

# 日本不妊学会雑誌

第 27 卷

第 1 号

昭和 57 年 1 月 1 日

## — 目 次 —

会 告  
原 著

高プロラクチン血症・乳漏症の臨床内分泌学的検討と治療効果……永田行博・他…… 1

不妊婦人の子宮内膜における Glycogen と LH-RH 試験の相関……斉藤真一・他…… 7

HMG-HCG 療法による臨床成績とその内分泌動態……高橋茂雄……12

<sup>125</sup>I-Estradiol キットを用いた血中 Estradiol  
迅速測定法に関する検討……堀江克行・他……26

更年期症状を有する婦人の血中ゴナドトロピンレベル  
に対する漢方薬の効果……柳沼恣・他……34

不妊症における腹腔鏡検査の意義について……小池皓弐・他……40

ラパロスコピー施行時の呼吸循環動態……小島栄吉・他……47

不妊症治療後妊娠とその予後……山田紳介・他……54

最近5年間の当教室不妊症外来の臨床統計  
(昭和41~45年の統計と比較して)……白水充典・他……59

最近5年間の不妊症の臨床統計……黄宏駿・他……68

妊娠成立例における男性因子……小森山憲次・他……73

XX-male 症候群の1例……布施秀樹・他……77

精索静脈瘤の臨床的研究：睾丸生検像からみた  
精子形成能について……広川信・他……83

停留睾丸における免疫学的研究……山崎彰……89

Multiple exposure photography method を  
用いた精子運動の研究 第1報……羽間稔・他……104

ブタとウシの卵母細胞における卵核胞崩壊所要時間の構成……佐藤英明・他……112

Effect of Enzyme and Ascorbic Acid of Tensile  
Strength of Quail Ovarian Follicles……Seichi NAKAJO……118

Uterine Cornual Cauterization as a  
Sterilization Method……M. Ishikawa……122

## 会 告

### 第 27 回日本不妊学会総会および学術講演会 (第 1 回予告)

下記の如く第27回日本不妊学会総会ならびに学術講演会を開催致しますので、多数の方々が奮って御参加下さいますようお願い申し上げます。

記

期 日：昭和57年11月16日（火）役員会，17日（水），18日（木）学術講演会

会 場：日本都市センター（東京都千代田区平河町）

演題募集要項，特別講演，シンポジウム，その他詳細については次号（27巻2号，昭和57年4月発行予定）に掲載致しますが，一般演題応募締切は6月中旬頃の予定です。

日本不妊学会会長

木 下 佐

連絡先：東京都目黒区大橋2-17-6（〒153）  
東邦大学医学部第2産婦人科教室内  
第27回日本不妊学会総会事務局  
Tel 03-468-1251 内線 275

## 昭和56年度第2回通常総会

本年度第2回総会は11月11日、京都市、都ホテルにて開催され、多数の会員出席のもとに慎重審議を行つた結果、次の各事項が可決、承認されました。

### 1. 昭和58年度総会および学術講演会

担当支部：中部支部

会 長：三矢英輔（名古屋大学教授・泌尿器科）

開催地：名古屋

### 2. 定款施行細則一部変更

施行細則第30条を下記の如く変更する。

〔旧〕第30条 理事および監事は、評議員会において正会員中よりその候補者を選定し、総会の議決を経て選任される。ただし理事は少なくとも各支部より1名を選任するものとする。

〔新〕第30条 理事および監事は、評議員会において正会員中よりその候補者を選定し、総会の議決を経て選任される。ただし理事は少なくとも各支部より1名を選任するものとする。移動あるいは事故により理事に欠員を生じた場合には、理事会においてその理事の所属する支部から補充し、総会において承認を求めるものとする。

### 3. 理事欠員補充

滝理事の関西支部への転出および西村理事の逝去により欠員となつた理事2名を下記の如く選任補充した。

門田徹（九州支部）、滝一郎（関西支部）、ただし任期は前任者任期の残存期間とする。

# Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 27, No. 1, 1982)

Japanese Society of Fertility and Sterility

## CONTENTS

Clinical Studies of Hyperprolactinemia and/or Galactorrhea: Endocrinological Features and its Treatment.....	<i>Y. Nagata, T. Dochi, T. Tsuda, J. Katagiri &amp; M. Kusuda</i> .....	1
Correlation between Endometrial Glycogen Content and LH-RH Test in Infertile Women.....	<i>S. Saito, A. Iwaki, K. Momose &amp; Y. Kanemaki</i> .....	7
Clinical Results and Endocrinological Studies in Anovulatory Women Treated with HMG-HCG.....	<i>S. Takahashi</i> .....	12
A Study on a Rapid Radioimmunoassay for Plasma Estradiol Using <sup>125</sup> I-Estradiol Kit.....	<i>K. Horie, S. Taii, M. Matsuoka, J-h. Su, A. Takahashi, C-x. Li, T. Nishimura &amp; T. Aso</i> .....	26
Effect of Kampoyaku (Drugs of Chinese Formulas) on the Serum Gonadotropin Levels of the Climacteric Woman.....	<i>T. Yaginuma &amp; R. Fujimori</i> .....	34
The Diagnostic Value of Laparoscopy in Infertility.....	<i>K. Koike, M. Mimura, T. Oshima, N. Ogawa &amp; Y. Yagami</i> .....	40
Respiratory and Circulatory Changes during Laparoscopy.....	<i>E. Kojima, K. Yuda, H. Mukai, Y. Kaneko, K. Shiina, S. Takei, S. Nishida, S. Hirakawa, Y. Suzuki, K. Takeuchi, E. Kotajima &amp; N. Kawada</i> .....	47
The Pregnancies and Clinical Courses after the Treatments for Infertility .....	<i>S. Yamada, K. Urabe, K. Shimizu, M. Seki, T. Nagakawa, N. Hayashi, K. Hayata, N. Yoshida, T. Akimoto &amp; K. Sekiba</i> .....	54
Statistical Study of our Infertile Clinic in 1975~1970 (Compare to the cases in 1966~1970).....	<i>M. Shiramizu, H. Hirai, F. Kawata, T. Fujimoto, A. Arima, H. Shimomura &amp; T. Kato</i> .....	59
A Review of 114 Infertile Women over 5 Years.....	<i>H-J. Huang, H. Tagawa, K. Yoshida &amp; H. Mori</i> .....	68
Male Factors in Conceived Cases in Infertility Clinic.....	<i>K. Komoriyama, H. Takeuchi, H. Yabuki, M. Saga &amp; M. Hayashi</i> .....	73
A Case of XX-male Syndrome.....	<i>H. Fuse, H. Ito, H. Minagawa, J. Shimazaki &amp; I. Hayata</i> .....	77
Clinical Evaluation of Testicular Biopsies in Varicocele.....	<i>M. Hirokawa, T. Iwamoto, A. Iwasaki, K. Sato, K. Matsushita &amp; S. Asakura</i> .....	83
Immunological Studies on Cryptorchidism.....	<i>A. Yamazaki</i> .....	80

Studies on Sperm Motility with the Use of Multiple Exposure Photography Method —the 1st report—	<i>M. Hazama, O. Matsumoto, K. Takada, O. Tomioka, S. Kamidono &amp; J. Ishigami</i>	···104
Analysis of the Hours Required for Germinal Vesicle Breakdown in Pig and Cattle Oocytes	<i>E. Sato, A. Iritani &amp; Y. Nishikawa</i>	···112
Effect of Enzyme and Ascorbic Acid on Tensile Strength of Quail Ovarian Follicles	<i>S. Nakajo, K. Sato &amp; M. Fujima</i>	···118
Uterine Cornual Cauterization as a Sterilization Method	<i>M. Ishikawa &amp; F. Ishikawa</i>	···122

## 高プロラクチン血症・乳漏症の臨床内分泌学的 検討と治療効果

Clinical Studies of Hyperprolactinemia and/or Galactorrhea :  
Endocrinological Features and its Treatment

九州大学医学部産婦人科教室 (主任：滝一郎教授)

永田 行博 堂 地 勉 津田 知輝  
Yukihiko NAGATA Tsutomu DOCHI Tomoteru TSUDA  
片桐 純子 楠田 雅彦  
Junko KATAGIRI Masahiko KUSUDA

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Faculty of Medicine, Kyushu University  
(Director: Prof. Ichiro Taki)

高 PRL 血症・乳漏症38例について原因別にその内分泌環境を分析し、さらに薬物療法、手術療法による排卵誘発効果について検討し、次の結果を得た。

1. 血中 LH, FSH は多くが卵胞期と同じレベルを示した。しかし血中 prolactin 値は腫瘍群ではほとんどが150ng/ml 以上、非腫瘍群では100ng/ml 以下で、明らかな差異が認められた。
2. LH-RH, TRH, estradiol benzoate 負荷テストに非腫瘍群はよく反応したが、腫瘍群では TRH, estradiol benzoate への反応が見られなかった。
3. 非腫瘍群は無月経1度が多く、腫瘍群では無月経2度が多くを占めた。
4. 非腫瘍群は Clomiphene citrate でよく排卵したが、腫瘍群では排卵は見られなかった。しかし bromocriptine は腫瘍群の中の microadenoma には効果的であった。
5. 腫瘍摘出術後 microadenoma では自然排卵周期の回復が見られたが、macroadenoma では自然排卵は見られなかった。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(1), 1-6, 1982)

### 緒 言

血中プロラクチン (PRL) の微量測定が可能になり、高プロラクチン血症 (高 PRL 血症) や乳漏症の診断が進歩するにしたがつて、今まで稀な疾患と考えられていた高 PRL 血症・乳漏症が多く発見されるようになり、排卵障害の原因の中で重要な位置を占めることがわかってきた。われわれの不妊・内分泌外来においても高 PRL 血症・乳漏症の患者がよく発見される。しかし高 PRL 血症・乳漏症の内分泌環境は必ずしも同一ではなく、その原因によつて異なっている。

われわれは高 PRL 血症・乳漏症と診断した最近の症例について内分泌学的検討を加え、さらに薬剤による排卵誘発成績、手術の効果等について検討したので報告する。

### 研究対象と方法

#### 1. 対象

不妊や月経異常を訴えて来院した高 PRL 血症・乳漏症38例を対象とした。原因別に分類すると、下垂体腫瘍によるもの (腫瘍群) 13例 (macroadenoma 8例, microadenoma 5例)、分娩後に発生したもの (分娩後群)

9例, 薬剤によるもの(薬剤群) 8例, 原因のはつきりしないもの(原因不明群) 8例である。

このうち無月経を訴えたものは23例で, 腫瘍群13例, 分娩後群4例, 薬剤群3例, 原因不明群3例である。

## 2. 方法

### 1) 内分泌学的検討

(1) 血中 LH, FSH, PRL 基礎値の測定

(2) 間脳・下垂体機能検査

#### ① LH-RH, TRH 同時負荷テスト

LH-RH 100 $\mu$ g, TRH 500 $\mu$ g を同時に静脈内に投与し, 投与前, および投与後15, 30, 60, 120分に採血し, 血中 LH, FSH, PRL を測定した。

#### ② E. B テスト

estradiol benzoate 1mg を LH-RH に反応を示した腫瘍群4例 (macroadenoma 3例, microadenoma 1例), 非腫瘍群4例 (分娩後群1例, 薬剤群2例, 原因不明群1例) でいずれも無月経) に筋注し, 投与前および投与後24, 48, 72, 96, 120時間に採血し, 血中 LH, FSH を測定した。

#### (3) ゲスターゲンテスト

無月経症例に dydrogesterone 10mg/日を5日間経口投与し, 無月経の程度を決定した。dydrogesterone 服用後消褪出血があつたものを無月経1度, なかつたものを無月経2度とした。

#### (4) 甲状腺機能検査

TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> を測定した。

### 2) 治療成績の検討

薬物療法, 手術療法による排卵誘発成績を検討した。

#### (1) 薬物療法

① clomiphene citrate (Clomid), ② HMG-HCG 療法, ③ bromocriptine (CB-154)

#### (2) 手術療法

## 研究成績

### 1. 高 PRL 血症・乳漏症の内分泌動態

#### 1) LH, FSH

腫瘍群では LH 2.0以下~18.2mIU/ml (M $\pm$ SD 10.3 $\pm$ 6.1), FSH 2.0以下~23.2mIU/ml (9.3 $\pm$ 6.5), 分娩後群 LH 2.0以下~14.1mIU/ml (8.3 $\pm$ 3.6), FSH 4~15.0mIU/ml (7.5 $\pm$ 3.7), 薬剤群 LH 16.1~51.6 mIU/ml (27.9 $\pm$ 13.5), FSH 10.2~16.7mIU/ml (13.7 $\pm$ 2.1), 原因不明群 LH 4.8~66.4mIU/ml (25.9 $\pm$ 20.5), FSH 3.0~19.7 (12.5 $\pm$ 5.1) であつた。

LH, FSH 値と PRL 値の相関は見られなかつたが, 腫瘍群の平均値 LH 10.3mIU/ml, FSH 8.1mIU/ml は非腫瘍群の平均値 LH 20.7mIU/ml, FSH 11.2mIU/ml

より低く, とくに LH 値は明らかに低値を示した。

非腫瘍群で無月経を訴えるものの平均値は LH 18.8 mIU/ml, FSH 12.5mIU/ml, 月経のあるものは平均 LH 23.2mIU/ml, FSH 9.8mIU/ml であつた。

### 2) PRL (図1)

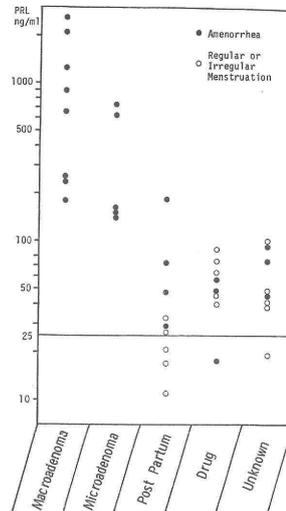


Fig. 1 Basal PRL levels in hyperprolactinemia and/or galactorrhea

腫瘍群では全例が100ng/ml 以上を示し, そのうち13例中12例 (92.3%) が150ng/ml 以上であつた。さらに7例 (53.8%) は500ng/ml 以上の高値であつた。

macroadenoma は microadenoma に比較して高値を示す症例が多く, 500ng/ml 以上を示したものは8例中5例 (62.5%) であつた。しかし microadenoma でも5例中2例 (40%) が600~700ng/ml であつた。

非腫瘍群では分娩後群の1例を除いてすべて100ng/ml 以下であり, 腫瘍群と非腫瘍群の間では血中 PRL 値の明らかな差が見られた。

非腫瘍群の中には乳漏症があるにもかかわらず正常 PRL レベル (25ng/ml 以下) を示すものや, PRL が高値であるのに排卵性月経を保持しているものもある。また非腫瘍群の症例で月経の有無と PRL 値との間に明らかな相関は見られなかつたが, 正常 PRL レベル内の5例中1例のみが無月経であつた。

#### 3) 間脳・下垂体機能 (図2)

LH-RH による下垂体予備能検査に腫瘍群では低 LH, FSH の5例が無反応であつたが, 他は正常な反応を示した。非腫瘍群では低 LH, FSH 1例を除いて全例正常な反応を示した。

TRH による PRL 分泌は非腫瘍群では全例分泌増加が見られたが, 腫瘍群では PRL の分泌増加はほとんど

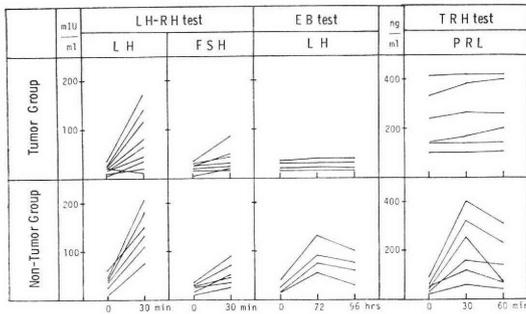


Fig. 2 Hormonal loading test on hyperprolactinemia and/or galactorrhea

見られなかった。

estradiol benzoate による 性中枢刺激に対して非腫瘍群では反応が認められ、72時間後に LH 分泌が見られた。しかし腫瘍群では反応は全く認められなかった。

4) 無月経の程度 (表 1)

Table 1 Grade of amenorrhea in hyperprolactinemia and/or galactorrhea amenorrhea

	Cases	Grade of amenorrhea	
		1st	2nd
Macroadenoma	8	3	5
Microadenoma	5	1	4
Postpartum	4	3	1
Drug	3	3	0
Unknown	3	3	0
Total	23	13	10

腫瘍群では13例中9例(69.2%)が無月経2度であった。腫瘍の大きさと無月経の程度との相関は見られない。

非腫瘍群では10例中9例(90%)が無月経1度であった。

5) 甲状腺機能

全症例の TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> に異常値は認められなかった。

Table 2 Results of induction of ovulation in hyperprolactinemia and/or galactorrhea amenorrhea

Therapy	Pituitary tumor (%)	Non-tumor (%)
Clomid	0/8( 0 )	5/6( 83.3)
HMG-HCG	1/4( 25.0)	
CB-154	2/7( 28.6)	7/7(100 )
CB-154+Clomid	1/2( 50.0)	2/2(100 )
CB-154+HMG-HCG	1/1(100 )	
Operation	2/7( 28.6)	
Operation+CB-154	1/1(100 )	
Operation+CB-154+HMG-HCG	1/1(100 )	

2. 高 PRL 血症・乳漏症の治療成績

1) 排卵誘発成績 (表 2)

腫瘍群と非腫瘍群別に排卵誘発成績を分析した。Clomid は腫瘍群では排卵が誘発されず無効であった。非腫瘍群では6例中5例(83.3%)が Clomid によって排卵し、CB-154 単独投与あるいは Clomid との併用で排卵誘発効果はさらに上昇し、全例排卵した。

Clomid に反応しなかった腫瘍群も CB-154 には反応する症例も見られ(7例中2例), また Clomid や HMG-HCG 療法との併用で排卵率は上昇した。

腫瘍の大きさで CB-154 の効果をみると(表 3), microadenoma の排卵率は macroadenoma に比較して明らかに高かった。

2) 手術療法の排卵誘発成績 (表 4)

経蝶骨洞的手術後の排卵成績を見ると術後自然排卵が microadenoma の2例に見られたが macroadenoma の5例には見られなかった。しかし CB-154 単独投与, CB-154 と HMG-HCG 療法の併用の2例が排卵した。他の3例は術後排卵誘発は行わなかった。

考 案

乳汁分泌に無月経を伴う疾患はすでによく知られてい

Table 3 Effects of bromocriptine on hyperprolactinemia and galactorrhea amenorrhea with pituitary tumor before neurosurgery

	Ovulation (+)	Ovulation (-)	Ovulation rate (%)	Pregnancy
Macroadenoma	1	5	1/6( 16.6)	0
Microadenoma	3	0	3/3(100 )	3
Total	4	5	4/9( 44.4)	3

Table 4 Effects of neurosurgery on ovarian function

	Cases	Spontaneous ovulation	CB-154	CB-154 + Clomid	CB-154 + HMG-HCG
Macroadenoma	5	0	1	0	1
Microadenoma	2	2			
Total	7(4)*	2(2)	1(1)	0	1(1)

\* ( ) : pregnancy

たが、むしろ稀な疾患と考えられていた。しかし血中 PRL が容易に測定できるようになった結果、排卵障害のなかに占める高 PRL 血症・乳漏症の頻度が意外に高いことがわかってきた。われわれの不妊・内分泌外来では無月経患者の 14.5% の頻度であるが、我国では 17.9%<sup>3)</sup>, 18.7%<sup>1)</sup>, 26%<sup>2)</sup> の報告があり、外国では 13.4%<sup>7)</sup>, 20%<sup>10)</sup>, 37.2%<sup>13)</sup> などの頻度が報告されている。

高 PRL 血症・乳漏症の内分泌動態は必ずしも同一ではない。われわれの 38 症例は原因別に下垂体腫瘍群、分娩後群、薬剤群、原因不明群の 4 つに分類されたが腫瘍群と非腫瘍群の間に血中 PRL の基礎値の明らかな差異が認められた。すなわち腫瘍群はほとんどが 150ng/ml 以上の PRL 値を示し、非腫瘍群は 100ng/ml 以下の PRL 値であった。

下垂体腫瘍の診断にはレントゲン単純、断層撮影、CTscan, 気脳撮影, 血管造影, あるいは眼底や視野の検査などが行われるが、多くの報告がわれわれの結果と同様に血中 PRL 値が診断の大きな目安になるとしている。100ng/ml 以上になると腫瘍が疑われ<sup>4,20)</sup>, 200ng/ml 以上になると腫瘍の存在は確実だという<sup>2)</sup>。

Turksoy ら<sup>19)</sup>は腫瘍の 89% が 160ng/ml 以上であったと報告している。しかも PRL 値と腫瘍の大きさはある程度相関するから<sup>4,8)</sup>, 血中 PRL の測定は腫瘍群と非腫瘍群の鑑別のみならず腫瘍の大きさを推定するにも必要である。

高 PRL 血症・乳漏症の LH, FSH 値は PRL 値とは負の相関を示すという報告があるが<sup>4,9)</sup>, われわれの症例では相関は見られず、腫瘍群で低値を示す 5 例を除いてほぼ卵胞期の LH, FSH 値を示すものがほとんどであった。

TRH 負荷による PRL 分泌亢進は非腫瘍群では全例見られたが、腫瘍群ではほとんど見られなかった。TRH 負荷による腫瘍と非腫瘍の鑑別については必ずしも意見は一致していないが、Turksoy ら<sup>19)</sup>は下垂体腫瘍では 78% が TRH に無反応であり、非腫瘍との鑑別に有用であるとしており、Marr ら<sup>13)</sup>も TRH 負荷によって鑑別が可能であると報告している。

高 PRL 血症・乳漏症の排卵障害の原因として性中枢の cyclic center の障害が報告されている<sup>5)</sup>。われわれの LH-RH テスト, E. B テストの結果でも反応しない症例があつた。しかしその反応のしかたは腫瘍群と非腫瘍群では明らかに異つており、腫瘍群では E. B テストで反応が欠如し、非腫瘍群では LH の分泌亢進が見られた。これは性中枢の障害の程度の差異を示すものと考えられ、腫瘍群の障害程度が大きいことがうかがわれる。

この結果は末梢レベルにも大きく反映されている。すなわちエストロゲン欠乏の有無を見るゲスターゲンテストでは腫瘍群に無月経 2 度が明らかに多く、非腫瘍群はほとんど無月経 1 度であつた。しかし、また先に述べた血中 LH, FSH が正常値を示しているものがあるにもかかわらず、PRL 値の高い腫瘍群で無月経 2 度であることは PRL が卵巣の卵胞発育に干渉していることは十分に考えられる<sup>15)</sup>。すなわち高 PRL 血症による排卵障害は性中枢、末梢の両方に PRL が作用した結果であると言えよう。

高 PRL 血症・乳漏症の治療は抗 PRL 剤, bromocriptine (CB-154) の出現と手術術式の発達 (Hardy の手術) によつて飛躍的な進歩が見られる。しかし治療の選択については一部意見の相違がある。

高 PRL 血症・乳漏症では CB-154 により PRL 分泌を抑制するだけで排卵周期を回復するものがある。とりわけ非腫瘍群には決定的であり、CB-154 単独投与あるいは Clomid との併用でよく排卵し、われわれの症例ではそれ以上の強力な排卵誘発剤の使用は必要としなかつた。

腫瘍群においてすら CB-154 は効果が見られる。microadenoma と macroadenoma に対する CB-154 の効果を見ると、microadenoma は CB-154 単独、あるいは他の薬剤との併用で 100% 排卵しており、macroadenoma の排卵率とは明らかに差異が見られる。Schewchuk ら<sup>16)</sup>も microadenoma は 100% の排卵率であつたが、macroadenoma は全例無反応であつたという。手術療法による成績を見ても microadenoma の成績はよく、手術のみで排卵周期を回復している。Chang や Keye

らの報告<sup>8,12)</sup>でも腫瘍の大きさと PRL 値が予後とよく関連しており、小さくて PRL 値の低いものが術後月経の回復率が高かったという。すなわち腫瘍群のなかでも microadenoma は薬物療法にも手術療法にもよく反応し効果的であるということが明らかである。

microadenoma の治療についてはわれわれは最初は手術療法を優先していた。しかし最近では薬物療法による妊娠成立を試みており、現在までのところ妊娠中の経過、分娩に異常は認めていない。Gemzell ら<sup>14)</sup>は microadenoma を伴う妊娠症例の91例の94.5%は全く異常を認めず、神経症状の出現した症例も分娩後消失したと報告するとともに、1例は激しい頭痛のために妊娠中に手術をよぎなくされたという。Mornex ら<sup>14)</sup>は妊娠中や分娩後のレントゲン検査で全く変化は見られず、妊娠中とくに合併症もなかったから腫瘍があつても CB-154 で妊娠させてもよいのではないかと述べている。しかし Schewchuk ら<sup>17)</sup>は30例の妊娠から産褥期までの follow up で CB-154 は抗腫瘍作用はあるが、妊娠が腫瘍の増大を促すのも確かだと報告している。

すなわち microadenoma の治療に CB-154 による薬物療法を優先させる理由として ① CB-154 によく反応する。②妊娠中に異常はほとんど起こらない、③ CB-154 に抗腫瘍作用がある、などが挙げられる。しかしわれわれの手術症例でも示されたように ① microadenoma の時点で手術すれば完全摘出が可能で完治する、②妊娠によつて腫瘍が増大する可能性がある、③手術術式の向上で危険がほとんどない<sup>8,9)</sup>、などから microadenoma こそが手術療法の適応だとする意見もある。

microadenoma の治療法についてはいまだに決定的な結論は得られていないが、microadenoma が急速に macroadenoma に進展する可能性は必ずしもないから、手術を好まず早期妊娠を希望する症例には薬物療法を優先し、またすぐ妊娠を望まない症例や未婚婦人には完治を目的に手術をすすめるのもつともよいとわれわれは考えている。

## 文 献

- 1) 青野敏博, 倉智敬一: 乳汁分泌無月経症候群, 排卵誘発—その理論と実際, 中野良介編, 230, 金原出版, 東京, 1980.
- 2) 木村 隆, 成田 取, 鈴木正利, 友田 豊, 桑山明夫, 景山直樹: 高プロラクチン血症における内分泌動態とその治療に関する臨床的研究, 日産婦誌, 32: 784, 1980.
- 3) 福永友明: 高 Prolactin 性無排卵症の病態とその Bromocriptine 療法に関する研究, 日産婦誌, 33: 229, 1981.
- 4) 森信太郎, 魚住 徹, 青野敏博, 倉智敬一:

Prolactinoma の診断と治療—とくに Hardy 手術について, 産科と婦人科, 47: 1603, 1980.

- 5) Aono, T., Miyake, A., Shioji, T., Kinugasa, T., Onishi, T. and Kurachi, K.: Impaired LH release following exogenous estrogen administration in patients with amenorrhea-galactorrhea syndrome, J Clin Endocrinol Metab, 42: 696, 1976.
- 6) Badawy, S. Z. A., Nusbaum, M. L. and Omar, H.: Hypothalamic-pituitary evaluation in patients with galactorrhea-amenorrhea and hyperprolactinemia, Obstet Gynecol, 55: 1, 1980.
- 7) Bohnet, H. G., Dahlen, H. G., Wuttke, W. and Schneider, H. P. G.: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome, J Clin Endocrinol Metab, 42: 132, 1975.
- 8) Chang, R. J., Keye, W. R., Young, J. R., Wilson, C. B. and Jaffe, R. B.: Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea, Am J Obstet Gynecol, 128: 356, 1977.
- 9) Domingue, J. N., Richmond, I. L. and Wilson, C. B.: Results of surgery in 114 patients with prolactin-secreting pituitary adenomas, Am J Obstet Gynecol, 137: 102, 1980.
- 10) Franks, S., Murroy, M. A. F., Jequer, A. M., Steele, S. J., Nabarro, J. D. N. and Jacobs, H. S.: Incidence and significance of hyperprolactinemia in women with amenorrhoea, Clinical Endocrinology, 4: 597, 1975.
- 11) Gemzell, C. and Wang, C. F.: Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma, Fertility and Sterility, 31: 363, 1979.
- 12) Keye, W. R., Chang, R. J., Monroe, S. E., Wilson, C. B. and Jaffe, R. B.: Prolactin-secreting pituitary adenomas in women, II. Menstrual function, pituitary reserves, and prolactin production following microsurgical removal, Am J Obstet Gynecol, 134: 360, 1979.
- 13) Marrs, R. P., Bertolli, S. J. and Kletzky, O. A.: The use of thyrotropin-releasing hormone in distinguishing prolactin-secreting pituitary adenoma, Am J Obstet Gynecol, 138: 620, 1980.
- 14) Mornex, R., Orgiazzi, J., Hugues, B., Gagnaire, J. and Claustrat, B.: Normal pregnancies after treatment of hyperprolactinemia with bromoergocryptine, despite suspected pituitary tumors, J Clin Endocrinol Metab, 47: 290, 1978.
- 15) Mroueh, A. M. and Siler-Khodr, T. M.: Ovarian refractoriness to gonadotropins in cases of inappropriate lactation: Restorati-

- on of ovarian function with bromocriptine, *J Clin Endocrinol Metab*, 43 : 1398, 1976.
- 16) Shewchuk, A. B., Corenblum, B., Pairaudau, N., Ezrin, C. and Adamson, G. D.: Predicted ovulatory response to 2-brom-alpha-ergocryptine (CB-154) in amenorrhea-galactorrhea syndromes, *Am J Obstet Gynecol*, 136 : 652, 1980.
- 17) Shewchuk, A. B., Adamson, G. D., Lessard, P. and Ezrin, C.: The effect of pregnancy on suspected pituitary adenomas after conservative management of ovulation defects associated with galactorrhea, *Am J Obstet Gynecol*, 136 : 659, 1980.
- 18) Strauch, G., Bonnefous, S., Paulian, B., Zaks, P., Pages, J. P. and Bricaire, H.: Study on epidemiology and mechanism of hyperprolactinemic anovulation, In *Progress in prolactin physiology and pathology*, C. Robyn and M. Herter eds, Elsevier North-Holland Press: 267, 1978.
- 19) Turksoy, R. N., Farber, M. and Mitchell, G. W.: Diagnostic and therapeutic modalities in women with galactorrhea, *Obstet Gynecol*, 56 : 323, 1980.
- 20) Wiebe, R. H., Hammond, C. B. and Borchert, L. G.: Diagnosis of prolactin-secreting pituitary microadenoma, *Am J Obstet Gynecol*, 126 : 993, 1976.

## Clinical studies of hyperprolactinemia and/or galactorrhea: Endocrinological features and its treatment

**Yukihiko Nagata, Tsutomu Dochi,  
Tomoteru Tsuda, Junko Katagiri  
and Masahiko Kusuda**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Faculty of Medicine, Kyushu University  
(Director : Prof. Ichiro Taki)

The endocrinological features of 38 patients with hyperprolactinemia and/or galactorrhea are presented and therapeutic effects of bromocriptine are compared with those of other drugs or surgical treatment.

1. Of the patients with pituitary adenoma (tumor group), 92% had serum prolactin (PRL) levels greater than 150 ng/ml and 95% of patients without pituitary adenoma (non-tumor group) had PRL levels less than 100 ng/ml. There was a significant difference of PRL levels between tumor group and non-tumor group.

2. Normal responses with increased LH, FSH or PRL were found in non-tumor group after LH-releasing hormone (LH-RH), thyrotropin-releasing hormone (TRH) or estradiol benzoate (EB) test. However, in tumor group there were abnormal responses to TRH and EB test.

3. Withdrawal bleeding after progesterone challenge test was seen in almost all cases of non-tumor group, but few cases of tumor group.

4. Clomiphene citrate for induction of ovulation was effective on non-tumor group, but bromocriptine was more effective than clomiphene citrate and moreover, ovulation could be induced by bromocriptine in the patients with microadenoma.

5. Spontaneous ovulation after surgical treatment restored in the patients with microadenoma, but not macroadenoma.

(受付 : 昭和56年 5月11日)

# 不妊婦人の子宮内膜における Glycogen と LH-RH 試験の相関

Correlation between Endometrial Glycogen Content  
and LH-RH Test in Infertile Women

東邦大学医学部産科婦人科学教室

斉藤 真一 岩城 章 百瀬 和夫  
Shinichi SAITO Akira IWAKI Kazuo MOMOSE

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

カーネギー産婦人科医院

印 牧 義 孝

Yoshitaka KANEMAKI

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Carnegie Hospital, Shizuoka

---

378例の不妊婦人の子宮内膜における glycogen 産生と内分泌動態との関係を観察し、妊孕におよぼす内膜細胞の glycogen の意義について検討した。

378例の不妊婦人の74.1%に子宮内膜における glycogen 産生の低下を認めた。

LH-RH テストで正常型および間脳障害型の妊娠率は子宮内膜における glycogen 産生が良好なほどよかつた。しかし PCO 型においては子宮内膜の glycogen 産生が不良な群の方が妊娠率は高かつた。

PCO 型において卵巣楔状切除術を行った症例の妊娠率は手術を行わなかつた症例に比べて約2倍高かつた。

黄体機能不全で尿中 pregnanediol が減少している状態の不妊婦人の子宮内膜における glycogen 産生は不良であつた。  
(Jap. J. Fert. Ster., 27(1), 7-11, 1982)

---

## 緒 言

内分泌系の制御作用を受けている子宮内膜の基本的機能の一つは受精卵に対して着床の場を提供し、妊卵の成長と発育に必要な栄養源を産出することである。Zondek and Stein<sup>1)</sup>によりヒト子宮内膜 glycogen 量は分泌期に増加することが初めて明らかにされた。その後子宮内膜における糖質代謝過程で pyruvate および lactic acid は、初期の妊卵が成長と発育する途上での栄養源として必要なことが次第に解明されてきた。このように子宮内膜 glycogen 代謝の生殖機構に対する意義は主として栄養補給源の面より研究されてきた。分泌期に徐々

に増加してくる子宮内膜 glycogen 産生能を内分泌動態の面よりみると、progesterone の分泌が増加している状態であり、したがつてその時期の子宮内膜 glycogen 産生能と progesterone との相互関係は表裏一体の関係にあると推察される。

そこで不妊婦人の子宮腔内に smear 吸引ポンプを挿入して内膜細胞を採取し、吸引 smear レベルで内膜における glycogen 産生とその変化の背景となる内分泌動態との関係を観察し、妊孕におよぼす影響を検討した。

## 対象および方法

対象はカーネギー産婦人科を受診した患者のうちから

子宮卵管造影法, 精液検査, Huhner test 等に異常を認めない原発および続発不妊 378例であり, 月経または消退出血開始後12日目から14日目の間に子宮内膜細胞を採取し, 同時に LH-RH 負荷試験を行った. このうち 31例については内膜細胞採取の前日から当日にかけての 24時間蓄尿中より pregnanediol を Klopffer-神戸川変法で定量した. Smear 吸引ポンプで採取した子宮内膜細胞を PAS 染色し, glycogen 産生能を Arzac ら<sup>2)</sup>の分類に基づいて判定した. その判定基準は

glycogen (-): 細胞質内に PAS 陽性物質がほとんど認められない場合

glycogen (+): 核周囲の細胞質内に少量の PAS 陽性物質の顆粒が散在して認められる場合

glycogen (>): 細胞質内または分泌物中に PAS 陽性物質の粗大顆粒が認められる場合

glycogen (≡): 細胞質内から分泌物中に PAS 陽性物質が塊状に認められる場合

LH-RH 負荷試験は合成 LH-RH 100 $\mu$ g を静注し 15分, 30分, 60分および 120分後に血中 LH および FSH の変動を 2 抗体法, radioimmunoassay により測定した.

## 成 績

### 1. ゴナトロピンの動態

LH-RH 負荷後の血中 LH および FSH の反応パターンの結果より, 正常型, 間脳障害型, 多嚢胞性卵巣症候群型(以下 PCO と略す), 卵巣障害型および下垂体障害型の 5 型に分類した. その頻度は表 1 のように 378例中, 正常型 109例 28.8%, 間脳障害型 92例 24.3%, PCO 型 161例 42.6%, 卵巣障害型 10例 2.7%, 下垂体障害型 6例 1.6% であり, PCO 型が最も多かった.

### 2. 子宮内膜細胞における glycogen の変化

吸引子宮内膜細胞における PAS 染色の成績は表 2 の如く, LH-RH 負荷試験のいずれの反応パターンにおい

表 1 不妊婦人における LH-RH 負荷試験

LH-RH テスト	例数	%
正 常 型	109	28.8
間 脳 障 害 型	92	24.4
PCO 型	161	42.6
卵 巢 障 害 型	10	2.6
下 垂 体 障 害 型	6	1.6
計	378	

表 2 子宮内膜スミアの PAS 染色と LH-RH 負荷試験

LH-RH テスト	PAS 染色					
	(-)		(+) (≡)		(≡)	
	例数	%	例数	%	例数	%
正 常 型	80	73.4	24	22.0	5	4.6
間 脳 障 害 型	64	69.6	23	25.0	5	5.4
PCO 型	120	74.6	32	19.8	9	5.6
卵 巢 障 害 型	10	100.0	0	0	0	0
下 垂 体 障 害 型	6	100.0	0	0	0	0
計	280	74.1	79	20.9	19	5.0

ても PAS 染色 (-) が 69.6~100% と大多数であった. 109例の正常型においては 73.4% が PAS 染色 (-) であり, 卵巣および下垂体障害型では PAS 染色 (-) のみで (+) は認められなかった. 正常型, 間脳障害型および PCO 型の PAS 染色 (+) は 19.8~25.0% であり, PAS 染色 (≡) は 5~9 例 4.6~5.6% と著しく少なかった.

3. 子宮内膜細胞における glycogen の変化と妊娠との関連性について

吸引子宮内膜細胞の PAS 染色程度と妊娠との関連性をまとめたのが表 3 であり, 378例中 81例, 21.4% に妊娠の成立が認められた. これを LH, FSH の反応パターン別にみれば正常型 109例中 18例 16.5%, 間脳障害型

表 3 子宮内膜スミアの PAS 染色と妊娠成立との関連性

LH-RH テスト	PAS 染色							
	(-)		(+) (≡)		(≡)		計	%
	妊娠	%	妊娠	%	妊娠	%		
正 常 型	13/80	16.3	4/24	16.7	1/5	20.0	18/109	16.5
間 脳 障 害 型	14/64	21.8	9/23	39.1	2/5	40.0	25/92	27.2
PCO 型	34/120	28.3	4/23	12.5	0/9	0	38/161	23.6
卵 巢 障 害 型	0/10	0	0	0	0	0	0/10	0
下 垂 体 障 害 型	0/6	0	0	0	0	0	0/6	0
計	61/280	21.8	17/70	24.3	3/19	15.8	81/378	21.4

表 4 PCO 型における子宮内膜スミアの PAS 染色と卵巣楔状切除後の効果

	PAS 染色						計	%
	(-)		(+)		(++)			
	妊娠	%	妊娠	%	妊娠	%		
手術 (+)	16/42	38.1	2/9	22.2	0/3	0	18/54	33.3
手術 (-)	18/78	23.1	2/23	8.6	0/6	0	20/107	18.7

92例中25例27.2%、PCO型161例中38例23.6%に妊娠の成立が認められた。卵巣および下垂体障害型には1例の妊娠の成立も認められなかった。正常型と間脳障害型のPAS陽性の状態における妊娠率はPAS陰性の状態よりも高く、間脳障害型では約2倍も妊娠率は良好であった。PCO型における妊娠率は正常型および間脳障害型とは逆で、PAS染色(++)においては1例の妊娠も認められず、PAS染色(-)における妊娠率はPAS染色(+)の約2倍であった。

4. PCO 型における卵巣楔状切除術の効果

161例のPCO型において54例31.5%に卵巣楔状切除術を行い、子宮内膜細胞のPAS染色程度と妊娠との関係を示したのが表4である。術後妊娠の成立が認められたのは54例中18例33.3%で、手術を行わないで妊娠の成立をみた症例に比べて妊娠率は約2倍よかつた。PAS染色(-)の状態における術後妊娠率が42例中16例38.1%と最もよく、PAS染色(++)の時の妊娠は手術を行わなかつた症例と同様に1例も認められなかつた。

5. 尿中 pregnanediol の変化

31例の不妊婦人の尿中 pregnanediol は図1のよう

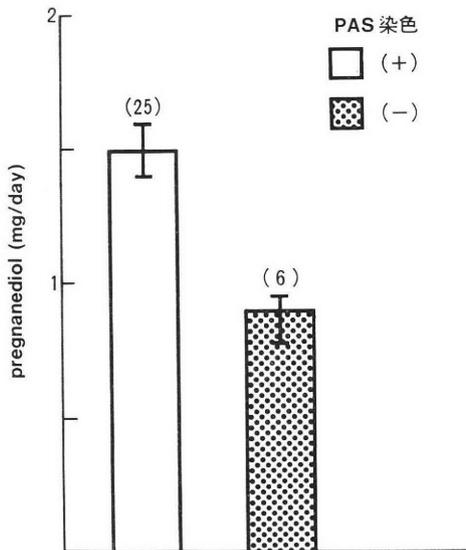


図 1 子宮内膜スミアの PAS 染色と尿中 pregnanediol

に、PAS 染色陽性例においては PAS 染色陰性例よりも増量している傾向を示した。

考 案

筆者ら<sup>3)</sup>は機能性不妊婦人の41%で、分泌期の後半に子宮内膜 glycogen 量の低下を認め、子宮内膜 glycogen 産生能と不妊との相互関係の重要性を指摘してきた。その後もひき続き、子宮内膜吸引 smear により細胞レベルでの glycogen 産生と、その変化の背景となる内分泌動態の関係を追求し、さらに妊娠成立と子宮内膜細胞 glycogen とのかかわり合いを解明しようと努めてきた。

まず不妊婦人378例に LH-RH 負荷試験を行い、血中 LH と FSH の分泌動態から、正常型、間脳障害型、PCO 型、卵巣障害型および下垂体障害型の5型に分類し、それらの反応型と子宮内膜細胞 glycogen 産生の関係を検討した。

LH-RH 負荷試験の結果は PCO 型が161例42.6%で最も多く、LH と FSH の良好な反応パターンを示した正常型は109例28.8%を占めていた。子宮内膜細胞の glycogen 産生を反応型別にみると、どの反応型でも glycogen 産生が著しく悪く、その低下が64%以上に認められ、正常反応型においてすら26.6%しか glycogen 産生は認められず、卵巣および下垂体障害型では glycogen 産生は全く認められなかつた。

既報<sup>4)</sup>の如く、正常月経周期婦人の子宮内膜 glycogen 産生は増殖期に低く分泌期に次第に増加し、周期的変化を示す成績を得ており、この結果は Zondek ら<sup>1)</sup>、Hughes ら<sup>2)</sup>の成績とほぼ合致する。Zondek and Stein<sup>1)</sup>はヒト子宮内膜 glycogen 量を初めて明らかにし、分泌期の前半にピークに達し後半に漸減する周期的変化を観察し、さらに不妊婦人の18%に内膜 glycogen 量の低下を認め、glycopenia uteri という概念を提唱した。

子宮内膜 glycogen は分泌期に増加するという周期的変化を示すことや、卵巣および下垂体障害型では内膜 glycogen 産生が全く認められないことから、ホルモン動態および性器の機能と内膜 glycogen 産生能が密接な関係をもっていることは当然考えられるので、ホルモ

ン濃度が内膜 glycogen 産生能に影響をおよぼしているかを検討するために尿中ホルモンを測定した。子宮内膜細胞に glycogen 産生が認められなかった症例では尿中 pregnanediol は低値を持続するが、一旦 glycogen 産生が旺盛になると pregnanediol 排泄は増量する傾向を示した。この結果は黄体機能の指標になる pregnanediol の消長にともなつて子宮内膜細胞の glycogen 産生が変動することを示すものであり、黄体機能不全の不妊婦人の内膜細胞における glycogen 産生の不良が著明に認められたことから、尿中 pregnanediol 排泄量の減少と同調して内膜細胞の glycogen 産生能は低下する可能性が強く示唆され、子宮内膜細胞における glycogen 代謝は progesterone の内分泌的影響を受けていると考えられる。またヒト子宮内膜に対する estradiol と progesterone の添加培養実験<sup>6)</sup>で、estrogen の priming 後の progesterone は内膜の glycogenesis の反応に必要な欠くべからざるものであるという事実より、子宮内膜 glycogen 代謝には progesterone が必須であることが裏づけられる。しかし Misra ら<sup>7)</sup>は家兎子宮内膜への <sup>14</sup>C-glucose 取りこみ実験から、estrogen により賦活合成された glucose は progesterone によつて抑制されたとし、Hughes ら<sup>8)</sup>と矛盾する結果が報告され、progesterone が子宮内膜における glycogen 代謝に不可欠であるかについては未解決の問題が残されている。

妊娠成立の条件には子宮内膜の glycogen 産生状態のみならず、種々の諸因子をも考慮しなければならないのは当然のことではあるが、正常型と間脳障害型は子宮内膜細胞の glycogen 産生が増加するほど妊娠率は高くなる傾向を示した。このことは子宮内膜細胞における glycogen 産生能と妊娠性とは非常に緊密な関連性が存在することを物語っている。しかし PCO 型の症例では正常型および間脳障害型とは全く逆の結果で、内膜細胞の glycogen 産生が良好な状態においても妊娠率は改善されなかつた。また PCO 型において卵巣楔状切除術を行つた症例の妊娠率は33%で、手術を行わなかつた症例に比し約2倍高く、かつ子宮内膜細胞の glycogen 産生が良好な状態よりも、glycogen 産生が悪い状態の時の妊娠率は明らかに良いという興味ある結果が認められた。この結果は PCO 型の症例は肥満、男性型発育や陰核肥大といった多彩な臨床症状をとまなうと同時に卵巣の形態的異常と、その背景となるホルモン異常の存在が子宮内膜細胞における glycogen 産生能に対して、微妙に影響をおよぼすためと推定される。

生殖機構における子宮内膜の一つの意義は、初期妊卵が成育する途中に必要な栄養源の補給にあり、その栄

養補給物質の一つとして glycogen が考えられる。印牧<sup>9)</sup>や Hughes ら<sup>8)</sup>は流産したヒトの子宮内膜 glycogen は低下していた事実に気づき、妊卵の栄養源として glycogen は必要であると主張した。Brinster<sup>10)</sup>はマウスの 2-cell ova は栄養源として glycogen のみでは満足に成長しないことを明らかにし、Fridhandler<sup>11)</sup>と Puri ら<sup>12)</sup>も家兎卵は 8-cell ova に成長発育してから栄養源として glycogen を必要とし、着床前の極く初期の卵に対する栄養補給面上の glycogen の役割については否定的な見解を発表している。

正常月経周期婦人の子宮内膜の glycogen は、その代謝を調節する glycogen synthetase および glycogen phosphorylase など酵素の増加と共に<sup>9)</sup>、黄体機能の指標となる progesterone の内分泌的影響を受けて、分泌期に亢進してピークに達し、子宮内膜は着床の準備態勢を整えると思われる。したがつて子宮内膜における glycogen が周期的変化をきたす根本的な意義は、初期妊卵に対する栄養源の補給としての役割を無視することはできないが、progesterone の増加とあいまつて分泌期に内膜 glycogen を増加させ、受精卵の着床に好都合な内膜の場を造設することにより、progesterone 分泌不良の黄体機能不全では内膜 glycogen 産生が低下し、その結果着床不全に陥つて不妊の一因子となり得ると思われる。

本論文の要旨は1980年5月 Seventh International Congress of Cytology (West Germany) および昭和55年10月第25回日本不妊学会総会(宇部)において発表された。

## 文 献

- 1) Zondek, B. and Stein, L.: Glycogen content of the human uterine mucosa glycopeptin uteri. *Endocrinology*, 27: 395, 1940.
- 2) Arzac, J. P. and Blanchet, E.: Alkaline phosphatase and glycogen in human endometrium. *J. Clin. Endocrinol.*, 8: 315, 1948.
- 3) 印牧義孝: 不妊婦人の子宮内膜細胞診. *日臨細胞誌*, 10: 2, 1971.
- 4) 印牧義孝: 子宮内膜のグリコゲンに関する研究. *日産婦誌*, 10: 11, 1958.
- 5) Hughes, E. C. and Syracuse, N. Y.: Relationship of glycogen to problems of sterility and ovular life. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 49: 10, 1945.
- 6) Hughes, E. C., et al.: Organ culture of human endometrium. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 105: 707, 1969.
- 7) Misra, D., et al.: Incorporation of U-<sup>14</sup>C glucose in vitro by different parts of the

rabbit fallopian tube and uterus. *Endokrinologie.*, 69 : 21, 1977.

- 8) 印牧義孝：子宮内膜細胞診と流産。産と婦，38：11，1961.
- 9) Hughes, E. C., et al. : The nutritional value of the endometrium for implantation and in habitual abortion. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 59 : 1292, 1950.
- 10) Brinster, R. L. : Studies on the development of mouse embryos in vitro. *J. Exp. Zool.*, 158 : 59, 1965.
- 11) Fridhandler, L. : Pathways of glucose metabolism in fertilized rabbit ova at various pre-implantation stages. *Exptl. Cell Research.*, 22 : 303, 1961.
- 12) Puri, R. K. and Roy, S. K. : Incorporation of U-<sup>14</sup>C glucose in vitro by the various parts of the fallopian tube and uterus of the rabbit during ovum transport. *J. Endocr.*, 85 : 189, 1980.

### Correlation between endometrial glycogen content and LH-RH test in infertile women

**Shinichi Saito, Akira Iwaki  
and Kazuo Momose**

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

**Yoshitaka Kanemaki**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Carnegie Hospital, Shizuoka

The purpose of this paper is to report some problems that arise from the possible relationship between glycogen content of the uterine endometrial cell and urinary pregnanediol in infertile patients.

Glycogen content of the endometrial cell observed in aspiration smear was examined with the PAS staining technique.

Low glycogen production was found in 74.1% of 378 cases of infertile patients. Patients with high glycogen production in the group of good and/or low LH response to LH-RH had higher pregnancy rate than did patients with low glycogen production. On the contrary, pregnancy rate in patients with low glycogen production in the group of high LH response to LH-RH was greater than did patients with high glycogen production.

Low endometrial cell glycogen production was noted in infertile patients with decreased urinary pregnanediol levels probably due to resulting from corpus luteum failure. Pregnancy rate of patients in the group of high LH response to LH-RH followed by surgical wedge resection was 33.3%, being higher than that of non-operated.

(受付：昭和56年5月27日)

## HMG-HCG 療法による臨床成績とその内分泌動態

### Clinical Results and Endocrinological Studies in Anovulatory Women Treated with HMG-HCG

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (指導: 飯塚理八教授)

高橋 茂雄

Shigeo TAKAHASHI

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

HMG-HCG 療法を第1度無月経および第2度無月経に施行し、その臨床成績および血中内分泌動態を検討し以下の結論を得た。

1. 排卵誘発成績は症例別では211例中143例(67.8%)、周期別では925周期中573周期(61.9%)であった。
2. 妊娠成立は64例(44.8%)、76周期(13.3%)であり、流産率22.1%、多胎妊娠率24.2%であった。
3. 卵巣過剰刺激症候群(Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS と略す)の発生は45例(21.3%)、87周期(9.4%)であり、OHSS 発生周期での妊娠率は25.3%と高率であった。
4. HMG および HCG 投与量については、OHSS 発生周期と非発生周期の間に有意差は認められず、多胎妊娠周期と単胎妊娠周期との間にも有意差はなかった。
5. 妊娠、分娩経過、新生児の体重、身長および児の身体的発育状況は、多胎妊娠例を除くと自然妊娠例と比べ特徴的なものはなかった。
6. 性比は女兒100に対し男児は219であった。
7. 排卵例での血中内分泌動態は、
  - 1) LH, FSH の HMG 投与前値は、正常卵胞期の平均より低値であり、E<sub>2</sub> の投与前値は差を認めなかった。
  - 2) HMG 投与中は LH は漸増傾向を認めないが、HCG 切り換え直前にやや高値を示すものもある。FSH は漸増傾向を示すが FSH surge の形成はなかった。E<sub>2</sub> は漸増傾向を示し、排卵期では正常性周期に比べ有意に高値であった。
  - 3) OHSS 発生周期では、非発生周期に比し、FSH は HMG 投与前および投与終了後ともに差を認めなかったが、LH はやや高値を示した。排卵期 E<sub>2</sub> は、OHSS 発生周期では非発生周期に比し有意に高値であった。
8. 排卵直前の卵胞内腔径は、 $22.5 \pm 3.9$ mm (M $\pm$ S.D.) とほぼ一定であり、卵胞径計測は卵胞成熟のモニタリングに有効であることが示唆された。  
(Jap. J. Fert. Ster., 27(1), 12-25, 1982)

#### 緒言

無排卵症に対する排卵誘発療法は、近年、種々の排卵誘発剤の開発と臨床応用により急速に進歩し、排卵成

績、妊娠成績に著しい向上を見ている。とくに、1960年、Lunenfeldら<sup>1)</sup>により開発されたHMG(Human menopausal gonadotropin)-HCG(Human chorionic gonadotropin)療法は、他の排卵誘発剤の無効な重症

無排卵症に対しても優れた効果を認め、今日広く普及している。一方、本療法による高頻度の卵巣過剰刺激症候群の発生と多胎妊娠の出現、および高い流産率などが問題点として存在することも事実である。

本療法の臨床成績については現在までも多数の報告があるが、同一機関での排卵誘発から妊娠、分娩にいたる経過や新生児所見ならびに児の発育状況までの一連の多数例についての長期にわたる成績の報告は少ない。

そこで著者は、無排卵症婦人のうち他の治療法の無効な症例に対し、本療法を施行し、その排卵誘発成績、とくに卵巣過剰刺激症候群の発生病例につき検討し、妊娠例の妊娠経過や新生児所見、児の身体的発育状況についても検討を行った。また、排卵例での HMG-HCG 療法施行中の血中内分泌動態について、卵巣過剰刺激症候群発生周期と非発生周期との比較をも併せて検討を行った。さらに、本療法施行中の卵巣成熟を知るための一指標として、卵巣内卵胞内腔径の計測を超音波診断装置により一部の症例で行った。

### 研究対象

昭和49年7月より昭和55年6月までの6年間に慶応病院産婦人科ホルモン外来を訪れた無排卵症婦人のうち、Clomiphene citrate など他の排卵誘発療法が無効であった第1度無月経45例延271周期、および第2度無月経166例延654周期の計211例を対象に延925周期の HMG-HCG 療法を行った。第1度無月経45例には、多嚢胞性卵巣症候群で卵巣楔状切除術後に一時排卵を得たが、その後ふたたび Clomiphene citrate が無効となった症例15例延121周期を含む。対象のうちから排卵例39例について投与周期の血中ホルモンを可及的経目的に測定した。

### 研究方法

1. 無排卵症の分類: Kupperman ら<sup>2)</sup>により提唱された Progesterone 負荷試験 (P-test) および Estrogen, Progesterone 負荷試験 (E, P-test) により第1度無月経と第2度無月経とに分類した。すなわち、無月経が3カ月以上持続し P-test により消退出血を認めた症例を第1度無月経とし、E, P-test によりはじめて消退出血の認められた症例を第2度無月経と診断した。なお、月経様出血が存在するが基礎体温 (BBT) 上一相性なる無排卵周期性の症例は HMG-HCG 療法の対象とはしなかつた。

2. 投与方法: 原則として消退出血の5~7日目より HMG 製剤を連日150IU か225IU 筋注し、頸管粘液所見などから卵巣成熟徴候が認められた時点で HCG に切

り換える。HCG は5000IU か6000IU 筋注し、1回投与にて BBT が上昇しない例にはさらに連日 HCG 投与を行った。必要に応じて HCG は黄体期にも追加投与した。

3. 卵巣成熟度の判定: 頸管粘液を連日採取観察し、原則として頸管粘液量0.3ml以上、結晶形成(卅)となることを指標とし、症例により膣細胞診も併用した。また、電子式高速走査超音波診断装置(特注品、三栄測器製)により卵胞内腔長径の計測を行い卵巣成熟の指標とすることを一部の症例で行った。

4. 排卵の判定: BBT の推移、頸管粘液の変化、子宮内膜診、血中 Progesterone 値の測定、妊娠の成立などによつた。

5. 妊娠の判定: 免疫学的妊娠反応が陽性となつた時点で妊娠と判定した。

6. 血中ホルモン測定法: 血清 LH, FSH 定量は第一ラジオアイントープ社製の RIA kit<sup>3)</sup>、血清 Estradiol 定量は帝国臓器神戸川明博士提供による抗体を用いた RIA 法<sup>4)</sup>によつて測定した。

7. 児の身体的発育状況の調査: 面接およびアンケート方式により行った。

### 研究成績

#### 〔I〕臨床成績

#### 1. HMG-HCG 療法による排卵、妊娠成績

##### 1) 排卵率

表1に示すごとく、第1度無月経では、45例、延271周期の投与に対して40例、224周期に排卵を認め、投与例に対する排卵率は88.9%、投与周期については82.7%であつた。

また、第2度無月経においては166例、延654周期に投与し、103例、349周期で排卵し、それぞれ62.0%、53.4%の排卵率であつた。両者あわせ、211例中143例、925周期中573周期に排卵し排卵率は67.8%、61.9%であつた。

##### 2) 妊娠率

第1度無月経では排卵した40例、延224周期のうち16例、18周期で妊娠を認め、排卵例に対する妊娠率は40.0%、排卵周期については8.0%であつた。第2度無月経においては103例、延349周期のうち48例、58周期で妊娠を認め、それぞれ46.6%、16.6%の妊娠率であつた。両者あわせると、排卵例143例、延573周期に対し64例、76周期で妊娠し妊娠率はそれぞれ44.8%、13.3%であつた。

また総投与例211例、延925周期に対する妊娠率はそれぞれ30.3%、8.2%となる。

表 1 HMG-HCG 療法による排卵・妊娠成績

病 型	投 与 例		排 卵 例		妊 娠 例	
	症例数	周期数	症 例 数	周 期 数	症 例 数	周 期 数
第 1 度無月経	45	271	40 (88.9%)	224 (82.7%)	16 (40.0%)	18 ( 8.0%)
第 2 度無月経	166	654	103 (62.0%)	349 (53.4%)	48 (46.6%)	58 (16.6%)
計	211	925	143 (67.8%)	573 (61.9%)	64 (44.8%)	76 (13.3%)

( ) 内は排卵率・妊娠率

(1974~'80)  
(慶大ホルモン外来)

表 2 卵巣過剰刺激症候群の発生率 (HMG-HCG 療法)

病 型	投 与 例		卵 巣 過 剰 刺 激 症 候 群			
	症例数	周期数	症 例 数	発 生 率 (%)	周 期 数	発 生 率 (%)
第 1 度無月経	45 (15)	271 (121)	19 ( 8)	42.2 (53.3)	40 (26)	14.8 (21.5)
第 2 度無月経	166	654	26	15.7	47	7.2
計	211	925	45	21.3	87	9.4

( ) は PCO で 卵巣楔状切除術後症例

2. 卵巣過剰刺激症候群について

1) 発生率

HMG-HCG 療法により認められる過剰刺激症候群としては、卵巣腫大、腹部膨満感、下腹部痛、嘔気、嘔吐、下痢、腹水、胸水、体重増加、血液濃縮、凝固時間短縮、電解質異常などがある。表 2 に示したごとく、今回の投与対象 211 例、延 925 周期のうち卵巣腫大あるいは腹水貯留を認めた症例は 45 例、87 周期であり、投与例に対する発生率は 21.3%、投与周期については 9.4%であった。

これは排卵周期に対しては 15.2% の発生率となる。また病型別では、第 1 度無月経では 19 例、40 周期で発生し、投与例に対する発生率は 42.2%、投与周期については 14.8% であった。第 2 度無月経では 26 例、47 周期に発生し、それぞれ 15.7%、7.2% の発生率であり第 1 度無月経にくらべ低い発生率であった。また、第 1 度無月経のうち多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic ovary syndrome, PCO) で卵巣楔状切除術後の症例では投与例 15 例、延 121 周期のうち 8 例、26 周期に発生し、発生率は投与例の 53.3%、投与周期の 21.5% と高率であった。

2) 過剰刺激症候群発生周期の妊娠率

87 周期の過剰刺激症候群発生周期のうち 22 周期で妊娠成立を認め、妊娠率は 25.3% であった (表 3)。

3) 過剰刺激症候群の分類

表 3 卵巣過剰刺激症候群発生例の妊娠成績

病 型	発 生 周期数	妊 娠 周期数	妊 娠 率 (%)
第 1 度無月経	40	7	17.5
第 2 度無月経	47	15	31.9
計	87	22	25.3

超音波断層法および内診による卵巣腫大の程度により、過剰刺激症候群を I~III 群に分類した。I 群は 5×5 cm 未満のもので 27 例あり、II 群は 5×5 cm 以上 10×10 cm 未満のもので 37 例あり、III 群は 10×10 cm 以上の卵巣腫大を認めたもので 23 例であった。両側卵巣腫大例、腹水貯留例、妊娠例、入院治療例はいずれも III 群で最も高頻度であった。また、いずれの群でも胸水貯留例や腫大した卵巣の破裂あるいは茎捻転による手術療法を必要とした症例は認めなかった (表 4)。

4) 卵巣腫大持続日数

非妊娠周期での卵巣腫大持続日数は 13.2±5.6 日 (M±S.D.) であり、妊娠周期では 29.9±13.8 日 (M±S.D.) で最長 59 日以上 の症例も存在した (図 1)。また、卵巣腫大の発現時期は HMG より HCG へ切り換え後平均 3.0 日となり、HMG 投与中より卵巣腫大を認めたものは 13 周期 (14.9%) であり、そのうちの 6 周期は PCO

表 4 卵巣腫大による過剰刺激症候群の分類

	総症例	両側腫大例	腹水貯留例	妊娠例	入院治療例
I	27	12 (44.4%)	5 (18.5%)	6 (22.2%)	1 (3.7%)
II	37	20 (54.1%)	7 (18.9%)	9 (24.3%)	3 (8.1%)
III	23	18 (78.3%)	9 (39.1%)	7 (30.4%)	4 (17.4%)
計	87	50 (57.5%)	21 (24.1%)	22 (25.3%)	8 (9.2%)

I 卵巣腫大 5×5 cm未満  
 II 卵巣腫大 5×5 cm以上 10×10cm未満  
 III 卵巣腫大 10×10cm以上  
 ( ) 内は発生周期数に対する%

術後の症例であった。

5) 過剰刺激症候群発生周期の HMG および HCG 平均投与総量 (表 5, 6)

HMG 平均投与総量は  $1507 \pm 746$  IU (M+S.D.) であり, HCG 平均投与総量は  $21.1 \pm 8.2 \times 10^3$  IU (M±S.D.) であった。また, 卵巣腫大の程度と HMG 投与総量とでは, III群で投与総量が最もすくなかった。HCG の投与総量にも同様の傾向が認められた。さらに, 過剰刺激症候群発生例での非発生周期の HMG 投与総量は  $1485 \pm$

表 5 卵巣過剰刺激症候群発生周期の HMG 平均投与総量 (M±S.D.) (IU)

卵巣腫大 病 型	I	II	III	
第1度無月経	$1343 \pm 702$ (11)	$1196 \pm 411$ (18)	$1125 \pm 501$ (11)	$1217 \pm 539$ (40)
第2度無月経	$1870 \pm 960$ (16)	$1934 \pm 723$ (19)	$1300 \pm 483$ (12)	$1751 \pm 809$ (47)
計	$1656 \pm 902$ (27)	$1585 \pm 701$ (37)	$1216 \pm 499$ (23)	$1507 \pm 746$ (87)

( ) 内は周期数

表 6 卵巣過剰刺激症候群発生周期の HCG 平均投与総量 (M±S.D.) ( $\times 10^3$  IU)

卵巣腫大 病 型	I	II	III	
第1度無月経	$23.3 \pm 12.8$ (10)	$23.8 \pm 8.4$ (17)	$18.6 \pm 10.9$ (11)	$22.1 \pm 10.7$ (38)
第2度無月経	$20.9 \pm 5.3$ (16)	$19.9 \pm 4.7$ (18)	$20.0 \pm 5.0$ (12)	$20.3 \pm 5.0$ (46)
計	$21.8 \pm 9.0$ (26)	$21.7 \pm 7.0$ (35)	$19.3 \pm 8.4$ (23)	$21.1 \pm 8.2$ (84)

( ) 内は周期数

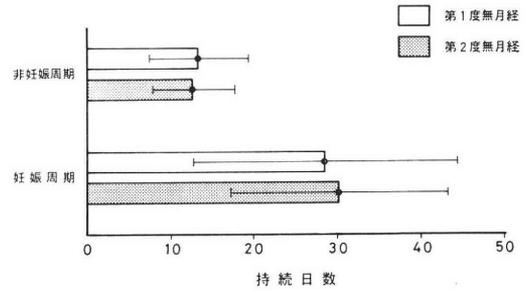


図 1 卵巣腫大平均持続日数

808IU (M±S.D.) であり, HCG 投与総量は  $20.8 \pm 7.4 \times 10^3$  IU (M±S.D.) であり, いずれも過剰刺激症候群発生周期に比し有意差は認められなかった。

3. 妊娠例の分析

1) 妊娠にいたるまでの投与周期数

妊娠76周期の妊娠成立までの投与周期数を図2に示した。投与3周期までに61.8%にあたる47例が妊娠成立している。一方, 10周期以上の投与による妊娠例も10例(13.2%)存在した。

2) 妊娠成立周期での過剰刺激症候群発生率

妊娠76周期のうち22周期, 28.9%で過剰刺激症候群が発生した。とくに, 多胎妊娠周期では40.0%に過剰刺激

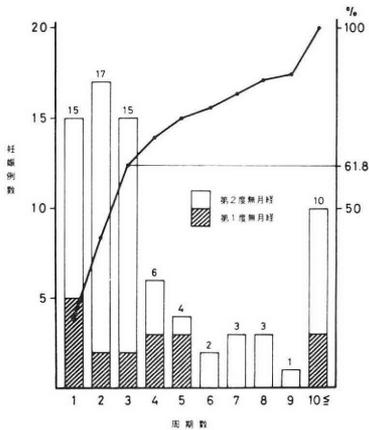


図 2 HMG-HCG 療法妊娠例の妊娠にいたるまでの投与周期数

表 7 妊娠周期の卵巢過剰刺激症候群発生率

病型	妊娠周期数	過剰刺激症候群発生率	
		周期数	発生率 (%)
第1度無月経	18 (4)	7 (2)	38.9 (50.0)
第2度無月経	58 (11)	15 (4)	25.9 (36.4)
計	76 (15)	22 (6)	28.9 (40.0)

( ) 内は多胎妊娠例

表 8 HMG-HCG 療法妊娠例の病型別多胎妊娠率

病型	妊娠周期数	胎数判明周期数	単胎	多胎		多胎率 (%)
				双胎	品胎	
第1度無月経	18	14	10	4		28.6
				3	1	
第2度無月経	58	48	37	11		22.9
				7	4	
計	76	62	47	15		24.2
				10	5	

症候群の発生を認めた (表7)。

3) 多胎妊娠

表8に示したごとく、妊娠76周期のうち胎数の判明した62例のうちで、多胎妊娠は双胎10例、品胎5例のあわせて15例であり、多胎率は24.2%であった。双胎妊娠のなかには重複子宮両側同時妊娠の1症例<sup>5)</sup>も含まれている。病型別では、第1度無月経は4例、第2度無月経は11例で多胎率はそれぞれ28.6%、22.9%であった。な

表 9 HMG-HCG 療法妊娠例の多胎率

	胎数判明例数	単胎	多胎	多胎率 (%)
過剰刺激症候群 (+)	20	14	6	30.0
過剰刺激症候群 (-)	42	33	9	21.4
計	62	47	15	24.2

表10 妊娠周期での HMG および HCG 平均投与総量 (M±S.D.)

