

# 日本不妊学会雑誌

第 27 卷

第 2 号

昭和 57 年 4 月 1 日

## — 目 次 —

### 会 告

第27回総会・学術講演会予告（演題募集）

### 原 著

- 男子不妊症の血中ホルモン動態と造精機能に関する検討……………内 島 豊・他… 1
- 睾丸機能とプロラクチンに関する研究……………日根野 卓…13
- Testicular Tissue Injury of the Stroke-prone  
Spontaneously Hypertensive Rat Associated  
with Increased Protein Synthesis in the Testicular Arteries  
…………… Teruhiro NAKADA・他…22
- 男性用経口避妊薬 Gossypol の基礎的検討  
II : In Vitro Study (Leydig Cell)……………星合 昊・他…30
- 男子不妊症の臨床統計的観察……………堀 夏樹・他…35
- 男子不妊症の臨床的観察……………木内弘道・他…44
- Effects of Gonadotropins on in Vitro Maturation of Bovine  
Follicular Oocytes……………Yutaka FUKUI・他…53
- 同腹ラットの卵胞数について……………石橋 功・他…62
- In Vitro Development of Eggs Recovered  
from the Rabbit Vagina……………Yoshio TSUTSUMI・他…69
- 高 Prolactin 血症不妊患者の Bromocriptine 療法時における  
血中 Prolactin および副腎性 Androgen の変動について……………富田嘉昌・他…73
- 高プロラクチン血症性不妊症の妊娠、分娩について……………高橋 晃・他…84
- 高プロラクチン血症不妊患者における Bromocriptine 及び  
HMG-HCG の併用療法と、そのホルモン動態について……………久保田俊郎・他…89
- 乳汁分泌無月経症候群の内分泌学的背景に関する研究……………石黒隆雄…96
- 無月経環境時の random sampling による  
スクリーニング測定値の臨床評価  
その1 血中 gonadotropin 値……………中居光生・他…107
- 経口避妊薬服用時の凝固線溶阻害因子に関する研究……………宮地 慧子…116
- Danazol 療法における子宮内膜の形態学的変化に関する研究……………田巻勇次・他…125
- 不妊外来における妊娠成功例とその予後の検討……………西村敏雄・他…134
- 子宮奇形に対する Jones-Jones 手術の術後妊孕能への効果……………神田隆善・他…141
- 地方部会講演抄録……………148

お知らせ

# 第27回日本不妊学会学術講演会ならびに総会

## (第2回 予告)

第27回日本不妊学会学術講演会ならびに総会を下記の如く開催致します。奮つて演題をお申込み下さいますとともに多数の方々が御参会下さいますよう切にお願い申し上げます。

### 日時・会場

学術講演会 昭和57年11月17日(水), 18日(木)

於 日本都市センター

総 会 昭和57年11月17日(水)

於 日本都市センター

評議員会 昭和57年11月17日(水)

於 全共連ビル

今回は都合により総会および評議員会を講演会第1日の昼に行ないますので御了承下さい。(理事会, 幹事会は前日に行ないます)

### 学術講演会について

次の如く, 特別講演, シンポジウム, 一般講演を予定しております。

一般講演にご応募の方は, 次頁申込要項に従い, 〆切期日を厳守して下さい。なお特別講演シンポジウムの演題名, 順序などは多少変更になることもあります。

#### I. 特別講演

- (1) 哺乳類の受精機構とヒト精子の受精能力に関する若干の知見

ハワイ大学教授 柳 町 隆 造

- (2) オーストラリアにおける牛の胚移植の現状と問題点

クイーンズランド大学・日本大学研究員 小 林 軍 次 郎

- (3) 流産の免疫

新潟大学教授 竹 内 正 七

- (4) 多嚢胞卵巣をめぐる問題点

東邦大学助教授 平 川 舜

- (5) 特発性男子不妊症と精巣組織

名古屋大学助教授 三 宅 弘 治

#### II. シンポジウム

1. 不妊症領域におけるマイクロサージェリー

座長 東海大学教授 藤 井 明 和

鳥取大学教授 前 田 一 雄

- (1) 卵管の実験的マイクロサージェリー

東海大学 井 上 正 人

- (2) 欧米におけるマイクロサージェリーの現況

東北大学 星 合 昊

- (3) 適応と術式 (手技習得法を含む)  
慶応大学 河上 征 治
- (4) 卵管開口術を中心として (術式, 成績)  
愛知医科大学 野口 昌 良
- (5) 卵管吻合術を中心として (術式, 成績)  
カーネギー病院 印 牧 義 孝
- (6) 卵管移植術の基礎的研究  
日本大学 長 田 尚 夫
- 特別発言: 子宮外妊娠保存手術への応用  
大阪市立大学 浜 田 和 孝
2. 精索静脈瘤の発生病理と診断・治療
- 座長 東邦大学教授 安 藤 弘  
富山医科薬科大学教授 片 山 喬
- (1) 内精静脈圧  
大阪市立大学 安 本 亮 二
- (2) 精子形成能  
藤沢市民病院 広 川 信
- (3) 内精静脈内の性ホルモン動態  
東京大学 福 谷 恵 子
- (4) 診断と治療  
東邦大学 三 浦 一 陽
- (5) 診断と治療  
神戸大学 守 殿 貞 夫
- 特別発言:  
富山医科薬科大学 柳 重 行  
東海大学 勝 岡 洋 治  
千葉大学 伊 藤 晴 夫

### III. 一般講演

#### 演題申込資格

講演者 (共同発表者を含む) は, 本会々員に限ります. 会員以外の方は演題申込みと同時に, 昭和57年度会費 (8,000円) を納入の上会員となつて下さい.

#### 演題申込要項

- 抄録を同封所定の抄録用紙に**タイプ**でうち, **書留郵便**で下記にお送り下さい.  
〒153 東京都目黒区大橋2-17-6 東邦大学第2産婦人科教室内  
第27回日本不妊学会 演題係宛  
(担当: 岩城 章, 館花明佳, 小倉久男, Tel (03) 468-1251 内線 275)
- 抄録は 820 字以内, 図, 表はつけないで下さい.
- 一施設より 2 題以上出題のときは順位をつけて下さい.
- 別紙**申込書**, **受取書**, **採用通知書**に所定事項を記入し, **抄録用紙**および**抄録用紙コピー 3 部**とともに送つて下さい.
- 申込〆切 昭和57年 7 月31日 (必着)**

## 演題発表方法

講演時間は8分、討論時間2分の予定です。スライドプロジェクターは各会場とも1台とします。スライド枚数は10枚以内とし、出来るだけ大きい字で、わかり易くして下さい。よう特にお願ひ致します。

## 参加申込方法

学会当日に会場において受付けます。

学会参加費 7,000円

総懇親会費 7,000円

総懇親会は学会第1日の講演終了後、赤坂プリンスホテルにて行なう予定です。

昭和57年4月

第27回 日本不妊学会

会長 木下 佐

## 会場案内

○日本都市センター（講演会、総会、展示場）

東京都千代田区平河町2-4 (03)-265-8211

○全共連ビル（評議員会）

東京都千代田区平河町2-7 (03)-265-3111

○赤坂プリンスホテル（総懇親会）

東京都千代田区紀尾井町1-2 (03)-234-1111

○交通（3会場とも）

地下鉄：赤坂見付駅（銀座線、丸の内線）徒歩7分

永田町駅（有楽町線、半蔵門線）徒歩4分

麴町駅（有楽町線）徒歩4分

国電：四つ谷駅 徒歩15分

都バス：平河町2丁目都市センター前（新橋←→中野哲学堂線）

麴町4丁目（新宿←→銀座線）

# 第27回日本不妊学会総会

## 宿泊予約ご案内

この度の東京において開催されます総会にご出席の皆様方のご便宜をはかるため、日本交通公社海外旅行本社内支店が宿泊のお手伝いをさせていただくことになりました。

本学会が開催されます時期は都内のホテルが大変混雑しておりますのでお早目にお申込をお願い申し上げます。

日本交通公社海外旅行本社内支店

第27回日本不妊学会総会係

TEL 03 (284) 7558 (担当：渡辺・中村)

○宿泊予定：赤坂東急ホテル（総会会場より徒歩約5分）

○宿泊料金

シングル	1泊朝食付税・サービス料込	15,000円
ツイン	〃	*12,000円

※お一人当りの料金です。

○申込み方法、締切期限及び申込み送金先

下記宿泊申込み書にご記入のうえ、宿泊申込金（5,000円）を添えて9月30日（木）までに、現金書留でご送金願います。

<申込み送金先>

〒100 東京都千代田区丸の内1-6-4

(株)日本交通公社海外旅行本社内支店

第27回日本不妊学会総会係宛

○取 消 料

当 日	前 日	2 日 前	3 日 前	4 日 以 前
80%	50%	20%	20%	事務費実費

..... き り と り 線 .....

申込者	氏名		住 所	(〒 )	TEL		
No.	宿 泊 者 氏 名 <small>ふりがな</small>	年齢	性別	希望(○で囲む)	宿 泊 日 (○を記入)		
					11/16	11/17	11/18
				シングル・ツイン			
				シングル・ツイン			
				シングル・ツイン			
				シングル・ツイン			
				シングル・ツイン			

# Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 27, No. 2, 1982)

Japanese Society of Fertility and Sterility

## CONTENTS

- Clinical Studies on the Relationship between the Levels of the Plasma FSH, LH, Testosterone and Spermatogenesis in Male Infertility ..... *Y. Uchijima, S. Hiraga, M. Komase & S. Negishi* ..... 1
- Studies on Relationship between PRL and Testicular Function ..... *T. Hineno* ..... 13
- Testicular Tissue Injury of the Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rat Associated with Increased Protein Synthesis in the Testicular Arteries ..... *T. Nakada, H. Shigematsu & W. Lovenberg* ..... 22
- Action Mechanisms of Gossypol as Male Contraceptive Agent: In Vitro Study (Leydig Cell of Rats) ..... *H. Hoshiai, S. Uehara, F. Nagaike, K. Momono, K. Hoshi, M. Suzuki & Y. C. Lin* ..... 30
- The Statistical Analysis of Male Infertility ..... *N. Hori, Y. Yamasaki, K. Arima, M. Yanagawa, Y. Sugimura, K. Tajima, H. Tochigi, H. Kato, K. Saito & S. Tada* ..... 35
- A Clinical Observation on the Male Infertility ..... *H. Kiuchi, S. Ohta & H. Tanaka* ..... 44
- Effects of Gonadotropins on In Vitro Maturation of Bovine Follicular Oocytes ..... *Y. Fukui, Y. Terawaki & H. Ono* ..... 53
- Number of Follicles in a Litter of Rats ..... *I. Ishibashi & T. Nakashima* ..... 62
- In Vitro Development of Eggs Recovered from the Rabbit Vagina ..... *Y. Tsutsumi, S. Saito, H. Suzuki & K. K. Lee* ..... 69
- Effects of Bromocriptine Administration on Serum Prolactin, Dehydroepiandrosterone and Its Sulfate Levels in Hyperprolactinemic Sterile Females ..... *Y. Tomita, K. Seki, G. Yamashiro, K. Araki & K. Akasofu* ..... 73
- A Study on the Pregnancies and Deliveries of Hyperprolactinemic Infertile Patients ..... *A. Takahashi, T. Aso, S. Taii, J. H. Su, T. Motohashi, M. Matsuoka, K. Horie & T. Nishimura* ..... 84
- The Case Study and Its Hormonal Evaluation on both Bromocriptine and HMG-HCG Therapy to the Hyperprolactinemic Sterile Woman ..... *T. Kubota, M. Nagae, K. Tomita, Y. Uruta, Y. Yaoi, S. Kamata, A. Suzuki, N. Nishi & M. Saito* ..... 89
- Studies on Endocrine Backgrounds in Patients with Galactorrhea Amenorrhea Syndrome ..... *T. Ishiguro* ..... 96
- Clinical Evaluation of Single, Random Measurements of Serum FSH and LH in Patients with Anovulatory Disturbances ..... *M. Nakai, T. Majima, M. Atsumi & M. Arai* ..... 107

Studies on Inhibitors of Blood Coagulation and Fibrinolysis during Use of Oral Contraceptives.....	<i>K. Miyaji</i> .....	116
Studies on Morphological Changes of Endometrium during Administration of Danazol .....	<i>Y. Tamaki &amp; T. Kobori</i> .....	125
Pregnant Cases and Their Outcome in Infertility Clinic from 1975 to 1980.....	<i>T. Nishimura, H. Okamura, S. Fujii, Y. Noda,</i> <i>H. Kanzaki, C. Ban, T. Motohashi, T. Aso,</i> <i>Y. Fujita &amp; M. Kinoshita</i> .....	134
Results of Jones-Jones Operation for Double Uterus.....	<i>T Kanda, K. Miyazaki,</i> <i>M. Itoh, T. Ushiroyama, M. Ueki &amp; O. Sugimoto</i> .....	141

# 男子不妊症の血中ホルモン動態と 造精機能に関する検討

Clinical Studies on the Relationship between the  
Levels of the Plasma FSH, LH, Testosterone  
and Spermatogenesis in Male Infertility

埼玉医科大学泌尿器科学教室 (主任: 駒瀬元治教授)

内 島 豊 平 賀 聖 悟 駒 瀬 元 治  
Yutaka UCHIJIMA Seigo HIRAGA Motoharu KOMASE

Department of Urology, Saitama Medical School  
(Director: Prof. Motoharu KOMASE)

東京医科歯科大学泌尿器科学教室 (主任: 横川正之教授)

根 岸 壮 治  
Soji NEGISHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokyo  
Medical and Dental University.  
(Director: Prof. Masayuki YOKOKAWA)

不妊を主訴として受診した142例について血中 FSH, LH, テストステロンを測定すると共に, 61例に睾丸生検を施行して生検組織と各ホルモン値を比較検討して, 次の結果を得た. (1) 血中 FSH 値と血中 LH 値は各々精子数と逆相関を示すと共に, 精子形成能の指標の1つである精漿中 LDHx や Johnsen score とも有意の逆相関を示した. (2) 血中 FSH 値と血中 LH 値は各々無精子症および Klinefelter 症候群において正常精子数群や乏精子症より有意に高値であった. (3) 血中 FSH 値と血中 LH 値は各々昌山の分類でIV, Vに相当する症例において他群に比して有意に高値を示した. (4) 血中 FSH 値と血中 LH 値は高い相関を示し, 造精機能障害のある不妊症症例中に Leydig cell の機能障害を伴う症例の存在が示唆された. (5) 血中テストステロン値は精子数, LDHx, LH, FSH との相関を認めなかった. これらの成績から男子不妊症患者の造精機能障害とホルモン環境について若干の検討を加えた.

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 27(2), 127-138, 1982)

## I. 結 言

近年, radioimmunoassay (RIA) によるホルモンの微量測定が容易に行なわれる様になり男子不妊症の間脳-下垂体-睾丸系に関する研究が進み, 造精機能障害のある不妊症例の血中 FSH 値についての報告や, 二次性徴が正常である男子不妊症に睾丸間質細胞の異常が存在する事実が知られてきた.

下垂体からの FSH, LH の分泌は間脳よりの LH-

releasing hormone (LH-RH) によって調節される一方, 睾丸よりの feed back を受け, LH の分泌はテストステロンによって調節されることが知られているが, 睾丸からの FSH 分泌の調節機構については十分解明されていない.

今回我々は男子不妊症を対象として RIA により血中 FSH, LH, テストステロンを測定し, 精液検査や睾丸生検の成績とを比較検討することにより精子形成とこれらのホルモンとの関係について若干の興味ある知見を得



たので報告する。

## II. 対象および方法

### 1. 対象症例

1973年2月から1981年3月まで不妊を主訴として来院した男子142例について検討した。下垂体性睾丸機能異常、内分泌異常、精路通過障害、外性器に異常を認める症例は対象より除外した。

精液採取は最低4日間の禁欲後用手採取させ、じゅうぶん液化した射精液について精子数を測定した。

無精子症例については全例精管精囊腺撮影を施行して精路に通過障害のない事を確認し、染色体分析あるいは Sex chromatin 検査も行なった。

142例中精子数が正常範囲 ( $60 \times 10^6/\text{ml}$  以上) のもの7例 (平均年齢  $32.4 \pm 5.3$  歳), 乏精子症 ( $60 \times 10^6/\text{ml}$  未満) 94例 (平均年齢  $30.6 \pm 4.0$  歳), 無精子症 (Klinefelter 症候群を除く) 35例 (平均年齢  $30.0 \pm 3.8$  歳), Klinefelter 症候群 6例 (平均年齢  $28.2 \pm 4.5$  歳) である。

### 2. 検査方法

#### (1) 血中ホルモン測定

血中 LH, FSH は第一ラジオアイソトープ研究所の LH および FSH キットを用い、血中テストステロンはミドリ十字社製のテストステロン H-3 キット (一抗体法: デキストラン炭末吸着法) を使用して RIA により測定した。

当施設での成人男子の正常値は FSH  $0.9 \sim 10.0 \text{ mIU/ml}$ , LH  $3.5 \sim 15.5 \text{ mIU/ml}$ , テストステロン  $300 \sim 850 \text{ ng/dl}$  である。

#### (2) 精漿中乳酸脱水素酵素 (LDH) および LDHx 測定

LDH モノテスト (ペーリンガー・マンハイム社製) を使用し、波長  $340 \text{ nm}$  での NADH の吸光度の減少をオリンパス社製 Quickrate で測定して LDH 活性値を計算した。

LDH アイソザイム測定は寒天ゲルプレートに試料を塗布後、冷蔵庫内で冷却しながら電気泳動を行い、泳動後寒天ゲルプレートに、LDH Isozyme-Test (和光純薬工業社製) の染色液を流し込んで反応させ、脱色固定後、デンシトロン IM (常光社製) を用いて、各々アイソザイムの比率を測定した。

#### (3) 組織学的検討

睾丸生検によって採取した組織片はただちに Bouin 液にて固定し、H・E 染色を行ない観察した。造精機能の判定については畠山の分類 (1965) に従った<sup>12)</sup>。畠山の分類は精細管内の精子形成能を精細胞の分化度から判定するもので、0: 正常, I: 精子がほとんど欠如,

精細胞の配列に乱れ、未熟な精細胞の早期剥離, II: 精子細胞がほとんど欠如, III: 精母細胞がほとんど欠如, IV: 精祖細胞がほとんど欠如 (Sertoli tubule), V: 精細管の線維化、としている。この畠山の分類を市川・熊本の分類<sup>9)</sup>と比較すると畠山の0は市川、熊本のIV-正常であり、IはIIIb-中等度精子形成不全型あるいはIIIc-軽度精子形成不全型で、IIとIIIはIIIa-高度精子形成不全型に、IVはII-Sertoli tubulus型 (または Germ cell aplasia) に、VはI-硝子変性型 (または Fibrosis) に相当する。また Johnsen の Score count についても検討した。

## III. 成績

血中ホルモンと精子数の関係を検討する前に、対象症例を精子数により次の6群に区分した。

I群: 精子数  $60 \times 10^6/\text{ml}$  以上のものを正常精子数群とした ( $n=7$ )。II群: 精子数  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以上  $60 \times 10^6/\text{ml}$  未満 ( $n=22$ )。III群: 精子数  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以上  $20 \times 10^6/\text{ml}$  未満 ( $n=27$ )。IV群: 精子数  $10 \times 10^6/\text{ml}$  未満 ( $n=45$ )。V群: Klinefelter 症候群を除く無精子症 ( $n=35$ )。VI群: Klinefelter 症候群で全例無精子症であり、性染色体は XXY でモザイク例などは認めなかつた ( $n=6$ )。

#### (1) 血中 FSH

精子数と血中 FSH 値は無精子症例を除く97例で回帰直線  $Y = -0.08X + 14.2$  ( $X$ : 精子数,  $Y$ : 血中 FSH 値), 相関係数  $r = -0.20$  で有意 ( $P < 0.05$ ) の逆相関を示した。97例にV群の症例を追加して回帰直線  $Y = -0.32X + 27.0$ , 相関係数  $r = -0.29$  ( $P < 0.01$ ),  $n=131$  であり、さらにVI群を追加しても回帰直線  $Y = -0.36X + 29.1$ , 相関係数  $r = -0.31$  ( $P < 0.001$ ),  $n=137$  でいずれも有意の逆相関を示した (Fig. 1)。

精子数が減少すると血中 FSH 値は上昇する傾向にあり、正常精子数群、乏精子症群にくらべて無精子症群の

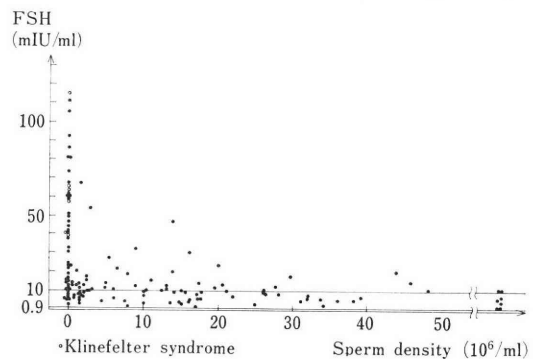


Fig. 1 Relationship between plasma FSH levels and sperm density.

Table 1 FSH, LH and testosterone levels (Mean±S.D.) in relation to sperm density in 142 patients.

Sperm Density / Plasma hormonal level	FSH (0.9~10.0 mIU/ml)	LH (3.5~15.5 mIU/ml)	Testosterone (300~850 ng/dl)
I. $60 \times 10^6/\text{ml} <$ (n = 7)	6.2 ± 3.4 <sup>a</sup>	7.6 ± 5.2 <sup>a</sup>	430 ± 82 <sup>a</sup>
II. $60 \times 10^6/\text{ml} \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ (n = 22)	10.5 ± 6.8 <sup>a</sup>	12.5 ± 5.0 <sup>a</sup>	467 ± 123 <sup>a</sup>
III. $20 \times 10^6/\text{ml} \sim 10 \times 10^6/\text{ml}$ (n = 27)	11.2 ± 9.4 <sup>a</sup>	11.5 ± 4.5 <sup>a</sup>	503 ± 129 <sup>a</sup>
IV. $10 \times 10^6/\text{ml} >$ (n = 45)	15.3 ± 12.8 <sup>b</sup>	13.3 ± 7.0 <sup>a</sup>	523 ± 165 <sup>a</sup>
V. azospermia (n = 35)	44.2 ± 30.1 <sup>c</sup>	30.7 ± 25.2 <sup>b</sup>	437 ± 156 <sup>a</sup>
VI. Klinefelter syndrome (n = 6)	64.1 ± 24.9 <sup>c</sup>	44.8 ± 11.7 <sup>b</sup>	268 ± 268 <sup>a</sup>

1. 射精液を精子数によって分類した。精子数が  $60 \times 10^6/\text{ml} \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$  の症例が 3 例と少なかったので  $60 \times 10^6/\text{ml} \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$  を 1 つの群と分類した。
2. 各ホルモン測定のための採血は原則として午前 9 時とした。
3. 数値に附記した a, b, c が異なる場合その平均値は互いに有意差があり、同じ文字が含まれている平均値は互いに有意差がないことを示す。

V 群と VI 群は有意の高値を示した (I ~ V :  $P < 0.001$ , I ~ VI :  $P < 0.01$ , II ~ V :  $P < 0.001$ , II ~ VI :  $P < 0.01$ , III ~ V :  $P < 0.001$ , III ~ VI :  $P < 0.01$ , IV ~ V :  $P < 0.001$ , IV ~ VI :  $P < 0.01$ )。たとえば I 群の 6.2mIU/ml に対して V 群の 44.2mIU/ml, VI 群の 64.1mIU/ml であり、各々 I 群の 7.1 倍, 10.3 倍の FSH 高値を示した。また IV 群は I 群より有意 ( $P < 0.01$ ) に高値であった (Table 1)。

各群の中で血中 FSH 値が高値を示すものは I 群: 7 例中 2 例 (28.5%), II 群: 22 例中 8 例 (31.8%), III 群 26 例中 11 例 (42.3%), VI 群: 44 例中 27 例 (61.4%), V 群 34 例中 30 例 (88.2%), VI 群: 6 例全例 (100%) 高値であり、精子数の減少と共に血中 FSH 値高値を示す症例は増加する傾向にあった。

(2) 血中 LH

精子数と血中 LH 値の関係は相関係数  $r = -0.19$  ( $n = 132$ ), 回帰直線  $Y = -0.15X + 19.3$  (X: 精子数, Y: 血中 LH 値) で有意 ( $P < 0.05$ ) の逆相関を示し, Klinefelter 症候群を加えても有意 ( $P < 0.02$ ) の逆相関 [ $r = -0.22$ ,  $n = 138$ ,  $Y = -0.18X + 20.7$ ] を示した。

正常精子数群, 乏精子症群にくらべて, 無精子症群の血中 LH 値は有意の高値を示した (I ~ V :  $P < 0.01$ , I ~ VI :  $P < 0.001$ , II ~ V :  $P < 0.01$ , II ~ VI :  $P < 0.01$ , III ~ V :  $P < 0.01$ , III ~ VI :  $P < 0.01$ , IV ~ V :  $P < 0.01$ , IV ~ VI :  $P < 0.01$ )。

各群の中で血中 LH 値が高値を示すものは I 群: 7 例中 1 例 (14.3%), II 群: 22 例中 2 例 (9.1%), III 群 26

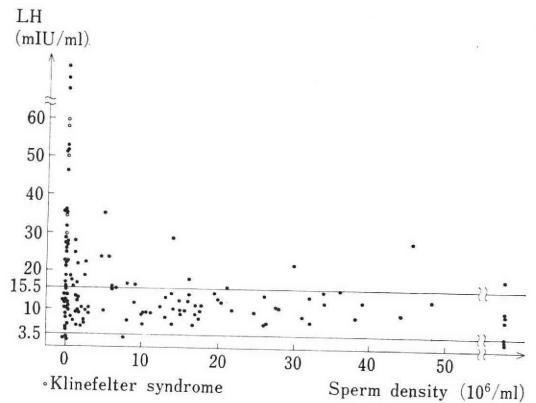


Fig. 2 Relationship between plasma LH levels and sperm density.

例中 2 例 (7.7%), IV 群: 45 例中 16 例 (35.6%), V 群: 34 例中 22 例 (64.7%), VI 群は 6 例中全例 (100%) 高値であり, I 群を除けば精子数の減少と共に血中 LH 値の上昇を示す症例は増加する傾向にあった。

また精子数の減少が高度にならないと血中 FSH とは異なり血中 LH の上昇を示す症例は少なかった (Fig. 2)。

血中 LH 値が低値であったのは 7 例で, I 群で 3 例, IV 群で 1 例, V 群で 3 例であった。

(3) 血中テストステロン

精子数と血中テストステロン値の間には有意の相関を認めなかった (Fig. 3)。

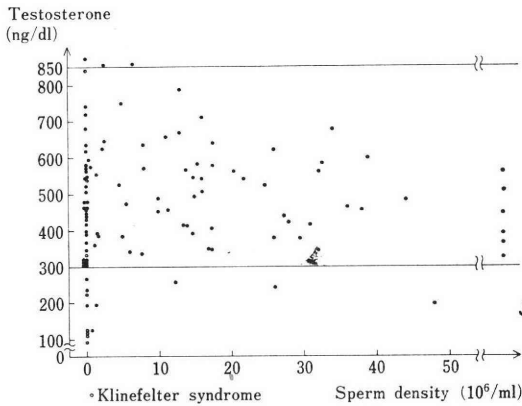


Fig. 3 Relationship between plasma testosterone levels and sperm density.

血中テストステロン値が高値を示したのは3例のみで、IV群2例(859ng/dl, 860ng/dl), V群1例(870ng/dl)であり、いずれも正常上限わずかの上昇であった。また各群の間にも有意の差を認めなかった。

血中テストステロン値が低値であったのは13例で、I群0例, II群2例, III群1例, IV群2例, V群4例であり Klinefelter 症候群では6例中4例が低値であった。

血中テストステロン値の平均値は Klinefelter 症候群で268ng/dl と各群の中でもつとも低値を示したが、各群間の平均値には有意差はなかった。

(4) 血中 FSH と血中 LH

血中 FSH 値と血中 LH 値は高い相関を示し、無精子症を除く99例で、回帰直線 $Y=0.27X+8.82$ (X: 血中 FSH 値, Y: 血中 LH 値),  $r=0.48$  ( $p<0.001$ ) であり、V群を追加すると回帰直線 $Y=0.65X+3.8$ ,  $r=0.77$  ( $p<0.001$ ) で、更にVI群を追加すると回帰直線 $Y=0.63X+4.1$ ,  $r=0.79$  ( $p<0.001$ ) であった。

無精子症を除く99例で、血中 FSH 値が高値であったのは48例(19.4±11.9mIU/ml), 正常値であったのは51例(6.3±2.4mIU/ml)であった。血中 FSH 高値の48例中15例(31.3%), 血中 FSH 正常値の51例中3例

(5.8%) に血中 LH 値も高値で、血中 FSH 高値の群に血中 LH 値も上昇を示す症例が多いといえた。両群間血中 LH 値を比較すると血中 FSH 高値群の値は $14.3\pm6.5$ mIU/ml で血中 FSH 正常値群の値 $10.2\pm4.6$ mIU/mlより有意 ( $p<0.001$ ) に高かった。両群の間で血中テストステロン値には有意差を認めなかった (Fig 4, Table 2)。

(5) 血中 FSH と血中テストステロン

無精子症を除いた74例、もしくは無精子症群を追加した107例で検討しても血中 FSH 値と血中テストステロン値の間に有意の相関を認めなかった。

(6) 血中 LH と血中テストステロン

血中 LH 値と血中テストステロン値の間には相関はなかった。血中 LH 値が高値を示した49例において血中テストステロン値は正常29例, 高値3例, 低値8例, 不明9例であった。血中テストステロン値が低値であった8例中4例は Klinefelter 症候群であった。

(7) 血中 FSH と精漿中 LDH, LDHx

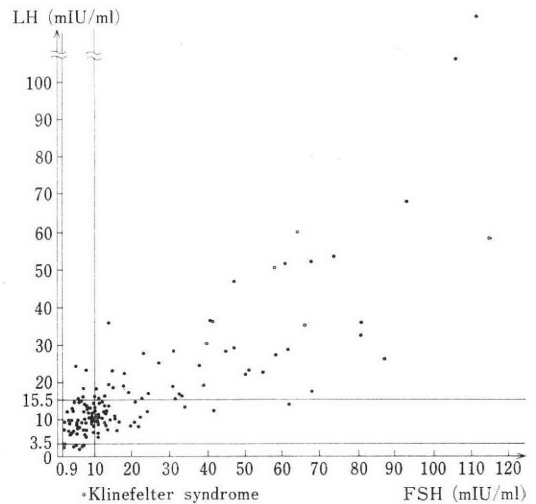


Fig. 4 Relationship between plasma FSH and plasma LH levels.

Table 2 FSH, LH and testosterone levels in patients with normal or elevated FSH levels (Mean±S.D.)

Plasma hormonal level	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Testosterone (ng/dl)
Hyper FSH (n=48)	19.4±11.9	14.3± 6.5	518±174
Normal FSH (n=51)	6.3± 2.4*	10.2± 4.6*	480±103**

\*  $p<0.001$ , \*\*=not significant

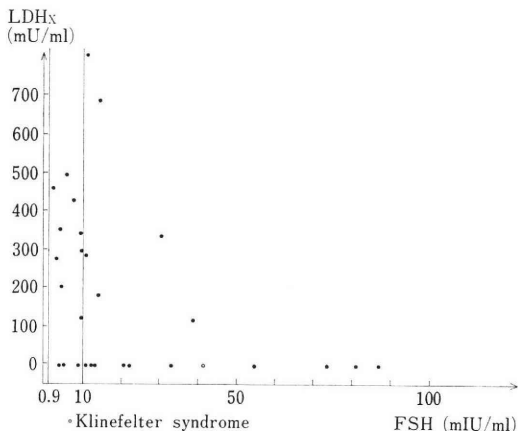


Fig. 5 Relationship between plasma FSH levels and seminal plasma LDHx.

血中 FSH 値と精漿中 LDH の間には相関を認めなかった。

血中 FSH 値と精漿中 LDHx は、相関係数  $r = -0.40$  ( $n = 28$ ), 回帰直線  $Y = -3.8X + 274$  ( $X$ : 血中 FSH 値,  $Y$ : 精漿中 LDHx) で有意 ( $p < 0.05$ ) の逆相関を示した。Klinefelter 症候群を加えても有意 ( $p < 0.05$ ) の逆相関を ( $r = -0.41$ ,  $n = 29$ ) 示した (Fig. 5)。また血中 FSH 値が 55 mIU/ml 以上の症例すべてに LDHx 活性を認めなかった。

(8) 血中 LH と精漿中 LDH, LDHx

血中 LH 値と精漿中 LDH の間には相関を認めなかった。

血中 LH 値と精漿中 LDHx は相関係数  $r = -0.39$  ( $n = 29$ ), 回帰直線  $Y = -8.3X + 322$  ( $X$ : 血中 LH 値,  $Y$ : 精漿中 LDHx) で有意 ( $p < 0.05$ ) の逆相関を示し Klinefelter 症候群を加えても有意 ( $p < 0.05$ ) の逆相関を ( $r = -0.41$ ,  $n = 31$ ) を示した (Fig. 6)。

(9) 血中テストステロンと精漿中 LDH, LDHx

血中テストステロン値と精漿中 LDH の間に相関はなかった。

血中テストステロン値と精漿中 LDHx は相関係数  $r = -0.42$  ( $n = 25$ ), 回帰直線  $Y = -0.69X + 516$  ( $X$ : 血中テストステロン値,  $Y$ : 精漿中 LDHx) で有意 ( $p < 0.05$ ) の逆相関を示したが、Klinefelter 症候群 (1 例のみ) を加えると両者に有意の相関を認めなかった ( $r = -0.25$ ,  $p > 0.3$ ) (Fig. 7)。

(10) 組織学的所見と血中ホルモン

辜丸生検を施行したのは 61 例で、これらを畠山の分類に従って 5 群に区別すると A 群: 0 に相当するもの 6 例 B 群: I に相当するもの 25 例, C 群: II ~ III に相当するもの 5 例, D 群: IV に相当するもの 19 例, E 群: V に相

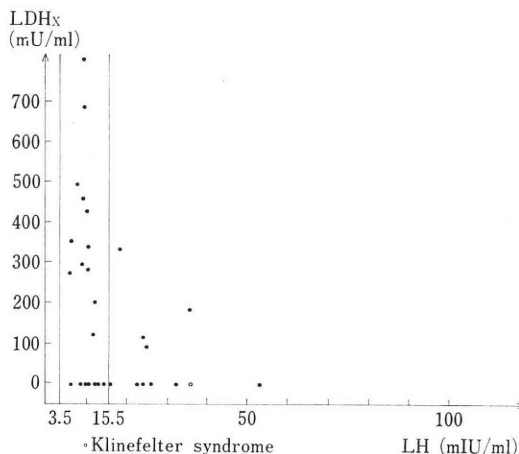


Fig. 6 Relationship between plasma LH levels and seminal plasma LDHx.

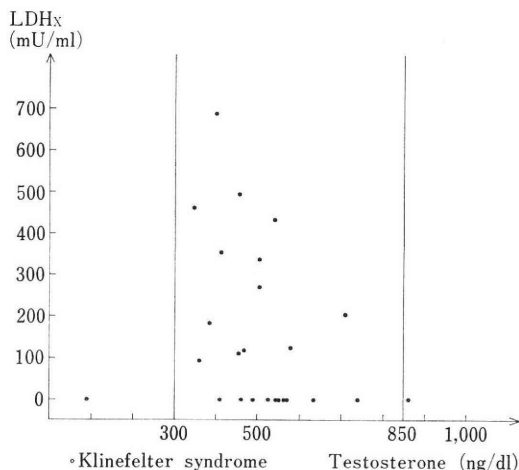


Fig. 7 Relationship between plasma testosterone levels and seminal plasma LDHx.

当するもの 6 例となる。各群の Johnsen score の平均値は A 群  $9.6 \pm 0.4$ , B 群  $8.5 \pm 0.7$ , C 群  $4.5 \pm 0.9$ , D 群  $2.1 \pm 0.3$ , E 群  $1.0 \pm 0$  であった。

血中 FSH 値は A 群でもっとも低く  $8.7 \pm 5.9$  mIU/ml であり造精機能障害の程度が強くなるにつれ上昇し, D 群で  $51.4 \pm 18.7$  mIU/ml, E 群で  $66.1 \pm 28.4$  mIU/ml となり, D 群および E 群は A 群から C 群の各群に対して, 有意 (A ~ D:  $p < 0.001$ , A ~ E:  $p < 0.01$ , B ~ D:  $p < 0.001$ , B ~ E:  $p < 0.001$ , C ~ D:  $p < 0.02$ , C ~ E:  $p < 0.05$ ) に高値を示した。血中 FSH 値が高値を示す症例は正常の造精機能を認める A 群で 6 例中 1 例 (16.7%), B 群で 24 例中 15 例 (62.5%), C 群で 4 例中 3 例 (75%), D 群で 17 例中 16 例 (94.1%) であり E 群

では6例全例(100%)が高値を示した(Fig. 8, Table 3). Johnsen score と血中 FSH 値は相関係数  $r = -0.72$  ( $n = 57$ ), 回帰直線  $Y = -5.5X + 62.7$  ( $X$ : Johnsen score 値,  $Y$ : 血中 FSH 値) で有意 ( $p < 0.001$ ) の逆相関を示した.

血中 LH 値はA群で  $10.3 \pm 3.1$  mIU/ml で造精機能障害の程度が強くなるにつれて平均値は上昇しE群は  $47.1 \pm 13.3$  mIU/ml で他のどの群よりも有意 ( $A \sim E: p < 0.001$ ,  $B \sim E: p < 0.001$ ,  $C \sim E: p < 0.01$ ,  $D \sim E: p < 0.05$ ) に高値であり, D群も  $29.6 \pm 15.9$  mIU/ml で

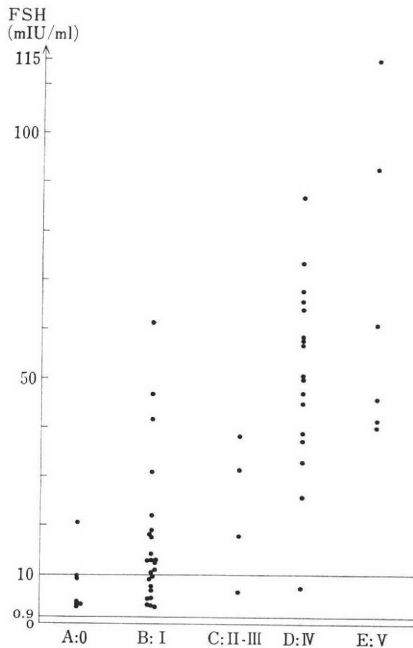


Fig. 8 Relationship between plasma FSH levels and histological findings.

A群およびB群より有意 ( $A \sim D: p < 0.001$ ,  $B \sim D: p > 0.001$ ) に高値であつた.

血中 LH 値が高値を示す症例はA群では1例もなく, B群で24例中5例(20.8%), C群で4例中2例(50%), D群で17例中14例(82.4%), E群で6例全例が高値であつた(Fig. 9).

