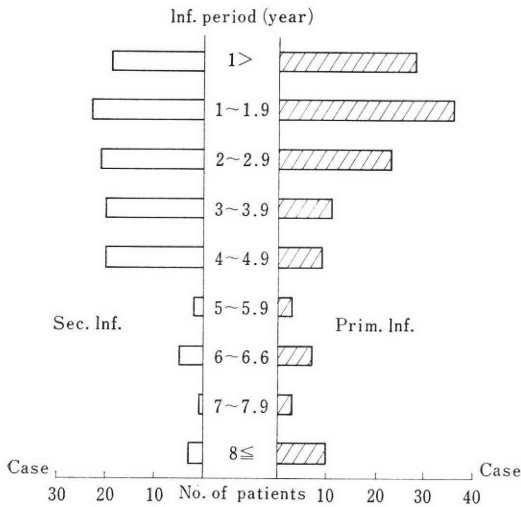


Fig. 3 Infertile period

明」とすると、Table 3に示すように、原発不妊では排卵障害が最も多く33例 (29.7%)、次に機能性不妊 24例 (21.6%) が続いた。続発不妊では、排卵障害と機能性不妊が同数25例 (30.5%) であり、卵管因子11例 (13.4%) がこれに続いた。男性因子は原発不妊と比較的多く 19例 (17.1%)、続発不妊では 3例 (3.7%) であった。また複数の不妊因子をもつ混合因子は合計 8例にみられたが、今回は主たる原因と考えられる因子に分類した。

7) 不妊因子と妊娠率：Table 3に示すように原発不妊では、機能性不妊の妊娠率が24例中12例 (50.0%) であり、排卵障害が33例中14例 (42.4%) であった。これに対し続発不妊では排卵障害が25例中 8例 (32.0%)、機能性不妊が25例中 7例 (28.0%) と逆転しており、合計すると、機能性不妊と卵巣因子がほぼ同率であった。男性因子は22例中 2例 (9.1%) と低率であった。いず

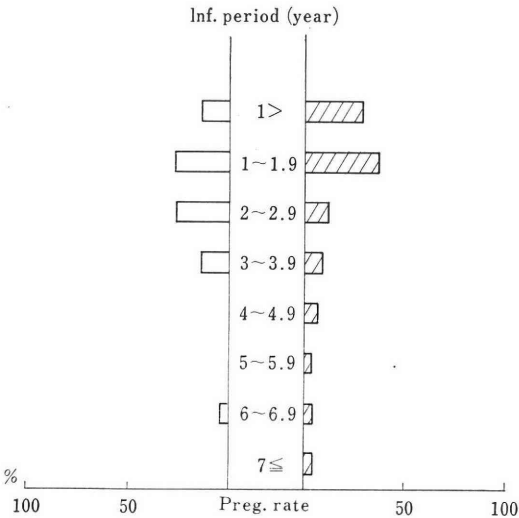


Fig. 4 Relationship between the pregnancy rate and the infertility period on first visit

れも無精子症であり、原発不妊の 1例は AID にて、続発不妊の 1例は左精索静脈瘤の手術後に妊娠し、ともに生児が得られた。

8) 初診より妊娠までの期間：初診から 6 カ月以内に全体の 52.6%にあたる 30例が、また 1 年以内には 77.2%にあたる 44例が妊娠している。Fig. 6に示すように原

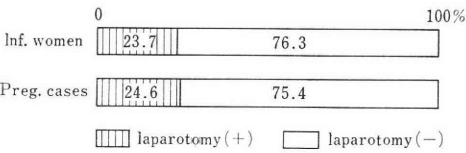


Fig. 5 Past history of laparotomy

Table 2 Relationship between past history of operation and pregnancy

	Infertile women		Non-pregnant women		Pregnant women	
Abdominal operations						
Appendectomy	41	16.5%	33	17.2%	8	14.0%
Wedge resection on ovary	7	2.8	4	2.1	3	5.3
Retroflexion of the uterus (Uterine suspension)	3	1.2	2	1.1	1	1.8
Strassmann operation	1	0.4	1	0.5		
Myomectomy	4	1.6	2	1.0	2	3.5
Ectopic pregnancy	3	1.2	3	1.6		
Other operations	5	2.0	5	2.6		
No operation	185	74.3	142	73.9	43	75.4
Total	249		192		57	

Table 3 Causal factor and pregnancy rate

	total inf. case						pregnant case					
	prim.	inf.	sec.	inf.	Total		prim.	inf.	sec.	inf.	Total	
Ovulatory disturbance	33	29.7	25	30.5	58	30.1	14	40.0	8	36.4	22	38.6
Tubal factor	18	16.2	11	13.4	29	15.0	4	11.4	2	9.1	6	10.5
Uterine factor	8	7.2	6	7.3	14	7.3	4	11.4	3	13.7	7	12.3
Endometrial factor	3	2.7	4	4.9	7	3.6	0		0		0	
Cervical factor	0		3	3.7	3	1.6	0		0		0	
Functional	24	21.6	25	30.7	49	25.4	12	34.3	7	31.8	19	33.3
CLI	3	2.7	3	3.7	6	3.1	0		1	4.5	1	1.8
Male factor	19	17.1	3	3.7	22	11.4	1	2.9	1	4.5	2	3.5
Unknown	3	2.7	2	2.4	5	2.6	0		0		0	
Total	111	100.0	82	100.0	193	100.0	35	100.0	22	100.0	57	100.0

Table 4 Successful treatment in pregnant case

	Prim. inf. (%)	Sec. inf. (%)	Total (%)
Ovulation induction	13(37.1)	6(27.3)	19(33.3)
Operation	3(8.6)	3(13.6)	6(10.5)
AIH	1(2.9)		1(1.8)
AID	1(2.9)		1(1.8)
Hydrotubation	2(5.7)		2(3.5)
HSG	4(11.4)	1(4.5)	5(8.8)
Others	11(31.4)	12(54.5)	23(40.4)

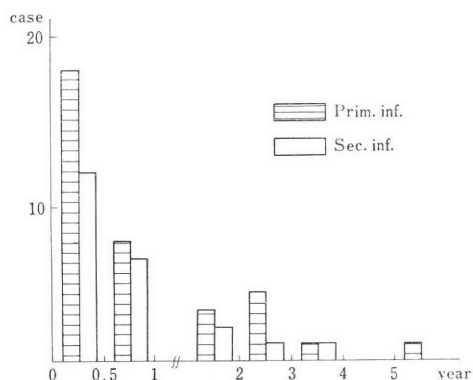


Fig. 6 Periods from first visit to pregnancy

発不妊では35例中18例(51.4%)が6カ月以内に、1年以内には74.3%妊娠しており、続発不妊では1年以内に22例中18例(81.8%)に妊娠成立がみられた。

9) 妊娠例と治療法：我々はすべての症例に、BBTと頸管粘液所見から、排卵日を予測し、個々の例に応じた性交回数から位体まで含めた指導を行なっているが、手術療法、薬物療法をせず受胎指導のみで妊娠した症例

を「その他の方法」とした。Table 4に示すように原発不妊では排卵誘発法が13例(37.1%)で最も多く、ついでその他の方法が11例(37.4%)であった。続発不妊では、その他の方法が12例(54.5%)と約半数を占め、次に排卵誘発法が6例(27.3%)であり、合計すると、その他の方法が23例(40.4%)、排卵誘発法が19例(33.3%)で、両者で73.3%を占めた。

10) 続発不妊の最終妊娠と妊娠率：Table 5に示すように最終妊娠で最も多かったのは満期産の53例(46.5%)、次いで自然流産の36例(31.%)、人工流産の16例(14.0%)であった。妊娠率との関係では、満期産の30.2%が圧倒的に多く、自然流産後の妊娠率は低かった。

11) 妊娠成立後の経過：57例の妊娠のうち、転院等による不明の10例、現在妊娠中の6例を除く41例についてみると、Table 6のごとく32例(78.0%)が満期分娩、早産が3例(7.3%)、流産が6例(14.7%)であった。児の性別では、35例中18例(51.4%)が男児、17例(48.6%)が女児であり、性別の差はみられなかった。クロミッド妊娠例11例をとってみると、男児7例(63.6%)、女児3例(27.3%)であり、男児が多かった。

12) 職業別にみた不妊患者数：原発、続発不妊ともに

Table 5 Antecedent pregnancy of secondary infertile women

	No. of cases (%)	Pregnancy (%)
Full term delivery	53(46.5)	16(30.2)
Premature delivery	2(1.8)	1(50.0)
Intrauterine fetal death	5(4.4)	0(0.0)
Spontaneous abortion	36(31.6)	3(8.3)
Artificial abortion	16(14.0)	2(12.5)
Ectopic pregnancy	2(1.8)	0(0.0)

ならない問題といえる。原発，続発不妊別にみると，各施設の報告は続発不妊の妊娠率が高いが，当科では原発不妊の妊娠率がやや高いものの，有意差はほとんどなかった。

初診時年齢では諸家の報告が，原発不妊で27～28歳にピークをつくり，続発不妊では特にピークを作る事なく平均化しているのに比べ，当科では原発不妊のピークが25～26歳と2歳早く，早期受診の傾向がみられる。初診時年齢と妊娠率との関係では，25～30歳の間に原発，続発合わせて大多数(70.2%)が妊娠している。

Table 6 Outcome of pregnancy

	Prim. inf. (%)	Sec. inf. (%)	Total (%)
Full term delivery	16(66.7)	16(94.1)	32(78.0)
Premature delivery	3(12.5)	0(0.0)	3(7.3)
Spontaneous abortion	5(20.8)	1(5.9)	6(14.7)
Total	24(100.0)	17(100.0)	41(100.0)
Pregnant at present	6	0	6
Unknown	7	3	10

主婦が多く56.6%，特に続発不妊では70.1%が主婦である。そのほか，特定の職種に不妊の率が高い傾向はみられなかった。

考 案

外来患者に対する挙児希望者の割合は各施設で異なるが，一般病院における最近の報告では，稲葉¹⁾ 3.5%，古賀²⁾ 2.2%，品田³⁾ 2.05%，秦⁴⁾ 3.55%，中村⁵⁾ 2.76%等の報告のように2～4%程度であり，当院における2.49%は平均的な値と思われる。

不妊症の定義としてアメリカ不妊学会では1年以上の不妊期間としているが，今回我々は，1年以内に挙児希望で訪れた患者がかなり多数のため，適当な検査治療を行ないえたものは，1年以内でも妊娠例に含めた，原発不妊の割合は当院の54.2%に対し，中村⁵⁾の57.4%，松家⁶⁾の69.1%，三上⁷⁾の66.4%，東出⁸⁾の72.7%，稲葉¹⁾の70.5%，品田³⁾の61.4%，加藤⁹⁾の72.8%等の報告があり，他の報告ほどの原発不妊の割合は多くなかった。

妊娠率は全体として29.5%で，これは，古賀²⁾ 40%，品田³⁾ 34.4%，中村⁵⁾ 49.6%に比し低率である。過去5年間の統計であり，追跡調査不可能な例もかなりあったこと，また249例中56例が検査不十分，あるいは初診のみで以後来院しないものが多かったことにもよると思われる。いかにして治療を継続し得るかが，地域の事情に応じた不妊診療体制の確立とともに，今後考慮せねば

不妊期間と妊娠率の関係では，原発・続発不妊とも3年未満の間に，過半数が妊娠しており，3年を過ぎると妊娠率は低下する傾向がみられた。

既往歴について開腹術が妊娠群と有意の差があるという報告が多いが，我々の例では虫垂切除術および開腹術すべてを比較しても，むしろ不妊群の方が低い傾向を示した。

不妊因子と妊娠率の関係では，原発，続発合わせて排卵障害と機能性不妊がほぼ同率であった。原発不妊では排卵障害が高い妊娠率を示しており，排卵誘発剤，誘発法の恩恵といえる。これに対し男性因子によるものの妊娠率は11.4%の低率であり，治療の困難さを示している。

続発不妊における最終妊娠については，満期正常産が最も多いが，自然流産，人工流産を合せると，ほぼ満期正常産に等しく，子宮内操作の不妊への関与が推測される。さらに流産例は妊娠率も満期正常産の $\frac{1}{3}$ と低率であった。

妊娠例の経過では流産率は若干高く，14.7%であった。不妊患者の流産率に関しては，小畑¹⁰⁾の原発不妊で33%，続発不妊で25%，中村⁵⁾の11.4%，松家⁶⁾の20.3%，品田³⁾の21%，東出¹¹⁾の19.2%等やや高く，これらの報告に比べると当院の流産率は低い傾向にあるといえる。

児の性別では男児51.4%，女児48.6%と男児がやや多かった。中村⁵⁾らも男児57.5%，女児42.5%と報告しており，当院とはほぼ一致する。クロミッド妊娠例は，男児

(63.6%)が多かった。

妊娠に至った治療法については、原因として最も多い排卵障害に対する Clomid, HMG, HCG 等の排卵誘発法と、すべての症例に対しておこなった受胎指導が有効であった。

今回我々は、厳密な意味での不妊症患者でなく、挙児希望患者としての臨床的検討をおこなった。地方においては、挙児希望患者は不妊専門外来を訪れる前に、一般病院や開業医を受診する例が多く、また治療も長続きしにくい傾向がある。そのような症例に対して、一般病院で出来る検査をおこない、原因の明らかなものに対しては、それに応じた治療とともに、早期から適切な受胎指導をおこなうことが必要である、これは特に不妊期間の短い症例、機能性不妊に対して有効であった。したがって挙児希望患者に対しては、たとえ1年未満であつても、積極的に検査、治療をすすめる事が望ましい。

文 献

- 1) 稲葉芳一, 鈴木崇夫, 黒木脩爾, 岩垣重秋: 不妊症患者の原因分析と妊娠率, 日不妊会誌, 16: 138, 1971.
- 2) 古賀詔子, 永井泰, 永井宏: 最近六年間の当院不妊症クリニックの現況, 日不妊会誌, 23: 367, 1978.
- 3) 品田孝夫, 竹中恒久, 横田佳昌, 大和田信夫, 阿美邦榮: 不妊外来における臨床統計的観察, 日不妊会誌, 24: 80, 1979.
- 4) 秦喜八郎, 有住 裕, 上笹貫 修, 浜田政雄: 当科における不妊症の臨床統計, 日不妊会誌, 21: 438, 1976.
- 5) 中村元一, 寺島淳: 社会保険佐賀病院における不妊外来統計, 日不妊会誌, 25: 79, 1980.
- 6) 松家五朗, 増田歳久, 吉崎健一, 乾泰延, 三村経夫, 竹内悟, 山野修司, 高橋久寿: 当不妊外来における最近5年間の妊娠例の検討, 日不妊会誌, 25: 87, 1980.
- 7) 三上正憲, 植村次雄, 鈴木直行, 高口二郎, 塩島令儀: 当教室における不妊クリニック統計, 日不妊会誌, 22: 203, 1977.
- 8) 東出香二, 下須賀洋一, 万羽進, 成田収: 最近の当教室における不妊外来統計, 日不妊会誌, 22: 208, 1977.
- 9) 加藤 俊, 岡本 元, 宮原通義, 井手ノ橋, 松尾雅治: 女性不妊症の外来臨床統計と妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 16: 362, 1971.
- 10) 小畑 義, 石原貞尚, 東山秀声, 村上 旭, 岡田弘二: わが教室における昭和41~45年の外来不妊統計, 日不妊会誌, 18: 44, 1973.
- 11) 東出香二, 成田収, 万羽進, 下須賀洋一, 木村隆, 中西勉, 友田豊: 最近の不妊外来における妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 23: 354, 1978.

Statistical studies on the infertile women in Ogawa Red Cross Hospital

Kyung-Ja Kwon

Ogawa Red Cross Hospital, Saitama

The statistical studies were performed on 249 infertile women who visited out-patient clinic of Department of Obstetrics and Gynecology, Ogawa Red Cross Hospital from 1974 to 1979.

1. Of 249 infertile women, 135(54.2%) were primary and 114 (45.8%) were secondary infertility. The incidence of infertile women to total outpatients was 2.49%.

2. Ages of women with primary infertility ranged from 21 to 43 years with a peak at 25 to 26 years. In secondary infertility, ages ranged from 22 to 39 years with a peak at 27 to 28 years.

3. Infertile periods were for 1 to 8 years with a mean of 2 years, and 106 (42.6%) visited our clinic within 2 years.

4. The highest rate of successful pregnancy was observed in functional infertile group, then followed by ovarian dysfunction.

5. Fifty seven (29.5%) of 193 women with complete examination for infertility became pregnant after treatments, and 44 (77.2%) became pregnant during the first year.

6. Pregnancy rate of women with ovarian dysfunction was 30.1% and that of unexplained infertility was 25.4%.

7. There was a relationship between pregnancy rate and age. 4 (11.8%) became pregnant with infertile period of more than 5 years. The pregnancy rate of women with a history of appendectomy or spontaneous abortion was lower than that of others.

8. As clinical outcome of 57 pregnant cases, 32 women (78.0%) had mature infants with normal deliveries. There were 6 cases (14.7%) of abortion.

(受付: 昭和55年8月22日)

SOCIAL CHARACTERISTICS OF UNMARRIED WOMEN ATTENDING M. T. P. (Medical Termination of Pregnancy) CLINIC AT A. I. I. M. S. HOSPITAL, NEW DELHI

Singh RATAN

Faculty of Medicine, University of Garyounis, Benghazi-LIBYA

Abstract: Social characteristics of 46 unmarried women attending M. T. P. clinic of All India Institute of Medical Sciences were analyzed. Unmarried group constituted 12.8% of all the women seeking abortion. 82.6% of the women in the present study were Hindus, although no religions group was excluded; 87.4% were from higher castes and 97.1% were aged 25 years or less. 84.8% were educated upto middle class standard or more and 26.0% were still students at schools and colleges. 61.0% were gainfully employed and 82.6% were currently urban residents.

78.7% women reported for abortion services after missing 2nd menstrual cycle. The common reasons for late reporting were; hesitation or fear to attend hospital; negotiation with sex partner for possible marriage (30.6%); abortion procurement elsewhere (22.2%) and unsuspected or unrecognized pregnancy (8.3%). 4.4% women each had used a contraceptive method in the past as well as during current conception and 24.0% women adopted contraceptive methods after M. T. P.

(Jap. J. Fert. Ster., 26(1), 53-56, 1981)

Introduction

Throughout recorded history women have resorted to induced abortions to terminate unwanted pregnancies, regardless of moral, social or legal sanctions of the society and often at considerable physical and psychological risk and cost¹⁾. From literature, one observes that women have always attempted to get rid of unwanted pregnancies especially unmarried, separated and divorced. In most cultures some pregnancies have been considered socially undesirable e.g. pregnancy following incest or rape, pregnancy in an unmarried girl, below the age of consent or in a gravely sick or emotionally disturbed woman⁴⁾.

Since the implementation of abortion law in India on 1st April 1972⁵⁾, an increasing number of women were attending approved hospitals and institutions in urban areas.

The attendance of unmarried mothers

coming to M. T. P. clinics has steadily increased from 2.5% before implementation of law²⁾ to 8.0% one year thereafter³⁾.

In India, there is little data available concerning demographic, socio-cultural and contraceptive characteristics of unmarried women seeking abortion. The current study was preliminary investigation of these women attending M. T. P. clinic at A. I. I. M. S. Hospital, New Delhi.

Material and Methods

Unmarried women attending M. T. P. Clinic between 1.1.75 to 30.4.75 at A. I. I. M. S. Hospital New Delhi, were studied. Of the 360 pregnant women who attended the clinic, 46 unmarried formed the study group. These women were interviewed in a special cabin, temporarily reserved for this purpose by the investigator, who also acted as a senior consultant during the period.

The investigation was carried out by interview technique with the help of a semistructured interview schedule previously perfected by pre-testing on 8 unmarried women seeking abortion.

Most of the women were co-operative and as necessary help of a female doctor or public health nurse was effective in few resistant cases. Once the report was established with the woman, detailed investigation was carried out. Answers were recorded in the schedule either at the time of interview or immediately afterwards.

Observations and Discussion

Of 360 cases who sought M. T. P. during the investigation period, 46 (12.8%) unmarried were studied. The social variables like religion, caste, age, educational status, employment status, residence, gestation period and reasons for late reporting were analyzed.

Religion

82.6% were Hindus, 10.8% Christians and 2.1% each were Muslims, Sikhs and Budhists. As shown in table 1, Hindus were 84.06%, Christians 1.08%, Muslims 6.47%, Sikhs 7.16% and other religions 0.02% of Delhi's population (census 1971).

Hindus in the study group were proportional, Muslims and Sikhs 3 times less and Christians 10 times more than their population composition in Delhi. Most Hindus have flexible policy on abortion and no other religious group was completely excluded. At least no religion was seen to exert absolute prohibition on unmarried abortion seekers.

Castes

Hindu religion is broadly subdivided into four varnas (social classes) i.e. Brahmins (Preists), Chhatrias (Worriors), Vaishas (Traders and agriculturists) and Shudras (Untouchables). The first three classes consist of upper castes and fourth one of lower castes with no upward mobility. As shown in table 1; 71.8% were upper castes, 10.8% lower castes and 17.4% were from other religious groups.

Every 2nd woman was Chhatria. Most Chhatrias in Delhi are migrants from Punjab; they are modern in their out look and

their daughters frequently obtain government and private employment. Women from lower castes (untouchables) lagged behind in utilization of abortion services as in many other fields, which needs further documentation in Delhi and elsewhere.

Age

91.3% women were aged 24 years or less, 8.7% were between 25 to 29 years. It was the young age group under 24 years, which was still undergoing physical, emotional and social maturation, landing with unwanted pregnancies. Women of 25 to 29 years age group constituted a small proportion (8.9%) because most women in India by then had married and those unmarried consisted of professional women who probably used effective contraceptive methods or availed of abortion services elsewhere.

Education

63.0% women had high school, college or professional education, 28.2% had primary or middle class education, and 8.7% were illiterates. Thus, these were mostly edcated women who utilized abortion services at the clinic. Modern, young and educated women would increasingly seek M. T. P. services for unplanned and unwanted pregnancies.

Contraceptive practices

4.4% women each were past and current contraceptive users. 13.0% women planned to use a method in future at the time of reporting for M. T. P. 24.0% actually adopted a method (i.e. condom or oral pills) immediately after abortion and 17.4% had yet to decide a method. 45.6% of non-contraceptive adopters stated that they would abstain from sexual intercourse before marriage. Thus most women had conceived in the absence of practising a contraceptive method. The women were poor contraceptive users (in the past) as well as poor adopters for future. Contraceptive follow up study of the women would be of great value in deciding a particular contraceptive method to be used to prevent further unwanted pregnancies.

The high risk women particularly gainfully employed and collegiate needed to be covered with preconceptive fertility control methods

Table 1 Social Characteristics of Unmarried Women Seeking Medical Termination of Pregnancy (M.T.P.) at A.I.I.M.S. Hospital New Delhi.

	Number	Percentage	Delhi's population (Census 1971 Per.)
Religion			
Hindus	38	82.60	84.06
Christians	5	10.87	1.08
Muslims	1	2.15	6.47
Sikhs	1	2.15	7.16
Budhists	1	2.15	0.02
Caste			
Brahmins (Priests)	8	17.4	
Chhatrias (Worriors)	23	50.0	
Vaishas (Traders & Agriculturists)	2	4.4	
Lower Castes (Untouchables)	5	10.8	
Other religious groups	8	17.4	
Age in yeares			
Less than 15	2	4.4	
15 to 19	18	39.0	
20 to 24	22	47.9	
25 to 29	4	8.7	
Educations status			
None	4	8.7	
Primary	3	6.5	28.2
Middle Class	10	21.7	
High School	10	21.7	63.1
College/Professional	19	41.4	
Employment status			
Gainfully employed	28	61.0	
Students	12	26.0	
Staying at home	6	13.0	
Residence			
Urban local	23	50.0	
Urban outside	15	32.6	
Rural outside	8	17.4	
Contraceptive practices			
Past users	2	4.4	
Current users	2	4.4	
Future contraceptive planners	2	4.4	
Actual adopters after M.T.P.	11	24.0	
Gestational period			
Less than 8 weeks	10	21.3	
8 to less than 12 weeks	8	17.4	78.7
12 weeks and more	28	61.3	
Reasons for reporting after missing 2 nd menstrual cycle			
Hesitation or fear to attend hospital	14	38.9	
Negotiating for possible marriage with sex partner	11	30.6	
Procuring abortion elsewhere	8	22.2	
Unsuspected or unrecognized pregnancy	3	8.3	

as they are more likely to experience unwanted pregnancies as a result of contraceptive non-use.

Period of Gestation

21.3% women attended M. T. P. clinic at less than 8 weeks, 17.4% between 8 weeks or more. Thus a large proportion of women reported late (after 1st trimester) for M. T. P.; by that period the abortion procedure were more difficult and associated with complications. The common procedures adopted for M. T. P. were menstrual regulation under 6 weeks of gestation, vacuum aspiration between 6 to 12 weeks and prostaglandins at 12+ weeks.

Reasons for late reporting

Of the 36 women seeking M. T. P. after missing 2nd menstrual cycle, the reasons were: hesitation or fear to attend hospital (38.9%), negotiations for possible marriage (30.6%), procurement of abortion elsewhere (22.2%), and unsuspected or unrecognized pregnancy (8.3%). Sex education, contraceptive services and marriage counselling would help in preventing unwanted conceptions and facilitate to convert unwanted pregnancies to wanted ones by arrangement of possible marriages.

References

- 1) David H. P.: Abortion Research in Transitional Perspective: An over-view. Abortion Research International Experience, D.C. Heath and Company, London, P-1, 1974.
- 2) Mehta, A. C.: Early findings of the cooperative study of abortions in India. Paper presented at Xth Annual Meeting of the American Association of Planned Parenthood Physicians. Detroit, Michigan. pp. 1-31, April 6-7, 1972.
- 3) Purandare, B. N.: Key Note Address of Workshop on Abortion. 23rd Triennial Congress of International Alliance of Women Workshop on Abortion. New Delhi (INDIA). November 30-December 1, 1973,
- 4) World Health Organization: Spontaneous and Induced Abortion. W. H. O. Technical Report Series No. 461, pp. 5-13, 1970.
- 5) The Medical Termination of Pregnancy Act, 1971. No. 34 of 1971, Government of India. (10th August 1971).