	妊娠周期平均投与総量	胎数判明周期	
		単胎平均	多胎平均
HMG (IU)	1874±939 N=76	1789±810 N=47	2095±1225 N=15
HCG (×10 <sup>8</sup> IU)	20.8±6.9 N=75	20.6±7.0 N=47	20.1±6.1 N=15

お、表9に示したごとく、過剰刺激症候群の発生した妊娠周期での多胎率は30.0%であり、非発生周期では21.4%であった。

4) 妊娠周期での HMG および HCG 平均投与総量  
表10に示すごとく、妊娠周期での HMG 平均投与総量は1874±939IU (M±S.D.) であった。多胎妊娠例での HMG 平均投与総量2095±1225IU (M±S.D.) は単胎妊娠例での1789±810IU (M±S.D.) に比べ有意に多くはなかった。HCG についても同様の結果が得られた。また、初回治療にて妊娠成立した15例を除いた妊娠例での妊娠成立周期の HMG 投与総量の平均1909±968IU (M±S.D.) は非妊娠周期の平均1884±1002 IU (M±S.D.) と比較し有意差をみとめない。

4. 妊娠例の妊娠, 分娩経過

HMG-HCG 妊娠76周期のうち妊娠経過の判明したのは69例である (表11)。

1) 流産率

流産率は子宮外妊娠例を除外して22.1%であった。表

表11 HMG-HCG 療法妊娠例の妊娠経過

妊娠例	76例
{ 妊娠経過中	7
{ 経過判明例	69
子宮外妊娠例	1
流産例	15
流産率	22.1 (%)
早期産例	10

表12 HMG-HCG 療法妊娠例の流産率

	妊娠経過 判明例数	流産例数	流 産 率 (%)
過剰刺激 症候群(+)	20	2	10.0
過剰刺激 症候群(-)	48	13	27.1
計	68	15	22.1

12のごとく、過剰刺激症候群の発生した症例のうち妊娠経過中のものを除く20例では流産例は2例であり、流産率は10.0%であった。

2) 異常妊娠

子宮外妊娠1例(左卵管妊娠)を認めた。

胞状奇胎は認められなかった。

3) 妊娠経過中の合併症

分娩例53例中切迫流産9例、重症妊娠悪阻1例、妊娠中毒症6例、常位胎盤早期剝離2例(1例は妊娠34週で死産、他の1例は双胎妊娠36週にて1児が子宮内胎児死亡し残りの1児は帝切分娩にて生産した)、前置胎盤2例などが認められた。

4) 分娩週数

図3に妊娠例の分娩週数分布を示した。早期産例は全

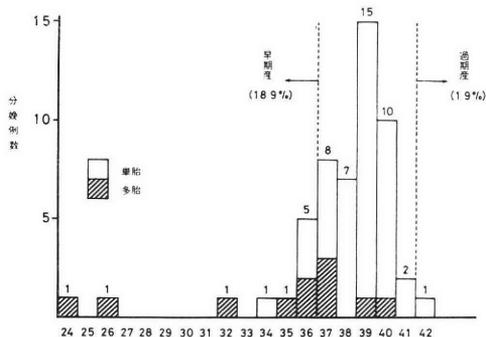


図 3 HMG-HCG 療法妊娠例の分娩週数分布

分娩例53例中10例、18.9%であつた。多胎分娩例では11例中6例、54.5%が早期産であつた。

5) 分娩様式

全分娩例53例のうち帝王切開分娩は11例(20.8%)で42例が経膈分娩であつた。多胎例では4例(36.4%)が帝切分娩であつた。

6) 母体年齢

全分娩例53例の母体年齢は、24歳から37歳までに分布し、20歳台19人、30歳台34人で35歳以上の高年齢妊娠は6例であつた。平均母体年齢は30.6歳で厚生省人口動態統計昭和53年度の平均母体年齢27.9歳より高年齢であつた。

5. 新生児所見

1) 新生児の異常

表13に新生児の異常を示した。新生児期に認められた奇形は4例(6.0%)にあつたが、そのうちの2例、心奇形の疑いの症例と重複奇形の症例は新生児期に死亡している。

また、新生児期には無症状で経過し、その後半年以上経て先天性横隔膜ヘルニアと診断された症例が1例存在した。新生児死亡は7例あり、24週早期産の双胎の2児と26週早期産の品胎の3児および奇形の認められた2児であつた。死産児は2例で認められ、いずれも胎盤早期剝離によるものであつた。

2) 生下時児体重

新生児の生下時児平均体重は男児2725gr、女児2648grで、多胎例の平均体重は2062grで、単胎例では3041grであつた。

3) 生下時児身長

生下時児平均身長は男児平均48.5cm、女児平均46.8cmであつた。多胎例の平均は40.0cmであり、単胎例では49.5cmであつた。

4) 男女の比率

児の性別については67児のうち男児46人、女児21人で女児100に対し、男児は219の比率で自然出生率女児100

表13 HMG-HCG 療法妊娠例に認められた新生児の異常

症 例	母体年齢	既往妊娠	分娩週数	性別	児体重(g)	そ の 他
内 反 足	35	0	40	♂	3550	
副 耳	28	0	36	♂	2180	品胎分娩児の1児
心奇形の疑い	24	0	38	♂	2850	生後13日目に死亡
多発性嚢胞腎	28	0	37	♂	1865	生後8時間で死亡
肺形成不全						
先天股脱	32	0	39	♂	2956	新生児期には症状なく 9カ月後発見・手術
横隔膜ヘルニア						

に対し男児 105~107 の比率に比べ男児が約 2 倍であった。

6. 児の身体的発育状況

1) 体重

図 4 に面接およびアンケート調査により得られた HMG-HCG 療法妊娠児の 41 人の調査時点での体重を示した。対照とした厚生省の乳幼児身体発育調査<sup>6)</sup>の満年齢値に比べ特に劣っているということはない。

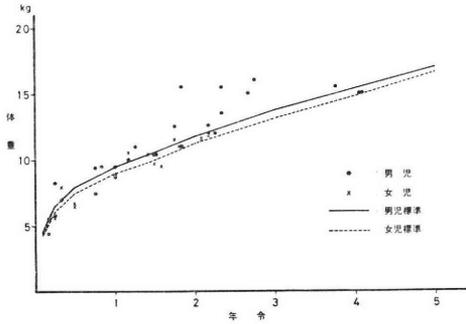


図 4 出生児の体重発育状況 (HMG-HCG 療法)

また、3 カ月検診時の児の平均体重は男児 6486gr (N=22), 女児 5872gr (N=13) であり、満 1 歳の時点での平均体重は男児 9725gr (N=19), 女児 9048gr (N=9) であり、それぞれ対照に比べ劣ってはいなかった。

2) 身長

図 5 にアンケート調査により得られた 37 人の児の身長を示した。3 カ月検診時の児の平均身長は男児 60.9cm (N=22), 女児 58.9cm (N=12) であり、満 1 歳の時点での平均身長は男児 75.2cm (N=17), 女児 73.2cm (N=8) であった。いずれも対照に比べ特に劣ってはいなかった。

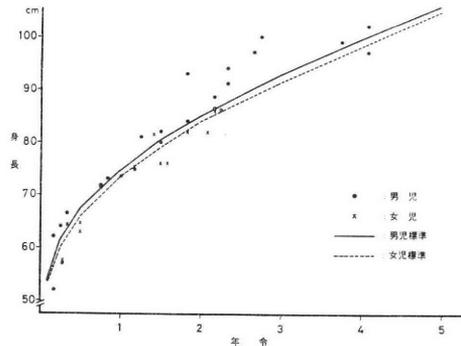


図 5 出生児の身長発育状況 (HMG-HCG 療法)

〔Ⅱ〕 HMG-HCG 療法施行中の血中内分泌動態

1. 血清 LH

HMG 投与前値 (以下投与前値と略す) は  $9.6 \pm 8.4$

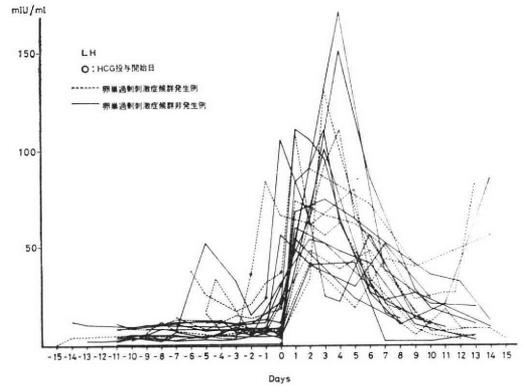


図 6 HMG-HCG 療法による排卵周期の血中 LH 動態

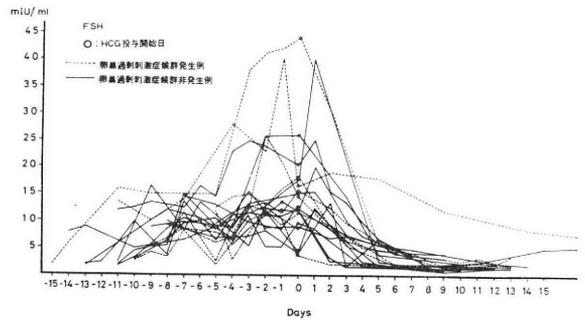


図 7 HMG-HCG 療法による排卵周期の血中 FSH 動態

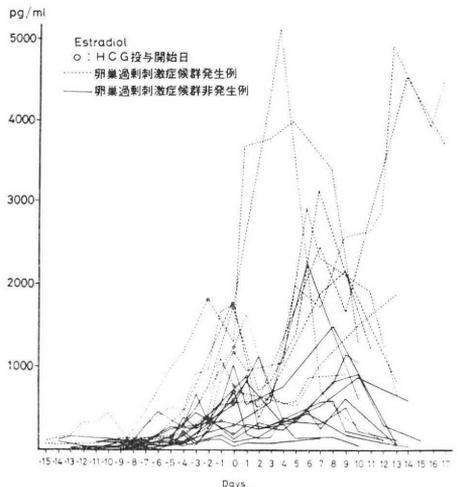


図 8 HMG-HCG 療法による排卵周期の血中 Estradiol 動態

mIU/ml (N=28) ( $M \pm S.D.$ ) を示し、正常卵胞期 (-14 日 ~ -3 日) の平均 ( $M \pm S.D.$ )  $12.5 \pm 9.2 \text{ mIU/ml}$ <sup>7)</sup> (N=28) より低値であった。とくに、第 2 度無月経の投

与前値は  $7.2 \pm 4.6 \text{ mIU/ml}$  ( $N=23$ ) と有意 ( $p < 0.02$ ) に低値であった。第 1 度無月経の投与前値は  $20.3 \pm 13.6 \text{ mIU/ml}$  ( $N=5$ ) と正常卵胞期に比し高値であったが、5 例中 2 例は PCO にて卵巣楔状切除術をうけ一時期排卵を得たが、その後再び clomiphene に抵抗性となった症例である。

HMG 投与期間中の LH 値は漸増傾向を示さないが、HCG へ切り換える直前の LH 値は  $14.0 \pm 12.1 \text{ mIU/ml}$  ( $N=29$ ) で、投与前値と比べやや増加を示したが有意差は認められなかった。

HCG 切り換え後は  $101.5 \pm 66.6 \text{ mIU/ml}$  ( $N=29$ ) と顕著な増加を示した。しかし、正常性周期の LH ピーク  $153.7 \pm 43.7 \text{ mIU/ml}$  ( $N=41$ ) に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に低値であった。

過剰刺激症候群発症例と非発症例では、投与前値は発症例が  $12.4 \pm 10.4 \text{ mIU/ml}$  ( $N=11$ ) と非発症例  $7.8 \pm 6.5 \text{ mIU/ml}$  ( $N=17$ ) に比べ高値であったが有意差は認められなかった。また、HCG 切り換え直前でも発症例が  $17.3 \pm 17.3 \text{ mIU/ml}$  ( $N=11$ ) であり、非発症例  $12.0 \pm 7.2 \text{ mIU/ml}$  ( $N=18$ ) に比べやや高い傾向を示した。HCG 投与翌日では、発症例は  $117.5 \pm 79.6 \text{ mIU/ml}$  ( $N=11$ ) であり、非発症例  $91.8 \pm 57.6 \text{ mIU/ml}$  に比べ高値であったが有意差は認めなかった。

## 2. 血清 FSH

投与前値は  $7.9 \pm 7.3 \text{ mIU/ml}$  ( $N=22$ ) を示し、正常卵胞期 (-14日 ~ -3日) の平均  $10.9 \pm 5.0 \text{ mIU/ml}$  ( $N=88$ ) に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) に低値であった。HMG 投与中は増加傾向を示し、HMG 投与終了翌日には  $17.4 \pm 7.0 \text{ mIU/ml}$  ( $N=24$ ) に達したが、正常性周期の排卵期  $28.1 \pm 11.9 \text{ mIU/ml}$  ( $N=38$ ) に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に低値であり、排卵期 FSH ピークの形成は認められなかった。

過剰刺激症候群発症例と非発症例では、投与前値が発症例では  $7.4 \pm 4.3 \text{ mIU/ml}$  ( $N=8$ ) と非発症例  $8.2 \pm 8.7 \text{ mIU/ml}$  ( $N=14$ ) に比べ有意差はなかった。HMG 投与終了翌日では、発症例は  $16.3 \pm 5.7 \text{ mIU/ml}$  ( $N=9$ ) であり、非発症例の  $18.1 \pm 7.8 \text{ mIU/ml}$  ( $N=15$ ) に比べ有意差はなかった。

## 3. 血清 Estradiol

投与前値は  $53.9 \pm 48.1 \text{ pg/ml}$  ( $N=18$ ) を示し、正常卵胞期前期 (-14日 ~ -8日) の平均値  $49.2 \pm 22.0 \text{ pg/ml}$  ( $N=46$ ) と比較し有意差をみとめない。投与後は排卵期まで増加を続け、排卵期には  $1004 \pm 619 \text{ pg/ml}$  ( $N=38$ ) を示し、正常排卵期の  $226.1 \pm 140.0 \text{ pg/ml}$  ( $N=15$ ) と比較し有意 ( $p < 0.001$ ) に高値であった。また、黄体期の  $E_2$  値のピーク、 $2097 \pm 1621 \text{ pg/ml}$  ( $N=17$ ) も正

常周期の黄体期ピーク、 $174.6 \pm 51.8 \text{ pg/ml}$  ( $N=9$ ) に比較し有意 ( $p < 0.001$ ) に高値であった。

過剰刺激症候群発症例と非発症例では、投与前値は発症例が  $70.8 \pm 55.7 \text{ pg/ml}$  ( $N=9$ ) と非発症例  $40.0 \pm 34.2 \text{ pg/ml}$  ( $N=9$ ) に比べ高値であったが有意差は認められなかった。排卵期では発症例は  $1441 \pm 511 \text{ pg/ml}$  ( $N=20$ ) で非発症例  $571 \pm 343 \text{ pg/ml}$  ( $N=19$ ) に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に高値であった。また、黄体期の血清  $E_2$  ピークも発症例では  $3266 \pm 1648 \text{ pg/ml}$  ( $N=8$ ) であり非発症例  $1059 \pm 549 \text{ pg/ml}$  ( $N=9$ ) に比べ有意 ( $p < 0.005$ ) に高値であった。

〔Ⅲ〕 超音波診断装置による排卵期卵胞内腔径の測定  
本研究では、HMG-HCG 療法施行中の卵胞成熟度の



図 9 超音波診断装置による卵巣内卵胞像  
卵巣実質内に複数の卵胞像が認められる

判定には、頸管粘液や陰細胞診などの間接的指標を主として用いたが、一部の症例では卵胞内腔長径を電子式高速走査超音波診断装置にて測定し、これを卵胞成熟度の指標のひとつとして試用した。

図9は本装置により撮影した排卵前卵巣の超音波断層像で、複数の卵胞像が認められる。このように、HMG-HCG 療法による排卵例での卵胞発育は単一卵胞のみの卵胞内腔長径の増大を示すことよりも、両側卵巣を含めると複数の卵胞像の発達する症例が多く認められた。また、BBTの上昇あるいは血中 Progesterone 値の上昇後の所見では、卵胞像が消失し卵巣実質とは異なるエコーを卵巣内に認めるも、症例によってはさらに卵胞像類似の所見が存在することもあった。

表14に示すがごとく、排卵日に測定しえた25例での最大卵胞内腔長径は、 $22.5 \pm 3.9\text{mm}$  (M $\pm$ S.D.) であつた。25例のうち卵巣過剰刺激症候群の発生した6例と非発生例の19例での卵胞内腔長径は、それぞれ  $22.7 \pm 2.9\text{mm}$  と  $22.5 \pm 4.2\text{mm}$  であり有意差を認めなかつた。

表14 HMG-HCG 療法排卵例における  
排卵前卵胞内腔長径

過剰刺激症候群発生例 (N=6)	$22.7 \pm 2.9\text{mm}$
過剰刺激症候群非発生例 (N=19)	$22.5 \pm 4.2\text{mm}$
計(N=25)	$22.5 \pm 3.9\text{mm}$

(M $\pm$ S.D.)

## 考 案

### 1. 排卵、妊娠成績について

HMG-HCG 療法は重症無排卵症の治療に有効な排卵誘発効果を示すが、とくに Clomiphene など他の排卵誘発剤の無効な第1度無月経には、投与例の88.9%、投与周期の82.7%という高い排卵率を示した。第2度無月経ではそれぞれ62.0%、53.4%であつた。全症例に対しての排卵率67.8%、全投与周期に対しての排卵率61.9%は、諸家<sup>8,9,10,11,12</sup>)の55~75%、50~65%に劣らない成績であつた。排卵例に対する妊娠率は44.8%であり、排卵周期に対しては13.3%であつたが、Thompson & Hansen<sup>9)</sup>の集計1286例、3002周期で症例数の25.1%、周期数の11.9%の妊娠成績、倉智<sup>9)</sup>の行ったわが国での主要33病院の全国集計1367例、3996周期の症例数の33.6%、周期数の14.3%の成績に比べ、症例数に対する妊娠率はやや高い結果を得た。この理由としては、著者の成績は一施設で一定の診断基準に基づき長期にわたり不妊症治療の一貫として排卵誘発を行つた結果であり、ま

た、排卵症例での平均排卵周期数が Thompson & Hansen<sup>9)</sup>の報告では2.01周期、倉智<sup>9)</sup>の集計では2.53周期であるが、著者は4.01周期と長いことにもよるものであろう。実際、10周期以上の投与周期数で妊娠した例も13%あり、3周期までの妊娠は61.8%でしかなく、妊娠率を向上させるためには、排卵障害以外の不妊因子をも治療しつつ、AIHなども積極的に併用し、かなり長期にわたり治療を続ける必要がある。また、病型別の妊娠率は症例数、周期数に対してともに第1度無月経に比べ第2度無月経で高くなつており、軽症のもの程妊娠しにくいという結果となつた。これは、第1度無月経の症例には既往に Clomiphene を長期に服用し排卵を得ていたが、妊娠成立を得ないまま Clomiphene 無効となつた症例や PCO 術後に妊娠成立せず再び無排卵となつた症例などの長期不妊例が多く含まれていることにもよる。また、軽症例では過剰刺激症候群が発生しやすいため、HMGの投与量を控えることもあり、その結果黄体機能不全となることもある。

### 2. 卵巣過剰刺激症候群について

HMG-HCG 療法による排卵誘発周期では、自然排卵における生理的な内分泌調節機構が作動せず外因性の Gonadotropin により多数の卵胞が成熟卵胞に達し、卵巣腫大や多発排卵を引き起こすと考えられる。

過剰刺激症候群の多彩な症状の発生機序に関しては、Engel<sup>13)</sup>が、腫大した卵巣の存在と過剰な Estrogen による毛細血管透過性亢進により、腹水貯留、血液濃縮、電解質異常、体重増加などの発生を説明している。また、Schenker<sup>14)</sup>によれば、急激な腹水貯留は卵巣血管からの透過性亢進による体液移動によるものだが、この血管透過性亢進の原因として、Indomethacin により体液移動が妨げられることから Prostaglandins が関与していることを示唆している。

過剰刺激症候群の発生率は、症例数の21.3%、周期数の9.4%であり、病型別にみると、第1度無月経では第2度無月経に比べ高率となつており、とくに PCO 術後症例では症例数の55.3%、周期数の21.5%であつた。諸家<sup>15-18)</sup>による過剰刺激症候群の発生頻度は、周期数の7.0~23%との報告があるが、倉智<sup>9)</sup>の全国集計では周期数の5.0%となつており、著者の成績はそれに比べやや高率であつた。

しかし、発生率は投与対象がどのような症例であるかという点と本症の診断基準をどこにおくかによつて異つてくる。今回は超音波断層法により発見された卵巣腫大までを含めたことと、PCO 術後症例での発生が26周期にも存在していることなどによるといえる。Rabau<sup>19)</sup>は尿中 estrogen, pregnanediol 量、卵巣腫大その他の

自覚症状により過剰刺激症候群の診断基準をきめ 6 型に分類している。今回著者は、できるだけ客観的かつ容易に過剰刺激症候群を分類する一法として、超音波断層法を主とした腫大卵巣の計測により I 群から III 群へと分類してみた。その結果、卵巣腫大が  $5 \times 5$  cm 未満の I 群にも腹水貯留例、入院例が存在するが、卵巣腫大の程度が大きくなるにつれ腹水貯留や両側卵巣腫大、入院例などは増す傾向にあり、卵巣腫大の程度と重症度はある程度関連があると考えられた。

過剰刺激症候群発生周期での妊娠率は 25.3% と高く、とくに III 群では 30.4% に妊娠を見ている。また、Tyler<sup>18)</sup> は妊娠例の 50% で過剰刺激症候群を認めたと報告しており、著者も 28.9% で過剰刺激症候群を合併した。このことは、妊娠と過剰刺激症候群の発生とに関連があることを示唆している。

卵巣腫大の持続日数は妊娠例では長びき、著者の観察し得た症例では最長 59 日以上のももあるが、大部分は非妊娠例で 2 週間、妊娠例では 1 カ月程度で、安静観察程度で自然に軽快してしまうと考えられる。

過剰刺激症候群による死亡例の報告もあるが、著者の成績では死亡例はもとより卵巣破裂や捻転等のため手術療法を必要としたものもなかった。これらのことから、過剰刺激症候群は必ずしも HMG-HCG 療法の副作用とはいいがたく、妊娠率を向上させるためには軽度の過剰刺激症候群の合併はやむを得ないかとも思われる。

HMG, HCG 投与量と過剰刺激症候群の発生や重症度との関係は、投与量の少ないもの程卵巣腫大の程度が強くなる傾向にあり、また同一症例での過剰刺激症候群発生周期と非発生周期とでは投与量に有意差が認められない。このことは、過剰刺激症候群は必ずしも HMG, HCG の絶対量により生ずるものではなく、個体の反応性に基づくものであり、しかもその反応性も常に一定に保たれているとは限らないことを示唆するものである。

投与量の少ない症例で生じやすいのは、排卵に必要な量と過剰刺激となる量との境界域が狭いためであろう。

### 3. 妊娠例の分析と経過について

妊娠例のうち多胎妊娠の発生は 15 例、24.2% であったが、これは厚生省統計の多胎率 1.2% に比してかなり高く、Clomiphene 妊娠例の多胎率 4.6%<sup>21)</sup> よりも高率である。諸家<sup>8,9,22,23,24)</sup> の報告でも、HMG-HCG 療法妊娠例では 20~34% と多胎率が高く、とくに品胎以上のものが多く認められるのが特徴的である。Thompson & Hansen<sup>8)</sup> は品胎以上が 24.5% としており、倉智ら<sup>9)</sup> の全国集計では 37.5% が品胎以上であり、4 胎が 7.8%、5 胎以上が 7.8% 認められたとしている。著者も多胎のうち品胎の占める割合は 33.3% であったが 4 胎以上の症例は

認めなかった。

多胎妊娠例と単胎妊娠例での HMG および HCG 投与量には有意差は認められず、多胎の発生は HMG あるいは HCG 投与量によるものでないことが示唆された。また、過剰刺激症候群の合併した妊娠例にはそれ以外と比べ多胎率がやや高くなっており、過剰刺激症候群発生周期では、多数の卵胞が成熟卵胞に達することが推測される。

妊娠経過判明例のうち流産例は 15 例、22.1% の流産率であったが、Thompson & Hansen<sup>8)</sup> は 25% の流産率を報告し、倉智ら<sup>9)</sup> の全国集計でも 21.8% といずれも自然排卵による妊娠の流産率 10~15% と比べ高率となつている。Clomiphene 妊娠例の流産率は田中<sup>21)</sup> によれば、16.4% であり、今回の成績はそれよりも高率であった。高い流産率の原因としては、多胎妊娠例が多いことや子宮發育不全などが考えられるが、Boué ら<sup>25)</sup> は排卵誘発による妊娠の自然流産児では染色体異常が高率に出現するとしている。さらに HMG から HCG へと切り換える時期が遅れることにより卵の濾胞内過熟が起こる場合があるほか、生理的排卵調節機構が働かないため本来成熟卵胞にいたるべきでない異常卵が成熟、排卵させられる可能性なども考えられる。

妊娠経過では、子宮外妊娠が 1 例認められたが他の異常妊娠は認められなかった。妊娠中毒症は軽症のものが 6 例存在したが、常位胎盤早期剝離が 2 例あつたのが目立っている。分娩時期は、多胎例が多いことによるものであろうが早期産が 18.9% にあり、これは Clomiphene 妊娠の 7.2%<sup>21)</sup> に比べ高くなつている。分娩様式には多胎例で帝切率が高い (36.4%) こと以外は特徴的なものはなかった。母体年齢は 30.6 歳で、長期不妊患者が多く、HMG-HCG 療法を開始しても妊娠までに 10 周期以上経過しているものもあり、厚生省統計<sup>20)</sup> よりも高齢である。

### 4. 新生児および児の發育状況

児の奇形は大浦<sup>26)</sup> の分類による小奇形を含めて 5 例に認められたが、そのうち新生児期に発見されたものは心奇形の疑いの 1 例を入れて 4 例で、6% の奇形率となつた。これは、Thompson & Hausen<sup>8)</sup> の 1.7%、倉智ら<sup>9)</sup> の 2.14% と比べやや高率であるが、奇形の発生率は大奇形のみか、小奇形をも含めるかにより異つてくること、また、新生児の観察の仕方が各施設で同一基準でないので一概に論ずることはできない。

生下時体重、身長ならびに乳幼児期の發育状況は対照とした厚生省統計<sup>26)</sup> に比べ劣つてはいなかった。

児の性比は、女兒 100 に対し男児 219 と自然出生率での男児 105~107 に比べ多かつたが、Hack ら<sup>15)</sup> の報告によ

れば逆の成績がでており、症例の積み重ねを待たなくてはならない。

### 5. 血中内分泌動態

#### 1) 血清 LH, FSH 値

HMG-HCG 療法排卵例の血清 LH の投与前値は、正常卵胞期の平均値よりもやや低値であった。とくに、第2度無月経では、LH-RH test で high good 型の症例を治療対象から除外したため有意に低値であった。

一方、第1度無月経では、PCO 術後症例が一部に含まれているため正常卵胞期より高値となっている。しかるに、血清 FSH の投与前値は正常卵胞期の平均に比べ第1度無月経、第2度無月経ともに低値である。

HMG 投与開始後の LH 動態は、排卵直前まで漸増傾向を示さず経過した。Yen ら<sup>27)</sup>によると、下垂体性 LH の半減期は3.9時間であるとしており、経日的採血によつては LH 量の増加は認められないことになる。また、FSH 動態は、Yen ら<sup>27)</sup>が下垂体性 FSH の半減期は70.4時間としているように、経日的採血で漸増傾向を認めるも、自然排卵例のごとき排卵期 FSH ピークは形成しないのが特徴的である。この点では青野ら<sup>28)</sup>の報告ともほぼ一致している。しかし、HCG 切り換え直前の LH 値は、著者の成績では投与前値、あるいは正常卵胞期の平均よりもやや高値を示した。この傾向は Clomid による内因性の FSH と LH の分泌を期待した Clomid-HMG-HCG 療法ではより著明になると考えられるが、Clomid を併用しない症例でも HCG へ切り換える以前に既に排卵してしまう例をしばしば経験することから、内因性の LH 分泌が HMG 投与中に一部の症例では生じることを示唆するものである。

HCG 投与後は LH 値は著増を示すが、正常性周期の LH ピークに比べれば低値であり、しかも HCG の半減期は Rizkallah ら<sup>29)</sup>によれば 10000IU 筋注で30.1時間と長く、単回投与ではない症例が多いため幅広いピークを形成している。これは血中内分泌動態を正常性周期に近づける方向からは逆行するようであるが、飯塚<sup>30)</sup>、上野<sup>31)</sup>の報告にもあるように、HCG の追加投与は黄体期前半の P, E<sub>2</sub> の不均衡補正に働き着床不全を阻止する。したがって、時間差排卵の可能性が全くないわけではないが、必ずしも単回大量投与でなくともいかと考えられる。

過剰刺激症候群発生例では、非発生例に比べ血清FSH値は、投与前値、HMG 投与終了翌日ともに有意な差は認めなかった。このことは、HMG 投与量により過剰刺激症候群が発生するものではなく、個体の反応性によることを示唆するものである。一方、LH 値は過剰刺激症候群発生例で、投与前値および HCG 切り換え前後の

値でやや高値を示しているが、これは内因性 LH 値の高い PCO 術後症例で過剰刺激症候群の発生率が高かったことによるものである。

#### 2) 血清 E<sub>2</sub> 値

血清 E<sub>2</sub> 値の投与前値は、正常卵胞期の平均に比べ有意差を認めなかった。HMG 投与開始後は漸増し、排卵期では正常性周期に比し有意に高値であり、過剰刺激症候群非発生例でも2倍以上、発生例では6倍以上にもなっている。このことは、複数の卵胞が成熟卵胞まで發育すると考えられる場合、正常排卵期の血清 E<sub>2</sub> 値では排卵を誘発し得ないことを示唆している。HMG-HCG 療法による排卵誘発周期は自然排卵周期と異なり、必ずしも単一卵胞が成熟するものではなく、HMG 投与中の血清 E<sub>2</sub> 値は個々の卵胞成熟の指標とはなり得ないであろう。しかしながら過剰刺激症候群は、血清 E<sub>2</sub> 値が低値の症例では発生し難く、高値のもの程発生頻度が増すことも事実であり、過剰刺激症候群を予防するためには血清 E<sub>2</sub> 値のモニタリングは有効と考えられる。立山ら<sup>32)</sup>は、HMG 排卵誘発時のモニタリングの criteria につき検討し、安全かつ確実に排卵を期待し得る血清 E<sub>2</sub> 値は、300pg/ml 以上の値でしかも個体差のある範囲であることを示した。Shaaban ら<sup>33)</sup>は、HMG-HCG 療法を10例19周期に施行し、10周期に排卵を認め、排卵例で過剰刺激症候群を生じなかった9例の排卵前血清 E<sub>2</sub> 値が120pg/ml から990pg/ml までであった。荻野ら<sup>34)</sup>は、迅速RIA法で血中E値が301pg/ml から800pg/ml に達した段階でHCGに切り換えるのが高い排卵率を得てしかも過剰刺激症候群の発生をおさえるとしている。著者の成績では、過剰刺激症候群を引き起こさずに排卵し得た症例の血清 E<sub>2</sub> 値は 571±343pg/ml (N=19) であり、かなり個体差を認めるが血清 E<sub>2</sub> 値をモニターする際の一応の目安とはなるう。

### 6. 卵胞成熟のモニタリングについて

HMG の個別投与法を行う上で、卵胞成熟をモニタリングし過剰の HMG 投与におちいることのないようにさまざまな指標が用いられている。頸管粘液を用いる方法としては、五十嵐<sup>35)</sup>は Estrogen 前処置後の頸管粘液定量法による卵胞成熟度推測法が有効であると発表している。また、血中 Estrogen を迅速法で直接測定し翌日の HMG 投与量を決定しようという方法もすでに一部では臨床応用されている。しかしながら、HMG による排卵誘発では多数の卵胞が成熟すると考えられ、実際に超音波断層像では排卵日直前には大部分の症例で複数の卵胞像が認められた。それゆえ、血中あるいは尿中の Estrogen 量はそれぞれの卵胞よりの総計と考えなくてはならないため、Estrogen 値の測定は過剰刺激症候

群の予防には有効かも知れないが、個々の卵胞成熟の指標としては必ずしも十分な方法とはいえないであろう。

Hackelöer ら<sup>36)</sup>は、HMG-HCG 療法中の卵胞発育を超音波診断装置により観察することに成功した。その後、諸家<sup>37, 38)</sup>により自然排卵周期や排卵誘発周期での卵胞発育状態の観察が行われ報告されてきた。

著者も卵胞成熟度の指標のひとつとして卵胞計測を試みたが、排卵直前に卵胞径は最大となりほぼ一定した大きさ $22.5 \pm 3.9\text{mm}$ に達した。したがって、血中ホルモン測定よりもすみやかにしかも個々の卵胞の状態を観察しうることから卵胞成熟の指標としては有効である。しかし、過剰刺激症候群発生例と非発生例では、排卵前最大卵胞径に有意差を認めなかったことから、卵胞径の計測のみでは過剰刺激症候群を防止することは難しい。また、卵胞の発育を生理的な単一卵胞となし得ないかぎり、同時期に多くの卵胞が発育卵胞から成熟化することが考えられるため、HCG 投与を止め、排卵を中止する以外には HMG 量のコントロールのみでは多発排卵を完全に防止することも困難である。

## 結 論

1. 第 1 度無月経および第 2 度無月経 211 例、延 925 周期に HMG-HCG 療法を施行し、143 例 (67.8%)、573 周期 (61.9%) で排卵が成立し、64 例 (44.8%)、76 周期 (13.3%) に妊娠が成立した。
2. 卵巣過剰刺激症候群の発生は、全投与例のうち 45 例 (21.3%)、87 周期 (9.4%) に認められた。
3. 卵巣過剰刺激症候群発生周期での妊娠率は 25.3% と高率であった。
4. 妊娠周期における卵巣過剰刺激症候群の発生率は 28.9% と高率であり、とくに多胎妊娠周期では 40.0% であった。
5. 卵巣過剰刺激症候群発生周期の HMG, HCG 投与量は、非発生周期に比べ有意の差はなく、卵巣腫大の大きいもの程投与量が少ない傾向が認められた。
6. 多胎妊娠率は 24.2% であり、双胎 10 例、品胎 5 例で四胎以上は認められなかった。
7. 多胎妊娠周期と単胎妊娠周期との HMG, HCG 投与量に有意差は認められなかった。
8. 流産率は 22.1% であり、自然妊娠に比しやや高率であるが、卵巣過剰刺激症候群の合併した妊娠では 10.0% であった。
9. 妊娠、分娩経過では、多胎妊娠例で早期産率 (54.5%)、帝王切開率 (36.4%) が高かったほかは特徴的なものはみられなかった。
10. 新生児 67 人の体重、身長、発育状況について自然

妊娠例と比べ差は認められなかった。

11. 出生児の性比は 100 : 219 と自然出生率に比べ男児が約 2 倍であった。

12. HMG-HCG 療法排卵例での血中ホルモン動態は  
1) LH, FSH の HMG 投与前値は、正常卵胞期の平均より低値であり、LH は HMG 投与中漸増傾向を認めぬが HCG 切り換え直前にやや高値を示すものもある。FSH は漸増傾向を認めるも排卵期 FSH ピークは認められなかった。

2)  $E_2$  の投与前値は、正常卵胞期の平均に比べ差は認められなかった。HMG 投与中は漸増傾向を示し、排卵期では正常性周期に比し有意に高値であり、卵巣過剰刺激症候群では特に高値であった。

3) 卵巣過剰刺激症候群発生例では、FSH は非発生例に比し、投与前値、HMG 投与終了翌日ともに差を認めなかったが、LH はやや高値を示した。

13. 排卵直前の卵胞径は  $22.5 \pm 3.9\text{mm}$  とほぼ一定であり卵胞成熟のモニタリングに卵胞径の計測は有効であるが、過剰刺激症候群発生例と非発生例で有意差は認められない。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導御校閲を賜った恩師飯塚理八教授に謹んで深謝を捧げます。また、終始御指導、御鞭撻を頂いた小林俊文講師に深く感謝致します。超音波計測について御指導頂いた諸橋侃助教授、ホルモン測定について御指導頂いた中村幸雄講師をはじめ調査ならびに測定に御協力いただいた当教室家族計画相談所ならびに健康相談センター婦人科研究室的の諸兄姉に感謝いたします。

(なお、本論文の要旨は第 24 回および第 25 回日本不妊学会総会において発表した。本研究は昭和 55 年度日母おぎゃー献金基金の援助をうけた。)

## 文 献

- 1) Lunenfeld, B., Manzi, A. and Volet, B.: 1st Int'l Congr. Endocr. Period., Abstract: 295, 1960.
- 2) Kupperman, H. S. and Lefkovic, S. C.: Progesterone in problems of sterility, Fertil. Steril., 8: 131, 1957.
- 3) 中村幸雄, 黒川博厚, 高 俊昭, 清水謙一, 松本 茂, 小林俊文, 飯塚理八: LH-RH Test と血中 LH, FSH の変動—LH, FSH, RIA kit による, 日不妊会誌, 18: 246, 1973.
- 4) 松本 茂, 中村幸雄, 川村尚道, 田辺清男, 飯塚理八: RIA によるステロイドホルモン ( $E_2$ ,  $E_3$ , P) の測定法について, ホと臨床, 24: 29, 1976.
- 5) 飯塚理八, 小林俊文, 高橋茂雄: 重複子宮同時妊娠から排卵現象への一仮説, 産婦の世界, 31:

- 873, 1979.
- 6) 乳幼児身体発育調査結果報告, 厚生省, 1970.
  - 7) 印出秀二: 正常月経周期, 正常初期妊娠の血中ホルモン動態について, 日産婦誌, 30: 261, 1978.
  - 8) Thompson, C. R. and Hansen, L. M.: Pergonal (Menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. *Fertil. Steril.*, 21: 844, 1970.
  - 9) 倉智敬一, 他: HMG (Humegon®)-HCG 療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰, 産と婦, 47: 1146, 1980.
  - 10) 鈴木雅洲: 第21回日産婦総会特別講演要旨, 317, 1969.
  - 11) 成田 収: Human Menopausal Gonadotropin (Humegon) による排卵誘発, 現代医学, 23: 59, 1975.
  - 12) 佐藤芳昭, 石黒隆雄, 星野明生, 花岡仁一, 鳥取孝成, 高橋 威: ゴナドトロピン療法での ovarian hyperstimulation syndrome について, 産と婦, 47: 1616, 1980.
  - 13) Engel, T., Jewelewicz, R., Dyrenfurth, I., Speroff, L. and Vande Wiele, R. L.: Ovarian hyperstimulation syndrome, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112: 1052, 1972.
  - 14) Schenker, J. G. and Weinstein, D.: Ovarian hyperstimulation syndrome: A current survey, *Fertil. Steril.*, 30: 255, 1978.
  - 15) Hack, M., Brish, M., Serr, D. M., Insler, V. and Lunenfeld, B.: Outcome of pregnancy after induced ovulation, *J. A. M. A.*, 211: 791, 1970.
  - 16) Lunenfeld, B. and Insler, V.: Classification of amenorrheic states and their treatment by ovulation induction, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 3: 223, 1974.
  - 17) Jewelewicz, R., Dyrenfurth, I., Warren, M. P. and Vande Wiele, R. L.: Ovarian overstimulation syndrome. In *Gonadotropin Therapy in Female Infertility*, Edited by E. Rosemberg. Amsterdam, Excerpta Medica: 235, 1973.
  - 18) Tyler, E.: Treatment of anovulation with menotropins, *J. A. M. A.*, 205: 16, 1968.
  - 19) Rabau, E., David, A., Serr, D. M., Mashlach, S. and Lunenfeld, E.: Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 98: 92, 1967.
  - 20) 厚生省大臣官房統計情報部編: 人口動態統計.
  - 21) 田中秀美: 排卵誘発剤 Clomiphene citrate による臨床成績とその内分泌動態, 日不妊会誌, 25: 139, 1980.
  - 22) 平野睦男, 鈴木雅洲: 本邦における HMG による副作用に関するアンケート調査の集計成績, 臨床婦人科産科, 31: 830, 1977.
  - 23) Caspi, E., Ronen, J., Schreyer, P. and Goldberg, M. D.: The outcome of pregnancy after gonadotrophin therapy, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 83: 967, 1976.
  - 24) Bettendorf, G. and Insler, V.: Clinical Application of Human Gonadotropin, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1970.
  - 25) Boué, J. G.: Increased frequency of chromosomal anomalies in abortions after induced ovulation, *Lancet* 1: 679, 24, Mar, 1973.
  - 26) 大浦敏明: 外表観察より把握する新生児の異常一とくに小奇形について, 産婦進歩, 23: 434, 1971.
  - 27) Yen, S. C. C., Llerena, O., Little, B. and Pearson, O. H.: Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man, *J. Clin. Endocr.*, 28: 1763, 1968.
  - 28) 青野敏博, 宮崎正敏, 南川淳之祐, 三宅 侃, 衣笠隆之, 倉智敬一, 松本圭史: HMG-HCG 療法による排卵誘発時の血中ホルモン動態, 日内分泌誌, 50: 1265, 1974.
  - 29) Rizkallah, T., Gurdip, E. and Vande Wiele R. L.: Metabolism of HCG in man, *J. Clin. Endocr.*, 29: 92, 1969.
  - 30) 飯塚理八: 着床の研究, 第23回日産婦学会宿題報告, 1971.
  - 31) 上野 裕: Clomiphene citrate による排卵周期の黄体機能, 日産婦誌, 31: 1335, 1979.
  - 32) 立山浩道, 梶原健伯, 宇都宮隆史, 山口省之, 門田 徹: Human Menopausal Gonadotropin 排卵誘発時における血中 estradiol-17 $\beta$  値の動態に関する研究, 日産婦誌, 29: 1529, 1977.
  - 33) Shaaban, M. M. and Klopffer, A.: A study on the monitoring of gonadotrophin therapy by the assay of plasma oestradiol and progesterone, *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.*, 80: 783, 1973.
  - 34) 荻野瑠美, 青野敏博, 他: HMG (Pergonal®)-HCG 療法による排卵・妊娠成績と副作用, 産婦の世界, 32: 1131, 1980.
  - 35) 五十嵐正雄, 矢崎千秋, 谷口雄一, 山田清彦: HMG 製剤 (Pergonal®) による排卵誘発, 産婦の世界, 32: 1327, 1980.
  - 36) Hackelöer, B. J., Nitschke, S., Daume, E., Sturm, G. and Buchholz, R.: Ultraschall-darstellung von Überveränderungen bei Gonadotropinstimulierung, *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 37: 185, 1977.
  - 37) Hackelöer, B. J., Fleming, R., Robinson, H. P., Adam, A. H. and Coutts, J. R. T.: Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135: 122, 1979.
  - 38) O'Herlihy, C., De Crespigny, L., Lopata, A., Johnston, I., Hoult, I. and Robinson,

H. : Preovulatory follicular size : A comparison of ultrasound and laparoscopic measurements, *Fertil. Steril.*, 34 : 24, 1980.

## Clinical results and endocrinological studies in anovulatory women treated with HMG-HCG

**Shigeo Takahashi**

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

Clinical and endocrinological study was performed on the patients who were treated with HMG-HCG for the purpose of induction of ovulation.

1. Total 211 patients of first grade amenorrhea and second grade amenorrhea were treated with HMG-HCG. Out of the 211 women, 143 (67.8%) were successfully induced one or more ovulations; of the 925 cycles under the treatment 573 cycles (61.9%) were ovulatory.

2. 76 cycles (64 patients) turned to be pregnant. Among these, 15 cases were terminated by spontaneous abortion and other 15 cases became multiple pregnancy.

3. The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) occurred in 9.4% of whole patients. Out of 87 cycles with hyperstimulation, 22 cycles turned to be pregnant, indicating the high conception rate after hyperstimulation syndrome.

4. No significant relationship were observed between total administration doses of HMG-HCG and OHSS. Furthermore no significant differences were observed between multiple and single pregnancy in terms of the doses of the hormones used.

5. The course of pregnancy and delivery, body weight of neonates and physical development of

the child in treated women were not differed from those of normal control except in case of multiple pregnancy.

6. The sex ratio between female and male infants was 100:219 in present study.

7. In the course of clinical treatment with HMG-HCG, daily serum levels of LH, FSH and estradiol were investigated in the patients with ovulation.

1) Serum LH and FSH levels before treatment were lower than those in follicular phase of women with normal menstrual cycle. Serum E<sub>2</sub> levels of the patients were not significantly different from those of normal women.

2) During the administration of HMG serum LH levels did not increase, however before HCG administration serum LH levels slightly increased in some patients. Serum FSH levels slightly increase during the HMG treatment, but marked increase at preovulatory phase was not observed in the study. Most of the preovulatory E<sub>2</sub> levels during the treatment were higher than those in normal cycles.

3) Before and after the treatment, serum FSH levels were similar in both OHSS and non-OHSS groups. Serum LH levels following HMG treatment were slightly higher in OHSS group than those in non-OHSS group. Serum E<sub>2</sub> levels in the cycles of OHSS were significantly higher than those of non-OHSS cycles.

8. Mean diameter of the mature follicle just before ovulation were  $22.5 \pm 3.9$ mm (mean  $\pm$  S.D.), suggesting clinical availability of the ultrasonographic measurement for ovulation.

These data indicate high induction rate of ovulation by HMG-HCG and possible diagnosis on OHSS by analysis of sexual hormones. OHSS was linked with high pregnancy rate and low abortion rate with no significant fetal abnormality.

(受付: 昭和56年8月25日, 特掲)

# $^{125}\text{I}$ -Estradiol キットを用いた血中 Estradiol 迅速測定法に関する検討

A Study on a Rapid Radioimmunoassay for  
Plasma Estradiol Using  $^{125}\text{I}$ -Estradiol Kit

京都大学医学部婦人科学産科学教室

堀江克行 泰井俊造 松岡賢光  
Katsuyuki HORIE Shunzo TAI Masateru MATSUOKA  
蘇鈞煌 高橋晃 李誠信  
Jinu-haung SU Akira TAKAHASHI Cheng-xin LI  
西村敏雄  
Toshio NISHIMURA

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

福井医科大学産科婦人科学教室

麻生武志  
Takeshi ASO

Department of Obstetrics and Gynecology  
Fukui Medical School, Fukui

血中 estradiol ( $\text{E}_2$ )の簡易迅速測定法を開発する目的で、すでに報告されている  $^{125}\text{I}$ - $\text{E}_2$  を用いたキット法 (regular 法) を modify した short time incubation (S.T.I.) 法について検討を行った。Plasma 0.2ml を使用して defatting 操作を省略し、第2抗体との反応を25~30°C で30分間に短縮することにより S.T.I 法では約5時間で測定が完了する。本法の回収率は96.8±1.2%、water blank 3.2±0.8pg/tube, intra assay variation 5.7% (n=8), inter-assay variation 13.3% (n=7) であり、sample plasma 50, 100, 200  $\mu\text{l}$  の値と standard curve 上の3点との間に有意の平行性が得られた。本法と regular 法とで得られた測定値を比較すると  $y$  (S.T.I 法による値) = 68.51 + 1.14 × (regular 法による値) となり本法の信頼性は満足すべきものであった。

抗血清、標準  $\text{E}_2$ 、標識ホルモンを buffer 溶液にした後4°C で保存し、これらの安定性について検定を試みたところ、少なくとも3週間はほぼ安定した状態にあり使用が可能であった。以上より本法は実用性の面でも十分臨床の場に取り入れることができ、特に HMG-HCG 療法時の血中  $\text{E}_2$  の測定法として有用であるといえよう。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(1), 26-33, 1982)

## I. 緒言

ヒトにおいて estrogen のうちでもつとも生物学的活性の高い estradiol ( $\text{E}_2$ ) の変化は、卵巣機能、特に卵胞

発育の状態をよく反映することから血中  $\text{E}_2$  濃度の測定は臨床上極めて有用である。1969年に Abraham<sup>1)</sup> が radioimmunoassay (RIA) による血中  $\text{E}_2$  の測定を発表して以来多数の測定法に関する報告がみられるが、い

ずれも tracer として  $^3\text{H}$  を用いるものであり、そのために特殊な試薬（シンチレーター）や測定装置（液体シンチレーションカウンター）を必要とし、廃液処理などの問題のために実地臨床の場に取り入れられるまでには至っていない。一方血中ペプチドホルモンなどの測定は  $^{125}\text{I}$  を tracer とした 2 抗体法による測定キットを用いて今日広く行われており、ステロイドホルモンに関しても  $\text{E}_2$ , progesterone には同様の測定キットが開発されている。しかしこれらのキットでは主に incubation に長時間（通常 over-night 以上）を要するために、測定データーを迅速に臨床の場に feedback できない難点があり、また 1 キットが 50~100 検体測定用として調整されているため、限られた数の検体を何日かにわたって測定したいという needs にも十分こたえることができない現状である。今回著者らは以上の問題点を解決すべく、すでに市販されている  $^{125}\text{I}$ - $\text{E}_2$  キットを用い測定時間の短縮と、同一キットの反復使用について検討を行ったのでその成績について報告する。

## II. 研究方法

### II-1. 実験材料

本研究で使用した  $^{125}\text{I}$  を tracer とした血中  $\text{E}_2$  測定キットは、第一ラジオアイソトープ研究所製  $\text{E}_2$  キット「第一」(Lot No. 00820095) である。本 1 キットは 100 検体用で、 $\text{E}_2$  抗血清 ( $\text{E}_2$ -6-oxime-BSA を抗原に家兎に免疫し作製、最終希釈 1:300,000)、標準  $\text{E}_2$ ,  $^{125}\text{I}$  標識  $\text{E}_2$  ( $\text{E}_2$ -6-oxime-tyrosin にクロラミン T 法で標識、比放射能 (S. A.) は約  $700\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ )、リン酸緩衝液 (0.01M, pH 7.2, 0.3% BSA, 0.01% bovine  $\gamma$ -globulin を含有)、抗家兎  $\gamma$ -globulin 血清 (最終希釈 1:10~20) が凍結乾燥された状態で内包されており、使用時に精製水を所定量加えて溶解した。

また ethyl ether, n-hexane, methanol はいずれも特級試薬を用い、ethyl ether は  $4^\circ\text{C}$  に保存し、使用期間は 3 週間までとした。

### II-2. 測定法

①  $\text{E}_2$  キット「第一」の迅速測定法 ( $^{125}\text{I}$ - $\text{E}_2$  kit short time incubation method:  $\text{E}_2$ -S.T.I. 法)

$\text{E}_2$ -S.T.I. 法の概要は表 1 に示す如くである。すなわち被検血清 0.2ml 及び回収率補正用の標準  $\text{E}_2$  溶液 0.2ml を丸底試験管 (10.5×1.5cm) にとり、ethyl ether 2 ml を加え、3 分間サーモミキサー (Thermal Kagaku Sangyo 社製 Model TS-100) を用いて抽出したのち dry-ice-methanol 槽にて血漿部分を急速冷凍して、ether 層を測定用ガラス試験管 (12×75mm) に移し、 $37\sim 40^\circ\text{C}$  恒温槽内で乾固したのち緩衝液 0.5ml に溶解し

Sample plasma: 0.2ml  
Extraction with ether: 2.0ml  
Evaporation  
Addition of buffer: 0.5ml  
Addition of tracer and antiserum  
Incubation:  $25\sim 30^\circ\text{C}$ , 30mins  
Addition of 2nd antibody  
Incubation:  $25\sim 30^\circ\text{C}$ , 30mins  
Centrifugation: 2500rpm, 30mins,  $4^\circ\text{C}$   
Aspiration of supernatante  
Counting: auto- $\gamma$  counter

表 1  $^{125}\text{I}$ - $\text{E}_2$  kit の short time incubation 法 ( $\text{E}_2$ -S.T.I. method) 測定操作手順

た。これに  $^{125}\text{I}$ - $\text{E}_2$  溶液約 20,000cpm と  $\text{E}_2$  抗血清をそれぞれ 0.1ml 加えて、室温で 30 分間 incubation し、次に第 2 抗体溶液 0.1ml を加え、再び室温で 30 分間 incubation して、2500rpm, 30 分間、 $4^\circ\text{C}$  で遠心分離したのち上清を吸引除去後、沈渣をウェル型シンチレーションカウンター (Aloka Model ARC-251) で測定した。

### ② $\text{E}_2$ キット「第一」の測定法 ( $\text{E}_2$ -regular 法)

本法による測定はすでに発表されている宇津宮<sup>2)</sup>、倉野<sup>3)</sup>、鈴木<sup>4)</sup>らの方法に従って行い、その手順は表 2 の如くである。

Sample plasma: 0.2ml  
Extraction with ether: 2.0ml  
Evaporation  
Defatting:  $\begin{cases} 50\% \text{ methanol: } 0.4\text{ml} \\ \text{n-hexane} & 1.0\text{ml} \end{cases}$   
Evaporation  
Addition of buffer: 0.5ml  
Addition of tracer and antiserum  
Incubation:  $25\sim 30^\circ\text{C}$ , 30mins  
Addition of 2nd antibody  
Incubation:  $4\sim 8^\circ\text{C}$ , overnight  
Centrifugation: 2500rpm, 15mins,  $4^\circ\text{C}$   
Aspiration of supernatante  
Couting: auto- $\gamma$  counter

表 2  $^{125}\text{I}$ - $\text{E}_2$  kit の regular 法 ( $\text{E}_2$  regular method) 測定操作手順

## III. 実験成績

### III-1. $\text{E}_2$ -S.T.I. 法の基礎的検討成績

#### ① Standard curve

約 2 カ月間に行つた 8 回の測定において得られた standard curve について検討すると、total count (T):  $19878 \pm 3682\text{cpm}$  (mean  $\pm$  S.D.), non-specific binding

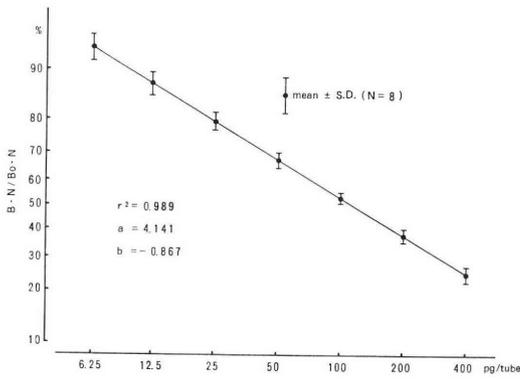


図 1 <sup>125</sup>I-E<sub>2</sub> kit short time incubation 法の標準曲線

rate (N/T) :  $2.3 \pm 1.4\%$ , maximum binding (BoN/T) :  $39.9 \pm 5.1\%$  となり log-logit 変換後に求めた standard curve の slope (b) :  $-0.867 \pm 0.06$ , y-intercept (a) :  $4.141 \pm 0.365$ ,  $r^2 : 0.989 \pm 0.008$  となった。以上の 8 本の standard curve をまとめると図 1 の如くである。

② Recovery と Water blank

標準 E<sub>2</sub> buffer 溶液 (160pg/0.2ml) を本法によつて測定した場合の回収率は  $96.8 \pm 1.24\%$  (mean  $\pm$  S.D., n = 8) となり, また精製水 0.2ml を用いて検討した water blank 値は  $3.2 \pm 0.8$  pg/tube (n = 8) であつた。

③ Precision

自然排卵周期の卵胞期初期 (A), 排卵前期 (B), および黄体期 (C) に得た 3 種類の pooled plasma を用いて intra および inter assay variation を求めると, 先ず intra-assay variation (mean  $\pm$  S.D., n = 8) と, その coefficient of variation (C. V.) は A :  $95.3 \pm 4.05$  pg/ml (4.25%), B :  $304.2 \pm 10.6$  pg/ml (3.38%), C :  $155.8 \pm 8.9$  pg/ml (5.76%) となり, また 7 回の異なる測定によつて得られた inter-assay variation とその C. V. は A :  $97.4 \pm 12.9$  pg/ml (13.3%), B :  $298.6 \pm 28.2$  pg/ml (9.44%), C :  $160 \pm 11.6$  pg/ml (7.25%) であつた。

④ Accuracy と Specificity

排卵前期の pooled plasma 0.05ml, 0.1ml, 0.2ml を用いて測定して得られた値 (各量 3 点) の直線性を検討すると  $r^2 = 0.986$  となり, またこの直線と standard curve との平行性について F 検定を行うと, F-value は 0.77 となり ( $p < 0.05$ ) で両直線の平行性が認められた (tabulated  $F_{.95} (1, 9) = 5.12$ ). なおこの際の精度  $\lambda = 0.017$  であつた。

⑤ 同一キットの反復使用に関する検討

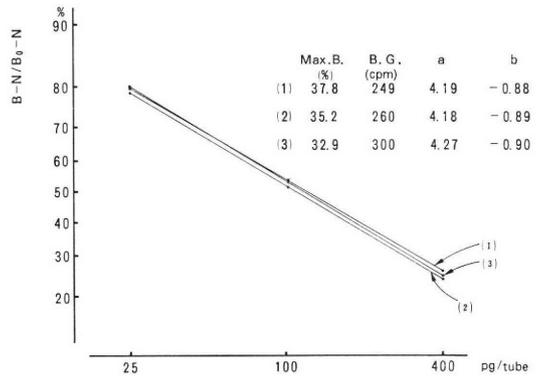


図 2 <sup>125</sup>I-E<sub>2</sub> kit short time incubation 法の標準曲線  
(1) 調整直後, (2) 10日後, (3) 20日後

精製水を加え調整した tracer (<sup>125</sup>I-E<sub>2</sub>), E<sub>2</sub> 標準液, E<sub>2</sub> 抗血清, 第 2 抗体, および buffer を 4°C で保存し, 調整直後 (1), 10 日後 (2), 20 日後 (3) にこれらを用いて E<sub>2</sub>-S.T.I. 法で前述の pooled plasma A, B, C を測定した。各測定時に 25, 100, 400pg/tube の 3 点で作製した standard curve (1)~(3) を図 2 に示す。maximum binding は第 1 回の測定時の 37.8% から第 3 回目の 32.9% に, また back ground count (cpm) が 249 から 300 に変化し, y-intercept (a) は 4.18~4.27, slope (b) は  $-0.88 \sim -0.90$  の範囲であつた。また 1, 2, 3 回目の測定時に得られた 3 種類の pooled plasma (A, B, C) の値はそれぞれ A : 114.5, 110.0, 90.0pg/ml, B : 345.3, 332.6, 270.8pg/ml, C : 176.2, 162.8, 146.0pg/ml であり, 各々の inter-assay variation の C. V. を求めると 12.4, 12.6, 9.4% であつた。

III-2. E<sub>2</sub>-S.T.I. 法の臨床応用に関する検討成績

HMG-HCG 療法の対象となつた 8 例の無排卵症患者の HMG 投与中および HCG 投与後の血中 E<sub>2</sub> レベルの経時的変化を E<sub>2</sub>-S.T.I. 法によつて測定し, また治療終了後に, これらの検体を E<sub>2</sub>-regular 法で retrospective に測定した。図 3~5 は, 3 例の HMG-HCG 投与スケジュール, BBT, 頸管粘液の変化, E<sub>2</sub>-S.T.I. 法および E<sub>2</sub>-regular 法による血中 E<sub>2</sub> 値の変動を表わしている。いずれの症例においても E<sub>2</sub>-S.T.I. 法による測定値は, 他に比して全体的に高値となつてはいるが, 両測定法による値の変動パターンはほぼ一致している。