Johnsen score と血中 LH 値の 関係は相関係数  $r = -0.66$  ( $n = 57$ ), 回帰直線  $Y = -3.2X + 38.8$  ( $X$ : Johnsen score 値,  $Y$ : 血中 LH 値) で有意 ( $p < 0.001$ ) の逆相関を示した.

血中テストステロンの平均値は造精機能障害の程度が強くなるにつれて低くなる傾向にあるが, 各群間に有意の差を認めなかつた. 血中テストステロン値が低値を示した症例はA群では1例もなく, B群で23例中2例(8.7%), C群で5例中1例(20%), D群で15例中4例(26.7%), E群で6例中4例(66.7%)であつた(Fig. 10).

Johnsen score と血中テストステロンは相関係数  $r = 0.33$  ( $n = 54$ ), 回帰直線  $Y = 15.9X + 320$  ( $X$ : Johnsen score 値,  $Y$ : 血中テストステロン値) で有意 ( $p < 0.02$ ) の相関を示した.

#### IV 考 案

男子不妊症の主な原因には造精機能障害, 精子輸送路の通過障害, 副性器障害, 性交障害などがあるが造精機能障害によるものが最も多く, とくに原因が判然としない特発性造精機能障害例が多い<sup>4)</sup>. 特発性造精機能障害例ではホルモン環境の悪化が造精障害と何らかの関係を持っていることも考えられ, 今回この点を中心に検討したものである.

精子形成過程には下垂体ホルモンの FSH, LH が重要な働きをするが, これらの蛋白ホルモンの作用する標的細胞あるいは作用機序について十分な解明が行なわれ

Table 3 FSH, LH and testosterone levels in patients whom testicular biopsied were performed. Histological findings were classified by Hatakeyama's classification. (Mean  $\pm$  S.D.)

Hatakeyama's classification	Johnsen score	FSH (0.9~10.0mIU/ml)	LH (3.5~15.5mIU/ml)	Testosterone (300~850ng/dl)
A : 0 (n = 6)	9.6 $\pm$ 0.4	8.7 $\pm$ 5.9 <sup>a*</sup>	10.5 $\pm$ 3.1 <sup>a</sup>	460 $\pm$ 126 <sup>a</sup>
B : I (n = 25)	8.5 $\pm$ 0.7	16.4 $\pm$ 14.4 <sup>a</sup>	12.0 $\pm$ 7.2 <sup>a</sup>	460 $\pm$ 117 <sup>a</sup>
C : II-III. (n = 5)	4.5 $\pm$ 0.9	23.6 $\pm$ 12.1 <sup>a</sup>	16.1 $\pm$ 8.3 <sup>ad</sup>	352 $\pm$ 138 <sup>a</sup>
D : IV (n = 19)	2.1 $\pm$ 0.3	51.4 $\pm$ 18.7 <sup>b</sup>	29.6 $\pm$ 15.9 <sup>bd</sup>	379 $\pm$ 152 <sup>a</sup>
E : V (n = 6)	1.0 $\pm$ 0.0	66.1 $\pm$ 28.4 <sup>b</sup>	47.1 $\pm$ 13.3 <sup>c</sup>	297 $\pm$ 263 <sup>a</sup>

\* reference to the footnote (3) of Table 1

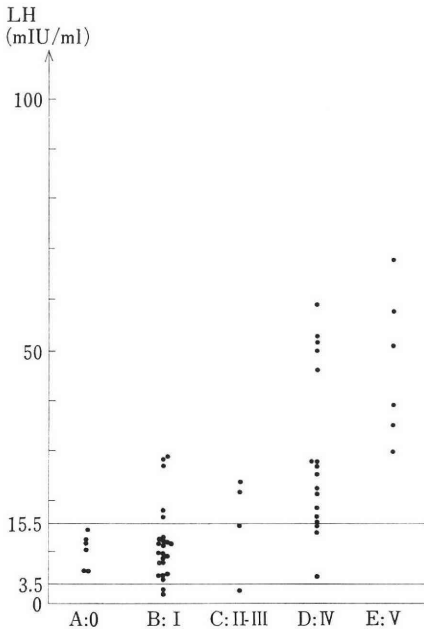


Fig. 9 Relationship between plasma LH levels and histological findings.

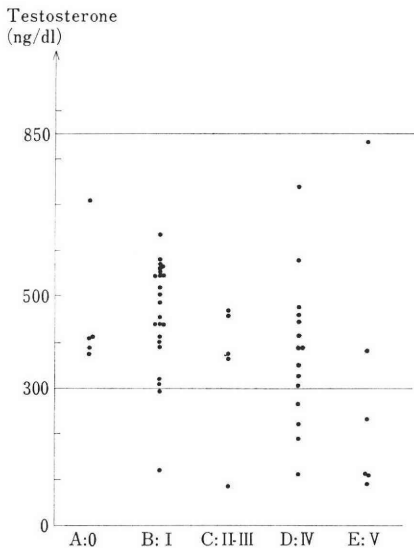


Fig. 10 Relationship between plasma testosterone levels and histological findings.

ていない。Steinberger (1971)<sup>23</sup>は動物実験により LH を介してのテストステロンは第 1 次精母細胞の減数分裂期に、FSH は精子細胞の成熟過程に作用すると考えており、臨床的にも右睾丸の Leydig cell 腫瘍の 6 歳の少年において患側睾丸に精子細胞の出現を認め、他側には年齢相応の未熟な精細胞を認めるのみで、さらに腫瘍組

織が、progesterone, pregnenolone や cholesterol を、テストステロンや androstenedion に代謝し得る点から、精子細胞までの精子形成過程には局所のしかも高濃度のテストステロンが必要であるとした<sup>9</sup>。しかしこの考えに対して Vernon ら (1975)<sup>24</sup>は Pachytene 期精母細胞から、精子細胞 (Step 7 まで) には LH 以外に FSH も必要であり、木村ら (1978)<sup>25</sup>は第一次精母細胞の保持には Sertoli cell を介した FSH 作用が重要と主張している。またラットでは FSH のリセプターが大部分 Sertoli cell に存在し<sup>9</sup>、FSH の精子形成に対する作用は Sertoli cell を介して行なわれると考えられているが、FSH の直接作用を証明する報告もある<sup>10</sup>。以上から FSH は精子形成に密接に係り、臨床的にも造精機能に障害を持つ男子不妊症患者血中 FSH 値に異常を認める報告もある。Rosen ら (1971)<sup>11</sup>は 17 例の乏精子症および無精子症の血中 FSH 値は正常群より有意 ( $p < 0.001$ ) に高値を示し、精子数と血中 FSH 値の間に逆相関 ( $r = -0.65, p < 0.01$ ) を認め、Dekretser ら (1974)<sup>12</sup>は精子数  $40 \times 10^6/ml$  以下の 49 例中 14 例 (28.6%) に FSH 値が高値であり、Hunter ら (1974)<sup>13</sup>は精子数  $60 \times 10^6/ml$  以上の 111 症例中 1 例のみが血中 FSH 値が高値であったのに比し、 $5.1 \times 10^6/ml$  以下の乏精子症 38 例中 13 例 (34.2%)、無精子症 20 例中 13 例 (65%) に FSH 値が高値であったと報告した。

Franchimont ら<sup>14</sup>、Leonard ら<sup>15</sup> Dekretser ら<sup>16</sup>は精子数と FSH 値の間に相関関係を認めてはいないが、自験例で精子数の減少とともに FSH 値が上昇し、且つ FSH 値が高値である症例が多くなり、精子数と FSH 値が逆相関の関係にあることが認められた成績からは、精上皮が下垂体よりの FSH 分泌の feed back 機構に關与している可能性を思わせる。1932 年 McCullagh<sup>17</sup>は性腺摘出後の下垂体の“castration cell”の出現を阻害する睾丸抽出物を inhibin と命名した。その後 inhibin の存在に関しては、Keogh ら (1976)<sup>18</sup>は牛睾丸より FSH と LH の両者を特異的に低下させる分子量 10 万以下で熱に不安定な物質を抽出し、Franchimont ら (1975)<sup>19</sup>は精漿からゲルろ過法によつて得られた Ac-II が LH に変化を与えないで FSH 値を有意に低下させたと報告し、Lugaro ら (1974)<sup>20</sup>は精子に、Setchell ら (1972) は睾丸網液中に inhibin 様物質の存在を認めている<sup>21</sup>。

精上皮と FSH の feed back 機構との相関を明らかにするには FSH 値と精細胞の分化度の関係を検討する方法も一つの手段となり得る。丸田ら (1974)<sup>22</sup>は FSH がごく初期の軽微な精子形成能障害のみの時点から上昇をみせ、精細管内の各分化段階にある精細胞ごと

の Germ cell index の検討から FSH の feed back 機構と第 2 次精母細胞及び精子細胞が密接に関係しているのではないかと推定し、Franchimont らは FSH の feed back 機構には精子細胞が関係し、Dekretser ら (1974)<sup>12)</sup> も精細管内精上皮数と FSH 値の間に逆相関を認めている。

自験例においても A 群で 16.7%, B 群で 62.5% に FSH 値高値の症例を認めたので FSH の feed back 機構には精子形成過程における late stage の精細胞の係わりを推定させる。

一方、われわれは電気泳動法により LDH<sub>3</sub> と LDH<sub>4</sub> の間に泳動する LDH<sub>x</sub> について研究し、この酵素が精子形成能の指標の一つとなり得ることを報告してきた<sup>23)</sup>。この LDH<sub>x</sub> と FSH が自験例で逆相関を示し、FSH 値が 55mIU/ml 以上の症例において LDH<sub>x</sub> 活性を認めなかつた点は、LDH<sub>x</sub> が精祖細胞あるいは第一次精母細胞の分化段階になつてはじめて活性が認められる事実<sup>24)</sup> を考え合わせると興味深い所であり今後の検索が必要である。

FSH の feed back 機構と精上皮の係わりで late stage ではなく early stage の精上皮あるいは Sertoli cell との関係も重視する考えもある。Krueger ら (1974)<sup>25)</sup> は Vitamin A 欠乏食ラットにおいて、生後 130 日齢まで検討して、精細管内は精祖細胞と Sertoli cell のみなのに、FSH が正常であり、除睾後 FSH が急速に上昇を示したので精祖細胞と Sertoli cell が FSH の feed back 機構に関係するのではないかと考えた。

自験例においても 1 例のみであるが組織所見で精上皮を欠く Sertoli tubule であるのに、FSH が正常である症例を認めた点で Sertoli cell も FSH の feed back 機構に係わっている可能性を示唆する。Steinberger ら (1976)<sup>26)</sup>、Chowdhury ら (1978)<sup>27)</sup> は Sertoli cell の培養液内の物質が下垂体細胞の培養液中 FSH 濃度を有意に低下させ、Sertoli cell の培養液が下垂体細胞の培養液中 FSH に取り込まれる <sup>3</sup>H-leucine を抑制したので、Sertoli cell が inhibin 様物質を産生する細胞と考えた。DeJong ら (1978)、Labrie ら (1978) も inhibin 様物質の産生は Sertoli cell によつて行なわれているとした<sup>28)</sup>。また inhibin 様物質については各報告者によつて異なる分子量が推定されており、inhibin が 1 つの種類のみと仮定するなら、これは Polymer あるいは他の蛋白と結合して存在する可能性が示唆されている<sup>29)</sup>。Chari ら (1978)<sup>30)</sup> は FSH を抑制する物質のアミノ酸構成について報告しているものの inhibin の本質については結局の所、十分解明されているとは言えない。では Sertoli cell が産生する物質はどのようなものであろうか。

FSH は Sertoli cell のリセプターと結合して、細胞内で cyclic AMP を増加させ、これは RNA 合成を促進して androgen binding protein (ABP) が産生される。この ABP は Leydig cell より分泌される androgen と結合して、精細管内の androgen 濃度を高めたり、副睾丸での androgen の作用を高める働きを持っているが<sup>30)31)</sup>、ABP が inhibin である可能性は否定されている<sup>19)</sup>。一方 ABP はテストステロンにより産生されるという報告もある<sup>32)</sup>。

Sertoli cell は FSH によつて estradiol 17- $\beta$  (E<sub>2</sub>) の合成を行なうという報告もある<sup>33)</sup>。Huggins ら<sup>34)</sup> は Sertoli cell tumor による雄犬の雌化を報告し、Gabrilove ら (1980)<sup>35)</sup> はヒトにおいての Sertoli cell tumor による女性化症例を集計報告している。この Sertoli cell による E<sub>2</sub> の生合成は Leydig cell で産生された androgen が FSH の作用で E<sub>2</sub> に変換されるためと考えられている (2 細胞-2 ゴナドトロピン説)<sup>36)</sup>。E<sub>2</sub> の投与は FSH, LH, テストステロンの血中値を低下させるが、Ruder ら (1974)<sup>37)</sup> は germ cell arrest, germ cell aplasia, Klinefelter 症候群において FSH が上昇しているのに E<sub>2</sub> はコントロールと有意の変化を示さなかつたと報告し、Rodriguez-Rigau ら (1980)<sup>38)</sup> も精管結紮術施行前で FSH が高値の症例の E<sub>2</sub> は FSH が正常の症例と有意差がなかつたと述べた。また E<sub>2</sub> は Leydig cell により産生されるという考え<sup>39)</sup> や、E<sub>2</sub> の産生がラットの成長過程で生後から思春期までは Sertoli cell で、それ以後は Leydig cell で行なわれるのではないとも言われている<sup>36)</sup>。更に E<sub>2</sub> は末梢組織において androgen の aromatization によつても産生されるので男性において E<sub>2</sub> の FSH の feed back 機構への係わりの有無については、更に検討が必要と考えられる。

精子形成過程の late stage の精子細胞の、FSH の feed back 機構への係わり方も精上皮の直接作用というよりは Sertoli cell を介して、即ち精子細胞の residual body を Sertoli cell が取り込んで未知の蛋白を形成し、この蛋白が FSH を抑制するのではないかという考えもある<sup>40)</sup>。現在のところ Sertoli cell の機能を測定する事は困難であり、Sertoli tubule の状態でも精細管当りの Sertoli cell の数は有意の減少を示さないが<sup>41)</sup>、自験症例の Sertoli tubule の大部分で FSH は上昇していた。従つて Sertoli cell が FSH を抑制する物質を産生していると仮定すると、形態学的な面から Sertoli cell の機能を評価するには限界があると考えられる。最近 Sertoli cell 機能の marker として r-glutamyl transpeptidase (r-GTP) が注目されている。r-GTP は r-glutamyl amides を分解して他のペプチドや L-アミノ酸に  $\gamma$ -gluta-

myl 基を付加する作用を持ち、膜を通してのペプチドの分泌、吸収に関与すると考えられている<sup>42)</sup>。Hodgen ら (1973)<sup>43)</sup> はラットにおける第一次精母細胞出現以前の Sertoli cell の細胞分裂時に、r-GTP が急激に増加し、精子形成の完成後にはその活性が一定する点より r-GTP は Sertoli cell の marker となり得るとした。

この成績は Sertoli cell は最初に細胞分裂を行なったあとは、成熟するのみで分裂しないと岡田の報告<sup>44)</sup>とも一致する。また Lu ら (1977)<sup>45)</sup> は r-GTP 活性は Sertoli cell で  $0.93 \pm 0.07 \text{u/mg protein}$ 、Germ cell で  $0.12 \pm 0.05 \text{u/mg protein}$ 、Leydig cell には活性を認めないとした。

FSH と睾丸組織中または精漿中 r-GTP との関係を検討している報告は少ないが、Sherins ら (1976)<sup>46)</sup> は germ cell depletion にも係わらず睾丸組織中 r-GTP が上昇している症例を経験し Sertoli cell の機能的 marker としての r-GTP 測定の有用性を指摘しており、われわれも今後こうした面から検索をすすめたい。

精子形成過程にテストステロンは必須であるので造精機能障害例が Leydig cell の機能異常を持つ可能性は十分考えられる<sup>47)</sup>。

岩動(1973)<sup>48)</sup>は無精子症の LH は有意に上昇していたと報告し、DeKretser ら<sup>19)</sup>も精子数が  $40 \times 10^6/\text{ml}$  以下の 52 例中 18 例 (34.6%) に LH が上昇していたと報告しており、自験例でも LH は精子数、LDHx、Johnsen score と各々有意の相関を認め、LH が精子形成と密接な係わりを持つことが示された。

しかし、LH は FSH と比較して造精機能障害が高度になつてはじめて上昇する傾向を持ち小松ら(1973)<sup>49)</sup> Mecklenburg ら (1974)<sup>50)</sup>、今野ら (1976)<sup>47)</sup>、谷風 (1980)<sup>51)</sup> の報告と一致した。また自験例において FSH と LH は高い相関を示し、従来からの指摘と同様造精機能障害例では Leydig cell の機能障害を伴うことが多い可能性が認められた。

テストステロンも LH と同じく FSH を低下させ得るが<sup>52)</sup>、この作用についてはテストステロンの直接作用か、末梢組織での aromatization によつて増加してくる  $E_2$  の作用を介しての間接作用かについて議論があつた。最近 Marynick ら (1979)<sup>53)</sup> は末梢組織での aromatase inhibitor である  $4^1$ -testolactone (Teslac) を前もつて投与し、テストステロン投与後に  $E_2$  の上昇は認められないのに FSH は低下を示す成績から、テストステロンが直接 FSH の分泌を抑制する可能性を述べている。

自験例において、テストステロンは Johnsen score とは相関したが、精子数とは相関せず、LH とも相関を示さず、LDHx とは相関関係が変動した点についての説

明は十分できないが、LH の pulsatile な peak の  $1/3$  にその後のテストステロンの上昇を伴う事も報告<sup>54)</sup>されており、各ホルモン測定上の 1 点採血法に問題があつたことも考えられ、今後一定時間内 (午前 8 時から午前 10 時まで) に 3~4 回採血し、それらを混合して一つの検体としてホルモン測定に供する採血法が、各ホルモンの pulsatile による値の変動を平均化するのに有効ではないかと考えている。

今回は下垂体より上位の FSH の調節機構には触れなかつたが、最近 FSH そのものが FSH を抑制する short loop feed back 機構の存在が推定されており<sup>55)</sup>、FSH はさらに多くの factor によつて調節されていると考えられるので、この点も今後検討してゆきたい。

## V. 結 語

不妊を主訴として受診した 142 例の男子について血中 FSH、LH、テストステロンを測定すると共に 61 例に睾丸生検を施行し、各ホルモン値と生検組織像を比較検討して、次の結果を得た。

(1) 血中 FSH 値は精子数と逆相関を示すと共に、精子形成能の指標の一つである精漿中 LDHx や Johnsen score とも有意の逆相関を示した。

(2) 血中 FSH 値は無精子症および Klinefelter 症候群において各々  $44.2 \pm 30.1 \text{mIU/ml}$ 、 $64.1 \pm 24.9 \text{mIU/ml}$  で他群に比して有意に高値を示した。

(3) 血中 FSH 値が  $55 \text{mIU/ml}$  以上の症例において LDHx 活性は全例認められなかつた。

(4) 血中 LH 値も精子数、LDHx および Johnsen score と有意の逆相関を示したが、血中 FSH 値と比較して精子形成障害が強くないと高値を示さない傾向を認めた。

(5) 血中 LH 値は無精子症で  $30.7 \pm 25.2 \text{mIU/ml}$ 、Klinefelter 症候群で  $44.8 \pm 11.7 \text{mIU/ml}$  と他群に比して有意に高値であつた。

(6) 血中テストステロン値は Johnsen score とは相関関係を認めたが、精子数および血中 LH 値とは有意の相関を認めなかつた。

(7) 血中テストステロン値は精子数の減少と共に低値を示す症例が多かつたが、各群間に有意差を認めなかつた。

(8) 血中 FSH 値は畠山の分類で IV に相当する 17 例で  $51.4 \pm 18.7 \text{mIU/ml}$ 、V に相当する 6 例で  $66.1 \pm 28.4 \text{mIU/ml}$  と他群に比して有意に高値を示した。

(9) 血中 LH 値は畠山の分類で IV に相当する 17 例で、 $29.6 \pm 15.9 \text{mIU/ml}$ 、V に相当する 6 例で、 $47.1 \pm 13.3 \text{mIU/ml}$  と他群に比して有意に高値を示した。



(10) 血中 FSH 値と血中 LH 値は高い相関を示し、血中 FSH 値が高値の症例の血中 LH 値は $14.3 \pm 6.5$  mIU/ml で血中 FSH 値が正常である症例の血中 LH 値 $10.2 \pm 4.6$  mIU/ml より有意に高く、造精機能障害のある不妊症症例中に Leydig cell の機能障害を伴う症例が存在することが示唆された。

### 謝 辞

稿を終るにあたり御協力頂いた南里和秀、宮崎洋美両氏に感謝の意を表します。

### 文 献

- 1) Hatakeyama, S.: A study on the interstitial cells of the human testes, especially on their fine-structural pathology. *Acta Path. Lap.* 15 : 155, 1965.
- 2) 根岸壯治, 高木健太郎: ヒトにおける精子形成能一特に睾丸生検所見判定と妊孕性との関係一, ホと臨床, 22 : 719, 1974.
- 3) 市川篤二, 熊本悦明, 広瀬欽次郎, 木下健二, 松本恵一: 睾丸の形態学的検査法, ホと臨床, 11 : 129, 1963.
- 4) 石神裏次: 男子不妊の治療, 臨泌, 31 : 475, 1977.
- 5) Steinberger, E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. *Physiol. Rev.* 51 : 1, 1971.
- 6) Steinberger, E., Root, A., Ficher, M., and Smith, K. D.: The role of androgens in the initiation of spermatogenesis in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37 : 746, 1973.
- 7) Vernon, R. G., V. L. W., and Fritz, I. B.: Hormonal requirements of the different cycles of the seminiferous epithelium during reinitiation of spermatogenesis in longterm hypophysectomized rats. *J. Reprod. Fert.* 42 : 77, 1975.
- 8) 木村正一, 熊本悦明: Spermatogenesis に関する研究, 第2編, 器管培養下における Spermatogenesis に対する testosterone と FSH の作用機序の検討(睾丸機能の研究, 第8報), 日泌尿会誌, 69 : 1605, 1978.
- 9) Dufau, M. L., and Means, A. R.: *Curr. Top. Mol. Endocr.* Vol. 1 : 1, Plenum Press. New York, 1974.
- 10) Means, A. R.: Metabolic effects of FSH on cells of the seminiferous tubules. 8) より引用.
- 11) Rosen, S. W., and Weintraub, B. D.: Monotropic increase of serum FSH correlated low sperm count in young men with idiopathic oligospermia and aspermia. *J. Clin. Endocr.* 32 : 410, 1971.
- 12) DeKretser, D. M., Burger, H. G., and Hudson, B.: The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 787, 1974.
- 13) Hunter, W. M., Edmond, P., Watson, G. S., and McLean, N.: Plasma LH and FSH levels in subfertile men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39 : 740, 1974.
- 14) Franchimont, P., Millet, D., Vendrely, E., Letawa, J., Legros, J. J., and Netter, A.: Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azoospermia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34 : 1003, 1972.
- 15) Leonard, J. M., Leach, R. B., Couture, M., and Paulsen, C. A.: Plasma and urinary follicle-stimulating hormone levels in oligospermia. *J. Clin. Endocr.* 34 : 209, 1972.
- 16) DeKretser, D. M., Burger, H. G., Fortune, D., Hudson, B., Long, A. R., Paulsen, C. A., and Taft, H. P.: Hormonal, histological and chromosomal studies in adult males with testicular disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35 : 392, 1972.
- 17) McCullagh, D. R.: Dual endocrine activity of testes. *Science* 76 : 19, 1932.
- 18) Keogh, E. J., Lee, V. W. K., Rennie, G. C., Burger, H. G., Hudson, B., and DeKretser, D. M.: Selective suppression of FSH by testicular extracts. *Endocrinol.* 98 : 997, 1976.
- 19) Franchimont, P., Chari, S., Hagelstein, M. T., and Duraiswami, S.: Existence of a follicle-stimulating hormone inhibiting factor "inhibin" in bull seminal plasma. *Nature.* 257 : 402, 1975.
- 20) Lugaro, G., Castellato, M. M., Mazzola, G., Fachini, G., and Carrea, G.: Evidence for the existence in spermatozoa of a factor inhibiting the follicle stimulating hormone releasing hormone synthesis. *Neuroendocrinology* 15 : 62, 1974.
- 21) Setchell, B. P.: *J. Reprod. Fertil.* 37 : 165, 1974. 26) より引用.
- 22) 丸田 浩, 青山童生: 睾丸下垂体系の研究, 第2報, 精子発生能及び Leydig 細胞機能と Gonadotropin の関係について, 日泌尿会誌, 65 : 654, 1974.
- 23) 内島 豊: ヒト射精液中乳酸脱水素酵素とそのアイソザイム, 日泌尿会誌, in press.
- 24) Zinkham, W. H., Blanco, A., and Clowry, L. J.: An unusual isozyme of lactate dehydrogenase in mature testes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 121, 571, 1964.
- 25) Krueger, P. M., Hodgen, G. D., and Sherins, R. J.: New evidence for the role of the Sertoli cell and spermatogonia in feedback control of FSH secretion in male rats. *Endocrinol.* 95 : 955, 1974.
- 26) Steinberger, A., and Steinberger, E.: Secretion of an FSH-inhibiting factor by cultured

- Sertoli cells. *Endocrinol.* 99 : 918, 1976.
- 27) Chowdhury, M., Steinberger, A., and Steinberger, E. : Inhibition of de novo synthesis of FSH by the Sertoli cell factor (scf). *Endocrinol.* 103 : 644, 1978.
  - 28) DeJong, F. H. : Inhibin-fact or artifact. *Mol. Cell. Endocrinol.* 13 : 1, 1979.
  - 29) Chari, S., Duraiswai, S., and Franchimont, P. : *Acta Endocrinol.* 87 : 434, 1978. 28) より引用.
  - 30) Hansson, V., Trygstad, O., French, F. S., McLean, W. S., Smith, A. A., Tindall, D. J., Weddington, S. C., Petrusz, P., Nayfeh, S. N., and Ritzén, E. M. : Androgen transport and receptor mechanisms in testis and epididymis. *Nature.* 250 : 387, 1974.
  - 31) Hansson, V., Reush, E., Trygstad, O., Torgersseh, O., Ritzén, E. M., and French, F. S. : FSH stimulation of testicular androgen binding protein. *Nature New Biology* 246 : 56, 1973.
  - 32) Tindall, D. J., and Means, A. R. : Concerning the hormonal regulation of androgen binding protein in rat testis. *Endocrinol.* 99 : 809, 1976.
  - 33) Dorrington, J. H., and Armstrong, D. T. : Follicle-stimulating hormone stimulates estradiol-17 synthesis in cultured Sertoli cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72 : 2677, 1975.
  - 34) Huggins, C., and Moulder, P. V. : Estrogen production by Sertoli cell tumors of testis. *Cancer Res.* 5 : 510, 1945.
  - 35) Gabrilove, J. L., Freiberg, E. K., Leiter, E., and Nicolis, G. L. : Feminizing and non-feminizing Sertoli cell tumors. *J. Urol.*, 124 : 757, 1980.
  - 36) 木川源則 : 性腺におけるエストロゲン生成機構—とくに2細胞—2ゴナドトロピン説について, *医学のあゆみ*, 115 : 587, 1980.
  - 37) Ruder, H. J., Loriaux, D. L., Sherins, R. J., and Lipsett, M. B. : Leydig cell function in men with disorder of spermatogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 244, 1974.
  - 38) Rodriguez-Rigau, L. J., Smith, K. D., and Steinberger, E. : A possible relation between elevated FSH levels and Leydig cell dysfunction in azoospermia and oligospermic men. *J. Andrology* 1 : 127, 1980.
  - 39) 福谷恵子 : 睾丸機能検査法, *臨泌*, 33 : 1045, 1979.
  - 40) Lacy, D., and Tettitt, A. J. : 22) より引用.
  - 41) 寺田雅生 : 睾丸機能の研究, 第3報, 精子発生不全の精細管内細胞数の研究, *日泌尿会誌*, 64 : 930, 1973.
  - 42) 堺 隆弘 : r-GTP 測定 の 臨床的意義, *内科*, 30 : 634, 1972.
  - 43) Hodgen, C. D., and Sherins, R. J. : Enzyme as marker of testicular growth and development in the rat. *Endocrinol.* 93 : 985, 1973.
  - 44) 岡田耕市 : 精細胞, Sertoli 細胞および Leydig 細胞の増殖, 成熟に関する実験的研究, *日泌尿会誌*, 61 : 1125, 1970.
  - 45) Lu, C., and Steinberger, A. : Gamma-glutamyl transpeptidase activity in the developing rat testis. Enzyme localization in isolated cell types. *Biol. Reprod.* 17 : 84, 1977.
  - 46) Sherins, R. J., and Hodgen, G. D. : Testicular gamma glutamyl-transpeptidase: An index of Sertoli cell function in man. *J. Reprod. Fert.* 48 : 191, 1976.
  - 47) 今野 稔, 穂坂正彦, 岩崎 皓, 西村隆一, 高井修道 : 男子不妊症における睾丸間質細胞機能について, *日不妊会誌*, 21 : 407, 1976.
  - 48) 岩動孝一郎 : 泌尿器疾患にかける LH-RH テスト—泌尿器科領域における LH-RH テストの意義について, *ホと臨床*, 48 : 921, 1973.
  - 49) 小松洋輔, 友吉唯夫, 永山洋一 : 乏精子症および無精子症の血中 FSH と LH, *泌紀要*, 19 : 457, 1973.
  - 50) Mecklenburg, R. S., and Sherins, R. J. : Gonadotropin response to lutenizing hormone-releasing hormone in men with germinal aplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 1005, 1974.
  - 51) 谷風三郎 : 男性不妊に関する内分泌学的研究, *泌紀要*, 26 : 947, 1980.
  - 52) Falvo, R. E., and Vincent, D. L. : Testosterone regulation of follicle-stimulating hormone secretion in the male dog. *J. Andrology.* 1 : 197, 1980.
  - 53) Marynick, S. P., Loriaux, D. L., Sherins, R. J., Pita, J. C., and Lipsett, M. B. : Evidence that testosterone can suppress pituitary gonadotropin secretion independently of peripheral aromatization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49 : 396, 1979.
  - 54) Naftolin, F., Judd, H. L., and Yen, S. S. C. : Pulsatile patterns of gonadotropins and testosterone in man : The effects of clomiphene with and without testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 : 285, 1973.
  - 55) Laborde, N. P., Wolfsen, A. R., and Odell, W. D. : Short loop feedback system for the control of follicle-stimulating hormone in the rabbit. *Endocrinol.* 108 : 72, 1981.

Clinical studies on the relationship  
between the levels of the plasma  
FSH, LH, Testosterone and  
spermatogenesis in male  
infertility

**Yutaka Uchijima, Seigo Hiraga  
and Motoharu Komase**

Department of Urology, Saitama  
Medical School

(Director: Prof. Motoharu Komase)

**Soji Negishi**

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

(Director: Prof. Masayuki Yokokawa)

The levels of plasma FSH, LH, Testosterone, sperm density including LDH, LDHx and Johnsen score in testicular biopsy specimens were measured in 142 males in our clinic. The relationship between each hormonal levels and sperm density, LDH, LDHx, Johnsen score and specific type of germinal cells were investigated. The results are as follows. (1) There were a

significant inverse correlation between plasma FSH levels and sperm density, LDHx, Johnsen score. (2) All those who had plasma FSH levels over 55 mIU/ml showed on LDHx activity. (3) A group of 7 males whose sperm density  $60 \times 10^6/\text{ml}$  had significantly lower mean plasma FSH levels (6.2 mIU/ml) than that of Klinefelter's Syndrome (64.1 mIU/ml) or azoospermia excluding Klinefelter's Syndrome (44.2 mIU/ml). (4) There were a significant innverse correlation between plasma LH levels and sperm density, LDHx, Johnsen score. (5) About the mild oligospermia, FSH levels were elevated while LH levels were normal. (6) There were not a significant correlation between plasma testosterone and sperm density, LDHx. But there was a significant correlation between plasma testosterone and Johnsen score. (7) Tnere was a significant correlation between plasma FSH levels and plasma LH levels. (8) A strong association between spermatogenesis the levels of and plasma FSH, LH was indicated from the study in testicular biopsy specimens performed on 61 patients.

(受付: 昭和56年6月19日)

## 睾丸機能とプロラクチンに関する研究

### Studies on Relationship between PRL and Testicular Function

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

日 根 野 卓\*

Takashi HINENO

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. Joji ISHIGAMI)

男子性腺における PRL の役割を検討するため、不妊患者の血中 PRL 値と精液所見との相関、ならびに血中 PRL 値変動時の各種ホルモン動態と精液所見の推移を検索し、次のような成績を得た。

(1) 特発性男性不妊患者68例（無精子症16例，乏精子症52例）中，無精子症の1例に hyperprolactinemia を認めた。

(2) 無精子症群の平均血中 PRL 値は正常範囲内であるものの，乏精子症群に比し推計学的有意に高値を示した。又血中 PRL 値の変動に対し，各精液所見とも有意の変化を認めなかった。

(3) Sulpiride の負荷により，両群とも血中 PRL 値は有意の上昇を，血中 T. 値は有意の低下を認めた。一方 Bromocriptine の負荷により，血中 PRL 値は両群とも有意の低下を認めたが，血中 T. 値では無精子症群が有意の低下を示したのに対し，乏精子症群は有意の変動を認めなかった。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 139-147, 1982)

#### 緒 言

精子形成には睾丸 Leydig 細胞より分泌される Testosterone (以下 T.)，下垂体前葉より分泌される Luteinizing Hormone (以下 LH) および Follicle Stimulating Hormone (以下 FSH) が関与することは周知の事実である。

一方，最近下垂体前葉ホルモンの1つである Prolactin (以下 PRL) も睾丸機能に何らかの形で関与するとの実験成績が報告され，現在までにその意義がかなり解明されつつある。しかし，これらの実験結果では，PRL は睾丸に特異的にとり込まれる<sup>1)</sup>ものの，直接 T. 合成や精子形成に働くという事実はなく，一応 Leydig 細胞の LH にたいする感受性を高め，T. 合成に促進的に働く<sup>2,3,4)</sup>とされている反面，臨床的には hyperprolactinemia に起因する精子形成障害例があるという事実<sup>5,6)</sup>が報告されており，PRL と睾丸機能の関係の本態についてはまだ不明な点が少ない。そこで今回，PRL と

睾丸機能の関係を明確にする目的で，男性不妊患者を対象として，PRL と精子形成能との関係，PRL と T.，LH および FSH との相互関係，PRL と副性器機能との関係，さらに PRL の変動を来たす Thyrotropin Releasing Hormone (以下 TRH)，Sulpiride，Bromocriptine などの負荷条件下での精液所見，各種ホルモンの反応について検索し，興味ある知見を得たので報告する。

#### 対象および方法

対象は神戸大学医学部附属病院泌尿器科を受診した男性不妊68例（乏精子症52例，無精子症16例）で，精路通過障害，副性器障害，性機能障害あるいは性染色体異常を有する症例などは除外した。

精液検査は，用手法にて採取した精液を，15～20分間室温にて静置後よく攪拌し，その一部を検鏡し，精子濃度，精子運動率を測定し，残りを精漿内果糖濃度の測定に使用した。測定はいずれも2回行い，それら成績の平均値を精液所見とした。又同時にヘパリン加採血を行い得られた血液はホルモン測定のためただちに遠心分離し

\* 現 神戸救済会病院泌尿器科

血清部分を-20°Cにて測定日まで冷凍保存した。

一部の症例では下垂体機能を 検する目的で, LH-RH test, TRH test を施行した. さらに PRL と精子濃度, 精子運動率, 精漿内果糖濃度や, PRL と LH, FSH, T. などの相互関係をより詳細に検索する目的で, Sulpiride による PRL 分泌刺激試験および Bromocriptine (CB-154) による 分泌抑制試験を施行した. すなわち Sulpiride 100mg を 7日間連日経口投与し, 少なくとも 2週間以上の休薬期間をおいた後, 次に Bromocriptine 5 mg を 7日間連日経口投与し, 両剤の投与前および投与終了当日に, 精液所見および血中ホルモン値を検索した.

血中ホルモン値の測定は PRL, LH, FSH とそれぞれ の測定用キット (第一ラジオアイソトープ 東京) による 2抗体法の Radioimmunoassay (以下 R.I.A.) で, T. は Furuyama らの方法<sup>7)</sup>に準じた R.I.A. で測定した. 各測定値の単位は, PRL を ng/ml, LH および FSH を mIU/ml, T. を ng/dl で表した. 当施設での健康成人男子の正常値は, PRL: 11.0±5.1ng/ml (Mean ± S.D.), LH: 8.2±4.5mIU/ml, FSH: 9.7 ±4.8mIU/ml, T.: 504.5±198.3ng/dl である<sup>8)</sup>.

精漿内果糖濃度は三矢の方法<sup>9)</sup>に準じて行つた. すなわち10% ZnSO<sub>4</sub> と0.5N NaOH と煮沸により除蛋白を行つた後に, 1% レゾルシンアルコールと30% HCl にて呈色し, 490m $\mu$  のフィルターを用いた比色にて測定し, 単位は mg/dl で表し, 当施設での健康成人男子の正常値は294±129mg/dl (Mean ± S.D.) である.

### 結 果

#### 1. 血中 PRL 値と精液所見の関係

##### (a) 精子濃度 (Fig. 1)

Joel の分類による各精子濃度群間での血中 PRL の平均値を比較すると, 乏精子症群では, Grade I (精子濃度 $\geq 15 \times 10^6/ml$ ) で, 12.0±5.6ng/ml (Mean±S.D.) Grade II ( $15 \sim 5 \times 10^6/ml$ ) で8.9±4.0ng/ml, Grade III ( $5 \times 10^6/ml >$ ) で10.1±3.1ng/ml と Grade 別 PRL 値には有意差は認められなかつた. しかし無精子症群では19.0±7.6ng/ml で, 乏精子症の各群に比して推計学的有意に高値を示した. 又, PRL 値が異常に高い (30 ng/ml 以上) 症例は, 無精子症の 1例に認められた.

