

日本不妊学会雑誌

第 26 卷

第 4 号

昭和 56 年 10 月 1 日

— 目 次 —

第 26 回 (社) 日本不妊学会学術総会抄録号

原 著

- 卵管形成術における癒着防止フードの開発と臨床応用 ……岡井良生・1
- 側面撮影を加えた Hysterosalpingography (HSG)
の診断的意義について ……高野昇・他・11
- 慢性腎不全における視床下部一下垂体—
精巣系機能に関する研究 ……松浦謙一・男・17
- 男性用経口避妊薬 Gossypol の基礎的検討
I: In Vivo Study ……星合昊・他・35
- 男性不妊症に対する KALLIKREIN 製剤 (TKT 100)
の精液所見におよぼす効果について ……甲斐祥生・他・40
- 乏精子症の精子数, 精子運動率に対する
Methylcobalamin の効果 ……木村正一・他・50
- Effects of the Intraventricular Injection of
Catecholamines on Ovulation in the Rat ……K. SATO, 他・56
- Oxytocin-like Material in Cephalic Vein
Blood of Dogs During Ejaculation ……T. WATANABE・61
- お知らせ



故 西 村 敏 雄 先 生 略 歴

大正 9 年 2 月 20 日 兵 庫 県 揖 保 郡 神 部 村 に 生 ま れ る
昭和 15 年 3 月 15 日 旧 制 姫 路 高 等 学 校 卒 業
18 年 9 月 23 日 京 都 帝 国 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業
18 年 9 月 30 日 京 都 帝 国 大 学 医 学 部 副 手
18 年 9 月 30 日 海 軍 軍 医 見 習 尉 官 に 任 官 21 年 6 月 海 軍 軍 医 大 尉 と な り
復 員 帰 学
23 年 6 月 1 日 国 立 鱒 江 病 院 産 婦 人 科 医 長
25 年 10 月 31 日 京 都 大 学 医 学 部 助 手
26 年 8 月 16 日 京 都 大 学 医 学 部 講 師
31 年 3 月 5 日 医 学 博 士 の 学 位 授 与
36 年 1 月 1 日 京 都 大 学 助 教 授
36 年 11 月 1 日 京 都 大 学 教 授
36 年 11 月 11 日 京 都 大 学 医 学 部 附 属 助 産 婦 学 校 長 (50 年 4 月 まで)
43 年 2 月 6 日 医 師 国 家 試 験 審 議 会 委 員
46 年 7 月 日 本 産 科 婦 人 科 学 会 連 合 専 門 部 会 長
46 年 11 月 1 日 医 師 国 家 試 験 委 員
47 年 1 月 15 日 近 畿 産 科 婦 人 科 学 会 学 術 委 員 長 (56 年 3 月 まで)
49 年 4 月 日 本 産 科 婦 人 科 学 会 会 長 (50 年 4 月 まで)
50 年 1 月 20 日 学 術 審 議 会 専 門 委 員
51 年 4 月 2 日 京 都 大 学 医 学 部 附 属 病 院 長 (55 年 4 月 まで)
51 年 4 月 2 日 京 都 大 学 評 議 員 (55 年 4 月 まで)
52 年 3 月 1 日 医 師 研 修 審 議 会 委 員
54 年 4 月 1 日 日 本 医 師 会 医 学 教 育 委 員 会 委 員
54 年 11 月 国 際 産 科 婦 人 科 連 合 第 9 回 世 界 大 会 京 都 シ ン ポ ジ ヴ ム 委 員 長
55 年 10 月 日 本 不 妊 学 会 会 長
56 年 4 月 20 日 急 性 心 筋 硬 塞 の た め 永 眠
56 年 5 月 15 日 従 三 位 に 叙 し 勲 二 等 瑞 宝 章 を 授 与

追 悼 の 辞

日本不妊学会理事長 高 井 修 道
代理副理事長 松 本 清 一

本日ここに日本不妊学会を代表し、第 26 回日本不妊学会会長故西村敏雄先生の御霊前に立つて追悼の言葉を述べなければなりませんことは誠に痛恨のきわみでございます。

先生は平素御健康な御様子で、最近も学会などで御元氣なお姿に接しておりましたので、突然このような悲しいお知らせに接しようとは思つてもおりませんでした。正に晴天の霹靂とも申すべく、私どもの驚きと悲嘆はいかばかりであつたでございましょうか。先生は昭和 18 年 9 月京都帝国大学医学部医学科を御卒業になり、直ちに京都帝国大学副手として産婦人科学教室に御勤務、凡そ 3 年にわたる軍務の後、教室で研究、診療に従事され、昭和 25 年 10 月京都大学医学部助手、26 年 8 月には講師に任せられ、更に昭和 36 年 1 月には助教授、同 11 月には教授に御昇任、以来凡そ 20 年の長きにわたつて教室主任として、学生や教室員の教育や研究指導に当られ、多数のすぐれた人材を育てられると共に多くの輝かしい研究業績をあげられました。殊に昭和 35 年第 12 回日本産科婦人科学会総会において「妊娠個体の糖質代謝並びに脂質代謝に関する研究」と題し、すぐれた宿題報告を行われ、その後もその方面の研究業績を重ねられて妊婦の脂質代謝に関し金字塔を立てられたことはなお記憶に新たなところであります。

また先生は不妊症の診療について深い関心を持たれ、昭和 39 年 7 月以来教室に不妊外来を開設されて、診療成績や臨床知見、殊にヒステロスコープや腹腔鏡による診断、無排卵症や黄体機能不全症の治療、LH-RH の臨床応用など、貴重な臨床研究の結果を続々発表されたばかりでなく、排卵の機序や無排卵症の発生病理、卵管の収縮などに関して基礎的研究を行われ、殊に近年は卵巣に関して、超微形態学的、組織化学的、酵素学的、あるいは免疫学的など多面にわたる広汎な研究を行われて、生殖生理の進歩に甚大な貢献をされました。

本学会には総会だけでも御在任中凡そ 80 編に上る演題が教室から寄せられて、学会の発展に大きく寄与されましたが、また昭和 36 年以来評議員として、更に昭和 49 年からは理事として、学会の運営にも多大の御尽力をいただきました。加うるに昨年 10 月会長に御就任になり、今年 11 月京都市で行われる第 26 回日本不妊学会総会を主宰されることになつており、私共はこの分野に卓越した広い学識をお持ちの先生が組織運営される今年の総会に大きな期待を抱いておりました。突然このようなご不幸に見舞われましたことは返すがえすも残念でなりません。おそらく色々とお企画やお抱負があたりになつた先生もさぞ御無念なことと存じます。

しかし先般行われました理事会において、第 26 回総会は、先生を会長に戴き、次期会長の木下東邦大学教授が会長を代行し、実質的には教室の方々の運営によつて予定通り開催されることが決まりました。どうぞ遙かに天界よりお導き下さるようお願い致します。

私共は先生の尊い御遺志を体して本学会の発展と生殖生理の進歩のために努めたいと考えております。どうぞ安らかにお眠り下さいますよう御冥福を心からお祈り申し上げます。

昭和 56 年 5 月 30 日



故 山 田 一 夫 先 生 略 歴

本 籍 京都府京都市北区衣笠西開キ町26番地
遺族現住所 京都市北区衣笠西開キ町26番地
生 年 月 日 明治23年 6 月 3 日 名古屋市に生まれる
明治45年 7 月 第 8 高等学校第 3 部卒業
大正 5 年11月 京都帝国大学医科大学卒業
6 年 1 月 同学大学院入学
6 年 1 月 同学産婦人科教室副手
9 年 9 月 同学医学部講師
11年10月 同学助教授
14年 2 月 学位授与
14年11月 公立大学教授，京都府立医科大学教授，産婦人科部長
昭和 3 年 4 月 欧米出張
5 年 4 月 日本婦人科学会宿題報告
10年12月 勅任官待遇
13年10月 満州国及び中華民国出張
16年 3 月 従 4 位
17年 6 月 満州産婦人科学会招待出張
18年 日本婦人科学会会長
20年 5 月 勲 4 等瑞宝章
26年 近畿産科婦人科学会理事長
28年 6 月 京都府立医科大学定年退職
28年 9 月 京都府立医科大学名誉教授
28年12月 京都産婦人科医会名誉会員
29年 4 月 日本産科婦人科学会名誉会員
29年 5 月 近畿産科婦人科学会高山賞受領
31年 4 月 日本不妊学会名誉会員
33年 4 月 近畿産科婦人科学会名誉会員
42年 8 月 日本母性衛生学会顧問
54年 8 月 8 日 逝去，正 4 位勲 3 等に叙せられ，旭日中綬章を授けられる。

弔 辞

葬儀委員長 岡 田 弘 二

京都府立医科大学名誉教授山田一夫先生は昭和54年8月8日午前10時32分脳血栓症のため京都府立医科大学附属病院において89歳の御生涯を終えられました。ここに謹んで先生の御霊前に心から哀悼の意を奉げます。

先生は大正5年京都帝国大学を御卒業になり翌大正6年同大学大学院に進まれ、大正11年京都大学医学部講師を経て助教授とされました。大正14年11月に京都府立医科大学産婦人科学教室教授に御就任附属病院産婦人科部長も兼ねられました。

以来先生は29年という長い期間にわたり医学生教育にあたられ、また産婦人科学教室の管理者として数多くの教室員の研究指導に意を用いられ多くの有為な人材を世に送り出されました。京都府立医科大学産婦人科学教室同窓会、すなわち同和会は先生のお力で昭和2年に誕生したものであります。そしてこの創立50周年記念式典が去る昭和51年に開かれ同窓会の会員400名を超える同窓会と発展してまいりました。

先生は研究指導の面できわめて厳格な態度で臨まれ、その御指導ぶりは現在の若い教室員にも語り伝えられております。その反面患者には柔和な態度で接しられたために先生の御人徳をしたう人は数多くにのびりました。

先生が産婦人科教授として御就任になられたときは本学が大学に昇格して日が浅い時期であり、大学の産婦人科学教室の体系造りに奔走されました。先生の御意図がようやく完成に近づいたとき、第2次世界大戦から敗戦さらに戦後の社会混乱物資不足の苦難の時代に遭遇されました。しかし先生はたゆまぬご努力と指導力とでこの苦難な時代をのりきられ、今日のわが産婦人科学教室の基礎を見事に造りあげられました。

先生はこの間各種の学会で幅広く活躍され、昭和5年第28回日本婦人科学会総会においては「麻酔に関する研究」と題して宿題報告を行われ、産婦人科手術における麻酔についての重要な新しい知見を発表され、産婦人科領域の手術の発展に大きく寄与されました。また先生は評議員理事として数多くの学会の運営にあたられ、昭和18年には第41回日本婦人科学会を会長として主宰され、学会の発展に大きく貢献されました。なかでも昭和24年には、近畿産科婦人科学会と日本婦人科学会の統合に尽力され、現在の日本産科婦人科学会の創立に熱意をそそがれ、今日のこの学会の隆盛に大きな貢献をされました。

先生は昭和28年、定年により御退職になりましたが、御在任中の昭和15年には従4位に叙せられさらに昭和20年5月には勲3等瑞宝章の叙勲の栄に浴されています。このことは先生の絶大な功績によるもので、ひとえに医学の教育研究に傾倒された先生の御努力のたまものであり心から畏敬の念を禁じえません。

いま有りし日の先生の御遺徳をしのびつつ、先生のみたまがとこしえに安らかであることをお祈りし、先生の偉業を守るべく一層の努力を誓うものであります。ここにうやうやしくお別れの言葉を申し上げます。

昭和54年8月11日



故 藤 森 速 水 先 生 略 歴

- 明治37年1月1日 長野県松本市飯田町に生まれる
松本中学，松本高等学校卒業
- 大正13年4月 京都帝国大学医学部入学
- 昭和3年3月 同学部卒業，直ちに産婦人科学教室に入る
- 8年 講師
- 9年 兼任講師として，北野病院産婦人科医長
- 同年 「新生児黄疸に関する研究」に対して学位授与さる
- 12年5月より 文部省在外研究員としてドイツ，その他欧米諸国に在留を命
翌年4月まで ぜられる
- 18年3月 第41回，日本産婦人科学会総会において「産科学上より観た
る肺結核」と題して宿題報告発表
- 20年3月 大阪市立医学専門学校教授
- 23年3月 大阪市立医科大学教授
- 30年4月 大阪市立大学医学部教授
- 37年4月 第15回，日本産科婦人科学会会長
- 40年6月 大阪市立大学医学部附属病院長（2年）
同産婦人科部長，麻酔科部長，中央臨床検査部長兼任
- 44年3月 同任期満了につき退官
- 44年4月 日本産科婦人科学会名誉会員
日本臨床細胞学会名誉会員
- 45年4月 大阪市立大学名誉教授
- 45年6月 日本化学療法学会名誉会員
- 46年9月 ブラジル国リオデジャネイロ市
産婦人科学会名誉会員
- 46年10月 ブラジル国不妊学会名誉会員
- 49年4月29日 勲3等瑞宝章受賞
- 55年6月7日 虚血性心疾患により逝去
-

弔 辞

門下生代表 山 田 文 夫

つつしんで故藤森速水先生のご霊前に哀悼の言葉を申し述べます。

先生には昭和20年戦局が厳しい折から、多くの困難を乗り越えてわが教室を創設され、以後昭和44年定年ご退官になるまでの20数年間に200人を越える多くの教室員を指導されました。その間先生には教育面では時に厳しく、時にはなごやかに産婦人科学の蘊奥をお教えいただきました。そしてまた産婦人科学の知識、技術のみならず、医師のあり方、医道の本質にまでふれられるようなご指導を頂きました。診療面では仏心鬼手の文字通り多くの病み人に恵みを施され、他方多くの独特の方式を案出され、藤森式の器械、藤森術式、藤森方式といわれるものが少なくないのは先生の診療に対する創意工夫がいかにか多かつたかを示すものでありましよう。研究面では昭和18年の妊婦肺結核に関する日産婦学会の宿題報告に端を発し、化学療法、先天異常と発展、その他、癌の診療、不妊などなど大変幅広く、斬新なものであります。殊にアイソトープの産婦人科への導入では先生はパイオニア的存在でもありました。先生は学会活動には特に積極的で十指に余る学会で活躍された他、海外との交流にも特に意を用いられ、多くの海外の学者を招へいされ、また多くの門下生に海外留学の機を与えられました。また伝統ある近畿産婦人科学会の機関誌「産婦人科の進歩」の編集室を、あの困難な時代に自ら引き受けられたのも学会に対する先生の熱情がいかにか深かつたかを示すものでありましよう。このような学者としての先生は一面、芸術、文芸にも強い関心を持たれ、ゲーテに関する造詣の深いことでは特に有名で、先生の人生の哲学的基盤をなしていたように思えます。また先生は故郷・信州をこよなく愛され、宴会の折など必ずといつてよい程、木曾節、伊那節がとび出したことなど、なつかしく思い出されます。このような先生を失なつたことは学会としても一大損失でありましようが、我々としても痛恨おくあたわざるところであります。この世の縁は一期一会の縁だともいわれますが、今こうして幽冥境を異にしますとさみしさひとしおのものがあひ、思い出は走馬灯のようにつきる所がありません。しかし先生、先生の薫陶を受けた仁風会員はあるいは学究に励み、あるいは地域医療に献身し、はたまた医政方面で活躍するなどすばらしい発展をとげております。また教室は第2代須川教授の統率のもとにますます発展しつつあります。また先生がご家庭に残されたご令息、貢君は麻酔学の教授となられ、いまや本邦における麻酔医学界の最高権威としてご活躍になつておられます。

どうか先生このことを御照覧になつて安らかにおねむりください。そして今後とも吾々をよろしくお導きください。御冥福を心からお祈りいたします。

昭和55年6月27日



故 小 南 吉 男 先 生 略 歴

本 籍 京都市左京区田中関田町38番地
遺族現住所 津市栄町二丁目北
生 年 月 日 明治42年11月11日生まれ
大正14年 4 月 第 3 高等学校入学
昭和 3 年 3 月 第 3 高等学校卒業
3 年 4 月 京都帝国大学医学部入学
7 年 3 月 京都帝国大学医学部卒業
7 年 4 月 京都帝国大学医学部副手
9 年10月 京都帝国大学大学院入学 岡林秀一教授の下で産婦人科学を
専攻す
10年 2 月 木村廉教授の下で併せて微生物学、免疫学を研究す
12年 3 月 京都帝国大学大学院卒業
12年 4 月 京都市医員（京都市児童院勤務）
12年 7 月 医学博士の学位を授与さる
18年 4 月 京都帝国大学医学部講師（主任 三林隆吉教授）
18年12月 日本医療団岐阜県支部医務嘱託
19年 4 月 日本医療団岐阜産院院長
20年 9 月 三重県立医学専門学校講師
20年12月 三重県立医学専門学校教授
23年 3 月 三重県立医科大学教授
27年 4 月 三重県立大学医学部教授
38年11月 日本不妊学会会長
45年 7 月 日本新生児学会会頭
47年 5 月 三重大学医学部教授
50年 4 月 日本産科婦人科学会名誉会員
東海産科婦人科学会名誉会員
50年 4 月 停年退職
三重大学医学部名誉教授
50年10月 日本不妊学会名誉会員
56年 3 月 2 日 逝去，勲 3 等旭日中綬章を授与さる

弔 辞

第26回日本不妊学会総会会長 西 村 敏 雄

日本不妊学会を代表して故三重大学医学部名誉教授小南吉男先生の御霊前に追悼の辞を捧げます。

小南吉男先生は、昭和7年京都帝国大学医学部を御卒業、京都大学婦人科学産科学教室に入られ、昭和18年京都帝国大学医学部講師、昭和20年三重県立医学専門学校教授に御就任、以来三重県立大学、三重大学を経て昭和50年停年御退官に至るまでの約30年間、一貫して産科学婦人科学講座を主宰され、御退官後直ちに三重大学医学部名誉教授となりました。

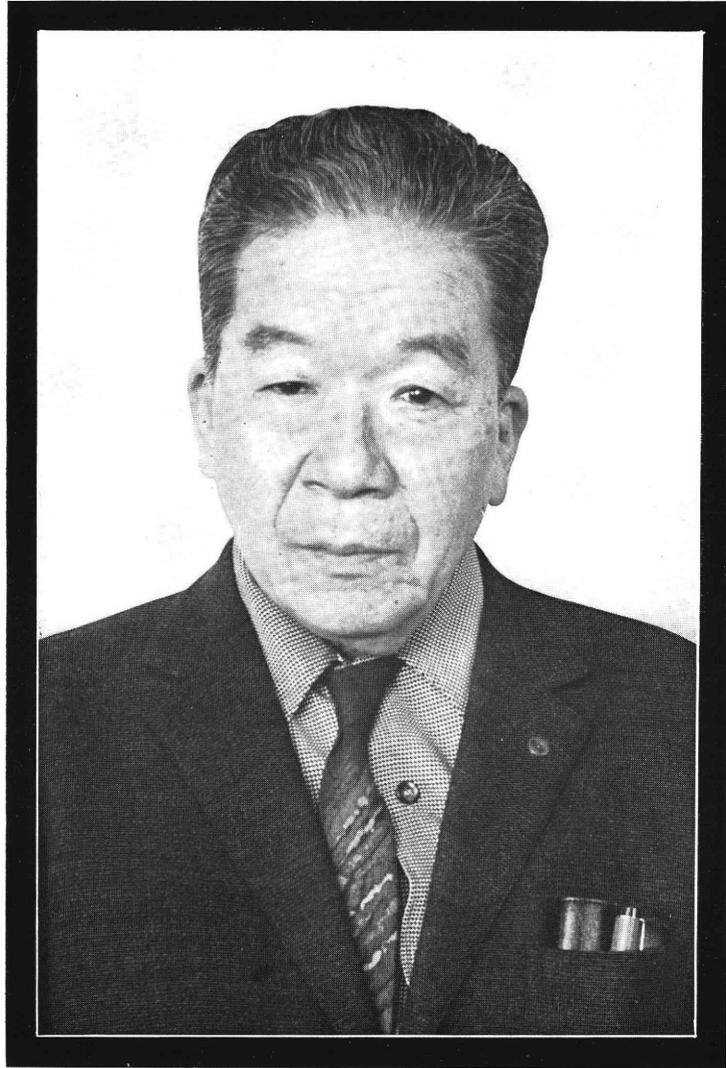
教授御在職中は、教室主任として教育、研究、診療に多大の努力を払われ、産科学婦人科学教室の発展、さらに三重大学医学部の発展に大いなる貢献をされました。さらに学会においても、日本産科婦人科学会理事、日本新生児学会会頭、日本不妊学会会長などの要職につかれ、それぞれの学会の運営と発展に多大な貢献をされました。

先生は、産科学、新生児学をはじめ産婦人科領域の広範囲にわたつてすぐれた学問的業績をあげられました。とくに新生児学については我国におけるこの領域の先駆者であることは周知のごとくであります。不妊症についても深い学問的御造詣と御熱意をもつておられました。日本不妊学会は昭和31年に設立され機関誌の創刊号が発刊されました。先生は当時初代評議員として設立に参加され、以来、本学会ならびに中部不妊研究会の充実と発展に積極的に御尽力されました。昭和38年11月、伊勢市において開催された第8回日本不妊学会総会の会長としてその重責を果され、本学会の運営と発展に多大の貢献をされました。御退官後は本学会名誉会員となられ、ひきつづき本学会の発展に努められました。このように、先生の本学会における御貢献は、今日の不妊症学の進歩にとつてはかり知れないものがございます。

今は亡き先生の御霊前に立ち、先生の数々の偉大な御業績を偲び、学会への多大なる御貢献を思うとき、追慕の情堪え難いものがあります。

ここに改めて会員一同先生の御功績を偲び今後の本学会の発展にさらに一層の努力を捧げることをお誓い申し上げ、先生の御冥福をお祈り申し上げます。

昭和56年3月8日



故 内 野 總 二 郎 先 生 略 歴

明治34年9月8日 出生
大正14年3月 長崎医科大学附属医学専門部卒業
14年4月 長崎医科大学助手
14年10月 長崎医科大学助手
15年11月 長崎医科大学産婦人科学教室医局長
昭和7年11月 学位授与（医学博士）
9年3月 長崎医科大学産科婦人科学教室退職
9年3月 佐賀市水ヶ江町開業
15年1月 日本婦人科学会評議員
22年12月 佐賀市医師会長（昭和24年3月まで）現在顧問
23年1月 佐賀県医師会長（昭和35年3月まで）現在顧問
23年11月 佐賀県母性保護医協会会長（昭和24年3月まで）
24年4月 日本母性保護医協会佐賀県支部長（昭和51年3月まで）
25年3月 日本産科婦人科学会評議員（50年3月まで）
25年6月 日本産科婦人科学会佐賀県地方部会長（51年3月まで）
29年5月 日本産科婦人科学会九州連合地方部会長（昭和30年7月まで）
31年4月 日本医師会理事（昭和32年3月まで）
31年10月 日本不妊学会評議員（昭和50年10月まで）
33年10月 日本不妊学会理事，同九州支部長（昭和34年10月まで）
33年 九州医師会医学会長
36年1月 日本医師会最高優功賞授与
38年3月 日本母性保護医協会理事（昭和53年3月まで）
39年5月 日本産科婦人科学会九州沖繩連合地方部会長（昭和40年5月まで）
40年10月 日本不妊学会理事（昭和41年11月まで）
46年5月 日本産科婦人科学会九州連合地方部会長（昭和47年7月まで）
46年11月 勲四等旭日小綬章授与
50年4月 日本産科婦人科学会監事（昭和56年3月まで）
50年10月 日本不妊学会名誉会員
51年4月 日本産科婦人科学会功労会員
54年3月 日本母性保護医協会名誉会員
56年4月12日 永眠

故 内野総二郎先生に捧ぐ

理事 森 一 郎

私どもの敬愛してやまない内野総二郎先生が御逝去されました。まことに悲しいかぎりです。

思えば、昭和31年福岡市で、日本不妊学会九州支部会の結成がありました折、内野先生は、終生御変りがなかつたあの熱弁で、不妊学会の意義と展望について説かれました。昭和31年頃といえば、優生保護法ができてまだ日も浅く、産婦人科では、論議は人工妊娠中絶に集中していた時代です。

このようなときに、しかも優生保護法推進の旗頭であるべき産婦人科開業の有力な先生が、不妊についてその重要性を述べられようとは、すくなくとも私にとりましては、まことに意外であり驚きでありました。これは、先生は長く日本医師会の役員をしておられたため、真の民族の優生とは何かと、かねてから考えておられ、また何時かはこれを問われる日が来るものと洞察されていたのではないかと、思われてなりません。わが国の人口の自然増が急減しつつある昨今、とくにこの感がしてなりません。

その後先生は、日本不妊学会の九州地区支部長、評議員、理事を歴任され、昭和50年には本学会の名誉会員に御推薦されました。

この間、本学会に対します先生の御貢献をふりかえつてみますと、まことに多彩であります。しかしながら私の最も印象に残っていますのは、開業の身であられたせいも、学問的なことは遠慮されてあまり触れられず、ただただ、学会の組織づくりと運営に非常な熱意をもって終始されたことです。

学会といえますのは、関連の学問の発展進歩が主目的であることはいまでもありません。が、その目的を達成するためには、その確固たる組織と運営の妙なくしてはできることではないように思われます。ところが、本学会は性格上構成の面で幅が広く、その名称も日本語的にはあいまいな点がないでもなく、また創立当時は、前に述べましたように、不妊への対応など考えられないような社会状況でした。したがって学会発足後も、会員数は遅々としてのびず、運営上の基盤であります会費の集まりかたも悪く、組織や運営上苦しい日々が長く続きましたことは、皆様よく御承知のことと思います。

この間先生は、役員会や総会の席上、いつもこの問題に触れられ、日本医師会、日本産科婦人科学会、日本母性保護医協会などでの役員の御経験を生かされ、有効適切な御助言をされました。部厚い、いままでの関係書類を手にもされ、組織と運営について理路整然と雄弁をふるわれました。大学に関係していますものは、とかく学問的なことのみにとらわれ、学会がどのような経過でここまできたのか、また将来どのように進むべきであるのか、組織と運営については、その場かぎりの考えになりがちなのですが、先生は、私どものこのような迂闊な点をよくみられ、実に細かく補つて下さいました。ときには大学関係者の肺腑をえぐるような御発言もありました。

しかし、先生の御話しは、決して口舌の徒の言ではなく、誠心誠意、本学会を思う心情にいつも溢れていましたので、私どもの肝に銘ずることのみでした。数年前御病気をされ、それからまた御元気になる折、奥様の御手助けで役員会に御出席されたことがありますが、その折もたしか組織と運営につきまして、ゆつくりゆつくりではありましたが、しつかりしたあの大きな御声で触れられたように憶えています。本当に、命あるかぎり、自分の責任と義務は果さなければならぬという先生の生きかたは、まさしく明治人の気骨と風格そのものようであつたように思われてなりません。それだけに、本学会としましても、先生の数々の御助言をよく生かし、今日の隆盛となつたのではないかと思つています。先生は、本学会の組織と運営に本当に欠くことのできない方でありました。

いま、本学会は、人類という種のリプロダクションの革命のときにあたつて、さらに飛躍発展しなければならない立場にたたされています。

したがいまして組織と運営はさらに難しいものになるのではないかと思います。このようなときに、時の流れとはいえ、先生のような、このような点で希有な人材を失いましたことは、学会のために残念というしかありません。

また先生は、御履歴にもありましたように、本学会のみならず、日本医師会、日本産科婦人科学会、日本母性保護協会、地元医師会、その他地域の広い領域で、数々の御貢献をされ、多くの榮譽のほか叙勲も受けておられますように、いろんな面で本当によく御活躍されています。とても凡俗のもののできることでなく、非凡というほか言葉がありません。私どもはまことに偉大な先輩を失いました。痛惜のきわみであります。

この弔文のあいまあいまにも、書類を片手にもたれ、熱弁をふるわれている先生の御姿が浮んできます。

心から御冥福を御祈りする次第で御座います。

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 26, No. 4, 1981)

Japanese Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

| | |
|---|--|
| Development and Clinical Application of a New Hoodlike Device in Salpingoplasty | <i>R. Okai</i> 1 |
| Diagnostic Significance of Hysterosalpingography by adding Lateral View..... | <i>N. Takano & K. Higaki</i> 11 |
| Studies on Hormonal Hypothalamo-Pituitary-Testicular Axis in Patients with Chronic Renal Failure | <i>K. I. Matsuura</i> 17 |
| Action Mechanisms of Gossypol on Rats as Male Contraceptive Agent: In Vivo Study | <i>H. Hoshiai, S. Uehara, F. Nagaike, K. Momono,</i> <i>R. Mori, M. Suzuki & Y. C. Lin</i> 35 |
| On Kallikrein Preparation (TKT 100) Effects on Semen in Relation with Male Sterility | <i>Y. Kai, H. Iguchi & R. Yamada</i> 40 |
| Effect of Methylcobalamin on Sperm Count and Sperm Motility in Oligospermic Cases | <i>M. Kimura, S. Mitsukawa, S. Matsuda,</i> <i>H. Ishikawa & S. Orikasa</i> 50 |
| Effects of the Intraventricular Injection of Catecholamines on Ovulation in the Rat.. | <i>K. Sato & M. Kimura</i> 56 |
| Oxytocin-like Material in Cephalic Vein Blood of Dogs During Ejaculation | <i>T. Watanabe</i> 61 |

卵管形成術における癒着防止フードの 開発と臨床応用

Development and Clinical Application of a New Hoodlike Device in Salpingoplasty

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
(指導: 飯塚理八教授)

岡 井 良 至
Ryoji OKAI

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

卵管形成術後に発生する卵管采、卵管周囲癒着の頻度は高率であり、それは術後成績を決定する重要な因子である。著者は家兎実験においてシリコンゴムによる癒着防止効果を検索する一方、新しく開発したシリコン製癒着防止フード (I.K. フードと命名) を30例の卵管形成術に応用し、以下の結論を得た。

- 1) 擦過、圧挫、電気凝固の人工的刺激を与えた家兎卵管はシリコンゴムを被覆することにより、周囲組織との癒着は防止可能である。
- 2) その癒着防止効果はシリコンゴムを4~7日間被覆することにより認められる。
- 3) 新しく開発した I.K. フードは、装着、固定、抜去が安全かつ容易である。
- 4) I.K. フード装着により、卵管形成術後の再癒着発生率を44.4%から30.0%に軽減できた。
- 5) 同様に術後卵管疎通率および妊娠率は、それぞれ63.5%から83.3%へ、19.4%から26.7%へ向上した。
- 6) したがって I.K. フードを卵管形成術に使用することは、術後卵管采、卵管周囲癒着防止に意義がある。
(*Jap. J. Fert. Ster.*, 26(4), 361-368, 1981)

緒 言

慶応義塾大学病院産婦人科不妊外来患者、9301例 (1971~1977年) の子宮卵管造影 (Hysterosalpingography = HSG と略) の診断によると、両側卵管通過障害を示す症例は22.2%である^{1,2)}。医療機関の特殊性によつて不妊因子の分布は若干差異を認めるとしても、それは内分泌因子とともに女性不妊の2大因子であることに違いはない。

卵管不妊に対する治療としては1930年代より卵管形成術が施行され、以後手術機械、マイクロサージェリーを含めた手術々式、術後管理は急速に発展した^{3,4,5)}。しかしながら卵管形成術後の妊娠率は依然として10~60%と報告者による差が著しく⁶⁾、卵管の機能保存の重要性を

示唆している。

卵管の機能保存に術後最も障害をもたらす因子は癒着の発生であり、その防止対策には癒着防止薬剤、術後早期通水、そして癒着防止装置 (Prosthetic device = プロテーゼと略) が使用されているが、使用成績の評価も低く^{6,10)}、有効な薬剤の投与方法もない。

プロテーゼとしては1953年 Mulligan^{7,8)} がフード式プロテーゼ (以下フードと略) を発表し、ついで Cognat⁹⁾ が改良型を、Roland¹⁰⁾ は spiral stent を開発したが、いずれのプロテーゼも装着期間が2~6カ月と長期で、一部は再開腹を要す難点があり問題を残していた。

そこで著者は家兎実験においてシリコンゴム (silicone rubber = シリコンと略) を卵管創部に被覆して隣接臓器との癒着防止効果を確認する一方、炎症の治癒機

転よりプロテアーゼの新しい抜去時期を選定した。さらに装着、固定、抜去を容易とした新しい形状のシリコン製癒着防止フード（以下 I.K. フード）を開発した。そして本フードを30例の卵管形成術に使用し、無使用例との比較検討の結果、その有効性と安全性を認めたので報告する。

研究対象および方法

1. 動物実験

37匹の家兎卵管（日本白色種ウサギ雌、体重3.0kg）を使用し、シリコンによる癒着防止効果の検索および I.K. フード抜去時期を決定する目的で、以下の実験を施行した。なお麻酔は塩酸ケタミン150~250mg 筋注またはペントバルビタール0.5~1.5ml 静注法を行ない、術後管理としてセファロリジン1g/日筋注3日間施行した。

① シリコンの癒着防止効果の検索

10匹の家兎両側卵管を手指にて数秒間、僅かに出血する程度に擦過または圧挫し、止血しない場合は電気凝固にて止血した。そして一側卵管は1.5×2.0cm のシリコン小片にて被覆し、他側卵管はそのまま放置して、経日的に肉眼的癒着状態および Hematoxylin-Eosin 染色（以下 H.E. 染色）にて治癒過程を観察した。

② I.K. フード抜去時期の選定

つぎに27匹の家兎卵管を使用して、上記と同様の人工的刺激を加えた後、シリコン小片による被覆期間を1日、2日、3日、4日、5日、7日、1カ月としてシリコン小片を除去し、数日後再開腹にて肉眼的癒着状態を観察した。

2. ヒト卵管形成術への応用

① 対象

不妊を主訴として慶応義塾大学病院産婦人科を受診し、HSGにて両側卵管通過障害を認めた症例のうち、1978年9月1日~1980年6月30日の期間に、著者の開発した I.K. フードを使用して卵管形成術を施行した30例である。なお症例の選択にあたっては、(i) 不妊期間1年未満、(ii) 年齢満40歳以上、(iii) 2回以上の開腹手術既歴、(iv) 排卵障害または男性不妊因子を認める症例、(v) 月経血培養、子宮内視鏡検査にて性器結核を認める症例はそれぞれ手術適応から除外した。

30例の卵管通過障害の内訳は、卵管采部癒着 (Perifimbrial adhesion=PFA と略) 9例、卵管溜水腫 (Hydrosalpinx=HYD と略) 16例、卵管内腔癒着 (Intra tubal adhesion=ITA と略) 5例で、それぞれの手術々式とともに表1に示す。

コントロールは1974年1月1日~1979年12月31日の期

表1 卵管形成術と I.K. フード使用症例の内訳

| (1) 卵管通過障害と卵管形成術 | | | |
|--------------------------------------|--------|--------|----|
| 卵管采部癒着 (Perifimbrial adhesion=PFA)…… | | | |
| ……卵管采癒着剝離術 (Fimbriolysis) | | | |
| 卵管溜水腫 (Hydrosalpinx=HYD)…… | | | |
| ……卵管開口術 (Salpingostomy) | | | |
| 卵管内腔癒着 (Intra tubal adhesion=ITA)…… | | | |
| ……卵管端々吻合術 (End-to-end anastomosis) | | | |
| (2) I.K. フード使用30例の内訳 | | | |
| | 片側使用症例 | 両側使用症例 | 計 |
| 卵管采癒着剝離術 | 7 | 2 | 9 |
| 卵管開口術 | 11 | 5 | 16 |
| 卵管端々吻合術 | 4 | 1 | 5 |
| | 22 | 8 | 30 |

間にフード無使用で卵管形成術を施行した115例より選択した。

② 方法

卵管形成術終了後、卵管通過障害が両側同程度であった症例には I.K. フードを片側のみに、障害程度が異なる症例には両側 I.K. フードを使用した。片側に使用した理由は、同一症例において I.K. フードの癒着防止効果を検索するためである。術後4~7日に I.K. フードを腹壁より牽引抜去し、以下の検討を加えた。

なお卵管形成術は原則として月経終了直後に施行し、術後管理として抗生物質以外の薬剤は使用しなかつた。卵管采癒着剝離術（以下剝離術）には従来通り肉眼的手術を、卵管開口術（以下開口術）では16例中10例に、卵管端々吻合術（以下吻合術）では5例全例にマイクロサージェリーを応用した^{11,12)}。

(i) 再癒着発生率

I.K. フードの癒着防止効果を検索する目的で、術後3~18カ月にHSGを施行した。再癒着は24時間後の撮影フィルム (follow-up film) にて、造影剤注入直後の撮影フィルム (momental film) の卵管采に一致して硬い拡散不良の陰影を認めるもの、すなわち PFA の有無にて判定し、I.K. フード使用症例の PFA 発生率をコントロールと比較検討した。

(ii) 術後卵管疎通率および妊娠率

卵管疎通性の検索には、術後4~14日目に全例通気検査を施行し、術後卵管疎通率および妊娠率を、I.K. フード使用症例とコントロールにおいて術式別に比較検討した。

(iii) 安全性および副作用

I.K. フードの装着および固定における問題点、抜去

I.K.フードの特徴

- [1] 組材：組織反応の少ない Silicone を使用。
- [2] 形状：大，小二種類を作製し，抜去時の抵抗を最少にするため，円錐形とした。
- [3] 装着：下端にスリットを入れ，装着を容易ならしめた。
- [4] 固定：スリット部及び上端にメッシュを加え，固定部を補強した。
- [5] 抜去：フード先端に導入糸を内包したシリコンチューブを連結し，腹壁からの抜去を容易とした。
又，導入糸はスプリントとして使用出来，チューブよりの薬剤の注入も可能である。

I.K.フード装着模式図

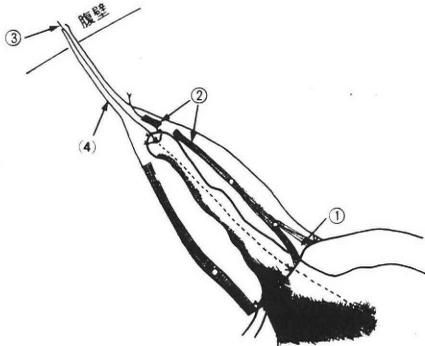


図1 I.K. フードの特徴および装着模式図

時の安全性，装着期間中の発熱，疼痛等の副作用につき検討した。

I.K. フードの開発とその使用法

著者は装着，固定，抜去を安全かつ容易とする目的で，従来 of フードに改良を加え，種々の特徴を備えた新しい形状のフードを開発した。なお本フードを I.K. (Iizuka, Kawakami) フードと命名した。

1. I.K. フードの特徴 (図1, 写真1 参照)

① 組材：生体組織反応の少ないシリコンを組材とした。

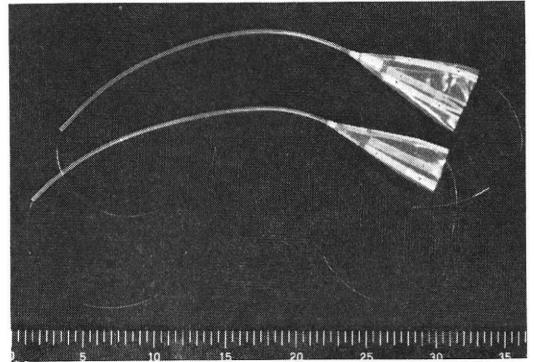
② 種類：大小2種類の I.K. フードを作製し，症例により使い分けできる様にした。フード下端の内径は大小それぞれ 30mm, 25mm, フードの長径は 90mm, 80 mm, シリコンの厚さは 0.2mm である。

③ 形状：

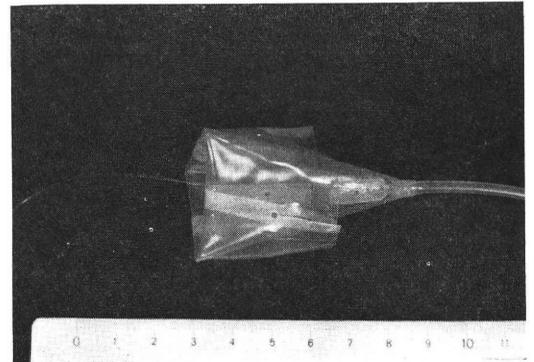
(i) フードの形状は卵管采の構造，抜去時の抵抗を考慮し，つり鐘型に近い円錐形とした。

(ii) フード本体に対称的に3カ所で幅 4 mm のメッシュ加工を加えてフードを補強した。

(iii) メッシュ加工部にフード下端より 18mm までスリットを入れ，上方2カ所で小孔を作り，装着，固定



a



b

写真1 a : 大小2種類の I.K. フード
b : フード本体の拡大写真

を容易とした。

(iv) フード上端にシリコンチューブを連結させ，チューブを牽引することにより，再開腹を必要とせず腹壁よりフードを抜去できる。

(v) チューブは空洞で中にナイロン導入糸を包含している。ナイロン糸は splint としても使用でき，チューブより薬剤の注入も可能である。

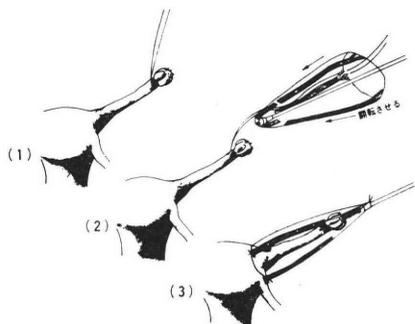
2. I.K. フードの使用法 (図2, 写真2, 3, 4, 参照)

① 卵管形成術終了後，再度止血を確認し，凝血，異物を完全に除去する。術中は I.K. フードを生理食塩水に浸透させておく。

② 7-0~8-0 ナイロン糸を卵管漿膜に縫合し (図2-(1))，I.K. フード上端の小孔にナイロン糸を通した後，フードを翻転させて卵管を被覆する (図2-(2)，写真2)。

③ 卵管漿膜に縫合したナイロン糸をチューブに結紮固定し，卵管が I.K. フードにより脱出するのを防止する。

④ メッシュ加工部下端において7-0~8-0ナイロン糸



(1) : ナイロン糸を卵管漿膜に縫合する。
 (2) : フード上端の小孔にナイロン糸を通し、フードを回転させる。
 (3) : 卵管漿膜に縫合したナイロン糸をチューブの上で結紮し卵管の滑脱を防ぐ。
 メッシュ部 3ヶ所にてフードを円靭帯、広間膜にナイロン糸にて固定する。

図2 I.K. フードの使用法

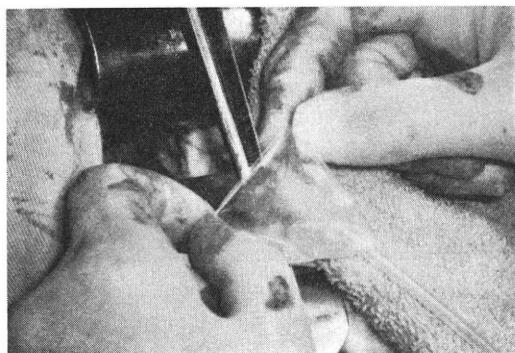


写真2 I.K. フードを卵管に装着しているところ

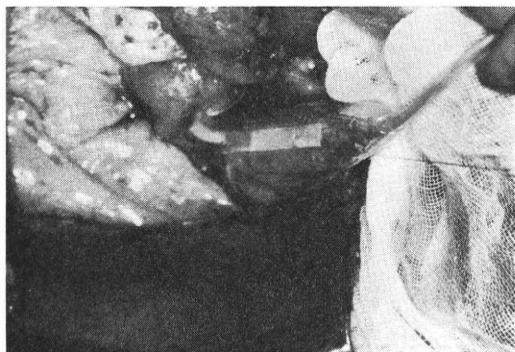


写真3 I.K. フードの装着が終了したところ

にて広間膜、円靭帯に3カ所で I.K. フードを固定する(図2-(3), 写真3)。

⑤ 剝離術、開口術においてはスリットを延長する必要はないが、卵管角に近い部位での吻合術では必要に応じスリットを延長する。

⑥ I.K. フード装着後、チューブより生理食塩水を注入洗滌し、経腹膜的に皮フに固定する。

⑦ 術後4~7日目にチューブを牽引し、I.K. フー

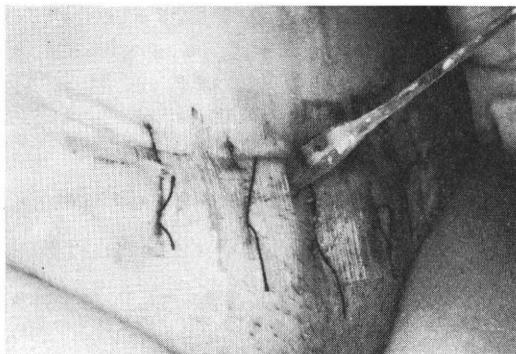


写真4 I.K. フードを腹壁より抜去しているチューブを牽引することにより容易に抜去できる

ドを腹壁より抜去する(写真4)。

3. I.K. フードの消毒法

① フード本体: エチレンオキシドガス (EOG) 滅菌, またはオートクレーブ滅菌 121°C 30分, または高速オートクレーブ滅菌 132°C 10分。

② ナイロン導入糸: EOG 滅菌

研究成績

1. 動物実験(表2)

① シリコンの癒着防止効果

表2(1)に示すごとく、術後1~7日目の開腹所見にて、シリコン小片無使用側卵管は、10例全例に隣接臓器との癒着が認められた一方、シリコン小片にて被覆した側の卵管は10例中6例において、隣接臓器との癒着は認めなかった。(写真5, 6)。

表2 動物実験結果(家兔37匹)

(1) シリコンの癒着防止効果(癒着を認めなかった症例数/症例数)

| | シリコン小片にて被覆 | シリコン小片無使用 |
|-------|-------------|-----------|
| 術後1日目 | 1/ 2 | 0/ 2 |
| 3日目 | 2/ 3 | 0/ 3 |
| 4日目 | 2/ 3 | 0/ 3 |
| 7日目 | 1/ 2 | 0/ 2 |
| 有効率 | 6/10(60.0%) | 0/10 |

(2) 被覆期間による癒着防止効果(癒着を認めなかった症例数/症例数)

| | | |
|-------|------|-------|
| 3日間以内 | 0/ 8 | 0 % |
| 4日間 | 1/ 4 | 25 % |
| 5日間 | 1/ 3 | 33.3% |
| 7日間 | 3/ 5 | 60 % |
| 10日間 | 2/ 4 | 50 % |
| 1カ月間 | 1/ 3 | 33.3% |

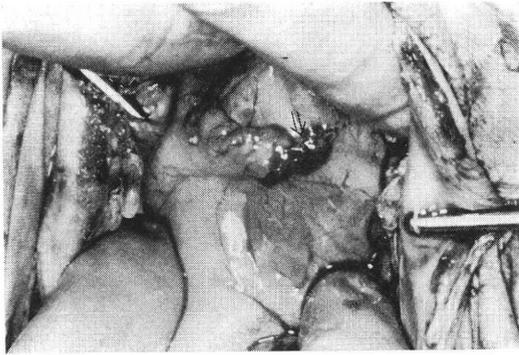


写真5 シリコン小片無使用の家兎卵管 (術後3日目)
⇒ 卵管は後腹膜と癒着している

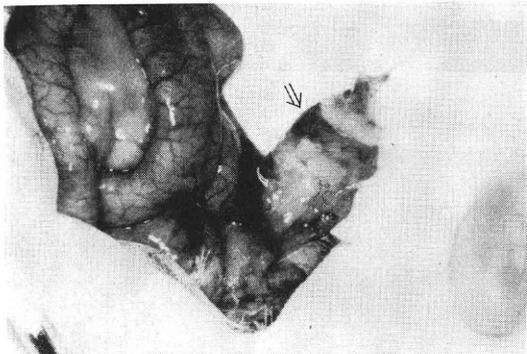


写真6 シリコン小片にて被覆した家兎卵管 (術後3日目)
⇒ 卵管は周囲組織と癒着していない

シリコン小片にて被覆したにもかかわらず癒着を認めた4例は、そのうち2例がシリコン小片を固定したナイロン糸との縫合部において後腹膜と、他の2例はシリコン小片の隙間に卵管間膜が進入し、それぞれ癒着していた。

つぎにシリコン小片にて被覆した卵管を、経目的に組織学的検索をした結果、刺激により生じた創傷の治癒過程を追跡しえた。術後1日目では好中球を主体とする細胞浸潤と、組織の浮腫、うっ血が認められた。4日目になると一部ではまだ好中球の浸出を認めるが、線維芽細胞の増生および中皮の腫大、増生を認め、さらに一部では出血の器質化がはじまっている(写真7)。7日目には炎症性細胞浸潤はおさまり、線維芽細胞、新生血管の増生により生じた肉芽組織がわずかとはいえずに収縮しやや硬くなっている(写真8)。

② I.K. フード抜去時期の選定

家兎実験②の結果を表2(2)に示す。シリコン小片による被覆期間が3日間以内の症例では、シリコン小片を除去すると数日後の開腹所見にて全例隣接臓器との癒着

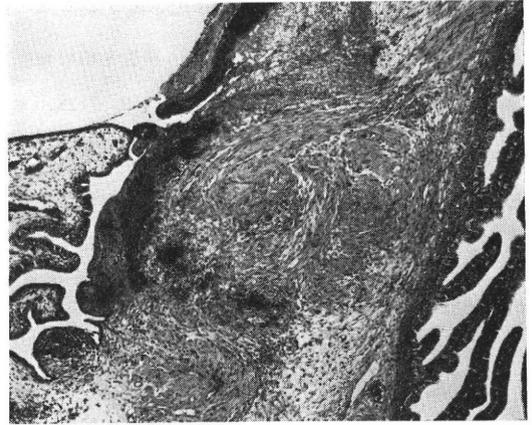


写真7 術後4日目の家兎卵管 (H.E. 染色60×)
線維芽細胞の増生、中皮の腫大、増生を認め、出血の基質化がはじまる

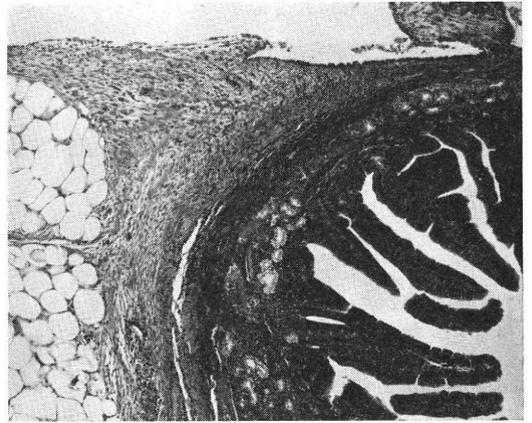


写真8 術後7日目の家兎卵管 (H.E. 染色60×)
炎症性細胞浸潤はおさまり、肉芽は収縮を始め、創傷治癒に近づいている

を認めた。4日間シリコン小片にて被覆した家兎卵管は4例中1例はシリコン小片を除去しても癒着は発生しなかった。同様に5日間、7日間、10日間、1カ月間被覆した症例では、それぞれ3例中1例、5例中3例、4例中2例、3例中1例に癒着を認めていない。

家兎実験①②の結果より、I.K. フードの抜去時期を術後4~7日目と選定した。

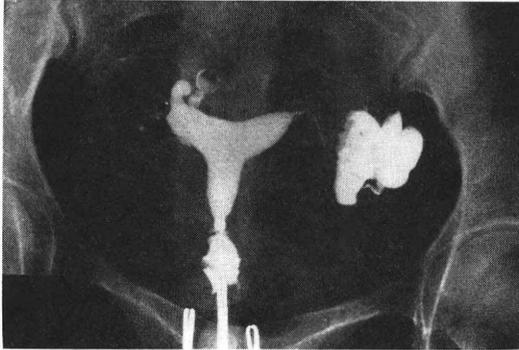
2. I.K. フードの使用成績

① 再癒着発生率(表3)

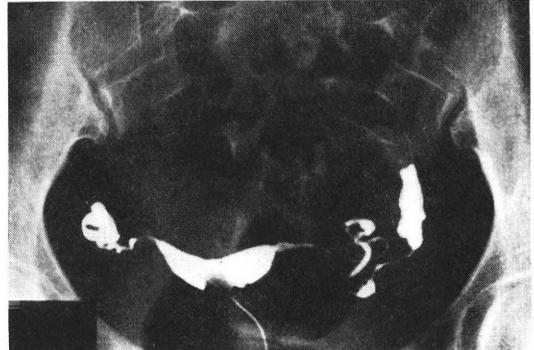
卵管形成術後 HSG を施行しえた症例は、I.K. フード使用30例中16例であるが、両側 I.K. フード使用例を2例と計算、すなわち卵管数に換算すると、剥離術7例、開口術13例となる。一方 I.K. フード無使用例で

表 3 PFA の発生率 (PFA 発症症例/HSG 施行症例)

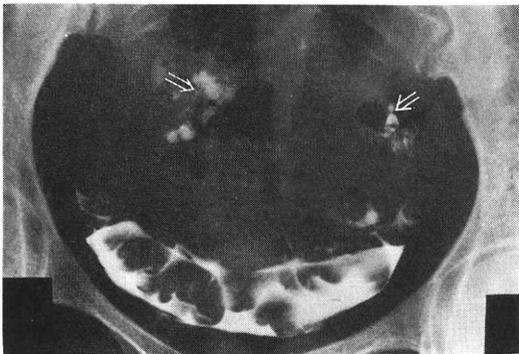
| | 卵管采癒着剝離術 | 卵管開口術 | 計 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|
| I.K. フード使用症例 | 2/7(28.6%) | 4/13(30.8%) | 6/20(30.0%) |
| I.K. フード無使用症例 | 13/28(46.4%) | 15/35(42.9%) | 28/63(44.4%) |



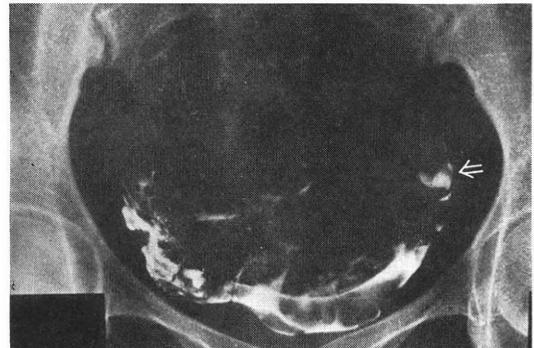
a



a



b



b

写真9 両側 PFA の術前 HSG

a : momental film

b : 24時間後の follow-up film

⇒は卵管采に一致した拡散不良の造影剤で PFA を示す

写真10 同症例の両側剝離術施行後3ヵ月目の HSG

右側に I.K. フードを使用した左側は無使用とした。右側には PFA は認められないが、左側には PFA の再発が認められる (⇒)

は、コントロール115例中53例と、I.K. フード片側使用症例の無使用側10例計63例である。

結果は表3に示すごとく、PFA の発生率は I.K. フード使用20例中6例 (30.0%)、無使用63例中28例 (44.4%) であり、I.K. フードにより再癒着発生頻度を軽減できた。

また I.K. フード片側使用10例についてみると、I.K. フード使用側のみ PFA を認めた症例はなく、無使用側のみ PFA を認めたもの3例、両側 PFA を認めたもの2例で、他の5例は両側 PFA を認めていない (写真9, 10)。

② 術後卵管疎通率および妊娠率 (表4, 5)

通気検査による術後卵管疎通率の結果を表4に示す。全体では I.K. フード使用30例中25例 (83.3%) に通過性を認め、コントロールの115例中73例 (63.5%) に比較し、術後卵管疎通率は向上している。また術式別疎通率も I.K. フード使用例では、剝離術9例中8例 (88.8%)、開口術16例中14例 (87.5%)、吻合術5例中3例 (60.0%) であり、それぞれコントロールの69.8%、63.6%、47.1%と比較すると向上している。

妊娠率の結果は表5に示す。1981年3月31日現在、I.K. フード使用30例中8例が妊娠に至り、そのうち満期産3例、自然流産1例、子宮外妊娠1例、現在妊娠継続中3例で妊娠率は26.7%である。追跡調査期間が I.

表 4 術後卵管疎通率 (通過症例数/症例数)

| | 卵管采癒着剝離術 | 卵管開口術 | 卵管端々吻合術 | 計 |
|---------------|--------------|--------------|-------------|---------------|
| I.K. フード使用症例 | 8/9(88.9%) | 14/16(87.5%) | 3/5(60.0%) | 25/30(83.3%) |
| I.K. フード無使用症例 | 30/43(69.8%) | 35/55(63.6%) | 8/17(47.1%) | 73/115(63.5%) |

表 5 術後妊娠率 (妊娠例数/手術例数)

| | 卵管采癒着剝離術 | 卵管開口術 | 卵管端々吻合術 | 計 |
|---|--------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| I.K. フード使用症例 1978.9.1~1980.6.30 追跡調査期間 9カ月~2年6カ月 | 3/9(33.3%) | 4/16(25.0%) (外妊1例) | 1/5(20.0%) | 8/30(26.7%) |
| I.K. フード無使用症例 1974.1.1~1978.12.31 追跡調査期間 2年以上 | 10/43(23.3%) | 7/45(15.6%) (外妊2例) | 3/15(20.0%) (外妊1例) | 20/103(19.4%) |

K. フード使用例では9カ月~2年6カ月と短かく、コントロールは115例中追跡調査期間2年以上の症例103例を選択したため、正確な妊娠率の比較はできないが、全体としてコントロールの19.4%を上まわっている。

③ 安全性および副作用

I.K. フードの装着は、つり鐘型の形状およびスリットにより、Cognat フードに比較して容易であり、血管のない卵管漿膜、広間膜、円靭帯に7-0~8-0のナイロン糸にて固定すれば出血もなく、装着に要する時間も数分である。また抜去に際し、牽引中に破損した症例、強い抵抗のため抜去不能であった症例は皆無で、全例軽度の抵抗のみで容易に腹壁より抜去できた。

I.K. フード装着期間中は、チューブを通して少量の滲出液を認めたが、フード抜去翌日には消失していた。また高熱の持続、強度の異物感および疼痛を訴えた症例、歩行、術後回復に支障をきたした症例も皆無であった。

考 察

卵管形成術後に発生する再癒着は、術後成績に影響を及ぼし、それは術後卵管疎通率と妊娠率間の大きな差、高率に発生する子宮外妊娠からも、単に疎通性を回復しても、術後卵管采部の再癒着は卵の採取、卵管周囲癒着は受精卵の輸送等の卵管機能を低下させることは明らかである。

術後再癒着を防止する種々の方法の中から、著者はプロテーゼを選択し、動物実験からヒト卵管形成術へ応用した。以下1. シリコンの癒着防止効果。2. ヒト卵管形成術への応用。3. 術後成績について考察する。

1. シリコンの癒着防止効果 (表2参照)

表2の結果が示すごとく、シリコンによる癒着防止効果は60%に認められた。しかも家兎卵管に与えた人工的的刺激は、ヒト卵管形成術中に最も起こりうる、擦過、圧挫、電気凝固であり、卵管組織の繊細な取り扱いの重要性を示すと同時に、いかに手術操作を繊細に施行しても、術後癒着の発生する可能性を示唆している。

シリコン小片の被覆にても100%癒着を防止できなかったが、凝血、異物を完全に除去し、組織を乾燥させず、フード装着を慎重に施行すれば卵管形成術において60%以上の癒着防止効果を期待しうると考える。

しかしシリコンがいかに組織反応が少ないとはいえ、シリコンを長期間腹腔内に留置すれば、生体に異物として新たな炎症反応、浸出液の増加、さらには治癒過程の遅延を若起する可能性はある。Mulligan フード抜去時に赤く充血した卵管采を認めるという報告¹³⁾、および著者がシリコン小片を2カ月間家兎腹膜に縫合し、H.E.染色にて亜急性炎症の持続を認めた結果からも、シリコンの留置はできるだけ短期間が望ましい。

矢野¹⁴⁾は家兎、ラットの試験で人工的欠損腹膜は7日間で再生修復されると報告し、di-Zerega の報告¹⁵⁾では赤毛ザルの卵管損傷は5日間で卵管上皮の再生を認めている。著者の家兎実験でも術後4日目には卵管組織の炎症は再生修復が始まり、7日目には肉芽は収縮し創傷の治癒に近づいていること、またシリコン小片の被覆期間が3日以内では癒着が発生し、10日以上でも癒着防止効果に差がないことから、I.K. フードをヒト卵管形成術に使用する場合は4~7日間の装着期間が適当と考える。

2. ヒト卵管形成術への応用

卵管形成術に癒着防止目的でフードを最初に使用した

のは Mulligan であった。Mulligan は症例を HYD に限定し、1949年～1954年の期間にポリエチレン製フードを21例に使用、1955年以後組材をシリコンに改めて45例に使用し、術後成績はそれぞれ疎通率64%、87%、妊娠率14%、36%と報告した⁹⁾。しかし Mulligan フードの最大の欠点は抜去に際し再開腹を必要とすることであり、Cognat⁹⁾は再開腹を必要としない改良型を発表し、Comnios¹⁰⁾の使用成績では HYD 15例中5例(33.3%)の妊娠率であった。現在でも Mulligan フードを使用している Garcia¹⁷⁾は、再開腹時に腹腔内の状態を検索できる利点を報告しているが、著者らは再開腹によつて患者に与える精神的、肉体的苦痛を考慮して Mulligan フードは現在使用していない。また Cognat フードは装着に難点があり現在我が国には輸入されていない。

フード以外のプロテーゼでは Roland^{10,18)}がテフロン製 spiral stent を作製し、135例の HYD、PFA に使用して疎通率96%、妊娠率35%の成績を報告した。

にもかかわらず Pfeffer の調査¹⁹⁾によると、米国で現在卵管形成術にプロテーゼを使用しているものは13.4%と非常に少ない。理由として①プロテーゼの装着期間が Comnios の12日間を除いては2～6カ月と非常に長いこと、②卵管内腔にプロテーゼを留置することによる cilia 損傷の危険性、③術後早期通水ができないことが考えられる。

しかし著者が開発した I.K. フードは、卵管采のみでなく卵管漿膜表面をも被覆する目的で形状に特徴を有し、チューブに包含された導入糸は自由に抜去できるため cilia の損傷の危惧はない。また術後4～7日目に I.K. フードを抜去することにより術後早期通水も可能である。装着、固定はスリット、メッシュにより容易となり、装着中の副作用もなく、抜去も安全に施行できたことにより、I.K. フードは临床上十分使用可能である。

Mulligan フードに代表されるプロテーゼは従来ほとんどの症例において HYD に限定使用されていたが、術後癒着はあらゆる手術操作後に発生する可能性があり、著者は HYD に限定せず、PFA、卵管周囲癒着を伴う ITA にも使用すべきであると考えた。そして I. K. フードの装着期間は漿膜の欠損を伴う症例は7日間、卵管采部の癒着程度により装着期間を短縮する。

一方癒着防止薬剤についてみると、最も使用頻度の高いグルココルチコイドは、動物実験で癒着防止効果を認めなかつたとする Seitz²⁰⁾の報告があるが、臨床応用では効果的とする報告が多い。Swollin²¹⁾はハイドロコーチゾンの大量腹腔内注入法を、Gomel²²⁾は腹腔内注入とデキサメサゾンの全身投与を、また Horne²³⁾はデキサメサゾンとプロメタジンの併用を推奨している。グル

コルチコイド以外の薬剤では、デキストラン70の腹腔内投与による癒着防止効果の報告^{15,24)}、抗凝固剤、エストロゲン等が使用されているが、いずれの薬剤もその使用方法、量、副作用の点から問題を残している。

また術後通水は、1971年 Grant²⁵⁾がその臨床効果を報告して以来、現在では開口術後一般に施行されるようになった。Grant は217例の開口術後に通水を施行し、妊娠率を16%から41%へ向上させると同時に、術後通水は1週間以内が有効であると報告している。

著者らは現在のところ、癒着防止薬剤の使用、術後早期通水は副作用を考慮して、全例ルーチンには施行していない⁴⁾。しかし、今後の問題として、I.K. フードのチューブより薬剤の注入、および I.K. フード抜去後早期に注入圧調節可能な通水施行を検討したい。

3. 術後成績

卵管形成術後の疎通率、妊娠率の報告は多く、成績も報告者により著しい差異を認める。卵管結紮後の吻合術においては、マイクロサージェリー導入後、著しい成績の向上がみられ、Gomel²⁶⁾や Winston²⁷⁾は90%以上の疎通率、50%以上の妊娠率を報告している。一方、剝離術、開口術においては、疎通率は90%以上の報告が多いが、妊娠率は依然として10%～60%⁶⁾である。診断基準、適応の選択によつても術後成績は大きく左右され、一概に術式の比較、術後成績の評価はできないであろう。

① 再癒着発生率(表3)

卵管形成術後の再癒着発生率に関する報告はなく、その検索方法としては、通気検査、HSG、腹腔鏡検査が考えられる。通気検査は卵管の疎通性は確認できるが、左右別の診断および癒着の程度までは判定できず、腹腔鏡検査は直接肉眼で確かめられる利点を有するが、患者への侵襲、説得を考慮すると実際に施行できる症例は少ない。そこで著者は通気検査にて疎通性を認めた症例に HSG を施行し再癒着の発生を検索した。剝離術および開口術においては PFA が、吻合術においては卵管周囲癒着(Peri tubal adhesion=PTA と略)がそれぞれ癒着の判定基準となるが、吻合術後に HSG を施行しえた症例はなかつた。

結果(表3)に示すごとく、I.K. フード使用症例では PFA の発生率は30.0%で、コントロールの44.4%を軽減できた。特に I.K. フード片側使用10例の結果は、他の条件が同一であることを考慮すると、I.K. フードにより再癒着を防止できたことは明らかである。

しかし I.K. フードを使用しても30.0%の再癒着が発生し、卵管の疎通性を認めない症例を加算すると、実際の再癒着発生率はさらに高率と推測され、その防止対策には今後も新たな努力、工夫が必要であると痛感する。

② 疎通率および妊娠率 (表 4, 5)

表 4, 5 に示すごとく全体の疎通率, 妊娠率は, I.K. フード使用症例ではコントロールを上まわっている。

術式別にみると剝離術において術式はコントロールと差はなく, I.K. フードの装着により卵管采と周囲組織との再癒着を防止できた結果として, 疎通率は 69.8% から 88.9% へ妊娠率は 23.3% から 33.3% へ向上したと考えられる。したがって従来 PFA にはほとんどプロテアゼは使用されなかつたが, I.K. フードは PFA にも有効であることが判明した。

開口術後に発生する再癒着は (i) 卵管采と周囲組織, (ii) 卵管采部内腔の癒着の 2 通りが考えられる。著者らは現在のところ cilia の損傷を考慮し, splint を卵管腔内には留置しない方針であり^{6,12,28,29)}, I.K. フードに包含されたナイロン導入糸は装着後直ちに抜去している。すなわち (i) の卵管采と周囲組織との再癒着を防止することにより, 疎通率は 63.5% から 87.5% へ, 妊娠率は 15.6% から 25.0% へそれぞれ向上した。I.K. フードを使用して開口術を施行した 16 例中 10 例にマイクロサージェリーを応用しており, 術式の工夫も成績が向上した原因の 1 つと考えられる。しかしコントロールでも 55 例中 25 例にマイクロサージェリーを応用し, 25 例に限定した疎通率は 76.0%, 妊娠率は 25.0% であり, 開口術においても I.K. フードは有効である。

吻合術に I.K. フードを装着する目的は, 卵管漿膜欠損部の癒着により起る卵管の受精卵輸送機能の低下を防止することである。したがって剝離術, 開口術とは異なり, I.K. フードを装着しても疎通率には影響なく, 妊娠率の向上が I.K. フードの有効性を示す。吻合術後の妊娠率には差を認めないが, I.K. フード使用症例は 5 例と少なく, HSG にて PTA を検索できた症例もなく, また追跡調査期間がコントロールに比較して短期間であるため, 吻合術における I.K. フードの評価は今後の成績を待たねばならない。しかし PTA の発生が想定される吻合術に I.K. フードを使用し, 受精卵の輸送機能の低下を防止すれば, 妊娠率, 特に子宮内妊娠率を向上できると考える。

以上シリコンによる癒着防止効果および I.K. フードの臨床応用につき報告した。

卵管形成術の基本はあくまで卵管組織の庇護, 完全な止血, 凝血の除去であり, プロテアゼ, 癒着防止薬剤は補助的手段にすぎない。しかしマイクロサージェリーの応用をはじめ, いかに卵管組織を繊細に取り扱つても術後癒着は発生する。著者が開発した I.K. フードはその発生を軽減し, 結果として術後成績を向上させるものと確信する。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 御懇意なる御指導, 御校閲を賜った恩師飯塚理八教授に深甚なる謝意を表します。また終始御指導頂いた河上征治講師, 森定優医長に感謝の意を表します。また御指導, 御助言を頂いた病理学教室影山圭三教授, 同花岡和明助手に衷心より感謝致します。さらに I.K. フードの開発に御協力頂いた富士システムズ K.K. に感謝します。

本研究の一部は昭和 55 年度慶応医師会医学研究助成金, 昭和 55 年度日本母性保護医協会おぎや一献金研究費によつたことを付記します。

(なお本論文の要旨は第 25 回日本不妊学会総会にて発表した)。

文 献

- 1) 飯塚理八, 河上征治, 岡井良至: 不妊における子宮卵管像, 産と婦, 48: 808, 1981.
- 2) 河上征治: 卵管形成術, 産婦世界, 31: 567, 1979.
- 3) 飯塚理八, 河上征治, 真木 健: 卵管のマイクロサージェリー, 現代産婦人科学大系, 1978-A, 263, 中山書店, 1978.
- 4) 飯塚理八, 河上征治, 岡井良至: 卵管不妊に対する手術のコツ, 産婦治療, 37: 548, 1978.
- 5) 河上征治: 卵管形成術について, 産と婦, 46: 37, 1979.
- 6) 藤井明和: 産婦人科におけるマイクロサージェリー, p. 145, 東海大学出版会, 1979.
- 7) Mulligan, W. J., Rock, J. and Easterday, C. L.: Use of polyethylene in tuboplasty, Fertil. Steril. 4: 428, 1953.
- 8) Mulligan, W. J.: Results of salpingostomy. Int. J. Fertil. 11: 424, 1966.
- 9) Cognat, M.: Présentation d'une prothèse-drain destinée à la chirurgie tubulaire pour stérilité. Bull. Fed. Soc. Gynecol. Obstet. Fr. 23: 4, 1971.
- 10) Roland, M.: Spiral teflon stent for tuboplasty involving fimbria. Obstet. Gynec. 36: 359, 1970.
- 11) 河上征治, 森定 優, 真木 健, 岡井良至, 鈴木俊夫: マイクロサージェリーによる卵管形成術の基礎, 産婦世界, 31: 1071, 1979.
- 12) 真木 健: 卵管形成術に対する microsurgery の応用—その基礎と応用—, 日本不妊会誌, 26: 187, 1981.
- 13) Kistner, R. W. and Patton, G. W.: Atlas of Infertility surgery: p. 95, Little, Brown and Company, 1975.
- 14) 矢野博道, 他: 腸管漿膜の修復と癒着, medical postgraduates, 14: 100, 1976.
- 15) di Zerega, G. S., Hodgen, G. D.: Preve-

- ntion of post-operative tubal adhesions: Comparative study of commonly used agents. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136: 173, 1980.
- 16) Connions, A. C.: Salpingostomy: Results of two different methods of treatment. *Fertil. Steril.* 28: 1211, 1977.
- 17) Garcia, C. R., Mastroianni, L. J.: Microsurgery for treatment of adnexal disease. *Fertil. Steril.* 34: 413, 1980.
- 18) Roland, M., Leisten, D.: Advances in tuboplasty. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 56: 419, 1977.
- 19) Pfeffer, W. H.: Adjuvants in tubal surgery. *Fertil. Steril.* 33: 245, 1980.
- 20) Seitz, H. M. J., Schenker, J. G., Epstein, S., Garcia, C. R.: Postoperative intraperitoneal adhesions: a double-blind assessment of their prevention in the monkey. *Fertil. Steril.* 24: 935, 1973.
- 21) Swolin, K.: Electromicrosurgery and salpingostomy, long-term results, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 418, 1975.
- 22) Gomel, V.: Salpingostomy by microsurgery. *Fertil. Steril.* 29: 380, 1978.
- 23) Horne, H. W., Glyman, M., Debrovner, C., Griggs, G., Kistner, R., Kosasa, T., Stevenson, C. S., Taymore, M.: The prevention of postoperative pelvic adhesions following conservative operative treatment for human infertility. *Int. J. Fertil.* 18: 109, 1973.
- 24) Utian, W. H., Goldfarb, J. M., Starks, G. C.: Role of dextran in micro-tubal surgery. *Fertil. Steril.* 31: 79, 1979.
- 25) Grant, A.: Infertility surgery of oviduct. *Fertil. Steril.* 22: 496, 1971.
- 26) Gomel, V.: Tubal reanastomosis by microsurgery. *Fertil. Steril.* 28: 59, 1977.
- 27) Winston, R. M. L.: Microsurgical tubocornal anastomosis for reversal of sterilization. *Lancet.* 1: 284, 1977.
- 28) Diamond, E.: Microsurgical reconstruction of the uterine tube in sterilized patient. *Fertil. Steril.* 28: 1203, 1977.
- 29) Winston, R. M. L.: Microsurgical reanastomosis of the rabbit oviduct and its functional and pathological sequelae. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 82: 513, 1975.

Development and clinical application of a new hoodlike device in salpingoplasty

Ryoji Okai

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

The frequency of fimbrial and peritubal adhesions occurring after salpingoplasty has been high and gives unfavorable effects on postoperative results. The new hoodlike device ("I.K. hood") using silicone as material was developed and applied to 30 cases of tuboplasty to evaluate the prevention of adhesion. Before clinical application of "I.K. hood", it was ascertained that silicone rubber was effective to prevent adhesion in rabbits. The following conclusions were obtained.

1) Adhesions of the rabbit salpinx to the peripheral tissue caused by stimulations such as abrasion, crushing and electrocoagulation were prevented by a method of covering it with silicone rubber flake.

2) The successful results to prevent adhesion were observed by using silicone rubber flake for 4-7 days after operation.

3) The newly developed "I.K. hood" regarding to the techniques of covering, fixing and removal was safe and simple.

4) By the application of "I.K. hood", the rate of occurrence of readhesion after salpingoplasty was reduced from 44.4% to 30.0% from our clinical experiences.

5) The tubal patency and pregnancy rates after salpingoplasty were raised from 63.5% to 83.3% and 19.4% to 26.7% respectively.

6) These results showed that it was effective to use "I.K. hood" in salpingoplasty for prevention of postoperative fimbrial and peritubal adhesions.

(受付: 昭和56年7月8日特掲)

側面撮影を加えた hysterosalpingography (HSG) の診断的意義について

Diagnostic Significance of Hysterosalpingography
by adding Lateral View

国立横浜東病院産婦人科

高野 昇

Noboru TAKANO

松垣 康二

Koji HIGAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama
Higashi National Hospital

HSG 撮影は古くから不妊症診断に欠くことのできない検査法の1つであるが、一般には正面像のみで診断が行われている。HSG の診断能の向上を目的として、routine に側面撮影を HSG に加え HSG 像の解析を行った。挙児希望で来院した172例を対象に検討し、次の様な結果を得、HSG 像解析上、HSG に側面撮影を加えることは HSG 診断能向上の具体策として意義のあるものと考えられた。

- 1) 管球を 90° 廻転する簡単な操作で、HSG に側面像を加え、HSG 像の立体的解析が可能となった。
- 2) 正面像の疑異常所見の解説に、側面像を加えることによつて補正することができる。
- 3) 側面像を加えることによつて、正面像のみでは発見し得なかつた異常所見の検出が可能となった。とくに Douglas 窩所見の解説に有効である。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 26(4), 369-374, 1981)

はじめに

HSG (hysterosalpingography) 撮影は古くから婦人科疾患、とくに不妊症診断に欠くことのできない診断法の1つである。HSG 撮影における側面撮影は特殊撮影の1つとして行われてはきたが routine に側面撮影を加えての HSG 撮影の検討は殆ど行われていない。HSG 診断能向上を目的として、HSG 像解説に側面像を加えることの有用性について検討を加えた。

研究対象ならびに研究方法

昭和52年1月より54年12月までの3年間に当院外来を挙児希望を主訴として来院、側面撮影を加えた HSG 撮影を行った172例を対象として検討を加えた。HSG 撮影時期は月経終了後の卵胞期を選び、特別な場合を除き、造影剤は水性造影剤 endographin を使用した。

HSG 撮影については、TV 観察のもと、次のような4枚撮影方法を採用した。

- 1) 造影剤注入、子宮、卵管陰影確認直後
- 2) 腹膜陰影確認直後
- 3) 管球を 90° 移動し、左→右への側面撮影
- 4) 造影剤注入終了5分後撮影

以上の撮影条件は正面像 125KVP, 160mA, 0.02秒、側面像は125KVP, 160mA, 0.2秒である。

HSG 像解説に際しては、図(1-a)に示すように子宮陰影の子宮底延長線上下 45° に、また側面像については図(1-b)のように水平ならびに上方 45° に仮想線を引き、卵管の走行、子宮の位置づけを行い、子宮陰影、卵管陰影、腹膜陰影のそれぞれにつき正面像と側面像との相関につき検討を加えた。なお対象 172 例中開腹例(卵管形成術15例、筋腫核出術19例、子宮内膜症7例、卵巣部分切除2例、その他2例)44例については開腹所見ともあ

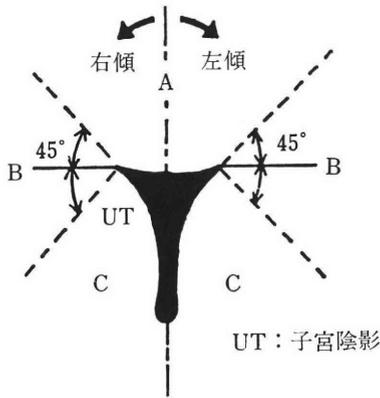
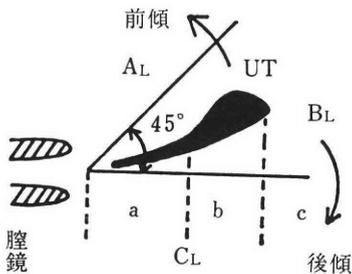


図 1-a HSG 正面像：子宮位置および卵管走行区分



- UT：子宮陰影
- a：著明 (a 区域まで造影剤の拡散のあるもの)
 - b：浅い欠損 (b 区域まで造影剤の拡散のあるもの)
 - c：欠損 (a, b 区域に造影剤の拡散のないもの)

図 1-b HSG 側面像：子宮位置および Douglas 窩造影剤の拡散程度

わせ検討した。

研究成績

1) 子宮陰影の正面像と側面像

子宮陰影の正面像と側面像との関係についての検討結果を表 (1) に示した。子宮陰影の形状、位置とも正面像で正常と考えられたもの172例中79例45.9%，側面像で正常と判断されたもの89例51.7%で、正面像、側面像ともに正常像を示したもの61例35.5%であった。正面像で全く正常と考えられた79例中18例22.8%に側面像で位置異常、変形がみられている。正面像で17例9.9%に陰影欠損をみたが、この中8例47.1%は側面像においても同様に欠損像を示し、残りの9例は正常乃至位置偏位、空胞のための見せ掛けの欠損像と判明した。空胞像については正面像で18例10.5%にみられた。この中15例85.3

表 1

| | | 子宮腔像 (正面像と側面像) | | | | | | | | 172例 | | 側面像 | |
|------|----------------|----------------|-----------|-----------|------|------|----|----|----|------|------|-----|------|
| 正面像 | 側面像 | 正常像 | 位置偏位 (前位) | 位置偏位 (後位) | 辺縁不正 | 陰影欠損 | 空胞 | 変形 | 拡大 | 奇形 | 發育不全 | 正常像 | 側面像 |
| 正常像 | 正常像 | 61 | 13 | 2 | | | | 3 | | | | 79 | 正常像 |
| 位置偏位 | (左右) 位置偏位 (前後) | 15 | 3 | 22 | | | | | | | | 40 | 位置偏位 |
| 辺縁不正 | 辺縁不正 | | 4 | 11 | | | | | | | | 15 | 辺縁不正 |
| 陰影欠損 | 陰影欠損 | 7 | | 1 | 1 | | | 2 | | | | 11 | 陰影欠損 |
| 空胞 | 空胞 | 2 | | 3 | | | 8 | 4 | | | | 17 | 空胞 |
| 変形 | 変形 | 3 | 4 | 16 | | | 3 | 15 | | | | 24 | 変形 |
| 拡大 | 拡大 | | | | | | | | | | | 4 | 拡大 |
| 奇形 | 奇形 | 1 | | | | | | | | | | 4 | 奇形 |
| 發育不全 | 發育不全 | | | | | | | | | | | 2 | 發育不全 |
| | | 69 | 11 | 66 | 3 | 12 | 19 | 5 | 4 | 4 | 4 | 2 | |

(重複あり)

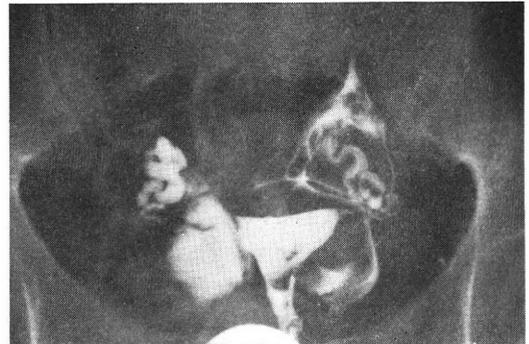


図 2-a Y.H. 24歳, 不妊期間2年, HSG 正面像 (腹膜陰影確認後), 両側卵管陰影走行は B→A, 子宮腔に異常を思わす陰影欠損あり

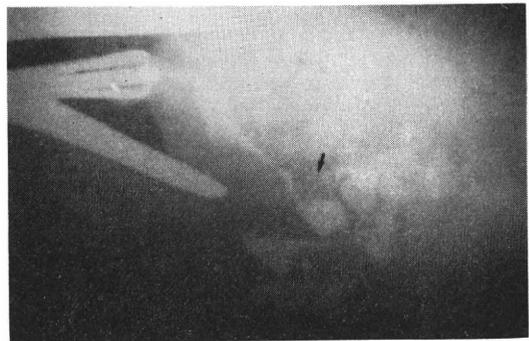


図 2-b 図 2-a の側面像, 卵管陰影は Douglas 窩に向い, 正面像での頭方への卵管走行は子宮後傾による見せ掛けの走行で, 正面像での異常子宮陰影欠損は側面像で空胞 (↑印) と判明した

%は側面像とも一致をみたが、他の3例は陰影欠損であった。正面像での変形は24例14.0%にみられたが、20例

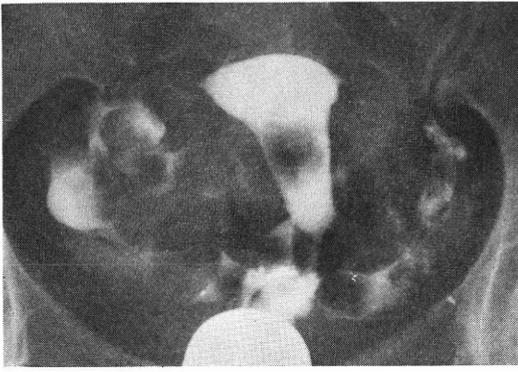


図 3-a T.S. 33 歳, 不妊期間 5 年, 子宮筋腫核出術施行例の術前 HSG 正面像 (造影剤注入 5 分後), 子宮陰影はやや拡大, 中央に異常陰影を認める。

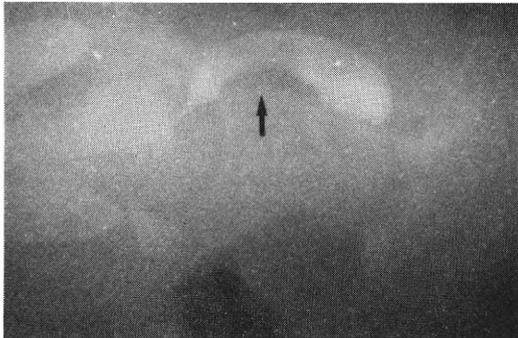


図 3-b 図 3-a の側面像, 子宮陰影変形, 子宮後壁 (↑印) に筋腫核の存在が推定された。

表 2

卵管陰影走行方向(正面像と側面像)

168例317卵管

| 正面像 | 側面像 | 卵管陰影走行方向(位置) | | | 不 明 | 5 |
|-----|-----|-----------------|--------------|-------------|--------|-----|
| | | Douglas窩 方向へ | 子宮底から 頭方へ | 子宮陰影 前方へ | | |
| A | A | 2 | 3 | | | |
| B | B | 195 | 7 | 16 | 7 | 225 |
| C | C | 2 | | | | 2 |
| B→A | B→A | 35 | 28 | 4 | | 67 |
| B→C | B→C | 14 | | 4 | | 18 |
| | | 248 | 38 | 24 | 7 | 317 |

83.3%は子宮位置偏位による見せ掛けの変形像であった。正面像では見出せない異常所見の検出,あるいは陰影欠損,空胞,変形等正面像における疑異常所見の読影の補正が側面像を加えることによって可能であった(図2-a, b)。また側面像撮影を加えることが陰影欠損,変形部位の確認,あるいは病変の位置の推定にも役立つ(図3-a, b)。

2) 卵管陰影走行の正面像と側面像

表(2)に卵管陰影走行の正面像と側面像との関係につき検討した結果を表示した。正面像でB区域に卵管陰影を認めるものは168例317卵管中225卵管71.0%,側面像において卵管走行がDouglas窩に向うものは248卵管78.2%であった。両者の一致例は195卵管61.5%である。正面像においてB→A区域,すなわち頭方へ向う卵管陰影を示すもの67卵管21.1%で,側面像でも同様に頭方に向う陰影を示したものは67卵管中28卵管41.2%であった。この67卵管中35卵管52.2%はDouglas窩へ向う,この見せ掛けの走行は子宮位置偏位によるもので側面像によって修正された(図2-a, b)。正面像においてB→C区域に向う18卵管の中14卵管77.8%はDouglas窩方向へ向う,4卵管が子宮前方への走行を示していた。対象172例中53例30.8%(HSG撮影後24例,ホルモン治療11例,卵管形成術後2例,筋腫核出術後12例,子宮内膜症保存手術後2例,その他2例)に妊娠の成立をみているが,妊娠成立53例106卵管中77卵管72.6%は正面像でB区域を,側面像ではDouglas窩へ走行する卵



図 4-a H.K. 27 歳, 不妊期間 5 年, HSG 正面像 (造影剤注入 5 分後), 卵管走行は両側とも蛇行しながら B→A, 腹膜陰影拡散散限局。(子宮内膜症第IV度)

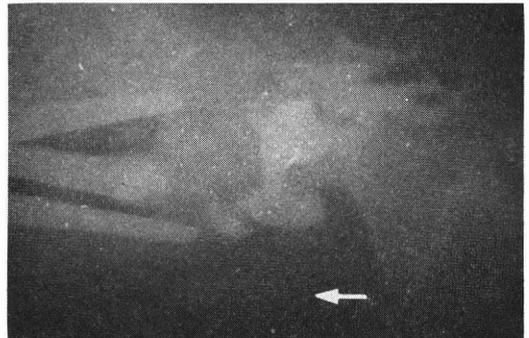


図 4-b 図 4-a の側面像, 卵管陰影は蛇行しながら頭方へ, Douglas 窩 (↑印) には造影剤の流入認められない。

表 3

卵管陰影形態(正面像と側面像)

168例317卵管

| 正面像 | 側面像 | 卵管陰影形態 | | | | | | 不 明 |
|----------------|-----|-----------|-----------|-------------|-------------|------|-----|--------|
| | | 蛇行像 強度 | 蛇行像 軽度 | 延長像 (有像) | 延長像 (無像) | 水平面像 | その他 | |
| 蛇行像 | 蛇行像 | 11 | 5 | 6 | | | | 22 |
| 溜水腫 | 延長像 | 1 | 34 | 44 | | | | 79 |
| 延長像 | 溜水腫 | | | | 3 | 5 | | 8 |
| 卵管壁異常 (その他) | その他 | | | | | | 8 | 3 |
| | | 12 | 29 | 50 | 3 | 5 | 8 | 8 |
| | | | | | | | | 3 |
| | | | | | | | | 128 |

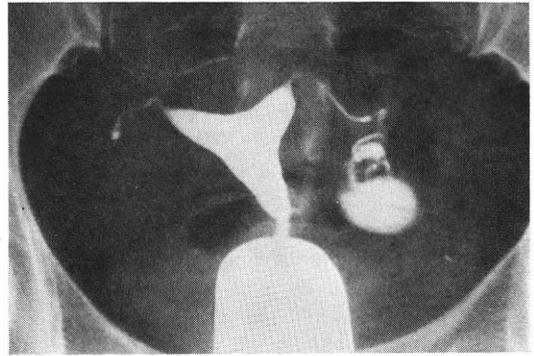


図 5-a M.M. 34歳, 不妊期間6年, 卵管形成術前 HSG 正面像, 右卵管峡部閉塞, 左卵管溜水腫 (左膨大部開口術施行)

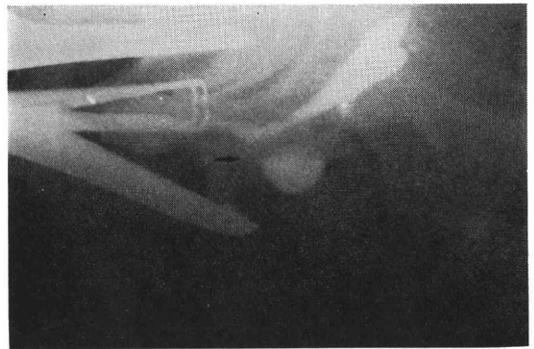


図 5-b 図 5-a の側面像, 造影剤の水平面像 (↑印) がみられる。

管陰影を示している。子宮内膜症で開腹した7例14卵管中8卵管57.1%は正面像, 側面像とも頭方へ走行する卵管陰影を示し, 挙児希望以外の開腹症例¹⁾とも合わせ卵管陰影走行が頭方に向う場合には癒着あるいは子宮内膜症の存在を疑う所見として得られている (図 4-a, b)。また子宮前方への卵管陰影走行は側面像でのみ確認される所見であるが, これは癒着の存在を示唆する所見の1つとして得られている。側面像を加え卵管走行を立体的にとらえることによって, 卵管周囲, 骨盤腹腔内の病変の存在をより強く推定することが可能となった。

3) 卵管陰影形態の正面像と側面像

卵管陰影形態の正面像と側面像との関係についての検討結果を表 (3) に示した。正面像で蛇行像を示したものは317卵管中101卵管31.9%で, この中50卵管49.5%は側面像で蛇行像を認めず見せ掛けの蛇行像と考えられた。正面像での延長像は8卵管2.5%にみられたが, この中5卵管62.5%は側面像で延長像が認められず, 延長像については側面像との一致例は少なかった。卵管溜水腫例は8卵管にみられたが, 側面像で全例水平面像 (図 5-a, b) が認められている。正面像で蛇行像を示した101卵管中51卵管50.5%は側面像によって否定されたが, 両像とも蛇行像のみられる例 (図 4-a, b) では癒着, 外性子宮内膜症の存在が考えられ, 両像とも蛇行像を示した開腹例6例 (卵管形成術2例, 子宮内膜症4例) 全例に癒着による卵管の蛇行が確認されている。正面像, 側面像とも卵管陰影延長像を示した3例は全例卵巣腫瘍 (超鶏卵大以上) が認められている。なお卵管溜水腫は8卵管とも側面像にて水平面像を示し, 水平面像は卵管溜水腫の特徴的側面像とも云える所見として得られた。

4) 腹膜陰影の正面像と側面像

表 (4) に腹膜陰影の正面像と側面像との相関についての検討結果を示した。正面像で158例中118例74.7%は造影剤拡散著明であつたが, この中4例3.4%は側面像で, 子宮陰影前方への拡散のみ, あるいは Douglas 窩

表 4

腹膜陰影(正面像と側面像)

158例

| 正面像 | 側面像 | 腹膜陰影 | | | | | 側面像 |
|--------------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------------|-----|-----|
| | | 拡散像 著明 | Douglas窩 内影濃集 | 拡散 前方へ | 限局 Douglas窩 浅い陰影 | 局 | |
| 拡散著明 | 拡散著明 | 95 | 19 | 1 | 3 | 118 | |
| 子宮底から 頭方へ | Douglas窩 貯溜像 | | | | 5 | 5 | |
| 部分的 拡散 | 子宮陰影 前方へ拡散 | | 19 | 1 | 1 | 22 | |
| 限局 | 子宮底から 頭方へ | | | | 3 | 13 | |
| 卵管周囲 限局 | Douglas窩 浅い陰影 | | | | 3 | 13 | |
| | | 95 | 42 | 5 | 4 | 158 | |

への浅い陰影を示す異常拡散像を示した。正面像で子宮底から頭方への拡散像を示す例は5例で全例浅い Douglas 窩陰影を示した。正面像で部分的造影剤拡散像を示したものは22例であつたが, この中3例のみが側面像でも異常拡散像がみられている。卵管周囲に限局する陰影を示したものは13例8.2%であるが, この中4例は側

面像で Douglas 窩内貯留像を示し、ほぼ正常と認め、他の 9 例中 3 例は子宮前方への拡散、3 例は頭方への拡散、3 例は Douglas 窩への浅い陰影を示した。

側面像で造影剤の頭方への拡散、あるいは Douglas 窩陰影の欠損については骨盤腔における癒着、外性子宮内膜症の存在 (図 4-a, b) が疑われる。開腹した子宮内膜症 7 例中 6 例 85.7% に Douglas 窩陰影の欠損ないし浅い陰影が認められている。

考案ならびに総括

最近不妊症診断に culdoscopy, laparoscopy あるいは超音波診断が応用され、骨盤腔内の異常に対する診断能の向上が計られているが、高価な器具と熟練を必要とし、必ずしも一般化に至っていない。HSG 撮影は古くから不妊症診断に欠くことのできない方法として広く応用されてきた。HSG 撮影方法については、立体撮影装置の開発²⁾、管球平行移動撮影³⁾等の工夫、あるいは造影剤注入圧曲線を HSG と同時記録⁴⁾、TV 観察による HSG 像の分析⁵⁾等機能面の検討も含めた撮影方法が採用、検討されてきた。しかし従来から不妊症診断における HSG 撮影は、一般には子宮陰影の異常の発見、あるいは卵管疎通性の有無に重点がおかれてきた感がある。我々は従来の盲目的 HSG 撮影にかえ、TV で観察しながら連続撮影の意義を取り入れた正面 3 枚撮影 (造影剤注入終了 5 分後撮影を含めた) に、管球を 90° 廻転する簡単な操作での側面撮影を加え、立体的 HSG 像の解説、さらに HSG 像に座標を導入、HSG 像解析にシステム化を試み HSG 診断能向上への試みを行ってきた。

油性、水性それぞれ一長一短⁶⁾あり、使用造影剤の選択は重要な問題である。水性造影剤には embolism や granuloma の発生する危険性少なく、腹腔内の造影は油性に劣るが子宮、卵管の造影に優れ、24 時間像撮影の必要がない、これらの点を考慮して我々は水性造影剤を使用している。

従来の HSG 撮影 (盲目的二枚撮影) に側面撮影を加えることによる被曝線量の増加は避けられず、出来る限り被曝線量の軽減を計らねばならない。本研究での生殖腺線量は、側面撮影の 100 ミリラッドを含め、4 枚撮影全量でおおよそ 200 ミリラッド、X 線テレビ観察 (30 秒～60 秒) 500 ミリラッド以下の計測値を得た。HSG 撮影に側面撮影を加えることによる診断能向上が充分考慮されるならば、現時点で被曝線量の多少の増加は許容されるべきものとする。

HSG 撮影に側面撮影を加えることによつて、HSG 像解説に以下に示すような有用性が認められた。

(1) HSG 像の立体的解説を可能とする。

管球を 90° 廻転する簡単な操作で、側面撮影を行い、連続に撮影した他の 3 枚の正面像を立体的に関連させ、子宮、卵管の骨盤内における立体的位置づけ、また腹腔拡散像を立体的に把握することができる。

(2) 正面像所見の解説に補正を与え、正面像の疑異常所見の確認を可能とする。

正面像のみでは判読不能な子宮陰影の位置偏位、変形像の確認、空胞像か陰影欠損像かの判定などに極めて有効である。また病変部位の推定にも役立つ。

(3) 正面像のみでは発見し得なかつた異常所見の検出を可能とする。

正面像では検出し得なかつた、とくに卵管陰影の走行、あるいは腹膜陰影の異常が検出され、腹腔に病変の存在を示唆する所見が側面像を加えることによつて提供される。正面像で充分 Douglas 窩へ造影剤が進入しているようにみられる例でも側面像では全く造影剤の Douglas 窩への進入がみられない例もあり Douglas 窩所見の解説にはとくに側面撮影を必要とする。

HSG 撮影に側面撮影を routine に加えることによつて不妊症診断におけるスクリーニングとしての HSG 撮影の意義を高めることができたと考える。

(本論文の要旨は第 24 回日本不妊学会総会において発表した)。

文 献

- 1) 高野 昇, 園田俊雄, 吉田哲夫, 松垣康二: 子宮内膜症の臨床 (特に HSG 像との相関について), 医療, 34: 45, 1980.
- 2) 沢崎千秋, 徳田源市, 村上 旭: 子宮卵管立体造影装置について, 日本不妊誌, 3: 19, 1958.
- 3) 千原 勤, 飯田正章, 梅村鋁三, 益川照夫: 子宮卵管造影時における管球平行移動撮影法, 産婦実録, 11: 223, 1962.
- 4) 藤森速水: 描記式子宮卵管造影法, 産婦世界, 26: 806, 1974.
- 5) 杉山 武: 妊孕性を基準とした Hysterosalpingography の scoring 開発とその臨床解析に関する研究, 日本不妊誌, 20: 1, 1975.
- 6) 山口龍二: 子宮卵管造影図譜, 医学書院, 1965.