人工妊娠中絶をうけた未婚婦人の社会的背景

Singh RATAN

Faculty of Medicine, Univ. of
Garyounis, Benghazi, Libya

全インド医学研究施設の人工妊娠中絶部門を受診した46例の未婚婦人の社会的背景を分析した。これは中絶を希望する婦人の12.8%を占める。ヒンズー教徒が82.6%であり、87.4%が上層の階級に属し、97.1%は24歳以下であった。84.8%が中学以上の教育をうけており、26.0%は現在なお生徒または学生である。61.0%が有給婦人で、82.6%が都会居住者であった。

78.7%が妊娠3カ月で人工中絶を求めて来院した。受診の遅れの原因としては; 病院へ恐れやとまどい(38.9%), 相手との結婚交渉(30.6%), 他での人工中絶の周旋(22.2%), 妊娠の無自覚(8.3%)である。避妊の経験は4.4%しかなく、術後の避妊も24.0%にすぎなかった。

(受付: 昭和55年8月1日)

男子不妊症に対する Pentoxifylline の臨床効果

—U-Test による薬剤効果の評価について—

Clinical Application of Pentoxifylline to Subfertile Men,
with Regard to the Statistical Evaluation of the
Therapeutic Effect on Semen Parameters

藤沢市民病院泌尿器科

広 川 信 岩 本 晃 明 佐 藤 和 彦
Makoto HIROKAWA Teruaki IWAMOTO Kazuhiko SATO

Department of Urology, Fujisawa City Hospital

藤沢市民病院病理

松 下 和 彦
Kazuhiko MATSUSHITA

Department of Pathology, Fujisawa City Hospital

朝倉泌尿器科医院

朝 倉 茂 夫
Sigeo ASAKURA

Private Practice of Urology

男子不妊症における精索静脈瘤の意義、また Kallikrein による精液所見の改善は知られている。このことは陰嚢内の血流状態が精子形成能に影響をもたらすことを意味している。Pentoxifylline が微小循環領域の血流を改善することから、他の領域で治療薬として脚光をあびている。この点に注目して、著者らは原発性男子不妊症に Pentoxifylline の効果を期待して臨床応用を試みた。

今回、薬剤効果の判定に Mann-Whitney の U Test をもちいて解析した。臨床成績からみると、精子濃度の改善が明らかに観察された。17症例のなかから10%水準で有意に薬剤効果のみられた症例は、精子濃度の検討で5例みとめられた。このことから、Pentoxifylline が男子不妊症の薬物療法の1つの薬剤であると考えられた。

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 57-63, 1981)

はじめに

男子不妊症の薬物療法として、今迄に多くの治療法が試みられている。現状では、その治療にすぐれた臨床成績が見い出されていない。1972年以来、Pentoxifylline (Trental®, ヘキストジャパン) は血流障害の治療薬として脚光をあびている。

私達は、Pentoxifylline による精子形成能の改善を

期待して、原発性男子不妊症の治療に Pentoxifylline をもちいて観察をおこない、その臨床効果について第24回日本不妊学会総会(昭和54年9月)で発表した。当時、男子不妊症への臨床応用はみあたらなかった。

今回、薬剤効果の判定に Mann-Whitney のU検定を用いて、治療前3回の測定値と治療後の測定値とを比較することにより薬剤効果を検討した。この方法による20例の臨床成績を報告する。

対 象

検討した症例は藤沢市民病院泌尿器科を受診した20例である。その内訳は不妊を主訴としたもの19例、他の1例は未婚者で乏精子症を示した。19例の不妊期間は1年6カ月から9年におよび、平均4年6カ月である。年齢は24歳から43歳までで、平均34歳である。

治療前の精液所見は、検査を3回以上おこなって変動幅を観察した(表1)。20症例の精子濃度と活動精子数を中央値でみると、精子濃度2000万以下が11例、活動精子数40%以下が16例である。

表1 症例と治療前の精液所見

症例	年齢	不妊期間	精子濃度 ($\times 10^6/\text{ml}$)	活動精子数 (%)
1	32	2年	3.0(1.0~16.9)	43(26~52)
2	35	6年6カ月	14.0(12.0~20.0)	20(14~21)
3	24	1年6カ月	18.2(14.8~24.8)	22(12~23)
4	42	3年	67.0(27.6~119.6)	40(35~62)
5	29	3年	49.0(37.6~66.4)	48(25~50)
6	35	4年	10.0(6.0~23.0)	9(5~11)
7	41	3年6カ月	19.2(1.8~29.4)	44(15~70)
8	29	3年6カ月	32.2(30.0~69.2)	38(33~44)
9	30	5年	50.4(36.0~60.8)	38(36~46)
10	33	4年6カ月	72.0(24.0~101.0)	41(32~54)
11	37	9年	13.0(5.4~16.8)	43(24~44)
12	36	7年	53.0(21.0~58.0)	15(9~23)
13	42	7年6カ月	32.8(23.6~41.0)	18(10~20)
14	29	3年	0.3(0.17~0.35)	10(5~12)
15	43	9年	98.8(58.0~114.4)	5(3~11)
16	32	4年	65.2(45.8~72.0)	22(5~29)
17	27	(未婚)	9.5(9.4~17.0)	35(27~54)
18	40	4年	1.7(1.3~8.2)	22(9~43)
19	30	2年	1.6(1.5~2.0)	18(8~19)
20	34	4年	1.4(1.0~1.8)	26(19~35)

(精液所見は中央値を示し、括弧内の数値は3回以上測定した変動域の最小値と最大値を表現している。不妊期間は6カ月単位で示した。)

Pentoxifylline の投与方法

Pentoxifylline を1日量400mg(200mgを朝夕の2回に内服)を経口投与した。投与期間は3カ月以上を原則とした。その期間は2カ月から9カ月に及び、18例が3カ月以上である(表2)。

薬剤効果の統計的評価

薬剤の効果を精子濃度あるいは活動精子率の上昇としてとらえると、薬剤効果の統計的評価を次のように行え

表2 Pentoxifylline の投与期間

投 与 期 間			症 例 数
2	カ	月	2
3	カ	月	1
4	カ	月	2
5	カ	月	5
6	カ	月	3
7	カ	月	2
8	カ	月	4
9	カ	月	1

る。薬剤の投与前および投与後の精子濃度または活動精子率の値をそれぞれ $X_1, \dots, X_m$ (m 個)、および $Y_1, \dots, Y_n$ (n 個) とする。薬剤投与の効果があれば、投与前値 (X) に比し、投与後の値 (Y) は一般に大きくなる。したがって X と Y の任意の対 (X_i, Y_j) ををとるとき、 X_i が Y_j 以上である場合の確率を $P_{X \geq Y}$ 、また逆に X_i が Y_j 以下である確率を $P_{X \leq Y}$ と書けば、薬剤投与による検査値の変動の大きさは $\Delta = P_{X \leq Y} - P_{X \geq Y}$ と表わされる。薬剤の望ましい効果は $\Delta > 0$ の場合になる。薬剤の効果が無ければ、 $X_1, \dots, X_m$ と $Y_1, \dots, Y_n$ は同じ分布に従うとみなされる。このときは $\Delta = 0$ となる。また薬剤が精液所見に抑制的に作用するのなら、 $\Delta < 0$ となる。したがって、標本に基づき Δ を求め、 $\Delta > 0$ という仮説を検定すればよい。 Δ の推定値を $\hat{\Delta}$ と表わせば、

$$\hat{\Delta} = \frac{\{X_i \leq Y_j \text{ なる対の個数}\} - \{X_i \geq Y_j \text{ なる対の個数}\}}{m \cdot n}$$

である。 $\Delta > 0$ という仮説の検定は Wilcoxon の順位と検定により行える。この検定は Mann-Whitney の U 検定と一致する。この検定では、標本の大きさより検出可能な確率水準が制限され、片側有意水準10%で有意性を判定するには、 $m \geq 3$ 、 $n \geq 3$ でなければならない。それ故に、薬剤の投与前後でいずれも3回以上測定されている症例について検定を実施した。すなわち $\hat{\Delta}$ を求め、帰無仮説のもとで Δ の推定量 (Δ^*) が $\hat{\Delta}$ 以上または以下となる確率を求めた。

成 績

治療後の精液所見を全例について個々に記述することは省略する。前節の方法による薬剤効果の1指標、すなわち Δ 値を20例についてまとめると表3のようになる。

治療の前後で、いずれも3回以上検査された17例のなかで、10%水準で有意に薬剤効果のみとめられた症例は、精子濃度の検討で5例、活動精子率の検討で1例である。なお、活動精子率については、 $\Delta < 0$ と逆の方向

表 3 各症例の $\hat{d}$ の検討結果

症例	精 子 濃 度			活 動 精 子		
	$\hat{d}$	$P(d \leq \hat{d})$	$P(d \geq \hat{d})$	$\hat{d}$	$P(d \leq \hat{d})$	$P(d \geq \hat{d})$
1	0.250	0.7476	0.2857	0.417	0.8714	0.1762
2	0.833	0.9714	0.0571	0.500	0.8571	0.1714
3	0.333	0.8095	0.2738	0.0	0.5119	0.5238
4*	0.600	0.9048	0.1905	0.800	0.9524	0.0952
5	1.000	0.9714	0.0286	-0.167	0.4286	0.6857
6	0.0	0.5714	0.5714	0.500	0.8857	0.2000
7	0.667	0.9429	0.1143	-0.500	0.2000	0.8857
8*	0.333	0.8000	0.4000	0.667	0.9000	0.2000
9	-0.667	0.1143	0.9429	-1.000	0.0286	1.0000
10	0.280	0.7897	0.2738	-0.200	0.3254	0.7024
11	0.333	0.8000	0.3500	-0.556	0.2000	0.9000
12	1.000	0.9500	0.0500	-0.333	0.3500	0.8000
13	-0.556	0.2000	0.9000	0.667	0.9500	0.1500
14	0.083	0.6000	0.4571	-0.167	0.3714	0.7143
15	0.333	0.8000	0.3143	0.917	0.9714	0.0571
16	-0.583	0.1429	0.9143	0.500	0.8857	0.2000
17	0.833	0.9714	0.0571	0.500	0.8857	0.2000
18	0.867	0.9821	0.0357	-0.133	0.4464	0.6250
19*	1.000	0.9000	0.1000	1.000	0.9000	0.1000
20	0.500	0.9143	0.1714	0.375	0.8286	0.2429

* これらの症例は治療後、精液検査が2回しか測定されていないため、統計的な観察から除外した。

に有意水準10%で差の認められた症例も1例みとめられた。

測定値の個数が少ないと検定の検出感度は低く、有意差が認められるには、かなり強い薬剤効果がなければならない。ここで考えている d は各個体についてのものであり、これは個体の特性により異なりうる。次に各個体の d について、集団全体として正の値を示す割合が負を示す割合より多いとみなしうるか否かを符号検定により検定する。

$\hat{d} = 0$ の症例を除いたときの $\hat{d}$ が正である個体数とその有意確率は次のとおりである（症例数、16）。

精子濃度：13症例 $P = 0.0106$

活動精子率：8症例 $P = 0.5982$

これより、Pentoxifylline は精子濃度を上昇させる効果のあることが示唆される。

次に、精液所見に改善のみられた例と妊娠に成功した例について、実例をあげて治療前後の経過を述べる。

(1) 症例2（35歳，不妊期間：6年半）

治療前の精子濃度（ $\times 10^6/\text{ml}$ ）は3回の測定で、14，20，12であるが、治療16週で80，28週で47を示し、精子濃度が増大している。活動精子数は改善傾向にあるが、著しい改善をみとめない（図1）。

症例2（35才）

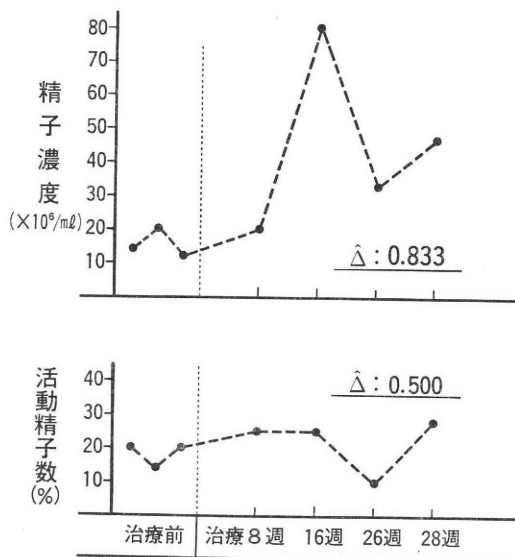


図 1 治療前後における精子濃度と活動精子数の変動

(2) 症例15（43歳，不妊期間：9年）

精子濃度に問題はないが、治療前の活動精子数（%）は3回の測定で、11，3，5と不良である。治療により

症例15 (43才)

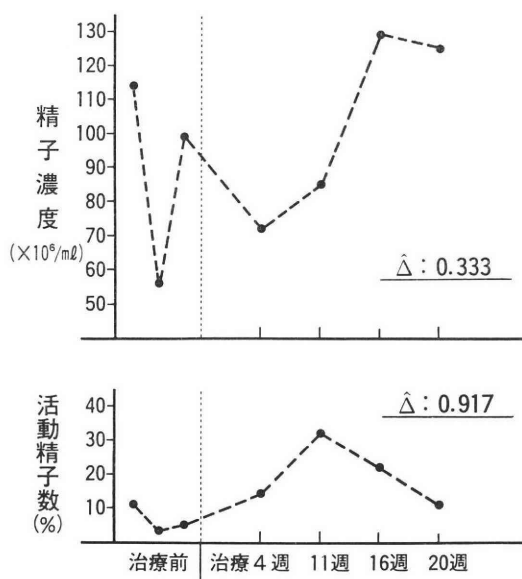


図 2 治療前後における精子濃度と活動精子数の変動

症例19 (30才)

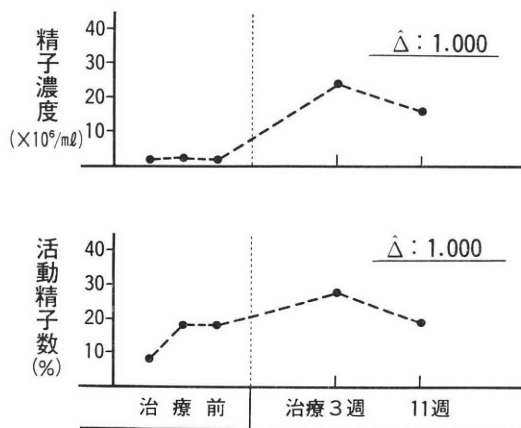


図 3 治療前後における精子濃度と活動精子数の変動

11週で32, 16週で22を示した。決して望ましい比率ではないが、活動精子数は好転している (図2)。

(3) 症例19 (30歳, 不妊期間: 2年)

治療前の精子濃度 ($\times 10^6/\text{ml}$) は3回の測定で, 1.5, 2.0, 1.6と悲観的な数値であったが, 治療により24, 17と改善されている (図3)。

(4) 症例17 (27歳, 睾丸痛で受診し, 偶然 Oligospermia と判った未婚例)

治療前の3回の精液所見は, 精子濃度 ($\times 10^6/\text{ml}$) 10,

症例17 (27才)

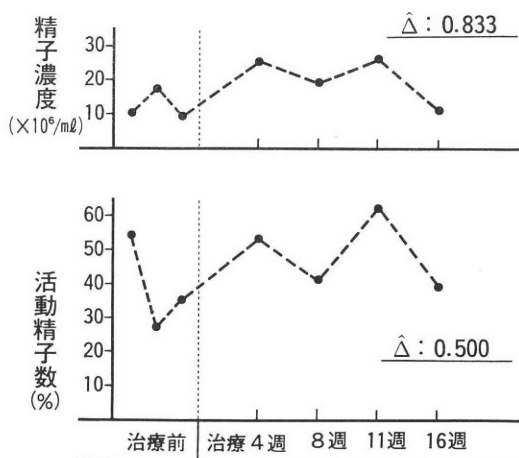


図 4 治療前後における精子濃度と活動精子数の変動

症例5 (29才)

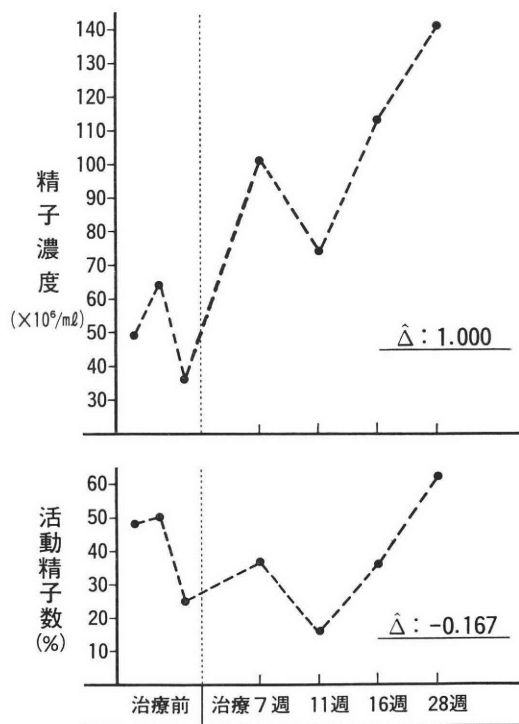


図 5 治療前後における精子濃度と活動精子数の変動

17, 9, 活動精子数 (%) 54, 27, 35を示した。治療により精子濃度は, 25, 19, 26, 11となり, 活動精子数は, 54, 41, 62, 39を示した。精子濃度には明らかな増大がみられている。活動精子数は, 10%水準で有意な効果をみとめないが, 臨床的に薬剤効果が考えられる。

症例 20 (30才)

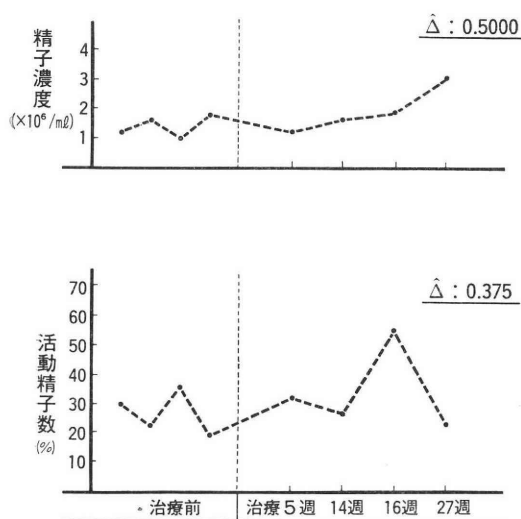


図 6 治療前後における精子濃度と活動精子数の変動

(図 4)。

(5) 症例 5 (29歳, 不妊期間: 3年)

治療前の精子濃度 ($\times 10^6/\text{ml}$) は 3 回の測定で, 49, 66, 37である。治療後は, 101, 74, 113, 141と驚くほど精子濃度が増大している。活動精子数は治療 7 カ月で 64%を示したが, それまでの結果は不満足な比率である (図 5)。

(6) 症例 20 (34歳, 不妊期間: 4年)

治療前の精子濃度 ($\times 10^6/\text{ml}$) は 4 回の測定で, 1.2, 1.6, 1.0, 1.8と高度の乏精子症を示し, 活動精子数 (%) は, 30, 22, 35, 19と不良である。なお, 血中 FSH 69.0 mIU/ml, LH 20.8 mIU/ml と高値を示した。予後が悲観的な症例であつたが, 治療後 2 カ月して妊娠に成功している。精液所見は治療 27 週で精子濃度 $3.0 \times 10^6/\text{ml}$ となり, 16 週で活動精子数 55%と治療前にくらべて改善している (図 6)。

副作用に関してみると, 少数例 (3 例) に胃部の不快感・胸やけ・悪心をみとめたが, 胃腸薬の併用で消失している。その他の副作用はとくにみあたらない。

考 察

男子不妊症にもちいられる治療薬剤の臨床効果を判定することは, 抗菌剤の臨床効果をみるのと異なり良い判定基準がない。今迄の報告例をみると, 治療前における平均値あるいは 1 回のみの測定値から治療後の成績を比較して臨床効果を判定している場合が多い。治療前の精液所見をみると一定でなく検査日により変動すること

が多く症例で観察されている。このことは, 治療後の臨床効果をみる上で考慮されねばならない点である。精液所見を単に平均値で示して, 治療前後の臨床効果を論じることが望ましくない。なぜなら精液所見の観察において, しばしば極端に大きな値あるいは小さな値を得るが, 所見データの分布上の性質は不明であり, 少数の測定値から求められる平均値や分散は異常な値に影響されやすいからである。また, 治療前 1 回のみの検査値から治療後と比較することも明らかに危険である。今回, 臨床効果を評価する試みとして, 分布型に依存しない検定法の一つである Mann-Whitney の U-Test に基づく解析をおこなった。

私達は, 治療前において 1 回のみの精液検査が症例の精子形成能を十分に反映しえないということから, 原則として少なくとも 3 回の検査をおこなって精液所見の傾向を把握するように努めている。評価の点からは治療前後における検査回数が多いことが望まれる。しかし, 臨床的な立場からみると, 5 日間の禁欲後におこなわれる精液検査は 3 回くらいが限界であると思われる。外来診療では, 3 回の検査で精液所見の判定までに, 約 1 カ月の日時を必要とする。

なお, 臨床効果の評価に際し, 少数個の精液標本に基づくことから注意すべき点がある。検査回数が少ないため, ある一定の期間の状態を覆えないとすると, 偏った標本を得ることになる。すなわち, 長期的にみて必ずしも十分な効果がなくとも所見の改善のみみられる期間の値がとられるとすれば薬剤効果の過大評価になる。逆に十分所見の改善のえられない時点で多くの標本がとられれば過小評価となる。したがって精液標本の採取時期と期間に配慮が必要である。ここで行う解析は 1 つの試みであり, この方法の適用の是非は今後の臨床的経験により判断される。

男子不妊症における精索静脈瘤の影響¹⁾, また Kallikrein による精液所見の改善は^{2,4)}知られている。この事実は陰嚢内の血流状態が精子の発生と形成に対して影響をもたらすことを意味している。微小循環領域の血流を改善する Pentoxifylline が, 1972 年以来, 血流障害の治療薬として使用されて脳血管の機能不全, あるいは閉塞性動脈疾患に効果がみとめられている^{5,6)}。これらのことに注目して, 私達は, 原発性男子不妊症の領域に Pentoxifylline の効果を期待して臨床応用をした。

私達が第 24 回日本不妊学会総会で, 「男子不妊症に対する Pentoxifylline の臨床効果」⁷⁾を発表したが, その時点では, Pentoxifylline の男子不妊症の臨床応用についての報告はない。その後, 時期を同じくして, Heite (1979)⁸⁾ と Aparicio (1979)⁹⁾ とにより報告さ

れている。

私達の臨床成績の統計的評価において、10%水準で有意に薬剤効果のみられた症例は、精子濃度で5例、活動精子で1例であった。16例の Δ 値について符号検定をおこない、個々の結果を総合すると、精子濃度の有意確率(上側)は、0.0106で、Pentoxifylline に精子濃度を上昇させる効果が示唆された。

最近、男子不妊症の治療に使用されている生理的血管拡張剤である Kallikrein は、主に活動精子数を改善させるが、Pentoxifylline は自験例からみるように Kallikrein と異なり主に精子濃度を増加させるが、活動精子数の改善例は少ない。この点で両薬剤の臨床効果の相違は注目される。

Turner (1978)¹⁰⁾は、人精子について in vitro で Pentoxifylline を添加した実験成績を述べている。Pentoxifylline 添加後の精子の活動性を時間的経過でみて、30分、1時間、2時間ではコントロール群と差がないが、4時間を経過すると forwardly progressive spermatozoa が Pentoxifylline の添加群で多く存在して dead spermatozoa の少ないことが観察されている。cAMP の添加群でも同様の結果をえている。このことから phosphodiesterase-inhibiting effect のある Pentoxifylline は、精子内の cAMP 量を増大させて精子の活動性に影響を与えるものと推定されている。

Heite は、原因のはつきりしない Oligoterato-asthenospermia に Pentoxifylline を私達の投与量の3倍に相当する1200 mg (1日量)を3カ月間以上投与している。有効例が観察され、とくに著明な変化として精子濃度の改善が述べられている。この事実は、私達の臨床成績と一致している。

Aparico は、1例の idiopathic asthenospermia に 1200 mg (1日量)を投与して3例に活動精子数の正常化を観察している。

このように Pentoxifylline の治療により精液所見の改善、とくに精子濃度が著明に増加する症例をみることから、Pentoxifylline が男子不妊症の薬物療法の1つの薬剤と考えられる。不妊症治療の究極の目的は妊娠の成立にある。現在のところ、特異な症例で1例の妊娠を経験しているが、そのほかの改善例から妊娠を観察していない。この妊娠例は、精子濃度と活動精子数が不良で高ゴナドトロピン値を示して予後不良と思われた症例である。Pentoxifylline の治療により、精子濃度 $3 \times 10^6/\text{ml}$ 、活動精子数55%と治療前にくらべ改善して妊娠に成功している。このことは、高度乏精子症でも配偶者の妊孕力が良いと、精液所見のわずかな改善で妊娠する可能性のあることを示している。

結 語

原発性男子不妊症の19例と未婚例の乏精子症の1例に、Pentoxifylline 400 mg (1日量)を3カ月以上投与して、精子濃度と活動精子数の変動を Mann-Whitney のU検定に基づき解析した。その臨床結果は、精子濃度に著しい改善が観察された。高度な乏精子症の1例で妊娠に成功している。Pentoxifylline が男子不妊症の薬物療法の1つの薬剤であると考えられた。

稿を終るにあたり、薬剤効果の評価の仕方について御指導を賜りました塩野義製薬(株)解析センター上坂浩之氏に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 広川信ら：高度の精子形成障害をともなつた精索静脈瘤の1例—手術後5年間の精液所見の検討—, 日不妊会誌, 23: 114, 1978.
- 2) Schirren, C. et al.: The influence of Kallikrein on semen parameters of subfertile patients. In: Haberland, G. L. et al. (eds): Kininogenases. Kallikrein: 2nd Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale, p 112, Schattauer, Stuttgart-New York 1975.
- 3) Schill, W. B.: Influence of Kallikrein on sperm count and sperm motility in patients with infertility problems. In: Haberland, G. L. et al. (eds): Kininogenases. Kallikrein: 2nd Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale, p 129, Schattauer, Stuttgart-New York 1975.
- 4) Ishigami, J. & Kamidono, S.: Clinical experiences with Kallikrein in male infertility. In: Haberland, G. L. et al. (eds): Kininogenases. Kallikrein: 2nd Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale, p 155, Schattauer, Stuttgart-New York 1975.
- 5) Mansfeld, H. G.: Therapieerfahrungen mit einem neuen Xanthinderivat bei peripheren und zerebralen Durchblutungsstörungen, Dtsch. med. J., 23: 1, 1972.
- 6) Schafé, M. K.: Erfahrungen mit Trental bei peripheren Durchblutungsstörungen und zerebrovaskulärer Insuffizienz, Münch. Med. Wschr., 115: 1745, 1973.
- 7) 広川信ら：男子不妊症に対する Pentoxifyllin の臨床効果, 第24回日本不妊学会総会(札幌), 日不妊会誌, 24: 371, 1979.
- 8) Heite, H. J.: The effect of Trental on spermiographic parameters, a clinical study in patients with reduced fertility, Singapore Med. J., 20: 38, 1979.

- 9) Aparicio, N. J.: Therapeutical use of pentoxifylline in disturbed male fertility, Singapore Med. J., 20 : 43, 1979.
- 10) Turner, E. A. de., Aparicio, N. J., Turner D., Schwarzstein, L.: Effect of two phosphodiesterase inhibitors, cyclic adenosine 3': 5'-monophosphate and a β -blocking agent on human sperm motility, Fertil. Steril., 29 : 328, 1978.

Clinical application of pentoxifylline to subfertile men, with regard to the statistical evaluation of the therapeutic effect on semen parameters

Makoto Hirokawa, Teruaki Iwamoto and Kazuhiko Sato, Kazuhiko Matsushita* Shigeo Asakura**

Department of Urology, Fujisawa City Hospital, *Department of Pathology, Fujisawa City Hospital, **Private Practice of Urology

It is known that a surgical treatment of patients with varicocele and a therapy with Kallikrein improved the spermiogram. Pentoxifylline, which has been shown to improve the disturbed microcirculation, is tried in men with idiopathic oligozo-asthenospermia. The evaluation on an effect of therapy is complicated in general by occasional wide variations in sperm count and motility. The statistical analysis was carried out comparing the semen parameters during pentoxifylline treatment with those obtained before pentoxifylline administration. The Mann-Whitney U-tests were used. The significant results have been observed in an increase of the sperm count. The motility rate showed significant increases in some cases of asthenospermia. From our experience it can be concluded that pentoxifylline is a beneficial tool for the management of human infertility.

(受付: 昭和55年 8 月27日)

Impotence の診断に関する臨床的研究

A Clinical Study on the Diagnosis for Impotence

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 荒 木 徹 赤 枝 輝 明
Teruhisa OHASHI Tohru ARAKI Teruaki AKAEDA

森 岡 政 明 光 畑 直 喜 武 田 克 治
Masaaki MORIOKA Naoki MITSUHATA Katsuji TAKEDA

大 森 弘 之
Hiroyuki OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Hiroyuki Ohmori)

impotence 患者45例に対し, RI penography (in vivo 赤血球標識による RI penography) を行ない, 機能的と器質的 impotence の鑑別を行なった結果, 機能的 impotence 32例, 器質的 impotence 13例であり, 後者においては false negative 5例を除く8例中6例が糖尿病, 直腸癌術後など神経傷害を有している症例であった。主訴に関しては45例中43例が勃起不全であり, 外性器異常は Klinefelter 症候群を除いてはみられなかったが, 神経学的検査で8例に球海綿体反射, 9例に肛門反射の消失ないし減弱を認めた。内分泌学的検査では LH-RH に対する LH, FSH の反応に著変はなかったが PRL は tranquilizer 投与中の psychosis 例に basal 値ないし TRH に対する反応の上昇をみた。また性欲低下を訴えた12例中9例に testosterone (T) の低下を認め, 性欲とTとの間に密接な関連性のある事が示唆された。心理, 性格検査として MMPI, Y-G 性格検査を行ない, 18例中15例に神経症の性格が認められ, 心因性 impotence の診断に有効であると考えられた。

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 64-72, 1981)

緒 言

impotence とは性欲, 勃起, 射精, 快感のいずれかが欠けるため円滑な性生活が営めない状態をいい¹⁾, 一般的には器質的 impotence と機能的 impotence に大別される。またその原因には陰茎の解剖学的異常, 内分泌性, 手術, 外傷などによる神経因性, 精神病性, 心因性など種々のものが挙げられる。著者らは器質的 impotence と機能的 impotence の鑑別に白井^{2,3)} が考案した radioisotope penography (RI penography) を用いている。同時に, 前述した病因を検索するため, その他の各種検査を実施している。今回, 著者らは最近の2年5カ月間に impotence を訴えて受診した患者45例に各種検査を行ない, 若干の検討を加えたので報告する。

対 象

対象は昭和52年8月より昭和54年12月までの2年5カ月に impotence を訴えて当科外来を受診した患者の内, 十分な検査を行ない得た45例で, 年齢は18歳より71歳(平均39.8歳)である。

検査方法並びに成績

I Radioisotope penography (RI penography)

Aloka 2系統動態機能検査装置を用い, 白井らの方法²⁻⁴⁾に準拠して行なった。即ち患者を両下肢を開いた仰臥位とし, 手製コリメーター内⁵⁾に患者の陰茎をできるだけ深く挿入する。background 用(control)として恥骨部にレノグラム用コリメーターを当てた後, ^{99m}Tc-

O_4 -3 mCi 静注し、陰茎側の range 30 k, control 側 1 Me, sampling time 3 秒, window 幅 140 ± 15 KeV の測定条件にて penogram 曲線を描かせる。曲線が平坦になったところでボルノグラフィー供覧による visual sexual stimulation (V. S. S.) あるいは視力低下の著しい患者には auditory sexual stimulation (A. S. S.) を与え、penogram 曲線の変化をみた。しかしこの方法では尿中に排泄される ^{99m}Tc を完全には避けきれない欠点があるが、最近著者らは心プールシンチグラフィーに用いられている赤血球に in vivo で ^{99m}Tc をラベルする方法を RI penography に応用し、良好な結果を得ている。これはまず methylene diphosphonate (MDP) あるいは diphosphonate 1 バイアル (各々塩化第一スズ 1 mg, 0.5mg 含有) を静注し、赤血球表面を還元化し、30 分後に ^{99m}Tc - O_4 -3 mCi 静注しラベルするものであり、その後の操作は前述した方法と同じである。この方法により、Fig. 1 に示した如く、従来の方法より鋭敏に陰茎の血流動態を把握でき、かつ膀胱への ^{99m}Tc の排泄がほとんどみられないことが判明した。

なお判定は白井の分類²⁾に従い、penogram 曲線に変化のない無反応タイプ、曲線の上昇をみるも自覚的に勃起を認めない A タイプ、曲線の急激な上昇および自覚的にも勃起を認める B タイプに分類した。31 例を従来の方法で、14 例を赤血球 in vivo ラベル法で行なった結果は B タイプ 19 例、A タイプ 13 例、無反応タイプ 13 例であり、この内、患者が平常多少の勃起があるにも拘わらず、V. S. S. に対し性的興奮を示さなかった false negative は 5 例であった。

II 問診

概要は Table 1 に示したが、問診にて impotence に関係があると考えられた既往あるいは合併疾患としては、内分泌性が 2 例、糖尿病 6 例、尿道損傷術後 4 例、直腸癌術後 2 例、交通事故による頸椎損傷、ムチ打ち症各 1 例を含む神経因性が 17 例、psychosis 7 例であり、内 3 例は neurosis として加療を受けている。またその他には骨盤、脊椎骨折などの器質的障害の認められなかった交通事故 4 例、胃潰瘍 1 例を含む Table 1 の如きものであり、さらに既往、合併疾患の認められないものを含めると 19 例となる。この内、新婚 impotence は症例 4、5 の 2 例であった。また女性との交際がまったくない 3 例を除く 42 例中、初体験から失敗し impotence となつた一次性 impotence が 5 例であり、夫婦生活の途中より impotence となつた二次性 impotence が 37 例と後者が大多数を占めている。なお RI penogram で無反応即ち器質的 impotence と診断した 8 例 (false negative 例を除く) 中 6 例が糖尿病、直腸癌術後など

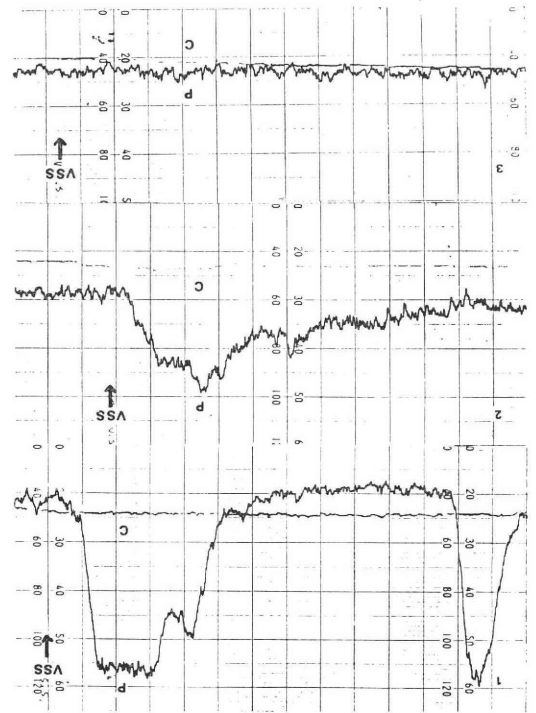


Fig. 1 Radioisotope penography using RBC labeled with ^{99m}Tc in vivo. Penogram pattern was evaluated according to Shirai's classification²⁾.