##### (b) 精子運動率 (Fig. 2)

McLeod らの分類による各精子運動率群間での血中 PRL の平均値を比較すると, good 群 (精子運動率 $\geq 60\%$ ) では11.2±5.9ng/ml, fair 群 (60~40%) では10.1 ±4.8ng/ml, poor 群 (40% $>$ ) では11.3±3.7ng/ml, asthenospermia では12.5±2.5ng/ml と精子濃度における

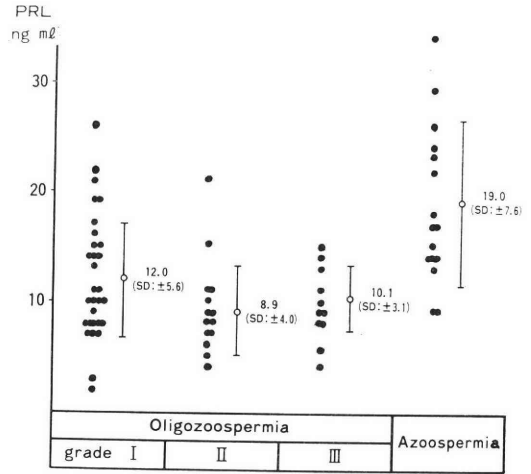


Fig. 1 Correlation between s-PRL Level and Sperm Count

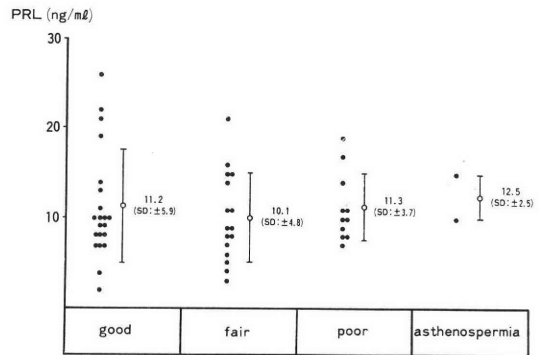


Fig. 2 Correlation between s-PRL Level and Sperm Motility

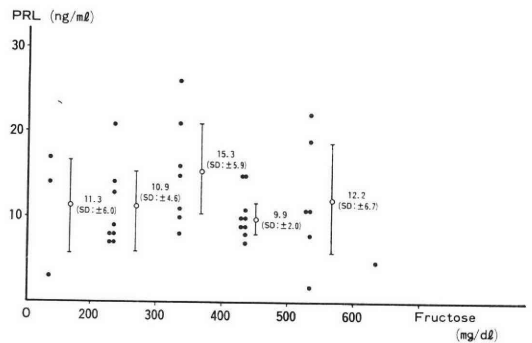


Fig. 3 Correlation between s-PRL Level and Seminal Fructose Level

場合と同様, 症例によりかなり変動は認められるが, 平均値でみれば各精子運動率群間に有意差はなかつた.

##### (c) 精漿内果糖濃度 (Fig. 3)

乏精子症群における精漿内果糖濃度と血中 PRL 値と

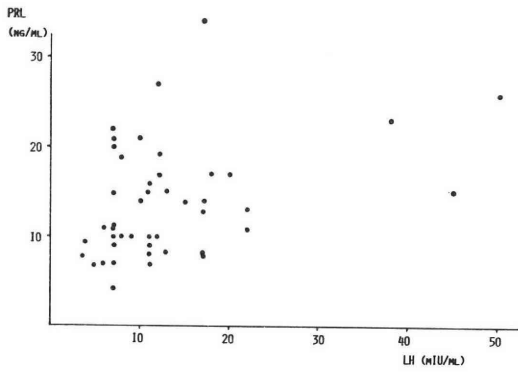


Fig. 4 Correlation between s-PRL Level and s-LH Level

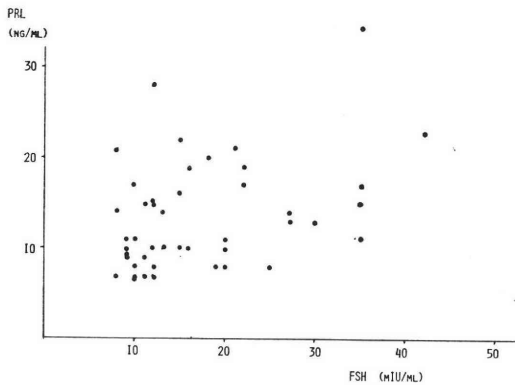


Fig. 5 Correlation between s-PRL Level and s-FSH Level

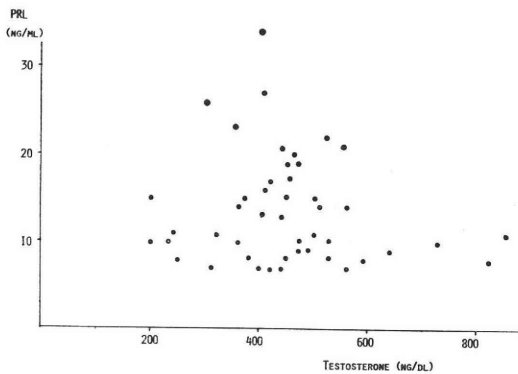


Fig. 6 Correlation between s-PRL Level and s-Testosterone Level

の関係をみると、やはり個々の症例で、血中 PRL 値、精漿内果糖濃度ともかなり変動はあるが、両者間に特に一定の関係は認められなかった。

2. 血中 PRL 値と血中 LH, FSH, T. 値との関係 (Fig. 4, 5, 6)

血中 PRL 値と血中 LH, FSH, T. 値の間には一定

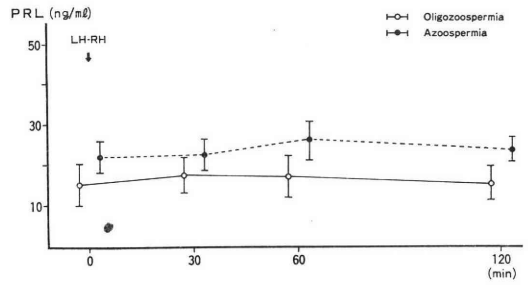


Fig. 7 s-PRL Response to LH-RH test

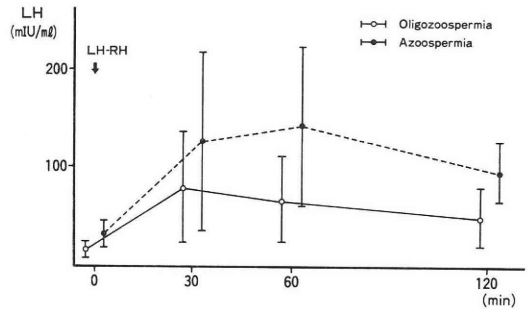


Fig. 8 s-LH Response to LH-RH test

の相関はみだし得なかった。又 PRL 値が高値であった無精子症の 1 例 (36ng/ml) では、LH 値は正常上限、FSH 値は中等度上昇、T. 値は正常下限であった。

3. LH-RH 負荷による血中 PRL, LH, FSH, T. 値の反応 (Fig. 7, 8)

LH-RH 100 $\mu$ g 静脈内投与による血中 PRL 値の経時的変化をみると、無精子症群 (16例) では LH-RH の負荷前値が  $21.8 \pm 3.6$ ng/ml (Mean  $\pm$  S.D.), 負荷後 30, 60, 120分値がそれぞれ  $22.4 \pm 3.8$ ng/ml,  $25.8 \pm 4.6$ ng/ml,  $24.2 \pm 2.6$ ng/ml, 又乏精子症群 (17例) では同じく  $15.0 \pm 5.2$ ng/ml,  $17.1 \pm 4.6$ ng/ml,  $17.0 \pm 5.2$ ng/ml,  $15.3 \pm 4.3$ ng/ml で、両群とも LH-RH に対する明らかな反応は認められなかった。

次に血中 LH 値をみると、無精子症群では、LH-RH 負荷前値が  $30.0 \pm 13.6$ mIU/ml, 負荷後 30, 60, 120分値がそれぞれ  $126.0 \pm 93.6$ mIU/ml,  $142.9 \pm 82.6$ mIU/ml,  $95.4 \pm 30.0$ mIU/ml, 又乏精子症群では同じく  $15.0 \pm 7.8$ mIU/ml,  $78.7 \pm 57.4$ mIU/ml,  $63.6 \pm 43.2$ mIU/ml,  $46.3 \pm 31.6$ mIU/ml で、無精子症群は 60分に、乏精子症群は 30分に peak を示した。

一方血中 FSH 値は、無精子症群では LH-RH の負荷前値、負荷後 30, 60, 120分値がそれぞれ  $32.0 \pm 13.2$ mIU/ml,  $72.0 \pm 36.6$ mIU/ml,  $60.3 \pm 21.7$ mIU/ml,  $55.1 \pm 22.7$ mIU/ml, 又乏精子症群では同じく  $20.6 \pm 11.1$

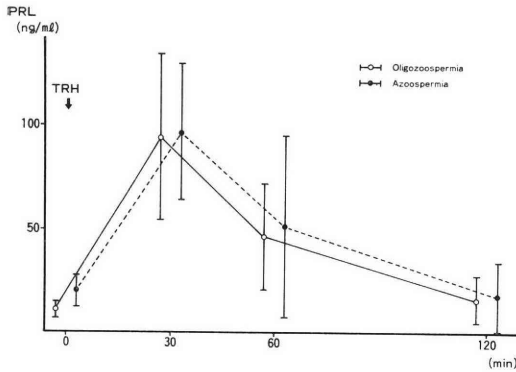


Fig. 9 s-PRL Response to TRH test

mIU/ml, 36.3±26.8mIU/ml, 33.4±27.0mIU/ml, 30.3±19.5mIU/ml で、両群とも30分に peak を示した。

血中 T. 値の変化をみると、無精子症群では LH-RH の負荷前値、負荷後30, 60, 120分値はそれぞれ370.5±146.0ng/dl, 344.0±143.2ng/dl, 380.3±164.2 ng/dl, 393.7±155.1ng/dl, 乏精子症群では同じく458.5±42.6 ng/dl, 430.0±56.5ng/dl, 438.2±47.1ng/dl, 476.3±39.0ng/dl で、PRL 同様両群とも LH-RH に対する明らかな変動はみられなかった。

4. TRH 負荷による血中 PRL, LH, FSH, T. 値の反応 (Fig. 9)

TRH 500 $\mu$ g 静脈内投与後の血中 PRL 値の経時的変化をみると、無精子症群 (16例) では負荷前値が19.7±7.9ng/ml (Mean ± S.D.), 負荷後30, 60, 120分値はそれぞれ95.9 ± 33.1ng/ml, 50.6 ± 44.6ng/ml, 17.5±17.3ng/ml, 又乏精子症群 (17例) では同じく10.0±4.2 ng/ml, 94.2±41.9ng/ml, 45.6±25.8ng/ml, 15.8±12.2 ng/ml で、両群とも30分に peak を示すほぼ同様の反応がみられた。

次に血中 LH 値をみると、無精子症群では、TRH 負荷前値、負荷後30, 60, 120分値はそれぞれ21.4±13.3 mIU/ml, 23.2±21.9mIU/ml, 25.8±25.6mIU/ml, 23.2±16.3mIU/ml, 乏精子症群では同じく15.0±8.3mIU/ml, 13.8±3.4mIU/ml, 13.8±5.5mIU/ml, 13.3±6.9 mIU/ml で、両群とも TRH に対する明らかな反応は認められなかった。

一方血中 FSH 値も、無精子症群では TRH 負荷前値、負荷後30, 60, 120分値がそれぞれ29.0±15.5mIU/ml, 24.7 ± 13.9mIU/ml, 26.0 ± 12.9mIU/ml, 29.0±13.3mIU/ml, 乏精子症群では同じく17.7±7.8mIU/ml, 16.0±9.9mIU/ml, 18.3±8.7mIU/ml, 15.7±9.5mIU/ml で、両群とも LH 同様、TRH に対する明らかな反応は認められなかった。

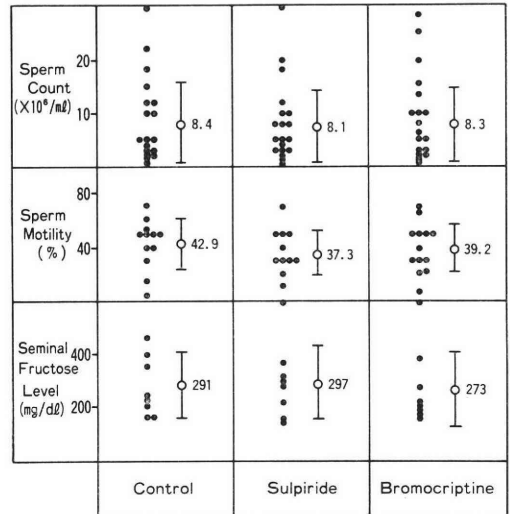


Fig. 10 Changes of Sperm Count, Sperm Motility and Seminal Fructose Level through the Treatment with Sulpiride and Bromocriptine

血中 T. 値は、無精子症群では TRH 負荷前値、負荷後30, 60, 120分値がそれぞれ373.2±123.8ng/dl, 338.4±91.8ng/dl, 318.0±123.8ng/dl, 363.6±149.8ng/dl, 乏精子症群では同じく, 477.0±28.6ng/dl, 460.6±39.2 ng/dl, 480.2±51.9ng/dl, 431.0±93.7ng/dl と、両群とも LH, FSH と同様 TRH に対する反応は認められなかった。

5. Sulpiride, Bromocriptine 負荷による乏精子症群における精液所見の変動 (Fig. 10)

乏精子症群の負荷前の平均精子運動率および平均精漿内果糖濃度はそれぞれ42.9±17.7% (Mean ± S.D.), 291±120mg/dl であったが、Sulpiride 7日間負荷後、37.3±16.0%, 297±137mg/dl, 又 Bromocriptine 7日間負荷後39.2±181.1%, 273±138mg/dl という成績で、Sulpiride 負荷により精子運動率の、Bromocriptine 負荷により精漿内果糖濃度の低下傾向が認められたが、いずれも有意な変動ではなかった。精子濃度においては、両剤の投与による反応は認められなかった。

6. Sulpiride, Bromocriptine 負荷による血中 PRL, LH, FSH, T. 値の変動 (Fig. 11)

負荷前の平均血中 PRL, LH, FSH, T. 値は、無精子症群 (16例) では18.5±7.4ng/ml (Mean ± S.D.), 25.0±11.7mIU/ml, 47.7±17.8mIU/ml, 407.6±102.6 ng/dl, 乏精子症群 (19例) ではそれぞれ8.9±2.9ng/ml 15.0±8.3mIU/ml, 21.3±15.0mIU/ml, 461.2±42.9 ng/dl, Sulpiride 7日間負荷後が、無精子症群においてそれぞれ99.6±56.7ng/ml, 28.8±10.5mIU/ml, 57.7±

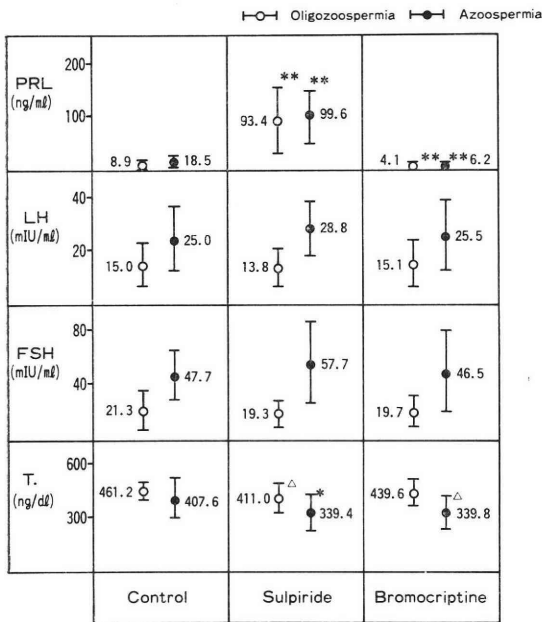


Fig. 11 s-PRL, LH, FSH and Testosterone Response to the Treatment with Sulpiride and Bromocriptine (Significantly different from the each control group. \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$ ,  $\Delta$ :  $p < 0.1$ )

32.5mIU/ml, 339.4±112.9ng/dl, 乏精子症群が93.4±65.0ng/ml, 13.8±6.2mIU/ml, 19.3±10.3mIU/ml, 411.0±82.5ng/dl, Bromocriptine 7日間負荷後が, 無精子症群においてそれぞれ6.2±1.8ng/ml, 25.5±12.7mIU/ml, 46.5±31.3mIU/ml, 339.8±104.4ng/dl, 乏精子症群では4.1±2.1ng/ml, 15.1±8.5mIU/ml, 19.7±11.1mIU/ml, 439.6±66.3ng/dl という成績で, Sulpiride 負荷後の血中 PRL 値は無精子症群, 乏精子症群ともに著明な上昇を示したのに対し, 血中 LH, FSH 値は両群とも有意の変動を示さなかった. 一方血中 T. 値では, 無精子症群が有意の低下傾向を, 乏精子症群が有意の低下を示した. Bromocriptine 負荷後の血中 PRL 値は, 無精子症群, 乏精子症群ともに負荷前に比し有意に低下したのに対し, 血中 LH, FSH 値は両群ともほとんど変動しなかった. 血中 T. 値では, 無精子症群が有意の低下傾向を示したのに対して, 乏精子症群においては軽微の低下を示したものの推計学的有意差は認められなかった.

考 察

PRL のヒト男子性腺における役割に関しては, hyperprolactinemia の病態生理の解明を中心にして進めら

れて来た. ことに hyperprolactinemic male infertility に関しては種々の報告がなされており, Segal ら<sup>5)</sup>は127例の男性不妊患者中5例の, Hargreave ら<sup>6)</sup>は204例中3例の hyperprolactinemic male infertility の存在を報告している. 著者の成績では68例の対象症例中, 無精子症の1例に軽度の血中 PRL 値の上昇(36ng/ml)を認めたが, 乏精子症群では全症例とも正常値の範囲内であり, 男性不妊における hyperprolactinemia の占める割合は, Segal らの成績ほど多くない様に思われる.

Joel の精子濃度別分類による各群間では, 無精子症群が他群より血中 PRL 値で有意の高値を示したが, Macleod らの精子運動率別分類による各群間では有意の相関は認められず, Segal ら<sup>5)</sup>や Krause<sup>10)</sup>の報告とほぼ一致した成績であった.

Segal ら<sup>11)</sup>は hyperprolactinemia を併なつた男性不妊を, (1) galactorrhoea 又は gynecomastia を併ない, 血中 gonadotropin 値および T. 値が低く, 睾丸および前立腺が発育不全で aspermia である hypogonadism 群 (2) libido および erection の欠如による impotence の為 sexual function の不能な群, (3) hypospermatogenesis や spermatogenic arrest および sperm の motility, activity, quality の低下による testicular dysfunction 群の3群に分類している. 一般に男性不妊症, 特に特異性男性不妊症を対象とする場合は, これらの分類では(3)群が最も重要となる. Segal らはこの(3)群の特徴として, 血中 PRL 値の上昇, LH 値は正常もしくは軽度低下, FSH 値は正常, T. 値は低値を示し, Bromocriptine の投与で, PRL 値の正常化, LH, FSH 値は不変で, T. 値は正常化ないし上昇すると報告している. 今回の著者の hyperprolactinemia の case は LH 値は正常上限, FSH 値は中等度上昇, T. 値は正常下限であり, Bromocriptine の投与で PRL 値は正常化するが, LH, FSH, T. 値は不変であり, 精液所見の改善もみられず, (3)群と考えるには少し問題があり, かつ本症例では gynecomastia や galactorrhoea も認められず, 又 libido の低下などの impotence 症状も併なわなかった. これらの所見より hyperprolactinemia に起因する male infertility というよりも, primary testicular damage に hyperprolactinemia を合併した症例と考えた方が妥当な様に思われた.

PRL, LH, FSH は下垂体前葉で造られて血中に放出されるが, この分泌調節には, (1)下垂体前葉ホルモン放出に対して, 視床下部からの特異的効果を有する局所ホルモンの刺激, (2)標的内分泌器管の産生ホルモンによる feed back, (3)下垂体前葉ホルモン自体による feed back 等が関与すると考えられている. 視床下部と下



垂体とは下垂体柄でつながっているものの神経連絡はなく、その代り下垂体門脈があつて、この門脈が視床下部の正中隆起から黄体形成ホルモン放出因子、卵胞ホルモン放出因子、あるいは PRL 分泌抑制因子を受けとつて下垂体へ運ぶことにより、PRL, LH および FSH の分泌が control されるといわれている。そこで男性不妊患者の間脳（視床下部）—下垂体—性腺系をさらに詳細に検索する目的で、LH-RH test, TRH test, Sulpiride 負荷および Bromocriptine 負荷の各種検査を行った。

LH-RH 100 $\mu$ g を33例の男性不妊患者（無精子症16例、乏精子症17例）に投与したところ、血中 T. 値、PRL 値は乏精子症群、無精子症群とも負荷前後を通じてほとんど変動を示さず、血中 FSH 値は両群ともに30分に peak を示す正常な pattern であつたが、血中 LH 値は、乏精子症群が30分に peak を示す pattern であつたのに対し、無精子症群は60分に peak を示す pattern で、教室の谷風の成績<sup>8)</sup>と一部相違しているが、血中 PRL 値の比較的高かつた無精子症群において LH の response が遅延しており、Thorner ら<sup>12)</sup>も hyperprolactinemia を示した男性患者の LH-RH test において、16例中7例が LH response の遅延を来したと報告しており、血中 PRL 値の上昇が LH-RH に対する LH response に影響を与える可能性も示唆された。

TRH は1969年 Schally, Guillemin 両派により合成されたホルモンで、下垂体に働いて、Thyrotropin および PRL の分泌を促進することが知られている。この TRH 500 $\mu$ g を静注負荷し、それに併なう内分泌学的変動を検討した。血中 PRL 値に関しては、乏精子症群無精子症群とも30分で peak に達し漸減するほぼ同様の pattern で、Masala ら<sup>13)</sup>の正常人群と乏精子症群を比較検討した成績とほぼ一致し、各群間の反応性に差はなかつた。次に血中 LH, FSH および T. 値は、血中 PRL 値の有意の上昇にもかかわらず不変で、Rubin ら<sup>14)</sup>が正常成人男子に methyl-TRH を投与して血中 T. 値を測定し、その軽度の上昇をみたとの報告と相違しているが投与量、測定時間、方法等の諸条件が異なつていたのでさらに検討が必要と思われる。

Sulpiride は Benzamide 系の薬剤で、視床下部作用性抗潰瘍剤および精神安定剤として知られているが、同時に Dopamin と拮抗して視床下部からの PRL 分泌抑制因子の放出を低下させることにより、血中 PRL 値を上昇させるといわれている。この Sulpiride を負荷することにより、血中 PRL 値は乏精子症群、無精子症群とも有意の上昇を示したのに対し、血中 LH, FSH 値は両群とも変動せず、血中 T. 値では乏精子症群では有意の低下を、無精子症群においては有意の低下傾向を示し

た。血中 PRL 値に関しては Delitala ら<sup>15)</sup>や加藤ら<sup>16)</sup>の成績とほぼ同様で、反応性に関しては両群間に有意差は認められなかつた。血中 LH, FSH 値は、Bixler ら<sup>17)</sup>の正常成人男子への Thioridazine 投与による血中 PRL 値の上昇時における血中 LH, FSH 動態と同様変動は示さなかつた。一方血中 T. 値に関しては、同じく Bixler らが Thioridazine の投与により有意に低下したと報告している。又 Fonzo ら<sup>18)</sup>も6名の正常成人男子に Sulpiride を投与し、その投与前後の血中 LH, FSH 値の基礎値および LH-RH に対する血中 LH, FSH 値の変動、HCG 負荷に対する血中 T. 値の変化を検討し、血中 LH, FSH 値に関しては基礎値、反応値とも変化なく、HCG に対する血中 T. 値の反応は Sulpiride による hyperprolactinemia 時において低下したと報告しており、著者の成績とほぼ一致している。

Bromocriptine は麦角アルカロイドの誘導體で、視床下部あるいは直接下垂体に対して、Dopamin agonist として作用することにより PRL の分泌を抑制すると考えられている。Ambrosi ら<sup>19)</sup>は内分泌学的にほぼ正常と考えられる impotence 31例に Bromocriptine を投与し control 群と比較検討を行なつた結果、血中 PRL 値の有意の低下の他は、血中 LH, FSH, T. 値とも有意の変動を示さなかつたと報告し、著者の乏精子症群の成績とほぼ同様であつたが、無精子症群においては血中 T. 値は有意の低下傾向を示し、この点においてのみ Ambrosi らの成績と相違したが、投与量、投与期間等の条件が異なるので、さらに検討を要するものとする。

一般に PRL は testicular steroidogenesis の regulation の役割をもつており、hyperprolactinemia は androgen synthesis を block したり、gonadotropin が testis に binding するのを阻害するなど、gonadal な level で主に作用すると考えられているが、Fonzo ら<sup>18)</sup>や Bixler ら<sup>17)</sup>および著者の成績を検討すると、血中 PRL 値の変動により血中 T. 値が、低下ないし低下傾向を示したにもかかわらず、血中 LH 値の変動を認めなかつた。この原因として McNeilly<sup>20)</sup>は adult male rat における castration の為の LH response を T. の silastic implant によつて抑制する実験を行なつて、pituitary graft により hyperprolactinemia とした群が、control 群に比し3分の1の T. implant により LH 抑制を達成し得た成績より、PRL が gonadal steroid の negative feed back に対する hypothalamo-pituitary axis の sensitivity を増加させるのであろうと推測しており、ヒトにおいても同様な機序が存在する事も考えられる。又一方では、T.-estradiol binding globulin の binding affinity や capacity が、血中 PRL 値の変動の為に変化し、

total の血中 T. 値が低下しているにもかかわらず, free-T. には変動がないことから, 血中 LH 値に影響をおよぼさないのではないかと<sup>12)</sup>も推定されるが, さらに詳細な検索が必要と考えられる。

Thorner ら<sup>12)</sup>は rat において PRL の分泌と gonadotropin (LH, FSH) の分泌との間には, reciprocal な relationship が認められる, すなわち gonadotropin の分泌が減少すれば, PRL の分泌が増加し, PRL の分泌が減少すれば逆に, gonadotropin の分泌が増加すると報告しているが, Segal ら<sup>11)</sup>や Fonzo ら<sup>13)</sup>は male hyperprolactinemia においては, 血中 PRL 値が高値であるにもかかわらず血中 LH, FSH 値はほぼ正常との成績を報告しており, さきの Rubin ら<sup>14)</sup>や Bixler ら<sup>17)</sup>の成績や, 著者の男性不妊患者への TRH, Sulpiride, Bromocriptine 負荷による血中 PRL 値の変動に際しても, 血中 LH, FSH 値に有意の変動は認められず, 今回の結果では gonadotropin は PRL の変動にもかかわらず不変で, 少なくともヒトにおいては, PRL と gonadotropin との間に reciprocal な relationship の存在は証明し得なかつた。

PRL と T. との関係について, Segal ら<sup>11)</sup>や Saidi ら<sup>21)</sup>は male hyperprolactinemia において, その血中 T. 値が正常下限ないしは低値を示すと報告している。Bixler ら<sup>17)</sup>も Thioridazine による hyperprolactinemia により血中 T. 値が有意に低下した成績を, 又 Fang ら<sup>22)</sup>は adult male rat に PRL 産生腫瘍を移植し, その結果, 血中 PRL 値が基礎値に対し約12倍の上昇を示したのに対し, 血中 T. 値はかろうじて測定し得る程度まで低下した成績を報告している。又一方, 血中 PRL 値の低下をもたらす Bromocriptine を rat および mice に投与することにより, 血中 T. 値の低下を認め, さらに Bromocriptine を投与した adult male mice の decapsulate された testis を用いた in vitro の実験で, HCG の存在の有無にかかわらず testis の T. 産生や, 組織内 T. 濃度が control に比し, 低値を示したという Bartke の報告<sup>23)</sup>もなされており, さらに著者の男性不妊患者において, 血中 PRL 値を Sulpiride 負荷により上昇, Bromocriptine 負荷により低下させた場合, 両剤によつても血中 T. 値が低下あるいは低下傾向を示したことは, 前述の諸家の報告を裏づける成績で, 血中 PRL 値の変動が, 血中 T. 値に対して影響を与えることが示唆された。

Charreau ら<sup>1)</sup>は rat の testis には PRL の binding site が存在し, さらに specific な PRL receptor が testis の間質組織に局在することを明らかにし, Bartke ら<sup>24)</sup>は PRL や Growth Hormone の level は低いと,

LH, FSH level はほぼ正常に近いと考えられる dwarf mouse に PRL を投与すると, testis や prostate の重量が増量すると報告している。又下垂鼠 rat において PRL は, LH の精子形成への作用を増強し, LH と synergic に働いて, Leydig 細胞よりの T. 分泌を高めるという事実や, PRL が testicular tissue の incubation において, acetate の T. への合成を増強する成績などが Bartke や Hafiez らによつて報告されている<sup>2,3,4)</sup>。

一方, ヒト精漿中には高度の果糖が存在し, その大部分が精囊より分泌され, sperm metabolism にとつて最も重要なエネルギーの供給源と考えられている。Rajaniemi ら<sup>25)</sup>は autoradiography により標識された PRL が, mice の精囊に特異的に取り込まれると報告しており, Pedrón ら<sup>26)</sup>や Shah ら<sup>27)</sup>は PRL が spermatozoa の fructose utilization の比率や cyclic AMP level を高め, かつ radiorespirometry system における <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の産生を増加させると報告している。そこで著者は PRL と testis や accessory organ との関係を検討する目的で, 男性不妊患者の血中 PRL 値と精液所見との関係を検索したが, 乏精子症群における血中 PRL 値と精漿内果糖濃度との関係では, 特に一定の傾向は認められなかつた。又, Sulpiride や Bromocriptine の負荷により, 血中 PRL 値を有意に上昇, ないし低下させても, 今回の7日間投与では, 各精液所見とも有意の変動は認められなかつた。しかし, 投与量の変更や投与期間の延長等の条件を変えれば, 血中ホルモン動態からみても, 精子濃度等の精液所見に有意の変動をもたらすことも十分考えられる。

以上主として, 男性不妊と血中 PRL 値との関係について論じたが, PRL には間脳(視床下部)一下垂体一性腺系に対して, その適正濃度が存在し, 血中 PRL 値の過度の上昇ないし低下は, 睾丸や副性器機能を障害する可能性が示唆された。

稿を終るにあたり御指導, 御校閲を賜つた恩師石神襄次教授に感謝の意を捧げ, また直接御指導いただいた守殿貞夫助教授に深謝するとともに, 御協力いただいた教室の諸先生方に感謝いたします。

なお本論文の要旨は, 第23回日本不妊学会総会で報告した。

## 文 献

- 1) Charreau, E. H., Attramad, A., Torjesen, P. A., Purris, K., Calandra, R. and Hansson, V.: The testis in normal and infertile men: p. 387, New York, Raven Press., 1977.
- 2) Bartke, A.: Effect of PRL on spermatogenesis in hypophysectomized mice, J. Endocr., 49:

- 311, 1971.
- 3) Hafez, A. A., Lloyd, C. W. and Bartke, A. : The role of PRL in the regulation of testis function : The effects of PRL and LH on the plasma levels of testosterone and androstenedione in hypophysectomized rats, *J. Endocr.*, 52 : 327, 1972.
  - 4) Hafez, A. A., Bartke, A., and Lloyd, C. W. : The role of PRL in the regulation of testis function : The synergistic effects of PRL and LH on the incorporation of [ $^{14}\text{C}$ ] acetate into testosterone and cholesterol by testis from hypophysectomized rats in vitro, *J. Endocr.* 53 : 223, 1972.
  - 5) Segal, S., Polishuk, W. Z. and Ben-David, M. : Hyperprolactinemia male infertility, *Fertil. and Steril.*, 27 : 1425, 1976.
  - 6) Hargreave, T. B., Kyle, K. F., Kelly, A. M. and England P. : Prolactin and Gonadotrophins in 208 men presenting with infertility, *British Journal of Urology*, 49 : 747, 1977.
  - 7) Furuyama, S., Mayes, D. M. and Nugent, C. A. : A radioimmunoassay for plasma testosterone, *Steroid*, 16 : 415, 1970.
  - 8) 谷風三郎 : 男性不妊にかんする内分泌学的研究, *泌尿紀要*, 26 : 947, 1980.
  - 9) 三矢英輔 : 男性附属性腺分泌機能に関する研究, *日泌尿会誌*, 45 : 290, 1954.
  - 10) Krause, V. W. : Therapeutische Beeinflussbarkeit von Spermatogense-Störungen bei Hyperprolactinämie ohne Hypophysenadenom, *Fortschr. Med.*, 95 : 1984, 1977.
  - 11) Segal, S., Yafte, H., Laufer N. and BenDavid, M. : Male hyperprolactinemia : Effect on fertility, *Fertil. and Steril.*, 32 : 556, 1979.
  - 12) Thorner, M. O., Edwards, C. R. W., Hanker, J. P., and Besser G. M. : The testis in normal and infertile men : p. 351, New York, Raven Press, 1977.
  - 13) Masala, A., Delitala, G., Alagna, S., Devilla, L., Rovasio, P. P. and Lotti, G. : Dynamic evaluation of PRL secretion in patients with oligospermia : Effect of treatment with Metergoline, *Fertil. and Steril.*, 31 : 63, 1979.
  - 14) Rubin, R. T., Poland, R. E., Sowers, J. R. and Hershman, J. M. : Influence of Methyl-TRH-induced PRL increase on serum testosterone levels in normal adult men, *J. Clin. Endocrinol-Metab.*, 46 : 830, 1978.
  - 15) Delitala, G. : Stimulating action of Sulpiride and Pimozide on PRL release. Effect on Bromocriptine, L-Dopa and Metergoline administration, *Acta Endocr.*, 86 : 251, 1977.
  - 16) 加藤 譲, 千原和夫, 大郷勝三, 岩崎美子, 井村裕夫 : ヒトにおける血中プロラクチンの動態, *代謝*, 12 : 955, 1975.
  - 17) Bixler, E. O., Stanten, R. J., Kales, A., Soldatos, C. R. and Scharft, M. B. : The testis in normal and infertile men : p. 403, New York, Raven Press., 1977.
  - 18) Fonzo, D., Gallone G., Sivieri, R., Andriolo, S., Angeli, A. and Ceresa, F. : Effect of PRL inhibitor on libido, sexual potency and sex hormones in men with mild hyperprolactinemia, oligospermia and/or impotence, *Acta Endocr. (kbh), Suppl.*, 212 : 142, 1977.
  - 19) Ambrosi, B., Travaglini, P., Bara, R., Peccoz, P. G., Elli, R., Rondena, M. and Faglia, G. : Bromocriptine treatment in sexual impotence, *Acta Endocr. (kbh), Suppl.*, 212 : 29, 1977.
  - 20) McNeilly, A. S. : PRL and the control of gonadotropin secretion in the female, *J. Reprod. Fert.*, 58 : 537, 1980.
  - 21) Saidi, K., Wenn, R. V. and Sharif, F. : Bromocriptine for male infertility, *The Lancet*, January, 29 : 250, 1977.
  - 22) Fang V. S., Refetoff S., and Rosenfield R. L. : Hypogonadism induced by a transplantable, PRL-producing tumor in male rats : Hormonal and morphological Studies, *Endocrinology*, 95 : 991, 1974.
  - 23) Bartke, A. : The testis in normal and infertile men : p. 367, New York, Raven Press., 1977.
  - 24) Bartke, A., Goldman, B. D., Bex, T. and Datterio, S. : Effect of PRL on pituitary and testicular function in mice with hereditary PRL deficiency, *Endocrinology*, 101 : 1760, 1977.
  - 25) Rajaniemi H., Oksanen., A and Vanha-Perttula T. : Distribution of  $^{125}\text{I}$ -PRL in mice and rats. Studies with whole-body and microautoradiography, *Hormone Res.* 5 : 6, 1974.
  - 26) Pedrón, N. and Giner, J. : Effect of PRL on the glycolytic metabolism of spermatozoa from infertile subjects, *Fertil. and Steril.*, 29 : 428, 1978.
  - 27) Shah, G. V., Desai, R. B. and Sheth, A. R. : Effect of PRL on metabolism of human spermatozoa, *Fertil. and Steril.*, 27 : 1292, 1976.

## Studies on relationship between PRL and testicular function

**Takashi Hineno**

Department of Urology, School of Medicine,  
Kobe University  
(Director : Prof. Joji Ishigami)

The relationship between PRL and testicular function was investigated, and the results were reported here-in.

The mean serum PRL level of azoospermic patients was slightly higher than that of oligozoospermic patients. In azoospermic gr-

oup, one hyperprolactinemic patient was included, whose serum LH level was slightly higher, and FSH level was obviously higher, and testosterone level was slightly lower than normal.

Sulpiride and Bromocriptine were administered to those azoospermic and oligozoospermic patients, and whose serum PRL levels were significantly elevated to Sulpiride, and subsided

to Bromocriptine, and testosterone levels were fallen to both agents, but LH and FSH levels were unchanged, and also seminal findings were not changed significantly.

As conclusion, higher or lower serum PRL level than appropriate level was harmful to testicular function.

(受付：昭和56年11月12日，特掲)

# TESTICULAR TISSUE INJURY OF THE STROKE-PRONE SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RAT ASSOCIATED WITH INCREASED PROTEIN SYNTHESIS IN THE TESTICULAR ARTERIES

\*,\*\*Teruhiro, NAKADA \*\*Hidekazu SHIGEMATSU  
and \*\*Walter LOVENBERG

\*Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical &  
Pharmaceutical University, Toyama, Japan

\*\*Section on Biochemical Pharmacology, Hypertension-Endocrine Branch,  
National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes  
of Health, Bethesda, Maryland 20205, USA

**Abstract:** The incorporation of tritiated lysine into non-collagen protein *in vivo* has been used as an index of the hypertrophic process. Genetic hypertensive rats at 8 weeks of age have marked increase in non-collagen protein synthesis in the internal spermatic and testicular arteries. There appears to be an inverse correlation between amino acid incorporation in the vessels and testicular tissue. It is suggested that hypertensive vascular disease may be the cause of testicular inefficiency in the stroke-prone spontaneously hypertensive rats.

(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 148-155, 1982)

## Introduction

The possible role of hypertensive vascular disease in testicular dysfunction has not been extensively explored. The etiology of varicocele sterility, however, has been studied<sup>1,3)</sup> Most of the attention has been focused on the pathogenesis of hypertension and the exact mechanism of the testicular deficiencies of this hypertensive strain remains obscure. Unlike other experimental models such as DOCA-salt, adrenal regeneration, or Goldblatt types, the disease in these hereditary hypertensive animals resembles essential hypertension in man requiring neither drug administration nor surgical procedures to raise the blood pressure. The current study measured the uptake of <sup>3</sup>H-lysine in testes as well as the incorporation of lysine into

protein fractions of internal spermatic and testicular arteries of age-matched normotensive Wistar Kyoto rats/NIH (WKY/N), spontaneously hypertensive rats/NIH (SHR/N) and stroke-prone spontaneously hypertensive rats/NIH (SHRSP/N).

## Materials and Methods

### *Animals and treatments*

Male Wistar rats of WKY/N and SHR/N, direct descendants of the original strain developed by Okamoto and Aoki<sup>14)</sup> and stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP/N) produced by selective breeding of the SHR by Okamoto and associates<sup>15)</sup> were recently established at NIH colonies. All rats were bred under germ-free conditions maintained in the Veterinary Resources Branch until 4 weeks of age. The rats were then transferred to our laboratory and received normal diet and distilled water ad libitum for 2 weeks prior to an experiment. Blood pressures of 14 WKY/N, 15 SHR/N

Present postal address: Teruhiro Nakada, MD  
Department of Urology, Faculty of Medicine,  
Toyama Medical & Pharmaceutical University,  
2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama 930-01, Ja-  
pan.

and 16 SHRSP/N (starting at the age of 6 weeks) were measured every 2 days for 2 weeks before each experiment.