Diagnostic significance of hysterosalpingography (H.S.G.) by adding lateral view

Noboru Takano and Koji Higaki

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yokohama Higashi National Hospital

H.S.G. has been an indispensable examination

for the infertility diagnostic working, but it is limited to the A-P view. For the purpose of improving diagnostic accuracy, the lateral view of H.S.G. was adopted as a routine procedure, together with the conventional A-P view.

1) Lateral view is obtained only by simply rotating the X-ray tube 90°, which will make possible the stereoscopic analysis of H.S.G.

images.

2) The findings of the A-P view is adjusted by the lateral view when any abnormality is suspected.

3) The lateral view can find out abnormalities which were not detected by A-P view, as in cul-de-sac masses.

(受付: 昭和56年3月16日)

慢性腎不全における視床下部一下垂体— 精巣系機能に関する研究

Studies on Hormonal Hypothalamo-Pituitary-Testicular Axis in Patients with Chronic Renal Failure

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：高井修道教授）

松 浦 謙 一

Ken-Ichi MATSUURA

Department of Urology School of Medicine

Yokohama City University

(Director: Prof. Shudo TAKAI)

慢性腎不全患者34例を対象とし、血中 LH、FSH および testosterone の測定、Gn-RH および hCG 刺激試験、精巣組織内 testosterone 生合成能、精巣組織学的所見の検索を行ない、腎不全における視床下部一下垂体—精巣系の異常を検討した。

1) 血中 testosterone 値 (425 ± 136 (SD) ng/dl) および FSH 値 (25.0 ± 45.6 (SD) mIU/ml) は正常範囲内にあつたが、LH 値 (76.0 ± 101.6 (SD) mIU/ml) は特有に高値を示した。また、血中 LH、FSH および testosterone は血液透析の前後の比較では有意差はみられず、前値は LH 58.4 ± 78.1 (SD) mIU/ml, FSH 17.4 ± 18.9 (SD) mIU/ml, testosterone 430 ± 84.2 (SD) ng/dl, 後値は LH 73.4 ± 95.6 (SD) mIU/ml, FSH 20.6 ± 21.7 (SD) mIU/ml, testosterone 490 ± 121.4 (SD) ng/dl であつた。

2) Gn-RH 100 γ 筋注による Gn-RH 刺激試験では、血中 LH の上昇は認められるが、最高反応値は遅延し投与後60分にみられ、最高反応倍率は低下していた。

3) 2000単位連続3日間の筋注による hCG 刺激試験では、7例中6例に血中 testosterone の有意な上昇はなく、Leydig cell 予備能の低下が認められた。

4) 精巣組織学的所見では、主として spermatocyte 以上の maturation arrest の像を示す造精機能障害が認められたが、Leydig cell の形態はほぼ正常であつた。しかし、testosterone 生成能の最も低下した症例では、未熟型を示していた。

5) in vitro における精巣 testosterone 生合成能は、17 α -hydroxylase, C17-20 lyase の活性抑制がみられた。

6) Methylguanidine は、精巣 testosterone 代謝に関与する各種酵素群に対して、30 mM にいたる添加量においても、その直接的酵素阻害作用はみられなかつた。

これらの検討の結果、血中 LH 上昇の主要因は、Leydig cell の LH に対する感受性の低下に基づく、精巣 testosterone 代謝酵素の活性抑制であると推定される。すなわち、慢性腎不全における視床下部一下垂体—精巣系の障害部位の主体は精巣であり、primary Leydig cell dysfunction であることが示唆された。

(Jap. J. Fert. Ster., 26(4), 375-392, 1981)

緒 言

近代医学の進歩により、血液透析の普及と進展、さらに腎移植の成功率の上昇は、末期腎不全患者の延命、社

会復帰に多大なる恩恵を与えている。最良の治療は腎移植であるが、これには提供腎を必要とする制約があり、血液透析は治療上重要な地位を占めている。しかし、現行の透析療法では、十分に改善され得ない病態がある。

そのひとつとして、性腺機能障害があげられる。男子慢性腎不全患者に性欲の低下、勃起不全、妊孕能の低下、辜丸萎縮等がみられることは、すでに知られていたが、直接生命に関する問題ではないため深い検討がなされずに放置されていた。最近、腎移植の成功により、血液透析では改善され得なかつた性腺機能障害が、著明に回復したという報告が散見される。また、造精機能は透析時に受けた障害が強ければ、回復し得ないことも明らかにされてきた。このように性腺機能障害を不可逆性変化におとしいれないように予防、治療するには、腎不全時の性腺機能の実態を解明することが重要な課題である。

そこで著者は、血中 gonadotropin, testosterone の測定, hCG および Gn-RH 刺激試験, さらに本症ではいまだ報告のみられない精巣組織内 testosterone 生合成能を検索し、男子慢性腎不全患者の視床下部—下垂体—精巣系の内分泌学的動態を追及し、考察した。

材料および装置

1) radioactive steroid: 4-¹⁴C-pregnenolone (55.7 mCi/mmol), 4-¹⁴C-progesterone (55.7mCi/mmol), 4-¹⁴C-17 α -hydroxyprogesterone (50.0mCi/mmol), 4-¹⁴C-androstenedione (57.5mCi/mmol), New England Corp., Boston, Massachusetts. testosterone-1, 2-³H (5.5mCi/mmol,) The Radiochemical Center, Amersham, England.

2) authentic steroid: pregnenolone, 17 α -hydroxypregnenolone, progesterone, 17 α -hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone, 4-androstenedione, 5-androstenediol, Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, U.S.A.

3) antiserum: testosterone-11-succ. 帝国臓器製薬 (株) 薬理研究部より提供

4) albumin bovine serum crystalline: Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri. bovine gamma globulin, fraction II: Miles Laboratories, Inc., Elkhart, Indiana, NAD, NADPH, methylguanidine: Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, U.S.A.

5) Silica gel G, Silica gel GF₂₅₄: E. Merk, Darmstadt, Germany.

6) 各種有機溶媒: 和光純薬 (特級)

7) Liquid Scintillation Spectrometer: Packard Model 544 absolute activity analyzer.

対象症例

1) 男子慢性腎不全患者

総計34例を本研究の対象とした。

a) 血中内分泌学的検討対象: 男子慢性腎不全患者30例。年齢は19歳から60歳で、平均40歳。血液透析は、coil型人工腎、またはhollow fiber型人工腎(HFAK)にて、週12~18時間施行。血清 creatinine は7.2mg/dl から27.3mg/dl で、平均13.3 \pm 4.5 (M \pm SD)mg/dl であつた。

b) 精巣組織内 testosterone 生合成能、および組織学的検討対象: 辜丸生検の了承の得られた4症例を対象とした。4症例ともに、慢性糸球体腎炎により、腎不全となつた症例で、血液透析は、HFAKにて、週3回施行された。いずれの症例も二次性徴は正常であり、外来通院透析にて、管理状態は良好であつた。

症例1 (TM): 21歳未婚。血液透析期間は3カ月。辜丸生検時の血液生化学的所見は、血清 creatinine 15.4mg/dl, hematocrit (Ht) 26.4%. orchidometer による精巣容量は、左右ともに8mlであつた。症例2 (HS): 18歳未婚。透析期間42カ月。血清 creatinine 12.6mg/dl, Ht 13.9%。精巣容量は、左右ともに8mlであつた。症例3 (SM): 30歳既婚、子供はない。透析期間は55カ月。血清 creatinine 14.7mg/dl, Ht 21%。精巣容量は、左側11ml, 右側12mlであつた。症例4 (TH): 34歳既婚、子供はない。透析期間93カ月。血清 creatinine 10.9mg/dl, Ht 14%。精巣容量は、左右ともに9mlであつた。

2) その他の対象症例

男子慢性腎不全患者の精巣内 testosterone 生合成能を比較検討するため、control になり得る症例、および種々の病的状態における症例を対象とした。

精索静脈瘤症例: 21歳、左側精索静脈瘤で、疼痛を主訴とし、患者の希望により精索静脈結紮切断術を施行した。精液所見、精巣組織学的所見は、ともに正常であつた。前立腺癌症例: 83歳、針生検により前立腺癌と診断され、内分泌療法その他の治療開始以前に、除癌術が施行された。精巣容量は、左右ともに12ml。精巣組織学的所見は、精細管直径は180~200 μ で、精子形成は gonocyte, spermatocyte までの発育は認められるが、spermatid の形成はない。Leydig cell は、わずかに proliferation が認められる程度であつた。hypogonadotropic hypogonadism: 20歳。二次性徴の発現はなく、精巣組織学的所見は、精細管は若干の径の増大は示しているが、精子形成はない。間質には、成熟した Leydig cell は認められない。Klinefelter's syndrome: 20歳。二次性徴の発現はおおむね正常。karyotype は47XXY。精巣組織学的所見は、精細管は硝子様変性をきたし、Leydig cell は著明な hyperplasia

Table 1 Testicular steroidogenesis study

| | |
|-------------------|--|
| Testicular tissue | — 30-50mg |
| Homogenate | |
| Centrifuge | — 800g |
| Supernatant | |
| Incubation | add. radioactive substrate and coenzyme (NADPH or NAD) at 37°C for 20 min. |
| Extraction | — CH ₂ Cl ₂ |
| Dry | |
| Separation | — TLC, Benzene : Acetone 4 : 1 Chloroform : Ether 4 : 1 |
| Purification | |
| Counting | |

の像を示していた。

実験方法

1) 血中 hormone の測定

a) 血中 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) の測定

第一 radioisotope 製 kit を用いて 二抗体法による radioimmunoassay で測定した。本測定法の precision は, LH, interassay variance, 12.5%, intraassay variance, 8.7%, FSH は, interassay variance, 15.2%, intraassay variance, 9.3% である。

b) 血中 testosterone の測定

血中 testosterone の測定は, 基本的には, 穂坂¹⁹らの方法に従い, radioimmunoassay にて測定した。抗血清は, testosterone-11-succinate より作製されたもので, この cross reaction を考慮し, testosterone の分離操作は行っていない。検体血清量は, 0.05ml を用い, 2ml ether で抽出した。遊離型と結合型の分離は, 50% W/V 硫酸を使用した。本測定法の precision は, interassay variance, 12.0%, intraassay variance, 8.2% である。

2) gonadotropin releasing hormone (Gn-RH), human chorionic gonadotropin (hCG) 刺激試験

Gn-RH 刺激試験は, 血液透析を受けた翌日の午前中に施行した。Gn-RH, 100 γ を筋注, 投与前, 30分, 60分, 120分後に採血し, LH を測定した。hCG 刺激試験は, hCG 2000単位を連続3日間筋注し, 投与前, 投与後72時間に採血し, 血中 testosterone を測定, 前値,

最高反応値, 最高反応倍率を決定した。

3) 精巣組織内 testosterone の生合成能 (Table 1)

生検により得られた精巣組織の cell free homogenate を用いた, pregnenolone から testosterone にいたる各酵素活性の測定は, Oshima²⁰らの方法に従った。本実験で測定した酵素活性は, pregnenolone-3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, Δ^5 - Δ^4 isomerase (3 β -HSD), pregnenolone-17 α -hydroxylase, progesterone-17 α -hydroxylase, 17 α -hydroxypregesterone-C17-20 lyase, 4-androstenedione-17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD) である。

a) 検体の調製

生検で得られた, 少量の精巣組織の重量を測定し, この精巣組織を glass homogenizer を用い, 氷冷の 0.25M sucrose 中で homogenize し, 800g, 20分間冷却遠心して, cell free homogenate を得た。最終的には30~50mg の組織重量相当の cell free homogenate を enzyme preparation とした。

b) incubation

10⁵ dpm の ¹⁴C-steroid を含む, それぞれの基質量は, pregnenolone 7.4 nmol, progesterone 4.1nmol, 17 α -hydroxyprogesterone 3.8nmol, 4-androstenedione 37.4 nmol に調整された。これらの基質を incubation tube にとり, 窒素ガス流中にて乾固し, 2滴の propylene glycol を加えた。pregnenolone を基質とした場合は, 1.0mM の NAD と 0.2mM の NADPH を, progesterone, 17 α -hydroxyprogesterone を基質とした場合は, 0.2mM の NADPH を, 4-androstenedione を基質とした場合は, 1.0mM の NADPH を補酵素として用いた。incubation medium は, 17mM の MgCl₂ を含む, 0.05 M Tris buffer (pH 7.4) を 2ml, これに, 1ml の cell free homogenate を加え, 総量を 3ml に統一した。incubation は, 37°C, 20分, O₂:CO₂ (95:5) の気流中で, 一定速度で, ゆるやかに振盪して行つた。

c) 代謝物の抽出, 分離, 測定

Tamaoki²¹ら, Oshima²²らの方法に順じ, 代謝物の抽出, 分離, 精製を行つた。methylene dichloride を加え, incubation による酵素反応を止め, carrier として各種 steroid を 100 μ g 添加し, 10ml の methylene dichloride で3回抽出した。この抽出液を Na₂SO₄ で脱水し, 減圧下, 40°C で濃縮乾固した。代謝物の分離は, thin layer chromatography (TLC) を用い, silica gel G と GF₂₅₄ を 4:1 に配合して作製した。展開溶液の system は, Δ^5 -3-hydroxysteroid 系の分離には, benzene:acetone (4:1, V/V), および ch-

Table 2 Plasma hormones level and duration of hemodialysis in uremic men

| Case | Age | Duration of HD months | Testosterone ng/dl | | LH mIU/ml | | FSH mIU/ml | | Hemoglobin g/dl | |
|-------|-----|-----------------------------|-----------------------|------|--------------|-------|---------------|------|--------------------|------|
| | | | Pre | Post | Pre | Post | Pre | Post | Pre | Post |
| 1 SH | 46 | 96 | 150 | | 500 | | 251.0 | | | |
| 2 FS | 58 | 72 | 421 | 688 | 285.0 | 360.0 | 84.3 | 97.5 | 4.9 | 7.4 |
| 3 MK | 19 | 60 | 450 | 533 | 29.9 | 28.2 | 10.3 | 10.0 | 4.5 | 5.5 |
| 4 MY | 37 | 60 | 429 | | 57.0 | | 7.8 | | | |
| 5 ET | 48 | 53 | 339 | 378 | 14.9 | 18.4 | 11.9 | 12.8 | 6.5 | 8.2 |
| 6 SJ | 31 | 50 | 248 | 397 | 242.5 | 235.5 | 30.7 | 46.2 | 6.5 | 7.8 |
| 7 KM | 26 | 40 | 387 | 721 | 138.5 | 234.8 | 25.3 | 30.7 | 3.6 | 5.5 |
| 8 YK | 53 | 32 | 814 | | 74.8 | | 26.3 | | | |
| 9 UA | 32 | 30 | 438 | 381 | 10.8 | 11.6 | 2.0 | 2.0 | 7.7 | 8.9 |
| 10 MU | 36 | 13 | 370 | 306 | 13.9 | 11.4 | 4.5 | 5.0 | 6.9 | 8.6 |
| 11 AY | 56 | 12 | 571 | 665 | 45.5 | 68.8 | 18.9 | 23.9 | 4.9 | 5.7 |
| 12 MO | 28 | 12 | 563 | 496 | 27.1 | 41.3 | 7.3 | 9.0 | 5.3 | 7.5 |
| 13 TH | 41 | 12 | 387 | | 63.0 | | 17.0 | | | |
| 14 IS | 60 | 9 | 509 | 610 | 16.9 | 39.6 | 2.7 | 13.4 | 6.4 | 7.5 |
| 15 KA | 26 | 6 | 404 | 591 | 27.6 | 34.5 | 14.4 | 17.0 | 4.4 | 5.2 |
| 16 IJ | 50 | 6 | 308 | 364 | 32.8 | 38.8 | 28.1 | 28.2 | 8.0 | 9.9 |
| 17 TS | 22 | 4 | 432 | 467 | 63.8 | 82.0 | 20.2 | 21.5 | 6.2 | 7.5 |
| 18 NT | 37 | 4 | 416 | 489 | 26.6 | 27.8 | 6.2 | 8.4 | 6.7 | 7.7 |
| 19 SS | 45 | 3 | 449 | 525 | 50.1 | 63.3 | 11.6 | 16.3 | 6.4 | 7.8 |
| 20 SY | 58 | 2 | 580 | 441 | 20.2 | 19.5 | 32.8 | 26.0 | 5.0 | 5.4 |
| 21 HM | 54 | 2 | 445 | 414 | 23.8 | 22.6 | 5.2 | 8.2 | 6.3 | 7.5 |
| 22 MM | 49 | 2 | 415 | | 50.5 | | 41.6 | | | |
| 23 OS | 25 | 2 | 308 | | 61.2 | | 17.7 | | | |
| 24 GI | 40 | 2 | 328 | | 59.3 | | 13.5 | | | |
| 25 HU | 37 | 2 | 180 | | 103.0 | | 6.6 | | | |
| 26 KJ | 39 | 1 | 521 | | 84.8 | | 8.4 | | | |
| 27 KO | 59 | 1 | 390 | | 75.8 | | 16.2 | | | |
| 28 FM | 45 | 1 | 348 | 339 | 13.2 | 12.5 | 3.4 | 2.2 | 4.6 | 5.4 |
| 29 YA | 42 | 1 | 465 | 503 | 26.9 | 43.3 | 10.7 | 13.1 | 5.3 | 6.2 |
| 30 KK | 26 | 1 | 708 | | 43.5 | | 15.0 | | | |

HD: hemodialysis

loroform: ether (4:1, V/V) を, また, Δ^4 -3-oxosteroid 系の分離には, benzene: acetone (4:1, V/V) を使用した. 分離後の代謝物の同定は, autoradiogram, iodine 蒸気, 254m μ の紫外線にて行い, さらに, 各代謝物は, 再度 TLC を使用して精製した. これらの代謝物は, 残存基質を含め, dioxane scintillator を加え, liquid scintillation spectrometer により放射活性を測定した.

d) 酵素活性の表現

3β -HSD の活性は, pregnenolone を基質として生成された, progesterone, 17α -hydroxyprogesterone, 4-androstenedione, testosterone の総和で示し, pr-

egnenolone- 17α -hydroxylase は, 17α -hydroxypregnenolone, dehydroepiandrosterone (DHEA), 5-androstenediol の総和で progesterone- 17α -hydroxylase は, 17α -hydroxyprogesterone, 4-androstenedione, testosterone の総和で示された. また, C17-20 lyase は, 17α -hydroxyprogesterone を基質として生成された, 4-androstenedione, testosterone の和で, 17β -HSD は, 4-androstenedione を基質として生成された testosterone の量でそれぞれの酵素活性を測定した. これらの酵素活性は, 使用された精巣組織重量を 100mg に換算し, nmol product/100mg tissue/20min の単位で表現した.

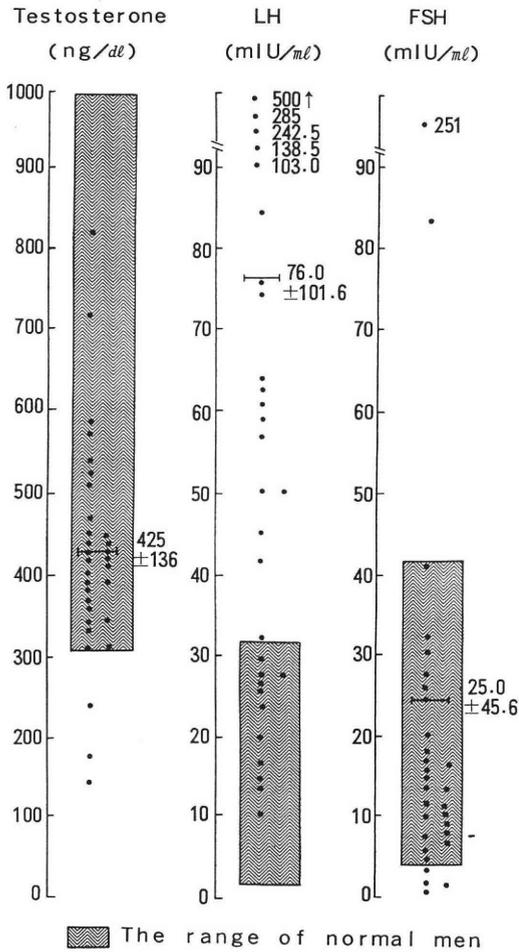


Fig. 1 Plasma concentrations of testosterone, LH and FSH in uremic men

4) methylguanidine (MG) の添加による精巣組織内 testosterone 生合成能

前立腺癌未治療例で、治療の目的で除辜術を施行された精巣組織を用い、先に述べた方法により、incubation medium 中に MG, 0, 0.3, 3.0, 30.3mM を添加し、pregnenolone から testosterone 生成に關与する各種酵素に対する MG の作用を検索した。

5) 精巣組織所見

精巣組織は Carnoy 液にて固定し、その後 paraffin 包埋、通常の hematoxylin-eosin 染色薄切標本により、組織学的検討を行った。

結 果

1) 血液透析前の血中 LH, FSH, testosterone 値 (Fig. 1)

血中 LH の正常値は、2~32mIU/ml である。血液透析患者の 30 例の LH は、10.8~500mIU/ml の範囲にあり、76.1±101.6 (M±SD) mIU/ml と高値を示した。特に、これらのうち 5 例は、103, 138.5, 242.5, 285.0, 500mIU/ml と異常高値であつた。血中 FSH の正常値は、4~42 mIU/ml である。血液透析患者 30 例中、2 例を除いては、すべて正常値範囲にあり、平均 25.0±45.6 (M±SD) mIU/ml で、異常高値を示した 2 例の FSH 値は、84.3, 251mIU/ml であつた。

血中 testosterone の正常値は、300~1200 ng/dl, 528±182 (M±SD) ng/dl である。血液透析患者 30 例の血中 testosterone 値は、150~814 ng/dl の範囲にあり、平均 425±136 (M±SD) ng/dl であつた。正常値以下を示した症例は、30 例中 3 例であり、その値は、それぞれ 150, 180, 248ng/dl であつた。この血中 testosterone 値が正常値以下であつた 3 症例の血中 LH 値は、すべて異常高値群に属し、FSH は、testosterone 値が 150ng/dl の例のみ異常高値であつた。総じて、血中 testosterone, FSH は、数例を除いては、すべて正常値範囲内にある。しかし、LH 値は特異的に高値を示し、血液透析患者の血中 hormone 動態の特徴的現象であつた。

2) 血液透析前後の血中 LH, FSH testosterone 値の変動 (Table 3)

血液透析施行前後における血中 LH, FSH, testosterone 値を比較検討し得た症例は、合計 19 例である。これらの症例の hemoglobin 値は、血液透析前 5.7±1.3 (M±SD) g/dl, 透析後 7.0±1.5 (M±SD) g/dl と透

Table 3 Plasma testosterone and gonadotropin concentrations before and after hemodialysis

| | | Number of case | Predialysis (M±SD) | Postdialysis (M±SD) |
|--------------|--------|----------------|--------------------|---------------------|
| Testosterone | ng/dl | 19 | 430±84.2 | 490±121.4 |
| LH | mIU/ml | 19 | 58.4±78.1 | 73.4± 95.6 |
| FSH | mIU/ml | 19 | 17.4±18.9 | 20.6± 21.7 |
| Hemoglobin | g/dl | 19 | 5.7± 1.3 | 7.0± 1.5 |

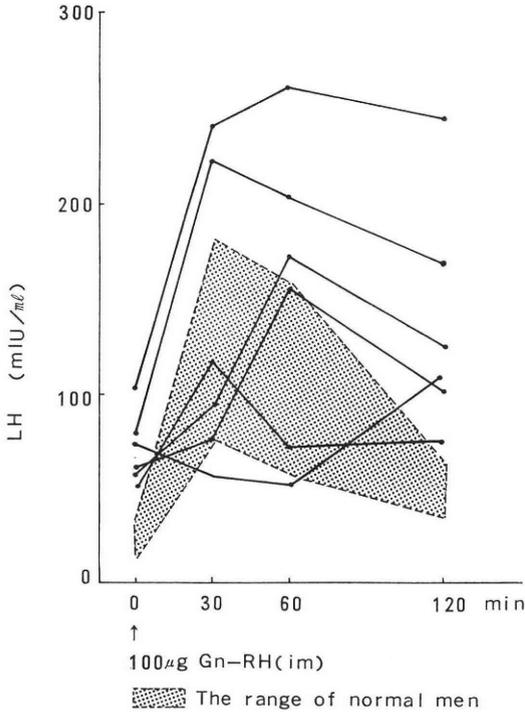


Fig. 2 Response of plasma LH level to Gn-RH stimulation in uremic men

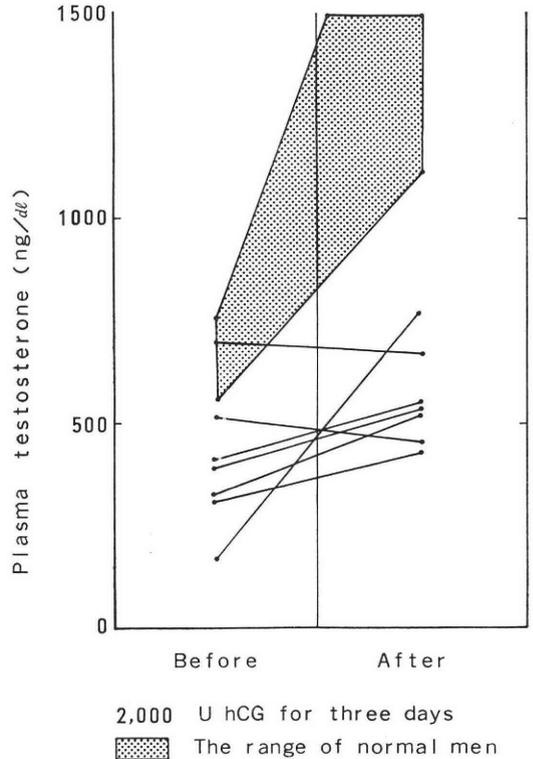


Fig. 3 Response of plasma testosterone level to human chorionic gonadotropin administration in uremic men

析前後において、 $p < 0.01$ の有意差をもつて上昇し、血液透析による除水効果は明らかであった。

血中 LH 値は、透析前 58.4 ± 78.1 (M \pm SD) mIU/ml 透析後 73.4 ± 95.6 (M \pm SD) mIU/mlで、血中 FSH 値は、前 17.4 ± 18.9 (M \pm SD) mIU/ml、後 20.6 ± 21.7 (M \pm SD) mIU/ml と、血中 LH、FSH、ともに、血液透析前後で有意の変動は認められなかった。

一方、血中 testosterone 値は、透析前 430 ± 84.2 ng/dl、透析後 490 ± 121.4 ng/dl であり、 $p < 0.1$ で血中 LH、FSH の変動と同様に、血液透析前後における血中 testosterone の有意差はなかった。

3) 血液透析期間と、血中 LH、FSH、testosterone 値

全般的には、透析期間と、血中 LH、FSH および testosterone 値との間に相関は成立しない。しかし、調べ得た透析症例のうち、最長透析期間 96 カ月、および、これにつづく 72 カ月の 2 症例とも、LH、FSH はいずれも異常高値を示しており、透析期間の長い症例では、精巣機能障害が強まる傾向は否定できず、特に、血中 FSH の正常値を越えた 30 例中 2 例は、70 カ月以上の血液透析を受けた症例であった。

4) Gn-RH 刺激試験 (Fig. 2)

正常成人男子における、血中 LH の Gn-RH 投与前

値は 10.1 ± 1.1 (M \pm SD) mIU/ml で、Gn-RH 100 μ 筋注後 30 分で血中 LH は最高値に達し、 86.4 ± 11.0 (M \pm SD) mIU/ml となり、その最高反応倍率は 8.4 ± 1.9 倍であり、その後、急速な下降を示した。

血液透析患者 6 症例での血中 LH の前値は、 71.6 ± 18.9 (M \pm SD) mIU/ml と高く、Gn-RH 投与後 30 分で 135.2 ± 78.5 (M \pm SD) mIU/ml、反応倍率は 1.9 ± 0.8 倍、60 分後は 149.7 ± 76.4 (M \pm SD) mIU/ml、反応倍率は 2.0 ± 0.8 倍、120 分後では 138.9 ± 59.2 (M \pm SD) mIU/ml、反応倍率は 1.8 ± 0.3 倍であった。透析患者における Gn-RH 刺激試験の最高反応倍率は、平均値のうえからは 60 分後に認められ、Gn-RH に対する反応の遅延がみられた。また、個々の症例においては、最高反応倍率が投与後 30 分にあるもの 2 例、60 分後にあるもの 3 例、120 分後にあるもの 1 例であった。さらに、6 症例すべて Gn-RH 投与後 120 分にいたつても、前値に復さず高値を示していた。すなわち、Gn-RH に対する透析患者の血中 LH の反応は、正常者と比較して前値が高く、最高値は高値をとるが、最高反応値の遅延ならびに、最高反応倍率の低値、さらに、120 分後においても前値に復しにくいことが一般の特徴であった。

Table 4 Testicular steroidogenesis activities of uremic men in comparison with several clinical conditions

| Case | Age | LH mIU/ml | FSH mIU/ml | Testo- sterone ng/dl | nmol product/100mg tissue/20min | | | | |
|--------------------------|-----|--------------|---------------|----------------------------|---------------------------------|---|---|---------------------------|-----------------------------------|
| | | | | | 3 β -HSD for P5 | 17 α -Hydro- xylase for P5 | 17 α -Hydro- xylase for P4 | C17-20 Lyase for P4 | 17 β -HSD for A'dione |
| 1 CRF (TM) | 21 | 59.0 | 10.0 | 150 | 1.41 | 0.81 | 1.73 | 0.45 | 54.4 |
| 2 CRF (HS) | 18 | 69.6 | 23.9 | 676 | 0.88 | 4.23 | 2.64 | 0.59 | 28.8 |
| 3 CRF (SM) | 30 | 43.7 | 16.0 | 320 | 0.41 | 1.41 | 1.31 | 0.35 | 25.3 |
| 4 CRF (TH) | 34 | 58.2 | 30.7 | 327 | 0.64 | 1.81 | 1.52 | 0.25 | 22.0 |
| 5 Klinefelter's syndrome | 20 | 94.6 | 138.8 | 210 | 3.90 | 0.90 | 4.67 | 2.11 | 48.0 |
| 6 Hypogonadism | 20 | 5.3 | 1.9 | 21 | 0.55 | 0.17 | 0.78 | 0.14 | 14.0 |
| 7 Untreated prostatic ca | 83 | 30.0 | 43.3 | 483 | 0.59 | 2.17 | 2.54 | 0.64 | 26.0 |
| 8 Varicocele | 21 | 13.5 | 15.0 | 587 | 0.35 | 2.08 | 2.55 | 0.61 | 17.0 |

3 β -HSD; 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase, 17 β -HSD; 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase, P5; Pregnenolone, P4; Progesterone, 17P4; 17 α -Hydroxyprogesterone, A'dione; Androstenedione and CRF; Chronic renal failure.

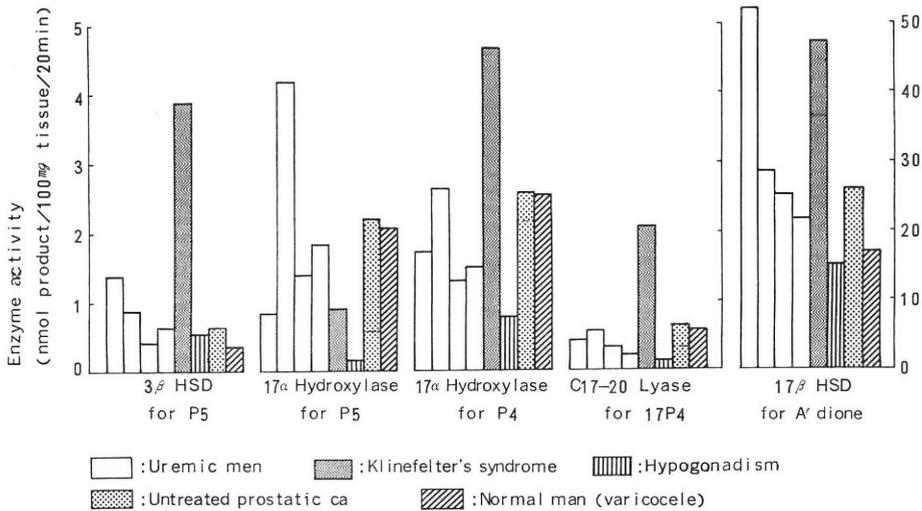


Fig. 4 Testicular steroidogenesis activity of uremic men in comparison with several conditions

5) hCG 刺激試験 (Fig. 3)

hCG 2,000単位連続3日間筋注による血中 testosterone の反応は、正常成人男子では、投与前値 698±187 (M±SD) ng/dl, 最高反応値は1849±374 (M±SD) ng/dl, 最高反応倍率は2.8±0.6倍である。

透析患者7症例では、投与前値 403±176 (M±SD) ng/dl, 最高反応値 564±117 (M±SD) ng/dl, 最高反応倍率は1.8±1.5倍であった。すなわち、透析患者7例中6例は、hCG 刺激に対する反応性を失い、明らかな精巣 testosterone 生成予備能力の低下を認めた。他の1例

は、投与前値150ng/dl, 最高反応値 726ng/dl, 最高反応倍率5.2倍であったが、control 群と比較し投与前値, 最高反応値は、いずれも正常値以下であった。

6) 精巣組織内 testosterone 生合成能、および、血中 LH, FSH, testosterone 値との比較 (Table 4, Fig. 4)

a) 精索静脈瘤および未治療前立腺癌症例

精索静脈瘤症例の血中 LH, FSH および testosterone 値は表4に示したごとく、すべて正常値である。精巣組織内の各種酵素活性は、pregnenolone-3 β -HSD

Table 5 The degree of testicular enzyme activity

| Case | Enzyme activity (%) | | | | |
|--|--------------------------|---|---|-----------------------------|-----------------------------------|
| | 3 β -HSD for P5 | 17 α -Hydro- xylase for P5 | 17 α -Hydro- xylase for P4 | C17-20 lyase for 17P4 | 17 β -HSD for A'dione |
| Control (varicocele and prostatic ca) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| CRF 1 (TM) | 300 | 38 | 68 | 71 | 253 |
| CRF 2 (HS) | 187 | 199 | 104 | 94 | 140 |
| CRF 3 (SM) | 87 | 66 | 51 | 56 | 118 |
| CRF 4 (TH) | 136 | 85 | 60 | 40 | 102 |
| Klinefelter's syndrome | 830 | 42 | 183 | 338 | 223 |
| Hypogonadism | 117 | 8 | 31 | 22 | 65 |

0.35, pregnenolone-17 α -hydroxylase 2.08, progesterone-17 α -hydroxylase 2.55, 17 α -hydroxyprogesterone-C17-20 lyase 0.61, 4-androstenedione-17 β -HSD 17 nmol product/100mg tissue であった。一方、未治療前立腺癌症例の血中 LH, FSH は正常上限であるが、血中 testosterone 値は正常であり、各種酵素活性は、4-androstenedione-17 β -HSD 26以外は、精索静脈瘤症例とほぼ同等な値であった。そのため、精索静脈瘤症例と未治療前立腺癌症例における各種酵素との平均値を control とした。また、この平均値を100とし、hypogonadism, klinefelter's syndrome, 透析症例の精巣酵素活性の程度を活性度合として表現した (Table 5)。

b) hypogonadotropic hypogonadism および klinefelter's syndrome

hypogonadotropic hypogonadism の血中 LH は、5.3mIU/ml FSH は 1.9mIU/ml, testosterone は 21 ng/dl であった。この症例の精巣酵素活性は、pregnenolone-17 α -hydroxylase, progesterone-17 α -hydroxylase, 17 α -hydroxyprogesterone-C17-20lyase は、control に比し活性度合は、8-31と著明に低い値であるが、HSD 系では、4-androstenedione-17 β -HSD 65, pregnenolone-3 β -HSD 117の活性度合であった。

Klinefelter's syndrome の血中 LH は94.6 mIU/ml, FSH は 138.8mIU/ml, testosterone は 210ng/dl であった。酵素活性は5種のうち、pregnenolone-17 α -hydroxylase の酵素活性0.90, 活性度合42を除き、いずれも control と比較し、活性度合 183~830 と著しい高値を示した。

c) 血液透析症例

血液透析患者4症例ともに、血中 LH は高値で、43.7~69.6 mIU/ml, 57.6 \pm 10.6 (M \pm SD) mIU/ml であった。血中 FSH は、10.0~30.7mIU/ml, 20.2 \pm 9.0

(M \pm SD) mIU/ml といずれの症例も正常値であった。これら透析患者における精巣各種酵素活性ならびに血中 testosterone の結果については、症例別に述べる。

症例1 (TM) : 血中 testosterone 値は、4症例中最低値で150ng/dl と、正常値以下であった。各種酵素は、pregnenolone-17 α -hydroxylase, progesterone-17 α -hydroxylase, 17 α -hydroxyprogesterone-C17-20lyase の活性が、control と比較し明らかに低下し、活性度合は、それぞれ38, 68, 71で、pregnenolone-17 α -hydroxylase が最も強い活性障害を示した。一方、pregnenolone-3 β -HSD, 4-androstenedione-17 β -HSD の活性障害は認められなかった。症例2 (HS) : 血中 testosterone 値は 676ng/dl で正常である。酵素活性は、5種ともに有意の障害はみられなかった。症例3 (SM) : 血中 testosterone は320ng/dl と正常下限値であった。精巣酵素は、4-androstenedione-17 β -HSD の活性度合118を除き、pregnenolone-3 β -HSD 87で、軽度の活性障害が、他は pregnenolone-17 α -hydroxylase 66, progesterone-17 α -hydroxylase 51, 17 α -hydroxyprogesterone-C17-20 lyase 56 と著明な活性障害を示した。症例4 (TH) : 血中 testosterone 値は327ng/dl で正常下限値であった。精巣酵素は、pregnenolone-3 β -HSD, 4-androstenedione-17 β -HSD は活性障害を認めず、control とほぼ同等の活性値および活性度合であった。しかし、活性度合からみると pregnenolone-17 α -hydroxylase 85, progesterone-17 α -hydroxylase 60, 17 α -hydroxyprogesterone-C17-20 lyase 40 のごとく、これら3酵素には活性抑制がみられた。

総じて、血中 testosterone 値が正常範囲内であった症例2以外の、血中 testosterone が明らかな正常以下の値を示す症例 (症例1), ないしは、正常下限値であった症例 (症例3, 4) では、pregnenolone および progesterone-17 α -hydroxylase, 17 α -hydroxyproges-

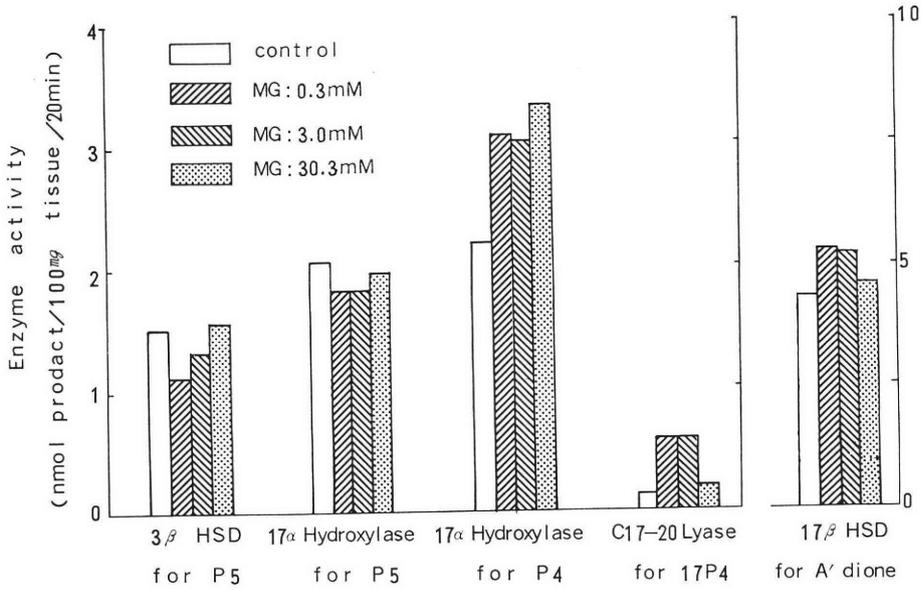


Fig. 5 Effect of methylguanidine on enzyme activities in the testis

Table 6 Histological findings of the testes in uremic men

| Case | Age | Tubular diameter (μ) | Basement membrane | Peritubular fibrosis | Spermatogenesis | Proliferation | Lipochrome pigments | Nuclear charact. | |
|------|-----|----------------------|-------------------|----------------------|-----------------|------------------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| 1 | TM | 21 | 180 | ± | - | sever hypospermatogenesis | + | + | round (variation) |
| 2 | HS | 18 | 140 | ± | + | slightly hypospermatogenesis | ± | - | round (usual) |
| 3 | SM | 30 | 150 | ± | + | slightly hypospermatogenesis | - | - | round (usual) |
| 4 | TH | 34 | 180 | - | ± | slightly hypospermatogenesis | - | ± | round (variation) |

terone-C17-20 lyase の活性障害が認められた。

7) methylguanidine の添加による精巣酵素活性の変動 (Fig. 5)

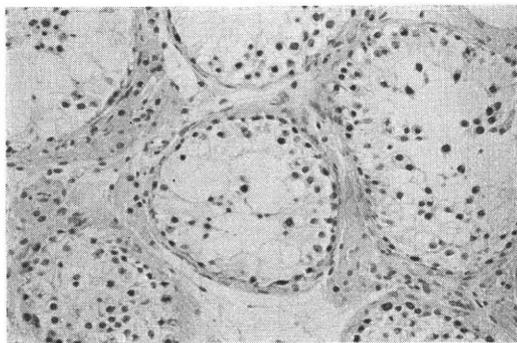
Uremic toxin の一つと考えられている methylguanidine の in vitro における精巣内 pregnenolone から testosterone 代謝に関与する各種酵素活性への、直接作用を検索した。その結果、control は pregnenolone-3β-HSD 1.52, pregnenolone-17α-hydroxylase 2.07, progesterone-17α-hydroxylase 2.21, 17α-hydroxyprogesterone-C17-20 lyase 0.12, 4-androstenedione 17β-HSD は 3.8nmol product/100mg tissue であった。それに対し methylguanidine 0.3mM, 3.0mM, 30.3mM の添加濃度にいたつても、精巣酵素活性は、それぞれ pregnenolone-3β-HSD 1.13, 1.35, 1.60, pregnenolone-17α-hydroxylase 1.84, 1.84, 2.02, pr-

ogesterone-17α-hydroxylase 3.09, 3.04, 3.36, 17α-hydroxyprogesterone-C17-20 lyase 0.66, 0.67, 0.18, 4-androstenedione-17β-HSD 5.5, 5.2, 4.3nmol product/100mg tissue であり、methylguanidine はこれら酵素活性に、何らの影響を与えないことが判明した。

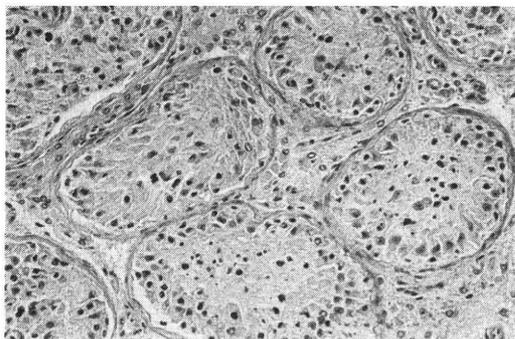
8) 精巣組織学的所見 (Table 6, Fig. 6)

血中 LH, FSH, testosterone 値とともに、精巣組織内 testosterone 代謝に関与する各種酵素活性を測定し得た 4 症例につき、精巣の組織学的所見を検討した。

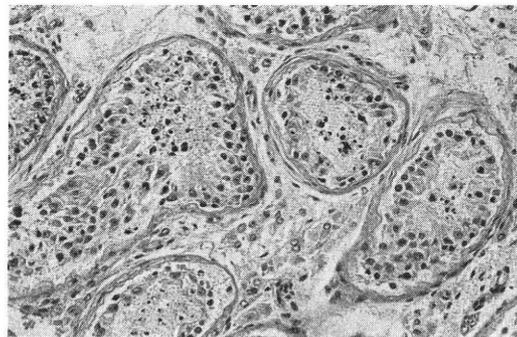
症例 1 (TM): 精細管径は 180μ 前後で、一部に軽度の基底膜の肥厚が認められた。精子形成は、gonocyte はわずかな減少を示す程度であつたが、primary spermatocyte の数は著しく減少し、spermatid はほとんど認められない。Leydig cell の核は、euchromatic の



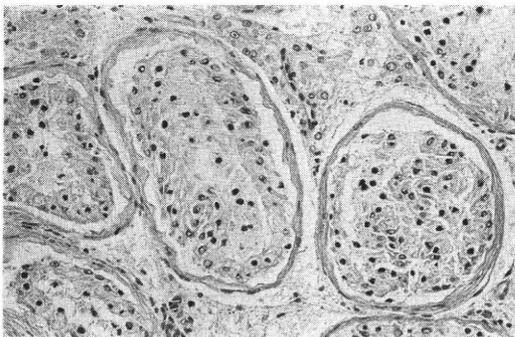
症例 1 (TM) 200×



症例 2 (HS) 200×



症例 3 (SM) 200×



症例 4 (TH) 200×

Fig. 6

ものが大部分で, Leydig cell は未熟で fibroblast 様 cell に近い形状を示していた. 症例 2 (HS): 精細管径は 140μ 程度でやや小さい. 精細管基底膜は, 軽度の線維性肥厚を示していた. 精子形成は保持されているが, primary spermatocyte に pyknotic degeneration があり, spermatozoa の減少が認められた. Leydig cell は形態的には正常で, やや増殖傾向であるが, 明らかな hyperplasia とはいえない. 症例 3 (SM): 精細管径は 150μ 前後でやや小さい. 精細管周囲の軽度の線維性肥厚がみられた. 精子形成は, その maturation は維持されているが, primary spermatocyte から spermatid にいたり, pyknotic degeneration が目立ち, spermatozoa の減少を来していた. Leydig cell は形態, 数ともに正常であるが, cytoplasmic eosinophilia が多く認められた. 症例 4 (TH): 精細管径は 180μ 程度で, 軽度の基底膜の肥厚を示した. 精子形成は保持されているが, pyknotic degenerative form が目立ち, spermatozoa の減少が認められた. また, primary spermatocyte に vacuolation を示すものも散見された. Leydig cell は, 核に不同性がみられるが, 数の異常はなかつた.

なお, 4 症例ともに, 程度の差はあつたが, いずれも

間質の capillary の壁の肥厚および, 内腔の狭窄が認められた. また, 血中 testosterone との比較における概略は, testosterone production が最も低い (150ng/dl) 症例 1 (TM) の Leydig cell は, fibroblast 様を呈し, 精子形成は gonocyte 以上の高度の maturation arrest であり, testosterone production の最も高い (676ng/dl) 症例 2 (HS) の Leydig cell はやや増殖を示し, 他の 2 症例は, testosterone production が正常下限 ($320, 327\text{ng/dl}$) であり, Leydig cell は軽度の変化のみで, ほぼ正常であつた. 精子形成は症例 1 (TM) 以外はすべて, spermatocyte 以上の maturation の障害を伴つた hypospermatogenesis の状態であつた.

考 察

慢性腎不全は, 多岐にわたる代謝障害を伴う症候群であり, 男子患者における性欲の減退, 勃起不全等の機能障害, また, testosterone 生成分泌障害, 精子形成障害のごとくの性腺機能障害は, 腎不全症候群の一環をなすものである.

慢性腎不全患者の, 性生活に関する信頼出来る調査結果では, 進藤⁵⁾らは, 血液透析を受けている男子患者

24 例を対象として調査した結果、透析を開始する以前に、すでに60%の患者に、性欲の減退、勃起不全が認められたとし、透析療法により、尿毒症は改善されても、性機能はむしろ悪化すると述べている。Bommer⁶⁾らは、家庭透析により、完全に社会復帰している18名の男子透析患者および、その配偶者10名に面接をおこない、性生活の状態を調査したところ、いずれの患者も性欲の低下に伴う、性交回数 の減少がみられたと報告している。同様に、Finkelstein⁷⁾らは、やはり、面接調査の結果、17例の男子透析患者のうち13例は、月1回以下の性交回数 の減少があり、このうち9例は、結婚生活を続けていくうえで支障をきたしている実情を訴えている。性機能障害の原因としては、emotional stress, psychologic instability, また、uremic toxin の蓄積による、特に pelvic autonomic nervous system の neuropathy などが考えられているが、testosterone の androgen target organ での作用不全も、その一因と推定されている。しかし、いずれにしても、これらは仮説にとどまり、腎不全による impotence の発生要因は、いまだ解明されていない。

一方、慢性腎不全には、精巣の萎縮^{8,9)}および、男子不妊症⁹⁾が高頻度に認められ、程度に差はあるにしても、性腺機能障害の併発は、いがめない事実である。この性腺機能障害と性機能障害とを一元的に評価することは出来ないが、性腺機能障害もまた、性機能障害の一因をなしているとは、当然考慮されねばならない。近年、人工透析療法、とくに、血液透析の進歩は著しく、慢性腎不全患者の生存率の向上とともに、社会復帰率も年々上昇してはいるが、さらに全人的回復を目指すためには、性機能障害を含めた性腺機能異常の発生要因を解明し、その適切な対策がとられるべきである。著者は、この点に注目し、慢性腎不全で血液透析をうけている34例の患者を対象として、視床下部-下垂体-精巣系の異常を追求した。

血中 follicle stimulating hormone (FSH) は精子形成の障害の程度とほぼ平行して上昇する。すなわち、精子数と FSH は負の相関関係にあるといわれている¹⁰⁾。しかし、FSH の生成分泌の調節機序 (testicular feedback inhibitor) は現在なお不明であり、精細管から分泌される inhibin という不明物質により調節されていると想定されているが、Steinberger¹¹⁾らは、FSH の testicular feedback inhibitor は Sertoli cell から生成分泌されるもので、Sertoli cell factor (SCF) となづけている。一方、luteinizing hormone (LH) は、testosterone が physiological feedback inhibitor であることが知られている。FSH の分子量は約

36000であり、LH のそれは約26000である。gonadotropin の代謝排泄の主要臓器は、肝臓と腎臓であるが、一般的に glycoprotein の血中 survival time は、構造上 sialic acid の含有量に左右される。すなわち、sialic acid を多く含むもの程 survival time は長いといわれており、10% の sialic acid を含む human chorionic gonadotropin (hCG) の half-life は6時間であり、2~5% の sialic acid を含む FSH および LH の half-life は3時間半であるとされている¹²⁾。また、¹²⁵I で label された FSH および LH は腎に集積し^{13,14)}、腎剔出により、これらの half-life が著しく延長することが見い出されている^{15,16)}。FSH, LH の renal clearance は0.4~1.7ml/min. で、投与されたこれら gonadotropin の25%は腎より排泄される¹⁷⁾。さらに詳細には、FSH の腎排泄量は5.3~13.7IU/day で、LH は6.2~8.5IU/day であると報告されている¹⁸⁾。慢性腎不全患者では、gonadotropin の腎からの排泄が、不十分なしは不能であることはいうまでもないが、腎不全の血中 FSH, LH の変動を解釈するためには、さらに、肝での metabolic clearance rate (MCR)、精巣機能の障害の程度による feedback regulation system の状態および、視床下部-下垂体系における gonadotropin 生成分泌状態を把握し考察されねばならない。Schalch¹⁹⁾らは、腎不全10名の血中 LH, FSH 値を測定し、FSH, LH とともに正常者に比して高値であつたと報告しているが、それ以後、Holdsworth²⁰⁾ら、Hasegawa²¹⁾ら、Jecht²²⁾らも、Schalch¹⁹⁾らと同様の結果を得ている。これに対し、Guevara²³⁾ら、Chen²⁵⁾ら、Stewart-Bentley²⁵⁾ら、Distiller²⁶⁾らは、血中 FSH の有意な上昇はなく、血中 LH のみが著しい高値を示したと述べており、また、Lim²⁷⁾らは、13例の腎不全で、血中 LH, FSH 値ともに、5例に有意の上昇を認めている。すなわち、血中 LH 値の高値は、諸家の報告が一致しているが、血中 FSH 値については、正常あるいは上昇と意見の一致がみられない。著者の30症例では、血中 FSH 値は、わずか2例のみが高値を示し、他はすべて正常値範囲にとどまっている。それに対し、血中 LH は30例中18例が高値で、平均値においても、FSH 25.0 ± 45.6 (SD) mIU/ml, LH 76.0 ± 101.6 (SD) mIU/ml と、LH は FSH に比して有意に上昇している (Fig. 1)。すなわち、慢性腎不全では、LH の上昇が必ずしも FSH の上昇を伴わず、腎不全の血中 LH の集積の原因を、単に腎よりの代謝排泄経路の遮断に求めることはできない。Lim²⁷⁾ら、Holdsworth²⁰⁾らは、血中 LH の高値は、LH の MCR の減少および、production rate (PR) の増加に起因しているとしてい

る。しかし、LH の MCR の減少、PR の増加が事実であったとしても、同じ代謝排泄系により処理され、しかもほぼ同等の MCR を有する FSH には、この現象が認められていないことから考察すると、やはり、腎不全の LH の特異的上昇現象の原因が、MCR、PR の変動のみにあるとは考えられない。

Clomiphene citrate は、視床下部において、receptor に対し estrogen と競合的に結合するもので、antiestrogen 作用を有するものと考えられており、視床下部の予備能力は、clomiphene citrate 負荷試験により検査されている。Stewart-Bentley²⁵⁾らは、腎不全 4 例中、2 例は血中 LH 値が正常に反応し、他の 2 例は無反応であったことから、腎不全では視床下部機能の障害はあるが、その程度は一樣ではないと考えている。しかし、Lim²⁷⁾らは、6 例の腎不全のいずれも、血中 LH 値が clomiphene citrate に正常に反応したと報告し、視床下部に異常はないという見解を出している。しかし、これらの報告の対象症例数が不十分であること、また、視床下部機能を的確に検査し得る手段は、現在ないことから、腎不全の視床下部の病態については不明であり、今後の研究が待たれるところである。ただ、Holdsworth²⁰⁾らは、この問題について、腎不全で上昇した LH を testosterone を投与することにより下降させ得ることから、視床下部を含む feedback system は、腎不全においても正常であろうと推定していることが注目される。

腎不全の下垂体機能について、著者は、6 例に gonadotropin releasing hormone (Gn-RH) を投与し、血中 LH の反応性をみることにより検討しているが、LH の最高反応倍率が、Gn-RH 投与後 30 分にあるもの 2 例、60 分後 3 例、120 分後 1 例であり、正常者の反応状態に比して、6 例中 4 例に反応の遅延がみられ、さらに、全例が投与後 120 分にいたつても、血中 LH 値は、投与前値に復していない (Fig. 2)。Gn-RH は、LH と同様肝臓と腎臓にて代謝排泄され、³H-Gn-RH を動物に投与すると、確かにこの 2 つの臓器に集積されることが認められている²⁸⁾。正常者においても、静注された Gn-RH の 73.5% が 24 時間以内に代謝物として排泄されることが知られており²⁹⁾、Gn-RH の代謝排泄における腎の役割の大きさが示されている。この事実も、代謝排泄の主要臓器を失った腎不全患者では、投与された Gn-RH が、正常者より長期にわたり血中にとどまり、下垂体前葉での LH 分泌を促していることが考えられ、さらに、先に述べたごとく、いつたん分泌された LH は、LH の MCR の減少、PR の上昇と相まって、血中に蓄積されるものと考えられる。Gn-RH による LH

分泌の最高反応の出現時間は、正常とするもの²⁵⁾、遅延があるとすると^{20, 21, 26)}、報告者により見解が異なる。同様に、反応倍率もまた、異常亢進がみられたとする報告²⁰⁾と、逆に正常者より低下しているとする報告²²⁾とがあるが、Gn-RH の刺激により分泌亢進した LH が、刺激前値に復する時間が著明に延長されることは、諸家の認めるところである。すなわち、Gn-RH 投与による LH 分泌反応の共通した現象は、腎機能の喪失を主原因とする、投与された Gn-RH および分泌促進された LH の MCR の低下による最高反応値の遅延、前値への復帰遅延であり、この現象がまた、腎不全における Gn-RH 刺激試験の特異的の反応型を示している。したがって、腎不全患者の下垂体前葉の gonadotropin 分泌能そのものは、Gn-RH に対する血中 LH 値の反応倍率から考察し、個々の症例により障害の程度は異なるとしても、その予備能力を失う程の著明な障害を受けていないものと思われる。

腎不全の精巣 Leydig cell 予備能を検索する hCG 刺激試験に関する報告は、極めて少ない。Chen²⁴⁾らは、腎不全患者の hCG による testosterone 生成分泌の反応が低いことから、精巣 Leydig cell の gonadotropin に対する感受性低下を示唆している。また、Holdsworth²⁰⁾らは、hCG に対する精巣の反応は subnormal であり、腎不全においては、なんらかの Leydig cell 機能障害があるものと推定している。しかし、Stewart-Bentley²⁵⁾らは、hCG、4000 単位 4 日間、連続刺激に対し、血中 testosterone 値が、投与前値の 2~3 倍に反応を示したと報告し、testosterone 分泌は subnormal としても、gonadotropin の刺激に、十分に反応し得る能力は保持されているものと考えている。著者は、7 例の腎不全症例について、2000 単位の hCG を連続 3 日間筋注し、血中 testosterone 値を指標として、前値、最高反応値、最高反応倍率を求めているが、7 例中 6 例は、hCG 刺激に対する反応性を失い、明らかな精巣における testosterone 生成分泌の予備能力の低下を認めている。反応し得た他の 1 例においても、最高反応倍率は 5.2 倍であったが、basal level が 150ng/dl で、最高反応値は、762ng/dl と、control 群の 1849±374ng/dl と比較し、著明な低値を示しており、hCG に反応した症例も、Leydig cell 予備能力の障害は明らかである (Fig 3)。hCG の testosterone 生成分泌の亢進作用は、一つには、短時間に精巣 testosterone 代謝酵素に直接作用し、酵素活性を高めること、他には、長期作用として、酵素の生合成を促進するものといわれている³⁰⁾。したがって、hCG に反応し得ない精巣は、Leydig cell に血中 testosterone の basal level を維

持するだけの testosterone 代謝酵素活性は存在しているが、その酵素は LH ないしは LH 様物質に対する感受性が低下しているか、または、常に内因性 LH により over stimulation の状態にあると判断され、さらに、Leydig cell は外因性の LH ないしは、LH 様物質の作用により、精巣内 testosterone 代謝酵素を新たに生合成し得る能力を失っているものである。腎不全の 7 例中 6 例が、hCG 刺激に対しほぼ無反応であるという著者の成績は、腎不全の視床下部-下垂体-精巣系の異常を考察するうえで、極めて重要な所見である。腎不全の testosterone の血中 basal level は、現在までの報告者の多くは、subnormal と想定している¹⁹⁻²⁰。しかし著者の 30 例の血中 testosterone 値は、300ng/dl 以下の異常低値を示した例は、わずか 3 例のみである (Fig. 1)。すなわち、遊離型、蛋白結合型を含む total testosterone の血中濃度は、control 528 ± 182 (SD) ng/dl、腎不全例 425 ± 136 (SD) ng/dl と、平均値においては、数値上明かに低値を示していたが、調べ得た腎不全の 90% 以上が正常である。testosterone は、androgen target organ に gradient concentration により到達し、dihydrotestosterone (DHT) の前駆物質となる³¹。この理論から、testosterone の作用型は、遊離型 testosterone と考えられている。もし、腎不全で血液透析を受けている患者では、蛋白結合型が増加し、血中遊離型 testosterone が減少するとすれば、total testosterone の血中濃度が正常であつたとしても、androgen insufficiency の状態となるであろう。ところが、Chen²⁴らは、腎不全では、testosterone-binding globulin (TBG) の変化は認めていない。しかも、Stewart-Bentley²⁵らは、腎不全の MCR は正常で、血液透析によりむしろ、testosterone production および clearance rate は改善されると述べている。steroid hormone の MCR は steroid の biological activity を表現するもので、腎不全での testosterone の MCR が正常であることは、testosterone の biological activity は正常者と変りないといえる。これらの報告および、著者の成績から腎不全患者においては、生理的に有効な遊離型 testosterone は、大部分の症例では正常に血中に存在するものと解釈され得る。また、二次性徴発現維持に要する血中 testosterone 値は、150~200ng/dl 以上であるとされている³²ことから、著者の検索対象である 30 例全例が、androgen target organ に対し、正常に作用し得るだけの血中 testosterone 濃度は、保持されていると推定される。しかし、たとえ血中 testosterone 濃度が正常であつたとしても、腎不全の多くは、先に述べたごとく、Leydig cell

機能の予備能力が失われた状態であると考えられ、血中 LH の特異的上昇が意味するごとく、常に LH の過剰刺激下にあつてはじめて、この血中 testosterone 濃度が維持されているとすれば、なかり高度の Leydig cell dysfunction が腎不全患者には存在すると考えるべきであろう。

腎不全の造精機能障害については、Schmitt⁹ら、Phadke³³らにより、早期から見い出されているが、Lim²⁷らの報告によると、精子数は $0 \sim 8 \times 10^4$ /ml、運動率は $0 \sim 8\%$ と造精機能の障害程度は高度なものである。精細管の組織学的所見は、様々で、germinal cell aplasia から軽度の精子形成障害にいたる報告がみられ^{9, 27, 33}、腎不全の精子形成の障害の程度は、内分泌学的所見と同様に定型像を示すものではない。しかし、比較的検討症例の多い報告から精子形成の障害部位を判断すると、進藤⁵らは、12 例に睾丸生検を行い、全例に精細管の萎縮を認め、3 例にわずかな spermatozoa がみられたにすぎず、gonocyte は存在しているが、それ以上の成熟が強度に障害されていたとし、Holdsworth²⁰らもまた、15 例の睾丸生検像で、障害の程度に差があるが、主として、spermatocyte stage 以上の精子形成障害を、腎不全の特徴的な組織学的所見としてあげている。このように、腎不全の造精機能は、germinal cell aplasia のごとき、高度の障害は別として、一般的傾向としては、gonocyte までの発育は保存されているものといえる。著者の 4 例の組織学的所見においても、精細管径は $140 \sim 180 \mu$ 程度の萎縮を示し、基底膜の線維性肥厚が軽度であり、多少の数の減少は認められたとしても、gonocyte はほぼ正常に存在し、primary spermatocyte 以上の成熟の障害が特徴的である。一方、Leydig cell の組織学的所見は多くの報告例^{5, 9, 20, 33}は、数、形態ともに正常であるとしている。著者の所見でも、この点ではほぼ一致している。しかし、さらに著者の得た組織学的所見と、血中 testosterone 濃度との関連を検討すると、血中 testosterone 値が 676ng/dl と正常値であつた症例では、Leydig cell の形態は正常で、やや増殖傾向を示し、精子形成は比較的保持されており、primary spermatocyte に pyknotic degeneration がみられるものの全体としては、わずかな spermatozoa の減少を示すのみである。これに対して、血中 testosterone 値が 150ng/dl と腎不全 34 例中最も低い値を示した症例では、gonocyte は数がやや減少している程度の変化であるが、primary spermatocyte の数は著しく減少し、spermatid がほとんど認められず、Leydig cell は fibroblast に近い形状である。他の 2 例は、血中 testosterone 値は正常値下限で、精子形成

像は、いわゆる primary spermatocyte 以上の maturation arrest の像で、Leydig cell は、数、形態ともに正常である (Table 6, Fig. 6). なお、これら 4 症例ともに、血中 LH は高値で血中 FSH 値はすべて正常である。このように testosterone の血中濃度と、精子形成の障害の程度があたかも相関するがごとき組織像が得られていることは、極めて興味深い。

近年、精子形成の内分泌学的調節機序が明らかにされつつある。すなわち、精子形成の減数分裂は testosterone により支配されることが、動物実験により明らかにされている³⁴⁾。また、testosterone の精細管内輸送機序は、FSH の刺激により Sertoli cell で androgen binding protein (ABP) が生成され、この ABP が Leydig cell より生成分泌された testosterone を germ cell に送り込むものといわれ、さらに ABP-testosterone complex から germ cell の androgen receptor に testosterone が受け渡され減数分裂が発現すると想定されている³⁵⁾。この機序の解明は、多くは動物実験によりなされたものであるが、ヒトにおいても精巣に ABP が認められ、精巣組織中 testosterone 濃度と ABP 濃度とは正の相関を有することが知られている³⁶⁾。また、Leydig cell の testosterone 代謝酵素の活性阻害による testosterone の生成分泌の失われた状態での精子形成は、明らかに減数分裂の段階で阻害されているものと思われる症例が報告されている³⁷⁾。一方、gonocyte は、hormone の支配を受けずに成熟するといわれ³⁴⁾、gonocyte が含まれている basal component と primary spermatocyte 以上の精細胞の存在する adluminal component との間に blood testis barrier があり、steroid hormone の germ cell への選択的透過がおこなわれ、testosterone は primary spermatocyte 以上の発育に関与していることが、形態学的にも推定されている³⁸⁾。このような精細管の testosterone 作用機序から考察すると、腎不全の精子形成能は、Leydig cell の testosterone の生成分泌能に左右される可能性が示唆される。

精巣組織における pregnenolone から testosterone 生合成に関与する各種酵素の活性を、腎不全患者を対象として検討した報告は、著者の調べ得た範囲では、いまだ認められない。著者は、生検で得た精巣組織の cell free homogenate を enzyme preparation とし、pregnenolone-3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD), pregnenolone-17 α -hydroxylase (P₅-17 α -hydroxylase), progesterone-17 α -hydroxylase (P₄-17 α -hydroxylase), 17 α -hydroxyprogesterone-C17-20 lyase (C17-20 lyase), 4-androstenedione-17 β -hydro-

xysteroid dehydrogenase (17 β -HSD) の 5 種の酵素活性を検討している。検討し得た 4 症例と同等年齢である精巣静脈瘤で、精巣組織学的所見が正常であった症例と、前立腺癌未治療例との 2 症例を control に採用している。さらに、血中 testosterone の 95%以上が精巣由来であることから、これら各種酵素活性と血中 testosterone 値を対比させつつ Leydig cell 機能を論じることが妥当であると思われる。まず、血中 testosterone 値が正常である症例 (676ng/dl) では、上記 5 種の酵素活性は、control と比較し活性低下は認められていない。一方、血中 testosterone 値 150ng/dl と最も低い値を示した症例では、P₅-17 α -hydroxylase, P₄-17 α -hydroxylase, C17-20 lyase の活性障害は明らかである。さらに、血中 testosterone 値が 320ng/dl, 327ng/dl と正常下限値である 2 症例は、P₅-17 α -hydroxylase, P₄-17 α -hydroxylase, C17-20 lyase の活性低下を示している。3 β -HSD および 17 β -HSD は、control と同等の活性を有しており、血中 testosterone 低値症例においてもなお、この 2 酵素の活性は保たれている。したがって、腎不全では、testosterone の生成低下ないしは低下傾向のある症例では、共通して 17 α -hydroxylase と C17-20 lyase の活性障害があるといえる。内分泌学的異常症例として、同時に検討された Klinefelter 症候群では、血中 LH, FSH はともに高値であり、血中 testosterone 値は 210ng/dl と低い。この症例における各種酵素活性は、すべて control と比して亢進している (Table 4, Table 5, Fig. 4)。ところが、精巣の組織学的所見は、精細管の硝子様変性と、Leydig cell の増殖が著明であり、精巣容量は極めて減少している。血中 testosterone から判断される精巣での testosterone 生成能は、低下しているものと考えられるが、同一生検組織中の間質細胞の占める比率は、control ないし腎不全症例よりはるかに高い。したがって、単位精巣重量 100mg に対する酵素活性の表現においては、Klinefelter 症候群の各種酵素活性の亢進が認められるものであり、詳細な酵素活性障害と、その程度は明らかにされ得ない。事実、Kinoshita⁴⁰⁾らは、Leydig cell 単位での testosterone 代謝酵素の活性を検討した結果、17 α -hydroxylase, C17-20 lyase の活性障害があるとし、組織学的に Leydig cell hyperplasia は、LH の過剰分泌の条件下でなお機能的には、dysfunction の状態であると述べている。著者の検討した腎不全 4 症例すべて、血中 LH は 44~70mIU/ml と高値であり、しかも、17 α -hydroxylase と C17-20 lyase の活性障害が認められる点では、Klinefelter 症候群の testosterone 生成障害と類似している。

LH の Leydig cell に対する作用機序については、LH が Leydig cell の receptor に結合することにより adenylate cyclase 活性化, cyclic AMP 合成, protein kinase 活性化が連動的に誘発され, steroid が合成される。この protein kinase の作用は、現在なお不明ではあるが、恐らくは蛋白の phosphorylation を惹起し, cholesterol を mitochondria に送り込み, pregnenolone を生成する過程に関与すると考えられている¹²⁾。さらに、LH は 3β -HSD⁴⁰⁾, 17α -hydroxylase, C17-20 lyase⁴¹⁾ の活性を高めるが、特に 17α -hydroxylase と C17-20 lyase の 2 酵素は、双方ともに分子状酸素を要求することから、いわゆる mixed function oxidase system とよばれている。すなわち、flavoprotein が NADPH より cytochrome P₄₅₀ に electron を受けわたし、ついで cytochrome P₄₅₀ が分子状酸素を活性化することにより、はじめて 17α -hydroxylase と C17-20 lyase が活性化される。この cytochrome P₄₅₀ もまた、LH の支配下にある⁴²⁾。したがって、腎不全患者の精巣は、FSH の分泌調節機能は保存されているが、LH に対する Leydig cell の感受性の低下をきたした状態であり、mixed function oxidase system が障害される可能性がある。なお、LH の感受性欠損と、LH 分泌欠損とは、同一の障害を来すと予想されるが、hypogonadotropic hypogonadism では 3β -HSD, 17β -HSD の活性は残存しているが、 17α -hydroxylase, C-17-20 lyase 活性の著明な低下が認められ、腎不全の場合と同一の傾向を示している (Table 5)。したがって、総じて、腎不全の視床下部一下垂体—精巣系の異常の基礎をなすものは、primary Leydig cell dysfunction と推定され得る。

腎不全の精巣機能不全の原因は不明であるが、uremic toxin の蓄積はその一因として否定は出来ない。著者は、uremic toxin のうち毒性の強いといわれている methylguanidine の添加実験により、精巣 testosterone 代謝酵素の活性阻害の有無をみているが、少なくとも、pregnenolone から testosterone にいたる代謝は、高濃度の methylguanidine でも阻害されない。もちろん著者の採用した実験条件での結果であるが、uremic toxin の精巣酵素に対する急性阻害作用はないものと推測される (Fig. 5)。一方、この精巣機能異常は、Stewart-Bentley²³⁾らは、血液透析療法で改善されると述べているが、他の多くの報告者は否定的である。著者も、血中 LH, FSH, testosterone 値が、血液透析前後に変動がないことを確認している (Table 3) また、70カ月以上の透析を受けている患者では、LH, FSH とともに異常高値であることから考察しても、血液

透析が内分泌異常を改善し、精巣機能を回復させるとは思えない。しかし、Lim²⁷⁾らは、腎移植により LH の下降とともに、精子数が $20 \times 10^4/\text{ml}$ から $40 \times 10^4/\text{ml}$ と増加した例を報告し、Sawin⁴³⁾らは、この回復は永久的であると述べている。腎移植による精巣機能の回復は、全ての例にみられるものではなく、Holdsworth⁴⁴⁾らは、妊孕性の得られるものは、50%であったとし、また、de Kretser⁴⁵⁾は、精子形成障害の程度と腎移植による改善は、逆相関すると考えている。したがって、腎移植により精巣機能を確保するためには、術前に内分泌環境を正確に把握することはもとより、血中 FSH は予後を判定するうえで重要な指標となる。一方、慢性透析患者の場合には、LH の感受性障害を主因とした primary Leydig cell dysfunction であるとするれば、精巣局所における testosterone 濃度を高める療法が、精子形成能を維持するに役立つものと考えられる。

結 語

男子慢性腎不全患者の視床下部一下垂体—精巣系の内分泌学的動態は、以下のごとく要約される。

1. 血中 testosterone, FSH は、多くは正常値範囲内にあり、血中 LH は高値を示すのが特徴的であった。
2. Gn-RH 投与による血中 LH の遅延反応の主要因は、LH の血中蓄積によるものと考えられ、視床下部一下垂体は正常に作動しているものと推定された。
3. 血中 testosterone を指標とした hCG 刺激試験では、7例中6例は無反応であった。すなわち、Leydig cell 予備能力の低下が明らかであった。
4. 精巣組織学的所見は、精細管の精子形成障害の程度は多様性を示すが、主として、primary spermatocyte から spermatozoa への maturation arrest が特徴的であり、Leydig cell の形態、分布はほぼ正常であったが、testosterone 生成能の最も低下した症例では、未熟型を示していた。
5. 精巣組織内 testosterone 代謝に関与する各種酵素のうち、 17α -hydroxylase, C17-20 lyase の活性抑制が認められ LH 支配下にある、electron transfer system の障害が推定された。
6. Methylguanidine には、精巣 testosterone 代謝に対する直接的阻害作用は認められなかつた。
7. これら内分泌学的検索の結果、慢性腎不全患者の視床下部一下垂体—精巣系の異常の主体は精巣にあり、しかも primary Leydig cell dysfunction であることが示唆された。

稿を終るにあたり、御指導、御高聞を賜った恩師高井修道教授に、深甚の謝意を表します。終始、懇切な御

指導、御助言をいただきました西村隆一助教授、穂坂正彦博士、村山鉄郎博士、ならびに、病理組織学的所見の御教示を賜わった秋田大学医学部第2病理学教室原田昌興助教授に深謝いたします。また、症例を提供いただきました小倉記念病院泌尿器科佐長俊昭医長、山口大学医学部泌尿器科学教室瀧原博史博士に感謝いたします。さらに、種々御協力いただきました野口和美学士、内分泌研究班の諸兄、教室員各位に心より感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第68回、69回日本泌尿器科学会総会に発表した。

文 献

- 1) 穂坂正彦, 今野稔, 西村隆一: 血中 testosterone の radioimmunoassay. 横浜医学, 24 : 47, 1973.
- 2) Oshima, H., Nankin, H. R., Troen, P., Yoshida, K. and Ochiai, K.: The testis in normal and infertile men. Troen, P. and Nankin, H. R. eds. p. 445, New York, Raven Press. 1977.
- 3) Tamaoki, B.: Steroidogenesis and cell structure. Biochemical pursuit of site of steroid biosynthesis. J. Steroid. Biochem. 4 : 89, 1973.
- 4) Oshima, H., Sarada, T., Ochiai, K. and Tamaoki, B.: Effects of synthetic estrogen upon steroid bioconversion in vitro in testes of patients with prostatic cancer. Invest. Urol. 12 : 43, 1974.
- 5) 進藤和彦, 天本太平, 斉藤泰ら他18名: 慢性透析患者の男性性腺機能について, 西日泌尿. 33 : 440, 1971.
- 6) Bommer, J., Tschöpe, W., Ritz, E. and Andrassy, K.: Sexual behaviour of hemodialyzed patients. Clin. Neph. 6 : 315, 1976.
- 7) Finkelstein, F. O., Finkelstein, S. H. and Steele, T. E.: Assessment of marital relationships of hemodialysis patients. Am. J. Med. Sci. 271 : 21, 1976.
- 8) Freeman, R. M., Lawton, R. L. and Fearing, M. O.: Gynecomastia: An endocrinologic complication of hemodialysis. Ann. Inter. Med. 69 : 67, 1968.
- 9) Schmitt, G. W., Shehadeh, I. and Sawin, C. T.: Transient gynecomastia in chronic renal failure during chronic intermittent hemodialysis. Ann. Inter. Med. 69, 73, 1968.
- 10) de Kretser, D. M., Burger, H. G. and Hudson, B.: The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 : 787, 1974.
- 11) Steinberger, A. and Steinberger, E.: The testis in normal and infertile men. Troen, P. and Nankin, H. R. eds. p271, New York, Raven Press. 1977.
- 12) Catt, K. J. and Pierce, J. G.: Reproductive endocrinology. Yen, S. C. and Jaff, R. eds. p34, Philadelphia, London, Toronto, W. B. Saunders CO., 1978.
- 13) Butt, W. R., Ryle, M. and Shirley, A.: Kinetic studies with ¹²⁵I-labelled follicle stimulating hormone. J. Endocrinol. 58 : 275, 1973.
- 14) de Kretser, D. M., Catt, K. J., Burger, H. G. and Smith, G. C.: Radioautographic studies on the localization of ¹²⁵I-labelled human luteinizing and growth hormone in immature male rats. J. Endocrinol. 43 : 105, 1969.
- 15) Gay, V. L.: Decreased metabolism and increased serum concentrations of LH and FSH following nephrectomy of the rat. Absence of short-loop regulatory mechanisms. Endocrinology. 95 : 1582, 1974.
- 16) de Kretser, D. M., Atkins, R. C. and Paulsen, C. A.: Role of the kidney in the metabolism of luteinizing hormone. J. Endocrinol. 58 : 425, 1973.
- 17) Apostolakis, M. and Loraine, J. A.: Hormones in blood. Gray, C. H. and Bacharach, A. L. eds. vol. 1 (ed 2), p304, London, Academic Press. 1969.
- 18) Christiansen, P.: Urinary follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in normal adult men. Acta. Endocrinol. 71 : 1, 1972.
- 19) Schalch, D. S., Gonzalez-Barcena, D., Kastin, A. J., Landa, L., Lee, L. A., Zamora, M. T. and Schally, A. V.: Plasma gonadotropins after administration of LH-releasing hormone in patients with renal or hepatic failure. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41 : 921, 1975.
- 20) Holdsworth, S., Atkins, R. C. and de Kretser, D. M.: The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. N. Engl. J. Med. 296 : 1245, 1977.
- 21) Hasegawa, K., Matsushita, Y., Hirai, K., Otomo, S., Okamoto, T., Morii, H. and Wada, M.: Abnormal response of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone to luteinizing hormone-releasing hormone in chronic renal failure. Acta. Endoc. 87 : 467, 1978.
- 22) Jecht, E., Klupp, E., Heidler, R., Huben, H. and Schwarz, W.: Investigation of the hormonal axis hypothalamus-pituitary-gonads in 20 dialyzed men. Gn RH-test in di-

- alyzed men. *Andrologia* 12 : 146, 1980.
- 23) Guevara, A., Vidt, D., Hallberg, M. C., Zorn, E. M., Pohlman, C. and Wieland, R. G. : Serum gonadotropin and testosterone levels in uremic males undergoing intermittent dialysis. *Metabolism* 18 : 1062, 1969.
- 24) Chen, J. C., Vidt, D. G., Zorn, E. M., Hallberg, M. C. and Wieland, R. G. : Pituitary-Leydig cell function in uremic males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31 : 14, 1970.
- 25) Stewart-Bentley, M., Gans, D. and Horton, R. : Regulation of gonadal function in uremia. *Metabolism* 23 : 1065, 1974.
- 26) Distiller, L. A., Morley, J. E., Sagel, J., Pokroy, M. and Rabkin, R. : Pituitary-gonadal function in chronic renal failure: The effect of luteinizing hormone-releasing hormone and the influence of dialysis. *Metabolism* 24 : 711, 1975.
- 27) Lim, V. S. and Fang, V. S. : Gonadal dysfunction in uremic men. A study of the hypothalamo-pituitary-testicular axis before and after renal transplantation. *Am. J. Med.* 58 : 655, 1975.
- 28) Miyachi, Y., Mecklenburg, R. S., Hansen, J. W. and Lipsett, M. B. : Metabolism of ¹²⁵I-luteinizing hormone-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37 : 65, 1973.
- 29) Redding, T. W., Kastin, A. J., Gonzalez-Barecelona, D., Coy, D. H., Coy, E. J., Schalch, D. S. and Schally, A. V. : The half-life, metabolism and excretion of tritiated luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37 : 626, 1973.
- 30) Hagerman, D. : Stimulation of rat testis microsomal 17 α -hydroxyprogesterone side chain cleavage enzyme by LH added in vitro. *Biochem. J.* 105 : 1119, 1967.
- 31) Wilson, J. D. : Recent studies on the mechanism of action of testosterone. *N. Engl. J. Med.* 287 : 1284, 1972.
- 32) 西村隆一, 穂坂正彦, 木下裕三 : テストステロン補充療法における男性ホルモン標的臓器の反応性, ホと臨床, 28 : 1473, 1980.
- 33) Phadke, A. G., Mackinnon, K. J. and Dossator, J. B. : Male fertility in uremia: Restoration by renal allografts. *Can. Med. Ass. J.* 102 : 607, 1970.
- 34) Steinberger, E. : Hormonal control of mammalian spermatogenesis. *Physiol. Rev.* 51 : 1, 1971.
- 35) Hansson, V., Trygstad, O., French, F. S., McLean, W. S., Smith, A. A., Tindall, D. J., Weddington, S. C., Perstrusz, P., Nayfeh, S. N. and Ritzen, E. M. : Androgen transport and receptor mechanisms in testis and epididymis. *Nature* 250 : 387, 1974.
- 36) Lee, J. A., Yoshida, K., Hosaka, M., Stratico, D., Hus, A., Winters, S. J., Oshima, H. and Troen, P. : Studies of the human testis. XV. Androgen-binding protein and function of Leydig cells and tubules in aged men with prostatic carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50 : 1105, 1980.
- 37) 穂坂正彦, 木下裕三, 西村隆一, 高井修道, 原田昌興, 大島博幸, 鎖目和夫 : 率丸の17 α -hydroxylase, C17-20 lyase deficiency の症例, ホと臨床, 28 : 1980.
- 38) Waites, G. M. H. and Setchell, B. P. : Changes in blood flow and vascular permeability of the testis, epididymis and accessory reproductive organs of the rat after the administration of cadmium chloride. *J. Endocrinol.* 34 : 329, 1966.
- 39) Kinoshita Y., Hosaka, M. Nishimura, R. and Takai, S. : *J. Int. Andrology* に投稿中.
- 40) Samuels, L. T. and Helmreich, M. L. : The influence of chorionic gonadotropin on the 3 β -ol-dehydrogenase activity of testes and adrenals. *Endocrinology* 58 : 435, 1956.
- 41) Shikita, M. and Hall, P. F. : The action of human chorionic gonadotropin in vivo upon microsomal enzymes of immature rat testis. *Biochem. Biophys. Acta.* 136 : 484, 1967.
- 42) Eik-Nes, K. : vol. 5 Male reproductive system, sec. 7 Endocrinology, Handbook of physiology, p 95, Washington, D. C., Am. Physiol. Sci., 1975.
- 43) Sawin, C. T., Longcope, C., Schmitt, G. W. and Ryan, R. J. : Blood levels gonadotropin and gonadal hormones in gynecomastia associated with chronic hemodialysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 : 988, 1973.
- 44) Holdsworth, S. R., de Kretser, D. M. and Atkins, R. C. : A comparison of hemodialysis and transplantation in reversing the uremic disturbance of male reproductive function. *Clin. Neph.* 10 : 146, 1978.
- 45) de Kretser, D. M. : The effects of systemic disease on the function of the testis. *Clin. Endocrinol. Metab.* 8(3) : 487, 1979.

Studies on hormonal hypothalamo-pituitary-testicular axis in patients with chronic renal failure

Ken-Ichi Matsuura

Department of Urology School of Medicine
Yokohama City University

The hormonal axis of hypothalamo-pituitary-testis in 34 patients with chronic renal failure was investigated. Plasma follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and testosterone were determined by radioimmunoassay. Testicular steroidogenesis activities in 4 uremic men were evaluated by the use of cell free homogenate obtained from testicular tissue in biopsy size.

The results in the present paper were summarized as follows :

- 1) Plasma FSH, LH and testosterone were 25 ± 46 (SD) mIU/ml, 76 ± 101 mIU/ml and 425 ± 136 (SD) ng/dl, respectively.
- 2) Although no significant change in plasma FSH and testosterone levels were observed, plasma LH levels were markedly elevated in 18 out of 30 uremic men. Hemodialysis did not alter the plasma FSH, LH and testosterone levels.
- 3) The initial response of plasma LH to gonadotropin releasing hormone (Gn-RH) delayed in 4 of 6 uremic men. Prolonged elevation was recognized in all patients exam-

ined.

- 4) Human chorionic gonadotropin (hCG) test was performed by intramuscular injection of 2,000 U daily for three days. The hCG produced no testosterone response in 6 of 7 uremic men.
- 5) Testicular tissue from 4 patients showed several degree of germinal cell maturation arrest beyond spermatogonial stage and almost normal appearance of Leydig cells.
- 6) Evaluation of in vitro testicular steroidogenesis activities demonstrated insufficient activities of 17α -hydroxylase and C17-20 lyase in comparison of control group, while 3β -hydroxysteroid dehydrogenase and 17β -hydroxysteroid dehydrogenase revealed normal activities.
- 7) In in vitro steroidogenesis study of testicular tissue, there is no effect of methylguanidine on the enzymes converting testosterone from pregnenolone.

The feedback relation between the seminiferous epithelium and secretion of FSH by the pituitary gland seems to remain intact. However, the elevation of LH levels may be due in part to primary Leydig cell dysfunction associated with hyposensitivity to LH in uremic state. Furthermore, it is likely suggested that testicular electron transfer system mediated by cytochrome P₄₅₀ may be impaired in patients with chronic renal failure.

(受付：昭和56年4月17日特掲)

男性用経口避妊薬 Gossypol の基礎的検討

I: In Vivo Study

Action Mechanisms of Gossypol on Rats as Male Contraceptive Agent: In Vivo Study

東北大学医学部産科学婦人科学教室

星 合 昊 上 原 茂 樹 長 池 文 康
Hiroshi HOSHIAI Shigeki UEHARA Fumiyasu NAGAIKE
桃 野 耕 太 郎 森 良 一 郎 鈴 木 雅 洲
Kotaro MOMONO Ryoichiro MORI Masakuni SUZUKI

バージニア大学

Y. C. LIN

Gossypol をラットに投与し男性用経口避妊薬としての効果を検討した。30mg/kg/日の Gossypol を投与し3週後には妊孕性を維持していたが、5週後には消失した。投与を中止すると30日後には妊孕性を回復した。その間雌ラットとの交尾率は100%であった。交尾後の雌の腔内精子数は投与後3週で13%に低下し、5週後には1%以下となった。副睾丸より得た精子の運動率は5週投与後には0であった。Gossypol 投与ラットの血清テストステロンは投与後5週で対照群の約20%に低下し、投与終了後6週では投与前値に戻った。血清 LH は Gossypol 投与により低下の傾向が見られたが、有意差はなかった。血清 FSH は特に変化しなかった。

Gossypol はゴナドトロピンを有意に抑制せずにテストステロン合成能を抑制した。Gossypol は交尾率を低下させずに精子数、精子運動率を低下させ確実な避妊効果が得られる。

(Jap. J. Fert. Ster., 26(4), 393-397, 1981)

緒 言

Pincus らの一連の研究により女性用経口避妊薬は効果が確実で容易に使用可能なものが開発されており、現在はその副作用の軽減のために薬剤の含有量が検討されているのみである。しかし男性用の経口避妊薬については数種の報告があるが未だ開発されたものはない。現在まで男性用経口避妊薬または抗睾丸剤としての作用を持つと報告されたものは、1) 抗性腺刺激ホルモン剤としては、植物抽出物の Lithospermum ruderale¹⁾、ステロイド剤の19-Nor-Steroids²⁾、Danazol³⁾、Cyproterone acetate⁴⁾など、2) 抗アムーバ剤としては bis (dichloroacetyl-) diamine 剤⁵⁾、WIN 18446⁶⁾、3) 抗精子成熟阻害剤としては α -chlorohydrin⁷⁾、4) 造精機能抑制剤としての colchicine⁸⁾、5-thio-d-glucose、PMHI⁹⁾

などに大別できると思われる。各薬剤とも動物実験での避妊効果は確実と言えるが、経口避妊薬としての簡便性、副作用、服用後の妊孕性の回復性などの面から考えると十分とは言えない。更に女性用経口避妊薬は排卵を抑制しても性欲を余り抑制しないと思われるのに対し、男性用経口避妊薬は性欲、性交能を減退させることが多いと言われている。

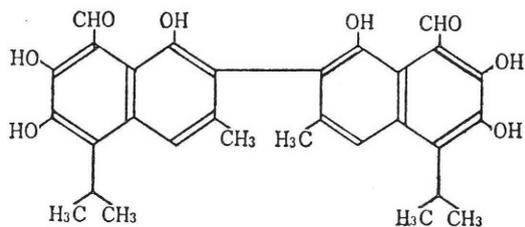


Fig. 1 Gossypol の構造式

Table 1 Effect of Gossypol on the mating ability, sperm counts, sperm motility of Male Rats, number of implantation site and pups born of mated female Rats

| Treatments | Male | | | | | Female | | | |
|-----------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------|--------------------------------|----------------------|--|-----------|---------------------------|
| | Mating | | | Sperm Motility | | Mating | | | |
| | No. of Males Tested | % Intro-Mitted ¹ | Sperm Count Million/ML ² | No. of Males Tested | Index of Motility ³ | No. of Females Mated | No. of Implantation ⁴ Sites | Pups Born | Pups Survive ⁵ |
| Control | 11 | 100 | 12.2 | 5 | 16.5 | 22 | 11.4 | 10 | 9.2 |
| 3-Wk Treatment | 14 | 100 | 1.6 | 2 | 5.2 | 26 | 11.2 | 10.7 | 2.8 |
| 5-Wk Treatment | 16 | 100 | 0.1 | 3 | 0 | 43 | 0.11 | 0 | — |
| 10-Day Recovery | 4 | 100 | 0.1 | — | — | 8 | 0 | — | — |
| 20-Day Recovery | 4 | 100 | 0.9 | — | — | 8 | 0 | — | — |
| 30-Day Recovery | 4 | 100 | 2.3 | 2 | 9.8 | 8 | 10.9 | 9.7 | 9.2 |
| 42-Day Recovery | 3 | 100 | 7.7 | 2 | 15.2 | 6 | 10.6 | 9.9 | 9.3 |

¹ Males were mated with females on day of proestrus; intromission was determined by a sperm positive vaginal smear.

² Ejaculated sperm counts were determined by flushing 0.1 ml saline into the vagina of sperm positive females.

³ Sperm motility index was established on the basis of epididymal sperm's ability to move through a glass capillary tube (one unit in motility index=2.78 mm).

⁴ Examined on day 9 of pregnancy.

⁵ No. of progeny which survived 3 months.