1: B type, 2: A type, 3: no response type

の器質的傷害が考えられる症例であつた。

主訴即ち性機能障害の状態としては性欲低下 12 例 (26.7%), 勃起のまったくないもの 16 例 (35.6%), 勃起力低下 27 例 (60%), 早漏 4 例 (8.9%) であり、勃起不全を訴える症例が 45 例中 43 例と最も多かつた。また器質的 impotence と診断した 8 例は、全例勃起をまったく認めなかつた。

III 泌尿器科学的診察 (球海綿体, 肛門反射を含む)

泌尿器科学的診察として睾丸容積、外性器所見をみたが、症例 35 の Klinefelter 症候群を除いては全例、睾丸容積は 15ml 以上と正常であり、また陰茎は全例伸張時 8 cm 以上と異常を認めなかつた。なお陰毛は症例 6 のみ發育不良であつた。

神経学的なスクリーニングとして球海綿体反射 (bulbocavernosus reflex, BCR), 肛門反射 (anal reflex, AR) を検査し、脊髄あるいは末梢神経障害の有無をみた。方法は検者の 1 指を患者の陰囊の後で、尿道球部を上方へ圧しておき、亀頭部を刺激し、BCR の有無を、また肛門付近の皮膚を針で刺激し AR の有無をみるものである。

Table 1 Summary of 45 patients with impotence

Case	Age	Previous and present history	Chief complaint	Penogram pattern	BCR	AR	Abnormal routine PRL(TRHtest)(ng/dl)				MMPI	Y-G
							Laboratory data					
							Basal	Peak	T(ng/dl)			
1)YS	31	np	EE(W)	No response(fn)	+	+	11.8	49.0	458	np		D
2)YN	33	Neurosis	EE(W)	B	+	+			468			
3)HH	26	np	EE(W)	A	+	+	9.0	44.4	410	Pa>70		
4)SH	28	np	EE(W),Ej(F)	A	+	+			421			
5)HY	58	BPH,Chronic prostatitis	SD,Ej(-)	No response(fn)	+	+	6.0	31.2	93.0			E
6)KM	23	Chromophobe adenoma postope.	SD,EE(W),Ej(R)	B	+	+	12.1	23.6	56.0			
7)HC	32	Epilepsy	EE(W),Ej(R)	No response(fn)	+	±	14.8	56.8	496	Pa>70		
8)KN	71	Traffic accident	EE(W)	B	+	+	9.0	36.0	481			AE
9)KH	55	Rectal ca. postope.	EE(-)	No response	-	-	12.9	54.4	463			
10)NS	32	Schizophrenia	EE(-)	No response	±	+	6.7	47.2	344			A
11)HN	41	Whiplash syndrome, Neurogenic bladder	SD,EE(-)	No response	+	+	10.7	37.6	176			
12)IS	43	Crohn disease	EE(W),Ej(F)	No response(fn)	+	+	17.3	36.4	246			E
13)MY	45	Brain abscess postope.	SD,EE(W)	A	+	+	14.1	82.4	216			
14)MK	45	Depression	SD,EE(-)	No response	+	+	14.3	62.8	278			
15)YN	49	DM, Neurogenic bladder	EE(-)	B	±	+			429			
16)SK	58	Neurosis	EE(W)	A	±	±	12.5	46.4	164			
17)HN	29	np	SD,EE(W)	A	-	+	23.2	42.4	528			A
18)MN	37	np	EE(W),Ej(R)	B	+	+	9.1	69.6	287			
19)HT	41	DM, Neurogenic bladder	SD,EE(-)	No response	+	-	13.5	40.6	294			
20)YO	42	np	EE(-),Ej(R)	B	+	+	5.3	23.9	460	D,Pt>70		E
21)NK	46	Gastric ulcer	EE(W)	B	+	+	10.7	67.2	485			
22)HS	50	Urethral injury postope.	EE(-)	A	+	+	6.9	37.9	738			
23)SI	30	I ₂ fracture	EE(W),Ej(F)	A	+	+	8.9	65.0	441	np		D
24)HM	25	Urethral injury postope.	EE(W)	B	-	+	7.3	51.8	500			
25)TN	37	Rectal ca. postope.	EE(W),Ej(R)	A	-	-			530			
26)HA	34	Urethral injury postope.	EE(W)	A	±	±	GPT 62u	5.6	28.6	828		
27)KF	49	DM	SD,EE(-)	B	+	+		5.0	25.8	230	Hs,Hy>70	
28)YT	60	Cervical injury	EE(-)	No response	+	+	GOT 75u,GPT 61u	6.6	44.2	576		
29)ST	49	DM	EE(-)	A	+	+	FBS 185mg/dl,GPT52u	3.4	21.6	460	np	C
30)TS	31	DM, Chronic hepatitis	EE(-)	No response ^a	+	+	FBS 127mg/dl,GOT79u GPT 143u					
31)MK	36	np	SD,EE(W)	A	+	±	4.5	24.4	296			
32)MT	31	Chronic prostatitis	EE(W)	No response(fn)	+	+	7.1	55.4	282			
33)KY	29	Neurosis	EE(W)	B ^a	±	+	6.3	65.4	351			
34)TI	18	Urethral injury postope.	EE(W)	B ^a	±	+	52.0	82.8	507	Ft,Sc>70		
35)YH	42	Klinefelter's syndrome	SD,EE(W)	B ^a	+	+	8.4	43.5	402			
36)ST	31	np	EE(F)	B ^a	+	+	11.6	55.4	204			
37)MT	46	Diabetic retinopathy	EE(-)	No response ^a	+	+	8.6	128	692			
38)MK	29	Cerebral emboli	SD,EE(W),Ej(R)	B ^a	+	+	8.8	68.2	599			
39)TK	43	np	EE(W)	B ^a	+	+	6.6	29.8	652			
40)TU	44	Traffic accident	EE(-)	No response(fn) ^a	+	+	9.3	47.2	549			
41)KI	32	Mania, Lumbar contusion	EE(-)	B ^a	+	+	7.5	27.3	475	Pt>70		E
42)TH	49	Traffic accident, Gout	EE(-)	A ^a	+	+	11.4	74.0	478	np		
43)TI	29	np	EE(W)	A ^a	+	+	31.8	82.0	567			
44)TT	49	Polio-encephalomeningo-myelitis, Neurogenic bladder	SD,EE(W)	B ^a	+	-	8.7	75.0	572	D>70		
45)NY	54	Cholelithiasis, Traffic accident	EE(W),Ej(R)	A ^a	+	+	GPT 82u	40.5	68.0	614	X>70	

Chief complaint modified from Saito's report⁹⁾

SD: loss of libido, EE(-): no erotic erection, EE(W): weak erotic erection,

Ej(P): premature ejaculation, Ej(R): retarded ejaculation

Penogram pattern was evaluated according to Shirai's classification²⁾^a RI penography using RBC labeled with ^{99m}Tc in vivo

結果は45例中3例にBCRの消失を、5例に減弱を、また45例中5例にARの消失を、4例に減弱を認めた。BCR, ARの消失をみたものは全例尿道損傷術後、直腸癌術後、糖尿病、小児麻痺に起因する神経因性膀胱などの器質的な障害が考えられる症例であった。しかし器質的 impotence と診断した8例中、BCRあるいはARの消失あるいは減弱をみたものはわずか3例にすぎなかった。

IV 一般血液検査

全身状態および合併症のチェックのため、末梢血液像、空腹時血糖、ワ氏反応、血清蛋白、Al-P ase, GOT, GPT, BUN, creatinine を検査したが、ほとんどの症例に異常を認めなかった。糖尿病症例では既に insulin 投与を受けているものもあり、6例中3例に空腹時血糖の上昇をみた。またBUNの上昇を1例、GOT, GPTの上昇を7例にみたが、いずれもTable 1の如く軽度ないし中等度の上昇であり、治療を必要とするものはなかった。

V 内分泌学的検査

impotence に関係があるといわれる hormone としては血中 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL) および

testosterone (T) が挙げられる。検査は全例、午前8～9時、絶食にて開始した。血漿 LH, FSH は全例に合成 luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH, 第一製薬) 100 μ g を静注負荷し、30分後に採血、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 キットにより、男子正常値(5—80歳, N=32)は LH: 10.8 $\pm$ 6.52 mIU/ml, FSH: 9.60 $\pm$ 6.71 mIU/ml であった。

血漿 PRL は全例に合成 thyrotropin releasing hormone (TRH, 田辺製薬) 500 μ g を静注負荷し、15, 30, 60, 120分後に採血を行ない、第一ラジオアイソトープ研究所製 RIA キットにて測定した。男子正常値(20—82歳, N=20)は11.7 $\pm$ 4.81 ng/ml であった。

血漿Tは原則として日を変えて2回採血し、その平均値にて表示した。また10例に合成 human chorionic gonadotropin (HCG, 帝国臓器製薬) 4000単位、3日間連続筋注負荷した。Tの測定は既に報告した chromatography 不要のRIA⁷⁾により、男子正常値(18—75歳, N=18)は623 $\pm$ 242 ng/dl であった。

まず, LH, FSH の LH-RH に対する反応を39例にみたが、その結果はFig. 2の如く、大部分が正常範囲に認められ、過剰反応を呈したのは症例8の71歳例およ

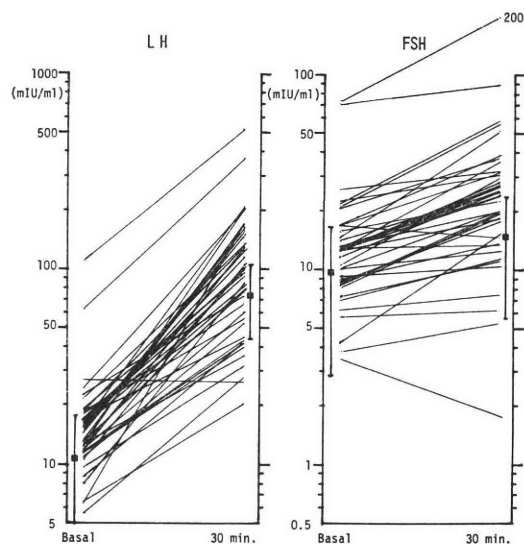


Fig. 2 Plasma LH and FSH responses to 100 μ g LH-RH (N=39). Normal value revealed mean $\pm$ S.D.

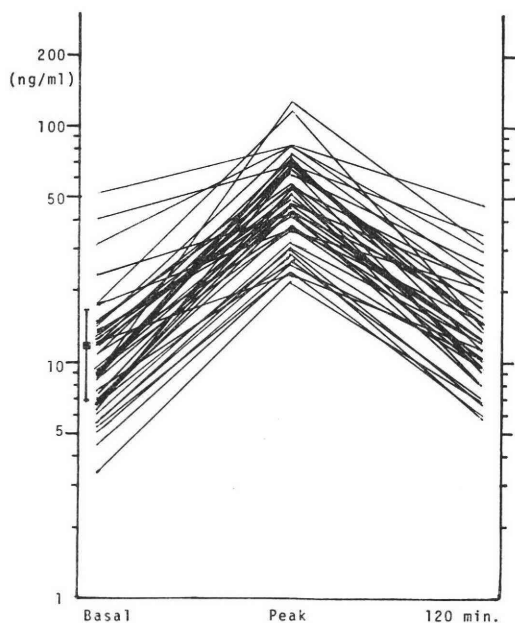


Fig. 3 Plasma PRL response to 500 μ g TRH (N=41). Normal value revealed mean $\pm$ S.D.

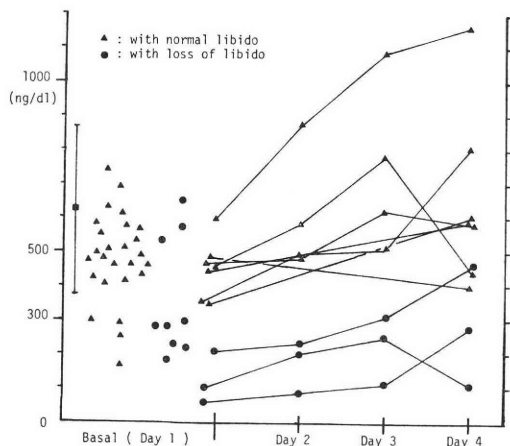


Fig. 4 Comparison between plasma T levels in patients with normal libido and those in patients with loss of libido (N=45). 4000 i.u. HCG was injected daily for 3 days in 10 patients. Normal value revealed mean $\pm$ S.D.

および症例41の mania 例に過剰反応を認めた。この内, psychosis の2例は tranquilizer を内服しており, このための PRL の上昇も考えられ, また impotence との関連性も示唆されるが, RI penogram 上いずれも反応を認め, 機能的 impotence であった。

最後に性欲と関係があると考えられるTについて45例全例にみたが, Table 1および Fig. 4に示す如く●印で表示した性欲低下例12例中9例が300 ng/dl 以下の低値であり, また3例に HCG 負荷を行なったが性欲低下のみられない群より有意に反応も低下し, 性欲低下による impotence には血中Tの低下が重要な役割を果している事が示唆された。

VI 心理, 性格検査

A) Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)

心気症 (Hs), 抑うつ (D), ヒステリー (Hy), 精神病質 (Pd), 男性女性度 (Mf), 偏執気質 (Pa), 精神衰弱性 (Pt), 分裂気質 (Sc), 軽さ (Ma) の9ヶの臨床尺度を用い, その profile にて被検者の心理を把握しようとするものであり, さらにその検査結果が妥当であるかどうかを判定する妥当性 (F) についての項目を有しているのを特徴とする。

この検査を行なった13例中, 結果に逸脱がなく特別の所見が認められないものは, Table 1に示す如く4例であるが, このうち症例4は Pt が60~70の間に認められ, まったく異常の認められなかったものはわずかに3例であった。また臨床尺度のいずれかが異常水準にある

び症例35の Klinefelter 症候群の2例にすぎなかった。

次に PRL の TRH に対する反応を41例にみたが, Table 1および Fig. 3に示すように LH, FSH と同様, 大部分が正常反応を呈したが, 症例33の neurosis 例および症例43, 45に basal 値の上昇を認め, 症例36

もの即ち T score が70を越えるものは8例認められ、その内容は D, Pt, Sc, Pa, Hy, Hs など諸尺度にわたっていた。

B) 矢田部—Guilford 性格検査 (Y-G 性格検査)

患者の人格特性、傾向の評価、適応性についてみるもので辻岡の判定法⁹⁾に従い、A類：平均的タイプ、B類：情緒不安定で社会的不適格であり外向的タイプ、C類：情緒安定し社会的適応良好であるが内向的タイプ、D類：情緒安定し社会的適応良好であり外向的タイプ、E類：情緒不安定で社会的不適応であり内向的タイプの5つに分類した。

これを検査した10例でみると、Table 1に示す如くA類2例、C類1例、D類2例、E類5例であり、神経症タイプであるE類に属するものが50%を占めた。

以上の検査所見より、18例中何らかの神経症的性格を有するものが15例認められ、異常が認められないものはわずか3例にすぎなかった。

考 案

I 鑑別診断について

広義の impotence は性欲、勃起障害を中心とする性交不能症(狭義の impotence)と、精液の異常と射精障害を中心とする生殖不能症に分けられるが、一般に impotence といえば性交不能症を指す。射精障害の内、いわゆる早漏と呼ばれるものはしばしば腔外射精を認める事より性交不能症のカテゴリーに入る。この性交不能症の大半を占めるのは主として勃起障害であり⁹⁾、自験例でも95.6%と大部分を占めている。

勃起障害を客観的に判断する方法としては主として陰茎の血流増加を利用するものが用いられ、1) RI penography, 2) penothermography, 3) nocturnal penile plethysmography, 4) penile pressure, 5) penile pulse などが挙げられる。

まず1), 2) はいずれも外部より何らかの性的刺激を与え、陰茎内血流量の変化をみるものであるが、手技が簡便な点では2)の方が優れている。越戸¹⁰⁾らは penothermography で5°C以上の温度上昇をみたものをBタイプ、2.5°Cの上昇をみたものをAタイプ、それ以下のものを無反応タイプと判定し、また石井ら¹¹⁾は、penothermocurveにより診断し、その有用性を報告している。ただ、本法は温度曲線でみため、RIを用いるものより感度が低いといった欠点がある¹¹⁾。一方、1)はRIを用いるため感度は良好であるが、設備、被曝、さらには核種の問題がある。この点に関し白井^{2,4,12)}が詳細な検討を行なっており、著者らも前述したように被曝、感度をさらに向上させる工夫を行なった。ただ、

1), 2)に共通する最大の欠点は性的刺激即ち V.S.S.に興味を示さない患者に対しては何ら効力を持たない点である。

これに対し、3)は早期勃起を含め睡眠中におこる勃起、即ち逆説睡眠時の勃起をキャッチするものである。Karacan ら¹³⁾は水銀をつめたシリコン電極を陰茎に巻き、陰茎体積の変化を脳波とともに測定し、脊髓勃起中枢以下の反射の有無をみるのに有効であつたと報告している。この方法は V.S.S. などを用いないため、より客観的な方法として推奨されるが、検査時間が長いといった難点があり、さらに本来の erotic erection とは異なる点に若干の問題が残っている。

次に4)であるが、3.5cm 幅の小児用血圧計のカフを用い、Doppler transducer を dorsal artery の1本に設置し、penile pressure を測定する。同時に brachial pressure も測定し、brachial pressure との差が40以上¹⁴⁾あるいは penile pressure/brachial pressure が0.6以下といった著明な低下を認めたなら¹⁵⁾、器質的 impotence が考えられる。しかし4)および5)はあくまで血管性の impotence などを疑うときの特殊検査であり、器質的 impotence と診断した後、その原因を探るときに用いるべきものである。しかも糖尿病患者において impotence 群と正常勃起群との間に差は認めなかつたという報告¹⁶⁾、さらに血管性の impotence を来す事の多い腎移植患者における検討でも、その診断力は充分でないという報告¹⁰⁾もあり、未だ検討の余地がある。

以上よりスクリーニングとして2)または1)を施行し、それでも確定診断が困難な時に3)を行なうのが最も適当と考える。

II 心理、性格検査について

機能的 impotence の中、最も頻度の高いものは心因性に属するものであり、年齢は齊藤⁹⁾によると442例中、20~30歳代が66.7%と最も多く、60歳以上は6.8%と非常に少ない。また彼は情動要因を挙げ、不安、恐れ、緊張の3要因が心因性 impotence に特徴的であると述べている。恐れの内容は主として性行為に関連したものであり、性行為に対する失敗の恐怖、妻から性的に劣等と思われる、あるいはあざけられる事、妊娠恐怖などが大部分を占めるが、これらは急性に発症し、死別、結婚、疲労などのストレスによつてもひき起こされるといわれている¹⁷⁾。一般に青年層における心因性 impotence は前述した如き性行為に対する失敗の恐怖、不安によるが、自験例では比較的壮年層の二次性 impotence が多く認められ、交通事故などによる身体疾患の不安に起因するものが多かつた。一般に40歳以上の初老ないし老年群で

は疾患懸念が要因となる事が多く¹⁸⁾, さらに老年群では刺激に対する性的反応の生理的な低下, 発現時間の遅延を病的なものと思込む事なども挙げられる¹⁷⁾.

この心因性 impotence の重要な診断法の 1 つに心理, 性格検査が挙げられ, Cornell Medical Index (CMI), MMPI, Y-G 性格検査がよく用いられている. 白井¹⁹⁾は機能的 impotence 患者 19 例に対し, 不妊症患者 25 例を対照として CMI および Y-G 性格検査を行ない, CMI にて対照群の 80% が I, II の正常領域にあるのに対し, impotence 群の 66.6% は神経症の可能性の強い III, IV 領域にあると報告している. また Y-G 性格検査では E 類 (神経症タイプ) に属するものが対照群の 25 例中 2 例に比し, impotence 群は 19 例中 5 例と多くみられている. 自験例でも E 類が 50% を占めており, 心因性 impotence は神経症の性格を有する者に発症しやすい事が示唆された.

MMPI に関しては scale 5 (M+) が 60 を越える症例あるいは他の scale が 70 を越える症例の大部分に nocturnal penile plethysmography で夜間勃起を認め, MMPI によつて心因性と器質的 impotence の鑑別診断が可能かも知れないとの報告²⁰⁾があり, 自験例でも 13 例中 8 例に Mf 以外の scale が 70 を越えていた. しかし横山²¹⁾は心因性 impotence で異常 score を示した症例は 56.2% と対照群 (神経症患者) の 72% より低い結果を得ており, 心因性の中の神経症 impotence に異常 score, とくに D, Pt に異常を示す事が多いけれども, 質問紙法のテストでは不安の表出が少ないと述べている.

III 神経学的検査について

著者らは神経学的スクリーニングとして, BCR, AR を行ない, 45 例中 3 例に BCR の消失を, 5 例に AR の消失をみたが, その半数に直腸癌手術, 糖尿病あるいは小児麻痺に起因した神経因性膀胱を合併していた.

これは仙髄断区 2~4 の勃起中枢からの刺激は主として骨盤神経を介して勃起を生じさせるが, この神経系は同時に膀胱, 内外尿道括約筋あるいは肛門括約筋にも分布するため, 仙髄下部中枢およびその末梢神経系の損傷時には, 同時に排尿, 排便障害を認めるためである. そのため, cystometry における初期反応の低下²²⁾, IVP 後の膀胱異常残尿像²³⁾, さらに末梢神経伝導速度の遅延²⁴⁾なども神経因性 impotence の診断に際し, 参考になる所見といえる.

IV 内分泌との関連性について

まず視床下部, 下垂体機能障害による外性器發育不全症の診断には血中 LH, FSH 測定および LH-RH 負荷テストが有効であるが, これらの症例は impotence を

主訴とする事は稀で, 思春期頃に矮小陰茎を主訴として受診する事が多い.

睾丸原発障害の代表である Klinefelter 症候群については外性器がほぼ正常な型より不全型まで一様ではないが, 性器所見と血中 T が密接な関連性がある事がわかってきた. しかし impotence を主訴として受診する事は少なく, 自験 19 例中 1 例にすぎなかった²⁵⁾. 一方, Klinefelter 症候群では IQ が低い者が多く, 原始反動的であり, 心気症的な傾向をみるとの報告もあり²⁶⁾, 内分泌性 impotence のみとは断定できず, 心因性の検査も必要である.

自験 impotence 症例 45 例中, LH-RH 負荷に対し LH, FSH の異常をみるものは少なく, 性腺疾患が疑われる impotence 以外は この検査は必要ないと考える.

次に T に関しては外性器發育に重要な役割を果たすと同時に性欲亢進作用も有している. しかし長田²⁶⁾によれば機能的 impotence 例では個人差があり, 一定の傾向はみられなかったという. さらに Doering ら²⁷⁾は正常男子 20 例における検討で, 心理的葛藤, 不安, 抑うつと血清 T との間にも個人差があると述べている.

しかしながら, 著者らは慢性透析患者に対し HCG を負荷し, T の反応をみたが, impotence とくに性欲低下群に basal 値, 反応の著明な低下を認めた²⁸⁾. また今回の検討例中, とくに性欲低下を訴えた症例では T の低下が認められ, さらに T 低値 4 例に男性ホルモンを投与した所, 全例に有効であった事は興味深い.

ただ問題となるのは慢性透析患者では negative feedback mechanism による LH の著明な上昇を認めるが, 今回の検討例では LH, FSH に著変をみない症例が大部分であり, この T 低下が何に起因するかという点である. この点に関して現在答えうるものとしてストレスが挙げられる. 外科的侵襲あるいは訓練といったストレスにより LH, FSH の軽度低下および T の低下がおこるとされており^{26, 29)}, impotence 患者においても何らかの精神的ストレスが加わり, それが視床下部, 下垂体を軽度抑制し, T の低下を生ぜしめるのではないかと推察される. また発症が緩徐で性的興味が衰える体質性 impotence では, 心因性に比し, 尿中 T が有意に低下しているとの報告³⁰⁾もある. この両者は overlap する事もあり, 判然と区別できるものではないが, T は impotence に何らかの役割を果たす事は明白といえる.

最後に PRL に関しては, 妊娠, 下垂体腫瘍, 慢性腎不全, ストレス, 低血糖, TRH および tranquilizer, metoclopramide 他の dopaminergic blockade 投与などで上昇する事はよく知られている³¹⁻³³⁾.

PRL と impotence の関連に着目し, 高 PRL 血症

による impotence の治療を行なったのは Besser ら³⁴⁾に始まる。Thorner ら³⁵⁾は高 PRL 血症男子 25 例中, potency の低下した 17 例と精液量減少した 2 例に麦角アルカロイドの誘導体であるメシル酸プロモクリプチン (Bromocriptine mesylate) を投与した所, 76% に改善がみられたが, 投与を中止すると $\frac{3}{4}$ が再び impotence になったと述べている。ただこれらの患者の 20 例はトルコ鞍 X-P 他で下垂体腫瘍と診断され, 残り 5 例も下垂体腫瘍を否定する事はできないものばかりであつた。著者らの測定結果は著明な高値を示した症例はなく, 大部分の症例が basal 値, TRH に対する反応は正常であり, 下垂体腫瘍の否定される症例では高 PRL 血症は少ないものとする。

前述の如くストレスなどでも PRL は上昇するが, 神経症患者に mirror drawing test を用いてみると, 対照群に比し PRL basal 値は上昇しているものの, ストレスを加えても女性と異なり男性では著変を認めない事³⁶⁾, 性行為による LH, FSH, PRL, T の変動を検討しても, 男性では PRL を含め変動はなかつたという報告³⁷⁾, さらに高 PRL 血症患者の大部分は LH, FSH に異常はなかつた事³⁵⁾などを考え併わせると impotence に対する PRL のメカニズムはまったく不明であるといつてよい。ただ日常よく使用されている tranquilizer, metoclopramide でも PRL は上昇する。自験症例 21 は胃潰瘍で metoclopramide を含む薬物療法を受け, この期間中に impotence となつたが, 治療中止後は改善の方向にむかつた。残念な事に, この症例の検査はすべて, 治療中止後に行なつているためデータに著変がみられなかつた。自験例の PRL 上昇例では tranquilizer を服用しているものが多く, impotence の中にはこれら薬物療法により生じた PRL 上昇に起因するものもある可能性が示唆され, 今後のより詳細な検討が望まれる。

以上 impotence の診断に際しては種々の面からのアプローチにより, その患者の原因を明確にし, 最も適した治療方針を決定する事が望ましいと考える。

結 語

impotence 患者 45 例に対し RI penography (1 部症例に in vivo 赤血球標識による RI penography) を含む種々の検査を行ない, 以下の如き結果を得た。

1) RI penography による結果は機能的 impotence 32 例, 器質的 impotence 13 例であり, false negative 5 例を除く器質的 impotence 8 例中 6 例に糖尿病, 直腸癌術後, 脊椎損傷などの神経傷害を有していた。

2) 主訴に関しては 45 例中 43 例に勃起不全, 12 例に性

欲低下, 4 例に早漏を認めた。また泌尿器科学的診察では Klinefelter 症候群症例以外異常はなく, BCR は 8 例, AR は 9 例に消失あるいは減弱をみたが, RI penography で判定した器質的 impotence と密接な関連性は認められなかつた。

3) 一般血液検査に関しては糖尿病患者で空腹時血糖の上昇をみる以外著変は認めなかつた。内分泌学的検査に関して, LH, FSH は Klinefelter 症候群に basal 値および LH-RH に対する反応の上昇をみる以外著変はなかつたが, T は性欲低下を訴えた 12 例中 9 例に 300 ng/dl と低値であり, T が性欲に重要な役割を果たす事が示唆された。PRL に関しては大部分の症例で basal 値および TRH に対する反応とも正常であつたが, psychosis 例および tranquilizer 投与中の患者で basal 値の上昇あるいは TRH に対する反応の上昇を認め, PRL 上昇と impotence との間に何らかの関連性がある事が示唆された。

4) 心理, 性格検査として MMPI, Y-G 性格検査を行ない, 18 例中 15 例に何らかの神経症的性格が認められ, これら検査が心因性 impotence の診断に有効である事が考えられた。

拙筆するにあたりホルモン測定に御協力頂いた本学中央検査部斉藤利興技師長, 当教室河原厚己技官並びに心理, 性格検査に御協力頂いた本学精神神経科学教室安本生子技官に深謝すると共に PRL RIA キットを提供して頂い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 23, 24 回日本不妊学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 金子栄寿: 男性インポテンツ, 鳳鳴堂書店, 東京, 1958.
- 2) 白井将文: 男性インポテンツに関する研究, 第 1 報, Isotope (^{131}I -人血清アルブミン) 使用による器質的インポテンツと機能的インポテンツとの鑑別診断法に関する研究. 日泌尿会誌, 62: 147, 1971.
- 3) 白井将文: 男性インポテンツに関する研究, 第 VII 報, Visual sexual stimulation を応用した radioisotope penogram による機能的インポテンツと器質的インポテンツの鑑別診断法に関する研究. 日泌尿会誌, 64: 786, 1973.
- 4) 白井将文, 中村護: 男性インポテンツに関する研究, 第 VIII 報, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 使用による Radioisotope Penogram の研究. 日泌尿会誌, 66: 183, 1975.
- 5) 荒木徹, 森永修, 吉田祥二, 田中滋男, 森岡政明: 手製コリメーターを用いた Radioisotope Penogram によるインポテンツの鑑別診断. 高知県立中央病院医学雑誌, 4: 77, 1977.