Prior to the termination of the experiment, each rat was fasted overnight and received an intravenous injection of  $0.4 \mu\text{Ci/g}$  body weight of  $^3\text{H}$ -lysine through tail vein. Rats were sacrificed by decapitation 2 hours following this injection. This time had been demonstrated to be optimum in a previous study<sup>21)</sup>. Some rats were killed immediately after the injection to obtain a 0-time incorporation as the blank. To control for individual differences, blank animals were prepared in each experimental group. Blood was collected in a centrifuge through a plastic funnel. The paired internal spermatic arteries leaving the abdominal aorta a short distance below the renal artery with other components of the spermatic cord and testicular arteries were carefully removed. Bilateral orchidectomy was performed as the final surgical procedure. The isolated vessels were cleaned of adhering fat or connective tissue with curved forceps. Each piece of vessel was rinsed free of blood in 0.9% saline. After the tissues were blotted on the filter paper, wet weights were measured.

In some animals, tissues from the target organs were fixed in 10% buffered neutral formalin and stained with hematoxylin and eosin (HE), periodic acid Schiff reagent (PAS) and Gomori's aldehyde fuchsin with trichrome stain (GAFT).

*Measurement of lysine incorporation in vascular protein fractions and lysine uptake into testes.*

The vessels from each rat were homogenized twice in 1 ml of 5% trichloroacetic acid (TCA) and the homogenates were heated at  $90^\circ\text{C}$  for 30 minutes. After centrifugation the precipitate was washed twice with cold 5% TCA. The supernatant fractions thus obtained were dialyzed for 2 days against distilled water and lyophilized. They were dissolved in 1 ml of 0.1 M phosphate buffer (pH 7), and an aliquot of the buffer ( $20 \mu\text{l}$ ) was used for protein assay<sup>12)</sup> with bovine serum albumin as the standard. The remnant collagenous protein was mixed with counting solution and the radioactivity was

counted<sup>5,22)</sup>.

The precipitates were homogenized in 6 ml of 0.1 N NaOH and heated at  $90\text{--}95^\circ\text{C}$  for 50 minutes. These suspended mixtures were neutralized with 1 N of HCl and allowed to stand in room temperature ( $20\text{--}22^\circ\text{C}$ ) for 24 hours. Insoluble fractions, containing vascular elastin<sup>20)</sup> were obtained by centrifugation ( $755 \text{g} \times 15 \text{min}$ ). The remnant supernatant fraction containing non-collagen protein<sup>18)</sup> was mixed with one-tenth of the volume of 50% TCA, and chilled in ice bath for 30 minutes. The elastin and non-collagen protein preparations thus separated were washed with acetone then ethanol, twice, respectively. After determining protein concentration of each protein fraction, the radioactivity of elastin or non-collagen protein was counted. A scheme outlining the assay procedure is shown in Fig. 1.

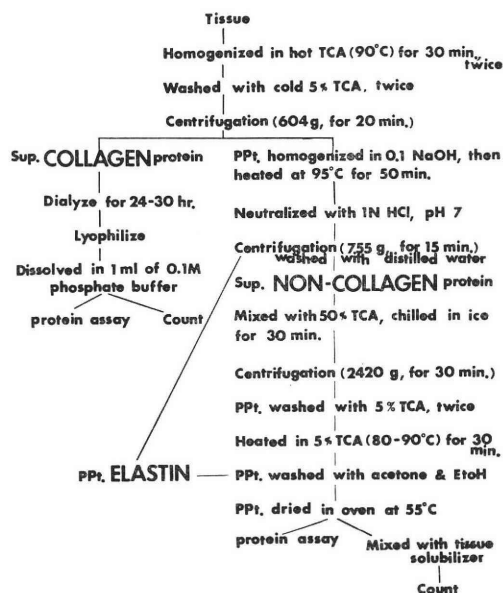


Fig. 1 Procedure for extracting protein fractions from rat vasculature.

### Reagents

The reagents used in the present study were as follows: L-Lysine [ $4, 5\text{-}^3\text{H}(\text{N})$ ]; Boston, Mass.), tissue solubilizer; NCS Solubilizer Amersham/Searle Corp. Illinois, trichloroacetic acid; J. T. Baker Chemical Co., Phillipsburg, N. J. Other chemicals and reagents were purchased from the usual commercial sources.

*Measurement of blood pressure*

Systolic blood pressure in conscious rat was determined by modification of the plethysmographic tail method<sup>17)</sup>. Major instrumentations used for the pressure measurement were Physiograph (Desk Model, Type DMP-4A, Instrument Co., Inc., Houston, Texas), Programmed electrospigmomanometer (NARCO BIO. SYSTEMS, INC., Houston, Texas) and heating box (Fukuda Kikaikogyo Co., Kyoto, Japan).

*Statistical analysis*

To control the possibility of diurnal or circadian variations in levels of blood pressure or vascular protein synthesis, animals were closely paired on a time basis throughout the experiments. Each datum was shown as mean±standard error of the mean (S. E. M.). Results were analyzed by the Student's t-test for group comparisons.

**Results**

Rapid development of hypertension was characteristically observed in SHRSP/N. The blood pressures of SHRSP/N at the age of 8 weeks were higher than 180 mmHg in all except one rat, whereas none of the SHR/N attained pressures of this magnitude. The average values of systolic blood pressure, weights of testes or internal spermatic and testicular arteries at the time of sacrifice are cited in Table 1. The average weight of internal spermatic and testicular arteries relative to body weight was highest in the SHRSP/N (Table 1).

Table 1 Blood pressure and organ weights of WKY/N, SHR/N and SHR SP/N

Experimental Group	Systolic Blood Pressure (mm Hg)	Organ Weight	
		Testes (g/100 g body weight)	Internal Spermatic and Testicular Arteries (mg/100 g body weight)
I. WK/N (14)	131 ± 2	1.11 ± 0.02	8.05 ± 0.33
II. SHR/N (15)	162 ± 1**	1.07 ± 0.05	8.33 ± 0.38
III. SHR SP/N (16)	192 ± 2**	1.23 ± 0.05*	10.20 ± 0.48**

Each value represents mean±S. E.  
 ( ): number of animals  
 Significance of differences from Group  
 I: \*p<0.05 \*\*p<0.001

Mean free lysine specific radioactivity in serum 2hr following the injection of <sup>3</sup>H-lysine was 1068±41 dpm/ul in SHRSP/N. No significant differences were noted among the experimental groups.

Lysine incorporation into the non-collagen protein of internal spermatic and testicular arteries in the experimental animals is shown in Fig. 2. There is approximately three times as much <sup>3</sup>H-lysine incorporation into the internal spermatic and testicular arteries of SHR/N and SHRSP/N as that of the WKY/N when the non-collagen protein is calculated as dpm/mg protein.

While the incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into the collagenous protein of internal spermatic and testicular arteries in SHRSP/N was 52% greater (p<0.001) than that in WKY/N, there was no significant difference of the protein radiocativity between WKY/N and SHR/N (Fig. 2). The incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into the elastin of the same vessels shown in Fig. 2 was found to be similar among the three rat strains. The incorporation of labeled lysine into testes was higher in the WKY/N than that in the two hypertensive groups (Fig. 3). Linear regression

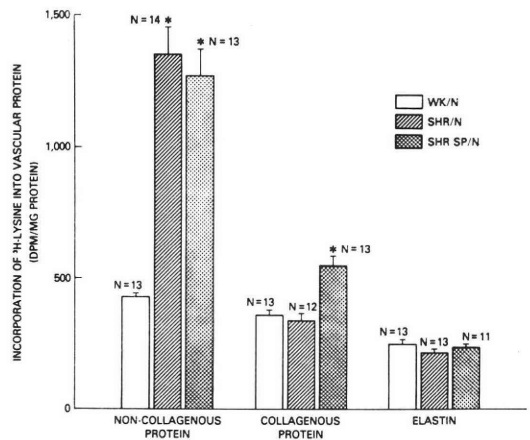


Fig. 2 Incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into vascular non-collagen protein, collagenous protein and elastin (dpm/mg protein, respectively) of 8-week-old WKY/N, SHR/N and SHRSP/N. N: number of animals. Each column with vertical bar represents mean±S. E. M. Significance of difference from WKY/N: p<0.001

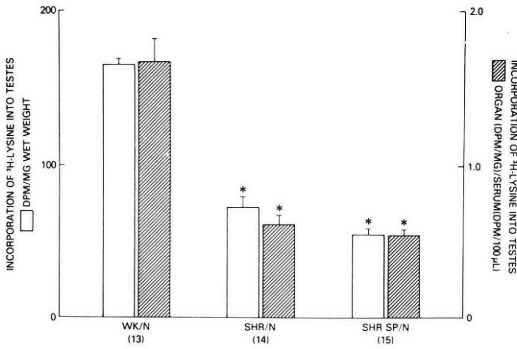


Fig. 3 Incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into testis of 8-week-old WKY/N, SHR/N and SHRSP/N. ( ): number of animals. Each column with vertical bar represents mean ± S. E. M. Significance of difference from WKY/N: \*p < 0.001

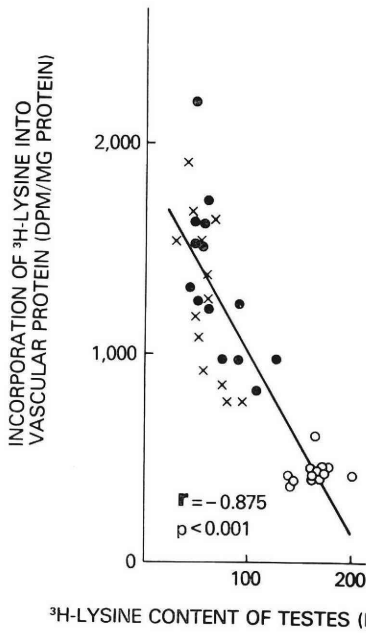


Fig. 4 A highly significant negative correlation was noted between the incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into testes (dpm/mg) (abscissa) and the incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into the non-collagen protein of internal spermatic and testicular arteries (ordinate) in WKY/N (open circle), SHR/N (closed circle) and SHRSP/N (cross). Statistical details in the regression line see in the text.

analysis showed inverse correlation between the incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into the non-collagen protein of internal spermatic and testicular arteries (Y) and uptake of <sup>3</sup>H-lysine into the testes (X) in WKY/N, SHR/N and SHRSP/N:  $Y = 1875 - 8.737X$ ,  $p < 0.001$  (Fig. 4) The incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into the collagenous protein of internal spermatic and testicular arteries was not so closely correlated to the incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into the testes ( $r = -0.3176$ ). No clear regression correlation was observed between the incorporation of lysine into the elastin of the same vessels and the uptake of lysine into the testes of the experimental animals.

The internal spermatic and testicular arteries and testes were studied histologically in some rats of each rat strain. In internal spermatic and testicular arteries, no abnormal findings were observed through the layers of the arterial wall in the WKY/N rats. In SHR/N, hypertrophy of medial smooth muscle cells was observed. In the arterial wall of the SHRSP/N, however, irregular thickening due to the hypertrophy and hyperplasia of medial muscle cells was seen (Fig. 5A). Pyknotic nuclei were observed in some smooth muscle cells of the intimal side of the media. Focal necrotic lesions were also found in two rats in the inner side of the media (Fig. 5B). Mononuclear cells were found in the intima and in the vicinity of necrotic area. There were no definite differences in the appearance of

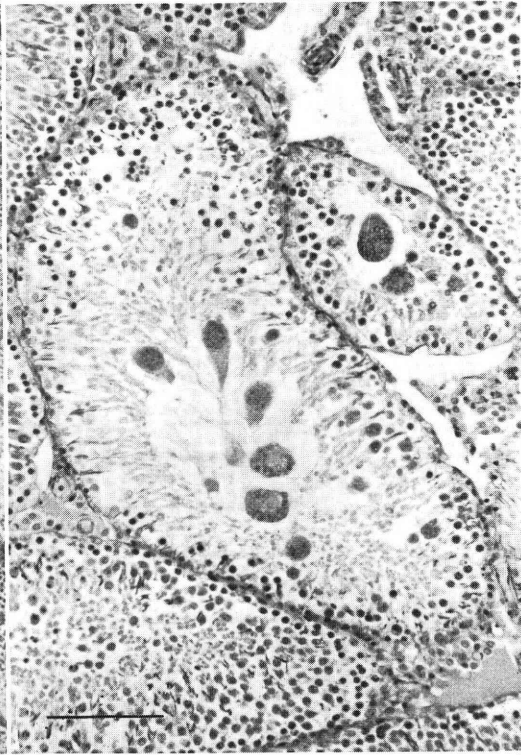
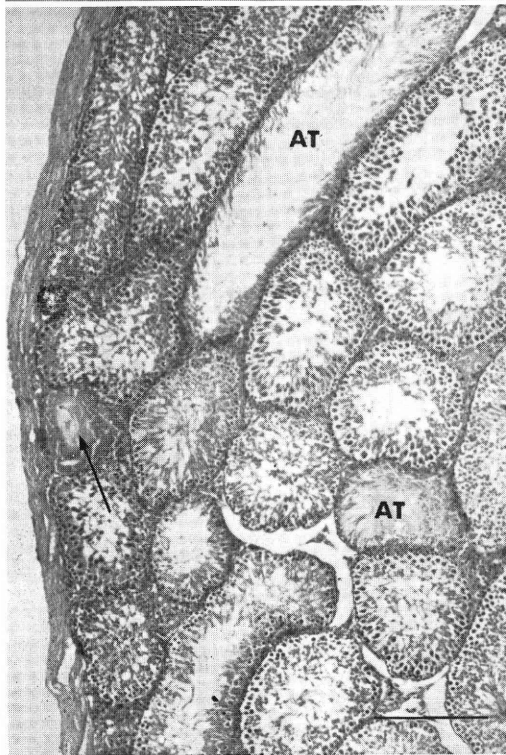
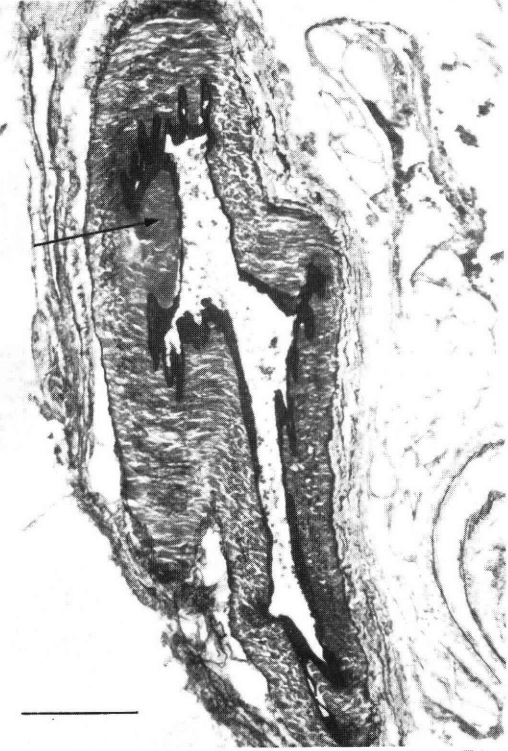
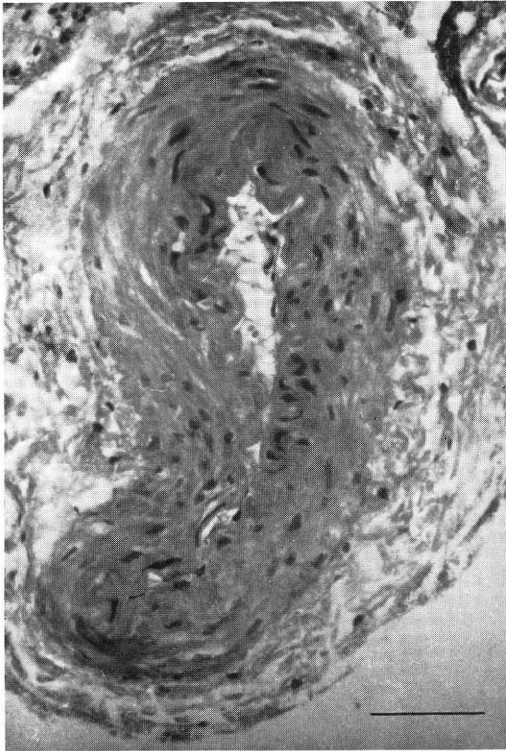
Fig. 5A Irregular cellularity and hypertrophic smooth muscle cells in the media of the internal spermatic and testicular artery of a SHRSP/N. Scale indicates 25 μ. (HE-stain).

Fig. 5B Focal coagulation necrosis of the inner part of the media (arrow) of the internal spermatic and testicular artery of another SHRSP/N. Scale indicates 250 μ. (GAFT-stain).

Fig. 6A Focal necrosis (arrow) and atrophic seminiferous tubules (AT) of the testes of the SHRSP/N (Same case as Fig. 5B). Scale represents 250 μ. (HE-stain).

Fig. 6B Multinucleated giant cells in the lumen of the seminiferous tubules of the SHRSP/N (Same case as Fig. 5P). Scale represents 50 μ. (PAS stain).





elastic fibers among three strains.

In testes, no prominent difference could be found in the spermatogenesis between WKY/N and SHR/N. One of the SHRSP/N, however, showed focal necrosis of the tubules and some atrophied tubules in which only Sertoli elements and small numbers of sperms could be found (Fig. 6A). Some multinucleated giant cells could also be seen in the lumen of relatively atrophied tubules (Fig. 6B). Many other tubules showed no abnormality. The other SHRSP/N showed no abnormality in the seminiferous tubule. The arterioles in the testis in these two animals showed hypertrophy and hyperplasia of medial cells.

### Discussion

Increased incorporation of labeled lysine into the non-collagen protein of mesenteric arteries in young SHR has already been observed in our laboratory<sup>13, 21, 22</sup>. The present experiments indicate that in 8-week-old SHRSP/N as well as age-matched SHR/N, the increase in incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into the non-collagen protein is even greater in the internal spermatic and testicular arteries than that in the mesenteric arteries.

A question may be raised as to whether the increased synthesis of non-collagen protein in SHR/N and SHRSP/N is limited in internal spermatic and testicular arteries and mesenteric arteries in the same hypertensive animals. This question is not fully resolved, although increased synthesis of non-collagen protein of elastic arteries in SHR/N or SHRSP/N is not apparent. The lysine incorporation in the non-collagen protein of thoracic aortae in WKY/N, SHR/N and SHRSP/N disclosed  $261 \pm 12$  (14),  $250 \pm 20$  (14) and  $288 \pm 13$  dpm/mg protein, respectively (not presented in RESULTS) and no significant differences were noted among three strain. In addition, no significant dissimilarity in incorporation of <sup>3</sup>H-lysine into the non-collagen protein in thoracic aortae was observed between WKY/N and SHR/N in an earlier study<sup>13</sup>. Although a direct correlation between the increase of non-collagen protein synthesis and histological abnormalities could not be quantitated, the abnormal histology

in the internal spermatic and testicular arteries of SHRSP/N implies the alteration of the metabolism of the arterial wall. The changes are very similar to those described in the cardiovascular lesions of the spontaneously hypertensive rats<sup>10</sup>, but the development of the vascular changes of SHRSP/N appear to occur earlier than those of age-matched SHR/N. The existence of focal necrosis in the arterial wall with hypertrophied media in SHRSP/N suggests a derangement of the circulation through this artery. This is also supported by the presence of focal necrosis and atrophic areas in the testis. The formation of multinucleated giant cells in the seminiferous tubules has been reported to be caused by pathological conditions of general or local character, and is considered as an abnormal spermatogenesis<sup>2</sup>. The abnormal circulation might be the cause of testicular dysfunction in SHRSP/N. Increase in non-collagen protein in internal spermatic and testicular arteries (Fig. 2) may be related to circulatory efficacy in the testes as is evidenced by a decline in testicular uptake of labeled lysine (Fig. 3). The close inverse correlation between the non-collagen protein metabolism and the uptake of labeled lysine into the testes in WKY/N, SHR/N and SHRSP/N (Fig. 4) would support such a hypothesis.

By using autographic and chemical analysis, Gerrity et al.<sup>8</sup>) showed that autoradiographic grains of collagen in aorta of 4-week-old rats were concentrated over medial cells maximally 3 hours following a labeling injection. In our study, vasculatures were obtained 2 hours post <sup>3</sup>H-lysine injection, and it is of interest that increased incorporation of collagen into the internal spermatic and testicular arteries was selectively observed in 8-week-old SHRSP/N. The view is widely held that enhanced collagen biosynthesis seen in hypertensive animals is mainly the result of hypertension and can be regarded as an early indicator of the vascular lesions such as the thickening of the vascular wall or the change of elasticity of blood vessels<sup>20, 4</sup>). Ooshima et al.<sup>16</sup>) have shown that collagen synthesis was increased in the entire aorta and to a lesser extent in the mesenteric artery of adult SHR. Rapid

development of vascular changes, such as cerebrovascular atherogenesis or fat deposits in mesenteric arteries in SHRSP was also reported<sup>23)</sup>. It is therefore reasonable to assume that vascular lesions of small arteries including internal spermatic and testicular arteries are characteristic of young SHRSP and that increased collagenous protein biosynthesis was the result of high blood pressure.

As is well known, elastic fibers and collagen-containing fibers usually exist in intima juxtaposition<sup>11)</sup>. In muscular arteries, such as internal spermatic artery, the intermediate layer of intima consists of delicate elastin and collagen fibrils. The internal elastic membrane is formed of closely interwoven elastic fibers. Between the muscle layers of media, there is some connective tissue composed of elastic, collageneous and reticular fibers and fibroblasts. The amount of elastic tissue in the media is closely correlated with the caliber of arteries. There is relatively more elastin, forming circulatory orrectic elastic nets permeating the entire media, in a larger muscular artery than in a small one. In the small vessels, the elastic fibers are scattered between the muscle cells. The adventitia of the muscular artery varies but it forms about one-half to two-thirds the thickness of the media<sup>9,19)</sup>.

Because of such anatomical intimacy as well as dissolubility of collagen or elastin residues, one must be assiduous in the extraction of vascular proteins. The results of the present investigation of young normotensive and hypertensive rats failed to find any differences in incorporation of labeled lysine into the elastin of internal spermatic and testicular arteries. It is suggested from our data that elastin dose not play an important role in the pathogenesis of vascular lesions of internal spermatic and testicular arteries. This critical property of vascular protein is undoubtedly age dependent. The long-term follow-up in aged animals remains to be done.

Reduction in the diameter of the arterioles and capillaries is thought to decrease blood flow in rat testes as had been demonstrated<sup>19)</sup>. Increased non-collagen protein synthesis of internal spermatic and testicular

arteries accompyning decreased vascular radius would decrease the blood flow of testes and perhaps would lead to testicular dysfunction in hypertensive animals. A more detailed description of the vascular flow related to high blood pressure in rats has been shown by Folkow et al.<sup>6,7)</sup>.

#### References

- 1) Agger, P.: Plasma cortisol in the left spermatic vein in patients with varicocele. *Fert. Steril.* 22: 270, 1971.
- 2) Bloom, W. & Fawcett, D. W.: Male reproductive system. A textbook of Histology (9th edition), Eds Bloom, W. & Fawcett, D. W.: p. 685, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
- 3) Comhaire, F. & Vermeulen, A.: Varicocele sterility: cortisol and catecholamines. *Fertil. Steril.* 25: 88, 1974.
- 4) Crossley, H. L., Johnson, A. R., Mauger, K. K., Wood, N. L. & Fuller, G. C.: Aortic proline hydroxylase in hypoxia induced arteriosclerosis in rabbit. *Life Sci.* 11 (part II): 869, 1972.
- 5) Fitch, S. M., Harkness, M. L. R. & Harkness, R. D.: Extraction of collagen from tissues. *Nature (London)* 176: 163, 1955.
- 6) Folkow, B.: The hemodynamic consequences of adaptive structural changes of the resistance vessels in hypertension. *Clin. Sci.* 41: 1, 1971.
- 7) Folkow, B., Hällback, M., Lundgren, Y. & Weiss, L.: The effects of "Immunosympathectomy" on blood pressure and vascular "Reactivity" in normal and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol. Scand.* 84: 512, 1972.
- 8) Gerrity, R. G., Adams, E. P. & Cliff, W. J.: The aortic tunica media of the developing rats. II. Incorporation by medial cells of <sup>3</sup>H-proline into collagen and elastin: autoradiographic and chemical studies. *Lab. Invest.* 32: 601, 1975.
- 9) Greene, E. C.: Circulatory system. *Anatomy of the Rat.* Ed. Greene, E. C.: p. 177, Hafner Publishing Co., New York and London, 1963.
- 10) Hazama, F., Ooshima, A., Tanaka, T., Tomimoto, K. & Okamoto, K.: Vascular lesions in the various substrains of spontaneously hypertensive rats and the effects of chronic salt ingestion. *Jpn. Circ. J.* 39: 7, 1975.
- 11) Lansing, A. I., Rosenthal, T. B., Alex, M. & Dempsey, E. W.: The structure and chemical characterization of elastic fibers as

- revealed by elastase and by electron microscopy. *Anat. Rec.* 114: 555, 1952.
- 12) Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265, 1951.
  - 13) Nakada, T. & Lovenberg, W.: Lysine incorporation in vessels of spontaneously hypertensive rats: effects of adrenergic drugs. *Europ. J. Pharmacol.* 48: 87, 1978.
  - 14) Okamoto, K. & Aoki, K.: Development of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.* 27: 282, 1963.
  - 15) Okamoto, K., Yamori, Y. & Nagaoka, A.: Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ. Res.* 34-35 (suppl. 1): 143, 1974.
  - 16) Ooshima, A., Fuller, G. C., Cardinale, G. J., Spector, S. & Udenfriend, S.: Increased collagen synthesis in blood vessels of hypertensive rats and its reversal by antihypertensive agents. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71: 3019, 1974.
  - 17) Pfeffer, J. M., Pfeffer, M. A. & Frohlich, E. D.: Validity of an indirect tail-cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Lab. Clin. Med.* 78: 957, 1971.
  - 18) Skosey, J. L., Zak, R., Martin, A. F., Aschenprenner, V. & Rabinowitz, M.: Biochemical correlates of cardiac hypertrophy. *Circ. Res.* 31: 145, 1972.
  - 19) Welsch, U. & Storch, V.: Lymphatic organs, blood cells and blood vessels. *Comparative Animal Cytology & Histology*, Eds. Welsch, U. & Storch, V.: p. 274, Sidgwick & Jackson Co., London, 1976.
  - 20) Wolinsky, H.: Response to rat aortic media to hypertension. *Morphological and chemical studies.* *Circ. Res.* 26: 507, 1970.
  - 21) Yamabe, H. & Lovenberg, W.: Increased incorporation of  $^{14}\text{C}$ -lysine into vascular proteins of the spontaneously hypertensive rat. *Europ. J. Pharmacol.* 29: 109, 1974.
  - 22) Yamori, Y., Nakada, T. & Lovenberg, W.: Effect of antihypertensive therapy on lysine incorporation into vascular protein of the spontaneously hypertensive rat. *Europ. J. Pharmacol.* 38: 349, 1976.
  - 23) Yamori, Y., Horie, R., Sato, M. & Fukase, M.: Hypertension as an important factor for cerebrovascular atherogenesis in rats. *Stroke* 7: 120, 1976.

**脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおける  
睾丸組織の障害と睾丸動脈の  
タンパク代謝亢進の関連性について**

\*, \*\*中田瑛浩・\*\*重松秀一・\*\*Walter Lovenberg

\*富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室  
(主任: 片山 喬教授)

\*\*Section of Biochemical Pharmacology,  
Hypertension-Endocrine Branch,  
National Heart, Lung and Blood  
Institute, NIH, USA.

トリチウムをラベルしたアミノ酸の組織への取り込みを *in vivo* における hypertrophic process の一指標と見なすと、脳卒中易発症高血圧自然発症ラットでは、生後8週という幼若期に、睾丸動脈の non-collagenous protein への  $^3\text{H}$ -lysine の取り込みが亢進しており、睾丸へのトリチウムの取り込みは減少していた。両者には負の相関が認められた。病理組織学的にも上記のごとき生化学的成績を支持する所見が得られた。従って、本高血圧動物においては、睾丸動脈の高血圧性病変が睾丸障害の病因になっていることが推測された。

(受付: 昭和56年8月3日)

# 男性用経口避妊薬 Gossypol の基礎的検討

## II: In Vitro Study (Leydig Cell)

Action Mechanisms of Gossypol as Male Contraceptive  
Agent: In Vitro Study (Leydig Cell of Rats)

東北大学医学部産科学婦人科学教室

星 合 昊 上 原 茂 樹 長 池 文 康  
Hiroshi HOSHIAI Shigeki UEHARA Fumiyasu NAGAIKE  
桃 野 耕 太 郎 星 和 彦 鈴 木 雅 洲  
Kotaro MOMONO Kazuhiko HOSHI Masakuni SUZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Tohoku University School of Medicine

バージニア大学

Y. C. LIN

University of Virginia School

男性用経口避妊薬としての応用が期待されている Gossypol が精巣の Leydig 細胞に直接作用するか否かを、Rat の Leydig 細胞で In Vitro で検討した。Gossypol acetic acid 30mg/kg/日を5週間経口投与したラットの精巣より得られた Leydig 細胞は primary cell culture に移行してもテストステロン合成能を抑制されていた。LH に対する反応性は維持されていたが、非投与群と比較すると低い値を示した。更に正常ラットより得た Leydig 細胞に In Vitro で Gossypol を投与すると60分以内にテストステロン合成能を抑制し、240分ではコントロールの約 1/5 に抑制した。これらのことから、Gossypol は、直接に Leydig 細胞に作用し、テストステロン合成能を抑制することにより造精機能を抑え避妊効果を現わすものと思われた。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 156-160, 1982)

### 緒 言

男性用経口避妊薬または抗睾丸剤として報告された薬剤は数種見られる<sup>1-9)</sup>。各薬剤とも動物実験での避妊効果は確実と言えるが、経口避妊薬としての簡便性、服用中の副作用、服用後の妊孕性の回復などの面から考えると充分ではない。

私達は中国では既に臨床応用されているという<sup>10)</sup>、棉の実より抽出された Gossypol (図1)を、ラットに投与し、In Vivo での同薬剤の避妊効果の機序について報告した<sup>11)</sup>。Gossypol は血清ゴナドトロピン値を有意に低下させずに精巣の Leydig 細胞でのテストステロンの

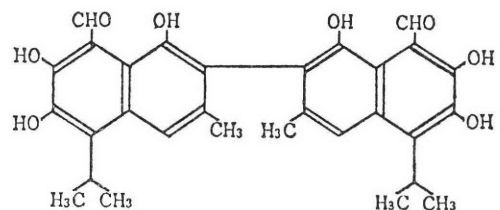


図1 ガシポールの構造式

合成能を抑制することにより造精機能を抑制することが明らかとなった。しかし Gossypol が Leydig 細胞に直接に作用するのか、あるいは視床下部-下垂体系に直接作用し LH 分泌を低下傾向にすることにより精巣での

テストステロン合成能を抑制するのには明らかにはできなかった。

今回私達は Gossypol の作用機序を解明するにあたり Gossypol が直接に精巣の Leydig 細胞に作用するか否かを、精巣から Leydig 細胞を分離し primary cell culture による方法で実験し、若干の知見を得たので報告する。

実験方法および材料

実験動物：ウィスター系ラット（チャールズリバー Cop.）を約100g 体重で購入し、室温20°C, 14時間照明, 10時間暗で飼育した。体重が250g 以上になった時点で実験に使用した。

Gossypol acetic acid (Sigma Chemical Comp.) を 100%エタノールで溶解し、100倍以上に生理的食塩水で溶解し、最終濃度を100mg/ml にした。前述の条件で飼育した雄ラットに、Gossypol 溶解液を約30mg/kg/日の割合で、注射筒により連日5週間、経口投与した。同様の操作で生理的食塩水のみを投与した群をコントロール群とした。

Leydig cell の培養実験：Gossypol 投与群ラットおよびコントロール群ラットの精巣を摘出し、Lin らの方法<sup>12)</sup>に基づき0.15%コラゲナーゼで処理して Leydig 細胞を得た。Leydig 細胞は TC 199の培養液を使用し、95%空気・5%炭酸ガスの混合気にて、培養器中で37°C で培養した。培養液に添加した LH は NIH-LH-S20を FSH は NIAMD-RAT-FSH-RPI を使用した。

テストステロンの測定は2抗体法の RIA で測定した。

実験成績

本培養系における LH 添加の至適濃度の検討：コントロール群の精巣より作製した Leydig cell に LH を50, 100, 500, 1000ng/ml・medium の濃度で添加し1~4時間に培養液中に放出されたテストステロンを測定し非添加群と比較し、添加 LH の至適濃度を検討した。培養開始後60~120分では LH 添加群と非添加群の間に差は出始めているが、LH の添加濃度による差は明確ではなかった。しかし180分後になると非添加群の4.4ng/mg・protein に対し LH 50ng/ml・medium 添加群は12.0ng/mg・protein, 500ng/ml・medium 添加群は17.9ng/mg・protein, 1000ng/ml・medium 添加群は 20.0 ng/ml・protein であつた。すなわち 50ng/ml・medium 添加群は非添加群より約2.7倍の有意に高値を示したが、500および1000ng/ml・medium 添加群よりは有意に低値であつた。培養時間を見ると、各群とも180分になると120分の値の約2倍に

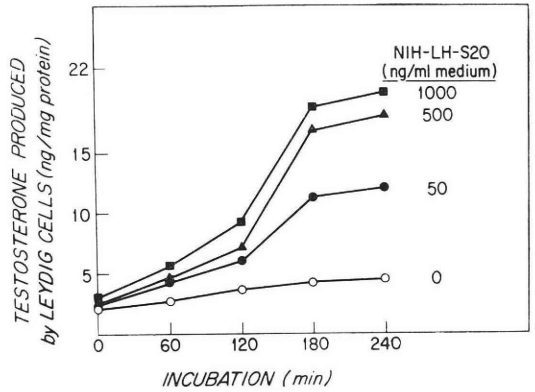


Fig. 2 Effect of LH on testosterone production by Leydig cells

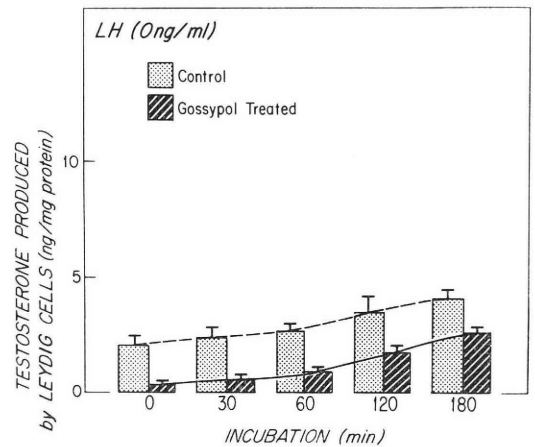


Fig. 3 Effect of Gossypol administrated in Vivo on testosterone production by Leydig cells

上昇したが、180分と240分は僅差であつた。このことから、本実験系でLeydig 細胞は充分なテストステロン合成能を有することを確認し、以後の実験を、LH を500および1000ng/ml・medium の添加で、180分まで培養した。

In Vivo に Gossypol を投与した時の Leydig 細胞のテストステロン合成能：Gossypol 投与および非投与ラットの精巣より各々 Leydig cell を作製した。LH を添加しないでも、Gossypol 投与群は培養開始時期ですでに非投与群の1/5の0.5ng/mg・protein であつた。培養時間を経ても、差の絶対値は約1.8ng/mg・protein で変化はしないが、120分培養後の Gossypol 投与群は1.80ng/mg・protein, 非投与群は3.43ng/mg・protein で約 1/2, 180分培養後では Gossypol 投与群は2.52ng/mg・protein, 非投与群は4.09ng/mg・protein と両者の比を取ると、Gossypol 投与群は上昇している。

更に同じ細胞を使用し、In Vitro で LH を 500ng/ml

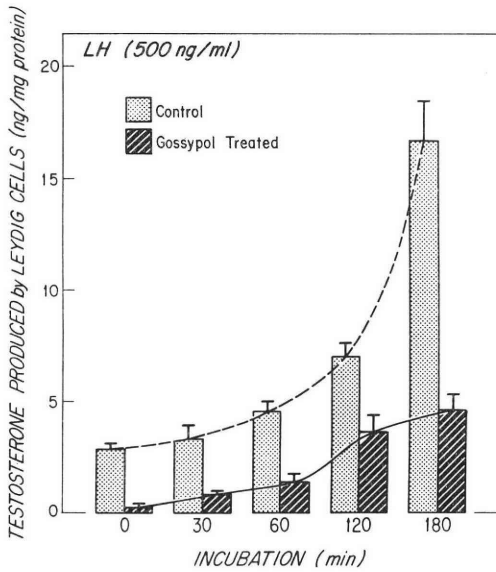


Fig. 4 Effect of LH (500ng/ml) on testosterone production by Leydig cells gotten from Gossypol treated rats

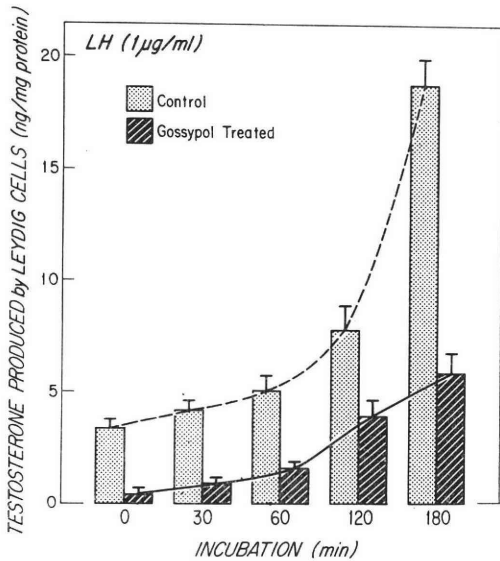


Fig. 5 Effect of LH (1 µg/ml) on testosterone production by Leydig cells gotten from Gossypol treated rats

medium および 1 µg/ml·medium の各濃度に添加して Gossypol 投与群および非投与群のテストステロン合成能を比較した。LH 500ng/ml·medium 添加群では30分培養後ですでに Gossypol 投与群は0.85ng/mg·protein と、非投与群 3.33 ng/mg·protein の 1/4 であつた。培養時間とともにこの差は増大し、180分培養後では Gossypol 投与群 4.62 ng/mg·protein に対し非投与群 16.6

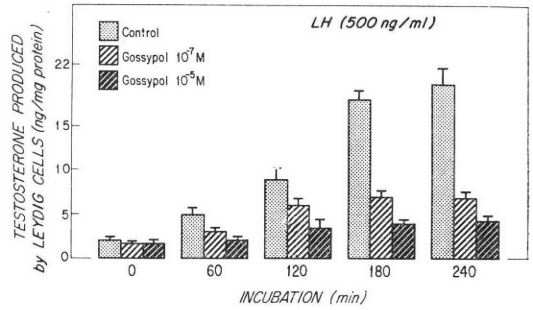


Fig. 6 Effect of Gossypol on testosterone production by Leydig cells incubated with 500ng of LH

ng/mg·protein の 1/4 であつた。LH を 1 µg/ml·medium 添加した時も同様の傾向であるが、180分培養後の Gossypol 投与群が 5.83ng/mg·protein であつたのに対し、非投与群は 18.7ng/mg·protein と約 1/3 で、両者の差は LH 500ng/ml medium 群よりも大であつた。