今回、私達はすでに中国では臨床応用されている棉の実より抽出精製された Gossypol (図1) という分子量 518.54 のフェノールまたはナフタレン誘導体の構造を持つ薬剤について、経口避妊薬としての作用を動物実験し、若干の知見を得たので報告する。

実験材料および方法

実験動物：ウィスター系ラットを約 100g 体重のものをチャールズリバー (Wilimington, Mass, U.S.A.) 社より購入し、室温 20°C, 14時間照明, 10時間暗で飼育した。雌雄とも体重が 250g 以上になった時点で、雌ラットは更に 4 日の性周期を持つものだけを実験に使用した。

Gossypol acetic acid (Sigma chemical Co.) を 100% エタノールで溶解し、100 倍以上に生理的食塩水に稀釈して、最終濃度を 100mg/ml とし、雄ラットに約 30 mg/kg/日を 1 日 1 回午前中に注射筒にて、5 週間経口投与した。同様の操作で生理的食塩水のみを投与した群をコントロール群とした。Gossypol acetic acid を投与開始後 3 週間目と 5 週間目、および投与終了後 10 日目、20 日目、30 日目、42 日目に雄 1 匹につき雌ラット 2 匹又は 3 匹を、雌ラットの発情前期に一晩同居、交尾させた。翌朝雌ラットを分け、生理的食塩水：ミネラルオイ

ル (9:1) の溶液 0.1ml で腔内を洗滌し、腔内精子数を算定した。腔内に精子の認められた場合は交尾したものとし、認められない場合でも、雌ラットが偽妊娠になった場合は交尾したものと判定し交尾率を求めた。精子の運動率算定には、雄ラットの副辜丸尾部より直接に穿刺して得られた精子を使用し、Lin らの方法⁹⁾に基づき、生理的食塩水とミネラルオイル (9:1) の混合液と精子の混合液の入った容器に毛細管を 45° の角度に立て、30 分後に精子の上昇した高さを指数で表わした。

Gossypol 投与の雄ラットと交尾した雌ラットは妊娠 8 日目 (交尾した翌日の発情期を妊娠第 0 日目とした) に開腹し着床数を算定し閉腹した。以後は通常に飼育し分娩させて仔の数を数え、更に出生後 3 カ月目の仔の生存数を数えた。

血清ホルモンの測定：Gossypol acetic acid 投与前、5 週間投与後、および投与終了後 6 週間目に心臓穿刺により各回 5 ml ずつ採血し、テストステロン、LH、FSH を 2 抗体法の Radioimmunoassay で測定した。LH の standard には NIH-LH-S 20 を、FSH には NI AMD-RAT、FSH-RPI を使用した。

実験成績

1. 交尾率・腔内精子数・精子運動率

交尾率は対照群、投与群の全ての時期においても 100

%であつた。腔内精子数は投与前が $12.2 \times 10^6/\text{ml}$ であつたのに比し、Gossypol 投与群では投与後 3 週目ですでに $1.6 \times 10^6/\text{ml}$ と約 13% に低下していた。5 週投与後では $0.1 \times 10^6/\text{ml}$ とコントロールの 1% 以下に低下した。この低値は投与終了後 10 日目まで続いたが、投与終了後 20 日目には $0.9 \times 10^6/\text{ml}$ とコントロール群の 7% 位にまで上昇し始めた。投与終了後 30 日を経過すると腔内精子数も $2.3 \times 10^6/\text{ml}$ と妊孕性を回復するに至つたが、6 週間たつても $7.7 \times 10^6/\text{ml}$ であり投与前の数には回復しなかつた。

一方、精子運動率では、コントロール群が 16.5 であるのに対し、3 週投与では 5.2 まで低下し、投与後 5 週では 0 になつた。しかし投与終了後 30 日目には 9.8 まで回復し、更に投与 42 日目には 15.2 とコントロールと同値まで回復した。

2. Gossypol 投与の雄ラットと交尾させた雌ラットの着床数、出生仔数：コントロール群では、着床数 11.4、新生仔数 10.0 であつたのに対し、Gossypol 投与後 3 週間では前述した精子数、精子運動率の低下にもかかわらず着床数 11.2、新生仔数 10.7 とコントロール群と差はなかつた。しかし投与後 5 週間を経過すると、43 匹交尾させた雌ラットに 1 匹だけ着床数 2 のものがあつたため結果としては全体で着床数 0.11 となつたが、ほぼ 0 の着床数であつた。しかし投与後 30 日を経過すると着床数は 10.9、新生仔数 9.7 とコントロール群と有意な差のないまでに回復していた。投与後 42 日目にも着床数 10.6、新生仔数 9.9 と、コントロールと有意な差はなかつた。

3. 出生した仔の 3 カ月後の生存率：Gossypol 投与後 3 週の出生仔数 10.7 であつたにもかかわらず、3 カ月後の生存仔数は 2.8 であつた。出生仔 3 カ月で、278 匹の仔のうち 205 匹が死亡したが、特に著しい外表奇型および内臓の奇型は肉眼的にはなかつた。投与終了後 30 日たつと、特にコントロール群との変化はなく、もちろん投与後 42 日ではコントロール群との差はなかつた。

4. Gossypol 投与による血清テストステロン値の変化：Gossypol 投与前には $5.2 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ であつたテストステロン値が 5 週投与後には $1.1 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$ と有意な低下を示した。しかし投与終了後 6 週を経ると $4.3 \pm 0.43 \text{ ng/ml}$ とほぼ投与前値に回復した。

5. Gossypol 投与による血清 FSH, LH 値の変化：LH は Gossypol 投与前には $1185 \pm 128 \text{ pg/ml}$ であつたものが、5 週間投与後には $700 \pm 122 \text{ pg/ml}$ と低下傾向が見られたが、推計学的に有意な差はなかつた。更に投与終了後 6 週には $1000 \pm 155 \text{ pg/ml}$ にまで回復の傾向が見られた。FSH は投与前が $841 \pm 136 \text{ pg/ml}$ 、5 週間投与

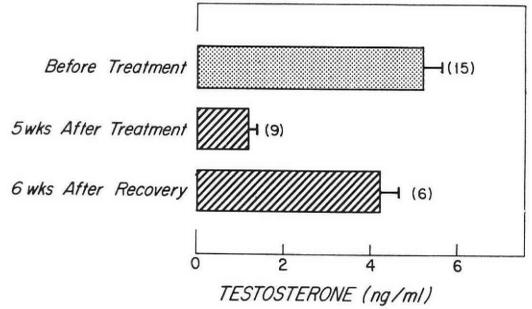


Fig. 2 Effect of Gossypol on Testosterone levels in Male Rats

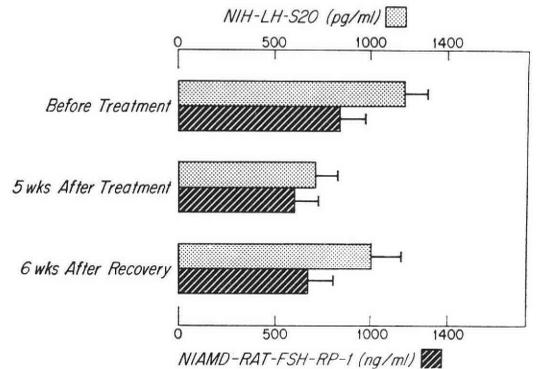


Fig. 3 Effect of Gossypol on Gonadotropin levels in Male Rats

後に $597 \pm 128 \text{ pg/ml}$ 、投与終了後 6 週には $676 \pm 130 \text{ pg/ml}$ と特に変動を認めなかつた。

考 案

男性用経口避妊薬としての有用性は、1) 避妊効果が確実であること、2) 使用後の妊孕性の回復があること、3) 内分泌機能障害を起さないこと、4) 性欲、性交能に影響のないこと、5) 胃腸障害、肝障害、腎障害などの副作用のないこと、などが条件としてあげられる。Gossypol 投与による交尾率が 100% であつたことはラットによる実験であるため厳密な意味での性欲・性交能と同義とは言えないが、一応、性交能の低下はなかつたと言えよう。更に腔内の精子数を見ると投与後 3 週では数の減少が見られ、同時に精子の運動率も低下したが、交尾させた雌ラットの妊娠率から見ると妊孕性の低下は見られない。Gossypol を 5 週間投与すると、腔内精子数はコントロール群の 7% に低下し、精子運動率は 0 となつた。交尾させた雌ラット 43 匹のうち 1 匹に着床数 2 のものがあつたため完全な妊孕性の抑制とは言えなかつたが、避妊効果はほぼ確実と言える。更に投与を中止すると 30 日目には、腔内精子数、精子運動率は未だコント

ロール群より低値ではあるが、交尾させた雌ラットの着床数はコントロールとの差がないことから、Gossypol 投与中止後30日で妊孕性は回復した。

Gossypol 投与中のラットの仔に奇形の発生が多くないかを予備的に検討するために、交尾させた雌ラットの着床数と出生した仔の数の差を調べ Gossypol 投与による流産率を比較したがコントロール群と差はなかった。また出生した仔を外表的に見る限りにおいては特に奇形はなかった。しかし仔を通常の飼育法で飼育すると生後3カ月以内に死亡した仔の数は、Gossypol 投与群の仔はコントロール群に比して明らかに死亡率が高かった。外表および内臓に肉眼的な奇形がなかったにもかかわらず死亡率が高かったことは何か代謝障害等があるのかもしれない。この事は更に慎重な検討が必要である。

Gossypol の作用機序および内分泌の変動を知る目的で血中テストステロン、LH、FSH を測定した。Gossypol 投与後5週目の妊孕性の消失した状態ではテストステロン値はコントロールの約 $\frac{1}{3}$ に有意に低下していたが、LH 値は約60%に低下の傾向を示しただけで有意な差はなかった。Gossypol 投与終了後6週にはテストステロン値と LH 値もほぼコントロール群と同様の値に回復した。この結果から Gossypol は精巣に直接に作用し、Leidig 細胞でのテストステロン合成能を抑制することにより造精機能を抑制することが示唆された。しかし視床下部-下垂体系に何らの直接作用を持たなければ低テストステロン状態によりネガティブフィードバック機序が働き高ゴナドトロピンまたは高 LH になつても良いと思われる。むしろ、Gossypol は直接に下垂体の LH 分泌細胞に作用し低 LH 状態を作ることにより Leidig 細胞でのテストステロン合成能を抑制するとの考えの方が受け入れ易いが、今回の実験では LH の低下傾向にコントロールと有意な差がなかったため結論づけることはできない。中国の National Coordinating Group on Male Antifertility Agents の Gossypol の詳細な報告によれば¹⁰⁾、Gossypol 投与により各種臓器に組織学的変動は見られない。また、血清テストステロンも LH も特に変化はさせず、乏精子症、無精子症を起させるといふ。臨床的には20mg/day で2カ月連続投与すると避妊効果が現われ、その後は150~200mg/月で避妊効果を維持できると言われている。しかし Gossypol の作用機序については今回の私達の結果も含めて、今後のより詳細な検討、すなわち In Vitro における下垂体や Leidig 細胞の培養実験が必要であろう。このような作用機序は従来報告されている男性用経口避妊薬のどれとも異なるように思われる。現在報告されている中で最も有望視されている PMHI (DL-6

(N-2-pipecolinomethyl)-5-hydroxy-indane-maleate) は Gossypol と同様に睾丸に作用するが、LH、エストロゲン、テストステロンは変化なく、FSH をやや上昇させるといわれている⁹⁾。また *Lithospermum ruderate* はゴナドトロピンを非活性化することにより精巣機能を抑制すると報告されている。WIN 18,446もゴナドトロピンを低下させずに精子新生を抑制すると言われているが、詳細は明らかではない。

副作用としては、本実験がラットによる実験であるため結論づけることはできないが、Gossypol 投与ラットに特に体重減少は認められなかった。

結 語

Gossypol をラットに投与し男性用経口避妊薬としての効果を検討した。Gossypol はゴナドトロピンを有意に変動させずに、テストステロン合成能を抑制することにより精子新生を押え妊孕力を消失せしめた。投与を中止することにより妊孕性の回復は明らかであったが、直接的な作用機序および投与による副作用は今後更に検討を要する。Gossypol は中国では既に臨床応用されており、今後の基礎的な解明によつては男性用経口避妊薬として期待がもてる。

(なお、本実験は Harvard Medical School において Dr. Fawcett および Dr. Villee の指導で行われた)。

文 献

- 1) Craston, E. M.: The effect of *Lithospermum ruderales* on the estrous cycle of mice, *J. Pharmacol.* 83: 130, 1945.
- 2) Paulson, C. A. et al.: Inherent estrogenicity of norethindrone and norethyndrel: Comparison with other synthetic progestins and progesterone. *J. Clin. Endocrinol.* 22: 1033, 1962.
- 3) Skoglund, R. D. and Paulson, C. A.: Dazol-testosterone combination: A potentially effective means for reversible male contraception. A preliminary report. *Contraception* 7: 357, 1973.
- 4) Prasad, M. R. N.: Limiting male fertility by selectively depriving the epididymis of androgen: *Res. Reprod.* 5: 3, 1973.
- 5) Coulston, F., Beyler, A. L. and Drobeck, H. P.: The biologic actions of new series of bis (dichloroacetyl) diamines. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2: 715, 1960.
- 6) Paulson, C. A.: Regulation of male fertility. In; *Frontiers in Reproduction and Fertility Control*, ed. by Greep, R.O. and Koblinsky, M. A., MIT Press, Cambridge, 1977, p. 458.

- 7) Jones, A. R.: The Antifertility Actions of α -Chlorohydrin in the Male; Life Science 23: 1625-1646, 1978.
- 8) Fang, V. S. and Anderson, W. A.: Studies on the Antitesticular Action of DL-6-(N-2 Pipecolinomethyl)-5-Hydroxy-Indane (PM-HI) in the Rat, Endocrinology 99: 358, 1976.
- 9) Lin, Y. C., et al.: The 13th Annual meeting of the Society for the study of Reproduction.
- 10) National Coordinating Group of Male Antifertility Agents (China), Gossypol-a New Antifertility Agent for Males, Gynecol. Obstet. Invest. 10: 163-176, 1979.

Action mechanisms of Gossypol
on rats as male contraceptive
agent: In Vivo study

**Hiroshi Hoshiai, Shigeki Uehara, Fumiyasu
Nagaike, Kotaro Momono, Ryoichiro
Mori and Masakuni Suzuki**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine

Y. C. Lin

Vergnia polytechnic Institute
and State University

Gossypol was administered to male rats in an

experiment to assess its efficacy as an oral contraceptive for male use. After 3 weeks of Gossypol administration at 30 mg/kg/day the animals were found to retain fertility, but after 5 weeks' treatment they were infertile. In 30 days of discontinuation of medication they regained fertility. During this period of observation the copulation rate of the animals was 100%. The spermatozoon count in the vagina taken after copulation was 13% of the pretreatment level after 3 weeks of treatment and decreased to less than 1% after 5 weeks' treatment. The motility rate of spermatozoa from the epididymis reduced to zero after 5 weeks of Gossypol administration. Serum testosterone of Gossypol-treated rats decreased to approximately 20% of the control level after 5 weeks of medication and returned to the pretreatment level by 6 weeks after the termination of treatment. Following Gossypol administration serum LH tended to decline, but not to a significant extent. Serum FSH underwent no noticeable changes.

Gossypol was found to depress the testosterone-synthesizing capacity of Leydig cells without causing a significant suppression of gonadotropin production. Gossypol provides a reliable contraceptive effect by diminishing the count and motility of spermatozoa without reducing copulation rate.

(受付: 昭和56年6月29日特掲)

男性不妊症に対する KALLIKREIN 製剤 (TKT 100) の精液所見におよぼす 効果について

On Kallikrein Preparation (TKT 100)
Effects on Semen in Relation
with Male Sterility

昭和大学藤が丘病院泌尿器科 (医長甲斐祥生教授)

甲 斐 祥 生 井 口 宏
Yoshio KAI Hiroshi IGUCHI

Department of Urology, School of Medicine
Showa University, Fujigaoka Hospital
(Chief. Prof. Yoshio KAI)

臨床病理科 (医長青木良雄教授)

山 田 隆 一
Ryuichi YAMADA

Department of Clinical Pathology
(Chief. Prof. Yoshio AOKI)

男子不妊症患者49例 (Azoospermia 5例, oligozoospermia 28例, 精子運動率その他に異常所見のある Normozoospermia 16例) に, Kallikrein 製剤である TKT 100を1日600KU, 1~2カ月以上投与し精液所見に及ぼす効果を検討して次の如き結果が得られた.

1. 精液量に関しては, 特に有意の差はみられなかった.
2. 精子濃度は, oligozoospermia では平均 $24.9 \times 10^6/\text{ml}$ が, 治療後には $42.8 \times 10^6/\text{ml}$ に, Normozoospermiaでは $84 \times 10^6/\text{ml}$ から $108 \times 10^6/\text{ml}$ となり有意の差が認められた.
3. 精子運動率は, Oligozoospermia では45%が49.9%に, Normozoospermia では54.3%が63.7%と上昇した.
4. 精子運動性は Oligozoospermia では28例中8例に, Normozoospermia では16例中8例に改善がみられた.
5. 精子奇形率と死滅精子率は Oligozoospermia は治療により逆に悪化したが, Normozoospermia では改善された.
6. 妊娠成功例は6例で, うち2例は Oligozoospermia であつた.
7. 副作用は7例にみられたが, 多くは消化器症状であり, 重篤なものはなかつた.

本薬剤は, Oligozoospermia の者に対しては, 精子濃度と運動率を改善させ, Normozoospermia の者に対しては, より一層の増加により受胎率を向上させ得るものと考える.

緒 言

男性不妊症に対する治療法には、Gonadotropin 製剤や Androgen 製剤を主とするホルモン療法、各種 Vitamin 療法、核酸前駆物質製剤や ATP 製剤あるいは甲状腺剤の使用など、従来より種々の治療法が試みられ、それぞれ、精液量の増加や精子濃度の上昇、精子運動率の改善などに或る程度の効果をあげている。

当科における不妊症外来においても、ホルモン療法を中心とした治療を行って精液所見の改善をはかっているが、なかなか満足に行く成績は得られていない。

そこで今回は、1973年、Stüttgen¹⁾が Kallikrein 製剤を乏精子症の症例に用いて精子数の増加がみられたという報告をして以来、Schill et al²⁾ (1974)、光川ら³⁾ (1976)、守殿ら⁴⁾ (1976)、Sato et al⁵⁾ (1979) その他多くの報告がみられ、本製剤の不妊症に対する治療法の可能性が示唆せられているため、不妊を訴えて来院した症例に対して本製剤の投与を行い、精液所見の変動をみてみたので、その成績について述べ、若干の検討を行ってみたい。

TKT 100 の性状

1錠中カリジノゲナーゼ 100KU を含有し、フィルムコートされた腸溶錠である。

その薬理作用は、細動脈および毛細血管に直接作用し、これらの末梢血管を拡張させ、心臓の収縮力を強める。また、モルモットにおける動物実験で、腸管運動の亢進、気管支平滑筋の収縮および血管透過性の亢進が認められる。

さらに、試験管内試験でヒト精子の運動性の亢進がみとめられる。

その排泄は、生体内で分解されるため、見られない¹³⁾。

対 象

昭和大学藤が丘病院泌尿器科の不妊外来を昭和55年4月より9月迄に受診した患者49名を対象とした (Table 1-1, 1-2,)。

その内容は、Azoospermia 5名、Oligozoospermia 28名、Normozoospermia 16名である。正常精子数の者を含めたのは、精子数は正常でも、運動率や奇形率、死滅精子数等に異常値の認められるものがあつたからであつて、全く正常なものは、もちろん除外した。

年齢は、25歳から43歳までであつたが、30歳代前半の年齢層が70%を占めており、したがつてその平均年齢は32歳となる。

また結婚より来院迄のいわゆる不妊期間は1年1カ月から19年9カ月におよんでいるが、多くは6年までで、その平均は3.9年となつた。

全例、通常の性生活を行つており、外性器はまったく正常である。

投与量ならびに投与期間

1日 600KU を分3で投与した。投与期間は1カ月余から7カ月余りまでとなる。したがつて、総投与量は180錠18,000KU から1260錠126,000KU となる。

治療成績

治療効果の判定は、新しい症例もあるので、1ないし2カ月後に行い、さらに経時的な追跡を行つた。精液採取は、数日間の禁欲期間を置いて、手法で滅菌シャーレに採り諸検査を行つた (Table 1)。

検査項目は、精液量、精子濃度、精子運動率、運動性、奇形率、死滅精子率などである。

今回は、多少の誤差や危険率もあると思われるが、単純にその増減の数値を、そのまま評価した。これらを、それぞれ、Azoospermia、Oligozoospermia (Hypospermia を含めて、精子濃度 $60 \times 10^6/\text{ml}$ 未満のものをすべて一括した)、Normozoospermia (精子濃度 $60 \times 10^6/\text{ml}$ 以上のもの) に分けて成績を出した。

I. 精液量

1) Azoospermia

5例中1例は Aspermia であるが、治療前の平均精液量は4.2ml、投与後の精液量は4.1ml となり、ほとんど量的変化は見られていない。

2) Oligozoospermia

28例中、治療後多少でも増えたものは17例あり、減少したものは9例、変化のないものは2例となつた。

治療前の値は、平均2.9ml、治療後の値は3.3ml となつた。

3) Normozoospermia

16例のうち、増量したものが8例、減量したものが7例、不変1例となつたが、その平均値は治療前値2.6ml、治療後値2.8ml となる。

II. 精子濃度

1) Azoospermia

2) Oligozoospermia

28例中、精子濃度の上昇をみたもの20例、逆に減少したものが8例となる (Fig. 1)。

すべての平均値は、治療前が $24.9 \times 10^6/\text{ml}$ 、治療後は $42.8 \times 10^6/\text{ml}$ となつた。

3) Normozoospermia

Table 1-1

| 症例 No. | 年齢 | 不妊期間 | 総投与量 (Tab) | 精液量 (ml) | 精子濃度 (×10 ⁶ /ml) | 精子運動率 (%) | 運動性 | 奇形率 (%) | 死精子率 (%) | Histology | 副作用 | 備考 |
|--------|----|--------|------------|----------|-----------------------------|-----------|-------|---------|----------|--------------------|-------|---------------------------------|
| | | | 前 1~3カ月後 | 前 1~3カ月後 | 前 1~3カ月後 | 前 1~3カ月後 | 前 後 | 前 後 | 前 後 | | | |
| 1 | 33 | 6年5カ月 | 540 | 3.9 4.5 | — | — | — | — | — | Keine Spermato- | — | |
| 2 | 30 | 5年5カ月 | 360 | 4.0 4.2 | — | — | — | — | — | genese | — | |
| 3 | 28 | 4年6カ月 | 420 | 5.2 4.5 | — | — | — | — | — | // | — | |
| 4 | 31 | 7年4カ月 | 180 | — | — | — | — | — | — | Ohne Spermio- | — | |
| 5 | 36 | 19年9カ月 | 540 | 3.5 3.2 | — | — | — | — | — | genese | — | |
| 6 | 30 | 3年3カ月 | 180 | 1.6 2.8 | 0.03 0.07 | 測定不能 | 測定不能 | 測定不能 | 測定不能 | Hypospermatoge- | — | |
| 7 | 33 | 2年4カ月 | 240 | 1.8 2.0 | 0.25 0.3 | 20 20 | 緩 慢 | 60 50 | 60 50 | nese | — | |
| 8 | 37 | 1年6カ月 | 720 | 4.0 3.2 | 4.6 1.4 | 2 3 | 緩 慢 | 60 56 | 35 47 | | — | |
| 9 | 33 | 1年10カ月 | 360 | 5.0 7.4 | 5.4 1.6 | 26 61 | 活 発 | 5 12 | 30 14 | | — | 妊 |
| 10 | 32 | 2年2カ月 | 360 | 4.0 5.0 | 8 20 | 50 60 | 緩 活 | 30 26 | 6 12 | | — | |
| 11 | 27 | 2年2カ月 | 540 | 4.4 5.0 | 5.2 10 12 14 | 49 68 | やや緩 活 | 18 18 | 9 19 | Vakuolegenera- | — | 妊 |
| 12 | 30 | 5年9カ月 | 900 | 1.8 2.7 | 3.0 11 49 79 | 50 78 | やや緩 活 | 8 12 | 3 20 | tion der Somenze- | — | |
| 13 | 27 | 1年11カ月 | 900 | 1.0 1.0 | 11 7 | 1 1 | 緩 慢 | 50 18 | 99 80 | llen. (Hyposperma- | — | |
| 14 | 32 | 5年10カ月 | 720 | 1.5 1.3 | 2.0 12.4 32 16.6 | 70 39 | 活 発 | 15 38 | 15 45 | togenese) | — | |
| 15 | 43 | 1年6カ月 | 360 | 1.4 2.5 | 2.5 12.8 58 65.8 | 45 68 | 緩 慢 | 10 24 | 30 47 | | — | いわゆる {Ein Kind Sterilität |
| 16 | 33 | 5年2カ月 | 200 | 3.5 4.0 | 13 20 | 30 50 | やや緩 活 | 40 35 | 40 30 | | — | |
| 17 | 32 | 2年1カ月 | 540 | 1.0 3.0 | 2.6 13.4 74 57 | 30 35 | 緩 慢 | 15 8 | 15 10 | | — | |
| 18 | 31 | 2年3カ月 | 200 | 3.6 3.0 | 15.6 11 | 45 50 | やや緩 活 | 35 30 | 14 15 | | — | |
| 19 | 32 | 1年9カ月 | 1260 | 7.0 6.0 | 5.6 20 0.4 0.6 | 測定不能 | 活 発 | 25 12 | 測定不能 | | 頭痛・発汗 | |
| 20 | 34 | 4年7カ月 | 200 | 6.8 6.0 | 21.4 38 | 82 80 | 活 発 | 12 13 | 5 10 | | — | |
| 21 | 28 | 2年5カ月 | 180 | 3.4 2.8 | 28 45 | 70 48 | 活 発 | 10 32 | 17 19 | | — | |
| 22 | 33 | 2年2カ月 | 540 | 3.0 3.5 | 33 73 | 70 45 | 緩 活 | 7 31 | 13 48 | | 鼻 血 | |

Table 1-2

| 症例 No. | 年齢 | 不妊期間 | 総投 与量 (Tab) | 精 液 量 (ml) | | 精 子 濃 度 ($\times 10^6/ml$) | | 精 子 運 動 率 (%) | | 運 動 性 | | 奇 形 率 (%) | | 死 精 率 (%) | 減 子 率 (%) | Histology | 副 作 用 | 備 考 |
|-----------|----|--------|-------------------|---------------------|-----|--|------|------------------------------|----|-------------|---|--------------------|----|--------------------|--------------------|-----------|-------------|--------|
| | | | | 前 | 後 | 前 | 後 | 前 | 後 | 前 | 後 | 前 | 後 | | | | | |
| 23 | 25 | 1年6ヵ月 | 360 | 3.0 | 3.7 | 35.6 | 96 | 95 | 78 | 活 | 充 | 10 | 31 | 5 | 13 | | | |
| 24 | 35 | 4年11ヵ月 | 480 | 0.3 | 0.5 | 36 | 10 | 20 | 20 | や | 緩 | 14 | 85 | 20 | 60 | | | |
| 25 | 36 | 3年5ヵ月 | 672 | 2.6 | 3.0 | 2.338 | 26 | 13 | 46 | や | や | 20 | 29 | 21 | 24 | | 胃部不快感 | |
| 26 | 33 | 2年6ヵ月 | 252 | 2.0 | 2.0 | 38.4 | 26.6 | 37 | 50 | や | 緩 | 24 | 35 | 21 | 28 | | | |
| 27 | 32 | 2年7ヵ月 | 420 | 1.5 | 2.0 | 2.642 | 8 | 15 | 20 | 緩 | 慢 | 50 | 30 | 50 | 40 | | | |
| 28 | 29 | 2年4ヵ月 | 540 | 0.9 | 1.0 | 43 | 89 | 75 | 83 | 活 | 充 | 15 | 7 | 10 | 13 | | | |
| 29 | 33 | 2年2ヵ月 | 540 | 4.8 | 4.0 | 4.547 | 58 | 65 | 70 | 活 | 充 | 7 | 10 | 29 | 20 | | | |
| 30 | 25 | 1年7ヵ月 | 336 | 3.6 | 2.5 | 47.6 | 171 | 65 | 64 | や | 緩 | 9 | 22 | 32 | 8 | | | |
| 31 | 32 | 3年5ヵ月 | 180 | 4.8 | 4.6 | 51 | 21 | 67 | 35 | や | や | 12 | 35 | 28 | 45 | | | |
| 32 | 35 | 5年3ヵ月 | 200 | 3.0 | 2.4 | 52 | 48 | 55 | 60 | 活 | 充 | 20 | 16 | 30 | 20 | | | |
| 33 | 30 | 1年2ヵ月 | 180 | 2.2 | 3.0 | 54 | 135 | 13 | 44 | 緩 | 慢 | 33 | 39 | 51 | 35 | | | |
| 34 | 40 | 18年5ヵ月 | 200 | 1.6 | 2.0 | 60 | 48 | 70 | 80 | や | 緩 | 10 | 12 | 26 | 15 | | | |
| 35 | 35 | 2年2ヵ月 | 900 | 2.8 | 4.0 | 3.860 | 171 | 74 | 72 | 活 | 充 | 11 | 31 | 20 | 22 | | 胃部不快感 | 妊 |
| 36 | 29 | 4年5ヵ月 | 180 | 5.0 | 4.0 | 6.260 | 80 | 78 | 70 | や | 緩 | 20 | 15 | 12 | 15 | | 咽頭発赤 | 妊 |
| 37 | 31 | 2年8ヵ月 | 540 | 2.8 | 4.0 | 2.861 | 74 | 50 | 60 | や | や | 60 | 40 | 26 | 20 | | | |
| 38 | 28 | 2年9ヵ月 | 420 | 1.0 | 0.6 | 63.4 | 87 | 17 | 68 | 緩 | 慢 | 22 | 12 | 56 | 27 | | | |
| 39 | 29 | 2年8ヵ月 | 200 | 2.6 | 3.0 | 64 | 60 | 79 | 80 | や | 緩 | 5 | 10 | 13 | 10 | | | |
| 40 | 35 | 5年3ヵ月 | 180 | 2.5 | 2.0 | 67 | 60 | 40 | 70 | 活 | 充 | 35 | 10 | 30 | 26 | | | |
| 41 | 32 | 1年1ヵ月 | 240 | 2.2 | 2.8 | 68 | 80 | 90 | 80 | や | 緩 | 8 | 12 | 10 | 10 | | | |
| 42 | 32 | 3年3ヵ月 | 360 | 2.9 | 2.4 | 72 | 145 | 50 | 57 | 緩 | 慢 | 5 | 30 | 20 | 31 | | | |
| 43 | 30 | 3年3ヵ月 | 420 | 3.0 | 2.5 | 87 | 155 | 35 | 42 | や | や | 11 | 23 | 17 | 17 | | 頻尿・ 顔面浮腫 | 妊 |
| 44 | 40 | 9年7ヵ月 | 240 | 3.0 | 2.8 | 1.692 | 2 | 50 | 60 | や | や | 21 | 20 | 48 | 25 | | 胃部不快感 | 妊 |
| 45 | 31 | 4年8ヵ月 | 300 | 1.0 | 2.0 | 99 | 152 | 50 | 20 | 活 | 充 | 30 | 20 | 35 | 53 | | | |
| 46 | 35 | 5年 | 200 | 4.6 | 4.0 | 103 | 110 | 67 | 70 | 活 | 充 | 31 | 20 | 11 | 15 | | | |
| 47 | 31 | 2年2ヵ月 | 200 | 4.0 | 4.0 | 106 | 120 | 50 | 70 | 活 | 充 | 25 | 18 | 40 | 25 | | | |
| 48 | 32 | 6年10ヵ月 | 240 | 1.4 | 2.0 | 130 | 115 | 24 | 40 | 緩 | 慢 | 6 | 10 | 37 | 25 | | | |
| 49 | 31 | 2年4ヵ月 | 840 | 2.0 | 2.6 | 149 | 150 | 45 | 80 | 活 | 充 | 35 | 20 | 15 | 15 | | | |

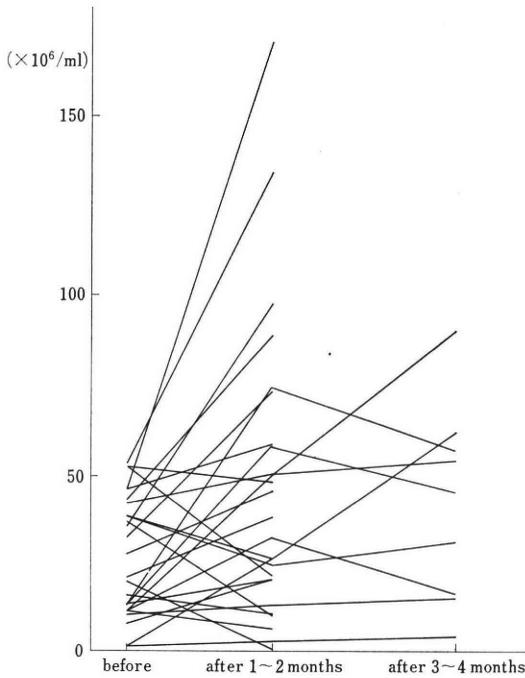


Fig. 1 Change of sperm count
—oligozoospermia—

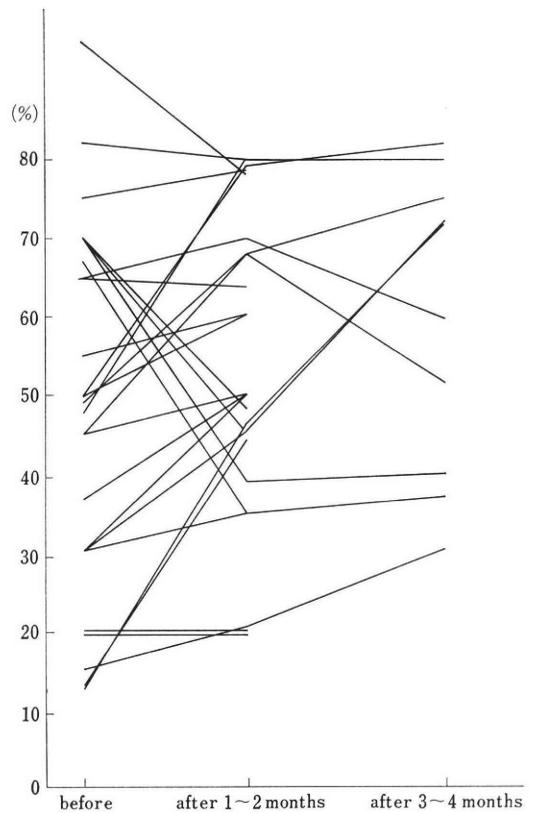


Fig. 3 Percent change of total sperm motility
—oligozoospermia—

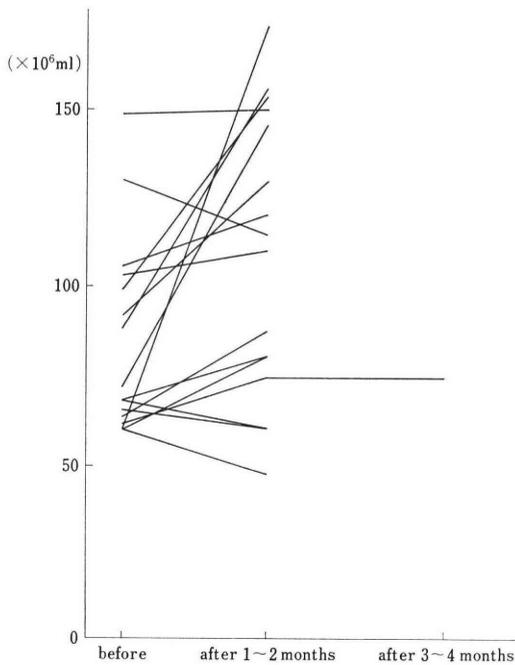


Fig. 2 Change of sperm count
—normozoospermia—

16例中精子数の増加をみたもの12例, 多少でも減少したものの4例となり, 治療前値の平均は $84 \times 10^6/\text{ml}$, 治療

後では $108.6 \times 10^6/\text{ml}$ となった (Fig. 2).

III. 精子運動率

- 1) Azoospermia 0
- 2) Oligozoospermia

治療前よりも運動率の上昇をみたもの18例, 低下をみたもの7例, 特に変化のないもの3例となる (Fig. 3).

治療前の平均値は45%, 治療後のそれは49.9%となった.

- 3) Normozoospermia

治療前50%以下のもの10例, 60%以上のもの6例となり, 正常精子濃度のものでも, 運動率の良くないものが, かなり含まれている.

治療前の平均値は54.3%, 治療後の平均値は63.7%となるが, 治療前よりも運動率の上昇をみたもの12例, 減少をみたものは4例となっている (Fig. 4).

IV. 精子の運動性

- 1) Azoospermia (-)
- 2) Oligozoospermia

精子の運動性を, 活発, やや緩慢, 緩慢の3つに分け

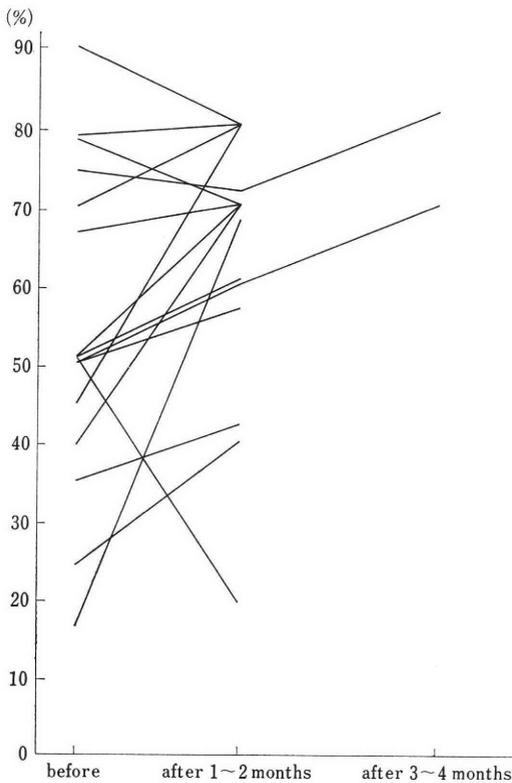


Fig. 4 Percent change of total sperm motility —normozoospermia—

てその変化をみてみた。

28症例中、治療前も活発なものが、治療後も同じく活発な運動を示したものは7例、活発からやや緩慢と悪化したもの2例であるが、緩慢となったものはみられなかった。

次に治療前、やや緩慢だったものが活発になったもの2例、変化なく同じようにやや緩慢のままだったもの5例、そして緩慢となってしまうものも2例にみられた。

また、最初緩慢だったものが活発となったもの2例、やや緩慢となったもの4例、治療後も同じく緩慢だったものは4例となった。したがって、なんらかの運動性の向上を見たものは、28例中8例、悪化したもの4例、不変16例(ただし、活発から活発の7例を含む)となる。

3) Normozoospermia

治療前、活発な運動を呈したものの6例のうち、同じように活発だったもの4例、やや緩慢となったもの2例、緩慢となったものは、しかしみられなかった。

次にやや緩慢を呈した7例のうち、活発となったもの6例、不変1例で、緩慢となったものは0であった。

また、緩慢だったものは3例あり、このうち変化のないものが1例、やや緩慢となったもの2例で、活発となったものはなかった。

したがって、運動性の向上の見られたものは、16例中8例、不変6例(ただし、活発から活発の4例を含む)、逆に運動性の悪化したものは2例となる。

V. 奇形率

- 1) Azoospermia 評価不能
- 2) Oligozoospermia

治療により奇形率の改善されたもの10例、不変1例、逆に増加したものの15例、精子数が少なくて判定不能のもの2例となり、その平均値は、治療前値21.9%、治療後値26.6%となり、加療後の方が奇形率はかえって増加する結果となった。

3) Normozoospermia

16症例中、治療前の平均値は20.3%、治療後の値は18.9%となり、正常範囲である。その内訳は、奇形率の改善されたもの9例、改善されないもの7例である。

VI. 死滅精子率

- 1) Azoospermia 評価不能
- 2) Oligozoospermia

治療前より死滅精子数が少なくなったものは、28例中10例、逆に増加したものの16例、測定不能2例となり、その平均値は、治療前で25%、治療後で27.6%となり、加療した後の方が、奇形率同様に多少増加する結果となった。

3) Normozoospermia

16例中、改善されたもの8例、不変3例、増加したものの5例となり、その平均値は治療前値が26%、治療後値が22%となった。

血液検査成績について

血液一般、電解質、肝機能、腎機能、各種ホルモン等について調べてみた。

I. RBC, WBC, Ht, Hb

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量に関しては、49症例すべてが正常範囲の値であつて、投薬前後における変動は、まったく認められなかった。

また、白血球数に関しては、症例3が3,400、症例4が11,200、症例36が2,900と投与前値すでに異常値を示していたが、追跡検査の結果、正常値となった。本剤投与による影響はないものと思われる。

II. GOT, GPT, ALP

GOT, GPT 値が加療前、軽度の上昇を示していたものが3~4例みられたが、投薬後の値は正常となつている。ただ症例35のみ、GPT 値がなお45となつていた。

アルカリホスファターゼ値には特に変化はみられなかつた。肝機能におよぼす影響はみられない。

III. Urea-N

49症例すべて正常値を示し、本剤投与前後における数値に有意の変動はみられなかつた。したがって、腎機能に与える影響は考慮に入れなくても良いものと思われる。

IV. LDH, Acid-P, PAP

特に異常値を示したものはなく、全症例正常範囲内の値であつた。

V. Na, Cl, K

これら電解質に関しても、本剤投与による変動はまったくみられず、すべて正常範囲の値であつた。

VI. LH, FSH, Testosterone

投与期間が余り長くないので、今回は経時的な追跡を行っていない。

Azoospermia の症例に、LH, FSH が多少高値を示したものが見られた以外は、ほとんど正常値を示していた。

また、Oligozoospermia の4例に、T値が280ng/dlを示していたが、他の症例はすべて正常範囲内の数値であつた。

副作用

本薬剤投与により、なんらかの異常症状の発現を見たものは、49症例中7症例14.3%で、その内訳は胃部不快感が3例で、服薬10日ないし2週間目に発現し、頻尿と顔面浮腫を約20日後にみたものが1例、2日後に咽頭の発赤をみたものが1例、発汗と頭痛を生じたものが1例、鼻血を約2週間後にきたしたものが1例である。

しかし、いずれも軽微なもので、特別に処置をせずに経過観察をし、治癒している。もちろん重篤なものは皆無であつた。

妊娠成功症例

49症例中、6例が妊娠に成功した。

しかし、6例中4例は Normozoospermia の症例からであつたので、当然の帰結とも思えるが、いずれも完全な精液所見ではなく、本剤投与により精液所見の改善がなされ、その結果受精した訳であるので、やはり治療の成果と言わねばなるまい。他の2例は、Oligozoospermia の症例から妊娠に成功したものである。

2~3、症例を簡単に紹介する。

I. 症例9, 33歳, 会社員

初診: 昭和55年4月22日

既往歴: 睾丸炎, 流行性耳下腺炎, 性病等, すべて

否定。外傷なし。手術なし。

家族歴: 特記事項なし。妻健康。

結婚歴: 昭和53年6月結婚。以来不妊。

現症: 身長170cm, 体重66kg, 栄養状態良好。貧血等なし。泌尿器科の局所所見はすべて正常。

精液所見: 精液量5.0ml, 精子濃度 1.6×10^6 /ml, 運動率48%, 運動性活発, 奇形率5%, 死滅精子率30%。

経過: 本剤600KUを1カ月服用後の精液所見は、精液量7.4ml, 精子濃度 26×10^6 /ml, 運動率80%, 運動性活発, 奇形率12%, 死滅精子率14%となり、さらに1カ月間投与により、精液量5.4ml, 精子濃度 61×10^6 /ml, 運動率80%, 運動性活発, 奇形率20%, 死滅精子率12%となり、妊娠した。

副作用はまったくなく、血液一般、生化学的検査ともに正常である。

II. 症例11, 27歳, 会社員

初診: 昭和55年5月1日

既往歴: 23歳時、耳下腺炎に罹患したが睾丸炎の併発はなかつた。

家族歴: 特記事項なし。妻は健康。

結婚歴: 昭和53年3月結婚。以来不妊。

精液所見: 精液量4.4ml, 精子濃度 10×10^6 /ml, 運動率49%, 運動性やや緩慢, 奇形率18%, 死滅精子率9%。

睾丸生検所見: Vakuoledegeneration der Spermien. (Hypospermatogenesis)

尿中17KS は15.2mg/day, 17OHCs は8.1mg/day であつた。

経過: 本剤投与1カ月後、2カ月後、4カ月後の精液所見は、精液量がそれぞれ5.0, 5.2, 3.0ml, 精子濃度12, 14, 10.8×10^6 /ml, 運動率68, 52, 85%, 運動性活発, やや緩慢, 活発, 奇形率18, 51, 10, 死滅精子率19, 15, 5%となり妊娠した。

精子数は多くないが、運動率、運動性が改善され、奇形率や死滅精子が少なくなつたことによるものと思われる。

III. 症例36. 29歳. 会社員

初診: 昭和55年9月5日

既往歴: 特になし

家族歴: 特記事項なし。妻健康。

結婚歴: 昭和51年4月結婚。以来不妊。

現症: 身長168cm, 体重65kg, 栄養状態良好で特に異常所見を認めない。泌尿器科の局所所見もすべて正常。

精液所見: 精液量5.0ml, 精子濃度 60×10^6 /ml, 運動率78%, 運動性やや緩慢, 奇形率20%, 死滅精子率12%

経過: 本剤600KU/day 投与後の約1カ月ならば

に約 2 カ月後の精液所見は、精液量 4.0, 6.2ml, 精子濃度 80, $100.2 \times 10^6/\text{ml}$, 運動率 70, 45%, 運動性活発, 活発, 奇形率 15, 23%, 死滅精子率 15, 35% となり妊娠した。

血清 Testosterone 値は 365ng/dl, LH は 9.3mU/ml, FSH 11.1mU/ml であり、血液一般、生化学共に異常は認められなかった。

本症例は、4 年 5 カ月の不妊であつたが、本剤投与で妊娠したという事は、やはり、たとえ Normozoospermia であつても、精子の運動性が改善され、さらに、より一層の精子数の増加をみたための結果であると思われ、意義のあるところである。

考 按

不妊を訴えて不妊症外来を受診する夫妻には深刻なものがある。その多くはまず、妻が産婦人科を受診し器質的にも機能的にも特別異常が無いと判つて、その配偶者である夫が紹介されて、やつと泌尿器科の不妊外来を受診する。

そして精液検査を中心とした泌尿器科的検査を受け診断が決まり、治療を開始する訳であるが、現在まで色々な治療が行われてはいるものの⁶⁻¹⁰ 100% 有効な薬剤は、未だ見出されていない。

そこで、今回、男性不妊症に対する Schill らの多くの論文により^{2,4,11,12}, Kallikrein 製剤の有効性に注目して同様の組成を有する TKT 100 を用いてその臨床効果を検討した。

本剤は 1 錠中に、カリジノゲナーゼ 100KU を含み、その作用は、1) 運動性のある精子の占有率を大きくする。2) 運動性の低い精子を前進性の良い精子とする。3) 運動速度を上昇させる。4) 精子活性を改善させる。5) 精子の代謝を促進させる。6) 頸管粘膜への精子の浸透性を改善させる等であり、精子先端にある酵素アクロキシンはキニンを遊離する作用があり、これは女性の性路において精子が子宮へ遊走するのに重要な役割を果たすとされている。このことは Kininogen の存在下における Acrosin の放出が、子宮内の精子とそれ自身を刺激して受胎のための精子と卵子の接触を促進させることを示唆している¹²。

また本剤は、循環ホルモン剤として細動脈および毛細血管の拡張作用により末梢循環障害や組織の栄養障害を改善させることが出来るとされており¹³, またさらに、種々の睾丸生検像の所見より、末梢血管を拡張させ、血流を増加させることは Spermatogenesis に対して有効に働くものと思われると長沼ら¹⁰は述べている。

その投与量に関しては、Schill ら¹¹は 1 日量 300KU

の投与よりも 600KU 投与の方が精子総数の増加をみたすと述べ、Sato ら⁹は 200KU, 400KU, 600KU を投与して、400KU と 600KU 投与例はいずれも有効であつたが、どちらの投与方法が良いかはさらに検討せねばならないと述べ、一方光川ら⁸は Kallikrein の各種濃度を精液に加えて精子運動率を観察し、その結果 0.01~0.1KU/ml の時に 13~29% の運動率の増加をみたと報告している。

これらの成績を参考として、今回は一律に 1 日 600KU を単独で用いたが、今後 400KU あるいは 800KU, さらに他剤との併用投与をも行つて、その臨床効果の比較検討を行つてみたいと思つている。

その結果、精液量に関しては Azoospermia が平均で 4.2ml から 4.1ml に、Oligozoospermia は 2.9ml から 3.3ml に、Normozoospermia では 2.6ml から 2.8ml と、多少の増減がみられたが、特に有意の変化はみられなかった。

しかし精子濃度に関しては、かなりの有効性が認められた。まず、Oligozoospermia では 28 症例中 20 例 71.4% に精子数の増加があり、その平均は $21.8 \times 10^6/\text{ml}$ から $52.4 \times 10^6/\text{ml}$ と、2.4 倍の増加となつた。

他方、岡元ら^{14,15}は Gonadotropin 大量投与療法により 37%, 長沼ら¹⁰は Gonadotropin, ATP 製剤, Carnaculin の併用療法により 22.2% という数字をあげている。しかし守殿ら⁴は Kallikrein 製剤の経口投与群は、depot 剤の注射投与群に比べ臨床効果は不良であつたと述べている。

次に、 $60 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の精子濃度を有した正常精子濃度の症例のうち、精子運動率や運動性、奇形率や死滅精子数が異常値を示した 16 症例について、精子数の単純増加率をみると、治療前の平均値は $84 \times 10^6/\text{ml}$ であり、治療後のそれは $108.6 \times 10^6/\text{ml}$ となる。

これを治療効果のあつた 12 症例についてみると、さらに好成績が得られ、その平均値は $85.2 \times 10^6/\text{ml}$ から $121.2 \times 10^6/\text{ml}$ と著明な増加となつた。このうち 4 例が短期間で妊娠に成功しているということは、やはり治療の効果と言うべきであろう。

しかし、これに反して Azoospermia ではその全症例が無効で、諸家の報告と同様、非常に悲観的であつた。しかし長沼ら¹⁰の報告にもあるように、無精子症でも妊娠することの有る事実より、その治療は最後まで希望をもつてやはり行ふべきであろうと考える。

次に精子運動率について検討してみると、Oligozoospermia では平均 45% であつたものが、治療後では 50% となり、これを運動率の上昇した 17 例のみに限つてみると 38% から 56.9% と著明な上昇となる。

また, Normozoospermia では, その平均値は治療前が54%で, 治療後は63.7%となるが, 上昇した12症例のみでは48%から64.8%となる。

このように何故に, Kallikrein 製剤が精子の運動を促進させるのか, その作用機序は現在不明の点が多いが, Moriwaki ら¹⁶⁾は, Kallikrein の腸管吸収に関して言及し, 特定物質の吸収に関与するより広く腸からの栄養物の吸収を亢進させている可能性があるとして述べ, 光川ら³⁾は, Kallikrein が精液中でも同様に精子の膜の透過性に変化を与えて栄養物, 例えば fructose 等の吸収を亢進させたり, また細胞内の代謝を促進させているものと推定すると述べ, また一方, Schill ら¹⁴⁾は, 生殖腺の血流と毛細管の透過性をキニンが誘発し, その分泌能を刺激して精子の運動性を改善し, さらに下垂体-生殖器系に作用することにより Kallikrein は内分泌系に干渉をもつかも知れないと推論している。

そしてまた, 投与が終つても2カ月後でも精子の運動性はおお改善されていると述べ, 本製剤の有効性を強調している。

いずれにせよ, 本剤が精子の運動率の向上に及ぼす効果は, 臨床的にも十分認められ得るものであつた。

他方, 精子の運動の活発さを見ると, Oligozoospermia では26例中8例が向上し, これに正常の活発さを保つていた7例を含めると53.6%が改善されたことになるが, Normozoospermia では, 16例中12例75%となり, やはり正常のものに対する効果の方がより大であつて, このことは, より一層妊孕性を高める結果につながつて行くものと思われる。

次に奇形率についてみてみると, Oligozoospermia は治療前の平均が21.9%であつたが, 治療後, 精子数が増えるにつれて26.6%と悪化している結果となつたが, Normozoospermia では20.3%から治療後は18.9%と改善されてはいるが, その差は著明ではなく, こと奇形率に関しては, それ程有効ではないように思われる。

また, このことは死滅精子数に関しても同様のことが言えそうで, Oligozoospermia では, 奇形率の場合と同様, 治療前の値25%より治療後の方が逆に27.6%と高くなつており, Normozoospermia では26%から22%と改善されている。

この値は, Burgas and Pasla のエオジン試験による検査でのデータ¹⁷⁾, すなわち, エオジン可染(死滅)0~5%, エオジン不染非運動性35%以下, エオジン不染運動性60%以上という値と比較すると大分高率のようである。

しかし, これら精液量や精子数, 運動性等がいくら改善されても受精しなければまったく無意味な訳で, そこ

に不妊症治療の難かしさがあるわけであるが, それでも精液所見を改善させ受胎への希望のもたれる薬剤は積極的に用いるべきであろうし, 本 Kallikrein 製剤は, 十分にその目的を満たして呉れる可能性のある薬剤であると考えらる。

結 語

男子不妊症患者49例 (Azoospermia 5例, Oligozoospermia 28例, 精子運動率その他に異常所見のある Normozoospermia 16例) に, Kallikrein 製剤である TKT 100を1日600KU, 1~2カ月以上投与し, 次の結果が得られた。

1. 精液量に関しては, 特に有意の差はみられなかつた。
2. 精子濃度は, Oligozoospermia では平均 $24.9 \times 10^6/\text{ml}$ が, 治療後には $42.8 \times 10^6/\text{ml}$ となり, Normozoospermia では $84 \times 10^6/\text{ml}$ から $108.6 \times 10^6/\text{ml}$ となり著明な上昇をみた。
3. 精子運動率は, Oligozoospermia では45%が49.9%に, Normozoospermia では54.3%が63.7%となり改善された。
4. 精子運動性は Oligozoospermia では28例中8例に, Normozoospermia では16例中8例に改善がみられた。
5. 精子奇形率と死滅精子率は Oligozoospermia は治療により逆に悪化したが, Normozoospermia では改善された。
6. 妊娠成功例は6例で, うち2例は Oligozoospermia, 残りは Normozoospermia であつた。
7. 副作用は7例にみられ, 多くは消化器系症状であつたが特に加療せず全例治癒し, 重篤なものは皆無であつた。
8. 投薬前後における血液一般, 生化学検査の成績には変動なく, LH, FSH, Testosterone の値もほとんど正常値であつた。
9. 本剤は, Oligozoospermia の患者における精子濃度と運動率を改善させ, Normozoospermia の者に対してはより一層の増加により受胎率を向上させ得るものと思ふが Azoospermia に対しては残念ながら, すべて無効であつた。

本論文の要旨は第84回日本不妊学会関東地方部会において発表した。

文 献

- 1) Stüttgen, G.: Clinical substantiation of the effects of Kallikrein. In Kininogenases-Kallikrein, 189-193, 1973.

- 2) Schill, W. B., Falco, O. B. and Haberland, G. L.: The possible role of kinins in sperm motility. *J. Fert.*, 19: 163-167, 1974.
- 3) 光川史郎, 石井延久, 白井将文: 精子運動と Kallikrein. *日不妊会誌*, 21(2): 194-196, 1976.
- 4) 守殿貞夫, 谷風三郎, 石神襄次: 造精機能障害に対するカリクレインの応用, *日不妊会誌*, 21(1): 112-113, 1976.
- 5) Sato, H., Mochimura, F., Kobayashi, T., Iizuka, R., Kaneko, S. and Moriwaki, C.: Kallikrein treatment of male infertility. *Advance in experimental medicine and biology*. Vol. 120A, 529-536, 1979.
- 6) 志田圭三, 浦野悦郎: 男子不妊症の臨床, *新臨床医学文庫*, 98, 金原出版, 昭42.
- 7) 石神襄次: 男子不妊の治療, *臨泌*, 31: 475-483, 1977.
- 8) 谷風三郎, 守殿貞夫: 特発性男性不妊に対するゴナドトロピン治療, *日不妊会誌*, 23(2): 107-112, 1978.
- 9) 滝原博史: 特発性男子不妊症患者に対する Testosterone-Clomiphene 投与療法, *日不妊会誌*, 25(2): 101-111, 1980.
- 10) 長沼弘三郎, 後藤俊弘, 前山泰典, 岡元健一郎: 男子不妊症の臨床的観察, —Gonadotropin 製剤, ATP 製剤, 循環ホルモン剤 (Canruaculin) の併用治療成績および妊娠調査成績—, *西日本泌尿*, 39(4): 611-618, 昭52.
- 11) Schill, W. -B., Krizic, A. and Rjosk, H.: Determination of various semen parameters and sex hormone levels in subfertile men during Kallikrein therapy. *Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 120A, 537-546, 1979.
- 12) Schill, W. -B., Preissler, G., Dettmann, B. and Müller, W. P.: Effect of pancreatic Kallikrein, sperm acrosin and high molecular weight Kininogen on cervical mucus penetration ability of seminal plasma, free human spermatozoa. *Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 120B, 305-316, 1979.
- 13) カルナクリンカプセル文献集, No. 1, 三和化学, 1970.
- 14) 岡元健一郎, 牧 角格, 陣内謙一: 男子不妊症の観察, 第1報. *臨床統計と組織分類*, 皮と泌, 30: 133-140, 1968.
- 15) 岡元健一郎, 牧 角格, 陣内謙一: 男子不妊症の観察, 第2報, 他の male hypogonadism の組織所見とその比較および男子不妊症の治療成績, 皮と泌, 30: 736-747, 1968.
- 16) Moriwaki, C., Moriya, H., Yamaguchi, K., Kizuki, K. and Fujimori, H.: Intestinal absorption of pancreatic kallikrein and some aspects of its physiological role. In *Kininogenase-Kallikrein*, 57-66, 1973.
- 17) 文献6) より引用. p. 59.

On Kallikrein preparation (TKT 100) effects on semen in relation with male sterility

Yoshio Kai and Hiroshi Iguchi

Department of Urology, School of Medicine
Showa University, Fujigaoka Hospital
(Chief. Prof. Yoshio Kai)

Ryuichi Yamada

Department of Clinical Pathology
(Chief. Prof. Yoshio Aoki)

Forty nine cases of male sterility (5 of azoospermia, 28 of oligozoospermia, and 16 who showed abnormal findings in sperm movement rate and others in so-called normozoospermia) were administered with a Kallikrein preparation TKT 100, 600 KU per day, for a period of over a month or two, and the effects on their semen were found as follows.

1. No significant difference was caused in the amount of semen.

2. The sperm concentration changed from the average $24.9 \times 10^6/\text{ml}$ to $42.8 \times 10^6/\text{ml}$ in the cases of oligozoospermia and from the average of $84 \times 10^6/\text{ml}$ to $108 \times 10^6/\text{ml}$ in the cases of normozoospermia after completion of the treatment, which were significant changes.

3. The sperm movement rate changed from 45% to 49.9% in the cases of oligozoospermia and from 54.3% to 63.7% in the cases of normozoospermia.

4. In 8 cases out of 28 of oligozoospermia and 8 cases out of 16 of normozoospermia was seen improvement in the sperm movement.

5. In sperm deformity rate and sperm death rate, the treatment reversely effected while improvement was seen only in the cases of normozoospermia.

6. Six cases out of the total cases succeeded in pregnancy, 2 of whom were of oligozoospermia.

7. Seven cases showed side effects mostly in the digestive symptom with no particular seriousness.

It is my opinion that this preparation improves sperm concentration and movement in the cases of oligozoospermia and improves pregnancy rate if the amount is increased in the cases of normozoospermia.

(受付: 昭和56年6月19日特掲)

乏精子症の精子数, 精子運動率に対する methylcobalamin の効果

Effect of Methylcobalamin on Sperm Count and
Sperm Motility in Oligospermic Cases

東北大学医学部付属病院泌尿器科

木村 正一 光川 史郎 松田 尚太郎
Masaichi KIMURA Shiro MITSUKAWA Shotaro MATSUDA
石川 博夫 折笠 精一
Hiroo ISHIKAWA Seiichi ORIKASA

Department of Urology
Tohoku University School of Medicine

血中 LH, FSH, testosterone 値正常の乏精子症例に methylcobalamin を投与し, 投与前と3カ月投与後の精子数, 精子運動率および精漿内果糖, 亜鉛, PAP, V-B₁₂ 濃度を検討した.

精子数は total sperm count で示した. 73例中58例 (79.5%) で精子数の増加を認めた. 投与前の精子数が100×10⁶ 未満の59例中21例 (36.0%) が100×10⁶ 以上に増加した. 精子数が100×10⁶ 以上に増加しなかつた症例の果糖前値は正常例よりも高値であり, 投与後の果糖濃度は乏精子症で上昇傾向を示した. 投与前後の亜鉛と PAP は正常例と比較し有意差を認めなかつた. V-B₁₂ の前値にも有意差を認めなかつたが, 投与後では前値に比し有意の上昇を認めた.

精子運動率は73例中60例 (82.2%) で改善した. 投与前の運動率が55%未満であつた61例中31例 (50.8%) が55%以上に改善した. しかし運動率改善の有無と果糖, 亜鉛, PAP, V-B₁₂ との関係に有意差を認めなかつた. 妊娠成立例は73例中17例 (23.0%) の症例に確認できた.

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 26(4), 408-413, 1981)

緒 言

男子不妊症の原因となる要因は多岐にわたるため, 治療法もそれらの要因により当然変らなければならない. しかしこれらの要因は非常に複雑で未だ明らかにされていない点も多く, 一部を除いては必ずしも満足すべき治療法と治療成績が得られているとは言えない現状である. 精子発生には精細胞の分裂増殖に作用する testosterone¹⁾, それを分泌させる LH²⁾, および Sertoli 細胞を賦活させる FSH³⁾は重要なホルモンであり, 臨床的にも hypogonadotropic 症例では HCG や HMG 療法が試みられている. しかし精細胞の分裂増殖および発育にはホルモンの作用の他に核酸合成や蛋白代謝の立場からも検討されなければならない. spermatogonia から preleptotene spermatocytes までの DNA 合

成⁴⁾や pachytene spermatocytes での RNA 合成⁵⁾などが明らかにされており, これらは精子発生機序を論ずる場合無視できない点であると考えられる. しかし現在までのところこのような観点にたつた治療法は未だ確立されたとは言えない.

このような薬剤として古くから Vitamin B₁₂ (V-B₁₂) が注目されていた. 乏精子症を合併した悪性貧血患者に V-B₁₂ を投与すると貧血の正常化と共に精液所見も正常化したという報告⁶⁾から, 本剤の核酸代謝への関与が示唆された. V-B₁₂ が DNA 合成の遅延する悪性貧血に有効である⁷⁾根拠として, 本剤はメチル基転移反応を介して DNA 合成に関与すると考えられた⁸⁾. しかし現在までのところヒトにおける DNA, RNA 代謝に対して V-B₁₂ が直接関与しているという証明はされておらず, 葉酸を介して働くものと理解されているが^{9, 10, 11)}, 造血

機能における V-B₁₂ の役割は極めて重要なものと考えられ臨床的にも広く応用されている。また神経細胞での V-B₁₂ の作用も注目され、RNA 代謝への関与が示唆され¹²⁾、各種神経性疾患でもその効果が確められている。このような V-B₁₂ の中でヒト血清中では cyanocobalamin (CN-B₁₂)、hydroxocobalamin (OH-B₁₂)、5,6-dimethyl-benzimidazolyl cobamide coenzyme (DBCC)、methylcobalamin (CH₃-B₁₂) の 4 種が知られている。CH₃-B₁₂ は DBCC と同様に生体内で補酵素活性を有することが指摘され¹³⁾、新しい補酵素型 V-B₁₂ として注目されるようになってきた。しかし CH₃-B₁₂ の精子数や精子運動率に対する作用効果を検討した報告はない。そこで本剤を乏精子症例に投与し精子数と精子運動率の変動について検討した。また本剤投与によりどのような症例で効果が期待できるのかを事前に予測できるならば今後の男子不妊症の治療法を計画する上で非常に興味あるところである。そこで精漿内のパラメーターとして本剤投与前後の果糖、亜鉛、前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP)、V-B₁₂ を測定し、興味ある知見を得たので報告する。

対象および方法

対象：昭和54年8月より昭和55年7月までの1年間に当科外来を受診した男子不妊症の中から血中の LH, FSH, testosterone 値が正常域内の乏精子症例を選んだ。無精子症や血中の上記ホルモンに異常のある症例は除外した。精子数、精子運動率に対する効果を判定できた症例は73例である。そのうち CH₃-B₁₂ 投与前後で精漿内の果糖、亜鉛、PAP、V-B₁₂ 濃度を測定した症例は36例である。年齢は24歳から40歳までの平均31.4歳であった。

CH₃-B₁₂ の投与方法および精漿内成分の測定法：

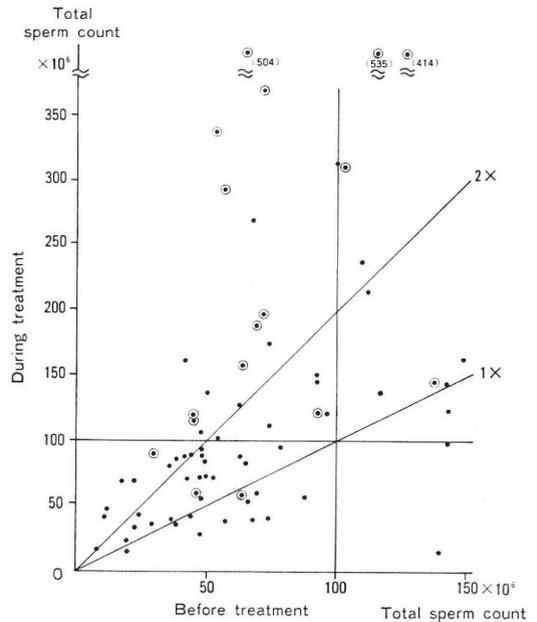
CH₃-B₁₂ は1日 1,500 μ g を3分服とし3か月以上投与し、3か月投与前後で精液を採取した。精液検査までの禁欲期間は5日間とした。精液は量、精子濃度、精子運動率等の一般的な精液検査を施行後直ちに、4 $^{\circ}$ C、1,500 \times G で30分間遠心して精漿を分離した。精漿は精漿内成分を測定するまで-20 $^{\circ}$ C で保存した。

果糖は試料を10倍希釈し、Boehlinger-Mannheim 社製のFキット；グルコース/フルクトースを用い、紫外部吸光度測定法により測定した。亜鉛は試料を50倍希釈し、日立フレームタイプ170-30型を用い標準液添加法によるフレーム原子吸光法で測定した。PAP の測定は和光社製のAcid Phospha K-Test キットを用いた。試料を10,000倍希釈し吸光度は日立分光光度計で測定した。V-B₁₂ はシオノギ製薬の PHADEBAS[®] B₁₂ Test キ

ットを用い radioassay 法で測定した。

成績

(1) 精子数の変化 (Fig. 1)：CH₃-B₁₂ 投与前と3か月投与後で精子数を比較しえた症例は73例である。精子数は精子濃度に精液量を乗じた total sperm count (以下、精子数と略す) で検討した。横軸に投与前の精子数、縦軸に CH₃-B₁₂ 3か月投与後の精子数を示す。○印は CH₃-B₁₂ 内服後6か月から最長1年6か月までの観察で妊娠を確認できた症例である。17例の23%で妊娠が成立している。3か月投与時点での精子数が (50~

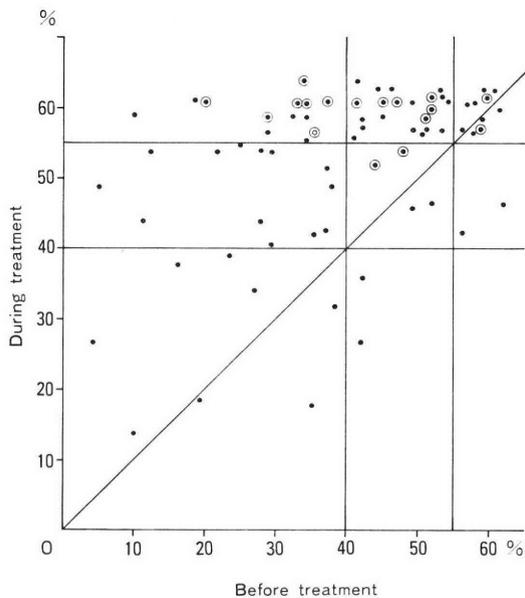


○: Cases of reported conception.

Fig. 1 Total sperm count of oligospermic cases before and after 3 months administration of CH₃-B₁₂.

100) $\times 10^6$ でも3例の妊娠成立がみられたのは興味深い。精子数が治療前よりも増加した症例は58例の79.5%であった。投与前の2倍以上に増加した症例は31例の41.1%であった。精子数が100 $\times 10^6$ 未満の症例は59例であるが、CH₃-B₁₂ 投与でそれ以上に増加した症例は21例の36.0%であった。このように CH₃-B₁₂ は精子数の増加に対して顕著な効果を示した。

(2) 精子運動率の変化 (Fig. 2)：横軸に投与前の運動率、縦軸に CH₃-B₁₂ 3か月投与後の運動率を示す。運動率の上昇した症例は73例中60例の82.2%であった。妊娠成立例は運動率が60%前後に改善した症例に集中していた。妊娠成立を期待できると考えられる55%以上に改善した症例は、投与前55%未満であった61例中31



○: Cases of reported conception.

Fig. 2 Sperm motility of oligospermic cases before and after 3 months administration of CH₃-B₁₂.

例の50.8%であった。中でも投与前の運動率が40%未満の34例中13例(38.2%)が55%以上に改善した。

(3) CH₃-B₁₂ 投与前後の精漿内成分の変化

(3)-A. 精子数との関係: CH₃-B₁₂ は男子不妊症の精子数の増加に著明な効果を示したが, 本剤がどのような症例に有効であるのかを明らかにするため3カ月投与前後における精漿内の果糖, 亜鉛, PAP, V-B₁₂ 濃度を検討した。CH₃-B₁₂ 3カ月投与前後で精漿内成分を測定しえた症例は男子不妊症73例中36例である。他に精子数と精子運動率が正常であった12症例を正常対照例とした。

㊸ 果糖濃度の変化 (Fig. 3): I群の12例は正常対照例で精子数, 運動率とも正常域内の症例である。II群の20例は投与前の精子数が100×10⁶ 未満の症例で CH₃-B₁₂ 3カ月投与で100×10⁶ 以上に増加した症例である。III群の16例は CH₃-B₁₂ の投与にもかかわらず精子数が依然として100×10⁶ 未満の症例である。II群, III群の斜線棒は投与前の濃度, 黒色棒は CH₃-B₁₂ 3カ月投与後の濃度を示す。

対照例の果糖濃度は196±18mg/dl (Mean±SE) であった。乏精子症では投与前の果糖濃度は上昇する傾向が認められ, 特に治療効果のないIII群では352±32mg/dl と有意の上昇を認めた (I群-III群, before, (p<0.05)). しかし治療効果を認めたII群では273±24mg/dl

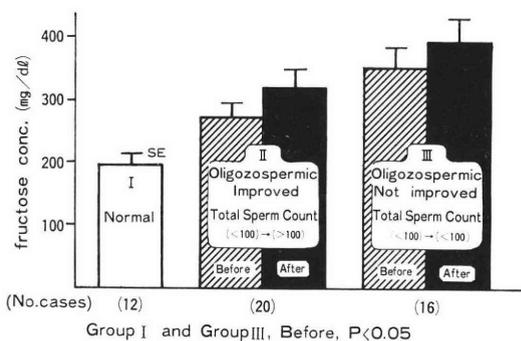


Fig. 3 Effects of CH₃-B₁₂ on total sperm count and fructose in seminal plasma.

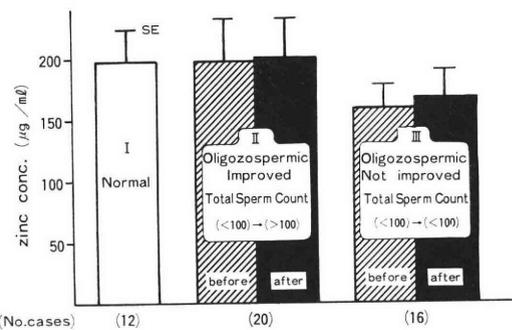


Fig. 4 Effects of CH₃-B₁₂ on total sperm count and zinc in seminal plasma.

と軽度上昇を示したが, I群と比較し有意差は認められなかった。CH₃-B₁₂ 投与後の果糖濃度はII群, III群とも上昇傾向を示したが前値との有意差を認めなかった。従つて CH₃-B₁₂ の精子数を増加させる作用に関して, 精漿内果糖濃度の上昇が高度である症例では効果を期待できないが, 比較的軽度である症例では著明な効果を期待できることが示唆された。

㊹ 亜鉛濃度の変化 (Fig. 4): 対照例の亜鉛濃度は198±26μg/ml であり, 治療効果を認めたII群の前値は198±35μg/ml であつた。しかし治療効果を認めなかったIII群では159±19μg/ml と低下していたが, 有意差を認めなかった。II群, III群とも CH₃-B₁₂ 投与により精漿内亜鉛濃度に変化を認めなかった。

㊺ PAP 濃度の変化 (Fig. 5): 対照例の PAP 濃度は435±44U/ml であり, 治療効果を認めたII群の前値は428±50U/ml であつた。しかしIII群では360±46U/ml と低下していたが有意差を認めなかった。II群, III群とも CH₃-B₁₂ 内服により精漿内 PAP 濃度に変化を認めなかった。

㊻ V-B₁₂ 濃度の変化 (Fig. 6): 対照例の V-B₁₂

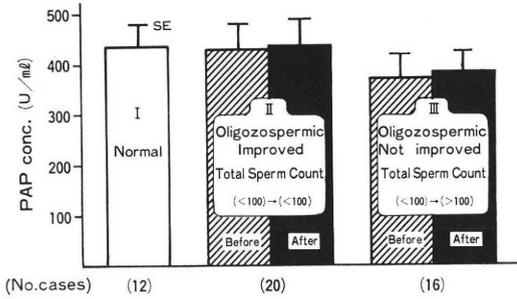
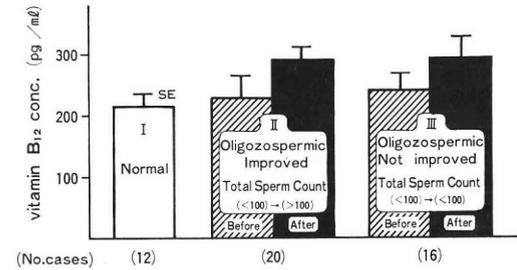


Fig. 5 Effects of CH₃-B₁₂ on total sperm count and prostatic acid phosphatase (PAP) in seminal plasma.



Group II, Before and After, P<0.001; Group III, Before and After, P<0.001

Fig. 6 Effects of CH₃-B₁₂ on total sperm count and vitamin B₁₂ in seminal plasma.

濃度は2,160±200pg/mlであつた。しかしII群の前値は2,300±360pg/ml, III群では2,400±280pg/mlと精子数および治療効果による差は認められなかつた。CH₃-B₁₂投与によりII群で2,920±200pg/ml, III群で2,940±340pg/mlといずれも投与前よりも有意に上昇しており(p<0.01), CH₃-B₁₂は精漿内へ十分移行していることが示された。

(3)-B. 精子運動率との関係: CH₃-B₁₂は精子運動率の改善に著明な効果を示したが、どのような症例で効果を示したかを検討するため、乏精子症36例の精漿内果糖、亜鉛、PAP: V-B₁₂濃度を投与前後で分析した。しかし運動率の改善した症例と改善しなかつた症例との間でこれら精漿内4成分に有意差を認めなかつた。

考 察

乏精子症に対するV-B₁₂の効果が示唆されたのは悪性貧血症例に本剤を投与すると貧血の正常化と共に精液所見も改善したという報告⁹⁾がみられてからと思われる。Blair, J. H. ら¹⁴⁾(1968)がV-B₁₂投与により精液所見の著明に改善した2症例を報告して以来、V-B₁₂

は乏精子症の治療薬として注目されてきた。しかしHirwe, R. ら¹⁵⁾(1976)は乏精子症例にOH-B₁₂を投与しても精子数の改善を認めなかつたと否定的な報告をしている。しかしこれまでの報告はいずれもCN-B₁₂やOH-B₁₂で検討されているが、これらは生体内でCH₃-B₁₂に転換して作用すると考えられていた。自験例のように補酵素活性を有するCH₃-B₁₂の乏精子症に対する効果をみた報告はない。

Hirwe, R. ら¹⁵⁾はEnglena gracilisを用いた微生物学的方法¹⁶⁾で精漿内のV-B₁₂濃度を測定しているが、精子数との相関を認めていない。V-B₁₂の測定法は従来微生物学的方法が用いられていたが、操作が繁雑で測定に長時間を要すること、特異性あるいは感度においても問題がのこること、かつ抗生剤使用例では測定不能という欠点があつた。しかし著者の採用した固相化内因子を用いたradioassay法は操作が簡単であり、感度、正確度、再現性共に満足できる成績がえられており、最近では血清中のV-B₁₂測定は全てradioassay法が用いられている。

精漿内V-B₁₂濃度と精子数との相関は認められず(Fig. 6)、正常対照例で2,160±60pg/dlと血清中の報告^{17,18)}よりも数倍高かつた。しかもCH₃-B₁₂3カ月投与後の精漿内V-B₁₂は有意の上昇を認めた(II群, III群)。また精子数は36.0%の症例が100×10⁶以上に増加し、精子運動率も50.8%の症例が55%以上に改善するという顕著な効果が認められた。これらの事実はCH₃-B₁₂が睾丸及び副性器でも重要な役割を演じていることが示唆される。

果糖は精囊腺から分泌されるが^{19,20)}、乏精子症では上昇すると言われている²¹⁻²⁴⁾。自験例でも正常対照例の196±18mg/dlに対し、治療効果を認めないIII群の前値は352±32mg/dlと高値であつた。精漿内果糖濃度は精子が代謝過程で果糖を消費するために乏精子症で上昇すると考えられているが^{23,24)}、Phadke, A. M. ら(1973²¹⁾, 1975²²⁾)は精細胞全体の細胞活性に左右されると報告している。CH₃-B₁₂投与3カ月目の果糖濃度はII群, III群とも上昇する傾向を認めた。しかも精子数が増えているII群でも果糖濃度が上昇しており、しかも精子運動率の改善も著明なことから、CH₃-B₁₂が直接精囊腺に作用して果糖の分泌を促進させている可能性も否定できない。自験例の成績からは乏精子症における果糖濃度の上昇が精子による消費が減少したためか、精細胞全体の活性度が低下したためかは明らかではない。しかしCH₃-B₁₂で乏精子症の治療を行う場合、果糖前値が比較的軽度の上昇のみを示したII群で精子数が100×10⁶以上に増加しており、これは本剤の治療効果を前もって予測

できることを示している。

精漿内の亜鉛は前立腺から分泌される²⁵⁾。従つて前立腺は精囊腺と同様に男子の妊孕性に欠かせない副性器である。前立腺は androgen と prolactin により regulate されており²⁶⁾、亜鉛はその産生物と考えられ亜鉛と prolactin には相関関係が認められている²⁷⁾。また精漿内の亜鉛は精子の発育, 生存に重要な役割をなしている²⁸⁾と考えられる。精漿内亜鉛濃度は (Fig. 4) 正常例で $198 \pm 26 \mu\text{g/ml}$ であるが乏精子症との間に有意差を認めなかった。これは血中の LH, FSH, testosterone 値が正常域内の症例であつたためと思われる。しかし精子数が 100×10^6 以上に増加しなかつたⅢ群の前値は $159 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ とやや低下していた。また $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ を投与しても亜鉛濃度に変化を認めなかつたことから、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ は前立腺の亜鉛分泌機能には影響を及ぼさず前述した精囊腺の果糖分泌とは異なると考えられる。

精漿内の酸性プロテオソファターゼ (ACP) も前立腺から分泌されているので²⁹⁾、前立腺分泌機能の指標となる³⁰⁾。しかし Székely, J. A. ら (1979)³⁰⁾は精漿内の ACP を測定し精子の有無及び fertile, infertile 群における有意差を認めなかつたと報告している。自験例の PAP は正常例で $435 \pm 44 \text{U/ml}$ であるが、乏精子症との間に有意差を認めなかつた。しかし治療効果を認めないⅢ群では $360 \pm 46 \text{U/ml}$ とやや低下していた。

このようにⅢ群の症例の亜鉛と PAP 濃度がやや低下していたことは血中のホルモン値には表現されないが、前立腺機能に問題のある症例が潜在していることを示唆している。しかも $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ を投与しても亜鉛と PAP が変化しないことから、乏精子症の治療を効果的に行うためにはこれらの精漿内成分を check し、副性器の機能を充分把握しておく必要があることを示している。

(本論文の要旨は第25回日本不妊学会総会および 6th Annual Meeting of American Society of Andrology にて発表した。また methylcobalamin (商品名, Methylcobal) はエーザイ K. K. より提供された)。

文 献

- 1) Steinberger, E.: Hormonal control of spermatogenesis. *Physiol. Rev.* 51: 1, 1971.
- 2) Vernon, R. A., Go, V. L. W. and Fritz, I. B.: Hormonal requirements of the different cycles of the seminiferous epithelium during reinitiation of spermatogenesis in long-term hypophysectomized rats. *J. Reprod. Fert.* 42: 77, 1975.
- 3) 木村正一, 熊本悦明: Spermatogenesis に関する研究(Ⅱ)器官培養下における spermatogenesis に対する testosterone と FSH の作用機序の検討, 日泌尿会誌, 69: 1065, 1978.
- 4) 寺田雅生: 睾丸機能の研究(Ⅳ)精子発生不全睾丸の精細胞 DNA 合成の研究, 日泌尿会誌, 64: 949, 1973.
- 5) Söderström, K.-O.: Characterization of RNA synthesis in mid-pachytene spermatocytes of the rat. *Exp. Cell Res.* 102: 237, 1976.
- 6) Sharp, A. A. and Witts, L. J.: Seminal vitamin B₁₂ and sterility. *Lancet* 2: 779, 1962.
- 7) Beck, W. S.: The metabolic basis of megaloblastic erythropoiesis. *Medicine* 43: 715, 1964.
- 8) Beck, W. S., Goulian, M. and Kashket, S.: The role of vitamin B₁₂ in deoxyribonucleic acid synthesis: Studies of a model megaloblast. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 128: 343, 1965.
- 9) Buchanan, J. M., Elford, H. L., Loughlin, R. E., McDougall, B. M. and Rosenthal, S.: The role of vitamin B₁₂ in methyl transfer to homocysteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 112: 756, 1964.
- 10) Das, K. C. and Hoffbrant, A. V.: Studies of folate uptake by phytohaemagglutinin-stimulated lymphocytes. *Br. J. Haematol.* 19: 203, 1970.
- 11) Chanarin, I., Pesry, J. and Lumb, M.: The biochemical lesion in vitamin B₁₂ deficiency in man. *Lancet* 1: 1251, 1974.
- 12) 中沢恒幸, 小宮英靖, 菅野剛史: ビタミン B₁₂ および葉酸欠乏食飼育シロネズミの脊髄神経細胞内 RNA, DNA の動態. *ビタミン*, 42: 275, 1970.
- 13) Ståhlberg, K.-G.: Studies on methyl-B₁₂ in man. *Scand. J. Haematol. Suppl.* 1: 1, 1976.
- 14) Blair, J. H., Stearns, H. E. and Simpson, G. M.: Vitamin B₁₂ and fertility. *Lancet* 1: 49, 1968.
- 15) Hirwe, R., Jathar, V. S., Dasai, S. and Satoskar, R. S.: Vitamin B₁₂ and potential fertility in male lactovegeterians. *J. biosoc. Sci.* 8: 221, 1976.
- 16) Ross, G. I. M.: Vitamin B₁₂ assay in body fluids using *Englena gracilis*. *J. Clin. Path.* 5: 250, 1952.
- 17) 稲葉瑞江, 名取 博, 福田守道: 固相法による Vitamin B₁₂ の Radioassay. *基礎と臨床*, 7: 3329, 1973.
- 18) 内山幸信, 奥田邦雄: Solid Phase を用いる血清ビタミン B₁₂ の Radioassay に関する検討, *ビタミン*, 47: 567, 1973.
- 19) Mann, T. and Rottenberg, D. A.: The ca-

- rbohydrate of human semen. *J. Endocrinol.* 34 : 257, 1966.
- 20) Mann, T.: Protein constituent and enzymes of the seminal plasma. In: *The biochemistry of semen and of the male reproductive tract.* Ed. by Mann, T.: p 161, London, Methuen Co., 1964.
 - 21) Phadke, A. M., Samant, N. R. and Dewal, S. D.: Significance of seminal fructose studies in male infertility. *Fertil. Steril.* 24 : 894, 1973.
 - 22) Phadke, A. M., Samant, N. R. and Dewal, S. D.: Seminal fructose content in necrospermia. *Fertil. Steril.* 26 : 1021, 1975.
 - 23) Nikkanen, V.: Seminal fructose, citric acid and acid phosphatase before and after vasectomy in man. *andrologia* 10 : 464, 1978.
 - 24) Biswas, S., Ferguson, K. M., Baffoe, G., Mansfield, M. D. and Kosbas, M. H.: Fructose and hormone levels in semen: Their correlations with sperm counts and motility. *Fertil. Steril.* 30 : 200, 1978.
 - 25) Janick, J., Leitz, L. and Whitmore, W. F. Jr.: Seminal fluid and spermatozoon zinc levels and their relationship to human spermatozoon motility. *Fertil. Steril.* 22 : 573, 1971.
 - 26) Dattatreymurty, B., Raghavan, V. P., Purandare, T. V., Sheth, A. R. and Rao, S. S.: Synergistic action of prolactin with HCG on rat ventral prostate. *J. Reprod. Fert.* 44 : 555, 1975.
 - 27) Homonnai, Z. T., Paz, G., Sofer, A. and Kraicer, P. R.: Prolactin and zinc in the human ejaculate. *andrologia* 10 : 66, 1978.
 - 28) Eliasson, R., Arver, S., Johnsen, ϕ ., Kvist, U. and Lindholmer, C.: Some effect of human seminal plasma on the spermatozoa. In: *Recent Progress in Andrology.* Ed. by Fabrini, A. and Steinberger, E.: p. 215, London, Academic Press Inc., 1978.
 - 29) Kutchner, W. and Wolberg, H.: Prostat-phosphatase. *Z. Physiol. Chem.* 236 : 237, 1935.
 - 30) Székely, J. A., Zernig, F., Than, G. W. and Szabó, I.: Phosphatases in human seminal plasma. *Int. J. Fertil.* 24 : 138, 1979.

Effect of methylcobalamin on sperm count and sperm motility in oligospermic cases

**Masaichi Kimura, Shiro Mitsukawa,
Shotaro Matsuda, Hiroo Ishikawa
and Seiichi Orikasa**

Department of Urology, Tohoku
University School of Medicine

We studied the effects of methylcobalamin on the sperm count, sperm motility and seminal fluid concentrations of fructose, zinc, prostatic acid phosphatase (PAP) and vitamin B₁₂ in oligospermic cases by comparing the data obtained before and three months after the administration. The blood levels of LH, FSH and testosterone were normal in all cases.

Sperm count, expressed as the total sperm count, increased in 58 out of the 73 cases, 79.5 %. Twenty-one cases (36.0 %) with pre-administrative total sperm count below 100 million increased to more than 100 million. The pre-administrative concentration of fructose in cases which the total sperm count had not increased to more than 100million was significantly higher than the concentration of normal cases. The value of fructose showed a tendency to increase after the administration, which, however, was not significant compared to the pre-administrative value. The concentrations of zinc and PAP before and after the administration showed no significant difference from the concentration of normal cases. The pre-administrative value of vitamin B₁₂ showed no significant difference from the value of normal cases. However, the concentration of vitamin B₁₂ increased significantly after the administration.

The sperm motility improved in 60 out of 73 cases (82.2 %). Thirty-one cases of 61 cases (58.8 %) with a pre-administrative motility being less than 55 % improved. However, no significant difference was found in seminal fructose, zinc, PAP and vitamin B₁₂ concentrations between the patients with and without improvement of sperm motility. Seventeen of 73 cases (23.0%) successfully achieved pregnancy.

(受付: 昭和56年7月1日特掲)

EFFECTS OF THE INTRAVENTRICULAR INJECTION OF CATECHOLAMINES ON OVULATION IN THE RAT

Kahei SATO and Madoka KIMURA

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

Abstract: In this study the effect of catecholamines (CAs) and drugs which modify brain CA levels on ovulation in the rat was examined. Intraventricular injection of saline had no effect on the induction of ovulation in Nembutal-blocked rats. The injection of dopamine (DA) into the 3rd ventricle induced ovulation in Nembutal-blocked rats at doses of 1, 10 and 50 μg , but the intraventricular injection of 100 μg of DA failed to induce ovulation. On the other hand, intraventricular norepinephrine (NE), in dosages of 10, 50 and 100 μg , was effective in inducing ovulation. Particularly, a great effect was obtained with 100 μg dose of NE. The intraventricular injection of 6-HXDA in dose of 10 μg was ineffective on ovulation in ether-anesthetized rats, but intraventricular 6-HXDA, in dosages of 25 and 50 μg , inhibited ovulation. α -methyl DOPA (α -MDOPA) injection into the 3rd ventricle inhibited ovulation in ether anesthetized rats at doses of 10, 20, 40 and 80 μg .

The results indicate that dopaminergic and noradrenergic mechanisms are involved in hypothalamic mechanisms activating the release of pituitary ovulating hormone.

(*Jap. J. Fert, Ster.*, 26(4), 414-418, 1981)

Introduction

Brain catecholamines (CAs) has been postulated to be neurotransmitter involved in the control of gonadotropins (Gns) release^{1,2}. Pharmacological studies have repeatedly suggested a stimulatory effect of norepinephrine (NE) for the release of Gns³⁻⁶. Recent histochemical observations have indicated the possibility that dopamine (DA) in the arcuate nucleus-tuberoinfundibular DA system (TIDA system) inhibits Gn release by blocking secretion of LH-releasing hormone (LH-RH)^{7,8}. From findings of *in vivo* and *in vitro* studies, on the other hand, it has clearly shown that DA has a stimulatory effect for LH release in the rat^{11,12,13}. Kamberi et al. (1974)¹⁰ reported that DA also stimulated the release of FSH both *in vitro* and *in vivo*. However, Rubinstein and Sawyer (1973)³ observed that DA injected intraventricularly was ineffective inducing

ovulation in pentobarbital-blocked rats, and later, Sawyer et al. (1978)² reported that intraventricular infusion of DA in the rabbit not only failed to stimulate LH release but it actually blocked the stimulation of LH release induced by subsequent NE injection. In addition to these discrepancies mentioned above, recent reports have shown the blockade of ovarian cyclicity and ovulation following denervation of noradrenergic input to the hypothalamus with 6-hydroxydopamine (6-HXDA)⁹.

In view of the role of DA, the present experiment was designated to check the relative effectiveness of DA and NE, and the inhibitory effect of NE receptor blockers, 6-HXDA and α -methyl dopa, inducing ovulation in rats when infused into the 3rd ventricle. A part of the present results was reported as an abstract form¹⁴.

Materials and Methods

Adult female rats of the Wistar strain, weighting 230–250 g, were used. All rats were housed either in groups of 10 in large colony cages or after injections in the 3rd ventricle, in small cages and kept under a light (14 hours light and 10 hours darkness) and temperature controlled room, and fed a laboratory rat pellet diet (Nihon Clea Co.). Their vaginal smears were checked daily.

The effect of intraventricular injection of CAs and drugs that modify brain monoamine concentrations on the release ovulating hormone was examined, using as the end-point the induction of ovulation in the proestrus or pentobarbital-blocked rats. For this purpose, the outer wall of a double cannula (22-gauge) was stereotaxically implanted in the 3rd ventricle according to the De Groot brain atlas. Shortly before the critical period of LH release proestrus rats sodium pentobarbital (45 mg/kg body wt, ip.) was injected. In other experiments rats were anesthetized with ether. During the critical period an inner cannula, 27 gauge stainless steel tubing connected by the way of a polyethylene tubing to a syringe-infusion pump, was inserted into the 3rd ventricle through the outer cannula, and 10 μ l of appropriate solution was delivered in 2 minutes. Ovulation was checked by the presence of ova in oviducts the next morning under a dissecting microscope. Each cannula was provided with a mandril to prevent its obstruction. The location of the cannula in the 3rd ventricle was confirmed when CSF

flowed continuously from the cannula after removal of the mandril. After surgery the animals were returned to their own individual cage until the next day.

Results

Effects of 3rd ventricular injection of DA and NE on the induction of ovulation in the pentobarbital-blocked rat.

Effects of intraventricular injections of DA and NE on the induction of ovulation in pentobarbital-blocked rats were presented in Table-1 and-2. The intraventricular injection of 1 μ g of DA induced ovulation. In this group 4 out of 8 rats ovulated in response to the injection of DA (Table-1). When 10 μ g DA was injected intraventriculaly, 6 out of 8 rats ovulated. While, the injection of 50 μ g of DA induced ovulation in only one of 7 rats. The intraventricular dosage of 100 μ g DA failed to induce ovulation in all rats in this group (Table-1).

On the other hand, the intraventricular injection of 100 μ g NE was completely effective in triggering induction of ovulation (Table-2). Doses of either 10 or 50 μ g of NE induced ovulation partially. Five of 6 rats ovulated when 10 μ g of NE was given, and also 4 of 6 rats injected with 50 μ g of NE ovulated (Table-2).

In controls ovulation was not observed in all rats.

Effects of an intraventricular injection of 6-HXDA on ovulation in the normal cyclic rat.

6-HXDA has been known to destroy the nerve terminal of noradrenergic neurones.

Table 1 Effect of intraventricular injection of dopamine on ovulation in nembutal-blocked rats

| Treatment | Ovulation | | No. of ova/Rat |
|------------------|----------------|------|----------------|
| | No. of animals | % | |
| Control (Saline) | 0/10* | 0 | 0 |
| DA 1 μ g | 4/8 | 50 | 8.8 \pm 1.7# |
| DA 10 μ g | 6/8 | 75 | 9.2 \pm 1.8 |
| DA 50 μ g | 1/7 | 14.2 | 11.0 |
| DA 100 μ g | 0/8 | 0 | 0 |

* ; No. of ovulating rats/No. of injected rats

; Mean \pm SEM.

DA ; Dopamine

Table 2 Effect of intraventricular injection of norepinephrine on ovulation in nembutal-blocked rats

| Treatment | Ovulation | | No. of ova/Rat |
|------------------|----------------|------|----------------|
| | No. of animals | % | |
| Control (Saline) | 0/6* | 0 | 0 |
| NE 1 μ g | 1/3 | 33.3 | 4.0 |
| NE 10 μ g | 5/6 | 75 | 9.2 \pm 1.8# |
| NE 50 μ g | 4/6 | 66.7 | 10.7 \pm 2.4 |
| NE 100 μ g | 7/7 | 100 | 7.8 \pm 1.6 |

* ; No. of ovulating rats/No. of injected rats

; MEAN \pm SEM

NE ; Norepinephrine

Table 3 Effect of 6-hydroxydopamine injection into the 3rd ventricle on spontaneous ovulation in the rat

| Treatments | Ovulation | | No. of ova/Rat |
|-------------------|----------------|------|-----------------|
| | No. of animals | % | |
| Control (Saline) | 8/8* | 100 | 10.5 \pm 1.2# |
| 6-HXDA 10 μ g | 3/7 | 42.9 | 6.3 \pm 1.3 |
| 6-HXDA 25 μ g | 2/6 | 33.3 | 8.0 \pm 1.9 |
| 6-HXDA 50 μ g | 0/5 | 0 | 0 |

* ; No. of ovulating rats/No. of injected rats

; Mean \pm SEM

6-HXDA ; Hydroxydopamine

In this experiment, effects of the intraventricular injection of 6-HXDA on spontaneous ovulation in rats anesthetized with ether were examined. The results obtained were presented in Table-3. The ventricular injection of 10 μ g of 6-HXDA was ineffective on ovulation. When 25 μ g of the drug was injected, only 2 of 6 rats ovulated. Of 7 rats injected with 25 μ g of the drug, 3 rats ovulated and in 2 of 3 rats partial ovulation occurred of 2 and 5 ova. Further, intraventricular 50 μ g 6-HXDA completely prevented ovulation. Full ovulation was observed in all control rats.