次に横軸 (x) に E<sub>2</sub>-regular 法による値, 縦軸 (y) に E<sub>2</sub>-S.T.I. 法による値をとり両法の測定値 (n = 110) の相関を検討してみると (図 6),  $r = 0.959$ ,  $y = 68.56 \pm 1.14x$  となり, この結果でも E<sub>2</sub>-S.T.I. 法の値が E<sub>2</sub>-regular 法によるものより高値となる結果が得られた。

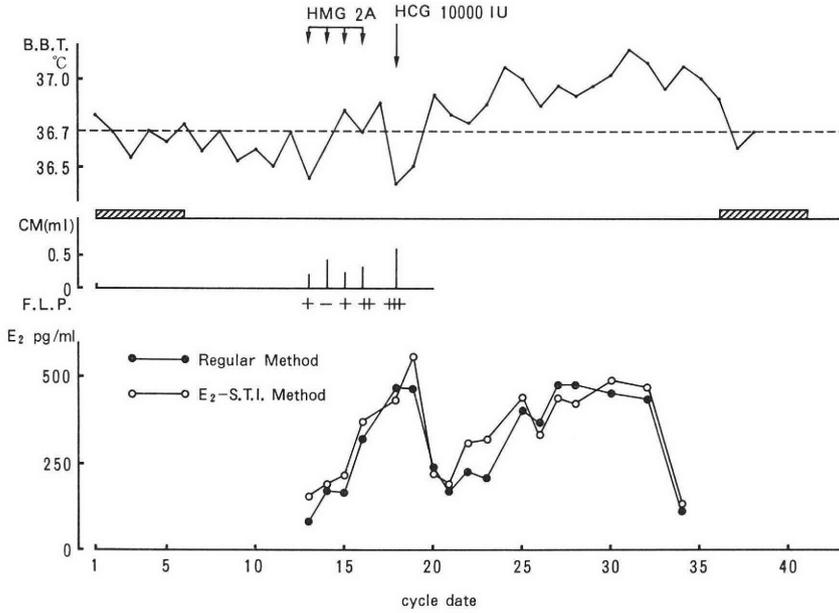


図 3 続発性第 1 度無月経症例における HMG-HCG 療法時の基礎体温 (BBT), 頸管粘液 (C.M.) および血中 E<sub>2</sub> (E<sub>2</sub>-regular 法と E<sub>2</sub>-S.T.I. 法) の経時的変動

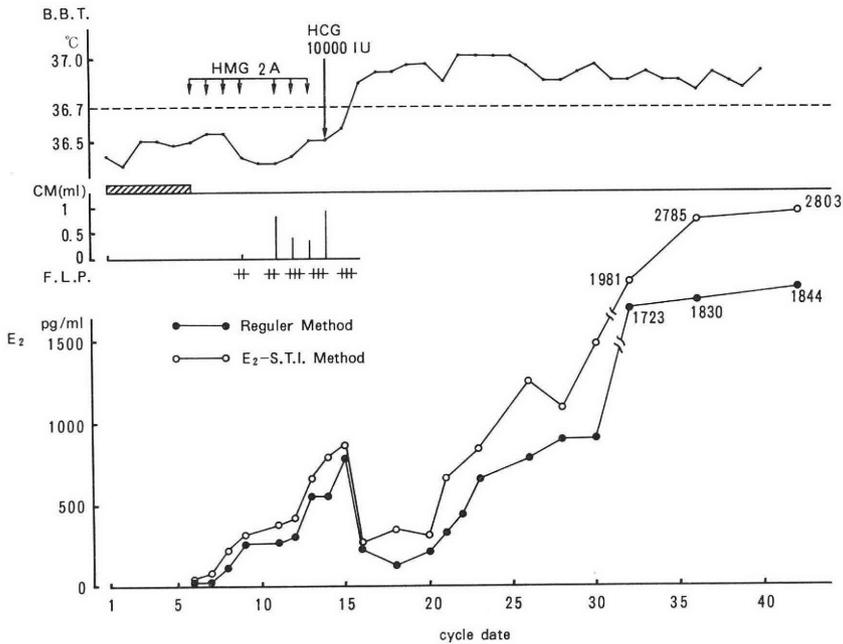


図 4 続発性第 1 度無月経症例 (妊娠例) における HMG-HCG 治療時の基礎体温 (BBT), 頸管粘液 (C.M.) および血中 E<sub>2</sub> (E<sub>2</sub>-regular 法と E<sub>2</sub>-S.T.I. 法) の経時的変動

#### IV. 考 案

生殖内分泌学研究に、また内分泌疾患の診断治療や病態の解明に血中ホルモンレベルを知ることは極めて重要であり、今日では RIA による多数の血中ホルモン濃度

の測定が可能となっている。血中ステロイドホルモンの測定法の開発は二つの方向ですすめられており、その 1 つは、主に研究上の必要から生じたものであるが、同一検体について多種類のホルモンを同時に測定しようとするもので、種々の chromatography と特異性の高い抗

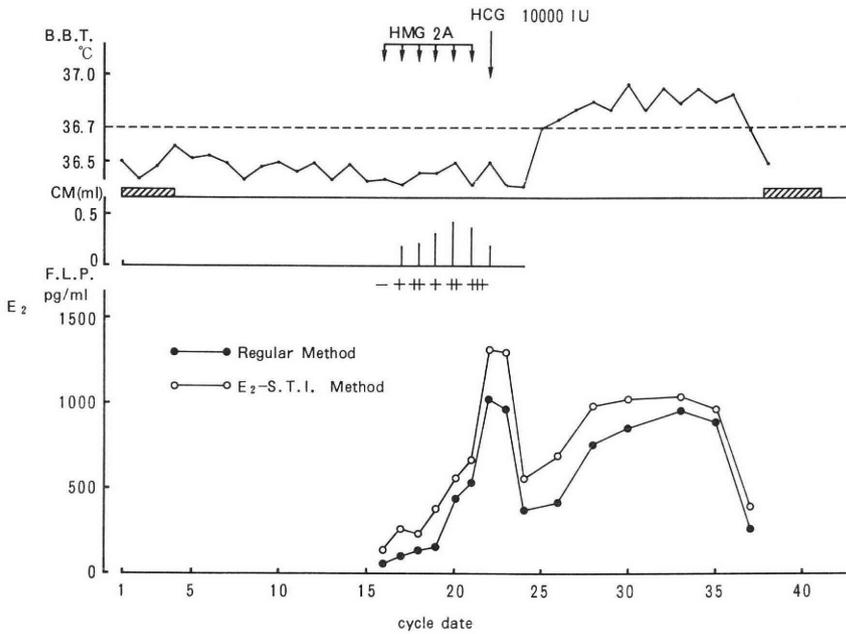


図 5 原発性第 1 度無月経症例における HMG-HCG 治療時の基礎体温 (BBT), 頸管粘液 (C.M.) および血中 E<sub>2</sub> (E<sub>2</sub>-regular 法と E<sub>2</sub>-S.T.I. 法) の経時的変動

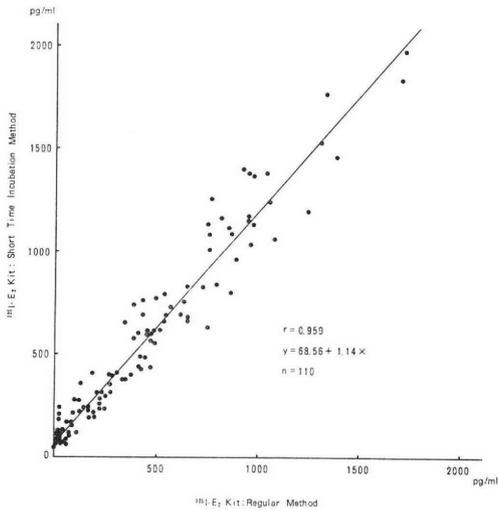


図 6 <sup>125</sup>I-E<sub>2</sub> kit S.T.I. 法と regular 法による測定値の比較

血清と組み合わせて行うものである。著者らは Brenner et al<sup>9)</sup>の方法を導入し、ヒトおよびヒヒ (baboon) の高プロラクチン状態における血中ステロイドホルモンの総合的な動態<sup>6,7)</sup>や卵巣腫瘍患者の内分泌環境<sup>8,9)</sup>について報告してきた。この方法によりステロイド産生代謝過程にある一連の主要ホルモンを高い精度と特異性で測定することができるが、反面多数の検体を短時間に処理するには限界があるといえよう。他方精度、特異性を損なわ

ず迅速かつ簡易に行いうる RIA は実地診療の場にホルモン測定の特長をもたらし、著者らは tritium (<sup>3</sup>H) で標識された tracer と、特異性の高い抗血清を用いた 5 時間で完了する血中 E<sub>2</sub> と progesterone の測定法<sup>10)</sup>を開発し、これによる成績<sup>11,12)</sup>、また本法と牧野の方法<sup>13)</sup>を組み合わせ妊婦血中 estrogen の動態<sup>14,15)</sup>について報告してきた。

近年 <sup>3</sup>H を使用する RIA は、測定後に残される放射性物質を含んだ有機溶媒 (シンチレーター) の処理が問題となり、現在のところ有効な方法がないために、これらの方法の実施に大きな制約が加えられてきている。この現状を打開する方法として血中ステロイドホルモンの測定にも半減期が短い  $\gamma$  線 (<sup>125</sup>I) を tracer とする RIA が開発され、すでに数種類の kit が市販されている。今回対象とした <sup>125</sup>I-E<sub>2</sub> kit の regular 法に関する検討も報告<sup>2,3,4)</sup>されているが、<sup>125</sup>I を用いた従来の血中 E<sub>2</sub> 測定用キットでは表 2 に示す如く、エーテルによる抽出の後に煩雑な defatting の操作があり、また第 2 抗体との反応 (2nd incubation 4~8 °C, over-night) に長時間を要するために簡易迅速性の点で改良の余地が残されたといえよう。

Defatting は plasma 中に存在し、E<sub>2</sub> 抗血清との結合反応を非特異的に干渉する脂質を主とする物質を除外する操作であるが、この干渉物質の影響は測定に使用する plasma 量によって異なり、0.2ml 以上の場合に影

響があるとされている<sup>13)</sup>。鈴木らは defatting を省略した方法による測定値が高くなる傾向を認めており、今回行った plasma 量 0.2ml の同一検体を defatting 操作を含む E<sub>2</sub>-regular 法と、これを省略した E<sub>2</sub>-S.T.I. 法で測定した値の比較検討 (図 3) でも後者がより高値であった。従つて E<sub>2</sub>-S.T.I. 法で測定した血中 E<sub>2</sub> 値については、この点を考慮しなければならないが、両法による測定値間に高い相関があり、また HMG-HCG 治療中の各症例の変動パターンもよく一致しているので、臨床的に血中 E<sub>2</sub> 測定が最も期待される卵胞成熟度の monitoring の測定法として本法は十分信頼できるものといえよう。

RIA において B/F の分離には種々の方法があり、ステロイドホルモンの測定には飽和硫酸による沈澱法、dextran-charcoal や charcoal による吸着法、2 抗体法などが行なわれている。前の二つの方法では、短時間で分離が可能であるが、抗体を結合しているホルモンに対してまで非特異的な反応を呈することがあり、また <sup>125</sup>I を tracer としている測定系では安定した結果が得られにくい。他方 2 抗体法は抗体と結合した fraction のみを特異的に分離するが、十分な分離を達成するには一定の時間を必要とする。この反応に要する時間は温度によつて左右され、室温では 4°C におけるより短縮される。E<sub>2</sub>-S.T.I. 法の検討に当つてこの step に関し室温で 15 分から 6 時間までの種々の条件で最大結合率 (Bo-N/T) を求めたところ 30 分で反応はプラトーに達し、これ以上に反応時間を延長したものと間に有意差がみられなかつたので、second incubation を室温、30 分に設定した。またこの条件下では十分量の沈澱を試験管底に固着させるには、遠心分離 (2500rpm) の時間を E<sub>2</sub>-regular 法 (15分) より長くし 30 分とすることが測定値のばらつきを小さくする上で有用であつた。

RIA に用いる抗血清は力価を保つために凍結乾燥した状態で保存するのがよく、また buffer 溶液とした場合には、-20°C 以下に保ち、溶解、凍結を繰返すことを避けねばならない。また <sup>125</sup>I で標識した tracer も半減期や標識方法を考慮して凍結乾燥品を溶解した後は速やかに使用するのが原則である。今回は測定キットの実用性を検討する目的で敢えて抗血清、標識ホルモン (<sup>125</sup>I-E<sub>2</sub>)、標準ステロイド、および buffer を溶液の形で冷蔵庫 (4°C) に保存し、これらの安定性について検定を試みた。4°C で 20 日間保存している間に最大結合率の低下と back ground count (N) の増加が軽度認められたが、図 2 に示す如く、標準曲線の勾配 (b)、y-intercept (a)、はほぼ一定しており、pooled plasma の実測値は溶解後時間を経るに従つて低値となる傾向が

みられたが inter-assay variation の C. V. は 12.6% 以下であつたので、一旦溶液としたキットも 4°C で保存した場合には少なくとも 20 日間はほぼ安定した状態にあり、使用が可能であると考えられる。さらに 1 つのキットの使用回数と測定検体数を増すために 25, 100, 400 pg/tube の 3 点に減らして作製した標準曲線と従来の 3.125~400pg/tube で求めたものとに差はみられず、同一検体の測定値にも高い一致が認められた。そこで標準曲線に必要な total count, back ground, E<sub>2</sub> 標準液 4 点と回収率補正用検体 (計 14tube) および被検血漿 5 検体 (duplicate として 10tube) 総計 24tube を 1 回の測定に当てるとすると 100 検体用の 1 キットを約 4 回に分けて使用することができ実用性の面でも十分臨床の場に取り入れることが可能であるといえよう。

血中 E<sub>2</sub> の連続的な測定が望まれる HMG-HCG 療法では、通常約 2~3 週間にわたり monitoring を要することが多く、特に HMG から HCG への切換えの時期を決定するための指標として血中 E<sub>2</sub> 値の意義は大きく、これを用いた種々の方法が報告されている<sup>16,17,18)</sup>。<sup>125</sup>I-E<sub>2</sub> kit を用いた E<sub>2</sub>-S.T.I. 法は、採血からデータが得られるまでに要する時間が約 5 時間であり、かつ同一キットを反復して使用しうる点でこの目的にかなつた血中 E<sub>2</sub> の測定法であるといえよう。なお治療効果を上げ、しかも卵巣過剰刺激症候群の発症を抑えるための本法による HCG への切換えの指標となる血中 E<sub>2</sub> の具体的な値については、いまだ症例数が不十分で決定的な値を設定することはできないが、現在までの成績から 1000~1400pg/ml が一応の目安となると考えられる。

## V. 結 語

(1) <sup>125</sup>I-E<sub>2</sub> キットによる E<sub>2</sub> short time incubation (E<sub>2</sub>-S.T.I) 法は、操作が簡便迅速で特異性、精度、再現性とも従来の方法 (E<sub>2</sub> regular 法) と同様であり満足できるものであつた。

(2) E<sub>2</sub> regular 法と本法による測定値を比較すると  $r=0.959$  と高い相関がみられるが E<sub>2</sub>-S.T.I. 法による値がやや高値となつた。(y=68.56+1.14x: y 軸に E<sub>2</sub>-S.T.I. 法による値, x 軸に E<sub>2</sub> regular 法による値)

(3) 約 5 時間で測定結果が得られる本 assay 法は、HMG-HCG 療法時の卵胞成熟度の monitoring などの目的での血中 E<sub>2</sub> の測定法として用いることが可能である。

(4) 凍結乾燥されている E<sub>2</sub> 抗血清、標準 E<sub>2</sub>, <sup>125</sup>I 標識 E<sub>2</sub>, 抗家兎  $\gamma$  globulin 血清をそれぞれ buffer 溶液とした後でも冷蔵庫保存 (約 4°C) すれば約 3 週間安定

しており、反復して使用することが可能である。

本研究の一部は第89回関西不妊集談会にて発表した。  
 摺筆するに当り <sup>125</sup>I-E<sub>2</sub> kit を提供された 第一ラジオア  
 イトープ研究所に感謝します。

## 文 献

- 1) Abraham, G. E.: Solid-phase radioimmunoassay of estradiol-17 $\beta$ . *J. Clin. Endoc.* 29 : 866, 1969.
- 2) 宇津宮隆史, 立山浩道, 山口省之, 梶原健伯, 門田 徹: <sup>125</sup>I-Estradiol を用いた血中 Estradiol radioimmunoassay の基礎的検討と臨床応用, ホと臨床, 25 : 1131, 1977.
- 3) 倉野彰比呂, 中村元一, 楠田雅彦, 滝 一郎: 2抗体法による <sup>125</sup>I-Estradiol Radioimmunoassay System の検討, 日不妊会誌, 23 : 69, 1978.
- 4) 鈴木 明, 小出紀世子, 木戸 豊, 熊坂高弘, 齊藤 幹: <sup>125</sup>I-estradiol を用いた血中 estradiol radioimmunoassay の基礎的検討, ホと臨床, 27 : 449, 1979.
- 5) Brenner, P. F., Guerrero, R., Cekan, Z. and Diczfalusy, E.: Radioimmunoassay method for six steroids in human plasma, *Steroids*, 32 : 775, 1973.
- 6) 麻生武志, 本橋 亨, 松岡賢光, 蘇 鈞煌, 村田匡好, 西村敏雄, 大迫文麿, 井村裕夫: Sulpiride のヒト下垂体卵巣機能におよぼす影響について, 日産婦誌, 30 : 281, 1978.
- 7) 麻生武志, 松岡賢光, 蘇 鈞煌, 堀江克行, 高橋 晃, 本橋 亨, 西村敏雄, 武内重二: 高プロラクチン血症と性腺機能障害, 臨床科学, 17 : 376, 1981.
- 8) 島田逸人, 麻生武志, 中島 襄, 西村敏雄: ホルモン産生を伴う卵巣ムチン性腫瘍, 産婦進歩, 30 : 239, 1978.
- 9) 高倉賢二, 岡村 均, 麻生武志, 竹中 章, 松岡賢二, 神崎秀陽, 鈴木 瞭, 西村敏雄: 卵巣男化腫瘍の形態学ならびに内分泌学的研究, 日産婦誌, 33 : 961, 1981.
- 10) Aso, T., Guerrero, R., Cekan, Z. and Diczfalusy, E.: A rapid 5 hour radioimmunoassay of progesterone and oestrodinol in human plasma, *Clin. Endocr.*, 4 : 173, 1975.
- 11) Aso, T., Motohashi, T., Murata, M., Nishimura, T., Kakizaki, K. and Kimura, S.: The influence of acupuncture stimulation on plasma levels of LH, FSH, progesterone and estradiol in normally ovulating women. *Am. J. Chin. Med.* 4 : 391, 1976.
- 12) 麻生武志: 高プロラクチン状態におけるヒトおよび baboon (ヒヒ) の卵巣機能, 日産婦誌, 32 : 1239, 1980.
- 13) 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの Radioimmunoassay, 日内分泌誌, 49 : 576, 1973.

- 14) 村田匡好, 麻生武志, 本橋 亨, 青地秀樹, 宮本紀男: 妊娠尿中 E<sub>3</sub>-HAIR-kit 値と血中 estrogen 値との相関について, 日産婦誌, 29 : 73, 1977.
- 15) 村田匡好, 麻生武志, 堀江克行, 松岡賢光, 蘇鈞煌, 西村敏雄: 尿中 E<sub>3</sub>-HAIR 値が低値を示した妊婦の血中 estrogen 値について, 産と婦, 46 : 1724, 1979.
- 16) Tredway, D. R., Goebelsmann, U., Thorneycroft, I. H. and Mishell, D. R.: Monitoring induction of ovulation with human menopausal gonadotropin by a rapid estrogen radioimmunoassay, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120 : 1035, 1974.
- 17) Wu C-H., Lundy, L. E. and Lee, S. G.: A rapid radioimmunoassay for plasma estrogen. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115 : 169, 1973.
- 18) 青野敏博: 血中 estrogen の rapid radioimmunoassayによる HMG-HCG 療法 of monitoring, 産婦治療, 36 : 42, 1978.

## A study on a rapid radioimmunoassay for plasma estradiol using a <sup>125</sup>I-Estradiol kit

**Katsuyuki Horie, Shunzo Taii,  
 Masateru Matsuoka, Jinu-haung Su,  
 Akira Takahashi, Cheng-xin Li  
 and Toshio Nishimura**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
 School of Medicine, Kyoto  
 University, Kyoto, Japan

**Takeshi Aso**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
 Fukui Medical School, Fukui, Japan

As an attempt to develop a rapid radioimmunoassay method for plasma estradiol, the validity and practicability of a modified <sup>125</sup>I-Estradiol kit method (short time incubation: S.T.I. method) were investigated.

Excluding the defatting treatment, shortening the period of second incubation and reducing the number of standard points, the S.T.I. method required approximately five hours to obtain final results of ten samples assayed in duplicates.

The recovery of the present method was 96.8 $\pm$ 1.2% (mean $\pm$ S.D., n=8) and the water blank was 3.2 $\pm$ 0.8 pg/tube (n=8). The coefficient of variation of intra- (n=8) and inter- (n=7) assay variation were 5.76 and 13.3%, respectively. The antiserum used was prepared by immunizing rabbit with an estradiol-6-oxime-BSA. The test of parallelism and linearity was performed by comparison

between increasing volumes of pooled plasma (0.05, 0.1 and 0.2ml) and increasing amounts of authentic hormone. No deviation from parallelism and linearity was detected. Comparison of the values determined by the present method ( $y$ ) and the previously reported regular method of this kit ( $x$ ) revealed that the regression coefficient  $r=0.959$  ( $n=110$ ) and  $y=68.51+1.14x$ .

Storage of labelled hormone, standard hormone and antiserum at  $4^{\circ}\text{C}$  in buffer solution for three

weeks had no influence on the quality of the assay kit.

The results indicate that the S.T.I. method is almost as reliable as the previously described regular method, and this method seems to have a high clinical practicability, especially for the monitoring of plasma estradiol levels during the HMG-HCG therapy.

(受付：昭和56年8月27日，特掲)

# 更年期症状を有する婦人の血中ゴナドトロピンレベル に対する漢方薬の効果

Effect of Kampoyaku (Drugs of Chinese Formulas)  
on the Serum Gonadotropin Levels of the  
Climacteric Woman

富山医科薬科大学医学部産婦人科学教室

柳 沼 恣

Tsutomu YAGINUMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty,  
of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical  
University, Toyama, Japan

富山日本赤十字病院産婦人科

藤 盛 亮 寿

Ryoju FUJIMORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyama  
Red Cross Hospital, Toyama, Japan

---

更年期症状を有する13人の婦人に漢方薬を投与して、その症状の改善度と血中 FSH および LH レベルにおよぼす効果を調査した。

更年期症状に特有な「のぼせ」(hot flush) と「発汗」に対しては、夫々89%および100%の患者に改善が認められたが、比較的日本人にのみ特徴的な「冷感」に対しての改善効果は50%の患者に認められたにすぎなかった。

11人は閉経後であり、血清の FSH および LH レベルは高かった。これらのうちの2人においてのみ、漢方薬投与中に血清 LH レベルの明らかな低下が認められた。全例において血清 FSH レベルは低下しなかった。Metoclopramide を併用した閉経後間もない婦人において、その投与中血清 FSH および LH レベルの上昇が抑制された。Sulpiride を併用した閉経後婦人においては、血清 LH レベルの低下が認められた。Estrogen-Androgen デポ剤は、閉経後婦人の血清 FSH および LH レベルを著明に低下せしめた。

これらの事実は、大部分の閉経後の婦人の場合に漢方薬は血中の FSH および LH レベルに影響しないことを示唆し、更年期症状の「のぼせ」や「発汗」は、血中の高い FSH および LH レベルに無関係であることを示している。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(1), 33-39, 1982)

---

原因不明といわれている不妊症の中にも、内分泌学的要因による多くの不妊症が含まれていると思われる。すなわちこれらは、さらに内分泌学的分析が行われるならば、それらの原因が分るものがあるかもしれないのである。このような不妊症の一つの原因として、黄体機能不

全症が知られている。これが卵胞期および排卵期における LH/FSH の低値によって発生することが報告されているが、その内分泌的因子が十分に解明されているわけではない。

最近、このような原因不明の不妊症に対して、漢方薬

が効果があつたという報告が時々見られる<sup>1,2)</sup>。かかる効果が上述の未知の内分泌学的因子を介して発揮された可能性は否定できない。

そこで本研究は、漢方薬が内分泌学的環境に及ぼす影響を検討する第一歩として、ゴナドトロピンの放出に対する効果を検討した。この目的のために、漢方薬が患者の症状に変化を与えている、すなわち漢方薬が確かに患者に作用していると考えられる状況のもとで、血中のゴナドトロピンレベルを検討した。

対象と方法

13人の患者を対象とし、これらの状態の詳細を表1に示す。これらのうち12人は更年期障害を有し、このうち11人は閉経後であり、1人は閉経期にあつた。1人は閉経前であり精神的不安症状が認められた。

漢方薬として、ツムラ当帰芍薬散（5g 中にシャクヤク4.0g, ソウジュツ4.0g, タクシャ4.0g, ブクリョウ4.0g, センキュウ3.0g, トウキ3.0g）(A), ツムラ加味逍遙散（5g 中にサイコ3.0g, シャクヤク3.0g, ソウジ

表 1 症例および漢方薬の投与期間と更年期症状の改善度

Ⓐ ツムラ当帰芍薬散, Ⓑ ツムラ加味逍遙散, Ⓒ ツムラ桂枝茯苓丸, Ⓓ Sulpiride (Dogmatyl),  
 Ⓔ Metoclopramide (Primperam), Ⓕ Estrogen-Androgen Depot (Dihormone Depot).  
 H: のぼせ, 顔面熱感 (hot flushes), S: 発汗 (sweat), C: 冷感 (coldness)  
 卅: 高度, 卍: 中等度, +: 軽度, -: なし

症例	年齢(歳)	閉経期間	体重(kg)	身長(cm)	薬剤・投与期間	症 状			
						H	S	C	
1	56	3年	45	150	Ⓑ 7 週	前	+	卍	卅
						後	-	+	+
2	55	6年	57	144	Ⓒ 2 週	前	卅	卅	-
						後	+	+	-
3	63	7年	58	147	Ⓒ 3 週	前	-	-	卍
						後	-	-	-
4	52	1年	51	153	Ⓒ 1 週	前	卍	-	-
						後	+	-	-
5	50	4年	53	156	Ⓒ 3 週	前	卍	+	+
						後	-	±	卅
6	55	3月	65	158	Ⓒ 2 週	前	-	-	-
						後	-	-	-
7	51	1年	49	149	Ⓒ 4 週	前	卅	卅	卅
						後	卅	+	卅
8	42	4月	58	155	Ⓒ 6 週	前	卍	-	-
						後	-	-	-
9	51	4年	48	143	Ⓐ 3 週	前	-	卍	-
						後	-	-	-
10	51	1年	52	153	Ⓒ 3 週	前	卅	卅	卅
						後	+	-	卅
11	53	1年	51	151	Ⓑ 3 週	前	±	-	卅
						後	-	-	-
12	32	/	44	154	Ⓒ 6 週	前	-	-	-
						後	-	-	-
13	46	2年	55	156	Ⓒ 1 週	前	-	-	-
						後	-	-	-

いらいらする  
+

不安感  
+

集中力低下  
+

ユツ3.0g, トウキ3.0g, ブクリョウ3.0g, サンシ2.0g, ボタンピ2.0g, カンゾウ1.5g, ショウキョウ1.0g, ハツカ1.0g) (B) およびツムラ桂枝茯苓丸 (5g 中にケイヒ3.0g, シャクヤク3.0g, トウニン3.0g, ブクリョウ3.0g, ボタンピ3.0g) (C) の1日5g あるいは10g を経口的に投与した。

漢方薬の投与中に、1例(症例10)に Sulpiride (ドグマチール) の1日20mg, 1例(症例9)に Metoclopramide (プリンペラン) の1日150mg が経口的に投与された。1例(症例13)には漢方薬と同時に Testosterone enanthate 65mg と Estradiol valerate (ダイホルモンデポー) が1回筋注された。

血液の採取は、薬剤投与の開始から1週あるいは2週毎に行われ、血清をホルモン測定まで -40°C に保存した。

血清中の FSH および LH を、夫々に特異的に RIA (FSH RIA 「ダイイチ」, LH RIA 「ダイイチ」) を使用) により測定した。

漢方薬による症状の変化をみるために、症状を高度、中等度および軽度(夫々卅, 卅および+)に分けた。

更年期症状としては、一般的にこれに特有であるとされている「のぼせ、あるいは顔面熱感」(hot flush) (H) と「発汗」(sweats) (S) の二症状<sup>9)</sup>と比較的日本人に特徴的な「冷感」(coldness) (C) を選んで調査した。これらの症状が認められなかった患者の場合に、これらの患者の「いらいらする、物事に集中できない」という精神不安症状を検討した。

### 結 果

本研究において使用した漢方薬により、全般的にみて、全例において更年期症状の改善が認められた。

更年期症状に特有な個々の症状である「のぼせ」, 「発汗」および「冷感」の改善度を表2に示した。「のぼせ」および「発汗」が改善される患者の割合は極めて高く、一方「冷感」のそれは僅か半数であった。逆に2例にこの症状の悪化が認められた。閉経前の患者2例の

表2 更年期症状の漢方薬による改善度

	患者数	改善患者数(%)
のぼせ・顔面熱感 (hot flush)	8	7(89)
発汗	6	6(100)
冷感	8	4(50)

(1例は漢方薬の全投与期間中、sulpiride が投与された症例であるが、これを除いても改善患者の%はほとんど同じである)

精神不安症状は軽度であり、漢方薬投与中に消失した。

今回調査した13人の中で、漢方薬のみの投与中に明らかに血清 LH レベルが低下(10mIU/ml 以上)したものは、閉経後の2人のみであった。1例(症例1)は19mIU/ml の低下であったが、その後、同じ漢方薬の投与にもかかわらず、この血清レベルは上昇した。他の1例(症例3)においては、32mIU/ml の低下が認められたが、その後の追跡ができなかつた。

漢方薬投与の初期に2例において血清 LH レベルの25mIU/ml (症例6) および 16mIU/ml (症例7) の上昇が認められたが、いずれも閉経直後の婦人であった (Fig. 1)。

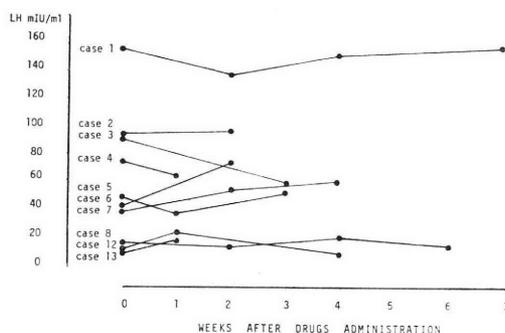


Fig. 1 Effect of kam-poyaku (traditional herbal medicines) on the serum LH levels in the woman with climacteric symptoms

閉経前の2人(症例12および13)と閉経期の1人(症例8)において、漢方薬投与中に血清 LH レベルの明かな上昇は認められなかつた。

閉経後の1例(症例9)では、血清 LH レベルが上昇しつつあつたが、漢方薬と併用した Metoclopramide 投与期間中のみ、その上昇が抑えられた。閉経後の他の1例(症例10)においては、Sulpiride 併用中に血清 LH レベルが25mIU/ml 低下した。症例11には、Estrogen と Androgen の Depot 剤が投与されたが、投与の3週後に血清 LH レベルは35mIU/ml の低下をみた。7週後には投与前のレベルに回復していた (Fig. 2)。

調査した1例を除いた全患者において、漢方薬のみの投与により、血清 FSH レベルの明かな変化は惹起されなかつた。1例(症例6)は閉経直後の患者であり、そのレベルは35mIU/ml 上昇した。症例7も閉経直後ではあつたが、そのレベルはほとんど不変であつた (Fig. 3)。

症例9は Metoclopramide 併用の患者であるが、血清 LH レベルと同様に血清 FSH レベルの上昇が抑えられた (Fig. 2) (○印: FSH, ●印: LH)。

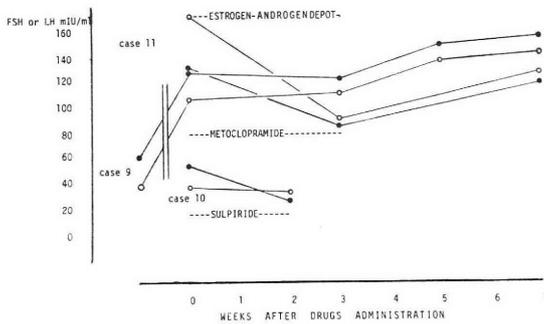


Fig. 2 Effect of sulpiride, metoclopramide or estrogen-androgen depot and kamoyaku on the serum FSH and LH levels in the woman with climacteric symptoms

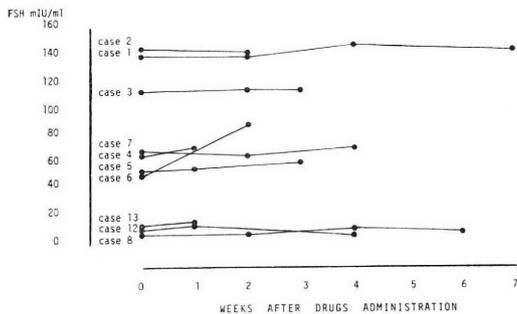


Fig. 3 Effect of kamoyaku (tarditional herbal medicines) on the serum FSH levels in the woman with climacteric symptoms

症例10には Sulpiride が併用されたが、血清 LH レベルとは異なり、血清 FSH レベルの低下は認められなかった (Fig. 2)。

Estrogen と Androgen の Depot 剤が投与された症例11においては、血清 LH レベルと同様に血清 FSH レベルも非常に (81mIU/ml の減少) 低下した。その後漢方薬投与中に上昇した (Fig. 2)。

### 考 案

更年期症状の改善に漢方薬が効果があるという報告が最近みられてきた<sup>4,5,6,7,8)</sup>。本研究もまた漢方薬が、更年期症状に特徴的な2症状である「のぼせ」および「発汗」に著効することを示した。しかしながら「冷え感」に対しては、患者の半数に軽度の改善効果が認められたにすぎず、むしろ漢方薬投与中にこの症状が増悪したものが2例あった。「冷え感」は日本人に特有な症状とされており、この発生は一般的に更年期症状の特徴である

といわれている「のぼせ」や「発汗」とは異なる機構によると考えられる。

「のぼせ」や「発汗」は自覚徴候ではあるが、更年期に最も特有な症状であり、これらに対するプラセボ効果は比較的少ないように思われる<sup>9)</sup>。今回の更年期症状に対する漢方薬の効果の判定は、二重盲検法によるものではないが、ここで使用した漢方薬の効果が、上述のように「のぼせ」と「発汗」の症状に対してと「冷え感」の症状に対してとで明らかに差を示したことは、これらの漢方薬が、更年期症状を有したこれらの患者に確実に作用したことを示唆するものである。

このように明らかにこれらの漢方薬が患者に作用していると考えられる状況下において、これらの漢方薬は、2例の患者に比較的高度に血中 LH レベルを低下せしめた以外は、患者の血中 FSH および LH レベルの低下に対してほとんど影響をおよぼさなかった。

本研究の対象は、血中ゴナドトロピンが上昇しつつあるかあるいは既に高値であった患者が大部分であったために、漢方薬による血中ゴナドトロピンの上昇効果をみることはできない。血中ゴナドトロピンが比較的低かった3例においては、漢方薬投与中にそのレベルの明らかな変化が認められなかったが、血中ゴナドトロピンに対する漢方薬による上昇効果については、さらに患者を増加して、今後検討されねばならない。

一方、視床下部の neurotransmitter に作用すると考えられている Metoclopramide を閉経後ゴナドトロピンが上昇しつつある時に、漢方薬と併用した1例においては、この併用中に血中の FSH および LH レベルの上昇が明らかに抑えられた。同様な薬剤である Sulpiride を併用した1例においては、血中 LH レベルの低下が認められた。これらの結果は、下垂体からの FSH あるいは LH の放出に、視床下部の neurotransmitter が関与していることを示唆するものであり、これを介してエストロゲン以外の物質によつても、これらのホルモンレベルは低下することを示している。症例11において示されたように、エストロゲンがゴナドトロピンの放出を抑制することは明らかである。

さて、今回の研究において、エストロゲン作用のない漢方薬により、その3週間の投与により血中 LH レベルが32mIU/ml 低下した1例 (症例3) は、その後さらに追跡することができなかつた。また他の1例 (症例1) においては、その2週間の投与により血中 LH レベルが19mIU/ml 低下したが、その後、引き続きこの薬剤が投与されたにもかかわらず、その血中レベルは上昇した。かかる血中 LH レベルの低下が漢方薬によるものであると仮定しても、どのような症例においてどのよう

な条件下において、漢方薬がかかる作用を発揮するのかを今後さらに詳細に研究する必要がある。

以上の結果は、漢方薬が明らかに「のぼせ」や「発汗」の更年期症状を改善せしめるように作用していると思われるにもかかわらず、漢方薬は、これらの症状を有した更年期あるいは閉経後婦人の血中ゴナドトロピンレベルを低下せしめる作用をほとんど有していないことを示している。このことはまた、漢方薬がこのような婦人の内因性エストロゲン分泌にも影響をおよぼさなかつたことを示唆している。

更年期症状の発生に、血中ゴナドトロピンの上昇が関与しているという報告がある<sup>10)</sup>が、現在の結果は、このような見解を支持しない。

一般に漢方薬の効果というものは、いわゆる西欧医学的な指標の変化として反映されてはこないようである。しかしながら針の効果が最近エンドルフィンを介して発揮されることが知られてきたように、漢方薬の効果がまたさらに詳細な西欧医学的分析により、とらえられる可能性は十分あると思われる。不妊症領域における漢方薬の適用の確立のためにも、かかる分析が急がねばならない。

## 文 献

- 1) 矢内原 巧：婦人科領域における漢方薬の使用経験，日産婦東京会報，26：176，1979。
- 2) 亀井 清，中村幸雄，吉村泰典，飯塚理八，村田高明：不妊領域における漢方薬療法による治療，産婦の世界，32：731，1980。
- 3) Bungay, G. T., Vessey, M. P. and McPherson, C. K.: Study of symptoms in middle life with special reference to the menopause, Brit. Med. J. 19 July: 181, 1980.
- 4) 雨森良彦：産婦人科領域における当帰芍薬散製剤 (TOS) の治療成績，産婦の世界，29：767，1977。
- 5) 植村和子，三輪治子，柴田敏江，黄 長華，黒島淳子，相羽早百合，吉田茂子，大内広子：更年期障害に対するツムラ当帰芍薬散の使用効果について，産科と婦人科，45：1215，1978。
- 6) 恵川彰雄，豊田正治，長尾秀子，青木信行，大久保一郎，吉田昭雄，ツオクロウ・ウイジャカ：更年期障害及び術後不安愁訴に対するツムラ漢方製剤の使用経験，薬物療法，12：1151，1979。
- 7) 佐藤芳昭，花岡仁一，石黒隆雄，鳥取孝成，梶原俊彦：難治性更年期障害に対する漢方療法の経験，日産婦新潟地方部会誌，14：4，1979。
- 8) 堀 好博，杉山正子，杉浦正彦，青木孝充，夫馬昌一，風戸貞之，成田 収：更年期障害と漢方療法，47：1660，1980。
- 9) Morrison, J. C., Martin, D. C., Blair, R.

A., Anderson, G. D., Kincheloe, B. W., Bates, G. W., Hendrix, J. W., Rivlin, M. E., Forman, E. K., Propst, M. G., and Needham, R.: The use of medroxyprogesterone acetate for relief of climacteric symptoms, Amer. J. Obst. Gynecol. 138: 99, 1980.

- 10) Meldrum, D. R., Tataryn, I. V., Frumar, A. M. and Judd, H. L.: Hot flushes and LH levels, The Annual Meeting of the Endocrine Society. 1978.

## Effect of Kampoyaku (traditional herbal medicines) on the serum gonadotropin levels of the climacteric woman

Tsutomu Yaginuma

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Faculty of Medicine, Toyama Medical  
and Pharmaceutical University

Ryoju Fujimori

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Toyama Red Cross Hospital

Thirteen women with climacteric symptoms were investigated for the effect of Kampoyaku on the symptoms and blood gonadotropin levels.

Hot flushes and night sweats were improved in 89% and 100% of the women, respectively, whereas coldness characteristic of climacteric Japanese women was done only in 50%.

Eleven women were found to have high serum FSH and LH levels prior to the administration.

Lowering of above 10 mIU/ml of the serum LH levels during the administration was found only 2 women. Serum FSH levels were not affected by Kampoyaku.

These findings suggest that climacteric symptoms of hot flushes and night sweats are not due to the high blood gonadotropin levels and probably different from a symptom of coldness in the mechanism of the development.

A muscular injection of estrogen-androgen depot lowered considerably the serum FSH and LH levels of a postmenopausal woman. Metoclopramide of 150 mg per day for 2 weeks p.o. inhibited a rise of the serum FSH and LH levels in an early postmenopausal woman. Sulpiride of 20 mg per day for 3 weeks p.o. lowered remarkably the serum LH but not FSH levels in a postmenopausal woman.

These results indicate that non-estrogenic substance can reduce the serum FSH and/or LH levels in the postmenopause as estrogen. However, such

effect was not found in Kampoyaku, which has no estrogenic action, except in 2 women.

Further studies are necessary to clarify the mechanism for Kampoyaku to improve the cli-

macteric symptom such as hot flushes and night sweats.

(受付：昭和56年3月23日)

## 不妊症における腹腔鏡検査の意義について

### The Diagnostic Value of Laparoscopy in Infertility

名古屋市立大学産婦人科学教室

小池 皓 式 三村 三喜男 大 嶋 勉  
Koichi KOIKE Mikio MIMURA Tsutomu OSHIMA

小川 統久 八神 喜昭  
Norihisa OGAWA Yoshiaki YAGAMI

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

最近、不妊症における診断ならびに治療についての進歩はすばらしいものがある。

しかしながら、不妊症の原因としての卵管因子ならびに腹膜因子については、いまなお充分解明されてはいない。

今回、我々は卵管因子ならびに腹膜因子について、卵管通気検査、子宮卵管造影検査ならびに腹腔鏡検査の三者を比較検討した。

卵管因子について、卵管通気検査と腹腔鏡検査との一致率は87.3%であり、子宮卵管造影検査と腹腔鏡検査との一致率は76.4%であった。その前者の値については卵管通気検査が、一侧の卵管通過でも同様の所見を得る事に起因している。又、後者の子宮卵管造影検査は両側の卵管通過性を問題にしている事によって一致率が少し低いものと考えられた。

一方、腹膜因子に関しては骨盤内癒着、外性子宮内膜症等の所見については腹腔鏡検査は有効であった。子宮卵管造影ならびに卵管通気検査等から得られる所見では満足のものも得られなかった。

今後は不妊症の診断に際しては、腹腔鏡検査は必要な検査と考えられる。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 27(1), 40-46, 1982)

#### I. はじめに

最近、出生率の低下が続き、分娩数も減少してきた。しかしながら、妊娠出来ない不妊症の夫婦からすれば、挙児希望の強さというものはますます大きなものとなっている。

一方、不妊症に対する原因の検索ならびに治療についても種々の点で進歩がみられてきている。例えば、Hysterosalpingography の造影剤については油性造影剤から水性造影剤へと変更され、前者より障害が著しく減少してきている。最近の重要な検査法の1つとして内視鏡、その中でも腹腔鏡による検索が広く施行される様になつてきた。

今回、当科の最近5年間における不妊症のうち、不妊

因子不明のものを中心にして、腹腔鏡を施行した症例について、ルビントレスト、HSG ならびに腹腔鏡の三者の所見を比較検討したので報告する。

#### II. 対象ならびに方法

昭和50年4月より昭和55年3月までの5年間における名古屋市立大学産婦人科外来来院の不妊症患者のうち、腹腔鏡を施行した患者72例について、ルビントレストならびにHSGの所見を含めて比較検討した。

なお、腹腔鏡はオリンパス製を用い、ケタラル麻酔下にて行った。

なお腹腔鏡による検索を行つてみると、意外に骨盤内癒着の症例が多い事から、その癒着について、両側付属器に関係のない軽度の癒着を(+)とし、一侧の付属器を

中心とした癒着を認めたものを中等度の癒着で(++)とし、両側付属器を含めた強度の癒着を(+++)として検討した(表2)。

III. 結 果

1. 対象症例の年齢と不妊期間

対象症例72例のうち、原発性不妊症は59例(82%)であり、続発性不妊症は13例(18%)であった(表1)。

表 1 不妊症症例の分類

	症 例
原発性不妊症	59 ( 82%)
続発性不妊症	13 ( 18%)
合 計	72(100%)

これらの年齢分布は25~29歳が多く(図1)、不妊期間については3~4年の症例が多い(図2)。この不妊期間並びに年齢分布ともに当科の不妊症患者の統計<sup>1)</sup>よりも2~4カ月多い結果であった。

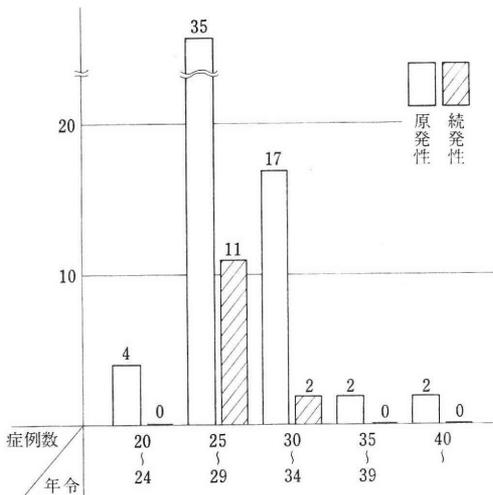


図 1 不妊症患者の年齢

2. 既往開腹手術と腹腔ならびに骨盤内癒着

腹腔内ならびに骨盤内癒着について、その既往手術を中心とした既往症について検討した。癒着の程度については、前述の表2の基準にて判定すると、原発性不妊症では既往手術を受けた人の約60%に(+)-(++)の癒着を認めた(表3)。その既往手術内容は筋腫核出術、両側卵管留膿腫、両側卵巢囊腫、外性子宮内膜症、虫垂炎等に対する手術が行なわれていた。

その中で虫垂炎に対する手術が1/3を占め、虫垂炎より波及した腹膜炎もみられた。又、既往手術のない症例の

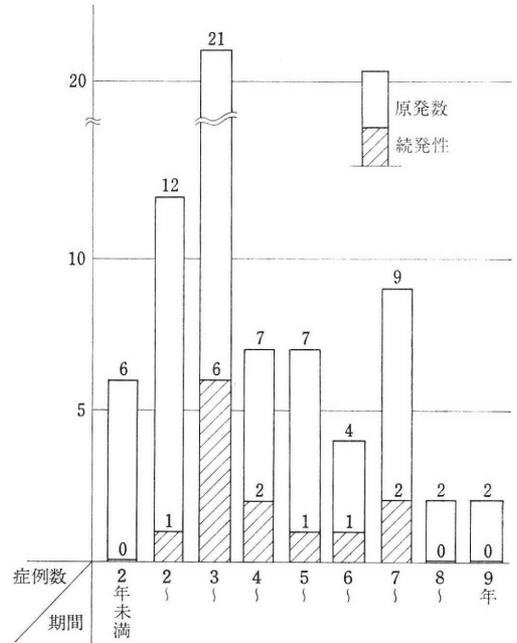


図 2 不妊症患者の不妊期間

表 2 癒着について

- { +.....軽度の癒着
- { ++.....一側付属器の癒着
- { +++.....両側付属器を含めた癒着

表 3 腹腔内癒着と既往症

癒 着	原発性不妊症		続発性不妊症		計
	手術有り	手術無し	手術有り	手術無し	
-	7	28	2	4	41
+	0	2	1	2	5
++	3	1	1	0	5
+++	6	12	3	0	21
計	16	43	7	6	72

うち30%に(++)-(+++の癒着を認めたが、その中で強度の癒着を認めたものの1/3は結核の既往症が認められた。

一方、続発性不妊症では手術既往があるものの60%に骨盤内癒着を認めた。その中には腹式帝王切開術を受けたもの、子宮外妊娠に対する手術をしたものもみられた。他に、虫垂炎に対する手術も認められ、続発性不妊症例におけるこれら既往開腹手術の影響は少なくないものと考えられた。

3. 原発性不妊症におけるルビンテスト、HSG 所見ならびに腹腔鏡所見の相関

表 4 原発性不妊症における HSG 所見と Laparo. 所見 (1)

ルビンテスト	HSG 所見	Laparo. 所見		
通過 18	両側通過 31	両側通過 23 (74%)	9 正常	
スパズム 5			7 PCO	
癒着 1			1 子宮筋腫	+
閉鎖 2			1 一側卵巣嚢腫	+
通過 5			1 一側卵管水腫	+
			3 子宮内膜症	+
		一側通過 5 (16%)	1 両側卵巣嚢腫	+
			1 一側卵管水腫	+
			1 一側卵管水腫, 内膜症, 卵巣嚢腫	
			1 一側卵管閉塞	
		両側閉塞 3	1 一側卵巣嚢腫	+
			2	+

表 5 原発性不妊症における HSG 所見と Laparo. 所見 (2)

ルビンテスト	HSG 所見	Laparo. 所見		
閉鎖 1	一側通過 10	両側通過 4	3 正常	
通過 5			1	+
閉鎖 4			1 子宮内膜症	+
			1 一側卵管閉塞	
			2 一側卵管閉塞	
			1 両側卵巣嚢腫	+
		閉塞 1	1 一側付属器切除	+

(1) HSG 所見より両側卵管の通過性のあるもの

31例のうち、23例はルビンテストにて正常の通過型を示し、5例はスパズム型、1例は癒着型、2例は閉鎖型を示した(表4)。これを、腹腔鏡所見よりすれば、HSGにて両側卵管通過性あるものの25%に少なくとも片側卵管の通過性を認めなかった。このHSG所見と大きく異なる理由としては、その症例の大部分に骨盤内ならびに腹腔内癒着が(+)~(++)と強くみられた。その癒着が、そのHSG所見と腹腔鏡所見との差異に強く影響しているものと考えられたが、その癒着についてはHSG所見から充分把握しえなかった。このことはおそらく水性造影剤を用いてHSGを行うため、その終末像を含めても骨盤内癒着についての追求が必ずしも充分でないように思われた。

この群に属するものの33%は癒着が認められ、これらは腹腔鏡所見より始めて確認しえた。又、子宮内膜症は4例(13.0%)に認められ、その内3例に一側付属器の

癒着が認められたが、同側の卵管の通過性はよく保たれていた。

腹腔鏡所見における、片側の卵管通過性のよいものについて、そのHSG所見との差異についてみると、それらは癒着(++)~(+++)の症例、片側卵管閉塞、片側卵管留水腫のいずれかが認められた。又、腹腔鏡所見からは両側卵管の通過性の認められなかった3例では、いずれも癒着(+++)と強く、その癒着下に両側卵管が存在しているため、腹腔鏡下ではその所見が充分つかみきれなかったとも考えられたが、それらの所見が不妊因子としての大きな要因になっているものとも考えられた。

ルビンテストにて、癒着型1例、閉鎖型2例については全て癒着(++)~(+++)であり、この癒着による結果であったと考えられた。

(2) 原発性不妊症における HSG 所見にて、一側通過しているもの(表5)

この群に属するもの10例についてみると、ルビンテス

トでは正常のもの5例, 閉鎖型5例であった。又, 腹腔鏡所見からすると, 両側の卵管の通過性のよいもの4例あり, この所見は HSG の所見とは全く異なる所見となっていた。更に, 閉塞を示した1例は以前片側の付属器切除をしている例であり, たまたま他側の付属器にも強い癒着を呈していた。この様な例では HSG 所見からは, 手術にて摘除されなかつた側の卵管の通過性がよいとの判断から, 妊娠の可能性は充分あると考えられていたが, 腹腔鏡所見からすれば妊娠の可能性は極めて少ない症例と考えられた。

ルビテストにて閉鎖型を示した5例においてはその2例に中等度~強度の骨盤内癒着を認めた。一方, 1例については腹腔鏡にて異常所見を認めなかつた。

(3) 原発性不妊症における HSG 所見にて, 両側卵管閉塞を示すもの(表6)

この11例の症例は, ルビテストにても全例閉鎖型を示した。更に腹腔鏡所見でも, 10例は両側卵管閉塞を認めたが, 1例のみ, 片側卵管通過性のある事を認めえた。しかしながら, この1例は骨盤内癒着が強度であり, そのため, HSG ならびにルビテストにても閉鎖の所

見を示したものと考えられた。

この群に属するものは2例を除いて骨盤内に中等度~強度の癒着を認めた。更にその中には陳旧性結核1例, 卵管留水腫3例等を認めた。

(4) 続発性不妊症における HSG 所見, ルビテスト成績ならびに腹腔鏡所見(表7)

この群に属する症例は12例あり, ルビテストの成績は HSG 所見とほぼ一致した所見であった。しかしながら, 腹腔鏡所見からみると, HSG では, 両側卵管通過性のあるもの8例のうち3例は一側卵管のみ通過性があり, その全例に骨盤内癒着を認めた。従つて HSG 所見からは何ら異常ないと考えられた続発性不妊症の一部に中等~強度の骨盤内癒着を認めた。

又, HSG 所見にて一側卵管通過性のある1例ならびに両側卵管閉塞の1例については, 腹腔鏡所見も同様所見を示した。ただ, それらの例における腹腔鏡所見からは, 骨盤内癒着の強い事を認めた。

続発性不妊症の12例中7例に骨盤内癒着(++)~(++)を認めた。

(5) 腹腔鏡所見を中心にした, HSG 所見ならびにル

表 6 原発性不妊症における HSG 所見と Laparo. 所見 (3)

ルビテスト	HSG 所見	Laparo. 所見		
閉鎖 11	両側閉塞 11	両側閉塞 10	3 一側卵管留水腫	卅
			1 陳旧性結核	卅
			2	卅
			2	++
			1 両側卵巣囊腫, 内膜症	
			1 子宮筋腫	
		一側通過 1	1	卅

表 7 続発性不妊症における HSG 所見と Laparo. 所見

ルビテスト	HSG 所見	Laparo. 所見		
通過 7	両側閉塞 8	両側通過 5	2	
			1 子宮内膜症	
			1 子宮筋腫	
			1	+
		一側通過 3	1 一側卵管留水腫	++
癒着 1			1	卅
			1	++
通過 1	一側通過 1	一側通過	1 一側卵管留水腫	++
閉鎖 3	両側閉塞 3	両側両側 3	2	卅
			1 一側卵管留水腫	++

表 8 腹腔鏡, HSG, ルビントテストの所見の比較

腹腔鏡所見	HSG	ルビントテスト	骨盤内癒着
両側通過 32	両側通過 28	通過型 23	1 + 1 ++ 3 +++ 1 +++
		スパスム 5	
		通過型 3 閉鎖型 1	1 +
	一側通過 4	通過型 3 閉鎖型 1	1 +
一側通過 15	両側通過 8	通過型 4	1 ++ 1 +++ 2 ++ 1 ++ 1 +++
		癒着型 2	2 ++
		閉鎖型 2	1 ++ 1 +++
	一側通過 6	通過型 3 閉鎖型 3	1 + 1 ++ 1 ++
両側閉塞 1	閉鎖型 1	1 +++	
不確認 17	両側通過 3	通過型 3	3 +++
	一側通過 1	閉鎖型 1	1 +++
	両側閉塞 13	閉鎖型 13	3 ++ 8 +++

ビントテスト所見の検討 (表 8)

腹腔鏡にて両側卵管通過性のよいもの32例についてみると、HSG では4例が、一側卵管のみ通過性を認めた。この4例におけるHSG所見と腹腔鏡所見の相違については骨盤内癒着の所見もなく、その理由がはつきりしなかった。

腹腔鏡にて一側卵管の通過性のよい症例は15例あつたが、その内の過半数8例のHSG所見は両側卵管の良好な通過性を認めたが、その多くは骨盤内癒着が認められていることから、HSG所見と腹腔鏡所見との相違にはこの骨盤内癒着も大きく影響していると考えられた。

又、HSGにても一側卵管の通過性のよいものは6例であり、この症例のルビントテストでは閉鎖型と正常型が半々を占めていた。この6例のうち3例には骨盤内癒着が認められた。又、1例のみHSGで両側卵管の閉塞が考えられたが、この例でも骨盤内癒着が認められた。

腹腔鏡所見として両側卵管閉塞又は不確認の症例は17例であり、それらの症例のHSG所見は両側卵管閉塞のもの13例、一側のみ通過性ありと考えられたもの1例、両側卵管通過性が良好と考えられたものは3例であつた。これら腹腔鏡にて卵管通過性の確認出来なかつた症例としては、陳旧性結核によるもの、陳旧性腹膜炎ならびに

表 9 骨盤内癒着

既往手術	原発性不妊症		続発性不妊症		計	
	有り	無し	有り	無し		
卵管采癒着	一側	5	0	0	5	
	両側	12	3	0	0	15
卵管周囲癒着	一側	5	1	1	1	8
	両側	0	3	3	0	6
卵管留水腫	一側	4	1	2	0	7
	両側	0	0	0	0	0
ダグラス窩癒着		2	2	1	1	6
骨盤内強度癒着		6	11	0	0	17

子宮内膜症による広範囲の癒着等が認められた。

(6) 骨盤内癒着について (表 3, 表 9)

表 3 の如く、原発性不妊症の中でも、既往手術を受けていない症例においても両側付属器を含む強度の癒着が認められた。勿論の中には陳旧性結核の既往もあり、又、陳旧性腹膜炎を既往にもつている例もみられた。又、原発性不妊症ならびに続発性不妊症共に、既往手術を受けている症例では半数以上に癒着が認められた。

それらの癒着を認めた部位は両側卵管采癒着と両側の卵管周囲の癒着が殆んどであり、これらはいずれも不妊要因として考えられるものである。上記二者以外では卵管留水腫とダグラス窩の癒着が認められた。

(7) 卵管疎通性について、腹腔鏡所見よりルビントテストならびにHSG所見との一致率

卵管疎通性のみについて検討すると、ルビントテストと腹腔鏡検査ではその一致率は87.3%であつたが、この一致率は単に少なくとも一側の卵管疎通性があつたか、否かの意味でしかない。一方、HSG所見と腹腔鏡所見における卵管疎通性の一致率は76.4%であつた。この一致率はルビントテストの場合とは異なり、両側卵管の疎通性についての一致率を意味している。

IV. 考 察

従来の不妊症検査項目に加えて、最近では腹腔鏡使用の必要性が唱えられるようになり<sup>10,11,12,13)</sup>、それにより、不妊症の原因の検索結果に新しい所見を加え得るようになって来ている。

我々も従来、出来るだけ広い範囲に腹腔鏡検査を行うようにして来たが、今回は不妊症検査項目のうち、特に卵管因子ならびに腹膜因子を詳細に検討する目的で、ルビントテストとHSGに加え、腹腔鏡を行つた症例について、それらの所見を比較検討した。

今までに不妊症の原因についての報告は多く<sup>1,2,4)</sup>、その中でも卵管因子については多くの詳細な研究成績がみられる<sup>5,6)</sup>。しかしながら、ガス又は液体の使用による卵管内腔の疎通性検査法からみた卵管因子の成績判定だけでは不十分である事は明らかである。たとえば、卵管の疎通性ありと認められる場合でも片側なのか両側疎通性があるかの判断が必ずしも明確でない場合もあるし、又、疎通性があつてもそれが卵管因子に異常がないといえるか否かも問題である。その上、卵管周囲の癒着の有無については殆んど明確な判断はし難いと考えられる。

門田ら<sup>7)</sup>の描記通水診断と腹腔鏡所見からの成績によればその診断一致率は67.8%であつたと報告しており、その相違の原因としては技術的因子、麻酔の影響、通水施行時と腹腔鏡検査時との時期のずれ等の問題をあげている。又このデータは卵管疎通性の点のみについてであり、周囲の癒着等については考慮されていない。

HSG 検査を使用して卵管因子を検討した報告は多いが、門田ら<sup>7)</sup>による描記通水診断と HSG 診断の比較からの卵管疎通性における診断一致率は71.8%であつたと報告し、更に、HSG 診断と腹腔鏡所見から卵管疎通性における一致率は66.0%であつたと述べている。又、HSG 検査を行うにしても、それに使用する造影剤によつても所見をつかむ上で差が出ると思われる。即ち最近では水性造影剤が使用されるようになってきているが、油性造影剤に比して、骨盤内癒着の所見をつかみにくいと考えられる。しかしながら、たとえ、油性造影剤を使用しても必ずしも骨盤内癒着を充分把握出来るとは考えられない。今回の我々の成績からしても、原発性不妊症症例で、HSG にて両側卵管の疎通性良好の所見であつた例の1/4は腹腔鏡所見と一致していなかつた。更に、腹腔鏡所見で、HSG 所見と同様に両側卵管の疎通性の良い例であつても、HSG 所見としてつかみえなかつた骨盤内癒着が認められた例が22%もあつた。一方、表4の如く、ルビンテストならびに HSG 所見からはほぼ正常と考えられた症例の中でも腹腔鏡によつて得られた異常所見が約50%もあつた。その中では、骨盤内癒着も多くみられ、特に卵管采癒着と卵管周囲癒着といった不妊症の大きな要因と考えられるものが多く存在した。その上、腹腔鏡により始めて子宮内膜症が確認し得た症例も多くみられた。又、最近の microsurgery の進歩<sup>8,9)</sup>により、卵管通過障害に対する治療も向上し、術後妊娠率の改善がみられるようになったが、この手術適応の可否の判断にも腹腔鏡検査は必要なものとなつて来ている。更に、卵管の癒着剝離、PCO 卵巣の切開手術、卵巣嚢腫の切除ならびに子宮内膜症を含めた組織採取等も腹腔鏡下にて行なえるようになってきている。

このように腹腔鏡は不妊原因の詳細な把握のみならず、手術適応の決定、更には種々な不妊原因の治療に対しても多くの適応があり、今後不妊症に対して幅広く利用されるべきものと考えられる。

#### 参考文献

- 1) 三村三喜男, 小川統久, 池内政弘, 中村光治, 山口賢二, 菱田克己, 小池皓弼: 当科における最近5年間の不妊症の臨床統計, 日本不妊学会雑誌, 24: 48, 1979.
- 2) 安藤勝也, 平田 修, 小池皓弼: 子宮内膜症の統計的観察, 日本不妊学会雑誌, 20: 102, 1975.
- 3) 八神喜昭: Endometriosis, その診断と治療, 産婦人科治療, 31: 455, 1975.
- 4) 杉本 修, 伊藤正尚: 教室における不妊の診断と治療, 産婦人科治療, 34: 597, 1977.
- 5) 印牧義孝: 卵管不妊のマイクロサージェリー, 臨床婦人科産科, 34: 215, 1980.
- 6) 河上征治, 真木 健, 福井谷達郎: 卵管形成術, 産婦人科治療, 41: 139, 1980.
- 7) 門田 徹, 松岡幸一郎: 卵管機能検査法, 産と婦, 46: 1425-1433, 1979.
- 8) 須藤寛人, 森田和雄, 吉沢浩志, 高橋 威, 古谷元康, 竹内正七: 当科不妊外来における通水療法施行症例の統計的検討, 日不妊会誌, 25: 513, 1980.
- 9) Mulligan: Use of polyethylen in tuboplasty. Fertility & Sterility, 4: 5, 1953.
- 10) Cumming, D. C., Taylor, P. J.: Combined laparoscopy and hysteroscopy in the investigation of the ovulatory infertile female. Fertility & Sterility, 33: 475, 1980.
- 11) Maathuis, J. B., Horback, J. G. M., Van Hall, E. V.: A comparison of the results of hysterosalpingography and laparoscopy in the diagnosis of fallopian tube dysfunction. Fertility & Sterility, 23: 678, 1972.
- 12) Swolin, R., Rosencrantz, M.: Laparoscopy and hysterosalpingography in sterility investigations, a comparative study. Fertility & Sterility, 23: 270, 1972.
- 13) Templeton A. A., Kerr, M. G.: An assessment of laparoscopy as the primary investigation in the sub-fertile female, Br. J. Obstet. & Gynecol. 84: 760, 1977.