In Vitro に Gossypol を投与した時の Leydig cell のテストステロン合成能：Gossypol を投与していないラット精巣より作製した Leydig cell に In Vitro に Gossypol acetic acid を 10<sup>-7</sup> M/ml·medium, および 10<sup>-5</sup> M/ml·medium の濃度で加え非添加群と比較検討した。この時の LH 添加濃度は 500ng/ml·medium で培養した。培養時間が60分の所でC群は4.86ng/mg·protein, 10<sup>-7</sup> M群は2.91ng/mg·protein, 10<sup>-5</sup> M群は2.19ng/mg·protein と既に Gossypol により濃度依存性にテストステロン合成能が抑制されていた。この傾向は培養時間の経過とともに増大した。すなわち、180分ではC群17.7ng/mg·protein, 10<sup>-7</sup> M群6.90ng/mg·protein, 10<sup>-5</sup> M群3.93ng/mg·protein, 240分ではC群17.9ng/mg·protein, 10<sup>-7</sup> M群6.76ng/mg·protein, 10<sup>-5</sup> M群4.38ng/mg·protein であつた。

### 考案

私達は Gossypol を In Vivo に投与し、男性用経口避妊薬としての効果を報告した<sup>10)</sup>。Gossypol の3週間投与では、精子数の減少、精子運動率の低下は明らかになるが妊孕性は保持されており、5週間投与すると妊孕性はほぼ完全に抑制された。Gossypol を5週間投与した時の血清中の LH は非投与群に比し低下の傾向を示したが有意な差はなかつた。FSH は Gossypol 投与により変動は見られなかつたが、テストステロンは有意な抑制を見た。これらの結果から Gossypol の作用機序を考えると、1) Gonadotropin に影響を与えず直接に精巣に作用し、Leydig 細胞でのテストステロン合成能を抑制する。2) 視床下部一下垂体系に直接に作用し、FSH に

影響せず, LH をやや低下させることより精巢の Leydig 細胞でのテストステロン合成能を抑制する。の 2 通りの考え方が示唆された。今回の実験はこの 1) の可能性について検討した。

In Vivo に Gossypol を投与したラットより得られた Leydig 細胞は培養系に移行してもテストステロン分泌能を有していたが, Gossypol 非投与群と比較すると約 1/2 に抑制されていた。培養時間を経過するとテストステロンの総放出量は徐々に増加してくるが, Gossypol 投与群と非投与群の差は, 培養 0 時間での差とほぼ等しいことから, In Vivo で受けた Gossypol 投与の影響は培養系に移した時点までで, 以後は同等のテストステロン合成能を有するのではないかと思われた。そこでこの培養細胞に LH 500ng/ml・medium の濃度で添加すると, 培養後 120 分までは Gossypol 投与群と非投与群のテストステロン分泌量の差はほぼ一定であるが, 180 分になると両者の差は増大した。このことから, Gossypol 投与群から得られた細胞は, LH に対する感受性も抑制されていることが解つた。LH を 1  $\mu$ g/ml・medium の濃度で投与しても同様の傾向であつた。LH の濃度によるテストステロン合成を比較すると, Gossypol 非投与群における差違と同程度の濃度依存性を示したことから, Leydig 細胞の LH に対する感受性が最大反応値の抑制という型での抑制ではない事が言えよう。

更に Gossypol が直接に Leydig 細胞に作用するか否かを検討するために, 非投与群の精巢より得られた Leydig 細胞に In Vitro で Gossypol を添加しテストステロン合成を非添加群と比較した。培養開始後 60 分ですでに Gossypol は  $10^{-7}$ M/ml・medium の濃度でテストステロン合成を約 40% 抑制しており, 培養時間の経過とともに非投与群との差は拡大する。240 分後には Gossypol  $10^{-7}$ M/ml・medium 添加群で約 65%,  $10^{-5}$ M/ml・medium 添加群で約 78% の抑制を見た。このことから Gossypol は Leydig 細胞に直接作用し, しかも添加後 60 分以内にテストステロン合成能を抑制することが明らかとなつた。

以上の結果を総合すると, Gossypol は少なくとも辜丸の Leydig 細胞には直接に作用し, テストステロン合成能を抑制することにより造精能を抑制し避妊効果を発現することが明らかとなつた。しかしながら, Gossypol が視床下部一下垂体系に直接作用を持つか否かについては明らかではない。私達の前回の In Vivo の報告では Gossypol は血中の FSH には影響を与えないが, LH は有意差はなかつたものの抑制傾向を示した。このことは本実験と同様, 直接的な下垂体の培養実験が必要と思われ, 今後の検討課題である。

類似の作用機序を持つ薬剤に PMHI (DL-6 (N-pi-

pecolinomethyl)-5 hydroxy-indane maleate) がある<sup>13, 14, 15)</sup>。PMHI は 150mg/kg を 1 回経口投与することにより妊孕力を 3~20 週間抑制すると言う。この薬剤は FSH はやや上昇させるが, エストロゲン, テストステロンの値は変化させずに直接に Serotoli 細胞に作用して造精能を抑制すると言われている。他にも数種類の男性用経口避妊薬としての基礎実験がなされているが, 未だ確立したものは見当らない。Gossypol は中国において既に人に使用されていると聞かすがやはり若干の性欲の低下はあるようで<sup>15)</sup>, 今後の検討課題であろう。

## 結 語

男性用経口避妊薬としての有効性が言われている Gossypol は直接に精巢に作用するか否かを, ラット精巢より得られた Leydig cell の primary culture を使用して検討した。In Vivo に Gossypol を投与したラットより得られた Leydig cell および非投与ラットより得られた Leydig cell に In Vitro に Gossypol を添加した実験との結果, Gossypol は精巢に直接作用しテストステロン合成能を抑制する事が確認された。

(本実験は Harvard Medical School において Dr. Fawcett と Dr. Vilee の指導のもとに行われた。)

## 文 献

- 1) Cranston, E. M.: The effect of *Lithospermum ruderale* on the estrus cycle of mice; *J. Pharmacol.* 83: 130, 1945.
- 2) Paulson, C. A. et al.: Inherent estrogenicity of norethindrone and norethyndrel; Comparison with other synthetic progestins and progesterone. *J. Clin. Endocrinol.*, 22: 1033, 1962.
- 3) Skoglund, R. D. and Paulson, C. A.: Danazol-testosterone combination: A potentially effective means for reversible male contraception. A preliminary report, *Contraception* 7: 357, 1973.
- 4) Prasad, M. R. N.: Limiting male fertility by selectively depriving the epididymis of androgen; *Res. Reprod.*, 5: 3, 1973.
- 5) Coulstone, F., Beyler, A. L. and Drobeck, H. P.: The biologic actions of new series of bis (dichloroacetyl) diamines., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2: 715, 1960.
- 6) Paulson, C. A.: Regulation of male fertility. In: *Frontiers in Reproduction and fertility control*. ed. by Greep, R. O. & Koblinsky, M. A., MIT Press, Cambridge, 1977 p. 458.
- 7) Jones, A. R.: The Antifertility Actions of  $\alpha$ -Chlorohydrin in the Male: *Life Science* 23: 1625-1646, 1978.



- 8) Fang, V. S., Anderson, W. A. : Studies on the Antitesticular Action of DL-6-(N-2-Pipecolinomethyl)-5-Hydroxy-Indane (PMHI) in the Rat, *Endocrinology* 99 : 358, 1976.
- 9) Barwin, B. N. : Recent advances in the pharmacologic regulation of fertility in men : *CMA Journal*, October 7, 1928, Vol. 119 : 757-759, 1978.
- 10) National Coordinating Group on Male Antifertility Agents (China) : Gossypol-a New Antifertility Agent for Males : *Gynecol. Obstet. Invest.* 10 : 163-176, 1979.
- 11) 星合 昊, 他 : 男性用経口避妊薬 Gossypol の基礎的検討 I : In Vivo Study, 日不妊誌 (投稿中).
- 12) Lin, Y. C., et al. : The 12th Annual meeting of the Society for the Study of Reproduction.
- 13) Boris, A., DeMartino, L. & Tramal, T. : Permanent sterility in the male rat after a single oral dose of a pipecolinomethyl-hydroxyindane. *J. Reprod. Fert.* 37 : 441, 1974.
- 14) Boris, A., N. G. C. & Hurly, J. F. : Antitesticular and antifertility activity of a pipecolinomethylhydroxyindane in rat. *J. Reprod. Fert.* 38 : 387, 1974.
- 15) Boris, A., DeMartino, L. & Cox, D. C. : Further studies on the antitesticular activity of a pipecoline methylhydroxy indane. 38 : 395, 1974.
- 16) 宋 鴻劉 : Personal communication.

Action mechanisms of Gossypol as male contraceptive agent : In vitro study (Leydig cell of rats)

**Hiroshi Hoshiai, Shigeki Uehara,  
Fumiyasu Nagaïke, Kotaro Momono,  
Kazuhiko Hoshi and Masakuni Suzuki**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Tohoku University School of Medicine

**Y. C. Lin**

University of Virginia School

An in vitro study was undertaken to determine if Gossypol, a new agent which is anticipated to be put to clinical usage as an oral contraceptive for men's use, acts directly on Leydig cells of the testis in rat. Leydig cells from testis of rats treated orally with 30 mg/kg/day of Gossypol acetic acid for 5 weeks were found to have depressed testosterone-synthesizing capacity even after being passed to primary cell culture. The responsiveness to LH of the cells was retained but a lower level than in the nontreated group. The addition of Gossypol to culture of Leydig cells from normal rats in vitro resulted in a diminution of testosterone-synthesizing capacity within 60 minutes, with the capacity being reduced to about one-fifth of the level observed with control at 240 minutes after exposure to the test agent.

These results suggest that Gossypol produces its contraceptive effect by depressing spermatogenic function through its direct action on Leydig cells to inhibit the synthesis of testosterone.

(受付 : 昭和56年 6 月29日)

## 男子不妊症の臨床統計的観察

### The Statistical Analysis of Male Infertility

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：多田 茂教授）

堀 夏 樹      山 崎 義 久      有 馬 公 伸  
Natsuki HORI      Yoshihisa YAMASAKI      Kiminobu ARIMA  
柳 川 真      杉 村 芳 樹      田 島 和 洋  
Makoto YANAGAWA      Yoshiki SUGIMURA      Kazuhiro TAJIMA  
栃 木 宏 水      加 藤 広 海      斉 藤 薫\*  
Hiromi TOCHIGI      Hiromi KATO      Kaoru SAITO  
多 田 茂  
Shigeru TADA

Department of Urology, Mie University School of Medicine  
(Director: Prof. Shigeru TADA)

1977年から1980年の4年間に当科不妊外来を受診した389例の男子不妊症患者を、その精子数の多寡によりI群（正常精子数を示したもの）～V群（無精子症）に大別し、臨床統計的観察をおこなった。

- (1) 精子数は正常を示す例が最多であった。
- (2) 精液量は平均 $3.1 \pm 1.6$  ml (M $\pm$ SD) で、他に比べてV群のみが有意に少量であった。
- (3) 原因疾患は80%以上が不明であった。
- (4) 精嚢腺造影にて30%以上に異常を認めた。
- (5) 睾丸生検上殆んどが germinal cell arrest 型だった。
- (6) LH はV群のみ高値を示し、FSH は乏精子症～無精子症のすべての群で高値であった。テストステロンも同様の値を示した。
- (7) PMSG にて50%、Kalikrein 製剤にて60%の治療効果を得た。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 161-169, 1982)

#### 緒 言

近年、男子不妊症患者は増加の傾向にあり<sup>1)2)</sup>、当教室においても1968年に不妊外来を設置して以来、漸増している。外来男性患者に対する割合は3～10%<sup>2)3)</sup>とされているが、施設によつては13%を越えるところもある<sup>4)</sup>。当科では1977年12.4%を占めて以来、毎年ほぼ9～10%の割合であり、年間90名程度が不妊を主訴に来院している。しかし、いまだに原因や治療法に関して確固たるものがなく、模索しながら診療にあたっているのが実状であり、産婦人科医による人工受精の方法をとらざるを得ない場合も多く、さらに単に不妊のみにとどまら

ずに夫婦間の精神生活上にも、微妙な影響をあたえる複雑な問題に発展する症例もあり、また一般に経過も長く対処が比較的困難な分野である。今回、われわれは1977年から1980年の4年間に389例の不妊症患者を経験したので、臨床統計的観察をおこなうとともに、治療に関し若干の知見を得たので、文献的考察を加えて報告する。

#### 方 法

1977年1月1日から1980年12月31日までの4年間に不妊を主訴として来院した389名の 新患について、原則として5日間以上の禁欲期間をおいたのち、用手法にて病院で精液を採取させ、60分以内に精液検査（量、pH、蛋白、精子数、精子運動率）をおこなった。ただし、禁欲

\* 現、中勢総合病院泌尿器科

期間が4日以内でも、正常精液所見（精子数 $45 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率60%以上）を示すものについては、これを採用した。さらに、高度乏精子症、無精子症については極力辜丸生検、精嚢腺造影を施行した。また内分泌学的には、来院時に採血し、血清 leutenizing hormone (以下 LH), follicle stimurating hormone (以下 FSH), testosterone (以下 T) の定量をおこなった。治療に関しては、薬剤効果を検討するために、一剤のみ投与した症例を選択し、カリクレイン製剤内服による非ホルモン治療群と、pregnant mare serum gonadotropin (以下 PMSG) 筋肉内注射によるホルモン治療群とについて各々その効果を検討した。

結 果

(1) 年齢：24歳から42歳までであり、平均年齢は $31.2 \pm 5.7$ 歳 (mean±SD) であつた。

(2) 精子数および運動率：計測は担当医師がおこなつた。精子数はI群からV群に分類して検討した。分類法は下記のようにおこなつた。

- I 群：正常 (Normozoospermia), 精子数 $45 \times 10^6/\text{ml}$ 以上
- II 群：軽度乏精子症 (Mild oligozoospermia),  $45 \times 10^6/\text{ml}$  未満～ $30 \times 10^6/\text{ml}$  以上
- III 群：中等度乏精子症 (Moderate oligozoospermia),  $30 \times 10^6/\text{ml}$  未満～ $10 \times 10^6/\text{ml}$  以上
- IV 群：高度乏精子症 (Marked oligozoospermia),  $10 \times 10^6/\text{ml}$  未満～ $1/\text{ml}$
- V 群：無精子症 (Azoospermia),  $0/\text{ml}$

また、運動率に関しては60%以上を正常とした。

精子数に関してはI群が最多で約40%の144名で、他に関してはほぼ同人数であつた (Table 1)。また精子数と運動率の関係は、精子数が減少するに従い、運動率も低下する症例が多かつた (Fig. 1)。

(3) 精液量：精液をこぼさずに採取できた359例について精液量を計測した。最多8.5ml, 最少0.1ml で平均 $3.1 \pm 1.6\text{ml}$  (mean±SD) であつた。またI～Vの各群別に平均値を調べると、I群 (142例)： $3.1 \pm 1.6\text{ml}$ , II群 (47例)： $3.2 \pm 1.6\text{ml}$ , III群 (57例)： $3.5 \pm 1.8\text{ml}$ , IV群 (52例)： $3.1 \pm 1.5\text{ml}$ , V群 (61例)： $2.4 \pm 1.6\text{ml}$  であつた (Table 2)。また、4 ml 以上の占める割合は全体で27.3%で、各群別にみるとI群：26.8%, II群：27.7%, III群：31.6%, IV群：30.8%, V群：21.3% であつた。さらに、2 ml 未満については、全体で24.2% であり、各群別ではI群：22.5%, II群：19.1%, III群：19.3%, IV群：21.2%, V群：39.3% であり、I～IV群に比較して、V群では精液量の少ないものが有意に多

Table 1 Results of semen examination

No. of Pt.	motility		
	100-60%	59-0%	total
Group I ( $>45 \times 10^6/\text{mm}^3$ )	126	18	144 (37.0%)
Group II ( $30-45 \times 10^6/\text{mm}^3$ )	34	16	50 (12.9%)
Group III ( $10-30 \times 10^6/\text{mm}^3$ )	23	38	61 (15.7%)
Group IV ( $1-10 \times 10^6/\text{mm}^3$ )	5	48	53 (13.6%)
Group V ( $0-1 \times 10^6/\text{mm}^3$ )		65	65 (16.7%)
Impossible to ejaculate at the hospital		16	16 (4.1%)
Total			389 (100.0%)

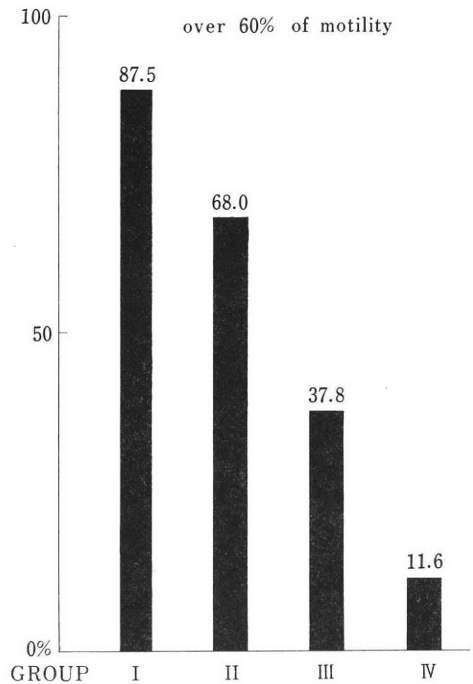


Fig. 1 The relationship between sperm count and motility

かつた ( $p < 0.003$ ).

(4) 原因疾患：原因不明が80%以上を占めていた。次いで多いのが精索静脈瘤18例で約5%を占め、これはすべて左側のみであつた。また、副辜丸ないし精管の欠如思春期以後罹患の流行性耳下腺炎による辜丸炎、停留辜丸、hypogonadotropic hypogonadism なども認められた (Table 3)。因果関係は不明であるが片側副辜丸あるいは精管の嚢腫、腫瘍20例、急性副辜丸炎4例がみられ

Table 2 Ejaculate volume in 359 patients

group	I	II	III	IV	V	I-V
over 4 ml	38	13	18	16	13	98
4 - 2 ml	72	25	28	25	24	174
under 2 ml	32	9	11	11	24	89
total	142	47	57	52	61	359
mean±SD (ml)	3.1±1.6	3.2±1.6	3.5±1.8	3.1±1.5	2.4±1.6	3.1±1.6

Table 3 The causes of infertility

Unknown cause	312( 84.1%)
Varicocele	18( 4.8 )
Abnormalities of seminal vesicle	15( 4.2 )
Defect of epididymis or spermatic duct	11( 2.9 )
Parotitis	6( 1.6 )
Retentio testis	5( 1.3 )
Hypogonadotropic hypogonadism	5( 1.3 )
Impotence	1( 0.3 )
Total	373(100.0 )

た。興味あることに、小児期に停留睾丸の手術をうけた例は存在しなかったが、ヘルニア及び虫垂の手術の既往があるものが31例存在していた。

(5) 睾丸生検および精囊腺造影：46例（IV群18例，V群28例）について睾丸生検（以下生検）と精囊腺造影（以下造影）を施行した。生検材料は Bouin 液または10%ホルマリンにて固定後 H.E. 染色を施し鏡検した。所見に関しては市川・熊本の分類<sup>9)</sup>によつておこなつた。46例の内訳は Sertoli cell tubule 型4例，germinal cell arrest 型42例であり，前者はすべてV群に属していた。後者は高度精子形成不全が23例（50.0%）を占め，その大半の19例（高度精子形成不全の82.6%）がV群であつたが，中等度精子形成不全11例（23.9%）のうち9例（中等度精子形成不全の81.8%）がIV群であつた。軽度精子形成不全は7例（15.2%）であり，IV，V群がほぼ半数ずつであつた（Table 4）。

造影に関しては，正常と思われるものが31例（67.4%）を占め，うちIV群は9例であつたがV群は22例と正常所見を示すものが7割以上であつた。異常所見を示すものとしては，精囊および精管末端部の囊腫様拡張を認めた9例（IV群6例，V群3例），發育不全を思わせるもの4例（IV群，V群各2例），精囊腺欠如2例（IV群，V群各1例）であつた。また Sertoli cell tubule 型の4例は造影上異常所見は認められなかつた（Table-4）。

(6) 内分泌学的検査：未治療の不妊症患者66例（II群

Table 4 Histopathological findings of testes and vesiculographic findings in 46 patients

findings of testes	vesiculography	No. of pt. (group)
(1) Sertoli cell only :	normal	IV 0 V 4
	abnormal	IV, V 0
(2) Marked oligospermatocyte :	normal	IV 1 V 16
	abnormal	IV 4 V 3
(3) Moderate oligospermatocyte :	normal	IV 7 V 1
	abnormal	IV 2 V 1
(4) Mild oligospermatocyte :	normal	IV 1 V 1
	abnormal	IV 3 V 2

9例，III群12例，IV群25例，V群20例）について，RIAにて血清 LH，FSH，T を測定した。測定は北里バイオケミカルラボラトリーに依頼し，control として同社の値<sup>10)</sup>を使用した。各ホルモン別のヒストグラムを Fig. 2, 3, 4 に示した。全体の平均値は LH・16.9±14.2 MIU/ml，FSH・19.6±15.2MIU/ml，T・467±181ng/dl だつた。各群間の有意差を調べたが，II，III群は症例数が少く，各ホルモンの値が比較的近かつたので，あわせてII・III群として扱つた。LH に関してはII・III群，IV群ともに control 群にくらべ有意に低値で（p<0.01），V群は高値であつた（p<0.05）。FSH はII・III群（p<0.05），IV群（p<0.003），V群（p<0.003）すべて control に比べ有意に高かつた。またTに関してはII・III群（p<0.01），IV群（p<0.01），V群（p<0.003）は control に比べ有意に低かつた。またIV，V群について，

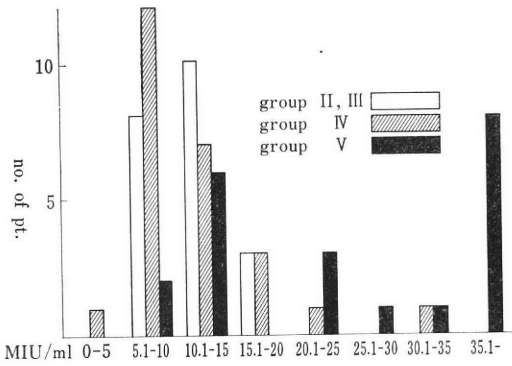


Fig. 2 The value of serum LH in 66 patients

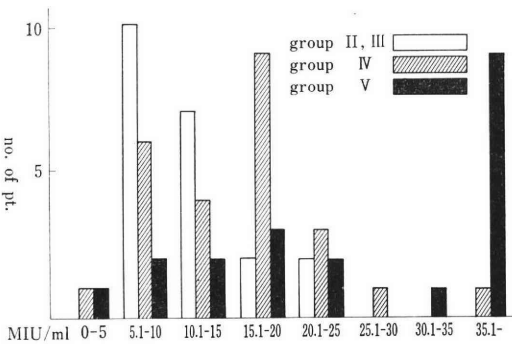


Fig. 3 The value of serum FSH in 66 patients

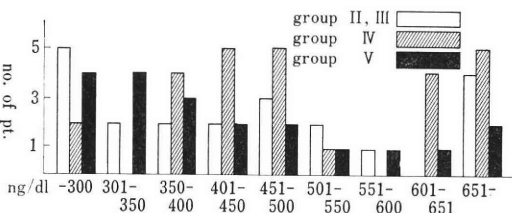


Fig. 4 The value of serum testosterone in 66 patients

LH と T, FSH と T の相関を検査したが、認められなかった (Fig. 5~8).

(7) 治療効果: PMSG 筋注によるホルモン療法群とカリクレイン製剤内服による非ホルモン療法群にわけて検討した. 治療効果は精子数に関しては I, II, III 群は  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以上の増加を著効 (good),  $20 \times 10^6/\text{ml}$  未満  $\sim 10 \times 10^6/\text{ml}$  以上を有効 (fair),  $10 \times 10^6/\text{ml}$  未満の増減を不変 (unchanged),  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以上の減少を低下 (poor) とし, IV, V 群については  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以上の増加を著効 (good),  $10 \times 10^6/\text{ml}$  未満  $\sim 5 \times 10^6/\text{ml}$  以上を有効 (fair),  $5 \times 10^6/\text{ml}$  未満の増減を不変 (unchanged)  $5 \times 10^6/\text{ml}$  以上の減少を低下 (poor) とした. また運動率に関しては 20% 以上の増加を有効 (fair), 20% 未満の増減を不変 (unchanged), 20% 以上の減少を低下 (poor)

or) とした.

ホルモン療法は 24 例 (III 群 3 例, IV 群 14 例, V 群 7 例) に施行した. 方法は Serotropin® (帝国臓器) を 1 回 1,000 単位, 週 2 回, 5 週間, 計 10,000 単位を 1 クールとし, 2~3 週毎に精液検査をおこない, 精子量が減少しないかぎり 1 クール施行し, 終了後 3~4 週目に精液検査を施行し結果を判定した. 精子数に関しては著効 6 例 (III 群 1 例, IV 群 5 例), 有効 6 例 (III 群 2 例, IV 群 3 例, V 群 1 例) であり, 有効率は 50.0% であつた. 運動率は有効 6 例で有効率は 25.0% であつた (Table 5)

非ホルモン療法は 42 例に施行した. 方法は Onokrein P® (小野薬品, 1 錠 10KU), または Circuletin F® (帝国臓器, 1 錠 200 生物単位) を 1 日 6 錠内服させ, 4 週毎に精液検査を施行し, 12 週を 1 クールとし, 1 クール終了後も継続して同量内服させつつ, 1~2 週後の精液検査の結果を採用した. 精子数は著効 11 例 (II 群 5 例, III 群 3 例, IV 群 3 例), 有効 14 例 (I 群 2 例, II 群 1 例, III 群 7 例, IV 群 4 例) で有効率は 59.5% であつた. 運動率に関しては, 有効 20 例 (I 群 3 例, II 群 5 例, III 群 9 例, IV 群 3 例) で有効率 47.6% であつた (Table 6).

考 察

(1) 精子数および運動率について: 精子数と妊孕能の関係についてはいまだ定説はないが, 浦野<sup>7)</sup> は  $40 \sim 60 \times 10^6/\text{ml}$  以上になれば妊娠率は一定になるとし, 石神<sup>8)</sup> は  $45 \times 10^6/\text{ml}$  を自然性交による授精可能限界としている. われわれは今回, この値を採用したが, 文献上一定の値がなく, 施設毎に異つた値を使用しており, 統計処理上の問題からも研究者間の統一した見解がのぞまれる. また乏精子症の区分についても同様のことがいえ, 施設によりその境界を 45, 30, 20, 15,  $10 \times 10^6/\text{ml}$ <sup>7-11)</sup> 等の数値を用いて区分しており, 各文献上の結果を比較検討する方法がないのが実状である. われわれは今回, 比較的一般化していると考えられる 45, 30,  $10 \times 10^6/\text{ml}$  の値を使用し, 正常, 乏精子症, 無精子症を 5 段階に区分し検討した. 最も多かつたのは I 群で 40% 近くを占めており, これらの患者に対しては, 様々な禁欲期間をとりせたりしながら安定した精液所見が得られるまで数回の精液検査が必要であると思われる. 実際 5~7 日の禁欲で精子数  $50 \sim 60 \times 10^6/\text{ml}$ , 運動率 30~40% の症例が 2 週間以上の禁欲により  $80 \sim 100 \times 10^6/\text{ml}$ , 60~80% となつた数例も経験しており, 適切な禁欲も治療のひとつであると思われる. 正常精子数群において問題となるのは精子無力症であり, 今回は I 群中の 1.4%, 全体の 0.5% を占めていた. 文献上, 精子無力症が不妊患者中に占める割合は 0.2~1.8%<sup>12)13)</sup> といわれており, その病因として

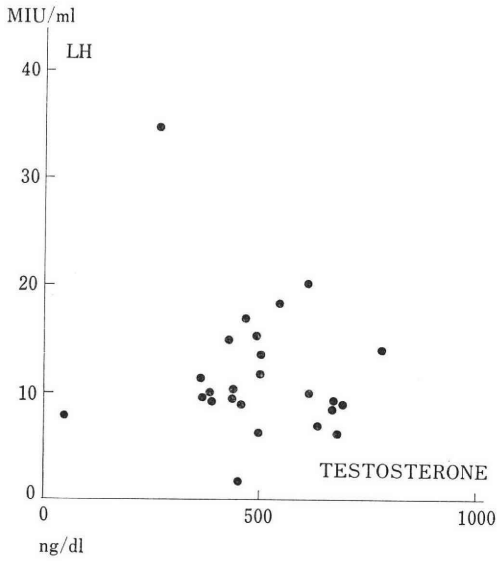


Fig. 5 Scatter diagram of the value of LH and testosterone in group IV

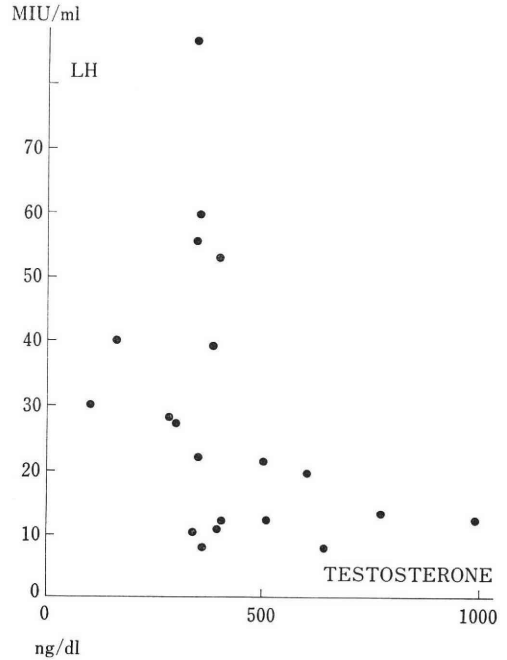


Fig. 7 Scatter diagram of the value of LH and testosterone in group V

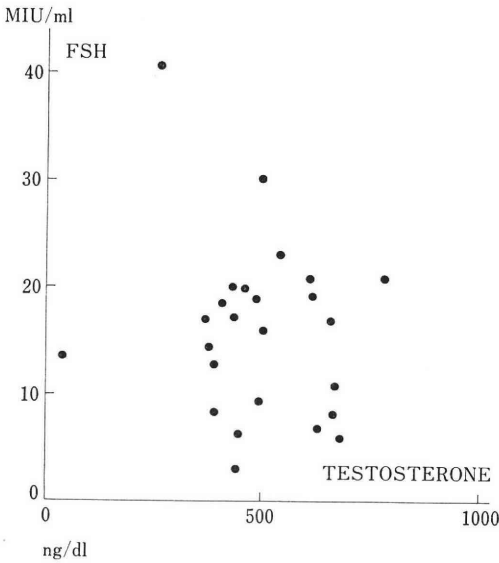


Fig. 6 Scatter diagram of the value of FSH and testosterone in group IV

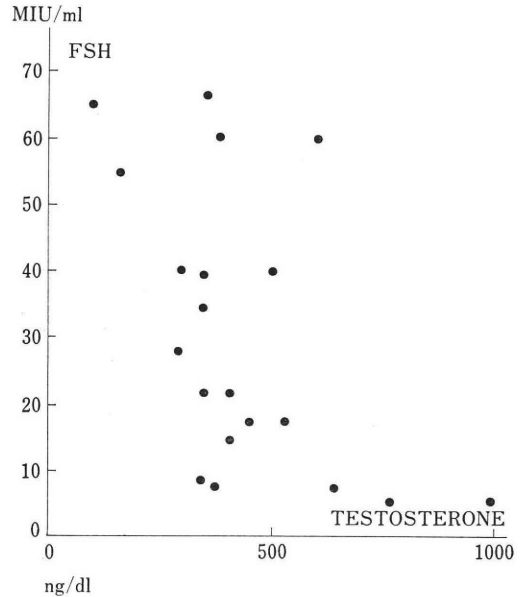


Fig. 8 Scatter diagram of the value of FSH and testosterone in group V

いわゆる immotile cilia syndrome の存在が指摘されている<sup>14)</sup>。最近 Bacceti ら<sup>15)</sup>は、精子尾部断面の構造上の変化から immotile cilia syndrome のほかに、axoneme の完全な欠損による精子無力症と central tubules の欠損 (9 + 0 syndrome) による精子無力症の存在も指摘しており、今後これら 3 つの type の鑑別も必要と思われる。

II ~ IV 群の乏精子症はそれぞれほぼ同じ割合であつ

た。また I ~ IV 群において運動率が 60% 以上の症例が占める割合は精子数が減少するに従い低下し、田中ら<sup>10)</sup>の所見と一致していた。しかし、ここでの運動率の測定にはかなり主観的要素がはいることは否めず、また再現性に乏しいため定量検査としてはやや不適当な面がある。

Table 5 Judgement of effect ; PMSG therapy

group	sperm count				motility		
	good	fair	unchanged	poor	fair	unchanged	poor
III	1	2	0	0	2	1	0
IV	5	3	6	0	4	10	0
V	0	1	6	0	0	7	0
total	6	6	12	0	6	18	0

Table 6 Judgement of effect ; Kallikrein therapy

group	sperm count				motility		
	good	fair	unchanged	poor	fair	unchanged	poor
I	0	2	2	0	3	1	0
II	5	1	4	0	5	5	0
III	3	7	4	0	9	5	0
IV	3	4	5	0	3	9	0
V	0	0	2	0	0	2	0
total	11	14	17	0	20	22	0

最近、兼子ら<sup>16)</sup>はストロボ発光による写真撮影を利用した客観的精子運動解析法を開発し、単に運動性の有無ばかりでなく、妊孕能に直接関与するといわれる直線運動とそれ以外の運動も分別している。また光川<sup>17)</sup>は何ら特別な装置を用いずに、トーマの血球計算盤上の小4分画の1辺上を横切る精子数を1分間測定し、これと精子濃度から指数を求め、この指数と妊娠率の相関が得られたと述べている。今後、これらの方法で得られた値どうしの相関が求められ、信頼性が確立すれば、研究機関相互のデータ比較がより正確で容易になると思われる。

無精子症は全体の17%近くを占め、正常群に次いで多く、また予後の悪い症例だけに、極力病因を究明し、慎重に予後を判定すべきである。

(2) 精液量：浦野<sup>7)</sup>によれば、不妊症患者でも60~70%が2~4mlの間にあるとされているが、今回は2ml以上4ml未満がほぼ50%であり、4ml以上と2ml未満が半数ずつであった。また平均値は $3.1 \pm 1.6$  ml (mean  $\pm$  SD)であり、Rehanら<sup>18)</sup>による2児以上をもうけた正常男性1300人の平均値 $3.2 \pm 1.4$  mlと殆んどかわらぬ値を示していた。各群別の平均値はTable 2に示したが、V群のみが、他の4群に比べ有意に低く( $p < 0.003$ )その原因として2ml未満の占める割合が多いためと思われる。通常、精液量の少ない場合、なんらかの副性器異常が考えられるが、後述する造影所見では、むしろこれを示唆するものは少ないので、精液の生化学的検索、より慎重な理学的所見の観察等が必要と考えられる。

(3) 原因：不妊症の原因について、石神<sup>8)</sup>は①造精機転障害、②精子輸送路障害、③副性器障害、④機能的不全の4つに大別しているが、今回の症例の9割近くが原因疾患を明らかにしえない特発性不妊であった。原因と考えられるものとして、①については精索静脈瘤が最も多く約5%を占めていた。ただし、触診上あきらかな静脈瘤を確認できたもの以外に、立位にてやや精索が太くなる症例も数例あったが、今回は静脈瘤として扱っていない。DubinとAmelar<sup>19)</sup>が指摘するように、Valsalva手技にてはじめて小静脈瘤を認められることもあり、かつレ線逆流が証明されはじめて静脈瘤の存在に気付くような診断が困難な症例もある<sup>20)</sup>、ということから、前記の精索がやや太くなるだけの症例に対しても充分な観察が必要と思われた。次いで多かったのは hypogonadotropic hypogonadism、停留睾丸で、ともに1.3%の割合であった。停留睾丸はすべて片側で、和久<sup>21)</sup>の指摘するように、片側でも不妊症になりやすいと思われた。②については、精管ないし副睾丸の欠如が3%を占め最も多かった。また、因果関係の証明が困難なため除外したが、なんらかの影響を与えている可能性のあるものとして、精管または副睾丸の腫瘍を触れるものが20例(5.4%)、ヘルニアまたは虫垂手術の既往があるものが31例(8.3%)存在しており、今後因果関係の有無を検索する必要があると思われた。③に関しては造影を施行した46例中15例に精囊腺異常が認められたが、より頻繁にこの検査を施行すれば異常例が増加する可能性がある。しか

し、比較的侵襲が大きく、炎症や精液所見悪化の可能性<sup>22)</sup>がある当法をすべての患者に施行するには問題があり、高度乏精子症～無精子症を中心に施行されるべきであろう。④に含まれると考えられる症例は石神<sup>23)</sup>の指摘する如く、ごく僅かで、性交不全と考えられる1例のみであった。

(4) 睾丸生検および精嚢腺造影：生検は予後判定に有用<sup>22)</sup>であるとされているが、その評価法についてはいくつかの方法が提案されており、研究機関によつてまちまちであることは精子数などとともに今後統一されるべき課題である。現在比較的広く用いられているのは市川・熊本の分類<sup>24)</sup>で、これに対し Johnsen の score count は精細管の形態を量的に表現しようとするものであり、乏精子症・無精子症で、精子数との間により相関が認められている<sup>25)</sup>。われわれは市川・熊本分類に従つて46生検例を検索し42例(91.3%)の germinal cell arrest 型と4例(8.7%)の Sertoli cell tubule 型を認めた。V群においては、18例中13例が軽度～中等度精子形成不全であったのに対し、V群では28例中23例が Sertoli cell tubule 型ないし高度精子形成不全を示しており、精液所見と生検所見の関連が認められた。また、固定法に関し当科では10%ホルマリンも使用したが、これは最も簡便であり、精細管像も充分観察し得る<sup>23)</sup>と考えられるためであるが、間質組織の観察には不適当で worthless とする報告<sup>24)</sup>もある。その理由として、浸透が早過ぎ<sup>25)</sup>、組織の縮小を来す<sup>25)</sup>ことなどがあげられており、Bouin 液 Zenker 液、Carnoy 液などが使用されるべきとされている。

造影像読影に関しては施行46例中15例(32.6%)になんらかの異常を認めたので省略できない検査のひとつである。ただ routine におこなうのは前述の理由でさけるべきであろう。しかし、主として形態上の変化をとらえる当検査にて3割以上の陽性率を得たことから考えると高度乏精子症ないし無精子症における精嚢腺のもつ意味は比較的大きなものがあると考えられ、今後その機能的検索が充分におこなわれるようになれば、不妊症の診断・治療において、新たな一面がひらかれていくものと思われる。