Effects of α -methyl DOPA intraventricular injection on spontaneous ovulation in normal cyclic rats.

Effects of the intraventricular injection of α -methyl DOPA at doses of 10, 20, 40 and 80 μ g on ovulation was examined in normal cyclic females anesthetized with ether. As shown in Table-4, when 10 μ g of this drug was injected, 4 out of 8 rats ovulated, and

the average number of ova in oviducts of ovulating rats was 5.1. The intraventricular injection of 20 μ g of the drug caused ovulation in only 2 of 7 rats. The intraventricular dosage of 40 μ g of the drug inhibited partially ovulation. Eighty μ g of the drug blocked completely ovulation. In control group all instances ovulated fully.

Discussion

The present findings clearly showed that in the pentobarbital-blocked proestrus rats intraventricular DA and NE induced ovulation. The present results are in good agreement with previous reports^{11,12,13}. Schneider and MaCann (1968)¹³ have reported that 3rd intraventricular injection of 4 μ g of DA can elevate plasma LH in ovariectomized, estrogen, progesterone-primed rats, and they have observed that a 10 μ g dose of DA injected intravenously is ineffective, but a 20 μ g of DA elevates plasma LH. In the present study, low dose of DA

Table 4 Effect of intraventricular injection of α -methyl DOPA on spontaneous ovulation in the rat

| Treatments | Ovulation | | No. of ova/Rat |
|----------------------------|----------------|------|-----------------|
| | No. of animals | % | |
| Control (Saline) | 6/6* | 100 | 11.0 \pm 1.8# |
| α -MDOPA 10 μ g | 4/8 | 50 | 5.0 \pm 1.9 |
| α -MDOPA 20 μ g | 2/7 | 28.6 | 10.5 \pm 3.2 |
| α -MDOPA 40 μ g | 2/7 | 28.6 | 2.0 \pm 1.0 |
| α -MDOPA 80 μ g | 0/7 | 0 | 0 |

* ; No. of ovulating rats/No. of injected rats

; Mean \pm SEM α -MDOPA ; α -methyl DOPA

caused ovulation in pentobarbital-blocked proestrus rats. Rubinstein and Sawyer (1970)³ observed, by contrary, that 3rd intraventricular injections of DA were ineffective as compared with similar infusions of epinephrine, inducing ovulation in pentobarbital-blocked proestrus rats. Quijada et al. (1973/74)¹⁵ have failed to confirm the stimulatory effect of DA for LH release. At the present time, although the differences of the stimulatory effect of DA in these works cannot be explained precisely, it may be depend upon differences in conditions of animals used or differences preparatory procedures of CAs. In the present study, 50 and 100 μ g of DA clearly inhibited ovulation. Similar results have been reported by Vijayan and McCann (1977)¹⁶ and Sawyer et al. (1974)². Perhaps, in the case of these high doses, there may be a direct suppressive effect of DA on the pituitary gland. In a recent report the median eminence incubated with DA in vitro has been reported to release LH-RH. At least, from the present results, it is supported that DA in the central nervous system has a role in stimulating mechanisms of ovulating hormone release in the rat. Further studies are required to investigate physiological roles of brain DA in the mechanism of ovulating hormone release.

Ventricular NE clearly triggered inducing ovulation in pentobarbital-blocked rats in the present study. This result is in agreement with previously reported results. Further, brain NE depletors, 6-OHDA and α -methyl DOPA, suppressed ovulation in

normal cyclic rats anesthetized with ether. It, therefore, appears that NE synapse is functional in the hypothalamic mechanism activating the release of ovulating hormone.

The idea that substances from the CSF may reach the blood of the primary pituitary portal plexus and, in this way, may directly influence the function of the pituitary has been suggested^{10,11,17}. However, this direct pathway is questionable at physiological significance, because intraventricular injected LH-RH was less potent in causing LH release than intravenous LH-RH¹⁸. Some studies^{17,2} have suggested that CAs injected into the 3rd ventricle induce ovulation by stimulating LH-RH neurones to release an ovulatory dose of LH-RH into the hypophysial portal circulation, but it is difficult to ascertain precisely the site of action of the substances following its injection into the 3rd ventricle.

References

- 1) Sawyer, W. H.: Some recent developments in brain-ovarin Physiology, Neuroendocrinology., 17 : 97, 1975.
- 2) Sawyer, W. H., Hilliard, J., Kanematsu, S., Scaramuzzi, R., and Blake, C. A.: Effects of intraventricular infusion of norepinephrine and dopamine on LH release and ovulation in the rabbit, Neuroendocrinology., 15 : 328, 1974.
- 3) Rubinstein, L. and Sawyer, C. H.: Role of catecholamines in stimulating the release of pituitary ovulating hormone, Endocrinology., 86 : 988, 1970.
- 4) Donso, A. O., Bishop, W., Fawcett, C. P., Krulich, L. and McCann, S. M.: Effects of drugs that modify brain monoamine con-

- centrations on plasma gonadotropin and prolactin levels in the rat, *Endocrinology*, 89 : 774, 1971.
- 5) Kalra, S. P. and McCann, S. M. : Effects of drugs modifying catecholamine synthesis on plasma LH and ovulation in the rat, *Neuroendocrinology*, 15 : 79, 1974.
 - 6) Ojeda, S. R. and McCann, S. M. : Evidence for participation of a catecholaminergic mechanism in the post-castration rise in plasma gonadotropins, *Neuroendocrinology*, 12 : 1973.
 - 7) Fuxe, K. and Hokfelt, T. : Participation of central monoamines neurones in the regulation of anterior pituitary function with special regard to the neuroendocrine role of tuber-infundibular dopamine neurones; Bargmann and Scharrer Aspects of neuroendocrinology, pp. 192, (Springer-Verlag, New York 1970).
 - 8) Hokfelt, T. and Fuxe, K. : On the morphology and the neuroendocrine role of the hypothalamic catecholamine neurones; in Knigge, Scott and Weindl, Brain-endocrine interaction, pp. 181, (Karger, Basel, 1972).
 - 9) Martinovic, J. V. and McCann, S. M. : Effect of lesions in the ventral noradrenergic tract produced by microinjection of 6-hydroxydopamine on gonadotropin release in the rat. *Endocrinology*, 100 : 1206, 1977.
 - 10) Kamberi, I. A., Mical, R. S. and Porter, J. C. : Effects of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines on FSH release, *Endocrinology*, 85 : 1003, 1971.
 - 11) Kamberi, I. A., Mical, R. S. and Porter, J. C. : Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular of catecholamines and indoleamines in LH release, *Endocrinology*, 87 : 1, 1970.
 - 12) Kamberi, I. A. : The role of brain monoamines and pineal indoles in the secretion of gonadotropins and gonadotropin-releasing factors; *Progr. Brain Res.*, 39 : 261, 1973.
 - 13) Schneider, H. P. G. and McCann, S. M. : Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH-releasing factor. *Endocrinology*, 85 : 121, 1969.
 - 14) Sato, K. : The role of catecholamines in the mechanism of gonadotropin release in rats, (Abstract), *Japanese Journal of Fertility*, 24 : 196, 1979.
 - 15) Quijada, E. E., Kurich, L. and McCann, S. M. : The effect of catecholamines on hormone release from anterior pituitaries and ventral hypothalami incubated in vitro. *Neuroendocrinology*, 13 : 151, 1973/74.
 - 16) Vijayan, E. and McCann, S. M. : Re-evaluation of the role of catecholamines in the control of gonadotropin and prolactin release, *Neuroendocrinology*, 25 : 150, 1978.
 - 17) Tima, L. and Flerko, B. : Ovulation induced by norepinephrine in rats made anovulatory by various experimental procedures, *Neuroendocrinology*, 15 : 346, 1974.
 - 18) Weiner, R. I., Gorski, R. A. and Sawyer, C. H. : Hypothalamic catecholamines and pituitary gonadotropic function; in Knigge, Scott and Weindl Brain-endocrine interaction. Median eminence: Structure and function, pp. 236-244, Karger, Basel., 1972.

Catecholamines (CAs) の脳室内注射が ラットの排卵に及ぼす影響

佐藤嘉兵・木村まどか

日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室

CAs 及び CAs 阻害物質の第3脳室内注射がラットの排卵に及ぼす影響について検討を加えた。proestrous に Nembutal で排卵を阻害したラットに Dopamine (DA) 及び Norepinephrine (NE) を投与した。その結果、DA 1, 及び 100 μg の投与では誘発できなかった。一方 NE は 10, 50 及び 100 μg 投与で有効で、特に 100 μg 投与では排卵誘発効果は顕著であった。NE のリセプター阻害物質である 6-Hydroxydopamine (6-HXDA) 及び α -methyl-dopa (α -MDOPA) の第3脳室内投与の結果では、6-HXDA 25 及び 50 μg , α -MDOPA 10, 20, 40 及び 80 μg の投与で部分的あるいは完全に排卵を抑制した。

(受付: 昭和56年3月11日)

OXYTOCIN-LIKE MATERIAL IN CEPHALIC VEIN BLOOD OF DOGS DURING EJACULATION

Toshi WATANABE

Laboratory of Veterinary Physiological Chemistry, College of Agriculture
and Veterinary Medicine, Nihon University, 1866 Kameino,
Fujisawa-shi, Kanagawa Pref. 252, Japan

Abstract: Values for bioassayable oxytocin-like material (Bio-oxytocin) were determined in adult male dogs before, during and after manually-induced experimental ejaculation. Levels of Bio-oxytocin in the serum rose from nondetectable amounts prior to erection to 1.13 ± 0.30 milliunit-oxytocin equivalents per ml immediately after erection and peaked to 1.86 ± 0.50 milliunit-oxytocin equivalents during ejaculation. The levels dropped to undetectable levels 45 minutes after the termination of ejaculation. Injection of the serum obtained from ejaculating dogs produced similar patterns of *in vivo* uterine contraction in female rats as did the synthetic oxytocin injection. It is deduced that the bioassayable oxytocin appearing in the serum of dogs around erection and ejaculation might be important with reference to erection or sexual arousal but probably not to ejaculation itself.

(Jap. J. Fert. Ster., 26(4), 419-422, 1981)

Introduction

Ogawa and collaborators¹⁻³⁾ have reported that spontaneous motility of sexual accessory glands is observable in male rats during the ether-induced ejaculation. The author⁴⁾ suggested previously that the oxytocin-like material (Bio-oxytocin) assayable in the serum of male dogs might be related masculine sexual behaviors. The present study was designed to investigate the relationship between Bio-oxytocin levels in the serum and masculine sexual behaviors, especially the erection and ejaculation, in conscious adult male dogs.

Materials and Methods

Animals used were six adult male beagle dogs, 2 to 5 years old, which had been reared in the animal hospital of the same college, and regarded as clinically healthy. Blood samples for the measurement of Bio-oxytocin were collected from the cephalic vein of freely moving dogs by the vacuum

blood sampling tube (Jintan Seiyaku Co., Ltd.) during manually-induced ejaculation at five specific stages. They consisted of I) before erection, II) immediately after erection, III) during ejaculation, IV) 5 minutes after ejaculation and V) 45 minutes after ejaculation, respectively.

Blood samples were taken while animals were in the feeding room (stage I). The dogs were then led into the experimental room and laid down on a table. While one technician cannulated the cephalic vein, the second technician started to manipulate the dog's penis manually. When an erection had occurred 5-8 ml of blood was withdrawn (stage II). Manipulation was continued until ejaculation had occurred. Blood was withdrawn at the time of ejaculation (stage III), then 5 minutes (stage IV) and 45 minutes (stage V) after the ejaculation completed. For the experiment, daily trials of manual handling of penis and blood sampling were necessary for each dog to be accustomed to these procedures for ten days

or more. The same operators were also required. The serum isolated from the blood was concentrated to 20% of original volume with corbowax 6,000.

For the assay and determination of Bio-oxytocin levels of the serum, an implanted pressure transducer in the uterine horn of urethane anesthetized female rat was applied (Watanabe & Sakuma, 1976)⁵⁾. Simultaneously, an electrohysterogram (EHG) of a portion of the uterine horn was also taken to validate the uterine-contracting effect. One ml of the concentrated serum was injected into the jugular vein of the anesthetized rat and continuous recording of both the pressure and EHG were monitored after the injection. Bio-oxytocin values of the serum were estimated by comparing the standard response patterns made by the injection series of a definite amount of synthetic oxytocin as reported previously⁵⁾. Control injections of appropriate amount of saline or synthetic oxytocin were also made at each determination.

Results

The Bio-oxytocin amounts in the serum of dogs at five stages of manually-induced ejaculation are given in Table 1. Bio-oxytocin was detected in the blood of all six dogs during manually-induced ejaculation. The highest level was obtained at the time of ejaculation in all 6 dogs (1.86 ± 0.50 milliunit (mu)-oxytocin equivalents/ml at stage III). Significant amounts were also seen at the time of erection (1.13 ± 0.30 mu-oxytocin

equivalents/ml at stage II) and 5 minutes after the termination of ejaculation (1.49 ± 0.35 mu-oxytocin equivalents/ml at stage IV). There was no Bio-oxytocin detectable before erection (stage I) and 45 minutes after the ejaculation (stage V).

Both the EHG and the intra-uterine pressure (IUP) response patterns in female rats with the injection of 3 mu synthetic oxytocin, the serum or saline are presented in Figs. 1 and 2, respectively. With the saline injection, no IUP occurred and a diphasic spike train of 10 to 120 microvolts lasting 11 to 35 seconds, with a frequency of 0.7 to 1.6 seconds was seen in EHG. On the other hand, when the synthetic oxytocin or the serum was injected, almost the same polyphasic patterns, with an increased and prolonged burst of activity were found.

Discussion

It is documented that the role of oxytocin in female animals is related to uterine motility for transport of spermatozoa into the oviduct, parturition and milk ejection. Ogawa and co-workers¹⁻³⁾ observed *in vivo* the spontaneous motility of sexual accessory organs of the reproductive tract either in intact, castrated, hormonally altered or sexually nondifferentiated male rats, when they were in the condition of ether-induced ejaculation. In this connection, Watanabe and Sakuma⁴⁾ suggested, in the previous report, that the Bio-oxytocin assayable during the course of ejaculation might relate to the masculine sexual behaviors. In this paper, the deter-

Table 1 Bio-oxytocin levels measured by the intra-uterine pressure method, in the blood of cephalic vein of male dogs at 5 stages of manually-induced ejaculation.

| | Bio-oxytocin (mu/ml serum) | | | | |
|-------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|---|
| | I | II | III | IV | V |
| Mean* | 0 | 1.13 | 1.86 | 1.49 | 0 |
| Range | 0 | 0.80-1.65 | 1.17-2.65 | 1.08-2.00 | 0 |
| \pm S.D.* | | 0.30 | 0.50 | 0.35 | |

Abbreviations: I, before the start of manual stimulation; II, at the time of erection; III, during ejaculation; IV, 5 minutes after ejaculation; V, 45 minutes after ejaculation.

* Average of 6 male dogs

** Standard deviation

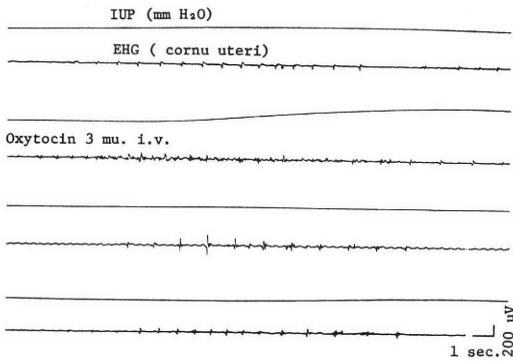


Fig. 1 Representative pattern of intra-uterine pressure (IUP) and electrohysterogram (EHG) with the intravenous injection of saline or oxytocin (3 mu).

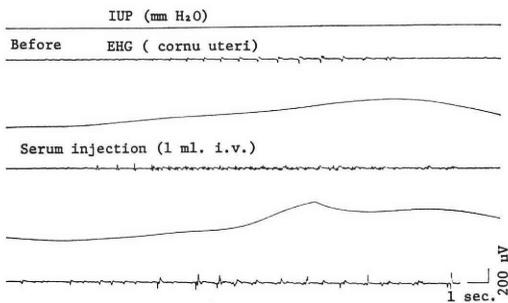


Fig. 2 Representative pattern of intra-uterine pressure (IUP) and electrohysterogram (EHG) with the intravenous injection of saline (before) and the serum obtained during ejaculation (stage III).

mination of Bio-oxytocin during the experimentally-induced ejaculation in male dogs was performed to elucidate its possible role in the copulatory behavior of male animals. Bio-oxytocin was undetectable before the start of manual stimulation of the penis, however, the level rose at the time of erection and peaked the midst of ejaculation. It began falling 5 minutes after the ejaculation and was again undetectable 45 minutes after ejaculation. Bio-oxytocin designated in this report is a material appeared in the serum during ejaculation and assayable by the EHG and implanted pressure transducer in the uterine horn of the female rat. As was reported previously⁶⁻⁸⁾, duration and spike frequency

patterns of EHG after the injection of serum obtained from animals during ejaculation, milking stage or parturition showed a striking resemblance to those observed by the real oxytocin injection. Since a significant amount of Bio-oxytocin was seen at the time of erection, the possibility exists that its physiological role in sexual behaviors might be, although speculative, rather directly concerned with the erection or sexual arousal but concerned indirectly with the ejaculation itself.

Acknowledgements

The author wishes to express his appreciation to Prof. Dr. Obara, J. of the Nihon University for his constant guidance and interest in this investigation. Thanks are tendered to Dr. Murasugi, E. and co-workers of the Nihon University for their providing animals and excellent technical assistance.

References

- 1) Ogawa, S.: Studies on the motility of accessory sexual organs in the male rat. III. Some experiments on the role of accessory sexual organs as the receptors in the ejaculatory reflex. *Jap. J. Animal Reprod.* 4(4): 151-154, 1959
- 2) Ogawa, S., Asano, T., Kawabe, T. and Miyamae, M.: *In vivo* observations on the reproductive tracts of normal, castrated, and androgenized adult rats kept in continuous ether anesthesia. *Bull. Coll. Agr. Vet. Med., Nihon Univ.* 15: 1-18, 1962.
- 3) Ogawa, S., Miyamae, M. and Kawabe, T.: *In vivo* observations on the reproductive tracts of normal, castrated, and androgenized rats, at different ages under continuous ether anesthesia. *Bull. Coll. Agr. Vet. Med., Nihon Univ.* 15: 28-36, 1962.
- 4) Watanabe, T. and Sakuma, Y.: Uterine-contracting substances in the blood of the cephalic vein of dogs during ejaculation. *Fert. & Steril.* 28(3): 399, 1977.
- 5) Watanabe, T. and Sakuma, Y.: Oxytocin bioassay by the determination of intra-uterine pressure of the rat. *Jap. J. Fert. & Ster.* 21(1): 67-74, 1976.
- 6) Watanabe, T. and Sakuma, Y.: Assay of oxytocin levels in the blood of jugular vein of cows during milking stages. *J. Tokyo Vet. Zootechn. Sci.*, 23: 22-26, 1976.
- 7) Watanabe, T. and Sakuma, Y.: Assay of

- oxytocin levels in the blood of Jugular vein of cows during parturition stages. J. Tokyo Vet. Zootechn. Sci., 23 : 27-29, 1976.
- 8) Watanabe, T. and Sakuma, Y. : Neural mechanisms of oxytocin release on the electrothalamonogram during suckling stimuli in lactating rats. J. Tokyo Vet. Zootechn. Sci., 26 : 14-18, 1978.

められた。この物質の血液中濃度は、人工射精前においては測定されなかったが、勃起時 oxytocin 力価に換算して 1.13 ± 0.30 (0.80~1.65) $\mu\text{u/ml}$ Serum, 射精時 1.86 ± 0.50 (1.17~2.65) $\mu\text{u/ml}$ serum, 射精後5分では 1.49 ± 0.35 (1.08~2.00) $\mu\text{u/ml}$ serum 認められた。射精後45分では測定されなかった。以上のようにこの物質は射精前および射精後45分においては認められなかったが、射精時に最も高い値を示した。このことはこの物質が射精過程と密接な関係にあることを示唆しているものと思われる。

(受付：昭和56年7月1日，特掲)

犬の射精時における静脈血液中の oxytocin 様物質の測定

渡 部 敏

日本大学農獣医学部獣医生理化学教室

犬の人工射精時に oxytocin 様物質が静脈血液中に認

The American Association of Gynecologic Laparoscopists より学会開催の御案内

1. Tenth Annual Meeting

International Congress on Gynecologic Endoscopy and Microsurgery

開催日 : 1981年11月4日~11月8日

開催地 : Hyatt Regency

Phoenix, Arizona

2. First World Congress of Hysteroscopy

開催日 : 1982年1月3日~1月6日

開催地 : Fontainebleau Hilton

Miami Beach, Florida

登録に関する連絡先

Jordan, M. Phillips, M. D.

Chairman of the Board

11239 S. Lakewood Blvd.

Downey, California 90241

USA

Telephone : (213) 862-8181

第 26 回
日本不妊学会総会・学術講演会

プログラム・講演抄録集

会 期 昭和56年11月12日(木), 13日(金)
会 場 京 都 会 館
会 長 西 村 敏 雄

京都大学医学部婦人科学産科学教室

ごあいさつ

日本不妊学会会長西村敏雄教授は去る4月20日急逝されました。長年にわたり先生の温容に接し、先生の不妊学会発展にかけられた情熱とリプロダクション研究の分野における幾多の御業績を知るものとして誠に愛惜の念に耐えず謹んで御冥福をお祈りする次第です。

規約により次期会長の私が会長代行の役を仰せつかることになりましたが、今回の総会ならびに学術講演会は申すまでもなくすべて西村会長の構想と企画のもとに、その遺志を受けつがれた京都大学産婦人科、泌尿器科、畜産学科の方々の献身的な御努力により開催に到つたものであり、私としてはただただ関係各位に対し深甚の謝意を表するのみであります。

幸いにして186題というおそらく今までにない多数の演題を頂戴し大変な盛会が予想されますし、斯界の第一人者を揃えた招請講演、特別講演は我々を裨益すること極めて大なるものと思われまふ。また「生殖細胞・初期胚の環境因子」に関するシンポジウムは我国における生殖生理学の水準の高さを示すとともに、体外授精の問題ともからんで不妊症治療の面においても我々に多くの示唆を与えてくれるでしょう。

秋深き京の都で繰りひろげられる活潑な学問的討論とその輝かしい成果を西村会長の御霊前に捧げることこそ私の切なる願いであります。出来る限り多数の方々が御参会下さいますよう心から御願い申し上げます。

日本不妊学会会長代行

木 下 佐

第26回 日本不妊学会総会および学術講演会

- 会 長：京都大学医学部教授 西村 敏雄
- 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：京都会館
京都市左京区岡崎最勝寺町13

学術講演会

- 期 日：昭和56年11月12日（木），13日（金）
- 会 場：京都会館（第2ホール，別館，会議場）

総 会

- 期 日：昭和56年11月11日（水）16時～17時
- 会 場：都ホテル

総懇親会

- 期 日：昭和56年11月12日（木）18時30分
- 会 場：京都ロイヤルホテル
京都市中京区河原町三条上ル
TEL (075) 223-1234

役 員 会

- 期 日：昭和56年11月11日（水）
- 幹 事 会—13時30分～14時
- 理 事 会—14時 ～15時
- 評 議 員 会—15時 ～16時
- 会 場：都ホテル
TEL (075) 771-7111

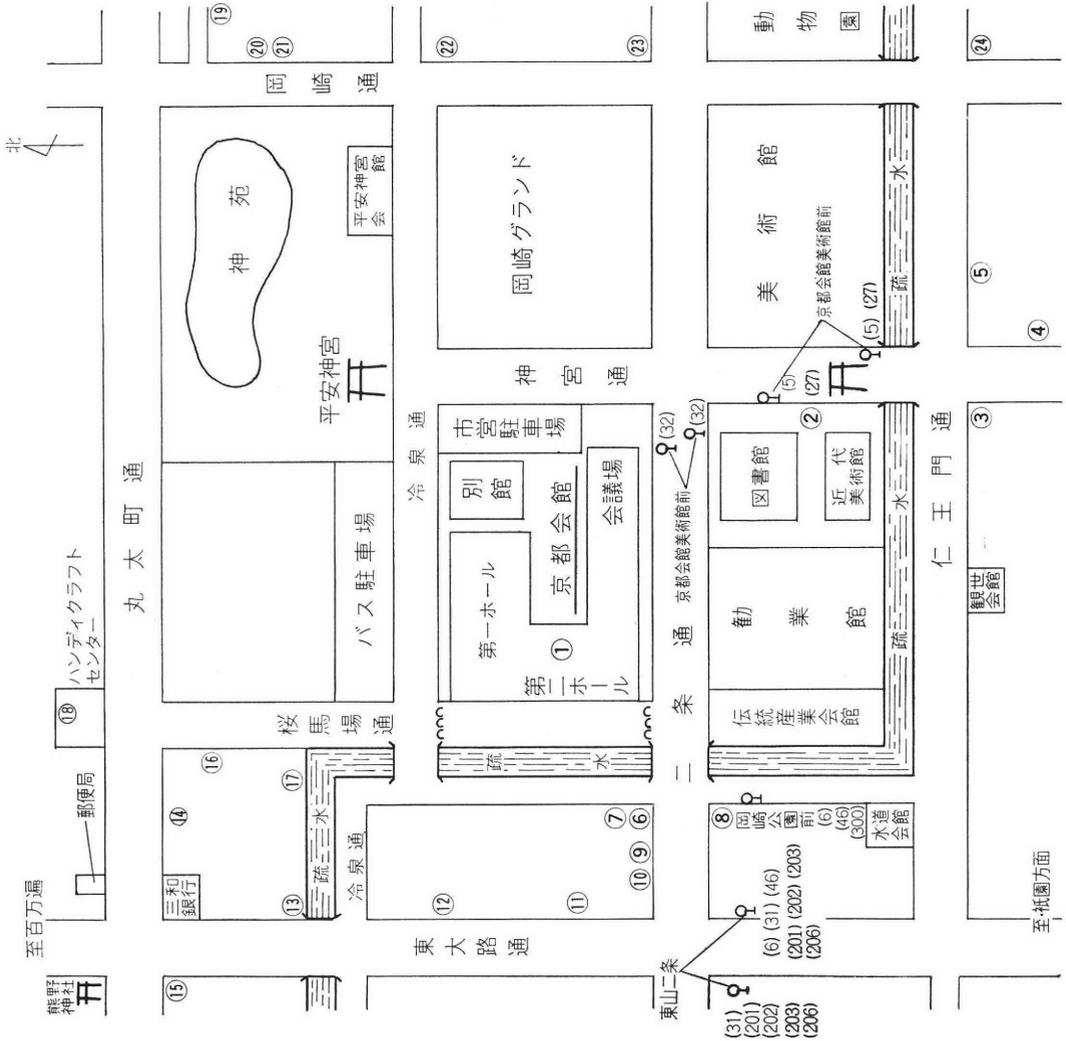
京都会場周辺図

付、最寄りバス停留所

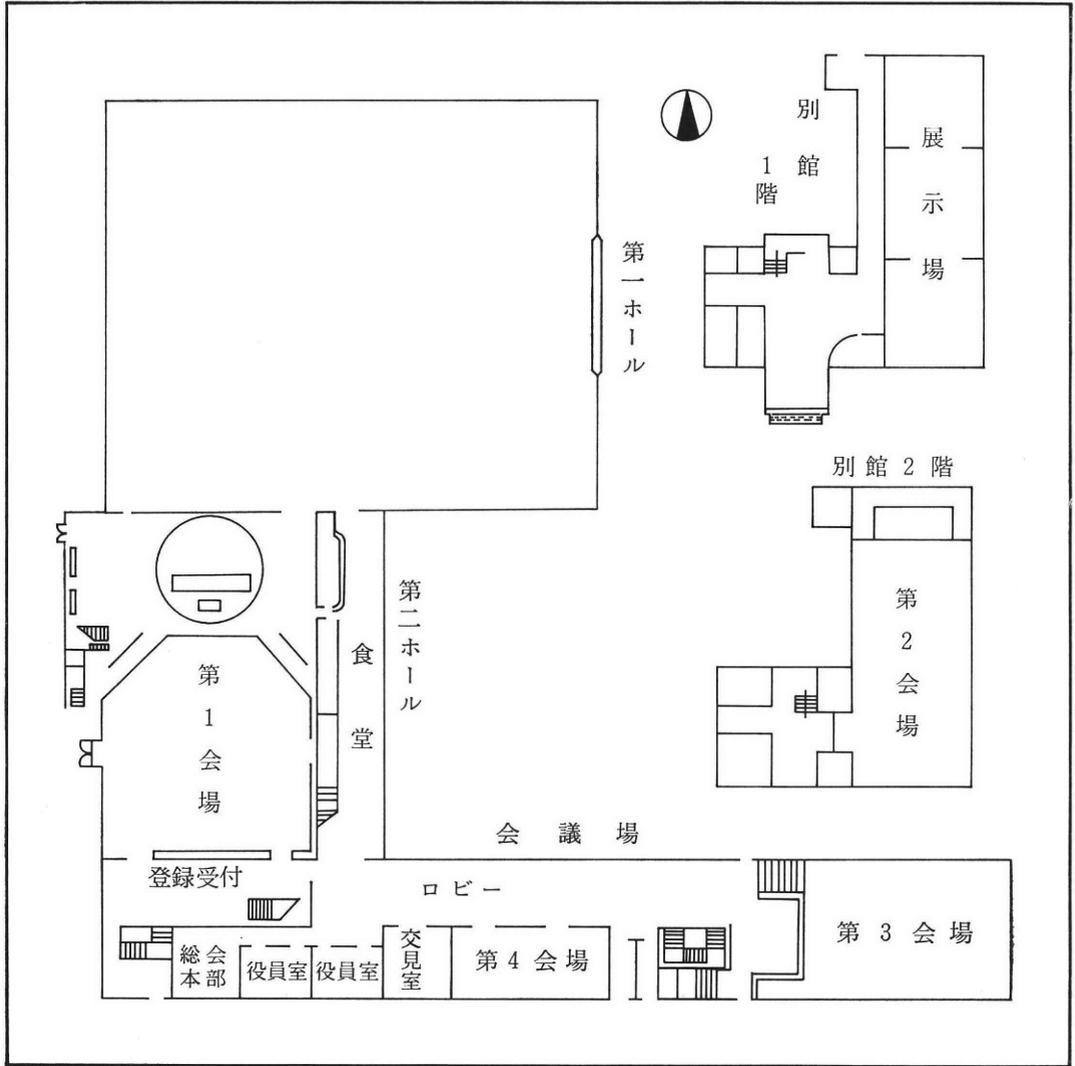
〈お昼のご案内〉

- ① ランチルーム(洋食)
- ② アリーナ(洋食)
- ③ 知蘇里(和・洋食)
- ④ ステーキハウス南禅(洋食)
- ⑤ お食事処 今昔(和食)
- ⑥ レストラン・ルレ・オカザキ(洋食)
- ⑦ だるま食堂(和食)
- ⑧ カナリヤ(和食)
- ⑨ 蛸達(和食)
- ⑩ ちざりや(寿司・和食)
- ⑪ 相生餅食堂(和食)
- ⑫ キクニ(洋食)
- ⑬ ランチハウスとんとん(洋食)
- ⑭ 洋菜(中華)
- ⑮ ハレステート日生地下
欧風料理 サフラン(洋食)他
- ⑯ レストラン・ヴァチュール(洋食)
- ⑰ 六盛酒店(京料理)
- ⑱ ハンディクラフトセンターグリル(6F)
(7F)
(洋食)
- ⑲ 一番星(ラーメン)
- ⑳ 小宝(洋食)
- ㉑ そば阿国庵(そば)
- ㉒ お食事処 平安(和食)
- ㉓ レストラン 伊達(洋食)
- ㉔ お食事処 豆狸(和食)

※ (ご注意)
53.11.現在
飲食店の選択については便宜的なもので
推薦といった性格のものではありません。



会 場 内 案 内 図



参加者への注意とお知らせ

1. 参加者の方に

- 1) 第1会場登録受付で参加手続きをして下さい。
参加費は7000円です。
- 2) 会場内では指定の名札を必ず着用して下さい。
- 3) 予稿集は会場受付にて実費でおわけしますが、部数に限りがあります。必ず学会誌を御持参下さい。
- 4) 総会を下記の要領で開催します。
会期 昭和56年11月11日(水) 16時~17時
会場 都ホテル
- 5) 総懇親会は11月12日(木) 18時30分より京都ロイヤルホテルで行ないますので御出席下さい。懇親会費7000円は学会場登録受付で取りあつかいます。

2. 一般講演者の方に

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

3. シンポジウム演者の方に

- 1) 講演、討論時間は司会者の指示に従って下さい。
- 2) プロジェクターは2面使用できます。
- 3) 11月12日昼食時に京都会館会議場第2会議室にて打ち合せ会を行ないます。この時にスライドをお預りします。

4. 特別講演者の方に

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

5. 討論者の方に

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

6. 役員会について

- 1) 幹事会、理事会、評議員会を11月11日(水)に開催します。詳細は別に御連絡いたします。

日 程 表

第1日 (11月12日・木)

| | 第1会場 | 第2会場 | 第3会場 | 第4会場 |
|-------------|--|---|--|--|
| 9:30 | | | | |
| 9:40 | 開会挨拶 | | | |
| 10:00 | 会長講演 西村 敏雄 座長 松本清一 | | | |
| 10:30 | 特別講演 I 岡村 均 座長 東條伸平 | | | |
| 11:10 | 特別講演 II 藺守 龍雄 座長 佐久間勇次 | | | |
| 12:00 | 外人招請講演 I Luigi Mastroianni, Jr. 座長 飯塚理八 | | | |
| 13:00 | 昼 休 み | | | |
| 13:00~14:00 | G 1. 排卵1(1~6) 中條 誠一 | 13:00~13:40 G 6. 辜丸(31~34) 町田 豊平 | 13:00~13:50 G 13. 間脳下垂体 (61~65) 友田 豊 | 13:00~14:00 G 19. 子宮・着床 (91~96) 須川 信 |
| 14:00~15:00 | G 2. 卵巣1(7~12) 森 崇英 | 13:40~14:30 G 7. 辜丸・超微形態 (35~39) 熊本 悦明 | 13:50~14:40 G 14. 下垂体1 (66~70) 五十嵐正雄 | 14:00~14:50 G 20. 流産・染色体 (97~101) 八神 喜昭 |
| 15:00~15:50 | G 3. 卵巣2(13~17) 一戸喜兵衛 | 14:30~15:20 G 8. 男子内分泌 (40~44) 石神 襄次 | 14:40~15:30 G 15. 下垂体2 (71~75) 斎藤 幹 | 14:50~15:40 G 21. 染色体異常 (102~106) 藤原 篤 |
| 15:50~17:00 | G 4. 排卵2(18~24) 野田起一郎 | 15:20~16:00 G 9. 精索静脈瘤 (45~48) 西村 隆一 | 15:30~16:20 G 16. LH-RH (76~80) 荒井 清 | 15:40~16:30 G 22. 統計1 (107~111) 杉山 陽一 |
| 17:00~18:00 | G 5. 排卵3(25~30) 清水 哲也 | 16:00~16:40 G 10. 男子副性器 (49~52) 阿曾 佳郎 | 16:20~17:10 G 17. プロラクチン1 (81~85) 青野 敏博 | 16:30~17:20 G 23. 統計2 (112~116) 水野 正彦 |
| | | 16:40~17:20 G 11. 精漿1(53~56) 酒徳治三郎 | 17:10~18:00 G 18. プロラクチン2 (86~90) 水口 弘司 | 17:20~18:10 G 24. 手術 (117~121) 藤井 明和 |
| | | 17:20~18:00 G 12. 精漿2(57~60) 折笠 精一 | | |
| 18:30 | 総懇親会 (京都ロイヤルホテル) | | | |

日 程 表

第2日 (11月13日・金)

| | 第1会場 | 第2会場 | 第3会場 | 第4会場 |
|-------|---|--|--|--|
| 9:10 | 9:10~10:20 G 25. プロラクチン3 (122~128) 仲野 良介 | 9:10~9:50 G 28. 精子1 (140~143) 白井 将文 | 9:10~10:00 G 32. 頸管粘液 (160~164) 鈴木 雅洲 | 9:10~9:50 G 35. 性行動 (176~179) 百瀬 和夫 |
| | 10:20~11:20 G 26. 黄体 (129~134) 蜂屋 祥一 | 9:50~10:30 G 29. 精子 2 (144~147) 飯塚 理八 | 10:00~11:00 G 33. 免疫 (165~170) 磯島 晋三 | 9:50~10:30 G 36. 避妊 (180~183) 広井 正彦 |
| | 11:20~12:10 G 27. 子宮内膜症 (135~139) 高木 繁夫 | 10:30~11:30 G 30. 卵子・受精 (148~153) 鈴木 秋悦 | 11:00~11:50 G 34. 妊娠 (171~175) 関場 香 | 10:30~11:00 G 37. 検査 (184~186) 門田 徹 |
| | | 11:30~12:30 G 31. 受精・胚 (154~159) 豊田 裕 | | |
| 12:30 | 昼 休 み | | | |
| 13:20 | 外人招請講演Ⅱ Vaclav Insler 座長 坂元正一 | | | |
| 14:00 | 特別講演Ⅲ 杉本 修 座長 小島 秋 | | | |
| 14:40 | 特別講演Ⅳ 島崎 淳 座長 高井修道 | | | |
| 15:20 | 休 憩 | | | |
| 15:30 | シンポジウム 「生殖細胞・初期胚 の環境因子」 司会 入谷 明 岡田弘二 | | | |
| 18:30 | 閉会挨拶 | | | |

会 長 講 演

座長 松 本 清 一 (自治医大教授)

11月12日 9時40分～10時 第1会場

わが不妊症研究の歩み

京都大学教授 西 村 敏 雄

特 別 講 演 I

座長 東 條 伸 平 (神戸大教授)

11月12日 10時～10時30分 第1会場

排卵機構—卵胞の機能形態学

京都大学講師 岡 村 均

特 別 講 演 II

座長 佐 久 間 勇 次 (日大教授)

11月12日 10時30分～11時10分 第1会場

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

特 別 講 演 III

座長 小 島 秋 (大阪医大名誉教授)

11月13日 14時～14時40分 第1会場

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

特 別 講 演 IV

座長 高 井 修 道 (横浜市大教授)

11月13日 14時40分～15時20分 第1会場

男子不妊症の最近の問題

千葉大学教授 島 崎 淳

外人招請講演 I

座長 飯塚理八 (慶応大教授)

11月12日11時10分~12時 第1会場

Physiology of fertilization

University of Pennsylvania Prof. Luigi Mastroianni, Jr.

外人招請講演 II

座長 坂元正一 (東大教授)

11月13日13時20分~14時 第1会場

Induction of ovulation with hMG/hCG—

theoretical and clinical aspects

Soroka Medical Center Prof. Vaclav Insler

シンポジウム

11月13日15時30分~18時30分 第1会場

“生殖細胞・初期胚の環境因子”

司会 京都大学教授 入谷 明

京都府立医科大学教授 岡田 弘二

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

京都大学産婦人科助手 野田 洋一

③ 男子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 喬夫

④ 黄体化および黄体機能調節機構

東京大学産婦人科講師 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

京都府立医科大学産婦人科講師 玉舎 輝彦

⑥ 着床時子宮内膜の構造と機能的形態異常について

東京慈恵会医科大学産婦人科講師 楠原 浩二

一 般 演 題

第1日 11月12日(木) 第1会場

G1 排卵 1. 13:00~14:00 (演題1~6)

中 條 誠 一 (日本大農獣医・家畜繁殖学)

1. ラット卵巣におけるノルエピネフリン (NE) の役割

京都大医・婦人科, 神戸大医・薬理学*

森本 幸己, 藤原 寛*, 田中千賀子*, 岡村 均
藤井 信吾, 神崎 秀陽, 奥田 雄二, 西村 敏雄

2. ヒト卵巣内における Monoamines の局在について

金沢医大・婦人科

桑原 惣隆

3. Indomethacin 投与による排卵時家兎卵胞壁の形態学的変化

京都大医・婦人科

奥田 雄二, 岡村 均, 神崎 秀陽, 竹中 章
森本 幸己

4. ウズラの排卵に対するプロスタグランジン, 並びにインドメサシンの影響

日本大農獣医・家畜繁殖学

関口総一郎, 伊沢 太郎, 佐藤 嘉兵, 中條 誠一

5. マウスにおける反復過排卵処理後の自然発情回帰までの日数とその排卵数について

日本大農獣医・家畜生理学

金山 喜一, 矢部 勝弘, 佐久間 勇次

6. Plasminogen Activator の測定法の開発

—排卵前後における rat 卵巣内 PA 活性の変動—

京都大医・婦人科, 徳島大医・婦人科*, 浜松医大・生理学**

島田 逸人, 森 崇英*, 野田 洋一, 高井 一郎
甲田 平吾, 西村 敏雄, 高田 明和**

G2 卵巣 1. 14:00~15:00 (演題7~12)

森 崇 英 (徳島大医・婦人科)

7. ヒト黄体の性ステロイド生合成における顆粒膜, 莖膜黄体細胞の機能分担

京都大医・婦人科, 徳島大医・婦人科*,

新居延健二, 江崎洋二郎, 鈴木 曠, 西村 敏雄
森 崇英*

8. Baboon 黄体機能に関する研究 : Estradiol と hCG の影響について
 京都大医・婦人科, 福井大医・婦人科*
 李 誠 信, 蘇 鈞 煌, 麻生 武志*, 堀江 克行
 高 橋 晃, 泰井 俊造, 西村 敏雄
9. 卵胞成熟期より着床期における家兎血中プロゲステロンの消長について
 北海道大医・婦人科
 菅 原 卓, 桜木 範明, 田中 俊誠, 藤本征一郎
 一戸喜兵衛
10. クロミフェン長期投与のラット視床下部・下垂体・卵巣に及ぼす影響
 群馬大医・婦人科
 糸賀 俊一, 大 田 暁, 五十嵐正雄
11. 成熟ラット卵巣に於ける LH および FSH の Estrogen, Progesterone, 17 α -OHP およ
 び 20 α -OHP 産生能
 筑波大臨床医・婦人科
 白 杵 慈, 岩崎 寛和
12. 加齢に伴う雌ラット臓器ならびに婦人卵巣の C-AMP
 鹿児島大医・婦人科
 有馬 正俊, 河野 伸造, 森 一 郎
- G3 卵巣 2. 15:00~15:50 (演題13~17) 一 戸 喜 兵 衛 (北海道大医・婦人科)
13. 排卵障害不妊患者の腹腔鏡下卵巣生検前後のホルモン動態
 川崎市立川崎病院
 福田 俊子, 国分 和司, 坂倉 啓一, 岩田 嘉行
 林 茂
14. 排卵障害不妊患者の卵巣形態と尿中および血中ホルモン値
 川崎市立川崎病院
 関 賢 一, 林 茂, 曾山 嘉夫, 中村 英世
 福田 俊子, 岩田 嘉行
15. 多嚢胞性卵巣 (PCOD) における卵巣楔状切除術後の内分泌動態について
 北海道大医・婦人科
 桜木 範明, 田中 俊誠, 藤本征一郎, 一戸喜兵衛
16. 高 gonadotropin 値を呈した無月経婦人の排卵, 妊娠例について
 横浜市大医・婦人科, 横浜市立愛児センター*
 松山 明美, 植村 次雄, 大森 治郎, 白須 和裕
 長田 久文, 水口 弘司, 鈴木 直行*
17. Progesterone test による無月経症の分類
 一高 FSH 性第 I 度無月経の内分泌動態一
 慶応大医・婦人科
 泉 康 史, 中村 幸雄, 小田 高久, 吉村 泰典
 杉村 和男, 飯塚 理八

G4 排卵 2. 15:50~17:00 (演題18~24) 野田 起 一 郎 (近畿大医・婦人科)

18. 漢方薬による排卵誘発

富山医薬大・婦人科, 富山日赤病院・婦人科*
柳 沼 恣, 安 井 洋, 泉 陸 一, 藤盛 亮寿*

19. 不妊治療における排卵誘発剤の検討

岡山大医・婦人科
白河 尚子, 吉田 信隆, 鈴木 康之, 山下 浩一
早田 幸司, 林 伸 旨, 占 部 清, 秋本 暁久
関 場 香

20. 内分泌性不妊症の治療成績

近畿大医・婦人科
高島 陽子, 服 部 浩, 吉 田 威, 鈴木 宏志
野田起一郎

21. Clomid 療法の再検討—大量投与について

防衛医大・婦人科
関 克 義, 加藤 宏一

22. 高速液体クロマトグラフィーによる血中 Estrogen (E₁, E₂), Progesterone 同時測定法の臨床応用
—HMG-hCG 療法—

岡山大医・婦人科
早田 幸司, 林 伸 旨, 吉田 信隆, 占 部 清
山下 浩一, 白河 尚子, 鈴木 康之, 秋本 暁久
関 場 香

23. HMG-HCG 加療時における monitoring としての尿中 Estrogen 微量迅速簡易半定量法の検討

東京医歯大・婦人科, 土浦協同病院*, 帝国臓器・薬理研**
鎌田 周作, 鈴木 明, 生 山 博, 矢追 良正
西 望, 斎 藤 幹, 久保田俊郎*, 神戸川 明**
一宮 和夫

24. 無排卵症例における HMG-HCG 療法時の腔細胞像の検討

大阪医大・婦人科
小石 暢子, 飯藤 容弘, 奥田喜代司, 石田 雅俊
植 木 実, 杉 本 修

G5 排卵 3. 17:00~18:00 (演題25~30) 清 水 哲 也 (旭川医大・婦人科)

25. 超音波断層法による卵胞発育の観察

旭川医大・婦人科
石川 睦男, 千石 一雄, 笠茂 光範, 万 豊
溝口 久富, 山下 幸紀, 清水 哲也

26. 超音波診断装置を用いた正常性周期の卵胞観察についての研究

慶応大医・婦人科

島津 秀人, 高橋 茂雄, 中尾 卓郎, 諸橋 侃
飯塚 理八

27. 不妊症患者への超音波断層法の応用

島根医大・婦人科

秦 利之, 金田 健一, 沢田 康治, 山本 和彦
北尾 学

28. HMG-HCG 療法における超音波断層法による卵胞発育モニター

大阪大医・婦人科

田坂 慶一, 青野 敏博, 堤 博久, 大塚 史郎
三宅 侃, 寺川 直樹, 広田 憲二, 高田 満
倉智 博久, 小池 浩司, 千葉 善英, 倉智 敬一

29. HMG-HCG 療法時の超音波断層法による卵胞成熟の monitoring について

長崎大医・婦人科

森崎 正幸, 岡本 純英, 王 志洪, 中野 龍夫
今村 定臣, 石丸 忠之, 山辺 徹

30. 超音波断層法による卵巣過剰刺激症候群の診断について

徳島大医・婦人科

高柳 真, 松家 五朗, 高橋 久寿, 乾 泰延
三村 経夫, 竹内 悟, 山野 修司, 松下 光彦
森 崇英

第1日 11月12日(木) 第2会場

G6 睪丸 13:00~13:40 (演題31~34) 町田 豊平 (慈恵医大・泌尿器科)

31. 停留睪丸と妊孕性

千葉大医・泌尿器科

皆川 秀夫, 川村 健二, 布施 秀樹, 伊藤 晴夫
島崎 淳

32. 性腺機能不全を合併した下垂体性小人症に対する gonadotropin 療法後の睪丸機能の検討

国立霞ヶ浦病院・泌尿器科, 慶応大医・泌尿器科*, 同・小児科**

石川 博通, 相川 厚*, 篠田 正幸*, 中藺 昌明*
田崎 寛*, 草野 正一**, 清水 節**

33. 可塑剤 DBP (dibutyl phthalate) および MBP (monobutyl phthalate) による睪丸障害

慈恵医大・泌尿器科

池本 庸, 小寺 重行, 稲葉 善雄, 町田 豊平
田中 彰

34. 自律神経系薬剤に対する家兎睪丸被膜の反応について

(第2報: 睪丸固定術および HCG 投与例の検討)

金沢大医・泌尿器科

中島 慎一, 黒田 恭一

G7 睪丸・超微形態 13:40~14:30 (演題35~39)

熊本 悦明 (札幌医大・泌尿器科)

35. 実験的停留睪丸の研究 (第6報)

—精細胞, Sertoli 細胞の電顕的観察—

慈恵医大・泌尿器科, 同・第二解剖学*

小寺 重行, 池本 庸, 稲葉 善雄, 町田 豊平
吉村不二夫*

36. 老人睪丸における Sertoli 細胞の形態学的検討

札幌医大・泌尿器科, 北見赤十字病院・泌尿器科*

三宅 正文, 熊本 悦明, 古屋 聖児*

37. 硝子化精細管の電顕的検討

—形態的に異なる2種類の硝子化精細管—

北見赤十字病院・泌尿器科, 札幌医大・泌尿器科*

古屋 聖児, 熊本 悦明*, 三宅 正文*

38. 死滅精子症を呈した testicular exfoliation の一症例

京都大医・泌尿器科, 同・第3解剖学*

野々村光生, 桐山 啓夫, 吉田 修, 山科 正平*
星野 一正*

39. 睪丸での血管系の電子顕微鏡による観察
帝京大医・泌尿器科, 同・放射線科
石田 克美, 和久 正良, 石岡 邦明
- G8 男子内分泌 14:30~15:20 (演題40~44) 石 神 襄 次 (神戸大医・泌尿器科)
40. 老人性機能の研究 (第2報)
前立腺患者における血中性ホルモンの変化
福島労災病院・泌尿器科
石井 延久, 常盤 峻士, 片寄 功一, 鈴木 伸夫
千葉 隆一
41. 思春期前に去勢した男児の gonadotropin 分泌動態に関する検討
札幌医大・泌尿器科
丸 田 浩, 熊本 悦明
42. 無精子症の染色体ならびにホルモン環境に関する研究
神戸大医・泌尿器科, 兵庫県立こども病院・泌尿器科*
羽 間 稔, 岡 田 弘, 松 本 修, 高 田 健一
富 岡 収, 守 殿 貞夫, 石 神 襄次, 谷 風 三郎*
43. 男性不妊症に対するツムラ八味地黄丸の臨床的効果と血中各種ホルモンレベルの変動について
昭和大医・泌尿器科, 同・婦人科*
吉 田 英機, 吉 沢 留美子, 藤 井 徳照, 内 藤 善文
今 村 一男, 金 沢 元美*, 矢 内 原 巧*
44. 男子不妊症に対する CB-154 およびクロミフェン併用療法の効果と意義について
日本大医・婦人科
柳 沢 洋二, 塚 原 裕, 尾 崎 晴彦, 津 端 捷夫
高 木 繁夫
- G9 精索静脈瘤 15:20~16:00 (演題45~48) 西 村 隆 一 (横浜市大医・泌尿器科)
45. 精索静脈瘤の臨床的研究
左右睪丸の精子形成能について
藤沢市民病院・泌尿器科, 同・中検病理*, 朝倉泌尿器科医院**
広 川 信, 岩 崎 皓, 岩 本 晃明, 松 下 和彦*
朝 倉 茂夫**
46. 精索静脈瘤患者における内精静脈圧について
大阪医大・泌尿器科
荻 田 卓, 松 瀬 幸太郎, 岡 野 准, 高 崎 登

47. 精索静脈瘤における陰囊皮膚温度と精巣静脈の酸素分圧について

東邦大医・泌尿器科

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

48. 副睾丸 5 α -reductase に対する gestagen, estrogen の作用

横浜市大医・泌尿器科

木下 裕三, 穂坂 正彦, 西村 隆一, 高井 修道

G10 男子副性器 16:00~16:40 (演題49~52) 阿曾 佳郎 (浜松医大・泌尿器科)

49. 先天性両側精管欠損症の3例

埼玉医大・泌尿器科, 東京医歯大・泌尿器科*, 春日部市立病院**

中目 康彦, 内島 豊, 平賀 聖悟, 岡田 耕市
駒瀬 元治, 佐竹 一郎*, 吉田謙一郎*, 大島 博幸*
根岸 壮治**

50. 精管欠損症の臨床

千葉大医・泌尿器科

川村 健二, 皆川 秀夫, 布施 秀樹, 伊藤 晴夫
島崎 淳

51. 精管—精管吻合術における新しい試み

山口大医・泌尿器科

酒徳治三郎, 滝原 博史, 山本 憲男, 安井 平造
清水 芳幸

52. ラットとヒト精囊における形態学的, 酵素組織化学的検討

浜松医大・泌尿器科

大田原佳久, 鈴木 和雄, 田島 惇, 藤田 公生
阿曾 佳郎

G11 精漿 1. 16:40~17:20 (演題53~56) 酒徳治三郎 (山口大医・泌尿器科)

53. 免疫電気泳動による精漿蛋白の分析

—精漿特異蛋白分画について—

山口大医・泌尿器科

藤井 光正, 清水 芳幸, 滝原 博史, 越戸 克和
酒徳治三郎

54. 男子不妊症における精漿中遊離アミノ酸について

—薬物治療による変化—

富山医薬大・泌尿器科

柳 重行, 中田 瑛浩, 片山 喬

55. ブタ精子, 精漿中におけるリブロースーパーペプチド

東邦大医・婦人科, 同・生化学*

伊藤 元博, 中岡 義明, 矢野 久夫*

56. 男子不妊症と精漿中亜鉛

京都大医・泌尿器科

真田 俊吾, 桐山 啓夫, 吉田 修

G12 精漿 2. 17:20~18:00 (演題57~60) 折笠 精一 (東北大医・泌尿器科)

57. 男子不妊症患者の精漿内りん脂質の検討

東北大医・泌尿器科

光川 史郎, 木村 正一, 松田尚太郎, 石川 博夫

高橋 薫, 折笠 精一

58. 人精漿中の精子不動化関連抗原 (No. 7 抗原) の局在性について:

モノクローナル抗体による検索

兵庫医大・婦人科

瀬尾 久子, 藤原 敬子, 高田 喜嗣, 香山 浩二

磯島 晋三

59. 男子不妊症における精漿内の RIA 法による前立腺性酸性フォスファターゼの研究

東北大医・泌尿器科

木村 正一, 光川 史郎, 松田尚太郎, 高橋 薫

折笠 精一

60. 精液所見分析と精漿中の Androgen Binding Protein (ABP)

山形大医・婦人科

小田 隆晴, 長谷川剛志, 広井 正彦

第1日 11月12日(木) 第3会場

G13 間脳下垂体 13:00~13:50 (演題61~65)

友田 豊 (名古屋大医・婦人科)

61. 血中 Oxytocin, LH-RF の動態の研究

—男子における半減期の基礎的検討—

慶応大医・婦人科

中沢 和美, 牧野 恒久, 中山陽比古, 永井 孝
鈴木 英明, 椎名 正樹, 大野虎之進, 飯塚 理八

62. 多連微小電気泳動法による視床下部視束前野の Estrogen 感受性細胞の同定及びカテコールアミンとの関係

名古屋大医・婦人科, 同・分院・婦人科*

下須賀洋一, 鈴木 正利, 正橋 鉄夫, 野崎 誠
成田 収*, 友田 豊

63. 中枢性排卵機構に関わる prostaglandins についての研究

日本大医・婦人科, 岩手大農・家畜解剖*, 帝国臓器・薬理研**

萩原 寛, 村井 一郎, 加藤 秀男, 打田富久子
田根 培, 高木 繁夫, 兼松 重任*, 神戸川 明**

64. プロラクチン分泌におけるドーパミンの作用

帝京大医・婦人科

味香 勝也, 荒井 清, 沖永 荘一

65. 各種麻酔薬の視床下部一下垂体ホルモンに与える影響

群馬大医・婦人科

新川 唯彦, 吉田 光典, 高橋 義孝, 田中 広中
浅野目和宏, 伊吹 令人

G14 下垂体 1. 13:50~14:40 (演題66~70) 五十嵐 正雄 (群馬大医・婦人科)

66. 糖尿病ラットの視床下部, 下垂体, 卵巣系機能について

群馬大医・婦人科

谷口 雄一, 五十嵐正雄

67. FSH subunits の動態からみたヒト妊娠時下垂体前葉機能の研究

慶応大医・婦人科

堺 正長, 牧野 恒久, 末包 博昭, 林 保良
飯塚 理八

68. 偽妊娠誘起 rat と正常性周期 rat の PRL, ゴナドトロピン (Gn), LH-RH の分泌動態の解離

群馬大医・婦人科

吉田 光典, 新川 唯彦, 田中 広中, 高橋 義孝
浅野目和宏, 伊吹 令人

69. 妊娠初期正常例と流産例における下垂体性プロラクチン分泌機構に関する検討

土浦協同病院, 東京医歯大・婦人科*

久保田俊郎, 長江 光芳, 富田 昭, 潤田 嘉朗
矢追 良正*, 鎌田 周作*, 鈴木 明*, 西 望*
斉藤 幹*

70. 産褥期の prolactin 動態

慶応大医・婦人科

福井谷達郎, 中村 幸雄, 小田 高久, 古川 雄一
斉藤 和明, 河上 征治, 飯塚 理八

G15 下垂体 2. 14:40~15:30 (演題71~75) 斎藤 幹 (東京医歯大・婦人科)

71. Serotonin antagonist (Metergoline) の産褥乳汁分泌抑制効果

独協医大・婦人科, 東京医歯大・婦人科*

大蔵 健義, 大谷 博, 森 隆生, 細矢 則幸
渡辺 博, 正岡 薫, 堀口 文, 熊坂 高弘
矢追 良正*, 斉藤 幹*72. 正常プロラクチン血性排卵障害婦人における serotonin antagonist (Metergoline) の
排卵誘発に関する研究

独協医大・婦人科, 東京医歯大・婦人科*

細矢 則幸, 大蔵 健義, 森 隆生, 正岡 薫
加藤 廣英, 熊坂 高弘, 矢追 良正*, 斉藤 幹*

73. Bromocriptine による乳汁漏出症の治療

—共同研究による216例の成績—

大阪大医・婦人科

倉智 敬一, 青野 敏博

74. Bromocriptine の Gonadotropin 分泌に及ぼす影響

大分医大・婦人科, 横浜市大医・婦人科*, 東京大医・婦人科**

合阪 幸三, 森 宏之, 木川 源則, 水口 弘司*
坂元 正一**

75. 無月経症に対する bromocriptine 療法

—特に正常 prolactin 血症における検討—

名古屋大医・婦人科*, 同・分院・婦人科

菅沼 信彦, 呉 明超, 浅井 光興, 石川 薫
野崎 誠*, 下須賀洋一*, 後藤 孝*, 林 正明
浅井 豊彦, 鈴木 正利*, 成田 収, 友田 豊*

G16 LH-RH 15:30~16:20 (演題76~80) 荒井清 (帝京大医・婦人科)

76. 無月経患者に対する LH-RF 2 step 負荷後の血中 LH subunits の動態

慶応大医・婦人科

末包 博昭, 牧野 恒久, 横倉 恒雄, 林 保良
飯塚 理八

77. LH-RF two step test の臨床応用と正常例における検討

慶応大医・婦人科

林 保良, 牧野 恒久, 末包 博昭, 有沢 正義
椎名 正樹, 飯塚 理八

78. LH-RH テストに及ぼす諸要因の解析

帝京大医・婦人科, Humboldt 大・婦人科*

大川 とみ, 岡野 秀子, Wolfgang Rohde*
荒井 清, 冲永 荘一

79. LH-RH テストと排卵誘発効果との関連について

札幌・斗南病院・婦人科

酒井 潔, 島津 誠二

80. 低ゴナドトロピン症に対する LH-RH 連続投与療法の効果

神戸市立西市民病院・婦人科

小辻 文和, 北口 光江, 岡村 穰

G17 プロラクチン1. 16:20~17:10 (演題81~85)

青野敏博 (大阪大医・婦人科)

81. Prolactinoma 20例の TSR (transsphenoidal resection) 後の Fertility

東京大医・婦人科, 同・脳神経外科*

多賀 理吉, 水谷 勝美, 水野 正彦, 坂元 正一
寺本 明*

82. 視床下部・下垂体病変での高プロラクチン血症

新潟大医・婦人科

佐藤 芳昭, 星野 明生, 広橋 武, 花岡 仁一
竹内 正七

83. 下垂体 prolactinoma 症例に対する bromocriptine 療法

大阪大医・婦人科

永原 廉士, 青野 敏博, 小池 浩司, 池上 博雅
三宅 侃, 寺川 直樹, 広田 憲二, 堤 博久
高田 満, 倉智 博久, 田坂 慶一, 林田美代子
倉智 敬一

84. Prolactinoma 摘出術の内分泌環境に及ぼす影響

鹿児島大医・婦人科, 同・脳神経外科*

池田 友信, 儀保 善英, 森 一郎, 浜田 博文*
横山 俊一*, 朝倉 哲彦*

85. プロラクチン産生下垂体腺腫の妊娠例に関する検討

群馬大医・婦人科

伊吹 令人, 吉田 光典, 新川 唯彦, 田中 宏中
高橋 善孝, 五十嵐正雄

G18 プロラクチン2. 17:10~18:00 (演題86~90)

水口 弘 司 (横浜市大医・婦人科)

86. ラットの実験的 hyperprolactinemia 下における間脳一下垂体の機能

山形大医・婦人科

山越慎之助, 広井 正彦

87. 高プロラクチン血症治療による排卵とプロラクチンレベル

九州大医・婦人科

永田 行博, 堂地 勉, 津田 知輝, 楠田 雅彦

88. 高 PRL 血症妊娠症例の PRL 分泌動態

信州大医・婦人科

深松 義人, 富田 和彦, 平林 稔之, 塚本 隆是
福田 透

89. Bromocriptine 肛門坐薬漸増投与法による高プロラクチン血症の治療

国立名古屋病院・婦人科, 同・薬剤科*

安江 弘之, 戸谷 良造, 足立 昌彦, 朝日 治郎
中村 光治, 山田 博史*, 鈴置 洋三

90. 血中プロラクチン値におよぼす食餌の影響

—正常人および高プロラクチン血症についての検討

聖マリアンナ医大・婦人科

石塚 文平, 丸岡 充, 浜田 宏

第1日 11月12日(木) 第4会場

G19 子宮・着床 13:00~14:00 (演題91~96) 須川 侑 (大阪市大医・婦人科)

91. 黄体機能不全症における子宮内膜上皮細胞核 DNA 量に関する検討

大阪市大医・婦人科

高野 登, 田中 文平, 迫 久男, 浜田 和孝
須川 侑

92. 子宮細胞膜におけるエストロゲン結合部位の蛍光顕微鏡による観察

京都府立医大・婦人科

山田 俊夫, 玉舎 輝彦, 井出 哲正, 和田 圭介
岡田 弘二

93. ステロイドレセプターの微量測定の見直し

京都府立医大・婦人科

村上 利樹, 玉舎 輝彦, 大野 洋介, 草西 洋
岡田 弘二

94. ヒト子宮内膜上皮細胞および間質細胞の組織培養における微細構造

一性ステロイドホルモン無添加における所見

京都大医・婦人科

村松 拓巳, 木下 幹久, 加藤 隆郎, 矢野 樹理
川口 周利, 富永 敏朗

95. Estrogen および progesterone の rat 子宮 adrenoceptor に与える影響

大阪医大・薬理学

假野 隆司, 石井 権二, 田中 豊夫

96. 家兎子宮におけるヒアルロニダーゼ

東邦大附属大森病院・婦人科, 同・生化学

中岡 義明, 伊藤 元博, 平川 舜, 渡辺 仁
天野 久夫

G20 流産・染色体 14:00~14:50 (演題97~101)

八神 喜昭 (名古屋市大医・婦人科)

97. チャイニーズハムスター卵子に対する放射線の細胞遺伝学的影響

名古屋市大医・婦人科

小石多紀子, 今泉 克英, 鈴森 薫, 八神 喜昭

98. 母親が相互転座保有者で習慣性 blighted ovum を呈した一例

金沢医大・婦人科

杉浦 幸一, 石間 友明, 桑原 惣隆

99. 切迫流産の超音波断層検査と血中ホルモン動態の同時測定からみた比較検討
 名古屋大医・婦人科, 同・分院・婦人科*, 稲沢市民病院・婦人科**, 中部労災病院***
 野崎 誠, 鈴木 正利, 下須賀洋一, 正橋 鉄夫
 成田 収*, 友田 豊, 後藤 孝**, 阿部 満夫**
 林 治生***
100. 切迫流産の予後判定と HPL, HCG 測定及び超音波断層法の意義
 山形大医・婦人科
 高橋 秀幸, 金子 尚仁, 川越慎之助, 広井 正彦
101. 卵管峡部平滑筋の収縮特性から見た子宮外妊娠の検討
 慈恵医大・婦人科
 落合 和彦, 徳留 省悟, 中島 敏男, 安田 充
 蜂屋 祥一
- G21 染色体異常 14:50~15:40 (演題102~106) 藤原 篤 (広島大医・婦人科)
102. XY-female における Müller 管発育と性腺との相関について
 国立名古屋病院・婦人科, 同・検査科*
 内田 雄治, 戸谷 良造, 後藤 潜二, 黒木 尚之
 中村 光治, 今西 有二*, 鈴置 洋三
103. 性染色体構成 XX/XY を呈した mixed gonadal dysgenesis 疑いの一症例
 鳥取大医・婦人科
 沢原 光信, 富永 好之, 前田 一雄
104. 原発性無月経および無精子症の細胞遺伝学的検討
 広島大医・婦人科
 吉村 修, 大浜 紘三, 藤原 篤
105. Klinefelter 症候群56例の臨床統計的観察
 千葉大医・泌尿器科, 富山医薬大・泌尿器科*
 布施 秀樹, 川村 健二, 皆川 秀夫, 片山 喬*
 伊藤 晴夫, 島崎 淳
106. 類宦官体型の特徴の分析
 —女性例について—
 国立名古屋病院・婦人科, 名古屋大工・情報自制教室*
 戸谷 良造, 石川 正文, 唐沢 哲郎, 三輪 是
 下村 勉*, 鈴置 洋三
- G22 統計 1. 15:40~16:30 (演題107~111) 杉山 陽一 (三重大医・婦人科)
107. 不妊外来における臨床統計的観察
 群馬大医・婦人科, 館林厚生病院・婦人科*
 飯島カツ子*, 大和田信夫, 伊吹 令人, 木村 弘*

108. 最近4年間の当科不妊外来における臨床統計

日本大医・婦人科

栃木 明人, 塚原 裕, 山本 樹生, 寺本 勝寛
野口健太郎, 河合 俊, 藤井トム清, 柳沢 洋二

109. 最近5年間における当科不妊外来統計

三重大医・婦人科

西山 幸男, 加藤 公弘, 西村 公宏, 吉村 公一
松本 隆史, 植松 有門, 杉山 陽一

110. 当院における最近5年間の不妊統計

仙台市向仁会永井病院

古賀 詔子, 永井 宏

111. 当科不妊外来統計 (1971~1980)

九州大温研・婦人科

松岡幸一郎, 山口 省之, 宇都宮隆史, 是永 迪夫
門田 徹

G23 統計 2. 16:30~17:20 (演題112~116) 水野正彦 (東京大医・婦人科)

112. 不妊外来における妊娠成功例とその予後の検討

京都大医・婦人科

藤井 信吾, 岡村 均, 野田 洋一, 神崎 秀陽
伴 千秋, 本橋 亨, 麻生 武志, 藤田 泰彦
木下 幹久, 西村 敏雄

113. 当院不妊外来における妊娠成功例の検討

(クロミッド療法および通水治療の施行回数について)

大阪市大医・婦人科

岡本 吉夫, 高野 登, 友田 昭二, 恩田 博
迫 久男, 浜田 和孝, 須川 侑

114. 不妊症患者妊娠・分娩例の産科学的考察

名古屋保健衛生大・婦人科

米谷 国男, 伊藤 誠, 廣田 穰, 千原 啓
多田 伸, 作井 久孝, 上田 真, 馬島 秀泰
福島 穰

115. 核家族化の妊娠・分娩に及ぼす影響に関する統計的検討

東京大医・婦人科

佐藤 孝道, 荻野 満春, 箕浦 茂樹, 水野 正彦
坂元 正一

116. 当科外来における若年婦女子の統計的観察

九州大医・婦人科

吉満 陽孝, 野崎 雅裕, 堂地 勉, 永田 行博
楠田 雅彦

G24 手術 17:20~18:10 (演題117~121) 藤井明和(東海大医・婦人科)

117. 家兔卵管のマイクロサージェリー: 卵管采切除と術後の妊孕性について

東海大医・婦人科

井上 正人, 篠塚 孝男, 根岸 則武, 吉野かほる
本田 育子, 杉原 義信, 岩崎 克彦, 黒島 義男
藤井 明和

118. 卵管マイクロサージェリー術後の帝切時卵管所見

カーネギー産婦人科医院

印牧 義孝

119. 卵管端々吻合術への細小血管吻合器の応用とその臨床成績

国立横浜東病院・婦人科, 千葉大医・婦人科*

高野 昇, 黄 健 哲, 檜垣 康二*, 前川 岩夫*
高見沢裕吉*

120. 癒着防止剤としての Dextran 70の検討

新潟大医・婦人科

須藤 寛人, 古谷 元康, 岸 博士, 竹内 正七

121. 先天性膣欠損症の3例

—特に, 造膣術後に2相性基礎体温を示す正常月経の自然発来をみた症例—

東京女子医大・婦人科

松村 章子, 黒島 淳子, 村山啓三郎, 篠崎百合子
和泉 玲子, 大内 広子

第2日 11月13日(金) 第1会場

G25 プロラクチン3 9:10~10:20 (演題122~128)

仲野良介(和歌山医大・婦人科)

122. 実験的高プロラクチン血症における下垂体-卵巣系の機能

和歌山医大・婦人科

八木重尾, 仲野良介

123. Sulpirideによる高 prolactin 血症と黄体機能

慶応大医・婦人科

佐藤義之, 中島進, 中村幸雄, 亀井清
檜垣敬二, 沢田富夫, 飯塚理八

124. 黄体機能不全とプロラクチン

九州大医・婦人科

堂地勉, 大久保信之, 津田知輝, 中村正彦
永田行博, 楠田雅彦

125. 黄体機能不全症と血中 prolactin および Bromocriptine による治療

西川婦人科クリニック, 大阪医大・婦人科*

假野隆司, 西川潔, 杉本修*

126. 第1度無月経および黄体機能不全に対する CB-154 およびクロミフェン併用療法の効果と意義について

日本大医・婦人科

塚原裕, 吉田竹郎, 村井一郎, 尾崎晴彦
津端捷夫, 柳沢洋二, 高木繁夫

127. 排卵性不妊婦人の Prolactin 分泌動態と Bromocriptine の投与効果について

慈恵医大・婦人科

安江育代, 楠原浩二, 横山敬, 杉田元
中島敏男, 大高東皓, 蜂屋祥一

128. CB-154 の黄体機能に及ぼす影響

長崎大医・婦人科

王志洪, 石丸忠之, 中野龍夫, 岡本純英
森崎正幸, 今村定臣, 布施正樹, 山辺徹

G26. 黄体 10:20~11:20 (演題129~134)

蜂屋祥一(慈恵医大・婦人科)

129. BBT 曲線による黄体機能の解析

山口大医・婦人科

宮内文久, 豊島博幸, 上田一之, 平塚圭祐
筒井晴代, 加藤紘, 鳥塚正

130. 黄体機能不全の内分泌学的背景

千葉大医・婦人科

前川 岩夫, 寺田 夏樹, 内藤 正文, 小堀 恒雄
高見沢裕吉

131. 不妊症患者の Progesterone 値測定の意義

同愛記念病院・婦人科

千国 宏文, 黄 世興, 福岡 秀興, 本間 恒夫

132. 黄体機能不全に対する anti-estrogen, tamoxifen の効果

熊本大医・婦人科

福島 泰斗, 田島 朝信, 前山 昌男

133. Clomiphene citrate 投与時の血中ホルモンの動態:特に黄体期投与の影響について

倭成病院・婦人科, 慈恵医大・婦人科*

今川 信行, 小幡 功, 蜂屋 祥一*

134. 黄体機能不全症の治療

日本バプテスタ病院・婦人科

ト 部 宏

G27 子宮内膜症 11:20~12:10 (演題135~139) 高木 繁夫 (日本大医・婦人科)

135. 女性不妊患者における外性子宮内膜症の臨床的検討

大阪医大・婦人科

後山 尚久, 矢田 守男, 宮崎 和典, 奥田喜代司
伊藤 正尚, 植木 実, 杉本 修

136. Endometriosis に対する Danazol の効果

名古屋市大医・婦人科

小池 皓弐, 万歳 稔, 三村三喜男, 八神 喜昭

137. 子宮内膜症に対するダナゾール投与の効果と内分泌学的変動

秋田大医・婦人科

福島 峰子, 太田 博孝, 鈴木美千子

138. 外子宮内膜症に対する danazol 療法

倉敷中央病院・婦人科

高橋 良樹, 橘 洋一, 浮田 昌彦

139. Danazol 投与によるヒト子宮内膜エストロゲンおよびプロゲステロンレセプターの動態

新潟大医・婦人科

広橋 武, 星野 明生, 花岡 仁一, 佐藤 芳昭
竹内 正七

第2日 11月13日(金) 第2会場

G28 精子 1. 9:10~9:50 (演題140~143) 白井将文(東邦大医・泌尿器科)

140. layering method による精液からの運動精子の分離

東北大医・婦人科

長池 文康, 星 和彦, 桃野耕太郎, 星合 昊
森 良一郎, 鈴木 雅洲

141. Ficoll を用いた精子洗滌, 濃縮法

慶応大医・婦人科

真田 利男, 小林 俊文, 兼子 智, 山口 順
中野真佐男, 飯塚 理八

142. ヒト精子の培養後の capacitated sperm の回収について

東邦大医・第二解剖, 同・泌尿器科*

岡田 詔子, 加藤 守男, 松橋 求*, 藤尾 幸司*
三浦 一陽*, 白井 将文*

143. Zona-free ハムスター卵子を用いたヒト精子の受精能力への検討 (IV)

—不妊患者103例の受精率の分析—

東海大医・婦人科

井上 正人, 根岸 則武, 吉野かほる, 見常多喜子
藤井 明和

G29 精子 2. 9:50~10:30 (演題144~147) 飯塚理八(慶応大医・婦人科)

144. Percoll 密度勾配法によるY精子, X精子の分離

慶応大医・婦人科

山口 順, 小林 俊文, 兼子 智, 藤田 健一
真田 利男, 飯塚 理八

145. ヒト X-, Y-精子の形態測定

Humboldt 大, 帝京大医・婦人科*

Wolfgang Rohde, 土橋 一慶*, 味香 勝也*,
荒井 清*, 沖永 荘一*

146. 精子形態の臨床的研究

—減(乏)精子症について—

大和市立病院・泌尿器科, 藤沢市民病院・泌尿器科*, 同・
中検**, 横浜市大医・泌尿器科***

岩本 晃明, 熊谷 治巳, 広川 信*, 松下 和彦**
高井 修道***

147. ストロボ多重露光式及び時間露光式精子運動測定法による精子運動能の検討

慶応大医・婦人科

中野真佐男, 兼子 智, 河上 征治, 小林 俊文
飯塚 理八

G30 卵子・受精 10:30~11:30 (演題148~153) 鈴木 秋悦 (慶応大医・婦人科)

148. 手術用顕微鏡下でのヒト卵胞卵の採取

カーネギ産婦人科, 東邦大医・第2婦人科*

遠藤 誠, 印牧 義孝, 岩城 章*

149. ヒトの卵子における Δ^5 - 3β -HSD, 17β -HSD 及び adenylate cyclase 活性に関する組織化学的検討

慶応大医・婦人科

遠藤 芳広, 大庭三紀子, 鈴木 秋悦, 飯塚 理八

150. 合成培養液内でのヒト卵胞卵の成熟と体外受精

京都大医・婦人科, 京都大農・畜産学科*, 徳島大医・婦人科**

山田 一郎, 西本 利文, 森 崇英**, 西村 敏雄

丹羽 皓二*, 入谷 明*

151. In vitro で排卵させた家兎卵の受精能

慶応大医・婦人科, ペンシルバニア大医・婦人科*

小林 善宗, 鈴木 秋悦, 飯塚 理八

E. E. Wallach*

152. 培養家兎卵子の発育能力について

日本大農獣医・家畜繁殖学

佐藤 嘉兵, 木村まどか

153. 走査電子顕微鏡によるマウス卵子透明帯の受精に伴う変化の観察

東海大医・婦人科

根岸 則武, 井上 正人, 吉野かほる, 藤井 明和

G31 受精・胚 11:30~12:30 (演題154~159)

豊田 裕 (北里大獣医畜産・家畜育種繁殖学)

154. In vitro fertilization における培養液中の substrate の影響

東北大医・婦人科, ハワイ大医・解剖学・生殖生物学*

星 和彦, 鈴木 雅洲, 柳町 隆造*

155. マウス胞胚の In vitro development に対する各種基質の影響について

東邦大医・婦人科

久保 春海, 片山 進

156. マウス胞胚の Hatching Process に対する各種薬剤の影響について

— I. 蛋白分解酵素及び同阻害剤の効果—

東邦大医・婦人科

片山 進, 久保 春海

157. 体外受精に由来するマウス胚の培養について

北里大獣医畜産・家畜育種繁殖学

豊田 裕, 高杉 真, 渋谷 信江

158. ラット胚に比較した, 牛胚の凍結保存法の簡易化の試み

岡山大農・家畜繁殖学

内海 恭三, 湯原 正高

159. 異種動物卵管内での受精に関する基礎的研究

旭川医大・婦人科

溝口 久富, 石川 睦男, 清水 哲也

第2日 11月13日(金) 第3会場

G32 頸管粘液 9:10~10:00 (演題160~164) 鈴木 雅洲 (東北大医・婦人科)

160. 頸管粘液中の同種凝集素の検出

鳥取大医療短大部, 鳥取大医・婦人科*

実繁 幸男, 沢原 光信*

161. 我々が考案した in vitro 精子-頸管粘液適合検査について

東北大医・婦人科

桃野耕太郎, 星 和彦, 長池 文康, 星合 昊
上原 茂樹, 平野 睦男, 鈴木 雅洲

162. 頸管粘液・精子適合テストの検討

札幌医大・婦人科

幡 洋, 佐藤 卓広, 岡部 泰樹, 下谷 保治
田中 昭一, 橋本 正淑

163. 頸管粘液の力学的特性

—超音波物性と振動応答—

聖マリアンナ大医・婦人科, 同・機械技研*

佐賀 正彦, 浜田 宏, 松村 剛, 立石 哲也*
白崎 芳夫*

164. Cervical Cap による AIH の試み

兵庫医大・婦人科

窪田 耕三, 大原敬太郎, 別所 健史, 高田 喜嗣
磯島 晋三

G33 免疫 10:00~11:00 (演題165~170) 磯島 晋三 (兵庫医大・婦人科)

165. 造精機能障害における自己抗体の検索について

国立病院医療センター・泌尿器科, 同・臨床研究部免疫学室*

岩動孝一郎, 青塚 新一*, 大川 雅子*, 横張 龍一*

166. ヒト精漿特異抗原に対するモノクロナール精子不動化抗体の作製

兵庫医大・婦人科

高田 喜嗣, 辻 芳之, 香山 浩二, 磯島 晋三

167. ブタ透明帯抗原に対するモノクロナール抗体の作製

兵庫医大・婦人科, 農林水産省畜産試験場内繁殖部*

長谷川昭子, 角田 幸生*, 香山 浩二, 磯島 晋三

168. 妊娠初期流産患者における免疫複合体の検討

愛知医大・婦人科

沢口 啓造, 藪下 広光, 中北 武男, 伊藤 祐正
石原 実

169. 妊娠成立例の母体リンパ球に関する解析

聖マリアンナ医大・婦人科

石井 明治, 本間 寿彦, 林 方也, 浜田 宏

170. 臍帯血リンパ球の Mixed Lymphocyte Culture (MLC) 抑制能

大阪大医・婦人科

東 千尋, 田中 文男, 根来 孝夫, 中室 嘉郎
倉智 敬一

G34 妊娠 11:00~11:50 (演題171~175)

関 場 香 (岡山大医・婦人科)

171. 妊娠黄体のfunctional life span について

—人工妊娠中絶後のホルモン動態及び HCG 投与効果からの検討—

順天堂大医・婦人科, 賛育会病院・婦人科*

安藤 三郎, 古谷 博, 吉田 浩介*

172. Clomiphene 療法による排卵と妊娠

京都府立医大・婦人科

藤井 正博, 東山 秀声, 広瀬 敏行, 大野 洋介
玉舎 輝彦, 岡田 弘二

173. 多嚢胞卵巣症候群と高プロラクチン血症

—とくに排卵-妊娠管理上の問題点—

秋田大医・婦人科

福島 峰子, 太田 博孝

174. てんかん合併妊娠の問題点と児の予後についての検討

東京大医・婦人科

荻野 満春, 佐藤 孝道, 水野 正彦, 坂元 正一

175. 羊膜上皮細胞の形態学的研究

東海大医・婦人科

林 茂興, 吉野かほる, 藪田ゆき子, 大和 竜夫
林 茂一郎, 佐橋 徹, 塩塚 幸彦, 小林 一夫

第2日 11月13日(金) 第4会場

- G35 性行動 9:10~9:50 (演題176~179) 百瀬和夫(東邦大医・婦人科)
176. 雄マウス尿中の春機発動促進フェロモンの同定
岡山大農・家畜繁殖学
西村和彦, 藤谷泰裕, 内海恭三, 湯原正高
177. 不妊婦人における sexual dysfunction
東邦大大森病院・婦人科
百瀬和夫, 久保春海
178. 機能的インポテンスの血漿 catecholamine に関する検討
聖マリアンナ医大・泌尿器科
長田尚夫, 井上武夫
179. 体重減少性無月経, 無排卵に関する考察
富山県立中央病院・婦人科
館野政也, 北川義彦, 林義則, 舌野徹
中曾根敬一, 南幹雄, 舟坂雅春
- G36 避妊 9:50~10:30 (演題180~183) 広井正彦(山形大医・婦人科)
180. IUD 20年
東京電力病院, 大田原赤十字病院*
根本謙, 村山茂*
181. 種々の殺精子剤による妊孕性の抑制に関する基礎的検討とその臨床への acceptability について
山形大医・婦人科
金子尚仁, 小田隆晴, 川越慎之助, 広井正彦
182. 経口避妊薬投与時における glycosylated hemoglobin の動態
聖マリアンナ医大・婦人科
矢吹寛, 石井明治, 林方也, 浜田宏
183. ノルアドレナリン精管洗浄法
名古屋大医・泌尿器科
成田晴紀, 三宅弘治, 三矢英輔
- G37 検査 10:30~11:00 (演題184~186) 門田徹(九州大温研・婦人科)
184. Tubaloscope の開発とその臨床応用
慶応大医・婦人科
永田哲朗, 河上征治, 末光博雄, 森定優
飯塚理八

185. 自動通水システムの開発

九州大温研・婦人科

是永 迫夫, 門田 徹

186. 子宮外妊娠の疑いにて手術操作を行つた症例の検討 (1976~1980)

川崎市立川崎病院

関 賢一, 蛭原 照男, 宮本 尚彦, 白井英一郎
長田 宏, 岩田 嘉行, 林 茂

会 長 講 演

座長 松 本 清 一 (自治医大教授)

わが不妊症研究の歩み

京都大学教授 西 村 敏 雄

会長講演

わが不妊症研究のあゆみ

京都大学教授 西村 敏雄

当教室では昭和30年以降、特殊外来の一環として不妊外来を設置し、不妊症の系統的な診療を開始するとともに、内視鏡の重要性に着目し、原因不明不妊の診療に際し器質性疾患の除外にこれを有効に利用してきた。一方基礎的研究面においても、上位中枢から標的臓器にいたる一連の機能的および形態的検討が開始された。

まず上位中枢機能に関連して、ヒトおよび baboon での実験的高プロラクチン血症における視床下部下垂体卵巣系機能変化の分析を行ない、月経異常患者診療に際してのプロラクチン測定の意義を指摘した。排卵機序に関しては、卵巣レベルでヒト卵胞壁平滑筋、膠原線維、脈管の形態と機能との関連について解明を加え、さらに、成熟卵胞における排卵から黄体形成過程にいたるステロイド生合成の推移を基盤として多嚢胞卵巣の病態につき考察した。

受精過程に関しては透明帯特異抗原の問題を取り上げ、透明帯構成成分として単一種の糖蛋白を精製分離し、抗原構造の解析と抗透明帯抗体の生物作用につき検討し、さらに臨床面では原因不明不妊における抗透明帯抗体の意義につき指摘した。また、着床機序の面では組織培養法を用い、妊娠初期のトロホプラストと子宮内膜の相互作用につき細胞レベルで検討を加えた。これらの基礎研究について概略をのべるとともに本研究から得られる知見の示唆する臨床応用面での展望についても述べる。

特別講演 I

座長 東 條 伸 平 (神戸大教授)

排卵機構—卵胞の機能形態学—

京都大学講師 岡 村 均

特別講演 II

座長 佐 久 間 勇 次 (日大教授)

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

特別講演 III

座長 小 島 秋 (大阪医大名誉教授)

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

特別講演 IV

座長 高 井 修 道 (横浜市大教授)

男子不妊症の最近の問題

千葉大学教授 島 崎 淳

外人招請講演 I

座長 飯 塚 理 八 (慶応大教授)

Physiology of fertilization

University of Pennsylvania Prof. Luigi Mastroianni, Jr.

外人招請講演 II

座長 坂 元 正 一 (東大教授)

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

Soroka Medical Center Prof. Vaclav Insler

特別講演 I

排卵機構—卵胞の機能形態学—

京都大学医学部婦人科講師

岡 村 均

排卵現象の本態は卵胞腔からの卵の放出であり、このためには排卵卵胞の頂部壁が離開しなければならぬ。この現象がどのような機構によつて起るのか、またこれらを制御している因子は何かという問題については極めて複雑であり、いまだ不明の点も多い。演者らは卵胞壁を構成する種々の組織・細胞を、酵素組織化学、細胞化学、超微形態学、血管鑄型作製などの形態学的手法を駆使して観察するとともに、これら卵胞壁構成成分の機能を生理学的、生化学的にも検索し、卵胞壁の排卵時変化を機能形態学的に追求して、排卵機構の解明に努めているので、このデータを中心に講演する。材料としては、長期にわたつて蓄積したヒト卵胞を中心に、さらに実験モデルとして家兎を用いた。

卵胞壁は胚上皮細胞 (GE)、白膜層 (TA)、外莖膜層 (TE)、内莖膜層 (TI)、基底膜 (B)、顆粒膜細胞層 (G) からなり、TA は主として膠原線維 (Co)、TE は Co と線維芽細胞 (F) および平滑筋 (SM) と自律神経線維 (AN) が存在し、TI は毛細血管系 (Cap) にとんでいる。排卵直前に認められる著明な形態学的変化は、GE での変性像、TA、TE での Co の著減消失と F における lysosomes 様顆粒 (Ly) や multivesicular structure (MV) の出現、AN の増加傾向、Cap の腫大拡張と透過性の亢進、特に頂部 Cap (A-Cap) での白血球の増加・遊走と血栓形成、B の菲薄化、G のステロイド産生細胞への変化と lysosomes 活性の出現である。これらの形態学的変化のうち Co と F の変化は、卵胞壁中の vertebrate collagenase 活性、DNP-peptide 分解酵素活性、N-CBZ-GPGGPA 分解酵素活性、BANA 分解酵素活性といった排卵酵素といわれる蛋白融解酵素の変化とよく一致する。G の Ly 活性の出現も B の菲薄化および G 細胞間接合の疎化と一致している。AN の増加傾向は排卵時の卵胞壁収縮性の増強を示唆しており、これも生理学的データと一致している。

これらの機能形態学的観察は、排卵時の卵胞壁頂部組織の離開が毛細血管透過性亢進による卵胞内腔の増大と排卵酵素、自律神経支配下にある平滑筋収縮などに代表される卵胞壁固有構成成分の亢進した機能の統合の結果であることを示唆している。

特別講演 II

黄体機能とその調節因子

—最近の研究の歩み—

大阪府立大学農学部教授

藺 守 龍 雄

この講演題目の中の「黄体機能」とあるのを「黄体のもつ Progesterone 分泌機能」を意味するものとして、また、「その調節因子」については主に“luteotropic factor”を中心に述べさせていただきます。

さて、「哺乳動物の黄体機能の調節因子」という問題を取り上げてみると、これについて統一的な原理に基く概念を打ち出すことは、とうてい無理である。理由は現象面で明らかな「種属差」がしばしば観察されているからである。生殖生理の研究課題の中で“Mechanism concerning Hormonal Regulation of Corpus luteum”というのは現在もつとも活発な研究分野の一つであろう。多数の論文が絶え間なく発表されているが、そのほとんどが、実験動物に便利な「ラット」を選んで、時に目新しいテクノロジーによるアプローチの展開が見られ、本邦におけるかなりの数の研究室からも夫々ユニークな研究報告が次々と提供されている現状である。今回は時間的制約もあるので、本邦研究者のものは省かせていただき、最近話題となった海外のこの方面の一部研究のアウトラインを紹介して御参考に供したい。

最近のトピックスの一つとして上げたいものに Neill 一派 (Atlanta; Emory University) が 1975 にまとめた報告がある。ラットの性周期と偽妊娠期における黄体の Progesterone 分泌に関与する Prolactin (PRL) の血中動態をクローズ・アップさせたのが目を引く。偽妊娠刺激の直後より PRL の特異な Surge (diurnal および nocturnal) が連日に表れて、所謂「偽妊娠黄体の救助」(Rescue of the Corpus luteum of Pseudopregnancy) が PRL dependent な環境下に行われるという概念を固定的なものにした。

次に、Rothchild 一派 (Cleveland; Case Western Reserve University) が長年にわたる研究室の業績の集積の上に立つて注目すべき報告を 1974 に提出した (W. K. Morishige & I. Rothchild)。ラットの妊娠前半の黄体の維持と、Luteal Progesterone 分泌に関する trophic factor としては長年 PRL が一般的に考えられがちであつた。もとより、これに対する反論も幾つか出されてはいたが、広く合意を得るには至つていなかった。この内容豊かな実験報告は LH 抗血清 (LH-AS) または、Ergocornine (PRL 分泌を抑制する麦角系アルカロイド; ECO) を妊娠第 1 日 (交尾日) から第 12 日の間のラットに投与する形で開始され、流産の発生や血中 LH, FSH, Progesterone 値の変化の観察、PRL または LH による救急処置の結果、さらに妊娠第 6~9 日の間、および第 10~15 日の間に子宮摘除を行なつた時の発情休止期間の変化の観察等から成り立っているが、この実験の結論と 1972 に行なわれた報告 (G. Pepe & I. Rothchild) から Rothchild 一派が発表した内容の概要は次のようになる。

ラットの妊娠黄体の維持と progesterone 分泌の trophic factor となるのは

◎妊娠第 1~第 7 日: PRL dependent

(但し, Estrogen の協同があるものと推測)

◎妊娠第8～第11(12)日: [rPL-LH]complex dependent

(但し, LH のとくに必要なのは第8, 第9の両日を中心. rPLは Placental Luteotropin)

◎妊娠第12～分娩日: rPL dependent

次に, G. Gibori の最初の研究報告('77)は Rothchild の指導下に行われたが, 翌年から彼は University of Illinois, Chicago Medical Center に移り, University of Michigan グループ(L. Keyes, J. Richards ら)との協同研究の結果を発表し始めている. この dynamism に富む, 個性の強い研究者の報告内容がどの程度まで普遍的な承認を早期に獲得するかどうかは興味があるが, '77, '78, '80の研究報告を通じての彼の主張は一妊娠黄体の中で生合成された Estrogen こそが Luteal Function の trophic factor として最初に登場させるべき存在であり, その果す役割りの重要性がもつと広く認識されるべきであるという.

最後に, かなり以前よりわが国獣医・畜産学領域の若い研究者達が数多く協同研究を実施して来た W. C. Wiest (St. Louis; Washington University) のもとで, 演者の大学から2人の若い研究者が協力して興味のある実験手段の開発が昨年からは開始されている. この Methodology は pregnant luteal cells を collagenase で消化して, dispersed cells とし, metrizamide density gradient 法によつて遠心することにより2層の luteal cell 層に分けることに成功した. Band I 層(lower density)は Band II 層(higer d.)より10倍高い Progesterone を含むことが屢々で, この Band I 層の含む Progesterone は卵巣静脈血, 全身静脈血中の Progesterone 量とも平行して動き, LH の添加に反応して Progesterone 量の増加を敏感に示した. この方法は今後も, 黄体の Progestins 分泌能に関する研究に広く利用される可能性があると思われる.

特別講演 III

子宮内膜症の保存療法

——ホルモン療法と手術療法——

大阪医科大学産婦人科教授

杉 本 修

子宮内膜症のなかでも外性子宮内膜症 (Em) 患者の不妊率は20~75%に及ぶといわれている。本症は主に骨盤内臓器に多発し、エストロゲン依存性に増殖を続け、しかも進行すれば周囲組織と必らず強固な癒着を起こすという特異な性格を持っている。

本症のいかなる病態が不妊の原因になっているかまだ十分解っていない。妊娠能を向上させるためには一般に薬物的に病巣をできるだけ縮小させ、手術的に癒着剝離、病巣摘除および腹膜被覆をするいわゆる保存療法が行われている。

現在最もポピュラーな薬物療法である偽妊娠療法と偽閉経療法、および新しく開発した保存手術療法を紹介し、妊娠能に対する治療効果について述べたい。

偽妊娠療法は局所作用の強い合成ゲスタゲンとエストロゲンの合剤ノアルテンDの長期投与(3~8カ月)について述べる。偽閉経療法は中枢抑制の強い Danazol 200~400mg/日を3~5カ月間投与した効果を示す。

外性内膜症の好発部位は卵巣、仙骨子宮靱帯とダグラス窩である。この部分の癒着を剝離し、病巣をとり除いたあとの腹膜被覆をいかに完全に行うかというのが、この保存手術の成否の鍵である。演者は健常部分が比較的広い円靱帯周辺の腹膜を利用して内性器後方を被覆する方法を考案した。これまで42例に対し本手術を施行し、自覚症状の消失と妊娠率の向上に勝れた効果を見出した。

現在なお発見の段階では進行例がかなり多い外性内膜症の保存療法には、薬物療法や手術療法を単独で行うよりも、これらを適当に組み合わせて行うほうが、自覚症状の改善、妊娠率の向上や再発率の減少により効果をもたらすことが分つたので、併せてその成績を紹介する。

特別講演 IV

男子不妊症の最近の問題

千葉大学医学部泌尿器科教授

島 崎 淳

I 精索静脈瘤

男子不妊症の原因として精索静脈瘤は最近とくに注目されているが、それが造精機能を障害するメカニズムについては未だ一定の見解が得られておらず、又、その診断についても問題がある。教室における本例についてホルモン検査、thermography、Doppler 法による静脈血流検査、精索静脈撮影、睪丸のスコア・カウント等を行ない、又、その妊孕に対する予後を調べた。これら各種検査結果について報告する。診断法としては Doppler 法によるものが最もすぐれていた。手術施行後の精液所見は約 $\frac{2}{3}$ で何らかの改善がみられた。妊娠成立は無精子症および重度乏精子症を除いた例の約 $\frac{1}{3}$ にみられた。

本例の精索静脈血中プロスタグランディン (PG) EおよびFを測定すると、これらは末梢血中に比して高値を示した。これより、腎で産生されたPGが睪丸へ逆流して造精機能を障害するメカニズムが示唆された。さらに、ラット陰嚢内へPGF $_{2\alpha}$ を注入することにより実験的に睪丸障害をひきおこすことができた。

なお、ラットでは種により内精静脈の拡張をみるが、その場合でも睪丸組織には異常をみない。又、左腎静脈の部分結紮によつても造精機能障害をおこさせることは出来なかつた。

II 最近観察された新しい精子の異常

精子鞭毛のATPaseであるdynein armを欠くために精子が運動性を示さない所のimmotile cilia syndromeが明らかとなつた。さらに、精子鞭毛のdynein arm以外の微細構造の異常によつても本症候群がひき起こされることも分つてきた。教室で経験したimmotile cilia syndrome症例を呈示するとともに、これと現在まで精子死滅症と呼ばれていたものとの関係について考察する。

PHYSIOLOGY OF FERTILIZATION

Prof. Luigi Mastroianni, Jr.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of
Pennsylvania, Philadelphia, Pa, USA.