- 6) 大橋輝久, 荒木徹, 大森弘之, 繩山隆生, 田辺正忠: In vivo 赤血球標識による Radioisotope penography の検討. 臨泌, 34: 255, 1980.
- 7) 森岡政明, 大橋輝久, 赤枝輝明, 大森弘之, 高田元敬, 新島端夫: 男性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.
- 8) 辻岡美延: 矢田部・ギルフォード検査. 臨床心理検査法, 医学書院, 東京, 1967.
- 9) 斉藤宗吾: インポテンス, 機能的インポテンス. 日泌尿会誌, 67: 702, 1976.
- 10) 越戸克和, 多嘉良稔, 酒徳治三郎: インポテンスの診断におけるサーモグラフィーの応用. 日不妊会誌, 22: 47, 1977.
- 11) 石井延久, 光川史郎, 白井将文: 男性インポテンスに関する研究. 第IX報, 陰茎皮膚温度測定による器質的インポテンスと機能的インポテンスの鑑別診断について. 日泌尿会誌, 68: 136, 1977.
- 12) Shirai, M., Nakamura, M., Ishii, N., Mitsukawa, S. and Sawai, Y.: Determination of intrapenial blood volume using ^{99m}Tc -labeled autologous red blood cells. Tohoku J. exp. Med., 120: 377, 1976.
- 13) Karacan, I., Williams, R. L., Thornby, J. I. and Salis, P. J.: Sleep-related penile tumescence as a function of age. Amer. J. Psychiat., 132: 932, 1975.
- 14) Abelson, D.: Diagnostic value of the penile pulse and blood pressure: a Doppler study of impotence in diabetics. J. Urol., 113: 636, 1975.
- 15) Engel, G., Burnham, S. J. and Carter, M. F.: Penile blood pressure in the evaluation of erectile impotence. Fertil. Steril., 30: 687, 1978.
- 16) Burns, J. R., Houttuin, E., Gregory, J. G., Hawatmeh, I. S. and Sullivan, T. R.: Vascular-induced erectile impotence in renal transplant recipients. J. Urol., 121, 721, 1979.
- 17) 赤木稔: インポテンスの心理療法. 臨泌, 31: 573, 1977.
- 18) 牧角格: 男性インポテンツに関する臨床的研究. 日泌尿会誌, 59: 16, 1968.
- 19) 白井将文: 男性インポテンスに関する研究. 第V報, 機能的インポテンスの心理学的考察. 日泌尿会誌, 64: 5, 1973.
- 20) Beutler, L. E., Scott, F. B. and Karacan, I.: Psychological screening of impotent men. J. Urol., 116: 193, 1976.
- 21) 横山茂生: 心因性インポテンスの性格特徴と治療効果. 心身医, 20: 15, 1980.
- 22) Ellenberg, M.: Impotence in diabetes: the neurologic factor. Ann. Intern. Med., 75: 213, 1971.
- 23) 松岡健平: 糖尿病性神経障害の定量的検査法. 糖尿病, 16: 213, 1974.
- 24) Sherman, F. P.: Impotence in patients with chronic renal failure on dialysis: its frequency and etiology. Fertil. Steril., 26: 221, 1975.
- 25) 大橋輝久, 森岡政明, 武田克治, 光畑直喜, 赤枝輝明, 大森弘之: Klinefelter 症候群19例における内分泌学的研究. 日不妊会誌, 25: 234, 1980.
- 26) 長田尚夫: 男性性異常と心身医学. 心身医, 20: 30, 1980.
- 27) Doering, C. H., Brodie, H. K. H., Kraemer, H. C., Moos, R. H., Becker, H. B. and Hamburg, D. A.: Negative affect and plasma testosterone: a longitudinal human study. Psychosom. Med., 37: 484, 1975.
- 28) 赤枝輝明, 森岡政明, 大橋輝久, 国米欣明, 清水憲: 男性慢性透析患者の性機能. Sexual medicine, 5(1): 2, 1978.
- 29) 青山竜生, 丸田浩: 睾丸下垂体の研究. 第1報, Gonadotropin 分泌動態の研究. 日泌尿会誌, 65: 345, 1974.
- 30) Cooper, A. J., Ismail, A. A. A., Smit, C. G. and Loraine, J. A.: Androgen function in "psychogenic" and "constitutional" types of impotence. Brit. Med. J., 3: 17, 1970.
- 31) 井上和子, 入江實: 人血中プロラクチンの動態. ホと臨, 22: 368, 1974.
- 32) Sowers, J. R., McCallum, R. W., Hershman, J. M., Carlson, H. E., Sturdevant, R. A. L. and Meyer, N.: Comparison of metoclopramide with other dynamic tests of prolactin secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43: 679, 1976.
- 33) Langer, G., Sachar, E. J., Halpern, F. S., Gruen, P. H. and Solomon, M.: The prolactin response to neuroleptic drugs. a test of dopaminergic blockade: neuroendocrine studies in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45: 996, 1977.
- 34) Besser, G. M., Parke, L., Edwards, C. R. W., Forsyth, I. A. and McNeilly, A. S.: Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocriptine. Brit. Med. J., 16: 699, 1972.
- 35) Thorner, M. O. and Besser, G. M.: Bromocriptine treatment of hyperprolactinaemic hypogonadism. Acta Endocrinol., 88: 131, 1978.
- 36) Miyabo, S., Asato, T. and Mizushima, N.: Prolactin and growth hormone response to psychological stress in normal and neurotic subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44:

947, 1977.

- 37) Stearns, E. L., Winter, J. S. D. and Faiman, C.: Effects of coitus on gonadotropin and sex steroid levels in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 687, 1973.

A clinical study on the diagnosis for impotence

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

Department of Urology, Okayama University
Medical School
(Director: Prof. Hiroyuki Ohmori)

A diagnostic approach to impotence was investigated in 45 patients and the results were as follows:

1) Thirty-two patients were diagnosed functional impotence and others were diagnosed organic impotence (5 were false negative) by radioisotope penography. Six of 8 patients with true organic impotence had histories of neurogenic disturbance such as diabetic neuropathy and vertebral bone fracture.

2) Of 45 patients, 43 had erectile insufficiencies, 12 had loss of sexual desires and 2 had premature ejaculations on chief complaints. Only one patient with Klinefelter's syndrome had small testes on urological examination. 8 showed absences or reductions on bulbocavernosus reflex and 9 showed those on anal reflex. However, there were no relationships between insufficiencies of reflex and organic impotence defined by RI penography.

3) Both basal levels and responses of plasma LH and FSH to LH-RH showed no significant changes in 39 patients. However, plasma testosterone levels were lower than 300ng/dl in 9 of 12 patients with loss of libido and this data considered that testosterone may play an important role on libido. Although both basal levels and responses of PRL to TRH were normal in most patients, those increased in patients treated with tranquilizers and it was suggested that PRL may play some part in the pathogenesis of impotence.

4) Two personality tests (MMPI, Y-G test) revealed abnormal personalities in 15 of 18 patients and it was considered that these tests were useful to diagnose psychogenic impotence.

(受付: 昭和55年9月3日)

LDH アノマリー

Abnormal Patterns of the Lactate Dehydrogenase Isozymes

埼玉医科大学泌尿器科学教室 (主任：駒瀬元治教授)

内 島 豊 駒 瀬 元 治
Yutaka UCHIJIMA Motoharu KOMASE

Department of Urology, Saitama Medical School

(Director: Prof. Motoharu Komase)

電気泳動によって LDH₃ 分画と LDH₄ 分画の間に出現するバンドは LDH_x と名付けられており、この LDH_x が思春期の睾丸あるいは精子を含む射精液以外の体組織や体液中認められないことから、われわれは射精液中 LDH_x が妊孕能の指標となり得るかどうかを検討していたが、今回副睾丸抽出液中に LDH_x 以外に LDH₃ より陰極側に異常なバンドを認め、次の理由によりこれが ADH によるものと考えた。(1) ADH (Sigma 社) の酵素溶液の電気泳動にて ADH と異常なバンドの位置は一致した。(2) ADH の抑制剤であり、ピラゾールによってこの異常なバンドは消失した。(3) 異常なバンドは n-アミルアルコールを基質として得た。(4) ゲル濾過法によって試料中に正常の LDH より高分子の LDH を認めなかった。(5) 免疫電気泳動法にて anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM と沈降線を生じなかった。

(Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 73-78, 1981)

I. 緒 言

ヒトや動物組織中の乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase, EC 1. 1. 1. 27, 以下 LDH と略す) は電気泳動で5分画に分れ、臓器によって各アイソザイムの比率に特長ある事が知られている。Appella らは LDH が2種類のサブユニット (AとB) から構成され、これらの組み合わせによって5つのアイソザイムが生じる事を明らかにした¹⁻³⁾。

Blanco (1963) は従来の5分画以外に思春期後の睾丸や精子を含む射精液中に電気泳動で LDH₃ と LDH₄ の間に泳動するアイソザイムを認めこれを LDH_x と名付けた⁴⁾。この LDH_x は無精子症患者や精管結紮手術後の精液中には存在せず⁵⁾、第1次精母細胞以降の生殖細胞の発達段階になって初めて睾丸組織中に LDH_x が出現することが報告されており^{6,7)}、われわれは射精液中 LDH_x が妊孕能の指標の1つとして利用し得るかどうかを検討していた⁸⁾。今回 LDH アイソザイムパターンで LDH₃ より陰極側に泳動する1本のバンドを認め、種々の検索により、このバンドがアルコール脱水素酵素 (Alcohol dehydrogenase, EC 1. 1. 1. 1., 以下 ADH

と略す) である可能性が考えられたので報告する。

II. 研究対象ならびに方法

1) 研究対象

(a) 精漿

昭和53年4月から昭和55年8月までに当科外来に不妊を主訴として受診した230例について検討した。精液採取は最低4日間の禁欲後、用手採取させ、充分液化した射精液を、3,000回転、10分間遠心沈澱し、精漿と精子に分離し、LDH 活性およびアイソザイム測定を行なった。

(b) 睾丸および副性器組織

睾丸、副睾丸および精管組織は未治療の前立腺癌患者4例より得たものを用いた。

精囊腺は精囊腫瘍の疑いで試験切除したものをを用いた。

前立腺組織は前立腺肥大症9例に対し、恥骨上腺摘除術を施行して得たものを用いた。

これらの組織は、摘除後直ちに必要量を秤量し、細切後、テフロホモジナザーでホモジナイズし、そのホモジネートを105,000 g、60分間冷凍遠心沈澱し、その上清

について検討した。

2) 研究方法

(a) LDH 活性測定

LDH モノテスト (ペーリンガー・マンハイム社製) 用試験液 [0.62mM 焦性ブドウ酸, 0.19mM NADH, 51.7mM リン酸緩衝液, pH=7.5] 1.0ml と検体20 μ l を十分混和し, 波長340nm で NADH の吸光度の減少をオリンパス社製 Quickrate で測定した。

(b) LDH アイソザイム測定

寒天ゲルプレート (0.8%寒天・バルビタール緩衝液) に, 試料を LDH 活性値が1,600 mU/ml になるように塗布槽に塗布した。寒天ゲルプレート1枚の場合, 30 mA, 90分間, 冷蔵庫内で冷却しながら電気泳動を行なった。

泳動した寒天ゲルプレート1枚につき市販の和光純薬工業社製の LDH Isozyme-Test の染色液 (乳酸リチウム, Phenazine methosulfate: 以下 PMS と略す, Tetrazolium chloride: 以下 NO₂-TB と略す) 7ml を流し込み, 遮光孵卵器で37°C 60分間反応させた。反応終了後, 脱色固定液 (エチルアルコール・水・氷酢酸を混和したもの) に寒天ゲルプレートを60分間浸漬し, 水道水で水洗後, あらかじめ数分間水に浸したセロファンで包んだガラス板上に移し替え乾燥する。

出来上ったフィルムをデンスイトロン1M (常光社製) を用いてパターンを取り, 各アイソザイムの比率を測定した。

(c) ADH アイソザイム測定

基質として乳酸リチウムの代りに0.2M n-アミルアルコールを使用し, (b)の方法に準じて ADH アイソザイムを測定した。

また Sigma 社製の purified ADH を酵素溶液として, n-アミルアルコールを基質として (b)の方法に準じて ADH アイソザイムを測定した。

(d) ADH 阻害反応

電気泳動後, ADH 阻害剤の0.1M ピラゾール(C₃H₄N₂)を染色液に混合して反応させ, 各アイソザイム分画のバンドの変化を検討した。

(e) ゲル濾過法

セファデックス G-200カラム (100×2.64cm) を0.01M トリス塩酸緩衝液 (含0.14M 塩化ナトリウム), pH 8.6で24時間平衡化した。Voide volume 400ml であった。試料, 5ml を用いてゲル濾過を施行した。溶出液は上記の0.01M トリス塩酸緩衝液で, 流速は5ml/時間とし, 5ml ずつ分画採取した。各分画について LDH 活性と280nm で蛋白濃度を測定した。

(f) 免疫電気泳動

Anti-IgM, anti-IgA, anti-M と試料の免疫電気泳動は SRL (スペシャル, レファレンス, ラボラトリー) に依頼して免疫拡散法によって行なった。

(g) 蛋白測定

蛋白定量は, Lowry らの方法で⁹⁾ 測定し, 検量線は牛アルブミン溶液を用いて作成した。

III. 成 績

副睾丸組織において電気泳動法にて LDH₅ より陰極側に1本のバンドを認めた (Fig. 1 a)。しかし, 精漿, 睪丸, 精管, 精囊腺, 前立腺組織のいずれもが従来の5つのアイソザイム分画のみを示した (Fig. 1 b)。但し,

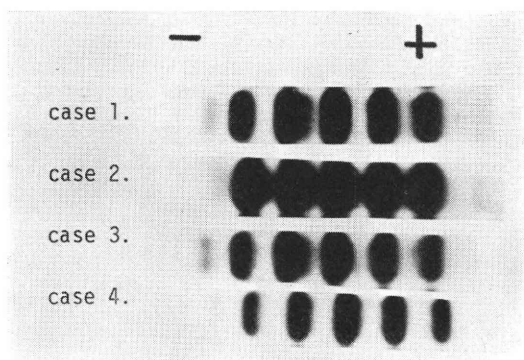


Fig. 1 a. Electrophoretic patterns of LDH isozymes of the epididymal homogenates. (There was no LDH_x fraction in case 4.)

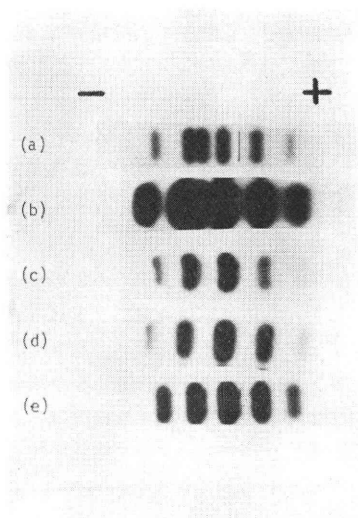


Fig. 1 b. Electrophoretic patterns of LDH isozymes of the seminal plasma (a), testes (b), vas deferens (c), seminal vesicles (d) and prostate (e).

Table 1 LDH activities and its isozymes of the epididymal homogenates

Case	LDH Activity (mU/mg protein)	LDH Isozyme (%)						
		LDH ₁	LDH ₂	LDH ₃	LDH _x	LDH ₄	LDH ₅	A*
1	1480	10.9	21.7	26.4	1.8	26.7	11.6	0.6
2	3495	12.0	25.0	27.7	2.9	25.3	6.4	0.3
3	1068	11.6	19.1	26.5	1.5	24.9	14.7	1.4
4	3650	13.6	23.9	28.9	0	22.4	10.4	0.4

* the extra band at the cathode side of the normal LDH₅ fraction.

大部分の症例の精漿には LDH_x 分画を認め（無精子症例の精漿中には LDH_x 分画を全例に認めなかった）、辜丸や副辜丸組織にも LDH_x 分画を認めた。この特異なバンドを認めた副辜丸組織中 LDH 活性は2421±1157 mU/mg protein（平均値±S.D.）であり、アイソザイム分画では特異なバンドは0.68±0.43%の比率を示した。

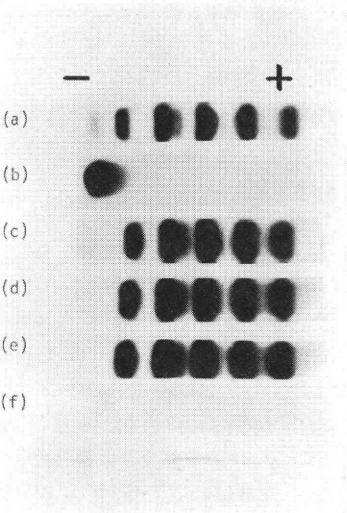


Fig. 2 Electrophoretic patterns of LDH isozymes and ADH isozymes.
(a) LDH isozymes of the epididymal homogenates.
(b) specific staining for purified ADH (Sigma chemical company) using 0.2 M n-amyl alcohol as substrate.
(c), (d), (e) LDH isozymes of the epididymal homogenates in the presence of 0.1 M pyrazole which is a specific inhibitor of ADH activity.
(c) : sample 3 ul (d) : sample 4 ul
(e) : sample 5 ul (f) : LDH isozymes of the epididymal homogenates (none as substrate).

ADH の酵素溶液を電気泳動すると泳動後 ADH の寒天上の位置と特異なバンドの泳動部位は一致した。

0.1M ピラゾールを LDH, ADH の染色液に加えて発色させると特異なバンドは LDH および ADH アイソザイム分画の両方で共に消失した。

基質緩衝液から基質（乳酸リチウム）を除いて、LDH アイソザイムを測定すると LDH₅ より陰極側のバンドのみが発色した。

乳酸リチウムの代りに0.2M n-アミルアルコールを基質として LDH アイソザイム分画を測定すると特異なバンドは発色を示した (Fig. 2)。

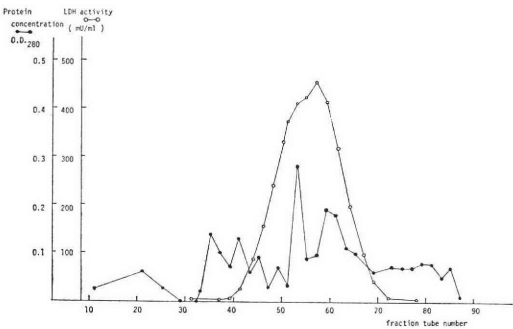


Fig. 3 Gel filtration of the epididymal homogenates on Sephadex G-200

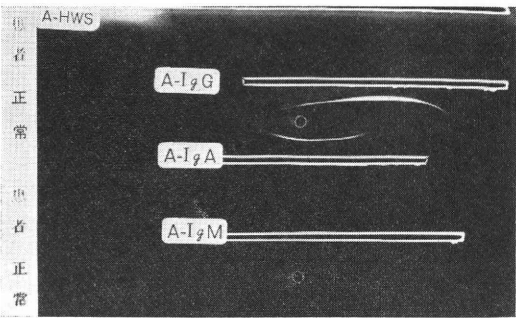


Fig. 4 Immunoelectrophoretic pattern of the epididymal homogenates(case 4) using anti-Ig G, anti-Ig A and anti-Ig M.

Sephadex G 200 によるゲル濾過によつて, LDH は一つのピークのみを示した (Fig. 3).

免疫電気泳動にて副睾丸組織ホモジネートと anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM は、いずれも沈降線を生じなかつた (Fig. 4).

IV. 考 察

電気泳動において, LDH アイソザイム分画に異常を認める事は, Kreutzer (1959)¹⁰⁾が初めて報告し, Ganrot はこれが LDH 結合性免疫グロブリンによるものであると述べている¹¹⁾. その後, LDH アノマリーについて多くの報告がみられるようになり¹²⁾, 長嶺 (1977)¹³⁾は LDH アノマリーは大別して, ①A, B のサブユニットの合成欠損ないし低形成, ②遺伝的変異, ③腫瘍産生, ④不活性化因子の存在, ⑤LDH 分子と免疫グロブリンの結合, などの原因によつて生じ得るとしている. 以上の成因の中でも LDH アノマリーは LDH と免疫グロブリンとの結合によるものが多く報告され, その頻度は長嶺によると全国 55 施設のアンケート調査によつて 240,000 検体の中で電気泳動像で何らかの異常を認めたのは 444 例 (0.19%) で, 更に詳細な検討で免疫グロブリンとの結合によるものは 106 例 (0.04%) である. 106 例中 IgA との結合 70 例, IgG との結合 28 例, IgA と IgG 両者の結合 3 例, IgM との結合 1 例であつた. 自験例においても LDH アノマリーの成因として LDH と免疫グロブリンとの結合がまず考えられたが, LDH と IgA が結合すると電気泳動で LDH₂ 分画の消失あるいは減少, LDH₃ 分画の増加, LDH₂ と LDH₃ の間に異常なバンドが出現し¹⁴⁻¹⁶⁾, LDH と IgG が結合すると LDH₄ 分画と LDH₅ 分画の間に異常バンドが出現し¹⁷⁾免疫グロブリンとの結合によつて自験例の如く LDH₅ より陰極側に異常なバンドの出現を認めた LDH アノマリーの報告は現在までされておらず, 自験例で (i) ゲル濾過法によつて正常の LDH より分子量の大きい免疫グロブリンと結合した LDH を認めず, (ii) 免疫電気泳動にて anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM と沈降線を形成しなかつた点からも, 自験例の LDH アノマリーは免疫グロブリンとの結合によつて生じたことは考えにくい.

免疫グロブリンとの結合以外に, 長嶺が, LDH アノマリーの成因としてあげている場合も自験例と異なつて, LDH 分画の欠損, LDH アイソザイムの活性の増減あるいは LDH 分画の偏位を示す¹⁸⁻²⁰⁾. 一方, alkaline phosphatase の Regan isoenzyme の如く腫瘍産生と考えられる LDH のアイソザイムのアノマリーは未だ報告がされていないが, 田中 (1976)²¹⁾は 55 歳

の喉頭癌 (扁平上皮癌) 患者血清の LDH アイソザイム分画を検討して, LDH₁ 分画と LDH₂ 分画の間に異常なバンドを認め, 次の理由—④ゲル濾過法で高分子の LDH を認める④患者赤血球の LDH アイソザイムが正常⑤酵素免疫電気泳動で LDH 活性を認めない⑤悪性腫瘍の摘出によつてアノマリーは消失—からこの新しいバンドの出現が腫瘍産生による可能性を報告しているが, 摘出した腫瘍組織そのものの検討が行なわれていないので LDH アノマリーが腫瘍によつて生じたかどうかは, 今後の検討が必要と考えられる.

自験例において LDH アイソザイムの染色液中より基質の乳酸リチウムを除外しても, なお, LDH₅ より陰極側に認めた異常なバンドが発色した事は, われわれにこのバンドが, LDH 以外の脱水素酵素によつて生じているのではないかと推定させた.

Pearse (1961)²²⁾は, 組織細胞化学の研究時基質を加えないにも拘わらず, ジホルマゾンの生成が起きて, 組織が一部染色される現象を認め, この現象を “nothing dehydrogenase” によるものとした. Shaw (1965)²³⁾はこの “nothing dehydrogenase” の大部分が alcohol dehydrogenase (ADH) であることを証明した.

ADH は LDH と同じく脱水素酵素の一つで, 生体内では大部分が肝臓に存在して, NAD を補酵素としてアルコール代謝に重要な働きをする.

LDH アイソザイムの発色は, PMS を介してのジホルマゾンの形成であるから, 試料中に ADH と基質のアルコール (ADH はエタノール以来の C₃~C₅ のアルコールも基質とし得る) が存在すればジホルマゾンが形成され得るので十分 ADH も LDH アイソザイムの測定時に, LDH と同様に発色される事が考えられ, ADH が精子を含めて, 睾丸や副性器組織中にも存在する事より^{24, 25)}, 副睾丸組織抽出液中の LDH アイソザイム測定時 ADH が異常なバンドとして発色する可能性はある.

血清 LDH アイソザイムで自験例と同じ LDH₅ より陰極側に異常なバンドを認めることが知られており, いずれも検索の結果 ADH による LDH アノマリーであると考えられている. これは血中 ADH 活性が肝障害時, 増加する²⁶⁾とされるが, LDH アイソザイムで ADH 活性を認めた坂岸 (1978)²⁷⁾, 石井 (1980)²⁸⁾, Bail (1980)²⁹⁾の報告例も肝障害を示す症例が多い.

この場合, 血清 LDH 活性値は本来の LDH 活性と ADH 活性の総和であり, 自験例では ADH 活性は全体の平均で約 0.7% しか占めないが臨床的に LDH 活性値を評価する場合に ADH の存在に対して慎重な配慮が必要であると考えられる.

最後に副睾丸抽出液のみに LDH アイソザイムで ADH 活性を認め、睾丸や他の副性器組織抽出液に ADH 活性を認めなかった点に関して更に検討する予定である。

V. 謝 辞

稿を終るにあたり、御協力を賜った東京医科歯科大学泌尿器科大島博幸講師、根岸壮治博士に深謝の意を表すと共に、南里和秀実験助手に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Appella, E. and Markert, C. L.: Dissociation of lactate dehydrogenase into subunits with guanidine hydrochloride. *Biochem. Biophys. Research Commun.* 6 : 171-176, 1961.
- 2) Markert, C. L. and Ursprung, H.: The ontogeny of isozyme patterns of lactate dehydrogenase in the mouse. *Developmental Biology*, 5 : 363-381, 1962.
- 3) Shaw, C. R. and Barto, E.: Genetic evidence for the subunit structure of lactate dehydrogenase isozymes. *Proc. N. A. S.* 50 : 211-214, 1963.
- 4) Blanco A. and Zinkham, W. H.: Lactate dehydrogenase in human testes. *Science*, 139 : 601-602, 1963.
- 5) Moon, K. H. and Bunge, R. G.: Lactate dehydrogenase isozymes patterns in pre- and postvasectomy seminal plasma. *Invest. Urol.* 6 : 223-226, 1968.
- 6) Zinkham, W. H., Blanco, A. and Clowry, L. J.: An unusual isozyme of lactate dehydrogenase in mature testes: localization, ontogeny and kinetic properties. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 171 : 571-588, 1964.
- 7) Hodgen, G. D. and Sherins, R. J.: Enzymes as markers of testicular growth and development in the rat. *Endo.* 93 : 985-989, 1973.
- 8) 内島 豊 : ヒト射精液中の乳酸脱水素酵素およびそのアイソザイム, 日泌尿会誌投稿中。
- 9) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the foline phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265-275, 1951.
- 10) Kreutzer, H. H., Jacobes, P. H. and Francke, C.: Lactate, dehydrogenase isoenzymes: irregularities in electrophoretic mobility. *Clin. Chim. Acta.* 11 : 159-169, 1965.
- 11) Ganrot, P. O.: Tupoid cirrhosis with serum lactic acid dehydrogenase linked to an rA immunoglobulin. *Experientia.* 23 : 593, 1967.
- 12) 屋形 稔, 矢田悦子, 杉田 収 : マクロアミラーゼ血症および LDH アイソザイムアノマリー, 日本医事新報. 2724, 7-12, 1976.
- 13) 長嶺光隆 : LDH アノマリーとその臨床, 生物物理化学. 21 : 193-199, 1977.
- 14) Biewenga, J. and Thijs, L. G.: Lactate dehydrogenase isoenzyme (s) linked to IgA immunoglobulin in a patient with a myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta.* 27 : 293-299, 1970.
- 15) Nagamine, M.: Lactate dehydrogenase isoenzymes linked to immunoglobulin A in two cases. *Clin. Chim. Acta.* 36 : 139-144, 1972.
- 16) Biewenga, J.: Serum lactate dehydrogenase isoenzymes linked to immunoglobulin A. *Clin. Chim. Acta.* 40, 407-414, 1972.
- 17) Biewenga, J. and Feltkamp, T. E. W.: Lactate dehydrogenase (LDH)-IgG immunoglobulin complexes in human serum. *Clin. Chim. Acta.* 64 : 101-116, 1975.
- 18) Lundh, B.: A macromolecular serum lactate dehydrogenase activity in a case of leukemia. *Clin. Chim. Acta.* 16 : 305-309, 1967.
- 19) Peel, E. L.: An LDH isoenzyme anomaly. *J. Clin. Path.* 22 : 746, 1969.
- 20) Kitamura, M., Iijima, N., Hashimoto, F. and Hiratsuka, A.: Hereditary deficiency of subunit H of lactate dehydrogenase. *Clin. Chim. Acta.* 34 : 419-423, 1971.
- 21) Tanaka, F., Amino, N., Hayashi, C., Miyai, K. and Kumahara, Y.: Abnormal serum lactate dehydrogenase isoenzyme in a case of laryngeal carcinoma and thyrotoxicosis. *Clin. Chim. Acta.* 68 : 235-240, 1976.
- 22) Pearse, A. G. E.: *Histochemistry*. p 559, Boston, Little. 1961.
- 23) Shaw, C. R. and Koen, A. L.: On the identity of nothing dehydrogenase. *J. Histochem.* 13 : 431-433, 1965.
- 24) Smith, M., Hopkinson, D. A. and Harris, H.: Studies on the properties of the human alcohol dehydrogenase isozymes determined by the different loci ADH₁, ADH₂, ADH₃. *Ann. Hum. Genet.* 37 : 49-67, 1973.
- 25) Holmes, R. S.: Electrophoretic analyses of alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, aldehyde oxidase, sorbitol dehydrogenase and xanthine oxidase from mouse tissues. *Comp. Biochem. Physiol.* 61 : 339-346, 1978.
- 26) 滝野辰郎, 結城武彦, 川村治雄, 豊田栄一, 坂中俊男, 高森成之, 高橋示人, 金網隆弘, 増田正典 : 肝疾患における血清アルコール脱水素酵素の臨床的意義, 肝臓. 15 : 571-579, 1974.
- 27) Sakagishi, Y. and Komoda, T.: An extra band of serum lactic dehydrogenase in pat-

ients with acute hepatitis and cardiac damage. Japan J. Clin. Chem. 7: 194-196, 1978.