(5) 内分泌学的検査：LH レベルは従来の報告<sup>5)26)</sup>では、azoospermia に限り有意な上昇を認めているが、今回も同様の結果を得た。しかし oligozoospermia 群ではむしろ低値であった。これはTも同様に低値である事実と、睾丸の内分泌能は LH 作用によつてのみ作働する<sup>27)</sup>ことを考えあわせると、II～IV群は間脳一下垂体系にその病因のひとつを求めることができると考えられる。FSH はII～V群すべてで有意に高く、諸報告<sup>5)26)</sup>

と一致した。とくにV群においては著しい高値を示し、森岡ら<sup>28)</sup>の精子形成能の高度低下または廃絶時にのみ LH, FSH がともに上昇するという知見が、これに相当するものと思われた。TはII～V群すべてで低値をとりV群は特にそれがあきらかであった。LH, FSH の高値と考えあわせると、睾丸自体の反応性の問題と思われ、これが予後の悪さを反映することにほかならないと考えられる。

(5) 治療効果：内分泌療法は LH, FSH 両者の作用を有する PMSG を使用したが、V群においては睾丸生検上、造精機能が可逆性と考えられる症例を選んだにもかかわらず7例中1例にかろうじて有効であったのみで生検所見に治療適上の意義は認められなかった。しかしIII～IV群17例では11例に有効であった。ただし、こうした症例は後述する非内分泌療法にても比較的治療効果が高いので、むしろ PMSG 単独療法の限界がこのあたりにあると思われた。非内分泌療法は今後も治療の中心的役割を果すと思われ、また多くの薬剤の効果が検討されているが、当科では Kallikrein 製剤を軸として治療をおこなっている。松本ら<sup>29)</sup>によれば、Kallikrein は quick moving spermatozoa の著明な増加をもたらすとされているが、当科では精子数・運動率ともに有効で、とくにIV, V群を除いた乏精子症28例においては精子数64.3%、運動率60.7%の満足すべき有効率を示した。現在、当科では、kallikrein 製剤とともに ATP 製剤<sup>9)11)</sup>、ビタミンE<sup>12)</sup>、Pentoxifyline<sup>29)</sup>等を組合せII～IV群を中心に投与しているが、単独投与に比べ、より有効であるとの印象を得ており、現在その有効性を検討中である。しかし、内分泌、非内分泌いずれの治療にしても、その neck となるのは精子数 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の症例で、これは今後内分泌療法が中心になると思われるが、満足すべき効果を得た報告は殆んど見当らず、不妊症治療に関し新しい展開が最も望まれる分野であると思われる。

## 結 語

最近4年間に経験した389例の不妊症患者について臨床統計的観察をおこなった。

- (1) 受診平均年齢は31.2歳であった。
- (2) 精子数が $45 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の正常例が最多であった。
- (3) 精液量は平均 $3.1 \pm 1.6\text{ml}$ で、無精子症群は有意に少なかった。
- (4) 原因は8割以上が不明であった。原因の明らかなもので最も多かつたのは精索静脈瘤で約5%を占めていた。
- (5) 46例に睾丸生検と精嚢腺造影を施行し、精液所見



と生検に関連を認め、造影上3割以上に異常所見を認めた。

(6) 血清 LH は無精子症群において高値で、FSH はすべての群において高値であつたがTはすべての群で低値だつた。

(7) PMSG 療法で精子数50.0%、運動率25.0%の有効率を得、また kallikrein 療法にてそれぞれ59.5%、47.6%の有効率を得た。

## 文 献

- 1) 石神襄次・ほか18名：神戸大泌尿器科における1966年～1975年の10年間の臨床統計的観察。泌尿紀要，23：611-621，1977。
- 2) 吉田 修・ほか34名：最近3年間(1974～1976)における京都大学医学部附属病院泌尿器科，外来患者統計。泌尿紀要，23：861-865，1977。
- 3) 原 種利・ほか18名：長崎大学泌尿器科学教室における昭和36年より昭和51年までの16年間の臨床統計(外来・入院および手術について)。西日泌尿，41：791-807，1979。
- 4) 石神襄次：アンドロロジー序論。日泌尿会誌，71：1129-1131，1980。
- 5) 福谷恵子：睾丸機能検査法。臨泌，33：1045-1055，1979。
- 6) 北里バイオケミカルラボラトリーズ学術課：血清LH, FSH, testosterone 正常値ヒストグラム(私信)。
- 7) 浦野悦郎：精液所見と妊孕能との関係。ホと臨床，77年増巻上：488-489，1979。
- 8) 石神襄次：男性不妊。ホと臨床，79年増巻，400-404，1979。
- 9) 長沼弘三郎，後藤俊弘，前山泰典，岡元建一郎：男子不妊症の臨床的観察。西日泌尿，39：611-618，1977。
- 10) 田中啓幹，鈴木 学，山元敏嗣：男子不妊症の臨床的観察ならびに妊娠成立症例について。西日泌尿，40：475-482，1978。
- 11) 齊藤 薫：男子不妊症に関する研究，第1編不妊症治療剤の臨床使用成績。日不妊会誌，22：161-171，1977。
- 12) 石神襄次：男子不妊の治療。臨泌，31：7-15，1977。
- 13) Jewett, M. A. S., Greenspan, M. B., Shier, R. M. and Hoetson, A. F.: Necrostermia or immotile cilia syndrome as a cause of male infertility. J. Urol., 124: 292-293, 1980.
- 14) Eliasson, R., Mossberg, B., Camner, P. and Afzelius, B. A.: The immotile cilia syndrome. New Eng. J. Med., 297: 1-6, 1977.
- 15) Baccetti, B., Burrini, A. G., Pallini, V. and Renieri, T.: Human dynein and sperm pathology. J. Cell Biolo., 88: 102-107, 1981.
- 16) 兼子 智，森脇千秋，佐藤博久，小林俊文，飯塚理八：ヒト精子の客観的運動能解析法の開発—とくに Ficoll 溶液を用いた洗浄精子につ
- いて。日不妊会誌，25：491-497，1980。
- 17) 光川史郎：精子運動の新測定法。日泌尿会誌，70：1221-1231，1979。
- 18) Rehan, N. E., Soberero, A. J. and Fertig, J. W.: The semen of fertile men: Statistical analysis of 1300 men. Fertil. Steril., 26: 492-502, 1975.
- 19) Dubin, L. and Amelar, R. D.: Varicocelectomy as a therapy in male infertility: A study of 504 cases. Fertil. Steril., 26: 217-220, 1975.
- 20) Comhaire, F., Monteyne, R. and Kunnen, M.: The value of scrotal thermography as compared with selective retrograde venography of the internal spermatic vein for the diagnosis of "subclinical" varicocele. Fertil. Steril. 27: 694-699, 1976.
- 21) 和久正良：停留睾丸。ホと臨床，79年増巻，360-365，1979。
- 22) 志田圭三，浦野悦郎：精囊腺造影，男子不妊症の臨床，第1版，67-70，金原出版，東京，1967。
- 23) 齊藤 薫：男子不妊症に関する研究，第2編・実験的研究。日不妊会誌，22：266-276，1977。
- 24) Rowley, M. J. and Heller, C. G.: The testicular biopsy: Surgical procedure, fixation, and staining technics. Fertil. Steril., 17: 177-186, 1966.
- 25) Levin, H.: Testicular biopsy in the study of male infertility. Human. Pathol., 10: 569-584, 1979.
- 26) 森岡政明，大橋輝久，赤枝輝明，高田元敬，新島端夫：男子性腺疾患における内分泌学的検討，第1報・男子性腺疾患における血中LH, FSH測定，LH-RH テストの意義。西日泌尿，39：768-774，1977。
- 27) 熊本悦明：睾丸機能低下症。ホと臨床，79年増巻：379-384，1979。
- 28) 松本 修，羽間 稔，高田健一，富岡 収，守殿貞夫，石神襄次：男子不妊とカリクレイン。日不妊会誌，25：531-539，1980。
- 29) 広川 信，岩本晃明，佐藤和彦，松下和彦，朝倉茂夫：男子不妊症に対する Pentoxifiline の臨床効果。日不妊会誌，26：57-63，1981。

## The statistical analysis of male infertility

Natsuki Hori, Yoshihisa Yamasaki,  
Kiminobu Arima, Makoto Yanagawa,  
Yoshiaki Sugimura, Kazuhiro Tajima,  
Hiromi Tochigi, Hiromi Kato,  
Kaoru Saito and Shigeru Tada

Department of Urology, Mie University  
School of Medicine  
(Director: Prof. S. Tada)

From 1977 to 1980, 389 patients visited our

hospital with complaint of male infertility in 3879 newly outpatients represently an incidence of 10%.

The age of the population ranged from 24 to 42 years.

In semen analysis, there were 144 cases (37.0%) with normozoospermia (group I: sperm count  $45 \times 10^6/\text{ml}$ ), 50 cases (12.9%) with mild oligozoospermia (group II: 45 to  $30 \times 10^6/\text{ml}$ ), 61 cases (15.7%) with moderate oligozoospermia (group III: 30 to  $10 \times 10^6/\text{ml}$ ), 53 cases (13.6%) with marked oligozoospermia (group IV:  $10 \times 10^6$  to  $1/\text{ml}$ ), 65 cases (16.7%) with azoospermia, and 16 cases (4.1%) were impossible to be analyzed. The percentage of sperm motility varied from 0 to 95%, and the ratios over 60% of motility in these groups were as follows: group I; 87.6%, II; 68.0%, III; 37.8% and IV; 11.6%.

The volume of ejaculate in 359 patients ranged from 0.1 to 8.5ml. The mean volume was 3.1 ml with a standard deviation of 1.6.

Most of the patients had unknown causes and

about 15% of patients had some causes such as varicocele testis (4.8%), defects of epididymis or spermatic duct (2.9%), and so on.

Testicular biopsy was performed in 46 cases and the histological findings seems to correspond to the value of sperm count.

The serum levels of leutenizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), and testosterone(T) were measured in 66 cases. The oligozoospermatic group had lower LH, higher FSH, and lower T than those of the controls, but the azoospermatic group significant higher LH and FSH, and lower T levels than any other groups were evaluated.

Following two kinds of drugs were administrated to 66 cases; (1) Pregnant mare serum gonadotropin (PMSG), (2) Kallikrein tablets. As to the sperm count and motility, the effects were 50.0% and 25.0% by PMSG, and 59.5% and 47.6% by kallikrein.

(受付: 昭和56年7月6日)

# 男子不妊症の臨床的観察

## A Clinical Observation on the Male Infertility

川崎医科大学泌尿器科 (主任: 田中啓幹教授)

木内 弘道 大田 修平 田中 啓幹  
Hiromichi KIUCHI Shuhei OHTA Hiroyoshi TANAKA

Department of Urology, Kawasaki Medical School, Kurashiki

男性不妊を主訴とした153例 (Klinefelter's syndrome 6例を含む) を対象として、精液検査、病理学的検査、内分泌学的検査および免疫学的検査を施行し、不妊症病態の総合的把握と治療を試みた。精子数と睾丸組織所見は FSH 値とよく相関し免疫学的観点からも睾丸生検の適応を FSH 高値例を除いた azoospermia 群に限定できると考えた。特発性不妊症例の血中 TeBG binding capacity は正常群との間に有意な差を認めなかった。また血中免疫 globulin も正常群との間に有意差はみられなかったが精漿中免疫 globulin の IgG および IgA は妊孕男子群と比較して高値を示す症例が存在し、不妊症への免疫学的アプローチの screening に応用し得ると考えた。

妊娠成立症例は Paulson & Wacksman<sup>7)</sup>らの投与方法による clomiphene citrate 投与例4例と抗 serotonin 剤の Periactin 投与例1例の計5例 (3.4%) であった。 (Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 170-178, 1982)

### 緒 言

男子不妊症に対する病態の究明は女性側因子の検索と比べて遅れがみられたが近年 RIA 法の確立により急速に進歩しつつある。従来より不妊症の検査は精液検査が主体であったが、精液所見がかならずしも妊孕能を正確には反映していなかった。内分泌学的検査が不妊症の病状把握に routine に応用され、病理学的検査と相俟つて免疫学的検査と共に総合的な情報に基づいた不妊症診断法が試みられるようになった<sup>1,2)</sup>。

そこで、最近経験した症例を中心にわれわれの外來で行った男子不妊症治療について検討を加え若干の考察を試みたので報告する。

### 方法および成績

臨床統計 当教室の田中ら<sup>3)</sup>の報告のあと昭和52年8月より昭和56年2月までの3年7カ月の間に、川崎医科大学附属病院泌尿器科を受診した外來患者総数 (実数) は4,306名で、男子患者数は2,885名、不妊主訴患者は153名、対男子外來患者比は5.3%であった (Table 1)。

受診年齢および不妊期間 年齢は26~35歳までが全

Table 1 Incidence of the Infertile Males

Duration	Total	Male	Infertile
	Out-Pt.	Pt.	Pt. (%)
Dec. 1973 <sup>3)</sup> Jul. 1977	3,262	2,061	69(3.3)
Aug. 1977 Feb. 1981	4,306	2,885	153(5.3)

体の76.5%を占め、不妊期間は2~3年以内が最も多く22.2%であったが8年以上の症例も23.5%みられた (Table 2)。

既往歴 Mumps の既往が明らかな症例は8例あり、うち1例に orchitis の合併をみた。陰囊外傷の既往は2例にみられたが性機能障害などの後遺症はなかった。

疾患別分類 左側精索静脈瘤は2例。精路通過障害の1例は精管結紮術後症例であった。Klinefelter's syndrome の6例はいずれも Karyotype 47 XXY の症例であった。残りの144例は特発性男子不妊症と診断された (Table 3)。

精液検査 精液検査は5日以上禁欲の後、用手法により採取、2時間以内に当院中央検査部において施行した。検査回数は原則として2回行い、その差の大きい時

Table 2 Distribution of Age and Infertile Periods

Age \ Periods	Periods								Total	(%)
	~2y	2~	3~	4~	5~	6~	7~	8~		
20~25y/o	2		1						3	(2.0)
26~30	10	23	13	9	4	2	1	2	64	(41.8)
31~35	2	11	4	5	9	3	7	12	53	(34.7)
36~40						2	6	17	25	(16.3)
41~					1	1	1	5	8	(5.2)
Total	14	34	18	14	14	8	15	36	153	(100)
(%)	(9.2)	(22.2)	(11.7)	(9.2)	(9.2)	(5.2)	(9.8)	(23.5)		

Table 3 Diagnostic Classification of the Infertile Males

Diagnosis	Cases (%)
Idiopathic infertility	144(94.3)
Klinefelter's syndrome	6(3.9)
Varicocele	2(1.2)
Vasal obstruction	1(0.6)
Total	153(100)

Table 4 Total Sperm Count of the Infertile Males

Total sperm counts	Cases (%)
Azoospermia	41(26.8)
Oligozoospermia ( $<20 \times 10^6$ /ejaculate)	25(16.3)
Normozoospermia ( $\geq 20 \times 10^6$ /ejaculate)	87(56.9)
Total	153(100)

には検査を追加した。精子数は Eliasson らの提唱している total sperm count で表わし、 $20 \times 10^6$ /ejaculate 以上を normozoospermia、 $20 \times 10^6$ /ejaculate 以下を oligozoospermia、0 を azoospermia とした。Total sperm count の内訳は azoospermia 41例 (26.8%) oligozoospermia 25例 (16.3%)、normozoospermia 87例 (56.9%) であった (Table 4)。ちなみに Klinefelter's syndrome の 6例と Mumps orchitis 既往例は azoospermia であり、精索静脈瘤と診断された 2例は oligozoospermia であった。

運動率は azoospermia の 41例を除いた 112例のうちで、60%以下の運動率は oligozoospermia 25例中 21例 (84%)、normozoospermia 87例中 42例 (48.3%) に認められた (Table 5)。

病理学的検査 辜丸生検は原則として両側の open biopsy を行い、Bouin 液固定後 Hematoxylin-Eosin 染色

Table 5 Sperm Motility in the Infertile Males

motility (%)	oligozoospermia	normozoospermia
0	1	1
0~20	6	9
20~40	6	8
40~60	8	24
60~	4	45
total	25	87

を行って鏡検し、病理組織学的診断は市川・熊本の分類に依った。左右辜丸の障害像に差がある場合は軽い方を病理学的診断とした。生検を施行した症例は特発性男子不妊症 35例、Klinefelter's syndrome 5例と不妊主訴の症例ではないが参考として加えた eunucoidism の 3例の計 43例である。精子数は azoospermia 25例で、内訳は Klinefelter's syndrome 5例、eunuchoidism 3例および特発性不妊症 17例であった。oligozoospermia の 9例および normozoospermia の 9例はいずれも特発性不妊症例であった (Table 6)。

病理組織所見は eunucoidism 3例が精細管像 infantile testis 0型、間質像 none & sparse (-) & (+) 型を、Klinefelter's syndrome 5例が精細管像 fibrosis, hyalinization I型、間質像 clumping (卍) 型を示した。特発性不妊症症例の azoospermia 17例の中に精細管像 germ cell aplasia II型を示した Sertoli cell only syndrome が 10例 (58.8%) 存在し、これらの間質像は全て hyperplasia を呈していた。一方 azoospermia 例に精細管像、間質像ともに造精能障害の軽い症例がみられ、これらは精路通過障害を疑わせしめた。Oligozoospermia 9例では germ cell arrest IIIa, b, c 型と種々の程度を示し、間質像は正常が 6例、mild hyperplasia が 3例あった。Normozoospermia 9例では germ cell arrest IIIb 型 6例、IIIc 型 3例、間質像は正常 8例で、mild hyperplasia を呈した症例は 1例のみであった

Table 6 Pathological Findings of the Infertile Males

Ichikawa-Kumamoto's Classification	Cases	Azoospermia	Oligozoospermia	Normozoospermia
Seminiferous tubulus				
infantile testis 0	3*	3		
fibrinosis, hyalinization I	5**	5		
germ cell aplasia II	10	10		
germ cell arrest III				
high degree a	8	5	3	
moderate degree b	12	1	5	6
slight degree c	5	1	1	3
Interstitial cell				
none & sparse (-)&(±)	3*	3		
normal (+)	18	4	6	8
mild hyperplasia (++)	14	10	3	1
severe hyperplasia (+++)	3	3		
clumping (++++)	5**	5		

\* Eunuchoidism    \*\* Klinefelter's syndrome

Table 7 Hormonal Levels of the Infertile Males

	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	T (ng/ml)
Azoospermia (n=32)	39.3± 5.4*	25.6± 2.9	3.9± 0.4
Klinefelters syndrome (n=5)	72.4±12.1*	58.0±11.8*	3.1± 0.2
Hypogonadotropic hypogonadism (n=3)	1.3± 0.2*	3.6± 0.5*	2.3± 0.1*
Oligozoospermia (n=24)	18.5± 2.7	20.9± 2.6	4.1± 0.3
Normozoospermia (n=61)	10.9± 1.0	12.4± 0.9	3.9± 0.3

mean±S.E.    \* p<0.001

(Table 6).

内分泌学的検査 午前に採血して、FSH、LH および testosterone を radioimmunoassay 法により測定した。正常値は FSH: 0.9~10mIU/ml, LH: 3.5~15.5mIU/ml, testosterone: 4~12ng/ml とした。検査症例は特発性男子不妊症117例、Klinefelter's syndrome 5例および参考症例として加えた eunuchoidism 3例の計125例である。Azoospermia 32例の FSH は他群に比し有意に高値を示し、特に Klinefelter's syndrome 5例では72.4±12.1 mIU/ml と異常高値をみた。しかし azoospermia でありながら FSH の正常例もみられ、これらは病理組織所見の精細管障害も軽く精路通過障害を疑わせしめた。oligozoospermia 24例中 FSH の上昇を認めた症例 (FSH>20 mIU/ml)は6例あり、これらの精子数は  $5 \times 10^6$ /ejaculate 以下の症例であった。LH も FSH と同様の傾向がみられたが精子数別における有意差は Klinefelter's syndrome を除けば明らかではなかった。eunuchoidism 3例の FSH、LH はいずれも低値を示した。Testosterone は eunuchoidism で低値 (2.3±

0.1ng/ml) を示した以外に各群の差は明らかではなかった (Table 7)。

Testosterone-estradiol binding globulin (TeBG と略) の dihydrotestosterone binding capacity は川越ら<sup>5)</sup>の方法に準じて測定した。測定した症例は特発性男子不妊症10例、5例は未治療例、3例は clomiphene citrate 25mg 投与中の症例、2例は clomiphene citrate 治療を12カ月続け FSH の上昇をみるも精子数の増加を認めなかつた症例で testosterone rebound therapy として testosterone enanthate (Testoviron depot) 125 mg/week 投与6週目の症例と Klinefelter's syndrome 2例、eunuchoidism 2例、正常男子15例および正常女子6例の計35例である。TeBG binding capacity は正常者では女子に高く男子の若年層に低値の傾向がみられた。正常男子群と特発性男子不妊症未治療例および clomiphene citrate 投与中の3例には有意差はみられなかつたが、testosterone rebound therapy を施行した2例では有意に TeBG binding capacity の上昇が認められた (Table 8)。

Table 8 TeBG Binding Capacity of the Infertile Males

Diagnosis	Cases	TeBG-BC ( $\mu\text{gDHT/dl} \pm \text{S.E.}$ )
Control		
male	15	1.35 $\pm$ 0.10* $\ddagger$
<45 y/o	8	1.16 $\pm$ 0.18 $\ddagger$
>65 y/o	3	1.89 $\pm$ 0.20 $\ddagger$
female	6	2.39 $\pm$ 0.15*
Klinefelter's syndrome	2	1.24 $\pm$ 0.30
Eunucoidism	2	0.94 $\pm$ 0.10
Idiopathic male infertility		
fresh cases	5	1.27 $\pm$ 0.16
clomiphene therapy cases	3	1.32 $\pm$ 0.35
rebound therapy cases	2	3.92 $\pm$ 0.23 $\ddagger$

$\ddagger$  p<0.001    \* p<0.01     $\ddagger$  p<0.05

は FSH の上昇を認めない場合は 4 クールまで投与した。clomiphene citrate 投与による治療経過と精子数の推移を Fig. 2 に示した。Effective と判定した症例は total sperm count が治療前の 2 倍以上となった症例とした。Azoospermia 症例 3 例中、施行された clomiphene 療法に奏効した症例はみられなかった。

clomiphene 投与中に妊娠の成立をみた症例は oligozoospermia の 2 例および normozoospermia の 2 例の計 4 例であった (Fig. 2)。また clomiphene 療法にまったく反応しなかった oligozoospermia 1 例に Periactin 12mg/day を 5 カ月間投与し妊娠の成立をみた。

考 按

当教室における男子不妊症患者は、対男子外来患者比 5.4% であつた。前回報告した 3.5%<sup>3)</sup> に比し漸次増加傾向にある。今回集計した男子不妊症 153 例中、特異性不

Table 9 Immunoglobulin in Serum of Idiopathic Infertile Males and Females

	IgG	IgA	IgM
Males (n=86)	1125.1 $\pm$ 21.8	222.5 $\pm$ 8.1	101.3 $\pm$ 4.8
Females (n=49)	1253.9 $\pm$ 31.4	221.5 $\pm$ 10.4	160.3 $\pm$ 10.0
Normal range (WHO mg/dl)	700~1600	90~450	50~280

免疫学的検査 特異性不妊症と診断された夫婦で免疫疾患および感染症の既往のない男子 86 名とその配偶者 49 名に対し血中免疫 globulin (IgG, IgA, IgM) を laser nephelometry<sup>6)</sup> により測定した。測定結果は Table 9 に示すごとく全例正常範囲であつた。

精漿中免疫 globulin および補体 ( $\beta_1A$ ) の測定は用手法で得た精液を液化後ただちに 4°C, 10,000g で遠心を行い、上清を laser nephelometry により測定した。対象とした症例は血精液症を除く特異性不妊男子 34 例および 1 年以内の妊孕男子 8 例である。不妊症群の精子数は azoospermia 8 例, oligozoospermia 9 例および normozoospermia 17 例であつた。IgG は不妊症群で 30WHO mg/dl 以上の症例は 9 例みられたが正常群にも 1 例存在した。IgA は不妊症群に 30 WHO mg/dl 以上の症例が 9 例みられたが正常群には存在しなかつた。IgM および  $\beta_1A$  では正常群との間に有意な差を認めなかつた (Fig. 1)。

治療 特異性男子不妊症例で FSH および LH の高値を示した症例を除いた 25 症例に対して Paulson & Wachsmann<sup>7)</sup> の投与方法に準じ clomiphene citrate 25mg/day を 25 日間内服 5 日休薬の schedule で投与した。投与期間は 3 カ月間を 1 クールとして精子数の増加ないし

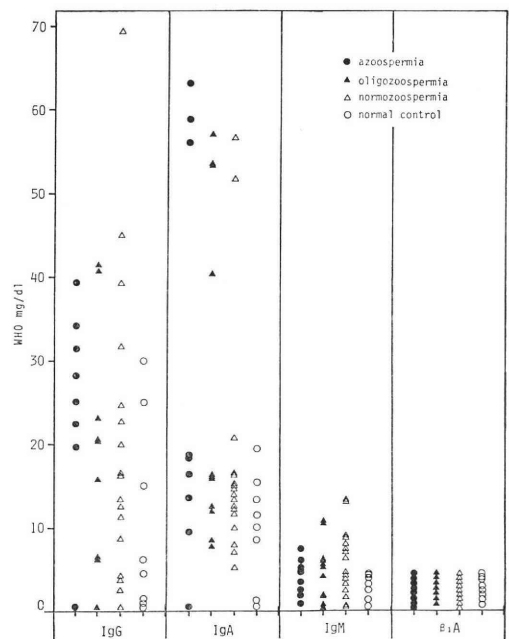


Fig. 1 Immunoglobulin and Complement in Seminal Plasma of the Idiopathic Infertile Males

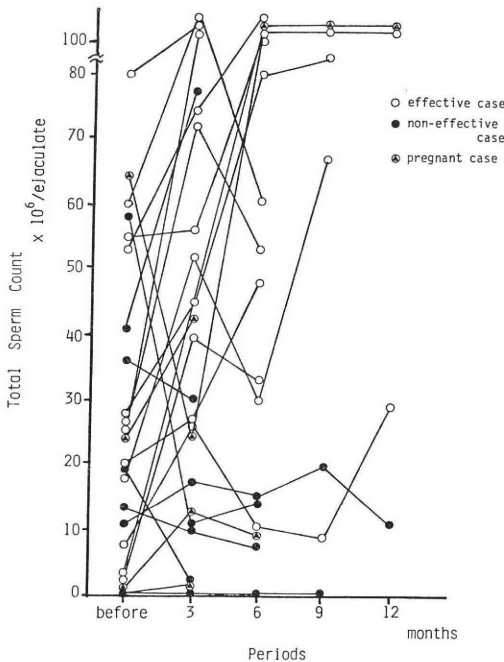


Fig. 2 Courses and Effects of Clomiphene Therapy

妊は144例 (92.8%) を占めたが, Klinefelter's syndrome が6例 (3.9%) みられ白井<sup>9)</sup>の報告と同様, 男子不妊を主訴とする症例に Klinefelter's syndrome がかなりの頻度で含まれている事に留意する必要がある。

既往歴に関しては Mumps の既往が6例ありうち1例に orchitis の合併をみた。幼少時の罹患では詳細が不明の事も多く注意深い問診が必要である。Mumps orchitis の既往の明らかな1例は azoospermia, FSH 高値を示した症例で組織学的, 免疫学的検索を予定している。

内分泌学的検査では azoospermia 群に FSH, LH の高値例を認めたが azoospermia でありながら FSH が正常値を示した症例も存在した。これらの症例中1例に精管欠損症, また1例に磯島の方法による精子不働化抗体試験<sup>10)</sup>で陽性を認め, この2症例とも組織学的検査で造精障害が軽度であつたことから, FSH 正常例の azoospermia 群に対する組織学的, 免疫学的検索の必要性を痛感した。Klinefelter's syndrome を除いた FSH 高値例では後述のごとく組織学的にも造精障害が高度で治療にも反応しなかつた。Testosterone に関しては eunucoidism を除けば精子数との相関は明らかではなかつた。

造精能を反映していると報告された testosterone/LH ratio<sup>10)</sup> も  $r = -0.04$  と有意な相関は認められなかつた

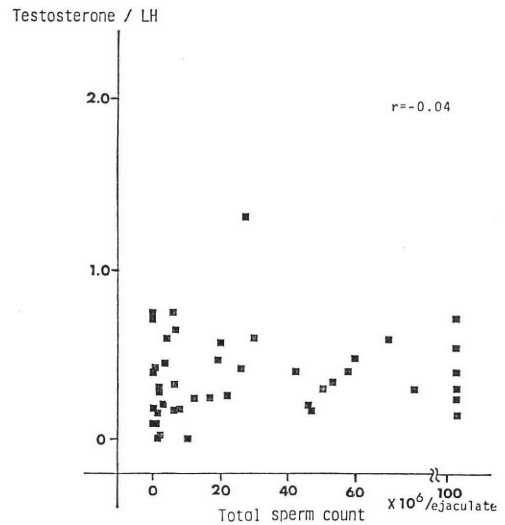


Fig. 3 Correlation between T/LH Ratio and Total Sperm Count

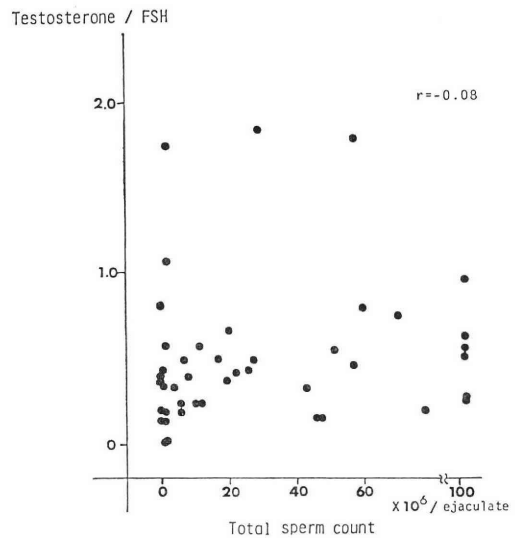


Fig. 4 Correlation between T/FSH Ratio and Total Sperm Count

(Fig. 3). 同様に testosterone/FSH ratio も  $r = -0.08$  と相関をみなかつた。(Fig. 4).

Androgen の生物学的活性を有する free testosterone は末梢血中で total testosterone の約3%<sup>11)</sup>といわれ, 他は TeBG と binding して存在している<sup>12)</sup>. 今回我々の測定した TeBG binding capacity は特異性男子不妊症群と正常男子群の間に有意な差は認められなかつたが, testosterone rebound 療法例で TeBG binding capacity の有意な上昇を認めた。この事は過剰の androgen 投与に対して TeBG はその緩衝作用を發揮し,

Table 10 Hormonal Levels of Biopsy Cases

Ichikawa-Kumamoto's classification		FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	T (ng/ml)
Seminiferous tubulus				
0	(n= 3)	1.3± 0.2*	3.7± 0.7*	2.3± 0.1
I	(n= 5)	82.1±11.2*	67.4±14.5*	3.1± 0.2
II	(n=10)	41.3±11.2*	25.5± 4.4	4.2± 0.6
III				
a	(n= 8)	28.0± 3.7*	19.7± 2.7	4.1± 0.5
b	(n=12)	18.6± 4.8*	18.5± 3.7	4.1± 0.5
c	(n= 5)	12.8± 2.6*	21.5± 8.0	3.3± 0.1
Interstitial cell				
(-) & (±)	(n= 3)	1.3± 0.2*	3.7± 0.7*	2.3± 0.1*
(+)	(n=18)	18.0± 3.7*	19.0± 3.4	3.9± 0.3
(++)	(n=14)	38.4± 9.7	24.2± 3.9	4.2± 0.5
(+++)	(n= 3)	28.8± 5.6	20.0± 2.9	3.1± 0.2
(++++)	(n= 5)	85.2±12.6*	67.4±14.5*	3.1± 0.2

mean±S.E. \* p&lt;0.001

free steroid の増加を抑制したものと考える。Clomiphene 投与例では Paulson & Wacksman<sup>2)</sup>の投与方法により 6~12カ月投与を続けた 5 例に有意な変化は認めなかった。

次に内分泌所見と病理所見を検討してみると、睾丸生検を施行した43例の組織所見と血中 FSH, LH, T 値は Table 10に示すごとく eunuchoidism の 3 例を除けば明らかに精細管、間質の障害に比例して FSH, LH の増加が認められ、I (卅) 型の Klinefelter's syndrome II (++) 型の Sertoli cell only syndrome では FSH 値のみで十分に病態の把握が可能であった。また germ cell arrest すなわち III 型では azoospermia を除けば睾丸生検所見が治療方針の選択に対して果たした役割は少なかった。ここで germ cell arrest III 型に対して睾丸生検がはたして必要であったかどうか異論のあるところであるが、Mancini<sup>13)</sup>、田中<sup>14)</sup>らの実験的睾丸炎の実験成績からも睾丸生検の造精能への影響を考慮する必要があると思われる。そこで最近我々は Colgan ら<sup>15)</sup>の主張するごとく男子不妊症における睾丸生検の適応を FSH 異常高値例を除いた azoospermia 例に限定してもよいのではないかと考えている。

免疫学的検査では、不妊症に免疫学的因子の関与が報告され<sup>9,16,17)</sup>特に精子数による評価では十分妊孕能があると考えられる症例でも子供が出来ない例が多々あり、不妊への免疫学的アプローチが試みられるようになってきた。男性不妊の免疫学的関与としては、性腺における自己免疫による造精機能障害<sup>18)</sup>、女性不妊では血中精子凝集抗体の存在<sup>17)</sup>および精子不働化抗体の存在<sup>9)</sup>の報告が

ある。我々は免疫因子の関与を臨床 level で screening する事を目的として不妊夫婦血中の免疫 globulin (IgG, IgA, および IgM) と不妊男子の精漿中免疫 globulin および補体 ( $\beta_1A$ ) の測定を行ってみた。結果は不妊男女の血中免疫 globulin は正常範囲であった。特異性不妊男子の血中 IgG が control 群に比し有意に高値を示した報告<sup>19)</sup>もあるが正常範囲内の変動であり、血中免疫 globulin 値がはたして不妊と相関するかどうかは疑わしいと考える。

精漿中免疫 globulin および補体は精子凝集に関与すると報告され<sup>18,19,20)</sup>、control 群に比し有意に高値を示したとの報告<sup>18)</sup>もある。今回、精漿中 IgG および IgA の高値例が不妊症群に存在していた事は、Quinlivan<sup>19)</sup>、Azim<sup>18)</sup>の報告と同じく精子凝集および精子不働化抗体の存在を示唆しているものと考えられる。今後、これら IgG および IgA の高値例に対して流血抗体の検索を試み検討したい。IgM に関しては control 群との間に有意な差はみられず、IgM は精漿中に存在しないと報告<sup>21)</sup>からも IgM の精漿濃度は低いものと考えられる。補体の  $\beta_1A$  は IgA とともに self-agglutination に関与していると考えられる<sup>22)</sup>が今回の結果では control 群との間に有意な差は認めなかった。不妊症に対する免疫学的アプローチは免疫関与の詳細が不明な点も多く十分なものではないが今後の検討を必要とする。

治療に関しては精索静脈瘤および精路通過障害例に対し積極的に手術療法を施行し妊娠成立をみた症例を経験している<sup>9)</sup>ことから今回集計した症例中精索静脈瘤の 1



Table 11 Therapies of the Infertile Males

## I. Medication

- 1) Inosie F 1800mg & Juvera N 600 mg
- 2) Carnaculin 300 u
- 3) Periactin 12 mg
- 4) Thyronamine 20  $\mu$ g, Inosie F 1800 mg & Juvera N 600 mg
- 5) Halotestin 6 mg and/or Inosie F 1800 mg
- 6) Clomiphene citrate 25 mg/day (25 days with 5 day's rest)
- 7) Testoviron depot 125 mg/week

## II. Operation

- 1) High ligation for varicocele (Olson-Stone's operation)
- 2) Reconstruction of vasectomized vasa deferens

## III. AIH or AID

例に Olson-Stone's operation を施行し静脈瘤の縮少と精子数の増加を認め (現在術後3カ月で経過観察), 精管結紮術後症例1例に再開通術を施行し再開通に成功している。

特発性男子不妊症に対する治療は薬物療法が主体となるが確立された方法は未だないのが実状である。当教室においては精液所見, 病理学的所見, 内分泌学的所見および免疫学的所見より Table 11に示した治療法を行っている。薬物療法はヒトの精子発生過程に約74日, 精子輸送に約16日必要であることから3カ月間を1クールとした治療計画で実施し, FSH の高値を伴わない oligozoospermia 以上の症例には clomiphene citrate を第一選択として投与し3~4クール経過を観察後無効例のうち高度の乏精子症に対しては testosterone rebound 療法を, 他は抗 serotonin 剤<sup>23)</sup>である Periactin あるいは末梢循環改善剤である Kallikrein などの投与を原則として, 更に旧来の薬剤を主治医の判断で適宜使用している。clomiphene citrate 投与による効果は Fig. 2 に示したごとく精子数の改善した症例が投与症例25例中16例 (64%) と諸家の報告<sup>7,24)</sup>の21~82%と同様の結果であり現時点では精子数の増加には最も有効な薬剤の1つであると考えられる。

妊娠成立症例は clomiphene citrate 投与群に4例 (Fig. 2) と clomiphene citrate に無効であった oligozoospermia 例に Periactin 12mg/day を5カ月間投与した1例の5例であった。Klinefelter's syndrome 6例を除いた男子不妊症例147例中5例 (3.4%) と妊娠率は低率であったが現在治療継続症例が多い事から今後共不妊症治療にとりこんでいきたい。

## 結 語

男子不妊症153例に対し精液検査, 病理学的検査, 内分泌学的検査および免疫学的検査を行い不妊症の病態把握と治療を試み以下の結果を得た。

1. 男子不妊症153例中特発性不妊症は144例 (94.1%) と最も多く, Klinefelter's syndrome は6例 (3.9%) であった。
2. 血中 FSH は精液所見, 病理学的所見とよく相関し, FSH 異常高値例は Klinefelter's syndrome および Sertoli cell only syndrome に認められた。
3. 造精機能と LH/T ratio および FSH/T ratio の相関は明らかではなかつた。
4. 特発性男子不妊症群の血中 TeBG binding capacity は control 群と比べ有意な差は認めなかつた。Clomiphene citrate 投与群も TeBG binding capacity の有意な変化はみられなかつたが testosterone rebound 治療群では有意の上昇が認められた。
5. 特発性不妊夫婦の血中 IgG, IgA および IgM は正常範囲であったが, 特発性不妊男子精漿中 IgG および IgA は高値を示す症例があり免疫学的因子の関与が示唆された。
6. Paulson & Wachsman の投与方法による clomiphene 療法は特発性男子不妊症例中 FSH 高値例および azoospermia 例を除いた症例に対しての第一選択薬剤と考えられた。
7. 睾丸生検の適応には十分な考慮が必要であり FSH 異常高値例を除いた azoospermia 例に限定したいと考えた。
8. Klinefelter's syndrome 6例を除いた男子不妊症147例中妊娠成立症例は clomiphene 療法4例と抗 serotonin 剤の Periactin 投与例1例の計5例 (3.4%) であった。

(本論文の要旨は第25回日本不妊学会総会, 第54回日本内分泌学会総会および第12, 13, 14回岡山内分沁同好会において発表した。)

## 文 献

- 1) Eliasson, R.: Diagnosis in male infertility. Int. J. Andrology, Suppl. 1: 53, 1978.
- 2) Rabin, B. S., Nankin, H. R. and Troen, P.: Immunologic studies of patients with idiopathic oligozoospermia. The testis in normal and infertile men: p.435, Raven Press, New York, 1977.
- 3) 田中啓幹, 鈴木 学, 山元敏嗣: 男子不妊症の臨床的観察ならびに妊娠成立症例について, 西

- 日泌尿, 40: 475, 1978.
- 4) 市川篤二, 熊本悦明, 広瀬欽次郎, 木下健二, 松本恵一: 睪丸の形態学的検査法, ホと臨, 11: 129, 1963.
  - 5) 川越慎之助, 広井正彦: Sex hormone binding globulin の簡易測定法とその臨床応用, 日内分泌会誌, 56: 933, 1980.
  - 6) 大竹皓子: レーザーネフェロメーターによる免疫グロブリンの定量, 検査と技術, 6: 32, 1978.
  - 7) Paulson, D. F. and Wacksman, J.: Clomiphene citrate in the management of male infertility. *J. Urol.* 115: 73, 1976.
  - 8) 白井将文: 症状よりみた男子性器疾患のすべて, p 114, 新興医学出版社, 1977.
  - 9) Isojima, S., Graham, R. M. and Graham, J. B.: Sterility in female guinea pigs induced by injection with testis. *Science*, 129: 44, 1959.
  - 10) Steinberger, E. and A. Steinberger: Hormonal control of testicular function in mammals. In: *Handbook of physiology*, Sec. 7, Vol. IV, p. 325, Washington, American physiological Society. 1974.
  - 11) Burke, C. W. and Anderson, D. C.: Sex hormone binding globulin is oestrogen amplifier. *Nature*, 240: 38, 1972.
  - 12) Anderson, D. C.: Sex hormone binding globulin. *Endocrinol.* 3: 69, 1974.
  - 13) Mancini, R. E.: Immunologic aspects of testicular function. In: *Monographs on endocrinology*, Vol. 9: p. 59, Berlin, Springer-Verlag, 1976.
  - 14) 田中啓幹: 睪丸免疫に関する実験的研究, 西日泌尿, 41: 19, 1979.
  - 15) Colgan, T. J., Bedard, Y. C., Strawbridge, H. T. G., Buckspan, M. B. and Klotz, P. G.: Reappraisal of the value of testicular biopsy in the investigation of infertility. *Fertil. Steril.* 33: 56, 1980.
  - 16) Franklin, R. R. and Dukes, C. D.: Anti-spermatozoal antibody and unexplained infertility. *Am. J. Obst. Gynecol.* 89: 6, 1964.
  - 17) Wilson, L.: Sperm agglutinins in human semen and blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85: 652, 1954.
  - 18) Azim, A. A., Fayad, S., Fattan, A. A. and Habeib, M.: Immunologic study of male infertility. *Fertil. Steril.* 30: 425, 1978.
  - 19) Quinlivan, W. L. G. and Sullivan, H.: Antispermatozoal effects of human seminal plasma-An immunological phenomenon. *Fertil. Steril.* 27: 1194, 1976.
  - 20) Sullivan, H. and Quinlivan, W. L. G.: Immunoglobulins in the semen of men with azoospermia, oligozoospermia or self-agglutination of spermatozoa. *Fertil. Steril.* 34: 465, 1980.
  - 21) Rümke, P.: The origin of immunoglobulin in semen. *Clin. Exp. Immunol.* 17: 287, 1974.
  - 22) Rümke, P.: The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligozoospermia, *Vox Sang*, 4: 135, 1954.
  - 23) Segal, S.: The role of serotonin in male infertility, In: *Recent progress in andrology*, p 343, London, Academic Press, 1978.
  - 24) 大野洋介, 玉舎輝彦, 岡田弘二: クロミフェンによる乏精子症の治療(第2報), 産と婦, 46: 63, 1979.