On release from the ovary, the ovum is ready for the final process of maturation which occurs during fertilization. Ejaculated spermatozoa have completed the mitotic process, but they must undergo further conditioning before they acquire the capacity to fertilize. Capacitation of human sperm can occur *in vitro* within five hours.

Fertilization includes penetration through the cumulus oophorus, corona radiata, zona pellucida and into the vitellus. The loosely arranged outermost layer of cells, the cumulus oophorus, can be dispersed with hyaluronidase. The inner layer, the corona radiata, is densely arranged, and separation occurs under the influence of bicarbonate ion from oviductal fluid. The zona pellucida can be dissolved with trypsin-like enzymes. Hyaluronidase and trypsin activity are found in the acrosomal portion of the sperm head. Before penetrating the zona, spermatozoa become attached to it. After penetration, normally one spermatozoan attaches to the cell membrane and as penetration occurs, cortical granules in the periphery of the ovum are released. Thereafter, additional spermatozoa do not bind to the egg membrane, and further penetration is blocked. Occasionally more than one spermatozoan penetrates *in vitro* resulting in polyploidy and subsequent abnormal development. At least 50% of *in vivo* fertilized embryos abort, and hence, one can anticipate a high failure rate following embryo transfer.

After the spermatozoan is in the cytoplasm, the sperm head enlarges to form the male pronucleus. The chromatin of the ovum condenses into female pronucleus. The pronuclei join, the pronuclear membrane breaks down, and chromosomes from each parent intermix. Metaphase of the first mitosis marks a conclusion of the fertilization process. The two cell stage occurs shortly thereafter. This whole process requires approximately 12 hours in the rabbit, 12-21 hours in the sheep, 20-24 hours in the cow, between 26-49 hours in the rhesus monkey and approximately 36 hours in humans.

For nearly a century efforts have been made to fertilize mammalian ovum *in vitro*. Cleavage is not a reliable criterion for fertilization, as the unfertilized mammalian ova often exhibit degenerative changes which resemble cleavage. The presence of chromatin in each cell does not rule out parthenogenetic cleavage. In a single cell, the presence of two pronuclei associated with the clearly identifiable sperm products in the cytoplasm are generally acceptable criteria. Ultimate proof of fertilization is transfer of the *in vitro* fertilized specimen to a host reproductive tract for continued development and delivery of young.

Hamster ova denuded of the zona pellucida, can be penetrated by human spermatozoa. This system has been suggested for evaluation of the ability of the human sperm

to penetrate, and hence, is another parameter to study the male ejaculate.

For human in vitro fertilization, follicular ova are aspirated at laparoscopy. Recovery must be timed within a few hours of anticipated ovulation. Endocrine monitoring and ultrasound have been used for timing of ovum recovery. Transfer into the uterus is carried out at the eight stage after 48 hours in culture. When the oocyte is aspirated, some of the granulosa cells are removed with follicular fluid. Hence, the corpus luteum may not function normally. The pitfalls encountered include inability accurately to determine the correct time for ovum recovery, failure to recover the oocyte, failure of in vitro systems to support fertilization process, abnormal fertilization with subsequent embryo demise, failure of implantation following transfer and a high incidence of pregnancy wastage even under normal conditions. These and other factors result in a low success rate. Information gained from carefully done studies will be useful in our understanding of human reproductive processes, and may provide a reasonable alternative to the treatment of patients with advanced tubal disease.

INDUCTION OF OVULATION WITH hMG/hCG; THEORETICAL AND CLINICAL ASPECTS

Vaclav INSLER

Division of Obstetrics and Gynecology, Soroka Medical Center and
Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the
Negev, Beer-Sheba, Israel

Anovulation is one of the most frequent causes of infertility. Analysis of 4 large series of infertile populations revealed that ovulation disorders were considered to be the main pathology in 15%-49% of the couples. It seems that the incidence of anovulation depends on the type of population served, on the facilities of the fertility clinic and on the scientific interest of its staff.

The introduction of powerful ovulation inducing agents such as gonadotropin-releasing hormone (GnRH), gonadotropins, clomiphene and ergoline derivatives changed the treatment of anovulatory infertility from a chance-trial and error-proposition into a well defined therapy with predictable success rate. The rationale of gonadotropin treatment is to induce ovulation by providing FSH and LH stimulation of the magnitude, timing and sequence similar to those observed in a spontaneous ovulatory cycle. In order to do that, detailed knowledge on levels and cyclic fluctuations of FSH, LH, estrogen and progesterone as well as understanding of the mechanism controlling hormonal changes occurring during the cycle has to be obtained. This information is now available and well documented.

Follicular development and ovulation depend upon :

1. The pulsatile release of GnRH
2. The relative amounts of FSH and LH available
3. The number and sequence of appearance of ovarian FSH and LH receptors
4. The relative amounts of estrogen and androgen
5. The amount and time of appearance of "inhibin-like" substance
6. The amount and time of appearance of progesterone.
7. The feed-back control between the hypothalamus, pituitary and ovary.

It is obvious that some features of the spontaneous ovulatory cycle would be very difficult to reproduce in induced cycles. These are at present : 1) Pulsatile gonadotropic stimulation, 2) Efficient feed back control and 3) Precise intraovarian control leading to ovulation of the "dominant" follicle only. Indeed, gonadotropin therapy is not and should not be designed to exactly mimic the hormonal pattern of a spontaneous cycle. Such a design would be theoretically almost impossible and clinically undesirable, since most of gonadotropin induced cycles with hormonal levels identical to those observed in spontaneous ovulation were sterile.

Thus, at present, the aim of gonadotropin therapy is to induce ovulation and pregnancy in all suitable cases while avoiding hyperstimulation and, as far as possible,

multiple gestation.

There exists only one absolute pre-condition for instituting gonadotropin therapy : the presence of ovaries capable of response to stimulation. In clinical practise, however, treatment is withheld or postponed when there is evidence of a space occupying lesion in the hypothalamic-pituitary area ; or in the presence of a pronounced endocrinopathy (thyroid, adrenals, etc) ; or when pregnancy is contraindicated ; or, when in addition to anovulation, other serious fertility disturbances are detected.

Ideally, gonadotropins should be used as substitution therapy in amenorrhic patients with quiescent ovaries and low levels of gonadotropins. Practically, however, this type of treatment is also applied as stimulation therapy in women with a variety of cycle and fertility disturbances who failed to respond to other ovulation inducing therapies.

In order to be effective, gonadotropin therapy must conform to some basic principles :

- a) The effective daily dose of hMG must be established
- b) Follicular development must be initiated and maintained until at least one follicle reached the preovulatory stage
- c) At a specific moment the FSH/LH ration must be rapidly changed in order to induce ovulation and corpus luteum formation
- d) Accurate estimation of the effective daily dose of hMG and proper timing of the hCG administration must be ensured by adequate monitoring of therapy.

When properly planned and well executed, gonadotropin therapy may be expected to produce pregnancy in approximately 80 % of suitable patients primarily treated with this agent. In infertile patients treated with gonadotropins after failure of other ovulation inducing therapies, the pregnancy rate is much lower. In recently compiled cumulative series including 5,387 patients, the majority of whom received gonadotropins as a secondary treatment following failure of other therapy, the conception rate was 37.7 %.

The main complications of gonadotropin therapy are : a) ovarian hyperstimulation syndrome ; b) high multiple pregnancy rate and c) increased abortion rate. Severe hyperstimulation seems to be rather rare, its incidence being less than 0.5 % (as reported in large series). Multiple pregnancy rare is approximately 29 % the vast majority (78 %) being twin gestations. The abortion rate is usually reported to be in the range of 20 %. Interestingly enough, in repeated pregnancies the abortion rate seems to be much. The course of pregnancy and the post-natal development of children were reported to be comparable to normal population. A number of girls born following induction of ovulation with gonadotropins reached puberty. Their sexual development is normal.

Considering its benefits as well as its cost, limitations and complications, gonadotropin therapy is a most efficient tool in the treatment of anovulatory infertility.

シ ン ポ ジ ウ ム

“生殖細胞・初期胚の環境因子”

座長 京都大学農学部教授 入 谷 明

京都府立医科大学教授 岡 田 弘 二

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

京都大学産婦人科助手 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 晉 夫

④ 黄体化および黄体機能調節機構

東京大学産婦人科講師 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

京都府立医科大学産婦人科講師 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

東京慈恵会医科大学産婦人科講師 楠 原 浩 二

シンポジウム①

哺乳動物の体外受精と環境条件

京都大学農学部畜産学科

丹羽 皓 二

環境変化が受精におよぼす影響について全てを明らかにすることは不可能であるが、体外受精技術の進歩に伴ってその解析が容易となった。ここでは、下記の3つの項目に限って最近私達の研究室で行われた実験を中心としてその成績を報告する。1) 培養液：動物種により、また研究者によっても使用される培養液の組成は異なっているが、ある組成がある動物種において特異的に必要な理由は明らかでない。私達は、ラット用の培養液として知られている修正KRB液を用いて、ウシ、ブタ、マウス、ハムスターおよびヒトの卵子の体外受精に成功したが、この培養液中での前培養で精子の受精能獲得誘起が可能な動物種はマウスとヒトのみで、ウシ、ブタおよびハムスターでは何等かの生体産物の存在が必要である。さらに、精子の受精能獲得と卵子の受精にとって必要な基質の種類や組合わせが、動物種により異なることを見出した。また、ウサギの精巣上体精子が生体液を含まない化学組成の明らかな培養液中で完全に受精能を獲得することも見出した。2) 精子濃度：体外受精における最も大きな欠点の一つは多精子受精卵の割合が高いことである。これは明らかに体外受精に必要な最低精子濃度が体内環境におけるそれよりも高いことによる。私達はラットを用いて、実験方法の改良により既報の数値よりも低い精子濃度下での体外受精が可能であり、多精子受精率も低下することを見出した。ハムスターにおいても環境条件を変えることにより、多精子受精の頻度を低下させることが可能である。3) 透明帯：精子が卵細胞質内に侵入する以前にまず通過しなければならない透明帯も一つの環境条件と考えられる。透明帯を除去したハムスター卵子を用いて、ヒトを含む異種動物の精子の受精能獲得誘起の有無を検討する試みがなされている。私達もブタやヤギの精子がある一定の処理後に透明帯除去ハムスター卵子に侵入しうることを見出した。

受精と透明帯構成成分

京都大学医学部婦人科学産科学教室

野田 洋 一

受精の過程は、精子の透明帯表面への結合にはじまり、透明帯の貫通、つづいて精子と卵膜の融合へと進むが、この間、透明帯は単に精子が通過しなければならない障壁としてではなく、卵の保護作用と共に異種間受精阻止や多精子受精阻止作用を通じて機能している。これら透明帯が本来有する機能に加えて、近年、抗透明帯抗体が *in vitro* 及び *in vivo* に於て受精阻止効果を示す事が報告され、受精阻止効果が *in vivo* では可逆的であることや、透明帯抗原が組織特異的であると考えられる事から免疫学的避妊法開発の可能性が示唆されている。

一方、哺乳類透明帯の構造ならびに構成成分に関する解析は極めて不充分であり、糖蛋白質より構成される事が報告されてはいるが、構成成分を高純度に単離した報告はなく構成成分に関する確かな生化学的知見を得る事が急がれている。我々はこれまで収集困難であつた透明帯標品の大量収集法を開発し、ヒト透明帯と免疫交叉性を示すブタ透明帯標品を大量に得、これを可溶化したあとカラム操作及び電気泳動法により均一な糖蛋白質を単離し得た。単離された糖蛋白質は電気泳動法によると見かけの分子量が6万 (α) と9万 (β) の二種から成るが、これらの成分は溶媒中で集合体を作る傾向が著しく又試料の処理方法によつてはゲル上の挙動が著しく変化するなど構成成分の性格の複雑さを示している。しかし両成分共ペプチドのN末端はグルタミン酸であり、アミノ酸組成及び糖組成も両成分ほぼ同じ値を示している。現在 α , β 両成分の性質に関して抗原性の比較も含めて検討中である。

本研究では、①単離した糖蛋白質に関する解析の結果、②透明帯抗原の組織特異性の検討、③抗透明帯抗体の受精阻止効果及びその作用機構等に関して報告し、考察を加える予定である。

男子不妊症における精漿成分の意義

京都大学医学部泌尿器科学教室

桐山 晋夫

男子不妊症の多くは、その病因すら不詳で、とくに無精子症では主として造精機能障害による睾丸原発性のもとの精路の閉塞性疾患によるものと大別されてきた。また多くの物質の精漿中濃度が測定されているが、精子細胞に対する生理学的な意義は不明なことが多い。

一方、最近、潰瘍性大腸炎の治療に専一的に使用されてきた salicylagosulfapyridine (SASP) に男子妊孕性を障害する可能性が指摘された。演者が経験した同様な2症例を紹介するとともに SASP が直接精子細胞を障害することを示唆する実験成績を報告する。

このような精子細胞を直接障害することで発生する男子不妊症が存在するか否かといった見地から、改めて血中 FSH 値や LH 値と精液所見、睾丸組織像との関連を検討した。また実際に細胞膜障害作用をもつ過酸化脂質が男子不妊症患者の精漿中で増加しているか否かを知る目的で測定した成績を発表する。

他方、過酸化脂質に対して抗酸化作用をもつビタミンE（抗不妊因子）やグルタチオンペルオキシダーゼの構成成分であるセレンの精漿中濃度や投与されたビタミンEの精漿への移行について報告する。

これらのこととは別に、従来から造精機能と亜鉛との関連が指摘されている。このことから男子不妊症患者の精液中亜鉛濃度および少数例ではあるが興味ある結果の得られたビタミンB₁₂ 精漿中濃度についても報告する。

なお、主題からは外れるが、造精機能障害や閉塞性因子とは別に spermatogoa-bearing と考えられる *Ureaplasma urealyticum* 感染症との関連についても言及する。

黄体化と黄体機能調節機構

東京大学医学部産婦人科

木下勝之

黄体機能が、妊娠の成立とその維持に重要な役割を演じていることが明らかとなつて以来、卵胞細胞の黄体化、黄体機能およびその life span の調節に関する研究が進んでいるが、今だ未解決の問題も多い。我々は、卵巣機能への prostaglandin (PG) の関与を中心に、排卵後の黄体化によつておこる steroidogenesis の変化機構について検討を加えた。幼若ラット過排卵実験により、PMS 投与群の卵巣では、 17α hydroxylase, $17-20$ lyase 活性は高く、 20α HSD 活性は低いが、hCG 投与8時間後(排卵直前)で、前2者の酵素活性は認められず、 20α -HSD 活性は13倍上昇する。両群で、 3β -hydroxysteroid dehydrogenase 活性は変わらない。同時期の卵巣 energy 代謝酵素活性をみると、hCG 投与後 G6PDH, 6-phosphogluconate dehydrogenase 活性が上昇し、五炭糖回路が活性化されて、NADPH 産生増加が示唆された。排卵および黄体化に伴う PG 生合成の変化をみると、hCG 投与8時間で、PMS 投与だけでは産生が認められない、 PGE_2 , 6 oxo $\text{PGF}\alpha$ 及び mono hydroxy arachidonic acid 産生が著明に増加する。このように、hCG 投与により著明に増加する PG の排卵及び steroidogenesis への関与に関して、卵巣の subcellular F を用いて検討した。一方、幼若ブタを用いて、hCG 投与24時間後に投与した indomethacin で排卵を抑制しても、黄体化は進み、その life span は対照と同じく、18日間であつた。次いで、ラット、家兎における $\text{PGF}_{2\alpha}$ の黄体退縮機構について検討をおこなつた。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 偽妊娠家兎の黄体退縮は子宮由来の $\text{PGF}_{2\alpha}$ によつて起きることを明らかとした。その機構を知るため、幼若ラット過排卵後、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ を投与し Lutolysis をおこした卵巣の subcellular F を用い steroidogenesis に関与する酵素並びに cholesterol supply への $\text{PGF}_{2\alpha}$ の影響を検討し、 20α HSD 活性の著明な上昇を認めた。臨床的にヒト黄体機能をみるため、超音波断層法による卵胞発育および排卵の観察所見と黄体期における各種ステロイドホルモンの関係を検討した。

シンポジウム⑤

着床時子宮内環境とステロイドホルモンレセプター

京都府立医科大学産婦人科学教室

玉 舎 輝 彦

子宮内膜のホルモンによる変化は血中ホルモン環境と内膜のホルモン感受性により調節されている。したがって子宮内膜の病態を知るためには血中ホルモン測定と同時にステロイドの作用部位であるレセプター（エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプター、アンドロゲンレセプター）の濃度を知ることが必要と考えられる。そこでまずレセプター濃度のミニ測定法を検討し、組織診により正常と診断された着床時期内膜および各種環境下でのレセプター濃度を比較検討した。各種子宮内環境として1. 黄体機能不全症, 2. 子宮発育不全症, 3. IUD および銅 IUD 挿入子宮, 4. クロミフェン（抗エストロゲン剤として）投与内膜, 5. ダナゾール（抗黄体ホルモン剤として）投与内膜をあげ、基礎体温上の日付診, 組織診, レセプター濃度との関係より比較検討した。さらに動物実験を加えてこれで見られた変化の起こる機構を検討した。内膜が機能不全を示す場合にはレセプター濃度が低下している場合が多く、臨床的にも内膜バイオプシーによりレセプターを測定し病態を把握することが必要であると考えられた。

着床期子宮内膜の構造と機能性 形態異常について

東京慈恵会医科大学産婦人科
楠原浩二

Reproduction における子宮内膜の意義は妊卵の着床とその育成にあるといつて過言ではない。従つてその異常は着床を阻害し、重大な不妊因子となる。そこで今回我々は不妊婦人の着床期内膜を形態学的に検討し特に異常内膜の形態とその成立機序および内分泌背景との関連について検討した。

対象は排卵性の機能性不妊婦人 270 例で、着床期を中心に内膜の全面搔爬を行ない組織診断をした。うち 121 例に同時期の尿中 estrogen, pregnandiol を、また 71 例で血中 estradiol, progesterone を one point assay した。さらに 30 例に卵胞期 LH, FSH, estradiol を、黄体期に LH, FSH, progesterone, estradiol, prolactin を可及的に連日測定した。これからホルモン値, BBT との関連についても検討した。

成績：内膜日付診の結果 1) 約半数に日付診一致の正常型内膜が、約半数に種々の形態で日付診不一致な異常内膜が存在した。2) 後者を腺、間質個々の形態および両者の関係、異常像の広がり等の所見を基準にし 4 型に分類し得、これを機能性形態異常内膜とした。すなわち、①同時性異相型（主に遅延型）：腺と間質が並行した分泌性変化を示すが内膜全体にわたり一致せず多くは遅延する。②分離性異相型（分離型）：腺と間質の分泌性変化が一致せず両者間に日付診上の離反が生じる。③偏在性混合型（混合型）：局所的に分泌性変化の未熟な部分が全内膜に一定のスペースで混在する。④分泌性不全型（不全型）：腺、間質とも正常分泌期には出現しない特異な形態で分泌障害がある。以上 4 型である。3) 各型の内分泌背景は黄体機能不全に起因するタイプと単に黄体機能のみではなく卵胞期における estrogen priming の異常や内膜の月経剝脱、再生過程の異常に起因すると考えられるもの、さらにはホルモンに対する内膜の感受性に異常があると考えられるものも存在した。4) 最後に着床障害という共通点より IUD 挿入婦人の着床期内膜を比較し供覧する。

一 般 演 題

1 ラット卵巣におけるノルエピネフリン (NE) の役割

(京大産婦,*神大薬理)

森本幸己,*藤原 寛,*田中千賀子,岡村 均,
藤井信吾, 神崎秀陽, 奥田雄二, 西村敏雄

ラット卵巣にはアドレナリン作動性神経 (Ad神経) が分布し, その神経終末は卵胞莖膜層の平滑筋細胞, 間質腺のステロイド産生細胞及び血管壁に近接して存在することが知られている。我々は既に, 莖膜層のうち外莖膜層にAd神経線維が多数分布すること (牛卵胞), 外莖膜層のAd神経線維蛍光が卵胞発育とともに増強すること (牛, ラット卵胞) を発表した。今回は, 高速液体クロマトグラフィーとVMD検出器 (柳本製作所) を用いて, ラット卵巣のNE量を測定し, 卵巣機能におけるAd神経の役割を考察した。

ウィスター系メスラットを断頭駆血後, 摘出した卵巣を湿重量測定したのち0.4 N-PCA (5 ml), 5 mg EDTA, 5 mg Na₂ S₂ O₈ でホモゲナイズ, 10,000 rpm 遠沈の上清中のカテコールアミンをアルミナ吸着 (pH 8.3) 後, 0.1 N-HCl に溶出させ, その20 μ l を上記の分離検出系 (カラム: ODS-T, 移動相: pH 3.1, 0.1 M-PPB, 0.7 ml/min) に打込んだ。カテコールアミンの回収率は93% (NE), 85% (DA), 感度は40 pg (NE, DA) であった。

卵巣NE量 (ng/ovary) は成長とともに増加した。卵巣湿重量あたりのNE量 (ng/mg) は生後2,3週で有意に ($P < 0.05$) 低く, 生後5週以後はほぼ同レベル (0.37 ± 0.02 (SEM) ng/mg) であった。この生後5週が the onset of puberty の時期に一致することから, Ad神経系の成熟が性周期発現に必要な因子である可能性がある。幼若ラットを用いた排卵誘発モデルでは, PMS投与48時間後に卵巣NE量はわずかに ($P < 0.13$) 増加し, hCG投与14時間後に有意に ($P < 0.05$) 減少した。一方, α -MPT (NE合成阻害剤, 250 mg/kg) を用いたNE turnoverの検索では, PMS投与後48時間後とhCG投与4時間後の2つのグループで, NE turnover が消失していた。これらの成績から, 卵巣交感神経系は排卵前に活動停止の状態となり, 排卵期よりその活動が再開するものと考えられる。

2 ヒト卵巣内におけるMonoaminesの局在について

金沢医科大学 産科婦人科学教室
桑原惣隆

第25回本学会においてPMS-HCG処置ラット卵巣内Monoaminesの局在と動態について報告を行ない, 顆粒膜細胞や莖膜細胞にNoradrenalin (NA) または, Dopamine (DA) の特異的緑色蛍光および黄体内にSerotonin (5HT) の特異的蛍光の存在を示したが, 今回はヒト卵巣についてMonoaminesの局在に関する観察を行なった。

手術的に抽出した卵巣より小切片とした材料を液体窒素で冷却し, Isopentane で急速凍結した後, 凍結乾燥処理で固定を行なった。

Monoaminesの組織化学的反応はFalck-Hillarp法によりFormaldehyde gasにて80°C, 60分処理後, Paraffin切片を作製し, 蛍光顕微鏡下に観察した。

ヒト卵巣において卵胞にはラットの場合程顕著なMonoaminesの局在は認められなかったが, 莖膜細胞層に比較的弱い緑色蛍光を呈する発育卵胞の存在するものが認められた。

黄体ではルテイン細胞内に弱い黄色蛍光を呈する顆粒の存在を認めた。

間質においては結合織や血管周辺に強い緑色蛍光を呈する神経線維が線維状あるいは蕾状を呈して観察された。従来, 卵巣内のMonoamines 蛍光線維の存在に関する報告は少ないのであるが, これを確認した。

また, 閉鎖黄体と思われる部位に強い黄緑色の蛍光を示す粗大顆粒を細胞質に有する細胞集団が観察され, 本法の特異性よりNAまたはDAを示唆するものと考えられた。

このような細胞は5HTを含有するMast cellとは異なりInterstitial cellかChromaffin cellと思われる。卵巣における性ステロイドホルモンの生合成または代謝に関連性を行なうものと考えられ興味ある所見と思われる。

3 Indomethacin 投与による排卵時家兔 卵胞壁の形態学的変化

京都大学医学部婦人科学産科学教室
奥田雄二, 岡村 均, 神崎秀陽,
竹中 章, 森本幸巳

〔目的〕Indomethacin (IM)により家兔の排卵が抑制されることが明らかになっているが、その機序については不明な点が多い。この点に関して我々は形態学的に卵胞壁を観察したので報告する。

〔方法〕3 kg 前後の雌性成熟家兔を用いhCG100iu単独投与群とIM (20mg/kg)同時投与群につき、投与後4, 10, 12, 14, 24, 48時間のものを光顕、電顕でそれぞれ観察した。

〔結果及び考察〕予定排卵時であるhCG投与後12時間でIM投与群と対照群の間にはじめて形態学的に明らかに差が見られた。すなわちIM群では投与後12時間で対照群に見られた様な卵胞頂部の菲薄化や著明な突出は見られず卵胞内への出血も認められなかった。投与後14時間では投与後12時間に較べて卵胞腔が拡大しており卵胞内に軽度出血が見られたが、卵胞頂部の菲薄化は認められなかった。投与後24時間では更に拡大し、内腔には著明な出血が認められた。投与後48時間で、はじめて卵胞周囲に明瞭な黄体細胞が認められた。IM投与群では投与後48時間に至るまで卵胞腔内に卵の貯留が認められ、いわゆる無排卵性黄体化卵胞の像を呈していた。

超微形態学的には投与後12時間でIM群の卵胞壁頂部は、対照群で見られた様な tunica albuginea, theca externa の collagen fiber の消失や, multivesicular structure の出現はほとんど認められず、また卵胞周囲毛細血管内には tracer として aorta より注入した炭素粒子が認められ、対照群の頂部で見られた様な血栓形成、血流障害、また底部で見られた内皮細胞間隙 (gap) 形成による透過性亢進の像は認められなかった。

以上の所見より、IMにより排卵を抑制した場合、卵胞壁頂部 collagenous tissue の degradation や毛細血管透過性亢進そして血栓形成などが、inhibit されるという結果が得られた。

4 ウズラの排卵に対するプロスタグランジン、 並びにインドメサシンの影響

日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室
関口総一郎, 伊沢太郎, 佐藤嘉兵,
中條誠一

〔目的〕卵胞膜開裂の最終的段階は、蛋白質分解酵素 (特に Collagenase) による卵胞壁の弱化に基づくことはほぼ明らかであるが、LH の作用開始から開裂に至るまでの経過、並びに作動要因については未だに不明瞭である。近年哺乳類において、プロスタグランジン (PG) の卵胞開裂に対する関与が強く示唆されているが、鳥類では全く不明の段階である。本研究では、PG 並びにインドメサシン (Ind) のウズラの卵胞開裂に対する影響を明らかにして、鳥類の卵胞開裂機構の解明に近づかんとしたものである。

〔方法〕実験には、5~7ヶ月齢で3回以上規則正しいクラッチを示した日本ウズラを用いた。実験Ⅰ：PMSG (10 IU/day/羽) を3日間連続して皮下注射し、排卵を停止させたウズラの最大卵胞へ PG の局所投与を行なった。対照群には 0.9% 生理食塩水を 5 μ l、実験群には PGF₂ α (250, 500, 1000 ng/5 μ l), PGE₂ (250, 500 ng/5 μ l) を最大卵胞の卵胞壁内へ投与した。実験Ⅱ：実験Ⅰと同様に PMSG で前処理したウズラに PMSG 最終投与から 4 8 時間後に LH と Ind を腹腔内に同時投与した。対照群には LH 1mg/羽 + 0.9% 生理食塩水、実験群には LH 1mg/羽 + Ind (0.01, 0.02, 0.05, 0.10 mg/羽) を投与した。〔結果〕実験Ⅰ：対照群及び PGF₂ α の各投与群では卵胞開裂は見られなかったが、PGE₂ の 250, 500ng 投与群では投与後ほぼ 2 時間で、それぞれ 57.1%, 83.3% の開裂誘起が見られた。実験Ⅱ：対照群、及び LH + Ind 0.01mg 投与群では投与後 7~8 時間で LH による 100% の誘起排卵率が得られたが、LH + Ind (0.02, 0.05, 0.10 mg) 投与群では、投与後 7~8 時間での誘起排卵率は、それぞれ 2.5% であった。さらにこれらの投与群では投与後 9~12 時間においても誘起排卵は見られなかった。以上の結果から、ウズラの卵胞膜開裂機構には、LH の作用開始後に PGE₂ が関与していることが強く示唆された。

5

マウスにおける反復過排卵処理後の自然発情回帰
までの日数とその排卵数について

日本大学農獣医学部家畜生理学教室
金山 喜一・矢部 勝弘・佐久間 勇次

目的：性腺刺激ホルモン（GTH）による過排卵処理を反復すると、処理回数が増すにつれて排卵反応が低下することがマウス、ウサギ、ウシなどで知られている。この要因として、GTH に対する抗体の産生、卵巢機能の減退すなわちGTH に反応しうる卵胞数の減少などが考えられている。今回、演者らはマウスにおいて過排卵処理を反復した後、自然発情が回帰するまでの日数とその排卵数を指標にして反復過排卵処理が卵巢機能にどのような影響を及ぼすかについて検討した。

方法：供試動物はddY 系の8週令のマウスで、過排卵処理は性周期を無視して17時にPMS 5IU、48時間後にHCG 5IUを皮下注射した。PMSの投与間隔は5日とし、同様な過排卵処理を1回から5回まで反復した。また、対照としてHCG 5IUの皮下注射による誘起排卵試験区をもうけた。これら6試験区について処理後の自然発情が回帰するまでに要する日数とその排卵数を観察した。発情の検査は膻膵を毎日採取し、膻膵像が発情期（Ⅲ期）を示した日に卵管を摘出し、膨大部内の卵子数を数えて排卵数とした。

結果：1) 過排卵処理後の発情回帰までの平均日数は、1回処理で7.4日、2回で7.5日、3回で5.7日、4回で7.9日、5回では7.5日であった。2) 過排卵処理後の初回発情時における平均排卵数は、1回処理で9.8個、2回で9.2個、3回で8.0個、4回で9.2個、5回では8.8個であった。3) HCG 5IU投与による誘起排卵後の発情回帰までの平均日数は7.9日で、その平均排卵数は8.5個であった。

以上のように、過排卵処理を数回反復してもその後認められる発情回帰までの日数とその排卵数は誘起排卵処理の場合とほぼ同じであった。過排卵処理では1度に多数の卵子が排卵され、これを反復すると排卵反応が低下することを演者らは報告してきたが、本実験の成績から、この排卵反応の低下は卵巢機能の減退が主な要因ではないことを示唆するものである。

6

Plasminogen Activatorの測定法の開発
— 排卵前後におけるrat 卵巢内PA活性の変動—

京都大学医学部婦人科学産科学教室
徳島大学医学部産婦人科学教室*
浜松医科大学生理学教室**
島田逸人, 森 崇英*, 野田洋一, 高井一郎,
甲田平吾, 西村敏雄, 高田明和**

〔目的〕近年、卵胞破裂に関与する蛋白分解酵素として Plasminogen Activator (PA)が注目されているが、その意義はまだ確立されていない。その理由の一つは、特意性、感度、精度、簡便性などの点から本酵素活性の満足すべき測定法がないことである。今回我々は、従来用いられていた Fibrin 平板法やアイソトープを用いた方法に代り、Plasminにきわめて特異性の高い合成発色基質 S-2251 を使用した二段階酵素反応による測定法を開発した。この方法を用い排卵過程におけるラット卵巢内PAの変動を経時的に検討し、有意義な知見を得た。

〔方法〕卵巢からの Tris-HCl 抽出液を酵素標品とし、ヒト Plasminogen 及び S-2251 と反応させ、標品中の PA により Plasminogen から活性化した Plasmin が S-2251 を分解して生ずる発色物質を定量した。単位時間あたりの S-2251 分解量をもって PA 活性とした。22日令幼若ラットに PMS 10IU 皮下注射し、56h後に HCG 10IU を、対照群には生食を静注。その後32hまで4h毎に卵巢を摘出し、PAを測定した。

〔成績〕卵巢抽出液中には、本測定系に干渉する抗 Plasmin 作用はほとんどなく、添加 Plasminogen を介さない直接作用も無視し得るものであることより特異性が実証され、30分の incubation time で酵素量と S-2251 分解量に一定範囲内で直線関係が確認された。再現性は Coefficient of variation で 10%以内であった。排卵は HCG 投与後10hで起こらず、12h後で11%16h後には96%とほぼ終了している。HCG 投与前、平均 0.006 umoles/1.6mg ovarian tissue/30min であった PA 活性は、12h後には、0.150 umoles/1.6 mg ovarian tissue/30min とピークに達し、その後急減し32h後には 0.016 umoles/1.6 mg ovarian tissue/30min となる排卵を境とするダイナミックな変動を示した。一方 Control の生食投与群では、排卵はなく PA の変動も見られなかった。以上より PA 活性は、排卵に向けて著しく増加し、破裂後急激に減少すること及び HCG が PMS priming 後の卵巢 PA 活性を高める作用を有することが実証された。

7 ヒト黄体の性ステロイド合成における顆粒膜、莢膜黄体細胞の機能分担

京都大学医学部婦人科学産科学教室
徳島大学医学部産科婦人科学教室*
新居延健二, 江崎洋二郎, 鈴木 瞭,
西村敏雄, 森 崇英*

〔目的〕ヒト卵胞の性ステロイド合成機能における2型細胞の果す役割は近年解明されつつあるが、ヒト黄体を構成する莢膜及び顆粒膜黄体細胞の機能分担はまだ不明である。この点を明らかにするため黄体組織を内外2層に分割し、それぞれのステロイド合成機能を比較検討した。〔方法〕2例の月経黄体と2例の初期妊娠黄体から実体顕微鏡下に顆粒膜黄体細胞 (GL) のみを含む内側スライスと莢膜黄体細胞 (TL) をも含む外側スライスに分割し、 ^{14}C -pregnenolone (Prog) と ^{14}C -androstendione (And) を基質として37°C 3時間 incubate, Prog, progesterone (Prog), 17-hydroxyprogesterone (17HO-Prog), dehydroepiandrosterone (DHA), And, testosterone (Test), estrone (E₁), estradiol-17 β (E₂) の8種性ステロイドへの転換を reverse dilution technique と再結晶法にて分析した。内外側に分割した黄体組織は全例とも組織学的検索に供した。

〔成績と考案〕内側スライスはGLのみ、外側スライスはGL+TLより構成されていることを組織学的に確認した。内外両スライスにおいて共に ^{14}C Prog から Prog, 17HO-Prog, And, E₁, E₂ への転換が起ったが、いずれも Prog が主要産生ステロイドであった。そこで、各ステロイドへの転換を内外両スライス間で比較すると、Prog では内側スライスの方が平均11%高値であったのに対し、17HO-Prog, And, E₁, E₂ では逆に外側スライスの方が平均133~200%高値であった。この成績よりGLではProg, 17HO-Prog, And, E₁, E₂ 産生に関与した酵素系が備わっているが、特に3 β -hydroxysteroid 脱水素酵素活性が圧倒的に高いことが分かった。又、17HO-Prog, And, E₁, E₂ のステロイド産生にはGLよりも外側スライスに含まれるTLの意義が大きいと考えられた。一方、 ^{14}C -And からは両スライス共に Test, E₁, E₂ への転換が起ったが、両スライスのE₁+E₂産生を比較すると、ほぼ同程度かむしろ内側スライスにおいて明らかに高かった。この成績よりGLでは芳香化酵素活性を有することが分かったが、TLでは本酵素活性は積極的には示されなかった。

8 Baboon 黄体機能に関する研究: Estradiol と hCG の影響について

京都大学医学部産婦人科
福井医科大学産婦人科*

李誠信, 蘇鈞煌, 麻生武志*, 堀江克行, 高橋晃
泰井俊造, 西村敏雄

Baboon 月経周期における血中ホルモンレベルの変動の分析を行い、黄体期血中progesteroneのパターンはヒトにおけるものと同様であるが、その最高値は約4ng/mlにとどまり、また黄体期でのestradiolの有意の上昇はみられないことを明らかにしてきたが、baboon 黄体機能を調節する因子に関する研究の一環としてestradiol と hCG の直接的な影響について検討した。

規則的な月経周期をもつ4頭のbaboonを対象とし、①生理食塩水15~30ml/hr, ②estradiol 15~90 μg /hr, ③hCG 625 IU/hr, ④estradiol 60 μg /hr + hCG 625 IU/hrを連続した4周期の黄体期(月経周期21~26日)に各々8時間にわたりinfusionし、この間15分毎に採血して、plasma progesterone, estradiol, prolactin, LH, FSHを測定した。

生理食塩水infusion中にprolactin, LH, FSHには有意な変動はみられなかった。Estradiol infusion中に血中estradiolは40ng/ml以上のレベルを維持したが、prolactin, LHには変化はなく、FSHに僅かな低下がみられ、progesterone レベルは影響を受けなかった。HCG infusionによりprogesterone レベルは前値の2~3倍に上昇し、hCG+estradiol infusionを行うと、このprogesteroneの上昇に対する抑制が認められた。

Estradiolを直接黄体組織中に投与した場合luteolyticに作用するintra-ovarian control については報告されているが、今回静脈内に8時間にわたり投与したestradiolの量は非生理的に大量であったが、血中progesteroneには有意の変化はみられず、黄体機能に対し影響を与えることはできなかった。また、hCGはbaboon黄体のprogesterone産生をも亢進させるが、hCGと同時に大量のestradiolを投与することにより、この作用がみられなくなったことはestradiolが卵巣レベルでのhCGの作用をblockしている可能性があると考えられる。

9 卵胞成熟期より着床期における家兎血中プロゲステロンの消長について

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

卵胞成熟、排卵、着床と進行する初期生殖過程における内分泌動態の把握は生殖生物学において未だ充分には解明されていない。とくに排卵誘発時におけるその動態は卵胞数、排卵数（黄体数）とも密接に関係しており、1977年われわれは家兎において着床前の血中プロゲステロンレベルから排卵（黄体）数を推定することを提唱した。

今回、われわれは、家兎の卵胞成熟より着床期における血中プロゲステロンを連続的にRIAにて測定した。すなわち、PMS (100 IU, im) - HCG (100 IU, im) による排卵誘発群 (S.O. 群, N=21)、自然交配群 (N.M. 群, N=22) および排卵誘発後の偽妊娠群 (P.P. 群, N=5) において、交配前、交配後15分、30分、45~60分、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、さらに平均44時間、70時間、148時間、172時間後に耳静脈より採血し血中プロゲステロン濃度を測定した。

3群ともに、交配後30分で著明な上昇をみとめ、45分~2時間において卵胞成熟期におけるピーク値を示し以後漸減して、排卵後は再び急峻な上昇傾向を示した。卵胞成熟期におけるプロゲステロン値はS.O.群で高く、とくに45分~2時間値で著明な差異がN.M.群と比較して観察された。排卵（受精）後も同様にS.O.群において高値がみられ、またP.P.群においては、N.M.群に近似した値が観察された。

以上の結果より、卵胞成熟期前半におけるプロゲステロン産生量は卵巣間質組織の賦活化の程度に、また、着床前においては黄体の数、さらに、われわれの提唱する胎児性ゴナドトロピンの黄体刺激の有無に依存するものと推定された。

10 クロミフェン長期投与のラット視床下部・下垂体・卵巣に及ぼす影響

群馬大学医学部産婦人科教室
糸賀俊一、大田 暁、五十嵐正雄

〔目的〕 clomiphene 長期投与が視床下部・下垂体・卵巣系にどんな影響を与えるかを検討した。

〔方法〕 幼若雌 Holtzman 系ラットを4群に分け、A群コントロールに油のみ、B群に clomiphene 400 μ g/100 g bw を、C群に clomiphene 4 μ g/100 g bw を、D群に estradiol benzoate 0.1 μ g/100 g bw をそれぞれ40日間皮下注射し、41日目血中及び下垂体前葉中 FSH, LH, PRL をRIA で定量した他、下垂体、卵巣、副腎、子宮を評量し、組織学的にも検索した。

〔結果〕 1. 実験前体重及び投与中の体重増加は各群の間で有意差を示さなかった。

2. 下垂体前葉はB, C, Dの順に萎縮した。卵巣重量もB, C群で有意の減少を示した。子宮重量もB, C群で有意の減少を示した。副腎重量には有意差を示さなかった。

3. 卵巣で成熟卵胞を含む卵胞数は変りなかったが、B, C群では黄体がみられなかった。

4. 下垂体中 FSH, LH, PRL 含量はB, C, D群で何れも有意の減少を示した。

5. 血中 FSH, PRL には有意差は認められなかったが、血中 LH はC群, D群で有意の低下を示した。

〔考按と結論〕 clomiphene の40日間投与で最も著明な変化は卵巣の萎縮、黄体の欠除であった。血中 FSH, PRL には有意差を示さなかったことから、卵巣の萎縮は FSH の減少あるいは PRL の増加によるものとは考えられず、血中 LH の低下もその原因ではないらしい。というのは estrogen 投与で血中 LH が低下しているにも拘らず卵巣はむしろ腫大しているからである。

この所見は clomiphene の長期投与は卵巣萎縮を来すことを実験的に証明したものと考えられる。

11 成熟ラット卵巣に於ける LH および FSH の

Estrogen, Progesterone, 17α -OHP および 20α -OHP
産生能

筑波大学臨床医学系産婦人科
○臼杵 愷, 岩崎寛和

成熟ラット卵巣に於ける LH, FSH の estrogen (E_2), progesterone (P), 17α -OHP および 20α -OHP の産生分泌能を *in vitro* 実験で検討した。

性周期の確立した 10 週齢の Wistar-Imamichi 系雌ラットを用い、膻垢象で proestrus (P-EST), estrus (EST), metestrus (M-EST), diestrus (D-EST) を確認の後、各々の期にわけ、エーテル麻酔下で断頭・屠殺し卵巣を摘出した。摘出卵巣を 37°C , $95\% \text{O}_2$, $5\% \text{CO}_2$ の条件下で TC199 を medium として、種々濃度の ovine NIH-LH S12, FSH S8 を添加して 120 分間 incubation した。Medium 中の E_2 , P, 17α -OHP, 20α -OHP を RIA にて測定した。

E_2 の産生は、LH, FSH 共に M-EST, D-EST, P-EST で有意な増加を示し ($P < 0.02$), その傾向は M-EST で最も著明であった ($P < 0.001$)。EST では両者共 E_2 の有意な増加を示さなかった。

P の産生は、EST, M-EST, D-EST で LH, FSH 共に著増させ ($P < 0.001$), その傾向は EST で最も著明であり、しかも EST, M-EST では LH 作用が強かった。P-EST でも P の有意な増加を示したが、前者に比べ低かった ($P < 0.05$)。

17α -OHP の産生は、EST, M-EST, D-EST で LH, FSH 共に有意な増加を示し ($P < 0.02$), その傾向は M-EST, D-EST で著明であった ($P < 0.001$)。P-EST での 17α -OHP の産生は FSH で $P < 0.05$ であったが、LH では促進されなかった。

20α -OHP の産生は、LH, FSH 両者とも EST, M-EST で有意な増加を示したが ($P < 0.02$), その傾向は M-EST で著明であった ($P < 0.001$)。P-EST, D-EST では 20α -OHP の産生増加は促されなかった。

内因性ゴナドトロピン存在下に於ける LH および FSH のステロイド産生分泌能について検討する。

12 加齢に伴う雌ラット臓器ならびに婦人卵巣の C-AMP

鹿児島大学医学部産科婦人科学教室
有馬正俊 河野伸造 森 一郎

最近、結婚年齢が高齢化し、不妊症婦人の年齢も高齢化の傾向にあるが、高齢不妊症では、加齢に伴う性腺機能の衰退が大きな問題となっている。そこで加齢に伴う性腺機能の衰退の過程を観察することは、高齢不妊症の治療を行ううえに意義あるものと考え、以下の観察を行った。

gonadotropin (G) の組織に対する反応を C-AMP を示標として、雌ラットでは性周期および加齢に伴う C-AMP の変化を、大脳皮質、視床下部、下垂体、肝臓、副腎、卵巣の各臓器について、組織および臓器の濃度の面からみるとともに、成熟および老化前ラットに FMS を投与し、その前後における変化をみた。さらに婦人では、生殖器瘻傷の手術時に卵巣卵連動・静脈血を採取し、血清中の G 値を測定し、その出納をみるとともに、同時に摘出した卵巣の C-AMP も検索し、これらを加齢的ならびに組織部位別に観察した。

成熟雌ラットの性周期各期別の諸臓器の組織 C-AMP 平均濃度は proestrus, diestrus I, diestrus II, estrus の順に高いことが、卵巣では著明に、視床下部、下垂体では傾向としてみられた。雌ラットの加齢に伴う組織 C-AMP 平均濃度は、大脳皮質や視床下部では 70 週令から、卵巣では 80 週令前から有意に低下するのがみられた。さらに、FMS 負荷に対するラット卵巣の C-AMP 反応は、30 週令群に比べ、80 週令群では組織 C-AMP 平均濃度は 0.5 倍、臓器 C-AMP 平均濃度では 0.6 倍ときわめて低下していた。

婦人の卵巣卵連動・静脈間の血清 LH・FSH 値の差は、月経の正順(成熟期)群、不順(更年期)群や閉経後で、いずれでも有意差はみられなかった。月経の正順・閉経群別の全卵巣の組織および臓器 C-AMP 平均濃度は、不順群および閉経群では、いずれも正順群に比べ低下したが、これは、黄体やその他組織(黄体、卵胞以下の組織)での G に対する反応の差の様に思われた。不順・閉経群間には特別なことはなかった。すなわち、C-AMP 面からみて、雌ラットでは 80 週令以前から G に対する卵巣の反応性が低下し、婦人では、加齢に伴う G に対する卵巣の反応の低下は、黄体やその他組織で著明なことがわかった。

13 排卵障害不妊患者の腹腔鏡下卵巣生検前後のホルモン動態

川崎市立川崎病院

福田俊子, 国分和司, 坂倉啓一, 岩田嘉行
林 茂

我々は無排卵による不妊症患者に腹腔鏡を行い、卵巣形態を観察すると同時に腹腔鏡下で卵巣生検を施行、その後治療を行って排卵率、妊娠率ともに好成績を得ており、組織像に関しては第10回世界不妊学会において報告している。今回は卵巣生検の前後におけるホルモン値の変動を検討するため生検前後の測定値を比較し推計学的考察を加えたので報告する。

対象は当院に挙児を希望して来院した排卵障害患者のうち腹腔鏡下卵巣生検を行い、かつ術前術後にホルモン測定を行つた36例で、平均年齢28.5才、平均不妊期間3年3カ月、症型は原発無月経1例、続発無月経20例、無排卵周期症15例であつた。

あらかじめホルモン測定の後、腹腔鏡下で卵巣生検を行い、原則としてその1カ月後に再びホルモンを測定し、生検後3カ月まで臨床経過を観察、自然排卵の有無を調べた。

全症例の生検後の変動をみると、血中FSHではやや減少、LHはやや増加、 E_2 もやや増加の傾向がみられ、尿中17-KSおよび17-OHCSではやや減少の傾向がみられた。

また生検後の自然排卵(+)群と自然排卵(-)群に分けて比較すると、自然排卵(+)群15例ではFSHの上昇傾向がみられかつ E_2 の上昇が有意($P < 0.01$)にみられたが、自然排卵(-)群21例では E_2 の上昇はみられなかつた。排卵(+)群と排卵(-)群について生検前後の測定値の増減率を推計学的に比較すると、FSH($P < 0.10$)および E_2 ($P < 0.01$)において両群の間に差がみられた。

すなわち、生検後の排卵(+)群では、生検後のFSHの軽度上昇と E_2 の著明な上昇がみられたが、排卵(-)群ではFSHが術前より高値であり、生検後軽度下降の傾向を示すものの、排卵(+)群の後値よりもまだ高い値を示しており、 E_2 の上昇もほとんどみられず、FSHと E_2 の変動の差が生検後の自然排卵の有無と大きく関与しているものと推察される。

14 排卵障害不妊患者の卵巣形態と尿中および血中ホルモン値

川崎市立川崎病院

関 賢一, 林 茂, 曾山嘉夫, 中村英世
福田俊子, ○岩田嘉行

排卵障害患者の卵巣にはいくつかの特徴的な形態を示すものがあることが知られており、その把握は誘発方法の選択に際して有用であるとされている。我々は排卵障害に起因する不妊症患者には、積極的に腹腔鏡を行い卵巣形態の把握につとめているが、今回は特に卵巣形態と尿中及び血中ホルモン値の関係について検討を加えたので報告する。

対象は1975年から1980年4月までの間に排卵障害による不妊患者で腹腔鏡検査を受けたもの73例のうち、卵巣形態が当院における分類基準にしたがつて両側とも同じ形態を示した56例について術前のホルモン値を比較検討した。

卵巣形態から56例を分類すると①多嚢胞型(PCO)23例、②发育不全型10例、③萎縮型2例、④硬化型3例、⑤非特異型18例で両側性の嚢腫の症例はなかつた。測定ホルモンとしては尿中17-KS 56例、17-OHCS 54例、血中FSH及びLH 41例、プロラクチン(PRL) 15例、エストラジオール(E_2) 23例、LH-RHテスト 23例であつた。

測定値の形態グループ別の平均値を比較すると17-KSではPCOにおいてやや高く、萎縮および硬化型でやや低い傾向がみられた。17-OHCSでは各群にあまり変化なく、FSHでは发育不全および萎縮で高値を示す傾向がみられた。LHは全体に高いが、ことに萎縮型、非特異型において高かつた。PRLはPCOと非特異型で高いが、これはおのおの1例づつ高値のものが混在していたためである。 E_2 はPCOにおいて高く、萎縮型、硬化型でやや低かつた。

LH-RHテストにおけるLHは、PCOでは前値が高く反応良好で諸家の報告と一致している。发育不全型ではhigh-good型3例、low-good型4例、low-poor型2例で、非特異型ではhigh-good型4例、low-good型3例、low-poor型1例であつた。

面側の卵巣形態から排卵障害患者を分類し、各群のホルモン値を比較検討したところ、各群にいくつかの特異性を見出すことができた。

15 多嚢胞性卵巣 (PCOD) における卵巣楔状切除術後の 内分泌動態について

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

多嚢胞性排卵障害症(PCOD)における両側性卵巣楔状切除術(W.R.)の臨床的有効性についてはすでに論をまたない。しかし、その手術療法の排卵誘発機序に関しては、いまだ論議が残されている。Locus minoris 説に対してわれわれは1977年 Spring action 説を提唱したが、その根拠はW.R.後ならびに卵巣切除術後の内分泌動態の変化の相違にもとづいていた。

今回、われわれは、W.R.の奏効機序について、W.R.前後の内分泌動態の変動からその解明を試みたので報告したい。

PCOD 8 症例を対象に、W.R.前後に可及的頻回にかつ術後は数ヶ月にわたり末梢血中の LH、FSH、Esterone (E₁)、Estradiol (E₂)、Androstenedione (A)、Testosterone (T)、Progesterone (P) をRIAにて測定した。

血中FSHはW.R.前後で変動を示さなかったが、LHは術後7～14日で有意に低下し、以後は排卵周期の回復の有無により正常と思われるLH surgeを示すものと、術前の持続性高値(軽度)を示すものとにわけられた。E₁、E₂ならびにT値も術後7日以内に有意に低下したが、排卵の観察されないものでは、その後、比較的高値が持続された。排卵のあった症例の術後におけるE₁、E₂ならびにTの消長はほぼ正常排卵周期のものと近似した。一方、P値は術後7～14日で上昇の観察されるものが多かった。

血中E₁、E₂ならびにT値の術後における低下は卵胞液の除去と卵巣実質の減少に起因し、これらステロイドレベルの正常化と、LHの持続性高値からの解除が性腺機能に反映して排卵が誘発されるものと推論したい。

16 高 gonadotropin 値を呈した無月経婦人の排卵、 妊娠例について

横浜市立大学医学部産婦人科
横浜市立愛児センター*
松山明美、植村次雄、大森治郎、白須和裕
長田久文、水口弘司、*鈴木直行

排卵障害のうちでも gonadotropin 値が高いものは卵巣性の排卵障害と見做され、HMG 療法の対象外とされている。今回、我々は gonadotropin が高値を示したにもかかわらず、排卵妊娠した症例を経験した。

症例1は28才。27才で不妊を主訴として来院、初経14才、25才から無月経となった。BBTは一相性、LH値103.6mIU/ml、FSH値145.7mIU/ml、LH・RH投与30分後のLH値500mIU/ml以上、FSH値282.5mIU/mlと異常高値を示し、血中PRL値は160ng/mlであった。clomiphene, clomiphene-HCG, HMG-HCG等の排卵誘発を行うも成功せず、その後自然に排卵し妊娠した。妊娠経過は順調で、妊娠末期に浮腫が出現したが、妊娠37週5日に、2335gの男児を正常分娩した。分娩後は授乳をしていないが、1年6カ月を経た現在、まだ月経が来せず、LH値170mIU/ml、FSH値82mIU/ml、LH・RH投与後30分のLH値500mIU/ml、FSH値300mIU/ml、60分のLH値500mIU/ml、FSH値500mIU/mlである。

症例2は30才の無月経患者で、LH値116mIU/ml、FSH値124mIU/mlで、LH・RH投与後のLH値は451mIU/ml、FSH値は172mIU/mlであった。卵巣組織所見では原始卵胞が認められたにすぎなかったが、その後HMG-HCG療法により、BBTの高温が9日間持続しそれに続いて月経様出血が認められた。

症例3は34才の無月経患者であり、LH値92.5mIU/ml、FSH値137.9mIU/mlと高値を呈し、BBT上排卵と思われる所見が認められた。

これらの症例をもとに、高 gonadotropin 値を示す排卵障害について若干の考察を加えると共に、当教室で排卵誘発を行なった症例の gonadotropin level について再検討したので報告する。

17 Progesterone testによる無月経症の分類 — 高FSH性第I度無月経の内分泌動態 —

慶応義塾大学産婦人科
泉 康史, 中村幸雄, 小田高久, 吉村泰典
杉村和男, 飯塚理八

無月経症はProgesterone(P) testにより第I度, 第II度無月経(Am I, Am II)に分類されるが, 今回我々は, FSHの基礎値により分類した高FSH性Am Iの内分泌動態を検討したので報告する。

(1) P-testの結果は, 223例中8例(3.6%)がP投与後排卵し, 127例(57.0%)がAm I, 88例(39.4%)がAm IIであった。その中で血中FSHが30 mIU/ml以上はAm Iが11例, Am IIが24例であった。(2) 血中E₂の基礎値はAm I 61.7±44.2, Am II 18.8±11.3 (Mean±S.D.) pg/mlでAm Iが有意に(P<0.01)高値を示した。(3) 高FSH性Am IIの血中各ホルモン基礎値の平均は, E₂ 14.9 pg/ml, LH 103.9 mIU/ml, FSH 157.3 mIU/ml, PRL 13.4 ng/mlであり, LH-RH testはhigh good patternを示し, Gonadotropin testはestrogen前値低値で増加は認められずovarian failureと考えられた。(4) 高FSH性Am Iの血中各ホルモン基礎値の平均は, E₂ 73.9 pg/ml, LH 143.3 mIU/ml, FSH 100.7 mIU/ml, PRL 13.3 ng/mlであった。このうち4例はPの消退出血が点状出血程度で, E₂はAm IIと同程度の低値であり, LH-RH test, Gonadotropin test及び臨床経過は, 高FSH性Am IIと同様であった。しかし他の7例は持続的にFSH, LH高値で, E₂はAm Iと同程度かむしろ高値であり, 外来性にestrogenを投与するとE₂, LH, FSHは抑制された。また, LH-RH testはhigh good patternを示し, Gonadotropin testではestrogen前値高値で増加は認められなかった。臨床経過は1例に1回自然排卵があり, 2例は一時的にclomipheneで排卵し, 1例がHMG-HCG療法にて排卵したが, 大部分がHMG大量投与でも排卵せず, 血中E₂が次第に低下し卵巣性Am IIの病態を示すようになった。

以上のように, 一見gonadotropinのnegative feedbackが障害されているような内分泌動態を示す高FSH性Am Iは, 卵巣性Am IIへの移行期の病態である可能性があり, 初期には排卵誘発が可能であることから早期に診断することが重要であると思われる。

18 漢方薬による排卵誘発

富山医科薬科大学・富山日赤病院 産婦人科*
柳沼 恣, 安井 洋, 泉 陸一,
藤盛亮寿*

従来, 無排卵症患者に対して, 排卵誘発のために, 漢方薬が漢方的に投与され, 若干の症例に排卵が誘発されたという報告がある。使用されてきた漢方薬は, 主に当帰芍薬散, 桂枝茯苓丸, 加味逍遙散であった。

今回, 我々は成分およびその薬理作用がある程度判明している漢方薬を西洋医学的に使用して, 無排卵患者の排卵誘発を試みた。

漢方薬としてツムラ人参湯およびツムラ芍薬甘草湯を使用した。

人参湯(カンゾウ, ソウジュツ, ショウキョウ, ニンジン)を等量含有)中のニンジンのサポニンには, 動物においてACTH分泌を亢進して副腎のcorticoids分泌を促進することが知られている。

芍薬甘草湯(カンゾウ, シヤクヤク)を等量含有)中のカンゾウのグリチルリチンには, cortisolの代謝酵素である肝の5β-reductase活性を阻止する作用が認められている。

対象患者として, 高アンドロゲン高LH血症患者を選んだ。

この診断は, 血清Testosteroneが60 ng/dl以上そしてLHが30 mIU/ml以上であることによりなされた。高Testosterone性であることは, さらにDexamethasone-HCGテストにより確認された。高LHであることは, LH-RHテストによつて確められた。

これら患者の血中の高Testosterone濃度および高LH濃度はDexamethasone投与により低下することが認められた。

これらの患者に, 上述の二種の漢方薬を投与した時に, 排卵の誘発が, BBTおよび血中のProgesterone測定により推測されえた症例が認められた。

19 不妊治療における排卵誘発剤の検討

岡山大学医学部産婦人科学教室

白河 尚子, 吉田 信隆, 鈴木 康之, 山下 浩一
早田 幸司, 林 伸旨, 占部 清, 秋本 暁久
関場 香

20 内分泌性不妊症の治療成績

近畿大学医学部産婦人科

高島陽子, 服部 浩, 吉田 威,
鈴木宏志, 野田起一郎

従来不妊治療の検討は妊娠成立周期を中心に行なわれて来たが、治療効果判定には妊娠成立周期を中心とした検討のみでは不十分である。そこで今回我々は基礎体温による分類を行ない、治療した全ての周期についてその効果を検討した。

岡大不妊外来で昭和55年1月から12月までの1年間に治療した342例の不妊患者を対象とした。そのうち妊娠例は87例で妊娠率は25.4%であった。基礎体温上、異常を認めた症例は201例で、黄体機能不全(LI)100例49.8%、無排卵周期(AO)51例25.3%、第1度無月経(AmI)27例13.5%、第2度無月経(AmII)23例11.4%であった。

この201例を排卵周期異常単独群と他の不妊因子合併群に分けて検討するに、排卵周期異常単独群では88例中31例35.2%が妊娠し、他の不妊因子合併群では113例中22例19.5%と妊娠率は有意に低かった。

そこでこれらの排卵周期異常単独群88例について全ての周期による検討を加えた。

LI 28例においては経口排卵誘発剤(Clomiphene, Cyclophenyl [CLS])投与により72.9%(70/90周期)が正常排卵周期となり、そのうち4例が妊娠に至った。さらに休業期間においては54.4%(37/68周期)と尚50%以上の正常排卵周期を保ち5例が妊娠に至った。

AO及びAmI 43例における[CLS]投与群の正常排卵周期は51.9%(81/156周期)で休業すると15.0%(9/60周期)と明らかに低下した。妊娠例においても同様に各々10例、1例であった。

AmII 17例においては[CLS]投与群の正常排卵周期は17.9%(7/39周期)で1例が妊娠に至った。休業期間には正常排卵周期を全く認めなかった(0/11周期)。但しこの群においてはHMG-HCGにより6例の妊娠を認めた。

以上排卵周期異常について詳細に検討した結果、LIでは妊娠成立に対して[CLS]投与のみでなく休業も意義があると考えられた。

しかし、AO AmI AmIIでは休業で正常排卵周期に殆ど至らず[CLS]、HMG等の加療を要する事が示唆された。

昭和50年から54年までの5年間に、当院産婦人科外来を受診した361名の不妊患者のうち、無排卵周期症、第I度無月経、第II度無月経、及び黄体機能不全症と診断された、いわゆる内分泌性不妊患者175例中、clomid単独、clomid-HCG、HMG-HCG、CB154療法により、52例(33.8%)が、妊娠に至った。52例の初診年齢は22才から37才で、原発不妊症31例、続発不妊症21例であった。

52例中78.8%にあたる41例がclomid単独療法によって妊娠し、このうち流産例は4例であった。41例の内訳は、無排卵周期症13例、第1度無月経6例、黄体機能不全症19例であった。41例中28例は3クール以内に妊娠し、6クールでは90%以上にあたる38例が、妊娠した。

clomid-HCG療法による妊娠例は5例で、これら5例のうち4例は3クール以内に妊娠したが、残り1例は7クールの治療期間を必要とした。

一方、HMG-HCG療法施行例中、妊娠に至ったのは5例で、これらは1クールから9クールの治療期間を要した。

また、高プロラクチン血症、及び正常プロラクチン血症性乳汁漏出症で、CB154投与により妊娠した4例についても6クール以上の治療期間を必要としたが、いずれも、1年以内に妊娠に至った。

妊娠に至る症例は、治療開始後1年以内のものが大部分なので、1年以上治療を行なっても妊娠しない症例については、治療法、病態について再検討しなければならないものと考えられる。

21 Clomid 療法の再検討 — 大量投与について

防衛医科大学校産科婦人科
関 克義 加藤宏一

卵巣機能不全患者の排卵誘発に Clomid は最もよく使用されている薬剤であり、その投与方法としては従来 50mg, 100mg, 150mg 5日間が一般に採用されている。しかし最近 Clomid の 200mg あるいは 250mg の大量投与も試みられている。

今回われわれは Clomid 50mg 5日間より開始し 200mg 5日間さらに 200mg 7日間まで段階的に増加しその排卵効果を検討したので報告する。対象は無排卵周期症 (AC) 44名, 稀発月経 (Oligo.) 82名, 第1度続発無月経 (2°Am(I)) 49名, および第2度続発無月経 (2°Am(II)) 21名である。血中 FSH あるいは PRL が異常高値を示す患者は今回の研究対象に含まれない。各群の累積排卵率を以下に示す。AC: 50mg 35.2%, 100mg 76.5%, 150mg 94.1%, 200mg 5日間 94.1%, Oligo.: 50mg 19.5%, 100mg 46.3%, 150mg 75.6%, 200mg 5日間 87.8%, 200mg 7日間 95.1%, 2°Am(I): 50mg 6.1%, 100mg 33.3%, 150mg 62.2%, 200mg 5日間 77.7%, 200mg 7日間 93.3%, 2°Am(II): 50mg 0%, 100mg 4.8%, 150mg 28.6%, 200mg 5日間 42.9%, 200mg 7日間 57.1%。各群において 200mg 以上の投与によって始めて排卵した患者の全排卵患者に対する割合は AC 0%, Oligo. 16.7%, 2°Am(I) 33.1%, 2°Am(II) 50% であった。したがって AC においては 150mg までの投与でほぼ全例排卵するが, Oligo. および続発無月経では Clomid を 200mg 5日間あるいは 7日間投与することにより小量投与では排卵しなかった症例も排卵し、この傾向は 2°Am(II) で特に著明なことを確認した。

22 高速液体クロマトグラフィーによる血中 Estrogen (E₁, E₂), Progesterone 同時測定法の臨床応用

— HMG-hCG 療法 —

岡山大学医学部産科婦人科学教室

早田 幸司, 林 伸旨, 吉田 信隆, 占部 清
山下 浩一, 白河 尚子, 鈴木 康之, 秋本 暁久
関場 香

〔目的〕 HMG-hCG 療法の monitoring に血中 Estrogen の測定が、現時点では最適と考えられている。その測定には、まず第一に迅速性が要求され、各機関より rapid-RIA の報告がなされているが、今回我々は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いた血中 Estradiol (E₂), Estrone (E₁), Progesterone (P) の同時測定法を開発し HMG-hCG 療法例に対する実用性の検討を行なった。

〔測定法〕 前処理は、血清 1ml に内部標準物質 (p-Methoxy caprylic anilide) を添加し、エーテル抽出、洗浄、脱脂後、HPLC にて分離、検出した。分離には逆相系 ODS カラムを用い、移動相は、Phosphate buffer/Acetonitrile 系とした。検出は、紫外線検出器と電気化学検出器を直列に接続し、E₂・E₁ は後者で、P は前者で同時に測定した。全分析所要時間は約 40 分であった。

〔成績〕 HMG 150 IU × 9, hCG 10000 IU にて排卵、妊娠した症例では、治療開始後 7 日目で、E₂・E₁ は、218pg/ml・55pg/ml, hCG 切換日では、1049pg/ml・214pg/ml, 切換 7 日後では、1010pg/ml・919pg/ml, P は 50.14ng/ml であった。HMG 150 IU × 16, hCG 10000 IU で排卵不成功に終わった症例の場合、E₂ は 41pg/ml 迄しか認められず、E₁ は n.d, 切換後も、E₂・E₁・P は全て n.d であった。

〔結論〕 我々の開発した本測定法により、E₂, E₁, P が一検体では採血から約 2 時間で測定可能で、prospective な HMG-hCG 療法の monitoring に、十分使用し得る事が確認された。

23 HMG-HCG加療時におけるmonitoringとしての尿中Estrogen 微量迅速簡易半定量法の検討

*東京医科歯科大学産婦人科

**土浦協同病院

***帝国臓器薬理研

鎌田周作* 鈴木明* 生山博* 矢追良正*
西望* 斎藤幹* 久保田俊郎** 神戸川明***
一宮和夫*

〔目的〕 無排卵症におけるHMG-HCG療法において、その強力な誘発効果は認められているが、卵巢過剰刺激、多胎妊娠といった合併症を併い、その予防は治療上の懸案となっている。我々は、新しくamberlite XAD-2 columnを利用した尿中Estrogen 微量迅速簡易半定量法を考案し、尿中Estrogen 迅速測定による卵胞成熟のmonitorとしての価値を検討した。

〔方法、結果〕 ①amberlite XAD-2 columnに検体尿20mlを流し、総Estrogenを吸着させる。②蒸留水10mlで洗浄後、水分を充分に脱水。③ CH_3OH 10mlにて総Estrogenを溶出。これをevaporatorにより蒸発乾固。④2mlのbufferにて溶解。この操作により得られた10倍濃縮尿を感度 $100\mu\text{g}/\ell$ のLatex凝集阻止反応(slide法)にて半定量する。以上の測定時間は、1検体約20分である。基礎実験によるrecovery率は、83.3%、interassayvariationは13.4%であった。HMG-HCG療法を施行した無排卵症患者に上記の方法で、尿中EをHMGの投与開始と同時に連日測定、 $90\sim 100\mu\text{g}/\ell$ に達した時HCGに切り換えた。 $90\sim 100\mu\text{g}/\ell$ に達しながら、なお2日間HMGを継続し、 $140\sim 150\mu\text{g}/\ell$ で切り換えた2症例では卵巢過剰反応が見られた。

〔考案〕 HMG-HCG療法においては、今までにも尿中E、血中Eをmonitoringとする方法がとられてきたが、測定結果が得られるまでに時間を要する問題点があった。又、CMによるcheckでは、CMがEstrogenに低反応の症例では、有用性に欠ける欠点があった。我々が試案した尿中総E測定法は、半定量ではあるが、測定時間が20分であり、当日の加療方針の決定に重要な指標となり得ると考えられる。又、 $5\sim 10\mu\text{g}/\ell$ という低濃度まで測定可能でmonitoringとして充分の感度である。尿中Eによるmonitoringは、多胎妊娠の予知には問題があるが、血中尿中Eレベルが、卵巢過剰刺激と平行することから、過剰刺激防止には有効である。よって、尿中Eの微量迅速簡易半定量法は、臨床上、有用な検査手段として期待される。

24 無排卵症例におけるHMG-HCG療法時の腔細胞像の検討

大阪医科大学産科婦人科学教室

小石 暢子、飯藤 容弘、奥田 喜代司、

石田 雅俊、植木 実、杉本 修。

我々は、不妊治療時における特殊なホルモン環境下の細胞学的検討を行っている。今回、無排卵症におけるHMG-HCG療法時の腔細胞像と血中ホルモン値さらに頸管粘液との三者を比較し、興味ある知見を得たので報告する。対象はクロミッド治療無効の無排卵症の患者6例で、HMG-HCG療法を施行、その後連続的に採血し血中ステロイドestradiol(E_2)、progesterone(P)をradioimmunoassayで測定した。また同時に腔側壁よりスメアを採取し、パパニコロー染色によりEosinophilic Index(E.I.)、Karyopyknotic Index(K.I.)、Intermediate Index(I.I.)を算出した。頸管粘液(C.M.)は、量および物理学的性状について検索した。結果としては、頸管粘液はHMG-HCG療法時にも従来の報告通り血中 E_2 に相関するが、この場合反応に1日の時間的ずれを示した。またE.I.、K.I.はHCG投与前において血中 E_2 と3日前後の時間的ずれをもっており、特にK.I.がよく相関することが示された。しかし、これらの細胞像の反応性は症例により差異を示すものもありこれは治療前のホルモン環境による腔細胞の反応性の低下や異常が考えられた。

考察：以上より、腔細胞像の変動は血中 E_2 とPの比率の影響を強く受けており、また血中 E_2 の変動より3~4日のずれをもっていることが示された。頸管粘液量は1日のずれが認められた。このことから、本療法下でのHCG投与開始時期は、頸管粘液量を判断の基準にするのがよく、腔細胞像は本療法の開始前やHCG投与後の効果をみるのに適していると考えられた。

25 超音波断層法による卵胞発育の観察

旭川医科大学 産婦人科教室
石川睦男、千石一雄、笠茂光範、万豊、
溝口久富、山下幸紀、清水哲也

目的：ヒトの卵胞の成長、発育を正確に把握することは不妊患者の研究、治療のみならず、生殖生理学上、極めて重要である。しかし、従来からの基礎体温 (BBT) や頸管粘液で pin point の排卵時期を診断することは不可能であり、また本当に排卵したか否かも不明である。今回、超音波断層法を用い、ヒト卵巣において卵胞の発育状態の観察と内分泌学的相関さらに、超音波による卵胞計測値と開腹時の実測値との比較検討を試みた。

方法：超音波卵胞計測と内分泌学的相関の対象は不妊症患者で、BBT 上排卵を有すると考えられる 12 例と排卵誘発を行つている 3 例の計 30 周期である。また、超音波卵胞計測と実測値との相関に関する対象は良性腫瘍手術患者ならびに婦人科保存手術患者 13 名である。超音波断層法は Aloka model SSD-120B 型、周波数 2.25 MHz の transducer を使用し、0.5 cm 毎の横断走査および正中線左右に 0.5 cm 毎の縦断走査により卵胞を確認した。さらに血中 Estradiol、LH レベルは RIA により測定を行つた。

成績：(1)超音波による卵胞発育の観察は可能であり、その検出率は 35% 前後であつた。(2)卵胞の最大径は 12.8 mm から 28 mm まで観察された。(3)卵胞の最大径と血中の LH、および estradiol との間には正の相関を示した。(4)排卵誘発群においては、正常の卵胞発育に比べて増大傾向を認める多排卵例を確認できたが、全ての卵胞の imaging は不可能であつた。(5)超音波卵胞計測の方が開腹時の実測値より大きく計測される傾向にあつた。

考案：従来から排卵の時点を診断するための、内分泌学的な血中、尿中の LH、estrogens の定量は結局間接的な方法にすぎなかつた。この超音波断層法による卵胞計測は、生殖生理学上、画期的進歩と考えられる。今後この方法による不妊症治療成績の向上に大きな成果が期待される。

26 超音波診断装置を用いた正常性周期の卵胞観察についての研究

慶応大学医学部産婦人科教室
島津秀人 高橋茂雄 中尾卓郎
諸橋 侃 飯塚理八

女性不妊患者の治療を行う上で、排卵日の推定は最も基本的な要素となるが、一般には頸管粘液など間接的な指標で推定する方法が用いられている。B. J. Hackelöer らが、Gonadotropin による排卵誘発例での、卵巣内卵胞観察についての知見を発表して以来、排卵誘発例および、自然排卵例につき諸家により報告がなされてきた。

演者らも第 25 回本学会において、排卵誘発例での排卵前卵胞計測についての所見を述べたが、今回は正常性周期での排卵前より排卵後にわたる卵胞の経日的観察を行つたので報告する。対象は、正常性周期の女性で、主に男性側因子による不妊で当科外来受診中の 20 例につき検討した。方法として、特に卵胞観察用に製作した電子スキャンを用い、膀胱充満法により卵巣内卵胞を、子宮、卵巣動脈を目標に検索し卵胞内腔長径を測定した。画像として排卵までは echo free area の増大が観察され、排卵後は減少あるいは消失が観察された。なお排卵前卵胞長径が最大となる日は、BBT の推移、頸管粘液量、膣細胞診、その他のデータより推定された排卵日とほぼ一致し、卵胞計測により排卵日と推定された日に AIH を施行し妊娠成立の症例も得た。自然排卵例の卵胞長径は、Gonadotropin による排卵誘発例の胞長と比較し有意の差は認められなかつた。今回新たな試みとして、従来の方法では立体的把握の経時的再現性に問題があつたので、我々はこの点に着目し、超音波周波数 3.5 MHz、走査線ピッチ 0.75 mm、および 0.44 mm、走査線数 113 本の装置で、その探触子を電子走査の断面と直角に同時走査して、エコー源を三次元的に検出できる装置の開発に成功した。その結果卵巣内部を三次元的に観察、表示することが可能となつた。

27 不妊症患者への超音波断走法の応用 Application of Real-Time Ultrasound to the Patient in Sterility

島根医科大学 産科婦人科学教室
秦 利之, 金田健一, 沢田康治,
山本和彦, 北尾 学

近年, Hackeloerらにより, 卵胞発育を超音波断走法により観察できることが報告されて以来, 不妊症患者に対する超音波断走法の有効性が認められるようになった。我々は当科不妊外来を訪れる患者に対して, 電子走査スキャン(Sonovista P MODEL MEU 1572)を用い, 排卵日の推定及び卵巣過剰刺激の予防に利用し, その有効性が認められたので報告する。

従来, 排卵日の推定には basal body temperature (以下BBTと略す)測定, cervical mucous test(以下CMTと略す), ホルモン測定によりなされてきた。ホルモン測定により正確な排卵日は推定できるが, radioimmunoassayによる場合は, retrospectiveな方法であり, そしてBBT, CM では正確な排卵日は推定できかねた。それに対して, 電子走査スキャンを用い, 卵胞の最大径を測定することにより, より正確な排卵日推定を, 簡便かつ短時間で無侵襲に行うことが可能となった。

今回, 電子走査スキャンで排卵を確認し得た8周期中7周期に於てBBTによる排卵日と一致した。前症例中の1例に於てHMG-HCG療法7クールめに, 電子走査スキャンによる卵胞観察では3周期めに妊娠した症例を経験した。また, 連続的に卵胞を観察することにより, HMG-HCG療法による卵巣過剰刺激を防ぐこともできる。今回, 血中テストステロン高値の2症例に於て, 超音波断走像所見で, 多嚢胞性卵巣と推定される所見を認めることが出来た。そのうちの1例は, 開腹時所見及び組織学的所見により, 多嚢胞性卵巣であった。今後, 超音波解像能の向上により, 不妊症患者における多嚢胞性卵巣の診断にも超音波断走法が役立つものと思われる。

28 HMG-HCG療法における超音波断層法による 卵胞発育モニター

大阪大学医学部産婦人科学教室
田坂慶一, 青野敏博, 堤 博久, 大塚史郎,
三宅 侃, 寺川直樹, 広田憲二, 高田 満,
倉智博久, 小池浩司, 千葉善英, 倉智敬一

〔目的〕

HMG-HCG治療において, 頸管粘液検査, 血中estradiol-17 β 測定に加え, 超音波による卵胞発育モニターを行ない, 妊娠率向上と多発排卵予知の可能性を検討する。

〔対象〕

正常月経婦人5例12周期, 従来のモニターで1年以上排卵がないか又は妊娠しなかったHMG-HCG治療中の婦人10例22周期。

〔方法〕

正常月経周期では, 排卵前4日より卵胞消失確認まで, HMG-HCG治療婦人では, 治療開始時よりHCG切り替へ後7日目まで, 原則として毎日超音波検査, 頸管粘液検査, 採血を行ない, estradiol-17 β , LH, FSH, progesterone測定を行なった。

〔結果〕

正常月経婦人ではLH peakの翌日から3日目までに全例超音波上排卵を認め, 排卵前卵胞長径は 24.0 ± 1.8 であった。排卵の各parametaはestradiol-17 β peak, LH peak, max CM score, 卵胞長径最大, 基礎体温上昇の順に推移することがわかった。HMG-HCG治療婦人では卵胞長径17mm以上をHCGへの切り替え時期としたが, 最大卵胞長径は 24.3 ± 1.8 mmと正常月経婦人のそれとはほぼ一致する結果となった。15mm以上の卵胞は 1.8 ± 0.8 個みられ, estradiol peak時のestradiol-17 β 値は $1,047 \pm 187$ pg/mlと有意に高値を示した。BBT上の排卵率は, HMG-HCG治療婦人で92.9%と高く, 今回のモニター中に10例中4例が妊娠し全例単胎であることが確認されている。

〔考案〕

HMG-HCG治療においてHCG切り替え時期の決定について, 従来の方方法に加えて超音波検査を行なうことが, 排卵率と妊娠率を上昇させるために有用であると思われる。また超音波検査を応用すれば, 多胎妊娠の予防に役立つ可能性が示唆された。

29 HMG-HCG 療法時の超音波断層法による 卵胞成熟の monitoring について

長崎大学産婦人科学教室
森崎正幸, 岡本純英, 王 志洪, 中野龍夫
今村定臣, 石丸忠之, 山辺 徹

HMG-HCG 療法は優れた排卵誘発法であり、重篤な排卵障害の治療に広く使用されているが、しばしば卵巣過剰刺激症候群 (O.H.S.S.) や多胎妊娠の発生がみられる。しかしながら、今日までこれらに対する的確な予防法は知られていない。そこで、卵胞成熟状態 (発育ないし成熟卵胞の数や大きさ) の monitoring の成績と O.H.S.S. や多胎妊娠との関係について検討した。

HMG-HCG 療法中における卵胞成熟状態を超音波断層装置 (東芝SAL-30A) を用いて観察し、HCG 切り替え時の、卵胞の大きさと排卵の有無の関係から、排卵可能な最小卵胞直径の設定を試みた。対象は当科不妊外来における卵巣性無月経を除く第1度または第2度無月経患者10例である。これらの例にHMGを1日75IU、10日間筋注し、11日にHCG投与に切り替えるいわゆるHMGの等量投与法を施行した。そして7日目または9日目より連日卵胞直径を測定し、同時に血中E₂を測定した。排卵の有無はBBTおよび血中progesterone値により確認した。また問診、内診および超音波断層法により、OHSSの有無を管理した。以上の治療計画と管理基準をすべて満たした例についてretrospectiveに検討した。

その結果、排卵群における最小卵胞直径 (同一個体では最大の卵胞直径) は15mmであり、この時の血中E₂値は500pg/mlであった。一方、最大卵胞直径とその際の血中E₂値はそれぞれ22mmおよび800pg/mlであった。卵巣がほぼ球状に腫大し、その径が5cm以上をO.H.S.S.と規定すると、卵胞直径17mm以上ではO.H.S.S.の発生頻度が高い傾向がうかがわれた。

30 超音波断層法による卵巣過剰刺激症候群の診断 について

徳島大学医学部産科婦人科学教室
高柳 真, 松家五朗, 高橋久寿, 乾 泰延, 三村経夫,
竹内 悟, 山野修司, 松下光彦, 森 崇英

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) は、無排卵症に対するhMG-hCG療法時の重要な副作用の一つである。

最近3年間、徳島大学産婦人科外来で、hMG-hCG療法を行ない、超音波検査によりOHSSと確認した症例は、第2度無月経、高プロラクチン血症1例、第1度無月経4例、計5例である。全例排卵に成功し、うち2例 (第2度無月経1例、第1度無月経1例、いずれも単体) は妊娠した。

OHSS症状発現時期は第2度無月経では排卵後38日目であったが、第1度無月経の4例は排卵後2日目より11日目までの間に発現し、超音波断層法 (USG) により確認した。USGによる特徴的所見はいずれも、① 両側に発生するcystic patternで、② その中に2~3本のseptum echoがみられ、③ 横断像ではcystの中心部に小さなsolid part (卵巣) があり、それを中心として放射状に4~5本のseptum echoが周辺部までのびている花弁状パターンを示している。

同時に子宮内膜も分泌期像として特徴あるpatternも観察された。

いずれの症例も内分泌検査として血中Ed測定などを連日行っているが結果の出るのをおそくて治療に間にあわず、実際は内診所見と頸管粘液量を指標にしているにすぎない。

以上よりhMG-hCG療法などの排卵誘発を行う場合は、治療開始と共に連続的に卵胞の成熟や排卵を直接超音波により観察することはOHSSの予防だけではなく、卵胞の消長や排卵の確認に有用である。

31 停留睪丸と妊孕性

千葉大学医学部泌尿器科学教室

皆川秀夫 川村健二 布施秀樹
伊藤晴夫 島崎 淳

昭和35年以後の停留睪丸症例につき、その妊孕性を調査した。調査時年齢は18才から37才で精液検査を施行したものは36例である。このうち成人未手術群は30例あり、両側例は6例でいずれも無精子症であった。片側例は24例あり、精子数正常のもの4例のうち2例は運動率低下がみられた。15例が乏精子症、5例が無精子症であった。その他、精液検査未施行だが3例に妊孕性を認めた。このうち2例は開腹にて睪丸を発見できず、1例も腹腔内睪丸で除睪術を施行した。

一方、思春期以前に手術を施行した者で、成人後精液検査を行ったものは6例あった。6才以前の手術例は2例で片側睪丸固定術施行例は乏精子症、両側固定術症例は無精子症を呈した。6才以後思春期までの手術例は片側固定術3例、両側固定術1例である。片側例は乏精子症2例で、うち1例はその後妊娠に成功している。また、無精子症は1例であった。両側例は無精子症であった。

以上成人未手術例も思春期以前に手術した例もその精液所見は不良で、妊孕性もきわめて低い。手術の効果について更に症例をかさねて検討の予定である。

32 性腺機能不全を合併した下垂体性小人症に対する gonadotropin 療法後の睪丸機能の検討

国立霞ヶ浦病院泌尿器科*

慶應義塾大学泌尿器科**、小児科***
石川博通*、相川 厚**、篠田正幸**、

中藪昌明**、田崎 寛**、草野正一***、清水 節***

[目的]

gonadotropin 分泌不全を伴い、第二性徴の全く認められない思春期年齢に達した男子下垂体性小人症に対し、gonadotropin 療法を行った。治療前後における睪丸病理組織学的所見を観察し、このような症例の睪丸機能の改善について検討した。

[対象および方法]

13才から20才にわたる男子下垂体性小人症5例に対し、睪丸生検を行うとともに、LH-RH負荷後のLH、FSHの反応性およびHCG負荷後のTestosteroneの反応性を観察した。さらに1-2年間のhGHおよびHCG併用療法後に再び睪丸生検を行い、治療前の睪丸病理組織学的所見との比較検討をした。HCGは最初の2-3ヶ月間は10000単位/週の割合で使用し、その後5000単位/週で1年間、さらに500-1000単位/週の割合で1年間投与を行った。

[結果およびまとめ]

gonadotropin 療法前の睪丸病理組織学的所見は、germinal cell aplasiaからhypoplasiaの状態であった。また、通常のHCG 5000単位/H 3日間負荷後無反応であった4例に対し、HCG 10000単位/週を2-3ヶ月間投与するとTestosterone基礎値の有意な上昇を認め、睪丸予備能の存在が示された。

治療後の病理組織学的所見では全例にLeydig細胞の増加を認めた。またspermatocytogenesisの進行が4例にみられ、そのうち2例にはspermが存在した。

以上、このような症例における男子不妊症につながる永続的性腺不全を予防できる可能性を示した。

33 可塑剤 DBP (dibutyl phthalate, および MBP (monobutyl phthalate) による睪丸障害

東京慈恵会医科大学泌尿器科
池本 庸, 小寺重行, 稲葉善雄, 町田豊平
田中 彰

研究目的：現在日用品や医療製品に多く使用されているプラスチック製品の加工過程で、製品の軟性を増強させるため、可塑剤が用いられている。この可塑剤のうち、DEHP (di-2-ethylhexyl phthalate) について生産量の多い DBP が睪丸に対して強い障害をあたえることはすでに報告されている。(S. Oishi, Toxy, Appl, Pharmacol. 53, 35, 1980.) そこで今回我々は DBP の生体内主代謝物と考えられる MBP を化学合成し、これらのフタルンエステル剤による睪丸障害を組織学的、内分泌学的に検討した。また他の臓器への障害の有無についても検討した。

方法：5週令ウィスター系雄ラットを用い DBP 投与 2.6 g/day/kg, MBP 投与 0.8 g/day/kg の2群 (各5匹) に分け連続7日間経口投与を行った。各群とも8日目に屠殺した。なお無処置コントロールとして同系ラットの6週令を屠殺した。DBP, MBP, 無処置群とも屠殺時、睪丸のほか下垂体、前立腺、精囊腺、副腎、肝、腎を摘出し、それぞれの組織を光顕と一部電顕的に観察した。また屠殺直前に採血し、血清テストステロンをRIA法にて測定した。

結果：睪丸重量は DBP, MBP 投与群ではいずれも無処置群に比し約半に減少していた。睪丸組織は光顕でも無処置群に比し DBP, MBP 投与群とも極度の造精障害がみられわずかの精祖細胞を残すのみとなっていた。電顕的観察では、精細管壁基底膜の著しい蛇行と、Sertoli 細胞中に巨大脂肪滴が認められ、また空胞形成も著明であった。間質細胞はやや萎縮し、Golgi 体、脂肪滴、lysosome は減少していた。睪丸のほか、前立腺、精囊腺は DBP および MBP 投与群とも 0.1 g 以下と無処置群に比し、極度の萎縮がみられた。下垂体、副腎、肝、腎は組織学的にはほとんど異常は認められなかった。血清テストステロンはコントロール群に比し低値であった。

考察：DBP, MBP, 両剤ともに強い睪丸の組織障害を起す。また、両剤の組織変化はほぼ同様であった。

可塑剤の生体 (造精機能) に及ぼす影響については十分な留意が必要と思われる。

34 自律神経系薬剤に対する家兎睪丸被膜の反応について (第2報：睪丸固定術および HCG 投与例の検討)

金沢大学 泌尿器科
中島慎一, 黒田恭一

われわれは、第24回総会において、家兎を用い一定期間停留睪丸を作成し、その睪丸被膜の Noradrenalin (NA), Acetylcholine (Ach) に対する収縮反応につき報告したが、今回はさらに睪丸固定術および HCG 投与後の変化を経時的に検討した。

生後2カ月から3カ月の家兎を用いて片側停留睪丸を作成し、以下3つのグループに分け、その睪丸被膜の NA, Ach に対する収縮を等尺性に記録し用量作用曲線を求め検討した。

Aグループ：停留睪丸作成後1, 2, 4週目に陰嚢内に下降せしめた。1, 2週目の例では停留睪丸側と対側被膜の NA, Ach に対する収縮反応にはほとんど差を認めなかつたが、4週目の例では対側に比し停留睪丸側被膜に収縮反応の低下が特に NA に対して認められた。

Bグループ：停留睪丸作成後4, 8週目より週1回の割合で HCG 500 単位皮下注射し、総量 2000 単位投与した。4, 8週目とも対側に比し停留睪丸側被膜に明らかに収縮反応の低下を認めたが両者の間には特に差は認められなかつた。なお対側被膜に対する HCG 投与後の反応性にも差はみられなかつた。

Cグループ：停留睪丸作成後4週目に陰嚢内に下降せしめ Bグループと同量の HCG を投与した。対側に比し停留睪丸側被膜の収縮反応は特に NA に対して低下しているが、HCG 非投与例 (Aグループ4週目例) に比し軽度であつた。

なおこれらの3群につき組織学的にも検討したので併せて報告する。

35 実験的停留睪丸の研究(第6報)

—精細胞, Sertoli 細胞の電顕的観察—

東京慈恵会医科大学泌尿器科

* 同第二解剖学教室

小寺重行, 池本庸, 稲葉善雄, 町田豊平, *吉村不二夫

目的: 実験的停留睪丸における精細管内細胞の微細構造変化を電顕により観察した。

実験方法: 10日令 Wister 今道系雄ラットを用い, 手術的に睪丸を作成した。作成後3日, 10日, 20日に屠殺し, 睪丸を摘出した。電顕材料の作成は通常の方法に従った。なおコントロールとして13日令, 20日令, 30日令ラットの睪丸を摘出し, 同様に観察した。

結果: 無処置群ラットにおける精細胞, Sertoli 細胞の電顕的所見は次の如くであった。すなわち精祖細胞(A)は基底膜に接し, 核は正円形もしくは楕円形で, 直径10~12 μ mと大きく, 核小体が2~3個存在していた。細胞質は広く, 明瞭で ribosome の roset 形成が認められ, ミトコンドリアは0.8 \times 1 μ mとやや大きくほぼ円形であった。精祖細胞(B)は基底膜より離れ, 核は6~7 μ mとやや小さくクロマチンが核膜近くに一塊となり核粒として認められた。第一次精母細胞は直径12 μ mと大きくクロマチンが彌漫性にひろがり一部糸状の染色体を有していた。第二次精母細胞は核が小さくなり, 精子細胞は尖体小胞が観察された。Sertoli 細胞は核が長楕円形, あるいは一部切れこみをもつ多形であり, 細胞質はせまく, ミトコンドリアは0.4 \times 1 μ mと細長く小さい。以上の所見より各精細管内細胞の鑑別は可能と考えられる。これにもとづき, 無処置群の造精段階をみると10日令は精祖細胞(A)と多数の Sertoli 細胞よりなり, 13日令で精母細胞が認められるようになった。30日令では精子細胞, 精子が形成されていた。停留睪丸群においては, すでに作成後3日でコントロール群に比し精祖細胞, 精母細胞数が減少していた。さらに作成20日後では, 精祖細胞(A)は認められたが, 精母, 精子細胞は認められず, Sertoli 細胞は空胞形成が著明で脂肪滴が巨大となっていた。

考察: 電顕観察により, 精細管内細胞の微細構造を検討した。即ち, 実験的停留睪丸では作成3日後にて, 精祖精母細胞数が減少しており, 造精障害は意外に早く生ずるものと考えられた。

36

老人睪丸における Sertoli 細胞の形態学的検討

札幌医科大学泌尿器科 北見赤十字病院泌尿器科*
三宅正文・熊本悦明 古屋聖児*

我々は, 第23回当学会において, ラット及びヒト睪丸における発育, 特に Sertoli 細胞の発育に関する報告を行っている。そこで今回は, 老人睪丸を形態学的に検討し, Sertoli 細胞の加合による変化を報告する。

対象と方法: 睪丸組織は前立腺癌症例において除睪術, そして陰嚢内疾患, 前立腺肥大症において生検を行うことにより得た。

睪丸組織は光顕, 電顕用に分割し, 以下の固定, 染色を行った。光顕資料は, 通常の Bouin 固定, H. E. 染色の他に脂肪染色を行った。脂肪染色としては Oil red 法を用いた。電顕資料は Karnovsky 法と Lanthan tracer 法により作製した。Karnovsky 法は Paraformaldehyde, glutaraldehyde, cacodylate 溶液による固定後, 更に osmium 固定 Alcohol 脱水後 Epon 包埋した。Lanthan tracer 法は Lanthanum, glutaraldehyde, cacodylate 溶液による固定後, 更に Lanthanum osmium, collidine 溶液で固定し, uranyl acetate で染色し, 脱水, 包埋をした。

結果, 考察: 老人睪丸における Sertoli 細胞の微細構造上の特徴として脂肪顆粒の増大, 増加と空胞化変性があげられる。脂肪顆粒は, その径が約1 μ mに及ぶ大きなものや, 集合像を認めることができた。空胞変性は Sertoli 細胞質内外に観察された。しかし, 核は楕円形で深い陥凹を有し特別な変化をみとめず, Sertoli junction も特記すべき変化をみとめなかった。滑面小胞体は, 部位により発達程度に差位があり一定の傾向はみられなかった。

老人睪丸における Sertoli 細胞内の脂肪顆粒, 空胞化は加合による変化と考えられるがその機能的意義は不明である。

37

硝子化精細管の電顕的検討
—形態的に異なる2種類の硝子化精細管—北見赤十字泌尿器科 札幌医科大学泌尿器科*
古屋聖児 熊本悦明* 三宅正文*

硝子化精細管というのは、精細管に相当する部分に細胞成分を認めず、エオジンでよく染る無形物質が存在するものである。男子不妊症、クラインフェルター症候群、下垂体機能不全症などにおける精子発生不全睪丸で認められている。精細管が種々の原因で障害を受けた時の最終像と考えられるが、その発生病理に関しては不明である。

我々は、形態的に異なる2種類の硝子化精細管を電顕的に観察し得た。そこで2種類の硝子化精細管の電顕的特徴と、その発生病理に関して若干の考案をおこなったので報告する。

対象と方法：乏精子症患者7例およびムンプス睪丸炎患者3例である。開放性生検によって得られた睪丸組織から光顕および電顕試料を製作した。光顕の場合は、ブアン液固定で、H-E染色を行った。電顕の場合は、2.5%グルタル液と2%オスミウム酸液（リン酸緩衝液、pH 7.3）で固定し、エポン包埋を行った。