#### The diagnostic value of laparoscopy in infertility

Koichi Koike, Mikio Mimura, Tsutomu Oshima, Norihisa Ogawa and Yoshiaki Yagami

Department of Obst. & Gynec. School of Medicine, Nagoya City University

Recently there has been advances in the dia-

gnosis and treatment of infertility. However, the problems such as the tubal and peritoneal factors as causes of infertility still remain to be elucidated.

In this study, we compared the results obtained either by Rubin test, HSG or laparoscopy.

Concerning the tubal patency diagnosed by Rubin test or laparoscopy, there was a concordance rate of about 87.3% while in results obtained by HSG or laparoscopy the concordance rate was 76.4%. The former rate probably signified that there was at least one side of the tubes was patent. The

latter signified bilateral tubes were patent in the concordant cases.

Moreover, the peritoneal factors such as pelvic adhesions which are difficult to diagnose by either Rubin test or HSG were actually present in a large number of cases.

We therefore gained the impression that laparoscopy is an essential tool in the examination of infertility.

(受付：昭和56年4月17日)

## ラパロスコピー施行時の呼吸循環動態

### Respiratory and Circulatory Changes during Laparoscopy

東邦大学医学部第一産婦人科学教室

小島 栄吉 油田 啓一 向井 治文  
Eikichi KOJIMA Keiichi YUDA Harufumi MUKAI  
金子 慶賛 椎名 一雄 武井 成夫  
Yoshitada KANEKO Kazuo SHIINA Shigeo TAKEI  
西田 修二 平川 舜  
Shuji NISHIDA Shun HIRAKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Toho University School of Medicine

東邦大学医学部中央検査部

鈴木 靖彦 竹内 光吉  
Yasuhiko SUZUKI Koukichi TAKEUCHI  
古田 島 笑子 川田 典子  
Emiko KOTAJIMA Noriko KAWADA

Department of Central Clinical Laboratory,  
Toho University School of Medicine

---

ラパロスコピー施行時の呼吸循環動態を、超音波心エコー法、動脈血ガス分析により検討し、以下の成績をえた。

1. 腹腔内に炭酸ガス (CO<sub>2</sub>) 3 l を注入すると、一回心拍出量は25.7%減少し、分時心拍出量は20.7%減少した。これは腹腔内圧上昇にともなう静脈血還流量の減少によるものと考えられる。

2. 加圧気腹後に減少した一回心拍出量、分時心拍出量は、head down 後にそれぞれ22.8%、12.3%の回復を示した。ラパロスコピー中の Trendelenburg 体位は、良い視野をうるためばかりでなく、減少した心拍出量を改善させる上にも好都合である。

3. 気腹開始後、動脈血酸素分圧は上昇、炭酸ガス分圧は低下、pH は上昇した。局所浸潤麻酔では炭酸の腹膜刺激による疼痛は除去されず、過呼吸が生じたためである。

4. head down 後に、呼吸性アルカローシスは消失した。これは、Trendelenburg 体位の呼吸抑制によるものであり、予備能力の限界を示している。気腹量にともなう心拍出量の減少を考え合わせると、局所麻酔下にラパロスコピーを行う際の気腹量は3 l 以下にすることが望ましい。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 27(1), 47-53, 1982)

#### はじめに

ラパロスコピーの婦人科領域への導入は、1910年、Ja-

cobaeus<sup>1)</sup> によつて開発され、画期的な診断法として報告された。さらに今日では光学機系の発達、操作器具の改良、内視鏡実施上の技術的進歩により、単なる腹腔内

臓器の観察にとどまらず、卵巣楔状切除術、癒着剝離術、あるいは卵管不妊手術などの内視鏡手術にまで応用されるに至った。

そこで主として卵巣、子宮、卵管異常を対象とした内視鏡的診断および治療操作が容易かつ安全な条件下で実施されるためには、加圧気腹が生体におよぼす影響を適確に把握することが重要な課題となる。今回は、局所浸潤麻酔下におけるラパロスコピー施行時に、加圧気腹が被検者の呼吸循環機能に与える影響について客観的に評価することを目的とした。

対 象

当科不妊外来を受診し、ラパロスコピーを施行した婦人で、心肺機能検査に異常を認めない15症例を対象とした。対象者の年齢は26歳から33歳に分布し、平均29.5歳であった。

方 法

1. 呼吸、循環機能検査

心拍数、血圧、一回心拍出量、分時心拍出量、動脈血 O<sub>2</sub> 分圧、動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧、動脈血 pH の各項目について、超音波心エコー法、動脈血ガス分析により検討を加えた。

超音波心エコー法は Aloka 製 SSD-110を、動脈血ガス分析には、ラジオメーター社製 ABL 1 を使用した。

2. 超音波心エコー法の分析

渡辺、藤井<sup>2)</sup>の方法に準じた。探触子を第4肋間胸骨左縁におき、ビームを発し、心室中隔・左室後壁エコーグラムの記録を行なった(図1)。左室容積は、心電図R波の頂点の時点で最大となり、心音図Ⅱ音大動脈成分の時点で最小となる。これらの時相で左室拡張終期径(LVDd)、および左室収縮終期径(LVDs)を測定した(図2)。

左室容積の算定は、左室を回転楕円体と仮定する Pombo ら<sup>3)</sup>の方法に準じ、左室拡張終期径の3乗と左室収縮終期径の3乗との差より一回心拍出量を計測した。

3. 麻酔法

前投薬として、硫酸アトロピン0.5mg とジアゼパム10mg を筋注した。

麻酔法には、呼吸循環機能に影響の少ない局所浸潤麻酔法を選び、麻酔剤として0.5%プロカインを使用した。

4. 検査条件

ラパロスコピーは、23~25°C に維持された静かな手術室で行ない、被検者には研究の目的、方法をあらかじめ説明し、不安など、心理的因子の影響の軽減に留意した。

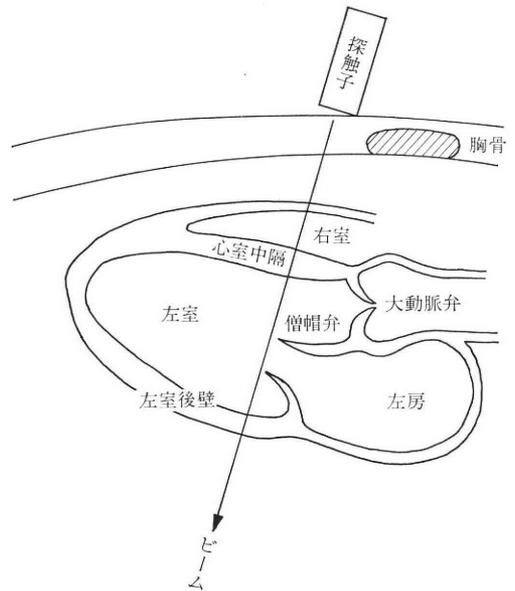


図1 心室中隔・左室後壁エコーグラムの記録

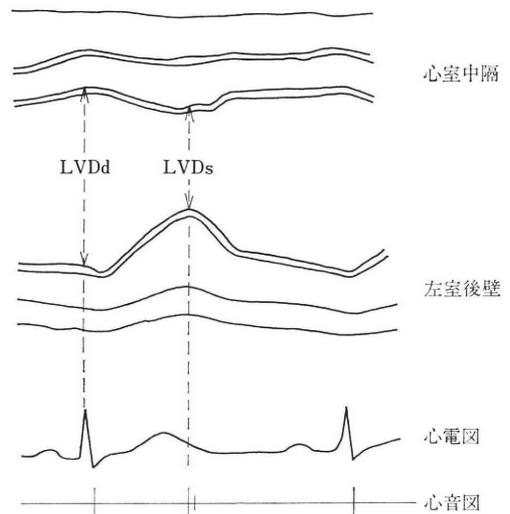


図2 心室中隔・左室後壁エコーグラム

LVDd: 左室拡張終期径

LVDs: 左室収縮終期径

$$\text{一回心拍出量} = (\text{LVDd})^3 - (\text{LVDs})^3$$

(Pombo らの方法)

手術室に入室後、採血用21ゲージ翼状針を右橈骨動脈に留置した。超音波心エコーグラムの測定および動脈血採血は、(1) 気腹開始前、(2) 気腹開始1分後、(3) 同2分後、(4) 同3分後、(5) head down 後、(6) ラパロスコピー施行中、の6ポイントで行なった。気腹ガスには CO<sub>2</sub> を使用し、注入速度は毎分1l、注入量は3lとした。

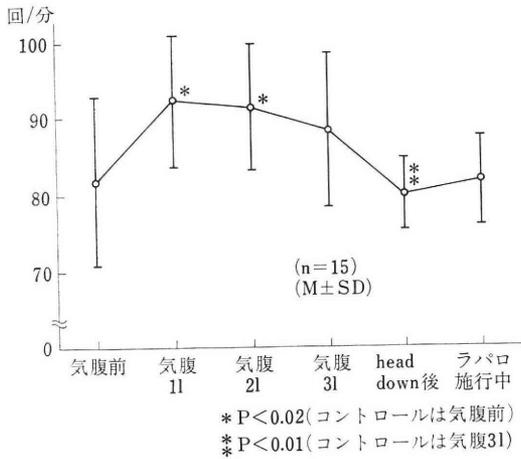


図 3 脈拍数

成績

1. 脈拍数 (図3)

気腹前値 81.9±11.0 に対し、CO<sub>2</sub> 1l 注入時 92.2±8.6, 2l 注入時には 91.4±8.3 へと有意 (p<0.02) に増加した。

3l 気腹時点の値 88.0±9.5 に比べ、head down 後には、80.0±4.6 へと有意 (p<0.01) に減少した。

2. 平均血圧 (図4)

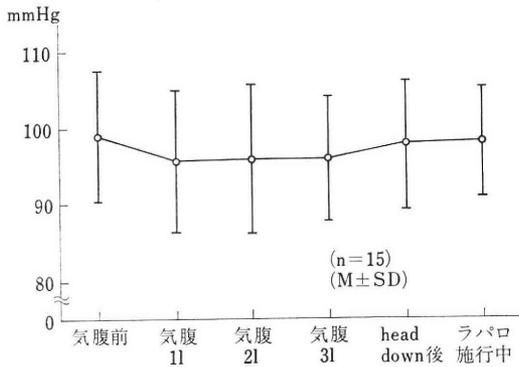


図 4 平均血圧

平均血圧は、気腹開始後に低下傾向を、head down 後には回復傾向を示したが、いずれも有意な変化ではなかった。

3. 一回心拍出量 (図5)

気腹前値 49.0±5.9ml に比べ、CO<sub>2</sub> 1l 注入時 38.0±3.8ml, 2l 注入時 37.4±5.0ml, 3l 注入時には 36.4±5.2ml へと、気腹量にともない有意 (p<0.01) に減少した。

3l 気腹時点に比べ、head down 後には 44.7 ± 6.3

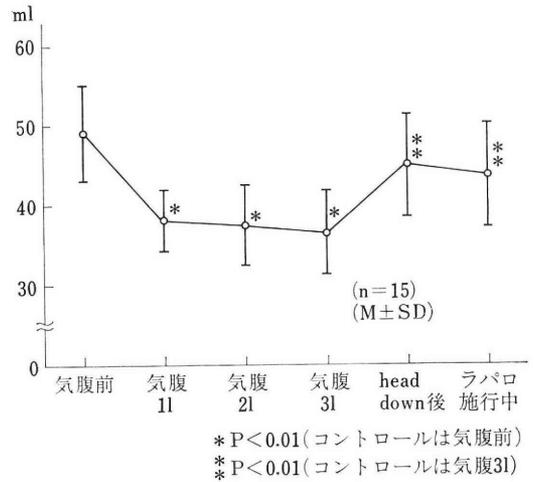


図 5 一回心拍出量

ml, ラパロスコピー中には 43.5±6.5ml へと回復した (p<0.01).

4. 分時心拍出量 (図6)

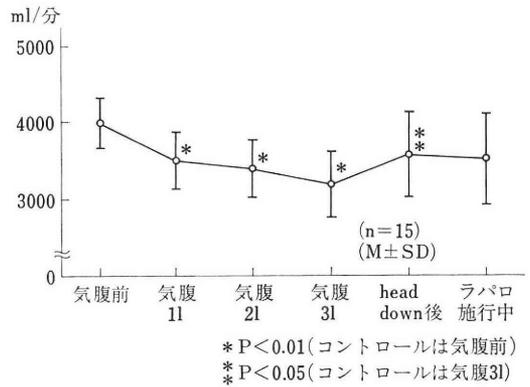


図 6 分時心拍出量

気腹前値 4013±344ml に比較し、1l 注入時 3503±365ml, 2l 注入時 3418±376ml, 3l 注入時 3184±423ml へと、有意 (p<0.01) に減少した。

3l 気腹時点と比較して、head down 後には 3576±553ml に増量した (p<0.05)。

5. 動脈血 O<sub>2</sub> 分圧 (図7)

気腹前値 103.4 ± 7.1mmHg に比較し、1l 注入時 114.9±5.9mmHg, 2l 注入時には 112.3±9.1mmHg へと有意 (p<0.01) に上昇した。

3l 気腹時の値 110.5±12.5mmHg に比較し、head down 後には、103.6±6.8mmHg, ラパロスコピー施行中には 99.5±8.5mmHg へと有意 (p<0.01) に低下した。

6. 動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧 (図8)

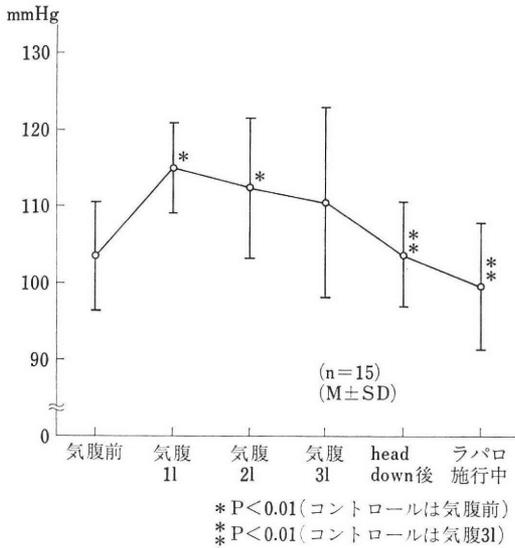


図 7 動脈血 O<sub>2</sub> 分圧

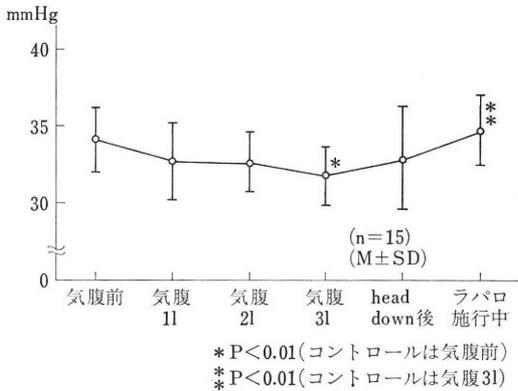


図 8 動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧

気腹前値  $34.1 \pm 2.1 \text{ mmHg}$  に比べ、気腹開始後に低下傾向を示し、3l 注入時には  $31.8 \pm 1.9 \text{ mmHg}$  と有意 ( $p < 0.01$ ) な低下を認めた。

ラパロスコピー中の CO<sub>2</sub> 分圧は  $34.5 \pm 2 \text{ mmHg}$  と気腹前値に回復し、3l 気腹時点と比較し、有意 ( $p < 0.01$ ) に上昇した。

7. 動脈血 pH (図9)

気腹前値  $7.40 \pm 0.02$  に対し、気腹後に上昇傾向を示し、3l 注入時には  $7.42 \pm 0.02$  と有意 ( $p < 0.02$ ) な上昇を認めた。

3l 気腹時点と比較して、ラパロスコピー中は  $7.38 \pm 0.02$  へと有意 ( $p < 0.01$ ) に低下した。

考 案

ラパロスコピー実施に際し、十分な視野をもつて対象臓器の観察および小手術操作を行なうためには、必要最

小限の気腹が不可欠の条件となる。しかしながら、気腹ガスとして用いられる CO<sub>2</sub> により、(1) 横隔膜挙上、下大静脈圧迫による呼吸循環器系への影響、(2) CO<sub>2</sub> の

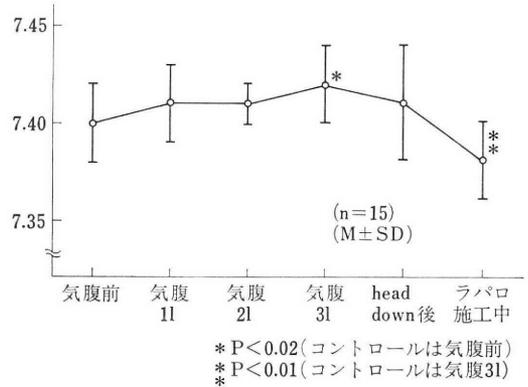


図 9 動脈血 pH

血中濃度上昇による、アシドーシスのおよぼす呼吸循環器系への影響が、それぞれ内視鏡操作中の患者に対する安全管理上重要な問題となる。

循環機能検査法

心拍出量の測定には従来より、Fick 法、色素希釈法などの観血的方法が行なわれてきた。本法を用い、ラパロスコピー中に心拍出量を求めた報告もある<sup>4,5)</sup> が、単に腹腔内観察を目的にラパロスコピーを受ける、不妊以外に異常の認められない、いわゆる健康者を対象とする場合には至適な方法ではない。

Murray ら<sup>6)</sup> は、左室造影法による一回心拍出量が、超音波心エコー法による左室拡張終期径と左室収縮終期径の3乗の差と、 $r=0.93$  という高い相関を示すことを報告している。超音波心エコー法は侵襲が少なく、反復測定も容易な、すぐれた検査法である。

加圧気腹の心血管系におよぼす影響

ラパロスコピー施行に際し行なわれる加圧気腹は、横隔膜を挙上し、また下大静脈を圧迫することにより、心肺機能に悪影響を与える可能性が推測される。腹腔内に CO<sub>2</sub> を 1l 注入することにより、一回心拍出量は  $49.0 \pm 5.9 \text{ ml}$  より、 $38.0 \pm 3.8 \text{ ml}$  へと 22.4% の減少を示した。この成績は、加圧気腹が循環器系へ強い影響を与えることを示唆している。しかし、脈拍数は  $81.9 \pm 11.0$  より  $92.2 \pm 8.6$  へと増加し、その結果、分時心拍出量は、12.7% の減少にとどまっている。気腹ガスが 3l になると抑制はさらに強くなり、一回心拍出量は  $36.4 \pm 5.2 \text{ ml}$ 、分時心拍出量は  $3184 \pm 423 \text{ ml}$  へと、それぞれ 25.7%、20.7% の減少を示した。これらの成績は、注入ガスの増加にともなう腹腔内圧の上昇が横隔膜を挙上し、その結果、右心房と下大静脈を圧迫することにより、静脈還流

が減少したことを示唆している。

Ivankovich ら<sup>7)</sup>は、犬に人工気腹を作り、腹腔内圧の上昇にともない、心拍出量、下大静脈血流量は減少し、一方大腿静脈内圧の増加を認めている。すなわち、静脈還流の減少が、心拍出量減少の原因と考えている。

Lenz ら<sup>8)</sup>は、CO<sub>2</sub> 4l を腹腔内に注入し、impedance cardiography を用い、心拍出量に平均 17% の減少を、1 例に 45% の減少を認めている。また Mckenzie<sup>9)</sup>は、平均 40%、最大 58% の心拍出量減少を認めている。著者らの成績では、CO<sub>2</sub> 3l 注入時では平均 20%、最大 35% の減少であった (図 10)。このように報告者によつて心拍出量の減少率に差のあることは、腹腔内注入ガスの量が原因するものと考えられる。

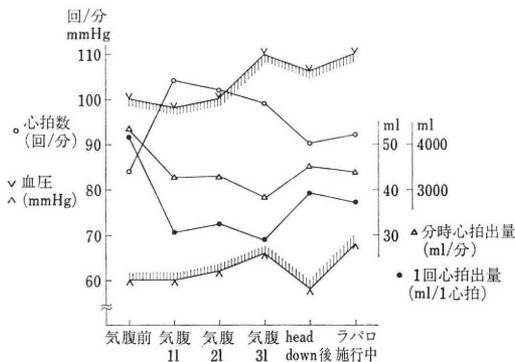


図 10 ラパロスコピー施行中の典型的な心血管系変化の 1 例

クルドスコピー施行体位である胸膝位では静脈還流が減少し、その結果一回心拍出量、分時心拍出量が減少することを著者ら<sup>10)</sup>は報告した。しかしラパロスコピーと異なり、気腹時に変化を認めなかつた。この気腹時にみられる相違は、ラパロスコピーの加圧気腹に対し、クルドスコピーでは腹腔内陰圧を利用した自然気腹である点にある。加圧気腹する際には、できるだけ自然に、ゆつくりと行ない、気腹量もなるべく 3l 以下の少量ですませるのが安全である。

#### Trendelenburg 体位と心拍出量の変化

head down 後には、一回心拍出量は  $36.4 \pm 5.2$  ml から  $44.7 \pm 6.3$  ml へ、また分時心拍出量は  $3184 \pm 423$  ml から  $3575 \pm 553$  ml へと、それぞれ 22.8%、12.3% の増加を示した。Trendelenburg 体位が、いわゆる shock 体位としての是非については賛否両論あるが、Pentecost ら<sup>11)</sup>は、一般状態のよい 15 例について、20° head down したことにより心拍出量が増加したことを報告し、その理由として、静脈還流量の増加を指摘している。以上の成績から同体位が、ラパロスコピー操作中により視野を

うるためばかりでなく、加圧気腹により減少した心拍出量を回復させる上にも好都合であることが明らかとなった。

#### ラパロスコピー施行時の気腹ガスと麻酔法の問題 ——とくに換気障害と呼吸性アシドーシス——

呼吸管理上、ラパロスコピーは挿管麻酔下に行なわれることが望ましい。しかし入院日数を短縮することからも、局所浸潤麻酔下にラパロスコピーを施行する報告も多い<sup>12,13)</sup>。局所麻酔下にラパロスコピーを行なう際に、(1) 除痛効果は十分か、(2) 換気不全はないか、の 2 点が問題となる。

燃焼性および栓塞の危険をさけるため、腹腔内注入ガスには CO<sub>2</sub> が多く使用されている<sup>4,5,7,9,12)</sup>。CO<sub>2</sub> は腹腔内で水と結合し、炭酸が作られる。この炭酸による腹膜刺激症状は、局所浸潤麻酔では除痛されない。この問題から、注入ガスの種類、麻酔法の検討が必要となる。

腹腔内に CO<sub>2</sub> を注入することによつて、動脈血の CO<sub>2</sub> 分圧が上昇することが報告されている。その原因として、(1) CO<sub>2</sub> が腹膜から吸収される<sup>14,15)</sup>、(2) 横隔膜挙上による換気量減少<sup>16,17)</sup>、の 2 点が指摘されている。以上の諸家の報告は全身麻酔下に検討され、換気量は一定にコントロールされており、自発呼吸下に行なわれた成績とは多少条件が異なる。Brown ら<sup>18)</sup>は局所麻酔下にラパロスコピーを行ない、動脈血ガス分析の結果に変化をみていない。著者らの成績では、一時的に呼吸性アルカローシスに傾いている。その原因は、炭酸の腹膜刺激により生じた過換気と、気腹量が 3l を越えない比較的少量であることから換気抑制も予備能力の範囲内にあるためと考えられる。

head down 後に O<sub>2</sub> 分圧は低下、CO<sub>2</sub> 分圧は上昇し、その結果動脈血 pH も低下し、呼吸性アルカローシスは解消された。この際、炭酸による腹膜刺激は依然として遺残し、患者は努力呼吸を続けている。Trendelenburg 体位により横隔膜の挙上はさらに強まり、換気の機械的障害はまさに予備能力の限界点に達したことが示唆される。

さらにラパロスコピー施行中の動脈血ガス分析が、呼吸性アシドーシスに傾いたことは、Trendelenburg 体位によつて増強された換気障害が、時間の経過にともない、CO<sub>2</sub> の蓄積をもたらしたものと考えられる。

加圧気腹後に認めた心拍出量の減少、換気抑制は健康者には支障とならないが、心肺機能の低下している症例には重大な障害を引き起こす場合がある。局所麻酔下にラパロスコピーを実施する場合には、腹腔内注入ガスを 3l 以上にすることは危険であり、この量を越えない範囲内で施行することが望ましい。

ラパロスコピーの施行に際しては、(1) 適確な適応の選択、(2) vital sign の注意、(3) 症例に応じた気腹ガス量、およびその注入速度の調節、などの諸点に十分留意して慎重な管理を行なうことが、完全な視野下に対象の観察、生検による診断と小手術操作を短時間に終了させる、必要最小限の条件として要求される。

### 文 献

- 1) Jacobaeus, H. C.: Über die Möglichkeit der Zystoskopie bei Untersuchung seröser Höhlungen anzuwenden, München. Med. Wschr. 57: 2090, 1910.
- 2) 渡辺 潤, 藤井 諄一: 心エコー法の臨床, 23, 新興医学出版社, 1976.
- 3) Pombo, J. F., Troy, B. L., and Russel, R. U.: Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography, Circulation, 43: 480, 1971.
- 4) Marshall, R. L., Jebson, P. J. R., Davie, I. T. and Scott, D. B.: Circulatory effects of carbon dioxide insufflation of the peritoneal cavity for laparoscopy, Br. J. Anaesth. 44: 680, 1972.
- 5) Motew, M., Ivankovich, A. D., Bieniarz J., Albrecht, R. F., Zahed, B., Scommegna, A. and Silverman, B.: Cardiovascular effects and acid-base and blood gas changes during laparoscopy, Am. J. Obstet. Gynecol. 115: 1002, 1973.
- 6) Murray, J. A. and Johnston, F. W.: Echocardiographic determination of left ventricular dimensions volumes and performance, Am. J. Cardiol. 30: 252, 1972.
- 7) Ivankovich, A. D., Miletich, D. J., Albrecht, R. F., Heyman, H. J., and Bonnet, R. F.: Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog, Anesthesiology, 42: 281, 1975.
- 8) Lenz, R. J., Thomas, T. A. and Wilkins, D. G.: Cardiovascular changes during laparoscopy, Anaesthesia, 31: 4, 1976.
- 9) Mckenzie, R., Wadhwa, R. K. and Bedger, R. C.: Noninvasive measurement of cardiac output during laparoscopy, J. Reprod. Med. 24: 247, 1980.
- 10) 小島栄吉: クルドスコピー施行時の呼吸循環動態に関する研究, 日不妊会誌, 26: 95, 1981.
- 11) Pentecost, B. L., Irving, D. W. and Shillingford, J. P.: The effects of posture on the blood flow in the inferior vena cava, Clin. Sci. 24: 149, 1963.
- 12) Penfield, A. J.: Laparoscopic sterilization under local anesthesia, Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 733, 1974.
- 13) Brown, D. R., Fishburne, J. I., Roberson, V. O. and Hulka, J. F.: Ventilatory and blood gas changes during laparoscopy with local anesthesia, Am. J. Obstet. Gynecol. 124: 741, 1976.
- 14) Magno, R., Medegard, A., Bengtsson, R. and Tronstad, S. E.: Acid-base balance during laparoscopy, Acta Obstet. Gynecol. 58: 81, 1979.
- 15) Peterson, E. P.: Anesthesia for laparoscopy, Fertil. Steril. 22: 695, 1971.
- 16) Alexander, G. D., Noe, F. E. and Brown, E. M.: Anesthesia for pelvic laparoscopy, Anesth. Analg. 48: 14, 1969.
- 17) Scott, D. B. and Julian, D. G.: Observations on cardiac arrhythmias during laparoscopy, Br. Med. J. 12: 411, 1972.

### Respiratory and circulatory changes during laparoscopy

**Eikichi Kojima, Keiichi Yuda,  
Harufumi Mukai, Yoshitada Kaneko,  
Kazuo Shiina, Shigeo Takei,  
Shuji Nishida and Shun Hirakawa**

Depart. of Obstet. Gynec. Toho University  
School of Medicine

**Yasuhiko Suzuki, Koukichi Takeuchi,  
Emiko Kotajima and Noriko Kawada**

Depart. of Central Clinical Laboratory Toho  
University School of Medicine

Respiratory and circulatory changes noted during laparoscopy were examined by the ultrasound cardiography and blood gas analysis to obtain the following results.

1. On infusing 3 liters of carbon dioxide gas into peritoneum, the stroke volume was reduced by 25.7% and the cardiac output was reduced by 20.7%. This finding can be attributed to the reduction in the venous return derived from the rise in intraperitoneal pressure.

2. The stroke volume and cardiac output both of which had been reduced following pressurized pneumoperitoneum demonstrated recoveries of 22.8% and 12.3%, respectively, after placed in the head down position. The Trendelenburg position during the laparoscopy is beneficial not only for obtaining good visual field but also for improving the once reduced cardiac output.

3. Following the startup of the pneumoperitoneum, PaO<sub>2</sub> and pH were elevated, while PaCO<sub>2</sub> was lowered. This can be attributed to hyperventilation because the pain caused by the stimulation of the peritoneum by carbonic acid cannot be

reduced under the local anesthesia.

4. The respiratory alkalosis was eliminated following the placing of the patient into the head down position. This can be attributed to the inhibited respiration with the Trendelenburg position, showing the limits of capacity reserve. Taking this finding as well as the reduction in cardiac

output associated with the volume of pneumoperitoneum into consideration, it is desirable to limit the volume of pneumoperitoneum to less than 3 liters in performing the laparoscopy under the local anesthesia.

(受付：昭和56年 4 月27日)

## 不妊症治療後妊娠とその予後

### The Pregnancies and Clinical Courses after the Treatments for Infertility

岡山大学産科婦人科学教室

山田 紳介 占部 清 清水 健治  
Shinsuke YAMADA Kiyoshi URABE Kenji SHIMIZU  
関 正明 長川 富保 林 伸 旨  
Masaaki SEKI Tomiyasu NAGAKAWA Nobuyoshi HAYASHI  
早田 幸司 吉田 信隆 秋本 暁久  
Koshi HAYATA Nobutaka YOSHIDA Teruhisa AKIMOTO  
関 場 香  
Kaoru SEKIBA

Department of Obstetrics and Gynecology  
Okayama University Medical School

昭和51年1月から、52年12月までの2年間に、岡山大学産婦人科不妊外来において妊娠が成立した挙児希望患者181例を対象として、不妊症治療後妊娠の予後について検討し、以下の結果を得た。

妊娠した挙児希望患者の不妊因子については、卵巣因子、機能性不妊によるものが多く、妊娠成立周期における治療法としては、排卵誘発剤使用例が最も高い頻度を示した。また妊娠の転帰および合併症として、流産率が19.4%と高い傾向を示すこと、並びに妊娠中毒症が24.3%と多いことより、この両者は不妊症治療後妊娠の管理上、注意すべき点であると思われる。しかし、その他の妊娠分娩経過は一般の妊娠例との間に著変を認めず、児に関しても、出生時体重や乳児期での体重増加が正常であることより、分娩へと至った例においては、不妊症治療後妊娠例、およびその児の予後は良好であると推測される。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 27(1), 54-58, 1982)

#### 緒 言

不妊症治療の最終的な目的は、単に妊娠成立のみにとどまらず、正常な妊娠分娩経過を経て、健康な児を得ることである。従って、不妊症治療後妊娠例の妊娠分娩経過のみでなく、出生児の体重、その後の児の発育、次回妊娠の状態まで含めた広い意味での予後の検討が必要であると思われる。今回、我々は当科不妊外来における妊娠例につき、これらの検討を行った。

#### 対象ならびに方法

昭和51年1月から、52年12月までの2年間に、岡山大学産婦人科不妊外来において、妊娠の成立した挙児希望

患者181例を対象として、その後の妊娠分娩経過、および児の予後について、主にアンケートを用いて調査し、不妊因子、妊娠成立周期での治療等も合せ考察を行った。

#### 成 績

##### 1. 不妊因子

表1に妊娠例の不妊因子による分類を示す。ルーチン検査で異常を認めず、不妊原因の明らかでない機能性不妊が181例中77例(42.5%)と最も多く、卵巣因子の59例(32.6%)がこれに次ぎ、この両者で全体の75.1%を占めている。これを原発性不妊症と続発性に分けて検討すると、原発性不妊では卵巣因子の方が103例中40例

表 1 不妊因子による分類

不妊因子	原発性不妊	続発性不妊	計
卵巣因子	40例(38.3%)	19例(24.3%)	59例(32.6%)
子宮因子	4例(3.9%)	4例(5.1%)	8例(4.4%)
卵管因子	12例(11.7%)	8例(10.3%)	20例(11.0%)
男性因子	4例(3.9%)	0例(0%)	4例(2.2%)
機能性不妊	36例(35.0%)	41例(52.6%)	77例(42.5%)
未検査	7例(6.8%)	6例(7.7%)	13例(7.1%)
計	103例	78例	181例

表 2 妊娠成立周期の治療法

治療法	原発性不妊	続発性不妊	計
Clomiphene	18例(17.5%)	8例(10.3%)	26例(14.4%)
Cyclofenyl	21例(20.4%)	15例(19.2%)	36例(19.9%)
Clomiphene + Cyclofenyl	5例(4.9%)	2例(2.6%)	7例(3.9%)
HMG	3例(2.9%)	1例(1.3%)	4例(2.2%)
小計	47例(45.9%)	26例(33.4%)	73例(40.3%)
Vit E	5例(4.9%)	1例(1.3%)	6例(3.3%)
卵管刺激	9例(8.7%)	15例(19.2%)	24例(13.3%)
AIH	2例(1.9%)	0	2例(1.1%)
estrogen	4例(3.9%)	5例(6.4%)	9例(5.0%)
その他	2例(1.9%)	0	2例(1.1%)
休薬	34例(33.0%)	31例(39.7%)	65例(35.9%)
計	103例	78例	181例

(38.8%)と多く、逆に続発性不妊では機能性不妊の方が78例中41例(52.6%)と多い傾向を認めた。

2. 妊娠成立周期の治療法

表2に示す如く、clomiphene, cyclofenyl, HMG, などの排卵誘発剤使用例が、原発性不妊103例中47例(45.9%)、続発性不妊78例中26例(33.4%)であり、全体の40.3%を占めている。次いで、通水、通気などの卵管刺激による妊娠も全体で24例(13.3%)と多く、休薬期間における妊娠は65例(35.9%)にみられた。これら排卵誘発剤使用例、卵管刺激、休薬期間の三者が181例中162例(89.5%)と妊娠例の大部分を占めている。

3. 妊娠の転帰

181例の妊娠例のうち予後の追求が可能であった134例(74.0%)の妊娠の転帰を表3に示す。

流産は26例(19.4%)と一般の流産率に比較し高い傾向を示した。原発性不妊での流産例は78例中15例(19.2%)、続発性不妊では56例中11例(19.6%)であり、両者の間に差はみられなかった。また早期産は4例にみら

表 3 妊娠の転帰

	原発性不妊	続発性不妊	計
流産	15例(19.2%)	11例(19.6%)	26例(19.4%)
子宮外妊娠	1例(1.3%)	0例(0%)	1例(0.7%)
早期産	0例(0%)	4例[1](7.1%)	4例(3.0%)
正期産	59例[1](75.6%)	41例[1](73.2%)	100例(74.6%)
過期産	3例(3.8%)	0例(0%)	3例(2.2%)
計	78例[1]	56例[2]	134例[3]

[ ] : 双胎例(2.2%)

れたが、全て続発性不妊であった。正期産は100例(74.6%)、過期産は3例(2.2%)であり、134例中107例(79.8%)が分娩へと至っている。

一方、双胎は134例中3例(2.2%)に認められ、これらはclomiphene使用例2例、cyclofenyl使用例1例であった。3胎以上の多胎は認められなかった。

4. 妊娠中の異常

分娩へと至った107例の妊娠中の異常を表4に示す。

表 4 分娩例における妊娠中の異常 (総分娩数107例について)

妊娠中毒症 (重症例)	26/107(24.3%) (4/107 3.7%)
切迫流産	32/107(29.9%)
切迫早産	16/107(15.0%)

妊娠中毒症が26例(24.3%)、切迫流産が32例(29.9%)と高頻度にみられ、前述した流産率の高い事を合わせ、不妊症治療後妊娠に対しては、十分な管理が必要である事を物語っている。

5. 分娩時の診断および処置

分娩例107例の分娩時診断、および処置を表5に示す。高年初産婦は23例(21.5%)と高い傾向を示したが、そ

表 5 分娩時の診断及び処置 (総分娩数107例について)

高年初産婦	23/107(21.5%)
骨盤位	7/107(6.5%)
異常出血	7/107(6.5%)
C. P. D.	4/107(3.7%)
回旋異常	4/107(3.7%)
遷延分娩	4/107(3.7%)
前置胎盤	2/107(1.9%)
帝王切開	11/107(10.3%)
鉗子分娩	2/107(1.9%)

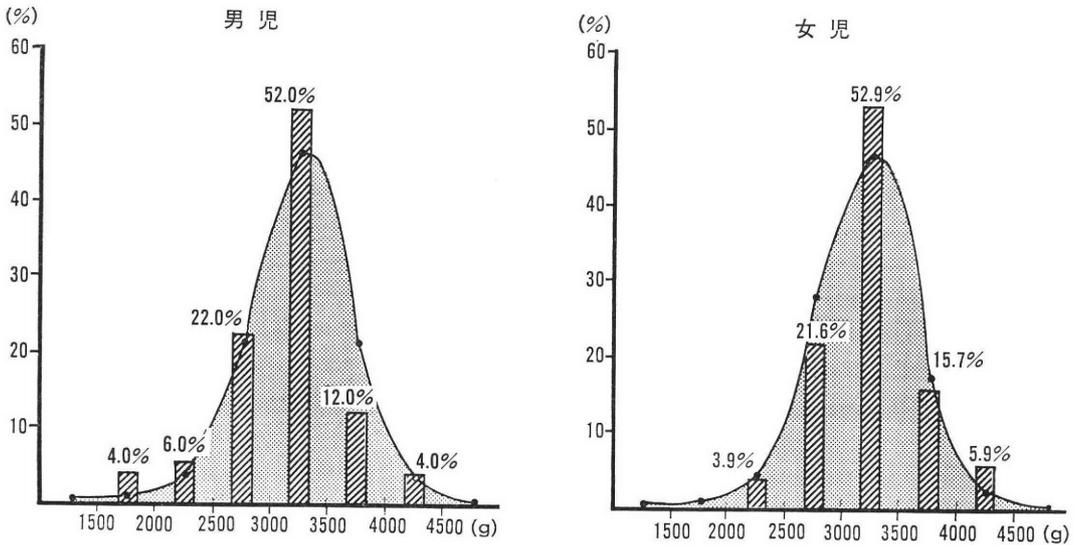


図 1 出生時体重分布

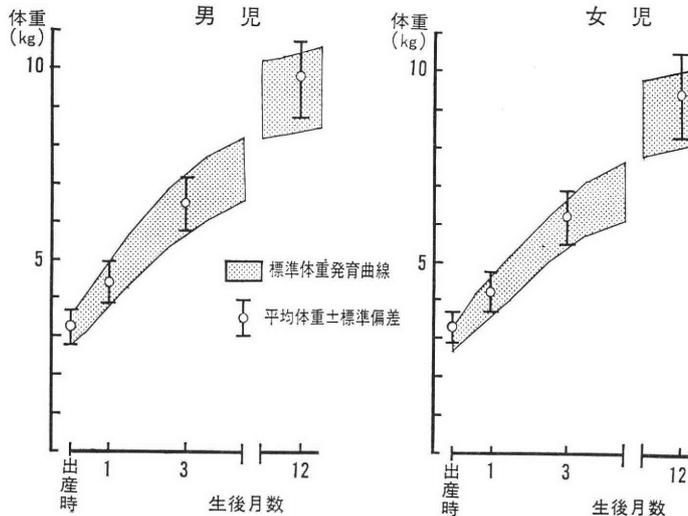


図 2 生後の体重増加

他の分娩時異常や合併症に関しては、一般の分娩との間に差を認めなかった。また帝王切開は11例 (10.3%) とやや多い傾向を示しており、これらの適応は前置胎盤2例、CPD 4例、骨盤位2例等によるものであった。

### 6. 出生時体重分布

図1は児の出生時の体重分布を、男児50名、女児51名につき検討したものである。図1のShadowは昭和48年統計の平均体重分布を示している。

男児出生時平均体重は3162gr、女児3248grであり、体重分布も男児、女児ともに正常な分布を示している。なお未熟児は7例であり、そのうち4例が双胎によるものであった。周産期死亡は3例に認められたが、それら

はいずれも双胎未熟児例であり、2例は早期産例(妊娠30週1709gr, 1609gr)、1例は正常産例(2354gr)であった。

### 7. 生後の体重増加

出生後の児の発育をみるために、乳児期における体重増加を図2に示す。shadowは昭和45年乳幼児発育調査会による標準体重増加曲線である。

男児においては、その平均体重は出生時3161gr±453(N=43)、生後1カ月で4408gr±523(N=40)、生後3カ月6472gr±689(N=42)、生後12カ月9709gr±995(N=35)であり、女児では出生時3248gr±426(N=44)、生後1カ月4221gr±505(N=40)、生後3カ月6133gr±

表 6 昭和51年分娩例における再妊娠（アンケート調査による）

	原発性不妊	続発性不妊	計
再妊娠例	20/29 (69.0%)	11/26 (42.3%)	31/55 (56.4%)

737 (N=38), 生後12カ月 9368gr±1077 (N=33) であった。標準体重増加曲線に比して、その発育は男女ともに良好であることが示された。

#### 8. 分娩後の再妊娠

分娩後の再妊娠について検討するため、昭和51年分娩例 83例について、昭和54年4月にアンケート調査を行い、55例の回答を得た（回収率66.5%）。

原発性不妊においては、29例中 20例（69.0%）、続発性不妊では26例中11例（42.3%）が次の妊娠を経験している。

#### 考 察

岡山大学産婦人科不妊外来で妊娠の成立した不妊症患者妊娠例181例につき、出生後の児の発育、次の妊娠の有無をも含め、その予後について検討した。

妊娠成立周期の治療法として、排卵誘発剤使用例が40.3%と高い頻度を示したことは、諸家の報告<sup>1,2,3,4,5)</sup>と同様であるが、休業期間における妊娠が35.9%と比較的多いことは、不妊症治療における休業期間の積極的な意義づけも可能であると思われる。また卵管刺激も13%を占めており、その効果は無視できない。

次に妊娠の転帰であるが、流産率に関しては、楠田<sup>3)</sup> 16.7%、高野<sup>4)</sup> 25.6%、白川<sup>5)</sup> 13.3%、田中<sup>6)</sup> 11.7%、馬嶋<sup>7)</sup> 17.1%、藤原<sup>8)</sup> 11.1%等の報告があるが、今回の検討では19.4%とやや高い傾向を示した。その理由として、流産例においては、その追跡調査が比較的容易であったためとも考えられるが、いずれにせよ妊娠管理上の重要な問題であると考えられる。

早期産は3.0%であり、白川<sup>5)</sup> 4.4%、田中<sup>6)</sup> 7.8%、馬嶋<sup>7)</sup> 1.7%、白水<sup>9)</sup> 8.6%の報告に比較して低い傾向を示した。

次に妊娠中の異常としては、妊娠中毒症が24.3%と高い頻度を示している。これは妊娠期間中一度でもタンパク尿、浮腫、高血圧を認めたものをすべて中毒症としたためもあるが、やはり注意すべき点であると思われる。妊娠中毒症合併については、馬嶋<sup>7)</sup> もやや高い傾向を示すと指摘している。

分娩時診断、処置に関しては、高年初産が21.5%と高率に認められており、前述した流産率、妊娠中毒症合併率の高値との関連が推測される。また帝切率10.3%とや

や高いが、これも高年初産の多いことや、valuable baby であること等によるものと思われる。

次に、不妊症治療によって得られた児が正常な発育を示すか否かを検討するために、出生時体重分布、ならびに生後の児の体重増加について調査したが、不妊症治療後妊娠例においても、その児の出生時体重分布、乳児期の発育ともに一般の児との差がないことが示された。

分娩後の再妊娠に関しては、今回検討した分娩後2年から、2年6カ月の間に、全体として56.4%が次回妊娠を経験している。この期間はほぼ無治療と考えられ、田中<sup>6)</sup> も指摘しているごとく、妊娠、分娩の経験が妊孕性を向上させる可能性を示している。

#### 結 語

不妊症治療後妊娠例 181例について、その妊娠の予後について追跡調査を行ったところ、流産率、妊娠中毒症合併率がやや高い傾向を認めたが、分娩、産褥、および児の出生時体重、乳児期での体重増加などは正常であり、分娩へと至った例に関しては、その予後は良好であるとの結論を得た。

#### 文 献

- 1) 藤村健次, 相良祐輔, 野上一郎, 秋本暁久, 関場香: 当教室における不妊外来統計, 日不妊会誌, 24: 74, 1979.
- 2) 金岡 毅, 岡田悦子, 清水潤司, 森 颯, 関場 香: 当院不妊外来における最近2年間の妊娠例についての検討—特に clomid 療法を中心として, 日不妊会誌, 18: 99, 1973.
- 3) 楠田雅彦, 立山造道, 熊本照史, 中村正彦: 教室不妊外来における妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 17: 273, 1972.
- 4) 高野 昇, 清水三郎, 高見沢裕吉: 当科不妊外来における妊娠例の検討, 日不妊会誌, 20: 383, 1975.
- 5) 白川光一, 熊本有宏, 丸木陽子, 昇 幹夫: 当科不妊外来における妊娠例の臨床的分析, 日不妊会誌, 23: 362, 1978.
- 6) 田中良憲: 不妊外来における妊娠例の検討, 産婦の世界, 24: 561, 1972.
- 7) 馬嶋恒雄, 中居光生, 西島正博, 黒江美知子, 尾崎周一, 前田 徹: 当院不妊外来登録患者の妊娠予後の検討, 日不妊会誌, 24: 185, 1979.
- 8) 藤原幸郎, 小坂博治, 山本孝也, 劉 松森: 不妊患者妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 16: 332, 1970.
- 9) 白水 功, 鈴木直行, 植村次雄, 塩島令儀: 不妊外来妊娠の成功例の妊娠分娩経過の検討, 日不妊会誌, 23: 193, 1978.

The pregnancies and clinical courses  
after the treatments for infertility

**Shinsuke Yamada, Kiyoshi Urabe,  
Kenji Shimizu, Masaaki Seki,  
Tomiyasu Nagakawa, Nobuyoshi Hayashi,  
Koshi Hayata, Nobutaka Yoshida,  
Teruhisa Akimoto and Kaoru Sekiba**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Okayama University Medical School

Pregnancies and these outcomes of infertile women were studied. The subjects were 181 infertile women, became pregnant in our clinic, during a period of 2 years from January 1976 to December 1977.

The results were as follows.

1) As regarding clinical factor of infertility, ovulatory disturbances occupied the largest part, 32.6 %, but 42.5% of cases were due to unknown etiology.

2) Induction of ovulation is the most effective treatment which contributes toward pregnancy.

3) 19.4% of pregnant cases resulted in spontaneous abortion, premature delivery in 3.0% and pregnancies were maintained to the full term in 76.8%.

4) Cesarean sections were performed in 11 cases (10.3%), slightly higher than that of cases without infertile women.

5) Birth weight of newborn was variable from 1609 g to 4480 g and the mean value was 3162 g in male, 3248 g in female. Any malformation or complication were not recognized.

6) The growth of infants was normal and no difference was found from the standard growth curve.

From the present results, it is revealed that 76.8% of cases which conceived after the clinical treatment for infertility, are maintained to the full term, and expect the normal newborns without any complication or malformation. There were no differences between these newborns and the normal ones about the birth weights and the growth in infantile period.

(受付：昭和56年3月27日)

# 最近5年間の当教室不妊症外来の臨床統計

(昭和41~45年の統計と比較して)

Statistical Study of our Infertile Clinic in 1975~1979

(Compare to the cases in 1966~1970)

久留米大学産婦人科学教室 (主任: 加藤俊教授)

白水充典 平井ひろみ 河田文子  
Mitsunori SHIRAMIZU Hiromi HIRAI Fumiko KAWATA  
藤本俊 有馬昭夫 下村宏  
Takashi FUJIMOTO Akio ARIMA Hiroshi SHIMOMURA  
加藤俊  
Toshi KATO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of  
Medicine, Kurume University, Fukuoka, Japan  
(Director: Prof. T. Kato)

昭和41年1月より昭和45年12月迄の5年間(以下41年群)と、昭和50年1月より昭和54年12月迄の5年間(以下50年群)に、当科不妊症外来を訪れた患者について、臨床的統計を行い、その年次の推移を検討した。不妊頻度について見ると両群に大差なく、50年群において続発不妊患者の増加傾向が見られた。結婚年齢、初診時年齢、不妊期間との関連から近年早期受診傾向がうかがわれた。既往歴では41年群では結核、胸肋膜炎が多数を占めていたが、50年群では、腎炎を比較的多く認めた。既往手術については、50年群では虫垂切除術が41.5%と激増し、子宮位置矯正術が1.3%に激減している。続発不妊における最終妊娠を見ると、41年群では正常分娩が最も多く、50年群では自然流産が最も多かつた。妊娠成功率は41年群12.7%、50年群21.9%と明らかな上昇を見、特に原発不妊における妊娠率の上昇が目立った。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 27(1), 59-67, 1982)

## I. はじめに

不妊症の原因は極めて多面的であるが、診療に先立ち、不妊症の年次の推移を統計的に検討する事は、不妊症の病態把握、更には、治療に関して重要な示唆を与えるものと考えられる。当科ではすでに加藤<sup>1)</sup>が昭和46年に5年間の女性不妊症の外来臨床統計と妊娠成功例の検討について報告したが、今回は更に最近5年間の臨床統計を加え、両者を比較して若干の知見を得たので報告する。

## II. 研究対象

昭和41年~45年の5年間と昭和50年~54年の5年間に久留米大学産婦人科不妊症外来を、挙児希望として訪れた患者を対象とした。なお50年群は昭和55年5月まで追跡調査した。又、不妊症の定義に関しては現在なお統一されていないが、41年群では当時最も多く採用されていた不妊期間3年以上とした。しかし FIGO では2年を限界として不妊としており、又、最近の晩婚傾向と、より効果的な治療を早期に開始するという立場から50年群では、米国不妊学会の不妊期間1年以上という定義を用いた。

III. 臨床成績

1. 不妊頻度

表1に41年群, 表2に50年群を示す. なお41年群では, 再来患者も含み, 50年群では新患のみとした. 不妊症の定義は前述の如くとしたが, これによると外来患者総数に対する不妊主訴患者数の割合は, 41年群が再来患者をも含むため, 比較は出来ないが, 41年群6.8%で, 50年群では6.4%を示した. 一方原発続発の比率は41年群7:3であり, 50年群では6:4であつた.

表1 不妊頻度

年 度	外来患者 総 数	不妊主訴 患者 数	原発不妊	続発不妊
昭和41年	3302	198 (6.0)	139 (4.2)	59 (1.8)
42	3386	249 (7.4)	181 (5.3)	68 (2.0)
43	3512	203 (5.8)	151 (4.4)	52 (1.5)
44	3587	261 (7.3)	190 (5.3)	71 (2.0)
45	3674	272 (7.4)	198 (5.4)	84 (2.3)
計	17461	1183 (6.8)	849 (4.9)	334 (1.9)

(%)

表2 不妊頻度

年 度	外来新患 総 数	不妊主訴 新 患 数	原発不妊	続発不妊
昭和50年	3293	208 (6.3)	126 (3.8)	82 (2.5)
51	3439	178 (5.2)	112 (3.3)	66 (1.9)
52	3539	198 (5.6)	111 (3.1)	87 (2.5)
53	3286	209 (6.4)	136 (4.1)	73 (2.3)
54	3045	267 (8.8)	166 (5.5)	101 (3.3)
計	16602	1060 (6.4)	651 (3.9)	409 (2.5)

(%)

2. 結婚年齢

結婚年齢について見ると表3の如く, 両群共に原発, 続発それぞれ, 20~24歳に最も多いが, 50年群で25~27歳における原発不妊群の明らかな増加が見られた.

3. 初診時年齢

次に初診時年齢では表4の如く41年群原発不妊群では, 25~27歳に又, 続発不妊群では30~34歳にピークを

表3 結婚年齢

年 齢	41~45年			50~54年		
	例数	原発 不妊	続発 不妊	例数	原発 不妊	続発 不妊
19歳以下	54 (4.6)	38 (4.5)	16 (4.8)	26 (2.5)	11 (1.7)	15 (3.7)
20~24歳	776 (65.6)	581 (68.5)	195 (58.4)	615 (58.0)	363 (55.8)	253 (61.9)
25~29歳	312 (26.4)	202 (23.8)	110 (32.9)	368 (34.7)	239 (36.7)	129 (31.5)
30~34歳	38 (3.2)	27 (3.1)	11 (3.3)	38 (3.6)	26 (4.0)	12 (2.9)
35~39歳	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.6)	12 (1.1)	12 (1.8)	0 (0)
計	1183	849	334	1060	651	409

(%)

表4 初診時年齢

年 齢	41~45年			50~54年		
	例数	原発 不妊	続発 不妊	例数	原発 不妊	続発 不妊
20~24歳	62 (5.2)	41 (4.8)	21 (6.3)	109 (10.3)	68 (10.4)	41 (10.0)
25~29歳	569 (48.2)	449 (52.7)	120 (35.9)	603 (56.9)	387 (59.4)	216 (52.8)
30~34歳	445 (37.6)	286 (33.6)	159 (47.6)	271 (25.6)	147 (22.6)	124 (30.3)
35~39歳	101 (8.5)	68 (8.0)	33 (9.9)	66 (6.2)	42 (6.5)	24 (5.9)
40歳以上	6 (0.5)	5 (0.9)	1 (0.3)	11 (1.0)	7 (1.1)	4 (1.0)
計	1183 (100.0)	849 (100.0)	334 (100.0)	1060 (100.0)	651 (100.0)	409 (100.0)

(%)

認めたのに対し, 50年群では, 原発続発共に25~27歳にピークを認めた.

4. 不妊期間

次に不妊期間であるが, 表5に示す様に, 41年群では前述の如く, 3年以上妊娠が見られないものを不妊として取り扱っているため, 原発, 続発共に28.7%, 41.3%と3年間不妊にピークを示した. 50年群では1年以上として取り扱つたため, 原発, 続発共に2年間不妊は各々41%, 52%を示し, 前述した結婚年齢, 初診時年齢, 不妊期間との関連から, 近年の早期受診傾向がうかがわれた.

5. 初潮年齢

表6に示すように41年群では原発, 続発共に15歳にピークを示した. 50年群では14歳にピークを認め, 13歳以前の初潮は明らかに増加を示したが, 正常婦人と大差は認められない.