## A clinical observation on the male infertility

**Hiromichi Kiuchi, Shuhei Ohta  
and Hiroyoshi Tanaka**

Department of Urology, Kawasaki Medical School, Kurashiki

153 infertile males visiting our clinic from August, 1977 to February, 1981 corresponded to 5.3% of the male out-patients, which was the increase comparing with 3.3% of the previous report in 1978. The patients including 6 Klinefelter's syndrome were studied and treated under the results of the precise history taking, physical examination, semen analysis, testicular biopsy, plasma LH, FSH and testosterone concentrations, binding capacity of testosterone-estradiol binding globulin and levels of IgG, IgA, IgM and complement  $\beta_1A$  in blood plasma and seminal plasma.

The patients were treated by clomiphene citrate therapy employed by Paulson and Wacksman, testosterone rebound therapy, administration of anti-serotonine agent and etc.

The results were evaluated as follows:

(1) High levels of FSH were mainly detected in the azoospermic males and most of them were Sertoli cell only syndrome and Klinefelter's syndrome. LH were significantly elevated in Klinefelter's syndrome and testosterone were normal in all patients. TeBG binding capacity examined to 10 idiopathic infertile males and 2 Klinefelter's syndrome was elevated only in the patients performed testosterone rebound therapy.

FSH levels revealed the best correlation with severe testicular damage of spermatogenesis and high elevated FSH concentration was assessed the uselessness of testicular biopsy and the ineffectiveness of the therapy.

(2) The all values of the plasma immunoglobulins in the idiopathic infertile couples were within normal range. High IgG levels of the seminal plasma were detected not only in some idiopathic males, but also in normal males and

high IgA was found in 8 of 34 idiopathic infertile males but was not found in the normal males. IgM and  $\beta_1A$  of the patients were as same as of the controls. IgA detected in the seminal plasma was thought to correlate with the antibodies of sperm-aggutination or sperm immobilization but no study was done in this series.

(3) 5 patients whose wives conceived were

consisted of 4 males treated by clomiphene citrate in 25 mg/day from 3 months to 12 months and the other one administered Periacin® in 12 mg/day to 5 months. Pregnant rate was so low that the rule of more effective therapy should be secured.

(受付：昭和56年9月24日)

## EFFECTS OF GONADOTROPINS ON IN VITRO MATURATION OF BOVINE FOLLICULAR OOCYTES

Yutaka FUKUI, Yoshinori TERAWAKI and Hitoshi ONO

Department of Meat Animal Reproduction, School of Animal Productive  
Science, Obihiro University of Agriculture and  
Veterinary Medicine, Obihiro

**Abstract:** Two experiments were conducted to study effects of gonadotropins (PMS, HCG, FSH and LH) on in vitro maturation of bovine follicular oocytes. All oocytes were collected from follicles  $\leq 5$  mm in diameter and only those with the cumulus cell mass were cultured. Culture time was 27-30 h. In experiment 1, three synthetic culture media (TCM 199+BSA 4 mg/ml, Ham-F-10+15% FCS and BMOC-3+15% FCS) added one of gonadotropins were compared their effects on the proportion of oocytes that reached metaphase-II of the meiotic division. Experiment 2 investigated effects of gonadotropins on in vitro maturation of bovine oocytes in relation to the addition of three different levels of bovine follicular fluid (FF) to the BMOC-3 medium which was collected from 10-20 mm of the follicular size.

The effects of gonadotropins on oocyte maturation were significantly different in the three media ( $P < 0.001$ ). No significant difference was found in the use of BMOC-3 medium, whereas the addition of various gonadotropins resulted in significant differences for the proportion of matured oocytes in both TCM 199 and Ham-F-10 media. BMOC-3 medium, as a whole, appeared to be superior to the other media, so that this medium was used in experiment 2. The data of the treatment in which there was no addition of bovine FF to the medium were taken from experiment 1. There was a significant difference on the proportion of oocytes that reached metaphase-II among the three concentrations of bovine FF ( $P < 0.05$ ). At 40% concentration of the bovine FF, the proportion of matured oocytes was significantly depressed as compared to that of the 20% level, although there was no significant difference between 0% and 20% of the bovine FF in the medium. The depression of the proportion of matured oocytes was overcome by the addition of gonadotropins, HCG, FSH and LH at 40% level of the bovine FF, but not by the addition of PMS.

It appears that the effects of gonadotropins on in vitro maturation of bovine follicular oocytes were influenced by the media used and the concentration of bovine FF added to the medium.

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 27(2), 179-187, 1982)

### Introduction

Oocyte maturation of the meiotic division in vitro has been influenced by various factors, such as ovarian activity, follicular growth, the presence or absence of cumulus cells (Tsafri and Channing, 1975a; Sorenson and Wassarman, 1976; Sato et al., 1977a,

1978; Fukui and Sakuma, 1980a), media (Church et al., 1974; Sato et al., 1977a, b; Fukui and Sakuma, 1980b), culture time (Crosby and Gordon, 1971; Shea et al., 1976; Fukui and Sakuma, 1980b), additional energy sources (Sato et al., 1977c; Fukui et al., 1981), gonadotropins (Baker and Neal, 1972; Bae and Foote, 1975; Meinecke and Mei-

necke-Tillman, 1979) and steroid hormones (Robertson and Baker, 1969; McGaughey, 1977). Meinecke and Meinecke-Tillman (1979) reported that in porcine oocytes, the addition of gonadotropins (PMS, HCG or FSH) to the culture medium resulted in increased number of isolated oocytes which reached metaphase-II. Furthermore, it has been demonstrated that there is an inhibitory activity of follicular fluid (FF) on the spontaneous maturation of isolated porcine oocytes (Tsafriri and Channing, 1975b). The inhibitor is a small polypeptide with a molecular weight in the order of 2000 and could be overcome by the addition of ovine LH (5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) to the culture medium (Tsafriri et al., 1976). Bovine FF also has an inhibitory like activity, which specially suppresses the binding of FSH to granulosa cells (Gwatkin and Andersen, 1975; De Jong and Sharpe, 1976).

The present study was conducted to investigate the effects of various gonadotropins (PMS, HCG, FSH and LH) on in vitro maturation of isolated bovine oocytes in three synthetic culture media and the relationship between the gonadotropins and three different concentrations of bovine FF in the medium.

### Materials and Methods

Ovaries were recovered from cows at a local slaughterhouse and brought to the laboratory in 0.86% saline at 30°C within 2h. Collection procedure of immature oocytes from follicles of  $\leq 5$  mm diameter was the same as in the previous report (Fukui and Sakuma, 1980a). Since the ovaries were collected from a slaughterhouse, the stage of the estrous cycle or whether the animals were pregnant was unknown. The age of corpora lutea (CL) in the ovary was not estimated in the present study.

In experiment 1, three synthetic culture media were used: TCM 199 (Lab. of Microbiology, Osaka Univ., Japan) and 4 mg/ml bovine serum albumin (BSA: Fraction V; Sigma Co., U. S. A.), Ham-F-10 (Gibco Lab., U. S. A.) and 15% (v/v) bovine fetal serum (FCS) and BMOC-3 (Brinster's medium: Gibco Lab., U. S. A.) and 15% (v/v) FCS.

The medium was contained 0.25 mM sodium pyruvate, 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  streptomycin and 100 i.u./ml penicillin G, and the pH of the medium was adjusted to 7.2 with either 0.3 N HCL or 10%  $\text{NaHCO}_3$ . Immediately before use, the medium was sterilized by filtration through 0.45  $\mu\text{m}$  millipore membrane. Gonadotropins added to the medium were followed: 2 i.u./ml FSH (Antrin, Toshiba Co., Japan), PMS and HCG (Teikokuzoki, Co., Japan) and 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ovine LH (NIAMOD-oLH-22: NIH, U. S. A.).

In experiment 2, the relationship of oocyte maturation to the effects of the various gonadotropins and three concentrations (0%, 20% and 40%) of bovine FF in the BMOC-3 medium was investigated. The concentration of the gonadotropins added to the medium was the same used in experiment 1. The FF collected from the follicular size of 10-22 mm in diameter was centrifuged for 15 min at 1,100 rpm/min and stored at -20°C (Dave and Graves, 1979). The storage period of the FF was a maximum of 7 days.

The culture methods used were the same as in the previous report (Fukui and Sakuma, 1980a). Only oocytes completely surrounded by the cumulus cell mass were cultured for 27-30h in both experiment 1 and 2. After the culture, examination of the stage of the meiotic division in each oocyte was performed by the methods described in the previous reports (Fukui and Sakuma, 1980a, b). Oocytes were considered to have matured if their chromosomes were at the second meiotic metaphase and if the first polar body was excluded.

In both experiments, the proportion of matured oocytes was analyzed by the least squares method after angular transformation (Steel and Torrie, 1960). The factorial design (3 $\times$ 5) was used in the two experiments. A chi square test and the Duncan's multiple range test were also used to investigate significances in each factor.

### Results

Table 1 shows effects of gonadotropins on the proportion of maturing oocytes cultured in three synthetic media in vitro (Experiment 1). There were highly significant dif-

Table 1 Effects of gonadotropins on in vitro maturation of bovine follicular oocytes cultured in three different media (experiment 1)

Media	Gonadotropins	n Oocytes examined	Stages of maturation*						Degenerative
			GV	P-I	M-I	A-I	T-I	M-II	
TCM 199 +BSA	None	41	0	3	4	2	1	26 a, b	2
	PMS	38	0	1	3	1	3	29 a	1
	HCG	49	0	0	2	0	3	42 a	2
	FSH	42	4	9	7	9	2	18 c	2
	LH	54	0	5	10	9	3	34 b	2
	Subtotal (%)	224	4	18	26	3	12	152(67.9)	9
Ham-F-10 +FCS	None	49	2	3	13	0	3	26 b	2
	PMS	37	0	1	9	0	0	24 a, b	3
	HCG	46	1	0	4	0	3	37 a	1
	FSH	46	8	8	9	0	2	7 c	11
	LH	51	20	3	3	0	1	23 b	1
	Subtotal (%)	229	32	15	38	0	9	117(51.1)	18
BMOC-3 +FCS	None	49	0	1	7	0	3	36 a	2
	PMS	44	0	1	8	2	4	27 a	2
	HCG	47	1	1	4	1	3	35 a	2
	FSH	51	2	2	2	1	4	37 a	3
	LH	50	0	1	9	0	4	35 a	1
	Subtotal (%)	241	3	6	30	4	18	170(70.5)	10
Total	694	39	39	94	7	39	439(63.3)	37	

\* GV, germinal vesicle; P-I, prometaphase I (germinal vesicle breakdown); M-I, metaphase I; A-I, anaphase I; T-I, telophase I; M-II, metaphase II.  
The same alphabet following the number of matured oocytes in each group of medium is not significantly different (P<0.05).

Table 2 Analysis of variance for the data in the study

a) Experiment 1

Source of variation	DF	MS	F
Media	2	189.17	10.54***
Gonadotropins	4	209.48	11.67***
Interaction	8	66.18	3.69***
Error		17.95	

\*\*\* P<0.001.

b) Experiment 2

Source of variation	DF	MS	F
Concentrations of follicular fluid	2	56.61	3.04*
Gonadotropins	4	26.49	1.42
Interaction	8	30.70	1.65
Error		18.60	

\* 0.025<P<0.050.

ferences for numbers of matured oocytes in media, gonadotropins and their interaction (P>0.001: Table 2-a). By the Duncan's multiple range test, no significant effect of gonadotropins was found in the use of BMOC-3 medium, whereas the addition of various gonadotropins resulted in significant difference of matured oocytes in both TCM 199 and Ham-F-10 media. Especially, the addition of FSH extremely depressed the proportion of matured oocytes in those two media. Comparing the different media, the uses of TMC 199 and BMOC-3 resulted in significantly higher proportion of matured oocytes than the use of Ham-F-10 medium (P<0.001). There was no significant difference between TCM 199 and BMOC-3 media ( $\chi^2=0.39$ ), but it appeared that a high proportion of oocytes with expanded cumulus oophorus was observed in the use of BMOC-3 (Fig. 1).

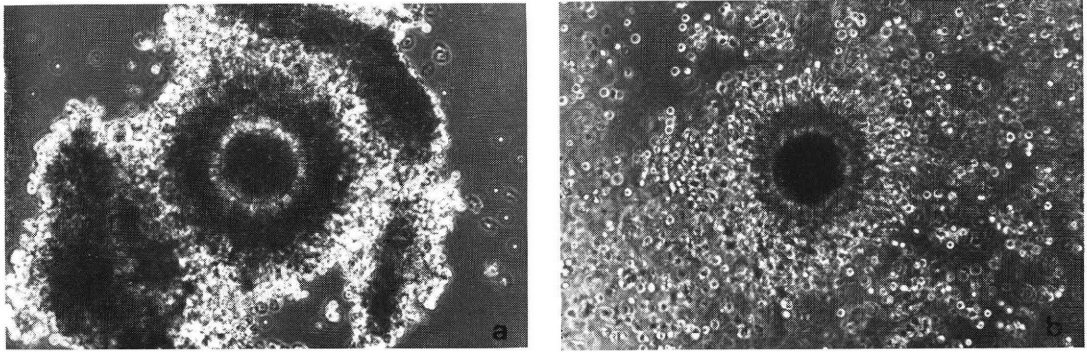


Fig. 1 Oocyte-cumulus cell complexes before (a) and after (b) culture in BMOC-3 medium containing FCS plus 5 µg/ml bovine LH. ×400.

Table 3 shows the effects of gonadotropins on maturing oocytes cultured in BMOC-3 medium combined with the addition of one of the three concentrations of bovine FF (0%, 20% and 40%). The data for the treatment with no addition (0%) of bovine FF were taken from experiment 1. As shown in Table 2-b, the analysis of variance found a

significant difference for the proportion of oocytes that reached metaphase-II among the concentrations of bovine FF (P<0.05). However, there was no significant difference in both effects of gonadotropins and the interaction. Chi-square test indicated that the concentration of 40% bovine FF in the medium significantly depressed the proportion

Table 3 Effects of gonadotropins on in vitro maturation of bovine follicular oocytes cultured in BMOC-3 medium containing three different concentrations of follicular fluid (experiment 2)

Concentrations of follicular fluid (%)	Gonadotropins	n Oocytes examined	Stages of maturation*						Degenerative
			GV	P-I	M-I	A-I	T-I	M-II	
0#	None	49	0	1	7	0	3	36	2
	PMS	44	0	1	8	2	4	27	2
	HCG	47	1	1	4	1	3	35	2
	FSH	51	2	2	2	1	4	37	3
	LH	50	0	1	9	0	4	35	1
	Subtotal (%)		241	3	6	30	4	18	170(70.5)
20	None	40	0	1	4	0	4	31	0
	PMS	40	0	0	8	0	3	30	0
	HCG	41	0	2	4	0	3	29	3
	FSH	42	0	3	6	0	2	27	4
	LH	45	0	1	5	0	4	35	0
	Subtotal (%)		209	0	7	27	0	16	152(72.7)
40	None	44	3	7	8	0	2	19	5
	PMS	40	1	1	8	1	4	21	4
	HCG	43	0	0	6	0	4	31	2
	FSH	46	0	0	3	1	4	35	3
	LH	43	0	0	6	2	4	30	1
	Subtotal (%)		216	4	8	31	4	18	136(63.0)
Total		666	7	21	88	8	52	458(68.8)	32

# The data taken from experiment 1.

\* The same shown in Table 1.

of matured oocytes ( $0.025 < P < 0.050$ ), although there was no significant difference neither between 0% and 20%, nor between 0% and 40% of bovine FF. The depression of the proportion of matured oocytes was overcome by the addition of three gonadotropins (HCG, FSH and LH) at the 40% concentration of bovine FF but not by the use of PMS.

### Discussion

Meinecke and Meinecke-Tillman (1979) studied effects gonadotropins on the maturation of isolated porcine oocytes and reported that the addition of gonadotropins (2 i. u./ml PMS, HCG or 2 mg/ml FSH) to the enriched TCM 199 resulted in increased number of oocytes that reached metaphase-II. On the contrary, Soupart and Morgenstern (1973) reported that exogenous gonadotropins (FSH, HCG LH) did not significantly affect the maturation rate of human oocytes in the Bavister's medium. In the present study (Experiment 1), effects of gonadotropins were varied with the media used. Namely, PMS and HCG increased the proportion of matured oocytes in both TCM 199 and Ham-F-10 media, whereas no gonadotropin significantly affect the oocyte maturation in the use of BMOC-3 medium.

Among the media used in experiment 1, the proportion of matured oocytes had no significant difference between TCM 199+BSA and BMOC-3+FCS media, which corresponded with the previous study (Fukui et al., 1981). Although detailed observations on the expansion of the cumulus oophorus were not performed as one of the evidence of maturation (Bedirian and Baker, 1975), it appeared that the proportion of oocytes with expanded cumulus oophorus after culture in BMOC-3+FCS was higher than that after the culture of TCM 199+BSA. Epping (1980) reported that the cumulus expansion *in vitro* required the presence of FCS in mouse oocytes. It remains unclear, however, whether or not the expansion of the cumulus oophorus of bovine oocytes was stimulated by the presence of FCS or the different media used. A highly purified FSH, not LH, incorporated into the medi-

um stimulates the cumulus expansion in isolated oocytes of mice (Epping, 1980) and rats (Dekel and Phillips, 1979). Although a highly purified ovine LH was used in the present study, the proportion of oocytes with expanded cumulus oophorus was approximately the same as in the use of FSH, especially in the BMOC-3+FCS medium. A further study would be needed for detailed data of expansion of the cumulus oophorus.

Administration of gonadotropins leading to the resumption of meiosis or to ovulation have been performed in mice (Gray and Chrisman, 1980), pigs (Hunter and Polge, 1966; Leman and Dziuk, 1971; Motlik and Fulka, 1974) and cattle (Hafez and Ishibashi, 1964; Bedirian et al., 1975; Trounson et al., 1977). However, there have been few studies on the addition of gonadotropins to a culture medium for oocyte maturation *in vitro* in domestic animals. Newcomb et al. (1978) added 1 i. u./ml of HCG to the medium and obtained a high proportion of matured bovine oocytes after 24h culture (87%). It was not known whether or not the high rate of maturation was produced by the addition of HCG.

In the medium containing 40% of bovine FF, the oocyte maturation was significantly lowered and the depression of the proportion of matured oocytes was overcome by the addition of FSH, HCG or LH, but not by the PMS. It was rather surprising that not only LH but also FSH and HCG overcame the lowered rate of oocyte maturation, as there were reports that LH overcame an inhibitory effect of bovine FF on the maturation of hamster follicle-enclosed oocytes (Gwatkin and Andersen, 1975) and that 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of LH did so in porcine oocytes (Tsafiriri et al., 1976). However, Bae and Foote (1975) reported that 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of LH had no effect on the rabbit oocytes collected from both pre-ovulatory and Graafian follicles. The reasons concerning the ineffectiveness of PMS was indeterminable judging from the fact that PMS exhibits both FSH-like and LH-like activity (Gospodavowicz, 1972) and the addition of PMS did not depress oocyte maturation in the medium containing 20% of bovine FF. With the report of Akufo et al. (1980), the inhibitory effect of FF on oocyte



maturation would be likely related to the concentration of FF added to the medium.

The inhibitory activity of FF has been extensively studied in these days and the activity appears to come from granulosa cells (Tsafiriri and Channing, 1975b; Tsafiriri et al., 1976; Hillensjö et al., 1979) or cumulus oophorus (Gwatkin and Andersen, 1976) and at least in porcine FF (Tsafiriri and Channing, 1975; Tsafiriri et al., 1976; Hillensjö et al., 1979). It has been reported that the inhibitory effect of FF is dependent on the size of follicles from which FF was collected in pigs (McGaughey, 1975; Meinecke and Meinecke-Tillman, 1978). However, the results shown by the two reports were contradictory. The former study found that oocyte maturation was partly depressed by the addition of FF from large follicles (8-10 mm) but not by FF from small follicles (3.5-4.4 mm). On the other hand, the latter study reported that the proportion of oocytes that reached metaphase-II was higher in the addition of FF collected from large follicles (0-11 mm) than that of FF collected from small follicles (3-5 mm). Bovine FF collected from large follicles (10-20 mm) was used in the present study. The proportion of matured oocytes was depressed at the bovine FF concentration of 40% in the medium, but not at 20%. Thus, it appears that the inhibitory effect of FF on oocyte maturation would be influenced by the concentration of FF added to the medium and also probably by the size of follicles from which FF was collected.

Although the spontaneous maturation have resumed in various species without addition of gonadotropins, the maturation of oocytes isolated from follicles was incomplete from the physiological point of view including nuclear and cytoplasmic events (Moor et al., 1980). In order to make full use of the available oocytes, indication of full physiological maturation in vitro requires the removal of meiotic inhibitors, a low molecular weight of polypeptide (Tsafiriri et al., 1976) or cyclic AMP (Foote and Thibault, 1969; Gilula et al., 1978). It has been recently described that the addition of high levels of LH (10 mg/ml) to the medium increased the capacity of rat (Shalgi et al., 1979) and

sheep oocytes to undergo maturation (Moor et al., unpublished data; cited by Moor et al., 1980). Furthermore, specific steroids, especially estrogens constitute one essential component for the induction of full maturation of extrafollicular oocytes in vitro (Morr and Trounson, 1977; Thibault, 1977). It would be necessary to stimulate oocytes for physiological maturation including the expansion of cumulus oophorus, nuclear and cytoplasmic events by addition of both gonadotropins and steroids to the medium. In the present study, oocytes were considered to have matured if their chromosomes were at the metaphase-II and in some cases the first polar body was excluded. Concerning cytoplasmic maturation, the capacity of matured oocytes should be examined by a fertilization study in either in vivo or in vitro.

In conclusion, the present experiments indicated that effects of gonadotropins on oocyte maturation in vitro were influenced by the media used and the concentration of bovine FF added to the medium.

#### Acknowledgment

This research was partly supported by the Scientific Fund of Ministry of Education, Japan (No. 536021). We wish to thank the staff of the Animal Food Center, Obihiro, Japan for the supply of bovine ovaries. The authors also would like to express his interest and the supply of ovine LH (NIAMOD-oLH-22) to Dr. S. Raiti, National Pituitary Agency, U.S.A. Thanks also go to Messrs. S. Ishida and A. Tajima, for their general assistance.

#### References

- 1) Akufo, E., Phelps, D. A. and Foote, W. D. (1980): Follicular control of oocyte meiosis. Proc. Amer. Soc. Anim. Sci., Western Soc. Meeting, Hawaii, pp. 161-163, University of Hawaii Press.
- 2) Bae, I. H. and Foote, R. H. (1975): Effects of hormones on the maturation of rabbit oocytes recovered from follicles of various sizes. J. Reprod. Fert. 42: 357-360.
- 3) Baker, T. G. and Neal, P. (1972): Gonadotrophin-induced maturation of mouse graafian follicles in organ culture. In Oogenesis. (J. D. Biggers and A. W. Schuetz, eds.). University Park Press, Baltimore. pp. 377-396.

- 4) Bedirian, K. N. and Baker, R. D. (1975): Follicular development, oocyte maturation and ovulation in gonadotrophin-treated prepuberal calves. *Can. J. Anim. Sci.* 55: 193-199.
- 5) Bedirian, K. N., Shea, B. F. and Baker, R. D. (1975): Fertilization of bovine follicular oocytes in bovine and porcine oviducts. *Can. J. Anim. Sci.* 55: 251-256.
- 6) Church, R. B., Shea, B. F. and Tervit, R. (1974): Chromosomal analysis of bovine follicular oocytes after incubation in vitro. *J. Anim. Sci.* 39, 142. Abstr.
- 7) Crosby, T. F. and Gordon, I. (1971): Culture and fertilization of sheep ovarian oocytes. II. Timing of nuclear maturation in oocytes cultured in growth medium. *J. Agric. Sci., Camb.* 76: 373-374.
- 8) Dave, B. K. and Graves, C. N. (1979): Organic acid content of the bovine follicular fluid. *Indian Vet. J.* 56: 744-747.
- 9) De Jong, F. H. and Sharpe, R. M. (1976): Evidence for inhibin-like activity in bovine follicular fluid. *Nature, Lond.* 263: 71-72.
- 10) Dekel, N. and Phillips, P. F. (1979): Maturation of the rat cumulus oophorus: A scanning electron microscopic study. *Biol. Reprod.* 21: 9-18.
- 11) Epping, J. J. (1980): Role of serum in FSH stimulated cumulus expansion of mouse oocyte-cumulus cells complexes in vitro. *Biol. Reprod.* 22: 629-633.
- 12) Foote, R. H. and Thibault, C. (1969): Recherches experimentales sur la maturation in vitro des ovocytes de fruite et de veau. *Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys.* 9: 329-349.
- 13) Fukui, Y. and Sakuma, Y. (1980a): Maturation of bovine oocytes cultured in vitro: Relation to ovarian activity, follicular size and the presence or absence of cumulus cells. *Biol. Reprod.* 22: 669-673.
- 14) Fukui, Y. and Sakuma, Y. (1980b): Maturation of bovine oocytes cultured in vitro relating to culture times and synthetic culture media. *J. Tokyo Vet. Zootech. Sci.* 27: 97-101.
- 15) Fukui, Y., Ishida, S., Terawaki, Y. and Ono, H. (1981): Effects of synthetic media and nutritional sources on in vitro maturation of bovine follicular oocytes. *Res. Bull. Obihiro Univ. Ser.* (in press).
- 16) Gilula, N. B., Epstein, M. L. and Beers, W. H. (1978): Cell-to-cell communication and ovulation. A study of the cumulus-oocytes complex. *J. Cell Biol.* 78: 58-75.
- 17) Gospodarowicz, D. (1972): Purification and physicochemical properties of the pregnant mare serum gonadotropin (PMSG). *Endocrinology* 91: 101-106.
- 18) Gray, M. H. and Chrisman, C. L. (1980): The effect of pregnant mare serum gonadotropin on mouse oocytes as monitored at metaphase II. *Theriogenology* 13: 165-170.
- 19) Gwatkin, R. B. L. and Andersen, O. F. (1975): Effect of LH on hamster oocyte maturation in vitro. *Proc. VIII Ann. Meeting Soc. Study Reprcd., Fort Collins, Colo.* Abstr. 77.
- 20) Gwatkin, R. B. L. and Andersen, O. F. (1976): Hamster oocyte maturation in vitro: Inhibition by follicular components. *Life Sci.* 19: 527-536.
- 21) Hafez, E. S. E. and Ishibashi, I. (1964): Maturation division oocytes in bovine following gonadotrophin injections. *Cytogenetics* 3: 167-183.
- 22) Hillensjö, T., Kripner, A. S., Pomerantz, S. H. and Channing, C. P. (1979): In Ovarian Follicle and Corpus Luteum Function. (C. P. Channing, J. M. Marsh and W. A. Sadler, eds.): Plenum Press. New York and London, pp. 283-290.
- 23) Hunter, R. H. F. and Polge, C. (1966): Maturation of follicular oocytes in the pig after injection of human chorionic gonadotrophin. *J. Reprod. Fert.* 12: 525-531.
- 24) Leman, A. D. and Dziuk, P. J. (1971): Fertilization and development of pig follicular oocytes. *J. Reprod. Fert.* 26: 387-389.
- 25) McGaughey, R. W. (1975): A comparison of the fluids from small and large ovarian follicles of the pig. *Biol. Reprod.* 13: 147-153.
- 26) McGaughey, R. W. (1977): The culture of pig oocytes in minimal medium, and the influence of progesterone and estradiol-17 $\beta$  on meiotic maturation. *Endocrinology* 100: 39-45.
- 27) Meinecke, B. and Meinecke-Tillman, S. (1978): Experimental studies of the function of cumulus cells during in vitro maturation of porcine oocytes. *Zbl. Vet. Med. C. Anat. Histol. Embryol.* 7: 58-69.
- 28) Meinecke, B. and Meinecke-Tillman, S. (1979): Effects of gonadotropins on oocyte maturation and progesterone production by porcine ovarian follicles cultured in vitro. *Theriogenology* 11: 351-365.
- 29) Moor, R. M., Cahill, L. P. and Stewart, F. (1980): Ovarian stimulation or egg production as a limiting factor of egg transfer. *Proc. 9th Int. Congr. Anim. Reprod. and A. I.* 1: 43-58.

- 30) Moor, R. M. and Trounson, A. O. (1977): Hormonal and follicular factors affecting maturation of sheep oocytes in vitro and their subsequent developmental capacity. *J. Reprod. Fert.* 49: 101-109.
- 31) Motlik, J. and Fulka, J. (1974): Fertilization of pig follicular oocytes cultured in vitro. *J. Reprod. Fert.* 36: 235-237.
- 32) Newcomb, R., Christle, W. B. and Rowson, L. E. A. (1978): Birth of calves after in vivo fertilization of oocytes removed from follicles and matured in vitro. *Vet. Rec.* 102: 461-462.
- 33) Robertson, J. E. and Baker, R. D. (1969): Role of female sex steroids as possible regulators of oocyte maturation. *Soc. Study Reprod., 2nd Ann. Meeting, Davis, Calif., Abstr. No. 57: p. 29.*
- 34) Sato, E., Iritani, A. and Nishikawa, Y. (1977a): Factors involved in maturation of pig and cattle follicular oocytes cultured in vitro. *Jap. J. An. Reprod.* 23: 12-18.
- 35) Sato, E., Iritani, A. and Nishikawa, Y. (1977b): Maturation and activation of cattle follicular oocytes cultured in vitro. *Jap. J. Zootech. Sci.* 49: 236-242.
- 36) Sato, E., Iritani, A. and Nishikawa, Y. (1977c): Effects of energy sources on oocyte maturation in pig and cattle. *Jap. J. Zootech. Sci.* 48: 333-335.
- 37) Sato, E., Iritani, A. and Nishikawa, Y. (1978): Rate of maturation division of pig follicular oocytes cultured in vitro. *Jap. J. Zootech. Sci.* 49: 400-405.
- 38) Shalgi, R., Dekel, N. and Kraicer, P. F. (1979): The effect of LH on the fertilizability and developmental capacity of rat oocytes cultured in vitro. *J. Reprod. Fert.* 55: 429-436.
- 39) Shea, B. T., Latour, J. P. A., Bedirian, K. N. and Baker, R. D. (1976): Maturation in vitro and subsequent penetrability of bovine follicular oocytes. *J. Anim. Sci.* 43: 809-815.
- 40) Sorenson, R. A. and Wassarman, P. M. (1976): Relationship between growth and meiotic maturation of the mouse oocyte. *Develop. Biol.* 50: 531-536.
- 41) Soupart, P. and Morgenstern, L. L. (1973): Human sperm capacitation and in vitro fertilization. *Fert. Steril.* 24: 462-478.
- 42) Steel, R. G. D. and Torrie, J. H. (1960): Principles and Procedures of Statistics. McGraw-Hill Book Co., New York, Toronto, London.
- 43) Thibault, C. (1977): Are follicular maturation and oocyte maturation independent processes? *J. Reprod. Fert.* 51: 1-15.
- 44) Trounson, A. O., Willadsen, S. M. and Rowson, L. E. A. (1977): Fertilization and development capacity of bovine follicular oocytes matured in vitro and in vivo and transferred to the oviducts of rabbit and cows. *J. Reprod. Fert.* 51: 321-327.
- 45) Tsafirri, A. and Channing, C. P. (1975a). Influence of follicular maturation and culture conditions on the meiosis of pig oocytes in vitro. *J. Reprod. Fert.* 43: 149-152.
- 46) Tsafirri, A. and Channing, C. P. (1975b): An inhibitory influence of granulosa cells and follicular fluid upon porcine oocyte meiosis in vitro. *Endocrinology* 96: 922-927.
- 47) Tsafirri, A., Pomerantz, S. H. and Channing, C. P. (1976): Inhibition of oocyte maturation by porcine follicular fluid: Partial characterization of the inhibitor. *Biol. Reprod.* 14: 511-516.