結果と考案：乏精子症患者の睪丸組織では、中等度～高度精子発生不全型から硝子化型に至る種々の程度の精細管が認められた。精子発生不全型の精細管では精細管壁の肥厚が著明であった。この精細管壁の肥厚と硝子化型精細管の電顕的特徴は膠原線維の増加であった。一方、ムンプス睪丸炎でみられる硝子化型精細管の特徴は、膠原線維の増加と精細管基底膜の遺残およびリンパ球の密集像であった。このように、硝子化精細管には、①膠原線維が増加、密集しているが、細胞成分が殆どない型と、②膠原線維の増加は同様に認められるが、基底膜の遺残やリンパ球などが存在する型の2種類が認められた。前者は、精上皮の障害、消失と精細管壁の肥厚が同時に進行したためと考えられる。後者は、リンパ球の浸潤によって精上皮が急激に障害、消失して、そのスペースを膠原線維が埋めつくしたためと考えられる。

38

死滅精子症を呈した testicular exfoliation の
1 症例京都大学医学部泌尿器科学、第3解剖学*
野々村光生 桐山富夫 吉田 修
山科正平*、星野一正*

男子不妊症の患者には、精子数が正常であっても、運動率が0%に近い場合がときに見られる。この度経験した症例は、挙児希望で来院した34才の男子で、睪丸は融診上は異常所見なく、血中ホルモン値もFSHがやや低値である以外は特に異常は認めなかった。精液の検査で、精液量4 ml、1 ml中の精子数 $7 \times 10^2 / \text{ml}$ 、運動率0%、奇形率90%以上で尾部のないものが多く、無力精子症との外来診断であった。透過型電子顕微鏡によると、細胞質を多く持ったままの精子、ミトコンドリアの配列の異常な精子、尖体と核の間に大きな隙隙のみられる精子、尖体のない精子や、種々の成熟段階の精子細胞、精娘細胞、あるいは精母細胞や精祖細胞を思わせる細胞など、成熟の不完全な細胞ばかりで、正常と思われる精子は殆んどみられず、所謂、testicular exfoliation、または、round-headed spermatozoa の一亜型として報告されているものというべき所見であった。

このように、未成熟な細胞が精液中に多数出てくることは、諸家の報告によると、ヒトでは、睪丸の外傷、自己免疫疾患、アレルギー疾患、高熱を来す感染症、放射線照射などの後にみられ、動物では、睪丸の加熱やある種の化学物質（bis-dichloroacetyl diamineなど）の投与後にみられたとされている。

testicular exfoliationの場合、精子数も著しく減少しており、原因疾患が感染症の場合は、感染症の治療により3分の1の症例に精液の所見の改善を認めたとの報告があるが、本症例のように、特に既往症もなく、血中の免疫グロブリン値も正常で、乏精子症も認めず、精液中のほとんど全ての細胞が成熟不全である場合は稀で、Anton-Lamprechtらの報告によるround-headed spermatozoa type 2に相当すると考えた方がより妥当と思われる。この報告ではゴナドトロピンが著効を示しており、本症例でも同様の治療を試みる予定である。

39 睪丸での血管系の電子顕微鏡による観察

帝京大学泌尿器科, 放射線科
石田克美・和久正良・石岡邦明

哺乳類の睪丸での造精能力は、熱に対して非常に敏感に反応することはよく知られている。体腔内に停留した睪丸では、組織学的観察により、精子細胞や精子の脱落が著明に認められており、又その生重量も著しく減少している。さらに、睪丸の悪性腫瘍化も、停留睪丸を放置しておくことにより、しばしば発生することも知られている。精子形成過程ではATPが必要であり、それは比較的嫌気条件下で、即ち主として解糖系から生産される分に依存している可能性が高いことはすでに報告したが、このことは睪丸での酸素分圧が他の組織に比較して低い、という報告からも支持されることである。造精過程で必要とされる栄養等は、当然血液から供給されるであろうから、睪丸での血管系のネットワークを調べることは、造精過程を理解するうえで必要とされることである。今回我々はマウスおよびラットを用いて、その睪丸での血管系が加温によりどのような変化を示すのか等の疑問を解明するために実験を行なった。実験はメチルメタアクリレート樹脂での血管鋳型を、成熟した睪丸、それを人工的に腹腔内に停留させた場合、成熟過程での血管系の発達、老齢化した場合等のそれぞれについて作成し、走査型電子顕微鏡にて観察して行なった。その結果、睪丸での血管系は他の組織のそれと比較して著しく細く、又老齢化にもなって血管壁の肥厚等が著しくなっていることなどが観察されたので、人工的停留睪丸での血管系等の結果とあわせて報告する。

40 老人性機能の研究(第2報)

前立腺患者における血中性ホルモンの変化

福島労災病院・泌尿器科

石井延久・常盛峻士・片寄功一・鈴木伸夫
千葉隆一

高令化社会をむかえ、加齢と各臓器の関連について最近関心が高まりつつある。我々は老人と性機能について、第25回不妊学会総会にて老人のこう丸の組織変化を調べ報告した。この結論はこう丸の精細管基底膜の肥厚や間質の浮腫等特徴的な変化は全例にみられるが、造精機能はかなりよく保れている症例が多いことが判つた。またLeidig細胞やsertoli細胞も余り著明な減少もなく、女性の性細胞の推移と比較すると大変興味のある問題と考えられた。

そこで今回、我々は老人の性ホルモンの状態を知る目的で前立腺疾患にて入院した症例に対して血中テストステロン、LH、FSH、プロラクチンについて測定してみた。このうちプロラクチンについては男性の性機能や前立腺への作用等不明の点も多く、今回は前立腺肥大症や前立腺癌の手術前後のTRH負荷に対する血中プロラクチンの動態の変化も合わせて測定した。対照群としては尿路結石等にて入院している性機能に問題のないと考えられる症例と高プロラクチン血症との関連について最近話題となつている慢性腎不全症例を選び、同時にTRH負荷によるプロラクチンの血中動態の変化、血中テストステロン、LH、FSHについて測定し、これを高令者の内分泌変化と比較し、報告する。

41 思春期前に去勢した男児のgonadotropin分泌動態に関する検討

札幌医科大学 泌尿器科
丸田 浩・熊本悦明

思春期前に去勢された男児が、その後どのようなgonadotropin分泌動態を示すかという点は、小児の去勢がまれであることもあり、報告は少ない。またこの点は、思春期でのgonadotropin分泌上昇の機序を考える上でも、興味ある問題である。我々はAnorchism 1例・Male pseudohermaphroditismで睪丸固定が不可能のため去勢した2例について、比較的長期間gonadotropin分泌の経過を検討したので報告する。(対象)症例1:初診時6歳, Hypospadias scrotalis, 両側停留睪丸, vaginal restをみとめMale pseudohermaphroditismと診断, 試験開腹で精巣は腹腔内に認めしたが、固定が不可能のため去勢した。現在8歳,

症例2:初診時1歳, Hypospadias penoscrotalis 両側停留睪丸・vaginal restありMale pseudohermaphroditismと診断, 試験開腹で精巣は腹腔内にあるも固定不可能のため去勢した。内分泌検査は9歳より開始し, 現在11歳6ヶ月。

症例3:両側停留睪丸で3歳時来科, 固定術を施行するも, 両側精管のみで精巣組織はなかった。また腹腔内も検索したが精巣はなくAnorchismと診断した。

(結果・考案)症例1は術前のLH-RHテストは正常であったが, 去勢後およそ130日間にわたって測定したgonadotropinには, 明らかな上昇はみられなかった。症例2は, 9歳時のLH5.9mIU/ml, FSH6.7mIU/mlと去勢後8年を経過しているにもかかわらずさほど上昇していなかった。しかし11歳時LH12.4mIU/ml, FSH5.9mIU/mlとLHがやゝ上昇し, 11歳6ヶ月時にはLH41.1mIU/ml, FSH7.8mIU/mlと両者とも急激に上昇した。症例3は10歳時すでにLH40mIU/ml, FSH180mIU/mlと著明な上昇がみられた。これらの結果から, 思春期前では去勢によってgonadotropinが, 成人にみられるように直ちに急上昇するというのではなく, 思春期開始に相当する10~11歳頃から上昇を開始するものと思われる。このことは, 間脳の成熟は, 性腺が存在しなくとも, 思春期開始頃におこり, この機序には副腎性androgenも関与していることが想像される。

42 無精子症の染色体ならびにホルモン環境に関する研究

神戸大学医学部泌尿器科学教室

羽間 稔, 岡田 弘, 松本 修, 高田健一,
富岡 収, 守殿貞夫, 石神襄次
兵庫県立こども病院泌尿器科
谷風三郎

男子性腺機能には種々の因子が関与しており, 特に無精子症では内分泌学的にAndrogen, Gonadotropinのみならず, Prolactinや甲状腺機能なども関与している事が示唆されている。

今回, 我々は精路通過障害を伴わない無精子症を対象として内分泌学的に検索し, 更に染色体検査によりKlinefelter症候群(K群)やその他の染色体異常症例を分類し, 染色体検査で正常の症例については組織学的にGerminal cell aplasia(G群)とSpermatogenic arrest(S群)とに分類し正常群(N群)とのホルモン環境を比較し以下の如き結果を得た。

- ① Testosterone値はS群, G群ともにN群とほぼ同等で, K群のみ明らかに低値を示した。
- ② LH値, FSH値ともにS群, G群, K群の順に増加していた。
- ③ Prolactin, TSH, T₃, T₄, Triosorbは各群とも差はなく4群とも同等であった。しかしG群で1例明らかに高Prolactin血症の症例がみられた。
- ④ LH-RH testに対するLH, FSHの最高反応率はS群, G群, K群の順に低下していた。

TRH testにおけるProlactinの反応はK群のみ最高反応率の低下がみられた。

43 男性不妊症に対するツムラ八味地黄丸の臨床的効果と血中各種ホルモンレベルの変動について

昭和大学医学部 泌尿器科* 産婦人科**
吉田英機* 吉沢留美子* 藤井徳照*
内藤善文* 今村一男* 金沢元美* 矢内原 巧**

男性不妊症患者に対し、ツムラ八味地黄丸（以下TJ-7と略す）1日5.0gの内服療法を試み、12～24週間の投与による精液所見の変化について検討するとともに一部の症例についてTJ-7投与前後の末梢血中LH、FSH、PRL、T、およびE₂レベルの変動について検討したので報告する。各ホルモン値の測定はキットによるRIA法により行なった。

TJ-7投与による臨床的効果は、azoospermiaの5例では全例無効であったが、normoasthenozoospermiaの3例は全例著明な精子運動率の改善を認め、うち1例は妊娠に成功した。また精子濃度 $40 \times 10^6 / \text{ml}$ 未満のoligozoospermiaのうち精子濃度 $39-10 \times 10^6 / \text{ml}$ のmoderate oligozoospermia 22例中15例、また精子濃度 $10 \times 10^6 / \text{ml}$ 未満のsevere oligozoospermia 11例中5例で著明な精子濃度の改善を認め、特にmoderate oligozoospermiaの症例中5例で妊娠に成功した。さらに一部の症例についてTJ-7 12週間投与前後における各種ホルモンレベルの変動について検討したところ、LH、FSHおよびT値は低下傾向を認めたが有意の変化とはいえなかった。一方PRLおよびE₂はTJ-7投与により増加する傾向を認め、% increaseで比較したところ有意の増加を示した。これらの末梢血中ホルモンレベルの変動は、有効例と無効例との比較では症例数の関係もあると思われるが特定の差異は認められなかった。

以上の結果、軽度および中等度のoligozoospermiaやnormoasthenozoospermia に対しTJ-7の内服療法はかなりの高率で有効であり、男性不妊症に対する初期療法として試みる価値は充分にあると思われる。しかし本剤の造精機能に対する作用機序は全く不明であり、今回検討した血中ホルモンレベルの変動についても、当初の期待に反し、血中LHとTはむしろ低下し、PRLとE₂の有意な増加を認めたが、この結果からのみではTJ-7が血中ホルモンの変化を介して造精機能の改善に作用するか否かは不明であり、今後さらに検討解析をすすめたい。

44 男子不妊症に対するCB-154およびクロミフェン併用療法の効果と意義について

日本大学医学部産科婦人科学教室
○柳沢洋二、塚原 裕、尾崎晴彦、津端捷夫、高木繁夫

我々は減・乏・無精子症計20例において血中prolactin (PRL)を測定したところ、正常値の上限にあるものが多く、かかる症例は血中Testosterone (T)が低下傾向にあることを経験している。このことが如何なる意義を有しているかを知ることは男子不妊症原因探究の一助になりうると考え以下の如く検討した。即ち①正常妊孕夫5例にスルピライドを1日300mgあて6日間経口投与すると血中PRLが2～4倍に増量するが、ゴナドトロピンレベルに変化がなく血中T値が低下を認めた。②クロミフェンテストを行って無効な減・乏・無精子症の計10例にCB-154を1日5～7mgあて連日長期経口投与したところゴナドトロピンレベルに変化がなく血中PRLの低下とestradiol (E₂)量の低下傾向を認めたが、Tはこれと解離しプラトーないしは上昇傾向を示した。そこでクロミフェン1日100mgを5日間連日併用投与したところゴナドトロピンレベル上昇と血中Tが増加し、なかには精子運動率が28%から55%へと改善したものもある。以上①、②の結果から血中PRL値の上昇は睾丸に対して直接抑制的に作用し、その結果血中Tが低下し造精機能が低下する可能性があることが示唆される。したがってこの成績よりCB-154はPRLを介して睾丸に作用しTの生成増加を招く一方、間脳の下垂体・睾丸系のクロミフェンに対する感受性を高めることになるものと受けとれる。

45 精索静脈瘤の臨床的研究： 左右睪丸の精子形成能について

藤沢市民病院 泌尿器科
 広川 信、岩崎 皓、岩本晃明
 松下和彦(中検病理)、朝倉茂夫(朝倉泌尿器科医院)

精索静脈瘤は一側性でありながら両側の睪丸において精子形成能の障害が知られている。67例の睪丸生検(H.E染色)から左右睪丸の精子形成を解析した。また、妊孕能の大きな指標である精子濃度との関係についても検討した。精子形成能の判定にde Kretserの方法を用いた。

(結果)各精細管にみられる精細胞の成熟度分布をまとめると、Full spermatogenesisのみを示す睪丸は存在しない。Full spermatogenesisを示す精細管とSpermatidまでの成熟度を示す精細管とが混在する睪丸は、左睪丸で46%、右睪丸で48%である。次に多い像は、Full spermatogenesis, Spermatid, Spermatoocyteの3段階の成熟度を示す精細管の混在する睪丸で、左右とも30%である。平均スコアの分布をみると、約80%の症例がLate spermatidの段階の成熟度を示した。中心を占めるスコアを左睪丸でみると、Late spermatidが中心となる群が45例(67%)と一番多く、その分布率は41.4-78.6%にわたる。左右の睪丸について比較すると、精細胞の成熟度分布では余り差をみない。精子の存在する精細管でみると左右差のない睪丸が約41%みられるが、健側にくらべ静脈瘤のある睪丸で精子形成の低下が観察された。

精子のみられる精細管の比率と精子濃度との関係について検討すると、精子濃度100万以下の群でその比率が28%、100万-1000万の群で45%、1000万以上の群で71.7-72.2%を示した。

(まとめ) ①精索静脈瘤の睪丸像は不完全なMaturation arrestである。②左右の睪丸を比較すると著しい差をみとめない。一部の例で静脈瘤側の睪丸に精子形成の低下傾向をみとめる。③精子濃度が1000万以下になると、精子形成能の障害が高度になることが判明した。

46 精索静脈瘤患者における内精静脈圧について

大阪医科大学 泌尿器科
 荻田 卓・松瀬 幸太郎・岡野 進・
 高崎 登

精索静脈瘤が男性不妊症の原因となることはよく知られた事実である。精索静脈瘤による睪丸の造精機能障害の機序や、精索静脈瘤発生の機序については諸説があって解明されていない点が多い。しかし、精索静脈瘤は腎静脈から内精静脈に血液が逆流するために発生するという説が一般に認められており、手術も逆流を防止する目的で内精静脈の高位結紮術が行なわれている。腎静脈血が内精静脈に逆流する症例においては、腎静脈圧が内精静脈圧よりも高くなっていることが想像されるが、その詳細は不明である。そこで我々は精索静脈瘤発生の機序を知る目的で、内精静脈系の異なる部位における静脈圧を測定し検討した。

対象は当科に手術目的で入院した精索静脈瘤患者である。内精静脈高位結紮術に先立ち内ソケイ輪の位置で内精静脈にカットダウンチューブを刺入して、刺入部位より末梢側と中枢側、および腎静脈部の静脈圧を測定した。0点は恥骨結合部上縁とし、水柱圧で表示した。静脈圧測定は仰臥水平位と頭側挙上の仰臥斜位約20度とで行い、併せて内精静脈造影も施行した。仰臥水平位および頭側挙上仰臥斜位のいずれにおいても末梢側の静脈圧は腎静脈圧よりも高くなっていたが、その圧差は、仰臥水平位よりも仰臥斜位の方が小さくなっており、体位によって腎静脈より内精静脈への逆流がみられる可能性が示唆された。これらの結果と精索静脈瘤のない対照群の各静脈圧、精索静脈瘤の程度や組織所見、および精液所見等とを比較検討して報告する予定である。

47 精索静脈瘤における陰囊皮膚温度 と精巣静脈の酸素分圧について

東邦大医学部泌尿器科

高波真佐治 松橋 求 村上憲彦

三浦一陽 沢村良勝 中山孝一 白井将文 安藤 弘

男性不妊の原因の一つとして、精索静脈瘤が挙げられているが、その病態には諸説があり、①精巣静脈の静脈圧の上昇による血液のうっ滞のため、睾丸の温度が上昇し造精機能が障害されるといふ説や、②血液のうっ滞により睾丸組織の酸素分圧が低下して、造精機能障害を引起こすとする説などである。

そこで当教室では、精索静脈瘤患者に、臥位および立位での陰囊皮膚温度の変化を測定しているが、約半数の患者に温度上昇が認められ、それらの患者のうち手術的に精索静脈高位結紮を施行したものは、すべて温度上昇が認められなくなった。

また最近、術中に精巣静脈の中枢側と末梢側の静脈圧の測定を行ない、精巣静脈末梢と前腕皮静脈の酸素分圧を測定しているが、約30%の患者で中枢側の静脈圧が高く、酸素分圧では前腕皮静脈に対し、精巣静脈は正常者では70～80%の酸素分圧であったのに対し、精索静脈瘤の患者では、20～40%しかなく著明な酸素分圧の低下がみられた。

このように睾丸温度の上昇や酸素分圧の低下が、精索静脈瘤における造精機能障害の一因であると考えられるが、まだ症例数が少ないので今後さらに症例数を増やし、詳細に検討する予定である。

48 副睾丸 5 α -reductase に対する gestagen, estrogen の作用

横浜市立大学医学部泌尿器科

木下裕三, 穂坂正彦, 西村隆一,

高井修道

(目的) 副睾丸は精子の通路であると同時に、その主要な機能は、精子を成熟させ、蓄積することにあると云われている。しかし、ヒト副睾丸機能についてはいまだ不明な点が多く残されている。われわれは、ヒト副睾丸に5 α -reductase, 3 α (β)-hydroxysteroid dehydrogenase(HSD)が存在することを見出し、さらに、dihydrotestosterone(DHT)が優位に、副睾丸に蓄積される機序をkinetic studyにより解明している。このたびは、副睾丸の5 α -reductaseに対する、gestagen, estrogenの作用を検討し、副睾丸機能のexogenous regulationの可能性を追及する。

(方法) 前立腺癌患者で、治療の目的で除睾丸された副睾丸組織を用い、chlomadinone(CMA), ethinylestradiol(EE₂)の内服、および、組織への直接添加により、subcellular fractionにおける、5 α -reductase, の酵素活性を決定した。

(結果) CMA, EE₂の投与例においては、5 α -reductaseは、著しい活性低下を示した。

一方、組織への直接添加の結果、CMA, EE₂ともに高濃度により、はじめて5 α -reductase活性阻害が認められた。すなわち、CMA, EE₂は内服により、精巣testosteroneの生成分泌は抑制されるが、副睾丸の5 α -reductaseは、前駆物質であるtestosterone濃度低下により、その活性が失われるものと云え、副睾丸のandrogen代謝能は、精巣Leydig機能に依存するものと推定された。

49 先天性両側精管欠損症の3例

埼玉医科大学, 東京医科歯科大学,
春日部市立病院**
中目康彦, 内島豊, 平賀聖悟, 岡田耕市, 駒瀬元治,
佐竹一郎, 吉田謙一郎, 大島博幸, 根岸壮治**

先天性両側精管欠損症は比較的稀な疾患と考えられている。最近, 我々は本症の3例を経験したのでここに報告する。(症例1) 26才, 主訴: 不妊 家族歴・既往歴に特記事項なし, 現病歴: 結婚後1年4ヶ月であるが子供が出来ず, 妻は婦人科的に異常なし, 現症: 二次性徴に異常を認めず。両側精管は触知せず。精液は0.8mlで無精子症。FSH6mIU/ml, LH4mIU/ml, テストステロン852ng/dl。手術所見: 両側睾丸は正常。右副睾丸は尾部まで形成されているが精管は認められず。左副睾丸は頭部のみで副睾丸体, 尾部, 精管は認められなかった。睾丸組織像は両側とも正常の造精機能を示した。(症例2) 32才大工, 主訴: 不妊 家族歴・既往歴に特記事項なし, 現病歴: 結婚4年目であるが子供が出来ず, 近医にて無精子症と診断され精査希望にて受診。現症: 二次性徴に異常を認めず。両側精管は触知せず。精液は0.4mlで無精子症であり果糖も検出されなかった。FSH11.1mIU/ml, LH20.0mIU/ml, テストステロン837ng/dl。IVPにて異常なし, 手術所見: 両側睾丸, 副睾丸は正常であるが, 精管は両側とも認めなかった。睾丸組織像は両側ともほぼ正常の造精機能を示した。(症例3) 32才会社員, 主訴: 不妊 家族歴・既往歴に異常なし, 現病歴: 結婚後3年目であるが子供が出来ず, 妻は婦人科的に異常なし, 現症: 二次性徴に異常を認めず。両側精管は触知せず。精液は0.8mlで無精子症であり果糖も検出されなかった。FSH8.4mIU/ml, LH9.6mIU/ml, テストステロン574ng/dl, E₁48pg/ml, E₂29pg/ml, E₃10pg/ml以下。IVP正常 手術所見: 両側睾丸は正常。両側副睾丸は頭部のみで体尾部および精管は認めなかった。Rubin(1975)らの方法に準じて固有鞘膜にて副睾丸頭部に精液瘤作成をこころみた。睾丸組織像は両側とも正常の造精機能を示した。

本症は自験例を含めて現在まで116例報告されており, 発生頻度, 合併奇形, 睾丸の造精機能, 治療法について若干の検討を加えた。

50

精管欠損症の臨床

千葉大学医学部泌尿器科学教室
川村健二 皆川秀夫 布施秀樹
伊藤晴夫 島崎 淳

昭和34年より昭和55年までの12年間に男子不妊症を主訴として来院した患者のうち, 理学所見, 精囊造影, 試験手術により22例の精管欠損がみられた。罹患側は, 両側欠損14例, 偏側欠損8例(うち右側6例, 左側2例)であった。全例に精液検査を施行したが偏側例をふくめ全例無精子症であった。このうち10例に精囊造影を, 14例に両側睾丸生検を行なった。尿路・性器の合併奇形は, 副睾丸完全欠損2例, 副睾丸部分欠損1例であった。またKlinefelter 症候群と判明した例が1例あった。

精管欠損症の発生, 分類, 不妊症例中にしめる頻度, 偏側欠損における不妊原因, さらにKlinefelter 症候群と本症の合併例についての考察を加えた。

51

精管-精管吻合術における新しい試み

山口大泌尿器科

酒徳治三郎、龍原博史、山本憲男

安井平造、清水芳幸

精管-精管吻合術は閉塞性無精子症の治療法としてその価値が高い。最近、吻合術に際し顕微鏡の手術法が導入され、その成功率は向上しつつある。我々も本学会において、粘膜粘膜吻合を確実に行なえば開通率が高くなることを、すでに報告した。

本手術法の適応としては、精管切断術後の再吻合を希望する症例が多いが、幼少時に受けたソケイ部術後損傷や先天性精管部分欠損症に対しても積適的に行う必要がある。このような場合には、両側吻合端間の距離が10 cm以上も離れている事があり、通常の方法では吻合が困難である。そこで我々は、副睪丸の尾部ならびに体部を充分剥離して遊離し、この部を延長させることで、両吻合端を近接させ、かつ張力をかけずに吻合することを試みた。

症例は、34歳の無精子症。幼少時に右除睪術および左ソケイ部手術の既往がある。精路造影にて左側は造影剤注入不能。左睪丸は2 ml、生検像では hypospermatogenesis。左ソケイ部切開にて10 cmにわたる精管の欠損を認めた。しかし、上記のように副睪丸剥離により、容易に吻合することができた。術後、精液中に精子をみとめ、良好な結果を得たので報告する。

52

；ラットとヒト精囊における形態学的、酵素組織化学的検討

；浜松医科大学・泌尿器科

；大田原佳久・鈴木和雄・田島 惇

藤田公生・阿曾佳郎

精囊の機能と形態についてはヒトを含み各種の動物で検索がなされているが、細部についてはなお不明な点が多い器官であり、動物による種差についても言われている。今回我々はラットとヒト精囊について形態学的、酵素組織化学的に検討し、若干の知見を得たので報告する

材料と方法：ラットは Wister 系、5週令以上の成熟雄の精囊を用いた。ヒト精囊は27才から70才までの膀胱全摘出術の際、または剖検時のものを用いた。形態学的検索では、通常の試料作成法にて標本を作製し光顕、電顕的に観察を行なった。酵素組織化学的検索では alkaline phosphatase (ALPase), acid phosphatase (ACPase) は鉛法により光顕的、電顕的に活性局在を観察した。また糖代謝に関係する酵素として、phosphoglucomutase (PGMase), hexokinase (HKase) phosphorylase (PRLase) を光顕的に凍結切片標本として活性局在を観察した。

結果：形態学的にはラット精囊上皮細胞は高円柱状で整然と配列し、多くの分泌顆粒をもち、細胞質は粗面小胞体 (RER) に富み、free ribosome も多い。一方ヒトでは上皮細胞は不整で分泌顆粒もやや少ないようであった。また核も多様な形を示し pseudoinclusion body をもつものも認められた。RER も ribosome もラットほど多くないが、lysosome 脂肪滴が多く認められた。

酵素組織化学的には特に ALPase の活性局在に差がみられ、ラット上皮細胞基底部に著明な活性反応がみられたのに対し、ヒトではほとんど認められなかった。ACPase は lysosome に局在がみられ、lysosome の多いヒトではよく観察された。その他の酵素反応では、PGMase, HKase がヒットラット共に粘膜上皮細胞にその活性反応がみられたが、ヒトでやや強い反応が認められた。PRLase の活性は筋層にその局在がみられ、上皮細胞にも若干の反応陽性所見が認められた。

考案、結語：ラットとヒト精囊の形態学的所見の差は、ラットで RER や ribosome の量が多いこと。これはラットの旺盛な分泌物産生を示すものと思われる。また ALPase の活性局在をはじめ、他の酵素の活性反応が少し異なっていたことはラットとヒト精囊の分泌機能になんらかの差があることを示唆するものと思われる。しかしながらこれら酵素については生化的な検討をまじえさらに研究を進めたい。

53 免疫電気泳動による精漿蛋白の分析 — 精漿特異蛋白分画について —

山口大学 泌尿器科
藤井光正、清水芳幸、滝原博史、越戸克和
酒徳治三郎

前回我々はDISC-電気泳動を用いて、正常成人男子の精漿と精囊腺嚢腫および精囊腺欠損症例の精漿蛋白の泳動パターンを比較することにより、精囊腺由来の蛋白分画の存在する可能性を報告した。今回我々は精漿蛋白に関して抗ヒトウサギ血清を用いて免疫電気泳動を行なった所、精漿特異蛋白の存在を示唆する結果を得たので報告する。

<対象および方法>

対象はヒト血清、正常成人男子精漿および精囊腺欠損症例の精漿で、1%アガロース(pH8.6)にて抗ヒトウサギ血清を用いて免疫電気泳動を行ない比較検討した。また薄層gel1クロマトグラフィー(G-200)にて各々の蛋白分画の分子量を比較した。

<結果および考察>

アガロース電気泳動による精漿蛋白分画に関して、精囊腺欠損症例においては血清蛋白のIgG領域における蛋白分画の完全欠損をみとめた。そこでこの領域の精漿蛋白分画についてIgA、IgG、IgM、 α_2 Macroglobulinに対する種々の抗血清を用いて免疫電気泳動を行なった所、精漿蛋白はいずれの抗血清とも明らかな沈降線のみとめなかつた。また同じ精漿を2%メルカプトエタノールにて37℃で2時間Incubationしたものをを用いて同様に免疫電気泳動を行なったが結果は同じであった。従って、血清IgG領域の精漿蛋白分画は血清中の免疫グロブリンとは異なる蛋白である可能性が強いと思われる。

同じ精漿を用いて薄層ゲルクロマトグラフィーを行ない精漿蛋白の各分画の分子量を血清と比較した所、血清におけるA、G、M分画と同様の分画のみとめたもののそれ以外にも分子量の小さい分画をいくつかみとめ、免疫電気泳動の結果と同様に、血清蛋白とは異なつた精漿特異蛋白の存在を示唆するものであると思われる。

54 男子不妊症における精漿中遊離アミノ酸について—薬物治療による変化

富山医科薬科大学 泌尿器科
柳 重行 中田瑛浩 片山 喬

男子不妊症患者の未治療症例の精漿中遊離アミノ酸について、第69回日本泌尿器科学会総会で報告したが、このたび薬物治療による遊離アミノ酸の変化について検討したので報告する。

対象は、男子不妊症16例で、7例はカリクレイン300KE/日・3カ月間投与し、9例はクロミフェン50mg/日・3カ月間投与した。各症例とも治療前後に5日以上禁欲の後、用手法にて精液を採取し、精液一般検査後に精漿分離(3000rpm, 10分間)した。除蛋白はズルフォサリチル酸を加えて行ない、835型日立全自動アミノ酸分析計で分析した。

薬物治療による効果を斉藤の判定基準で判定すると、カリクレイン投与群では、良好4例、不変3例となり、クロミフェン投与群では、良好3例、不変3例、悪化3例であった。これらを考慮して治療前後の遊離アミノ酸について検討すると、カリクレイン投与群では、アミノ酸の種類に差はなく、アミノ酸総量では、効果良好例では、約80%に減少、不変例では逆に平均80%増加がみられた。クロミフェン投与群では、やはり、アミノ酸の種類に差はなく、アミノ酸総量で、効果良好例ではほとんど差はみられないが、悪化例では平均70%に減少していた。さらに症例を増やし、個々のアミノ酸濃度の変化についても検討し、血漿ホルモン値との関連についても検討するつもりである。

55 ブタ精子，精漿中におけるリブロー スーペプチド

東邦大学産婦人科学教室^{*} 東邦大学生化学教室^{**}
伊藤元博^{*}，中岡義明^{*}
矢野久夫^{**}

受精鶏卵，ヒト精液，ヒト卵胞液，魚卵などの生殖細胞より新らしく見出されたD型リブロースを含むペプチド性の物質（ソブロースーパーペプチドと命名）について我々は以前より種々検討してきた。

今回，リブロースーパーペプチドが精子機能にどのように関与しているかを推測するひとつの手段として本物質が精子，精漿のいずれに存在するかをブタ精液を用いて検討した。

材料：L 9号豚の精液 220 mlを用いた。精子数 3.6 億/ml，運動率70%であった。

方法：採取した精液を3000 r.p.m 10分間遠心し精子と精漿を分離し，両者につき下記のごとく処理した。

10%トリクロール酢酸を等量加え良く攪拌，除蛋白後，3000 r.p.m で3分間遠心分離，生じた上清に1%フェノールフタレインを1滴加え，10%KOHを1滴づつその変色点迄添加した。この混合液に25%酢酸バリウム 0.5 ml と4溶の98%冷エタノールを加え，一昼夜以上冷蔵庫に貯蔵した。生じた沈澱物は十分攪拌し，等量の冷水で水抽出，濾液はアンバーライトCG120 と混合し，ガラスフィルターを通じて，AG-X 4 A 中に濾過流注させた。得られた濾液をDowex 1 (OH型)のカラムに吸着させ，濃度勾配法を用いてクロマトグラフィーを行った。ペントース陽性部分の分画を集め15倍量の冷アセトンを加えて一昼夜冷暗所に放置，生じた白色絮状の沈澱物を遠心分離し，その沈澱物を少量の冷水に溶かした。本試料を用いてRosevear らの方法により遊離糖とし，糖反応，ペーパークロマトグラフィー，呈色色調等でD型リブロースを固定した。また塩酸水解よりアミノ酸を検出した。

結果：リブロースーパーペプチドは精子，精漿のいずれにも存在した。

考察：本物質が精漿中にも存在するという事は，精子運動機能にも関与している可能性が示唆される。

56 男子不妊症と精漿中亜鉛

京都大学医学部泌尿器科
真田俊吾，桐山畜夫，吉田 修

近年，男子不妊症と精漿中亜鉛濃度の関係が注目されるようになり，亜鉛が男子不妊症の有力な一治療法とみなされつつある。

我々は，最近一年間の京大病院泌尿器科不妊外来受診患者に対して，一般的な精液検査を行うと同時に，精漿中の亜鉛濃度を測定し，精子数，運動率等との関係について検討した。

さらに精漿中亜鉛濃度の意義と，男子不妊症の治療手段としての亜鉛について，若冠の考察を加えた。

57 男子不妊症患者の精漿内りん脂質の検討

東北大学泌尿器科学教室
光川史郎, 木村正一, 松田尚太郎,
石川博夫, 高橋 薫, 折笠精一

我々は精子のエネルギー源として、フルクトース、アミノ酸等以外に、lipidも利用されているのではないかと想定し、当科不妊患者の精漿中の中性脂肪、りん脂質、総コレステロール、遊離脂肪酸の4種を測定した所、中性脂肪、総コレステロール、遊離脂肪酸は血清中の値より低値か、ほぼ同じ値を示した。それに比して、りん脂質のみが、血清中の値の約9倍の値を示した。そこで精漿中のりん脂質の値を精子濃度、精子運動率、精子運動能について、検討を加えた所、まず精子濃度についてみると、 $60 \times 10^6/ml$ 以上の群では 1984.94 ± 461.24 (S.D) mg/dl , $40 \sim 59 \times 10^6/ml$ の群では 1769.00 ± 357.29 (S.D) mg/dl , $20 \sim 39 \times 10^6/ml$ の群では 1989.33 ± 450.0 (S.D) mg/dl , $20 \times 10^6/ml$ 未満の群では 1929.38 ± 392.97 (S.D) mg/dl と各群で差が認められなかった。ついで精子運動率をみると、60%以上の群では 1615.60 ± 733.20 (S.D) mg/dl , 50~59%の群では 1880.00 ± 760.81 (S.D) mg/dl , 31~49%の群では 1943.61 ± 634.17 (S.D) mg/dl , 30%以下の群では 1746.11 ± 610.94 (S.D) mg/dl と60%以上の高運動率を示す群で低い値を示す傾向がみられた。次に精子運動能をみると、 $70^{ME}/min$ の群では 1863.89 ± 369.06 (S.D) mg/dl , $50 \sim 69^{ME}/min$ の群では 1735.00 ± 326.64 (S.D) mg/dl , $31 \sim 40^{ME}/min$ の群では 2038.00 ± 494.65 (S.D) mg/dl , $30^{ME}/min$ 以下の群では 1974.32 ± 402.16 (S.D) mg/dl と高運動能を示す群で、低い値を示す傾向がみられた。

以上の結果より、我々はりん脂質が精子のエネルギー源となっている可能性が示唆されたので、それをより詳細に検討する為にin vitroでの精液中のりん脂質の時間的推移を精漿中の時間的推移と比較する事によって検討を加えたので報告する予定である。

58 人精漿中の精子不動化関連抗原 (No.7抗原)の局在性について:モノクロナール抗体による検索

兵庫医科大学 産婦人科学教室
瀬尾久子, 藤原敬子, 高田喜嗣, 香山浩二,
磯島晋三

ヒト精漿抗原に対する精子不動化抗体産生ハイブリドーマの確立とこのハイブリドーマが産生するモノクロナール抗体を利用した対応抗原 (No.7抗原:精漿人乳共通抗原の一種)の精製については、昨年本学会に於いて報告したが、今回このモノクロナール抗体を用いた間接蛍光抗体法とradioimmunoassay (RIA)法により、No.7抗原の分泌量及び男性副性器内、精子に於ける局在性について検討したので報告する。

モノクロナール抗体と ^{125}I 標識精漿No.7抗原とのRIA系を用いて、無精子症患者、乏精子症患者、正常精液所見患者の3群につき、各精液中のNo.7抗原の濃度を比較したところ、無精子症患者精液中に最も高濃度で正常精液中が最も低濃度であった。人乳中の濃度については、初乳と成乳で比較した所、成乳中には初乳の約2倍量が含まれていた。また、唾液中にも、若干量含有され、他の外分泌腺からの分泌も示唆されたが、血中及び尿中には、全く検出されなかった。尚、男性副性器内の分布については、蛍光抗体法と併用し検討した所、精囊腺に最も多く、副睾丸、前立腺にもわずかに検出されたが、睾丸には全く検出されなかった。また、精子表面の局在性については、postnuclear cap及びmidpiece regionに最も強く分布していた。

以上の実験結果より、No.7抗原は、主に精囊腺より分泌され、副睾丸より下降した精子のpostnuclear cap及びmidpiece regionに付着し、所謂sperm coating antigenとして存在しているものと考えられる。精子付着抗原が、対応抗体と補体によって不動化される事実は、これらの結果から明確になった。また正常精液中のNo.7抗原の濃度が無精子症患者精液中の濃度よりも低いのは、No.7抗原が強く精子に吸着されている可能性も否定出来ない。また、No.7抗原は、乳腺、唾液腺を初めとして他の外分泌腺からも分泌されている可能性も大きい。

59 男子不妊症における精漿内のRIA法による前立腺性酸性フォスファターゼの研究

東北大学泌尿器科
木村正一, 光川史郎, 松田尚太郎
高橋 薫, 折笠精一

男子の妊孕力には、睾丸における精子発生のみならず副性器の機能も重要な要因となっている。我々は第25回日本不妊学会総会において男子不妊症患者の精漿内の酵素測定法による前立腺性酸性フォスファターゼ(PAP)および果糖、亜鉛濃度を測定し、薬剤治療を行う場合これら精漿内成分の状況を把握すればより効果的な治療ができることを報告した。

近年、RIA法によるPAP測定法が開発され、その結果、前立腺のアイソエンザイムに対してもすぐれた特異性をもつ高感度の測定が可能となった。これは転移前の前立腺癌の検出でも酵素測定と比べ、より信頼性のある測定法と言われており、血清中のPAPの測定にはRIA法が有効であると考えられている。

また男子におけるプロラクチンの意義についても作用機序を含め不明の点が多いが、RIA法により精漿でも容易に測定できるようになった。

そこで今回正常男子及び男子不妊症患者の精漿内のRIA法によるPAPを測定し、酵素測定法と比較し本法の有用性を検討してみた。さらに同一症例におけるプロラクチン、果糖、亜鉛濃度を測定した。精液を採取した後、精子濃度、運動率等の一般的な精液検査を施行した後直ちに4°C、1500Gで30分間遠心分離した後上清をとりこれを精漿とした。精漿は各成分を測定するまで-20°Cで保存した。

精漿内PAP濃度は血清中の約10⁶倍であり、プロラクチン濃度は精子濃度と相関傾向が認められている。精液検査所見と精漿内PAP(RIA法、酵素測定法)、プロラクチン、果糖、亜鉛の各成分濃度を総合的に分析して報告する。

60 精液所見分析と精漿中のAndrogen Binding Protein(ABP)

山形大学医学部産科婦人科学教室
小田 隆晴, 長谷川剛志, 広井 正彦

Androgen binding protein (ABP)は精漿中のSertoli cellで産生され、アンドロゲンを輸精管や精漿上体へ運搬あるいは保存し、精子形成や精子成熟あるいは精子運動能の獲得に関与していると考えられている。

Dihydrotestosterone (DHT)やTestosteroneと強い親和性を示すABP様物質(SPABP)が人精漿中に存在し、そのABPのbinding capacity (SPABP-BC)の定量的測定法と生化学的性質については既に報告したが、今回はSPABPの生物学的意義を究明するため、種々の精液所見を示す精漿中のSPABPを3H-DHTを用いた飽和 charcoal adsorption法で測定し、精液量、精子濃度、精子運動能との相関について検討したので報告する。

〔結果〕

1) SPABP-BCと精子濃度との相関関係は有意差は認められなかったが、乏精子症(精子数 $20 \times 10^6 / \text{ml}$ 未満)では高値で多精子症群(精子数 $250 \times 10^6 / \text{ml}$ 以上)では低値を示した。

2) 精子運動能とSPABP-BCとの検討では、運動不良群の精漿内の方が良好群よりもSPABP-BCは高値を示したが、有意差のあるものではなかった。

3) 精液量と1回射精量あたりのSPABP-BCとの間には有意の相関関係が認められた($P < 0.025$)。

4) 無精子症群および精管結紮後の人工的無精子症群の精漿内にもSPABP-BCはそれぞれ $28.9.6 \pm 10.8.6 \text{ pM}$ ($N=7$) $29.3.2 \pm 8.4.2 \text{ pM}$ ($N=6$)と存在し、正常精液群 $25.8.6 \pm 2.9.1 \text{ pM}$ ($N=63$)とほぼ同じであった。

〔考案〕

精漿内には、アンドロゲンに高親和性を示し低結合容量のABPが存在するが、この結合容量は精液中の精子濃度、精子運動能とは関係なく、また無精子症精漿にも正常精液と同程度のSPABP-BCが検出されることから、精子細胞から産生されるものではなく、前立腺あるいは精囊腺などの外分泌腺に由来するものと考えられる。

61 血中 Oxytocin, LH-RF の動態の研究 — 男子における半減期の基礎的検討 —

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
中沢和美, 牧野恒久, 中山陽比古, 永井 孝,
鈴木英明, 椎名正樹, 大野虎之進, 飯塚理八

分子量 1008 のオクタペプチドホルモンである Oxytocin (OT) は、下垂体後葉より末梢血中へ放出され、子宮筋の収縮や、射乳をひきおこすと考えられている。

1955 年に Boissonas らにより合成された (OT) は、分娩誘発、促進に不可欠のものとなっているが、その血中動態については不明な点が多かった。最近 OT の radioimmunoassay (RIA) が進歩し、その分娩発来機序との関連から、妊娠時、分娩時、の妊婦血中 OT が測定されわれわれも報告を行ってきたが、血中濃度が微量であること、血中の分解酵素により分解をうけやすい等のために各研究者間の OT 測定値に大きな差を生じている。

今回われわれは、OT に対する鋭敏で、かつ特異性の高い RIA を用いて、健康成人男子を対象として、外因性に投与された合成 OT の血中における消退を検討した。

合成 OT 20 μg を one shot にて静注投与した際の血中 OT のレベルは、投与後 25 分において最高値 5.4 ng/ml を示し、投与後 30 分で 0.6 ng/ml の低値となった。この際の外用性の OT の血中よりの消退は、投与後 2.5 - 15 分で最も迅速で、投与後 15 - 30 分で最も緩徐であった。又合成 OT 10 μg を one shot 静注投与した場合は、2.5 分後に最高値 3.1 ng/ml を示し、投与後 30 分で 0.17 ng/ml の低値となった。その消退は投与後 2.5 - 15 分で最も迅速で投与後 15 - 30 分で最も緩徐であった。このように血中 OT の消退はデカペプチドである、LH-RF と同様に極めて速く、しかも今回は健康成人男子を対象としたものであることを考えると、妊婦においては OT 分解酵素が妊娠の進行に伴い増加するという報告もあり、より速やかに血中より消退すると考えられる。妊婦血中 OT 測定の際には、この血中 OT の消退速度を考慮にいれ、その測定値を検討することが必要と考えられる。

62 多連微小電気泳動法による視床下部視束前野の Estrogen 感受性細胞の同定及びカテコールアミン との関係

名古屋大学医学部産婦人科教室。分院産婦人科
下須賀洋一, 鈴木正利, 正橋鉄夫,
野崎 誠, 成田 収^{*}, 友田 豊

Estrogen (E) の Feed Back 機構においては、視床下部にその receptor の存在が生化学的に証明されている。しかし単一神経細胞での証明は充分に行なわれていない。我々は多連微小電極を用いて視床下部視束前野において E 感受性細胞を同定し、各種カテコールアミンを微小電気泳動法によりふりかけ、カテコールアミンと E 感受性細胞の関係を調べた。

去勢したウィスター雌ラットを用い、脳定位固定装置に固定し、記録用電極をはりつけた 7 連微小電極を視束前野に刺入した。7 連電極には E の他に epinephrine (EP), norepinephrine (NE), dopamine (D), acetylcholine (A), glutamate (G) 及び生食を入れた。微小電気泳動装置 (WPI 社, ダイアメディカ社) を用い、記録している単一神経細胞の周囲に、 $\pm 10 \sim 90 \text{nA}$ で各種薬剤をふりかけた。その時の放電頻度はデータレコーダー及びペン書き記録計にて記録した。

同定できた E 感受性細胞は計 8 個であった。8 個すべての神経細胞が、E により電気的興奮を示し、放電頻度は上昇した。E 感受性細胞のカテコールアミンなどによる電気的興奮の変化をみると、D では 6 個が抑制され、1 個が興奮した。EP では 4 個が抑制、1 個が興奮した。NE では 3 個が抑制した。A では 6 個が興奮した。

多連微小電極を用いて、視床下部視束前野における Estrogen 感受性細胞の同定をした報告は少ない。我々は今回 Estrogen 感受性細胞を同定し、更にそれらの多くがカテコールアミンにより抑制されることを証明した。

63 中枢性排卵機構に関わる prostaglandins についての研究

日本大学医学部産科婦人科学教室

萩原 寛, 村井一郎, 加藤秀男, 打田富久子
田 根 培, 高木繁夫
兼松重任* (岩手大学農学部家畜解剖)
神戸川 明** (帝国臓器薬理研)

目的) 間脳・下垂体系排卵機構の中で, prostaglandins (PGs)がgonadotropin分泌と深く関わりを持つ事は以前より報告されているが, 内因性PGsの作用部位あるいはその動態についての知見は乏しい。そこでPGE₂のLH分泌刺激作用を確認した上, indomethacin前処置がLH-RHの負荷に与える影響を血中LHの推移より観察すると共に, 自然排卵に近い状態を作り出す為, 家兎にCuSO₄を投与し, その時の末梢血中と, PGsに対する肺の影響を除外しうる内頸静脈血中のPGE₂, PGF₂αの時間的推移を比較し, 内因性PGsの作動部位とその役割について検討した。

方法) estradiol benzoateにて前処置を行った成熟雌家兎を用いて以下の実験を行った。実験-(1)として, 1群:PGE₂ 500 μgを第3脳室にmicroinjectionし, 2群:LH-RH 10 μg, 3群:intraventricularにindomethacinを前投与しLH-RHを経静脈的に負荷しそれぞれの群における血中LHをScaramuzziの方法で経時的に測定した。実験-(2)として, CuSO₄ 4mg/kgを投与し, その時の下腿動脈血, 内頸静脈血を採取し(15, 30, 60, 120, 180分), 前者はLHを, その両血中でPGE₂, PGF₂αをRIAにて測定した。なお24-48時間後に開腹し, 排卵の有無を確認した。

結果) PGE₂投与群は15~120分に至る著明なLHの上昇を見, 2群におけるそれも15-30分で投与前の約20倍となった。またindomethacin前処置群におけるLH分泌抑制効果は見られなかった。一方, CuSO₄投与でLHは120分後ピークを形成し排卵を認めた。この時の内頸静脈血中PGE₂は投与後30分で657±86pg/mlと投与前置に比し有意に増加し180分迄プラトーを形成したが, 末梢血では低濃度であり, またPGF₂αは両者共に投与後15分で漸増するのみであった。

結論) 以上の成績より, exogenousに投与されたPGE₂は間脳・下垂体系で作動し, さらにendogenousなPGsは2と3群のLH動態より特に間脳レベルが作用部位と推測される。また内頸静脈血中PGE₂の動態と, それがLHの放出より早期に現れる事から, この機構の中ではPGE₂がLH分泌に関与するものと考えられる。

64 プロラクチン分泌におけるドーパミンの作用点

帝京大学産婦人科
味香勝也, 荒井清, 沖永荘一

目的: 下垂体前葉からのプロラクチン(P)分泌はP分泌抑制因子である視床下部性ドーパミン(DA)により調節されていると考えられているがDAの細胞レベルでの作用機序に関しては不明の点が多い。本研究は蛍光および電子顕微鏡を用いた免疫組織学的方法によりDAのP分泌に対する作用点を解明しようとしたものである。

方法: 成熟雌雄ラットの下垂体前葉を10⁻⁵MのDAを含んだmedium中で15分間incubateしFalck-Hillarp法に従い凍結乾燥した後パラフォルムガスと反応させ蛍光顕微鏡で観察した。

P分泌細胞の同定はNIHの抗P血清を用いたPAP酵素抗体法で染色した前葉を電顕的に観察して行った。P分泌顆粒の組織化学的証明は, DAのpseudotransmitterである5-hydroxydopamine (5-OH-DA)を10⁻⁵M含むmedium中でincubateした前葉を固定脱水包埋した後これの超薄切片を作製し電顕的に観察して行った。

成績: 蛍光顕微鏡的観察により前葉細胞にはmedium中のDAをuptakeして強い蛍光を発する細胞が多数あることが分った。抗P血清を用いたPAP法によりP分泌細胞中の特徴的な直径600~800mμの円形ないしは楕円形の分泌顆粒が特異的に強く染色されるのでこれにより電顕的にP分泌細胞が同定できる。DAは組織中に取り込まれても電子密度が低いいためその局在の証明には5-OH-DAが用いられた。5-OH-DAを含むmedium中でincubateされた前葉組織の電顕像をみると5-OH-DAがP分泌細胞にuptakeされ前述の免疫組織染色法で同定された特徴をもつP分泌顆粒の中に濃縮され分泌顆粒は高い電子密度をもっていることが分った。

結論: 視床下部性DAは下垂体前葉のP分泌細胞中に取りこまれ分泌顆粒に達しここでP分泌調節を行っていることが推定される。

65 各種麻酔薬の視床下部-下垂体ホルモンに与える影響

群馬大学産科婦人科学教室
新川唯彦, 吉田光典, 高橋義孝, 田口広中,
浅野目和宏, 伊吹令人

＜目的＞麻酔をかけた動物を用いて種々の実験を行なう際には麻酔薬の影響を考慮に入れなくてはならない。そしてなるべく影響を与えない様な麻酔薬を用いなくてはならない。そこで我々は麻酔薬が視床下部-下垂体ホルモンにどのような影響を与えているか調べる為に以下の実験を行った。

＜方法＞生後8週齢雄ratを用いた。麻酔薬は①ネブタール群 50mg/kg腹腔内投与 ②ウレタン群 1g/kg腹腔内投与 ③エーテル群 ④対照群生食 0.4ml腹腔内投与で、午後6時に麻酔を開始し、5分、15分、30分、60分、120分後は断頭採血し、同時に下垂体、視床下部を採取し、血中PRL, LH, FSH, 下垂体中PRL, LH, FSH, 視床下部中LH-RHをRIAにて測定した。なおエーテル麻酔はratが動かなくなる程度の深度で30分間維持し、その後覚醒させた。

＜結果＞①ネブタール群 血中PRL, LH, FSHと視床下部中LH-RHに有意の変動が認められた。

②ウレタン群 血中PRL, LH, FSH, 下垂体中PRL, LH, FSH, 及び視床下部中LH-RH全てに有意の変動が認められた。③エーテル群 血中PRL, 下垂体中PRL, LH, FSHと視床下部中LH-RHに有意の変動が認められた。

＜結論＞血中PRL, LH, FSHが麻酔薬により変動する事は良く知られているが、本実験により下垂体中PRL, LH, FSH, 及び視床下部中LH-RHも麻酔薬の影響を受け変動する事が明らかになった。しかしながらネブタール麻酔時では、下垂体中PRL, LH, FSHは安定しており、さらに視床下部中LH-RH levelは漸増する事が示された。

66 糖尿病ラットの視床下部, 下垂体, 卵巣系機能について

群馬大学医学部産婦人科教室
谷口雄一, 五十嵐正雄

〔実験方法と成績〕 streptozotocin (STZ)注射により人工糖尿病ラットを作り、それらの視床下部, 下垂体, 卵巣系機能を検討した。

〔実験Ⅰ〕 規則的な性周期を示す成熟雌ラットにSTZ 15mg/200gBWを皮下注射し、以後毎日腫マエを検査した。結果は、STZを投与されたラットのほぼ全例において非発情の状態が持続した。例外はSTZ投与により感染症を起こして死亡した場合だけであった。

〔実験Ⅱ〕 尿糖陽性になったことを確認後、LH-RHテストを施行した。対照として正常雌ラットの4日周期の各日のラットにLH-RHテストを施行して、前値、15分値、30分値、60分値についてLH, FSHの値をDM群と比較した。結果は、糖尿病ラットは正常D₂ラットとは反応性において有意差は見られなかったが、発情前期(P)、発情期(e)ラットよりは、血中LH, FSHともに低反応を示した。

〔実験Ⅲ〕 正常ラットの発情(e)の日にSTZを投与して、次の予定Pの日にLH-surgeが認められるかどうかを調べた。対照としては、正常ラットの発情前期(P)の日の午後2:00, 6:00, 10:00, 翌日午前8:00の4回の値を基準とした。結果は、正常ラットで発情前期に認められたLH-surge, FSH-surgeが糖尿病ラットでは消失していた。またこれらのラットを翌日解剖してみると対照群では排卵が認められたが、糖尿病ラットにおいては排卵は認められなかった。

〔実験Ⅳ〕 正常ラットの発情前期(P)の日にSTZを投与して、次の予定D₂の日にHCG 20IUを静注して、翌日のovary重量, uterus重量, ovulationの数を調べた。対照としては、正常雌ラットの発情間期(D₂)の日に同様にHCG 20suを静注して翌日(即ち発情前期)の日のovary重量, uterus重量, ovulationの数を基準とした。結果は、対照群ではovulation 9.00±1.55個, uterus 342.6±49.12mg, ovary 30.20±7.03mg, DM群についてはovulation 0.33±0.52個, uterus 266.83±29.01mg, ovary 24.13±4.96mgであった。以上の如く、糖尿ラットと対照ラットを外因性HCGに対する反応について比較してみると、糖尿群では明らかに反応性の低下を認めた。

〔結論〕 糖尿病ラットでは性周期、排卵が抑制されるように、LH-RHに対する下垂体の反応、HCGに対する卵巣の反応もともに抑制されることが明らかとなった。

67 FSH subunits の動態からみたヒト妊娠時 下垂体前葉機能の研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
界 正長, 牧野恒久, 末包博昭,
林 保良, 飯塚理八

ヒト妊娠時の下垂体前葉機能, とくに gonado-tropin 分泌予備能の一端を新しい観点から検討する目的で, hFSH- α , β subunit の動態を測定分析した。対象は本院産婦人科外来および入院患者で年令 19~34 才, 妊娠前の月経周期 27 日~30 日型を有した正常妊婦 11 例および流産後の 3 例で, 全例に合成 LH-RF 100 μ g を筋注投与し, 投与前, 投与后 30 分, 60 分, 120 分の血清中の hFSH- α , hFSH- β の二つの subunit の動態を測定した。hFSH- α subunit, 及び β subunit, またそれらの抗血清は米国 NIH より提供を受けた標準品を使用し, 放射性ヨードの標識は chloramine T 法の一部を変法し, 標識した抗原は Sephadex G-75 カラム (10 \times 150 mm) で精製した。実際の Radioimmunoassay は通常の上二抗体法によった。各血清の特異性を検討した後の妊娠時の hFSH- β の LH-RF 負荷後の測定値は, 妊娠週数による LH-RF に対する反応性の差はみられず, その絶対値は 1.0 ng/ml \sim 90 ng/ml であった。すなわち first trimester では, 5 例中 4 例が LH-RF に対して反応性は不良であり, 残り 1 例は中等度の反応を示した。更に second trimester では 3 例中, 2 例が反応性不良であり, 1 例は中等度の反応を示した。third trimester では, 3 例中 1 例は反応性不良であった。これに対し, 流産後の 3 例では 2 例が LH-RF に中等度の反応を示し, 1 例は反応不良であった。また hFSH- α subunit については, 妊娠週数と共に基礎値の上昇が認められ, 胎盤ホルモンとの交叉性が示唆された。これらの結果より妊娠中の下垂体前葉よりの gonadotropin 分泌予備能は何らかのメカニズムにより抑制されている事が示唆される。本研究では更に症例を増やして hFSH- α subunit の妊娠時における LH-RF 投与後の血中動態, 閉経期婦人, 思春期発来前の女兒と思春期の女兒についても血中 h-FSH- α , - β subunit の動態を分析し, 各時期における gonadotropin の合成, 分泌の機序を妊娠時のそれと比較検討した。

68 偽妊娠誘起 rat と正常性周期 rat の PRL, ゴナド トロピン (Gn), LH-RH の分泌動態の解離

群馬大学産科婦人科学教室
吉田光典, 新川唯彦, 田口広中, 高橋義孝,
浅野目和宏, 伊吹令人

(目的) 高 PRL 血症の病態を解明する為に高 PRL rat を用いるのも非常に有用な方法である。しかし PRL が高い時の rat の内分泌動態も不明の点が多い。そこで我々は rat の偽妊娠期における内分泌動態を正常性周期 rat と比較した。

(方法) 正常性周期を有するホルツマン雌 rat を用い proestrus の 18 時と estrus の 8 時に膣頸管部を電気刺激して偽妊娠を誘起した。偽妊娠群は proestrus の 20 時より diestrus 1 日目の 24 時迄, 2 時間おきに屠殺し, 対照群は proestrus 13 時より diestrus 1 日目の 24 時迄, 1~2 時間おきに屠殺した。屠殺は無麻酔断頭で行ない, 採血と同時に下垂体と視床下部を採取し, 血中 PRL, Gn, 下垂体中 PRL, Gn, 視床下部中 LH-RH を RIA で測定した。

(結果) ①この電気刺激により 100% 偽妊娠となった。②血中 PRL: 対照群では proestrus 15 時に surge が認められたのみであったが, 偽妊娠群では proestrus 22 時, estrus 14 時, diestrus 2 時に surge が認められた。しかし diestrus 夕方の surge は認められなかった。③血中 Gn: 両群においてほぼ同様の分泌 pattern を示した。④下垂体中 PRL: 両群において estrus と diestrus の午後に peak が認められたが, 偽妊娠群では全体に低値を示した。⑤下垂体中 FSH: proestrus 20 時~diestrus 2 時では偽妊娠群が対照群より高値を示し, estrus 8 時~12 時には逆に低値を示した。⑥下垂体中 LH: proestrus 20 時~22 時には偽妊娠群が対照群より高値を示し, estrus 8 時~12 時には逆に低値を示した。⑦視床下部 LH-RH: proestrus 20 時~24 時には偽妊娠群が対照群より高値を示した。

(結論) 偽妊娠 rat に見られる血中 PRL level の周期的変動と, 下垂体中 PRL level との相関が明らかにされた。さらに偽妊娠開始において LH-RH と Gn の関与が示唆された。

69 妊娠初期正常例と流産例における下垂体性プロラクチン分泌機構に関する検討

土浦協同病院・東京医科歯科大学・産婦人科
久保田俊郎・長江光芳・富田 昭・潤田嘉朗
*矢追良正・鎌田周作・鈴木 明・西 望・斉藤 幹

目的：妊娠初期正常例及び流産例におけるProlactin (PRL)値と胎盤機能との関連を検討し、また各種のPRL作動性薬剤を用いて、視床下部・下垂体を中心としたPRL分泌機構についても検討を加えた。方法：妊娠5～14週までの正常婦人48例と進行又は不全流産19例につき、その血中PRL値及びHCG値をRIAにて測定した。次に妊娠中絶を希望する正常例及び流産例に対して①6例にTRH 500 μ gを、18例にMetoclopramide (MCP) 10mgを静注し、②Bromocriptine (CB-154) 5mgを前投与した60分後に、①と同様にTRH (4例) MCP (7例)を静注し、経時的に180分間のPRL値の変動を観察した。同時に①②について、Estradiol (E₂)、Progesterone (P)、HCGについてもRIAにて測定しこれら各ホルモンの変動を、薬剤を投与しないコントロール群と比較検討した。結果：正常妊娠群 (血中HCG値 $11.67 \pm 1.22 \mu\text{g}/\text{ml}$)における血中PRL値は $28.7 \pm 2.1 \text{ ng}/\text{ml}$ 、流産群 (血中HCG値 $0.35 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{ml}$)では、血中PRL値は $17.4 \pm 1.9 \text{ ng}/\text{ml}$ で、正常群が5%の危険率で有意に高値を示したが、両者の差はHCG値ほど著しくなかった。TRH又はMCP投与後は正常妊娠群、流産群とも血中PRL値の急激な上昇がみられ、約30分でピークを示し、180分間はコントロールに比し有意に ($P < 0.01$)上昇した。TRH 500 μ g 投与後60分では、前値との比 (Ratio)は、 3.12 ± 0.17 、PRLの増加値 (Δ PRL)は $46.13 \pm 16.99 \text{ ng}/\text{ml}$ に対しMCP 10mg投与後の60分値は、Ratioは 11.14 ± 2.25 、 Δ PRLは、 $176.0 \pm 3.75 \text{ ng}/\text{ml}$ で、MCPの方がPRL上昇作用は強かった。CB-154を前投与した場合、TRH投与後60分でPRL Ratioは 0.96 ± 0.34 、MCP投与後60分で 1.37 ± 0.50 を示し、これら薬剤によるPRLの上昇はCB-154により有意に抑制された。また、E₂、P、HCG値については、同実験において有意な変化はみられず、以上の結果は正常妊娠例、流産例において同様で、両者の間に有意差はなかった。独創点：妊娠初期における血中PRL値と胎盤機能を比較し、また各種薬剤を用いて、その視床下部下垂体系のPRL分泌機構について考察した点。

70 産褥期の prolactin 動態

慶応義塾大学産婦人科

福井谷達郎、中村幸雄、小田高久、古川雄一
斉藤和明、河上征治、飯塚理八

産褥の間脳一下垂体一卵巣機能の回復過程を解明するため、prolactin (PRL)を中心として産褥の内分泌動態を検討したので報告する。方法は産褥各時期において授乳刺激 (sucking)の前後に経時的に採血し、更にLH-RH testを施行し、血中PRL、LH、FSH、estradiol (E₂)をRIAにて測定した。また分娩直後よりBromocriptineを投与した例に対しても同様の検索を行った。

(1) suckingによってPRLは急激に増加し、30～60分後にpeakを形成し、以後次第に低下し120分後にほぼ前値にもどった。LH、FSH、E₂には有意な変動は認められなかった。

(2) 授乳婦人ではPRLの基礎値は約3カ月で正常levelまで低下するが、suckingによるPRLの増加反応は6カ月以上持続していた。非授乳婦人では、授乳婦人に比し早期にPRL基礎値が正常levelに復し、またsucking後の増加反応もより早期に消失する傾向にあった。また産褥12～14週頃にFSHの基礎値の一時的上昇が認められた。

(3) 高PRL血症で、Bromocriptineによる排卵誘発で妊娠した例では、分娩直後より持続的にPRLは高値を示しsucking後にもPRLの有意な増加は認められなかった。

(4) 分娩後、Bromocriptine 5mg/dayを2週間投与した後に、suckingによるPRLの変動を検索し、更にLH-RH testを行った。Bromocriptine服用によりPRLの基礎値は低下するが、suckingによる増加反応は抑制されなかった。産褥2週のLH-RH testはBromocriptine非服用例ではLH、FSHはともにほとんど反応が認められなかったが、服用例では良好な反応が得られた。

以上のように産褥期のPRL動態に関し興味ある2,3の結果が得られたが、これらが間脳一下垂体一卵巣機能の回復に関しいかなる役割を果たしているかは、今後更に検討を加えたい。

71 serotonin antagonist (Metergoline) の 産褥乳汁分泌抑制効果

Effect of Metergoline on the suppression of
puerperal lactation

獨協医科大学産婦人科

○大蔵健義, 大谷 博, 森 隆生, 細矢則幸, 渡辺 博
正岡 薫, 堀口 文, 熊坂高弘

東京医科歯科大学産婦人科 矢追良正, 斉藤 幹
Ohkura.T, H. Ohya, T. Mori, N. Hosoya, H. Watanabe,
K. Masaoka, A. Horiguchi, T. Kumasaka, Y. Yaoi, and
M. Saito

従来産褥の乳汁分泌抑制には estrogen 製剤およびその合剤が主として用いられてきた。最近この目的で、プロラクチン (PRL) 分泌抑制作用の強い dopamine agonist, CB-154 が一部の施設で用いられ、効果をあげている。今日我々は、antiserotonergic な機序で PRL 分泌を抑制するといわれる serotonin antagonist, Metergoline (Met.) を用いて、産褥の乳汁分泌抑制と PRL 分泌抑制について検討した。

〔方法〕 妊娠 15～41 週で分娩ないし流産した婦人 19 名を対象とした。分娩後早期より乳汁分泌抑制を希望ないし必要とした 12 人を A 群とし、分娩後 2 週間～1 カ月以上経って乳汁分泌中止を希望した 5 名を B 群とした。A 群では胎児娩出後 72 時間以内に Met. 投与を開始し、1 日 8 回を 2 回に分けて 5 日間投与した。B 群では同量を 7 日間投与し、両群ともその効果は乳汁分泌、乳緊、乳房痛の有無ないしその減少によって判定した。また A 群の 9 例については、投与後 4 日間にわたり経日的に採血して PRL 値を測定し、5 例の control 群と比較した。さらにこのうち 6 例については、初回 4 回投与後 6 時間にわたり経時的に採血して PRL 値を測定した。

〔結果〕 A 群での乳汁分泌抑制効果は 12 例中 10 例 (83%) に有効であった。このうち Met. 中止後 rebound の見られたものは 2 例 (20%) であったが、追加投与により速やかに乳汁分泌と乳緊を抑制することができた。B 群では全例乳汁分泌を抑制することができたが、一部追加投与した。血中 PRL 値は Met. 投与 2 時間後より有意 ($P < 0.01$) に減少し、4 時間後最低値を示したが、6 時間後も有意 ($P < 0.01$) に低値を示した。いずれの例でも特記すべき副作用は認められなかった。

〔結論〕 以上の結果より Metergoline は PRL 分泌を抑制することにより、産褥の乳汁分泌開始前だけでなく乳汁分泌開始後も、乳汁分泌抑制効果が十分認められる。副作用のないことと合わせ、今後の臨床応用が期待される。

72 正常プロラクチン血性排卵障害婦人における serotonin antagonist (Metergoline) の排卵誘発に関する研究

獨協医科大学産婦人科

細矢則幸, 大蔵健義, 森 隆生, 正岡 薫, 加藤廣英,
熊坂高弘

東京医科歯科大学産婦人科

矢追良正, 斉藤 幹

〔目的〕 正常プロラクチン (PRL) 血性排卵婦人にも、dopamine agonist である Bromocriptine が有効であるとの報告がある。今回我々は serotonin antagonist である Metergoline を同様な排卵障害婦人に投与して、その排卵誘発効果と意義について検討した。

〔方法〕 血中 PRL 値が 25 ng/ml 以下の排卵障害婦人 17 名 (第 I 度無月経 10 名, 第 II 度無月経 3 名, 無排卵周期症 4 名) に、Metergoline $8 \sim 12 \text{ mg/day}$ を 2 カ月以上投与した。投与前と投与期間中に、LH-RH test, TRH test を行ない、両者を比較検討した。また投与期間中は 1 週間に 1 回の採血を行ない、血中の LH, FSH, PRL, E_2 を測定した。また正常周期を有する婦人 4 名に Metergoline を 1 周期投与し、投与前後、卵胞期の同じ時期に Premarin test を行ない両者を比較した。

〔結果〕 (1) 第 II 度無月経患者を除く 14 例中 9 例 (64.3%) に、投与開始後 31.4 ± 5.0 日目に排卵が認められ、このうち 2 例が妊娠した。(2) 投与期間中、血中 PRL 値と TRH test は有意に抑制された。(3) 正常周期婦人 4 例中 2 例で、投与期間中 positive feedback 機構の明らかな改善が認められた。(4) 血中 LH・FSH に関しては投与期間中一定のパターンの変動はみられなかった。(5) 投与前に LH-RH test の反応が悪かった例では、投与期間中に LH・FSH の改善するものがみられた。(6) 第 II 度無月経 3 例中 2 例で、投与期間中 P. test に反応した。

以上の結果より、正常プロラクチン血性排卵障害婦人に Metergoline を投与して排卵誘発効果があることは間違いのないものと思われるが、その効果発現までに長期間の投与を必要とする。この作用機序についての詳細は未だ不明であるが、anti-serotonergic agent が視床下部において LH-RH の分泌を刺激するか、あるいは下垂体において gonadotroph の LH-RH に対する感受性または反応を変化させるものと考えられる。

73 Bromocriptine による乳汁漏出症の治療 —共同研究による216例の成績

大阪大学医学部産婦人科
倉智敏一, 青野敏博

〔目的〕

Bromocriptineによって血中プロラクチン(PRL)値を低下させると乳汁漏出を抑制することができるが、これ迄多数例についてその効果を検討した報告は少ない。今回全国11大学の産婦人科が共同研究を行ない216例について成績を集計することができたので報告する。

〔対象および方法〕

乳漏症を訴える16歳から58歳に及ぶ婦人216例が対象となった。原因疾患としてはChiari-Frommel症候群84例, Argonz-del Castillo症候群66例, 下垂体腫瘍43例, 薬剤の副作用10例などが主なものであった。これら症例の月経状態は無月経が160例(74.1%)と多かったが、正常周期のものも32例(14.8%)みられた。血中PRL値は 26 ng/ml 以上の高PRL血症を示すものが76.4%, 正常範囲のものが23.6%を占めていた。

治療のスケジュールはbromocriptineを原則として1日 5 mg ずつ連日投与し、乳汁漏出が停止したあとも約2週間継続投与した。

〔成績〕

Bromocriptineの投与により乳汁漏出が完全に停止したものが116例(53.7%)あり、1段階以上減少したが停止には至らなかったものが74例(34.3%), 投与前の状態と変わらなかったものが26例(12.0%)あった。

各原因疾患別ではArgonz-del Castillo症候群が62.1%と最も良好で、下垂体腫瘍例が46.5%とやや低率であった。

投与前の乳汁漏出の程度別では乳汁漏出の少ない群ほど完全停止が得られやすく、血中PRL値別では 300 ng/ml 以下ではPRL値の低いほど完全停止が得られやすかった。なお乳汁漏出の寛解の有無に関係なく血中PRL値の低下が認められた。Bromocriptineの投与により排卵が誘発された群(停止率57.3%)は排卵しなかった群(停止率39.0%)に比し効果が良好であった。

74 Bromocriptine の Gonadotropin 分泌に 及ぼす影響

大分医大産婦人科, 横浜市大産婦人科*,
東大産婦人科**
合阪幸三, 森 宏之, 木川源則, 水口弘司*,
坂元正一**

Bromocriptine(CB-154)の間脳—下垂体系に及ぼす影響を検討した。〔方法〕①血中Prolactin(PRL)値が正常のp-test陽性排卵障害婦人5人を対象とし、CB-154 5 mg/day を30日間連続投与した。投与前にLH-RH, TRH test, Estrogen負荷test(E-test)を施行し、投与前のそれと比較検討した。②正常排卵周期を有する婦人3名について、卵胞期, 排卵期, 黄体期, 月経期の4期にCB-154 5 mg を投与し、15分間隔で投与前2時間, 投与後6時間採血して血中のFSH, LH, PRL値の変動を検討した。〔成績〕①CB-154 30日間連続投与によりLH-RH testにおいて、FSH分泌が30', 60', 90', 120'値においてそれぞれ 38.2 ± 7.8 , 44.8 ± 3.8 , 42.7 ± 6.6 , $34.7 \pm 10.7\text{ mIU/ml}$ と投与前の 8.9 ± 0.4 , 12.7 ± 3.5 , 12.8 ± 3.3 , $12.1 \pm 2.5\text{ mIU/ml}$ に比して有意に亢進したが($P < 0.05 \sim 0.001$), LH分泌には有意差はなかった。またTRH投与によるPRLの反応はCB-154投与により0~120'値のいずれも有意に低値を示した($P < 0.01 \sim 0.001$)。一方E-testにおいて、E負荷48時間後のFSHの%変化率は $-40.6 \pm 8.5\%$ と投与前の $6.7 \pm 13.6\%$ に比して有意に低下を示し($P < 0.05$)E負荷72時間後のLHの%変化率は $124.2 \pm 18.7\%$ と投与前の $9.3 \pm 26.3\%$ に比して有意に上昇を示した($P < 0.01$)。②正常排卵周期婦人において、卵胞期, 排卵期, 黄体期, 月経期のいずれにおいてもCB-154投与により血中PRL値は投与2時間後より著明に低下を示したが、FSH, LH値には有意の変動は認められなかった。〔結論〕①CB-154は軽度の排卵障害患者においてLH-RH投与に対するFSH分泌を亢進した。②E-testにおいてFSHのnegative, LHのpositive feedbackに有意の変化を認め、低反応であったものが正常化された。③正常月経周期を有する婦人において、CB-154はいずれの時期においてもPRL分泌を抑制するが、Gonadotropin分泌には影響を与えなかった。

75 無月経症に対する bromocriptine 療法 —特に正常 prolactin 血症における検討—

名古屋大学医学部産婦人科^{*}・分院産婦人科

菅沼信彦^{*}, 吳明超, 浅井光興, 石川薫, 野崎誠^{*}, 下須賀洋一^{*}, 後藤孝^{*}, 林正明, 浅井豊彦, 鈴木正利^{*}, 成田収, 友田豊^{*}

目的) Dopamine agonist である bromocriptine を, 高 prolactin 血症に伴う乳汁漏出性無月経患者に投与すると, 乳汁分泌が停止するとともに, 排卵性月経周期が回復してくることが知られ, 広く臨床応用がなされている。加うるに近年, この薬剤は, 正常 prolactin 血症無排卵症に対しても有効であるという報告がなされ, いわゆる排卵誘発剤としての意義を有するものかどうかが目ざされてきた。我々は, その排卵誘発効果につき若干の知見を得たので報告する。

対象・方法) 当院不妊外来における無月経患者に対する系統的検査の結果, 高 prolactin 血症と診断した 98 例中, 72 例に対し, bromocriptine 単独, あるいは手術療法との併用を行った。また, 正常 prolactin 血症の患者に対しては, clomid 無反応の 20 例に対し, bromocriptine 単独, あるいは clomid との併用治療を行った。bromocriptine は 1 日量として 2.5 mg ~ 10.0 mg を経口連日投与し, 基礎体温にて排卵の有無を判定した。同時に, 治療前および治療中の血清 prolactin, FSH, LH, estradiol を測定, また LH-RH test, TRH test を施行した。

成績) 高 prolactin 血症患者においては, 72 例中 75% に排卵を認め, 44% にて妊娠に成功した。また, 排卵周期は, 投与開始後 2 ~ 8 週間で回復をみた。

正常 prolactin 血症患者においては, 20 例中 9 例に排卵が起こり, 1 例が妊娠した。また, bromocriptine 反応群と非反応群を比較検討したが, 血清 prolactin, FSH, LH, estradiol の基礎分泌値, LH-RH test による FSH-LH pattern には, 有為な差は認められなかった。

76 無月経患者に対する LH-RF 2 step 負荷後の血中 LH subunits の動態。

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

末包博昭 牧野恒久 横倉恒雄
林保良 飯塚理八

ヒト卵巣機能不全症における下垂体前葉機能を新たなアプローチから分析する目的で, ギナトトロピンの合成, 放出の両者を窺える LH-RF の two step test を考案し, human LH, human LH- α , human LH- β の血中動態を測定し分析した。対象は第 2 度無月経症 10 名を選択し, 正常非妊婦人 8 名 (年齢, 9 ~ 34 才, 性周期 27 ~ 30 日型) と比較検討した。本法は合成 LH-RF 100 μ g を 0 分, 60 分の 2 段階に分けて投与し, 負荷前, 負荷後 30 分・60 分・90 分・120 分・180 分の 6 回採血した。

ホルモン測定は, 米国 NIH より提供を受けた, h LH- α , β subunit, またそれらの抗血清の標準品を使用し, 放射性ヨードの標識は Chloramine T 法の一部を変法し, 標識した抗原は Sephadex G-75 のカラム (10 \times 150 mm) で精製, 実際の Radioimmunoassay は, 通常の 2 抗体法によった。

各抗血清の特異性を検討した後の正常性周期における h LH- β の血中動態は, 卵胞期 296.25 ~ 517.86 ng/ml, 排卵前期 63.231 ng/ml, 黄体期 246.25 ~ 277.0 ng/ml であった。また, LH-RF 2 段階投与後の正常非妊婦人については, いずれの症例においても合成・放出の合算した第 2 のピークを認めしたが, 卵胞期, 黄体期に比較して, 排卵前期にとくに著明な上昇を認め, native LH と LH- β subunit の間には, LH-RF 投与後の血中動態について相関が認められた。

第 2 度無月経症婦人 10 例については (LH-RF 2 step を行い, LH- α , β subunit の血中動態を測定した。下垂体不全型, 間脳不全型, 卵巣不全型の 3 群に分類し測定したところ LH- β subunit は 3 群とも native LH と相関した。以上の研究結果 LH-RF 2 step 法は下垂体前葉ギナトトロピンの合成・放出両機能を同時に窺いうる方法であり, subunit の測定により, より詳細な分析の可能性が示唆された。

77 LH-RF two step test の臨床応用と 正常例における検討

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
林 保良 牧野恒久 末包博昭
有沢正義 椎名正樹 飯塚理八

下垂体前葉ホルモンの放出機能検査として従来の LH-RF 1 回投与方法 (LH-RF one step test) にかえて, gonadotropin の合成・放出の両者を窺いうる方法を見出し, 新たに LH-RF two step test (二段投与方法) と名付けてその基礎的検討を行なった。

対象として正常性周期婦人の卵胞期, 黄体期, 排卵前期の各期と, 成年男子, 更年期婦人を加えた。実際の方法は合成 LH-RF 100 μ g を投与, 投与 60 分後に同量を再投与し, 投与前・30・60・90・120 分に採血, 試料中の LH, FSH を radioimmunoassay で測定・分析した。

第 1 回の LH-RF 投与 30 分後の血中 LH, FSH の平均値と投与前値の差を Δ_1 , 90 分または 120 分のいずれかの値と 60 分値の差を Δ_2 として血中動態をながめると, 正常性周期婦人の血中 LH, FSH の Δ_1 値は排卵前期 > 卵胞期 > 黄体期と従来の LH-RF test (one step) の結果と同様であったが, FSH Δ_2 値は卵胞期 > 排卵前期 > 黄体期となり, LH Δ_2 値は排卵前期 = 黄体期 > 卵胞期の順になる興味ある結果が得られた。一方更年期婦人の LH Δ_1 値は FSH Δ_1 値に比しより有意な動態を示したが, 更年期婦人の LH, FSH の Δ_2 値, 成年男子の LH, FSH Δ_1 値, Δ_2 値は FSH により大きな変動がみられた。

これらの結果は従来の LH-RF test (one step) は下垂体における LH, FSH の放出機能 (Δ_1) のみを分析するのに反し, われわれが今回臨床に応用した LH-RF two step test (二段投与方法) は Δ_1 値に加えて, gonadotropin の合成・放出能 (Δ_2 値) をも同時に分析しようと思われ, 今後のヒト間脳-下垂体機能検査をさらに詳細に知る手がかりとなるものと思われる。

78 LHRH テストに及ぼす諸要因の解析

帝京大学医学部
産婦人科, Humboldt 大学産婦人科
大川とみ, 岡野秀子,
Wolfgang Rohde, 荒井清, 沖永莊一

下垂体前葉機能の一指標である LH-RH テストは, 正常成熟婦人に於て月経周期など, 内分泌環境の影響を受け易いとされている。

今回我々は, 種々の内外環境因子と本テスト結果との関連性を検討するため, 以下の臨床実験を行なった。

(方法) 卵胞期の若年婦人 132 例に LH-RH 100 μ g を静注し, LH-RH 投与前, 投与後 15, 30, 60, 120 分に採血した。血清分離後, 直ちに -20°C にて保存し, RIA に供した。血中 LH, FSH の測定は, 科研 LH リアバック, FSH リアバックにて行なった。LH-RH テストの反応性に影響する因子として, 1. 月経周期のステージ, 2. 平均月経周期, 3. 月経の順不順, 4. 年令, 5. LH-RH テスト実施月, 6. 出生月, 7. 出生地を想定した。これらの因子が LH-RH テスト成績に及ぼす効果を知る目的で, 分散分析及び数量化理論 I 類による要因分析を行なった。

(結果) 卵胞期前期に LH-RH テストを施行した群について, 2-3 月, 6-7 月, 9-10 月の 3 群で, LH-RH テスト実施月の効果を検討したところ, LH は基礎値 8.67 ± 1.34 , 11.6 ± 2.07 , 11.13 ± 1.13 , 30 分値 72.9 ± 12.2 , 185.4 ± 89.6 , $78.0 \pm 8.5 \text{ mIU/ml}$ であり, 2-3 月, 8-9 月に比べ 6-7 月に高値をとる傾向がみられた。一方 FSH は基礎値 11.8 ± 0.87 , 8.9 ± 0.44 , 9.5 ± 0.62 , 30 分値 24.5 ± 1.68 , 19.8 ± 1.70 , $19.5 \pm 1.03 \text{ mIU/ml}$ と 2-3 月が他に比べ高値であり, テスト実施月による変化は有意 ($P < 0.03$) であった。同様に出生月の効果を検討したところ, LH, FSH とも有意差なく, その効果は小さいと考えられた。

以上の結果から, LH-RH 投与後の LH 上昇は, テストを夏期に実施した場合, 最高となることが示された。一方, FSH は, 冬期に反応性が高まる傾向とあった。

79 LH-RHテストと排卵誘発効果との関連について

札幌・斗南病院・産婦人科
酒井 潔、島津誠二

近年、無排卵症患者にLH-RHテストを施行して排卵障害の部位を推定し、これを視床下部性、下垂体性および卵巣性に類別することがひろく行なわれている。

ところでこの部位別診断は排卵誘発療法を行なうにあたっての指標となりうるであろうか？例えば卵巣性無排卵症に対してHMG-HCG療法は不適であろうか？また視床下部性と下垂体性では排卵誘発剤の治療効果の上で差があるであろうか？このような問題を解決するために以下の研究を行なった。

<方法>無月経第1度でclomid無効例および無月経第II度の不妊患者にLH-RHテストを施行し、その後HMG-HCG療法を行なった。HMG-HCG療法は段階的に増量し、排卵に要するHMGの最少有効量を求めるようにした。得られた排卵誘発成績と、LH-RHテストの結果を対比し部位別診断と排卵誘発効果との関連性につき比較検討した。

<結果>

現在までのところ例数が多くないので統計的処理は困難であるが、およそ次のような傾向を指摘することができる。視床下部性無排卵症が全体の過半数を占める。この群の排卵誘発成績はよいが、排卵に要するHMGの所要量は様々である。卵巣性無排卵症は比較的大量のHMGを要する。とくにLHとFSHの前値がいずれも高いものに対してはHMG-HCG療法は有効でないようである。

80

低ゴナドトロピン症に対するLH-RH連続投与療法の効果

神戸市立西市民病院産婦人科
小辻文和、北口光江、岡村 穰

LH-RHの臨床応用として、これを用いての排卵誘発あるいは下垂体前葉の賦活療法が報告されている。我々はLH-RHの連続投与療法が hypogonadotropic hypogonadism 例を clomiphene 療法の適応例に変え得るか否かの検討を行い興味ある結果を得たので報告する。

(方法) 10例の症例はいずれも続発性第2度無月経例でLH-RH test (L-test), gonadotropin test (G-test) にて反応不良型を呈し、clomiphene-HCG療法にて排卵に至らない症例であった。尚10例中5例は無月経となる前に5~14kgの体重減少を経験している。これらの症例にLH-RHを1回100 μ g, 週2~3回, 計12回投与を1クールとして投与した。また各クール終了時にProgestin test, L-test, G-testを行なった。

(結果) 10例中7例は1クルールのLH-RH療法後clomiphene療法が有効となった。2例は2クルールのLH-RH療法を行うことによりclomiphene療法が有効となった。中枢性甲状腺機能低下症を合併した1例は2クルールのLH-RH療法後もclomiphene療法無効のままであったが、3クール目にTRH 500 μ gを計12回同時投与したところclomiphene療法が有効となった。以上10症例14回のLH-RH療法のうち、clomiphene療法が有効となったクール終了後は患者はいずれも第1度無月経例となっておりG-testにて良好な反応が観察された。しかしclomiphene療法が無効のままであったクール終了時は患者は第2度無月経のままでありG-testの成績も反応不良型のままであった。LH-RH療法後のLH-RH試験の成績に関しては殆どのクール終了時に反応の回復が観察されたが、この変化はclomiphene療法が有効となったクール終了時に特有なものではなかった。

(結論) 以上の成績より、hypogonadotropic hypogonadism 例はLH-RHの連続投与療法を行うことによりclomiphene療法の適応例となり得ること、またその際の判定にはprogestin test, G-testが有用であることが判明した。

81 Prolactinoma 20例のTSR (transsphenoidal resection) 後のFertility

東京大学医学部産婦人科, 脳神経外科*
多賀理吉, 水谷勝美, 水野正彦, 坂元正一,
寺本 明*

Prolactinoma 20例の手術療法TSR (transsphenoidal resection) 後のfertility について検討したので報告する。

方法: TSRによりprolactinomaの診断が確定した20例を対象に, TSR前後の血中PRL値の変動, TSR後の月経の再開, 排卵の有無, 妊娠の成立, 妊娠分娩産褥経過, およびCB-154や排卵誘発剤の効果などを分析した。

成績: 患者の年齢は22才-34才で, 術前は全例に無月経と乳汁漏出がみられ, 不妊症や月経異常が主訴となっているが, 2例に眼症状が認められた。術前の血中PRL値は88 ng/ml~1900 ng/mlで, 術後は全例において血中PRL値の低下が認められたが, 正常域までの低下が得られた症例は4例で, 他は術後も依然として高PRL血症を示し, また手術単独療法によって月経の回復が認められた症例も排卵性月経2例, 無排卵性月経1例の3例のみであった。次に, 術後の妊娠について検討すると, 挙児希望例11例中9例に妊娠の成立をみたが, その内訳は手術単独療法1例, HMG-HCG療法1例, CB-154療法5例, CB-154+Clomid療法2例であった。これら全例において, 妊娠中, 腫瘍の腫大を思わせる症状はなく, また血中PRL値の異常上昇も認められなかった。品胎早産の1例を除いて妊娠分娩産褥経過は正常であり, 新生児も全例正常であった。一方, 挙児希望のない9例では, 2例が手術単独療法で, また3例がCB-154の追加療法により血中PRL値の正常化および月経の回復がそれぞれ得られたが, 2例は手術単独療法またはCB-154追加療法により血中PRL値の正常化がみられたにもかかわらず卵巣機能は回復せず, また他の2例は術後未治療例である。

結論: Prolactinoma に対するTSRは, たとえmicroadenomaでもその単独療法では妊孕性の回復は困難なことが多く, 術後はCB-154等の追加療法を必要とする症例が多いことが明らかとなった。

82 視床下部・下垂体病変での高プロラクチン血症

新潟大学医学部産科婦人科学教室
○佐藤芳昭, 星野明生, 広橋 武,
花岡仁一, 竹内正七

いわゆる乳汁分泌無月経症候群 (galactrria - amenorrhea syndrome: GASと略) において, 患者の予後にとってきわめて重要な病変は下垂体性プロラクチン (PRLと略) 産生腫瘍であることはよく知られている。一方PRL産生腫瘍以外での下垂体性病変視床下部性の腫瘍でも同様に高PRL血症をきたすこともある。

よって今回はわたくしたちが経験した下垂体性および視床下部性の主として腫瘍によるGAS症例の内分泌学的背景について, その他の病変群を対照としてその特徴について検討を加えた。対象は新潟大学婦人科内分泌外来で経験したGAS症例計115例のうち, 下垂体腺腫26例, 視床下部性腫瘍18例, empty sella, acromegaly, 甲状腺機能低下に伴う二次性下垂体肥大各2例の計45例である。

まず下垂体腺腫による高PRL血症 (A群) の平均基礎PRL値は350 ng/mlで, 200 ng/ml以上を示した例が70%を占めているが, 視床下部腫瘍群 (B群) では, その平均は101 ng/mlで, 200 ng/ml以上を示したのは1例にすぎなかった。TRH 500r 静注によるPRLの反応からみると, Base/Peak 反応値で下垂体腺腫群は80%が50%以下の反応なのに比して, 視床下部病変群では9/13 (69.2%)が50%以上の反応値を示した。その他のempty sellaを含む下垂体性病変ではPRLの基礎値が50~180 ng/mlにあり, その他のl-dopa test, CB-154 test, Nomifensine testではこの3群の間には有意差をみとめなかった。また甲状腺機能低下症に伴う二次性下垂体肥大は, 甲状腺剤による治療に伴って縮少し, PRL値も正常化した。以上より器質性高PRL血症の原因には視床下部性腫瘍も少なからず存在し, 下垂体腺腫との鑑別にはTRH-PRL Testが有効であると考えられる。

83 下垂体 prolactinoma 症例に対する bromocriptine 療法

大阪大学 医学部 産婦人科

永原廉士, 青野敏博, 小池浩司, 池上博雅, 三宅 侃
寺川直樹, 広田憲二, 堤 博久, 高田 満, 倉智博久
田坂慶一, 林田美代子, 倉智敬一

〔目的〕

機能的な高プロラクチン (PRL) 血症例に bromocriptine が有効であることが知られている。今回我々は Hardy 手術により prolactinoma が確認された症例の術前あるいは放射線学的に prolactinoma が強く疑われる症例を対象として bromocriptine 療法を施行し、その有効性について検討した。〔対象および方法〕

Prolactinoma 症例 14 例を対象とした。年齢は 24 才～38 才に分布し、第 2 度無月経が 9 例と多数を占め血中 PRL 値は全例 100 ng/ml 以上を示していた。bromocriptine は 1 日 5mg, 2 週～52 週間投与し、その排卵率、妊娠率を調べた。また同時に投与期間中の血中 PRL, LH, FSH を測定して治療中のホルモン動態を明らかにした。

〔成績〕

① bromocriptine 投与により 14 例中 6 例、29 周期中 11 周期に排卵が誘発され、症例別排卵率 43%、周期別排卵率 38% が得られた。これを血中 PRL 値別にみると 101～300 ng/ml の群では 9 例中 5 例 (56%)、301～800 ng/ml の群では 5 例中 1 例 (20%) に排卵が認められ、血中 PRL 値が高値を示す症例では排卵率が低い傾向がみられた。一方 bromocriptine 治療後の血中 PRL 値別に検討すると、30 ng/ml 以下の正常範囲に低下した群では 11 例中 6 例 (55%) に排卵がみとめられたが、31～60 ng/ml と血中 PRL 値が完全には低下しなかった 2 例では排卵は認められなかった。

② 血中 PRL 値は bromocriptine 投与により 14 例中 11 例が正常範囲内に低下した。一方血中 LH および FSH は特徴的な傾向はみられなかった。

〔結語〕

Prolactinoma 症例に bromocriptine を投与すると血中 PRL 値はほぼ正常範囲にまで低下し、かつ 43% の症例に排卵を起こすことができた。また血中 PRL 値が 300 ng/ml 以下の症例あるいは bromocriptine 投与後血中 PRL 値が正常化した症例に高い排卵率が認められた。

84 Prolactinoma 摘出術の内分泌環境に及ぼす影響

鹿児島大学医学部産科婦人科教室

池田友信 儀保善英 森 一郎

鹿児島大学医学部脳神経外科教室

浜田博文 横山俊一 朝倉哲彦

昭和 53 年以来、無月経、無排卵および高プロラクチン血症を伴う下垂体腺腫と診断した 26～40 才の婦人 8 例に下垂体腺腫摘出術を施行し、手術前後の症状および各種ホルモン値の変化について検討してみた。

術後に自然排卵が起こったのは 4 例であるが、永続的な正常月経周期を回復したものは 1 例のみであった。術前に乳汁分泌を認めた 6 例のうち、術後症状が消失したものは 4 例、また術前に軽度の視力障害を訴えていた 2 例とも、術後には視力障害の改善が認められた。血中プロラクチン (PRL) 値は、術前に 100 ng/ml 未満の軽度の高値を示したものが 3 例、100～1000 ng/ml 未満の中等度のものが 3 例、1000 ng/ml 以上の高度のものが 2 例であった。CT や術中に観察できた腫瘍の大きさと PRL 値との間には有意の関係は認められなかった。腺腫の摘出によって、PRL 値は 4 例で正常値まで低下したが、ある程度低下したものが 3 例、手術後さらに上昇したものが 1 例あった。一般に術前値が軽度なものでは、術後に改善される傾向がみられた。また、自然排卵の発来や乳汁分泌の停止などの症状の改善と PRL 値の消長とはよく一致した。血中 FSH や LH, ACTH, HGH 各値は、腫瘍摘出術による変動はほとんど認めなかった。しかし LH-RH や TRH 負荷試験による LH, FSH や TSH および PRL の反応は、術後に PRL の基礎値の改善が良いものほど、LH-RH に対する反応は向上、TRH に対する反応は低下する傾向が認められた。術後に PRL 値が正常化しなかったものには、CB-154 を 1 日 2.5 mg, 3 カ月間投与したが、術前での投与に比べ PRL 値の改善が著明であった。

さらに、これら症例の一部について、摘出した腫瘍の組織培養を行い、培養液中の PRL や LH, FSH 値の変動から、CB-154 の腫瘍組織への作用、LH-RH に対する反応も観察中である。

以上、下垂体腺腫の摘出術では、ACTH や HGH 分泌系など PRL 系以外の分野に影響が及ばないよう考慮するためか、腫瘍の完全摘出は難しく、術後になお CB-154 に依存しなくてはならない例もある。

85 プロラクチン産生下垂体腺腫の妊娠例に関する検討

群馬大学医学部産科婦人科学教室

伊吹令人, 吉田光典, 新川唯彦, 田口宏中,
高橋義孝, 五十嵐正雄

〈研究目的〉

プロラクチン産生下垂体腺腫に対する手術療法は transsphenoidal approachが開発されて格段の進歩を遂げた。しかし後療法を要するものも多く種々問題点を持っている。下垂体微小腺腫については手術療法よりむしろ薬物療法という意見が定着しつつある。しかし薬物療法後妊娠した症例についての報告は未だ少数で、妊娠中の経過、産褥の状態、更にその後の長期観察による微小腺腫例の予後に関する報告は殆どない。我々は下垂体微小腺腫の妊娠例の検討と分娩後1年以上観察しえた症例を内分泌的、 γ 線学的に検討した。