- 28) 石井美岐代, 藤田博子, 石井義光, 有馬暉勝: LDH アイソザイムパターンでみられた特異例について, 衛生検査, 29: 701-705, 1980.
- 29) Bails, R. and Edwards, J. B.: Alcohol dehydrogenase interference in lactate dehydrogenase assay. Clinical Chemistry. 26: 525-526, 1980.

Abnormal patterns of the lactate dehydrogenase isozymes

Yutaka Uchijima and Motoharu Komase

Department of Urology, Saitama Medical School

(Director: Prof. Motoharu Komase)

Lactate dehydrogenase isozymes (LDH isozymes) in human and animal tissues exist in five types. But several papers have been reported on the occurrence of the abnormal band of LDH isozymes.

In this paper we showed that the extra band of LDH isozymes in the epididymal homogenates seems to be alcohol dehydrogenase.

A quantitative study was carried out on the LDH and its isozymes in seminal plasmas of 230 men, and the sexual organs of 14 men.

LDH activities were assayed on the basis of the rate change of NADH concentration during the conversion of pyruvate to lactate at 37°C by measuring light absorbance at 340 nm spectrophotometrically.

LDH isozymes and ADH isozymes were separated by agar-gel electrophoresis. The isozymes were then visualized by incubating the gel using lithium lactate or 0.2 M n-amyl alcohol as substrate in a buffer solution containing tetrazolium

chloride, phenazine methosulfate and NAD. The relative proportions of the isozymes were estimated by scanning the stained gel at 570 nm in Densitron 1 M (Joko & Co.).

Gel filtration experiments were performed at 4°C on Sephadex G-200 columns (100×2.64cm).: elution was done with 0.01 M Tris-HCl, 0.14 M NaCl, pH 8.6 at a rate of 5 ml/h.

Immunoelectrophoresis was carried out with Ig A, Ig G and Ig M.

The concentration of protein was determined according to the method of Lowry et al.

(1) The agar-gel electrophoresis of the human epididymal homogenates revealed an extra band of LDH isozymes at cathode side of the normal LDH₃ fraction. But there were no extra band of LDH isozymograms in the seminal plasmas, testes, vas deferens, seminal vesicle and prostate.

(2) The extra band was faintly detected when lithium lactate as substrate was removed from the mixture for LDH specific staining.

(3) The electrophoretic mobility of commercial purified ADH was identical to that of the extra band.

(4) When LDH specific staining was performed in the presence of 0.1 M pyrazole that was a specific inhibitor of ADH activity, the extra band disappeared. On the other the normal LDH fraction was not influenced.

(5) When 0.2 M n-amyl alcohol as substrate instead of lithium lactate for LDH specific staining was used, the extra band was stained.

(6) We could detect no abnormal LDH by Gel filtration (Sephadex G-200).

(7) The extra fraction did not show a precipitation reaction with anti-Ig A, anti-IgG and anti-IgM.

In conclusion the extra band seems to be ADH.

(受付: 昭和55年9月25日)

副甲状腺摘除雄ラットにおける視床下部 一下垂体—性腺系の変化

Alterations in the Hypothalamic—Pituitary—Gonadal Function in Parathyroidectomized Male Rats

帝京大学医学部薬理学教室（主任：藤井儔子教授）

坂 本 正 俊
Masatoshi SAKAMOTO

Department of Pharmacology, Teikyo University School of Medicine
(Director: Prof. Tomoko Fujii)

雄の生殖機能におよぼす低カルシウムの影響を検索する目的で、副甲状腺を摘除（Px）し、視床下部—一下垂体—性腺系の機能の指標として、血中ゴナドトロピンおよびテストステロンレベルの測定と交配実験を行った。副甲状腺摘除の影響の年齢差をみるため、4週齢および3カ月齢に手術を行い、経時的に検索した。

① 4週齢 Px 群の血中テストステロンレベルが有意な減少を示し、LH レベルも減少傾向を示した。しかし、FSH、プロラクチンレベルに変化を認めなかった。3カ月齢ラットの血中ホルモンレベルには FSH の一時的低下以外、有意な変化を認めなかった。

② 膣スミア中の精子の有無による評価で、対照ラットにおいて常に交尾成功率は 100 % であったが、4週 Px 群の 3.5 カ月齢交配では 85 %、5.5 カ月齢交配では 50 % であった。また、3カ月 Px 群を 5.5 カ月齢で交配した場合の交尾成功率は 83 % といずれも低下を示した。交尾成功ラットの分娩率には対照と Px 群間で、差を認めなかった。すなわち、Px 群の繁殖率の低下をひき起こす要因の第一は、交尾率の低下であった。

③ 4週 Px ラットの成長発育が対照に比し低下を示した。単位体重当りの比較において、4週 Px 群の 7 週齢における精のう重量が有意な低下を、3カ月齢においては精巢上皮、前立腺重量の有意な増加を示した。なお、この群は 7 週および 3 カ月齢において、有意な腎重量の減少と、精巢重量の増加を示した。3カ月 Px 群における臓器重量には有意な変化を認めなかった。

④ 組織学的検索において、Px 群の精細管における精子形成障害が認められ、4週 Px 群の 10 カ月齢検索では精細管上皮の空胞変性が、3カ月 Px 群の 6 カ月齢検索では硝子様変性が正常な精細管の横断面の間に、数個ずつ群をなして点在した。精細管の変化は 3 カ月 Px 群においてより大であった。

以上、Px による長期間の低カルシウムあるいは副甲状腺ホルモン欠乏状態が、雄の視床下部—一下垂体—性腺系機能を低下させ、特に精巢への影響が大きいことが明らかとなった。

(Jap. J. Fert. Ster., 26(1), 79-88, 1981)

緒 言

副甲状腺は血中カルシウム値を調節している重要な器官であり、副甲状腺摘除により、カルシウム代謝障害を起こし、血清カルシウム値が低下することはすでによく知られた事実である。多くのホルモンの合成、分泌が

カルシウムイオンの影響を強く受けることは、インシュリン^{1,2,3)}をはじめとして LH^{4,5,6,7)}、FSH⁸⁾、プロラクチン⁹⁾の放出や、ACTH による副腎皮質ステロイド^{10,11,12,13)}の合成等に関する多くの報告により明らかにされている。しかし、それらは in vitro における実験成績が中心であり、カルシウム代謝の変化した生体内

における内分泌機能の変化を検索した研究はほとんどみあたらない。特に副甲状腺機能低下のヒト、動物におけるゴナドトロピンや性ホルモン合成、分泌に関する研究は少なく、甲状腺、副甲状腺摘除ラットにおいて LH, FSH, テストステロンレベルの低下¹⁴⁾, あるいは不変¹⁵⁾が報告されている。

藤井らは妊娠 5 日目に両側副甲状腺を摘除したラットからの継代群は副甲状腺摘除後の低カルシウムを示しにくいという特性を有するが、同時に繁殖率が低いことを見出している¹⁶⁾。

本研究はカルシウム代謝異常が雄の視床下部一下垂体一性腺系におよぼす影響を知るため、ラットの副甲状腺を摘除し、その生殖能力、血中ホルモンレベルを検索した。低カルシウムの影響の年齢差も検討するため、成熟精子形成の完了しない 4 週齢、および成熟期の 3 カ月齢の雄ラットを用いた。

材料および方法

1) 動物および実験群

ウィスター今道系 4 週齢 (体重 57~65 g) (4 週 Px と略)、および 3 カ月齢 (体重 330~360 g) (3 カ月 Px と略) の雄ラットを使用し、I. Sham 手術群、II. 両側副甲状腺摘除 (Px) 群を 1 群 5~8 匹ずつ作成し、各群とも実験時期を異にして、2~3 回の繰返しを行った。なお、手術はエーテル麻酔下で行った。動物は恒温 (22 ± 3°C)、14 時間照明 (06:00~20:00 時)、10 時間消灯下で、オリエンタル固型飼料および水を自由に摂取させて飼育した。

2) 交配実験

4 週 Px 群は 3.5 カ月および 5.5 カ月齢で、3 カ月 Px 群は 5.5 カ月で各手術群の雄ラット 1 匹に対し、約 3 カ月齢の正常雌 (4 日周期) ラット 2 匹を同じケージに入れ、交尾の機会 (膣スミアの発情前期) を 2 回含むよう、最大 8 日間交配をつづけた。

一般には膣スミア中に精子を認めた日を妊娠成立 0 日あるいは 1 日とするが、本実験においては雄の繁殖能を問題とするため、膣スミア中に精子を認めても、もし精子の異常があれば、以後の妊娠成立および持続に変化があることも考えられるので、膣スミア中に多数の精子を認めた場合を交尾成功とした。

3) 血中ホルモン測定

交配に使用したラットにつき、4 週 Px 群は 7 週齢および交配前の 3 カ月齢と交配後の 6 カ月齢で、3 カ月 Px 群は交配前の 4.5 カ月齢および交配後の 6 カ月齢で頸静脈より採血。エーテル、ペントバルビタール等麻酔薬によるゴナドトロピンの変動、テストステロンの低下が報

告されている^{17,18,19)}ので採血は無麻酔下で、一定時間に行った。血清を分離後、各種ホルモン測定まで -20°C で保存した。

血清 LH, FSH, プロラクチンは NIAMDD 提供のラットホルモン測定用キットを用い二抗体ラジオイムノアッセイで測定²⁰⁾, LH は NIH-LH-S4 ng/ml, FSH は NIH-FSH-S3 μ g/ml, プロラクチンは mIU/ml で表示した。

テストステロンはボクスイ・ブラウン社のキットを用いラジオイムノアッセイにて測定した。このキットによるテストステロン値にはジヒドロテストステロン (DHT) の 45~50% が交叉反応しテストステロン値に含まれるが、ラット血中の DHT はテストステロンの 10% 以下であること²¹⁾, 経時的变化の検索の血清量を DHT 測定のため十分にうることが困難であるため、本実験においては DHT を含むテストステロン値を比較し、テストステロン ng/ml で表示した。

血清カルシウムは除蛋白後、原子吸光分光光度計 (日立 508 型) で測定し、mg/100 ml で表示した。

4) 臓器重量測定および組織学的検索

経時的变化検索のため、交配に使用群と別の 4 週齢手術群を作成し、7 週齢および 3 カ月齢で断頭後各臓器重量を測定した。

交配群については長期的変化を検索するため、4 週齢手術群を 10 カ月齢で、3 カ月手術群は 6 カ月齢で断頭後各臓器重量を測定した。交配群の精巣を 10% ホルマリンにて固定後 5 μ m 切片を作成し、ヘマトキシリン-エオジン染色にて検索した。

成 績

1) 交尾成功率・分娩率 (表 1)

交配させた雌の数を分母に、2 回の交尾期のいずれかに、膣スミア中に精子を認めた雌の数を分子にし、交尾成功率を求めた。さらに、精子を膣スミア中に認めた雌の数を分母に、この中で分娩した雌の数を分子にして分娩率 (狭義の繁殖率) を求めた。

各群とも対照 Sham 手術群の交尾成功率は 100% を示した。Px 群の交尾成功率はいずれも低下しており、3 カ月 Px 群の 5.5 カ月齢交配では 83%, また 4 週 Px 群の 3.5 カ月齢交配では 85%, さらにこれを 5.5 カ月齢で交配した場合は 50% とさらに低下を示した。しかし、交尾成功率の低下に比し分娩率は対照 Sham 群との間に差を示さなかった。

以上により、3 カ月齢の成熟期よりも、4 週齢の幼若期に手術をしたものの方が、またさらに 4 週齢でも術後の日数が長くなるにつれ交尾成功率が著明に低下する結

Table 1 Fertilizing ability of parathyroidectomized (Px) rats. Parathyroid glands were removed at 4 weeks (4W) or 3 months (3M) of age.

Age Operated	Mated	Group	No. of male rats	No. of female rats	Copulated %	Delivered Copulated	Fertility %
				Copulated Mated			
4W	3.5M	Sham-ope	10	20/20	100	16/20	80
		Px	10	17/20	85	13/17	76
	5.5M	Sham-ope	5	10/10	100	8/10	80
		Px	5	5/10	50	4/5	80
3M	5.5M	Sham-ope	7	14/14	100	12/14	86
		Px	9	15/18	83	13/15	87

Table 2 Time course changes in the serum calcium levels in parathyroidectomized (Px) rats. The animals were operated at 4 weeks (4W) or 3 months (3M) of age.

Operated	Age Examined	Group	No. of rats	Serum Ca mg/100ml
4W	7W	Sham-ope	11	10.31±0.14 ^a
		Px	12	7.13±0.31**
	3M	Sham-ope	14	10.75±0.25
		Px	13	7.32±0.31**
	6M	Sham-ope	5	12.48±0.69
		Px	9	8.25±0.45**
3M	4.5M	Sham-ope	8	10.96±0.17
		Px	9	7.64±0.15**
	6M	Sham-ope	8	10.91±0.14
		Px	8	7.73±0.24**

a, Mean±s.e.m.; **,p<0.01 vs. sham-operated controls by Student's *t*-test

果が得られた.

2) 血清カルシウム値 (表 2)

Sham 手術群の血清カルシウムレベルは各群の平均で 10.31~12.48 mg/100 ml を示したが、4 週 Px 群では 7.13~8.25 mg/100 ml と対照より 4.23~3.18 mg/100 ml の著明な低下を示した.

3 カ月 Px 群は 7.64~7.73 mg/100 ml と対照より平均で 3.25 mg/100 ml 低下を示した. Px 手術により、著明に低下した血中カルシウムレベルは、術後の経過にしたがつてやや上昇の傾向を示したが、対照群に比較し、なお有意な低値が長期的に持続した.

3) 血中ホルモンレベル

4 週 Px 群の LH レベルは対照と比較すると 12~36 %低値を示した (図 1). FSH レベルは対照群と比較すると、3 カ月 Px 群の 4.5 カ月齢では有意の低下を、4 週 Px 群は低下の傾向を示した (図 2). Px 群での血中プロラクチンレベルには対照群との間に差は認められなかった (図 3).

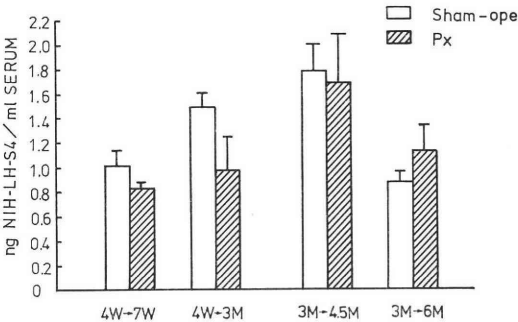


Fig. 1 Time course changes in the serum LH levels in parathyroidectomized rats. The animals were operated at 4 weeks (4W) or 3 months (3M) of age. Results are given as mean±s.e.m. Each group consists of 6~7 rats.

Px 群のテストステロンレベルは対照群に比較し検索したすべての年齢で低下を示し、特に 4 週 Px 群の 7 週

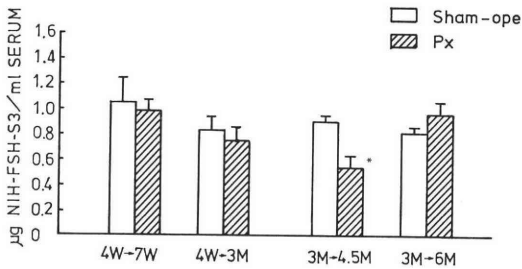


Fig. 2 Time course changes in the serum FSH levels in parathyroidectomized rats. The animals were operated at 4 weeks (4W) or 3 months (3M) of age. Results are given as mean $\pm$ s.e.m. Each group consists of 6~7 rats*. $P < 0.05$ vs. sham-operated controls by Student's t -test.

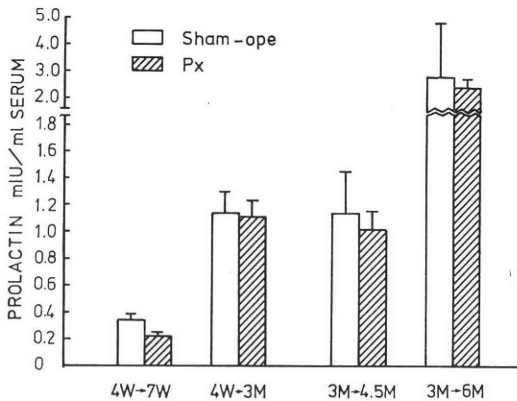


Fig. 3 Time course changes in the serum prolactin levels in parathyroidectomized rats. The animals were operated at 4 weeks (4W) or 3 months (3M) of age. Results are given as mean $\pm$ s.e.m. Each group consists of 6~7 rats.

齢における値は対照の85%, 3カ月齢では55%もの低下を示した。3カ月Px群の血中テストステロンレベルは有意ではないが, 低下の傾向を示した(図4)。

4) 臓器重量(表3)

単位体重当りの副性腺重量は特に4週Px群の7週齢における精のう重量が著明に低下した。この群の前立腺腹葉, 外側葉重量も低下の傾向を示した。しかし, 3カ月齢で剖検した場合, 体重減少を反映して, 体重当りの副性腺重量はむしろ増加の傾向を示した。4週Px群の精巣重量は7週齢および3カ月齢で有意な増加を, 腎重量は有意な減少を示した。特に精巣は絶対重量も増加の傾向を示した。(7週齢対照 $1,530 \pm 93$, Px群 $1,738 \pm 64$; 3カ月齢対照 $2,567 \pm 52$, Px群 $2,764 \pm 81$ (各

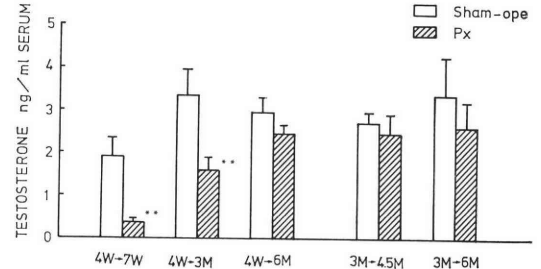


Fig. 4 Time course changes in the serum testosterone levels in parathyroidectomized rats. The animals were operated at 4 weeks (4W) or 3 months (3M) of age. Results are given as mean $\pm$ s.e.m. Each group consists of 6~7 rats**, $P < 0.01$ vs. sham-operated controls by Student's t -test.

mg)). 3カ月Px群の臓器重量はいずれも変化を示さなかった。

5) 精巣組織の変化(図5a~d)

4週Px10カ月齢検索(図5b)および, 3カ月Pxの6カ月齢検索(図5d)ともに精細管内における精子形成の障害が認められ,

- ①精細管内は精母細胞のみで, 以後精子形成が停止したもの(maturation arrest)としてみられる中程度障害²²⁾。
- ②精細管内はSertoli細胞のみから成り(Sertoli-cell-only-tubule), しかも空胞変化している高度障害²²⁾。
- ③精細管が硝子様変性を起こしている(hyalinized tubule), さらに高度な障害が群をなして認められた²²⁾。

4週Px群では空胞化が, 3カ月Px群では硝子様変性が目立つた。

考 案

各種のホルモン分泌に際しカルシウムイオンが mediator となることは excitation-secretion coupling として認められてきたが²³⁾, 副甲状腺ホルモン欠除によるカルシウム代謝の変化がホルモン分泌に及ぼす影響を与えるかについてはほとんど研究がない。さらに低カルシウム状態における動物あるいはヒトの生殖能に関する報告をみない。

本実験において副甲状腺摘除により雄ラットを副甲状腺ホルモン欠除および低カルシウム状態とした結果, 生殖能の低下することが明らかとなった。さらに副甲状腺摘除による生殖能への影響は3カ月齢より4週齢で手術

Table 3 Organ weights (mg/100g body wt.) of parathyroidectomized (Px) rats. Parathyroid glands were removed at 4 weeks (4W) or 3 months (3M) of age. The weight of all tissues except pituitary is for one pair.

Age Operated	Examined	Group	No. of rats	Body wt. (g)	Adrenal	Kidney	Testis	Epididymis	Ventral prostate	Lateral prostate	Seminal vesicle	Pituitary
4W	7W	Sham-ope	8	193.0 ^a ±3.3	19.7 ±0.8	943.7 ±9.2	789.9 ±40.2	202.6 ±6.2	63.6 ±4.2	49.0 ±2.7	167.5 ±5.7	3.65 ±0.07
		Px	7	188.0 ±6.6	20.0 ±0.7	861.8** ±23.1	927.1* ±28.8	206.6 ±8.0	60.1 ±4.9	43.8 ±3.1	115.2* ±23.6	3.57 ±0.11
3M	3M	Sham-ope	7	345.9 ±10.2	13.7 ±0.6	819.9 ±22.3	746.0 ±24.5	270.1 ±9.1	105.0 ±2.3	81.7 ±3.4	291.7 ±16.3	2.97 ±0.07
		Px	6	303.0 ±9.0	15.2 ±0.1	755.7* ±13.7	891.5** ±22.5	294.5* ±4.9	124.2** ±4.8	101.3** ±4.8	304.2 ±18.3	3.09 ±0.06
3M	6M	Sham-ope	5	477.4 ±45.7	13.5 ±1.5	764.4 ±33.1	543.6 ±35.5	270.7 ±18.9	125.1 ±6.9	95.5 ±8.8	322.3 ±33.4	2.86 ±0.25
		Px	5	485.4 ±20.0	12.3 ±0.5	751.9 ±31.7	564.6 ±22.6	245.9 ±7.1	128.0 ±15.4	83.4 ±3.3	335.3 ±38.6	2.82 ±0.14

a, Mean±s.e.m.; *, p<0.05 **, p<0.01 vs. sham-operated controls by Student's t-test

した場合に大であり、4週齢手術群においても、術後長期になる程、強く現われることが明らかとなった。

両側副甲状腺を摘除すると血清カルシウム値は長期間正常域に回復することはない²⁴⁾。本実験においても Px 各群の血清カルシウム値は対照より有意に低下を示した。これらのラットにおいて、4週 Px, 3カ月 Px 群間の血中カルシウムの減少度に差を認めないにもかかわらず、血中 LH およびテストステロンレベルの低下が、特に4週 Px 群で著明であつた。

幼若ラットにおいて Px の影響が大きい理由は、恐らく、发育過程の視床下部一下垂体一性腺系の感受性が強く、成熟ラットと同程度の細胞外液カルシウムの減少がより大きな機能変化をひきおこしたものとする。

血中 LH レベル低下の原因としては、gonadotropin-releasing hormone (GnRH) の LH 刺激放出にはカルシウムイオンの存在が促進的に働いている報告があり²⁵⁾、血清カルシウムの低下が視床下部一下垂体機能に影響しゴナドトロピン低値を招いたことが考えられる。一方、適量のカルシウム濃度が、下垂体ゴナドトロピンの放出を正常に保つことも in vitro の実験結果で明らかであるため^{4,5,6,7)}、Px による低カルシウム状態が直接下垂体機能を、特に幼若ラットの下垂体機能を変化させたことも一因と考えられる。

Leydig 細胞培養でメジウム中に LH 単独添加より、LH+Ca⁺⁺ 添加の方がテストステロン産生が高まるとの報告の如く²⁶⁾、精巣のステロイド合成にカルシウムイオンが主要な役割をもつことは明らかであり、本実験4週 Px 群におけるテストステロン低値は血清カルシウム低下が Leydig 細胞のテストステロン産生に直接影響したこと、さらに、血中ゴナドトロピンの低下も加わり、Px 群のテストステロン産生が低下したものとする。4週 Px 群の腎重量の低下は恐らく、血中テストステロン減少を反映したものと思われる。

今回の成績で注目すべきことは4週 Px 群の血中テストステロンレベルの低下が大である割に、副性腺の发育障害は比較的軽度であつたことである。4週 Px 群の发育に伴う経時的検索で、7週齢の精の重量の低下のみが特に著明であつたことは、精のうに特有な蛋白分泌や分泌液産生が、幼若 Px 群の場合に低カルシウムの影響を受けやすいとも考えられる。一方、4週 Px 群の3カ月齢では体重増加度の減少が目立つたため、副性腺の単位体重当りの重量がむしろ増加を示したが、絶対重量としては変化が少なかった。この点、年齢による組織カルシウムの変化と、これら組織のアンドロゲン、プロラクチンへの反応との関係、さらに副腎性アンドロゲンの役割等を今後検討すべきと考える。

近年副甲状腺ホルモンがカルシウム代謝調節のほか、他組織の薬物反応性に影響を与えることも報告されているが²⁷⁾、精巣機能に直接影響するとの報告はない。本実験において Px 手術の 3 カ月齢および 4 週齢群の精巣の組織学的検索において、精細管内における精子形成が中程度～高度に障害を受けており、特に高度な障害である硝子化変性が²²⁾、3 カ月齢手術群にみられたことは、血中ゴナドトロピン、テストステロンレベルの変化が 4 週 Px 群において大であるのと異なる点である。これは恐らく、精子形成が活発な 3 カ月齢の方が、精子形成のなお不活発な 4 週齢よりも Px の影響、すなわち低カルシウムの影響を受けやすいことを示す興味ある点である。精巣の体重当り重量のみならず絶対重量も増加の傾向を示した点と、精巣の組織学的変化との関連性は今後検討すべき点と考える。

本実験において Px ラットは不妊の傾向にあり、これは交尾成功率の低下によることが明らかとなったが、この成因は LH やアンドロゲンレベル低下のほかに、精子そのものの運動性、形態、機能の異常によることも考えられる。特に、精細管の変性が均一に認められるのではなく、数カ所の精細管が傷害を受けたことを示す像から、その本態は不明ではあるが、精細管の発育ステージにより、あるいは精巣中の位置、血流との関係等から、低カルシウム影響の部位的差となつて現われたと想像される。これが、比較的正常像が多い精巣においても、ある部位で形成された精子に異常があり、生殖能低下に結びついたことも推測される。この点は今後の検討によらねばならない。

カルシウムと精子の関連については、精巣上体尾部での精子運動性にカルシウムイオンが促進的に働いていることや²⁸⁾、精子が卵の中に侵入する際の先体反応にカルシウムの存在が必要であることが報告されており²⁹⁾、受精におけるカルシウムの重要性が注目されている。本実験では精子そのものの特性変化の検索を行っていないが、腔スミア中に認めた精子において、Sham 手術群の精子頭部は細長く鎌型で正常な形であるのに対し、Px 群では太く短いものが認められており、その詳細の検討をすすめている。また各 2 匹ずつの正常雌と交配してもそのいずれの腔スミア中にも精子を認めない Px 雄の場合、低カルシウムによる性腺系の筋収縮力減少も関与し、その雄の射精能力が低下していることも生殖機能低下の一因として考えられる。

以上、本実験において Px 雄ラットの生殖能が低下する原因については、低カルシウム血症および副甲状腺ホルモン欠除あるいは、そのいずれかが直接、視床下部一下垂体一性腺系に影響をおよぼし、ゴナドトロピンおよ

びアンドロゲンの低下をもたらし、また恐らく、低カルシウムが直接精細管に影響したことによる変化が、相加あるいは相乗的に働いて正常な生殖機能を低下させたものとする。また、これらの変化の年齢差を考えた場合、4 週齢 Px ラットにおいては、上記すべての機能の変化が生殖能低下の成因となり、3 カ月 Px ラットにおいては、精子の変化が主な成因ではないかと考える。

結 語

雄ラットの両側副甲状腺摘除 (Px) を 4 週齢および 3 カ月齢で行い、経時的に生殖機能の検索を行い、次の結果を得た。

1. 正常雌と交配させた結果、4 週 Px 群および 3 カ月 Px 群とも交尾成功率の低下を示した。分娩率には有意な差を認めず、生殖能低下の原因の一つは交尾成功率の低下によることが明らかとなった。

2. Px 群の血中ゴナドトロピン、テストステロン値の低下がみられ、特に 4 週 Px 群に著明であつた。

3. 4 週 Px 群および 3 カ月 Px 群、いずれの精巣においても、精細管の著明な変性、精子形成障害が認められた。

4. Px 群の血清カルシウム値は長期にわたり、有意な低下を示したが、年齢差を認めなかつた。

以上、副甲状腺摘除後、副甲状腺ホルモン欠除と低カルシウムの 2 要因、あるいはいずれかの要因により、雄ラットの視床下部一下垂体一性腺系機能が低下すること、特に精巣機能の変化が大きいことが明らかとなった。

稿を終えるにあたり、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜つた恩師藤井傳子教授、御校閲を賜つた泌尿器科和久正良教授に深く感謝の意を表します。また林 和俊助手、山本信子氏をはじめとする教室員各位、および本学中央動物室員各位に感謝します。さらにラット LH, FSH, プロラクチン測定用キットを提供いただいた Harbar General Hospital の Dr. A. F. Parlow および National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases のラット下垂体ホルモンプログラムに感謝します。