表 5 不妊期間

年数	41~45年			50~54年		
	例数	原発不妊	続発不妊	例数	原発不妊	続発不妊
1年				247(23.3)	127(19.5)	120(29.3)
2				233(22.0)	141(21.7)	92(22.5)
3	382(32.3)	244(28.7)	138(41.3)	157(14.8)	100(15.4)	57(13.9)
4	291(24.6)	179(21.1)	112(33.5)	133(12.5)	84(12.9)	49(12.0)
5	173(14.6)	140(16.5)	33(9.9)	95(9.0)	54(8.3)	41(10.0)
6	92(7.8)	84(9.9)	8(2.4)	60(5.7)	44(6.8)	16(3.9)
7	79(6.7)	68(8.0)	11(3.3)	43(4.1)	31(4.8)	12(2.9)
8	42(3.6)	34(4.0)	8(2.4)	20(1.9)	13(2.0)	7(1.7)
9	23(1.9)	20(2.4)	3(0.9)	23(2.2)	20(3.1)	3(0.9)
10年以上	101(8.5)	80(9.4)	21(6.3)	49(4.5)	37(5.5)	12(2.9)
計	1183(100.0)	849(100.0)	334(100.0)	1060(100.0)	651(100.0)	409(100.0)

(%)

表 6 初潮年齢

年齢	41~45年			50~54年		
	例数	原発不妊	続発不妊	例数	原発不妊	続発不妊
12歳以前	21(1.8)	17(2.0)	4(1.4)	261(24.6)	165(25.3)	96(23.5)
13歳	84(7.1)	72(8.5)	12(3.6)	280(26.4)	174(26.7)	106(25.9)
14歳	276(23.3)	207(24.4)	69(20.7)	356(33.6)	208(32.0)	148(36.2)
15歳	376(31.8)	222(26.1)	154(46.1)	114(10.8)	74(11.4)	40(9.8)
16歳	242(20.5)	167(19.7)	75(22.4)	25(2.4)	12(1.8)	13(3.2)
17歳	96(8.1)	86(10.1)	10(2.9)	14(1.3)	9(1.4)	5(1.2)
18歳以後	88(7.4)	78(9.2)	10(2.9)	10(0.9)	9(1.4)	1(0.2)
計	1183(100.0)	849(100.0)	334(100.0)	1060(100.0)	651(100.0)	409(100.0)

(%)

表 7 月経の性状

		41~45年			50~54年		
		例数	原発不妊	続発不妊	例数	原発不妊	続発不妊
周期	順	971(82.1)	678(79.9)	293(87.7)	787(74.2)	459(70.5)	328(80.2)
	不順	212(17.9)	171(20.1)	41(12.3)	273(25.8)	192(29.5)	81(19.8)
持続日数	2日以内	68(5.8)	60(7.0)	8(2.4)	25(2.4)	15(2.3)	10(2.4)
	3~6日	976(82.5)	662(78.0)	314(94.0)	786(74.2)	486(74.7)	300(73.3)
	7日以上	139(11.7)	127(15.0)	12(3.6)	249(23.4)	150(23.0)	99(24.3)
経血量	多	101(8.5)	73(8.6)	28(8.4)	120(11.3)	70(10.8)	50(12.2)
	中	870(73.6)	626(73.7)	244(73.0)	764(72.1)	475(73.0)	289(70.7)
	少	212(17.9)	150(17.7)	62(18.6)	176(16.6)	106(16.2)	70(17.1)

(%)

6. 月経の性状

表7に示す様に50年群では41年群に比べ不順で、持続日数が長くなり、かつ量も多い傾向がうかがえるが、有意の差はなかった。

7. 月経困難症

表8に示す如く、50年群において、原発続発共に困難症自覚者が有意な増加を示した。

表 8 月経困難症

	41~45年			50~54年		
	例数	原発不妊	続発不妊	例数	原発不妊	続発不妊
有	324 (27.4)	231 (27.2)	93 (27.8)	473 (44.6)	303 (46.5)	170 (41.6)
無	859 (72.6)	618 (72.8)	241 (72.2)	587 (55.4)	348 (53.5)	239 (58.4)
計	1183	849	334	1060	651	409

(%)

8. 既往歴

次に既往歴について見たが(1疾患1例)、表9に示すように、41年群では結核、胸膜肋膜炎、及び腹膜炎が比較的多数を占めていた。一方50年群では、これらの疾患の著明な減少を認めた。又41年群との比較は出来ないが、腎炎を3.5%に認めた。

9. 既往手術

次に既往手術について見ると(1疾患1例)、表10に示

すように41年群では、虫垂切除術、子宮位置矯正術を各々14.5%、11.8%認め、また特に続発不妊における人工妊娠中絶が30.5%の高頻度を示した。50年群では虫垂切除術が41.5%と激増し、子宮位置矯正術が1.3%に激減している。

10. 開腹手術の頻度

表11に示す如く、不妊患者総数における虫垂切除術を含む開腹率は、41年群2.5%であり、原発、続発共にほぼ同頻度を示した。一方50年群では52.2%で有意に上昇し、特に続発不妊患者は60.4%を占めた。

11. 最終妊娠

続発不妊患者の最終妊娠について見ると、表12に示すように、41年群では正常分娩が最も多く、ついで自然流産、人工妊娠中絶の順である。一方50年群では自然流産が最も多く、以下人工妊娠中絶、正常分娩の順になっている。また帝王切開後の続発不妊が5.4%に見られた事は注目に値する。

12. 現症診断

不妊症における原因は多面的であるために現症診断は極めて困難であるが、系統的検索が定着した50年群と41年群との間に著しい変動を見た。即ち表13に示すように、(1現症1例)50年群において、子宮發育不全、子宮後屈症、子宮内膜炎は著明に減少し、代つて卵管因子、内分泌因子、子宮形態異常の増加が見られた。また無精子症、乏精子症がそれぞれ3.9%、12%に見られた。

13. 妊娠率

表 9 既往歴

	41~45年			50~54年		
	例数	原発不妊	続発不妊	例数	原発不妊	続発不妊
結核	87(7.4)	72(8.5)	15(4.5)	19(1.8)	12(1.8)	7(1.7)
胸膜・肋膜炎	82(6.9)	70(8.4)	12(3.6)	6(0.6)	4(0.6)	2(0.5)
腹膜炎	51(4.3)	42(5.0)	9(2.7)	14(1.3)	12(1.8)	2(0.5)
膀胱炎	13(1.1)	7(0.8)	6(1.8)	16(1.5)	13(2.0)	3(0.7)
付属器炎	32(2.7)	18(2.1)	14(4.2)	1(0.1)	1(0.2)	0
子宮内膜炎	26(2.2)	20(2.4)	6(1.8)	1(0.1)	1(0.2)	0
性病	12(1.0)	8(0.9)	4(1.2)	0	0	0
腎炎				37(3.5)	23(3.5)	14(3.4)
潰瘍				10(0.9)	6(0.9)	4(1.0)
肝炎				19(1.8)	12(1.8)	7(1.7)
その他の炎症性疾患				18(1.7)	12(1.8)	6(1.5)
その他	7(0.7)	5(0.6)	2(0.6)	63(5.9)	40(6.1)	23(5.6)
計	310(26.2)	242(28.5)	68(20.4)	204(19.3)	136(20.9)	68(16.6)
不妊患者数	1183	849	334	1060	651	409

(%)

表10 既往手術

	41~45年			50~54年		
	例数	原発不妊	続発不妊	例数	原発不妊	続発不妊
虫垂切除術	171(14.5)	131(15.4)	40(12.0)	440(41.5)	264(40.6)	176(43.0)
子宮位置矯正術	139(11.8)	121(14.3)	18( 5.4)	14( 1.3)	9( 1.4)	5( 1.2)
人工妊娠中絶術	102( 8.6)	0	102(30.5)	98( 9.2)	0	98(24.0)
卵巣腫瘍摘出術	51( 4.3)	39( 4.6)	12( 3.6)	37( 3.5)	17( 2.6)	20( 4.9)
卵管形成術	24( 2.0)	20( 2.4)	4( 1.2)	14( 1.3)	9( 1.4)	5( 1.2)
外妊根治術	18( 1.5)	0	18( 5.4)	13( 1.2)	0	13( 3.2)
筋腫核出術	8( 0.7)	6( 0.7)	2( 0.6)	10( 0.9)	5( 0.8)	5( 1.2)
帝王切開				21( 2.0)	0	21( 5.1)
扁桃摘出				15( 1.4)	8( 1.2)	7( 1.7)
ヘルニア根治術				10( 0.9)	9( 1.4)	1( 0.2)
その他の開腹術	24( 2.0)	13( 1.5)	11( 3.3)	18( 1.7)	11( 1.7)	7( 1.7)
その他	17( 1.4)	12( 1.4)	5( 1.5)	48( 4.5)	37( 5.7)	11( 2.7)
計	554(46.8)	342(40.3)	212(63.5)	738(69.6)	369(56.7)	369(90.2)
不妊患者数	1183	849	334	1060	651	409

(%)

表11 開腹手術頻度

	41~45年			50~54年		
	例数	原発不妊	続発不妊	例数	原発不妊	続発不妊
不妊患者	1183	849	334	1060	651	409
開腹手術	296 (25.0)	209 (24.6)	87 (26.1)	553 (52.2)	306 (47.0)	247 (60.4)

(%)

妊娠成功率について見ると、表14の如く、治療患者数に対する妊娠成功率は、41年群12.7%、50年群21.9%と明らかな上昇を見た。特に原発不妊における妊娠率の上昇が目立った。

14. 年齢別妊娠率

年齢別妊娠率について見ると表15の如く、41年群、50年群共に20~29歳に最も多く、特に26~30歳に多かった。

15. 治療期間

次に初診より妊娠成功時までの治療期間であるが、表16に示すように、41年群は6カ月以内に約77%が、50年群では約45%が妊娠している。なお50年群においては治療期間の均等化が見られ、特に13カ月以上に約23%の妊娠例が認められた。

16. 治療別妊娠成功例

次に治療別に見た、妊娠成功例について見ると、表17の如く、41年群では H.S.G. のみと“ホルモンのみ”の単独療法に頻度が多く、一方50年群では、“通気、通水、

表12 最終妊娠

	41~45年	50~54年
正常分娩	124( 37.1)	93( 22.7)
自然流産	96( 28.7)	171( 41.8)
人工妊娠中絶	82( 24.6)	98( 24.0)
外妊	18( 5.4)	12( 2.9)
死産	5( 1.5)	9( 2.2)
早産	5( 1.5)	4( 1.0)
帝王切開	4( 1.2)	22( 5.4)
計	334(100.0)	409(100.0)

(%)

ホルモン群”や“H.S.G., 通気, 通水群”などの併用療法に成功例が多かった。

IV. 考 按

不妊頻度について諸家の報告を施設別に見ると、一般病院では古賀<sup>2)</sup>2.2%、中村<sup>3)</sup>2.7%、と2~3%であり、大学病院では中居<sup>4)</sup>4.3%、松家<sup>5)</sup>8.0%と一般病院よりやや高く、専門領域に対する病院の性格を反映するものと思われる。当科においては41年群で6.8%、50年群で6.4%を示し、その中間に位置した。又原発、続発の割合は、41年群で約7:3であつたが、50年群では約6:4と藤村<sup>6)</sup>の約4:1から3:2という変遷に類似した結果を得、近年続発不妊患者の増加傾向があるのは諸家の報告と一致する。結婚年齢については、20~24歳に最

表13 現症診断

	41~45年			50~54年		
	例 数	原発不妊	続発不妊	例 数	原発不妊	続発不妊
子宮發育不全症	612( 37.7)	516( 38.9)	96( 32.0)	62( 8.4)	54( 10.8)	8( 3.4)
子宮後屈症	330( 20.3)	252( 19.0)	78( 26.0)	73( 9.9)	51( 10.2)	22( 9.3)
子宮内膜炎	273( 16.8)	216( 16.3)	57( 19.0)	2( 0.3)	2( 0.4)	0
卵管因子	126( 7.7)	105( 7.9)	21( 7.0)	142( 19.2)	90( 17.9)	52( 21.9)
付属器炎	72( 4.4)	57( 4.3)	15( 5.0)	6( 0.9)	3( 0.6)	3( 1.3)
膣部ビラン	66( 4.1)	54( 4.1)	12( 4.0)	91( 12.3)	54( 10.8)	37( 15.6)
付属器腫瘍	33( 2.0)	24( 1.8)	9( 3.0)	4( 0.6)	4( 0.8)	0
子宮筋腫	12( 0.7)	12( 0.9)	0	28( 3.8)	21( 4.2)	7( 3.0)
内分泌因子	18( 1.1)	15( 1.1)	3( 1.0)	63( 8.5)	43( 8.6)	20( 8.4)
子宮内膜症				7( 1.1)	4( 0.8)	3( 1.3)
子宮形態異常	6( 0.4)	6( 0.5)	0	52( 7.0)	26( 5.2)	26( 11.0)
卵巣嚢腫	9( 0.6)	6( 0.5)	3( 1.0)	11( 1.5)	5( 1.0)	6( 2.5)
膣炎	57( 3.5)	51( 3.8)	6( 2.0)	60( 8.1)	38( 7.6)	22( 9.3)
無精子				29( 3.9)	25( 5.0)	4( 1.7)
乏精子				89( 12.0)	72( 14.3)	17( 7.2)
その他	12( 0.7)	12( 0.9)	0	20( 3.0)	10( 2.0)	10( 4.2)
計	1626(100.0)	1326(100.0)	300(100.0)	739(100.0)	502(100.0)	237(100.0)

(%)

表14 妊娠頻度

年度	患者数		成功例	原発不妊	続発不妊	年度	患者数		成功例	原発不妊	続発不妊
	原発不妊	続発不妊					原発不妊	続発不妊			
41年	121	33	23(14.9)	18(14.9)	5(15.2)	50年	126	82	44(21.2)	23(18.3)	21(25.6)
42年	174	38	22(10.4)	11( 6.3)	11(28.9)	51年	112	66	36(20.2)	22(19.6)	14(21.2)
43年	124	58	22(12.1)	15(12.1)	7(12.1)	52年	111	87	59(29.8)	28(25.2)	31(35.6)
44年	144	64	28(13.5)	15(10.4)	13(20.3)	53年	136	73	43(20.6)	30(22.1)	13(17.8)
45年	209	52	34(13.0)	19( 9.1)	15(28.8)	54年	166	101	50(18.7)	27(16.3)	23(22.8)
計	772	245	129(12.7)	78(10.1)	51(20.8)	計	651	409	232(21.9)	130(20.0)	102(24.9)

(%)

表15 年齢別妊娠率

	41~45年	50~54年
20~29歳	95( 73.7)	157( 67.7)
30~39歳	32( 24.8)	73( 31.5)
40歳以上	2( 1.5)	2( 0.8)
計	129(100.0)	232(100.0)

(%)

表16 妊娠までの治療期間

	41~45年	50~54年
1~3カ月	28( 21.7)	53( 22.8)
4~6カ月	72( 55.9)	53( 22.8)
7~9カ月	18( 13.9)	38( 16.4)
10~12カ月	8( 6.2)	35( 15.1)
13~18カ月	3( 2.3)	28( 12.1)
18カ月以上	0	25( 10.8)
計	129(100.0)	232(100.0)

(%)

表17 妊娠成功例

主な治療法	41~45年			50~54年		
	例数	原発不妊	続発不妊	例数	原発不妊	続発不妊
HSGのみ	23(17.9)	12(15.4)	11(21.6)	22(9.5)	12(9.2)	10(9.8)
HSG, 通気, 通水	18(13.9)	6(7.7)	12(23.4)	42(18.2)	25(19.3)	17(16.7)
通気, 通水, ホルモン	13(10.1)	5(6.4)	8(15.7)	105(45.5)	57(43.9)	48(47.1)
ホルモンのみ	27(21.0)	20(25.6)	7(13.7)	26(11.3)	12(9.2)	14(13.7)
子宮内膜試験搔爬	3(2.3)	2(2.6)	1(2.0)	1(0.4)	0	2(1.9)
AID	19(14.7)	18(23.1)	1(2.0)			
AIH	7(5.4)	4(5.1)	3(5.9)	19(8.2)	12(9.2)	7(6.9)
炎症の治療	11(8.5)	8(10.3)	3(5.9)	2(0.9)	2(1.5)	0
指導, その他	8(6.2)	3(3.8)	5(9.8)	14(6.0)	10(7.7)	4(3.9)
計	129(100.0)	78(60.5)	51(39.5)	232(100.0)	130(56.0)	102(44.0)

(%)

高を示し、正常婦人と大差ないと思われる。また50年群で25~29歳における原発不妊群の増加が見られ、最近の晩婚傾向を示す一端と思われた。初診時年齢では、原発不妊において両群共に25~29歳にピークを示した。東出<sup>7)</sup>は続発、原発不妊全体の平均年齢は27.4歳であり、続発不妊では年齢による頻度に著しい差を認めなかつたと述べている。不妊期間については、41年群と50年群では採用基準が異なるため比較できないが、最近の50年群では、2年以内が約1/4の23.3%、3年以内では約45%と、近年不妊症に対する知識の向上と共に、早期受診傾向がうかがわれた。なお10年以上が41年群において101例、50年群において49例認められ、妊娠に対する女性の強い願望を示すものであろう。初潮年齢では15歳ピークより14歳ピークへと変動を示し、特に50年群において、13歳未満が約50%を占め、全体的に正常婦人と大差はなく、近年の初潮年齢の若年化を明確に示している。月経性状についての報告は少ないが、続発不妊の持続日数で、7日以上が12例(3.6%)から99例(24.3%)へと変動したのが目立つ程度で、全体的には正常婦人と大差は見られない。月経困難症保有者は50年群において、原発、続発共に46.5%、41.6%と上昇し、不妊患者の約半数が、月経時に何らかの訴えを持つている事になり、最近増加傾向にある子宮内膜症との関連も否定できない。しかしこの数値は予診の取り方によつても変動を示す場合もあり、又一般に云われる、疼痛に対する認識の変遷を示すものかも知れない。既往歴、既往手術について稲葉<sup>8)</sup>、三村<sup>9)</sup>、馬場<sup>10)</sup>の報告では、肺結核、虫垂切除、腎炎、腹膜炎、その他の開腹手術などに頻度が高い。当科においても、既往歴で41年群は結核、胸肋膜炎、腹膜炎が比較的多数を占めた。一方50年群では、これらの疾患の著明な減少を認

め、腎炎が比較的多く見られたが、不妊との関連は明確にし得なかつた。既往手術と不妊症との因果関係を明らかにする事は困難であるが、50年群において虫垂切除術が14.5%から41.5%へ、子宮位置矯正術が11.8%から1.3%へ、人工妊娠中絶が30.5%から24.0%へと変動している。この事は子宮後屈症に対する手術療法の適応に関する変遷を示すと共に、子宮内操作、並びに虫垂切除術を始めとする開腹手術の適応、さらには術中、術後の管理に関し、問題を提示しているものと思われる。同様の事が開腹手術頻度についても云え、41年群の25%から50年群の52.2%と増加し、特に続発不妊に著明である事から何らかの因果関係を想定する必要性を示すものと考えられる。中村<sup>11)</sup>も開腹手術既往患者頻度は36%であり、その妊娠率の有意な低下を述べている。次に続発不妊患者における最終妊娠を見ると、41年群では正常分娩が37.1%と最多数を示したのに対し、50年群では自然流産が41.8%と最多数を示した。これは東出<sup>7)</sup>の報告(53.4%)と一致するが、稲葉<sup>8)</sup>の正常分娩(60.5%)白川<sup>12)</sup>の人工妊娠中絶(37.5%)と報告により相違を認める。なお稲葉<sup>8)</sup>は続発不妊のうち約15%は初回中絶後の不妊であると述べている。又我々の成績では帝王切開術後の続発不妊が22例(5.4%)に見られた事は産婦人科医として注目すべき値であると考えられる。不妊症における現症診断は困難な場合が多い。41年群では子宮因子が大部分を占めていたが、50年群では卵管因子、内分泌因子、子宮形態異常の増加が見られ、男性因子は約16.0%に認めた。この様に現症診断に分散を認めた事は不妊症外来診療における系統的検索が定着した結果と考えて良いが、各因子についてみた場合、例えば子宮後屈症の著減は不妊症における本疾患の位置づけの低下であり、又、子宮形態異

常、内分泌因子の増加は診断の向上に伴うもので、疾患の増加に伴うものとは考え難い。従つて卵管因子における如く、前述の開腹手術、或いは子宮内操作等の手術頻度の増加から現症診断の増減を観察する必要があると思われる。今回の50年群における現症診断で特に予測外であつたものは、続発不妊における無精子症、乏精子症が、夫々1.7%、7.2%を示したことであり、前回 A.I.D. 妊娠あるいは再婚等を除いても現配偶者の精子異常が見られた。即ち続発不妊に於いても再度精液因子に関するチェックも念頭におく必要性を示すものと思われた。次に妊娠頻度では41年群の12.7%から50年群の21.9%と上昇を認め、上田<sup>12)</sup>16.1%、小畑<sup>13)</sup>18.8%と、林<sup>14)</sup>29.2%、中居<sup>4)</sup>25.7%のほぼ中間に位置する。又ほとんどの報告者が続発不妊の妊娠率が高いとしているが、林<sup>13)</sup>、秦<sup>10)</sup>、楠田<sup>17)</sup>らは原発不妊の妊娠率が高いと述べている。年次の推移を報告している関場<sup>18)</sup>は妊娠率が10.8%から21.7%と増加し、当科における推移とほぼ一致している。しかし原発続発別に見ると我々の報告とは逆に続発不妊の妊娠率が上昇している。年齢別妊娠率では当然の事ながら20~29歳に最も多く、特に26~30歳にピークを示した。田中<sup>19)</sup>も同様の報告をしている。妊娠までの治療期間を見ると41年群では6カ月以内に約77%が、50年群では約45%が妊娠している。諸家の報告では、続発不妊の方が又不妊期間が短い程早期に妊娠するとしている。我々の成績では2年以内に約80%が、3年以内に約90%が妊娠しており、従つて2年たつても妊娠を見ない時は、再度検査、治療法の検討を行うべきだと思われる。一方数カ月の休業期間で妊娠する例、或いは、3年以上の治療の結果の妊娠例もある如く、常に医師と患者、さらには夫との連帯感を深め、辛抱強く、治療意欲を失わないよう、努力すべきである。治療別妊娠率で、41年群では単独療法に頻度が多く、51年群では併用療法に頻度が多かつた。このように不妊症は多元性であり、稲葉<sup>9)</sup>も不妊因子は1つとは限らず、2つ以上の因子の組合わさつたものが50%以上に見られたと報告している。

## V. ま と め

1) 近年続発不妊患者の増加が見られ、結婚年齢の上昇と共に早期に受診する傾向がある。2) 既往歴では結核、胸膜肋膜炎の減少と尿路感染症の増加が見られた。3) 既往手術では虫垂切除術の著明な増加が見られ、これに関連して、50年群における開腹率の著明な上昇を認めた。4) 妊娠率は50年群に上昇が見られ、特に原発不妊の上昇が著明であつた。5) 治療期間による妊娠率の差はなくなつて来ているが、1年以上の加療による妊娠は、23%に見られ、辛抱強い治療意欲が要求されるものと思われ

る。6) 妊娠例の治療内容および現症診断から、当然の事ながら不妊症に関する系統的診断と個別的治療の重要性を示した。

稿を終るにあたり御協力を頂きました諸先生方に厚く御礼申し上げます。

(本論文の要旨は第29回日本産科婦人科学会九州連合地方部会において発表した。)

## 文 献

- 1) 加藤 俊, 岡本 元, 宮原通義, 井手メ楠, 松尾雅治: 女性不妊症の外来臨床統計と妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 16: 362, 1971.
- 2) 古賀詔子, 永井 泰, 永井 宏: 最近6年間の当院不妊症クリニックの現況, 日不妊会誌, 23: 367, 1978.
- 3) 中村元一, 寺島 溥: 社会保険佐賀病院における不妊外来統計, 日不妊会誌, 25: 78, 1980.
- 4) 中居光正, 馬場恒雄, 西島正博, 尾崎周一, 前田 徹, 新井正夫, 長内国臣: 当院における不妊外来統計, 日不妊会誌, 25: 506, 1980.
- 5) 松家五朗, 増田歳久, 吉崎健一, 乾 泰延, 三村経夫, 竹内 悟, 山野修司, 高橋久寿: 当不妊外来における最近5年間の妊娠例の検討, 日不妊会誌, 25: 85, 1980.
- 6) 藤村健次, 相良祐輔, 野上一郎, 秋本暁久, 関場 香: 当教室における不妊外来統計, 日不妊会誌, 24: 74, 1979.
- 7) 東出香二, 成田 収, 万羽 進, 不須賀洋一, 木村 隆, 中西 勉, 友田 豊: 最近の不妊外来における妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 23: 354, 1978.
- 8) 稲葉芳一, 鈴木崇夫, 黒木脩爾, 岩垣重秋: 不妊症患者の原因分析と妊娠率, 日不妊会誌, 16: 138, 1971.
- 9) 三村三喜男, 小川統久, 池内政弘, 中村光治, 山口賢二, 菱田克己, 小池皓弼: 当科における最近5年間の不妊症の臨床統計, 日不妊会誌, 24: 508, 1979.
- 10) 馬場恒雄, 中居光生, 西島正博, 黒江美和子, 尾崎周一, 前田 徹: 当院不妊外来登録患者の妊娠予後の検討, 日不妊会誌, 24: 185, 1979.
- 11) 白川光一, 熊本有宏, 丸木陽子, 昇 幹夫: 当科不妊外来における妊娠例の臨床的分析, 日不妊会誌, 23: 115, 1978.
- 12) 上田一之, 宮内文久, 伊東武久, 藤野俊夫, 山下三郎, 森岡 均: 最近4年間の当科不妊症クリニックの現況一妊娠成功例の検討一, 日不妊会誌, 23: 373, 1978.
- 13) 小畑 義, 石原貞尚, 東山秀声, 村上 旭, 岡田弘二: わが教室における昭和41~45年の外来不妊統計, 日不妊会誌, 18: 44, 1973.
- 14) 林 茂興, 塩塚幸彦, 大和章夫, 林 茂一郎, 小林一夫, 井上正人, 見常多喜子, 藤井明和: 当大学病院家族計画外来開設後の臨床統計, 日

不妊会誌, 25 : 92, 1980.

- 15) 林 敬平, 大森亮英, 北村進司, 野井信夫: 不妊患者の原因疾患及び男性因子の診断と治療 (第1報), 日不妊会誌, 20 : 307, 1975.
- 16) 秦 喜八郎, 有住 裕, 上笹貫修, 浜田政雄: 当科における不妊症の臨床統計, 日不妊会誌, 21 : 138, 1976.
- 17) 楠田雅彦, 立山浩道, 熊本照史, 中村正彦: 教室不妊外来における妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 17 : 273, 1972.
- 18) 関場 香, 相良祐輔: 教室の不妊外来とくに妊娠成功例を中心に, 産婦治療, 38 : 72, 1979.
- 19) 田中良憲: 不妊外来における妊娠例の検討—特に予後に対する追跡調査—, 産婦世界, 24 : 561, 1972.

Statistical study of our infertile  
clinic in 1975-1979  
(Compare to the cases in 1966-1970)

**Mitsunori Shiramizu, Hiromi Hirai,  
Fumiko Kawata, Takashi Fujimoto,  
Akio Arima, Hiroshi Shimomura  
and Toshi Kato**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Kurume University,  
Fukuoka, Japan  
(Director: Prof. T. Kato)

visited our hospital with chief complaint of infertility in the past 5 years (1966-1970 named Group 41-NEN) and in the recent 5 years (1975-1979 named Group 50-NEN) and evaluated its changes in various factors between the two groups.

There was no difference in the rate of sterile women in our outpatient between the two groups, but we found that secondary sterility was increasing recently.

From the relationship concerned with the age of marriage, the age of first visit, the duration of the period of sterility, we noticed the tendency of earlier visit to our clinic recently.

In the past history of Group 41-NEN, high percentages disease like that tuberculosis, pleuritis were involved, but in the Group 50-NEN, the rate of nephritis increased relatively.

In the past operative history, appendectomy increased remarkably (14.5%→1.5%), and uterine suspension decreased (11.8%→1.3%).

Concerned to the last pregnancy of secondary sterility, normal delivery indicated the peak in group 41-NEN, in group 50-NEN, spontaneous abortion indicated the peak.

The rate of successful pregnancy increased from 12.7% to 21.9%, especially in primary sterility (10.1%→20.0%).

(受付: 昭和56年4月6日)

[ We tried statistical study on sterile women who

## 最近5年間の不妊症の臨床統計

### A Review of 114 Infertile Women over 5 Years

長崎市立市民病院産婦人科

黄 宏 駿 田 川 博 之  
Hung-June HUANG Hiroyuki TAGAWA  
吉 田 京 子 森 廣 康  
Kyoko YOSHIDA Hiroyasu MORI

Department of Obstetrics & Gynecology,  
Nagasaki Municipal Hospital, Nagasaki

昭和50年9月より55年8月までの5年間に、長崎市立市民病院産婦人科外来を受診した挙児希望患者114例について、統計的観察を行い、下記の成績を得た。

1) 不妊外来患者の頻度は外来患者総数12818例に対し114例の0.9%であり、原発不妊67.5%、続発不妊32.5%であった。

2) 初診時平均年齢と不妊期間は原発不妊では27.5歳および2年9カ月であり、続発不妊では27.9歳および3年4カ月であった。

3) 妊娠成功率は原発不妊が46.8%であり、続発不妊が62.2%であった。妊娠成功例は1例を除いて、全例は初診より2年以内に妊娠の成立をみた。また妊娠継続例および予後不明例を除き、原発不妊の妊娠成功例の92.3%、続発性不妊の85.7%に生児を獲得した。

4) 原発不妊における妊娠成功例の治療内容は、子宮卵管造影術、通気および通水が47.2%、排卵誘発が25.1%、無治療が13.9%、黄体機能不全におけるhCG療法が5.6%、その他は8.4%であった。続発不妊については、それぞれ56.5%、17.3%、17.4%、4.3%および4.3%であった。

5) 未妊娠例の不妊因子では原発不妊および続発不妊において、卵巣因子が第1位を占め、とくに原発不妊では卵巣因子が半分以上を占めた。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 27(1), 68-72, 1982)

#### 緒 言

近年社会文明の向上とともに、不妊に関心がもたれた事は周知の通りである。従来不妊症とは結婚2年経過し、なお妊娠に至らない患者に限って定義されるものである。しかし社会経済の構築の変遷および結婚年齢の高齢化などにより、2年未満で産婦人科を訪れる症例が最近少なくない。そこで私どもは1年以上を不妊症として取り扱い、昭和50年9月から55年8月までに当科を訪れた挙児希望者の臨床統計を行ない、若干の検討を加えたので報告する。

#### 対象ならびに方法

昭和50年9月より55年8月までの5年間に、長崎市立市民病院産婦人科外来を訪れた114例の不妊症患者を対象とした。不妊症の検査として、基礎体温、頸管粘液検査、Huhner test, Rubin test, 子宮卵管造影術, LH-RH test, 子宮内膜日付診等である。精液所見としては、精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率80%以上を正常とした。なお不妊期間は結婚時または最終妊娠終了時から算出している。

結 果

表 1 の如く 5 年間の外来新患総数は 12818 名であり、不妊患者は 114 名でその 0.9% にあたる。そのうち原発不妊は 77 例 (67.5%) であり、続発不妊は 37 例 (32.5%) で原発不妊が不妊患者総数の % を占めていた。

表 1 不妊患者の初診時平均年齢と不妊期間

	原 発 性	続 発 性	計
症 例 数	77	37	114
(%)	(67.5%)	(32.5%)	(100%)
平 均 年 齢	27.5 歳	27.9 歳	
不 妊 期 間	2 年 9 カ 月	3 年 4 カ 月	
妊 娠 成 功 例	36	23	59
(%)	(46.8%)	(62.2%)	(51.8%)

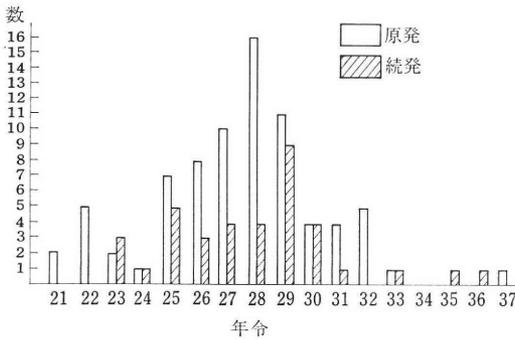


図 1 不妊外来患者の年齢分布 (原・続発不妊 1 年以上)

初診時年齢分布は図 1 に示すように、原発不妊は 21 歳から 37 歳に分布し、平均年齢は 27.5 歳であつた。続発不妊は 23 歳から 36 歳に分布し、平均年齢は 27.9 歳であり両者間には年齢分布に有意の差を認めなかつたが、ともに 25 歳から 29 歳の間に集中していた。

初診時までの不妊期間では原発不妊は最高 9 年、平均 2 年 9 カ月であり、続発不妊では最高 9 年 6 カ月で、平均 3 年 4 カ月であつた。両者間において 6 カ月の隔たりはあるが、有意の差は認められなかつた。また不妊患者 114 例中妊娠し得た症例は 59 例であり、妊娠成功率は 51.8% であつた。そのうち原発不妊は 36 例 (46.8%) であり、続発不妊は 23 例 (62.2%) と原発不妊に比し高い妊娠成功率を示していた。

妊娠成功例について、初診より妊娠成立までの期間は 6 カ月以内のものが 35 例 (59.3%) と最も多く、1 年以内では 51 例と全体の 86.4% を占めていた。表 2 に示すように原発不妊は 36 例中 19 例 (52.8%) が 6 カ月以内に、1 年以内には 30 例 (83.3%) が妊娠しており、続発不妊

表 2 不妊患者の初診より妊娠までの期間

	1 ~ 3 カ月	3 ~ 6 カ月	6 ~ 9 カ月	9 ~ 1 年	1 ~ 2 年	2 ~ 4 年	計
原発性	8	11	7	4	5	1	36
続発性	6	10	4	1	2	0	23
計	14	21	11	5	7	1	59

表 3 妊娠例の経過

	原 発 性	続 発 性	計	%
正 期 産	21	12	33	55.9 (82.5)
流 産	2	1	3	5.1 (7.5)
外 妊	0	1	1	1.7 (2.5)
妊 娠 継 続	6	4	10	16.9
不 明	4	5	9	15.3
早 産	2	0	2	3.4 (5.0)
過 期 産	1	0	1	1.7 (2.5)
計	36	23	59	
生 児 獲 得	24	12	36	61.0 (90.0)
帝 切	2	0	2	5.6

( ) は妊娠継続、不明例を除いた頻度

についても同様な傾向が認められた。即ち 6 カ月以内に 23 例中 16 例 (69.6%)、1 年以内には 20 例 (87%) の妊娠成立がみられた。

妊娠成立後の経過について示したのが表 3 である。59 例中、転帰の明らかなのは 40 例 (67.8%)、妊娠継続中 10 例 (16.9%)、不明 9 例 (15.3%) であつた。転帰の明らかな例についてみると、満期産は 33 例 (82.5%) であり、原発不妊では 21 例 (80.8%)、続発不妊では 12 例 (85.7%) であつた。また原発不妊には 2 例の早産と 1 例の過期産がみられた。全体の生児獲得数は 36 例 (90%) であつたが、原発不妊では 24 例 (92.3%)、続発不妊では 12 例 (85.7%) であつた。そのうち帝王切開は 2 例であり、原発不妊にのみ認められ、全体の 5% にすぎなかつた。流産例は 3 例 (7.5%) であり、原発不妊は 2 例 (7.7%) で、続発不妊は 1 例 (7.1%) と両者間に差は認められなかつた。その他、卵管妊娠は 1 例認められた。

妊娠に直結した治療法として、薬剤では clomiphene 療法およびその休薬中に妊娠したのが 8 例 (13.6%) と最も多く、ついで cyclophenil (Sexovid) 療法および

その休薬中の3例, 黄体機能不全における hCG 療法の3例で合計10.2%であった。その他 clomiphene (clomid)+prednine 療法の2例と Bromocryptine (CB-154) 療法の1例がみられるが, いずれも原発不妊に限った。clomiphene の使用法は月経周期5日目より1日50~150mg, 5日間の投与を行なった。prednine との併用では月経周期2日目より1日 prednine を5mg, 10日間投与した。cyclophenil は月経周期5日目より1日600mg, 7日間を原則としたが, ときに400mg, 5日間などの使用を行なっている。子宮内膜日付診または基礎体温により黄体機能不全が診断された例には高温相に hCG 療法を行なっている。gonadotropin による妊娠は残念ながら成功に至らなかった。以上排卵誘発治療別による妊娠成功率においては, 原発不妊と続発不妊との間に有意の差は認められなかった(表4)。

表4 妊娠成功例の治療内容

	原 発 性	続 発 性	計
無 治 療	5(13.9%)	4(17.4%)	9(15.3%)
Clomid	3( 8.3%)	1( 4.3%)	4( 6.8%)
Clomid+Prednine	2( 5.6%)	0	2( 3.4%)
Sexovid	0	1( 4.3%)	1( 1.7%)
CB-154	1( 2.8%)	0	1( 1.7%)
hCG	2( 5.6%)	1( 4.3%)	3( 5.1%)
Clomid 休薬中	2( 5.6%)	2( 8.7%)	4( 6.8%)
Sexovid 休薬中	2( 5.6%)	0	2( 3.4%)
HSG	16(44.4%)	10(43.5%)	26(44.1%)
卵管通気後	0	1( 4.3%)	1( 1.7%)
卵管通水	1( 2.8%)	2( 8.7%)	3( 5.1%)
AID	1( 2.8%)	0	1( 1.7%)
Huhner test	1( 2.8%)	1( 4.3%)	2( 3.4%)
計	36	23	59

その他, 子宮卵管造影術, 卵管通気および卵管通水によつて妊娠に至ったものが30例(50.8%)と最も多く, Huhner test による妊娠が2例(3.4%)であり, やはり原発不妊と続発不妊において有意差は認められなかった。一方検査未了のうちに妊娠したものが9例(15.3%)であった。

子宮卵管造影術による妊娠例の所要期間は表5の如くであり, 検査後5カ月までに妊娠したのが26例であり, 原発不妊は妊娠成功例36例中16例(44.4%)で, 続発不妊では妊娠成功例23例中10例(43.5%)であった。その大部分(19例)は次周期までに妊娠し, 73.1%と高率を示していた。

不妊患者の不妊因子別による分類を表6に示した。原

表5 HSGによる妊娠例の所要期間

	原 発 性	続 発 性	計
HSGと同一周期	5	6	11
次 周 期	6	2	8
次々周期	1	1	2
3カ月	3	1	4
5カ月	1	0	1
計	16	10	26

表6 不妊患者の不妊因子

	原 発 性	続 発 性	計
子宮因子	3( 3.9%)	0	3( 2.6%)
頸管因子	0	0	0
卵管因子	6( 7.8%)	5(13.5%)	11( 9.6%)
卵巣因子	35(45.4%)	11(29.7%)	46(40.3%)
男性因子	6( 7.8%)	1( 2.7%)	7( 6.1%)
機能性不妊	22(28.6%)	17(45.9%)	39(34.2%)
不明	5( 6.5%)	3( 8.1%)	8( 7.0%)
計	77	37	114

発不妊では卵巣因子が35例(45.4%)と最も多く, 次に機能性不妊22例(28.6%)が続いた。続発不妊では逆に機能性不妊の17例(45.9%)が第一位を占め, 卵巣因子の11例(29.7%)がこれに続いた。男性因子は原発不妊で6例(7.8%), 続発不妊では1例(2.7%)と少なかった。この7例中4例が精子減少症であり, 3例が無精子症であった。卵管因子では原発不妊が6例(7.8%)であり, 続発不妊が5例(13.5%)とほぼ同数であった。また通常の検査で異常が認められなかったものを機能性不妊とし, 全ての検査を終了し得なかったものを不明とした。

妊娠成功例の不妊因子は表7に示すように, 原発不妊で機能性不妊の妊娠成功例は22例中19例(86.4%)であ

表7 妊娠例の不妊因子

	原 発 性	続 発 性	計
子宮因子	0/3	0/0	0/3
頸管因子	0/0	0/0	0/0
卵管因子	1/6	3/5	4/11
卵巣因子	12/35	5/11	17/46
男性因子	1/6	0/1	1/7
機能性不妊	19/22	13/17	32/39
不明	3/5	2/3	5/8
計	36/77	23/37	59/114

り、極めて高率であつた。その大多数は子宮卵管造影術後に妊娠したものであつた。排卵障害のある卵巣因子では原発不妊は 35 例中 12 例 (34.3%) と意外に低率であり、一方続発不妊では 11 例中 5 例 (45.4%) であつた。男性因子妊娠成功例の 1 例は無精子症であり、諸検査を行なつた後他院に AID を依頼した症例であつた。一方表 7 からわかるように、治療しても妊娠しなかつた 55 例中に卵巣因子が 29 例 (52.7%) と最も多く、とくに原発不妊が 23 例 (79.3%) とその大多数を占めていた。次いで卵管因子と機能性不妊であり、それぞれ 7 例 (12.7%) であつた。子宮因子では 1 例が単角子宮であり、2 例が子宮發育不全であり、共に妊娠成立に至らなかつた。

### 考 察

外来患者に対する挙児希望者の割合は各施設で異なるが、一般病院における最近の報告では、稲葉<sup>1)</sup> 3.5%、古賀<sup>2)</sup> 2.2%、品田<sup>3)</sup> 2.05%、中村<sup>4)</sup> 2.76%等の報告のように 2~4% 程度であり、当院における 0.9% は極めて少なかつた。これは地理関係および調査機関の性格によると考えられる。

不妊症の定義として不妊期間は東西により異なるが、国際産婦人科連合では、結婚または前回妊娠後 2 年以内、アメリカ合衆国学会では 1 年以内に妊娠しないものを不妊としている。私どもは 1 年以上を不妊期間とし、未婚で月経異常のみを主訴とするものおよび 1 年以内の症例は、本統計から除外した。不妊患者のうち原発不妊は 67.5% であり、続発不妊は 32.5% であり、原発不妊の割合は三上<sup>5)</sup> の 66.4%、中村の 57.4%、稲葉の 70.5%、品田の 61.4% 等の報告と同程度であり、続発不妊より多い傾向がみられた。

初診時不妊期間については、原発不妊は最高 9 年で平均 2 年 9 カ月であつた。続発不妊でも最高 9 年 6 カ月の不妊期間を有し、平均 3 年 4 カ月であり、両者間に有意の差は認められなかつた。初診より妊娠成立までの期間では原発、続発不妊とも 6 カ月以内を peak とし、それぞれ 52.8% と 69.6% と高率であつた。即ち不妊期間の短いほど妊娠率が高いという傾向がみられており、特に不妊期間が 2 年以上になると、妊娠率は極めて悪くなっている。しかしながら数カ月の無治療期間の後に妊娠の成立をみた例も有り、不妊症治療の難しい面を示している。

妊娠成功例 59 例の経過は表 3 の如くであり、流産率は 7.5% で古賀の 6.2% と同様低い値が得られた。生児獲得率は 90% にまで達し諸家の報告に比して高いのが特徴的であつた。また不明の 9 例 (15.3%) は妊娠後来院して

いない症例であり、楠田<sup>6)</sup> の報告と同程度であつた。帝王切開の 2 例はともに CPD のため行なわれたものであつた。卵管妊娠の症例は最終妊娠が自然流産であつた。

治療別に妊娠成功例をみると、子宮卵管造影術施行後に 26 例の妊娠成立がみられ、その大半は造影後次周期までに妊娠した。品田も同様の成績を報告しており、このことは器質的な通過障害がなくても、粘液の栓塞などで通過障害を呈している症例がかなりあることを示している。従つて子宮卵管造影術にて卵管通過例でも、時に通水を行なうことは意義があると思われる。排卵誘発法としては clomiphene, cyclophenil, clomiphene-prednise, hMG-hCG その他 Bromocryptine 等を使用しているが、妊娠に至つたのが 17 例であり、排卵障害 47 例中の 37% を占めており、不妊症治療に大きく貢献していることがうかがわれる。

不妊因子と妊娠率の関係では、原発、続発不妊ともに機能性不妊が最も高い妊娠率を有しており、子宮卵管造影術、Rubin test、卵管通水の恩恵といえる。男性因子では AID による妊娠の 1 例を除き、妊娠成立をみなかつた。男性不妊の治療の困難さを示している。

全例の不妊因子別では卵巣因子と機能性不妊が高率を示し、男性因子と子宮因子が 10% 以下と低くなつていく。これは男性因子の検索実施例が少なかつたため、低く見うけられた。その検査例数を増やせば、頻度はもつと高くなるものと思われた。

### 結 語

1 年以上の不妊期間を有する挙児希望者を不妊症患者として取り扱つてきたが、その数は 5 年間で外来新患者の 1% 以下にすぎなかつた。妊娠率は 51.8% と、大学病院の 20% 前後の成績に比しよい結果を得た。これは子宮卵管造影術施行後にみられたものが大多数を占めており、第一線病院の不妊外来の一つの傾向であろうと考えられた。

### 文 献

- 1) 稲葉芳一, 鈴木崇夫, 黒木脩爾, 岩垣重秋: 不妊症患者の原因分析と妊娠率, 日不妊会誌, 16: 138, 1971.
- 2) 古賀詔子, 永井 泰, 永井 宏: 最近 6 年間の当院不妊症クリニックの現況, 日不妊会誌, 23: 367, 1978.
- 3) 品田孝夫, 竹中恒久, 横田佳昌, 大和田信夫, 阿美邦栄: 不妊外来における臨床統計的観察, 日不妊会誌, 24: 80, 1979.
- 4) 中村元一, 寺島 溥: 社会保険佐賀病院における不妊外来統計, 日不妊会誌, 25: 79, 1980.
- 5) 三上正憲, 植村次雄, 鈴木直行, 高口二郎, 塩

島令儀：当教室における不妊クリニック統計，  
日不妊会誌，22：203，1977.

- 6) 東出香二，成田 収，万羽 進，下須賀洋一，  
木村 隆，中西 勉，友田 豊：最近の不妊外  
来における妊娠成功例の検討，日不妊会誌，23：  
354，1978.
- 7) 楠田雅彦，立山浩道，熊本照史，中村正彦：教  
室不妊外来における妊娠成功例の検討，日不妊  
会誌，17(4)：273，1972.

### A review of 114 infertile women over 5 years

**Hung-June Huang, Hiroyuki Tagawa,  
Kyoko Yoshida and Hiroyasu Mori**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Nagasaki Municipal Hospital, Nagasaki

The statistical studies were performed on 114  
infertile women who visited our out-patient clinic  
from September 1976 to August 1980.

1. Of 114 infertile women, 77 (67.5%) were

primary infertility and 37 (32.5%) were secondary  
infertility. The incidence of infertile women to  
total outpatients of this clinic was 0.9%.

2. The average age registered in the first visit  
in the primary sterility group was 27.5 years old  
and 27.9 years old in the secondary sterility group.  
The average duration of sterility was 2.75 years  
in the primary sterility group and 3.34 years in  
the secondary sterility group.

3. The pregnancy rate was 46.8% in the pri-  
mary infertility and 62.2% in the secondary infer-  
tility. All of the above patient became pregnant  
in less than two years except for one case. And  
92.3% of the pregnant patients in primary infer-  
tility got healthy babies. This pregnancy rate  
also seen in secondary infertility which was 85.7%.

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

5. Ovarian dysfunction was most frequency seen  
in sterility patients who failed to become pregnant  
especially in the primary sterility group.

(受付：昭和56年4月10日)

## 妊娠成立例における男性因子

### Male Factors in Conceived Cases in Infertility Clinic

聖マリアンナ医科大学産婦人科学教室

(主任: 浜田 宏教授)

小森山 憲次 竹内 久清 矢吹 寛

Kenji KOMORIYAMA Hisakiyo TAKEUCHI Hiroshi YABUKI

佐賀 正彦 林 方也

Masahiko SAGA Masaya HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology,

St. Marianna University School of Medicine

(Director.: Prof. Hiroshi HAMADA)

不妊外来で妊娠成立した163例に関する男性因子について分析し以下の成績をえた。

1. 精液所見では精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$  以上のものが68.9%を占め、運動率50%以上のものが71.0%であった。
2. PCT において内子宮口部頸管粘液内に運動精子5以上(強拡大)のものが症例の55%、少なくとも運動精子1以上のものを含めると90%を占めた。
3. 精子濃度の高いものほど PCT が良好であった。
4. AIH 妊娠例のうち施行回数3回以内のものが80%を占めた。
5. 精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下のものの妊娠成立を4例認めた。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(1), 73-76, 1982)

#### 緒 言

昭和49年2月開院以来昭和54年12月までに当院不妊外来で妊娠成立をみたものは163例に達している。これらの妊娠例は不妊外来において施行された諸検査、治療によりその障害となる内分泌、卵管および子宮因子などの女性因子は解決されたものと考えられる。そこでこれらの症例における妊娠成立以前の男性因子に関する検査成績を分析した。加えて上記因子の治療法のひとつであるAIHによる妊娠成立例についても同様の検討をおこなった。

#### 対象および方法

上記の期間、不妊を主訴として来院した不妊未婦のうち妊娠成立をみた163例について retrospective に病歴

を集計し分析した。

精液採取は用手法を用い滅菌広口瓶に主として自宅採取させ、原則的に2時間以内に検査を施行した。精液検査のうち精子濃度は、McComber-Saunders液を希釈液として白血球メランジュールを用いThoma-Zeissの血球算定盤にて算定した。精子運動率は精液強拡大鏡検により、奇型率は塗抹固定染色標本で観察した。

精子—頸管粘液適合性試験として性交後試験(以下PCT)は、4~5日間の禁欲後、基礎体温曲線上より排卵前1~2日と考えられる日の朝、性交を行わせ30分前後の仰臥位を保たせた後来院させた。検査は性交後2~4時間内に行うのを原則とした。まず後陰門蓋部分泌物、ついで外子宮口部頸管粘液をツベルクリン注射器で、更に人工授精用注入針を用いて内子宮口および子宮腔内泌物を採取し、各検体を強拡大(400×)で数視野鏡検

しそれぞれ活動精子数/全精子数/HPF で比較したが、ここでは後述の基準のごとく内子宮口部の粘液だけをとりあげた。

なお精液検査、PCT において反復検査例は良好な結果の方をとった。

成 績

妊娠の成立した症例における不妊期間は、平均29.7カ月(2年5.7カ月)であり、これらは原発不妊が53%、続発不妊47%であった。

初診から妊娠成立までの不妊外来通院期間は3カ月以内25.7%、6カ月以内52.9%、1年以内73.5%で6カ月以内に約1/2、1年以内に約3/4となっている(表1)。

表 1 初診から妊娠成立までの期間

期 間	例 数	累 積 (%)
1 ~ 3 カ月	35	25.7
4 ~ 6 カ月	37	52.9
7 ~ 12カ月	33	73.5
1 ~ 1.5 年	12	86.0
1.5~ 2 年	4	88.9
2 ~ 3 年	7	94.1
3 ~ 5 年	8	100.0

これらの症例のうち精液検査を施行している87例についてその精液所見をみると、精子濃度は、 $50 \times 10^6/ml$  以上がほぼ半数を占め、更に  $40 \times 10^6/ml$  以上にまとめると2/3の症例が含まれた。なお極めて高度の精子減少例である  $10 \times 10^6/ml$  以下のものに4例の妊娠成立を認めた(表2)。

表 2 妊娠成立例における精子濃度(87例)

sperm $\times 10^6/ml$	count
80<	24
79~50	23
49~40	13
39~30	10
29~20	7
19~10	6
10>	4

一方精子運動率についてみると50%以上を示した例は全妊娠例の71%を占めた(表3)。更に精子濃度と運動率との関係を見ると、 $50 \times 10^6/ml$  以上のものでは77.8%が運動率60%以上の良好群であり、精子数  $50 \times 10^6/ml$  以下では運動率40%以下の運動性不良群が80%を示し、精子濃度の高いものほど運動率も良好なもの占める割

表 3 妊娠成立例における精子運動率

motility %	cases
10>	3
10~19	5
20~29	1
30~39	6
40~49	9
50~59	7
60~69	14
70~79	14
80~89	21
90<	3

表 4 妊娠例の精子濃度と精子運動率

motility %	sperm count $\times 10^6/ml$						
	10>	10~29	30~49	50~69	70~89	90<	
0~19	2	2	2	1	1	0	8
20~39	1	3	2	0	0	1	7
40~59	1	2	6	2	2	3	16
60~79	0	4	7	8	5	4	28
80<	0	2	4	7	5	6	24
total	4	13	21	18	13	14	

合が高くなる傾向を認めた(表4)。

PCT に関し特に内子宮口部における粘液内精子の強拡大鏡検所見のうち、運動精子の存在のみに注目し、ここでは便宜上 motile sperm 数5以上を good, 1~4が fair, 0を poor として分別してみると、good が55%、fair が35%、poor が10%であった(表5)。

表 5 Postcoital Test (AIH 例を除く)

Category	Count	Percentage
Good	(5 $\leq$ /HPF)	33
Fair	(1~4 /HPF)	21
Poor	(0 /HPF)	6

AIH 妊娠成立例を除いて精液検査と PCT の両検査を行つている症例についてみると、精子濃度の高いものに PCT good,  $50 \times 10^6/ml$  以下では fair が多くみられた(表6)。

参考に女性側不妊因子として重要な頸管因子を除外しうると考えられる子宮腔内注入による AIH の妊娠成立例における男性因子を分析してみた。AIH 妊娠は20例ありその施行回数は3回以内が80%、4回以内に妊娠成立したものは90%を占めた(表7)。

AIH 妊娠例における男性側要因である精子濃度は30

表 6 精子濃度と PCT (AIH 例を除く)

sperm count ×10 <sup>6</sup> /ml	PCT		
	good	fair	poor
50<	20	8	2
49~10	3	8	2
10>	0	0	1

表 7 AIH 妊娠例における施行回数

施行回数	妊娠例	累積
1	5	5 ( 25%)
2	8	13 ( 65%)
3	3	16 ( 80%)
4	2	18 ( 90%)
5	0	18 ( 90%)
6	2	20 (100%)
7 以上	0	20 (100%)

表 8 AIH 妊娠例における精子濃度

×10 <sup>6</sup> /ml	
80≤	4
79~50	3
49~30	3
29~10	9
10>	1
	20

×10<sup>6</sup>/ml 未満 10×10<sup>6</sup>/ml 以上の例が 9 例でもつとも多く、10×10<sup>6</sup>/ml 未満の症例にも 1 例の成功例が認められた (表 8)。PCT もあわせて検査しているもので、その両者の関係をみると精子濃度、PCT 不良群が 7 例でもつとも多く認められた (表 9)。精子濃度 10×10<sup>6</sup>/ml 以下の妊娠例 3 例は通院開始後 3 カ月、6 カ月、1 年 2 カ月で女性因子の検査施行中妊娠が成立した。1 例はルーチン検査後 AIH 1 回おこなって妊娠成立をみた (表 10)。なお精子奇形率は 1~60% で非常にばらつきがあり平均 16.6% であった。

表 9 AIH 妊娠例における精子濃度—PCT との関連

sperm count ×10 <sup>6</sup> /ml	PCT	
	good fair	poor
50<	1	3
49~10	4	7
10>	1	0

表 10 精子濃度 10×10<sup>6</sup>/ml 以下の妊娠例

Case	精子濃度 ×10 <sup>6</sup> /ml	運動率 %	奇形率 %	PCT		
K.K	700	29	35	—		
N.I	300	2	8	—		
M.M	200	40	10	—		
Y.T	300	10	1	%	%	%

考 察

一般に不妊夫婦に関しては、まず婦人が女性因子に関する諸検査をうけ、異常のない場合に男性側の検索が行われる傾向がある。しかし両者に不妊因子が共存することも稀ではなく、男女両因子の同時系統的な検索をすすめることが予後の決定、治療方法の選定のためにも重要である。男性側の主要検査項目である精液検査は極めて簡単であり結果も速やかに判明し、もし無精子症のごとき妊娠不可能例については AID を施行する以外女性因子の検査が不要となるので、原則として女性側の基礎体温測定と並んで最初に解決すべき検査である。

男性因子に関する精液の妊孕性について、精液検査におけるわれわれの集計結果から精子濃度 40×10<sup>6</sup>/ml 以上、運動率 50% 以上に妊娠例の多いことが判明したが、妊孕性の限界については諸家の報告により異なり、精子濃度だけをみても McLeod ら<sup>5)</sup> は 60×10<sup>6</sup>/ml 以上を good、20~59×10<sup>6</sup>/ml を fair、20×10<sup>6</sup>/ml 未満を poor とし、石神<sup>4)</sup> は正常精子数を 50×10<sup>6</sup>/ml 以上、自然授精可能限界を 45×10<sup>6</sup>/ml、白井<sup>7)</sup> は自然妊娠可能なボーダーラインを精液量 1~2 ml、精子濃度 40~50×10<sup>6</sup>/ml、運動率 50%、また志田<sup>2,3)</sup> は 40×10<sup>6</sup>/ml 運動率 40% 未満になると妊孕性が低下するとしている。

精液性状に関し最近では妊孕力に対する指標として精子濃度よりも精子運動率がより重要な意味を有する傾向があり、今回のわれわれの結果もほぼこの傾向をもち、妊娠例における精子濃度ではばらつきがあり、50×10<sup>6</sup>/ml 以上とそれ以下ではほぼ同数の妊娠成立をみているが、運動率でみると 50% 以上のものが妊娠例の 2/3 を占めている。

しかし濃度、運動率を細かく区分し相互の関係をみると、濃度の高いものに運動率のよいものが多く、この両者は一応相関があるようであった。

PCT は男性因子よりむしろ頸管因子検索の方法と考えられており、多くの研究は殆んど粘液の性状との関連で解析解釈されている。

しかし検査の構成因子が頸管粘液と精子であるので、視点を変えて男性因子側から妊娠例について精液性状と

の関連で分析してみたが、PCT 良好が半数以上を占め、さらに精子濃度との相関をみると  $50 \times 10^6/\text{ml}$  以上に良好群が多く、濃度の低下と共に PCT も悪くなっており極めて常識的な結果が引き出された。

そこで男性因子にとつて最も影響を与える頸管因子を除外しうる子宮腔内注入による AIH 妊娠成功例についても考えてみた。半数は  $50 \times 10^6/\text{ml}$  以上に AIH を施行しているが PCT は  $2/3$  が不良群であった。一般に  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下の精子濃度では極めて妊孕性は非観的であると言われ、AIH における精子濃度の限界について石神<sup>4)</sup>は  $15 \times 10^6/\text{ml}$  とし、一方飯塚<sup>6)</sup>は  $30 \times 10^6/\text{ml}$  としているが、われわれは精子濃度  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下の妊娠成立例を AIH 1 例を含み 4 例を確認した (表10)。

これらのことは自然および人工授精において精子濃度、運動率、奇形率および生化学的検査等はもとより未知因子を含む他要因が関与している可能性をも示唆するものと思われる。より忠実な授精能力を示そうとする試みとして Farris の精液量 (ml) 1 ml 中における運動精子数を乗じた積であらわす妊孕係数、Hinglais の精子濃度、正常形態精子の比率、精子運動率、精子活動指数より算出した妊孕係数などが提案されており、今後こうした scoring を含めて多角的な検討が必要と思われる。

聖マリアンナ医大産婦人科浜田宏教授の御校閲に感謝します。なお論文の要旨は第24回日本不妊学会総会にて発表した。

## 文 献

- 1) 白井将文：精子形成障害、特に男子不妊症について、臨泌、26：281, 1972.
- 2) 志田圭三：新内科学大系44巻 (内分泌疾患 V)：p. 55, 中山書店, 1974.
- 3) 志田圭三他：男子不妊症治療 (第2報), 日不妊会誌, 15：113, 1970.
- 4) 石神襄次：男子不妊の治療、臨泌、31：475,

1977.

- 5) McLeod, J. and Y. Wang: Male fertility potential in terms of semen quality, a study of the present., Fertil. Steril., 31: 103, 1979.
- 6) 飯塚理八他：不妊症学, 金原出版, 1974.

## Male factors in conceived cases in infertility clinic

**Kenji Komoriyama, Hisakiyo Takeuchi, Hiroshi Yabuki, Masahiko Saga and Masaya Hayashi**

Department of Obstetrics and Gynecology  
St. Marianna University School  
of Medicine

163 pregnancies were established in our infertility clinic during 1974 to 1979.

Semen quality and post-coital test of the above cases were analysed retrospectively and the following results were obtained.

1) Sperm counts over 40 millions per milli-litter were found in 68.9 per cent of the above cases and sperm motility over 50 per cent in 71.0 per cent.

2) In 55 per cent of post-coital tests studied prior to conception, five or more motile sperm cells were found at internal cervical os level, and in 90 per cent of the tests at least one or more motile one was found.

3) In the couples investigated both sperm analysis and post-coital test, the higher sperm count, the better post-coital test was observed.

4) Four conceptions were established with poor sperm count under 10 millions per ml.

5) Among 20 pregnancies established by artificial inseminations with husband's semen, 80 per cent of them were conceived within their third insemination.

(受付：昭和56年4月17日)

# XX-male 症候群の1例

## A Case of XX-male Syndrome

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

布施 秀 樹 伊 藤 晴 夫

Hideki FUSE Haruo ITO

皆 川 秀 夫 島 崎 淳

Hideo MINAGAWA Jun SHIMAZAKI

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Chief: Prof. J. SHIMAZAKI)

放射線医学総合研究所, 障害基礎研究部

早 田 勇

Isamu HAYATA

Division of Radiation Hazards, National

Institute of Radiological Sciences

29歳, 男性で, 不妊を主訴に当科来院. 身長 154cm, 体重 63kg, 女性化乳房なし, 陰茎正常, 睾丸両側とも小, 尿道レ線像正常, 精液検査で精子を認めない. 内分泌学的には, 血中の gonadotropin (LH, FSH) の高値ならびに testosterone の低値を認めた. また Buccal smear にて, X-chromatin: 陽性, Y-chromatin: 陰性, 末梢血リンパ球培養による染色体検査では, 3回とも 46XX であつた. 睾丸組織所見は, 両側とも精細管の硝子化と Leydig 細胞の増生を示した. H-Y 抗原検索では, 陽性であつた. 以上より XX-male 症候群と診断した. 本症候群は, 本邦では自験例で11例目である.

(*Jap. J. Fert. Sfer.*, 27(1), 77-82, 1982)

### 緒 言

外見上, 正常の男性の身体的特徴を備え, 両側性腺が睾丸であるにもかかわらず, 性染色体構成が XX である XX-male 症候群は, De La Chapelle et al. (1964)<sup>1)</sup> による最初の記載以来, しばしば報告されるようになった. 最近, 我々も不妊を主訴に来院した29歳男性に, 本症をみたので報告する.

### 症 例

患者: [ ] 29歳, 男性, 既婚. 牧場経営.

主訴: 不妊.

初診: 昭和55年2月18日.

家族歴: 父57歳, 母53歳, 両親は近親結婚でない. 同

胞3人(男性2人, 女性1人), すべて結婚し子供あり.

既往歴: 18歳の時, 虫垂切除術を受けた以外なし.

現病歴: 昭和52年3月に結婚以来, 性生活は正常であつたが, 1度も妊娠せず, 精査希望して当科受診. ヒゲは1週間に1度剃る. なお妻は婦人科的に正常であつた.

### 現 症

身長 154cm, 体重 63kg と低身長, 筋肉質の体型である (Fig. 1). 腋毛正常, 恥毛男性型, 女性化乳房なし, 陰茎 65mm (長), 35mm (径), 睾丸 (右) 24×13×12mm, (左) 23×13×11mm, 副睾丸, 両側とも小, 精管, 前立腺正常.

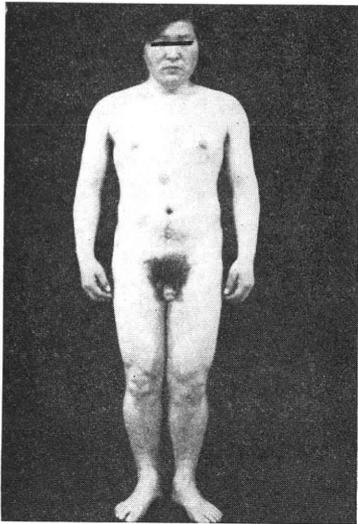


Fig. 1 全身像

検査成績

血算：RBC  $474 \times 10^4/\text{mm}^3$ , WBC  $4300/\text{mm}^3$ , Hb 14.1 g/dl, Ht 43.2%.

血液化学：GOT 26mU/ml, GPT 19mU/ml, LDH 159mU/ml, ALP-ase 82mU/ml, T.P. 8.1g/dl, Alb 4.9g/dl, creatinine 0.9mg/dl, BUN 18mg/dl, uric acid 5.7mg/dl, 総コレステロール274mg/dl, TTT 2.0 U, ZTT 7.8U, 総ビリルビン0.6mg/dl, Ca 9.3mg/dl, P 2.7mg/dl, Na 142mEq/l, K 4.3mEq/l, Cl 112mEq/l.

尿検：pH 6~7, 蛋白 (-), 糖 (-), 赤血球 1/数視野, 白血球 1/数視野.

精液検査：精子を認めない.

血中ホルモン値：LH 40.6mIU/ml, FSH 46.3mIU/ml, testosterone 175ng/dl.

ホルモン負荷テスト：hCG test (hCG 4000 単位, 4日連続筋注) (Fig. 2), 血中 testosterone 値は, 第4日目 400ng/dl, 第5日目 365ng/dl と, ほぼ正常成人男性血中レベルに達している. LH-RH test (LH-RH 100 $\mu$ g 静注) (Fig. 3), LH, FSH ともに前値が高く, LH-RH に対する反応量が増加している. しかし前値に対する最大値の比は, 正常より低い.

染色体分析 (Fig. 4)：末梢血リンパ球培養を 3 回施行したが, いずれも 46XX であった.

Buccal smear：頬粘膜上皮細胞の 33% に X-chromatin を認め female pattern とした. Quinacrine mustard 法で, 100 細胞中に Y-chromatin を全く認めなかった. 睾丸組織において Y-chromatin の検索を行なったが, 同様に認められなかった.

レ線学的検査：尿道撮影 (Fig. 5), 膣などを認めず,

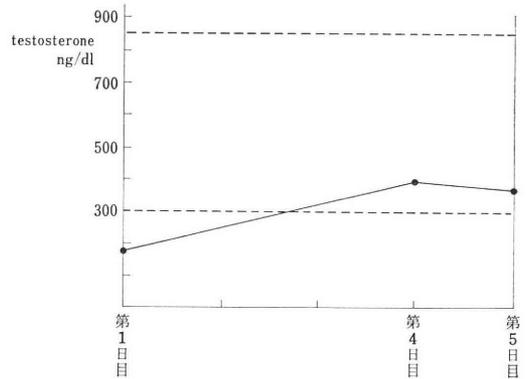


Fig. 2 hCG test (hCG 4000 単位, 4 日間連続筋注)

筋注後, 第4日目で, 400 ng/dl, 第5日目で 365 ng/dl と正常成人男性血中レベル (破線間) に達している.

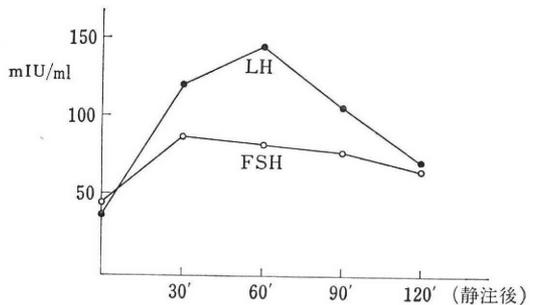


Fig. 3 LH-RH test (LH-RH 100 $\mu$ g 静注)

LH, FSH ともに前値が高く, LH-RH に対する反応量が増加しているが, 前値に対する最大値の比は, 正常より低下している.



Fig. 4 染色体分析 (末梢血), 46XX を呈す.

尿道は正常男性のそれである. 精管精囊撮影 (Fig. 6), 精管に通過障害を認めない. 精囊の発達, ほぼ正常である.

H-Y 抗原検査 (Cytotoxicity test on mouse sperm procedures)<sup>2)</sup> (Fig. 7)：male pattern, つまり H-Y

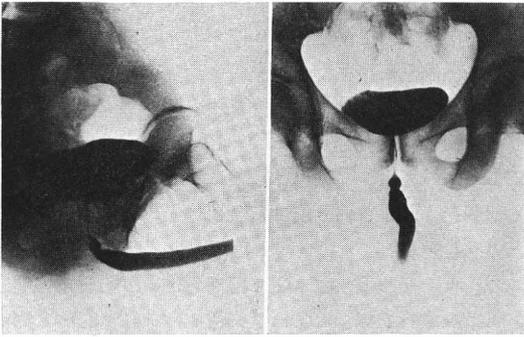


Fig. 5 尿道撮影, 正常である.



Fig. 6 精管精囊撮影

精管に通過障害なく, 精囊の発達はほぼ正常である.

抗原陽性であつた.

睾丸組織像 (Fig. 8) : 精細管の硝子化と Leydig 細胞の増生を認めた.

以上, 外観および副性器が男性のそれ, 性腺が両側ともに睾丸, 末梢血リンパ球の染色体分析で46XXであることより, XX-male 症候群と診断した. 現在, 本症に対して生活指導とともに経過観察中である.

考 案

XX-male 症候群の特徴は, 性染色体が XX であるにもかかわらず, 男性的体型を呈し, 内外性器が男性型である. しかし睾丸は通常小さく, 性器については, 陰茎は正常大から小さいものまで, さまざまであり, また体毛は正常男性より少なく, 恥毛は女性型であることが多い. 本例では認められなかつたが, 時に女性化乳房を合併する<sup>8)</sup>. これらの点は Klinefelter 症候群の臨床症状

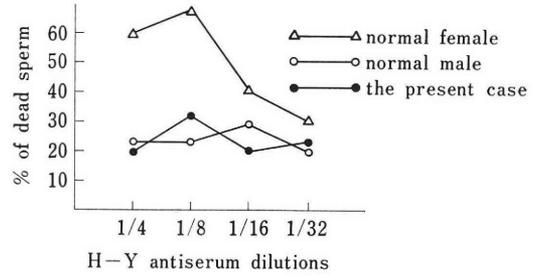


Fig. 7 H-Y 抗血清によるマウス殺精子試験. 自験例は, 正常男性と類似の pattern を呈し, H-Y 抗原陽性と判定した.

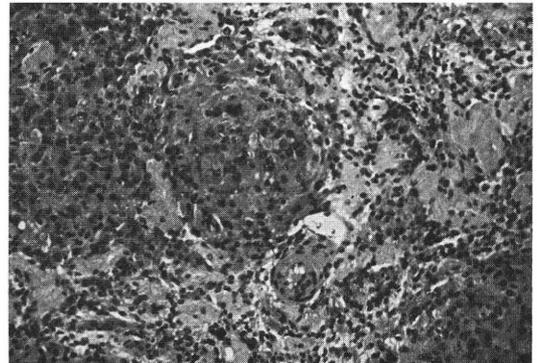


Fig. 8 睾丸組織像.