〈方法〉

下垂体微小腺腫35例について1)手術療法, 2)手術+薬物療法, 3)薬物療法の3者に分類し、妊娠成功率を比較検討した。妊娠例については自覚, 他覚症状の増悪の有無, 乳漏の状態, 体重増加, 子宮底長, 腹囲, 血中PRL, HPL, HCGについて検討した。分娩終了者は分娩時の異常の有無, 新生児の異常の有無, 乳汁分泌の良否などを調査した。分娩後1年以上経過した例については基礎体温, 月経の有無, 血中ホルモンの動態, Polytomography CT等の変化の有無について検討した。

〈成績〉

下垂体微小腺腫35例中手術例は14例, 非手術例は21例である。手術例14例中独身者4例, 残りの10例中1例は手術療法のみで妊娠, 不妊の9例中3例は薬物療法を併用して妊娠した。非手術例21例のうち不妊を訴えた18例中1例は薬物療法で排卵はおこるが夫が無精子症であり, 残りの17例中12例が13回妊娠した。既に分娩した7例では妊娠初期から中期に軽度の頭痛を訴えた3例があったが特別な治療は必要とせず, 神経学的異常, 視野狭窄などを認めた症例はなかった。妊娠中母体体重増加不良例が3例あったが, 分娩は1例帝王切, 1例骨盤位, 他は正常産であった。分娩後腺腫増大を確認しえた症例はない。

86 ラットの実験的 hyperprolactinemia 下における間脳-下垂体の機能

山形大学医学部産科婦人科教室

川越慎之助, 広井 正彦

無排卵-無月経症婦人のなかには高 prolactin (PRL)血症をとまう例がしばしば認められる。この時の排卵障害の原因として PRL が卵巣 gonadotropin (Gn) に対する反応性や下垂体の GnRH に対する反応性の阻害, あるいは視床下部への性腺ステロイドの feedback 機構への影響などが考えられている。卵巣の反応に対する PRL の影響については第23回の本学会で発表したもので, 今回は下垂体の反応性や feedback 機構への PRL の影響を Wistar 系雌ラットで検討した。

(1) 生後23日齢の雌ラットに PMS 30 iu を投与し, この2日後の critical period の前にネプタール (NBTL) を投与すると PMS 誘発排卵が阻止されるが, critical period に GnRH (2 μ g) を追加投与すると再び排卵が生ずる (4/11例)。この GnRH 投与前に PRL (5 μ g) で処置しておいても6/12例で排卵がみられた。また, GnRH 投与後1時間目の LH, FSH, E₂値も, PRL 無処置 control 群と PRL 投与群の間で差は認められなかった。

(2) 成熟雌ラットを去勢し, その10-14日後に estradiol benzoate (EB) 2.0 μ g を投与した。EB 投与により去勢後上昇した LH 値は翌日には平均 3.0 ng/ml まで低下したが, 3日後の正午に再度 EB (2.0 μ g) を投与し, 午後6時の血中 LH 値をみると平均 68.0 ng/ml まで急上昇した。これに対し, 数日間 PRL を投与した群では第2回目 EB の stimulatory feedback による LH 上昇は 5.5 0 ng/ml とやや低かったが, PRL 無処置群に比し有意の差ではなかった。EB による FSH 上昇の変化にも PRL 処置の影響はみられなかった。

この様に, ラットでは PRL の急性の上昇が下垂体の反応性や性腺ステロイドの feedback 作用に直接的に阻害することはない様に考えられる。

87 高プロラクチン血症治療による排卵とプロラクチンレベル

九州大学医学部産婦人科
永田行博, 堂地 勉, 津田知輝, 楠田雅彦

高プロラクチン (PRL) 血症によって惹起される排卵障害には CB-154 の投与や下垂体腫瘍の摘出術が有効である。しかし PRL がどの程度まで低下したら排卵が誘発されるかははっきりしていない。

我々は下垂体腫瘍摘出後の症例の follow-up 中 PRL が 50 ng/ml 前後の高値を示すにもかかわらず自然排卵を来した妊娠した症例や同様に術後 PRL 値が 50~70 ng/ml であるが、術前の estradiol benzoate test 無反応から明らかに反応が見られるようになり自然排卵も回復した症例などを経験している。逆に PRL 値は正常域にまで低下しているにもかかわらず CB-154 のみでは排卵が見られないものもある。

また非腫瘍群ではほとんどが 100 ng/ml 以下の PRL 値を示し、その半数が月経を保持しているがとくに 50 ng/ml 以下では月経のある症例が多い。

これらのことは治療前後の PRL レベルによって性中枢の抑制の程度と回復が異なるのではないかということを示唆しており、我々の経験した下垂体腫瘍 15 例を含む 55 例について考察した。

88 高 PRL 血症妊娠症例の PRL 分泌動態

信州大学医学部産科婦人科
深松義人 富田和彦 平林稔之
塚本隆是 福田 透

妊娠時、母体血中 PRL は妊娠が進行するにつれ増加し末期には非妊時の約 10 倍に増加することが知られている。今回、妊娠中 PRL の低値を続した 1 症例を経験したので、本症例を中心に基礎 PRL 値、TRH 負荷試験、トルコ鞍容積より下垂体腫瘍が疑われ CB154 投与により妊娠した 3 例の妊娠中の PRL 分泌動態につき報告する。

症例は、26 才の未産婦。稀発月経 (基礎体温は一相性) で、近医にて HMG-HCG 療法を受けるも妊娠しないため当科受診。受診時、内診で特別の異常を認めないが、乳房の軽度圧迫にて Tolis の分類で I 度の乳汁漏出を認めた。PRL 基礎値は 55 ng/ml と軽度上昇していたが、TRH 負荷試験、トルコ鞍単純撮影より下垂体の PRL 産生腫瘍が疑われ、CB154 投与により妊娠成立。妊娠中、視力・視野は正常で経過は順調。しかし、血中 PRL 値は 40 ng/ml 前後の低値で増加傾向はみられなかった。40 週で陣開し、3,270 g の男児を出産。児には外表奇形等の異常を認めなかった。本症例の分娩周辺における PRL の変動では、陣開後やや上昇したが漸時減少し、分娩後 30 分に 24.5 ng/ml と最低値を示した。分娩時の母体血、臍帯血、羊水中の PRL 値はそれぞれ 36, 348, 230 ng/ml で、母体血中 PRL は低値であったが臍帯血、羊水中 PRL は正常。産褥時に施行した単純撮影ではトルコ鞍の増大を認めず、授乳刺激による PRL の変動は刺激前 46 ng/ml、直後 42 ng/ml、30 分後 51 ng/ml で授乳刺激による PRL の増加はみられなかった。現在、外来にて経過観察中であるが母児共に全く異常を認めていない。

また、他の高 PRL 血症で妊娠の成立した 2 例では、妊娠初期より PRL は高値を示し、妊娠の進行につれてその値は増加したが、末期でも 2~3 倍に上昇したのみであった。

89 Bromocriptine 肛門坐薬漸増投与法による高プロラクチン血症の治療

国立名古屋病院 産婦人科 薬剤科*

安江弘之 戸谷良造 足立昌彦 朝日治郎

中村光治 山田博史* 鈴置洋三

高プロラクチン血症による排卵障害機序が解明され、プロラクチン抑制療法が有効であることが明らかになった。下垂体プロラクチン産生腫瘍の診断、手術技術も長足の進歩を遂げた。一方、薬物療法によるプロラクチン抑制療法も Bromocriptine 等、dopamine agonist の開発により、目覚ましく進歩した。

Bromocriptine 投与により、下垂体 prolactinoma の縮小例の報告も散見される。我々は下垂体腺腫に手術療法を適応した場合、一時的に症状の改善を見ても、生涯的な見地から見た場合、晩発後遺症の問題は未解決であることを以前から指摘してきた。効果一危険性のバランスからは必ずしも手術療法が最善の治療法とは考え難く、可及的薬物療法を行うべしと考えるに至った。Bromocriptine 経口剤の副作用である悪心、嘔吐、めまい等を軽減させんとし本剤の肛門坐薬を試作し使用したところ、肛門坐薬でも主作用である PRL、GH 抑制作用が得られ、且つ本剤の主作用と同様に中枢性作用であり、不可避と考えられていたこれらの副作用の減弱化が得られることを明らかにした。galactorrhoea-amenorrhoea 14 例に、Bromocriptine 肛門坐薬を 2.5 mg より 40 mg までの漸増投与法を行ったところ、macroadenoma の 10 例、microadenoma の 2 例を含め、全例にプロラクチン抑制効果を認めた。microadenoma 2 例は CT 上、腫瘍像の消失を見た。5 例の挙児希望例中、2 例の妊娠例を経験した。肛門坐薬による投与法では、薬剤の吸収経路が下・中痔静脈を経て下大静脈に吸収されるため、胃腸から吸収され、第一到達臓器が全て肝臓である経口剤投与と異なること、加えて経口剤に比し、吸収が緩徐であることが主作用を失うことなく、副作用の軽減を見た原因であると考えられるが、本法により、かなり大量投与が可能であり、薬物療法による下垂体 prolactinoma の治療範囲を拡大しうる可能性が得られたので報告する。

90 「血中プロラクチン値におよぼす食餌の影響 — 正常人および高プロラクチン血症についての検討」

聖マリアンナ医大 産婦人科

石塚 文平, 丸岡 充, 浜田 宏

〔目的〕 Prolactin (PRL) 分泌に対する食餌の影響については詳細な報告が少ない。今回我々は摂食前後における血中 PRL 値の変動を正常男女、Prolactinoma 症例で検討した。〔対象〕 I 群—正常性周期婦人（卵胞初期）8 名、II 群—健康成人男子 7 名、III 群—正常妊娠（34—39 週）7 名、IV 群—後に手術により Prolactinoma を確認した高 PRL 血症患者 9 名

〔方法〕 全群とも 12 時間以上絶食ののち正午に常食をとらせた。また Control として各群とも前夜より実験日午後 2 時まで絶食した。また I 群で正午、午後 5 時、II 群で午前 8 時、正午の Sequential Feeding の影響を検討した。II 群は更に絶食後正午に Mayer らの方法に準じて Sham-Feeding を行なった。採血は肘静脈留置針より 15 分毎に午前 7 時より最終摂食開始後 2 時間まで行なった。食餌は全て 5000 KCal, 蛋白質 20%, 脂質 40%, 炭水化物 40% とした。PRL は 2 抗体法による RIA にて測定した。

〔結果〕 I 群では正午、午後 5 時いずれの食後とも 45 分以内に約 100% の有意な血中 PRL 値上昇をみた。II 群でも昼食後同様の PRL 値の上昇がみられたが、Sham-Feeding 後および朝食後には有意な PRL 値の変動はみられなかった。また朝食摂取の有無は昼食後の PRL 値上昇に影響を与えなかった。III 群、IV 群の basal PRL 値はそれぞれ $233 \pm 39 \text{ ng/ml}$, $256 \pm 31 \text{ ng/ml}$ で有意差はなかった。昼食後、III 群では 45 分以内に平均増加値 140 ng/ml 以上の著しい PRL 値上昇がみられたのに反し、IV 群では有意な PRL 値の変動はみられなかった。

〔結論〕 ① ヒトにおいて朝食以外の食餌摂取後に血中 PRL 値の有意な上昇がみられる。② この PRL 分泌亢進は食物の嚥下に伴う何らかのメカニズムを誘因として起こる。③ 生理的高 PRL 血症である妊娠中には摂食により著しい PRL 分泌亢進が見られるが、Prolactinoma 症例はこの現象を欠いている。

91 黄体機能不全症における子宮内膜上皮細胞核 DNA 量に関する検討

大阪市立大学 産科婦人科学教室

○高野 登, 田中 文平, 迫 久男,
浜田 和孝, 須川 信

“黄体機能不全症”は、子宮内膜における着床準備状態の異常と考えられ、その診断は主に分泌期内膜日付診によりなされている。月経周期における内膜細胞の経日的変化は卵巣からのエストロゲン、プロゲステロンの効果によるものであり、とくにプロゲステロンの効果発現にはエストロゲンによる priming が必要であると理解されている。そこで我々は、(1)去勢ラットを用いて、エストロゲン投与時、およびそれに引続くプロゲステロン投与時における子宮内膜上皮細胞の核 DNA 量を測定して、その変動を確かめ、(2)ヒトにおいては、分泌期中期内膜日付診による正常例および黄体機能不全例における内膜腺上皮細胞の核 DNA 量を、同一周期での増殖期および分泌期に測定し、同時に採取日の血中エストラジオールまたはプロゲステロン濃度を測定して、血中ホルモン濃度と内膜の反応性を検討し、黄体機能不全症における子宮内膜腺上皮細胞の細胞生物学的性格の解明を試みた。核 DNA 量は、ラットでは摘出子宮内膜塗抹標本を、ヒトでは Gravlee jet washer またはスーマ吸引器にて内膜細胞を採取して塗抹標本を作製し、Feulgen 染色後、走査型顕微鏡濃度計にて測定した。ヒストグラム上、ラットでは、エストロゲン投与により aneuploid が著明となり、プロゲステロンを加えることにより diploid にモードがみられ、DNA 合成が抑制されてくることが示された。一方ヒトでは、増殖期後期で、正常例は diploid から tetraploid の広い分布がみられたのに対し、黄体機能不全症例は、主に diploid 付近にモードがみられた。分泌期中期では、いずれも diploid 付近にモードがみられた。血中ホルモン濃度は、増殖期でのエストラジオールおよび分泌期でのプロゲステロンは、いずれも正常範囲内であった。以上の結果より、黄体機能不全症例においては、卵巣のステロイドホルモン分泌能の障害よりも、むしろ、増殖期内膜腺上皮細胞の感受性の異常による estrogen priming の障害が示唆された。

92 子宮細胞膜におけるエストロゲン結合部位の蛍光顕微鏡による観察

京都府立医科大学産婦人科学教室

山田 俊夫 玉舎 輝彦 井出 哲正
和田 圭介 岡田 弘二

これまで細胞質エストロゲンレセプターを介する機構以外に、早期におこる現象を説明するために、細胞膜にエストロゲン作用部位が存在する可能性を推定してきた。ここではウサギ子宮単離細胞にエストロゲンを作用させ、細胞膜とエストロゲンとの結合状態を、蛍光顕微鏡を用いて観察しえたので報告する。未熟雌ウサギに、estradiol-17 β を10日間投与後5日目のウサギ子宮を細切し、collagenase を添加し、TC Medium199を加えて、37°Cにて incubate し、単離細胞を調整した。まず、1-(N)-fluore-sceinyl estrone thiocarbazon (17FE と略す)を、単離細胞に作用させると、4°C1時間の incubation では蛍光は細胞膜表面および細胞質に均一にみえる。そして37°Cに温度を上げると核に移行する様子がわかる。すなわち、この17FEは細胞膜を通過するため、膜の結合部位を区別することは難しい。そこで、次にestradiol と fluorescein とで同時にラベルしたBSA (Estradiol-6-CMO-BSA-FITC, 以下E-BSA-Fと略す)を合成し、Sephadex G-25を用いて純化した。E-BSA-Fは、その分子量の大きさから、細胞膜を通過できないと考えられるが、事実単離細胞をE-BSA-Fと4°Cにて1時間 incubateすると、この蛍光は細胞質に入りこまず、細胞膜に結合していることがみられた。37°Cに温度を上げると、蛍光は細胞質に入らず、細胞膜表面に凝集する現象がみられた。このことより、子宮細胞膜にエストロゲンに対して、特別な結合部位が存在する可能性が蛍光測定の面からも観察しえた。

93 ステロイドレセプター-の微量測定-の検討

京都府立医科大学産婦人科学教室
 村上利樹 玉舎輝彦 大野洋介
 草西洋 岡田弘二

ステロイドレセプター-検索の臨床応用がなされてきているが、ここでは、その微量測定法を検討し、不妊患者の着床期子宮内膜について、エストロゲンレセプター-(ER), プロゲステロンレセプター-(PR), アンドロゲンレセプター-(AR)を検索した。Endometrial biopsy で得た微量子宮内膜組織(約50~100mg)に緩衝液を加え、homogenizeし、150,400×gにて30分超遠沈し、その上清に0.1% DCC(1時間)を加え、内因性ステロイドを除去したものをCytosolとした。沈渣に0.4 M KClを含む緩衝液を加え、homogenizeして緩衝液にて最終KCl濃度0.1 Mとなるように調整後、同様に超遠沈し、その上清に、0.1% DCC(1時間)を加え、内因性のステロイド除去したものを核extractとした。400 fmolの $^3\text{H}-\text{E}_2$ (ER) $^3\text{H}-\text{R}5020$ (PR) $^3\text{H}-\text{R}1881$ (AR) およびこれに、cold steroid (DES, ENT, DHT)をその100倍量加えたものに、Cytosolおよび核extract 0.1 mlを添加 incubateし、0.3% DCC 0.1 mlを加え30分間放置して非結合型を吸着した。これを800×gで10分遠沈し、その上清0.1 mlにACS-IIを加え液体シンチレーションカウンターにて、放射能を測定した。 ^3H -steroidのみのものとcold steroidを添加したものの差を特異的結合量とし、単位DNA当りのレセプター量を測定した。Cytosolは細胞質レセプターとして、核extractは核レセプターとした。

BBTからみた排卵後7~10日目の着床期子宮内膜組織日付診が正常群のものにくらべ、内膜組織日付診の遅延群では、ER, PRともに少ないもののがかなり認められた。このように微量測定によるステロイドレセプター-の検索することは、或る種の黄体機能不全の診断に有用と考えられた。

94 ヒト子宮内膜上皮細胞および間質細胞の組織培養における微細構造

—性ステロイドホルモン無添加における所見—

京都大学医学部婦人科学産科学教室
 村松弘巳, 木下幹久, 加藤隆郎,
 矢野樹理, 川口周利, 富永敏朗

〔目的〕ヒト受精卵の着床は種々の要因により支配されている為、その詳細の解明は困難である。また着床にともなっておこる脱落膜化の機序も明らかにされていない。我々は組織培養を利用し、複雑な要因を単純化することによって、これらを解明しようと試みている。今回、ヒト正常子宮内膜を組織培養し、その形態的变化を電顕的に観察した。

〔方法〕種々の月経周期の内膜をゼラチン薄膜で被われたカバースリップ上に6~33日間、移植片培養し、in situの状態を包埋し、移植面に対し垂直方向に切片を切り、主として移植片の部位において光顕および電顕にて観察をおこない、培養前の内膜像と比較した。

〔結果〕電顕的観察では、培養子宮内膜の月経周期による差はグリコーゲンの量において認められたが、その他は大差がなかった。培養日数による変化も少なかった。培養上皮細胞はMicrovilliをもち、上皮細胞間は、Junctional complexにて接着している。月経期、増殖期初期・中期・後期、分泌期初期内膜の培養では、上皮細胞は培養前よりゴルジ装置、粗面小胞体が著明となり、多数のミトコンドリアも認められ、分泌細胞を思わせる像を呈した。しかし、培養前の上皮細胞よりもグリコーゲンは少なく、核には分泌期中期に特徴的なNucleolar Channel Systemは認められなかった。培養間質細胞は、培養前に比し、細胞質の増大が著明であり、ゴルジ装置等、細胞質内小器官は発達し、Predecidual Cellに近い形態であると思われた。

〔結論〕性ステロイドホルモン無添加でヒト子宮内膜を移植片培養したところ、上皮細胞、間質細胞ともに培養前よりも分化する傾向を示した。特に間質細胞において顕著であった。

95 estrogen および progesterone の rat 子宮 adrenoceptor に与える影響

大阪医科大学 薬理学教室
假野隆司, 石井権二, 田中豊夫

estrogen, progesterone が rat 子宮 adrenoceptor に与える影響を検討する目的で, 卵巣摘出 wistar 系 rat に estrogen acute, estrogen chronic, progesterone 処置の実験モデルを作成して, magnus 法, DHE, DHA を使用した binding site determination により比較検討した。non treated, estrogen acute, progesterone 子宮は 37°C Tyrode 栄養液中で isometric に mechanical activity を測定すると活発な自動収縮を認め, noradrenaline (NA) 10^{-6} ないし 10^{-5} g/ml で停止弛緩した。phentolamine, propranolol の前処置でも変化はなかった。estrogen chronic 子宮は 20 分以降では自発収縮は認められず, 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} g/ml の NA で収縮反応を示した。25 mM KCl 脱分極収縮に対する NA の弛緩反応用量変化を検討すると α では estrogen acute, estrogen chronic の順で反応濃度は低下し, 弛緩率は増加した。 β では estrogen chronic, progesterone の順で反応率が増加した。binding site は DHE で estrogen chronic, estrogen acute の順で増加し, DHA では estrogen chronic, progesterone の順で増加した。この結果, estrogen は α , β 効果を高めるが, これは receptor の増加のためと思われ, この中で α receptor は β receptor より早期に増加が開始し, β receptor は増加の途上で 1 時的機能抑制が起こると考えられた。progesterone は β 効果を高めるが, これは β receptor の増加のためと考えられた。また estrogen chronic の α 効果は通常時では収縮, 脱分極収縮には弛緩の 2 面効果を有する。

96

家兎子宮におけるヒアルロニダーゼ

東邦大学附属大森病院 産婦人科 生化学教室
中岡 義明, 伊藤 元博, 平川 舜
渡辺 仁, 天野 久夫

我々は頸部軟化因子物質の中で, とくにヒアルロン酸に焦点を絞り, その組織蓄積量, 組織分布について検討してきたが, 今回はヒアルロン酸の組織における代謝動態を明らかにし, 妊娠, 分娩に伴う動的変化を解明すべく, その第一段階として, ヒアルロン酸の分解酵素であるヒアルロニダーゼ活性測定法について検討を加えた。

成熟日本白兔種家兎より剔出した。子宮組織を 4°C 0.25 M Sucrose, 0.5% NaCl 0.02 M Tris-HCl buffer (pH 7.4) 中にて, mince しテフロンホモジナイザーにてホモジナイズ後, filtration し, 1,000 × g 10 分間遠心し, 上清を 0.02 M sodium acetate buffer (pH 3.8) 中にて透析した分画。

又さらに 12,500 × g 20 分間遠心し, 上清を同様に透析した分画。

一方 12,500 × g で生じた沈殿に 0.02 M sodium acetate buffer を加え凍結融解後同様に透析し再び 12,500 × g にて遠心した分画。

以上の 3 分画について, Carbocyanine dye を用いた Benchetrit らの方法で, 酵素活性測定し, Bradford らの方法にて蛋白定量を行った。

本法により, ヒアルロニダーゼ活性値の再現性が認められ, 今後の子宮組織における動的変化を検索していく上に, 有効な測定方法と思われる。

97 チャイニーズハムスター卵子に 対する放射線の細胞遺伝学的影響

名古屋市立大学産婦人科
小石多紀子 今泉克英
鈴森 薫 八神喜昭

胎芽、胎児の放射線感受性は大きく妊婦の被曝は異常発生原因となり得る。この事より、生殖可能年齢婦人の骨盤を含む照射は可能な限り月経開始後10日以内に行うべきであるとのI. C. R. P.の勧告がある。しかし排卵期を中心とし、このような時期の放射線被曝の影響の有無を明確にしておくことは臨床上重要である。その手段として、発生の根源である卵細胞レベルでの染色体観察がある。そこで今回は非常に性周期安定性(4日周期)のあるチャイニーズハムスターを研究対象とし、採卵は全て排卵期に行ったので照射時期を採卵時期よりみて細分し、排卵期(A群)、同周期卵胞期+前周期黄体期(B群)さらに1周期前(C群)、5周期前(D群)とし、それぞれの時期にX-Ray 200R照射し卵子第2成熟分裂異常特に異常出産に関係する不分離が惹起されるか否か放射線の卵子細胞遺伝学的影響を検討した。対象群150個、A~D群各々約100個の卵子染色体分析を試みた。異常卵出現頻度は対照群4%に比しA群42.1%、B群9.8%、C群10.9%、D群5.6%でありA群すなわち排卵期照射群(排卵4~5時間前照射群)では約半数に異常卵がみられたことになる。一方同周期卵胞期+前周期黄体期照射群B群、1周期前照射群C群の異常出現率はあまり高くなく大差はないが、いずれもその後の染色体異常仔出産につながる様な異常が約80%と高頻度にみられた。5周期前照射群D群では対照群と有意差はなかった。以上時期別X線照射により被曝時期と染色体異常卵出現頻度及び異常の種類との関係を明らかにした。その結果ヒトにおいても排卵期のみでなく月経開始10日以内あるいは月経以前1周期までの放射線照射は、尚検討の必要があることを提示した。

98 母親が相互転座保有者で習慣性 blighted ovum を呈した一例

金沢医科大学 産科婦人科学教室
杉浦幸一, 石間友明, 桑原惣隆

超音波断層法の発達により、従来、自然流産または子宮内胎児(芽)死亡と呼ばれてきたものの中にいわゆる blighted ovum が高頻度に含まれている事が明らかにされてきた。しかし、その成因についてはなお不明である。

今回、過去4年間の5回の妊娠がすべて blighted ovum であった症例について染色体検索を行ない母体側の常染色体に異常を発見した症例を経験したので報告する。

(症例)本症例はS. 30年2月11日生。既応歴、家族歴に特記すべきもの無し。初潮13才、月経は28日型で順。昭和51年に1回人工妊娠中絶の既応がある。その後、昭和53年5月より昭和56年1月までの期間に5回妊娠したが、いずれも blighted ovum にて流産を繰り返している。これまで妊娠と同時に、HCG測定、超音波断層法、基礎体温測定などによって経過観察を行ない、場合によっては、HCGまたは黄体ホルモン投与などを行なったが、いずれの場合も胎囊(GS)のみで、胎児像は認められなかった。全妊娠において次第にGSの狭小化、HCG値の低下、基礎体温の低下などがおこり、性器出血を認めてくるため、子宮内容清掃術を施行していた。

(染色体検査所見)通常のG-band法により両親および絨毛組織の染色体を調査したところ、父親は46, XYで正常であったが、母親は46, XX, t(2;15)(q23;q26)で常染色体No.2とNo.15の長腕との相互転座が認められた。また培養絨毛組織の検索では母親と同型の転座を示した。

(考察)1例ではあるが、blighted ovumを繰り返した表現型が正常な婦人で常染色体No.2とNo.15間の相互転座を認めた事は、本症の成因を考えるうえで興味深い。絨毛組織の検索では母親と同型を呈した点は問題であり、今後、症例を増し充分検討しなければならないと思われる。

99 切迫流産の超音波断層検査と血中ホルモン動態の同時測定からみた比較検討

名古屋大学医学部産婦人科教室。分院産婦人科*

稲沢市民病院産婦人科** 中部労災病院***

野崎 誠, 鈴木正利, 下須賀洋一, 正橋鉄夫, 成田収*

友田 豊 後藤孝** 阿部満夫** 林治生***

〔目的〕切迫流産の予後判定に従来母体尿中及び血中ホルモン測定が行なわれていたが、近年超音波診断装置とりわけ電子スキャンの登場により胎嚢や胎児の直接的観察も容易となりその予後判定がより一層正確となってきた。今回切迫流産患者に対し超音波検査と血中ホルモン測定を同時に実施し切迫流産の病態と予後について比較検討した。

〔対象及び方法〕過去2年間当大学及び関連病院で性器出血を伴う切迫流産患者108名を対象とし、予後良好で妊娠継続したのは64名であり予後不良は44例であった。超音波検査は膀胱充満法にて胎嚢最大径と胎児心拍を観察した。使用装置は東芝20-A, 53H, ソノビスターPを用いた。血中ホルモン測定は、estradiol, progesterone, hPL及びhCGをRIAにて測定した。

〔成績〕妊娠週数と胎嚢最大径の関係では、予後良好群で回帰直線 $y=7.65x-21.1$, $r=0.85$ の相関を得た。予後良好群の胎児心拍検出時の妊娠週数と胎嚢最大径は各々7週で82.6%, 最大径30mmで89.5%の検出率を得た。胎児心拍と予後との関連では、胎児心拍検出例の96%が予後良好であり流産に至ったのは4%であった。血中ホルモン測定より予後良好群と不良群ではestradiol, progesterone, hPL及びhCG値はいずれも早期より明らかな差を認めた。予後良好群では正常妊娠とはほぼ同様なホルモン分布を示した。予後不良群でblighted ovumを示すものはhPL及びhCG分泌能を有するものがみられた。超音波検査所見は母体血中ホルモン動態を示唆しうる可能性を見出した。

100 切迫流産の予後判定とHPL, HCG測定及び超音波断層法の意義

山形大学医学部産科婦人科学教室

高橋 秀幸, 金子 尚仁, 川越慎之助,

広井 正彦

自然流産の頻度は全妊娠例の約10%程度といわれており、その大部分がいわゆるfirst trimesterに集中している。こうした切迫流産の症例で、その予後を早期に判断することは臨床上非常に重要であり、その為の補助的手段としてHCG, HPL測定など各種生化学的検査や、超音波断層法などが応用されて、妊娠初期切迫流産の管理に多大の威力を示している。今回、妊娠5～12週の切迫流産症例について、HCG測定、HPL測定、超音波断層法によってfollow upし、各検査成績と予後との関連について分析し、若干の知見を得たので報告する。

尿中HCGについてみると、予後不良例は低値を示す例が多い様であるが、正常値のものも少なくない。しかし、連続測定では正常値にとどまるものや上昇傾向をみるものではなく、連続的測定が重要である。血中HPLは妊娠7～8週より上昇しはじめるが、切迫流産で予後不良例のものは低値を示すものが多い。また、超音波断層によりgestational sac (GS)をみると、正常例では妊娠6週頃からみられるのに、切迫流産の予後不良例ではGSの認められないもの、認められても小さいもの、あるいはempty sacが多かった。real time Bmodeによる胎児心拍の確認時期でもcontrolや、予後良好例では9週で全例認められるのに反し、予後不良例で認められた例はなかった。また、流産内容物の組織所見とHCGとの関連では、絨毛の変性に伴って、低下傾向を示したが、血中HPLとの関連は明らかではなかった。

以上より、real time B mode 所見は流産の予後判定に極めて有用であり、これと従来のHCG, HPLとの関連について検討した。

101 卵管峡部平滑筋の収縮特性から見た 子宮外妊娠の検討

東京慈恵会医科大学産婦人科
落合和彦, 徳留省悟, 中島敏男, 安田 允
蜂屋祥一

子宮外妊娠が, 他の哺乳類に比較し, ヒトにおいて多発する事は, ヒト卵管の解剖的又は機能的な複雑さを物語っている。子宮外妊娠の発生に関しては, 従来より種々の検索が行われてきているが, その詳細な発生機転についてはいまだに不明な点が多い。今回, 我々は, 子宮外妊娠の発生の一因として, 峡部の機能異常に基くものが存在すると考え, その点から峡部平滑筋の収縮特性を検索した。

子宮外妊娠にて開腹術を行った5例(膨大部妊娠4例 卵巣妊娠1例)の卵管峡部縦走筋束(6mm×0.6mm)をロック液の中で採取し, 容量約0.5mlの浴槽の中で, 片側を固定, 片側をトランスジューサーに接続, サボニン溶液にて形質膜を剝離し, Ca^{2+} 感受性を指標とした収縮特性を検索した。又, 正常性周期例, 正常妊娠例についても同様の検索を行い, 子宮外妊娠例と比較, 検討した。

正常性周期における峡部縦走筋の Ca^{2+} 感受性は, 卵胞期にくらべ, 黄体期で亢進した。この事は, 受精後の卵輸送に目的と考えられる。正常妊娠例の Ca^{2+} 感受性は正常性周期卵胞期のそれにくらべ, 更に低下傾向を示した。子宮外妊娠例では, 正常妊娠と同様のパターンを示す群と, これより更に感受性の低下した2群に大別された。

妊娠による子宮筋の Ca^{2+} 感受性は, ラットについて, 教室徳留が報告しているが, 卵管についても同様に, 妊娠初期には Ca^{2+} 感受性が低下し, 峡部平滑筋が, 子宮筋と協調した収縮特性を示す事が明らかにされた。さらに, 子宮外妊娠例においては, Ca^{2+} 感受性が著しく低下しているものがあり, この様な峡部平滑筋の収縮特性が, 子宮外妊娠の発生と何らかの係わりを持っているのではないかという事が示唆された。

102 XY-female における Müller 管発育と性腺との相関について

国立名古屋病院産婦人科 検査科^{*}
内田雄治 戸谷良造 後藤淳二 黒木尚之
中村光治 今西有二^{*} 鈴置洋三

XY-female は, 男性仮性半陰陽, 睾丸性女性, XY-純型性腺異形成に大別されているが, これらは spectrum disease であり, その移行型が多く, 分類は容易ではない。性腺が睾丸である場合, 胎生初期より, 睾丸から分泌されるM管抑制因子により子宮, 卵管の発育は抑制されるため, 極く小さな睾丸が存在する症例でも子宮を認めることは稀であるとされている。我々は, 両側に腹腔内睾丸を持ち, 子宮, 卵管を有するXY-pure gonadal dysgenesisを経験したが, 本例の経験から testis の質と位置と子宮, 卵管の発育抑制に関する検討を行った。Testicular feminization, pure gonadal dysgenesis, mixed gonadal dysgenesis として報告された症例のうち, 子宮, 卵管の存在を認めた症例の testis の発育, 位置を検討した。また, XX-, XY-真性半陰陽例などの testis を認めたと報告された症例の testis の大きさ, 位置と子宮, 卵管の存在についての検討を行った。その結果, 子宮, 卵管と睾丸が共存した症例においては, 睾丸の dysgenetic の程度が如何であれ, ほとんどの報告症例において, 睾丸は本来卵巣に該当する位置にあることに気付いた。また, 睾丸が原始生殖隆起の位置から移動しているにもかかわらず, 子宮, 卵管が存在したとする報告例は極めて少ないことが判明した。すなわち, 染色体構成の如何にかかわらず, ヒトの睾丸の移動能力とM管抑制能力には極めて深い関連があることを見出したので報告する。

103 性染色体構成 XX/XY を呈した mixed gonadal dysgenesis 疑いの一症例

鳥取大学医学部附属病院産科婦人科

沢原 光信、富永 好之、前田 一雄

外陰部奇形に際し、性染色体検査が一般に施行されるようになり intersex (間性) における性染色体異常の報告は増加の傾向にある。このたび性染色体構成 XX/XY のモザイクを呈する本症を経験したので報告する。

症例；16才の患者(女子学生)で主訴は primary amenorrhea と external genitalia の異常。家族歴；既応歴に特に異常なく昭和56年4月3日当科へ来院、外陰部所見として陰核は母指頭大に肥大、外尿道には陰核よりかなりはなれ4cmぐらい下方にあり腔は非常に狭く小指がかるうじてはいる程度で深さは約7cmであつた。乳房発育不良、恥毛は多くやや男性型発育を示し、直腸診にて子宮両側卵巣の有無は不明で、B mode 並びにCTで観察を行つた。

検査結果；性染色体検査でG bandとC bandにて46XX/46XY syndromeと診断されtrue hermaphroditismの可能性も含め現在検索中。

甲状腺副腎機能は正常、基礎体温は一相性、LHRH testでLHは前値90mIU/mlと高値で反応良好、またFSHも前値66mIU/mlで非常に高く反応良好パターンであつた。E₁ 164pg/ml、E₂ 52.6pg/ml、E₃ 5pg/ml以下でTestosteroneは760ng/dlと男性レベルであつた。

治療；昭和56年7月に入院、laparoscopy並びにtestisの確認しだいmalignantになる事も考へてそれを摘出し、組織学的検討を行う予定である。

104 原発性無月経および無精子症の細胞遺伝学的検討

広島大学医学部産婦人科

吉村 修、大浜紘三、藤原 篤

無月経あるいは不妊症の原因として種々の病態があげられており、細胞遺伝学的立場からの検討の重要性も指摘されている。そこで演者らは、原発性無月経および造精子障害に染色体異常がどの程度関与しているかを明らかにする目的で、これら患者の染色体分析を行つた。また一部の症例については内分泌検査を実施して、染色体異常例の内分泌動態を検討するとともに、性腺や内外性器の発育との関連についても検討した。

その結果、原発性無月経では74例中35例(47.3%)に染色体異常が認められた(45,X:14例、45,X/46,XX:10例、46,XY:5例、45,X/46,X,i(Xq):2例、その他:4例)。染色体異常例の臨床所見をみると、45,XをはじめとするTurner症候群では低身長者が多く、内外性器の発育不全例が大部分であり、内分泌学的にはhypergonadotropic hypogonadismの状態であつた。これに対し46,XY例では長身者が多く、性腺組織は卵巣から精巣までの幅広いパターンを示した。

無精子症では233例中56例(24.0%)に染色体異常が認められ(47,XXY:52例、46,XY/47,XXY:2例、46,XX:1例、46,XY,inv(1)(p31q44):1例)、乏精子症の34例では染色体異常は1例も認められなかつた。47,XXY例の精巣組織は高度な精細管の萎縮や硝子化を呈し、精子形成は全く認められず、内分泌検査では高LH、高FSH、低testosteroneが著明で、46,XYの無精子症との間に明瞭な差を認めた。

以上の成績から、原発性無月経では約半数に、無精子症では約1/4の例において染色体異常が関与していることが、さらに染色体異常例の大部分はhypergonadotropic hypogonadismの状態にあり、その根本的治療法がないことが示された訳で、原発性無月経および無精子症患者に対するスクリーニング検査としての染色体検査は、極めて重要といえよう。

105 Klinefelter 症候群56例の臨床統計的観察

千葉大学医学部泌尿器科 富山医科大学医学部泌尿器科※
 布施秀樹 川村健二 皆川秀夫 片山 喬※
 伊藤晴夫 島崎 淳

昭和35年より昭和56年までに当科外来を受診した Klinefelter 症候群56例について、臨床統計的観察を行なった。初診時年齢、主訴、両親年齢、身体所見等について観察し、また内分泌学的検査としては、基礎値 (LH, FSH, Testosterone), HCG test, LH-RH test があるが、これらについて検討するとともに、主訴 (不妊、外性器異常等)、身体所見との関連についても、検討を加えた。一部の症例に、Testosterone 補充療法を施行したが、経過中の FSH, LH, Testosterone 値ならびに二次性徴等についても述べる。

106 類宦官体型の特徴の分析

— 女性例について —

国立名古屋病院産婦人科 名大・工・情報自製教室※
 戸谷良造 石川正文 唐沢哲郎
 三輪 是 下村 勉※ 鈴置洋三

類宦官体型は、従来、視診による判断で成されており、数量的な基準が設けられていない。類宦官体型の基準の設定が必要と考えられるが、そのためには身体的特徴の数値による解析が必要である。類宦官体型の特徴をより明確にせんとし、典型的な類宦官症と正常女性の身体計測値を比較分析した。類宦官症8名 (XY-pure gonadal dysgenesis 3例、XX-pure gonadal dysgenesis 2例、Kallmann's syndrome 2例、isolated gonadotropin deficiency 1例) 及び正常女性76名 (国立名古屋病院付属看護学校学生19歳から21歳) を対象とした。

身体計測方法は、従来、規範とされている Martin の定めた測定点に従い、各例29項目の計測を行った。測定に用いた器具は、身長計、体重計、坐高計、巻尺、Martin 骨盤計測器を用いた。

類宦官症では、正常女性に比し、腹囲、指極、身長、肩峰高が大であった。坐高、体重、大腿囲、骨盤幅には差が見られなかった。胸囲、肩峰幅は類宦官例が小であった。

主成分分析法による解析では、正常女性の第1主成分 (Z1) は体重、身長、腹囲、胸囲の係数が大きな正の値を成し、size factor と見なし得た。第2主成分 (Z2) は胸囲、腹囲、体重が大きな正の、肩峰高、指極距離、身長が大きな負の係数を成した。shape factor と判断し得た。類宦官症と正常女性とは異なる分布を示していることを明らかにした。

107 不妊外来における臨床統計的観察

群馬大学産婦人科，館林厚生病院産婦人科[☆]
飯島カツ子^{*}，大和田信夫，伊吹令人，
木村 弘[△]

我々が館林厚生病院産婦人科で不妊患者の診察を始めたのは昭和45年4月で、昭和48年10月からは週1回を不妊外来にあてて患者の診察を行っている。昭和45年4月より昭和55年12月までの10年9カ月間に挙児希望を主訴として来院した487名のうち検査，治療及び経過観察のできた444名の婦人について臨床統計的観察を行なった。

原発不妊が289名，続発不妊が155名で，その比率は約1.8:1であった。

初診年齢は25～29才が約58%を占め，平均年齢は原発不妊が27.8±3.2才，続発不妊が29.1±4.1才であった。

来院までの不妊期間のピークは1～2年にあり，結婚1年未満でも不妊外来を訪れる婦人が15.1%であった。

不妊の原因では排卵障害が24.3%，卵管因子が23.2%，男性因子が12.3%に認められた。

妊娠率は，444名中219名で49.3%であった。また，原発不妊の妊娠率が44.3%，続発不妊の妊娠率が58.7%であった。

初診より妊娠までの期間は1年以下が85.6%，うち6カ月以下が59.7%であった。

妊娠の経過は結果が不明のもの及び現在妊娠中のものを除くと，分娩したもの186名中152名(81.7%)，流産したもの34名(18.3%)であった。

治療別ではclomiphene療法，Rubintest又はHSG検査，rebound療法などで妊娠した例が多かった。卵管因子では卵管形成術後に1例，頻回のウロキナーゼ通水後に3例の妊娠例があり，男性因子ではAIHにより3例の妊娠例があった。又、精子数700万で自然に妊娠した1例を経験したが5カ月で流産に終わった。その他，HMG-HCG療法で2例，Bromocriptine投与で3例の妊娠例があった。

108 最近4年間の当科不妊外来における臨床統計

日本大学医学部産科婦人科婦人科学教室
○栃木明人，塚原 裕，山本樹生，寺本勝寛，
野口健太郎，河合 俊，藤井トム清，柳沢洋二

昭和52年より55年までの4年間に不妊期間2年以上を訴えて来院した不妊患者は原発199例，続発131例計330例であり，これは新患総数9532例の3.5%にあたり他の機関の報告とはほぼ等しい。初診時年齢構成は原発，続発共25才から29才，次いで30才～34才の群が多く全例の大半を占め妊娠例もこれらの年齢群に多い。不妊期間は原発，続発共に2年から4年の間のものが多く殊に2年のそれが最も多く，これは比較的不妊を早く認識して訪医するための傾向と思われる。このうち妊娠成功例は原発45例，続発30例計75例で妊娠率は不妊患者総数の23.4%であり他の機関の報告とはほぼ同じである。既往歴では原発性のそれでは虫垂炎が多く，続発性のそれでは人工妊娠中絶，次いで虫垂炎が多い。不妊原因では卵管因子，男性因子が最も多い。妊娠成功例では初診より妊娠までの期間が1～9カ月と9カ月～1年のところが多い。妊娠直前の検査ならびに治療ではヒステロ，通水，HCGクール，クロミノエン+HCGクールなどが多い。妊娠不成功例では卵管因子，男性因子，頸管粘液因子，黄体機能不全因子がある。

109 最近5年間における当科不妊外来統計

三重大学医学部 産婦人科学教室
 西山幸男、加藤公弘、西村公宏、吉村公一
 松本隆史、植松有門、杉山陽一

昭和51年1月より55年12月までの5年間に不妊を主訴として受診した患者の臨床統計を報告する。

不妊患者総数は418名で、初診時年齢は25才から29才に多く、それらのうち原発不妊は65%、続発不妊は35%であった。続発不妊患者の前回妊娠は自然流産が多く、次いで満期産、人工流産の順であった。既往歴では虫垂切除が102名(24%)という高率に認められ、不妊因子別では①排卵障害(34%)、②男性因子(19%)、③卵管因子(17%)の順であることが判明した。

妊娠例は418例中86例(20.6%)で、排卵障害や卵管障害患者よりの妊娠が多く、したがって治療としてはClomidやHCGの投与例、および通水施行例に多く認められたが、治療を一時休止している間に妊娠した例も多く認められた。妊娠86例中他医へ転医したりして追跡出来なかった19例を除く67例についてみると、56年6月現在外来通院中が12例、すでに健児を得たのが44例で帝切は6例(12%)に行われた。しかしこの帝切は多くは産科的適応によるものであった。妊娠中の合併症としては切迫流産が圧倒的に多く、67例中21例(31.3%)に認められ適切な治療を行ったが7例は予後不良であった。また、Clomidなど排卵誘発剤を用いて妊娠した例の中では胎状奇胎が1例認められたが、多胎妊娠例は認められなかった。

110 当院における最近5年間の不妊統計

仙台市 向仁会 永井病院
 ○古賀詔子 永井 宏

昭和51年4月から昭和56年3月までの5年間に不妊を主訴として当院を訪れた婦人は389例であった。これらに対して臨床統計的観察を行ったので報告したい。同期に当院を訪れた新患総数は12,738人であり、不妊症患者率は3.1%であった。原発性不妊は242例62.2%で続発性不妊を上まわっていた。不妊患者の年齢分布は26~30才が51.9%にピークをみた。不妊期間は2~5年が49.6%と約半数を占めたが、2年未満の受診が30.3%もあり、従来の不妊症定義より早期受診の傾向がみられた。不妊治療のために手術施行した例は88例あり、29例33.0%に妊娠をみた。手術適応決定には腹腔鏡をルーチン化しているが、HSG・内診等で不可能な子宮内膜症の早期発見が可能であり、妊娠率の上昇に関係している。我々は昭和45年から6年間の不妊症臨床統計(日不妊会誌, 23:121, 1978)を報告しているが、今回との対比を行い、合せて諸家の成績との比較を行った。

111

当科不妊外来統計 (1971 - 1980)

九州大学温泉治療学研究所産婦人科
 松岡幸一郎, 山口省之, 宇都宮隆史
 是永迪夫, 門田 徹

1971年の不妊外来開設以来, 1980年までの10年間に, 拳児を希望して来院した患者は2768名で, この間の外来患者総数の10.7%を占めている。このうち習慣性流産等を除いた症例について1981年3月31日現在で集計を行ない, 原因別頻度, 妊娠率等について検討した。

原発・続発不妊に分けると, その割合は, 6:4であった。

初診時の年齢は, 原発・続発共に26~30才が最も多く, 半数を占めるが, 原発例では25才以下の比較的若い年齢で来院するものが多かった。

初診時の不妊期間でみると, 4年未満の例が大多数で, 全体の3分の2を占めた。

古賀の分類に従って基礎体温を分類し, 正常型, 黄体機能不全型, 排卵障害型に分けてみると, 正常型が最も多く3分の2を占めた。排卵障害型は原発不妊の方に多くみられた。

フナー・テスト異常例は, 原発不妊により高率であった。

精子異常例は, 原発不妊の方に頻度が高いが, 続発不妊にもかなり高率に何らかの異常を認めるものがあり診療上注意すべき点と思われた。

卵管疎通性については, 描記式卵管通水法及び子宮卵管造影法によって確認をしたが, 一部は腹腔鏡により確認した。

原因別頻度は, フナー・テスト異常, 卵管疎通障害が多かった。

原因別治療成績は, 排卵障害が最も良好であったが精子異常, 卵管疎通障害では依然として成績が悪く, マイクロサージェリー等今後の治療法の開発, 進歩がまたれる。

112 不妊外来における妊娠成功例とその予後の検討

京都大学医学部婦人科学産科学教室
 藤井信吾, 岡村 均, 野田洋一, 神崎秀陽,
 伴 千秋, 本橋 亨, 麻生武志, 藤田泰彦,
 木下幹久, 西村敏雄

不妊症に対する治療には, 常にその反省を通じたものから将来の臨床における示唆をうる必要があると考える。我々は, 昭和50年から55年までの6年間に於いて, 当科不妊外来にて妊娠に成功した476例において retrospective に調査検討を加えてみた。

6年間に於ける不妊患者数は延べ4773名, 実人数は2725名であり, そのうち妊娠例が476名であったことから, それぞれの10%, 17.5%に相当するものが妊娠したという結果となった。妊娠例は, 妊娠成功の因子として retrospective に第一義的と考えられたものを, (1)排卵障害, (2)黄体機能不全, (3)卵管因子, (4)男性側因子, (5)子宮因子, (6)頸管因子, (7)機能性不妊の7項目の中から選択し分類した。妊娠例は, 排卵障害, 黄体機能不全, 卵管因子群に多く, それぞれ全妊娠例のほぼ20~25%を占めた。妊娠までに必要であった治療期間の平均は1年であり, 全体の90%が2年以内に妊娠していることから, 治療が2年を越えた場合には, 治療方針の再検討が必要であると考えられた。妊娠にいたる治療法としては, clomid と hCG との併用による排卵誘発と黄体賦活療法および通気, 通水, HSG によるものが多かった。

妊娠の予後を追跡することが可能であった360例においては, 流産例は52(14.4%), 早産例27(7.5%)であり非不妊婦人のそれに比して高くなく, 満期分娩例259例の分娩日は, 基礎体温から判断した分娩予定日を中心に正規分布を示していた。また全分娩例中, SFD 7例(2.5%), 帝王切開例31例(10.1%)であり, 諸種の要因を考えれば, 特に不妊婦人の妊娠分娩が high risk であるとはいえなかった。

113 当院不妊外来における妊娠成功例の検討 (クロミッド療法および通水治療の施行回数について)

大阪市立大学医学部産科婦人科学教室
○岡本吉夫, 高野 登, 友田昭二, 恩田 博
迫 久男, 浜田和孝, 須川 佑

不妊症の外来治療において、いかなる治療法をいかに有効に活用するかを検討し、今後の治療方針の設定に役立てるべく、昭和48年から55年までの過去8年間の当院不妊外来における妊娠成功例418例につき、retrospectiveに分析した。

妊娠成功例の原因別分類では、原発不妊70.6%、続発不妊29.4%で、排卵障害、黄体機能不全等の内分泌因子群が、原発、続発不妊とも約57%を占めていたが、それに次ぐ原因としての卵管因子群では、原発不妊で約30%、続発不妊で約20%であった。

原因別治療法としては、内分泌因子群では、クロミッド投与による妊娠成功例は、黄体機能不全の48.3%から1度無月経の82.6%までを占め、また卵管因子群では、通水治療によるものが84.4%を占めており、この両者がとくに有効な治療法と認められた。

クロミッドによる妊娠成功例は、クロミッド単独投与による151例と他剤併用療法による19例を合わせて170例で、その妊娠に至るまでの投与周期数(毎周期投与)は、3週期以内約60%、5週期以内約80%、7週期以内約90%であった。

通水治療は1週期に1回、毎周期卵胞期に施行する方針であり、これによる妊娠成功例は103例であったが、反復施行回数を見ると、1回のみで成功した症例が約37%、3回以内約75%、5回以内約90%であった。なお、クロミッド毎周期投与、通水治療反復による重大な副作用は認められなかった。

以上の結果から、内分泌因子群に対してはクロミッド投与が、卵管因子群に対しては通水治療が有効であり、その連続施行回数はともに6~7回が適当と判断された。

114 不妊症患者妊娠・分娩例の産科学的考察

名古屋保健衛生大学産婦人科
米谷国男 伊藤誠 廣田穰 千原啓
多田伸 作井久孝 上田真 馬島秀泰 福島穰

不妊原因に対する積極的治療を根気よく続け、ついに妊娠に到った時の患者側、医療者側の喜びは大きい。その反面流産に対する患者の危惧、分娩に対する期待や不安は予想以上に強くその取扱いは特別な配慮を要する。事実産科合併症や異常の多いと考えられる不妊症妊娠例にはより緻密なPrenatal Careを行ない、安全なる出産に導くことが不妊症診療上の最終目標であるといえるであろう。53年末までに登録された不妊症患者382例中55年末まで2年間治療経過を観察し妊娠した153例(原発、続発不妊それぞれ97、56例)について、そのPregnancy Wastage、当科分娩例(99例)における分娩様式および妊娠・分娩時異常などをしらべ、不妊症患者妊娠・分娩例の特殊性とその分娩管理上の問題点について考察を試みた。妊娠3カ月までの自然流産は(3.9%)と低率を示し、第23回本学会総会で述べたように原則として入院させ流産予防を図ることが好結果を得ている理由であろう。子宮外妊娠は2.0%で一般の0.6%に比し約3倍の高率であった。頸管無力症、早産、常位胎盤早期剝離による児の損失はそれぞれ1例、胎児奇形として無脳児1例があった。高年初産は18.2%と対照5.6%に比し著しく高率であったがこれは不妊症患者の宿命であろう。しかし妊娠中毒症の発生は7.1%(対照7.0%)と低く、これはPrenatal Careの徹底と患者自身の自覚に負う所が大であると考えられる。当科分娩99例の分娩様式は正常20、吸引64、骨盤位4、帝切11例で帝切率は11.1%と対照群の4.42%に比し高率であった。軟産道強靱症は高年初産が多いため19.2%にみとめられたが軟産道強靱が主適応で帝切に移行した例はわずか1例であった。一般に高年初産で軟産道強靱があってもそれだけで帝切の適応となることは極めて少ないといえる。不妊症妊娠例の骨盤位分娩は経陰か帝切かの選択に苦慮するのが常であるがその取扱いについても言及したい。

115 核家族化の妊娠・分娩に及ぼす影響に関する統計的検討

東京大学医学部産婦人科教室
佐藤孝道, 荻野満春, 箕浦茂樹, 水野正彦,
坂元正一

研究目的: 核家族化に伴うさまざまな問題が指摘されはじめて久しいが, それが妊娠・分娩に及ぼす影響を多面的に検討した報告は少い。本研究の目的は, 核家族化の妊娠・分娩に及ぼす影響を統計的に検討し, 将来の母子保健指導改善の方向をさぐることにある。

研究方法: あらかじめ準備された調査用紙に従って, 北大, 東北大, 東大, 名大, 京都府立医大, 近畿大, 広大, 久留米大の計 8 機関から集められた 1254 例の分娩例を対象とし, 核家族化の妊娠・分娩に及ぼす影響をコンピュータを用い分析, 検討した。

研究結果: (1) 集計した 1254 例の平均家族数は 3.2 ± 1.3 人で自分の子供と同居している者は全体の 51.0%, 夫の両親 (または片親) との同居 18.5%, 本人の両親 (または片親) との同居 3.4% などであった。(2) 子供数は, 純粋に経産回数という生物学的な意味で妊娠・分娩にさまざまな影響を及ぼすことは明らかであるが, 同時に子供数の増加に伴う生活様式の変化にも注目する必要がある。今回の調査では, 子供数の増加に伴い, ビルから一戸建居住者の増加, 職業婦人の減少, コーヒ嗜好の増加などがみられこれらの因子の妊娠・分娩に及ぼす影響の重要性が示唆された。(3) 夫の両親との同居により, 切迫流産 (同居なし 6.2%, 同居あり 2.6%), 切迫早産 (同居なし 5.1%, 同居あり 3.3%) 共に減少する。また分娩誘発の頻度 (同居なし 24.2%, 同居あり 11.2%) も減少する。このことは夫の両親の存在が妊娠に及ぼす影響の重大さを示していると言えるが, 同時に住居, 職業婦人の頻度など他の生活様式の変化もあり, それらを通しての二次的な影響も考えられた。

(本研究は厚生省心身障害研究費によった。)

116 当科外来における若年婦女子の統計的観察

九州大学医学部産婦人科
吉満陽孝, 野崎雅裕, 堂地 勉, 永田行博,
楠田雅彦

若年婦女子の疾患には成熟婦人に見られる疾患とは内容的にも頻度においても相違がみられる。しかし, 全体の中に占める頻度が少ないこともあって, その疫学的検討は充分に行われていないのが現状である。今回我々は過去 15 年間にわたって当科外来を受診した 20 才以下の患者の統計的分析を行い, 若干の知見を得たので報告する。

若年婦女子の外来受診の頻度は, 過去 15 年間で総数 1,474 人であり, 外来患者の 1.95% を占めた。傾向としては, 少しずつ増加しつつある。

疾患別に分けてみると, 内分泌異常が 31.8% と $\frac{1}{3}$ を占め, 次に炎症, 腫瘍関係となっていた。

年齢による外来受診者数を見ると, 学童期前の受診も多かったが, 17 才からの受診者数が増加する。年代順に疾患のパターンを見ると, 学童期前では, 炎症, 性器奇型が主で, 初潮がみられてよい年頃より, 内分泌異常によるものが多くなり, 18 才以降では妊娠が増加する。

しかし腫瘍は年齢にかかわらず発生していた。またこの年代の患者の特徴として, 非常に follow up 率が低いことも判明した。

117 家兎卵管のマイクロサージェリー ：卵管糸切除と術後の妊孕性について

東海大学医学部産婦人科学教室

○井上正人 藤塚孝男 根岸則武 吉野かほる

本田育子 杉原信 岩崎克彦 黒島義男 藤井明和

最近Microsurgeryの応用により、実験的に妊孕性を損うことなく卵管を切斷、吻合することが可能となり、卵管の機能に関する新しい知見がいくつか報告されている。卵管糸は排卵された卵子の pick-up に重要な働きをしていると考えられているしかし卵子が卵管内に取り込まれるメカニズムについては不明の点が多く、卵管糸や卵管間膜の意義についてもまだよく分っていない。我々は家兎をモデルに卵管の Microsurgery について基礎的実験を行い、CO₂ laser にて卵管の切斷、吻合に有効であることを報告してきた。

今回は CO₂ laser にて卵管糸切除後、Microsurgery による卵管開口術を行い、卵管糸および卵管間膜の存在が妊娠の成立に不可欠であるか否かを検討した。体重 3~4kg の家兎をネンブータル麻酔下に開腹し、SHARPLAN 791型 CO₂ laser を用いて卵管糸および卵管間膜を切除した。顕微鏡下に 10/0 ナイロン糸で卵管粘膜を数カ所反転固定し、卵管口を新たに形成した。術後 1~2 カ月で交配させ、1週間後に再開腹して、卵管の状態、妊娠の有無を調べるとともに、新たに形成された卵管糸を走査電顕にて観察した。

卵管糸切除を行った 10 個の卵管のうち、3 個において着床が認められた。家兎では卵管糸、卵管間膜とも卵子の pick-up にとって不可欠のものではないことが明らかになった。妊娠しなかった卵管のうち、3 個はいわゆる“phymose”の形になっており、残りの4個は卵管溜水腫を形成していた。走査電顕による観察では新たに形成された卵管糸は正常の卵管糸とほとんど変らなかつた。溜水腫を形成した卵管は内腔が拡大しているだけで、卵管上皮そのものは絨毛細胞、分泌細胞とも正常のそれとほぼ同じであった。

118 卵管マイクロサージェリー術後の帝切時卵管所見

カーネギー産婦人科医院

印 牧 義 孝

1975年9月より、1980年7月まで、当院で卵管不妊にマイクロ手術を行ったもの160例あり、そのうち今まで妊娠の確証を得られたものは、卵管端々吻合術56例中14例妊娠(流産1,外妊1)、卵管開口術89例中28例妊娠(外妊2,流産2)卵管開口術と卵管端々吻合術同時に行ったもの12例あり、うち2例が妊娠した。

そのうち17例帝切を行い、その際、卵管の状態を出来るだけ、写真を撮るよう心掛け、次の所見を得た。

1.卵管端々吻合に於て、3cm~5cm切斷吻合してあるが、帝切時は全く正常の如き長さで、特に短くなっているとは感じなかつた。

2.契膜をカッタート縫合した例は、その部に軽い癒着が見られたが、7-0縫合では全く癒着は見られなかつた。

3.卵管開口術は、10-0ナイロン糸開口例に於ては、肉眼的に全く正常の如き卵管にて、殆んど癒着もなく、開口したあとさえわからない。

119 卵管端々吻合術への細小血管吻合器の応用とその臨床成績

国立横浜東病院産婦人科 高野 昇, 黄 健哲
千葉大産婦人科 檜垣東二, 前川岩夫,
高見沢裕吉

はじめに:

人工卵管, 卵管移植(他人の), test tube babyなどの研究が行われてはいるが, 未だ実用段階に至っていない。現時点での卵管性不妊対策としては, 卵管に如何なる病理組織学的変化があろうと, これを最大限利用して, 疎通性は勿論のこと, 機能の回復を計り妊娠の可能性を作り出すことにある。最近卵管形成術へmicrosurgeryという新しい考え方, 技術が導入され臨床成績向上の報告もみられるようになってきた。我々は卵管端々吻合術に細小血管吻合器を応用し, その臨床成績の検討を行なったので報告する。

対象:

他に不妊因子なく, 明らかに卵管に起因する不妊症12例(卵管結紮術後復元希望8例を含む)15卵管に細小血管吻合器を利用, 卵管端々吻合術を施行した。

血管吻合器の構造ならびに応用方法:

応用した血管吻合器は1963年中山, 高橋らによって考案開発され, 吻合輪, 同把持鉗子, 圧定子, 坐圧鉗子などから構成されている。本吻合器の主役をなすものは吻合輪(tantalum)で, 輪上に6本の針と6コの孔があり, 内径2.2, 3, 4.5mmの4種がある。吻合しようとする卵管の断端に吻合輪を装着, 吻合輪上の針に内膜を翻転, 固定し, 吻合輪をかみ合せるると針は対側輪の孔を通り裏面で屈曲して両輪がかみ合い, 吻合が完成する構造を有している。

成績ならびに考案:

卵管結紮術後復元希望8例を含む不妊患者12例15卵管に血管吻合器応用による端々吻合術を施行, 13卵管86.7%に疎通性の回復を, 6例50%に妊娠の成立(正常分娩5例, 流産1例)が得られている。とくに卵管結紮術後復元希望8例中5例62.5%に妊娠の成立が認められている。

卵管形成術については, 従来より種々研究され, 改良工夫が加えられてきたが, その主たる目的は術後における卵管の狭窄, 再閉塞, 再癒着に対するものである。卵管端々吻合に血管吻合器応用の効用としては, ①操作が簡単で, 熟練を必要としない②装着部の出血は殆んどみられず, 周囲組織の損傷も少ない③術後狭窄, 再閉塞を起しにくい, などが考えられる。さらに症例を経験し, あわせて吻合器自体の改良も試みたいと考えている。

120 癒着防止剤としてのDextran 70の検討

新潟大学医学部産婦人科教室
須藤寛人, 古谷元康, 岸 博士, 竹内正七

不妊症に関連した内性器の手術に際し, 術後の癒着や再癒着を防止することは大切なこととみなされている。このためのひとつの方法として腹腔内に各種の薬物を入れることが, かつてより行われており, 有要性を認めるとの報告も多い。最近, 高張糖液であるDextran 70(キセラン®)が癒着防止に有効であるとの報告があることより動物実験を試みた。

実験材料として成熟雌モルモット(300-800g)と成熟ラット(150-300g)を使用した。エーテル麻酔後ネンブタールで麻酔した。腹壁下部正中切開後, 片側子宮をメスで擦過し, 子宮に縦切開を加えた。3-0クロミックカットグット4-5針で縫合した。他側子宮は小ペアンで全周くまなく圧挫し損傷を加えた。腹腔内にキセランを, 体重100g当り1ml程度の割合で注入した。腹壁を4-0ナイロン糸で2層に縫合した。対照は, 腹腔内無注入群と同量の生理的食塩水を注入した群とした。手術は可能な限り無菌的に行なった。手術後2-3週間で開腹し, 腹腔内癒着の程度を観察した。癒着の程度はNeuwirthらの報告を参考として0, I, II, III, IV度に分けて判定した。

結果として, 無注入群および生理的食塩水群ではII, III, IV度の高度癒着例が多く, キセラン群では0, I, II度の無あるいは軽度癒着例が多かった。

1例において臨床応用を試みた。患者は子宮内膜症III度でチョコレート卵巣腫瘍摘出術, 卵管癒着剝離術を行った後, いわゆるraw areaが大きかったので, 200mlのキセランを腹腔内注入し閉腹した。患者は術後, 重症の骨盤内感染症を併発し, 経膈的に排膿手術を必要とした。

まとめとして, 高張糖液は動物実験ではある程度の癒着防止効果があると示唆されたが, 効果判定のためのdouble blind studyの必要性の問題や, 臨床応用上の課題が残された。

121 先天性陰欠損症の3例

— 特に、造陰術後に2相性基礎体温を示す
正常月経の自然発来をみた症例 —

東京女子医科大学 産婦人科
松村章子, 黒島淳子, 村山啓三郎,
篠崎百合子, 和泉玲子, 大内広子

先天性陰欠損症は、ミューラー管と泌尿生殖洞との隔合過程の障害により生じ、その頻度は0.02%と言われている。最近、私共は、McIndoe法による造陰術に成功した先天性陰欠損症の3例を経験し、うち1例では、術後に2相性の基礎体温を示す、正常月経の自然発来をみたので報告する。

症例：患者は16才で、主訴は下腹部鈍痛と、原発性無月経である。家族歴には特記すべき事なく、半年前に虫垂切除術の既往があり、この際右卵巣の腫大を指摘されている。初診時所見では、全身発育状態良好、右下腹部に抵抗あり。処女膜孔は小さく、ゾンデを7mm挿入可能である。直腸診にて超手拳大の腫瘤を触知す。超音波Bスコープにて、拡張した子宮を認め、CTスキャンにて、子宮溜血腫を認める。血中ホルモン定量では、FSH, LH, Estrogen, Progesteron, Prolactin は正常値で、LH-RHテストは、正常反応を示した。

陰の欠損部分を開放して子宮口に達し、貯溜血を流出させた後、McIndoe法(大腿皮膚移植法)により造陰術を施行し、術後にプロテーゼの装着を行った。術後7カ月目に、2相性の基礎体温を示す正常月経の自然発来をみた。

陰欠損症の臨床的問題点は、性交障害と、更に機能性の子宮内膜の存在する例では、潜伏月経の症状である。陰子宮溜血腫に対しては、子宮を保存し、妊娠性を保った状態で治療し、陰欠損に対しては、従来の方法に比べ、手術侵襲が少なく、術後の癒着も少ないと言われるMcIndoe法で、造陰術を行った。3例共、術後経過は順調である。

122 実験的高プロラクチン血症における
下垂体-卵巣系の機能

和歌山医科大学産科婦人科学教室
八木重尾
仲野良介

〔目的〕

高プロラクチン血症における無排卵の成因については、多くの報告があるが、なお、論争点も多く、その詳細な機序に関しては、充分解明されているとは言えない。今回、ヒトにおいて、スルピリド投与による高プロラクチン環境の、LH-RHに対する下垂体・卵巣系の反応への影響について検討した。

〔方法〕

正常月経周期婦人10例を対象とし、そのうち5例には、月経周期14日目よりスルピリド150mg/dayを連日投与した(sulpiride group)、他の5例をcontrol groupとした。それぞれについて、月経周期20日目(黄体期)、および、次周期10日目(卵胞期)にLH・RH100 μ gを静注投与し、投与前、投与後30分、60分、120分に採血し、血中PRL, LH, FSH, E₂およびPをそれぞれ2抗体法RIAにて測定した。

〔結果〕

- ①スルピリド投与7日目において血中PRLは平均180.56ng/mlと有意に上昇した。
- ②LHおよびFSHは、sulpiride groupではむしろ過剰に反応した。
- ③E₂のLH-RHに対する反応は、control groupでは、黄体期、卵胞期のいずれにおいても、120分値で、有意な反応性の増加を認めたが、sulpiride groupでは、このような増加はなかった。
- ④黄体期でのPの反応に対しては両group間に有意な差は認めなかった。

〔結論〕

以上の結果から、高プロラクチン血症では、下垂体の予備能はよく保持されており、プロラクチンが卵巣レベルで、何らかの抑制作用を及ぼしていることが示唆された。しかし、すでに形成された黄体のP分泌に対する抑制的な作用は認められなかった。

123 Sulpiride による高 prolactin 血症と黄体機能

慶応義塾大学産婦人科
佐藤義之, 中島 進, 中村幸雄, 亀井 清
桧垣敬二, 沢田富夫, 飯塚理八

近年, 高 prolactin (PRL) 血症における間脳-下垂体-卵巣機能障害が注目されているが, 中でも, PRL の黄体機能に及ぼす影響に関してはいまだ十分に解明されていない。そこで今回我々は, sulpiride (S 剤) による高 PRL 血症の黄体期内分泌動態に及ぼす影響を検討したので報告する。

(1) S 剤 200 mg/day を LH peak + 1 日から次周期月経発来まで連日投与した症例の血中 PRL, progesterone (P), estradiol-17- β (E₂) の変動:

S 剤投与前の 0 日の PRL は 10~16 ng/ml で, +3 日で 70~80 ng/ml, +8~9 日で 118~163 ng/ml であった。S 剤投与周期の P は同一症例で S 剤非投与周期の値に比して, +3 日で 20~57% の減少, +8~9 日で 29~60% の減少を示した。E₂ については, +8~9 日で 11~55% の減少がみられた。+8~9 日に施行した子宮内膜組織診は, S 剤投与周期では非投与周期に比し遅延傾向がみられた。また黄体期間は全例に軽度であるが短縮が認められた。

(2) LH peak + 3~5 日に S 剤 100 mg を一回経口投与した症例の血中 PRL, P, E₂ の経時的変動:

投与前の PRL は 13~20 ng/ml で, 投与後増加し 2 時間で 80~126 ng/ml の peak を示し, その後減少し 21 時間後にはほぼ投与前の値に復した。それとは逆に, S 剤投与後 3 時間で P は 30~43%, E₂ は 29~40% の減少を示し, 投与後 8~10 時間後にはほぼ前値に復した。

以上より, sulpiride による PRL の異常高値は, 黄体期の P, E₂ の産生低下をもたらす可能性が示唆された。

124 黄体機能不全とプロラクチン

九州大学医学部産婦人科
堂地 勉, 大久保信之, 津田知輝, 中村正彦
永田行博, 楠田雅彦

黄体機能不全という言葉は, 我国で広く用いられているにもかかわらず, etiology や Clinical entity は必ずしも明らかでない。

従来黄体機能不全の治療としては, 高温相に HCG 投与や progesterone 投与による補充療法が汎用されて来た。しかしプロラクチン(PRL)のRIAが確立されてから, 黄体機能不全の一部は, 高 PRL 血症によっておこるものもあるということが, 相ついで報告され, 無排卵, 無月経患者のみならず黄体機能不全の患者にも血中 PRL 測定が必要であると思われる。

今回我々は, 血中 PRL 値と黄体機能不全の関係を検討すべく, 卵胞期の血中 PRL 値と, 高温相の長さ, 血中 progesterone 値, さらに高温中期の PRL 値と血中 P 値, 高温相の長さについて, 各々 50 周期について比較検討した。その結果, (1) 黄体中期の P 値が正常 (15 ng/ml 以上) の場合は, 多くは黄体期 PRL 値は正常であった。(2) 低 P の症例においては, PRL 値が 25 ng/ml 以上のものがあつた。(3) さらに 30 ng/ml 以上になると PRL 値と, 高温相の持続期間はある程度負の相関があつた。(4) 極端な低 PRL 値と P 値との関係は症例数が少なく, 現在のところ相関を見出すことはできなかった。

125 黄体機能不全症と血中 prolactin および Bromocriptine による治療

西川婦人科クリニック

假野隆司, 西川 潔

大阪医科大学 産科婦人科学教室 杉本 修

BBT で高温相が 13～15 日安定持続し、乳汁分泌が認められない正常周期 161 人と BBT で黄体機能不全 38 人について月経期、卵胞 3 期、黄体期各日の血中 prolactin (PRL) を測定し比較検討した。正常周期では月経期は $10.4 \pm 3.1 \text{ ng/ml}$ ($M \pm SD$ $n=28$) で、これが卵胞各期、黄体 8 日目までは変化なく推移するが 9～12 日目には上昇傾向を認め、11, 12 日目には $21.9 \pm 6.6 \text{ ng/ml}$ ($n=33$) となり、月経期に比べ有意 ($P<0.01$) に高くなった。同時期は progesterone が低下し始める時期である。9～12 日目に続き次周期の月経期、卵胞各期に PRL 測定可能であった 25 例では $25.4 \pm 7.2 \text{ ng/ml}$ から $16.0 \pm 5.0 \text{ ng/ml}$ と有意 ($P<0.01$) に低下した。また高温が 16 日以上持続した 10 症例の 9～12 日目の PRL 値は $11.0 \pm 2.0 \text{ ng/ml}$ であり正常周期の同日と比較して有意 ($P<0.01$) に低かった。以上のように PRL には黄体中後期に上昇し月経期に減少する周期性変動を認め、luteolysis との関係が示唆された。一方黄体機能不全症例では月経期 $31.7 \pm 24.2 \text{ ng/ml}$ ($n=10$) と正常周期例より有意 ($P<0.05$) に高く、その後黄体期まで一定の変化を認めなかった。連続測定 19 例では卵胞期高値症例が多かった。この月経期、卵胞期の PRL 比較的高値と黄体機能不全との関連をより詳しく知るため、これらの症例に Bromocriptine $2.5 \sim 5.0 \text{ mg/day}$ を月経周期 5 日目より 7～10 日間投与してみた。BBT は 33 例中 20 例 (60.6%) で改善し、黄体 7.8 日目の progesterone 値は 10 例中 8 例で増加が認められ全体でも $3.1 \pm 2.3 \text{ ng/ml}$ から $6.5 \pm 4.1 \text{ ng/ml}$ と有意 ($P<0.05$) に増加した。卵胞期 PRL 高値 (25 ng/ml 以上) を伴う黄体機能不全症には Bromocriptine の卵胞期投与が有効であることが分った。

126 第 1 度無月経および黄体機能不全症に対する CB-154 およびクロミフェン併用療法の効果と意義について

日本大学医学部産科婦人科学教室

○塚原 裕, 吉田竹郎, 村井一郎, 尾崎晴彦, 津端捷夫, 柳沢洋二, 高木繁夫

正常の prolactin (PRL) 値を有する無排卵症に対する CB-154 の効果については有効説、無効説などがあり、いまだ結論が出ていない。そこで我々は本剤の作用機序を解明するため以下の実験を行った。(対象) 正常 PRL 値を有する黄体機能不全と第 1 度無月経例。(方法) 月経又は progesterone (P) 消退出血をみてから 5 日目に CB-154 を 1 日 5 mg あて排卵に至るまで連日経口投与 (1 クール) した。その間 BBT はもとより血中の PRL, LH, FSH, P, estradiol (E_2) 量をそれぞれ測定した。

(成績) 黄体機能不全では全例 PRL 量が速やかに低下し 2.5 ng/ml となり、3 クール投与後 LH, FSH 量に著変はなくても P と E_2 量に上昇のみられるものがあり、BBT でも高さ幅とに若干改善がみられるようになった。第 1 度無月経例では PRL は低値を続けているものでも 2 カ月後なお BBT にも変化を認めなかった。(結論) CB-154 の作用は直接卵巣に対するものもあると思われるがその効果は極めて遅いからこの作用は逆にクロミフェンの間脳、下垂体、卵巣系に対する感受性を高めることもあり、この両者との相乗効果も期待される。目下クロミフェン無効の本症に CB-154 を併用し追加し実験中である。

127 排卵性不妊婦人の Prolactin 分泌動態と Bromocriptine の投与効果について

東京慈恵会医科大学産婦人科
安江育代, 楠原浩二, 横山 敬, 杉田 元,
中島敏男, 大高東皓, 蜂屋祥一

〔目的〕高 Prolactin (PRL) 血症に基づく排卵障害とそれによる不妊についてはすでに多くの報告がある。しかし排卵性不妊婦人での PRL 分泌動態についてはなお検討の余地がある。そこで我々は排卵性不妊婦人での PRL 分泌と黄体機能を中心とした卵巢機能との関連について検討した。〔方法〕排卵性周期を有する不妊婦人 34 名を対称に LH, FSH, estradiol (E_2), progesterone (P), PRL を RIA にて経日的に定量した。これを PRL 30 ng/ml 以下の正 PRL 例 (A 群) と 3 回以上 PRL が 30 ng/ml 以上を示した高 PRL 例 (B 群) に分け両群の前記 hormon 値を対比した。さらに両群の一部症例に bromocriptine 2.5mg/day を投与しその間の hormon 変動を検討した。〔成績〕A 群は 29 例で PRL 24.1 ± 17.0 ng/ml, B 群は 5 例で PRL 46.5 ± 10.3 ng/ml であった。B 群の 3 例に軽度の乳汁漏出をみとめた。gonadotropin は A 群の卵胞期 LH : 19.8 ± 7.0, FSH : 9.9 ± 3.5 mIU/ml, B 群 LH : 20.4 ± 9.0, FSH : 7.4 ± 1.3 mIU/ml で, 黄体期の A 群 LH : 10.8 ± 5.9, FSH : 6.6 ± 2.7 mIU/ml, B 群 LH : 14.3 ± 5.1, FSH : 6.8 ± 4.2 mIU/ml と卵胞期, 黄体期とも両群に有意差はなかった。一方黄体期中期 (排卵第 5 ~ 9 日目) の A 群の E_2 は 207.7 ± 139.5 pg/ml, P は 12.8 ± 3.8 ng/ml であるが B 群は E_2 119. ± 48.9 pg/ml, P が 9.6 ± 4.6 ng/ml と後者は E_2 , P ともに低値を示した。さらに B 群の 3 例に bromocriptine 2.5 mg/day を投与したところ LH が 21.3 ± 12.9, FSH が 6.4 ± 2.2 mIU/ml と非投与例と変化がみられなかったが PRL は 4.0 ± 3.2 ng/ml と有意に低下し, 逆に E_2 は 231.1 ± 45.6 pg/ml, P は 14.3 ± 5.5 ng/ml と有意に上昇し黄体機能の改善がみられ, うち 1 例が妊娠した。

〔結語〕今回我々が対象とした排卵性不妊婦人の約 15% に比較的軽度であるが高 PRL 血症例が存在し, これらでは軽度の黄体機能の低下が認められた。さらにこのような症例では bromocriptine 投与により黄体機能が改善される事が判明した。今後高 PRL 血症を伴う排卵性不妊に対する本剤の治療効果が期待された。

128 CB-154 の黄体機能に及ぼす影響

長崎大学産婦人科学教室
王 志洪, 石丸忠之, 中野龍夫, 岡本純英
森崎正幸, 今村定臣, 布施正樹, 山辺 徹

〔目的〕CB-154 は正常プロラクチン (PRL) 血性無排卵症に対しても排卵誘発効果を発揮することが報告されている。この際, PRL の低下と黄体機能との関係を考慮しておく必要がある。そこで CB-154 を排卵周期婦人に投与した際の黄体機能について検討した。

〔方法〕当科不妊外来患者のうち, 明らかな排卵周期を有する 15 例の婦人を対象とした。全例に BBT を記録させ, 連続した 2 周期について検討を行った。すなわち, CB-154 を投与しない周期 (コントロール周期) に引続いて, 月経周期の 2 日目より CB-154 を 1 日 5 mg (1 日 2.5 mg の投与成績については, 第 25 回の本学会において報告した。) を高温相の 7 ~ 8 日目まで投与した。両周期の 7 ~ 9 日目および高温相の 6 ~ 8 日目頃に, 2 ~ 3 回の採血を行い, 血中 PRL, LH, FSH, estradiol および progesterone を RIA にて測定した。また, 両周期の高温相 6 ~ 8 日目に子宮内膜を採取し, 内膜日付診を行った。

〔成績〕両周期の BBT pattern, PLI, HPS および高温日数を比較したが, 明らかな差は認められなかった。両周期の血中 FSH, LH 値を比較検討した結果, 有意の変化は認められなかった。血中 steroid のうち, estradiol 値の変化については, 両周期間でほとんど変化はみられなかったが, progesterone 値は, 投与周期の黄体期では 10.3 ± 2.1 ng/ml であり, コントロール周期 (12.2 ± 3.7 ng/ml) と比較し, 低下しているようであるが, 推計学的には有意差を認めなかった。投与周期の卵胞期および黄体期の血中 PRL 値は, コントロール周期と比較して, 明らかに低下していた ($P < 0.01$)。また, 高温相 6 ~ 8 日目における内膜日付診で, ± 2 日以内のズレを正常値とした場合, コントロール周期では 90% が正常範囲であったのに対し, 投与周期のそれは 70% であった。以上の結果を CB-154, 1 日 2.5 mg を投与した成績と比較し, 報告する。

129 BBT 曲線による黄体機能の解析

山口大学医学部産科婦人科学教室
宮内文久, 豊島博幸, 上田一之, 平塚圭祐
筒井晴代, 加藤 紘, 鳥越 正

基礎体温 (BBT) 曲線は, 排卵の有無・妊娠の診断など臨床上さまざまに用いられている。今回は, BBT による黄体機能の判定について steroid level との関係を中心に検討することを試みた。すなわち, 18才から 33才までの婦人 22名を対象に, 原則として連日採血し, そのホルモン濃度の変化と BBT の関係を検討した。なお, BBT における高温相持続期間 (D) は低温相最終日の翌日より次回月経開始前日までとし, 高温相面積指数 (PLI) は planimeter を用いて BBT 表より求めた。血清 LH, FSH, estrone, estradiol, progesterone 値は RIA により測定した。

D により患者を 4 群にわけ, 各群における黄体期血清 E および P 値の頂値を観察したところ, D が 8 日以下の群では E: 93pg/ml, P: 3.8ng/ml であり, 9・10日群では E: 152pg/ml, P: 12.5ng/ml, 11・12日群では E: 180pg/ml, P: 16.6ng/ml, 13日以上の群では E: 191pg/ml, P: 17.9ng/ml であった。同様に, PLI 値と血清 E および P 値の頂値とを比較検討すると, PLI が 49 以下の群では E: 103pg/ml, P: 7.2ng/ml であり, 50~74 の群では E: 117pg/ml, P: 9.9ng/ml, 75~99 の群では E: 172pg/ml, P: 23.2ng/ml, 100 以上の群では E: 203pg/ml, P: 20.5ng/ml であった。このように, 高温相における血清 E, P の頂値は, D が増すにつれ, また PLI が増加するにつれ上昇した。しかし, D が 11 日以上あるいは PLI が 75 以上を示す症例においては, 血清 E, P 値に差は見出せなかった。なお, 高温相における血清 E, P 値と, 低温相 BBT 平均値からの BBT 温度上昇度との間には, 一定の関係を認めることができなかった ($r=0.22, 0.24$)。

130 黄体機能不全の内分泌学的背景

千葉大学産婦人科
前川岩夫, 寺田夏樹, 内藤正文, 小堀恒雄
高見沢裕吉

目的: 従来, 臨床的に BBT, Progesterone (P) の 3point assay, 子宮内膜組織診等によって診断されてきた黄体機能不全 (LI) は, その病態は勿論のこと, 妊孕性との関連についても今だ正確には解明されていない。そこで黄体期血中 P 等を連日測定して, ①黄体の P 分泌能と BBT 型との相関, ②LI 群と正常群間における黄体期中総 P 分泌量の差の有無, ③両群間の子宮内膜組織像の差異, ④両群間の内分泌学的背景の差を明らかにすることを目的とした。方法: 不妊例で BBT 高温期間が 9 日以下のものを LI 群, 分娩歴を有し高温期間 1 2 日以上ものを正常群の 2 群に分け, その各々につき全黄体期間にわたり連日採血を行い, 血中 P, Estradiol, LH, FSH, Prolactin を測定し比較検討した。また黄体期にひき続く月経第 1 日目に内膜組織診を行った。結果: ① BBT 上高温持続期間は LI 群 83 日, 正常群 126 日であった。② P 2ng/ml 以上の日から月経前日までの P 値を加えた総 P 量は, LI 群 83.5 ± 19.8 ng ($n=10$), 正常群 126.9 ± 25.4 ng ($n=6$) と LI 群で有意に低値を示した。③ LI 群では, P 値が 2ng/ml 以上の値を示した日から月経前日までを黄体期と規定すれば, 12.5 日で, BBT との間に相関を認めなかった。またこの日数で総 P 量を除した 1 日当り P 量には正常群との間に有意差を認めた。④ LI 群では最大 P 値に達するまでの期間が延長していた。⑤ LI 群では E₂ 値に低値傾向を認めた。⑥内膜診では, 総じて正常群に分泌消耗性変化が強く, 腺上皮の退行像がより高変に存在した。

131 不妊症患者の Progesterone 値測定の意義

同愛記念病院産婦人科
千国宏文 黄世興 福岡秀興
本間恒夫

〔目的〕不妊症患者が排卵している事を確認する為には、内視鏡によって Stigma を観察する以外に方法はない。これは日常外来診療では不可能である。今回我々は正常月経周期婦人の Progesterone level が peak に達し、また、妊娠に到る場合には、受精卵が着床する時期と思われる基礎体温上昇後 7 日目を選んで Progesterone 値を測定した。この値を従来の B. B. T., や超音波による follicle 追跡の結果と合わせ、排卵証明の補助診断の一つになるかどうかを検討した。〔成績〕① Progesterone 値は 5 ngr/ml 以下の群と、10 ngr/ml 以上の群 (10.17 ngr/ml ~ 51.98 ngr/ml) とに分けられた。②今回調べた正常月経周期婦人の 10 例はすべて 10 ngr/ml 以上の値を示した。③ B. B. T. 上昇後妊娠に到った例はすべて 10 ngr/ml 以上の群に入っていた。(15.86 ~ 28.80 ng/ml) ④ HMG 使用例も含め超音波診断、直視下での観察で unruptured follicle と認められた例はすべて 5 ngr/ml 以下の群に入った。⑤ 5 ngr/ml 以下の群では follicle の追跡が困難なものが多く妊娠例もなかった。⑥ 2.96 ngr/ml の低値を示した例で、Clomiphene citrate のみ使用の 28.80 ngr/ml の値を示し妊娠したものもあった。

〔結論〕① 10 ngr/ml 以上を示す群は一応排卵ありと考えてよい。② 5 ngr/ml 以下の群は B. B. T. が二相性であっても Clomiphene, HCG, LH-RH をはじめ HMG や, Prostaglandins 等を用いて排卵の工夫をしたのち、Progesterone 値の比較をしてみる必要がある。以上より超音波による follicle の追跡、基礎体温表の観察とともに、体温上昇後 7 日目の Progesterone 値の測定が、不妊症患者の排卵について、外来的に確認する一つの目安になり得る。One point 故、検査も容易で日常外来診療に有用性のある方法と思われる。

132 黄体機能不全に対する anti-estrogen, tamoxifen の効果

熊本大学医学部産婦人科
福島 泰斗、田島 朝信、前山 昌男

Anti-estrogen, tamoxifen が黄体期日数は正常なるも progesterone 分泌の低い黄体機能不全症の黄体機能を改善することについては既に報告した。今回は基礎体温 (BBT) 曲線上黄体期日数が短縮した不妊婦人に tamoxifen を投与し、黄体機能におよぼすその影響を検討した。

対象は 23 ~ 33 才までの 11 例の不妊婦人の 21 周期である。その月経第 5 日より 1 日 10 mg の tamoxifen を 5 日間連日投与して、その血清 progesterone (P)、estradiol (E₂)、FSH および LH を RIA にて測定した。

今回検討した全 11 例の治療前周期における卵胞期および黄体期日数の平均値は各々 16.5 ± 4.2 (mean \pm S.D.), 10.7 ± 4.1 であつたが、11 例 21 周期の tamoxifen 投与周期におけるそれは各々 16.5 ± 4.6 , 12.7 ± 2.5 となり、tamoxifen 投与にて黄体期日数は有意 ($P < 0.05$) に延長した。さらに mid luteal phase における血清 P、E₂ は治療前周期の各々 14.5 ± 3.4 ng/ml、 164.3 ± 57.5 pg/ml であつた。それに対して tamoxifen 投与周期では 23.1 ± 7.7 ng/ml、 235.3 ± 88.9 pg/ml と有意 ($P < 0.005$, E₂: $P < 0.05$) の増加が認められた。またその 11 例中 4 例は tamoxifen 投与周期の各々 2、3、4、ならびに 7 周期目に妊娠が成立した。

Tamoxifen の黄体機能不全の改善における機序は明らかではないが、本実験においてその卵胞期および midcycle における血清 E₂ レベルは tamoxifen 投与周期に有意に増加を示した点より卵胞成熟に何らかの促進作用を有しているものと思われる。

133 Clomiphene citrate 投与時の血中ホルモンの動態：特に黄体期投与の影響について

佼成病院産婦人科、東京慈恵会医科大学産婦人科*

今川信行、小幡 功、蜂屋祥一、*

目的：

clomiphene 投与時の内分泌動態については従来報告されているが黄体期投与の影響について検討した報告は少ない。今回、従来の clomiphene 投与例とこれに黄体期 clomiphene 投与を加えた例の血中ホルモンの動態を分析し clomiphene の黄体機能に及ぼす影響について比較検討した。

研究対象と方法：

無排卵周期症、第1度無月経例に従来の方法で clomiphene 100 mg / day を投与した3例とこれに黄体期に clomiphene 150 mg / day 7日間投与を加えた6例を対象に経日的に LH、FSH、Estradiol-17B (E_2)、Progesterone (P)、17-hydroxyprogesterone (17-OHP)、Testosterone (T) をRIAにて測定した。

成績：

①従来の clomiphene 投与例では卵胞期に E_2 、17-OHP、Tが、排卵期に E_2 、Tが、黄体期にはP、17-OHPが正常排卵周期に比して有意に高値を示した。($P < 0.001$)

②黄体期 clomiphene 投与例では、黄体期の LH、FSH、 E_2 、P、17-OHP、Tが正常排卵周期に比して有意に高値を示した。($P < 0.001$)

③従来の clomiphene 投与例と黄体期 clomiphene 投与例を比較すると黄体期に clomiphene 投与例では、黄体前期には LHが、後期には FSHが有意に高値を示し、P、17-OHPは比較的高値を示した。

以上の成績より clomiphene citrate を黄体期に投与した場合、黄体機能に促進的に作用することが示唆された。

134 黄体機能不全症の治療

日本バプテスト病院 産婦人科

卜 部 宏

黄体機能不全の治療に当って、黄体機能の良否が、その一性周期のどの時点で決定されるのか、という発想に基づいて、現在まで発表されている方法を実行しながら検討を加えた。演者は現在の所黄体機能不全の発生の基本はその一性周期における卵胞発育の消長あるいは今少し限定して表現すれば、排卵が運命づけられる時期とその時期における卵巣内の他発育卵とのかわりかたと深い関係にあるように思える。あたかも三相交流でモーターを回転させるのに似てはいないか。

方法、月経第6～7日にプロゲステロン25mgを皮下注射する。そしてその周期の変化を基礎体温表及び子宮内診で観察した。更にプロゲステロン25mg投与後5日～6日目より5日間クロミッド100mgを投与する治療形式を採用した。またプロゲステロンの代りにエストロゲンデポー10mgをも用いた。

成績 1. プロゲステロン25mg投与により体温上昇作用と投与後3～4日後に子宮出血を認めるもの、体温上昇作用はあるが、子宮出血のないもの、両者とも認められないものに分れた。2. その周期における排卵の時期は全例乱れしかも高温相の改善されるもの、変化のないもの、悪くなるもの、無排卵周期になるものに分れた。3. プロゲステロン投与後2日目の内膜には核下腔胞の認められるものが多い。4. プロゲステロン又はエストロゲン投与後5日～6日目よりクロミッド投与例では排卵時期がある時期にやゝ集中する傾向が認められる。5. この方法により黄体機能の改善例が多く、妊娠例も認められた。また現在の所、プロゲステロンよりエストロゲン投与例の方に妊娠例が多い。6. 五十嵐氏はエストロゲン投与による類似法の報告で、その機序をはねかえり現象として考えておられますが、演者は卵巣におけるその周期の卵胞発育形式と深いかかわりの中にその作用機序を見出したいと考えている。

135 女性不妊患者における外性子宮内膜症の臨床的検討

大阪医科大学産科婦人科学教室

後山 尚久、矢田 守男、宮崎 和典、

奥田 喜代司、伊藤 正尚、植木 実、杉本 修。

女性不妊患者の器質的原因の1つとして、外性子宮内膜症が占める割合は大きいとされている。最近では器質性病変を有する女性不妊患者に対して子宮卵管造影、子宮鏡とともに腹腔鏡が施行され、外性子宮内膜症の診断率の向上をみている。また保存手術療法の発達により、妊娠例の増加がみられる。

我々は外性子宮内膜症を腹腔鏡および開腹により確実に診断し、その不妊因子としての意義を統計的考察により検討した。

最近5年間に当科不妊外来を受診した患者は819名であり、腹腔鏡および開腹にて外性子宮内膜症を確診し得たものは、そのうち11%であった。女性不妊患者の腹腔鏡施行率は13%であり、そのうち外性子宮内膜症は30%を占めた。また手術療法施行率は19%であり、外性子宮内膜症は46%の多きを占めた。

妊娠率は女性不妊患者819名中、256名(31%)であり、外性子宮内膜症では、その81%に保存手術療法を施行し、妊娠率は20%であり、術後1年～2年の妊娠が最も多かった。

腹腔鏡による期別分類のうち、Stage 2以上の症例に対し保存手術療法を施行したが、期別による妊娠率には明らかな差は認められなかった。

また病変の部位による、すなわち卵管、卵巣周囲の癒着の有無による妊娠率、ダグラス窩の狭窄の有無による妊娠率においても明らかな差は認められなかった。

136

ENDOMETRIOSIS に対する DANAZOL の効果

名古屋市立大学 医学部 産婦人科学教室

小池 皓式、万歳 稔、三村 三喜男、

八神 喜昭

最近 ENDOMETRIOSIS に対する DANAZOL の効果についての臨床報告は多く、その有効性についても高く評価されつつある。しかしながら、その投与量並びに投与期間についての見解はいまなお確立されていないのが現状である。

今回、我々は通常使用量 200～600mg/dayとされているもののうち 200mg/day と比較的少量の投与量で 4～5カ月間の連続投与を行った症例を中心として臨床効果の検討を行ったので報告する。

(対象) LAPAROSCOPY, 開腹手術 または P A G にて子宮内膜症と診断したもの 38例について検討した。

(方法) 投与量は 200 mg/day, 投与期間は 4～5カ月で、症例により 400 mg/day と増量し、投与期間も延長した。進行度分類は Beecham の分類により、開腹時所見は Acosta の分類、LAPAROSCOPY の所見は杉本の分類に準じて行った。

投与終了後は出来るだけ長期経過観察をし、再発並びに妊娠例ではその経過を追跡した。

(成績) 投与中、1) 月経困難症状の消失または改善を全例に認めた。2) 持続性の不正性器出血を数例認めた。3) 肝機能障害、上下肢の浮腫、体重増加等の副作用を認めた。その内1例は肝機能障害のため投与中止したが、投与中止後3カ月に正常になった。その例以外ではいずれも投与中または投与終了後すみやかに改善した。

投与後の follow up では、排卵は投与終了後 2～4週間にみられるものが多く、性機能の回復も早い。妊娠例は2例あり、共に生児を得、児の異常も認めなかった。

投与後に再発した2症例に開腹手術を行ない、その組織学的検討も行った。

137

子宮内膜症に対するダナゾール
投与の効果と内分泌学的変動秋田大学医学部 産婦人科学教室
福島 藤子 太田博孝 鈴木美千子

不妊症診療において子宮内膜症の占める位置は大きい。しかしその診断は屢々困難である。病歴、内診所見、子宮卵管造影、超音波断層造影などで疑診をおき腹膜鏡および組織診断で確診を得た30例の子宮内膜症にダナゾール療法を行った。投与量は杉本分類で1期に100 mg/1日、それ以上は200 mg/1日、4か月間経続投与とし治療前後で自覚症状、臨床所見、腹膜鏡また再開腹による骨盤腔内所見、内分泌学検討を行った。