なお本論文の要旨は第 24 回日本不妊学会総会で発表された。

文 献

- 1) Frankel, B. J., Imagawa, W. T., O'Connor, M. D. L., Lundquist, I., Kromhout, J. A., Fanska, R. E. and Grodsky, G. M.: Glucose-stimulated ⁴⁵calcium efflux from isolated

- rat pancreatic islets. J. Clin. Invest. 62 : 525, 1978.
- 2) Kikuchi, M., Wollheim, C. B., Cuendet, G. S., Renold, A. E. and Sharp, G. W. G. : Studies on the dual effects of glucose on $^{45}\text{Ca}^{+}$ efflux from isolated rat islets. Endocrinology, 102 : 1339, 1978.
 - 3) Herchuelz, A., Couturier, E. and Malaisse, W. J. : Regulation of calcium fluxes in pancreatic islets: glucose-induced calcium-calcium exchange. Amer. J. Physiol. 238 : E96, 1980.
 - 4) Wakabayashi, K., Antunes-Rodrigues, J., Tamaoki, B. and McCann, S. M. : *In vitro* effect of hypothalamic extract and other stimulating agents on glucose oxidation and luteinizing hormone [LH] release from rat anterior pituitary glands. Endocrinology, 90 : 690, 1972.
 - 5) Wakabayashi, K., Kamberi, I. A. and McCann, S. M. : *In vitro* response of the rat pituitary to gonadotrophin-releasing factors and ions. Endocrinology, 85 : 1046, 1969.
 - 6) Samli, M. H. and Geschwind, I. I. : Some effects of energy-transfer inhibitors and of Ca^{+} -free or K^{+} -enhanced media on the release of luteinizing hormone [LH] from the rat pituitary gland *in vitro*. Endocrinology, 82 : 225, 1968.
 - 7) Conn, P. M., Rogers, D. C. and Sandhu, F. S. : Alteration of the intracellular calcium level stimulates gonadotropin release from cultured rat anterior pituitary cells. Endocrinology, 105 : 1122, 1979.
 - 8) Jutisz, M. and De la Llosa, M. P. : Requirement of Ca^{+} and Mg^{+} ions for the *in vitro* release of follicle-stimulating hormone from rat pituitary glands and in its subsequent biosynthesis. Endocrinology, 86 : 761, 1970.
 - 9) Parsons, J. A. : Calcium ion requirement for prolactin secretion by rat adenohypophyses *in vitro*. Amer. J. Physiol. 217 : 1599, 1969.
 - 10) Kraicer, J., Milligan, J. V., Gosbee, J. L., Conrad, R. G. and Branson, C. M. : *In vitro* release of ACTH: effects of potassium, calcium and corticosterone. Endocrinology, 85 : 1144, 1969.
 - 11) Farese, R. V. : On the requirement for calcium during the steroidogenic effect of ACTH. Endocrinology, 89 : 1057, 1971.
 - 12) Haksar, A. and Péron, F. G. : The role of calcium in the steroidogenic response of rat adrenal cells to adrenocorticotrophic hormone. Biochim. Biophys. Acta, 313 : 363, 1973.
 - 13) Fleischer, N., Zimmerman, G., Schindler, W. and Hutchins, M. : Stimulation of adrenocorticotrophic (ACTH) and growth hormone (GH) release by ouabain: relationship to calcium. Endocrinology, 91 : 1436, 1972.
 - 14) Bruni, J. F., Marshall, S., Dibbet, J. A. and Meites, J. : Effects of hyper-and hypothyroidism on serum LH and FSH levels in intact and gonadectomized male and female rats. Endocrinology, 97 : 558, 1975.
 - 15) Hendrich, C. E., Porterfield, S. P., Henderson, J. and Galton, V. A. : A comparison of the effects of altered thyroid and parathyroid function on reproduction in the rat. Horm. Metab. Res. 8 : 220, 1976.
 - 16) Fujii, T. : Inherited disorders in the regulation of serum calcium in rats raised from parathyroidectomized mothers. Nature 273 : 236, 1978.
 - 17) Glass, A. R., Smith, C. H., Kidd, G. S. and Vigersky, R. A. : Response of the hypothalamic-pituitary-testicular axis to surgery. Fertil. Steril. 30 : 560, 1978.
 - 18) Tcholakian, R. K. and Eik-nes, K. B. : Δ^5 -Pregnenolone and testosterone in spermatogenic venous blood of anesthetized dogs. Amer. J. Physiol. 221 : 1824, 1971.
 - 19) Oyama, T. and Kudo, T. : Effect of thiopentone-nitrous oxide anaesthesia and surgery on plasma testosterone levels in human males. Brit. J. Anaesth. 44 : 704, 1972.
 - 20) Wakabayashi, K., Asai, T. and Matsuura, H. : Radioimmunoassay. Gunma Symp. Endocrinol. 12 : 65, 1975.
 - 21) Ghanadian, R., Lewis, J. G. and Chisholm, G. D. : Serum testosterone and dihydrotestosterone changes with age in rat. Steroid, 25 : 753, 1975.
 - 22) 古屋聖児 : 病的睪丸の形態的变化, 医学のあゆみ, 113(13) : 中付, 1980.
 - 23) 尾形悦郎, 小林茂樹, 西本克有 : カルシウム, 基礎と臨床, 1 : 1-13, 医歯薬出版, 1970.
 - 24) Fujii, T. and Morita, K. : Sex difference in adaptation of serum calcium level to the gradual deprivation of parathyroid hormone and to the following thyroidectomy. Endocrinol. Japon. 27 : 137, 1980.
 - 25) Marian, J. and Conn, P. M. : Gonadotropin releasing hormone stimulation of cultured pituitary cells requires calcium. Mol. Pharmacol. 16 : 196, 1979.
 - 26) Janszen, F. H. A., Cooke, B. A., Van Driel, M. J. A. and Van Der Molen, H. J. : The effect of calcium ions on testosterone production in Leydig cells from rat testis. Biochem. J. 160 : 433, 1976.
 - 27) Lhoste, F., Drüeke, T., Larno, S. and Bois-sier, J. R. : Cardiac interaction between

- parathyroid hormone, β -adrenoceptor agents, and verapamil in the guinea-pig *in vitro*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 7 : 119, 1980.
- 28) Morton, B. E., Sagadraca, R. and Frase, C. : Sperm motility within the mammalian epididymis: species variation and correlation with free calcium levels in epididymal plasma. Fertil. Steril. 29 : 695, 1978.
- 29) Yanagimachi, R. and Usui, N. : Calcium dependence of the acrosome reaction and activation of guinea pig spermatozoa. Exptl. Cell Res. 89 : 161, 1974.

Alterations in the hypothalamic-pituitary-gonadal function in parathyroidectomized rats

Masatoshi Sakamoto

Department of Pharmacology, Teikyo
University School of Medicine
(Director: Professor Tomoko Fujii)

Effects of parathyroidectomy (Px) on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis were studied in male rats. The serum LH level in the rats operated at 4 weeks of age (4W-Px) tended to decrease when examined at 7 weeks or 3 months of age. The serum testosterone levels in these rats were significantly lower than that in controls at the same ages as for the LH levels examined. In the rats operated at 3 months of age (3M-Px), the serum testosterone level was slightly lower than that in controls and no change in the LH level was shown. Only the serum FSH level in

the 3 M-Px rats showed a significant decrease at 4.5 months old. Serum prolactin levels in both age groups did not differ from the control levels. In the 4 W-Px rats, a retardation in the body growth was observed. The relative weight of the testis in the 4 W-Px rats increased significantly already at 7 weeks of age as well as at 3 months of age. Absolute weight of the testis in these rats was heavier than that in the sham-operated controls. The relative weight of the prostates in the 4 W-Px rats showed an increase at 3 months of age. This was assumed as due to the reflection of the decrease in the body weight. In the histological examination, a number of the seminiferous tubules in the transverse sections of the testis in both age groups demonstrated a failure of spermatogenesis. The hyalinization or vacuolation of the seminiferous epithelial cells were observed.

The present results clearly indicate that a lack of parathyroid hormone and/or a hypocalcemic state in male rats induce functional alterations in the hypothalamic-pituitary-gonadal system, particularly when animals were exposed to this condition from prepubertal period of life. Changes in the seminiferous tubules appear to be developed, at least a part, independently from the changes in the synthesis and/or secretion of the hormones in the hypothalamic-pituitary-gonadal system because the degenerative features in the seminiferous tubules in 3M-Px rats were shown to the same extent or at a greater extent as compared with that in 4W-Px rats despite a less marked change in serum levels of LH and testosterone.

(受付: 昭和55年10月11日, 特掲)

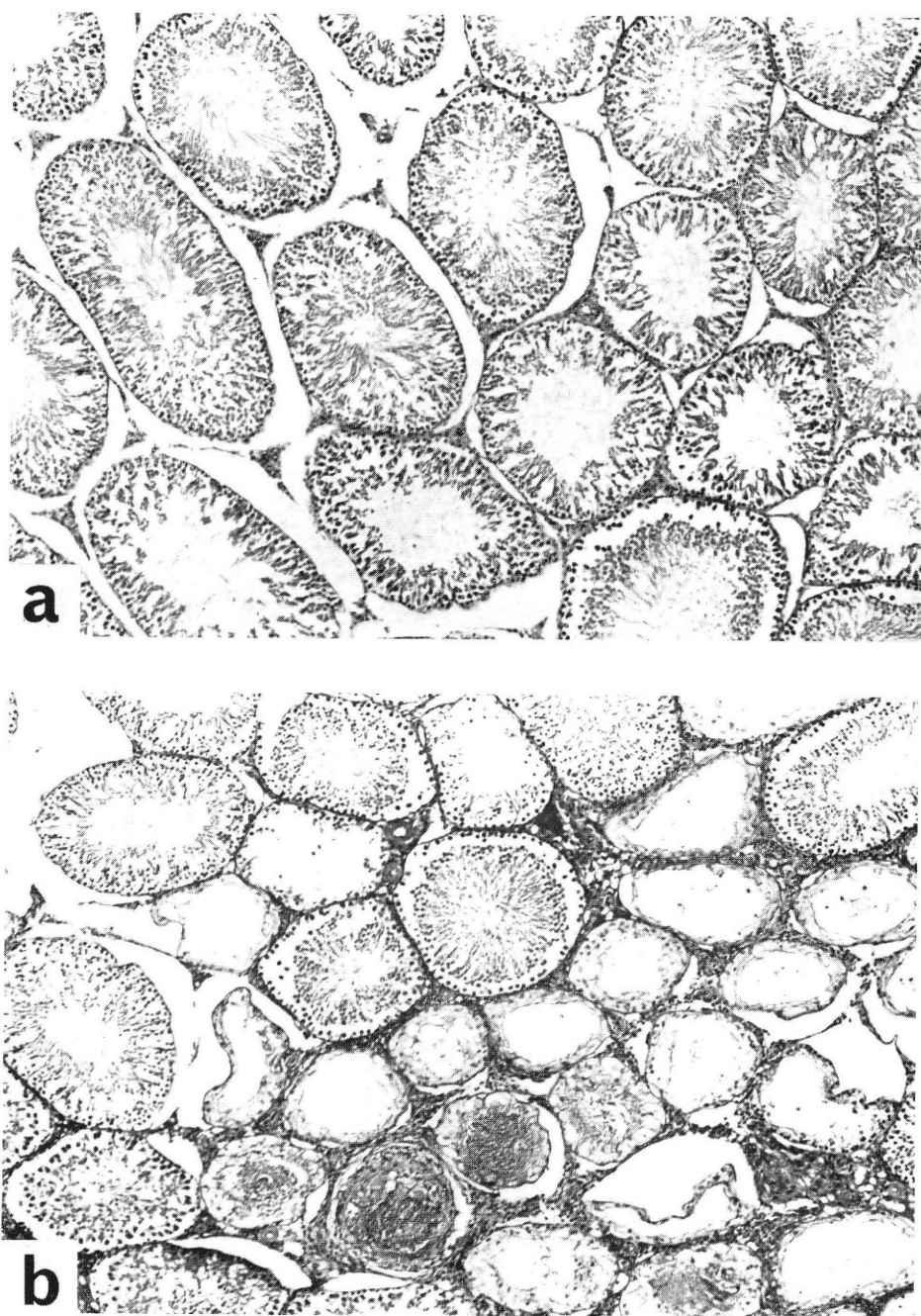
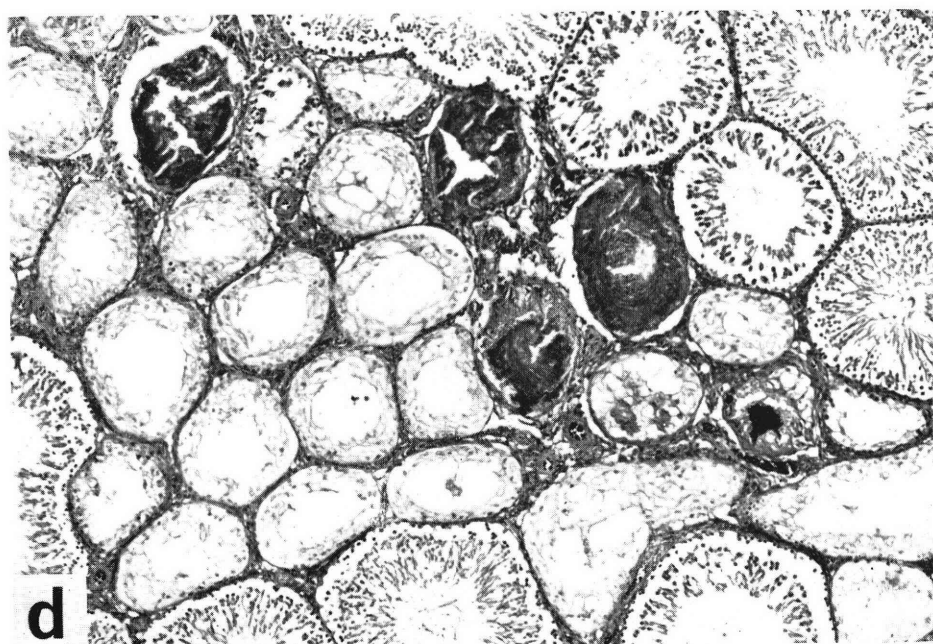
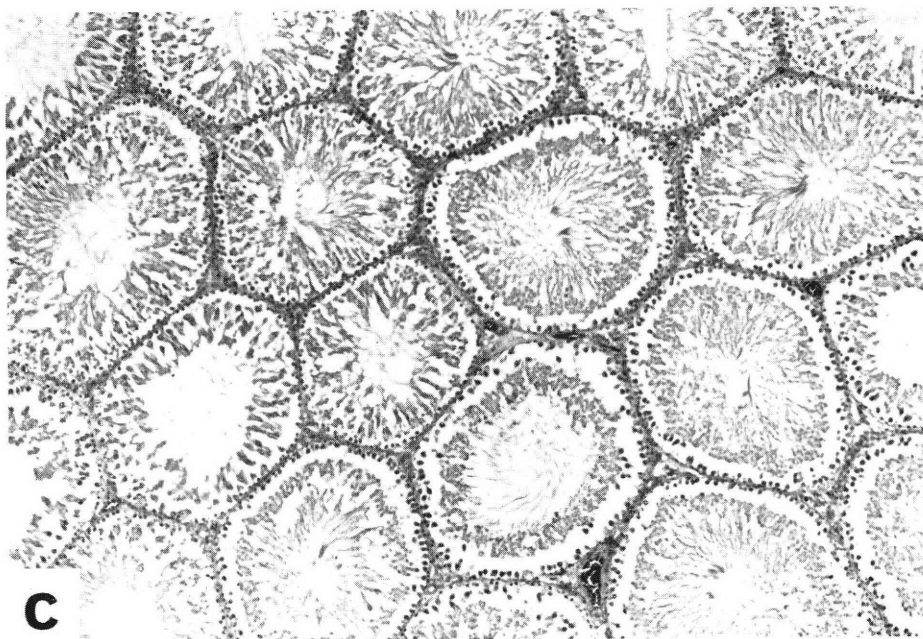


Fig. 5 Transverse section of seminiferous tubules of rats. Stained with hematoxylin-eosin. $\times 40$

- a. A testis of a 10-month-old rat sham-operated at 4 weeks of age.
- b. A testis of a 10-month-old rat parathyroidectomized at 4 weeks of age. Note the lack of spermatogenesis in a number of seminiferous tubules.



- c. A testis of a 6-month-old rat sham-operated at 3 months of age.
d. A testis of a 6-month-old rat parathyroidectomized at 3 months of age. Note the lack of spermatogenesis in a number of seminiferous tubules.

培養マウス胞胚における各種酵素の 組織化学的研究

Histochemical Studies of Enzymes in Mouse Blastocysts Cultured in Vitro

新潟大学農学部畜産学科

新村 末雄 石田 一夫
Sueo NIIMURA Kazuo ISHIDA

Department of Animal Husbandry, Faculty of Agriculture,
Niigata University

培養マウス胞胚における各種酵素の活性を組織化学的に検出し、同時齢の子宮内胞胚のものと比較して、培養胞胚において物質の合成と代謝が正常に行われているかどうか検討した。

NADH₂ dehydrogenase 活性は子宮内胞胚においては強いものと弱いものとが認められたが、培養胞胚ではすべてが強かった。NADPH₂ dehydrogenase 活性は子宮内胞胚においてはすべてが弱かったのに対し、培養胞胚ではすべてが強かった。acid phosphatase, alkaline phosphatase, non-specific esterase, α -glycerophosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, malate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, Δ^5 - 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, cytochrome oxidase の活性は弱度ないし強度に出現し、子宮内胞胚と培養胞胚との間で差はなかった。phosphorylase, UDPG-glycogen transferase, β -hydroxybutyrate dehydrogenase の活性はいずれの胞胚においても全く認められなかった。

これらのことから、培養胞胚における物質の合成と代謝はおおむね正常に行われているが、NADH 及び NADPH の酸化能力は子宮内胞胚よりも若干高いことが推察された。

(Jap. J. Fert. Ster., 26(1) : 89-94, 1981)

緒 言

哺乳動物卵子の培養技術は現在ではかなり進歩しており、培養して得られた卵子は研究用ばかりでなく、ヒトでは臨床的にも使用されている。畜産学の分野でも培養卵子は移植などに用いられている。従つて、培養卵子を使用するにあつては、その正常性をあらゆる面から十分に検討しておく必要があると考える。

培養胞胚と体内で发育した胞胚（子宮内胞胚）との比較は、生化学的¹⁻⁴⁾、形態学的⁵⁻¹⁰⁾、組織化学的^{11,12)}及び細胞遺伝学的¹³⁾に行われている。これらの研究から、培養胞胚は子宮内胞胚に比べて二酸化炭素の産出量が少ない²⁾、グリコーゲン含量が多い³⁾、大型の脂肪滴が多い¹²⁾

などの相違点のあることが調べられている。従つて、培養胞胚と子宮内胞胚の間には物質の合成や代謝に若干差があるように推察されるが、現在のところ、両種の胞胚の間で酵素活性の比較を行った報告は見られない。

本研究は、培養マウス胞胚について各種酵素の組織化学的検出を行い、同時齢の子宮内胞胚と比較して、培養胞胚における物質の合成と代謝について検討したものである。

なお、著者ら¹⁴⁾は過排卵処理によつて得られた ICR 系のマウス胞胚と自然排卵によつて得られた同系統の胞胚との間には酵素活性に相違が見られないことを確かめているので、本研究では、便宜上、過排卵処理によつて得られた胞胚を用いた。

材料及び方法

供試動物として、コイトロン内で飼育した約3カ月齢のICR系成熟マウスを使用した。室内の温度は24°Cで、点灯は午前4時から午後6時までの14時間である。過排卵誘起はPMSG(セロトロピン, 帝国臓器) 5 IUを腹腔内に注射し、48時間後にHCG(ゴナトロピン, 帝国臓器) 5 IUを腹腔内に注射して行い、処理した雌は直ちに同系統の雄と同居させた。翌朝、膣栓の認められた雌を実験に供した。

HCG注射後48時間にこれらの雌を殺し、摘出した卵管を時計皿に入れたWhittinghamの培養液中¹⁵⁾でかき破り、2細胞卵子を採集した。卵子は同種の培養液で3回洗浄した後、時計皿に入れた1 mlの培養液に20個程度入れ、その上をパラフィンで被い、炭酸ガス培養器により炭酸ガス5%, 空気95%の気相下に37°Cで52時間培養した。培養後、形態の正常な胎胚を実体顕微鏡下で選り出して使用した。一方、子宮内胎胚はHCG注射後100時間に子宮を0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.5)でかん流して採集した。

観察した酵素は acid phosphatase (Acp), alkaline phosphatase (Alp), non-specific esterase (Etase), phosphorylase (Plase), UDPG-glycogen transferase (UDPG-Gtase), α -glycerophosphate dehydrogenase (α -GDH), β -hydroxybutyrate dehydrogenase (β -HbDH), lactate dehydrogenase (LDH), malate dehydrogenase (MDH), NADH₂ dehydrogenase (NADH₂-DH), NADPH₂-dehydrogenase (NADPH₂-DH), glu-

cose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH), succinate dehydrogenase (SDH), Δ^5 -3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (Δ^5 -3 β -HSD) 及び cytochrome oxidase である。これらの酵素の基質と検出方法は表1に示した通りである。なお、いずれの種類の酵素の検出においても、基質を含まない液を対照として使用した。

処理した胎胚はあらかじめワセリン・パラフィンをカバーガラスの四隅に位置するように置いたスライドガラスの中央に移し、カバーガラスをかぶせ、静かに押して卵子を圧し、顕微鏡下で観察した。

結 果

子宮内胎胚と培養胎胚について各種酵素を検出した結果は表2に示した通りである。

Acp と Alp : Burstone 法の Barka 改良法¹⁶⁾によつて胎胚を処理すると、Acp の活性部位に基質とカップリングしたパラローザニリンの赤色顆粒が沈着した。すなわち、この顆粒は栄養膜細胞と内細胞の細胞質に少量認められた。一方、Burstone 法¹⁷⁾で胎胚を処理すると、Alp の活性部位には基質とカップリングしたレッドパイオレット LB の褐色顆粒が沈着した。すなわち、この顆粒は栄養膜細胞の細胞膜に少量観察された(図1)。Acp と Alp の活性は子宮内胎胚、培養胎胚共に弱く、両者の間に差はなかった。

Etase : Burstone 法¹⁶⁾によつて胎胚を処理すると、基質とカップリングしたガーネット GBC の褐色顆粒が栄養膜細胞の表層部に少量認められたが、子宮内胎胚と培養胎胚の間に活性の相違はなかった。

Table 1 Enzymes and their substrates

Enzymes	Substrates	Methods
Acp	Naphthol AS-BI phosphate	Burstone modified by Barka ¹⁶⁾
Alp	Naphthol AS-BI phosphate	Burstone ¹⁷⁾
Etase	Naphthol AS-LC acetate	Burstone ¹⁶⁾
Plase	α -D-glucose-1-phosphate	Takeuchi and Kuriaki ¹⁸⁾
UDPG-Gtase	Uridine-5'-diphosphoglucose	Takeuchi and Glenner ¹⁷⁾
α -GDH	DL- α -glycerophosphate	Barka and Anderson ¹⁹⁾
β -HbDH	DL- β -hydroxybutyric acid	
LDH	Sodium DL-lactate	
MDH	Sodium DL-malate	
NADH ₂ -DH	NADH	
NADPH ₂ -DH	NADPH	Rudolph and Klein ²⁰⁾
G-6-PDH	D-glucose-6-phosphate	
SDH	Sodium succinate	
Δ^5 -3 β -HSD	Dehydroepiandrosterone	
Cytochrome oxidase	p-Aminodiphenylamine	
		Nachlas et al. ¹⁷⁾
		Dickmann and Dey ²¹⁾
		Burstone ¹⁷⁾

Table 2 Enzyme activities in mouse blastocysts developed in vivo and in vitro

Blasto- cysts	Activities	Enzymes															
		Acp	Alp	Etase	Plase	UDPG- Gtase	α -G DH	β -Hb DH	LDH	MDH		NADH ₂ - DH	NADPH ₂ - DH	G-6-P DH	SDH	4 ⁵ - β - HSD	Cytochrome oxidase
										NAD	NADP						
in vivo	Strong	0	0	0	0	0	50	0	33	55	0	27	0	0	32	65	62
	Weak	50	63	62	0	0	0	0	19	0	64	27	50	50	35	0	0
	Negative	0	0	0	59	58	0	55	0	0	0	0	0	0	0	0	0
in vitro	Strong	0	0	0	0	0	52	0	56	58	0	53	50	0	26	53	62
	Weak	50	54	52	0	0	8	0	14	12	70	0	0	65	28	0	0
	Negative	0	0	0	60	60	0	62	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Numerals show the number of eggs examined.

Plase と UDPG-Gtase : Plase と UDPG-Gtase の活性は子宮内胞胚と培養胞胚には全く見られなかった。

Dehydrogenases. α -GDH, β -HbDH, LDH, MDH, NADH₂-DH, NADPH₂-DH, G-6-PDH, SDH, 4⁵-3 β -HSD の検出を行ったところ, β -HbDH の活性は子宮内胞胚にも培養胞胚にも認められなかったが, それ以外の脱水素酵素はいずれの胞胚にもジホルマザン顆粒の沈着として観察された。この顆粒は栄養膜細胞, 内細胞共に細胞質に一樣に分布していた。LDH では, ジホルマザン顆粒は内細胞より 栄養膜細胞に 多く 沈着していたが (図 2), その他の脱水素酵素では兩種細胞の間に沈着量の差はなかった。表 2 に見られるように, NADH₂-DH 活性は, 子宮内胞胚では強い活性を示すものと弱い活性を示すものがそれぞれ半数ずつ見られたが (図 3, 4), 培養胞胚ではすべてのものが強かった (図 5)。一方, NADPH₂-DH 活性は 子宮内胞胚 では弱かったが (図 6), 培養胞胚では強かった (図 7)。その他の脱水素酵素の活性は, 子宮内胞胚と培養胞胚の間で差はなかった。

Cytochrome oxidase : Burstone 法¹⁷⁾ によつて胞胚を処理すると, 基質とカップリングしたピラゾロンの赤褐色顆粒が活性部位に沈着した。この顆粒は栄養膜細胞と内細胞の細胞質に多量に認められ (図 8), 子宮内胞胚と培養胞胚の間で活性に差はなかった。

考 察

NAD または NADP 依存性の脱水素酵素の組織化学的反応は NADH₂-DH または NADPH₂-DH を介して現われる反応を観察しているものである¹⁹⁾。すなわち, NAD または NADP 依存性の脱水素酵素の作用によつて生じた NADH または NADPH は水素受容体としてのテトラゾリウム塩を直接還元することではなく, NADH₂-DH または NADPH₂-DH によつて生じた水素原子がニトロブルーテトラゾリウム塩を還元して, ジホルマザン顆粒を形成するものである。本実験において, NADH₂-DH と NADPH₂-DH の活性は培養胞胚が子宮内胞胚に比べ強かった。このことは, 培養胞胚が子宮内胞胚よりも NAD または NADP 依存性の脱水素酵素によつて生産される NADH または NADPH を酸化する能力の高いことを示すものである。このような培養胞胚における NADH₂-DH または NADPH₂-DH 活性の高まりは, 体外培養という体内とは全く異なった環境下で卵子が発生するための生理的な適応であるように思われる。従つて, これが直ちに異常につながるとは考えられない。一方, 培養胞胚のミトコンドリアは子宮内胞胚のものに比べ, 電顕的に機能亢進像を示すといわ

れている¹⁰⁾。NADH₂-DH や NADPH₂-DH の活性はミトコンドリアに局在していることから²²⁾、この培養胞胚におけるミトコンドリアの機能充進像はこれらの酵素活性の高まりを意味しているものと推察される。

既に述べたように、培養マウス胞胚は子宮内胞胚に比べ二酸化炭素の産出量が少なく²⁾、グリコゲン³⁾と大型の脂肪滴¹²⁾が多いといわれているので、子宮内胞胚と培養胞胚の間に物質の合成と代謝に相違のあることが推察されるが、本実験において、物質の輸送、消化に関係している Acp, Alp, Etase, 脂肪代謝, グリコリシスなどに関係している α -GDH, G-6-PDH, LDH, MDH, SDH, ステロイド代謝に関係している Δ^5 -3 β -HSD を培養マウス胞胚と子宮内胞胚について検出し両者を比較したところ、これらの酵素活性には差が認められなかった。このことから、培養胞胚における物質の輸送、消化、脂肪代謝, グリコリシス, ステロイド代謝は子宮内胞胚と同様、正常に行われているものと考えられる。

文 献

- 1) Wales, R. G.: Accumulation of carboxylic acids from glucose by the preimplantation mouse embryo. *Aust. J. Biol. Sci.*, 22 : 701, 1969.
- 2) Menke, T. M. and McLaren, A.: Mouse blastocysts grown in vivo and in vitro: carbon dioxide production and trophoblast outgrowth. *J. Reprod. Fert.*, 23 : 117, 1970.
- 3) Ozias, C. B. and Stern, S.: Glycogen levels of preimplantation mouse embryos developing in vitro. *Biol. Reprod.*, 8 : 467, 1973.
- 4) Van Blerkom, J. and Manes, C.: Development of preimplantation rabbit embryos in vivo and in vitro. II. A comparison of qualitative aspects of protein synthesis. *Devel. Biol.*, 40 : 40, 1974.
- 5) McReynolds, H. D. and Hadek, R.: A comparison of the fine structure of late mouse blastocysts developed in vivo and in vitro. *J. Exp. Zool.*, 182 : 95, 1972.
- 6) Solter, D., Biczysko, W., Pienkowski, M. and Koprowski, H.: Ultrastructure of mouse egg cylinders developed in vitro. *Anat. Rec.*, 180 : 263, 1974.
- 7) Anderson, E., Hoppe, P. C., Whitten, W. K. and Lee, G. S.: In vitro fertilization and early embryogenesis: A cytological analysis. *J. Ultrastruct. Res.*, 50 : 231, 1975.
- 8) Van Blerkom, J., Manes, C. and Daniel, J. C.: Development of preimplantation rabbit embryos in vivo and in vitro. 1. An ultrastructural comparison. *Devel. Biol.*, 35 : 262, 1973.
- 9) Grant, P., Nilsson, B. O. and Bergström, S.: The ultrastructure of preimplantation hamster blastocysts developed in vivo and in vitro. *Fertil. Steril.*, 28 : 866, 1977.
- 10) 佐々木博之, 新村末雄, 佐藤栄治, 石田一夫: 培養マウス胞胚の微細構造. *日畜会報*, 51 : 701, 1980.
- 11) Thomson, J. L. and Brinster, R. L.: Glycogen content of preimplantation mouse embryos. *Anat. Rec.*, 155 : 97, 1966.
- 12) 佐藤栄治, 新村末雄, 石田一夫: 培養マウス胞胚における脂肪小滴及びグリコゲン顆粒の組織化学的研究. *家畜繁殖誌*, 26 : 145, 1980.
- 13) 佐藤栄治, 新村末雄, 石田一夫: 培養マウス胞胚の細胞遺伝学的研究. *家畜繁殖誌*, 投稿中.
- 14) 新村末雄, 佐藤栄治, 佐々木博之, 石田一夫: 過排卵処理によつて得られたマウス胞胚の正常性に関する形態学的研究. *新大農研報*, 26 : 141, 1980.
- 15) Whittingham, D. G.: Culture of mouse ova. *J. Reprod. Fert., Suppl.* 14 : 7, 1971.
- 16) Bancroft, J. D.: *An Introduction of Histochemical Technique*: p 192, 207, London, Butterworths, 1967.
- 17) Burstone, M. S.: *Enzyme Histochemistry*: p 275, 392, 461, 512, New York and London, Academic Press, 1962.
- 18) Takeuchi, T. and Kuriaki, H.: Histochemical detection of phosphorylase in animal tissues. *J. Histochem. Cytochem.*, 3 : 153, 1955.
- 19) Barka, T. and Anderson, P. J.: *Histochemistry*: p 296, New York, Evanston and London, Hoeber Medical Division, Harper and Row, Publishers, Inc., 1965.
- 20) Rudolph, G. and Klein, H. J.: Histochemische Darstellung der Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in normalen Rattenorganen. *Histochemie*, 4 : 238, 1964.
- 21) Dickmann, Z. and Dey, S. K.: Two theories: the preimplantation embryo is a source of steroid hormone controlling (1) morula-blastocyst transformation, and (2) implantation. *J. Reprod. Fert.*, 35 : 615, 1973.
- 22) Ogawa, K., Saito, T. and Mayahara, H.: The site of ferricyanide reduction by reductases within mitochondria as studied by electron microscopy. *J. Histochem. Cytochem.*, 16 : 49, 1968.