Leydig 細胞の増生と精細管の硝子化を認める.

ときわめて類似しているが, そのおもな相違点としては, 前者では低身長ならびに筋肉質であること, また知能が比較的的良好であるということが挙げられる<sup>4)</sup>. 自験例においても, 低身長で筋肉質の体型を呈していた. また社会的にも活発に活動しており, Klinefelter 症候群症例に見られる低知能傾向とは, かなり異なっているように思われた. XX-male 症候群は, 内分泌学的に Klinefelter 症候群と同様で, 血中の LH, FSH 高値, testosterone 低値であり, hypergonadotropic hypogonadism であるとされ, 自験例も同様であつた. 高 LH であるにもかかわらず, hCG 投与に反応したことは, 自験例の睾丸予備能の存在を示すものであろう. 睾丸組織像は, 精細管内腔の狭小, 閉塞, 硝子化, 精細管基底膜肥厚, Leydig 細胞の増生等があり, Klinefelter 症候群のそれと, きわめて類似している<sup>4,5)</sup>. 自験例にも精細管の硝子化, Leydig 細胞の増生が認められた.

以上 XX-male 症候群においては, 性染色体異常を基盤とした睾丸の原発性障害によつて起こつた疾患と考えられる. 停留睾丸や尿道下裂等を伴わない場合は, 自験例の如く, 思春期以後, 不妊を主訴として, 外来を訪れ, 精液検査にて, 無精子症と判明し, その後の染色体検査

にて発見されることが多いといわれる<sup>9)</sup>。

XX-male 症候群報告例は、欧米においては、De La Chapelle<sup>10)</sup> 以来、現在まで50例を越えると思われるが、本邦においては、我々の調べた範囲内では、自験例も含めて11例である (Table 1)。そのうち H-Y 抗原を検索したものは3例あり、いずれも陽性である。また尿道下裂を伴ったものは、De La Chapelle<sup>10)</sup> は集計では、45例中4例であるが、本邦例は、11例中6例であり、かなり合併頻度が高いようである。Klinefelter 症候群に尿道下裂が合併することは、極めて稀である<sup>15)</sup>ことを考えると注目に値する。尿道下裂症例に染色体分析を施行することで、本症例が早期に発見できる可能性があると考ええる。なお、性染色体が XX であり、男性陰を伴った XX 男性半陰陽が本邦で1例報告されているが<sup>16)</sup>、内性器は、男性型であることより XX-male 症候群と同一範疇のものと考えられる。

本症の成因について、さまざまな説があり、次の如くなる。

① Y 染色体を含む細胞を見逃している可能性 (モザイク説)。最初 XX-male 症候群として報告された症例が、その後の分析にて少数ながら Y 染色体を含むモザイクであったという報告がある<sup>17,18,19)</sup>。

② 未分化性腺原基より辜丸へ分化する時期には存在して辜丸を誘導したが、以後 Y 染色体を含む細胞が消失し、XX 型細胞のみとなつてしまった (cell selection

説)<sup>19)</sup>。

③ X 染色体および Y 染色体間の interchange, すなわち Y 染色体上に存在する精巣決定遺伝子が、X 染色体上に転座している。なお転座は常染色体上にもおこりうる<sup>20)</sup>。

④ 辜丸の発生が X 染色体上の遺伝子の突然変異によって影響をうけるという説や常染色体上の因子が関与するという説<sup>21)</sup>。

これらのうち①～③までは辜丸分化に Y 染色体の関与を認めるものであり、④は Y 染色体の存在に必ずしも依存しないという立場である。最近 H-Y 抗原の研究により辜丸発生に新発見が加わつた。H-Y 抗原は、近交系マウスの皮膚移植実験より、雄のみに Y 染色体に関連した抗原があり、Histocompatibility-Y、H-Y 抗原と名付けられたことにはじまる<sup>22)</sup>。46 XX の真性半陰陽の ovotestis の testis 部分は、H-Y 抗原陽性であり、ovarium 部分は、H-Y 抗原陰性である<sup>23)</sup> ことや、in vitro において、ovarium germ cell が H-Y 抗原の存在のもとに精細管構造を呈する<sup>24)</sup>ことなどから、Y 染色体上の遺伝子により支配されている H-Y 抗原こそが、精巣決定に関与するということがわかつてきた<sup>25,26)</sup>。XX-male 症候群の場合、cytologic に Y 染色体が証明されず、辜丸が発生しているが、Y 染色体のうち少なくとも精巣決定にあずかる遺伝子が、他の染色体上に転座しているため、H-Y 抗原が発現し、精巣決定に関与す

Table 1 XX-male 症候群の本邦症例

No.	報告者	報告年	年齢	身長	外性器	染色体検査	辜丸組織像	H-Y 抗原
1	森 <sup>7)</sup>	1968	25歳	154cm	正常男性型	末梢血, 皮膚, 辜丸	間質細胞増生 精細管基底膜肥厚	
2	早田 <sup>8)</sup>	1969	25歳	167cm	尿道下裂	末梢血, 辜丸	間質細胞増生 精細管硝子化	
3	宮下 <sup>9,10)</sup>	1972	1歳6カ月		尿道下裂	末梢血, 皮膚, 辜丸, 精管	未熟辜丸組織像	
4	高橋 <sup>9)</sup>	1975	10日	47cm	尿道下裂	末梢血	未熟辜丸組織像	
5	兼田 <sup>11)</sup>	1975	4カ月		尿道下裂 分裂陰囊	末梢血, 皮膚, 辜丸		
6	高橋 <sup>12)</sup>	1976	30歳		正常男性型	末梢血	間質細胞増生 精細管硝子化	
7	養和田 <sup>13,14)</sup>	1978	4歳10カ月	103cm	尿道下裂	末梢血, 皮膚, 辜丸	未熟	
8	養和田 <sup>13,14)</sup>	1978	1歳4カ月	75cm	尿道下裂	末梢血, 皮膚, 辜丸	未熟	
9	大野 <sup>6)</sup>	1978	41歳	164cm	正常男性型	末梢血	精細管萎縮 間質細胞増生	陽性
10	大野 <sup>6)</sup>	1978	35歳	147cm	正常男性型	末梢血, 皮膚	精細管構造なすぎ Leydig 細胞と未分化細胞のみ	陽性
11	自験例	1980	29歳	154cm	正常男性型	末梢血	精細管硝子化 間質細胞増生	陽性

ると説明されている<sup>27)</sup>。ちなみに自験例ならびに H-Y 抗原を検索した本邦 2 例いずれも H-Y 抗原陽性であった。したがって前述の本症の成因の中で現在は③の転座ということが推測され、有力視されている。

今後、各種 intersex 症例に対しては、性染色体分析のみならず、H-Y 抗原検索を含めて行なうことが、性分化異常を理解する上で、また成因解明上、重要であると考える。

## 結 語

1. 不妊を主訴として来院した 29 歳男性について末梢血リンパ球培養による染色体検査で、46XX をみた。また、Buccal smear では、X-chromatin 陽性、Y-chromatin 陰性。両側睾丸は、小さく、原発性障害を思わせる組織所見であった。内分泌学的には、hypergonadotropic hypogonadism の pattern を呈した。さらに H-Y 抗原検索では陽性であった。

2. XX-male 症候群の臨床像、報告例、成因について若干の文献の考察を加えた。自験例は、本邦では 11 例目にあたる。

(稿を終わるにあたり、H-Y 抗原検索に御協力を賜った国立病院医療センター泌尿器科、岩動孝一郎先生ならびに同臨床研究部遺伝疫学研究室の山田清美博士に深謝いたします。なお、本論文の要旨は、第 53 回、日本内分泌学会秋季大会にて発表した。)

## 文 献

- 1) De La Chapelle, A., Hortling, H., Niemi, M. and Wexnstrom, J.: XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta Med. Scand. suppl.* 412 : 25, 1964.
- 2) Goldberg, E. H., Boyse, E. A., Bennett, D., Scheid, M., Carswell, E. A.: Serological demonstration of H-Y (male) antigen on mouse sperm. *Nature*, 232 : 478, 1971.
- 3) 高橋 剛, 寺島和光, 黒木良和, 高井修道: XX-male 症候群の新生児例, *日泌尿会誌*, 66 : 432, 1975.
- 4) De La Chapelle, A.: Analytic review; Nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Amer. J. Hum. Genet.* 24 : 71, 1972.
- 5) Chiari, F. et al.: 男性 46 XX, Klinefelter syndrome. *日不妊会誌*, 16 : 465, 1971.
- 6) 大野一典, 熊本悦明, 島村昭吾, 大西茂樹, 是澤光彦: H-Y 抗原陽性の 46 XX-male 2 症例. *泌尿紀要*, 26 : 571, 1980.
- 7) 森 義則, 水谷修太郎, 園田孝夫, 古山順一: 性染色体が XX 型を呈した男子の一例. *日泌尿会誌*, 60 : 279, 1969.
- 8) Hahyata, I., Makino, S., Sutou, S.: A preliminary note on a phenotypic male with an XX constitution. *Proc. Japan. Acad.* 45 : 303, 1969.
- 9) 宮下 厚, 徳江章彦, 岩動孝一郎: 尿道下裂を伴った XX-male 症候群の一幼児例. *日泌尿会誌*, 62 : 419, 1971.
- 10) Miyashita, A., Isurugi, K., Aoki, H.: Infantile XX male: A case report. *Clinical Genetics*, 10 : 208, 1976.
- 11) 兼田達夫, 後藤俊明: XX male の 1 例. *日泌尿会誌*, 68 : 697, 1977.
- 12) 高橋陽一, 林正健二, 山内民雄, 真田俊吾, 佐々木正道: XX-male の 1 例. *日泌尿会誌*, 69 : 954, 1978.
- 13) 養和田滋, 岩動孝一郎, 小林克己, 福谷恵子: 尿道下裂を伴った幼児 XX-male の兄弟例. *日泌尿会誌*, 69 : 1199, 1978.
- 14) Minowada, S., Kobayashi, K., Isurugi, K., Fukutani, K., Ikeuchi, H., Hasegawa, T. and Yamada, K.: Two XX male brothers. *Clinical Genetics*, 15 : 399, 1979.
- 15) 戎野庄一, 高松正人, 新家俊明, 北村慎治, 大川順正: Chordee without hypospadias を伴う一卵性双生児の 47 XXY, Klinefelter 症候群. *日泌尿会誌*, 68 : 1084, 1977.
- 16) 高安久雄, 木下健二, 岩動孝一郎, 小峰志訓, 外村 晶: 染色体 46 XX を示した男性半陰陽症例. *日泌尿会誌*, 62 : 265, 1971.
- 17) Oikawa, K. and Blizzard, R. M.: Chromosomal studies of patients with congenital anomalies simulating those of gonadal aplasia. *New Engl. J. Med.* 264 : 1009, 1961.
- 18) Hecht, F., Antonius, J. I., McGuire, P. and Hale, C. G.: XXY cells in a predominantly XX human male: Evidence for cell selection. *Pediatrics*, 38 : 982, 1966.
- 19) Lindsten, J., Bergstrand, C. G., Tillinger, K. G., Schwarzscher, H. G., Tiepolo, L., Muldal, S. and Hökfelt, B.: A clinical and cytogenetical study of three XX sex chromosome constitution. *Acta Endocr.* 52 : 91, 1966.
- 20) Ferguson-Smith, M. A.: X-Y chromosomal interchange in the etiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 2 : 475, 1966.
- 21) Hamerton, J. I.: Handbook of molecular cytology, Lima-de Farier, ed., p. 765, North-Holland Publishing Co. Amsterdam & London, 1969.
- 22) Eichwald, E. J. and Silmse, C. R.: Transplant. *Bull.* 2 : 148, 1955.
- 23) Winters, S. J., Wachtel, S. S., White, B. J., Koo, G. C., Javadpour, N., Lorianx, D. L. and Sherins, R. J.: H-Y antigen mosaicism in the gonad of a 46 XX true hermaphrodite.

- New Engl. J. Med. 300 : 745, 1979.
- 24) Zenzes, M. T., Wolf, U., Eng, W. : Organization in vitro of ovarium cells into testicular structures. Hum. Genet. 44 : 333, 1978.
- 25) Ohno, S. : The role of H-Y antigen in primary sex determination. JAMA, 239 : 217, 1978.
- 26) Wachtel, S. S., Ohno, S., Koo, G. C. and Boyse, E.A. : Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex. Nature, 257 : 235, 1975.
- 27) Wachtel, S. S., Koo, G. C., Breg, W. R., Thaler, H. T., Dhlard, G. M., Rosenthal, I. M., Dosik, H., Gerald, P. S., Saenger, P., New, M., Lieber, E. and Miller, O. J. : Serologic detection of a Y linked gene in XX males and XX true hermaphrodites. New Engl. J. Med. 295 : 750, 1976.

## A case of XX-male syndrome

**Hideki Fuse, Haruo Ito, Hideo Minagawa  
and Jun Shimazaki**

Department of Urology, School of Medicine,  
Chiba University  
(Chief: Prof. J. Shimazaki)

**Isamu Hayata**

Division of Radiation Hazards, National  
Institute of Radiological Sciences

A 29-year-old male, complaining of sterility, visited our clinic. He is 154 cm in height and 63 kg in weight. No gynecomastia was noticed. His penis appeared normal and small testes were felt in scrotal sac. No urogenital sinus was found in urethrogram. Azoospermia was identified in semen analysis. In blood plasma, LH and FSH, were elevated and concentration of testosterone was reduced. In buccal smears, X-chromatin was positive and Y-chromatin was negative. Chromosome analysis with peripheral blood revealed 46XX. Histology of both testes showed hyalinization of seminiferous tubules and proliferation of Leydig cells. H-Y antigen was found positive.

The diagnosis of XX-male syndrome was made by the above findings. This case seems to be the 11th one in the Japanese literature.

(受付 : 昭和56年 4 月30日)

# 精索静脈瘤の臨床的研究：辜丸生検像からみた 精子形成能について

Clinical Evaluation of Testicular Biopsies in Varicocele

藤沢市民病院泌尿器科

広川 信 岩本 晃明  
Makoto HIROKAWA Teruaki IWAMOTO

岩崎 皓 佐藤 和彦  
Akira IWASAKI Kazuhiko SATO

藤沢市民病院中検病理\*

松下 和彦  
Kazuhiko MATSUSHITA

朝倉泌尿器科医院\*\*

朝倉 茂夫  
Shigeo ASAKURA

Department of Urology, Fujisawa City Hospital

\*Department of Pathology, Fujisawa City Hospital,

\*\*Practice of Urology

精索静脈瘤が妊孕能に影響をもたらすことから、左右辜丸における精子の形成能を知ることは興味のある事柄である。著者は67例の精索静脈瘤について辜丸生検をおこない、de Kretser の提唱する scroe count 法を用いて精子形成能を評価した。その結果、次のことが判明した。左右の辜丸とも種々の段階の精細胞の成熟度を示す精細管が混在してみられ、いわゆる不完全な maturation arrest の像である。傾向として、full spermatogenesis と spermatid までの成熟度を示す精細管のグループと full spermatogenesis, spermatid と spermatocyte までの成熟度を示す精細管のグループとがみられた。なかでも、その分布率で late spermatid の比率が高い。左右辜丸を精子のみられる精細管と比較すると、静脈瘤のある左辜丸の方に精子形成の低下傾向がみられた。辜丸生検像と精子濃度との関係を検索すると、精子濃度1,000万を境にして全精細管に対して精子の存在する精細管の占める比率に有意差をみとめた。

(Jap. J. Fert. Ster. 27(1), 83-88, 1982)

## はじめに

精索静脈瘤が精子形成能を障害することは臨床的な事実として知られている。精索静脈瘤の多くは一側性である。患側辜丸の障害は容易に理解できるが、反対側の辜丸にどのような機序で障害が起こるのか興味ある現象である。いろいろな原因があげられているが、その疑問に答える明解な資料はみあたらないのが現状である。

著者は、治療としておこなわれる精索血管の高位結紮術の際に辜丸生検をおこない、左右辜丸の精子形成能について解析した。また、妊孕能の大きな指標である精子濃度と生検像との関係についても検討した。

## 対象と方法

対象は藤沢市民病院泌尿器科を受診した67例の精索静脈瘤である。そのうち1例は単辜丸症である。静脈瘤の

程度は Nechiporenko・鈴木の分類<sup>1)</sup>で、全例が第2～3度の典型的な左側の精索静脈瘤である。年齢分布は、15歳から56歳までにわたるが、多くの症例が20歳代と30歳代である。(15～18歳：7例, 19～30歳：38例, 31～40歳：21例, 56歳：1例)。

資料の採取は、精索静脈瘤の治療としておこなわれる精索血管高位結紮術の際に左右の睾丸から生検した。資料は直ちに Bouin 固定をし paraffin 包埋をしてから hematoxylin-eosin 染色の標本を作成した。

精子形成能の判定方法は、Johnsen の提唱している score count 法を改良した de Kretser<sup>2)</sup>の方法を用いて睾丸生検像から判定した。判定に個人差がみられることから共同研究者の松下和彦が一人でおこなった(表1)。

精子濃度の算定は通常の方法でおこない、3回の検査をしてその中央値で表現した。

表1 Score count method for assessing testicular biopsy specimens\*<sup>2)</sup>

Score	Histological criteria
10	Full spermatogenesis
9	Many late spermatids, disorganized epithelium
8	Few late spermatids
7	No late spermatids, many early spermatids
6	No late spermatids, few early spermatids
5	No spermatids, many spermatocytes
4	No spermatids, few spermatocytes
3	Spermatogonia only
2	No germinal cells, Sertoli cells only
1	No seminiferous epithelium

\* Method modified from Johnsen (1970). Each tubule is given a score according to the histological criteria. "Late spermatids" refer to Sc, Sd<sub>1</sub>, and Sd<sub>2</sub> stages, and "early spermatids" refer to Sa, Sb<sub>1</sub>, and Sb<sub>2</sub>

(de Kretser の論文から引用)

結 果

1) 精細管の成熟度について

睾丸生検像について score 法で検討をおこない各精細管にみられる精細胞の成熟度分布をまとめてみると、左右睾丸で図1・図2に示す結果がえられた。Full spermatogenesis のみを示す睾丸は存在しない。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睾丸は、左睾丸で31例(46%)、右睾丸で32例(48%)である。次に多いパター

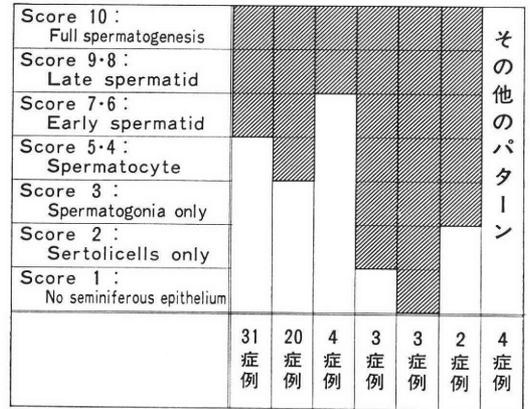


図1 Score 分布のパターン(左睾丸)

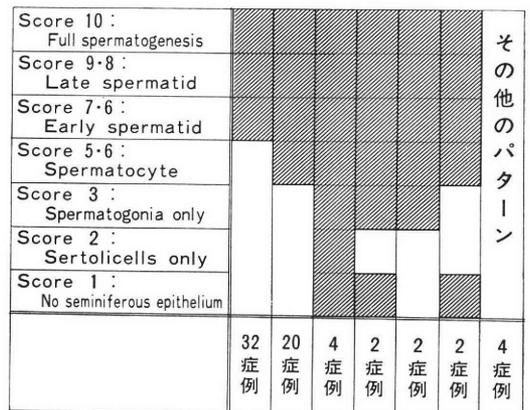


図2 Score 分布のパターン(右睾丸)

ンは、full spermatogenesis, spermatid, spermatocyte の3段階の成熟度を示す精細管の混在する睾丸で、左睾丸20例(30%)、右睾丸20例(30%)である。その他のパターンを示す場合は特異な例で、少ない。

Score count 法で成熟度を示す指標としてしばしば表示される mean score について検討する。mean score (以下、MS と省略)は測定された score の全精細管から求められた1精細管における平均の score 値である。MS の分布をみると、左睾丸は MS 9代28例, MS 8代29例, 右睾丸では MS 9代29例, MS 8代25例である。Mean score でみると、約80%の症例が late spermatid の段階の精細胞の成熟度を示している(図3)。

score の分布のなかで、中心を占める score は左睾丸で検討すると、late spermatid が中心となる群が45例(67%)と一番多く、1睾丸あたりにみられる late spermatid の分布率は41.4%から78.6%にわたり、平均54.7%である。次に full spermatogenesis が中心となる群が13例(19%)みられ、その分布率は31.3%から

69.6%にわたり、平均52.1%である。右睾丸では、late spermatid が中心となる群が45例 (68.2%) と多く、そ

の分布率は36.4%から66.7%にわたり、平均52.3%である。次に full spermatogenesis が中心となる群が16例 (24.2%) みられ、その分布率は27.9%から66.2%にわたり、平均53%である。

左右睾丸とも late spermatid が中心となる精細管が多い(図4, 図5)。

2) 左右睾丸の生検像の比較について

左右の睾丸像について比較すると、上述したように各精細管における精細胞の成熟度分布に余り差がない。MS でみると表2に示す結果である。左睾丸の方が MS の悪い例と右睾丸の方が MS の悪い例とが28例ずつで同様な変化を示している。

次に精子のみられる精細管の比率を左右睾丸について比較すると、表3になる。精子形成の点でみると、健側睾丸にくらべ静脈瘤のある左睾丸で精子形成の低下傾向が観察された。しかし左右差のない睾丸が約41%みられている。

3) 精子の存在する精細管と精子濃度との関係について

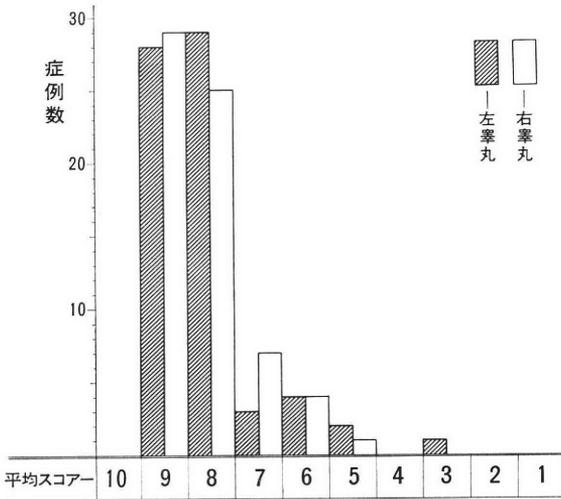


図 3 平均スコアの分布

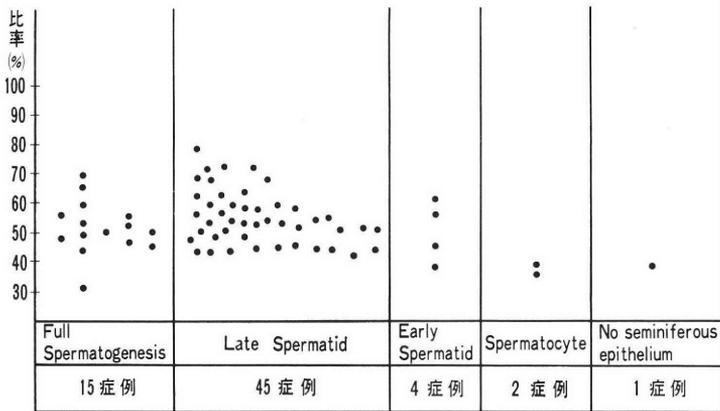


図 4 分布で中心を占める Score (左睾丸)

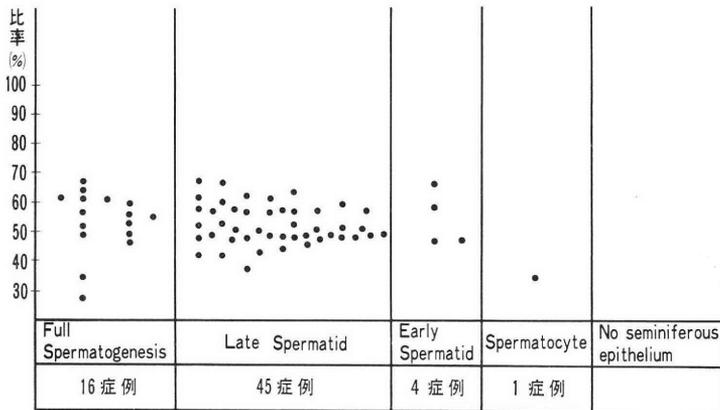


図 5 分布で中心を占める Score (右睾丸)

表 2 平均スコアによる左右辜丸の比較

左 辜 丸 > 右 辜 丸	28例
左 辜 丸 < 右 辜 丸	28例
左右差のない	10例

\* 左右差の判定は平均スコアで 0.5 以上のもの

表 3 精子のみられる精細管の比率による左右辜丸の比較

左 辜 丸 > 右 辜 丸	15例 (22.7%)
左 辜 丸 < 右 辜 丸	24例 (36.4%)
左右差のない辜丸	27例 (40.9%)

\* 左右差の判定は比率が 5 % 以上のもの

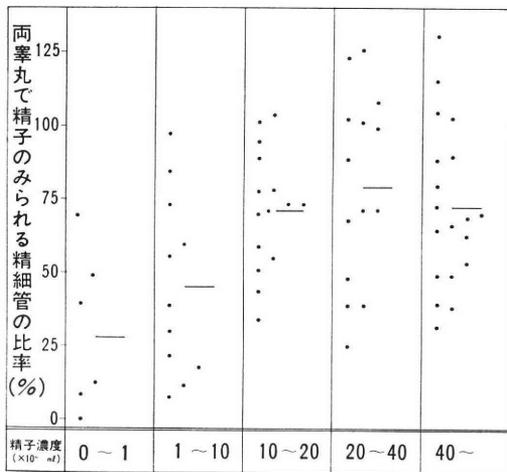


図 6 Score 10 の比率と精子濃度との関係

て  
 辜丸生検像で score 10, つまり精子のみられる精細管の比率を指標にして精子濃度との関係を検討した。図 6 は両辜丸で score 10 の占める比率を縦軸に、横軸に精子濃度を 5 群に分けて表現した。なお、比率は 1 辜丸を 100 % として算出した。図から判るように、各群における比率に大きな変動をみる。一つの傾向として、精子濃度が 100 万以下の群, 100 万~1000 万以下の群, 1000 万以上の群とて精子のみられる精細管 (score 10) の占める比率に段階的な差がみられる。平均値でみると、100 万以下の群で 28%, 100 万~1000 万の群で 45%, 1000 万以上の群で 71.7%~79.2% である。精子濃度が 1000 万を境にして多くの場合、精子の形成が辜丸生検像で有意差をみとめる。

考 察

精索静脈瘤は一側性でありながら、なぜ妊孕性の低下

がみられるのか不思議な現象である。静脈瘤のない反対側辜丸の精子形成能を知ることは興味のある事柄であるが、両側辜丸の生検像について検討した報告は少ない。

理屈の上からは静脈瘤の存在する左辜丸に強い障害が考えられるが、報告例をみるとこれと異なる。Dubin<sup>9)</sup>, Hendry<sup>5)</sup>, Weißbach<sup>6)</sup>, Agger<sup>8)</sup>, Charny<sup>7)</sup> らは、精索静脈瘤のない側の辜丸にも患者側辜丸にみられると同様な病変を観察し、多くの場合、左右差のないことを報告している。Dubin によると、約 10 % くらいの症例において左右の辜丸における精子形成能に差をみとめる。

Weißbach の検討をみると、正常な精液所見を示す精索静脈瘤でも反対側の辜丸に病変をみとめている。このことは精索静脈瘤が存在すると早くから辜丸に器質的な病変が先行することを示唆している。

著者の検討では、精細管の精細胞の成熟度分布と mean score とでみると左右の辜丸とも差をみとめない。しかし、精子形成のみられる精細管で判定すると、患側辜丸が静脈瘤のない辜丸にくらべて精子形成能の悪い傾向を約 36% にみとめている。

精索静脈瘤の辜丸生検像の所見は報告により多少異なる。Dubin は不妊を主訴とした精索静脈瘤 (Azoospermia の症例は除外されている) の生検像を調べている。全例に immature cell の sloughing 現象を観察し、44 例が著しい Germinal cell hypoplasia を示し、32 例がほぼ正常に近い辜丸像である。Etriby<sup>9)</sup> は 42 例の検討で主病変として不完全な maturation arrest (18 例), sloughing 現象 (11 例) を観察している。Weißbach によると、精子濃度が正常な場合でも巢状の sloughing 現象を示している。また、病的な精液所見を示す場合は peritubular fibrosis と hypospermatogenesis の像を示すと述べている。Charny は精細管壁に異常がなく、maturation arrest と sloughing 現象を主病変にあげている。Tulloch<sup>10)</sup> は hypospermatogenesis と maturation arrest とが混在していることを述べているが、Scott<sup>11)</sup> は hypospermatogenesis を主病変としてあげ、maturation arrest は大きな精索静脈瘤で時にみられると報告している。

著者らの検討では、いわゆる不完全な maturation arrest が精索静脈瘤の辜丸像である。Full spermatogenesis と spermatid までの 2 つの成熟度を示す精細管のグループ (46~48%) が多く、次に多いパターンは、full spermatogenesis, spermatid, spermatocyte までの 3 つの成熟度を示す精細管のグループ (30%) である。Score の分布のなかで、full spermatogenesis が中心を占める症例は、左辜丸で 22.4%, 右辜丸で 24.2% と少なく、精細胞の成熟度を一つの傾向として観察する

と, late spermatid の段階のものが多い。

Agger らは全精子数と mean score とが相関することを述べている。著者は睾丸生検像と精子濃度との関係を別の見方で検索すると, 図6に示したような興味のある事実を見出した。つまり, 精子濃度が1,000万を境にして睾丸像にみられる精子形成能に有意の差を認める。精子のみられる精細管の2睾丸で占める比率が, 精子濃度100万以下の群で28%, 100万~1,000万の群で45%, 1,000万以上の群で71.7~79.2%である。(1睾丸を100%と算出)。

著者らの観察は Dubin ら<sup>4)</sup> および著者<sup>12)</sup>の臨床報告をうらづけている。その報告は, 精索血管高位結紮術後の予後が手術前の精子濃度1,000万以下の群で不良, 精子濃度1,000万以上の群で良好なことを指摘している。このことから, 精子濃度が1,000万以上であるか, 1,000万以下であるかの判定は診療の上で重要な意味をもつ。精子濃度が1,000万以下であることは睾丸での精子形成能の障害が著しいことを示唆している。

### 結 語

67例の精索静脈瘤について左右の睾丸生検をおこない精子形成能を検討したところ, 次の結論がえられた。

(1) 精索静脈瘤の睾丸像は, 種々の段階の精細胞の成熟度を示す精細管が混在してみられ, いわゆる不完全な maturation arrest である。主な傾向として, full spermatogenesis と spermatid までの成熟度を示す精細管のグループと full spermatogenesis, spermatid, spermatocyte までの成熟度を示す精細管のグループとがみられる。その分布率で late spermatid の比率が高い。

(2) 左右の睾丸像を比較すると, score 分布と mean score では左右差がはつきりしない。しかし, 精子のみられる精細管で比較すると, 静脈瘤のある左睾丸の方に精子形成の低下傾向がみられた。

(3) 睾丸生検像と精子濃度との関係をみると, 全精細管に対して精子の存在する精細管の占める比率が精子濃度1,000万を境にして有意の差が観察された。

### 参 考 文 献

- 1) 広川 信, 岩本晃明, 藤井 浩, 松下和彦, 朝倉茂夫: 精索静脈瘤の臨床的研究。腎性血尿との関連性についての検討。日泌尿会誌, 71, 589-596, 1980.
- 2) de Kretser, D. M. and Holstein, A. F.: Testicular biopsy and abnormal germ cells. In Human Semen and Fertility Regulation in Men, p. 336, Mosby Co., Saint Louis,

- 1976.
- 3) Dubin, L. and Hotchkiss, R. S.: Testis biopsy in subfertile men with varicocele. Fertil. Steril., 18, 50-57, 1967.
- 4) Dubin, L. and Amelar, R. D.: Varicocele-tomy as therapy in male infertility: A study of 504 cases. J. Urol., 113, 640-641, 1975.
- 5) Hendry, W. F., Sommerville, I. F., Hall, R. R. and Pugh, R. C. B.: Investigation and treatment of the subfertile male. Brit. J. Urol., 45, 684-692, 1973.
- 6) Weißbach, L., Hienz, H.A. und Rodermund, O. E.: Spermatologische und histologische Befunde bei Patienten mit Varicocele. Urologe A, 14, 277-281, 1975.
- 7) Charny, C.W.: Effect of varicocele on fertility: Results of varicolectomy. Fertil. Steril., 13, 47-56, 1962.
- 8) Agger, P. and Johnsen, S. G.: Quantitative evaluation of testicular biopsies in varicocele. Fertil. Steril., 29, 52-57, 1978.
- 9) Etriby, A., Girgis, M., Hefnawy, H. and Ibrahim, A.A.: Testicular changes in subfertile males with varicocele. Fertil. Steril., 18, 666-671, 1967.
- 10) Tulloch, W. S.: Varicocele in subfertility: Results of treatment. Brit. Med. J., 2, 356-358, 1955.
- 11) Scott, L. S. and Young, D.: Varicocele: A study of its effects on human spermatogenesis and of the results produced by spermatic vein ligation, Fertil. Steril., 13, 325-334, 1962.
- 12) 広川 信: 男子不妊症における精索静脈瘤と精索血管高位結紮後の臨床効果について, 日本泌尿器学会第46回東部連合総会, 東京, 1981.

### Clinical evaluation of testicular biopsies in varicocele

**Makoto Hirokawa, Teruaki Iwamoto,  
Akira Iwasaki and Kazuhiko Sato**

Department of Urology, Fujisawa City Hospital  
**Kazuhiko Matsushita**

Department of Pathology, Fujisawa City Hospital  
**Shigeo Asakura**  
Practice of Urology

Bilateral testicular biopsies were evaluated in 67 patients with varicocele. Spermatogenesis was assessed by one observer according to the score count method described by de Kretser.

The biopsy specimens were revealed to be predominantly consisted of full spermatogenesis and

maturation arrest. The process of arrest were seen either at the spermatid level or at the spermatocyte level. The late spermatid were observed in many seminiferous tubules.

Next, the percentage of tubules showing full spermatogenesis per tubule cross section was calculated. The percentage was significantly higher

in patients who had preoperative sperm counts greater than 10 million per ml compared to patients who had preoperative sperm counts of less than 10 million per ml. Thus, an analysis of sperm concentration is considered to be helpful as a guide to severity of the testicular lesion in varicocele.

(受付：昭和56年5月22日)

# 停留睾丸における免疫学的研究

## Immunological Studies on Cryptorchidism

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 高井修道教授)

山 崎 彰

Akira YAMAZAKI

Department of Urology, School of Medicine Yokohama  
City University, Yokohama, Japan  
(Director: Prof. Shudo TAKAI)

片側性停留睾丸症例における妊孕性低下の原因として 停留側のみならず 反対側陰嚢内睾丸精細管機能も低下していると考えられるが、この障害の免疫学的な影響による可能性を検討するため、ヒト成人片側性停留睾丸症例を対象として、細胞性及び体液性免疫の各種因子を検索した。

PHA 及び Con-A 添加培養によるリンパ球幼若化反応、睾丸組織抽出抗原リンパ球混合培養試験の両細胞性免疫に関しては陰性、また、体液性免疫については血清免疫グロブリン、血清補体価、抗核抗体いずれも正常との差は認められなかった。しかしながら、睾丸組織を用いた蛍光抗体直接法にて成人片側性停留睾丸症例停留側睾丸9睾丸中8睾丸(88.9%)、反対側睾丸8睾丸中3睾丸(37.5%)の精細管壁内側に線状のIgG沈着を認めた。すなわち精細管壁内側、恐らくは精細管基底膜に免疫反応が存在することが判明したが、これが自己免疫反応の結果であるかは今後の課題である。

(Jap. J. Fert. Ster. 27(1), 89-103, 1982)

### はじめに

停留睾丸は、単に睾丸下降不全ばかりでなく、精子形成不全が最大の問題であるが、その治療の方法については、近年の詳細な組織学的研究の結果<sup>1,2)</sup> から睾丸組織に変性が出現するまでに睾丸固定術を行なうという考え方により、その手術年齢が少しずつ若年化している傾向にある。しかし、はたしてこれにより本症の治療成績が向上するか否かについては甚だ悲観的である。本症では両側停留睾丸症例ばかりでなく、片側性停留睾丸症例においても高率に妊孕性の低さが存していることは最近の多くの報告から明らかになってきている<sup>3,4)</sup>。多くの症例では成人例停留睾丸は精子形成はもちろん消失し、Sertoli cell only の状態であることから、片側性停留睾丸症例の妊孕性の低さは反対側陰嚢内睾丸精細管が何らかの機序により障害が生じていることも考えられる。この反対側陰嚢内睾丸の障害の原因としては、一つには停留側睾丸におけると同様に先天性の因子によるものが

存在し、さらに二次的・後天的因子が加わった可能性が考えられてよい。後天的因子としては内分泌因子、あるいは免疫学的因子、及び原因不明のものが考えられるであろう。

公平ら(1974)<sup>5)</sup>、(1976)<sup>6)</sup>、Ludwig(1975)<sup>7)</sup>、及び Mengel(1976)<sup>8)</sup>らはこの反対側陰嚢内睾丸の造精機能低下について、停留側睾丸を抗原とする自己免疫反応の存在による反対側睾丸の障害の可能性を示唆している。

このたび著者は、停留睾丸において何らかの免疫反応が存在しているか、存在しているとすれば停留側睾丸が反対側睾丸に障害を与える可能性について検討するため、ヒト片側性停留睾丸症例を対象とし、細胞性免疫、及び体液性免疫の各種因子について検索し、若干の興味ある知見を得たので報告する。

### 対象及び方法

横浜市立大学医学部付属病院泌尿器科、及びその関連病院を受診した成人片側性停留睾丸症例を対象として、

以下の細胞性、及び体液性免疫に関する検討を行なった。

成人例を対象とした理由は、もし本症において自己免疫反応が存在しているとするれば、小児例よりも成人例において、より完成した形で存在している可能性があると考えたためである。なお成人症例に対する比較対照群としては、小児片側性停留辜丸症例、及び停留辜丸に対する対照群として非停留辜丸疾患について同様の検討を行なった。

1) 細胞性免疫

① phytohemagglutinin (以下 PHA)、及び concanavalin-A (以下 Con-A) 添加培養による末梢血リンパ球幼若化反応：(全血法)<sup>9)</sup>

成人片側性停留辜丸症例 9 例より、無菌的に肘静脈よりヘパリン加ディスポーザブルピストンにて採血した。

② 辜丸組織抽出抗原とリンパ球との混合培養試験

成人片側性停留辜丸症例 5 例を対象とした。辜丸からの抗原抽出法は 3 M KCl 濃度勾配法 (Meltzer の変法)<sup>10)</sup> によった。

すなわち、採取した辜丸組織をテフロン・ホモジェナイザーを用い 3 M KCl in 0.05 M potassium phosphate buffer を添加し、ホモジェナイズした。次に、4°C において、40,000 g 60分、超遠心し上清を 20 倍の脱イオン水で 4°C に 60分、2 回透析。さらに 4°C において 40,000g, 15分超遠心施行。その上清を 0.1 M NaCl を用いて 4°C、60分透析したのち 5 倍に濃縮し、これを辜丸組織からの抽出抗原として用いた。

リンパ球の分離は比重遠心法にて行なった。すなわち無菌的に肘静脈よりヘパリン加ディスポーザブルピストンにて採血し、ハンクス液と混和。それを等量のリンホプレップ液に静かに重層し 18°C、1,750rpm、30分、遠心施行したのち、リンホプレップ液中に浮遊したリンパ球の層を分離採取。さらにハンクス液で 2 回洗浄後リンパ球数を算定した。

混合試験は Falcon Products 社製の Micro Test II Tissue Culture Plate を用い、細胞数は  $1 \times 10^6$ /ml を 0.1 ml、添加抗原は前述の 0.1 ml をそれぞれ加え、37°C、3 日間、CO<sub>2</sub> インキュベーターにて培養し、さらに <sup>3</sup>H-thymidine 1  $\mu$ Ci 0.02 ml 添加後、24時間培養。その後 cell harvester filter を用いて細胞成分を分離したのち、ジオキシンチレーター (0.025% POPOP, 1% DPO) を添加した後、液体シンチレーションカウンターにて radio-activity を測定した。なおコントロールとして抗原のかわりに生理食塩水を用いた。

2) 体液性免疫

① 末梢血免疫グロブリン：Immunoglobulin G (以

下 IgG)、Immunoglobulin A (以下 IgA)、及び Immunoglobulin M (以下 IgM) の測定：(免疫拡散法)

成人片側性停留辜丸症例 17 例より採血。

② CH<sub>50</sub> 測定による血清補体価：(modified Meyer's method)

成人片側性停留辜丸症例 15 例より採血。

③ 抗核抗体：(蛍光抗体間接法)

成人片側性停留辜丸症例 6 例より採血。

④ 蛍光抗体直接法

18~45歳の成人片側性停留辜丸症例の停留側辜丸 9 辜丸、反対側辜丸 8 辜丸、計 17 辜丸を対象とした(表 1)。

比較対照群として、小児停留辜丸症例における停留側辜丸 15 辜丸、反対側辜丸 6 辜丸の計 21 辜丸、及び非停留辜丸疾患群として、辜丸腫瘍の反対側辜丸 4 辜丸、前立腺癌未治療症例の 3 辜丸、その他 10 辜丸の計 17 辜丸を用いた(表 2)。

採取した辜丸組織は dry ice acetone、及び N-hexane を用いて急速に凍結し、クライオスタット中で 4~5  $\mu$  の凍結切片を作製した。乾燥後 95% エタノール中にて 10 分間固定。次にリン酸緩衝液 pH 7.2 (以下 PBS) にて 15 分間、2 回洗浄後、FITC 標識抗 IgG 血清 [ドイツヘキスト社ベーリング製 Plasma Protein Antisera ( $\gamma$ -Globulin Fraction) Fluorescein-conjugated] F/P モル比 2.5 $\pm$ 1.5、抗体 protein 濃度 12 $\pm$ 5.8 mg/ml 40 倍希釈液を組織上に被覆し、室温にて 10 分間水平振とう。さらに 37°C、30 分間インキュベーションを行なったのち PBS にて 3 回洗浄し、過剰の FITC 標識抗 IgG 血清を除去した。

これを非蛍光グリセリンにて封入し、蛍光顕微鏡 (ニコン社製落射型蛍光顕微鏡 XF-EF OPTIPHOT) にて観察し撮影を行なった。

表 1 蛍光抗体直接法 対象

成人片側性停留辜丸症例		
1.		18歳 両側辜丸
2.		18歳 両側辜丸
3.		19歳 両側辜丸
4.		20歳 両側辜丸
5.		21歳 両側辜丸
6.		24歳 停留側辜丸
7.		27歳 両側辜丸
8.		35歳 両側辜丸
9.		45歳 両側辜丸
		停留側辜丸 9 辜丸
		反対側辜丸 8 辜丸
		計 17 辜丸

表 2 蛍光抗体直接法 比較対照群

小児片側性停留睾丸症例			その他の非停留睾丸疾患群		
1.	3歳	両 側	1.	28歳	睾丸腫瘍反対側
2.	3歳	停留側	2.	35歳	睾丸腫瘍反対側
3.	3歳	停留側	3.	35歳	睾丸腫瘍反対側
4.	3歳	停留側	4.	45歳	睾丸腫瘍反対側
5.	3歳	両 側	5.	45歳	結核性副睾丸炎・両側
6.	3歳	停留側	6.	50歳	陰囊水腫・両側
7.	4歳	停留側	7.	8歳	睾丸回転症・両側
8.	4歳	停留側	8.	58歳	前立腺癌未治療
9.	4歳	停留側	9.	75歳	前立腺癌未治療
10.	5歳	停留側	10.	80歳	前立腺癌未治療
11.	8歳	両 側	11.	20歳	クラインフェルター症候群
12.	10歳	停留側	12.	18歳	性腺機能低下症・両側
13.	10歳	両 側	13.	25歳	精索腫瘍・反対側
14.	12歳	両 側			
15.	12歳	両 側			
					計 17睾丸
		停留側 15睾丸			
		反対側 6睾丸			
		計 21睾丸			

表 3 蛍光抗体直接法

急速凍結睾丸	
↓	
凍結切片作製 (cryostat にて 4 ~ 5 μ)	
↓	
95%冷エタノール固定(10分)	
↓	
PBS 洗浄 (1. スポイト洗浄 2. 平板振とう 15分・2回)	
↓	
濾紙にて吸い取る	
↓ ※	
FITC抗IgG血清 (40倍希釈) 被覆	
↓	
平板振とう 10分	
↓	
incubation 37°C 30分	
↓	
PBS洗浄 (1. スポイト洗浄 2. 平板振とう 15分・3回)	
↓	
濾紙にて吸い取る	
↓	
封入 (非蛍光グリセリン)	
↓	
蛍光顕微鏡検鏡・撮影	
※ブロック・テスト	
抗IgG血清 (10倍希釈) 被覆	
↓	
平板振とう 10分	
↓	
incubation 37°C 30分	
↓	
PBS 洗浄 (1. スポイト洗浄 2. 平板振とう 15分・2回)	
↓	
濾紙にて吸い取る	

またブロックテストとして、FITC 標識抗 IgG 血清のかわりに FITC 非標識抗 IgG 血清 [ドイツヘキスト社ベーリング製 Anti-γ-Globulin/IgG (γ-chain)-Serum from rabbit] を被覆反応させ洗浄後、FITC 標識抗 IgG 血清を被覆し、それにより組織中の IgG と FITC 標識抗 IgG 血清との反応をブロックした (表 3)。

なお同一検体について最低 6 回この蛍光抗体直接法を施行し、再現性を確認した。

蛍光顕微鏡の励起フィルターは U (UV 330~380)、接眼側吸収フィルターは 420K を使用。撮影は FUJICHRROME 100 COLOR REVERSAL FILM を使用し、露出時間は 10~30 秒にて行なった。

判定は主として精細管壁に注目し、その部の蛍光発色の存在から IgG の存在を確認した。

### 3) 病理組織学的検討

睾丸組織のヘマトキシリン・エオジン染色による光顕レベルの所見、及び一部電顕的所見について検討を行なった。

## 結 果

### 1) 細胞性免疫

① PHA 及び Con-A 添加培養による末梢血リンパ球幼若化反応 (表 4) (図 1)

PHA 添加培養によるリンパ球幼若化反応は成人片側

表 4 PHA および Con-A 添加培養による末梢血リンパ球幼若化反応

症例	年齢(歳)	PHA (CPM)	Con-A (CPM)
1	28	5920	6393
2	19	7812	4343
3	45	17250	2808
4	29	6426	3603
5	71	8866	4005
6	20	7266	5701
7	16	11899	8619
8	47	6444	4528
9	19	3222	3026
		N=9	N=9
		$\bar{X}=8345$	$\bar{X}=4781$
		SD=4078	SD=1850

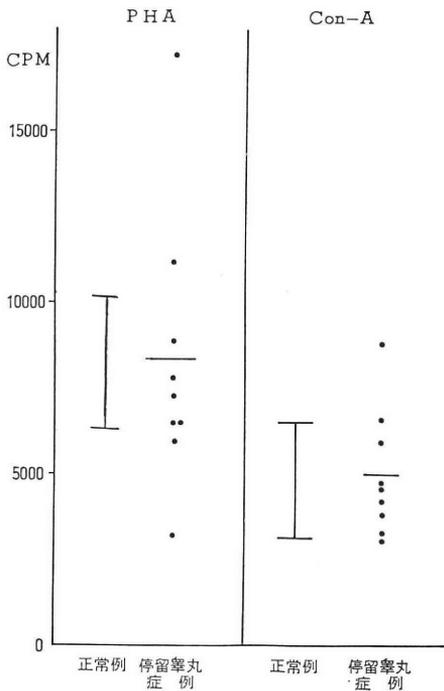


図 1 PHA および Con-A 添加培養によるリンパ球幼若化反応

性停留辜丸症例  $8,345 \pm 4,078$ cpm (N=9), 正常対照群  $8,336 \pm 2,051$ cpm (N=45) (森山ら, 1980<sup>9)</sup>)にて有意水準 0.01 で両者間に有意差は認められなかった。同様に Con-A においては成人片側性停留辜丸症例  $4,781 \pm 1,850$  正常対照群  $4,670 \pm 1,864$ cpm (N=43)<sup>9)</sup>にて両者間に有意差 (N=9), 有意水準 0.01 で有意の差は認められなかった。

すなわち, 末梢血における PHA 及び Con-A 添加培養によるリンパ球幼若化反応の結果からは免疫学的に陽

表 5 辜丸組織抽出抗原・リンパ球混合培養試験

症例	年齢(歳)	Back Ground (CPM)	mean (CPM)	S.I.
1	29	対 照	193.7 (N=4)	0.23
		93 停留側辜丸	115.2 (N=4)	
		反対側辜丸	91.0 (N=4)	
2	45	対 照	241.7 (N=4)	0.58
		140 停留側辜丸	197.7 (N=4)	
		反対側辜丸	191.5 (N=4)	
3	71	対 照	65 (N=4)	1.58
		53 停留側辜丸	72 (N=4)	
		反対側辜丸	75 (N=4)	
4	20	対 照	85.7 (N=4)	3.19
		70 停留側辜丸	121 (N=4)	
		反対側辜丸	100 (N=4)	
5	24	対 照	98 (N=4)	0.82
		53 停留側辜丸	90 (N=4)	
		反対側辜丸	75 (N=4)	

$$S.I.: \text{Stimulation Index} = \frac{\text{症例} - \text{Back Ground}}{\text{Control} - \text{Back Ground}}$$

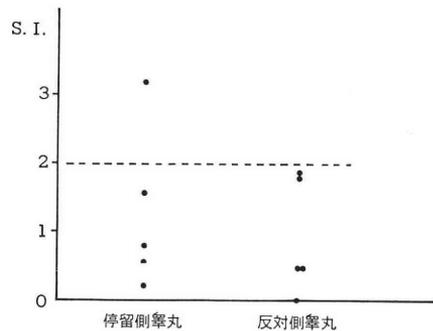


図 2 辜丸組織抽出抗原とリンパ球との混合培養試験

性の所見は得られなかった。

② 辜丸組織抽出抗原とリンパ球とは混合培養試験 (表 5) (図 2)

成人片側性停留辜丸症例 5 例において, それぞれ停留側辜丸, 及び反対側辜丸組織より先に述べた抽出法により抗原を抽出し, 当該患者よりの分離リンパ球とそれぞれ混合培養試験を行なった。

その結果は, stimulation index (S.I.) で比較判定した。

症例 1

対 照 : 平均 193.7cpm (N=4)

停留側辜丸 : 平均 115.2cpm (N=4), S.I.=0.23

反対側辜丸 : 平均 91.0cpm (N=4), S.I.=0

症例 2

対 照：平均 241.7cpm (N=4)  
 停留側辜丸：平均 197.7cpm (N=4), S.I.=0.58  
 反対側辜丸：平均 191.5cpm (N=4), S.I.=0.51

症例 3

対 照：平均 65cpm (N=4)  
 停留側辜丸：平均 72cpm (N=4), S.I.=1.58  
 反対側辜丸：平均 75cpm (N=4), S.I.=1.83

症例 4

対 照：平均 85.7cpm (N=4)  
 停留側辜丸：平均 121.0cpm (N=4), S.I.=3.19  
 反対側辜丸：平均 100.0cpm (N=4), S.I.=1.88

症例 5

対 照：平均 98cpm (N=4)  
 停留側辜丸：平均 90cpm (N=4), S.I.=0.82  
 反対側辜丸：平均 75cpm (N=4), S.I.=0.49

であった。

症例 4 においては back ground と対照及び両側辜丸抗原添加例の測定値間にほとんど差がないために、停留側辜丸において S.I. は 3.19 と陽性の値を示しているが、これはみかけ上の陽性であつて、むしろ、陰性とみなした方がよいと思われる。

以上の結果から停留側辜丸 5 例の S.I. は 2.0 以下であり、また反対側辜丸 5 例の S.I. も 2.0 以下であることから本条件下の試験法を用いた限りでは、各症例とも停留側、及び反対側辜丸組織を抗原として認識している証明は得られなかった。さらに停留側辜丸組織、及び反対側辜丸組織の間にも差はみられず、両者間での抗原としての差はみられなかった。

以上の細胞性免疫に関する結果からは、いずれも辜丸を抗原として認識していることを思わせる結果は得られなかった。

2) 体液性免疫

① 末梢血免疫グロブリン値 (表 6) (図 3)

17 例の成人片側性停留側辜丸症例における測定の結果、IgG 1,095±262mg/dl (N=17), 正常対照群 1,347±299mg/dl にてむしろ有意 (有意水準 0.01) に低下、IgA は 248±92mg/dl (N=17), 正常対照群 243±97mg/dl にて有意差 (有意水準 0.01) なく、また IgM は 136±66mg/dl (N=17), 正常対照群 120±50mg/dl にて有意の差 (有意水準 0.01) は認められなかった。

② CH<sub>50</sub> 測定による血清補体価 (表 7) (図 4)

成人片側性停留側辜丸症例 15 例に施行した。その結果は 35.0±10.0unit (N=15) で、一方正常対照群では 33.7±6.8unit (N=27)<sup>1)</sup> であり、正常例に比較して有意水準 0.01 で有意の差は認められなかった。

表 6 末梢血免疫グロブリン

症例	年齢 (歳)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
1	28	1120	460	140
2	19	800	200	172
3	31	1360	264	180
4	45	720	104	152
5	29	1240	250	264
6	24	1040	76	64
7	71	1200	364	56
8	20	900	276	137
9	16	880	190	268
10	47	800	144	172
11	27	1200	344	26
12	37	820	238	139
13	21	1160	245	100
14	18	1520	268	98
15	18	1650	260	151
16	18	1020	255	81
17	19	1190	275	106
		N=17 X̄=1095 SD=262	N=17 X̄=248 SD=92	N=17 X̄=136 SD=66

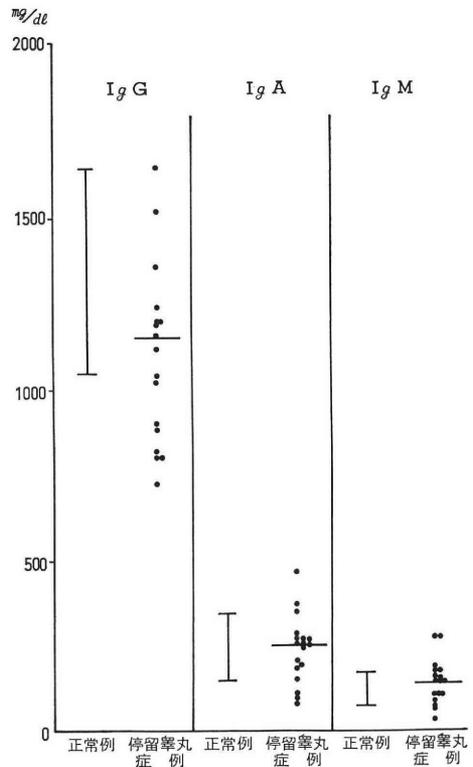


図 3 末梢血免疫グロブリン

表 7 血清補体価 (CH<sub>50</sub>)

症例	年齢(歳)	CH <sub>50</sub> (unit)
1	19	40
2	31	46
3	45	26.5
4	24	39
5	71	45
6	20	37
7	16	21.6
8	47	29.5
9	27	20.3
10	37	25.7
11	21	31.3
12	18	34.6
13	18	52
14	18	48.7
15	19	27.6

N=15  
 $\bar{X}$ =35.0  
 SD=10.0

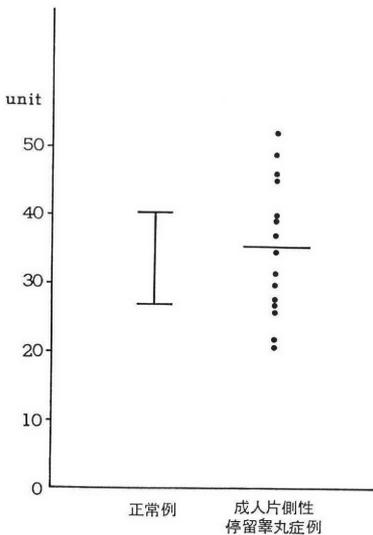


図 4 血清補体価 (CH<sub>50</sub>)

表 8 抗核抗体

症例	年齢(歳)	抗核抗体
1	37	(-)
2	21	(-)
3	18	(-)
4	18	(-)
5	18	(-)
6	19	(-)

③ 抗核抗体 (表 8)

6例の成人片側性停留睾丸症例において末梢血中の抗核抗体を検索した結果は、6例全例10倍以下であり陰性であった。

④ 蛍光抗体直接法

今回は特に精細管壁の IgG 沈着の有無に注目し、非特異蛍光の鑑別困難な間質、及び精細胞は判定の対象としなかった。結果は FITC 特有の緑色蛍光をもって IgG 沈着陽性とみなした。

成人例 (18~45歳) 停留側睾丸 9 睾丸中 8 睾丸 (88.9%) に精細管壁最内側の基底膜に相当すると思われる部位に IgG 沈着を認め、残りの 1 例 (11.1%) は陰性であった。また成人例反対側睾丸 8 睾丸中 3 睾丸 (37.5%) の同部位に IgG 沈着を認めた。8 例中 5 例 (62.5%) は陰性であった [表 9-1]。

なおブロックテスト標本では全て上記の陽性所見は認められなかった (図 5-a, b, c, 図 6-a, b, c, 図 7-a, b, c, 図 8-a, b, c)。

一方比較対照群としての小児片側性停留睾丸症例 (3~10歳未満) では停留側睾丸 11 睾丸及び反対側睾丸 3 睾丸全て精細管基底膜と思われる部位に IgG の沈着は認められなかった。思春期症例 (10~12歳) では停留側睾丸 4 睾丸中 1 睾丸 (25%), 反対側睾丸 3 睾丸中 1 睾丸 (33.3%) に同部位に IgG 沈着が認められた。なお、それぞれ陽性の 1 例は同一症例の左右睾丸である (表 9-2) (図 9-a, b)。

また非停留睾丸疾患群 (8~80歳) においては 17 睾丸中、前立腺癌未治療症例 1 睾丸 (5.9%) に精細管基底膜に一致して IgG の沈着が認められた。しかし他は全て (94.1%) 陰性であった (表 9-3) 図 10-a, b)。

以上より、成人片側性停留睾丸症例の停留側睾丸 (88.9

表 9-1) 蛍光抗体直接法  
 1) 成人片側性停留睾丸症例

症 例	年齢(歳)	停留側	反対側
1.	18	(+)	(+)
2.	18	(+)	(-)
3.	19	(-)	(-)
4.	20	(+)	(-)
5.	21	(+)	(+)
6.	24	(+)	(-)
7.	27	(+)	(-)
8.	35	(+)	(-)
9.	45	(+)	(+)

(+) : 精細管壁 IgG 沈着陽性

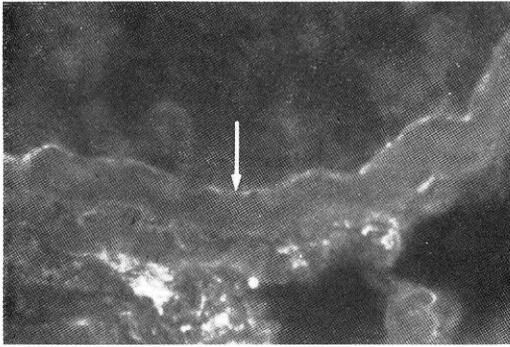


図 5-a ■ 18歳，蛍光抗体法，停留側辜丸，精細管壁に IgG 沈着 (+)

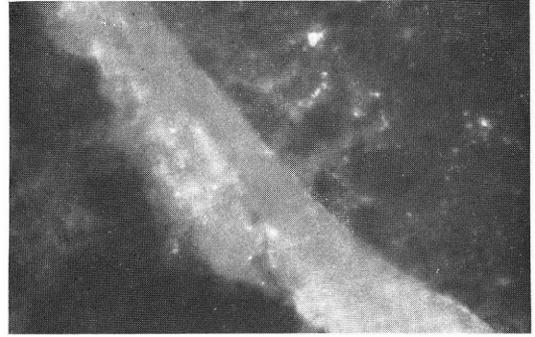


図 5-b ■ 18歳，停留側辜丸，蛍光抗体法，ブロック・テスト IgG 沈着 (-)

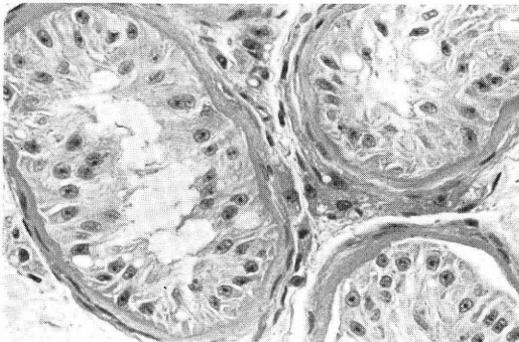


図 5-c ■ 18歳，停留側辜丸，Aspermatogenesis

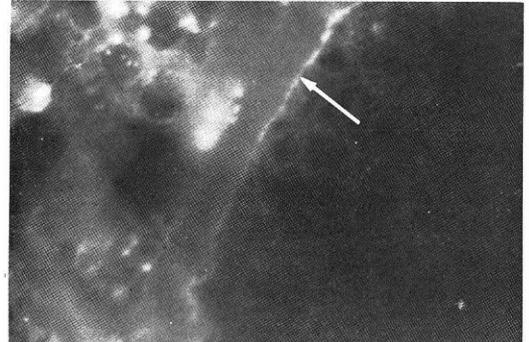


図 6-a ■ 18歳，反対側辜丸，蛍光抗体法 IgG 沈着 (+)

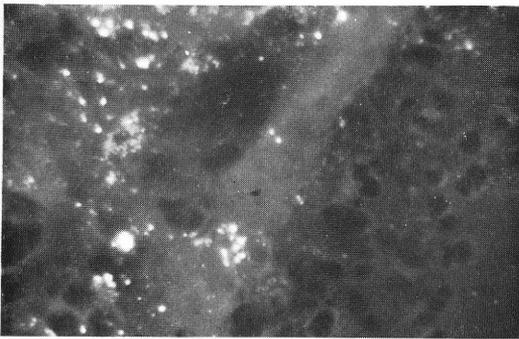


図 6-b ■ 18歳，反対側辜丸，蛍光抗体法，ブロック・テスト IgG 沈着 (-)

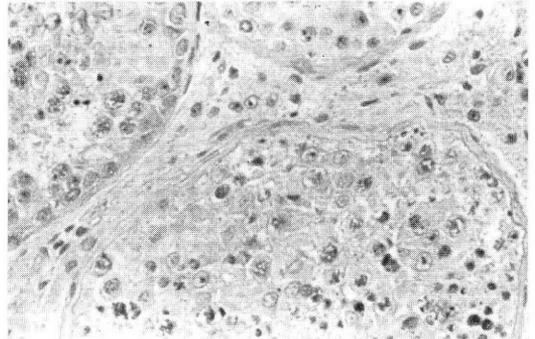


図 6-c ■ 18歳，反対側辜丸 Hypospermatogenesis

%)，及び反対側辜丸 (37.5%) においては，3~10歳未満の小児例 (0%)，及び非停留側辜丸疾患群 (5.9%) に比較し高率に陽性例が認められた。なお10~12歳の思春期停留側辜丸症例では4例中1例 (25%)，7辜丸中2辜丸 (28.6%) に陽性であり，小児と成人の中間の結果を示した。