臨床効果としては自覚症状の消失は1か月目よりほとんどの症例で認められた。所見の進行した3期のもので腹痛の縮小および骨盤腔内の内膜組織が見事に消失した著効例があり、そして性腺に至つたものは5例あつた。子宮内膜症には58.6%の黄体機能不全合併があるがダナゾール200mg投与群は全例、基礎体温で排卵抑制を示し、従つて無排卵周期症の型となつた。なかには機能性出血を示したものもあるが、それらはゲストアゲン療法が有効であつた。内分泌学的には血中プロラクチン値が境界領域以上のものが約30%にあり、ダナゾール療法で有意に低下した。一方チヨコレート腫瘍壁をホモチナイズして抽出測定したプロラクチン値も治療後低下を示した。対照として行つた漿液性卵巣腫瘍からはプロラクチンは全く証明されなかつた。その他ダナゾール治療前後のホルモン変動の中、LH-RH負荷試験ではLHの反応は治療後低下するがFSHの反応はむしろ上昇した。エストロゲンでは卵胞期、黄体期共に治療後低下するがエストロンに比べエストラジオールの方が大きく変動した。

尚尿中17K5, 17OH5には変動がなかつた。骨盤腔内内膜症組織は強い増殖抑制から壊死組織、更には結合織以外の所見を示さないものまで種々認められた。

138 外子宮内膜症に対する danazol 療法

倉敷中央病院産婦人科
高橋良樹, 橘 洋一, 浮田昌彦

最近子宮内膜症に対する保存療法として danazol (DA) 療法が注目をあびているが、我々は開腹あるいは腹腔鏡にて外子宮内膜症と診断した不妊症17例に DA 400 mg/day を4か月投与し、投与後6か月以上経過した8例中5例に妊娠成立をみた。5例中4例は保存手術を併用している。DA 400 mg/day 3か月投与前後の H. S. G. による terminal diffusion の改善度は 57.1% (4/7)、腹腔鏡による外子宮内膜症所見の改善度は chocolate material で 100% (2/2)、hemosiderin deposits で 87.5% (7/8)、hemorrhagic bed で 25% (1/4)、ovarian endometrioma は 25% (2/8) であり、ovarian endometrioma の改善率が最も悪い。DA 投与による組織変化では、内膜組織はいずれも退行性変化を示したが、内膜組織の存在部位によってその変化は微妙に異っている。子宮内膜は全体に atrophic で内膜腺は少く単管性で分泌性を示さず、間質は fibrotic である。腺上皮細胞に mitosis はないが glycogen 顆粒の消失はなく mitosis がない事を除けば、全体としては増殖期後期と似た所見であつた。外子宮内膜症部位でも同様の所見であるが、腺構造の一部が崩壊しており、DA 投与による組織反応としては子宮内膜に比べ、やや強い傾向にあつた。ovarian endometrioma では腺上皮細胞の剝離及び壊死を来している例が多いが、腹腔鏡所見で DA 投与後 endometrioma の縮小をみとめた症例は 25% (2/8) にすぎなかつた。卵巣においては、DA 400 mg/day 3か月投与で一次卵胞に核の膨化、核小体の消失といった変性所見を一部に認めた。

DA 投与が子宮内膜より外子宮内膜症部位により強い退行性変化をもたらしている事は、外子宮内膜症による不妊症に対する保存療法として適当な治療法と考えられる。

139 Danazol投与によるヒト子宮内膜エストロゲンおよびプロゲステロンレセプターの動態

新潟大学医学部産科婦人科学教室
 広橋 武・星野明生・花岡仁一・佐藤芳昭・
 竹内正七

<目的>

最近17 α -ethynyl testosteroneのisoxazol誘導体であるDanazolが子宮内膜症に対して、著明な臨床効果を有することが報告されている。その効果は、下垂体ゴナドトロピンをブロックするためといわれているが、子宮内膜に対する直接作用の有無を検討するため、Danazol投与後の子宮内膜におけるエストロゲンおよびプロゲステロンレセプターの動態からDanazolの作用機序を解明しようと試みた。

<方法>

卵胞期の子宮内膜を用い、種々の濃度のDanazolを加えpreincubateした後、エストロゲンおよびプロゲステロンレセプターの測定を行った。細胞質レセプターはDCC法、核内レセプターはAndersonのexchange法をmodifyした方法を用いた。

<成績>

- 1) Danazolを加えない細胞質におけるエストロゲンレセプターの解離定数は、 $3.6 \pm 0.8 \times 10^{-9} \text{M}$ 最大結合部位数は、 $54.1 \pm 12.7 \text{ fmole/mg protein}$ であった。
- 2) Danazolを加えると、細胞質および核のエストロゲンおよびプロゲステロンレセプターは、dose dependentに減少傾向がみられた。

しかし、対照として検討した子宮内膜癌組織には、このような傾向は存在しなかった。

以上より、Danazolはエストロゲンおよびプロゲステロンレセプターとエストロゲンおよびプロゲステロンとの結合を阻止する可能性があることが示唆され、その作用機序の1つに子宮内膜レセプターに対する直接作用があると推定される。

140 layering methodによる精液からの運動精子の分離

東北大学医学部産科婦人科学教室
 長池 文康、星 和彦、桃野耕太郎
 星合 昊、森 良一郎、鈴木 雅洲

精液中よりvigorous motile spermatozoaを分離して回収することは、in vitroでの受精研究を行なう上で必要である。

“layering method”はこの目的のために磯島らによって考案された方法である。

今回我々は、layering methodにて回収された精子を分析して、この方法の有用性について検討を加えた。用手法で得られ、十分液化させた精液を、0.5 ml ずつ 2 mlのMediumの入った試験管底に分注した。これらの試験管を37°Cでincubateし、精液中からMedium内にswim upしてくる精子を、一定時間後に回収した。

回収された精子を分析したところ、精液中の場合にくらべ、運動性、形態学的正常性とも有意に高く、しかも運動性がありかつ形態学的にも正常な精子(good sperm)の回収率が極めて良好なことが認められた。

good spermが受精能の最低条件を満たす精子と考えられるので、本法は受精研究の上で極めて有益な方法と思われる。

さらに我々は、本法で得られた精子を、数例のAIHに利用したので、その成績についても報告する。

141 Ficoll を用いた精子洗滌，濃縮法

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
真田利男，小林俊文，兼子 智，
山口 順，中野真佐男，飯塚理八

男性不妊の妊孕性向上への方策は薬物療法，精液の遠沈法はじめ，種々の方法が検討されてきた。

精液を低速遠沈して精子を濃縮する遠沈法では，遠沈による精子損傷，運動率低下が著しいという欠点を有する。

また精子洗滌法も，従来の方法は必ずしも十分な成果を得ていない。

そこで演者らは，第25回本学会においてその一端を発表した密度勾配遠沈用担体 Ficoll を用いた，精子洗滌，濃縮法を考案した。

今回はこの Ficoll 密度，遠沈速度等につき，精子洗滌，濃縮法における至適条件を求め，これの臨床応用の可能性をさらに検討した。

すなわち精液を 7.5%~12.5% Ficoll 溶液に積層し，250~500×G で 10 分間遠沈し，遠沈後，精漿及び Ficoll 層を取り除き沈殿した洗滌，濃縮精子の評価を行なった。

ストロボ多重露光撮影法による精子運動率，精子回収率，精漿中の LDH，Acid p. 活性を指標として精漿除去率を測定した。その結果，10% Ficoll 溶液を用いて 250×G，10 分間遠沈することにより，精子運動率を損うことなく，精子回収率 80% 以上，精漿除去率 98% 以上の洗滌，濃縮精子が得られ，数倍の精子濃縮が可能であった。

これより Ficoll を用いた精子洗滌，濃縮法は，AIH に供する精液の精子濃度改善に有用な効果をもたらすと考えられる。

142 ヒト精子の培養後の Capacitated sperm の回収について

東邦大学第二解剖，* 同泌尿器科
岡田詔子，加藤守男，* 松橋 求，* 藤尾幸司，
* 三浦一陽，* 白井将文。

精漿中の精子の運動能は受精能，妊孕性と必ずしも相関しない。演者らは精子の妊孕性を客観的に予測する方法を検討中である。

in vitro で受精する条件下で培養したヒト精子の ME 値（運動能の係数値。白井ら 1976）は著しく高くなることを前総会で発表した。さらに不妊患者精子では ME 値の増加群と増加しない群のあることを関東地方会で発表した。他方ハムスターの透明帯除去卵子にヒトの capacitated sperm が侵入することが知られて以来，不妊患者の精子の受精能の診断に応用する試みがなされている。

今回は oligozoospermia 精子の培養後の ME 値やハムスター卵に対する受精能を調べるために高率よく capacitated sperm を得る条件を検討した。密度勾配媒体 percoll は ficoll と比べ細胞への浸透圧変化がないのでこれを用いて検討した。精液は一般性状と ME を測定した後 0.3% human serum albumin (以下 HSA) TMPA にて 3 倍稀釈後濾過し約 650G で 10 分遠沈後上清を除去した。約 50 倍稀釈後に再遠沈して精子を洗浄した。0.1~0.2 cc の残査中に 0~20% percoll 添加 TMPA を加えて 0.5 cc とし内径 18×20 mm のガラス秤量瓶中に入れ，その上に 3.5% HSA の TMPA を重層しガラス栓をして 37°C にて培養した。2~3 時間後に上層部から 0.5 cc を取り出し，別の秤量瓶 15×15 mm に精子液を移した。過排卵処理したハムスター卵を hyaluronidase と pronase で卵丘細胞と透明帯を除去し先の上層精子液中に添加した。

その結果，percoll を用いない群では精子を含む下層と上層の境界は不明瞭であった。しかし percoll を用いた群では上層部に精子が認められず上下の境界が明瞭であった。培養 2 時間後に percoll を用いた上層部から activated sperm のみが回収され，ハムスター卵内への精子侵入が認められたので，その詳細について報告する。

143 Zona-free ハムスター卵子を用いたヒト精子の受精能力への検討 (IV) - 不妊患者103例の受精率の分析 -

東海大学医学部産婦人科
○井上正人 根岸則武 吉野かほる 見常多喜子
藤井明和

不妊夫婦の過半数において男性側に不妊因子が認められるという。しかし従来の精液検査では夫に妊孕性があるか否かという最も基本的な点はほとんど分らない。我々はzona-free ハムスター卵子を用いたヒト精子の受精能力を検査する方法について基礎的検討を加え、ionophore A23187で正常精子を前培養すると100%の安定した受精率が得られること、この受精系が不妊患者精子の受精能力の判定に有効であることを報告してきた。今回は103例の不妊患者に行った157回の受精実験について分析し、受精率と妊孕性との関係を検討した。患者の射精精液に10 mlのBWW液を加えて濾過し、2回洗浄後1時間培養した。1 mlの精子液にionophore A23187 (10 μM)を加えさらに1時間培養した。もう一度洗浄後0.2 mlの精子液 (1~10×10⁶ /ml)に約30個のzona-free ハムスター卵子を加え培養し、2時間後に受精率を算定した。

妊孕性が不明である原発性不妊患者のうち精液所見が正常範囲 (精子数>2×10⁷ /ml, 運動率>40, 奇形率<50%)にある36例の平均受精率は96.3% (60~100%)であった。このうち妊娠に成功した12例の受精率は97.4% (68.9%~100%)であった。一方精子濃度が正常で運動率が悪い8例の平均受精率は18.8% (0~79.3%)と明らかに低かった。流産等の経験があり、妊孕性があると考えられる続発性不妊12例の受精率は平均86.3% (9.1~100%)であった。これに対し妊孕性が確立されている一子不妊患者15例の平均受精率は56.1% (0~100%)とむしろ低かった。受精率11.1%, 20.6%, 48.9%の3例はその後自然に妊娠しており、一子不妊では夫の低妊孕性が大きな原因であることが示唆された。また臨床的に男性の妊孕性が最も問題となる乏精子症 (精子数≤2×10⁷ /ml)では、29例中15例が受精率0で平均受精率は25.6% (0~100%)と低かった。このうち受精率17.2%, 100%の2例はその後妊娠した。妊娠例は受精率11.1%から100%にかけて幅広く分布しており、受精率と妊孕性の関係についてはさらに検討する必要があると思われる。

144 Percoll 密度勾配法によるY精子, X精子の分離

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
山口 順, 小林俊文, 兼子 智, 藤田健一,
眞田利男, 飯塚理八

1970年, quinacrine mustard 蛍光染色法によるY-chromatin 判別法が報告されて以来, Y精子, X精子の分離法が報告されている。

私たちは昨年本学会において Ficoll-sodium metrizoate 密度勾配法による分離の試みを報告したが, 今回は密度勾配形成用媒担体 Percoll を用いたY精子, X精子の分離法を検討した。

Percoll を modified Harrison's solution で希釈し, 密度 1.11, 1.10, 1.09, 1.08, 1.07, 1.06 の Percoll 溶液, pH 7.4, 浸透圧 300 mOsm を作成する。これらの溶液を順次層積することにより段階的密度勾配を形成し, これに modified Harrison's solution で 2 倍希釈した精液を層積し, 250×G, 20 分間遠心分離した後, 各密度毎に分画採取した。次いで, 各分画を洗浄した後, 各分画毎の精子数, 運動率, Y精子比率を算定した。なお, 段階的密度勾配は密度マーカービーズにて確認した。精子数はホルマリン固定後, Thoma 盤で算定し, 精子運動率は位相差顕微鏡によるストロボ多重露光撮影法により算定し, Y精子比率は quinacrine mustard 蛍光染色法により Y-chromatin を観察し算定した。

層積した精子は遠心分離後, 精漿部分 (分画①) には 0.4% 残存するのみで, 密度 1.11 g/ml 以上の分画⑧には 18.6%, この間の分画には 10.4~15.7% の割合で分布した。

本分離法による精子運動能への障害は軽度で, 運動精子の 85% が分離操作後も運動能を保持していた。

Y精子比率は分画② (密度 1.06 g/ml 以下) では 73.1±3.3% と最も高率で, 密度の増加とともに漸減し, 分画⑧ (密度 1.11 g/ml 以上) では 27.4±3.4% と最も低率であった。

Percoll は粘度が低く, 安定した密度勾配が得られ, 生体膜を浸透せず無害であるため, 運動能を障害しないY精子, X精子分離法として有用であり, 性調節の可能性が示唆される。

145 ひと X-, Y-精子の形態測定

Humboldt 大学, 帝京大学産婦人科
Wolfgang Rohde, 土橋一慶, 味香勝也,
荒井清, 沖永莊一

動物およびひと精子につき, 性に特異的な形態ないし大きさ, あるいは DNA 含量の相違に関する多数の研究発表があるが, まだ統一見解に至らない。Y クロマチンの証明が可能となって始めてひと精子を螢光顕微鏡下に X-, Y-精子に分類出来るようになった。それ以来, 両性精子形態を研究する新しい道が開かれた。Sumner & Robinson は, あらかじめ Quinacrine 染色で分類した X と Y 精子を, Feulgen 染色して透過度 (OD) を始めて測定した。その結果, X 精子には Y 精子よりも高濃度の DNA が含有されていることが判明した。また, 精子の核, 原形質比は一定でなく, クロマチンの差は頭部面積差と関係なく, 核の大きさに関連するようであるので, われわれはひと X-, Y-精子の核面積と, その頭部面積に対する比率とを検討するため, 以下の研究を行った。

方法: 正常精子塗抹固定標本をトリプシン処理, 0.5% Quinacrine dihydrochloride 液で 15 分間染色した。螢光顕微鏡で, 600~1000 コを観察分析して, Y-精子の出現頻度を調査した。かようにして, クロマチンと頭部の境界が鮮明で, 間違いなく X-, Y-精子と同定出来た細胞それぞれ 200 ずつを, 400 倍の拡大で撮影した。

結果: Y-クロマチンの頻度。Y-精子のパーセントは, 各 600~1000 コの平均で 39.2~44.7% であった。頭部面積は正規分布を示し, 平均 $12.06 \mu m^2$ であった。また, X-精子と Y-精子との頭部面積比は 1,000:0.988 であった。一方核面積は平均 $6.89 \mu m^2$ で, 同じく正規分布した。X-精子と Y-精子の核面積比は, 1,000:0.936 で, その差は有意であった。核面積の頭部面積に対する百分率を, X-, Y-精子で比較すると 1,000:0.939 で, 有意差となった。

考按: X-, Y-精子の核面積には 6.4% の相違を認めしたが, 従来報告されているクロマチン含量差などと関連させて考察する。

146 精子形態の臨床的研究

— 減(乏)精子症について —

大和市立病院泌尿器科, 藤沢市民病院泌尿器科*
同中検** 横浜市大泌尿器科***
岩本見明, 熊谷治巳, 広川信*, 松下和彦**,
高井修道***

私達は, 本学会, 日泌総会において fertile men と精索静脈瘤症例の精子形態について固定標本 (Papanicolaou 法) と超生体染色法 (Testsimplets Slides 法) とによる差違を報告した。今回は減(乏)精子症例について検討を行った。

(対象と方法) 減(乏)精子症 9 例について検討した。平均精子濃度は $11.2 \times 10^6 / ml$ ($7.5 \times 10^5 / ml \sim 24.8 \times 10^6 / ml$), 平均活動精子率は 28.9% (0~54%) である。同一症例, 同一資料による精液 (精子濃度 $15 \times 10^6 / ml$ 以下の精液は 2000 回転, 10 分間の速沈を行いその沈澱物) を Papanicolaou 法と Testsimplets Slides 法とで私達の試案した精子形態の分類基準により検討した。(結果) 減(乏)精子症 9 例の Papanicolaou 法の結果は正常型精子の出現率 $47.0 \pm 7.1\%$ (Mean \pm SD), 変形精子 $40.5 \pm 6.0\%$, 先細小型精子 $3.7 \pm 2.5\%$, 病的精子 $6.6 \pm 4.1\%$, 幼若細胞 $0.6 \pm 0.8\%$, Testsimplets Slides 法の結果は正常型精子 $60.0 \pm 11.8\%$, 変形精子 $30.2 \pm 8.1\%$, 先細小型精子 $0.7 \pm 0.7\%$, 病的精子 $7.0 \pm 5.0\%$, 幼若細胞 $0.4 \pm 0.4\%$ であった。

精子濃度の程度と正常型精子の出現率を個々の症例で見ると, 精子濃度 $20 \times 10^6 / ml$ 代の 2 例は P.-法 (37.4%, 49.5%) T.-法 (48.1%, 74.7%), $20 \sim 10 \times 10^6 / ml$ の 2 例は P.-法 (46.0%, 46.1%), T.-法 (72.2%, 57.4%), $10 \times 10^6 / ml$ 以下の 5 例は P.-法 (44.4%, 48.2%, 60.9%, 54.2%, 36.7%), T.-法 (68.0%, 55.3%, 62.2%, 66.9%, 35.5%) であった。高度の乏精子症と減精子症とでは, 正常型精子の出現率に両染色法ともばらつきがみられ, 一定の傾向を示さないように思われた。

147 ストロボ多重露光式及び時間露光式精子運動測定法による精子運動能の検討

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
中野真佐男, 兼子智, 河上征治, 小林俊文,
飯塚理八

男性側の不妊外来における評価は精液検査により下されているのが現状であるが、一般的に行なわれている Divect observation method では精子運動率を客観的に測定するのは困難であり、また精子運動速度及び運動パターンの解析は不可能である。これに変わるものとして 1953 年 Rothschild が開発している各種の方法が発表されてきたが、写真を用いる測定法が正確で且つ経済的である。我々は第 25 回日本不妊学会総会シンポジウムにおいてストロボ多重露光式精子運動測定法 (Multiple exposure photography method MEP) を発表した。その後より簡便な時間露光式精子運動測定法 (Time lapse photography method, TLP) を開発し臨床に応用している。TLP によれば位相差顕微鏡 ($\times 200$) にカメラを設置し、1 秒間露光で運動精子頭部の運動軌跡をフィルム (ASA100 白黒) 上に撮影できる。また非運動精子は頭部より尾部まで鮮明に投影され、容易に運動率ならびに運動速度の算出が可能である。

今回、本法を用いて以下の結論を得た。

- (1) 室温で正常濃度精子の運動速度は $25 \mu\text{m}/\text{sec}$ である。
- (2) 精子濃度及び精子運動率と精子運動速度の間に相関を認めない。
- (3) 二分画法で一分画、二分画に精子濃度、精子運動率には差を認めるが、精子運動速度には差を認めない。
- (4) 頸管粘液及び諸液中の精子運動速度を測定し、精子運動にとって至適のものを検討した結果についても併せて報告する。

148 手術用顕微鏡下でのヒト卵胞卵の採取

カーネギ産婦人科・東邦大第 2 産婦^{*}
遠藤 誠 (CT) 印牧 義孝 (MD)
岩城 章 (MD)^{*}

卵管性不妊症に対しては、近来 microsurgery が応用され、治療成績の向上がみられるようになったが、症例によっては卵管形成術の適応外にあり、どうしても体外受精卵移植によらなければ妊娠しないと考えられるものがある。その操作の第 1 段階は卵胞卵の採取であり、回収成績については本邦においてもすでに 2~3 の報告がみられるが、開腹術の場合は子宮摘出術施行時での実施が多く、そのため比較的高令者が対象となっているようである。当院では数年来卵管のマイクロを実施しているが、この際顕微鏡下での卵胞卵回収を試みてきた。その結果を加えた不妊患者における卵胞卵の回収成績について報告する。

対象及び方法

開腹時、両側卵巣より穿刺法により卵胞液を採取する。マイクロ手術時は、Zeiss OP-Mi7D 型手術用顕微鏡下で同様に行う。卵胞液を時計皿に移し、オリンパス実体顕微鏡下で検し、有卵であれば同顕微鏡下で写真撮影した後、卵をスライドグラス上に移し、通常顕微鏡下で再び観察、撮影した。

成績

1. 回収率: S55 年 4 月より S56 年 4 月までの間に手術施行した総数 137 例のうち有卵症例数は 95 例 (69%) であった。このうち不妊患者数は 111 例であり、回収率は 75% である。疾患別にみると、PCO: 28/35 (80%)、内膜症: 22/32 (69%)、PCO と内膜症の合併: 4/4 (100%)、マイクロ下: 29/40 (73%)、筋腫: 11/19 (58%) であった。年齢別にみると 40 才以上の場合は、やや低い値を示した。

2. 回収卵の形態: 有卵症例数 95 例より 175 個の卵を得たが、152 個について検討した。明らかな変性卵は 47 個 (31%) である。閉鎖卵の出現頻度は PCO、子宮内膜症、マイクロ施行例などで著差は認められなかった。

149 ヒトの卵子における Δ^5 - 3β -HSD, 17β -HSD及びadenylate cyclase 活性に関する組織化学的検討

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
遠藤芳広, 大庭三紀子, 鈴木秋悦, 飯塚理八

本研究は、ヒトの卵子における Δ^5 - 3β -HSD, 17β -HSD及びadenylate cyclase活性を組織化学的に検索し、ヒトの卵子のステロイド代謝を究明することを目的とした。

ヒトの卵胞卵子を15%ヒト臍帯血血清を含むHam F10の培養液にて、洗滌、または短期間培養して実験に供した。HSD活性はDickmann & Deyの方法により、 Δ^5 - 3β -HSDの基質としてpregnenolone, 17β -HSDには、 17β -estradiolを用い、酵素反応の産物であるジホルマザン顆粒を光学顕微鏡下で観察し、酵素活性を判定した。adenylate cyclase活性は、Vorbrotzの方法により、adenylate cyclase抑制作用をもつといわれている鉛イオンを使用せず、塩化ストロンチウムに基質のAMP-PNPの反応産物のimidodiphosphateを結合させた後、硝酸鉛にて鉛化合物に転換させ、電子顕微鏡下で鉛顆粒により酵素活性を判定した。

Δ^5 - 3β -HSDと 17β -HSD活性は正常卵胞卵子では1時間から2時間後に出現し、ジホルマザン顆粒は細胞質中に均等に分布していた。一方、細胞質の変色した変性卵ではその活性は認められなかった。

本研究にて、ヒトの卵胞卵子において、 Δ^5 - 3β -HSDと 17β -HSDの活性が認められ、卵子のステロイド代謝の存在が明らかになった。adenylate cyclaseの活性とともにadenylate cyclase-cyclic AMP系を介するステロイド合成が卵胞卵子の発育・成熟過程において、何らかの重要な役割をはたすものと推定できる。

150 合成培養液内でのヒト卵胞卵の成熟と体外受精

京大*産婦人科, **畜産学科, ***徳大産婦人科
山田一郎*・西本利文*・森 崇英***
西村敏雄*・丹羽皓二**・入谷 明**

種々の性周期にある卵巣から無作為に採取したヒト卵胞卵のうち、明らかな退行変性を示すものを除いた残りの144個を2回洗浄後に1~3個ずつ0.4mlの合成培養液(修正KRB)中に浮遊させ、炭酸ガス培養器内(5%CO₂, 95%空気, 37℃)で40~40.5時間培養した。培養後に80個は明らかな退行変性を示したので、残りの64個のうち16個について、固定染色を行い成熟の程度を検査した結果、11個でGVBDが起こり、第1成熟分裂中期に達していたものが5/16=31.3%、第2成熟分裂中期のものが6/16=37.5%であった。固定染色を行わなかった残りの48個の卵胞卵は、あらかじめ2回洗浄して修正KRB液で37℃3時間前培養された精子液に移して授精させた。授精10時間後に検査した結果、19/48=39.6%の卵胞卵に精子侵入が認められ、それぞれ膨化精子ないし雄性前核と対応する精子中片部が認められた。なお授精された48個の卵子のうち15個ではGVBDは起こっていなかったので、全培養期間中に正常な成熟過程にあったと思われる卵胞卵は33個であり、これらの卵胞卵についての受精率は19/33(57.6%)になる。また実験動物においても報告されているように、侵入精子が、正常な雄性前核に発達するには、卵子が第2成熟分裂中期にまで正常に成熟している必要のあることが示唆された。

なお、たまたま排卵期(月経周期の13~15日目)の卵巣から採取された卵子では、第2成熟分裂中期までの成熟率に差はみられなかったものの、正常受精率では明らかに高い傾向がみられ、これは採卵前にLHサーージをうけていたことによるとも考えられる。

151 *In vitro* で排卵させた家兎卵の受精能

慶大医・産婦，ペンシルバニア大医・産婦*
小林善宗，鈴木秋悦，飯塚理八，
E. E. Wallach*

家兎卵巣体外環流法にて，ゴナドトロピンの環流液中への投与によって排卵が得られた。同時に *in vitro* で排卵した卵を採取し，その卵成熟は *in vivo* における成熟と一致していることが判った。今回，この *in vitro* での排卵による卵の受精能について，*in vivo* 及び *in vitro* の受精によって検討した。

方法及び結果，(1) *in vivo* 受精。 *in vitro* で排卵した卵を，あらかじめ雄（白色）と交尾させた雌（黒色）の卵管に移植し，*in vivo* 受精及び妊娠継続にて仔を得た。また，その体色をマーカーとして，移植卵よりの仔を識別した。12例の体外環流卵巣より排卵した56個の卵を6匹の雌に移植し，得られた36匹の仔のうち12匹（33.3%）が白色であった。対象群として，無作為に選んだ雌と移植実験に用いた雄を交尾させたところ（6組），33匹の仔のうち白色は1匹（3.0%）であった。さらに，移植に用いた雌を移植時と同じ雄と再交尾させ，47匹の仔のうち白色は0匹であった。移植群において，明らかな有意差をもって対照群より多くの白色仔が得られ，*in vitro* で排卵した卵による *in vivo* 受精仔であることを証明した。(2) *in vitro* 受精。子宮内精子を用いて *in vitro* 受精し，2～4細胞期の受精卵を卵管へ移植し，着床及び出生仔について観察した。*in vitro* 排卵した151個の卵について，*in vitro* 受精後8，26，30，38時間の受精卵について観察した。52例の体外環流卵巣より得られた卵234個については，移植実験を行った。受精後30時間で113個（48.3%）が変性なく分割卵となり，このうち75個の卵を14匹の雌に移植し14日目に開腹し7匹に計14の着床を認めた。妊娠継続させ，9匹の仔を得た。

152 培養家兎卵の発育能力について

日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室

佐藤 嘉兵，木村 まどか

マウス，ラット，家兎，人等で，体外で受精し培養された卵の移植により正常産仔が得られることが報告されている。しかし，一部ではあるが，ラット及び家兎において体外受精卵の移植により“small eyes”の発生が報告されている。今後，卵子を体外で培養を行う場合，卵子の正常な発育能力を維持することが確実に可能である培養条件を確立することが重要であろう。本実験では，この見地から，現在，卵子の体外受精—培養に使用されている幾つかの培養液を用いて，家兎卵子の発育について比較検討を行った。方法：NWZ種を用いた。PMS 100 iu. を皮下注射し，72時間目に正常雄と交尾を行なわせた。交尾後13時間目に雌家兎を供試した。卵管を摘出し，これを20% (V/V) 仔牛血清を含む培養液で灌流を行い卵子を回収した。培養に用いた培養液は，TC-199, Ham F10, BWW液，及び Brackett の培養液である。各々の培養液にも15% (V/V) 仔牛血清を添加して用いた。培養はCO₂ incubator を使用し，37℃，CO₂ 5%—空気95%の気相下で行った。4～8細胞期に到した胚を偽妊交尾を行った recipients の卵管内に移植を行った。偽妊交尾は ovum donors の交尾より20時間遅れて行った。結果：各培養液を用いて行った卵子の発育については次のような結果が得られた。TC-199では卵子100個中61個が分割し，4-Cellが26，8-Cellが16個，morula が9個，blastocyst が8個，残り2個は2-Cellであった。Ham F10では，71個中50個（70.4%）が分割した。2-Cell 8個，4-Cell が7個，8-Cell が23個，morula 8個，blastocyst は4個であった。BWWでは83個中47個（56.6%）が分割し，20個が2-Cell，9個が4-Cell，4個が8-Cell，8個が16-Cell，6個がmorulaであった。Brackett の培養液では40個中3個のみが2-Cell に分割したのとどまった。分割卵子の移植では，TC-199群で24個中5個が，Ham F10群では20個中10個が着床し発育したが，BWW群では着床しなかった。

153 走査電子顕微鏡によるマウス卵子透明帯の受精に伴う変化の観察

東海大学医学部産婦人科学教室

○ 根岸則武 井上正人 吉野かはる 藤井明和

透明帯は受精時に変化し、多精子受精を拒否するという極めて重要な働きをしている。しかし透明帯反応のメカニズムについてはまだ良く分っていない。我々はこれまでマウス透明帯の精子結合性、および溶解性が受精に伴って変化すること、さらにICR系マウスの未受精卵と2分割卵の走査電顕(SEM)による観察では、透明帯に明らかな差違が認められないことを報告して来た。今回はDDY成熟マウスについて、受精後の卵子を経時的にSEMを用いて観察し、受精により透明帯が変化するか否かを検討した。

DDY成熟マウスに過卵卵処理し、未受精卵はHCG注射後16~17時間で採取し、0.1% hyaluronidaseで顆粒膜細胞を除去した。受精卵は交配した雌をHCG投与後17時間、22時間、40時間で殺し、2分割卵は培養液で卵管を灌流して採取した。2% glutaraldehyde-0.025M phosphate bufferで22~24時間固定後、0.2% poly-L-lysineで予め処置したカバーグラス上に移し、接着させてから上昇アセトン系列にて脱水し、臨界点乾燥を行なった。炭素および金で二重蒸着後、日本電子LSA35型SEMにて観察した。

ICR系と同様にDDY系においても未受精卵と受精卵

(受精後5, 10, 28時間)との間において透明帯反応による明らかな形態的变化は認められなかった。透明帯表面は、複雑な網目状を呈し、無数の小孔を有し、一見スポンジ状構造であった。しかし受精卵の表面には1~2ヶの凸凹型または円型の精子侵入孔は受精後直ちに修復されるのではなく、かなり長時間残存するものと思われる。また精子侵入孔は内壁が平滑で、先体内酵素による透明帯の溶解が精子貫通に重要な役割を果たしていることが示唆された。侵入孔の内部に精子の先体反応によって生じたと思われる小顆粒状の先体物質の付着が認められた。

154 in vitro fertilization における培養液中の substrate の影響

東北大学医学部産婦人科学教室

ハワイ大学医学部解剖学・生殖生物学教室*

星 和彦, 鈴木 雅州, 柳町 隆造*

ヒト卵透明帯と透明帯除去ハムスター卵を用いて、ヒト精子とのin vitro受精実験を行い、培養液中に含まれる種々の基質の受精に対する効果について検討した。

基本培養液としてmBWW液を用い、その中に含まれるglucose, Na-pyruvate, Na-lactateの有無による8種類のテスト培養液を作製して、それぞれの培養液における受精率を調べた。その結果、透明帯除去ハムスター卵へのヒト精子受精率は、通常のmBWWと基質除去mBWWとの間に有意な差を認めることができなかった。しかし一つの卵に対する精子の侵入数は、グルコース除去mBWWで減少していた。ヒト卵透明帯への侵入率は基質除去mBWWで低く、しかもglucoseを除去したmBWW内では全く侵入がおこらなかった。

以上の成績より、ヒト精子の受精に際しては、培養液中の基質の中で糖質が重要な役割を果たしていると思われる。

155 マウス胞胚の In Vitro Development に対する各種基質の影響について

東邦大学産婦人科学教室
久保春海, 片山 進

近年培養法の発達により哺乳類胚, 特にマウスでは2細胞期から体節期まで培養が可能となった (Hsu, '79)。適当な培養液と培養条件によってマウス胚は基質を必要とせず, 単にプラスチックやガラス培養器中で発達し得るが (Spindle et.al., '73), 基質 (コラーゲン) を用いた場合に胚の接着や発達に差があるという報告もある (Hsu, '72)。今回, 我々は各種の基質を用いてマウス胞胚の接着および in vitro に於ける胚発生に対する影響を研究し, 若干の知見を得たので報告する。

マウス胞胚 (Dub/ICR系) はD₄ (D₀=腔栓) に子宮腔より採取し, 培養液中で2回洗滌後実験に供した。またトロホブラスト (TB) のみの基質に対する態度をみるため polyethylene glycol (PEG) による cell fusion 法 (Spindle, '81) によりTB層を, また Immunosurgery (Solter et.al., '75) により内部細胞塊 (ICM) を分離して用いた。基質は細胞性基質としてマウス子宮, 脱落膜, 11日目胎仔由来のそれぞれの初代培養細胞および継代系としてL細胞 (NCTC Clone 929) を用い, 合成基質としマウス尾腱コラーゲン (Ehrmann, '56), 細胞間質 (Werb et.al., '80) およびフィブリンを用いた。

以上の結果, ①基質を用いた場合の胚接着および発達は対照群と比較して差を認めなかったが, コラーゲン, 細胞間質を基質とした場合にTBの発達に差が認められた。②細胞性基質間では胞胚の接着率, ICM, TBの発達に差は認めなかった。③細胞性基質を用いた場合の胞胚の接着速度は合成基質よりも遅延したが, 培養後4日目では有意差は認めなかった。④基質細胞層は胚の接着につれて圧排されたが, 胚-基質間は常に密接しており, Salomon and Sherman ('75) の報告した胚-基質間々隙 (halo) は認めなかった。⑤ICMは細胞性基質を圧排しなかったが, TBは正常胚と同様な圧排像を呈した。またICMは合成基質を溶解しなかったが, TBは発達と共に基質蛋白質を溶解した。しかし細胞性基質はいずれの場合にも溶解像を示さなかった。したがって, ICMの発達に対し基質の存在は直接関与しないが, TBの発達にコラーゲンおよびコラーゲンを含む細胞間質が関与しており, 着床期胞胚トロホブラストには基質蛋白質を溶解する蛋白分解酵素の存在が示唆された。

156 マウス胞胚の Hatching Process に対する 各種薬剤の影響について

— I. 蛋白分解酵素及び同阻害剤の効果 —
東邦大学産婦人科学教室
片山 進, 久保春海

マウス胞胚の hatching process には胚自体の収縮, 拡張能による連続運動 (Cole et.al., '65) と Zona lysin と呼ばれる hatching enzyme (Dickmann et.al., '67; McLaren, '69) の存在が関与すると云われている。この hatching enzyme は蛋白分解酵素 (Pinsker et.al., '74; Edwards et.al., '77) であることが報告されているが, 今回我々は In Vitro 培養系に於ける各時期マウス胞胚の hatching process に対して蛋白分解酵素(P)および蛋白分解酵素阻害剤 (P.I.) がどのような影響を与えるかを観察した。

マウス胞胚 (Dub/ICR系) はD₄ (腔栓=D₀) に子宮腔より採取した。2回培養液で洗滌後, 実体顕微鏡下にI) 初期, 中期胞胚群 (E-M群) とII後期胞胚群 (L群) に分け, 各群を還流培養装置付き恒温箱中で培養し, 微速度映画撮影装置 (CFMA, Bolex H-16 型) を装着したニコM型倒立顕微鏡で観察した。

この結果, 胞胚は規則的な収縮と再拡張をくり返しながら次第に胞胚腔は拡大し, E-M群では培養後36時間で $52 \pm 4\%$ ($n=50$) が, またL群では10時間で $56 \pm 2\%$ ($n=50$) が hatching を完了した。1周期に於ける収縮に要する時間は 4 ± 0.2 分 ($n=20$), 再拡張に要する時間は 120 ± 30 分 ($n=20$) であった。P.I. 添加による影響はE-M群で hatching rate に明らかな遅延が認められた ($23 \pm 2\%$ / 36h., $n=50$)。また hatching 遅延胚では収縮拡張周期も胞胚腔の拡大も認められなかった。しかしL群ではP.I. 添加による影響は認められず, hatching rate に差は無かった ($54 \pm 5\%$ / 10h., $P > 0.05$, $n=50$)。P添加による hatching rate はE-M群で $56 \pm 4\%$, L群で $57 \pm 3\%$ ($n=50$) が各々17, 4時間以内に完了した。しかし収縮拡張周期に要する時間に差は認められなかった。また収縮拡張能の全く存在しない桑実期胚にPを添加し, その影響を観察したが hatching は見られなかった。またPによる胞胚期透明帯の完全溶解はこの系に於ける dose では全く認められなかった。

以上の結果からPは胞胚期に於いて hatching process を促進する効果があり, またP.I. はZona lysinを抑制すると共に胚自体の収縮, 拡張能も抑制する事により hatching process を遅延させる事が示唆された。

157 体外受精に由来するマウス胚の培養について

北里大学獣医畜産学部家畜育種繁殖学教室
豊田 裕・高杉 真・渋谷信江

目的：マウス胚の培養については、2細胞期から胚盤胞期までの発生のための再現性の高い方法が確立されており、哺乳動物胚の実験発生学的研究に不可欠の研究手段となっている。一方、マウスの体外受精の再現性もきわめて高く、体外受精卵の少くとも一部は移植により正常な産子へ発生する能力を備えていることが確かめられている。しかし、体外受精卵を一貫して体外で培養し胚盤胞にまで発生させることは必しも容易ではない。本研究は体外受精卵の発生能力に関する研究の一環として、体外受精由来マウス胚の培養を試み、とくに、受精卵の発生に不可欠のエネルギー源とされているビルビン酸の影響について検討した。方法：JCL:ICR系およびC3H/He×C57BL/6J-at F₁ (C3B F₁) 成熟雌マウスに5 i.u. PMSGと5 i.u. hCGを48時間間隔で腹腔内注射し、hCG注射後15~16時間に卵管膨大部から卵丘細胞に包まれた卵子を採取した。精子はJCL:ICRまたはC3B F₁ 成熟雄マウスの精巢上体尾部から採取し、受精能獲得のための前培養を1時間行った後に、その8 μ lを卵子を含む0.4mlの培地へ添加した。培地としてはマウス体外受精用培地（豊田・横山・星：家畜繁殖誌16, 147, 1971）を用い、実験区に応じてビルビン酸の濃度を変化させた。結果：1) 2細胞期への発生：卵子および精子提供動物の種類にかかわらず第1卵割は精子添加後16~24時間に起ったが、ビルビン酸の濃度が0.125mMに低下すると2細胞期への発生は著しく遅延した。グルコースを含みビルビン酸を欠く培地内では受精卵はすべて前核期で退行した。2) 4細胞期以降への発生：ICR卵子に由来する受精卵では0.25~1mMのビルビン酸濃度において胚盤胞への発生がみられたが、その発生率は9~22%に止った。一方、C3B F₁ 卵子由来の胚では0.125~2mMの広い濃度範囲において胚盤胞への発生がみられ、その値も0.25~1mM区では49~96%に達した。精子の種類の違いによる影響は卵子の場合のように明らかではなかったが、C3B F₁ 精子で受精されたICR卵子はICR同士の受精卵に比し、わずかに高い発生率を示した。

158 ラット胚に比較した、牛胚の凍結保存法の簡易化の試み

岡山大学農学部家畜繁殖学教室
内海恭三、湯原正高

緩慢な冷却、融解曲線が採用されて、マウス受精卵の凍結保存法が開発され(Whittingham, 1972)、続いて他の動物種の凍結保存法も次々に発表され、実用化されつつある。しかし、凍結保護物質の媒液への添加は胚を高浸透圧にさらすため、その添加や除去過程の厳密な調節が要求されている。近年、時間の短縮と操作の簡易化への工夫がなされ、比較的速い凍結速度によっても胚の凍結保存が可能になっている。演者らも、糖類を中心とした媒液中でDMSOを出来るだけ少くして浸透圧衝撃を緩和した条件で、従来よりかなり急速な凍結融解速度によって得たラット胚から産仔の得られることを報告(藤井, 他 1980)した。本研究では細胞毒性がほとんどないといわれる糖類のみを凍結保護物質として、しかも等張かそれに近い浸透圧の媒液中でラット胚を急速凍結する方法を開発し、ラット胚での方式が牛胚の凍結保存にどの程度適用し得るかを検討した。

ラット胚は4日~5日目の、牛胚は6日~8日目の桑実胚から後期胚盤胞が実験に供された。生食・血清(2:1)よりなる基礎媒液にAdonitolやSorbitol或いはRaffinose が等張か $\times 1.6$ 高張かになるように添加されて凍結用媒液とした。このような媒液でのDMSOの最少有効量が検定された。冷却法は、ラット胚では既報の如く、液体窒素ガス中で室温から -20°C までは20分で冷却し、 -50°C ~ -60°C まで5分、続いて -196°C まで5分で冷却した。融解はLN₂から直接 37°C 中で融解された。融解胚はKRB中へ移した後か、或いは融解後直接偽妊娠子宮へ移植された。牛胚は同様にして、20~30分かけて室温から -30°C に冷却し、 -30°C で10~30分静置後、 -60°C まで5分、続いて -196°C まで5分で冷却した。温湯中での融解胚はDMSOを希釈後 *in vivo* での発育性を検討した。

ラットの4日目胚および5日目胚ともDMSOを含まなくとも等張液ではAdonitol (最終濃度3.4%)のみ生存胚を得たが、 $\times 1.6$ 高張液では全ての糖類で生存胚が得られ、Adonitol (48%)が最も良好な生存性(発育率60%)が得られ、しかも融解後希釈なしで直接子宮内へ移植しても生存仔が得られた。牛胚ではAdonitol液に4% DMSOを添加しても生存胚が得られなかったが、Raffinose液に6~8% DMSOを添加して始めて生存胚(*in vitro*の発育率40~60%)が得られた。このように牛胚でも糖類を添加してDMSO濃度を下げて出来るだけ高張でない媒液での急速凍結の可能性が示唆された。

159 異種動物卵管内での受精に関する基礎的研究

旭川医大 産婦人科学教室
溝口久富、石川睦男、清水哲也

体外受精に関しては現在種々の問題点を含んでいるが、我々は今回、異種動物卵管内で受精卵が発育する点に注目し、ハムスター卵子と精子をウサギ卵管内で受精させる試みを行ったので報告する。

HCG投与後の偽妊娠日本家兎の卵管内に成熟ハムスターより回収して卵子と精子をハム F-12 を基準培養液として注入し、24時間後の分割率を検討した。結果として10羽のウサギに計143個のハムスター卵子を注入したところ分割率は49個中11個の22.4%であった。形態学的特徴としては、分割卵の多くは、mucin coat を有していた。

今回の結果より、分割率は高くないが、異種卵管内でも受精可能と思われる。

160

頸管粘液中の同種凝集素の検出

鳥大医療短大部
鳥大医学部附属病院産婦人科学教室
実繁幸男、沢原光信

〔目的〕精子表面上のAB0式血液型抗原の存在について古くはCoombsが、最近では井上らが電子顕微鏡を用いた酵素抗体法によって、その存在を確めたが、今回は頸管粘液中の抗A、抗B同種凝集素価を正常婦人と原因不明の不妊婦人とを比較した結果について報告する。

〔方法〕頸管粘液のトルエン処理と同種凝集素価の測定

1) あらかじめ秤量した塩化ビニール製のパスツールピペットに頸管粘液を採取

2) 等量のPBS (pH 7.2)を加えて充分混合したものの1容量に対し、

3) 等量のトルエンを添加して、2～3分、ミキサーの上で激しく混合

4) 毛細ガラス管(75×1.5mm)に吸引して、一端を火炎で溶封後3,000回転、5分遠心沈殿して3層に分離する

5) 中間層を試料としてマイクロタイター法により、0.5パーセントのA、B、Oの各型の指示血球を用い、2パーセントアラビアゴ溶液を希釈液として、マイクロタイター法によって凝集素の検出とその力価を測定した。

〔結果〕AB型をのぞく婦人136名から入手した頸管粘液中の抗A、抗B同種凝集素は、すべての試料から検出され、その力価は1:2～1:64であった。

原因不明の不妊婦人から入手した頸管粘液試料9例中3例は、1:8、1:16、1:16倍で、血清ならびに唾液中の凝集素価とほとんど差がなかったが、2例は1:64、1:128でやや高力価で、4例は1:256、1:512、1:512、1:1024でかなり高力価を示したものがみられた。

161 我々が考案した in vitro 精子-頸管粘液適合検査について

(New Spermatozoa-Cervical Mucus Penetration Test)

東北大学医学部産科婦人科学教室

桃野耕太郎, 星 和彦, 長池 文康, 星合 昊
上原 茂樹, 平野 睦男, 鈴木 雅洲

目的：我々が考案した精子・頸管粘液適合試験が不妊因子をさぐる上での有用性について検討した。

方法：精液とMedium の間に頸管粘液 (CM) を満たした2.5mm の毛細管を置き、精液中からCM を慣通しMedium 中に移行してきた精子を経時的に観察し、不妊 Couple と対照とで比較検討した。

結果：1) Medium 中に移行し現われた精子は運動性及び形態学的にほぼ正常であった。2) 移行した精子数は不妊 Couple のは対照にくらべ明らかに少なかった。3) 不妊 Couple の中には Kremer test では良好と判定されても、本 test では不良と診断されたものもあった。

考察：性交により腔内に射精された精子は精液を経て子宮腔内に入る。生殖過程におけるCM の精子に対する filterとしての役割を考えると、CM を通過した実際の精子数を数える本 test は Kremer test の結果より臨床データとよく一致し、精子-頸管粘液適合因子をスクリーニングするのに有効な方法と考えた。

162 頸管粘液・精子適合テストの検討

札幌医大産婦人科学講座

幡 洋, 佐藤 卓広, 岡部 泰樹
下谷 保治, 田中 昭一, 橋本 正淑

目的：Simsにより提唱され、Huhner によって実用化された Post coital test は、不妊の頸管因子解析のため基本的、かつ重要な検査法として広く行なわれている。しかしその判定には統一基準はなく、各機関によって異なっているようである。また Seminalysis との比較や、検査時の種々の条件「頸管粘液 (CM) の状態、禁欲日数、性交から検査までの時間」についての、臨床的研究はいくつか発表があるが詳細にはなされていない。

今回、我々は頸管粘液・精子適合試験を in vivo と in vitro で検討したので報告する。

方法：in vivo 検討の対象は 1976 年から 1980 年までの 5 年間に当科不妊症外来を受診した、不妊期間 2 年以上の患者 1115 名のうち Huhner test と Seminalysis の両者を施行した 220 名である。また in vitro は Kremer の Sperm penetration test を用いて行なった。

成績：CM 状態が良好な場合、Huhner test と Seminalysis の結果は良く相関した。すなわち normospermia のとき Huhner test は陽性、Oligospermia では Huhner test は陰性であった。また CM 状態が悪い場合は Seminalysis の結果に関係なく Huhner test は陰性であり本試験では CM の状態が重要な因子であった。

Huhner test 前の禁欲期間を見ると、3 日以上であれば 4～6 日間とも同様の結果であり、禁欲期間は 3 日間でも充分であった。

性交から Huhner test 実施期間を見ると性交後 4 時間 30 分以内では同じ結果を得た。

in vitro 実験でも、精子の上昇性は、CM の状態、及び Seminalysis の結果によって左右され、Huhner test とほぼ同様の傾向がみられた。

163 頸管粘液の力学的特性

—超音波物性と振動応答

聖マリアンナ医大産婦, 機械技研

佐賀正彦, 浜田 宏, 松村 剛

*立石哲也, *白崎芳夫

頸管粘液(非ニュートン粘性液体)中を移動する精子は粘液の弾性の影響を強く受けるのでその粘弾性測定は重要である。一方粘液内の精子運動による振動周波数は10Hz以下であり、粘液の低周波数域における力学的応答を測定する必要がある。前者には超音波音速と減衰を測定し、後者には0.1~250Hzの周波数成分を含む力学的ランダムノイズを粘液に負荷しFFT(高速フーリエ変換)により粘液の伝達関数と位相の周波数分布を測定した。

方法と結果: 試料として人排卵期粘液(ゲル状)および牛発情期粘液(ゾル状)をもちいた。(1)超音波プローブは注射器シリンダ底部とピストン先端に送受信子を装着したものを開発しこれに試料を吸入し5MHzの超音波パルスをあて超音波音速減衰測定器で音速(u)、減衰(α)を測定した。今回の結果はヒト粘液で $u=1560$ m/s, $\alpha=15$ dB/mm, ウシ粘液では $u=1710$ m/s, $\alpha=0.7$ dB/mmであった。粘液の動的弾性率 E' 、動的粘性率 η' 、周波数 ω 、密度 ρ とすると $u=(E'/\rho)^{1/2}$, $\alpha=(\omega^2/2\rho u^3)\eta'$ が成立するのでこれから E' 、 η' が推測可能である。(2)次の実験に用いた装置は小型シリンダーとピストンからなり、微量の粘液を濾紙にしみ込ませシリンダー底部におき、まず基本荷重(40g)を負荷し、次に振巾15gの振動荷重を重畳せしめ、変位・荷重応答を測定するものである。基本荷重負荷によって粘液中の低分子量成分は濾紙より排出されるが、高分子量成分は濾紙線維中に貯留する。0.1~250Hzにおけるstiffness(応力振巾/変位振巾)は周波数と共に増加するがヒトの方がウシ粘液より高く、位相差は逆に減少しヒト、ウシ両者に大差が認められなかった。

以上の測定結果より、ヒト頸管粘液のゲル化物質の存在がその力学的特性を支配していると結論しえるものと思われる。

164 Cervical CapによるAIHの試み

兵庫医科大学産科婦人科学教室

窪田耕三、大原敬太郎、別所健史、高田喜嗣、磯島晋三

乏精子症、あるいは頸管不妊因子を有する不妊患者に対してしばしばAIHが行なわれているが、精子の受精能獲得現象(capacitation)を考慮した場合に、果して従来の射精精液を直接子宮腔内に注入するといった方法によるAIHが最良の手段であるか否かは疑問である。

今回、米国のMILEX社より入手したcervical cap(子宮頸管キャップ)を用いて、腔内環境より隔離した状態で子宮腔部を長時間にわたりcapに充填した射精精液中に浸しておくことにより、精子自身の運動性により精子の子宮腔内移行をはかるといった方法でAIHを試みたので報告する。

対象は原則として、精子濃度4000万/ml以下の乏精子症患者で、女性側に不妊原因の見られない症例とし、大部分の症例は従来の方法によるAIHで妊娠に成功しなかった症例である。BBTを参考として排卵推定日の前日に来院させ、アルカリ溶液で陰洗を行った後、射精精液を充填したCapを子宮腔部に装着し、翌朝再来院させCapの装着状態を確認した後抜去した。

現時点で21症例に対して1~5回(総計46回)のCap AIHを試み、2症例に妊娠をみた。妊娠に成功した1例は33才。不妊期間9年の患者で、精子濃度 8×10^6 /ml、精子運動率28%であった。他の1例は34才、不妊期間3年、精子濃度 16×10^6 /ml、精子運動率74%であった。両症例とも妊娠6週で自然流産をおこしたが、その原因は不明である。

現在、更に症例を増やし、従来のAIHの成績とも比較検討中である。

165 造精機能障害における自己抗体の検索について

国立病院医療センター * 泌尿器科 ** 臨床研究部免疫学室
 岩動孝一郎*, 青塚新一**, 大川雅子**, 横張龍一**

〔目的〕クラインフェルター症候群および男子不妊症において、種々の自己抗体を検索し、性染色体異常と自己免疫および男子不妊症と自己免疫との関係について検討した。

〔方法〕自己抗体の検索は、①抗核抗体（間接蛍光抗体法）、②抗2本鎖DNA抗体（ ^{14}C -2本鎖DNAを抗原とするミリポアフィルター法）、③リウマトイド因子（RAテスト）、④抗サイログロブリン抗体（サイロイドテスト）、⑤抗マイクロゾーム抗体（マイクロゾームテスト）、⑥抗胃壁細胞抗体（間接蛍光抗体法）について行なった。

〔結果〕クラインフェルター症候群27例における自己抗体の陽性率は、①0%、②0%、③3.7%、④0%、⑤0%、⑥0%であった。一方、男子不妊症83例における自己抗体の陽性率は、①21.7%、②26.5%、③7.4%、④2.4%、⑤4.8%、⑥0%であった。

〔考案〕クラインフェルター症候群における自己抗体の陽性率は、正常人と差がなかった。一方、男子不妊症においては、各種自己抗体、特に抗核抗体、抗2本鎖DNA抗体、リウマトイド因子などの臓器非特異的自己抗体の陽性率が、正常人に比し高かった。また臓器特異的な抗体としてプロタミンに対する自己抗体を検索した結果クラインフェルター症候群においてIgG抗プロタミン抗体22%、IgM抗プロタミン抗体4%、男子不妊症83例ではIgG抗プロタミン抗体54%、IgM抗プロタミン抗体27%の陽性率を得、とくに男子不妊症群で自己抗体陽性率とIgG抗プロタミン抗体陽性率との間に有意の関連がみられた。

166 ヒト精漿特異抗原に対するモノクロナール精子不動化抗体の作製

兵庫医科大学 産婦人科学教室
 高田喜嗣, 辻 芳之, 香山浩二, 磯島晋三

不妊婦人の血中に特異的に検出される精子不動化抗体の対応抗原を同定することは、不妊症の病態を解明する方法を与えるのみでなく、精子ワクチンによる免疫学的避妊法の開発という点からも重要な研究課題である。しかし、精子不動化抗体の対応抗原は非常に複雑で、精子個々の膜抗原の他に、精子表面に付着する精漿抗原も精子不動化作用に関与しており、従来的一般物理・化学的な方法にて単一抗原を分離精製することは、非常に困難であった。従って、immunoaffinity chromatographyを応用する為には、モノクロナール精子不動化抗体の作製が必要となり、我々は既に精漿抗原に対するモノクロナール精子不動化抗体産生 hybridoma の作製に成功し、その1つが、No.7精漿抗原に対するものであることを、前学会において報告した。しかし、No.7抗原は、人乳と精漿との共通抗原であり、不妊婦人血中に存在する精子不動化抗体に対応するものではないので、精漿特異抗原に対する抗体産生 hybridoma の作製を試み、No.7抗原とは異った精漿特異抗原に対するモノクロナール精子不動化抗体産生 hybridoma の作製に成功したので報告する。

Poolしたヒト無精子症患者精液を、Fisher系ラットに免疫し、この免疫ラット脾細胞とマウス由来の骨髓腫細胞(P3U1)をポリエチレングリコールの存在下で、細胞融合を行った。これを398のmicrowellに分注し、HAT培地を用いてhybrid cellのみを選別した。培養上清中の抗体の有無は精子不動化試験及びBiotin-Avidin反応系を用いた酵素抗体法によって測定した。398well中18wellに精子不動化抗体の産生を認め、この内5wellの上清は人乳抗原と反応しないで精漿抗原とのみ反応を示した。この5つのhybrid cell cloneを限界稀釈法によるcloningを行い、複数の精子不動化抗体産生クローンを得たが、この内の1つを選んで培養維持し、そのmonoclonal抗体の特性について検討した。

167 ブタ透明帯抗原に対するモノクロナル抗体の作製

兵庫医科大学 産婦人科学教室、*農林水産省
畜産試験場内繁殖部

長谷川昭子、*角田幸生、香山浩二、磯島晋三

抗透明帯抗体により *in vivo*, *in vitro* で受精が阻害されること、臨床的に原因不明不妊婦人の中に抗透明帯抗体を保有している場合があることから、生殖過程における透明帯の重要性が再確認され、その抗原性及び物理化学的性質の分析が行われるようになってきた。しかし、従来の一般抗体 (polyclonal antibodies) を用いた実験法ではその分析に限界があり、どうしても透明帯抗原に対するモノクロナル抗体の作製が必要であった。今回、細胞融合法を用いて、ブタ透明帯抗原に対する数種のモノクロナル抗体の作製に成功したので報告する。

単離したブタ透明帯 2500 個を数回に分けて完全フロイントアジュバントと共に BALB/C マウスに免疫し、その脾細胞と同系マウスの骨髓腫由来細胞株である P3U1 とをポリエチレングリコール 1000 により細胞融合した。これを multiplate に分注し、HAT 選択培地で融合細胞のみを増殖させ、抗体産生の有無は各 well の培養上清でブタ卵を染色する間接蛍光抗体法によって検出した。抗体産生の認められた well の細胞を限界希釈法によりクローニングし、抗透明帯抗体産生ハイブリドーマを確立した。

現在、5 つのハイブリドーマ (C6H1, D3H4, B11C8, G10G5, G10F9) の確立に成功している。各ハイブリドーマより産生されるモノクロナル抗体のブタ卵に対する蛍光染色のパターンは同一ではなく、異った染色パターンを示した。またハムスター及びヒト卵に対する反応性も各モノクロナル抗体によってそれぞれ染色状態が異った。しかし、いずれのモノクロナル抗体もブタ赤血球、肝臓、腎臓とは全く交叉反応しなかった。

透明帯抗原に対する各モノクロナル抗体が受精現象にどのような影響を及ぼすか非常に興味あるところであり、現在検討中である。

168

妊婦初期流産患者における免疫複合体の検討

愛知医科大学産婦人科

沢口啓造 藪下広光 中北武男

伊藤祐正 石原 実

妊婦血清中には、胎児由来の α -fetoprotein (CEA)、妊娠特異蛋白、妊娠関連蛋白が存在することが明らかにされてきた。しかし、これらの物質がいかなるかたちで妊娠維持に関与しているかについては全く不明である。我々は、第 25 回日本不妊学会総会において Trophoblast cell に対する抗体の産生、これを介してのリンパ球による細胞障害が関与しているのではないかと考え、妊娠初期切迫流産患者 (切流患者) 末梢血中リンパ球の ADCC 活性を報告したが、今回、ADCC に関係している末梢血中の Immune Complex (I. C.) を切流患者及び流産患者において測定すると同時に妊娠特異蛋白、妊娠関連蛋白、I. C. の Trophoblast 局在性及び局所障害性をあわせて検討する目的で流産絨毛について蛍光抗体法を用いて検討した。

末梢血中 I. C. の測定は Clq Solid-phase EIA 法によって行った。妊娠特異蛋白及び妊娠関連蛋白の Trophoblast cell の局在性及び I. C. の局所障害の検討には 1 次抗体を各抗ヒト家兎血清、2 次抗体を FITC 標識抗家兎血清とした蛍光抗体間接法を用いた。

切流患者及び流産患者、末梢血中 I. C. 値は正常妊婦及び健常非妊婦群に比較して高値を示した。又、蛍光抗体間接法による検討では妊娠特異蛋白、妊娠関連蛋白ともに流産絨毛膜表面に特異な蛍光を認め、正常絨毛との間に特に差は認められなかった。絨毛膜表面 I. C. の検討では、正常絨毛に I. C. の付着は認められず流産絨毛においても、特異な蛍光を示すものは、ほとんど認めなかった。

169 妊娠成立例の母体リンパ球に関する解析

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

- 1) 目的: 妊娠例の母体血リンパ球の免疫学的状態を観察するためにヒト cord serum および FCS による培養を行い, さらにその機能を追求するために, Tr, Tu の変動を妊娠各期, 産褥期について解析した。
- 2) 方法: ①培養は妊娠各期の正常妊娠 42 例, 対象 10 例の末梢血を coney ficoll 法によりリンパ系細胞を分離し, 各濃度の DM-153 加 cord serum に添加培養, 0.2.7.日日後に crystal violet 法で染色細胞数を算定した。別に仔牛血清による同様な培養実験を行った。②Tr, Tm の測定には矢田等の方法により, ニワトリ赤血球を抗ニワトリ赤血球ウサギ抗血清の IgG, IgM 抗体で感作し EA IgG, EA IgM を作成し, ヒツジ赤血球との double rosette formation によりそれぞれの濃度を求めた。
- 3) 成績: ①臍帯血清を用いた妊娠各期の母体血リンパ球培養では, 全般に軽度の抑制がみられ, 中期にやや著明, その後産褥 10 日以後にいたり, 非妊婦とほぼ同様の傾向に回復した。仔牛血清添加群では対照で著しく減少, 初期後期に減少, 中期にやや増加, 分娩を中心として増加, 産褥 10 日以降で非妊婦と同様なパターンを示した。②Tr は妊娠初期, 後期に低値を示し, Tu は妊娠初期, 中期に低値の傾向を示した。産褥期には Tr, Tu とも非妊時と同様な動がみとめられた。以上妊娠時の母体血リンパ球の免疫学的寛容に関連する所見を得た。

170 臍帯血リンパ球の Mixed Lymphocyte Culture (MLC) 抑制能

大阪大学医学部産婦人科
東 千尋, 田中文男, 根来孝夫, 中室嘉郎,
倉智敬一

組織適合抗原の異なった胎児が, 母親の体内で長期にわたって拒絶される事なく生育して行く事は, 免疫学的に非常に興味深い事である。前回我々は, 胎児抗原に対する母体の液性免疫に関する立場より, 胎盤から免疫グロブリン (IgG) を抽出, 精製し, これらが, 父親リンパ球に対して特異的な抗体活性, および DR 抗原に対する抗体活性を有し, さらに, 父親リンパ球が抗原刺激となった場合のリンパ球混合培養反応 (MLC) を特異的に抑制することを明らかにした。

今回は, この抗体による抑制以外に, 細胞性免疫による免疫反応の抑制機構が存在するかどうかについて検討を加えた。まず, 満期産の臍帯血リンパ球, 母体血リンパ球, 及び, 健常人よりのリンパ球を比重遠沈法により採取し, 各種組合わせの Two Way MLC 反応を行った。その結果, 臍帯血リンパ球の入った Two Way MLC 反応では, ^3H -Thymidine の取り込みは, 他の MLC 反応に比べ低値であった。この事から, 臍帯血リンパ球は, ①アロ抗原に対する反応性が低いか, あるいは, ②アロ抗原に対するリンパ球反応を抑制するかが示唆された。第 1 の可能性として, 臍帯血リンパ球のアロ抗原に対する反応を見る為 One Way MLC 反応を行うと, 臍帯血リンパ球の反応は, 健常人リンパ球の反応に比べ, 差は認められなかった。よって, 第 2 の可能性である臍帯血リンパ球の抑制能について検討を加える為, 羊赤血球を用いロゼット形成法により, リンパ球を T cell, B cell に分離し, MLC 反応に, Regulator cell として臍帯血 T cell 及び健常人 T cell を加え比較した。Regulator cell として臍帯血 T cell を加えた場合, MLC 反応は抑制された。臍帯血 T cell の抑制作用は, 母児間のたぐみな細胞性免疫機序の一翼をになっていることが判明した。

171 妊娠黄体の functional life span について

—人工妊娠中絶後のホルモン動態

及びHCG投与効果からの検討—

順天堂大学産婦人科学教室, 賛育会病院産婦人科
安藤三郎, 古谷 博 吉田浩介*

妊娠初期において、妊娠の維持に関与する妊娠黄体の functional life span を解明するため、人工妊娠中絶例（妊娠4～11週群13例, 妊娠12～23週群11例）のhCG, hPL, estradiol (E₂), progesterone (P), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) の術前, 術後経時の血清濃度をRIA法によって測定した。また, 妊娠4～11週群9例および妊娠12～23週群15例に対し, 中絶後3～5日の時期に, 外因性hCG 10,000 IUを筋注し, 投与前, 2時間後にこれらを同様に測定し, 次の結果を得た。

1), 絨毛組織由来のhCG, hPLは, 中絶後急速に低下する。両群ともhCGは中絶後180分で半減し, hPLは中絶後30～60分で半減した。中絶後の各時点での減少率には, 両群間に統計的有意差はなかった。

2), 妊娠黄体及び絨毛組織由来のE₂, P, 17-OHPの中絶後の動態は, 妊娠12～23週群では, それらの減少は急速で, E₂30分以内, P30～60分, 17-OHP 120分で半減した。これに対して, 妊娠4～11週群では, その減少は緩徐で, E₂60分, P180分～24時間, 17-OHP 180分～24時間と, それぞれ半減時間の延長が認められ, 中絶後いくつかの時点で, 減少率に統計的有意差を認めた。

3), 中絶により絨毛組織を除去し, 各種ホルモンの血清中濃度が充分低下した時期に, hCG 10,000 IUを筋注したところ, 妊娠4～11週群にP産生の増加傾向, 17-OHP産生の増加(P=0.01)を認めた。

17-OHPの主要産生源は黄体と考えられており, また, 絨毛組織除去後のホルモン産生源には妊娠黄体が関与する。この成績から, 妊娠初期の妊娠維持に影響を及ぼす妊娠黄体の functional life span は, 妊娠11週頃までと推定しうる直接的な証拠を得た。

172 clomiphene 療法による排卵と妊娠

京都府立医科大学産婦人科学教室

藤井 正博, 東山 秀声, 広瀬 敏行,

大野 洋介, 玉舎 輝彦, 岡田 弘二

われわれが1972年から1980年の9年間に実施した各種のclomiphene療法による排卵と妊娠成立に関して報告する。対象は不妊外来において受診した婦人のうち, 軽症排卵障害と診断されたものである。しかし一部は中枢性の第2度無月経も含まれている。排卵障害はBBTなどから無排卵周期症と無月経に分類し, さらに無排卵周期症は散発性と持続性に細分した。また無月経はprogesterone 50mgの筋注, またはnonestrogenic-progestogenの経口投与で消退出血が来たものは第1度無月経とした。clomipheneの投与方法は消退出血または月経開始第5日より1日 50mg, 5日間投与を行い, これに無反応のときは段階的に増量した。1日150mg, 5日間投与を連続3周期行っても排卵しないものはclomiphene無効例とした。無効例にはclomiphene-hCG療法, prednisolone-clomiphene療法, prednisolone-clomiphene-hCG療法の順に治療を進めた。また高プロラクチン血症のうちbromocriptine単独無効例にはbromocriptine-clomiphene療法を行った。clomiphene単独療法は536例中447例, 83.4%に排卵が誘発され, そのうち208例に妊娠が成立した。排卵率は障害の程度が高くなるほど低下したが, 排卵症例に対する妊娠率は41.6～51.4%とほぼ一定した。clomiphene-hCG療法の排卵率は71.7%であったが, 妊娠成立は15例, 妊娠率は17.4%と低率であった。prednisolone-clomiphene療法は90例中68例, 77.4%に排卵が起こり, 32例に妊娠がみられた。またprednisolone-clomiphene-hCG療法は36例中27例に排卵が誘発されたが, 妊娠成立は6例のみであった。一方bromocriptine-clomiphene療法では8例中6例に排卵が起こり, 3例に妊娠が成立した。各種のclomiphene療法の重複例を調整すると, 治療症例は545例であり, そのうち516例, 94.7%の高率に排卵が誘発され, 266例に妊娠の成立をみた。妊娠率は投与症例に対し48.8%, 排卵症例に対し51.6%と極めて良好であった。

多囊胞卵巣症候群と高プロラクチン血症
—とくに排卵—妊娠管理上の問題点—

秋田大学医学部 産婦人科学教室
福島 藤子 太田 博孝

多囊胞卵巣症候群は排卵障害による不妊の原因疾患として頻度が高い。しかも内分泌学的に特異な病態を示し、その半数はクロミフェンによく反応するが残りは楔状切除術が奏効する。しかし楔状切除後不妊のままだと再発が多い。すなわち同様な卵巣病態を繰り返す。更には病態が進行するなど問題である。また本症候群に比較的高率に高プロラクチン血症を合併する。そのことは排卵誘発に際し、また妊娠した場合も管理上問題となる。

私共の不妊クリニックで過去5年間、臨床診断で多囊胞卵巣症候群の疑診をいれた96例中42例(43.7%)にクルドスコピーで肉眼的並びに組織学的に確診を得た。そのうち楔状切除術後妊娠した34例(80.9%)について検討した。

血中プロラクチンの正常範囲を25 ng/ml以下、25—35 ng/mlを境界領域、それ以上を高値とすると、それら妊娠例中、境界領域6例、高値8例、計14例(40%)が血中プロラクチン値異常であった。

そのうち、同一症例が繰り返したのもも含めて6回の流産、1例の多胎妊娠(4胎)、3回の卵巣過剰刺激症候群があつた。

したがって本症候群で血中プロラクチン高値のものでは排卵誘発法など治療法の選択に際し薬物療法より出来るだけ楔状切除術などを優先さし(その際クルドスコピー下に行えば再発時繰り返し実施し易い利点がある)その後、必要に応じてプロモクリプテンなどでプロラクチン分泌を抑制し、それでも排卵誘発が出来ない時、クロミフェン、HMG-HCGなど誘発法を加えその際も卵巣過剰刺激症候群や多胎妊娠発生に注意を要する。

また、卵巣過剰刺激症候群は同時に妊娠も成立している時に多いことも問題である。そして高プロラクチン血症が合併していると妊娠しても流産率が高いためその管理には充分注意すべきである。

東京大学医学部産婦人科学教室
荻野満春, 佐藤孝道, 水野正彦, 坂元正一

(目的) てんかんは、妊娠可能年令に初発することが多く、抗てんかん剤による治療を必要とするが、妊娠中の管理のあり方については、なお未解明の点がある。本研究では、妊娠中のてんかんの管理と抗てんかん剤が母体及び胎児に及ぼす影響について検討した。(対象) 過去12年間に、当科で取り扱った妊娠12週以降のてんかん合併妊娠23例について検討した。その内訳は、抗てんかん剤服用21例、非服用2例である。(結果) (1)母体での問題: 非服用群では、全例妊娠過中に発作を認めなかった。服用群では、3例で妊娠初期に発作がみられた。また、他の7例では中期、後期に発作が認められた。この7例のうちの2例で、血中の薬剤濃度を測定したところ、DPH(diphenylhydantoin) 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下、PB(phenobarbital) 平均20.0 $\mu\text{g/ml}$ (至適濃度20.0 $\mu\text{g/ml}$)で、DPHは至適濃度(10 $\mu\text{g/ml}$)より著しく低値であった。また、服用群の5例(23.8%)に巨赤芽球性貧血が認められた。(2)児の問題: 服用群で妊娠初期に頻回のgrand mal型の発作をおこした1例(4.8%)に、口蓋裂などの奇形を認めた。他の1例では、新生児に血液凝固障害によると思われる肝被膜下血腫を認めた。また、服用群の1例では臍帯血のPTは16.6%, fibrinogenは93mg/dlと凝固障害が疑われたが、vitamin Kの投与により大事に至らなかった。なお、PB服用群の全例に、Ictermeterで3.0以上の生理的黄疸を認めなかった。(考察) DPH服用てんかん合併妊婦の巨赤芽球性貧血あるいは児の奇形の問題には、DPHが関係しているとされるが、前者に対しては薬剤剤の投与による予防が、また後者に対しては薬剤の血中濃度測定によりDPH投与量を調節し、とくに妊娠初期の発作を抑制することが重要であると考えられた。児における血液凝固障害については、PBによる内因性凝固因子の産生阻害が原因とされており、vitamin Kの予防的投与の有効性が示唆された。

175 羊膜上皮細胞の形態学的研究

東海大学医学部産科婦人科学教室
林茂興, 藪田ゆき子, 大和竜夫, 林茂一郎,
佐橋徹, 塩塚幸彦, 小林一夫

羊膜上皮は単なる被覆上皮ではなく, 羊水産生への関与等, 妊娠維持の為様々な作用を行なっていると考えられるが, その詳細は未だ解明されていないようである。我々は, この羊膜上皮の妊娠現象における機能的意義の解明を目的として, まず第一段階として, 今回は, 妊娠週数別に羊膜の形態学的検索を行ったので報告する。

〔検索対象〕人工妊娠中絶例, 流産例, 正常産例より得られた妊娠16週より妊娠41週の卵膜23例を検索対象とし胎盤部羊膜上皮と被包部羊膜上皮に別け検索を行った。

〔検索方法〕光顕的には, 10%中性ホルマリン固定, 又はカルノア氏液固定を行ない, H.E染色, Azan染色, 鍍銀染色, PAS染色, Alcian-Blue染色, Methyl green pyronin(MGP)染色を行なった。また透過型電顕の観察は, 2%グルタルアルデヒド及び1%オスミウム酸の二重固定を行ないEpon包埋を行った。また一部は2%グルタルアルデヒド及び1%オスミウム酸による二重固定後, 臨界点乾燥, 白金蒸着を行ない走査型電顕による検索を行なった。

〔結果〕羊膜上皮は, 方形より長方形を呈する一層の上皮細胞により形成され, 妊娠週数による変化はあまり顕著でないが胎盤部羊膜では被包部羊膜より被覆上皮の性格を示す構造が認められた。MGP染色では共に細胞質に強い染色性が認められRNAの存在と蛋白合成能の旺盛なことが推定された。

電顕による検索では粗面小胞体がよく発達しゴルジ装置, 糸粒体も顕著であり, さらにsmall vesicleが多数存在した。Small vesicleが細胞膜遊離縁及び基底膜側で細胞膜と融合するreverse pinocytosisの所見が認められ羊膜腔及び卵膜緻密層へ向っての分泌活動の存在が推定された。また細胞質内には多数のmicro fibrilが存在し, 基底膜方向へのmicro fibrilの排出を行っているかの如き所見も認められ羊膜上皮細胞の複雑な機能が推定された。

176 雄マウス尿中の春機発動促進フェロモンの同定

岡山大学農学部家畜繁殖学教室
西村和彦, 藤谷泰裕, 内海恭三, 湯原正高

成熟雄マウスの尿中には幼若雌マウスの春機発動を促進するPheromoneが存在するということが示されている。しかしながらこれまでのPheromoneの分離同定は成功していない。我々もこのPheromoneの分離同定を目的として実験を進め, 低分子アミンにPheromone活性があることを示した。本研究では成熟雄マウス尿アミンとPheromone活性がないことが示されている去勢マウスのそれとをガスクロマトグラフィーにより比較し, 成熟雄尿特有なピークをガスクロマト質量分析器にかけ同定した。そして同定された雄特有な二つの物質について生物検定を行なった。

ICR系雄マウス尿を透析により低分子画分を得, それをイオン交換樹脂(Amberlite 120)によりイオン画分した。低分子陽イオン画分をpH8.5で二塩化メチレンによって抽出し, それらをすぐに塩酸塩にした。塩酸塩にNaOHを加え揮発する気体をガスクロマトグラフィーにかけた。雄にのみ特有なピークはJ EOD, JM SD-300 Mass Spectrometerにかけた。同定されたイソブチルアミンとイソアミルアミンのフェロモン性の生物検定は21日令で離乳したICR系幼若雌マウスにそれぞれの標品あるいは二つの混合標品の臭気を嗅がせ, 蒸留水あるいは成熟雄尿の臭気にさらしたものと比較することによって行なった。Pheromone活性は雌の膈開口とその後の膈スミア像観察によって調べた。

ガスクロマトグラフィーによって去勢雄マウスに比べ成熟雄マウスに特異的なピークは保持時間5分10秒と11分35秒に現われた。前のピークのマススペクトルに親ピークが73%の他, 41, 30(%)等が現われた。後のピークに親ピーク87%の他に, 70, 55, 41, 30(%)等が現われた。これらはそれぞれイソブチルアミンと, イソアミルアミンの標品のマススペクトルと一致し, ガスクロマトグラフィーの保持時間とも一致した。以上のことから成熟雄尿中の特異的なアミンがイソブチルアミンとイソアミルアミンであることが判明した。それぞれの標品とそれらの混合の臭気にさらした雌マウスの初回膈発情日令は, イソブチルアミン28.5, イソアミルアミン29.0, 混合26.7で対照水区35.8に比べそれぞれ春機発動が促進された。

177 不妊婦人における sexual dysfunction

東邦大学大森病院産婦人科
百瀬和夫 久保春海

東邦大学リプロダクション外来で、アンケート法により集計した不妊婦人 236 例について、sexual dysfunction の有無を調べた。

性生活に“充分満足している”と答えた 127 例 (no dysfunction group), ①性交痛がある, ②快感がない, ③不満などと答えた 109 例 (dysfunction group) にわけた。

sexual dysfunction が不妊婦人の 236 例中 109 例 46.2% の高率に認められたが, これらの大部分は, 外来受診時に dyspareunia, frigidity について訴えてはいなかった。

患者の年齢, 不妊期間, 初経年齢, 当時の性知識, 性教育, 性行為について知った年齢, その時の印象については, no dysf. 群と dysf. 群で全く差がなかった。

性知識の情報源やうけた感じについても, 両群で著しい違いはなく, 自慰の経験率も 44.0%:46.2% で差はないが, これに対して自己嫌悪や欲求不満を抱くものが dysf. 群で高率であった。

初交の相手が現在の夫ではなかった率は, dysf. 群でやや高く (39.8%), 他人との性体験が現在の結婚生活における性的 dysfunction の原因になっている可能性がある。しかし婚前に性体験をもったことに“こだわりを感じていない”ものが約 3 分の 2 で, 両群に差はみられない。

性交回数は dysf. 群で少ないものが多かった。性行為に苦痛または不満を伴うため, 必然的に性交の機会が減るためであろう。性交の時期や体位に夫の協力がえられないものが dysf. 群でやや高率であった。

236 例で主要因子別に sexual dysfunction の頻度をしらべたところでは, 著しい差はなかったが, 男性因子では 58.3% と最高率であり, ついで卵管, 卵巣因子における 52.5%, 51.0% であり, 通常の検査では重大な不妊因子の認められなかった, いわゆる機能性不妊では, 38.4% と低率であった。

178 機能的インポテンスの血漿 catecholamine に関する検討

聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室
長田 尚夫, 井上 武夫

男子性機能は, 生理学的には自律神経系, 内分泌系が関与しており, 心理学的には性的興奮や精神的不安などの情動が関与している。両者の関連性についてはいまだ十分に解明されていない。

自律神経は性器, 副性器の血管や分泌腺の働きを支配している。今回は機能的インポテンスにおける交感神経系機能の関与を解明する目的で, この患者の血漿 catecholamine 濃度について検索した。

対象は聖マリアンナ医大病院泌尿器科外来を受診したインポテンス患者で, このうち視覚的の刺激を与えて陰茎サーモグラフィ検査を行ない, 陰茎温の上昇をみた機能的インポテンス (器質的原因が認められていても機能的要因が高いものも含む) 12 例である。対照として, 健康人 25 例のほか, 陰茎サーモグラフィで視覚的の刺激に反応しなかったインポテンス 6 例と比較した。

血漿 catecholamine 測定法は, COMT を用いた酵素アイトープ法によって行った。その詳細は第 54 回日本内分泌学会総会 (昭和 56 年 6 月) において発表した。

30 分間の安静臥位における健康人の血漿 catecholamine 濃度は, norepinephrine 277 ± 117 pg/ml, epinephrine 48 ± 11 pg/ml, dopamine 30 ± 25 pg/ml であった。機能的インポテンス患者での平均値は, norepinephrine 187.8 pg/ml, epinephrine 52.1 pg/ml, dopamine 49.8 pg/ml であった。また, 臥位から立位への体位変換にともなう血漿 catecholamine 濃度の変動について検討した成績をあわせて報告する。

179

体重減少性無月経、無排卵に関する考察

富山県立中央病院 産婦人科
 〇館野政也、北川義彦、林 義則、舌野 徹
 中曾根敬一、南 幹雄、舟坂雅春

若年者にみられる無月経の中で以前神経性食思不振症といわれ、最近は高度の体重減少と無月経を伴うことから体重減少性無月経といわれる疾患が多くなった感がある。我々は過去2年間に8例の患者を経験したのを以下報告する。患者の内訳は10代3例、20代5例である。先づ患者は全例共体重減少がはなはだしく、約6ヶ月以内に10~25kgの体重減少を認め、同時に無月経を認めている。

患者の主訴は無月経である。BBTは一相性低温相で殆どどの症例は第2度無月経である。また血清FSH、およびLHは著明な低値を示し、LH-RH test は殆どどの例がPoor responseを示し、Prolactin 値も低値を示していた。

患者の性格は一般に頑固な者が多く、徹低した摂食あるいは食後咽頭刺激による強制的な嘔吐を行っており、したがって体重減少も短時日のうちにその目的を達しており、その後は貧血、倦怠感、メマイなどが出現し、食欲がなくなるという悪循環をくり返している。我々は本症に対し、先づ中心静脈による高カロリー輸液を行ない、体重減少を快復させる治療を行ない或る程度の目的を達しているが、しかし月経は発来せず、FSH、LHは低値を示しLH-RH test でも依然としてPoor responseを示しており、無月経はirreversible ではないかと考えられた。これら8例について討議を加え報告したいと思う。

180

IUD 20年

東京電力病院 大田原赤十字病院
 根本 謙 村山 茂

IUDについては従来各種IUDの有効率の比較、挿入中の妊娠、脱出、穿孔、感染、出血等の障害、副作用、IUDの作用機序、金属或は薬剤の附加と有効率の関係等が論ぜられて来た。然し各病院に於て挿入されたIUDの経過、特に成績の比較に必要といわれるティーツエの生命表を用いた長期の観察は殆んど行われていない。現在の日本の家族計画の傾向として30才前後に分娩を終了し、45才以後の閉経迄避妊を行うというパターンを考えると、各種避妊法の長期使用の可否についての考察が必要である。我々はIUD使用20年に及びこれまで本学会に於ても屢その使用成績を発表してきたが、(昭和50年、546例について報告)今回これらを含めて昭和36年より昭和55年に至る20年間の症例について考察を行ったのでまとめて報告したい。

181 種々の殺精子剤による妊孕性の抑制に関する基礎的検討とその臨床への acceptability について

山形大学医学部産科婦人科学教室
金子 尚仁, 小田 隆晴, 川越慎之助,
広井 正彦

〔目的〕

局所にて精子に直接作用し妊孕性を抑制する殺精子剤には種々の薬剤が検討されて来ているが、その効果、副作用、臨床応用の面からみると必ずしも確立されていない。そこで11種類の化合物につきin vitroで殺精子作用を検討しその臨床的效果につき検討した。

〔方法〕

1) in vitro における研究：11種類の殺精子剤につき0.98～1.000 μg/mlの濃度で37°Cにて精子と共に10秒～120分間インキュベーションし、pH 6.0～8.0の間で精子の運動率とそのqualityを指標とし殺精子作用についての影響を観察した。

2) in vivo における研究：最も殺精子効果の強かったnonoxynol-9 (N-O-9) 含有の vaginal sponge (urethane 製) を20名の婦人の膣内に挿入しN-O-9の徐放率とその殺精子効果につき検討した。

〔結果〕

1) N-O-9 (N=32) は15.6 μg/mlの低濃度で精子はnon-progressive となり31.2 μg/mlの濃度で完全に不動化したが、hexanal, sapindus, quinine, cytochalasin等の殺精子効果は弱かった。インキュベーション時間の検討では、殺精子効果は30秒以内の短時間で発生し、pHの検討では、7.8で最も精子の不動化が妨げられた。

2) 臨床面では vaginal sponge (N-O-9 1150mg含有) よりの徐放率は非性交群で418.4 mg/day (N=10), 性交群で604.2 mg/day (N=10) で殺精子作用は強力で臨床応用は可能と思われた。

〔考案〕

11種類の殺精子剤の効果を入 vitroにおいて定量的、経時的、生化学的に検討し、N-O-9含有spongeは臨床面への応用の可能性が強いことを示唆した。

182 経口避妊薬投与時における glycosylated hemoglobin の動態

聖マリアンナ医科大学 産婦人科
矢吹 寛, 石井明治, 林 方也, 浜田 宏

合成性 steroid 剤投与時の糖代謝を中心とした変化に関連して、近年耐糖能異常を示す指標の一つとされる赤血球 hemoglobin (Hb) 中の fast minor component A_1 、とくに A_{1c} についての動態を検索した。Hb A_1 、 A_{1a+b} 、 A_{1c} に gabbey らの方法に準じたイオン交換 chromatography により行ない、あわせて50% OGTT を含む空腹時血糖、IRI、TG、FFAを測定した。対象は、norethisterone 2 mg および mestranol 0.1 mg 合剤を5～120周期投与した30例と対照34例である。

control の Hb H_{1c} は 6.7 ± 0.6 、 A_{1c} は 4.3 ± 0.7 % であったが、pill 投与例ではその値の変動が大で各々 7.1 ± 1.3 、 5.4 ± 1.1 % であった。血糖値との相関は0.54、GTT 曲線の示す面積 ΔBS との相関は0.69と高く、さらに A_{1c} の変動が持続性をみることから過去50日間、100日間の平均血糖値との相関を比較すると50日、検査時、100日の順に高い値を示した。IRI pattern とは関連がみられたが、TG、FFA との相関は低い。GTT pattern 別の観察では正常型40%、境界型25%、糖尿病型35%が示されたが、 A_1 、 A_{1c} 値は糖尿病型、境界型の順に有意の高値がみられた。しかし GTT 正常型ではむしろ低値がみられ、 ΔBC の等しい非妊婦糖尿病、糖尿病妊婦、pill 投与糖尿病型の比較では妊婦および pill 群で低値が示されたことから、性 steroid 増加を因子とした代償抑制機構の存在が示唆された。 $A_1 A_{1c}$ 値間の相関は0.94であったが、最近検索されている A_{1a+b} と関連して A_{1c}/A_1 の比を観察すると糖尿病型ではその値が上昇し、その回帰直線の勾配は、対照および正常妊婦より高く、非妊婦糖尿病、糖尿病妊婦より低いが、gestational diabetes とはほぼ等しい様相が認められ、内因および外因の性 steroid 増加という観点から興味ある所見と考えられる。

183 ノルアドレナリン精管洗浄法

名古屋大学 泌尿器科
成田晴紀 三宅弘治 三矢英輔

男子の不妊手術の1つに精管切除術があるが、この方法の問題点として、術後ただちに不妊にならないということがある。このため術後、妊娠の可能性と不安もさけることは出来ない。

今回、我々はこの問題を解決すべく、ノルアドレナリンの術中精管遠位洗浄法を9名の男性に施行したので報告する。年齢は31才から43才で、平均35.4才であった。ノルアドレナリンの濃度は $1\mu\text{g}/\text{ml}$ と $10\mu\text{g}/\text{ml}$ で左右 10ml づつ、精管切除される前に遠位精管に注入した。術後すぐに、尿検査を行い尿中精子数を算定した。無沈渣で400倍率にて平均2.4の精子を認めた。次に術後、無精子となるまでの射精回数は、4回から8回で、平均6.3回であった。

術直後からの不妊という結果には至らなかったが、ノルアドレナリンの精管内注入にてある程度の精子流出が認められ、精管内精子輸送を研究するにあたり、重要な所見が得られたと考える。

184 『Tubaloscope の開発とその臨床応用』

慶應義塾大学産婦人科学教室
永田哲朗, 河上征治, 末光博雄,
森定 優, 飯塚理八,

卵管因子による不妊症の治療は卵管形成術、特に Microsurgery を導入することによって、手術の成功率を高めつつある。しかし、妊娠成功率は報告によってまちまちであり、これは単に Technique の問題だけでは説明できないように思われる。卵管の閉塞部位および卵管内腔の形態学的異常を正確に把握する事が、現在行なわれている卵管形成術の効果を高率ならしむるために必要である。

そこで我々は、直接卵管内腔を観察することによって、(1) 卵管通過障害の部位および卵管形成術に於る適切な卵管の切除範囲の決定、(2) 卵管内腔の拡大状態、浸出液の有無、内面の映像とその組織像の関連性を追求する目的で、直径1.8mmの fiberscope (卵管内視鏡 Tubaloscope) をオリンパス社と共同開発し、若干の写真撮影ができたので、ここに報告する。

Tubaloscope は直径1.8mm、直視型の fiberscope にて約3500本の fiber を内包し、2~3倍の拡大力を有する。これを卵管采より挿入し生食あるいはデキストラン70にて灌流しながら、以下の症例を比較観察した。

- (1) 正常卵管内腔と卵管溜水腫の卵管采から子宮卵管角にかけての比較
- (2) 卵管狭部閉塞部
- (3) 卵管内に浸出液が存在する症例

また、子宮内腔より特注アダプターにて Scope を誘導し子宮卵管角も観察してみた。

なを、子宮卵管角より間質部を通しての操作は内径1.0mm以下の間質部では atraumatic に挿入することが不可能と思われるので行っていない。

185 自動通水システムの開発

九州大学温泉治療学研究所
是永迪夫
門田 徹

外来での検査データを数値化することはデータ処理面で重要である。通水は不妊患者治療および卵管機能解析の重要手段の一つと考えられている。処理法の一つとして平均圧測定および定性的パターン分類が行なわれてはいるがプランメーター等を使って計測するのは煩雑であり時に正確さを欠くことがある。②患者に当日、数量的に説明することは日常診療上不可能である。③消毒の為、圧感受部の着脱をくりかえすと、時に比例定数に問題が生じる。これらの欠点を除くためには①外来に設置できる小型のものである。②多機能は有しない。(多機能システムは日常診療にはかえって不便である)③ある程度の計算処理能力をもつ。④開発システムである 以上医師側からもある程度ハード、ソフトに介入できるシステムを開発する必要がある。以上の点で最近発達したマイクロコンピュータチップは手軽に利用できると思われる。

今回、特に④の点に重点をおいたためシステムの設計作製を当科で行なった。CPUとしてはZ80を使用した。通水時間は5分とし8ビットAD変換器を用い1/3秒毎に900個のデータをサンプリングし、その後計算処理し一部にデータ補正を加えた。医師、患者よりの情報はビットチェック法によった。今回1号機のコントロール部としては①定量通水後自動的に停止しデータをプリントアウトする。②患者側より通水器を止めることも可能でありその後再スタートかデータ出力かを選択できる。③これら機器停止時はブザーにて医師が感知できる。データとしては①サンプリング数、②平均値、③最大値、最大値のた時間、最大値、個数等であるが当科におけるパターン分類も符号化して出力することも可能である。

186 子宮外妊娠の疑いにて手術操作を行った症例の検討
(1976 - 1980)

川崎市立川崎病院
関 賢一, 蛭原照男, 宮本尚彦, 白井英一郎
長田 宏, 岩田嘉行, 林 茂

正常成熟児を得ることが究極の目的である妊娠の初期に、下腹痛、出血などを主症状とする切迫流産、子宮外妊娠(以下外妊)などは、妊婦と同時に医師にとつても慎重な経過観察を要する疾患である。とくに外妊は手術操作が必要である関係上、典型的なものを除きその診断については十分な配慮が必要である。

今回、我々は当科に於て昭和51年より昭和55年の5年間に外妊の疑いにて手術操作を行った症例につき、統計的考察を試みた。

5年間に於ける全症例274例のうち、外妊は152例(55.5%)であり、症状その他から即開腹手術にふみきつたものは84例(55.3%)、腹腔鏡検査による診断を行った後、処置したものは68例(44.7%)であつた。部位別では卵管妊娠が133例(87.5%)と圧倒的に多く、間質部妊娠8例、陈旧性外妊6例、卵巣妊娠4例、腹腔妊娠1例がみられた。

外妊以外の症例では卵巣出血21例(56.6%)、卵巣腫瘍8例(21.6%)が多く、5例の双角子宮妊娠も認められた。

274例中171例(62.4%)に腹腔鏡検査が行われ、外妊はその内の68例(39.8%)であつた。また、腹腔鏡後開腹手術を要したものは、合計85例(49.7%)であつたが、86例(50.3%、全体の31.4%)は、腹腔鏡検査の結果、開腹の必要を認めず、放置または腹腔鏡下の処置でことなきを得た。このように腹腔鏡検査を行うことにより不必要な開腹手術を減少させ、患者に対し過度の侵襲をさけることが出来る。

急を要する手術としては、その他有茎腫瘍茎捻転34例、骨盤腹膜炎などによる排膿ドレナージ処置19例、尿路閉塞などの尿管皮膚移植、尿管吻合12例などが有るが、外妊類似疾患が圧倒的多数を占めていた。

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁(図表を含む)以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に括弧で囲む。すなわち
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

編集会議からのお知らせ

1. 超過頁は全文刷り上りで10頁をこえない範囲で認める。
2. 同一著者による論文の掲載は同一号に1編とする。
3. 内容について著者にアドバイスすることもある。
4. 著者校正は原則として初校のみ1回とする。
5. 受付年月日を論文の末尾に掲載する。

- 例1. Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 25:104, 1933
2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博: 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4:13, 1959
3. 中島精, 中村正六, 角田英昭: 人工妊娠中絶と妊孕性, 日不妊誌, 2(4):38, 1957
 - b. 単行本の場合
著者名: 題名, 巻数: 頁数, 発行所, 年次
- 例1. Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F.: Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2: p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965
9. 原稿の採否, 掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する。掲載は、原則として受付順による。
10. 特別掲載を希望する場合は、受付順序によらず、すみやかに論文を掲載する。この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。(但し、特に費用を要した場合は、その一部を著者負担とすることがある)
それ以上を必要とする場合は、原稿に総別刷部数を朱書すること。30部を越す分についての実費は著者負担とする。
12. 投稿先および諸費用の送付先は、東京都新宿区市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内
社団法人 日本不妊学会 事務所宛とする。

日本不妊学会雑誌 26巻4号

昭和56年9月25日印刷
昭和56年10月1日発行

| | |
|------------|--|
| 編集兼 発行者 | 芦原慶子 |
| 印刷者 | 中村清雄 |
| 印刷所 | 東京都品川区上大崎3-12-15 一ツ橋印刷株式会社 |
| 発行所 | 東京都品川区上大崎3-12-15 社団法人 日本不妊学会 東京都新宿区 市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内 Tel (03) 267-4635 振替口座番号 東京 7-93207 |