Histochemical studies of enzymes in mouse blastocysts cultured in vitro

Sueo Niimura and Kazuo Ishida

Department of Animal Husbandry, Faculty of Agriculture, Niigata University

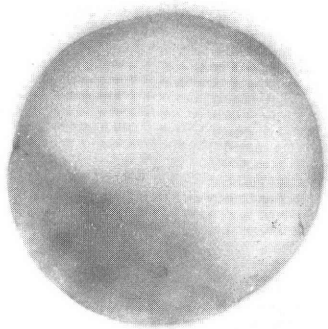
Histochemical natures of mouse blastocysts cultured in the Whittingham medium after the 2-cell stage were examined in comparison with those developed in vivo. Cultured in vitro, both

trophoblast and inner cells of the blastocysts showed stronger activities of NADH_2 dehydrogenase and NADPH_2 dehydrogenase, showing higher oxidation ability of NADH and NADPH. However, no differences were found between the two groups in the activities of acid and alkaline phosphatases, non-specific esterase, α -glycerophosphate, lactate, malate, glucose-6-phosphate, succinate and Δ^5 - 3β -hydroxysteroid dehydrogenases, and cytochrome oxidase.

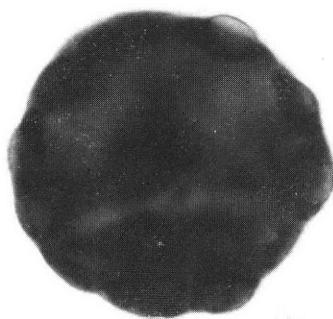
(受付: 昭和55年9月10日)

Explanation of figures

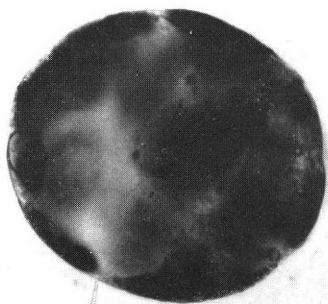
- Fig. 1 A weak activity of alkaline phosphatase in a mouse blastocyst developed in vivo. $\times 400$
- Fig. 2 A strong activity of lactate dehydrogenase in a mouse blastocyst cultured in vitro. $\times 400$
- Fig. 3 A strong activity of NADH_2 dehydrogenase in a mouse blastocyst developed in vivo. $\times 400$
- Fig. 4 A weak activity of NADH_2 dehydrogenase in a mouse blastocyst developed in vivo. $\times 400$
- Fig. 5 A strong activity of NADH_2 dehydrogenase in a mouse blastocyst cultured in vitro. $\times 400$
- Fig. 6 A weak activity of NADPH_2 dehydrogenase in a mouse blastocyst developed in vivo. $\times 400$
- Fig. 7 A strong activity of NADPH_2 dehydrogenase in a mouse blastocyst cultured in vitro. $\times 400$
- Fig. 8 A strong activity of cytochrome oxidase in a mouse blastocyst developed in vivo. $\times 400$



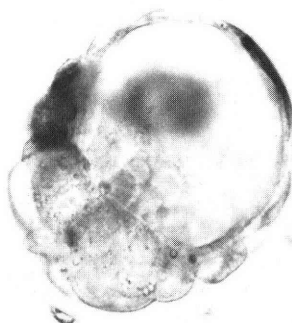
1



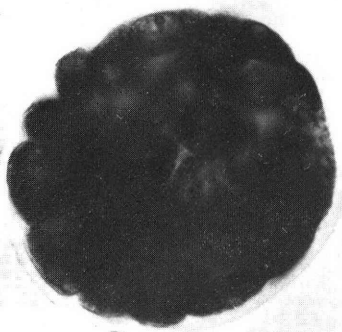
2



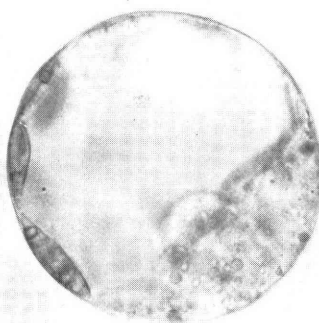
3



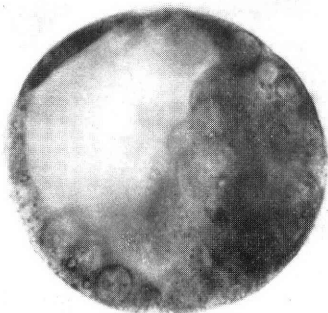
4



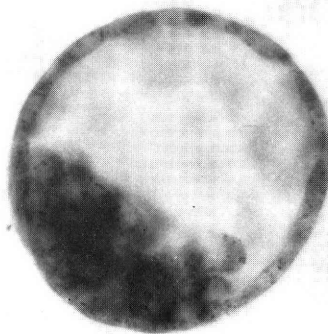
5



6



7



8

クルドスコープ施行時の呼吸循環動態に 関する研究

Respiratory and Circulatory Changes under Knee-chest Position during Culdoscopy

東邦大学医学部産科婦人科学教室

小 島 栄 吉

Eikichi KOJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Toho University School of Medicine

Ketamine 麻酔および modified neuroleptanalgesia (以下 m. NLA と略す) を用いたクルドスコープ施行時の呼吸循環動態を指先容積脈波, 超音波心エコー法, 動脈血ガス分析により検討し, 次の如き成績を得た.

1. 仰臥位より胸膝位への体位変換により, 心拍効果の低下, 駆血時間の短縮が見られ, 超音波心エコー法による分時心拍出量は約 36 % 減少した. これは主として静脈血還流量の減少によるものと思われる. また血圧は血管抵抗の増大により維持されるが, 脈拍数, 動脈血ガス分析値には変化を認めなかった.

2. Ketamine 麻酔群では, 心拍効果, 駆血時間, 分時心拍出量は導入後にほぼ仰臥位値にまで回復した. 等容縮期時間の短縮, 心力係数の上昇が見られ, Ketamine による心筋収縮力増強が示唆された. 血管抵抗指数はやや低下するが, 心拍出量の増加により平均血圧は有意に上昇した. 動脈血ガス分析値より軽度の換気不全が推定された.

3. m. NLA 群では, 駆血時間, 心拍出量には変動が見られず, 血管抵抗指数の低下に起因する一過性の心拍効果の上昇が認められた. これらは Diazepam による末梢血管拡張の結果と思われる. PaO_2 は低下, PaCO_2 は上昇, pH は低下し, Ketamine 群に比しやや高度な換気不全が認められた.

以上の結果より, クルドスコープに際しては, 適応を慎重に選ぶとともに, vital sign に注意し, 補助呼吸を適宜行なうなど厳重な監視下を実施することが必要と考えられる. (Jap. J. Fert. Ster. 26(1), 95-103, 1981)

はじめに

クルドスコープの臨床応用は Decker¹⁾ により開発され, 本邦においては林²⁾ がその有用性を報告して以来, 子宮, 卵巣, 卵管をはじめとする骨盤内臓器の疾患に対する診断法として, 広く用いられてきた. さらに今日では内視鏡および補助器具の改良と技術的進歩により, 治療面における応用も可能となった. しかしながら本法は, 胸膝位(図1)において麻酔を行ない, かつダグラス窩穿刺により気腹するという特殊な条件下に行なわれるものであり, このことが患者の呼吸循環機能に対し, 影響を

およぼすことは当然推測される場所である. この点に關しては従来, 必ずしも充分な検討が行なわれていないが, 本法の普及に伴ない, 不測の事故を防ぐ目的からも

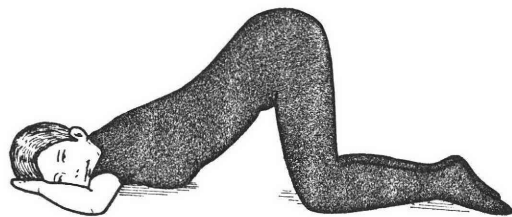


図1 胸膝位

解明を急ぐべき問題である。このような観点から、著者は、内視鏡とくにクルドスコーピーに繁用されている Ketamine 麻酔および、m. NLA を用いたクルドスコーピー施行時の呼吸循環動態を指先容積脈波、超音波心エコー、動脈血ガス分析などより検討した。

対 象

当科不妊外来を受診し、昭和52年1月より昭和53年3月までの間にクルドスコーピーを施行した患者40名を対象とした。Ketamine 麻酔群、m. NLA 群、各20名で、年齢は Ketamine 群 28.0 ± 3.3 歳、m. NLA 群 29.1 ± 2.4 歳である。また、全例術前検査として、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清総蛋白、血清電解質、出血時間、凝固時間、肝機能、腎機能、肺活量、%肺活量、一秒率、心電図、指先容積脈波、超音波心エコー、胸部X線撮影などの諸検査を行ない、特に異常を認めない者を選択した。

方 法

1. 検査条件

クルドスコーピーは $23 \sim 25^{\circ}\text{C}$ の静かな手術室で行ない、患者にはあらかじめ検査の目的、方法を説明して協力を求めるとともに、不安、恐怖などによる心理的因子が影響しないように留意した。

基礎麻酔として Atropine sulfate 0.5mg および Diazepam 10mg を筋注した後、仰臥位で脈波計、超音波心エコー装置を装着し、右橈骨動脈に採血用の21G翼状針を留置した。ついで林-柴田式クルド台上で体位を胸膝位に転換し、5分間同体位においた後、Ketamine 麻酔あるいは m. NLA を開始し、その3分後にダグラス窩穿刺を行なつてクルドスコーピーを施行した。

脈波、超音波心エコーの測定および動脈血ガス分析は①仰臥位、②胸膝位へ体位変換後5分、③麻酔開始後2分、④同5分、⑤同10分、⑥同15分、⑦同20分の7時点で行ない、呼吸循環機能の経時的変動を検討した。

2. 麻酔法

1) Ketamine 麻酔: Ketamine 1mg/kg の single shot 静注にて導入し、以後 $0.08 \sim 0.12\text{mg/kg/分}$ の持続点滴にて維持した(表1)。

2) m. NLA: Diazepam 0.3~0.4mg/kg と Pentazocine 0.8~1.1mg/kg を single shot にて静注した。

導入後に呼吸抑制が認められた場合にも、原則として補助呼吸は行なわなかった。

3. 指先容積脈波

脈波計は二段較正式光電管容積脈波計(フクダ PT-703)を使用し、吉村³⁾らの方法に準じて測定した。脈波の立ち上り点 S および切痕 C は歪によりずれを生ずるので、定切線法により S', C' を求めた(図2)。

1) 脈波高: 縮期峰 P の高さを 1mV を標示する AC 較正波の高さ、および被験組織の基準吸光量を示す DC 較正波の高さで除したものである。

2) 心拍効果: 平均脈波高 $\times$ 心拍数 $\div 4$ (健康若年者の指先容積脈波高 mV/V) として求める。分時心拍出量のかかなり鋭敏な指標になる。

3) 駆血時間: 立ち上り点 S' より切痕 C' までの時間である。S' は大動脈弁開放時点、C' は大動脈弁閉鎖時点であるので、これは左室より血液の駆出されている時間を示す。一回心拍出量の多少と相関を有する駆血時間は心拍数(心周期長)の関数であり、その影響を除くため Bazett の公式により次の如く補正した。

$$\text{補正値} = \frac{\text{測定値}}{\sqrt{\text{心電図 R-R 間隔}}}$$

4) 等容縮期時間: 心電図 QT 間隔から駆血時間を差し引いたものであり、左室収縮が始まつてから大動脈弁開放に必要なまで内圧を高めるのに要する時間を示す。

5) 心力係数: 拡張期血圧を等容縮期時間の2乗で除したものである。拡張期血圧は、ほぼ大動脈弁が開く時点における心内圧に等しいと考えられる。したがって心力係数は等容縮期にどの位の加速度で大動脈弁開口に必

表 1 クルドスコーピー施行時の Ketamine 麻酔および m. NLA 法の実際

	Ketamine 麻酔群	m. NLA 群
前 投 薬	Atropine sulfate 0.5mg } (筋注) Diazepam 10mg }	Atropine sulfate 0.5mg } (筋注) Diazepam 10mg }
導 入	Ketamine 1mg/kg (静注)	Pentazocine 0.8~1.1mg/kg } (静注) Diazepam 0.3~0.4mg/kg }
維 持	5%ブドウ糖液250ml に Ketamine 250mg を溶解し、 $0.08 \sim 0.12\text{mg/kg}$ /分の速度で点滴静注する。	

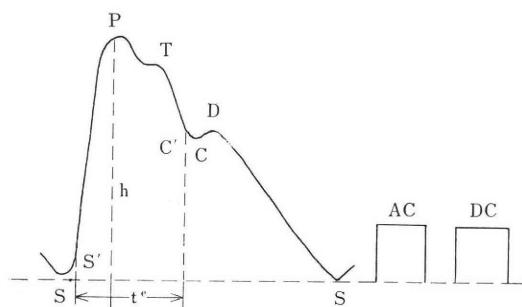


図 2 正常後隆波

t° : 駆血時間

脈波高 $= h \div AC \div DC$

AC: 1.0 mV を示す較正波

DC: 検査組織厚を示す較正波

要な内圧に達したかを示すものであり、心筋収縮力の強さを反映することになる。

6) 血管抵抗指数: 平均血圧を心拍効果で除したものであり、末梢血管抵抗の指標となる。

4. 超音波心エコー

Aloka SSD-110 型超音波装置を用い、心エコーを心電図、心音図と同時に記録することにより心拍出量を測定した。

渡辺、藤井⁴⁾の方法に従い、探触子を第4肋間胸骨左縁において、僧帽弁前尖の外下方を通るビーム方向で心室中隔、左室後壁エコーグラムを記録する(図3)。Pombo ら⁵⁾に準じて左室を短軸長(D)の2倍の長軸長(L)を有する回転楕円体と仮定すると、左室容積は $\frac{\pi}{6} L \cdot D^2 = \frac{\pi}{3} D^3 \approx D^3$ となる。左室側中隔エコー前面と後壁内膜エコー前面の距離は左室短軸長(D)を表わし、心電図R波の頂点におけるD(左室拡張終期径 LVDd)および心音図II音大動脈成分の時点におけるD(左室収縮終期径 LVDs)を測定し、 $(LVDd)^3 - (LVDs)^3$ を求め一回心拍出量とした。

5. 動脈血ガス分析

ラジオメータ社 ABL1 を使用し、動脈血 PaO_2 、 $PaCO_2$ 、pH を測定した。

成 績

1. 胸膝位における呼吸循環機能

全症例40例について、仰臥位から胸膝位へ体位を変換した際の各測定値の変動は次の如くである(表2)。

1) 心拍効果: 仰臥位値 62.3 ± 16.0 より 37.9 ± 16.7 へと著明な減少を示した。

2) 駆血時間: 仰臥位値 0.35 ± 0.01 秒より 0.33 ± 0.01 秒へと有意 ($p < 0.01$) な短縮を認めた。

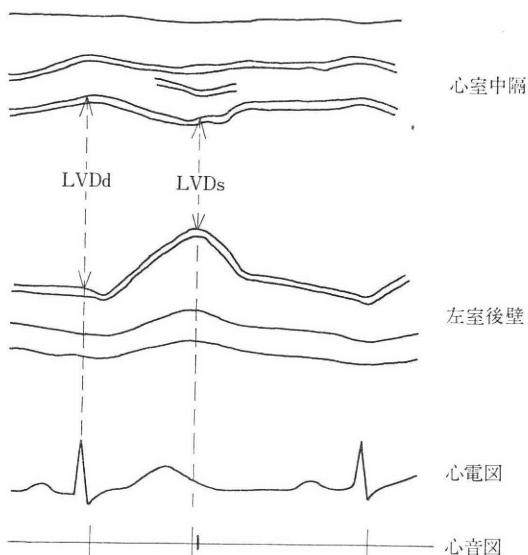


図 3 中隔後壁エコーグラム

LVDd: 左室拡張終期径

LVDs: 左室収縮終期径

表 2 仰臥位より胸膝位への体位変換時における各パラメーターの変化

	仰臥位	胸膝位
心拍効果	$62.3 \pm 16.0^*$	37.9 ± 16.7
駆血時間	0.35 ± 0.01 秒*	0.33 ± 0.01 秒
等容縮期時間	0.07 ± 0.01 秒*	0.08 ± 0.01 秒
心力係数	$1.8 \pm 0.5^*$	1.3 ± 0.5
血管抵抗指数	$1.4 \pm 0.8^*$	2.5 ± 1.0
一回心拍出量	55.6 ± 13.1 ml*	33.4 ± 9.8 ml
心拍出量	4.7 ± 0.6 L*	3.0 ± 0.9 L
PaO_2	99 ± 13 mmHg	96 ± 6 mmHg
$PaCO_2$	35 ± 2 mmHg	35 ± 3 mmHg
pH	7.40 ± 0.01	7.40 ± 0.01
平均血圧	89 ± 11 mmHg	94 ± 11 mmHg
脈拍数	84 ± 16	90 ± 16

(n=40) * $P < 0.01$

3) 等容縮期時間: 仰臥位値 0.07 ± 0.01 秒より 0.08 ± 0.01 秒へと有意 ($p < 0.01$) な延長を認めた。

4) 心力係数: 仰臥位値 1.8 ± 0.5 mmHg/sec² より 1.3 ± 0.5 mmHg/sec² へと有意 ($p < 0.01$) な低下を示した。

5) 血管抵抗指数: 仰臥位値 1.4 ± 0.8 より 2.5 ± 1.0 へと有意 ($p < 0.01$) な上昇を認めた。

6) 一回心拍出量: 仰臥位値 55.6 ± 13.1 ml より 33.4 ± 9.8 ml へと約 40 % の減少を認めた。

7) 分時心拍出量: 仰臥位値 4.7 ± 0.6 L より $3.0 \pm$

0.9L へと約 36% の減少を示した。

8) 動脈血 PaO_2 , PaCO_2 , pH: いずれも体位交換により有意な変動を示さなかった。

9) 平均血圧, 脈拍数: 仰臥位値に比し, わずかな上昇を認めたが, 有意な変化ではなかった。

2. 麻酔下クルドスコーピー施行時における変動

胸膝位において Ketamine 麻酔あるいは m. NLA を行ない, クルドスコーピーを施行した際の各測定値の変動は次の如くである。

1) 心拍効果 (図 4): Ketamine 群では, 麻酔前値 39.5 ± 15.6 に比し, 麻酔開始後 2 分で 55.1 ± 20.4 ($p < 0.05$), 5 分後 59.4 ± 19.1 ($p < 0.01$) と有意に上昇して, ほぼ仰臥位値と等しくなり, 以後 20 分まで著明な変動を示さなかった。

m. NLA 群では, 前値 36.3 ± 18.2 より 2 分後 52.1 ± 13.8 ($p < 0.01$) と上昇するが, 以後再び低下し, 15 分後に 30.5 ± 10.0 と最低値を示した。Ketamine 群と比較し, 10 分, 15 分, 20 分値はいずれも有意な低値を示した。

2) 駆血時間 (図 5): Ketamine 群は, 前値 0.33 ± 0.01 秒より麻酔開始 2 分後に 0.35 ± 0.01 秒 ($p < 0.01$) と延長して仰臥位値と等しくなり, 以後変動を認めなかつた。

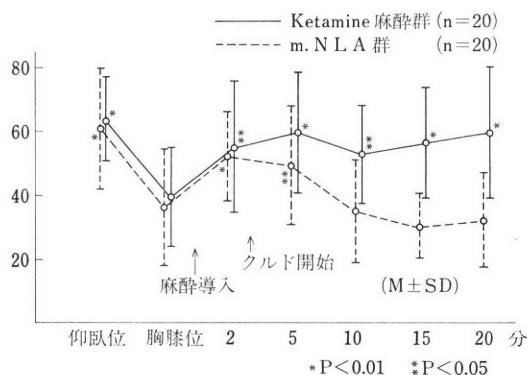


図 4 心拍効果

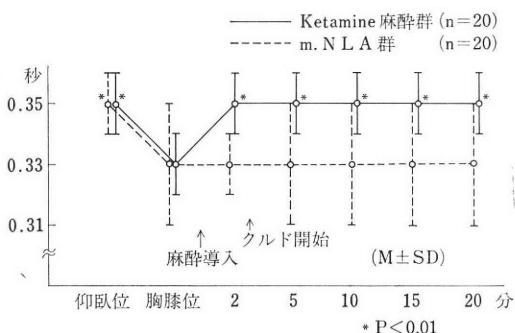


図 5 駆血時間

つた。

m. NLA 群では, 麻酔後に全く変動を示さなかった。

3) 等容縮期時間 (図 6): Ketamine 群では, 麻酔前値 0.08 ± 0.01 秒より 2 分後に 0.06 ± 0.01 秒 ($p < 0.01$) と短縮して仰臥位値以下になるが, その後, やや延長して 5 分, 10 分, 20 分値は 0.07 ± 0.01 秒と仰臥位値に等しくなった。15 分値は麻酔前値と等値を示した。

m. NLA 群では, 麻酔後 2 分でやや短縮したが, 前値に比し有意な変動ではなく, 以後麻酔前値と等値を維持した。Ketamine 群に比較し, 5 分, 20 分値で有意差を認めた。

4) 心力係数 (図 7): Ketamine 群では, 麻酔後 2 分で $2.6 \pm 0.6 \text{ mmHg/sec}^2$ と麻酔前値 $1.2 \pm 0.5 \text{ mmHg/sec}^2$ の 2 倍以上に上昇し, 仰臥位値を上まわった。以後次第に低下するが, ほぼ仰臥位値に等しい値を維持した。

m. NLA 群では, 前値 $1.3 \pm 0.5 \text{ mmHg/sec}^2$ より 2 分後に 1.7 ± 0.6 ($p < 0.05$) と軽度の上昇を示して仰臥位値と等しくなり, 以後著明な変動を認めなかった。Ketamine 群に比し, 2 分, 5 分値は有意な低値を示した。

5) 血管抵抗指数 (図 8): Ketamine 群では麻酔後軽度の低下が見られ, 5 分値 1.9 ± 0.6 ($p < 0.05$), 15 分

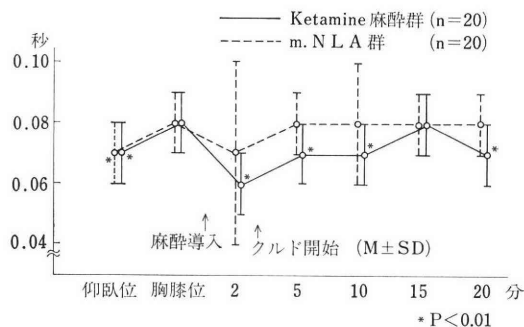


図 6 等容縮期時間

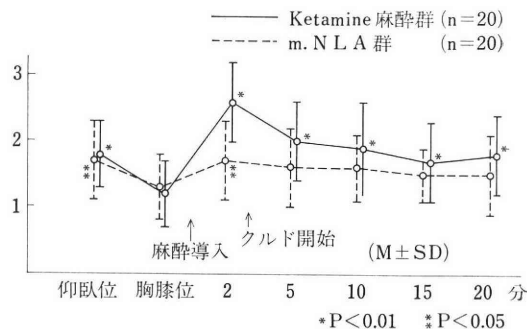


図 7 心力係数

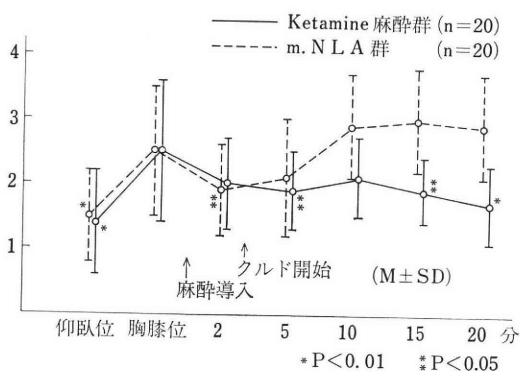


図 8 血管抵抗指数

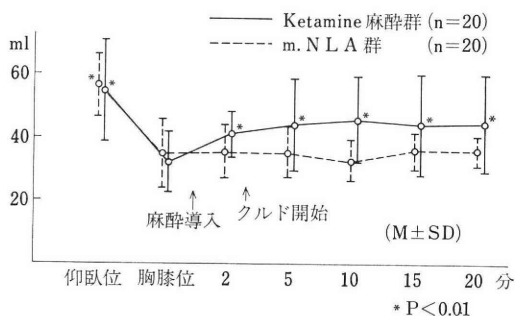


図 9 一回心拍出量

値 1.9 ± 0.5 ($p < 0.05$), 20分値 1.7 ± 0.6 ($p \pm 0.01$) と麻酔前値 2.5 ± 1.1 に比し有意な低値を示したが、いずれも仰臥位値よりやや高値であつた。

m. NLA 群では、麻酔 2 分後に 1.9 ± 0.7 ($p < 0.05$) と前値 2.5 ± 1.0 より低下したが、以後上昇して 10 分後には 2.9 ± 0.8 と麻酔前値を上まわり、20 分後までほぼ同様な値を維持した。Ketamine 群に比し、10 分、15 分、20 分値は有意 ($p < 0.01$) な高値を示した。

6) 一回心拍出量 (図 9): Ketamine 群では、前値 32.0 ± 9.4 ml に比し、2 分後に 40.7 ± 7.2 ml と有意 ($p < 0.01$) な増加を示したが、仰臥位値よりはなお、かなり低値であり、以後 20 分まで著明な変動を認めなかつた。

m. NLA 群では、麻酔後に全く変動を示さなかつた。

7) 分時心拍出量 (図 10): Ketamine 群では、麻酔前値 3.0 ± 1.0 L より 2 分後に 4.1 ± 0.6 L, 5 分後 4.3 ± 1.1 L, 10 分後 4.3 ± 0.8 L と有意 ($p < 0.01$) な増加を示して仰臥位値に近づいた。15 分、20 分でやや減少したが、ほぼ 2 分値に等しい値を維持した。

m. NLA 群では、麻酔後に有意な変動は見られなかつた。

8) 動脈血 PaO_2 (図 11): Ketamine 群では麻酔後

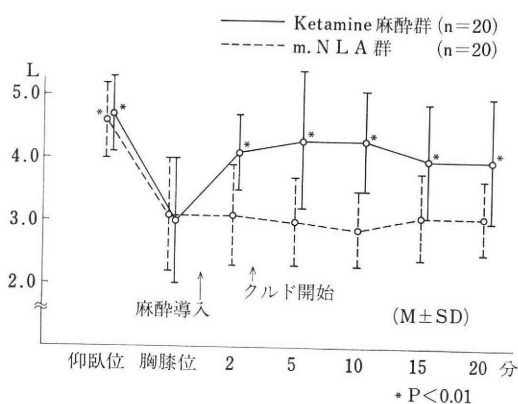


図 10 分時心拍出量

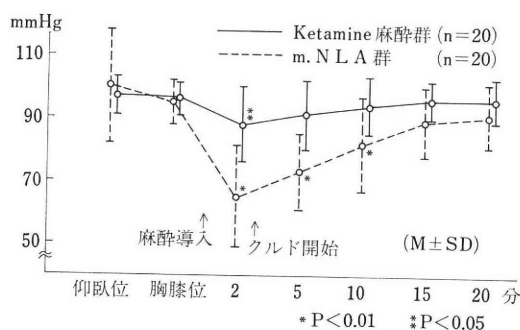


図 11 動脈血酸素分圧

2 分で前値 96 ± 5 mmHg に比し 88 ± 12 mmHg ($p < 0.05$) とやや減少を来したが、以後次第に増加し、15 分後には麻酔前値とほぼ等しくなつた。

m. NLA 群では、2 分後に 65 ± 16 mmHg ($p < 0.01$) と前値 95 ± 7 mmHg に比し著明な低下を来したが、以後上昇傾向を示した。Ketamine 群に比し、2 分、5 分、10 分、15 分値はいずれも有意に低下した ($p < 0.05 \sim 0.01$)。