3) 病理組織学的検討 (表10)

精細管基底膜の IgG 沈着の有無と病理組織学上の精

細管壁全体の肥厚との関係を検討すると，成人停留側辜丸では精細管壁の肥厚は9例全例にみられ，9例中8例に IgG の沈着を認めた。反対側辜丸では停留側辜丸に比較し程度は軽いものの全例に同様に肥厚が認められ，先に述べたごとく8辜丸中3辜丸に IgG 沈着を認めている。一方 IgG 沈着陰性であった小児例においては全例精細管壁の肥厚は認められなかつた。これらの所見は精細管壁の肥厚と IgG の沈着が密接な関係を有するこ



図 7-a ■ 21歳, 停留側辜丸, 蛍光抗体法 IgG 沈着 (+)



図 7-b ■ 21歳, 停留側辜丸, 蛍光抗体法 ブロック・テスト IgG 沈着 (-)

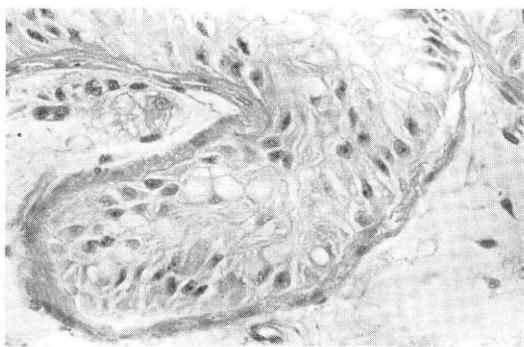


図 7-c ■ 21歳, 停留側辜丸 Aspermatogenesis

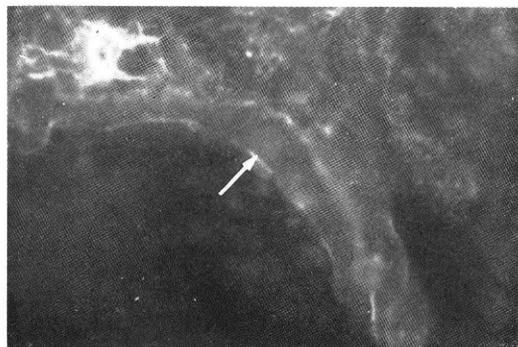


図 8-a ■ 21歳, 反対側辜丸, 蛍光抗体法 IgG 沈着 (+)



図 8-b ■ 21歳, 反対側辜丸, 蛍光抗体法 ブロック・テスト IgG 沈着 (-)

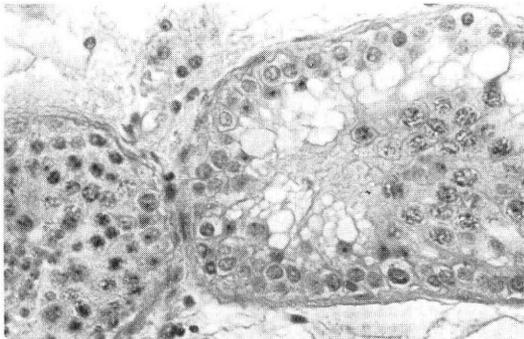


図 8-c ■ 21歳, 反対側辜丸 Hypospermatogenesis

とを予想させる。

次に IgG 沈着陽性例の精細管壁の電顕的所見を少数例であるが検討したところ、基底膜の肥厚、及び infolding 像が認められた。しかしながら腎炎にみられるような immune complex とみなされる hump の存在は認められなかった(図11)。

また IgG 沈着の有無と精子形成能の関連を 検討して

みると、成人片側性停留辜丸症例のうち IgG 沈着陽性所見を示した11辜丸中8辜丸(72.7%)は aspermatogenesis を示し、3辜丸(27.3%)は hypospermatogenesis であつた。一方陰性であつた6辜丸中 aspermatogenesis は2辜丸(33.3%)、hypospermatogenesis は3辜丸(50%)、残り1辜丸(16.7%)はほぼ normospermatogenesis であつた。

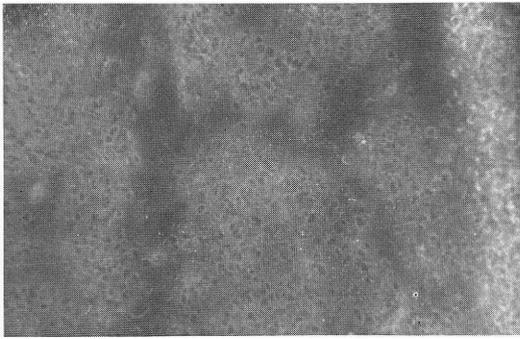


図 9-a ■■■ 10歳, 停留側辜丸, 蛍光抗体法 IgG 沈着 (-)

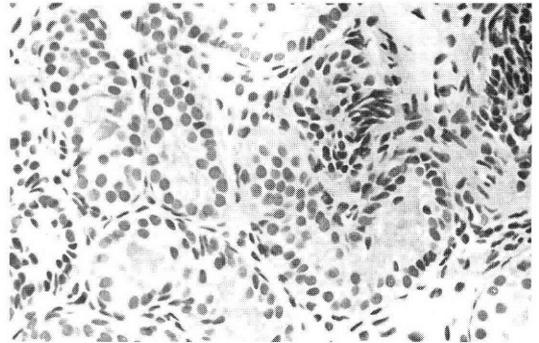


図 9-b ■■■ 10歳, 停留側辜丸 Immature testis

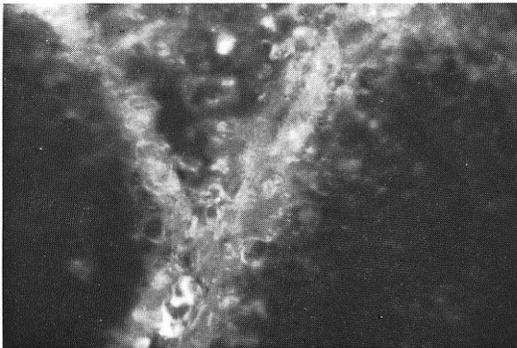


図10-a ■■■ 35歳, 辜丸腫瘍反対側辜丸, 蛍光抗体法, IgG 沈着 (-)

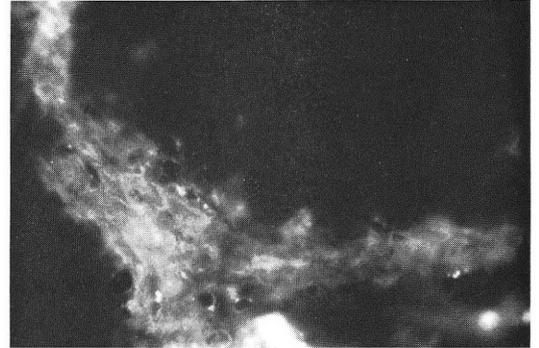


図10-b ■■■ 35歳, 辜丸腫瘍反対側辜丸, 蛍光抗体法, ブロック・ステスト IgG 沈着 (-)

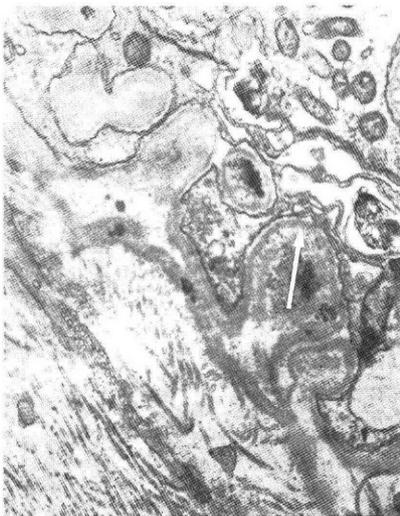


図11 成人停留側辜丸精細管基底膜電顕像 ×10,200 肥厚 infolding

考 按

辜丸に関する免疫については, 1899年 Landsteiner<sup>12)</sup>

表 9-2 蛍光抗体直接法

2) 小児片側性停留辜丸症例

症 例	年 齢 (歳)	停 留 側	反 対 側
1.	3	(-)	(-)
2.	3	(-)	
3.	3	(-)	
4.	3	(-)	
5.	3	(-)	(-)
6.	3	(-)	
7.	4	(-)	
8.	4	(-)	
9.	4	(-)	
10.	5	(-)	
11.	8	(-)	(-)
12.	10	(-)	
13.	10	(-)	(-)
14.	12	(-)	(-)
15.	12	(+)	(+)

+: 精細管壁 IgG 沈着陽性

がウシ精液で免疫したモルモットの腹腔内にウシ精液を注入したところ, その運動性が消失することを発見した

表 9-3 蛍光抗体直接法  
3) その他の非停留辜丸疾患群

症例	年齢 (歳)	疾患	
1.	28	辜丸腫瘍反対側	(-)
2.	35	辜丸腫瘍反対側	(-)
3.	35	辜丸腫瘍反対側	(-)
4.	45	辜丸腫瘍反対側	(-)
5.	45	結核性副辜丸炎・両側	(-) (-)
6.	50	陰囊水腫・両側	(-) (-)
7.	8	辜丸回転症・両側	(-) (-)
8.	58	前立腺癌未治療	(+)
9.	75	前立腺癌未治療	(-)
10.	80	前立腺癌未治療	(-)
11.	20	クラインフェルター症候群	(-)
12.	18	性腺機能低下症・両側	(-) (-)
13.	25	精索腫瘍・反対側	(-)

(+) : 精細管壁 IgG 沈着陽性

表10 成人片側性停留辜丸症における蛍光抗体法と組織学的所見との関連

症例	年齢 (歳)	蛍光抗体法	組織学的所見	精細管壁肥厚	
1	18	停留側	(+)	A.S.G.	(+)
		反対側	(+)	H.S.G.	(+)
2	18	停留側	(+)	A.S.G.	(+)
		反対側	(-)	H.S.G.	(+)
3	19	停留側	(-)	A.S.G.	(+)
		反対側	(-)	H.S.G.	(+)
4	20	停留側	(+)	A.S.G.	(+)
		反対側	(-)	Non-specific change	(+)
5	21	停留側	(+)	A.S.G.	(+)
		反対側	(+)	H.S.G.	(+)
6	24	停留側	(+)	A.S.G.	(+)
		停留側	(+)	A.S.G.	(+)
7	24	反対側	(-)	A.S.G.	(+)
		停留側	(+)	A.S.G.	(+)
8	35	反対側	(-)	H.S.G.	(+)
		停留側	(+)	A.S.G.	(+)
9	45	停留側	(+)	A.S.G.	(+)
		反対側	(+)	H.S.G.	(+)

A.S.G.: Aspermatogenesis

H.S.G.: Hypospermatogenesis

のがはじまりである。その後、主として婦人における抗精子抗体と不妊の関係が特に婦人科領域で詳細に研究されているが、1954年 Wilson<sup>13)</sup>が男子においても抗精子自己抗体が存在し不妊の原因となりうることを発見した。近年、精子凝集試験 (Kibrick et al, 1952)<sup>14)</sup> (Fran-

klin and Duckes, 1964)<sup>15)</sup>、精子不動化試験 (Isojima et al, 1972)<sup>16)</sup> などの抗精子抗体の診断法が確立され女性不妊との関連性が究明されつつある。男性不妊との関連においてはその研究は少なく、特発性男子不妊症の一部の原因としての地位にとどまっているにすぎない。

一方、1953年 Freund ら<sup>17)</sup>が辜丸の homogenate の注射により惹起せしめたことから発展してきた実験的自己免疫性辜丸炎は、自己の辜丸組織を抗原として認識し、辜丸組織に障害を与え、造精機能低下をもたらすことを証明した。この事実からさらに進んで一側辜丸に何らかの機序で変性が生じた場合、変性した精子あるいは辜丸組織を非自己と認識し、すなわち、その個体にとって自己抗原が生じた場合、それが反対側辜丸に何らかの免疫学的作用を及ぼす可能性はないであろうか。

畠山 (1974)<sup>18)</sup>によれば、辜丸精細管が甲状腺、水晶体、副腎、脳などと同様に血管系から隔絶して免疫学的寛容が成立していないという考え方より、これら臓器におけると同様に、辜丸においても自己免疫反応が起こりうるという。

そして、この一側に生じた実験的辜丸炎が、さらに反対側のそれまで正常であつた辜丸組織に対し、免疫学的に障害を惹起せしめる可能性があるという報告が2、3みられる。

すなわち、Boughton and Spector (1963)<sup>19)</sup>によれば、モルモットの一側辜丸内へターペンチンを注射し、さらに皮下に Freund's complete adjuvant を投与したところ、同側の辜丸に広汎な精細管の壊死が生じ、その後、反対側辜丸精細管にも変化が生じたという。また、Fainboim et al (1976)<sup>20)</sup>によれば、モルモットの一側辜丸に機械的損傷を与えたところ、40日後に反対側辜丸に変性を認め、一部では Sertoli cell only の状態となつたと報告している。また、Mancini (1976)<sup>21)</sup>はヒト辜丸に thermal injury を与えたところ、60日後に反対側辜丸精細管の萎縮を観察している。さらに臨床的には、和久ら (1977)<sup>22)</sup>によると一側の辜丸外傷のあとに反対側辜丸に高率に精子形成不全を認めたという。また、Chakraborty et al (1980)<sup>23)</sup>は辜丸回転症における反対側辜丸の組織学的変化を電顕的に検討し、その変化については免疫学的な可能性も示唆している。さらに、精索静脈瘤についても反対側辜丸精細管の障害の原因については未だ明確な説明はない。

さて、このような一側辜丸の障害により反対側辜丸へ二次的に障害を与える可能性が片側性停留辜丸においても成立するであろうか。

これについては1966年 Shirai<sup>24)</sup>は実験的片側性停留辜丸において、反対側辜丸の spermatogenesis が低下

し、さらに succinic dehydrogenase の活性が低下したが、停留状態を解除したところ反対側の変化は正常に復したと報告し、この実験から停留側辜丸の変性が何らかの理由で反対側辜丸の spermatogenesis を抑制するのではないかと述べている。また 1974 年より公平<sup>25)</sup> は反対側辜丸の障害について自己免疫反応の存在する可能性のあることを発表し、もしその存在が確認できるならば、本症の治療方針を変更する必要があると主張している。また Ludwig ら (1975)<sup>27)</sup> は臨床例の検討から反対側辜丸は二次的に何らかの機序にて障害されていると述べ、恐らくはそれは自己免疫反応であろうと推測している。また Mengel ら (1976)<sup>28)</sup> はイヌの実験的停留側辜丸において反対側辜丸に組織学的変化が生ずるが、免疫抑制剤の投与により改善したことから、停留側辜丸が反対側辜丸に対し自己免疫機構により障害を及ぼしているのではないかと述べている。

さらに 1977 年 Ritzén らの Hansson 一派<sup>25)</sup> は片側性停留側辜丸におけるこのようなメカニズムについて、“sympathetic testiculopathy” としてその存在の可能性を認めている。

さて停留側辜丸における精子形成能及び妊孕性の評価については、David et al (1979)<sup>29)</sup> の 504 例の非辜丸固定術群での spermogram の集計において、adequate count は 148 例 (29%)、inadequate 225 例 (51%)、azospermia 101 例 (20%) であつたという。辜丸固定術を施行せず成人に至つた場合には、停留側辜丸はほぼ 100% atrophy となり、aspermogenesis となることは周知の事実であることから、この spermogram の所見はそのまま反対側陰嚢内辜丸の精子形成能を表わすといつてよい。一方辜丸固定術を施行した群の 247 例中、adequate count 79 例 (32%)、inadequate 116 例 (47%)、azospermia 52 例 (21%) と、非固定術群と固定術群の両者にほとんど差のないことは驚くばかりである。

ここで注目すべきことは、辜丸固定術が何ら効果的でないということばかりでなく、反対側陰嚢内辜丸にこれだけの障害があるという事実であり、それ故にこの原因をさぐりその障害の改善をはかることが、本症の治療につながるものと考えられる。

この反対側辜丸の障害については公平ら<sup>4)</sup> は元々両側共に先天性に障害をうけており、反対側辜丸はその程度が軽微なため陰嚢内へ下降しているが、さらに停留側辜丸の変性の影響をうけ、二次的に障害をうけている可能性を想定している。そして、現在ただ辜丸固定術の年齢が早くなるだけの治療方針の改善に対し、むしろ治療の対象をより障害の少ない反対側辜丸へ向け、その障害を改善することが、これから我々が処置しうる最も必要

なことであると主張している。

そこで著者は片側性停留側辜丸における免疫学的検索を行なつた。なお停留側辜丸に関して実際に免疫学的検索を施行した報告は他にみられない。

さて、結果で述べたごとく、まず細胞性免疫について検討した。

末梢血リンパ球幼若化能を PHA、及び Con-A について施行したが、両者に対する反応は正常対照群に比し有意の差は認められなかつた。この末梢血リンパ球のレベルでは免疫学的に非特異的と考えられるため、次に成人片側性停留側辜丸症例の両側辜丸より生検・採取した辜丸組織を用い、腫瘍特異抗原抽出法としての 3 M KCl 濃度勾配法 (Meltzer)<sup>10)</sup> により抗原物質を抽出し、同一症例の分離リンパ球と混合培養試験を施行した。その結果は停留側と反対側辜丸、及び抗原非添加の対照群との間に stimulation index に差は認められなかつた。すなわち末梢血より、より抗原性が高く特異的と想像した辜丸組織を用いた本試験にても細胞性免疫レベルでは、個体が辜丸組織を抗原として認識している証明は得られなかつた。

しかし El-Alfi et Bassili<sup>26)</sup> は non-obstructive azospermia の症例に対し seminal antigen を用いてリンパ球の幼若化能をしらべた結果、辜丸炎、及び辜丸外傷では自己免疫反応が出現し、障害の原因となりうると報告している。最近では自己免疫反応に、体液性免疫のみならず細胞性免疫の重要性がさげばれており、さらに抗原抽出法の改良、リンパ球の subpopulation の検討、マクロファージ遊走阻止試験による検索も必要と思われる。

次に体液性免疫に関する検討では、まず末梢血免疫グロブリン値を測定した。これは正常対照群に比較し、より有意に高値であるとはいえなかつた。一般に免疫グロブリンは自己免疫疾患において増加するとされている。

真弓 (1977)<sup>27)</sup> は特発性男子不妊症において末梢血免疫グロブリンを測定したところ、ほとんど正常範囲内であつたが、IgG、IgA、及び IgM の平均値は無精子症が最も高く、造精機能障害の程度に比例したと述べている。CH<sub>50</sub> による血清補体価については、これも正常対照群と有意の差は認められなかつた。自己免疫疾患においては一般に抗原抗体反応によつて補体が消費され、補体価は低値を示すと言われているが、しかし稲井 (1975)<sup>28)</sup> によれば、必ずしも全ての時期において低値を示しているとは限らないと述べている。抗核抗体の測定では全例陰性であつた。

次に FITC 標識抗 IgG 血清を使用した辜丸組織における蛍光抗体直接法では、成人例停留側辜丸 9 辜丸

(88.9%) に、反対側率丸 8 率丸中 3 率丸 (37.5%) にそれぞれ率丸精細管壁最内側、恐らくは基底膜に相当する部位に線状の IgG 沈着を認めた。10 歳未満の小児停留率丸では全例陰性、非停留率丸疾患群では 1 例を除き全て陰性であった。また 10~12 歳の思春期の停留率丸症例では 1 例に陽性例が存在した。このように陽性例が成人停留率丸症例では明らかに高率に出現することは注目すべきことと思われる。

停留率丸症例に対する免疫学的検索の報告は他にみられないが、男子不妊症ないし乏精子症に対する蛍光抗体法の報告が相ついでなされている。

Taylor (1978)<sup>29)</sup> によると乏精子症及び無精子症例の率丸組織を用い、著者らの方法と同じ蛍光抗体直接法により検索したところ、精細管基底膜に IgG のみの沈着陽性例 2 例、IgG 及び補体の沈着陽性例 7 例が認められたと報告している。そしてその IgG の沈着は全て linear であり、type II の immune reaction であるとまで述べている。さらには、障害をうけた基底膜のため、その膜を通しての代謝物、及びホルモンの通過障害により maturation arrest の状態になつたのではないかと述べている。また Casseye (1980)<sup>30)</sup> は 50 例の男子不妊症を対象として同様の検索をしたところ、5 例の精細管壁に IgG の沈着を認めたという。そしてこの沈着はある種の腎炎と同じく、この部位における免疫反応と思われると述べている。そして精細管壁の肥厚と関連がありそうだと述べている。

これらの報告から原因不明の不妊症、あるいは無精子症ないし乏精子症例の精細管壁に何らかの免疫反応が存在している例があり、特発性不妊症の中から将来新しい疾患群が区別される可能性がありそうである。

ここで、報告者により精細管壁あるいは精細管基底膜と用語の使用がまちまちであるが、光顕レベル、あるいは蛍光抗体法レベルでは基底膜の確認は不可能であり、精細管壁と表現すべきである。さてこの精細管壁の抗原性について一つの興味ある実験が報告されている。

Denduchis et al (1975)<sup>31)</sup>、(1978)<sup>32)</sup> によれば、ラットの精細管を分離抽出して抗原を作製し、さらに家兎にて免疫して抗血清を作り、その抗血清をラットに注射することにより一週間後に精細管壁の infolding、肥厚などの変性を認め、ついで精細胞が変性してくることを認めている。また FITC 標識抗血清の注射後数分内で精細管壁に線状の IgG を認めている。自験例の停留率丸精細管壁に沈着した IgG も linear pattern であった。各種の腎炎において蛍光抗体法にて検索すると、腎炎のタイプにより免疫グロブリンの沈着パターンには一定の傾向が存在することが知られている。このうち、急

性糸球体腎炎においては IgG は linear pattern に沈着するといわれている<sup>33)</sup>。異なつた臓器でありながら同じ基底膜に同様の IgG 沈着パターンによる免疫反応が存在するという事は非常に興味ある現象である。

さて病理組織学所見との関連では、IgG 陽性の率丸精細管壁の肥厚が高度に認められている。また少数例ながら電顕にて精細管壁内側を観察すると、基底膜の肥厚、及び infolding 像がみられた。これは率丸の変性疾患における非特異的所見であり、免疫反応が存在しているという特異的な所見ではない。また腎炎にみられる immune complex の沈着<sup>34)</sup> とみなされている hump のような所見は存在しなかつた。次に率丸組織の精子形成能との関連について検討すると、成人停留率丸症例の IgG 沈着陽性率丸 11 率丸中 8 率丸 (72.7%) が aspermatogenesis であり、残り 3 率丸 (27.3%) が hypospertogenesis を示した。

一方 IgG 沈着陰性例 6 率丸中 aspermatogenesis は 2 率丸 (33.3%)、hypospermatogenesis は 3 率丸 (50%)、残りの 1 率丸のみほぼ normospermatogenesis を示した。

以上から、成人停留率丸症例において、精細管壁に IgG が沈着している場合その肥厚が高率に合併し、かつ造精機能低下との関連がありそうである。本症においてはこの精細管壁の変化が必ずしも primary ではありえないと思われるが、いずれにしても精細管壁に変性が生じた場合、精細管内外との物質の transport、特に内分泌代謝における障害が生ずることは近年の研究<sup>35)</sup> より明らかであり、その結果として造精機能に何らかの二次的な障害を与える可能性は充分にありえよう。この免疫反応が存在するために起こる障害がいかなる機序により、また機能的にどの部位の代謝が影響をうけるかは今後解決されるべき問題である。

蛍光抗体法の施行にあつては、一般に様々な問題点が存在し、その判定には慎重を要するといわれる。それには、①できるだけ非特異抗体を有しない精製された抗血清を用い、②色素標識抗血清については色素・蛋白モル比の適正化をはかり、③正しい対照をとることが必要である。

今回の蛍光抗体直接法においては抗 IgG 血清のみであつたが、IgA、IgM、及び補体の抗血清についても検索し、そのパターンによりさらに解析する必要がある。また免疫グロブリンの付着する部位については電顕を用いた酵素抗体法との併用も考慮を要する。

最後に、率丸の免疫反応の場として従来ほとんど問題にされなかつた非精細胞成分である精細管壁、恐らくは精細管基底膜が存在すること、そして、停留率丸におい

でもここに免疫反応が存在し、さらに二次的に造精機能障害の一因となっている可能性があることを強調したい。しかし、停留側睾丸の変性が反対側睾丸へ二次的に影響を及ぼしているかについては、現時点では結論を出すことは早急であり、今後の課題としたい。

近い将来この停留側睾丸より反対側睾丸への影響が証明されれば、本症における睾丸固定術がはたして最良の治療法であるのか検討を要することになるのであろう。また停留睾丸ばかりでなく一側睾丸に変性をきたすような疾患、たとえば睾丸外傷、睾丸回転症あるいは精索静脈瘤などにおいても同様の機構が証明されれば、同様にその治療方針が大きく変わる可能性がある。

### 結 論

片側性停留睾丸において免疫反応が存在するか否かを検索するため、

1) 末梢血リンパ球幼若化能、睾丸組織抽出抗原を用いたリンパ球混合培養法を施行したところ、細胞性免疫反応にては陽性の所見が得られなかった。

2) 末梢血免疫グロブリン、血清補体価などの末梢血のレベルにては陽性の変化はみられない。

3) FITC 標識抗 IgG 血清を用いて成人片側性停留睾丸症例において蛍光抗体直接法を施行したところ、停留側睾丸 9 睾丸中 8 睾丸 (88.9%)、反対側睾丸 8 睾丸中 3 睾丸 (37.5%) の精細管壁内側に IgG の線状沈着を認めた。これは小児停留睾丸症例、非停留睾丸疾患群に比較し高率の陽性率であった。

4) IgG の沈着した症例は全例精細管壁の肥厚がみられ、かつ 11 睾丸中 8 睾丸 (72.7%) は aspermatogenesis であり、残り 3 睾丸 (29.3%) は hypospermatogenesis であった。

5) 特発性不妊症の一部に同様の反応が存在すること、精細管基底膜の抗原性の証明などの報告から、本症においても精細管基底膜を抗原とした免疫反応が存在していると考えてよい。

6) 停留側睾丸の変化が反対側へ免疫学的に影響を及ぼしているか否か、また

7) 精細管壁の免疫反応の存在が代謝にいかなる機序で影響するかについては、今後は是非検索されるべき問題であることを強調したい。

8) もし将来このような機構が証明されれば片側性停留睾丸の治療方針の決定に大きな変化を与えることになるであろう。

9) 睾丸外傷、睾丸回転症、精索静脈瘤のような一側性睾丸疾患に対しても同様な考え方に立つ検索の必要性を述べた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をいただいた恩師高井修道教授、直接御指導をいただいた公平昭男博士、また、貴重な御助言をいただいた本学細菌学田所一郎教授、浜島健治博士及び当教室の西村隆一助教授に深い感謝の意を表します。

また、種々御協力をいただいた教室の各位に感謝の意を表します。

なおこの論文の要旨は第25回日本不妊学会総会(宇部、1980. 10)にて発表した。

### 文 献

- 1) Hadziselovic, C. F. and Seguchi, H.: Z. Kinderchir., 12, 376, 1973.
- 2) Hedinger, Chr.: Malescensus Testis, (Colloquim at Tübingen 1976) edited by J. R. Bierich, K. Rager and M. B. Ranke, Urban, and Schwarzenberg p. 29, München, Wien, Baltimore, 1977.
- 3) David, G., J. P., Bisson, A. Martin Boyce and D. Feneux: Sperm characteristics and fertility in previously cryptorchid adults. Cryptorchidism, diagnosis and treatment, Pediat. Adolesc. Endocri., 6, 187, Karger, Basel, 1979.
- 4) 公平, 穂坂, 西村, 高井: 停留睾丸, その病態と治療における新しい考え方, 産婦人科の世界, 31(7): 61, 1979.
- 5) 公平, 穂坂, 西村, 高井: 停留睾丸の androgen 生合成能, 泌尿紀要, 20(10): 665, 1974.
- 6) 公平昭男: 停留睾丸の内分泌学的研究(第2報), 日泌尿会誌, 67(10): 795, 1976.
- 7) Ludwig, G. and J. Potempa: Der optimale Zeitpunkt der Behandlung des Kryptorchismus, Dtsch. Med. Wschr., 100: 680, 1975.
- 8) Mengel, W. and P. Moritz: 65 Die feingeweblichen Veränderungen bei der Retentio Testis, Langenbecks Arch. Chir., 342, 477, Springer-Verlag, 1976.
- 9) 森山, 窪田, 執印, 西村, 高井: 腎癌患者の免疫能について, 日泌尿会誌, 71: 1446, 1980.
- 10) Meltzer, M. S., E. J. Leonard, H. J. Rapp and T. Borsos: Tumor specific antigen solubilized by hypertonic potassium chloride, J. Nat. Cancer Inst., 47, 701, 1971.
- 11) 近藤, 公平, 田中, 塩田, 有田: 泌尿器悪性腫瘍における血清蛋白異常, 日泌尿会誌, 69: 305, 1978.
- 12) Landsteiner, K.: Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkende Sera, Zentralbl. Bakt., 25, 546, 1899.
- 13) Wilson, L.: Spermagglutinins in human semen and blood, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 85, 652, 1954.
- 14) Kibrick, S. D., D. Belding and B. Merrill:

- Methods for the detection of antibodies against mammalian spermatozoa. II. A gelatin agglutination test. *Fertil. Steril.*, 3 : 430, 1952.
- 15) Franklin, R. R. and Dukes, C. D. : Antispermatozoal antibodies and unexplained infertility, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 89 : 6, 1964.
- 16) Isojima, S., K. Tsuchiya, K. Kayama, C. Tanaka, O. Naka and H. Adachi : Further studies on sperm-immobilizing antibody found in sera of unexplained cases of sterility in women, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112 : 199, 1972.
- 17) Freund, J., Lipton, M. M. and Thompson, G. E. : Aspermatogenesis in the guinea pig induced by testicular tissue and adjuvants, *J. Exp. Med.*, 97 : 711, 1953.
- 18) 畠山 茂 : 率丸の自己免疫疾患, *医学のあゆみ*, 90(9) : 698, 1974.
- 19) Boughton, B. and Spector, W. G. : "Auto-Immune" testicular lesions induced by injury to the contralateral testis and intradermal injection of adjuvant, *J. Path. Bact.*, 86 : 69, 1963.
- 20) Fainboim, L., Barrera, C. and Mancini, R. E. : Immunologic and testicular response in guinea pigs after unilateral traumatic orchitis, *Andrologia*, 8(3) : 243, 1976.
- 21) Mancini, R. E. : Immunopathology of animal and human testes. In human semen and fertility regulation in men, edited by F. S. E. Hafez, 287, The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1976.
- 22) 和久, 松本 : 第22回日本不妊学会総会, 鹿児島, 1977.
- 23) Chakraborty, J., Jhunjhunwala, L. Nelson and Young, M. : Effects of unilateral torsion of the spermatic cord on the contralateral testis in human and guinea pig, *Arch. Androl.*, 4(2) : 95, 1980.
- 24) Shirai, M., Matsushita, S. Kagayama, M. Ichijo, S. and Takeuchi, M. : Histological changes of the scrotal testis in unilateral cryptorchidism, *Tohoku J. Exp. Med.*, 90 : 363, 1966.
- 25) Ritzén, E. M., Hagenäs, L. Karpe, B. Plöen, L. and Hansson, V. : Sertoli cell function in experimental cryptorchidism in the rat, *Cryptorchidism, diagnosis and treatment, Pediat. Adolesc. Endocri.*, 6, 88, Karger, Basel, 1979.
- 26) El-Alfi, O. S. and Bassili, F. : Immunological aspermatogenesis in man. Blastoid transformation of lymphocytes in response to seminal antigen in cases of nonobstructive azoospermia, *J. Reprod. Fertil.*, 21 : 23, 1970.
- 27) 真弓研介 : 男子不妊における主要組織適合抗原 (HLA) および免疫 globulin に関する研究, *泌尿紀要*, 23(9) : 851, 1977.
- 28) 稲井真弥 : 病氣と補体, *代謝*, 12(5月増刊号) : 331, 1975.
- 29) Taylor, T. A., Scott, D. G. Anderson, C. K., Jones, N. and Stewart, P. H. A. : Immunological studies of testicular tissue in oligospermic and azoospermic patients, *Brit. J. Urol.*, 50 : 419, 1978.
- 30) Casseye, M. J., de Bled, G., Gepts, W. and Schoysman, R. : An immunohistochemical study for testicular biopsies in cases of male infertility, *Andrologia*, 12(2) : 122, 1980.
- 31) Denduchis, B., Lustig, L. Gonzalez, N. N. and Mancini, R. E. : Studies on the nature of extracellular components of rat seminiferous tubular wall. I. Isolation and chemical characterization of basement membrane, *Biol. Reprod.*, 13 : 274, 1975.
- 32) Denduchis, B., Lustig, L. and Mancini, R. E. : Immunologic orchitis, induced by seminiferous tubular basement membrane antigens, *Recent Progress in Andrology*, edited by A. Fabbrini and Steinberger, San Francisco, 1978.
- 33) 浜島義博, 安田健次郎 : 螢光抗体法, 酵素抗体法, 108, 医学書院, 1979, 東京.
- 34) 坂口 弘 : 電子顕微鏡よりみた糸球体腎炎の免疫病理, *日本臨床*, 35(6) : 23, 1977.
- 35) Hansson, V. : *Nature, New Biol.* 246 : 56, 1973.

### Immunological studies on cryptorchidism

Akira Yamazaki

Department of Urology, School of Medicine  
Yokohama City University,  
Yokohama, Japan  
(Director: Prof. Shudo Takai)

Immunological studies were performed to investigate whether immune mediated reactions were involved in the pathogenesis of testicular dysfunction in unilateral cryptorchidism.

Blastogenic responses of peripheral blood lymphocytes to mitogens and mixed cultured lymphocyte tests with testicular extracted antigens were used as indices of cell mediated immunity; measurements of serum immunoglobulin levels and of serum complement activities, and immunofluorescent microscopic studies of the testes using FITC conjugated anti-human IgG antisera were performed to assess antibody mediated immune responses.

Except for the direct immunofluorescence, no parameters mentioned above showed significant differences between patients with unilateral cryptorchidism and control subjects. The immunohistochemical studies demonstrated the deposits of IgG, which localize to the inner seminiferous tubular wall, in 8 out of 9 undescended testes and even in 3 out of 8 contralateral intrascrotal testes of 9 adult cryptorchid patients. On the other hand, the immune deposits were detectable only in one out of 15 cryptorchid children and in one out of 13 control subjects. Histology of testes in-

dicated that all 11 cases with positive IgG testes showed an increased thickness of seminiferous tubular wall, including 8 cases of aspermatogenesis. Localization of the immune deposits in the inner layers of seminiferous tubular wall suggest that antibody mediated reactions may evolve primarily against the basement membrane in the unilateral undescended testis.

It was noted that the above mentioned immunohistochemical findings may have something to do with autoimmune reactions.

(受付：昭和56年8月24日，特掲)

# Multiple exposure photography method を 用いた精子運動の研究 第1報

Studies on Sperm Motility with the Use of  
Multiple Exposure Photography Method  
—the 1st report—

神戸大学医学部泌尿器科学教室

羽 間 稔 松 本 修 高 田 健 一  
Minoru HAZAMA Osamu MATSUMOTO Ken-ichi TAKADA  
富 岡 収 守 殿 貞 夫 石 神 襄 次  
Osamu TOMIOKA Sadao KAMIDONO Joji ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University,  
School of Medicine

精液検査における精子の動態をより客観的に把握する目的で新しい multiple exposure photography method を開発した。これは 10  $\mu\text{m}$  計算盤、位相差顕微鏡および multipulser により精子運動をストロボ撮影するもので、非運動精子は頭部から尾部までその形態は明瞭に観察され、運動精子は6つの頭部が鎖状に連続した形で認められた。これら非運動および運動精子を解析することにより、精子濃度、精子運動率、個々の精子運動速度および運動のパターンを同時に正確に知ることができ、データの永久保存も可能となった。本法を用いて正常精液15例について検討したところ精子濃度は平均  $83 \times 10^6/\text{ml}$ 、採取1時間後の精子運動率は平均41%、精子運動速度は平均 29.7  $\mu\text{m}/\text{sec}$ . であった。精子運動率は時間とともに低下していくのに対して、精子運動速度は一旦軽度上昇した後、下降することが明らかとなった。さらに精子運動率については従来法の測定値は MEP 法に比し高値であることが示唆された。

(*Jap. J. Fert. Ster.* 27(1), 104-111, 1982)

## はじめに

男性不妊の臨床において、精液所見の正確な把握が重要なことは言うまでもない。しかし一般的にいつて、多くの臨床検査が自動化、客観化されているのに対し、未だ精液検査はそれらの方法が確立されているとはいえない。特に精子運動の客観的評価は非常に困難な課題で、この四半世紀間に種々の試み<sup>1)</sup>がなされてきたが、日常の臨床に容易に応用しうるような検査法を得るには至っていない。1978年に Makler<sup>2)</sup>は 6-slotted disc を用いた mechanical stroboscope による multiple exposure photography method を開発し、精子の運動性について精力的に研究を進めているが、我々も新しい

multiple exposure photography method (以下 MEP 法と略す)を開発したので、その特長、問題点等につき報告したい。

## 研究方法

我々の方法は 10  $\mu\text{m}$  計算盤と multipulser および位相差顕微鏡の組み合わせにより構成されている (Fig. 1)。

(1) 10  $\mu\text{m}$  計算盤および位相差顕微鏡

通常の深さ 100  $\mu\text{m}$  の Bürker-Türk 型血球計算盤 (エルマ社製) を深さ 10  $\mu\text{m}$  に改造し、これによく混和した精液の一滴を希釈せずに入れ、位相差顕微鏡 (オリンパス, Model BHB) のステージ上に1分間静置する。

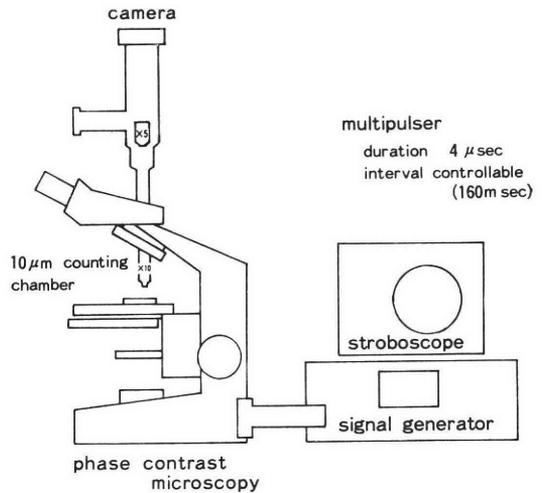
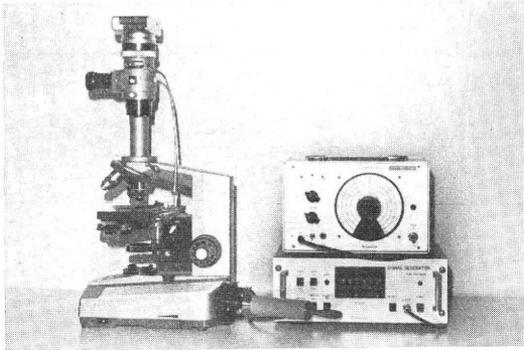


Fig. 1 Assembly of the system for multiple exposure photography

(2) Multipulser

Multipulser (菅原研究所製) はクセノン放電による stroboscope (model MS-230) と signal generator (model SG-305A) よりなり、1~999999 μsec. まで任意の間隔でパルス光を送ることができる。実際には multipulser の interval を 160msec. duration 4 μsec. に設定し、50 倍視野で 1 秒間撮影を基本として実験を行なった。

(3) 顕微鏡写真

上記の器械を使用し 35 mm still camera (ASA 100 カラーリバーサルフィルム使用) で写真撮影すると、非運動精子は頭部から尾部までその形態は明瞭に観察されるが、これに対し運動精子は 6 つの頭部が鎖状に連続した形で認められた (Fig. 2)。個々の精子運動速度は 6 つの精子頭部の移動距離つまり 160 msec. × 5 = 800 msec. 間に移動した距離を測ることにより求められる。著者らは第 1 と第 6 の精子頭部を結んだ直線を移動距離とし、

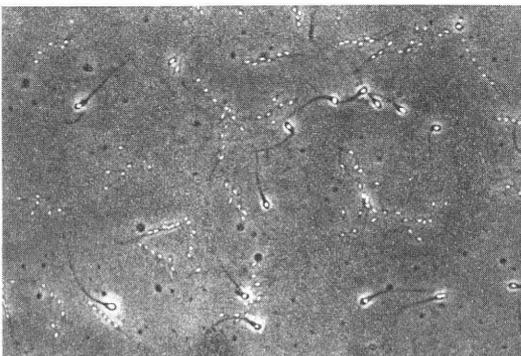


Fig. 2 Photomicrograph of human seminal specimen taken with MEP method

これから精子の平均運動速度を以下のように算出した。

$$\bar{V} = \frac{T}{N} \times \frac{1}{P(a-1)}$$

$\bar{V}$  ; 精子の平均運動速度 (μm/sec.)

T ; 運動精子の直線移動の総和 (μm)

N ; 運動精子数

P ; パルス間隔 (sec.)

a ; パルス回数

精子濃度は計算盤に Türk の分画が刻まれているので、これを scale として単位体積あたりの精子数を算出した。また精子運動率については写真上の非運動精子数と運動精子数を数え、

$$\text{精子運動率(\%)} = \frac{\text{運動精子数}}{\text{運動精子数} + \text{非運動精子数}} \times 100$$

として算出した。

これらの解析は撮影されたカラースライドをプロジェクターで机上に投影し、A 4 方眼紙にペンでその軌跡を trace して行なわれた (Fig. 3)。そしてこの際、精子数 300 以上解析できるよう精子濃度に応じて撮影枚数をふやした。

以上述べた方法により男性不妊患者を対象として 10 μm 計算盤の基礎的検討および正常健康成人の精液所見を検討した。

結 果

(1) 10 μm (深さ) 計算盤の基礎的検討

Bürker-Türk 型血球計算盤 (深さ 100 μm) と著者らの作製した 10 μm 計算盤の両者を用いて従来法により精子濃度および精子運動率を算定し比較検討した。精子濃度については当科不妊外来を受診した男性不妊患者のうち種々の精液所見を呈した 20 症例を対象とし、100 μm

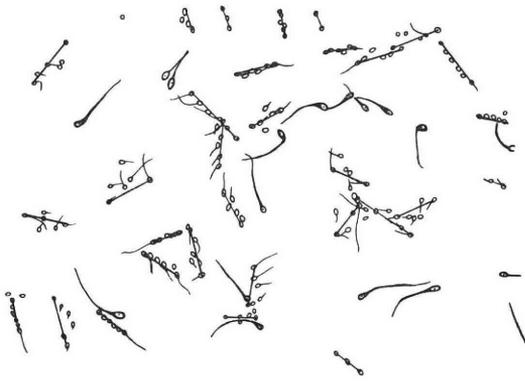


Fig. 3 Images of photographed spermatozoa are projected on a paper from a color slide and the tracks of motile spermatozoa are traced and marked by a pen as short lines while nonmotile spermatozoa are marked as dots

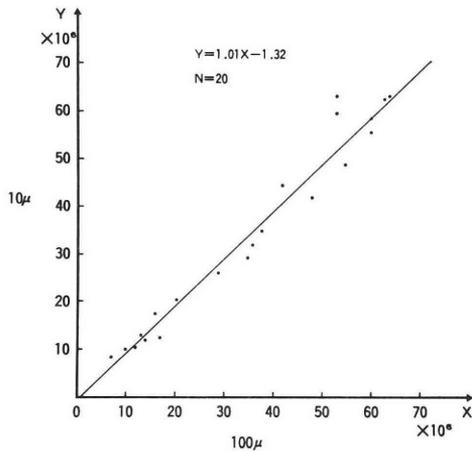


Fig. 4 Correlation of sperm count between 10  $\mu$ m and 100  $\mu$ m hemocytometer

計算盤では検体を20倍希釈して、10  $\mu$ m 計算盤では原液で測定を行なった。その結果、両計算盤の値は線形回帰直線  $y=1.01x-1.32$ 、相関係数0.98とよく相関することがわかった (Fig. 4)。また精子運動率について、2症例につきそれぞれ15回ずつ測定した成績を平均値で示すと、第1例では10  $\mu$ m 計算盤37%に対して100  $\mu$ m 計算盤38%、第2例では10  $\mu$ m 計算盤52%に対して100  $\mu$ m 計算盤55%とよく相関していた (Table 1)。

次に精子運動率について、10  $\mu$ m 計算盤を用いて従来の direct observation method と著者らの MEP 法の比較を行なった。対象は別の男性不妊患者の精液20検体である。これによると direct observation method では平均50.75%、MEP 法では平均31.05%と、MEP 法

Table 1 Percentage of motile sperm estimated by observing 15 fields in each of 2 different specimens in 10  $\mu$ m and 100  $\mu$ m hemocytometer

10- $\mu$ m chamber			100- $\mu$ m hemocytometer		
motility	S.D.	C.V.	motility	S.D.	C.V.
37%	4.6	12.5%	38%	5.9	15.5%
52%	5.8	11.2%	55%	10.6	19.3%

$$C.V. = \frac{S.D. \times 100}{\text{Mean}}$$

Table 2 Percentage of motile sperm in specimens from twenty infertile patients as evaluated by direct observation method and MEP method

Sample No.	sperm density ( $\times 10^6/\text{ml}$ )	motility (%)	
		direct observation	MEP
1	9	50	34
2	10	70	41
3	11	25	20
4	18	80	63
5	19	75	51
6	20	50	22
7	20	20	13
8	21	55	35
9	26	60	19
10	30	70	48
11	33	55	33
12	38	65	37
13	42	40	11
14	45	50	44
15	49	60	39
16	56	40	13
17	60	15	8
18	65	70	56
19	65	10	5
20	84	55	29
average		50.75	31.05

による値は direct observation method によるものに比べ平均すると20%前後低値を示すことが明らかとなった (Table 2)。

(2) MEP 法による正常精液所見とその時間的变化について

著者らの MEP 法により、用手法で採取した24~32歳までの正常者の精液15検体について検討を加えた。シャ

一に採取した精液は室温で1時間放置後、検査に供された。

精子濃度の平均は  $83 \times 10^6/ml$ 、精子運動率は平均 41%、精子運動速度は平均  $29.7 \mu m/sec$ 。であった。これらの成績の相互関係を見ると、精子濃度と精子運動率は線形回帰直線  $y = -0.05x + 44.86$ 、相関係数  $R = -0.24$ 、精子濃度と平均精子運動速度は  $y = -0.01x + 31.05$ 、 $R = -0.18$ と相関関係は低かったが、精子運動率と平均精子運動速度は  $y = 0.17x + 23.29$ 、 $R = 0.52$  と高い正の相関を示し、これは t 検定 (有意水準 5%) で有意であった (Fig. 5, 6, 7)。

次に、精子運動率と運動速度の時間的変動を検索するため採取した精液を6時間後まで1時間ごとに撮影し、1時間後の値を100%として各時間のそれらと比較対比

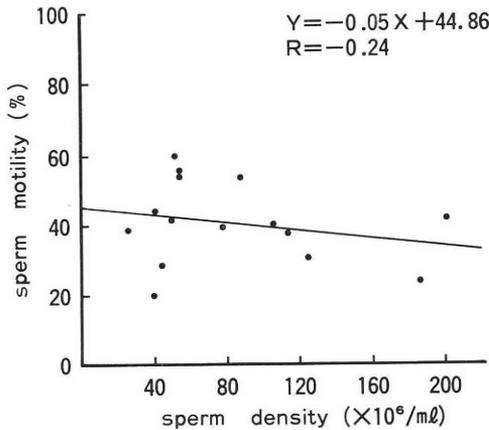


Fig. 5 Correlation and linear regression line between sperm density and percentage of motile sperm in 15 normospermic specimens

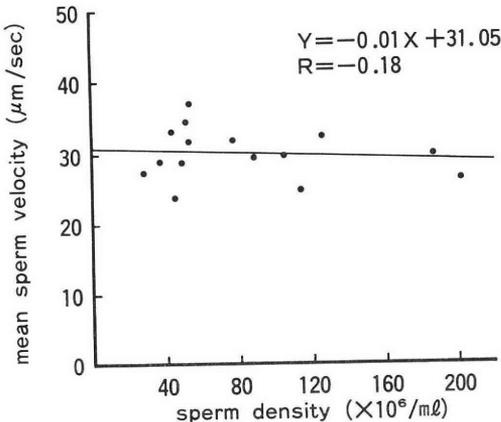


Fig. 6 Correlation and linear regression line between sperm density and sperm velocity in 15 normospermic specimens

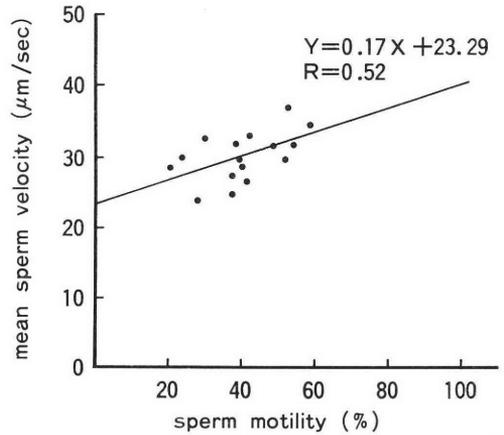


Fig. 7 Correlation and linear regression line between percentage of motile sperm and sperm velocity in 15 normospermic specimens

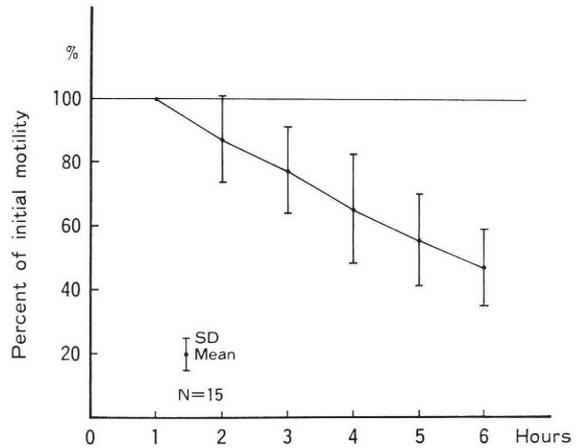


Fig. 8 Change in percentage of motile sperm during 6 hours after ejaculation

した。精子運動率は平均すると採取1時間後(100%とする)から2時間後には87%、3時間後78%、4時間後66%、5時間後56%、6時間後42%と1時間につき9~14%ずつ次第に低下していく結果が得られた (Fig. 8)。それに対して精子運動速度(1時間後を100%とする)は、2時間後103%、3時間後100%とむしろ一時的に軽度上昇し、4時間後97%、5時間後90%、6時間後は84%であった (Fig. 9)。

### 考 案

正確な精液所見の把握、特に精子運動を客観的に評価でき、日常の臨床に容易に利用しうるような簡便にして有用な精液検査法は未だ確立されていないのが現状である。

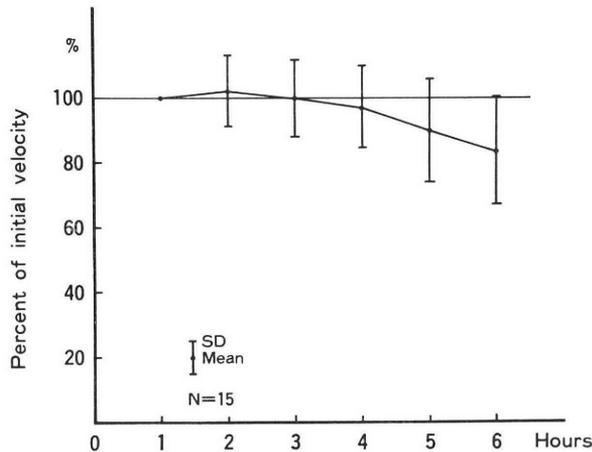


Fig. 9 Change in sperm velocity during 6 hours after ejaculation

Eliasson<sup>3)</sup> の direct observation method は簡便ではあるが客観性、再現性に乏しく各報告者によつて結果にばらつきが想定されるため相互のデータの比較は困難であつた。また MacLeod<sup>4)</sup> は精子運動の質を 0~4 の数値で表わし、運動率との積を motility index という形で表現して、妊娠と motility の関係を報告したが、これとても主観的印象の域を出ることはなかつた。これらに対して精子運動を定量化する試みの一つとして Rothschild<sup>5)</sup> により一定時間の露光下に顕微鏡写真を取り、その精子の軌跡を追うという time exposure photography method が提唱されたが、この方法では運動精子と非運動精子を同時に明確に写真上にとらえるのが困難であつた。次いで Eykhout and Rikmenspoel<sup>6)</sup>、その後 Phillips<sup>7)</sup> によつて試みられた cinemophotography method ではデータが永久保存でき客観的であるという長所を持ちながらも機器が高価で解析に時間と労力を要する欠点があつた。その他、単位時間あたりの optic path を通過する精子数を測定する spectrophotometry や、緩徐な遠心の後の optic density の変化を測つた Nelson<sup>8)</sup> の sedimentation orientation method、また流液中で一方向に並んだ精子が流れを停止することにより random にもどるのを spectrophotometer で測つた Timourian and Watchmaker<sup>9)</sup> の方法などでは、個々の精子運動をとらえることができないという点で問題があつた (Table 3)。そこで、これらの欠点を補うべく考案されたのが MEP 法である。1978年に Makler ら<sup>2)</sup> が 6 つの細長い溝を放射状に切つた円盤をモーターで回転させて精子運動をストロボ撮影する方法を開発し、多くの興味ある結果を報告<sup>10-14)</sup>しているが、これにも電圧の変化によりモーターの回転が影響をうけ

Table 3 Methods of studying sperm motility

Technique	Disadvantages
Direct observation	subjective
Eye and stopwatch	does not provide permanent record
Time exposure photography	imbalance between images of motile and nonmotile spermatozoa
Cinematography	inconvenient and time-consuming
Spectrophotometry	cannot be used to study pattern of motility or motion of individual cells
Sedimentation orientation	cannot be used to study motility of individual cells
Ultraviolet light absorption	cannot be used to study motility of individual cells
Multiple exposure photography	?

という欠点が考えられる。そこで著者らは超高速連続撮影に利用されている精度の高い multipulser (精度  $1 \times 10^{-5}$ ) を使い、より正確な露光時間を規定しうる MEP 法を開発した。

この方法で用いた深さ  $10 \mu\text{m}$  の計算盤は、通常用いられる深さ  $100 \mu\text{m}$  のものに比べ、精子が一層に配列するためピントも一面で全層にあい、単位体積あたりの精子数の算定が容易であり従来計算盤による精子濃度測定成績とも一致していること、精子運動を障害しないことおよび無希釈であるため自然の状態に近いこと等、多くの利点を持つている。この点については Makler<sup>15,16)</sup> も同様の報告を行なつている。

今回、著者らは第 1 と第 6 の精子頭部を結んだ直線距

離を精子運動速度としたが、一方、6つの精子頭部の動きを trace した曲線状の軌跡をそれとする考えがある。精子速度の標示としていずれが妥当であり妊孕力と深いかわりがあるかは議論のあるところであり、これは今後更に検討されねばならない問題である。精子の平均運動速度に関しては各研究<sup>17-21)</sup>により測定法が異なるので一概に比較はできないが、我々の成績では約 30  $\mu\text{m}/\text{sec}$ . で著者らと同様に精子速度を直線距離で表現している Makler ら<sup>21)</sup> の MEP 法による結果と相前後する値であった (Table 4)。一方、精子運動率に関して同一検体につき従来の direct observation method と MEP 法を比べた場合、direct observation method の方が 20%前後高値になることが明らかとなつた。さらに従来の direct observation method による運動率の平均値が 60%以上である<sup>22-27)</sup> のに対して、MEP 法で客観的に測定すると 40~45%という結果であった (Table 5)。これらのことは direct observation method では精子の動きに検者の眼が眩惑され、実際より運動精子が多いように算定される危険性を示唆するもので、classic な精液検査の成績に疑問を投じるものと考えられる。

さて精液の各パラメーター相互の関係について、MacLeod<sup>23)</sup>、Freund<sup>28)</sup>、Rehan<sup>26)</sup>、Makler<sup>21)</sup>は、精子濃度と精子運動率、精子濃度と精子運動速度の間に正の相関があると述べているが、著者らの成績では明らかな相関を認めていない。これについては症例が少ないことが関係しているとも考えられるので、今後検討したいと考えている。しかし精子運動率と平均精子運動速度の間には有意水準 5%で有意の正の相関があり、前述の著者らと同様の結果であった。

正常精液の時間的経過による精子運動の変動は、Falk<sup>22)</sup> や Makler<sup>10)</sup> が報告したと同様に精子運動率

Table 4 Comparison with various studies on sperm velocity in fertile men

	Method	Average speed of spermatozoa ( $\mu\text{m}/\text{sec}$ .)
Harvay, 1960	Eye and stopwatch	45
Janick and MacLeod, 1970	Time exposure photography	16~36
Bartak, 1971	Stopwatch, nomogram	30.8
Sokolski et al, 1977	Turbidimetric	100
Makler et al, 1979	MEP	30.3
Present study	MEP	29.7

Table 5 Comparison with various studies on sperm density and percentage of motile sperm in fertile men

	Sperm count ( $\times 10^6/\text{ml}$ )	Sperm motility
Falk, 1950	101 $\pm$ 45	61 $\pm$ 12.3
MacLeod, 1951	107 $\pm$ 74	58 $\pm$ 16
Santomauro, 1972	52	65
Nelson, 1974	48 $\pm$ 40.7	77 $\pm$ 12
Rehan, 1975	79 $\pm$ 57	65 $\pm$ 22
Sobrero, 1975	81 $\pm$ 57	63 $\pm$ 16
Makler, 1979	66 $\pm$ 47	45 $\pm$ 18.2
Present study	83 $\pm$ 52	41 $\pm$ 11.2

は時間とともに減少していくのに対して、運動精子におけるその速度は採取より 2~3 時間後まで軽度増加傾向を示すほど活発であり、これは卵子と遭遇するまで受精能を低下させないという自然の摂理にかなうものと推測される。

以上のように、本法によれば、精子濃度、精子運動率ばかりでなく、個々の精子運動速度および運動のパターンをも同時に正確に知ることが可能で、かつデータを永久保存することもできる。その一方、現状では撮影した写真を解析するのにかなりの時間と労力を要するという欠点もあつた。しかしこれに対してはコンピューター技術を導入して省力化を計ればさらに客観的で簡便な方法になりうると考えている。

## 結 語

精液検査における精子の動態をより客観的に把握する目的で新しい multiple exposure photography method を開発した。

1) 本法は 10 $\mu\text{m}$  計算盤、位相差顕微鏡および multipulser による精子運動をストロボ撮影するもので、非運動精子は頭部から尾部までその形態は明瞭に観察され、運動精子は 6つの頭部が鎖状に連続した形で認められた。

2) 本法により精子濃度、精子運動率、個々の精子運動速度および運動のパターンを同時に正確に知ることができ、データの永久保存も可能となつた。

3) ここで用いた 10 $\mu\text{m}$  計算盤は通常の 100 $\mu\text{m}$  計算盤に比べ、精子が一層に配列するためピントも一面で全層にあい写真撮影に適している。また無希釈で使用できるため自然に近い状態をとらせることができる。しかも単位体積あたりの精子数の算定が容易であり、精子運動を障害することがないなど多くの利点があつた。

4) 正常精液 15 検体の採取 1 時間後の成績は精子濃度

平均  $83 \times 10^6/\text{ml}$ , 精子運動率平均 41%, 精子運動速度平均  $29.7 \mu\text{m}/\text{sec}$ . であつた。

5) 精子運動率と平均精子運動速度は相関係数 0.52 と有意の相関を示した。

6) 精子運動率と平均精子運動速度の採取後の時間的変化をみると、運動率は 1 時間につき 9 ~ 14% ずつ次第に低下していくのに対し、平均精子運動速度は 3 時間目まで低下せず、むしろ一時的に軽度上昇した後、漸次下降していった。

7) 本法による正常ヒト精子運動率は、従来の direct observation method による測定値に比べて低値であつた。

以上、MEP 法が精子運動の研究に非常に有用であることを報告した。

(本論文の要旨は第 25 回日本不妊学会総会において発表した。)

#### 文 献

- 1) Mitchell, J. A., Nelson, L., Hafez, E. S. E.: Motility of spermatozoa. In: Human Semen and Fertility Regulation in Men: p. 83, St. Louis, C. V. Mosby Co., 1976.
- 2) Makler, A.: A new multiple exposure photography method for objective human spermatozoal motility determination. *Fertil. Steril.* 30 : 192, 1978.
- 3) Eliasson, R.: Analysis of semen. In: Progress in infertility: p. 691, Boston, Little Brown Co., 1975.
- 4) MacLeod, J.: Further observations on the role of varicocele in human male infertility. *Fertil. Steril.* 20 : 545, 1969.
- 5) Rothschild, L.: The movements of spermatozoa. In: Mammalian germ cells: p. 122, Boston, Little Brown & Co., 1953.
- 6) Eykhout, P. and Rikmenspoel, R.: High speed cinemicrography applied to the study of bull sperm motility. *Res. Film.* 3 : 304, 1960.
- 7) Phillips, D. M.: Comparative analysis of mammalian sperm motility. *J. Cell. Biol.* 53 : 561, 1972.
- 8) Nelson, L.: Neurochemical control of Arbacia sperm motility. *Exptl. Cell. Res.* 74 : 269, 1972.
- 9) Timourian, H. and Watchmaker, G.: Determination of spermatozoan motility. *Dev. Biol.* 21 : 62, 1970.
- 10) Makler, A., Zaidise, I., Paldi, E., Brandes, J. M.: Factors affecting sperm motility. I. In vitro change in motility with time after ejaculation. *Fertil. Steril.* 31 : 147, 1979.
- 11) Makler, A., Blumenfeld, Z., Brandes, J. M., Paldi, E.: Factors affecting sperm motility. II. Human sperm velocity and percentage of motility as influenced by semen dilution. *Fertil. Steril.* 32 : 443, 1979.
- 12) Makler, A., Zaidise, I., Brandes, J. M.: Elimination of errors induced during a routine human sperm motility analysis. *Arch. Androl.* 3 : 201, 1979.
- 13) Makler, A.: Index of longevity—a new definition of an index for sperm quality evaluation. *Int. J. Androl.* 2 : 21, 1979.
- 14) Makler, A.: Simultaneous differentiation between motile, non-motile, live and dead human spermatozoa by combining supravital staining and multiple exposure photography procedures. *Int. J. Androl.* 2 : 32, 1979.
- 15) Makler, A.: A new chamber for rapid sperm count and motility estimation. *Fertil. Steril.* 30 : 313, 1978.
- 16) Makler, A.: The thickness of microscopically examined seminal sample and its relationship to sperm motility estimation. *Int. J. Androl.* 1 : 213, 1978.
- 17) Harvey, C.: The speed of human spermatozoa and the effect on it of various diluents, with some preliminary observations on clinical materials. *J. Reprod. Fertil.* 1 : 84, 1960.
- 18) Janick, J. and MacLeod, J.: The measurement of human spermatozoan motility. *Fertil. Steril.* 21 : 140, 1970.
- 19) Bartak, V.: Sperm velocity test in clinical practice. *Int. J. Fertil.* 16 : 107, 1971.
- 20) Sokoloski, J. E., Blasco, L., Storey, B. T., Wolf, D. P.: Turbidimetric analysis of human sperm motility. *Fertil. Steril.* 28 : 1337, 1977.
- 21) Makler, A., Ikskovitz, J., Brandes, J. M., Paldi, E.: Sperm velocity and percentage of motility in 100 normospermic specimens analyzed by the multiple exposure photography (MEP) method. *Fertil. Steril.* 31 : 155, 1979.
- 22) Falk, H. C., Kaufman, S. A.: What constitutes a normal semen? *Fertil. Steril.* 1 : 489, 1950.
- 23) MacLeod, J., Gold, R. Z.: The male factor in fertility and infertility. III. An analysis of motile activity in the spermatozoa of 1000 fertile men and 1000 men in infertile marriage. *Fertil. Steril.* 2 : 187, 1951.
- 24) Santomauro, A. G., Sciarra, J. J., Varma, A. O.: A clinical investigation of the role of the semen analysis and postcoital test in the evaluation of male infertility. *Fertil.*

Steril. 23 : 245, 1972.