9) 動脈血 PaCO_2 (図 12): Ketamine 群では、前値 35 ± 2 mmHg に比し 2 分後に 37 ± 2 mmHg ($p < 0.01$) と上昇したが、以後変動を認めなかつた。

m. NLA 群では、2 分後に 41 ± 5 mmHg ($p < 0.01$) と上昇し、以後低下傾向を認めたが、15 分値まで麻酔前値 36 ± 4 mmHg に比し有意な高値を示した。Ketamine 群に比し、2 分、5 分、10 分、15 分値いずれも有意な高値を示した ($p < 0.05 \sim 0.01$)。

10) 動脈血 pH (図 13): Ketamine 群では、麻酔前値 7.40 ± 0.01 より 2 分後に 7.38 ± 0.01 ($p < 0.01$) と低下した。以後著明な変動を認めず、20 分値までいずれも麻酔前値より有意な低値を示した。

m. NLA 群では、前値 7.40 ± 0.02 より 2 分後に 7.36 ± 0.02 , 5 分後 7.35 ± 0.03 と有意 ($p < 0.01$) な低下を

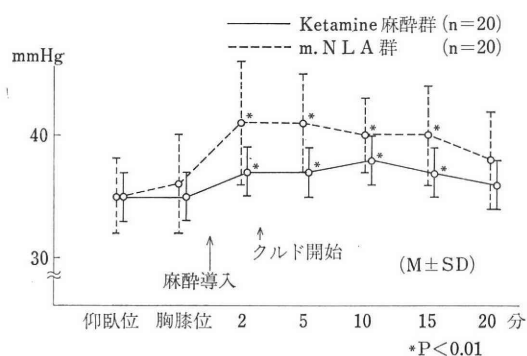


図12 動脈血炭酸ガス分圧

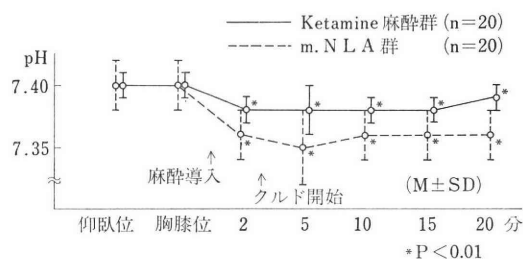


図13 動脈血 pH

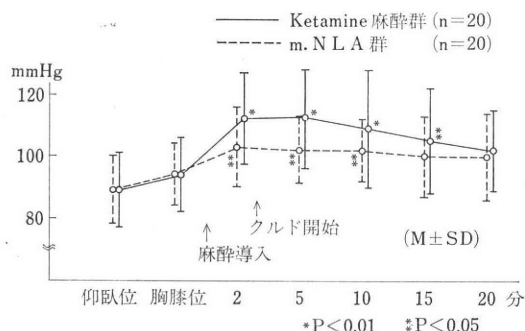


図14 平均血圧

示し、以後ほとんど変動を認めなかった。Ketamine 群に比し、いずれも有意な低値を示した ($p < 0.01$)。

11) 平均血圧 (図14): Ketamine 群では、麻酔後2分で 112 ± 15 mmHg ($p < 0.01$) と上昇し、以後やや低下傾向を示したが、15分値 105 ± 17 mmHg まで麻酔前値 94 ± 12 mmHg に比し有意な高値を維持した。

m. NLA 群では、2分後に 103 ± 13 mmHg ($p < 0.01$) と前値 94 ± 10 mmHg に比し上昇を示し、以後ほぼ一定値を示した。Ketamine 群に比し、5分値のみ有意な低値であった。

12) 脈拍数 (図15): Ketamine 群では、2分後にやや増加し、以後減少するが、前値に比し有意な変動ではなかった。

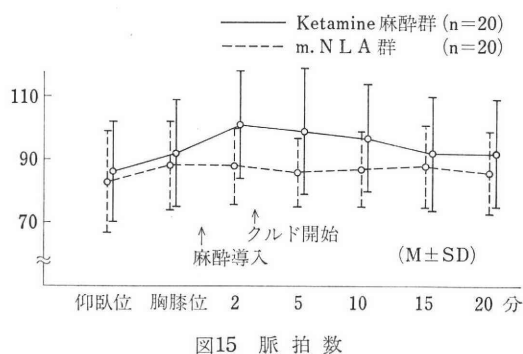


図15 脈拍数

m. NLA 群では、ほとんど変動を認めず、Ketamine 群に比し、2分、5分、10分値において有意な低値を示した。

考 察

1. 呼吸循環機能検査法

循環機能検査法としては、観血的、非観血的な方法があり、それぞれに特徴を有するが、今回は侵襲が少なく、反復測定の容易な指先容積脈波と超音波心エコー法を用いて、クルドスコーピー施行時の循環動態について検討した。

二段較正式光電管容積脈波計による指先容積脈波は被験指の厚さ、および吸光変動量の増幅度に対する較正を行なうことにより、波高の定量的測定が可能となり、心機能の検査法として広く用いられている。脈波は心筋収縮力、収縮時間、心拍出量、末梢血管抵抗など多数の、しかも相互に関連する諸因子の変動を総合的に標示するものであるが、一定の条件下ではかなり正確に各因子の変動を反映する。図16は仰臥位および胸膝位における指先容積脈波より得られた心拍効果と超音波心エコー法による心拍出量の関連を見たもので、 $r = 0.653$ とかなり高い相関を示した。山野ら⁶⁾は心拍効果と radioisotope 希釈曲線より求めた心拍出量について検討し、両者がよく相関することを報告している。一方 Benchimol ら⁷⁾は駆血時間の長短と一回心拍出量の多少とが相関すると述べている。

超音波心エコー法は、心臓の構造や動態に関する、より直接的な情報を提供するものであり、心室容積の変化により心拍出量の測定も可能である。Murray ら⁸⁾は左室造影法による一回心拍出量が、超音波心エコー法による左室拡張終期径と左室収縮終期径の差と $r = 0.86$ の相関を示し、さらに拡張終期径、収縮終期径の3乗の差とは $r = 0.93$ という高い相関を示すことを報告している。また Feigenbaum ら⁹⁾は超音波心エコー法における左室径と僧帽弁輪エコーの振幅との積が、Fick 法による一回

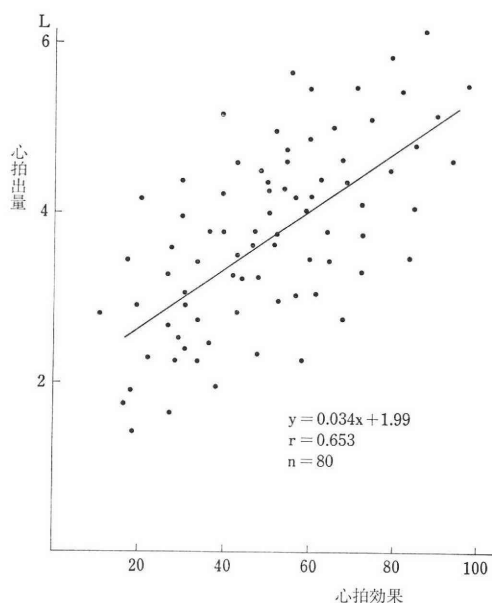


図16 心拍出量と心拍効果の比較

心拍出量と $r=0.973$ の密な相関を有すると述べている。

呼吸機能の検査法として、肺活量、一秒率、%肺活量などの測定が用いられるが、今回は体位の関係で実施が困難であり、動脈血ガス分析値をそのパラメーターとした。

2. 胸膝位の呼吸循環機能におよぼす影響

仰臥位より胸膝位へ体位を変換することにより、駆血時間、心拍効果は有意な短縮、低下を来とし、心拍出量の減少が推測されたが、超音波心エコー法により測定された一回心拍出量、分時心拍出量はそれぞれ39.8%、36.0%の減少を示し、これを裏づけるものである。奥村¹⁰⁾は体位の心拍出量におよぼす影響は重力による静脈血還流量の変化が主因をなすと述べており、また Corington¹¹⁾は Trendelenburg 体位では胸廓内および縦隔内のうつ血、腹部内臓による横隔膜挙上により心拍出量はむしろ減少すると報告しているが、今回の成績も、おそらく胸膝位における下肢からの静脈血還流量の減少、胸部の圧迫、うつ血などが主因となつていものと推測される。等容縮期時間の延長、心力係数の低下は胸膝位が直接心筋収縮力に影響をおよぼしたと思われるが、静脈還流量の減少による左室充満度の低下が心筋の収縮様式に変化を来した可能性も考えられる。心拍出量の減少にもかかわらず血管抵抗が上昇し、血圧の低下は認められなかった。このことは生体の防御反応としての末梢血管収縮によるものと考えられる。

体位が呼吸機能におよぼす影響について、奥村¹⁰⁾は側臥位で10~20%、Trendelenburg 体位15%、砕石位で

は18%の肺活量減少が見られることを報告している。胸膝位においても、体重による胸廓の圧迫、横隔膜の挙上などにより、ある程度呼吸運動の抑制、肺活量の減少、気道抵抗の増大を来たことが推測されるが、動脈血ガス分析からは換気不全を示す成績は得られなかった。このことから胸膝位における呼吸抑制は肺換気の予備能力を超えるものではないと考えられる。

3. 麻酔下クルドスコーピー施行時の呼吸循環動態

クルドスコーピー施行時には、仰臥位より胸膝位に体位を変換することにより、心拍出量は約36%減少した。さらに麻酔および気腹という負荷が生体に加わることにより、呼吸循環機能に、より一層の悪影響を及ぼすことは十分考えられることである。そこで著者は、クルドスコーピー施行時に、麻酔および気腹により、呼吸循環機能がいかなる影響を受けるかという問題について検討した。

今回の成績では、麻酔開始5分以後の測定値は麻酔および気腹の影響を総合的に示したものであるが、気腹時における各パラメーターは、明らかな変化を示さなかった。しかし、ラパロスコーピーに関しては、Lenz¹²⁾ が impedance cardiography を用い、また中山ら¹³⁾ は超音波心エコー法により、加圧気腹と心拍出量の関係を検討し、ガス注入量に応じて一回心拍出量、分時心拍出量とともに減少することを報告している。このクルドスコーピーとラパロスコーピーの気腹時に見られる相違は、クルドスコーピーにおける気腹が腹腔内陰圧を利用した自然気腹であり、ラパロスコーピー時に行なわれる陽圧気腹と異なる点に起因するものと考えられる。

Ketamine 麻酔時には、駆血時間は延長、心拍効果は上昇し、ほぼ仰臥位値に近くなり、超音波心エコー法による一回心拍出量、分時心拍出量も明らかに増加を示した。等容縮期時間の短縮、心力係数の上昇も明らかであり、これらは Ketamine の有する心筋収縮力増強作用により、心拍出量の増加を来したのと考えられる。Ketamine による心拍出量の増加を Mostest¹⁴⁾、岩月ら¹⁵⁾ も認めているが、Tweed ら¹⁶⁾ は心拍出量の増加は脈拍数の増加によるものと述べている。著者の成績では脈拍数もやや増加しているが、有意な変化ではなく、分時心拍出量の増加は一回心拍出量の増加に起因することを示唆している。Tweed ら¹⁷⁾ は Ketamine による一回心拍出量の増加は、心収縮の速度増加に基づく静脈還流量の増大によつて、心臓の拡張終期容量が増大することが重要な因子であることを指摘している。

今回、麻酔維持に点滴静注法を用いたが、この方法は Chodoff ら¹⁸⁾ によると、通常の静注法に比べ、麻酔中の循環機能の変動を著しく小さくする利点を有しているといわれ、また、Szappayos¹⁹⁾、田宮ら²⁰⁾ は麻酔深度を一

定に維持し、かつ投与量を減少させる意味でも優れた方法であることを報告している。

Ketamine は通常呼吸機能にはほとんど影響をおよぼさないとされているが、今回の成績では軽度ながら PaO_2 の低下、 PaCO_2 の上昇、pH の低下が見られた。このことは胸膝位をとることによって潜在的に生じていた換気不全が Ketamine により増強されたものと考えられる。

m. NLA 施行時には、心拍効果は一過性に上昇し、駆血時間は全く変化せず、超音波心エコー法による一回心拍出量、分時心拍出量にも変動を認めなかった。一方、血管抵抗指数は心拍効果の上昇と対照的に一過性に低下した。この際、心拍出量の減少がなければ容積脈波の波高を増すことになり、心拍効果は上昇する。Diazepam は交感神経緊張緩和により、末梢血管の拡張作用があるとされているが、末梢血管に直接作用する薬剤を使用した場合には、容積脈波は心機能とは無関係に変動しうるものであり、谷本²¹⁾も静脈麻酔時には心拍効果が必ずしも心拍出量を反映しないとしている。

Pentazocine については、伊佐ら²²⁾はイヌ心筋の還流実験で 0.1~0.3 mg では収縮力の増強を、1 mg 以上では抑制を見ており、岩月ら²³⁾は臨床導入濃度において著明な抑制作用を示すとしている。今回の成績では、等容縮期時間の一過性短縮傾向、心力係数の増大が見られたが、いずれも軽度であり、心筋収縮力には著明な変化はないものと考えられた。

Diazepam-Pentazocine の呼吸機能におよぼす影響は、一般に少ないとされているが、山内ら²⁴⁾は筋注で投与量の異なる 3 群について検討した結果、Diazepam 0.2 mg/kg + Pentazocine 0.5 mg/kg 以上の使用例では、分時換気量の減少および PaCO_2 の上昇を見ている。また日吉ら²⁵⁾は、Diazepam 0.4 mg/kg、Pentazocine 1.0 mg/kg の静注後に分時換気量の減少、 PaO_2 の低下、 PaCO_2 の上昇、一部の症例で無呼吸を認めており、m. NLA では、呼吸抑制が最大の欠点であることを指摘している。今回の成績でも PaO_2 の低下、 PaCO_2 の上昇、pH の低下はいずれも Ketamine 群に比して強く認められた。

クルドスコープ施行時には、その特殊な体位により、静脈麻酔がもつとも使用しやすい麻酔法であり、Ketamine 麻酔、m. NLA はそれぞれに種々の利点を有する。ただ両者とも麻酔導入後に程度の差はあれ、呼吸抑制が見られることが麻酔管理上のもつとも重要な点となる。血圧、脈拍数、呼吸数、換気量などの vital sign に注意し、補助呼吸を適宜行なうなど慎重かつ厳重な監視のもとに施行することが必要であり、この点に留意し

て行なう限り、両者ともクルドスコープ施行時の適切な麻酔法となろう。

謝 辞

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲をたまわつた木下佐教授、麻酔科学教室黒須吉夫教授、直接の御指導をいただいた平川舜講師、西田修二博士、ならびに独協医大第一内科安楽之孝元助教授に深謝の意を表します。本研究の遂行に際し、終始御協力をいただいた内視鏡班および教室員の諸先生、検査技師鈴木靖彦氏、竹内光吉氏に感謝致します。なお本研究の要旨は第54回日産婦関東連合地方部会総会および第22回、25回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) Decker, A.: Culdoscopic observations on the tubo-ovarian mechanism of ovum reception, *Fertil. Steril.* 2: 253, 1951.
- 2) 林 基之: カルドスコープ (culdoscopy), 産婦人科の世界, 6: 56, 1954.
- 3) 吉村正治: 脈波判読の実際, 67, 中外医学社, 1973.
- 4) 渡辺 潤, 藤井淳一: 心エコー法の臨床, 23, 新興医学出版社, 1976.
- 5) Pombo, J. F., Troy, B. L., Russell, R. U.: Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography, *Circulation*, 43: 480, 1971.
- 6) 山野登史, 新城之介, 吉村正治, 原 一男, 赫彰郎, 設楽悦朗, 宮崎 正, 山手昌二, 菊地太郎, 岩崎 一, 橘 紀光, 加藤剛志, 宮崎徳蔵: 老年者高血圧者の心拍総効果に関する脈波学的考察, *日本老年医誌*, 5: 202, 1968.
- 7) Benchimol, A., Dimond, E. G., Yen Shen: Ejection time in aortic stenosis and mitral stenosis, *Amer. J. Cardiol.* 5: 728, 1960.
- 8) Murray, J. A., Johnston, F. W.: Echocardiographic determination of left ventricular dimensions volumes and performance, *Amer. J. Cardiol.* 30: 252, 1972.
- 9) Feigenbaum, H., Wolfe, S. B., Popp, R. L., Haine, C. L., Dodge, H. T.: Correlation of ultrasound with angiocardiology in measuring left ventricular diastolic volume, *Amer. J. Cardiol.* 23: 111, 1969.
- 10) 奥村福一郎: 麻酔科入門 (恩地裕編), 136, 永井書店, 1972.
- 11) Courington, F. W. and Little, D. M.: *Clinical Anesthesia*, 3, 23 Philadelphia Davis 1968.
- 12) Lenz, R. J., Thomas, T. A. and Wilkins, D. G.: Cardiovascular changes during laparoscopy. *Studies of stroke volume and car-*

diac output using impedance cardiography. *Anaesthesia*, 31 : 4, 1976.

- 13) 中山茂樹, 油田啓一, 小島榮吉, 西田修二, 平川 舜, 竹内光吉, 川田典子: 内視鏡施行時の呼吸, 循環動態 (Laparoscopy), 第25回日本不妊学会講演要旨 (宇部), 1980.
- 14) Mostest, J. W., Moore, R. H., Evers, J. L., Hobika, G. H. and Murphy, G. P.: Similar hemodynamic and metabolic responses to Ketamine and Glucagon, *J. Med.* 3 : 326, 1972.
- 15) 岩月賢一, 青葉祐子, 佐藤和弥, 安田 勇, 橋本保彦, 高橋光太郎: 新静脈内麻酔剤 CI-581 の臨床的検討, 麻酔, 16 : 680, 1967.
- 16) Tweed, W. A., Minuck, M., Mymin, D.: Circulatory responses to Ketamine anesthesia, *Anesthesiology*, 37 : 613, 1972.
- 17) Tweed, W. A., Mymin, D.: Myocardial force-velocity relations during Ketamine anesthesia at constant heart rate, *Anesthesiology*, 41 : 49, 1974.
- 18) Chodoff, P., Stella, J. G.: Use of CI-581, a phenocyclidine derivative for obstetrical anesthesia, *Anesth. and Analg.* 45 : 527, 1966.
- 19) Szappay, G., Gemperle, M. and Rifat, K.: Selective indications for Ketamine anaesthesia. *Proc. Royal Soc. Med.* 64 : 1156, 1971.
- 20) 田宮恵子, 山崎 建, 川端弓雄, 安川健一, 難波真木二, 高橋長雄: ケタミン点滴静注麻酔法 (その 1), 麻酔, 22 : 79, 1973.
- 21) 谷本秀司: 麻酔時における容積脈波の研究, 第 2 報, 静脈麻酔剤, 麻酔, 21 : 1311, 1972.
- 22) 伊佐二久, 山本英介, 境 正宣, 青木範充, 尾崎 建, 森岡 亨: Pentazocine の心臓直接作用及び脳脊髄液圧に及ぼす影響について, 麻酔, 20 : 433, 1971.
- 23) 岩月尚文, 岩月賢一: Thalamonal, Pentazocine 及び Droperidol の心収縮性に及ぼす直接作用, 麻酔, 22 : 863, 1973.
- 24) 山内敦宏, 杉生俊人, 湯佐祐子, 森 秀麿: Diazepam と Pentazocine 併用による麻酔前投薬の検討, 麻酔と蘇生, 9 : 29, 1973.
- 25) 日吉克巳, 竹吉 悟: Diazepam-Pentazocine 笑気法による NLA 変法の臨床的検討, 麻酔と蘇生, 9 : 189, 1973.

Respiratory and circulatory changes under knee-chest position during culdoscopy

Eikichi Kojima

Dept. of Obstet. Gynec. Toho University
School of Medicine

The knee-chest position during culdoscopy is likely to cause both respiratory and circulatory disturbances due primarily to this particular position. To analyze these respirocirculatory dynamic changes in such a position, various parameters in both respiratory and circulatory functions were evaluated especially in regard to the effects of postural changes and/or anesthesia in a series of forty patients. Blood gas analysis (Astrup), ultrasound cardiography, and plethysmography were the main parameters evaluated. Ketamine was used in twenty cases and modified neuro-lept-analgesia (NLA) was used in the other twenty.

A summary of the results is as follows: 1) Effects of positional changes: a) shortened ejection time, b) falling cardiac beat action, c) increased peripheral vascular resistance, and d) diminished cardiac output. 2) Effects of Ketamine anesthesia: a) prolonged ejection time, b) rise in cardiac beat action, c) decreased peripheral vascular resistance, and d) augmentation in cardiac output. 3) Effects of modified NLA: a) shortened ejection time, b) transient rise in cardiac beat action, c) transient decrease in peripheral vascular resistance. 4) Blood gas analysis: a) insignificant changes following the postural change, b) increased PaCO_2 , decreased PaO_2 values, and lowering of pH in both methods of anesthesia.

Although Ketamine seemed to augment such depressions to some extent, whereas modified NLA seemed to improve peripheral blood flow without affecting cardiac output, in view of the depressing effects of the knee-chest position on cardiac output, careful observation and preparation for any eventualities which may arise during culdoscopy under such anesthesia can not be overemphasized.

(受付: 昭和55年9月8日)

新名誉会員および役員

9月30日開催された昭和55年度第2回総会において次の如く名誉会員の推薦ならびに役員(理事, 監事)の改選が行われた。

また, 10月1日開催された新理事会において, 互選により理事長, 副理事長, 常任理事を選出し, かつ常任理事の職務分担を決定した。

名誉会員

澤 崎 千 秋 (関東支部)

理 事

理 事 長	高 井 修 道		関東支部 (再任)
副 理 事 長	石 神 囊 二	会 計	関西支部 (再任)
副 理 事 長	高 嶺 浩	編集・組織	関東支部 (再任)
副 理 事 長	松 本 清 一	庶務・渉外	関東支部 (再任)
理事 (常任)	飯 塚 理 八	庶務・編集	関東支部 (再任)
理事 (常任)	木 下 佐	庶務・会計	関東支部 (再任)
理事 (常任)	坂 元 正 一	渉外	関東支部 (再任)
理事 (常任)	佐 久 間 勇 次	会計・組織	関東支部 (再任)
理事 (常任)	高 木 繁 夫	庶務・会計	関東支部 (再任)
理事 (常任)	蜂 屋 祥 一	組織・渉外	関東支部 (新任)
理事 (常任)	和 久 正 良	編集・組織	関東支部 (再任)
理事 (常任)	西 村 敏 雄	編集・渉外	関西支部 (再任)
理事	橋 本 正 淑		北海道支部 (新任)
理事	鈴 木 雅 洲		東北支部 (再任)
理事	八 神 喜 昭		中部支部 (再任)
理事	黒 田 恭 一		北陸支部 (再任)
理事	蘭 守 龍 雄		関西支部 (再任)
理事	前 田 一 雄		中国・四国支部 (再任)
理事	滝 一 郎		九州支部 (再任)
理事	森 一 郎		九州支部 (再任)

監 事

落 合 京 一 郎 (関東支部) 塩 島 令 儀 (関東支部) 中 条 誠 一 (関東支部)

国際不妊学会名誉会員

昭和55年7月マドリッドで開催された国際不妊学会総会において, 長谷川敏雄名誉会員が国際不妊学会名誉会員に推薦された。

昭和55年度第2回通常総会

昭和55年度第2回通常総会は下記の如く宇部市において開催され、各議案につき慎重審議の上、採決を行った。

日 時 昭和55年9月30日(火) 午後4～5時

場 所 宇部市文化会館

開会当時の会員数 2,593 名

当日の出席者数 1,418 名(含委任状 892)

議 事

第1号議案 次々期(57年度)学術講演会・総会に関する件

理事会、評議員会の原案通り下記の如く開催することを全員一致にて承認した。

担当支部 関東支部

会 長 木 下 佐(東邦大学教授 産婦人科)

開 催 地 東 京 都

開催期日 昭和57年秋

第2号議案 名誉会員推薦の件

理事会および評議員会より推薦の澤崎千秋氏につき審議の結果、全員一致にて名誉会員とすることを承認した。

第3号議案 役員改選の件

評議員会の決定した候補者につき審議の上、全員一致にて別記の如く次期理事(20名)、監事(3名)を選出した。

第4号議案 評議員改選の件

次期評議員は各支部よりの推薦をまち理事会にて選任されるが、各支部別評議員数については理事会、評議員会の原案通り下記の如く定めることを全員一致にて承認した。

北海道支部 5名、 東北支部 4名、 中部支部 5名、 北陸支部 4名、

中国・四国支部 5名、 九州支部 8名、 関西支部 8名、 関東支部 16名

協議報告事項

1. 昭和54年度収支決算および55年度収支予算について

これについては、すでに本年度第1回総会(通信)にて承認を得ているが、木下理事よりの補足説明および55年度上半期における予算執行状況についての報告が行われ全員了承した。

2. 日本医学会評議員・連絡委員について

理事会にて下記の如く決定した旨報告があり了承された。

評議員 黒 田 恭 一 連絡委員 飯 塚 理 八

3. 国際不妊学会について

坂元理事より7月にマドリッドで行われた国際不妊学会理事会における決定事項について報告が行われた。

4. 名簿作成について

荒井幹事より名簿が完成しすでに発送済みである旨報告が行われた。

5. 学術会議会員選挙について

黒田恭一理事を本会より候補者として推薦するとの理事会決定が報告され了承された。

6. 本年度学術講演会について
酒徳会長より報告ならびに挨拶が行われた。
7. 次期および次々期学術講演会・総会について
西村次期会長より56年度学術講演会・総会の準備状況についての報告があり、ついで木下次々期会長の挨拶が行われた。

IFFS 総会・理事会報告

1980年7月スペインのマドリッドで第10回国際不妊学会が開かれた機会に、総会・理事会が行なわれた。その要点は以下の通りである。

1. 日時：1980年7月6日：第1回理事会

8日：第1回総会

9日：第2回理事会

10日：第2回総会

11日：第3回理事会

2. 加盟国追加：Belgium, Columbia, Venezuela, Portugal（以上で加盟国は合計35カ国となった）。

3. 会計報告：

1) 役員活動補助金——会長500ドル，事務総長2,000ドル，常務理事120ドル。

2) 会員2,000名以上の加盟学会の支払いは1,000ドルで頭打ちとする。

（註）米国の支払いは1,000ドルとし，残る約3,000ドルは米国々内に留保し，米国で国際学会が行なわれる時，招聘その他のために用いることになった。

3) 日本の支払い（1年300ドル）は，1980年まで終了。

4. 会計監査国：Austria, Chile, Greece, Italy, Korea

5. 理事交代の件：理事12名中4名が交互に交代（今回の交代予定は Brazil, Argentina, Iran, Japan）する規定であるが，Nominating Committee により指名されれば再任される。以上により，今回，Australia, Mexico, Netherland の3カ国が新たに理事国となり，Japan は指名により理事国に再任された。なお，このことに関し，公平の原則から全員交代が提案され，投票となったが，55：27で日本の再指名が決定され，会長からも日本の留任が依頼された。

6. 新役員：

President	A. F. Mendizabal
Vice-President	C. L. Jhaveri
Secretary General	K. Semm
Tresurer	A. Ingelman Sundberg
Associate Secretary General	V. Insuler
Associate Treasurer	S.J. Behrman

7. 新 Scientific Committee：

A.F. Mendizabal, P.C. Steptoe, Cortes Prieto, Campos da Paz, K. Semm, Kjessuler Cognyat, S.J. Behrman, S. Sakamoto, C.L. Jhaveri, Rosner

8. Subcommittee：

1) 会則改正委員会（前回より引継ぎ）

メンバーは，President, Secretary General, H. de Watteville, Campos da Paz, Jhaveri. FIGO のように理事会メンバーを rotating, non-rotating に分けること，特別講演者招聘などのための fund をつくることなどが討議された。

2) 教育委員会（新設）

Insuler 委員長。Task force として活動し，学会ごとに Workshop を主催する。そして各国に役立つ教育法を考えるなどを任務とする。

9. WHO との協同作業について：

連絡委員に H. de Watteville が選ばれた。

10. 名誉会員 :

- 1) IFFS に功績のあつた人として, 長谷川敏雄, Mosadegh, Campos da Paz が選ばれた;
- 2) Fertility and Sterility の研究に功績のあつた人として, Y. Shally, Edwards が選ばれた.

11. 次回開催地 (第 XI 回世界大会) :

Irland の Dublin で1983年に行なうことが決定した.

(註) 立候補したのは, West Germany, Irland, Greece, India, Mexico の5カ国であつたが, 2
回投票の結果39:38(無効4, 白票1)で Irland が選ばれた.

12. 次回理事会 :

1981年3月22~26日, 第3回国際リプロダクション学会に合わせて Berlin で行なうことになった.

(受付: 昭和55年8月26日, 文責 水野正彦)

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁(図表を含む)以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数が必要とする場合は、巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。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 26巻1号

昭和55年12月25日 印刷
昭和56年1月1日 発行

編集兼 発行者	芦原 慶子
印刷者	中村 清雄
印刷所	東京都品川区上大崎3-12-15 一ツ橋印刷株式会社
発行所	東京都品川区上大崎3-12-15 社団法人 日本不妊学会 東京都新宿区 市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内 Tel (03) 267-4635 振替口座番号 東京 7-93207