- 25) Nelson, C. M., Bunge, R. G.: Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil. Steril.* 25 : 503, 1974.
- 26) Rehan, N. E., Sobrero, A. J., Fertig, J. W.: The semen of fertile men: statistical analysis of 1300 men. *Fertil. Steril.* 26 : 492, 1975.
- 27) Sobrero, A. J., Rehan, N. E.: The semen of fertile men. II. Semen characteristics of 100 fertile men. *Fertil. Steril.* 26 : 1048, 1975.
- 28) Freund, M.: Interrelationships among the characteristics of human semen and factors affecting semen-specimen quality. *J. Reprod. Fertil.* 4 : 143, 1962.

Studies on sperm motility with  
the use of multiple exposure  
photography method  
— the 1st report —

**Minoru Hazama, Osamu Matsumoto,  
Ken-ichi Takada, Osamu Tomioka,  
Sadao Kamidono and Joji Ishigami**

Department of Urology, Kobe University  
School of Medicine

A new multiple exposure photography method

has been developed with the purpose of exploring sperm motility objectively. It is to photograph spermatozoal movement with an electronical-stroboscopic-flash, using 10  $\mu\text{m}$  counting chamber, phase contrast microscope and multi-pulser, the forms of nonmotile spermatozoa were observed clearly from the head to the tail, and motile spermatozoa in forms with six-ringed chains. By analyzing these nonmotile and motile spermatozoa, sperm density, percentage of motile sperm, velocity and pattern of individual sperm movement could be known exactly at the same time and it has become possible to keep data permanently.

Examination of 15 normospermic specimens by this method revealed sperm density  $83 \times 10^6/\text{ml}$  on the average, percentage of motile sperm 1 hour after ejaculation 41% on the average, and the velocity of sperm movement 29.7  $\mu\text{m}/\text{sec}$ . on the average. It has become clear that percentage of motile sperm decreases with time after ejaculation, while sperm velocity increases slightly once, and then decreases. Further, it has been suggested that the direct observation method gave higher values of percentage of motile sperm than MEP method.

(受付: 昭和56年4月13日)

## ブタとウシの卵母細胞における 卵核胞崩壊所要時間の構成

Analysis of the Hours Required for Germinal  
Vesicle Breakdown in Pig and Cattle Oocytes

京都大学農学部畜産学科

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

Department of Animal Science, College of Agriculture,  
Kyoto University, Kyoto

アクチノマイシンD, ピューロマイシンおよび2,4-ジニトロフェノールの存在下で卵核胞の崩壊は抑制されるので、これらの阻害剤を用いて、ブタとウシの卵母細胞の卵核胞崩壊所要時間の構成を調べ、さらにブタとウシにおける時間構成の比較をおこなった。ブタの卵母細胞ではアクチノマイシンDの存在下で0~3の時間帯を培養すると卵核胞崩壊所要時間は3時間延長する。またピューロマイシンの存在下で6~9および9~12の時間帯を培養すると卵核胞崩壊所要時間は3および6時間延長した。2,4-ジニトロフェノールの存在下で0~3, 3~6, 6~9および9~12の時間帯を培養すると卵核胞崩壊所要時間はそれぞれ3, 6, 9および12時間延長した。ウシ卵母細胞について卵核胞崩壊所要時間を1.8時間ごとに細分して検討した場合、卵核胞崩壊所要時間の延長のパターンは3時間ごとに細分したブタ卵母細胞の場合と一致した。これらのことから卵核胞が崩壊するためにはmRNA, 蛋白, エネルギーの産生が必要であり、さらにmRNAと蛋白の合成は特定の時間帯に集中しておこることが理解された。

(Jap. J. Fert. Ster. 27(1), 112-117, 1982)

### 緒言

哺乳動物において、一般に卵原細胞は出生直前あるいは出生直後に細胞分裂をやめて減数分裂型細胞に変化し、卵母細胞と呼ばれるようになる<sup>1,2)</sup>。減数分裂は完了まで長時間を要するが、dictyate期として知られる第1減数分裂前期の後期に達すると、染色体の変化は先に進むことなく休止し、核の体積は増大して卵核胞期と呼ばれるようになる<sup>1,2)</sup>。ついで発育期に入り、前卵黄形成期、卵黄形成期を経て卵母細胞は最終的な大きさにまで成長する<sup>1,2)</sup>。卵胞腔を形成した卵胞の卵母細胞の大きさはすでに最大に達している<sup>3)</sup>が、このような卵母細胞を卵胞から分離し、体外で培養すると減数分裂は再開される<sup>4)</sup>。すなわち卵核胞を崩壊し、第1減数分裂中期(中期I)、第1減数分裂後期(後期I)、第1減数分裂終期(終期I)を経て第2減数分裂中期(中期II)へと進む

めてすみやかに移行する。

ブタの卵母細胞では培養後3時間ごとに調べた場合、卵核胞崩壊は培養15時間で誘起され、24時間で中期IIへ移行しはじめる<sup>5)</sup>。ウシの卵母細胞では9時間で卵核胞崩壊を誘起し、18時間で中期IIへ移行する<sup>6)</sup>。すなわち卵核胞崩壊後、中期IIへの移行に要する時間はブタ、ウシともに9時間と一致しており、中期IIへの移行所要時間の相違は卵核胞崩壊所要時間の相違に起因している。このことから、卵核胞崩壊所要時間の構成を明らかにすることが、減数分裂速度の決定機構を解明し、種による減数分裂速度の相違の起源を明らかにすることにつながると思われる。

アクチノマイシンDやピューロマイシンで卵核胞の崩壊が抑制されることが明らかにされている<sup>7)</sup>。著者らもブタおよびウシの卵母細胞の卵核胞崩壊はアクチノマイシンD、ピューロマイシンおよび2,4-ジニトロフェノール

ルで阻害されることを確認している<sup>8)</sup>。これらの物質は RNA, 蛋白, エネルギーの産生を特異的に抑制することが知られており<sup>9-11)</sup>, 卵核胞崩壊所要時間を細分して, 細分された時間帯をこれらの物質で処理し, 卵核胞崩壊所要時間におよぼす影響を調べることににより, どの時間帯になにか合成されているか, すなわち卵核胞崩壊所要時間の構成を知ることができると考えられる。そこで, これらの阻害剤を用いて, ブタとウシの卵母細胞の卵核胞崩壊所要時間の構成を調べ, かつブタとウシにおける時間構成の比較をおこなった。

### 材料および方法

#### 1. 卵母細胞の調整方法

屠場で, 屠殺後 30 分以内に, 主として体重 100 kg 前後のランドレース種のブタと体重 600 kg 前後の黒毛和種のウシから卵巣を採取し, 35°C に保温した生理食塩液につけて実験室にもちかえつた。濾紙で卵巣表面に付着している血液などを除き, 生理食塩液で 2 回洗浄した後, 時計皿上で直径 2 ~ 5 mm の卵胞を解剖針で破り, 卵母細胞を採取した。卵巣を採取してから, 卵母細胞を採取するまで約 1.5 ~ 2.0 時間を要した。また卵母細胞の採取から培養開始まで約 5 分を要したが, これらの時間は培養時間に加えていない。

#### 2. 阻害物質の調整方法

アクチノマイシン D は純エタノールに, ピューロマイシンと 2, 4-ジニトロフェノールは培養液にそれぞれ溶解させた。なおアクチノマイシン D を培養液に加える場合, 培養液中のエタノールの最終濃度を 0.01 % とした。予備実験として 0.01 % のエタノールを含む培養液で卵母細胞を培養したが, ブタ, ウシともに所定の時間に卵核胞崩壊を誘起した。阻害物質の添加量を決めるにあたり, 次のような予備実験をおこなった。すなわち種々の量の阻害物質を含む培養液で培養し, 卵核胞崩壊が抑制されるかどうか, また培養後, 阻害物質を含まない培養液にもどした場合, 正常に卵核胞崩壊が誘起されるかどうか調べた。この予備実験の結果, アクチノマイシン D 0.1 μg/ml, ピューロマイシン 10 μg/ml, 2, 4-ジニトロフェノール 10<sup>-4</sup>M で可逆的に卵核胞崩壊を抑制することが明らかになったので, 以下の実験ではすべてこれらの濃度で検討した。

#### 3. 培養方法

培養液には修正 KRB (355 milliosmols, 114.97mM-NaCl, 4.81mM-KCl, 1.72mM-CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, 1.20mM-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.20mM-MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, 18.00mM-NaHCO<sub>3</sub>, 5.60mM-グルコース, 0.25mM-ピルビン酸ナトリウム, 25mM-乳酸ナトリウム, 1 mg/ml ウシ血清アルブミン

分画 V) を用いたが, 培養液の pH は 7.2 から 7.4 の範囲に厳密に調整した。なお培養方法は前報<sup>12, 13)</sup>に従ったが概要は次の通りである。実験開始の約 1 時間前に濾過滅菌した培養液 0.5 ml を滅菌ガラス製シャーレ (直径 45mm) の中央にとり, あらかじめ 5 % の炭酸ガスを含む空気で飽和し, 37 ± 0.5°C に加温した流動パラフィン 5 ~ 6 ml で上面を覆い, 炭酸ガス培養装置内に静置し, 温度 (37 ± 0.5°C) および気相 (95% 空気, 5 % 炭酸ガス) と平衡させた後, 卵母細胞を入れて培養した。なお卵核胞の有無の観察は酢酸・エタノール (1 : 3) で固定し, 酢酸オルセインで染色して位相差顕微鏡でおこなった。

### 結 果

卵核胞崩壊所要時間を 3 時間ごとに細分して, その時間帯を阻害物質を含む培養液で培養し, その後 3 回洗浄してもとの培養液にもどして培養し, その場合の卵核胞崩壊所要時間を調べた。なおウシについては 1.8 時間ごとに細分した場合についても検討した。得られた結果は次は通りである。

ブタ: アクチノマイシン, ピューロマイシンおよび 2, 4-ジニトロフェノールの存在下で卵核胞の崩壊は抑制されるが, 卵核胞崩壊所要時間を 3 時間ごとに細分して, それぞれの時間帯を阻害物質で処理した場合の卵核胞崩壊所要時間は図 1 の通りである。

アクチノマイシン D を含む培養液で 0 ~ 3 の時間帯を培養すると, 卵核胞崩壊には 18 時間を要するようになり, 処理しないものにくらべ, 卵核胞崩壊所要時間は 3 時間延長した。しかし, 3 ~ 6, 6 ~ 9 および 9 ~ 12 の時間帯をアクチノマイシン D 存在下で培養しても, 卵核胞崩壊は培養 15 時間で誘起され, アクチノマイシン D による卵核胞崩壊所要時間の延長はみられなかった。

ピューロマイシン存在下で 0 ~ 3, 3 ~ 6 の時間帯を培養した場合, 卵核胞崩壊は培養 15 時間で誘起され, ピューロマイシンによる影響はみられなかった。しかし 6 ~ 9, 9 ~ 12 の時間帯をピューロマイシン存在下で培養したところ, 卵核胞崩壊は培養 18 および 21 時間で誘起され, 対照にくらべ 3 および 6 時間卵核胞崩壊所要時間は延長した。

2, 4-ジニトロフェノールの存在下で 0 ~ 3, 3 ~ 6, 6 ~ 9 および 9 ~ 12 の時間帯を培養し, これら以外の時間帯を阻害剤を加えていない培養液で培養すると卵核胞崩壊所要時間はそれぞれ 3, 6, 9 および 12 時間延長した。

ウシ: ウシでもアクチノマイシン D, ピューロマイシンおよび 2, 4-ジニトロフェノールで卵核胞の崩壊は抑制されるが, 卵核胞崩壊所要時間を 3 時間ごとに細分して

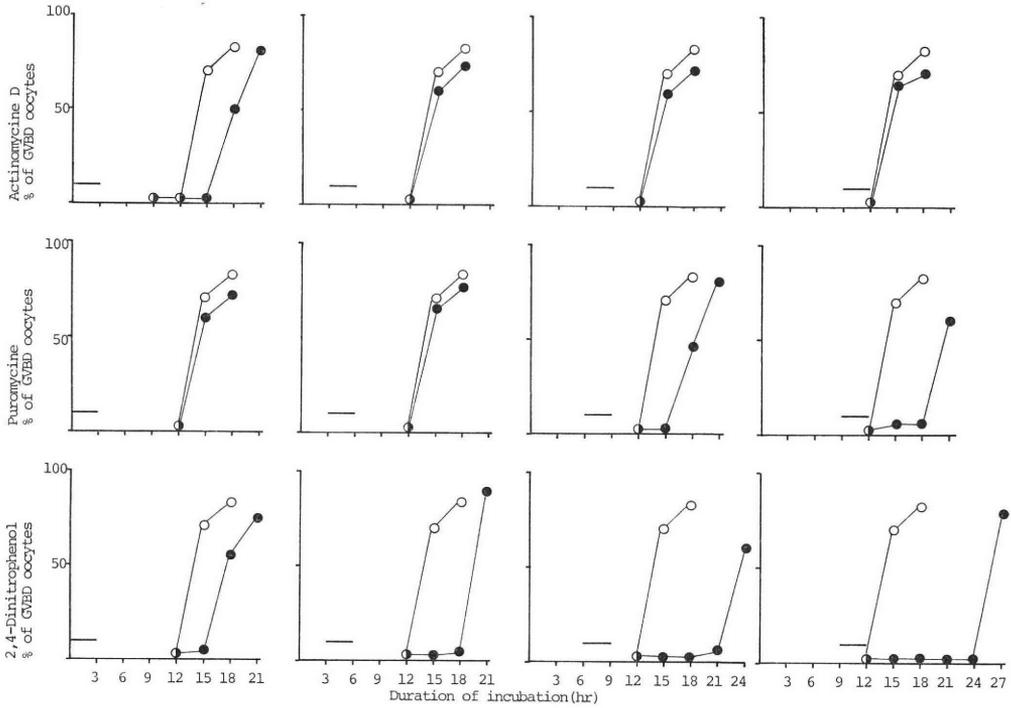


Fig. 1 Effects of treatments with actinomycine D, puromycine and 2,4-dinitrophenol on germinal vesicle breakdown in pig oocytes. Open circles indicate the control group, closed circles indicate the experimental group and each bar represents the hours of treatment with each substance.

阻害物質の影響を調べた (図2)。

アクチノマイシンD存在下で0~3, 3~6の時間帯を培養してもほとんどの卵母細胞で培養9時間で卵核胞崩壊を誘起し, アクチノマイシンDの影響はみられなかった。

ピューロマイシン存在下で0~3, 3~6の時間帯を培養すると, 卵核胞崩壊は培養12時間で誘起され, 卵核胞崩壊所要時間は3時間延長する。2,4-ジニトロフェノールの存在下で0~3, 3~6の時間帯を培養すると3および6時間卵核胞崩壊所要時間が延長した。

卵核胞崩壊所要時間はウシで9時間, ブタで15時間であるのでウシとブタでは3時間のもつ意味が異なることが考えられる。そこでウシについて卵核胞崩壊所要時間の相違にもとづいて, 比例的に短縮した時間で細分して阻害物質の影響を調べた。すなわち1.8 (3×9/15=1.8) 時間ごとにウシの卵核胞崩壊所要時間を細分して阻害物質の影響を調べた (図3)。

アクチノマイシンDの存在下で0~1.8の時間帯を培養すると卵核胞崩壊は培養10.8時間に誘起し, 卵核胞崩壊所要時間は1.8時間延長した。1.8~3.6, 3.6~5.4, および5.4~7.2の時間帯をアクチノマイシンD存在下で

培養しても, 卵核胞崩壊は9.0時間に誘起し, アクチノマイシンDの影響はあらわれなかった。

ピューロマイシン存在下で0~1.8, 1.8~3.6の時間帯を培養しても卵核胞崩壊は9.0時間に誘起され, ピューロマイシンの影響はみられないが, 3.6~5.4および5.4~7.2の時間帯をピューロマイシン存在下で培養すると, それぞれ1.8および3.6時間, 卵核胞崩壊に要する時間が延長した。

2,4-ジニトロフェノールの存在下で0~1.8, 1.8~3.6, 3.6~5.4および5.4~7.2の時間帯を培養し, これら以外の時間帯を阻害物質を含まない培養液で培養すると, それぞれ1.8, 3.6, 5.4および7.2時間卵核胞崩壊に要する時間は延長した。

なお, 卵核胞崩壊所要時間をブタで3時間, ウシで1.8時間に細分してそれぞれの時間帯をそれぞれの阻害物質を含む培養液で培養して検討した場合の卵核胞崩壊誘起時間の延長パターンは全く一致していることが理解される (図1, 図3)。

考 察

卵胞腔をもつ卵胞にある卵丘細胞をもつ卵母細胞は培

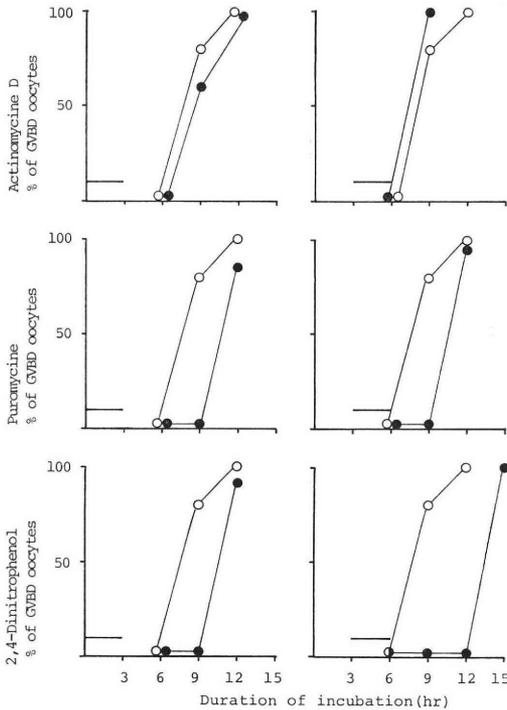


Fig. 2 Effects of treatments with actinomycine D, puromycine and 2,4-dinitrophenol on germinal vesicle breakdown in cattle oocytes. Open circles indicate the control group, closed circles indicate the experimental group and each bar represents the hours of treatment with each substance.

養条件が整備されると、体外培養によつて卵核胞を崩壊し、中期Ⅱへ移行することが明らかにされている<sup>4)</sup>。培養条件として培養液の組成がもつとも重要であるが、今回使用した修正 KRB 液はエネルギー基質としてグルコース、ピルビン酸、乳酸のみを含む組成の簡単な無機塩類溶液であるが、他の合成培養液、例えば TCM 199, Ham F12, Eagle MEM などにくらべて培養成績が劣ることはなく<sup>13)</sup>、卵母細胞の減数分裂を解析するのに有用な培養液である。なお一般に培養液には抗生物質が添加されているが、ストレプトマイシンなどの抗生物質には RNA や蛋白の合成を阻害する作用のあることが報告されている<sup>14)</sup>ので、今回の実験には抗生物質を使用しなかつたが、培養時間が短かつたこともあり、抗生物質を加えなくても十分に良い成績が得られた。

mRNA の合成を阻害するアクチノマイシン D を 0.1  $\mu\text{g/ml}$ 、蛋白の合成を阻害するピューロマイシンを 10  $\mu\text{g/ml}$ 、エネルギーの産生を阻害する 2,4-ジニトロフェノールを  $10^{-4}\text{M}$ 、培養液に添加して卵母細胞を培養する

と卵核胞の崩壊は可逆的に抑制される。これらのことから卵核胞の崩壊には mRNA, 蛋白, エネルギーの産生が必要であることが理解される。

卵核胞崩壊所要を細分して、それぞれの時間帯にのみ阻害物質を作用させ、卵核胞崩壊所要時間におよぼす影響を調べたところ、アクチノマイシン D ではブタで 0~3 の時間帯のみ、ウシで 0~1.8 の時間帯でのみ、その阻害効果がみられ、卵核胞崩壊所要時間はそれぞれ 3 および 1.8 時間延長する。このことから、卵核胞の崩壊に必要な mRNA はこれらの時間帯に産生されると推定される。なおウシの卵母細胞において、0~1.8 の時間帯をアクチノマイシン D で処理すると卵核胞崩壊所要時間の延長がみられるので、0~3 の時間帯を処理しても mRNA の合成は阻害されるはずであるが、処理による卵核胞崩壊所要時間の延長はみられない。このことは一定時間以上 mRNA の合成を阻害し続けると mRNA 合成の時間構成が変化することを示唆しているとも考えられるが明らかな原因は不明である。

ピューロマイシンではブタでは 6~9, 9~12 の時間帯を処理した場合に卵核胞崩壊所要時間の延長がみられ、これらの時間帯で卵核胞の崩壊に必要な蛋白の合成がみられると考えられる。なお 6~9 の時間帯の蛋白合成を阻害した場合は 3 時間だけ卵核胞崩壊所要時間が延長するだけであるが、9~12 の時間帯を阻害した場合は 6 時間延長する。このことは 9~12 の時間帯の蛋白合成を阻害すると 6~9 の時間帯での蛋白合成に要した時間も無効となることを示唆している。このように処理した時間のみに影響せず、他の時間にも影響するのは 2,4-ジニトロフェノールの場合典型的である。すなわち 2,4-ジニトロフェノールで 0~3, 3~6, 6~9, 9~12 の時間帯におけるエネルギー産生を阻害すると阻害された時間だけ卵核胞崩壊所要時間が延長されるだけでなく、処理した時間も含めて、それ以前の培養時間を合計した時間だけ卵核胞崩壊所要時間は延長する。このことは阻害された時間帯のエネルギー産生が抑制されるのみならず、それ以前のエネルギー産生所要時間がすべて無効になることを示している。なおウシについては 1.8 時間ごとに細分した場合、ブタと同様の傾向を示した。

以上のように卵核胞を崩壊するためには mRNA, 蛋白およびエネルギーの産生が必要であり、さらに mRNA と蛋白は特定の時間帯に集中して合成されることが明らかにされ、卵核胞崩壊所要時間は mRNA や蛋白の合成所要時間やエネルギーの産生に必要な時間の複合であることが理解される。

培養後 3 時間ごとに調べた場合、卵核胞崩壊所要時間はウシで 9 時間<sup>6)</sup>、ブタで 15 時間<sup>9)</sup> であり、種によつて

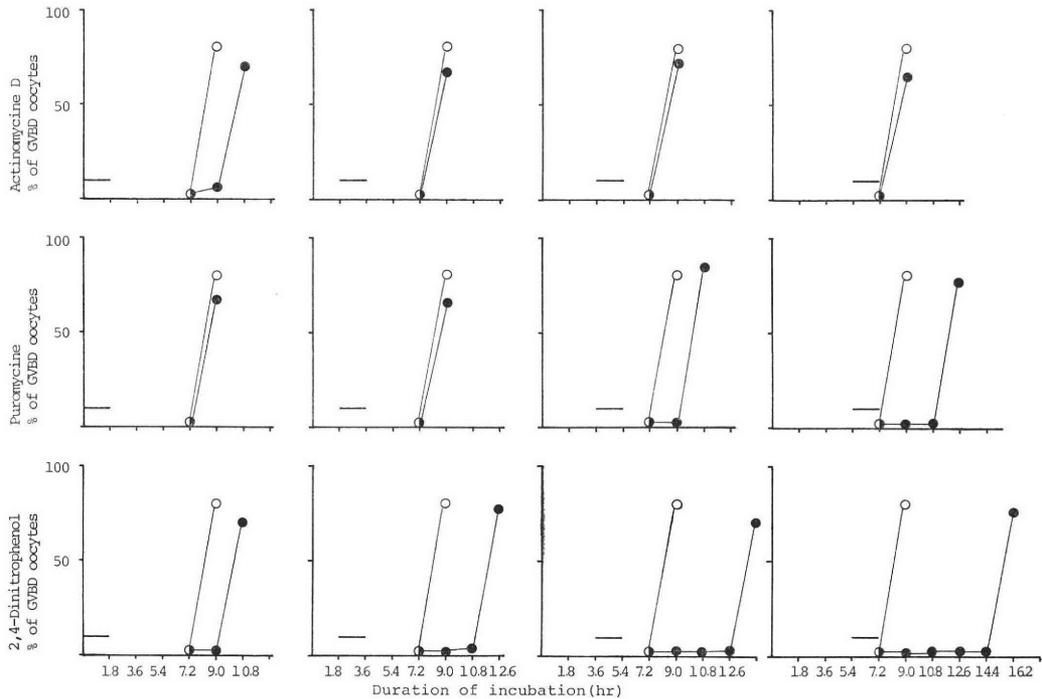


Fig. 3 Effects of treatments with actinomycine D, puromycine and 2,4-dinitrophenol on germinal vesicle breakdown in cattle oocytes. Open circles indicate the control group, closed circles indicate the experimental group and each bar represents the hours of treatment with each substance.

異なっているが、図1と図3を比較すると物質合成の時間構成の型は全く一致していることが理解される。すなわちブタで卵核胞崩壊所要時間を3時間ごとに細分して、それぞれの明間帯をそれぞれの阻害物質で処理した場合の卵核胞崩壊所要時間の延長のパターンと卵核胞崩壊所要時間の相違にもとづいて、ウシについて3時間を比例的に短縮させ、1.8時間ごとに細分して検討した場合の卵核胞崩壊所要の延長のパターンは全く一致している。このように形態学的に観察される卵核胞崩壊所要時間の相違は物質合成のレベルでの時間、すなわち物質合成所要時間の相違にも反映していることが理解される。また物質合成所要時間の長さも形態学的レベルでの卵核胞崩壊所要時間の長さに比例していることが推察される。

著者らはブタの卵母細胞を顆粒膜細胞層に接着させると卵核胞の崩壊が抑制されることを認めている<sup>15-19)</sup>。また接着時間と顆粒膜細胞層の抑制作用の関係を調べ、培養後3時間を経過してから接着させると顆粒膜細胞層の抑制作用は顕著に減少することを明らかにしている<sup>17)</sup>。今回の実験結果が示しているように、ブタやウシの卵母細胞は培養後直ちに mRNA を合成する。このこ

とから顆粒膜細胞層の卵核胞崩壊抑制作用は卵核胞崩壊に必要な mRNA の合成阻害を通して発現していると推察される。

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

#### 文 献

- 1) Franchi, L. L., Mandl, A. M. and Zuckermann, S.: The development of the ovary and the process of oogenesis. In the ovary, Vol. 1 (Zuckermann, S. ed.) p.1, Academic Press, New York, 1962.
- 2) Schuetz, A. W.: Oogenesis; process and their regulation. *Advances in Reprod. Physiol.* 4: 99, 1969.
- 3) Mauleon, P.: Oogenesis and folliculogenesis. In reproduction in domestic animal, 2nd ed. (Cole, H.H. and Cupps, P.T. ed.) p. 187, Academic Press, New York and London, 1969.
- 4) Biggers, J. D.: Oogenesis and ovum maturation. In the regulation of mammalian reproduction. (Segal, S.J., Crozier, R., Corf-

- man, P.A. and Condliffe, P.G. ed.) p. 273, Charles C Thomas Publisher, Illinois, 1978.
- 5) 佐藤英明, 入谷 明, 西川義正: ブタ卵胞卵の体外培養における成熟分裂速度について. 日畜会報, 49: 400, 1978.
  - 6) 佐藤英明, 入谷 明, 西川義正: ウシ卵胞卵の体外成熟および活性化現象について. 日畜会報, 49: 236, 1978.
  - 7) Jagiello, G. M.: Meiosis and inhibition of ovulation in mouse eggs treated with actinomycin D. *J. Cell. Biol.* 42: 571, 1968.
  - 8) 佐藤英明, 入谷 明, 西川義正: ブタ卵母細胞の成熟分裂とくに卵核胞崩壊の時間的推移について. 日畜会関西支部報, 65: 18, 1973.
  - 9) 川俣順一: アクチノマイシン, 核酸 (高木康敬, 三浦義彰編). p. 597, 朝倉書店, 東京, 1970.
  - 10) 竹田義朗, 鈴木不二男: ビュロマイシン, 核酸 (高木康敬, 三浦義彰編). p. 627, 朝倉書店, 東京, 1957.
  - 11) 緒方規矩雄: oxidative phosphorylation, 酵素研究法, Vol. 3 (赤堀二郎編). p. 257, 朝倉書店, 東京, 1957.
  - 12) Sato, E., Iritani, A. and Nishikawa, Y.: Effects of energy sources on oocyte maturation in pig and cattle. *Jpn. J. Zootech. Sci.* 48: 333, 1977.
  - 13) 佐藤英明, 入谷 明, 西川義正: ブタおよびウシ卵胞卵の体外培養, とくに卵の成熟に影響する要因について. 家畜繁殖誌, 23: 12, 1977.
  - 14) 田中信男: 抗生物質の蛋白合成阻害. 蛋白質, 核酸, 酵素, 10: 1321, 1965.
  - 15) Sato, E. and Ishibashi, T.: Meiotic arresting action of the substance obtained from cell surface of porcine ovarian granulosa cells. *Jpn. J. Zootech. Sci.* 48: 22, 1977.
  - 16) 佐藤英明, 古林亮介, 石橋武彦: ブタの顆粒膜細胞表層から分離された減数分裂休止物質の理化学的性状. 家畜繁殖誌, 24: 59, 1978.
  - 17) 佐藤英明, 入谷 明, 西川義正: ブタ顆粒膜細胞層の卵核胞崩壊抑制作用の発現機構について. 日本不妊学会誌, 25: 229, 1980.
  - 18) 佐藤英明, 石橋武彦: 哺乳動物における減数分裂の休止物質と休止機構. ホルモンと臨床, 印刷中.
  - 19) Sato, E., Ishibashi, T. and Iritani, A.: Meiotic arresting substance separated from porcine ovarian granulosa cells and hypothetical arresting mechanism of meiosis. In *intraovarian control mechanism*. (Segal, S. J. and Channing, C. P. ed.) Plenum Press, New York, in press.

## Analysis of the hours required for germinal vesicle breakdown in pig and cattle oocytes

**Eimei Sato, Akira Iritani  
and Yoshimasa Nishikawa**

Department of Animal Science, College of Agriculture, Kyoto University, Kyoto 606

The differences in maturation speed between pig and cattle oocytes are caused by the differences in the number of hours required for germinal vesicle breakdown (GVBD). GVBD occurred in pig oocytes after 15 hours of culture and 9 hours in cattle oocytes, and nuclear division progressed to the second metaphase at 24 hours for pig and at 18 hours for cattle, examining the oocytes every 3 hours. That is to say that the number of hours required for progression from GVBD to second metaphase is the same for pig and cattle oocytes. Then the authors tried to analyze the hours required for GVBD in both species using inhibitors, i. e., actinomycin D (0.1  $\mu\text{g/ml}$ ), puromycin (10  $\mu\text{g/ml}$ ) and 2,4-dinitrophenol ( $10^{-4}\text{M}$ ). In pig oocytes, the GVBD of oocytes cultured in a medium containing actinomycin D for 0-3 hours occurred at 18 hours of culture, namely 3 hours later than in the control oocytes. The GVBD of oocytes in puromycin for 6-9 and 9-12 hours of culture occurred at 18 and 21 hours of culture, and the GVBD of oocytes in 2, 4-dinitrophenol for 0-3, 3-6, 6-9 and 9-12 hours of culture occurred at 18, 21, 24 and 27 hours of culture. In cattle oocytes, the GVBD of oocytes in actinomycin D for 0-1.8 hours of culture (proportionally shortened hours based on the hours difference required for GVBD, i. e.,  $3 \times 9/15 = 1.8$ ) occurred at 10.8 hours of culture, namely 1.8 hours later than in the control oocytes. The GVBD of oocytes in puromycin for 3.6-5.4 and 5.4-7.2 hours of culture occurred at 10.8 and 12.6 hours of culture, and the GVBD of oocytes in 2, 4-dinitrophenol for 0-1.8, 1.8-3.6, 3.6-5.4 and 5.4-7.2 hours of culture occurred at 10.8, 12.6, 14.4 and 16.2 hours of culture. From these results, it was assumed that mRNA, protein and energy necessary for GVBD were produced within the definite periods required for GVBD and that the origin of the difference in the time required for GVBD between pig and cattle oocytes was caused by the differences in time required for the production of mRNA, protein and energy in these species.

(受付: 昭和56年4月9日)

## EFFECT OF ENZYME AND ASCORBIC ACID ON TENSILE STRENGTH OF QUAIL OVARIAN FOLLICLES

Seiichi NAKAJO, Kahei SATO and Masayuki FUJIMA  
Laboratory of Animal Reproduction, College of Agriculture and  
Veterinary Medicine, Nihon University

**Abstract:** To investigate the involvement of proteolytic enzyme(s) and ascorbic acid in the mechanism of ovulation in quails, tensile strength of ovarian follicle wall affected by some enzyme or ascorbic acid was examined. Follicle strips were incubated for 3 hr. with bacterial protease, collagenase, trypsin, hyaluronidase or ascorbic acid. After the incubation tensile strength was determined by tension-recording apparatus, when the strips were stretched 40% of initial length. The result showed that all the proteolytic enzymes employed were effective to reduce the tensile strength of the follicle wall, whereas hyaluronidase was ineffective. Though ascorbic acid reduced significantly the tensile strength, incubation medium without this vitamine at high hydrogen ion concentration was also effective to reduce the tension. It is strongly suggested that some proteolytic enzymes are responsible for follicular rupture in quails during normal ovulation. The role of ascorbic acid in ovulation remained unsolved.

(Jap. J. Fert. Ster., 27(1), 118-121, 1982)

### Introduction

It is now widely accepted that in mammals final step of ovulation is a decomposition of follicle wall by proteolytic enzyme(s) produced in the tissue (Espey, 1974, 1978). In birds, however, the enzymatic theory has not yet been fully confirmed, because the informations in avian species are insufficient at present. Proteolytic enzyme administered into or onto the chicken follicle wall induced ovulation (Nakajo et al., 1973) and proteolytic activity in follicle wall declined at the time of normal and LH-induced ovulation in quails (Nakamura and Nakajo, 1980). These suggest the involvement of the enzyme(s) in the mechanism of ovulation in avian species. On the other hand, Espey (1970) has shown that proteolytic enzymes and ascorbic acid reduce the tensile strength of sow ovarian follicle wall after incubation, while in birds no such evidence has been reported. The present study was carried out to determine whether some enzymes and ascorbic acid could really decompose quail ovarian follicle wall by estimating

the tensile strength of follicle strips.

### Materials and Methods

Female Japanese quails, aged 4 to 8 months, were used as donors for ovarian follicles. They were kept in individual cages for about 4 weeks before the experimental use under the regimen of 14 hr light and 10 hr dark. Commercial diet and water were fed ad libitum. Out of the birds, those having 5 or more laying sequence and one day pause were selected for use. From the records of oviposition time, expected time of oviposition and of ovulation was estimated according to the report showing that average time interval between ovipositions in laying sequence in Japanese quails is 24.5 hr and most of ovulation associated with preceding oviposition occurs 15 min later (Woodard and Mather, 1964). Birds were killed by decapitation 8 hr before expected ovulation. The largest and the second large follicle were removed and immersed in cold Ringer solution (2°C, ph 7.4) for 30 min. After the treatment yolk and vitelline membrane were

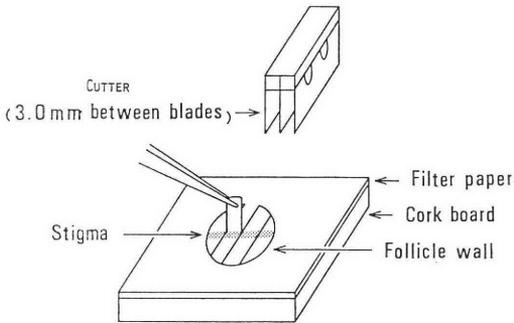


Fig. 1 Cutting procedure of follicles

removed from the follicles incised and opened at the stalk portion. Strips of follicle wall (3×15 mm) were cut in pairs from the stigma of expanded follicle on the plate, long side of strip being perpendicular to long axis of stigma (Fig. 1). One of the paired strips constituted experimental group and another served as control. The strips were washed in the incubation medium, Tris-maleate buffer, and put in glass tube containing 10 ml of the medium per strip. In the experimental groups, the following enzyme preparations were added to the medium at the concentration of 0.001%; pronase E, bacterial alkaline protease (Kaken Kagaku Co, Tokyo), Nagarse, bacterial alkaline protease (Nagase & Co, Osaka), Collagenase, clostridio-peptidase-A, trypsin and hyaluronidase (the latter three preparations were from Sigma Chemical Co.). Appropriate pH was applied for each preparations. Besides the enzymes, ascorbic acid (Daiichi Chemical Co, Tokyo) was used in other experimental groups at the concentration of 0.5% and pH 3.0, 3.5 and 4.0. These concentrations and pH were adopted according to the report by Espey (1970). All the strips were incubated in the medium in water bath for 3 hr at 39°C. After the incubation, they were set on a special tension-recording apparatus (Fig. 2, Shin-Nihon Seiki Co, Tokyo) and stretched 40% of initial length at the rate of 2 mm/min. The final tension of the strip was recorded in gram by the indicator.

## Results

### A. Preliminary experiment. A prelimi-

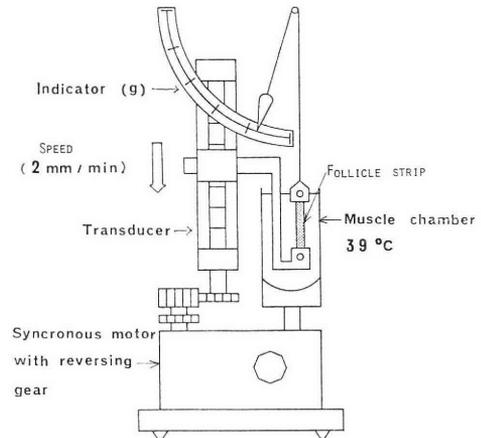


Fig. 2 Tension recording apparatus

nary test was performed to determine the appropriate length of stretching strips and to make a comparison between the tensile strength of stigma and non-stigma of the largest and the second large follicle without enzymatic treatment. Each strip, after immersed in cold Ringer solution for 3 min, was set on the tension-recording apparatus and stretched 10, 20 or 30% of initial length. In the same rate of stretch, there was little difference of tension between stigma and non-stigma of both the largest and the second large follicle, though it appeared to be smaller in stigma than in non-stigma. Tensile strengths obtained in 10 or 20% stretch were from 0.5 to 1.5 and from 1.6 to 3.5 g respectively and these are considered to be too small to determine the effect of enzymes. By contrast, fairly large value of tension was obtained in 30% stretch and thus 40% stretch was adopted in the enzyme-treated experiment.

B. Effect of enzymes on tensile strength. The result obtained is shown in Fig. 3. Proteolytic enzymes used in the study were significantly effective in reducing the tensile strength. By contrast, hyaluronidase could not reduce the tension significantly.

C. Effect of ascorbic acid on tensile strength. As shown in Fig. 4, ascorbic acid was markedly effective in declining the tension of strips at pH 3.0 and 4.0.

D. Effect of hydrogen ion concentration on tensile strength. Tensile strength of follicle strips incubated in Tris-maleate buffer

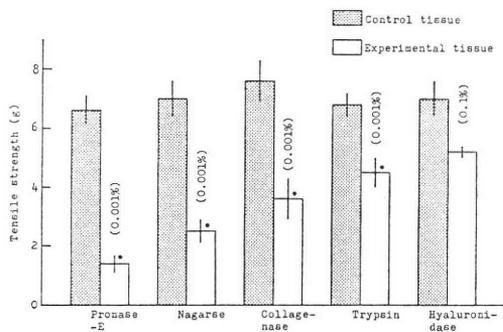


Fig. 3 Effect of various enzymes on tensile strength of follicle wall. Each column represents the mean  $\pm$  S.E. Parenthesis above each column gives concentration.  
\* Experimental tissue v.s. Control tissue ( $p < 0.05$ )

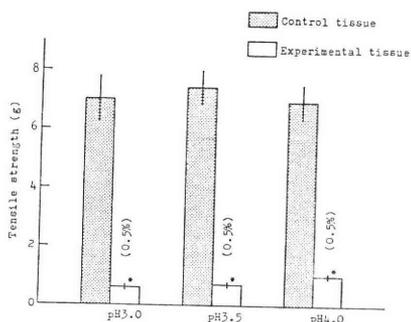


Fig. 4 Effect of L-ascorbic acid on tensile strength of follicle wall. Each column represents the mean  $\pm$  S.E. Parenthesis above each column gives concentration.  
\* Experimental tissue v.s. Control tissue ( $p < 0.05$ )

without ascorbic acid at pH 3.0 and 5.0 is shown in Fig. 5. Marked reduction in tensile strength was observed at both pH and the extent of reduction was more pronounced at pH 3.0 than at pH 5.0.

### Discussion

The results in the present study showed that proteolytic enzymes employed significantly reduced the tensile strength of follicle strips of quails. Previously Zachariae and Jensen (1958) have suggested that in mammals hyaluronidase is involved in ovulation through depolymerization of hyaluronic acid.

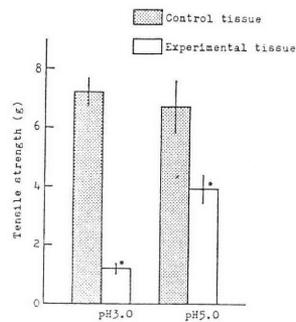


Fig. 5 Effect of hydrogen ion concentration on tensile strength of follicle wall. Each column represents the mean  $\pm$  S.E.  
\* Experimental tissue v.s. Control tissue ( $p < 0.05$ )

Taking this into account, hyaluronidase was used in the study. The result revealed that the enzyme at higher concentration was ineffective for reducing the tensile strength. Thus, it is considered that in quails hyaluronidase does not play an important part in decomposition of follicle wall. These agree with the evidence in sow ovarian follicle by Espey (1970) and support the suggestion presented in our previous reports (Nakajo et al., 1973; Nakamura and Nakajo, 1980) that in birds proteolytic enzymes are primarily responsible for decomposition of follicle wall during rupture.

Since it has been reported that ascorbic acid is released from the ovary during ovulation (Foreman, 1963; Mukerji et al., 1965) and that it induces depolymerization of hyaluronic acid (Niedermeier et al., 1967), this vitamin was used to determine whether it would reduce the tensile strength of follicle wall. The results obtained showed that ascorbic acid markedly reduced the tensile strength (Fig. 4). The incubation medium with the ascorbic acid in this study had high hydrogen ion concentrations, pH 3.0, 3.5 and 4.0. Thus the effect of the ion concentration without ascorbic acid was tested. Tris-maleate buffer of pH 3.0 and 5.0 reduced the tensile strength, especially pronounced at pH 3.0 (Fig. 5). These results coincide with the findings by Espey (1970) and indicate that the reduction of tensile strength by ascorbic acid is possibly due to

high hydrogen ion concentration caused by ascorbic acid rather than to the intrinsic action of the vitamine. Since 1% solution of ascorbic acid has a pH of about 3.0, the vitamine might exist in large amount in the follicular tissue in order to cause low pH necessary to reduce significantly the tensile strength of follicle wall. However, it is questionable if such a large quantity of the vitamine might really be produced in the living tissue. Therefore it is obscure at present whether ascorbic acid is involved in normal ovulation of quails.

In conclusion, it may be supposed with many possibilities that some proteolytic enzyme(s) is responsible for follicular rupture in quails. Further studies, however, are required to clarify the role of ascorbic acid in the mechanism of ovulation.

#### References

- 1) Espey, L. L.: Effect of various substances on tensile strength of sow ovarian follicles. *Am. J. Physiol.* 219: 230-233, 1970.
- 2) Espey, L. L.: Ovarian proteolytic enzymes and ovulation. *Biol. Reprod.* 10: 216-235, 1974.
- 3) Espey, L. L.: Ovulation. In: *The Vertebrate Ovary*. (R. E. Jones, ed.) Plenum Press, New York, pp. 503-532, 1978.
- 4) Foreman, D.: Effects of gonadotrophic hormones on the concentration of ascorbic acid of the rat ovary. *Endocrinology*, 72: 693-700, 1963.
- 5) MuKerji, S., Bell, E. T. and Loraine, J. A.: The effect of pregnant mare serum gonadotrophin and human chorionic gonadotrophin on rat ovarian ascorbic acid and cholesterol. *J. Endocrinol.*, 31: 197-205, 1965.
- 6) Nakajo, S., Zakaria, A. H. and Imai, K.: Effect of the local administration of proteolytic enzymes on the rupture of ovarian follicle in the domestic fowl, *Gallus domesti-*

*cus.* *J. Reprod. Fert.*, 34: 235-240, 1973.

- 7) Nakamura, A. and Nakajo, S.: Proteolytic activity in the ovarion follicle wall of the Japanese quail (*Coturnix coturnic japonica*) during normal and LH-induced ovulation. *Jap. J. Fert. Ster.* 25: 198-202, 1980.
- 8) Niedermeier, W., Dobson, C. and Laney, R. P.: Studies on the ascorbic acid-induced depolymerization of hyaluronic acid. *Biochim. Biophys. Acta.*, 141: 366-373, 1967.
- 9) Woodard, A. E. and Mather, F. B.: The timing of ovulation, movement of ovum through the oviduct, pigmentation and shell deposition in Japanese quail (*Coturnix coturnic japonica*), *Poultry Sci.*, 43: 1427-1432, 1964.
- 10) Zachariae, F. and Jensen, C. E.: Studies on the mechanism of ovulation. Histochemical and physico-chemical investigations on genuine follicular fluids. *Acta Endocrinol.*, 27: 343-355, 1958.

#### ウズラ卵胞壁の引張り強度に及ぼす酵素並びにアスコルビン酸の影響

中條誠一, 佐藤嘉兵, 藤間雅幸

(日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室)

ウズラの排卵における蛋白分解酵素並びにアスコルビン酸の関与を解明する目的で、卵胞壁にそれらを作用させた場合の引張り強度を検討した。卵胞壁の薄片をプロテアーゼ、コラゲナーゼ、トリプシン、ヒアルロニダーゼ又はアスコルビン酸と共に3時間の培養を行った。培養後、張力測定装置を用いて、卵胞片の長さを40%引き延ばした場合の引張り強度を測定した。用いたすべての蛋白分解酵素は卵胞片の強度を明瞭に減少させたが、ヒアルロニダーゼは効果がなかった。アスコルビル酸は引張り強度を有意に減少させたが、アスコルビン酸を添加しない高水素イオン濃度の培養液でも引張り強度の減少を起こした。これらの結果から、蛋白分解酵素がウズラの正常排卵における卵胞開裂の主な原因として働くことが強く示唆されたが、アスコルビン酸の役割は明確にすることが出来なかつた。

(受付: 昭和56年5月23日)

## UTERINE CORNUAL CAUTERIZATION AS A STERILIZATION METHOD

Mari ISHIKAWA and Fumio ISHIKAWA  
Ishikawa Clinic, Tokyo

**Abstract:** From January 1977 to December 1978, 33 cases of uterine cornual cauterization for sterilization were performed using an ultrasound scanner to locate the uterus immediately after an induced abortion at 6-8 weeks' gestation.

Hysterosalpingography was performed 16 weeks postoperatively for each patient. In every case, the Fallopian tubes had been occluded.

(*Jap. J. Fer. Ster.*, 27(1), 122-125, 1982)

### Introduction

Uterine cornual cauterization has recently become a subsequent procedure to induced abortions performed at 6-8 weeks' gestation. An ultrasound scanner is used to locate the uterus and estimate the size of the ovisac before operation.

We report on the results of postoperative hysterosalpingography performed 16 weeks after uterine cornual cauterization in 33 women from January 1977 to December 1978.

### Materials and Methods

The oscillator was adjusted to provide a spark discharge at a preset interval. The overall diameter of the electrode and the casing was 10 mm to prevent insertion into the tube opening and to prevent it from penetrating the uterine wall. The exposed part of the parabola-shaped electrode measured 1 mm in diameter and 19 mm in length, equipped with a thermometric element which monitored site temperature. Ultrasound scans were taken before induced abortion (Fig. 1) and cauterization (Fig. 2).

The time of the cauterization normally needed to form distinctive swelling of the uterine cornua was as follows:

(1) After induced abortion; 530 mA 90s. with the temperature steady at 100-110°C

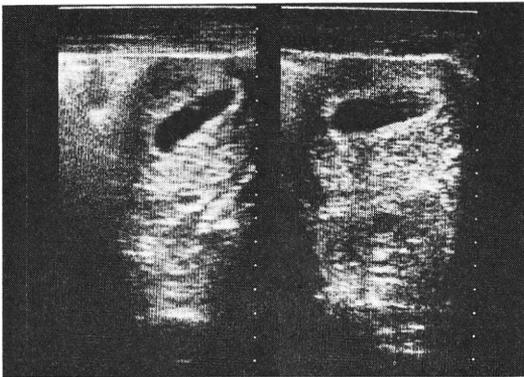
during spark discharge (Fig. 4, a). If the time is less 20s. the swelling is not formed and blocking of the Fallopian tubes is not ensured.

(2) After menstruation; 500 mA for 50-60s. In rare cases where the cavity length was 8-10 cm about 90s. was needed for sufficient swelling; the time of spark discharge was also longer than usual.

By placing the electrode nose on the uterine cornua so that it touched the fundus and side of the uterus, the appropriate horizontal and vertical angles for the forceps and the electrode were determined.

The electric current was controlled by a high-frequency oscillator which initiated a spark discharge when the site temperature reached 110°C of 480-550 mA, finally reaching 110-120°C. The optimal temperature was 110°C.

During cauterization a 'three-phase timing technique' was used (Fig. 4): (a) the temperature rose to 110°C, the spark discharge occurred and the electric current began to lower, and (b) the electric current rose again. The timing for each period was about 15-25, 20-55 and 10-40 seconds respectively. Throughout the electro-cauterization procedure the nose of the electrode was rotated by slowly twisting the shaft at the wide area between the front and back walls, and the walls of the uterus were cauterized to a depth of about 3 mm.



(Y) (X)

Fig. 1 Diagrams by the ultrasonic transducer: 8th week of pregnancy

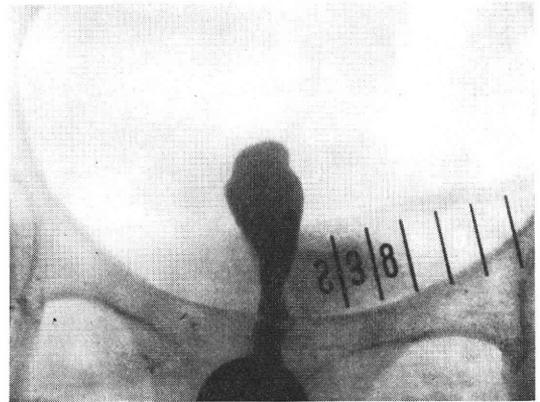
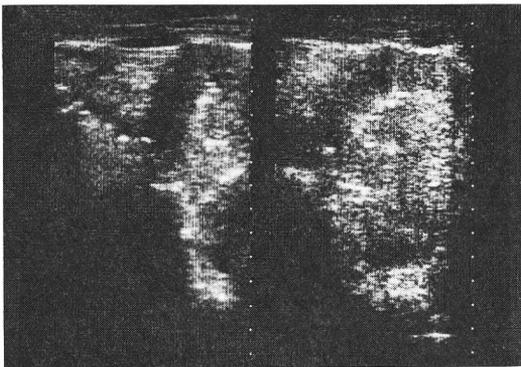


Fig. 3 Cauterization after induced abortion: Adhesions of uterine cornua are swollen in uterine cavity



(Y) (X)

Fig. 2 Just after induced abortion of the same case

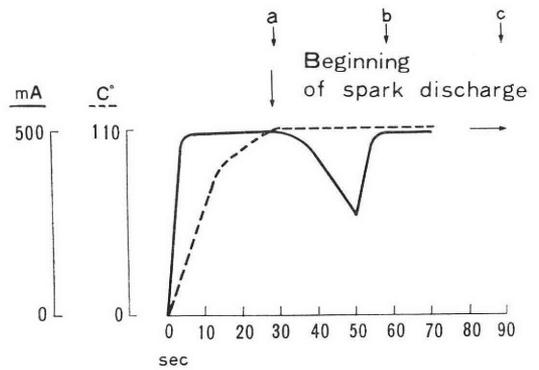


Fig. 4 Change of electric current by spark discharge

When cauterization was performed, minute pieces of coagulated tissue adhered to the end of the electrode and the smell of burning was evident when the electrode was removed. Patients usually complained of transitory pains in the lower abdomen about 2 hours after surgery and were given analgesic injections. They were allowed to go home after about a further 2 hours.

The patients were advised to avoid strenuous activity and sexual intercourse for 10 days. Patients were also told that pink or light-brown vaginal discharge may occur for up to 3 weeks after the operation. The amount of bleeding during the first menstruation after surgery may be more or less than usual or, occasionally, menstruation may not occur throughout that month. If the patient experienced bleeding after strenuous exertion after the operation she was

instructed to rest and take medication to contract the uterus.

To verify blockage of the Fallopian tubes hysterosalpingography was performed post-operatively at 16 weeks (after the fourth menstruation) in each patient, at a pressure of 80 mmHg. Tissues of the interstitial sections was almost restored, but it took a further 16 weeks, eight months after surgery, before the newly formed tissues consolidated sufficiently to stand a pressure of 150 mmHg. Nothing exceptional was noted during the restoration process.

In 'successful' cases there was a distinctive shield-shaped swelling in which adhesions at the uterine cornua were clearly visible (Fig. 3). If a swelling was detected at the uterine cornua, there was no possibility of pregnancy; but, if an interstitial fistula remained on the cornua cauterization

had to be repeated at the follow-up visit.

### Results

Blockage of the Fallopian tubes was confirmed in all cases; 7 were performed after menstruation, 26 after induced abortion and cauterizations were repeated in 3 cases.

If a swelling was detected at the uterine cornua a sterilization was ensured, Cauterization had to be repeated when openings were found deep in the interstitial section of the tubes. There have been six cases of extrauterine pregnancy, comprising 0.4% of 1370 cases of cauterization performed during 1953-73.

Postoperative symptoms included narrowing of the uterine cavity and a decrease in the amount of blood at menstruation. There seemed to be a tendency for menstrual pains to decrease, and there were no complications or deleterious after effects.

10020 MTP Press (525) K. B.

### Discussion

The interstitial sections are rarely as short as 3 mm, and no cases of exceptionally shorter ones have been noted. The depth of cauterization required to block the tubes is also about 3 mm. For that reason, an electrode of the exact dimensions and specifications mentioned must be used or the interstitial sections may be perforated.

The electrode was improved in 1954 to prevent perforation of the uterine wall. If cauterization is performed over an area approximately 10 mm then a swelling will occur. An experiment with the same method on pieces of beef was performed and it was found that the best depth of cauterization was approximately 3 mm.

In the past when a strong current was used, there were cases where the tube openings were deepened and enlarged at the uterine cornua. To prevent dilatation of the interstitial portion a current of 480-550 mA was applied for spark discharge from 60 to 90 seconds. Then cauterization was performed for 90 seconds. Since using this procedure, no further problems with enlarge-

ment of tube openings has occurred.

### References

- 1) Dickinson, R. L.: Simple sterilization of women by cautery strictures at the uterine tubal openings, compared with other methods. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 23: 203, 1916.
- 2) Hyams, M. N.: Sterilization of the female by coagulation of the uterine cornu. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 28: 96, 1934.
- 3) De Vilbiss, L. A.: Preliminary report on sterilization of women by instraierome coagulation of tubal orifices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 29: 563, 1935.
- 4) Yamamoto, S.: Two cases of ectopic pregnancies in the interstitial part after cauterization of the uterine cornua. *Sanfujinkanojissai*, 5: 3, 1956.
- 5) Porter, J. O., Sutherland, C. G. and Brown, W. E.: Transuterine tubal cautery for sterilization. *Am. J. Gynecol.*, 74: 341, 1957.
- 6) Sheares, B. H.: Sterilization of women by intrauterine electrocautery of the uterine cornu. *J. Obstet. Gynecol. Br. Emp.*, 65, 419, 1958.
- 7) Hashizume, K.: Discussion of No. 53 congress. *The Tokyo District J. of the Jap. Obstet. and Gynecol. Soc.*, 5: 1, 1956.
- 8) Yasui, S.: Sterilization of the female by electrocauterization of the uterine cornua. *Jap. J. Fertil. Steril.*, 8: 63, 1963.
- 9) Pasricha, K.: Sterilization by cornual cautery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 100: 877, 1968.
- 10) Ishikawa, F.: Improved methods of uterine cornual cauterization. *Jap. J. Fertil. Steril.*, 16: 13, 1971.
- 11) Hamano, S., Moriyama, Y.: Clinical and experimental studies on the tubal sterilization. *The World of Obstet. Gynecol.*, 10: 7, 1958.
- 12) Ishikawa, F.: Present and past state of cauterization method of the uterine cornua. *Jap. J. Fertil. Steril.* 25: 2, 1980.

### 子宮角部焼灼不妊法

石川真理, 石川文夫

東京都開業

子宮角部を 110°C まで焼灼した症例の子宮卵管造影法の、若干の影像にみられた組織の隆起は卵管癒着の主要な徴候を示したので、その形成方法を検討した。

卵管開口部と導子の接触の諸事情、電流と操作の如何により焼灼の結果に自ら個人差はあるものの、凡そ次の

ように要約された。

a) 人工流産後の子宮角部の焼灼時間は高周波電流 530 mA を 90 秒通電して 110°C 程度に焼灼する。この際 70 秒程度の通電では組織の隆起はみられず卵管の閉塞も不確実であった。

b) 月経後の子宮角部の焼灼時間は通常 500 mA, 50

~60 秒, 110°C の通電で十分に組織の隆起を形成できるが、子宮腔長が 8~10 cm の症例に火花放電開始後、電流の下降時間 (Fig. 4-b) が長い場合があり、最長 90 秒近く通電した症例もあった。

(受付: 昭和56年3月31日)

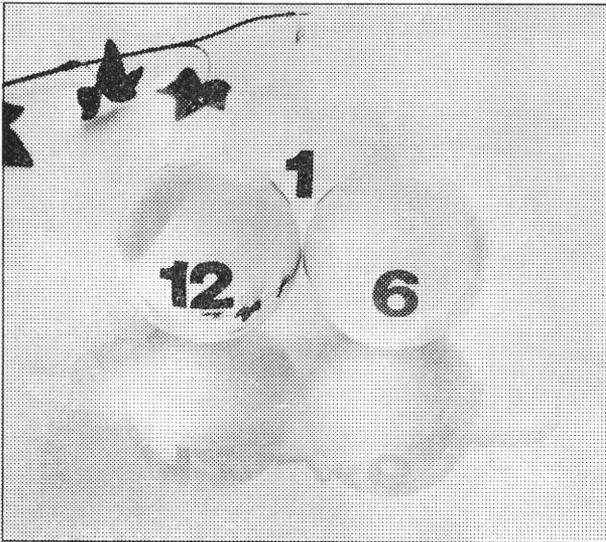
# 水溶液で安定! V・B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>

健保適用

神経・筋機能賦活剤

## ネオラミン®スリービー液

静注用



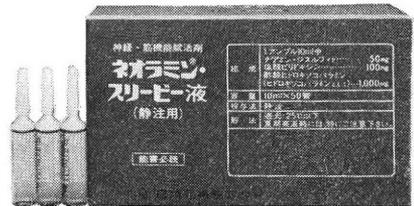
【適応症】

下記疾患のうちビタミンB<sub>1</sub>・B<sub>6</sub>・B<sub>12</sub>の代謝障害が関与すると推定される場合

■神経痛 ■筋肉痛、関節痛 ■末梢神経炎、末梢神経麻痺 ■糖尿病時の末梢神経症状の改善、アルコール中毒性神経炎 ■ウェルニッケ脳炎 ■脚気衝心 ■悪性貧血、栄養性貧血、寄生虫性貧血 ■栄養不全

なお、効果がないのに月余にわたって漫然と投与すべきではありません。

【包装】 10ml:5管、10管、50管



\*用法・用量・使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

**日本化薬株式会社**

医薬事業部 東京都千代田区一番町15-5

TEL 03(264)1251

# 「卒後コース—病理学者のための臨床細胞病理学」

(申し込み締切 1982 年 1 月 27 日)

## Clinical Cytopathology for Pathologists—Postgraduate Course

The Twenty-third Postgraduate Institute for Pathologists in Clinical Cytopathology is to be given at The Johns Hopkins University School of Medicine and The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, March 22—April 2, 1982. The full two week program is designed for pathologists who are certified (or qualified) by the American Board of Pathology (PA), or its international equivalent.

It will provide an intensive refresher in all aspects of the field of clinical cytopathology, with time devoted to newer techniques, special problems, and recent applications. Topics will be covered in lectures, explored in small informal conferences, and discussed over microscope with the Faculty. Self-instructional material will be available to augment at individual pace. A loan set of slides with text will be sent to each participant for home-study during February and March before the Institute. Credit hours 125 in AMA Category 1.

Application is to be made before January 27, 1982. For details, write: John K. Frost, M.D., 610 Pathology Building, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland 21205, U. S. A.

The entire course is given in English.

## 投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
  - a. 雑誌の場合  
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次  
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。  
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち  
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

### 編集会議からのお知らせ

1. 超過頁は全文刷り上りで10頁をこえない範囲で認める。
2. 同一著者による論文の掲載は同一号に1編とする。
3. 内容について著者にアドバイスすることもある。
4. 著者校正は原則として初校のみ1回とする。
5. 受付年月日を論文の末尾に掲載する。

- 例1. Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 25:104, 1933
2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博: 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4:13, 1959
3. 中島精, 中村正六, 角田英昭: 人工妊娠中絶と妊孕性, 日不妊誌, 2(4):38, 1957
  - b. 単行本の場合  
著者名: 題名, 巻数: 頁数, 発行所, 年次
- 例1. Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F.: Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2: p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965
9. 原稿の採否, 掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する。掲載は、原則として受付順による。
10. 特別掲載を希望する場合は、受付順序によらず、すみやかに論文を掲載する。この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。(但し、特に費用を要した場合は、その一部を著者負担とすることがある)  
それ以上を必要とする場合は、原稿に総別刷部数を朱書すること。30部を越す分についての実費は著者負担とする。
12. 投稿先および諸費用の送付先は、東京都新宿区市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内  
社団法人 日本不妊学会 事務所宛とする。

### 日本不妊学会雑誌 27巻1号

昭和56年12月25日 印刷  
昭和57年1月1日 発行

編集兼 発行者	芦原慶子
印刷者	中村清雄
印刷所	東京都品川区上大崎3-12-15 一ツ橋印刷株式会社
発行所	東京都品川区上大崎3-12-15 社団法人 日本不妊学会 東京都新宿区 市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内 Tel (03) 267-4635 振替口座番号 東京 7-93207