#### 牛卵胞卵子の体外成熟に及ぼす性腺刺激ホルモンと卵胞液の影響

福井 豊・寺脇良悟・小野 斉  
(帯広畜産大学家畜生産科学科)

牛の卵胞内卵子(卵母細胞)の体外成熟に及ぼす要因として性腺刺激ホルモンと卵胞液の効果について検討した。実験1では、3種の合成培養液(TCM 199+4 mg/ml 牛血清アルブミン: BSA, Ham-F-10+15% 牛胎児血清: FCS, BMOC-3+15% FCS)に4種の性腺刺激ホルモン(卵胞刺激ホルモン: FSH, 黄体形成ホルモン: LH, 妊馬血清性腺刺激ホルモン PMSG, または妊婦絨毛性腺刺激ホルモン: HCG)を添加し、27-30時間培養し、成熟の段階を検討した。実験2では、BMOC-3+15% FCS液に直径10-20mmの卵胞から採取した卵胞液を0% (無添加区), 20% または40% (v/v)の割合で混ぜ、実験1と同様に培養した。培養後、常法に従い固定、染色し、位相差顕微鏡により第2成熟分裂の中期(Met-II期)に到したものを成熟卵子と判定した。

実験1において、添加された性腺刺激ホルモンの効果は使用した培養液により異なった。(P<0.001)。すなわち、TCM 199+BSA液とHam-F-10+FCS液を使用した場合には卵子成熟率は添加する性腺刺激ホルモンにより影響されたが、BMOC-3+FCS液の場合には性腺刺激ホルモンの効果は認められなかった。3種の培養液の中ではBMOC-3+FCS液が他の2つの培養液より優れているようであった。すなわち、TCM 199+BSA液に対しては有意差は認められなかった(70.5%と67.9%)が、Ham-F-10+FCS液に対しては高い有意差が認められた(51.1%, P<0.001)。実験2から、卵胞液の添加は卵子成熟率に影響を及ぼした。(P<0.05)。すなわち、卵胞液の無添加区と20%区の間には有意差は認めら

れなかったが、20%区と40%区の間では卵子成熟率は有意に低下した ( $P < 0.05$ )。この40%区において、HCG、FSH そして LH の添加により卵子成熟率は改善されたが、PMSG は効果がなかった。

本実験から、牛卵胞内卵子の体外成熟に及ぼす性腺刺激ホルモンの効果は使用される培養液と培養液に含まれる卵胞液の濃度によるものと思われた。

(受付：昭和56年6月10日)

# 同腹ラットの卵胞数について

## Number of Follicles in a Litter of Rats

山口大学農学部獣医学科

石橋 功 中島 敏明

Isao ISHIBASHI Toshiaki NAKASHIMA

Department of Veterinary Science, Faculty of  
Agriculture, Yamaguchi University

生後12週齢の同腹ラットを用いて、卵胞数に及ぼす母親の影響を調べると共に、卵胞総数、正常および閉鎖卵胞数相互間、ならびにこれらと体重との関係について検討した。

1) 卵胞総数、正常および閉鎖卵胞数、 $250\sim 399\mu\text{m}$  ならびに $400\sim 499\mu\text{m}$  の正常卵胞数には、いずれも母親の違いによる有意な差 ( $p < 0.05\sim 0.001$ ) が認められた。2) 総数と正常、閉鎖卵胞数又は小～中型 ( $< 499\mu\text{m}$ ) の正常卵胞数との間には、いずれも高い相関 ( $r = 0.688\sim 0.972$ ) があつたが、大型 ( $> 500\mu\text{m}$ ) の正常卵胞数との間の相関は低かつた。3) 正常卵胞数と種々の大きさの正常卵胞数との関係も総数との場合同様であつた。4) 体重と卵胞数との間には、多くの場合中程度 ( $r = 0.4\sim 0.5$ ) の相関があつた。5) 以上の結果から、卵胞数、特に小～中型の卵胞数は母親の影響を強く受けるが、大型の卵胞は性周期の進行に伴うホルモンなど、他の要因の影響をより強く受けることが示唆された。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 188-194, 1982)

### 緒 言

排卵数や着床、産子数など繁殖に関する諸形質は、種々の要因に左右され、そのばらつきの大きいことは、日常我々の体験するところである。マウスを中心とした研究では、自然排卵数<sup>1-5)</sup>や過排卵数<sup>2-13)</sup>に系統差があり、遺伝要因の関与することが報告<sup>2,4,5)</sup>されている。出生時卵胞(子)数についても同様の傾向を示す報告が、マウス<sup>14)</sup>、ラット<sup>3,15)</sup>、羊<sup>16,17)</sup>についてなされているが、その後の消長は出生時の数とは平行しない<sup>14)</sup>。もし排卵数や卵胞数に遺伝要因が関与しているとするれば、同腹の子のそれは齊一である筈であり、諸種の実験を行う上で好都合と考えられる。本研究はこのような観点から、同腹ラットを用いて、卵胞を種々に分類し、卵胞数に及ぼす母親の影響を調べると共に、それらの卵胞数間の相互関係、さらに卵胞数と体重との関係について検討を行った。

### 材料および方法

#### 1. 動物

当教室で閉鎖方式で繁殖している Wistar-Imamichi

strain を用いた。ラットは14時間：明、10時間：暗の照明条件下で、子豚の育成用固型飼料を用いて飼育した。

父親2頭をそれぞれ母親10頭に交配し(I, II群)、得られた産子は各5頭(予備を含む)を生後4週で離乳した。育成した雌各4頭は、生後12週(84±2日)の排卵予定前12時間(膣垢像I期の日の暗黒開始前2時間)で殺した。屠殺時体重は表1に示したように、母親間で若干の幅がみられるが、I, II群の平均体重は194.3g および197.4g であり、近似した値であつた。

#### 2. 卵巣の処理および観察

卵巣の組織学的処理および卵胞の観察は、筆者らのさきに記述した方法<sup>18)</sup>によつた。すなわち、卵胞は正常と閉鎖卵胞にわけ、原則として核の存在する部位で長径と短径を計り、その平均を卵胞の大きさとし、 $250\mu\text{m}$  以上のものについて、 $50\mu\text{m}$  毎に区分して観察した。

### 結 果

#### 1. 卵胞数

I, II群における卵胞総数、正常および閉鎖卵胞数の平均は、表2に示したように近似した数 ( $p > 0.05$ ) で

Table 1 Body weight of young at autopsy\*

Group I (sire 1)		Group II (sire 2)	
Dam No. <sup>+</sup>	Body wt. (g) <sup>++</sup>	Dam No. <sup>+</sup>	Body wt. (g) <sup>++</sup>
1	170.5±12.6	11	198.5± 4.3
2	176.5±13.1	12	174.3± 7.0
3	181.3± 7.5	13	190.0±20.0
4	166.3±14.9	14	191.3± 7.5
5	198.8±11.1	15	171.3±11.8
6	203.0±15.3	16	197.5± 8.7
7	195.0±12.2	17	200.0±15.8
8	230.3±12.4	18	227.5±13.2
9	216.3± 2.5	19	213.3±12.8
10	205.0± 4.1	20	210.0± 9.1
Average	194.3±22.2	Average	197.4±19.6

\* Performed at 12 weeks (84±2 days) of age.

+ Four young were used for each dam.

++ Mean±standard deviation.

Table 2 Number of follicles over 250 $\mu$ m in diameter

Group (sire No.)	Dam No. <sup>+</sup>	Total No. <sup>++</sup>	Healthy <sup>++</sup>	Atretic <sup>++</sup>	Atretic (%)
I (sire 1)	1	114.5±28.8	69.5± 7.4	45.0±21.4	39.3
	2	150.8±18.4	85.8± 7.6	65.0±11.0	43.1
	3	169.3±32.6	103.8±20.5	65.5±12.5	38.7
	4	169.8±32.0	109.3±31.6	60.5± 9.8	35.6
	5	182.3±22.1	104.8±17.3	77.5±10.5	42.5
	6	186.8±34.8	91.5± 6.6	95.3±32.5	51.0
	7	201.0±15.9	142.0±13.1	59.0±18.5	29.4
	8	203.3±52.1	131.0±37.9	72.3±16.5	35.5
	9	237.5±26.4	149.3±14.5	88.2±14.2	37.2
	10	275.5±47.6	159.3±26.9	116.2±27.3	42.2
	Average	189.1±51.8	114.6±33.9	74.5±34.4	39.4
II (sire 2)	11	125.8±29.7	91.8±21.6	34.0±10.1	27.0
	12	131.5±10.8	90.0±21.8	41.5± 7.6	31.6
	13	146.3±12.8	92.5±11.7	53.8±13.8	36.8
	14	151.5±11.6	94.8± 7.2	56.7± 8.8	37.5
	15	161.0±32.7	110.8±22.3	50.2±10.8	31.2
	16	194.8±61.2	128.8±31.5	66.0±29.9	33.9
	17	223.0±38.5	145.0±21.3	78.0±21.2	35.0
	18	235.8± 8.7	160.3±16.1	75.5± 7.5	32.0
	19	261.0±65.7	164.8±29.6	96.2±36.2	36.9
	20	282.5±16.2	178.3±10.7	104.2± 9.4	36.9
	Average	191.3±62.3	125.7±37.6	65.6±27.2	34.3

+, ++ See the footnote of Table 1.

Table 3 Number of healthy follicles of various sizes ( $\mu\text{m}$ )

Group (sire No.)	Dam <sup>+</sup> No.	250—	400—	500—	550—*, ** (A)	% of (A) to	
						Healthy	Total No.
I (sire 1)	1	37.5	13.8	4.0	14.2±5.9	20.6	12.5
	2	59.0	12.5	1.8	12.5±2.7	14.6	8.3
	3	60.5	20.3	5.0	17.8±1.1	17.2	10.5
	4	68.5	21.0	4.5	15.0±2.2	13.7	8.8
	5	66.5	18.8	3.0	16.5±3.7	15.7	9.1
	6	55.2	18.8	5.5	12.0±4.8	13.1	6.4
	7	92.2	27.8	6.5	15.5±1.3	10.9	7.7
	8	91.3	18.0	3.3	18.5±3.1	14.1	9.1
	9	100.2	26.5	4.3	18.3±1.7	12.3	7.7
	10	108.2	29.5	7.3	14.3±4.1	9.0	5.2
Average		73.9	20.7	4.5	15.5±3.5	—	—
(%)		(64.4)	(18.0)	(4.0)	(13.5)	(13.5)	(8.2)
II (sire 2)	11	59.5	13.0	6.0	13.3±1.7	14.5	10.5
	12	57.5	15.5	3.5	13.5±1.0	15.0	10.3
	13	56.0	14.5	6.2	15.8±2.1	17.1	10.8
	14	59.3	17.5	5.5	12.5±3.0	13.2	8.3
	15	77.0	14.5	3.8	15.5±1.7	14.0	9.6
	16	91.8	16.5	4.0	16.5±3.1	12.8	8.5
	17	88.2	31.0	8.0	17.8±2.1	12.3	8.0
	18	104.0	29.0	6.5	20.8±2.2	13.0	8.8
	19	112.2	31.5	3.8	17.3±1.3	10.5	6.6
	20	118.5	36.0	5.3	18.5±3.9	10.4	6.6
Average		82.4	21.9	5.3	16.1±3.3	—	—
(%)		(65.6)	(17.4)	(4.2)	(12.8)	(12.8)	(8.4)

+, \*\* See the footnote of Table 1.

\* Most follicles were from 550 to 799  $\mu\text{m}$  in diameter.

あつたが、母親の違いによつて2倍以上の大きいばらつきがあり、同腹雌間でも若干のばらつきがあつた。

size 別正常卵胞数は表3に示した。すなわち、250～、400～、500～549 $\mu\text{m}$  の卵胞数は、I、II群で大きい差がなく、正常卵胞数に占める割合は65、18、4%前後であつた。550 $\mu\text{m}$  以上の正常卵胞数は、I、II群で近似し、正常卵胞数の13%前後、卵胞総数の8%余を占めるが、卵胞数の少ないものでは、やや比率が高いように見受けられた。

以上の結果を、分散分析によつてこれをみると(表4)、卵胞総数、正常および閉鎖卵胞数はいずれも母親の違いによつて有意な差( $p < 0.001$ )があつた。さらに正常卵胞数を Size 別にみると、250～、400～499 $\mu\text{m}$  の卵胞で有意な差( $p < 0.05 \sim 0.001$ )が認められた。

## 2. 種々の型および大きさの卵胞数間の相互関係

結果は表5～6に示した。すなわち、卵胞総数と正常

又は閉鎖卵胞数との間 ( $r = 0.823 \sim 0.972$ )、および総数と250～又は400～499 $\mu\text{m}$  の正常卵胞数との間 ( $r = 0.688 \sim 0.896$ ) には、いずれも高い相関があつた。さらに正常卵胞数と250～、400～499 $\mu\text{m}$  の卵胞数との間にも高い相関 ( $r = 0.764 \sim 0.974$ ) が認められるが、卵胞総数又は正常卵胞数と500～549 $\mu\text{m}$  および550 $\mu\text{m}$  以上の正常卵胞数との間の相関は低く ( $r = 0.062 \sim 0.532$ )、かつI、II群間で数値に差がみられた。

## 3. 体重と卵胞数間の相関

屠殺時体重と400～499 $\mu\text{m}$  又は500～549 $\mu\text{m}$  の正常卵胞数との間には、極めて低い相関があるか、又は相関が存在しないが ( $r = -0.024 \sim 0.373$ )、その他の場合はいずれも  $r = 0.4 \sim 0.5$  程度の相関が認められた。

## 考 察

表4の結果から、卵胞総数および正常卵胞数は、母親

Table 4 Variance analysis on the number of follicles over 250  $\mu\text{m}$  in diameter among dams

Classification of follicles	Group I <sup>+</sup> (sire 1)	Group II <sup>+</sup> (sire 2)	Groups I + II
Total No.	7.345***	10.225***	8.416***
Healthy	7.899***	10.872***	9.171***
Atretic	4.816***	5.927***	5.319***
Healthy, 250-399 $\mu\text{m}$	8.652***	5.121***	6.232***
Healthy, 400-499 $\mu\text{m}$	2.713*	6.388***	4.326**
Healthy, 500-549 $\mu\text{m}$	2.032	1.152	1.522
Healthy, >550 $\mu\text{m}$	1.825	4.469***	2.639**

<sup>+</sup> Forty female young were used in each sire group.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

Table 5 Phenotypic correlation between total number of follicles and that of healthy, atretic or healthy follicles of various sizes

Between :	Correlation coefficient (r) in		
	Group I <sup>+</sup> (sire 1)	Group II <sup>+</sup> (sire 2)	Groups I + II
Total No. & Healthy	0.901	0.972	0.932
Total No. & Atretic	0.823	0.936	0.896
Total No. & Healthy, 250-399 $\mu\text{m}$	0.872	0.896	0.882
Total No. & Healthy, 400-499 $\mu\text{m}$	0.688	0.782	0.744
Total No. & Healthy, 500-549 $\mu\text{m}$	0.436	0.065	0.226
Total No. & Healthy, >550 $\mu\text{m}$	0.278	0.504	0.388

<sup>+</sup> See the footnote of Table 4.

Table 6 Phenotypic correlation between healthy follicles and atretic or healthy follicles of various sizes

Between :	Correlation coefficient (r) in		
	Group I <sup>+</sup> (sire 1)	Group II <sup>+</sup> (sire 2)	Groups I + II
Healthy & Atretic	0.496	0.835	0.645
Healthy & Healthy, 250-399 $\mu\text{m}$	0.974	0.935	0.953
Healthy & Healthy, 400-499 $\mu\text{m}$	0.789	0.764	0.771
Healthy & Healthy, 500-549 $\mu\text{m}$	0.488	0.062	0.270
Healthy & Healthy, >550 $\mu\text{m}$	0.286	0.532	0.412

<sup>+</sup> See the footnote of Table 4.

の影響を強く受けることを知った。そして499 $\mu\text{m}$ 以下の小～中型の正常卵胞数は、卵胞総数および正常卵胞数との間に高い相関があり、かつその数も多いことから、母親の違いによる卵胞総数および正常卵胞数の差は、主としてこれらの大きさの卵胞によるものと考えられる。この結果は、マウスの出生時卵胞(子)数に系統差がある<sup>14)</sup>、或いは出生時卵胞数や12週齢の排卵数に9 strain type (父3×母3)間の差 ( $p < 0.01$ )がある<sup>9)</sup>とする説を基本的に支持するものである。さらに27日齢ラット

の卵胞数は、系統と母親によつて様々であり<sup>15)</sup>、羊の出生時卵胞数は、品種間およびそれらの雑種で相違するという報告<sup>16)</sup>とも一致した傾向である。またマウスにおける研究<sup>14)</sup>では、日齢を加えることによる卵胞数の減少率や大卵胞を有する最終日齢、不妊時の卵胞数に系統差が認められるが、出生時の卵胞数とこれらの時期における卵胞数との間には、関連がないことも明らかにされている。本実験の観察時期は、生後12週齢のLH放出時に相当し、排卵に至る大卵胞がほぼ出揃っている時期であ



Table 7 Phenotypic correlation between body weight at autopsy and total number, number of healthy, atretic or healthy follicles of various sizes

Between :	Correlation coefficient (r) in		
	Group I <sup>+</sup> (sire 1)	Group II <sup>+</sup> (sire 2)	Groups I + II
Body weight & Total No.	0.571	0.469	0.511
Body weight & Healthy	0.471	0.526	0.499
Body weight & Atretic	0.527	0.343	0.415
Body weight & Healthy, 250-399 $\mu\text{m}$	0.508	0.465	0.486
Body weight & Healthy, 400-499 $\mu\text{m}$	0.174	0.373	0.278
Body weight & Healthy, 500-549 $\mu\text{m}$	-0.024	0.116	0.054
Body weight & Healthy, >550 $\mu\text{m}$	0.408	0.576	0.475

\* See the footnote of Table 4.

る<sup>18,19)</sup>。従つて本実験の結果は、このような時期においても、499 $\mu\text{m}$ 以下の卵胞数に母親の影響、すなわち遺伝的影響がみられることを示している。しかしながら、母親別にみたそれぞれの卵胞数が、出生時の卵胞数と関連しているかどうかについては明らかでない。

本 colony における平均排卵数は12~13個である<sup>20,21)</sup>。550 $\mu\text{m}$ 以上の正常卵胞はその多くが排卵に至り、500~549 $\mu\text{m}$ の卵胞は極く一部が排卵に関与すると考えられるが<sup>18,19)</sup>、これらの大きさの卵胞における母親の影響は比較的強く、かつ卵胞数および正常卵胞数との間の相関も低かつた。と同時に、I、II群間で若干の相違がみられた。マウスの黄体数と密接な関係があるグラフ氏卵胞数に系統差があり<sup>14)</sup>、排卵数や黄体数にも系統差があることが報告<sup>1,8,9)</sup>されている。さらに排卵数は母親はもとより、父親によつても影響されるが、その遺伝率は0.22~0.31<sup>2)</sup>、0.48<sup>4)</sup>、或いは系統により0.3~0.65<sup>5)</sup>と報告されて居り、その数値は高いものではなくかつ幅がある。また羊においては排卵数の多い品種が必ずしも卵胞数が多くなく<sup>17)</sup>、出生時の卵胞腔を有する卵胞内卵子数と総数又は一層以上の顆粒膜細胞を有する卵子数との関係は、品種およびそれらの雑種で相違することも報告<sup>16)</sup>されている。本実験における500~549 $\mu\text{m}$ および550 $\mu\text{m}$ 以上の卵胞数の結果と排卵数の場合を直接対比することは出来ないが、これらの大きさの卵胞にも若干の遺伝要因が関与するが、それよりもこれらの卵胞では、性周期の進行に伴うホルモンなど、他の要因の影響をより強く受けると考えられる。

また種々の時期の卵胞数に系統差があり<sup>3,14-16)</sup>、過排卵数は投与したPMSG (FSH)量に応じて、発育を開始する種々の大きさの卵胞の数に左右される<sup>18,22)</sup>ことを併せ考えると、過排卵数に系統差があるという諸氏の報告<sup>2-13)</sup>は理解出来る結果である。

本実験において、体重と卵胞総数、正常および閉鎖卵胞数との間に $r=0.4\sim 0.5$ 程度の相関が存在した。体重と卵胞数との関係を示した報告は見当たらないが、この結果は、屠殺時までを受けた栄養条件が、卵胞の消長に或る程度の影響を及ぼすことを示しているかもしれない。体重と550 $\mu\text{m}$ 以上の卵胞数との間にも同程度の相関が存在したが、この結果は、マウスの体重と排卵数との間に $r=0.4$ の相関があつたとするLand<sup>23)</sup>の成績に近く、猪<sup>1)</sup>の系統により $r=-0.10\sim 0.32$ および田谷<sup>24)</sup>が幼若ラットの誘起排卵で、石島ら<sup>25)</sup>が家兔の過排卵で、体重の影響は少ないと報告しているのと比較すれば、僅かに高い成績である。体重と400~499 $\mu\text{m}$ および500~549 $\mu\text{m}$ の正常卵胞数との間には、相関が存在しないか、又は極めて低い相関があつたが、この結果は、この大きさの卵胞が他の要因の影響を受けて変動することを示唆する。換言すれば、餓餓など極端な場合以外は、栄養条件の影響を受けることが少ないと考えられる。

なお、本実験において、I、II群の種々の卵胞数は比較的近い数値を示し、卵胞数に及ぼす母親の影響の分析、および種々の卵胞数間の相関において、I、II群の成績は大型卵胞の場合を除いて近似していた。このことは交配に用いた父親の影響が少ないことを示すが、その原因は、本実験に用いたラットが、閉鎖方式で繁殖しているものであり、父親の血縁度が近いことによると考えられる。従つてこの問題の検討には、別途の計画による実験が必要である。

## 文 献

- 1) 猪 貴義, 古川早紀男, 保谷 毅, 佐久間勇次: マウス系統間における排卵数と産子数の関係, 実験動物, 18: 47, 1969.
- 2) Land, R. B., and Falconer, D. S.: Genetic studies of ovulation rate in the mouse. J. Anim.

- Sci., 39: 1129, 1969.
- 3) Land, R. B. De Reviers, M. M., Thompson, E. M. and Mauleon, P.: Quantative physiological studies of genetic variation in ovulation activity of the rat. *J. Reprod. Fert.*, 38: 29, 1974.
  - 4) 伊藤雅夫, 荻島 浩, 野入五郎, 石川明芳, 相知正巳, 野口 歳, 宮原 昭, 大沢雄二: PMS と HCG によるマウスの過排卵誘起に及ぼす遺伝的要因の影響, *日大医誌*, 36: 683, 1977.
  - 5) 伊藤雅夫: マウスの産子能力に影響する遺伝的・生物的要因に関する研究, *日大医誌*, 38: 401, 1979.
  - 6) Lin, T. P. and Bailey, D. W.: Difference between two inbred strain of mice in ovulatory response to repeated administration of gonadotrophins. *J. Reprod. Fert.*, 10: 253, 1965.
  - 7) Aron, C., Roos, J., Asch, G., Chateau, D. and Roos, M.: A study in two strains of Wistar rats of variations in reactivity of the ovaries to gonadotrophins during the oestrous cycle. *Annls Endocr.*, 32: 221, 1971.
  - 8) Bindon, B. M., Ch'ang, T. S. and Turner, H. N.: Ovarian response to gonadotrophin by Merino ewes selected for fecundity. *Aust. J. agric. Res.*, 22: 809, 1971.
  - 9) Zarrow, M. X., Christenson, C. M. and Eleftheriou, B. E.: Strain difference in the ovulatory response of immature mice to PMS and to the pheromonal facilitation of PMS-induced ovulation, *Biol. Reprod.*, 4: 52, 1971.
  - 10) Mariana, J. -C.: Etude nombre d'ovulations apres superovulation induite par PMSG chez trois souches de souches de rattes adultes. *Ann. Biol. Bioch. Biophys.*, 43: 231, 1974.
  - 11) Laster, D. B. and Glimp, H. A.: Influence of breed on response to exogenous hormones in estrous and anestrus ewes. *J. Anim. Sci.*, 39: 1129, 1974.
  - 12) 石島芳郎, 佐久間勇次: 性腺刺激ホルモンによるマウスの反復過排卵誘起, *日不妊会誌*, 22: 245, 1977.
  - 13) 石島芳郎, 穴吹一広, 遠藤 克, 佐久間勇次: 反復過排卵処理に対する排卵反応の系統差, *日不妊会誌*, 23: 59, 1978.
  - 14) Jones, E. C. and Krohn, P. L.: The relationships between age, number of oocytes and fertility in virgin and multiparous mice. *J. Endocr.*, 21: 469, 1961.
  - 15) Mauleon, P. and Rao, H. K.: Variation genetiques des populations folliculaires dans les ovaries de rattes impubes. *Annls. Biol. anim. Biochim. Biophys.*, 3: 21, 1963.
  - 16) Land, R. B.: Number of oocytes present at birth in the ovaries of pure and Finnish Landrace cross Blackface and Welsh sheep. *J. Reprod. Fert.*, 21: 517, 1970-a.
  - 17) Cahill, L. P., Mariana, J. C. and Mauleon, P.: Total follicular populations in ewes of high and low ovulation rates. *J. Reprod. Fert.*, 55: 27, 1979.
  - 18) 利部 聰, 石橋 功: 成熟ラットの卵胞発育に及ぼす PMSG 単一投与の影響, *家畜繁殖誌*, 28 (印刷中), 1982.
  - 19) 石橋 功, 利部 聰, 黒鳥英俊: 成熟ラットの卵胞発育および卵子の成熟・排卵に及ぼす HCG の影響, *家畜繁殖誌*, 25: 31, 1979.
  - 20) 石橋 功, 青木ひかる: 成熟ラットにおける卵子の成熟・排卵に及ぼす性腺刺激ホルモンの影響. I. 投与量と排卵について, *家畜繁殖誌*, 21: 130, 1976.
  - 21) 石橋 功, 青木ひかる: 成熟ラットにおける卵子の成熟・排卵に及ぼす性腺刺激ホルモンの影響, II. 排卵時期についての細胞学的観察, *家畜繁殖誌*, 22: 130, 1977.
  - 22) Greenwald, G. S.: Analysis of superovulation in the adult hamster. *Endocr.*, 71: 378, 1962.
  - 23) Land, R. B.: Genetic and phenotypic relationships between ovulation rate and body weight in the mouse. *Genet. Res.*, 15: 171, 1970-b.
  - 24) 田谷一善, 沢本二郎, 笹本修司: PMS 単一投与による幼若ラットの排卵に及ぼす日齢と体重の影響並びに排卵誘起後の発情再起について, *家畜繁殖誌*, 20: 1, 1974.
  - 25) 石島芳郎, 伊藤雅夫, 平林 忠: 過排卵家兔の排卵数に及ぼす季節および体重の影響, *家畜繁殖誌*, 15: 126, 1970.

## Number of follicles in a litter of rats

Isao Ishibashi and Toshiaki Nakashima

Department of Veterinary Science,  
Faculty of Agriculture,  
Yamaguchi University

Histological studies were made on the influence of dam upon the number of follicles in a litter of rats. Interrelationships were also examined among the total number of follicles, the number of healthy, atretic, or healthy follicles of various sizes, and body weight at autopsy. Two groups of ten dams each were mated by sire No. 1 (group I) and No. 2 (group II), respectively. Four female young from each dam were autopsied at 12 weeks ( $84 \pm 2$  days) of age. Follicles over  $250 \mu\text{m}$  in diameter were classified into grades of size at interval of  $50 \mu\text{m}$  in diameter.

1) There were significant differences at 0.1 to 5 percent level among dams in the total number of follicles, the number of healthy, atretic, and healthy follicles less than  $499 \mu\text{m}$

in diameter in a litter of rats. No dams, however, had any great influence upon the number of healthy follicles over  $500\ \mu\text{m}$  in diameter. 2) When the phenotypic correlation coefficient ( $r$ ) was estimated between the total number of follicles and the number of healthy, atretic, or healthy follicles less than  $499\ \mu\text{m}$  in diameter, it was 0.901 to 0.972, 0.823 to 0.936 and 0.688 to 0.896, respectively. A close correlation ( $r=0.764$  to  $0.974$ ) was also observed between the total number of healthy follicles and the number of healthy follicles less than  $499\ \mu\text{m}$  in diameter. A low or hardly noticeable correlation ( $r=0.062$  to  $0.532$ ) was present between the total number of follicles or number of healthy follicles and the number of healthy follicles over  $500\ \mu\text{m}$  in diameter, with a slight

difference between groups I and II. 3) A low correlation ( $r=\text{about } 0.4 \text{ to } 0.5$ ) was shown between the body weight at autopsy and the total number of follicles, the number of healthy, atretic or healthy follicles of various sizes, except follicles from  $400$  to  $549\ \mu\text{m}$  in diameter ( $r=-0.024$  to  $0.373$ ).

From these results, it was suggested that the number of follicles might have been influenced by the dam. Relatively large follicles were hardly controlled by hormone of gonadotrophins and estrogen with lapsed of time in the estrous cycle and factors other than effect of inheritance from the dam.

(受付：昭和56年8月14日)

## IN VITRO DEVELOPMENT OF EGGS RECOVERED FROM THE RABBIT VAGINA

Yoshio TSUTSUMI, Shigeo SAITO, Hiroyuki SUZUKI  
and Kyung K. LEE

Department of Animal Science, Faculty of Agriculture,  
Hokkaido University, Sapporo

**Abstract:** A total of 347 eggs, including 223 fertilized eggs, was recovered from vaginae of superovulated or prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ )-treated rabbits by vaginal washings during 48–81 hours or 23–55 hours *post coitum* (*p. c.*), respectively. 185 morphologically normal embryos were cultured for 4–6 days to examine their viability. Maximum development in culture was to the hatching and/or hatched blastocyst stages. Overall, 93% of cultured embryos developed into the early blastocyst or further developmental stages.

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 27 (2), 195–198, 1982)

### Introduction

Previous experiments in our laboratory have demonstrated that fertilized eggs can be recovered *in vivo* from the vaginae of rabbits treated with estrogen,  $PGF_{2\alpha}$  or pregnant mare serum gonadotrophin (PMSG), and that some embryos recovered from the vagina develop into young when transferred to recipient does<sup>1-7)</sup>. Based on morphological features of the eggs recovered from the vaginae of superovulated rabbits, 38% of 572 eggs showed normal developmental stages, although the fertilization rate of recovered eggs was only 49%<sup>6)</sup>. The object of the investigation reported here was to examine the viability of embryos recovered from rabbit vaginae and subjected to an egg-culture method.

### Materials and Methods

A total of 35 mature, female Japanese White rabbits was used. Twenty-seven does were given an intramuscular injection of 200 IU of PMSG (Serotropin, Teikoku-Zōki, Japan), following by mating and intravenous injection of 100 IU of human chorionic gonadotrophin (hCG; Gonatropin, Teikoku-

Zōki) 72 or 80 hours later (superovulated group). The other 8 does were mated and then injected with 20 IU of hCG; then 12 and 22 hours later they received subcutaneous injections of 2 and 5 mg/kg of body weight of  $PGF_{2\alpha}$  (Fuji Chemical Industries, Japan), respectively ( $PGF_{2\alpha}$ -treated group).

*In vivo* vaginal washings<sup>2)</sup> were done to recover the vaginal eggs 48, 51, 54, 57, 72, 75, 78 and 81 hours *p. c.* for the superovulated group; and 23, 24, 25, 28, 31, 46, 50 and 55 hours *p. c.* for  $PGF_{2\alpha}$ -treated group. Superovulated does were laparotomized 9 days *p. c.* so that the number of corpora lutea could be recorded, but  $PGF_{2\alpha}$ -treated does were not.

Fertilized eggs recovered from vaginae were washed two or three times with Ham's F12 medium (GIBCO), and then introduced into droplets of 0.5 ml of the same medium, under liquid paraffin in watch glasses, that included 1.5% bovine serum albumin (BSA)<sup>8)</sup>, and 100 IU penicillin G potassium/ml and 50  $\mu$ g streptomycin sulfate/ml<sup>9)</sup>. The embryos were cultured at 38°C in a humidified gas phase of 5%  $CO_2$  and 95% air for 4 to 6 days.

Every 24 hours the embryos were observed and classified as pre-blastocysts (morula or

less), early blastocysts (beginning of cavitation), blastocysts (fully developed blastocoele), enlarged blastocysts, hatching and/or hatched blastocysts<sup>9,10</sup>).

### Results

From both experimental groups, 347 vaginal eggs were recovered (Table 1); 223 of them (64.3%) were fertilized, and 34 of these fertilized eggs (9.8%) had spheroidal zonae pellucidae. In the superovulated group, normally fertilized eggs in the 4-cell stage to early-blastocyst stage were recovered vaginally throughout 48-81 hours *p. c.* Most of the fertilized eggs recovered were in the morula stage, and were obtained around 72 hours *p. c.* In the PGF<sub>2α</sub>-treated group, fertilized eggs in 1- to 16-cell stages were recovered during 23-46 hours *p. c.* The most advanced stages of development reached are summarized for the two experimental groups in Table 2. The majority of embryos (93%) developed to the early-blastocyst or more advanced stages, and 39% of them had started to hatch or were hatched. In general, the degree of embryo development during culture was correlated with development stage at the time the eggs were recovered. Seventy-five percent of 1- to 4-cell embryos, 85% of 8- to 16-cell embryos and 100% of morulae or early blastocysts at recovery developed into early-blastocyst or further developmental stages in culture.

### Discussion

The cleavage rate of embryos recovered from vaginae in the present study showed no marked difference in comparison to those recovered from oviducts or uteri of normally ovulated or superovulated does<sup>11-13</sup>). It has been reported that about 60-90% of 2- to 4-cell rabbit embryos develop to the blastocyst stage in culture<sup>10,14-18</sup>), and that 65-100% of 8- to 16-cell embryos and 33-50% of morulae develop into blastocysts in a medium containing 1.5% BSA<sup>19</sup>). *In vitro* development of rabbit embryos from one-cell stage to the early-blastocyst stage has been reported, also<sup>18,20,21</sup>). In the present study, 93% of rabbit embryos recovered from va-

Table 1 Developmental stages of eggs recovered vaginally in each experimental group

Developmental stages of eggs	Superovulated										PGF <sub>2α</sub> -treated					Total	
	Vaginal washings (hours <i>p. c.</i> )										Vaginal washings (hours <i>p. c.</i> )						
	48	51	54	57	72	75	78	81	23	24	25	28	31	46	50	55	
1-cell									4					2			6
2-cell										2		3	3				8
4-cell	1+1*											2	5	1			9+1*
8-cell	3+7*													3+1*			6+8*
16-cell	6	13+2*	6+1*	12	1+1*		1*							5			43+5*
Morula				7+2*	66+16*	16	14+2*	11									114+20*
Early blastocyst							1	2									3
Unfertilized	21	13	8	12	30	1	3	5			3			2			100
Degenerated	6	3	3		4	3	3	1	2					1			24

\* Eggs having spheroidal zonae pellucidae.

Table 2 *In vitro* development of embryos recovered vaginally in each experimental group

Initial cell-stages	No. of embryos	Most advanced stage of development in culture				
		Pre-blastocysts	Early blastocysts	Blastocysts	Enlarged blastocysts	Hatching and/or hatched blastocysts
<i>Superovulated group</i>						
4-cell	2	1		1		
8- to 16-cell	45	8	21	4	3	9
Morula	106		18	10	25	53
Early blastocyst	2					2
<i>PGF<sub>2α</sub>-treated group</i>						
1-cell	6	2	4			
2- to 4-cell	16	3	6		5	2
8- to 16-cell	8		1		1	6
Total(%)	185(100)	14(8)	50(27)	15(8)	34(18)	72(39)

ginae, in the one-cell stage to the early-blastocyst stage, developed into early-blastocysts or more advanced stages. These results seem to be comparable with the reports described above.

Adams<sup>22)</sup> noted that morulae, recovered 60 hours *p.c.* and placed in the ligated vaginae of recipient does, had developed into blastocysts three days later, showing that the transition from morula to blastocyst could take place even in the vagina. However, no pregnancies were achieved by transferring these blastocysts to the uteri of other recipients. The present results, together with Adams' observation<sup>22)</sup>, demonstrate that short-term preservation of embryos in the vaginal environment is not so harmful for egg survival. It is concluded that many viable embryos could be easily expelled into the vagina under altered reproductive conditions.

#### Acknowledgment

The authors gratefully acknowledge Fuji Chemical Industries, Ltd., Japan, and Teikoku-Zōki Co., Ltd., Japan, for supplying PGF<sub>2α</sub> and PMSG and hCG, respectively. They are also indebted to Prof. W. J. Mellen, Department of Veterinary and Animal Sciences, University of Massachusetts, Amherst, U. S. A., for reviewing the manuscript.

#### References

- 1) Tsutsumi, Y., Takeda, T., Yamamoto, K. & Tanabe, Y.: Nonsurgical recovery of fertilized eggs from the vagina of oestrogen-treated rabbits. *J. Reprod. Fert.* 48: 393, 1976.
- 2) Takeda, T., Tsutsumi, Y., Tanabe, Y. & Yamamoto, K.: Administration of prostaglandin F<sub>2α</sub> for the recovery of fertilized eggs from the vaginas of rabbits. *Fertil. Steril.* 28: 759, 1977.
- 3) Takeda, T., Tsutsumi, Y., Hara, S. & Ida, M.: Effects of prostaglandin F<sub>2α</sub> on egg transport and *in vivo* egg recovery from the vaginas of rabbits. *Fertil. Steril.* 30: 79, 1978.
- 4) Takeda, T., Suzuki, H., Terami, Y. & Tsutsumi, Y.: Egg recovery from the vagina of the rabbit treated with prostaglandin F<sub>2α</sub>. *Jpn. J. Anim. Reprod.* 25: 23, 1979.
- 5) Tsutsumi, Y., Terami, Y., Suzuki, H. & Saito, S.: Effects of prostaglandin F<sub>2α</sub> on egg recovery from the vagina and egg transport in superovulated rabbit. *J. Fac. Agr. Hokkaido Univ.* 59: 312, 1979.
- 6) Tsutsumi, Y., Terami, Y., Takeda, T., Suzuki, H. & Matsui, S.: *In vivo* egg recovery from the vaginae and the pattern of egg distribution in superovulated rabbits. *Jpn. J. Anim. Reprod.* 26: 6, 1980.
- 7) Tsutsumi, Y., Takeda, T., Suzuki, H., Iwasaki, Y., Inada, K. & Minami, T.: Peripheral serum levels of progesterone and prostaglandin F<sub>2α</sub> during egg transport in superovulated rabbits. *Jpn. J. Anim. Re-*

- prod. 26: 15, 1980.
- 8) Naglee, D. L., Maurer, R. R. & Foote, R. H.: Effect of osmolarity on in vitro development of rabbit embryos in a chemically defined medium. *Exptl. Cell Res.* 58: 331, 1969.
  - 9) Maurer, R. R.: Advances in rabbit embryo culture. In *Methods in Mammalian Reproduction*, p. 259, Ed. J. C. Daniel, Jr. Academic Press, London, 1978.
  - 10) Elliott, D. S., Maurer, R. R. & Staples, R. E.: Development of mammalian embryos *in vitro* with increased atmospheric pressure. *Biol. Reprod.* 11: 162, 1974.
  - 11) Ishijima, Y., Ito, M., Hirabayashi, T. & Sakuma, Y.: Effect of the estrogen pre-treatment on the induced superovulation by PMS in rabbits. II. Experiments on the speed of ova descending the genital tract and cleavage-rate of ova. *Jpn. J. Anim. Reprod.* 13: 71, 1967.
  - 12) Varian, N. B., Maurer, R. R. & Foote, R. H.: Ovarian response and cleavage rate of ova in control and FSH-primed rabbits receiving varying levels of luteinizing hormone. *J. Reprod. Fert.* 13: 67, 1967.
  - 13) Tsunoda, Y., Iritani, A. & Nishikawa, Y.: Studies on superovulation in the rabbit with special reference to repeated superovulation. *Jpn. J. Zootech. Sci.* 49: 89, 1978.
  - 14) Onuma, H., Maurer, R. R. & Foote, R. H.: In-vitro culture of rabbit ova from early cleavage stages to the blastocyst stage. *J. Reprod. Fert.* 16: 491, 1968.
  - 15) Kane, M. T. & Foote, R. H.: Culture of two- and four-cell rabbit embryos to the blastocyst stage in serum and serum extracts. *Biol. Reprod.* 2: 245, 1970.
  - 16) Kane, M. T. & Foote, R. H.: Culture of two- and four-cell rabbit embryos to the expanding blastocyst stage in synthetic media. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 133: 921, 1970.
  - 17) Kane, M. T. & Foote, R. H.: Factors affecting blastocyst expansion of rabbit zygotes and young embryos in defined media. *Biol. Reprod.* 4: 41, 1971.
  - 18) Kane, M. T.: Bicarbonate requirements for culture of one-cell rabbit ova to blastocysts. *Biol. Reprod.* 12: 552, 1975.
  - 19) Maurer, R. R. & Beier, H. M.: Uterine proteins and development *in vitro* of rabbit preimplantation embryos. *J. Reprod. Fert.* 48: 33, 1978.
  - 20) Ogawa, S., Satoh, K. & Hashimoto, H.: *In vitro* culture of rabbit ova from the single cell to the blastocyst stage. *Nature, Lond.* 233: 422, 1971.
  - 21) Kane, M. T. & Headon, D. R.: The role of commercial bovine serum albumin preparations in the culture of one-cell rabbit embryos to blastocysts. *J. Reprod. Fert.* 60: 469, 1980.
  - 22) Adams, C. E.: The influence of maternal environment on preimplantation stages of pregnancy in the rabbit. In *Preimplantation Stages of Pregnancy*, p. 345, Eds. G. E. W. Wolstenholme & M. O'Connor. J. & A. Churchill Ltd., London, 1965.

#### 膈より回収された家兎胚の生存性について

堤 義雄・斎藤成夫・鈴木裕之・李 景 廣

(北海道大学農学部畜産学科)

過排卵処理兎 (27羽) ならびにプロスタグランジン F<sub>2α</sub> 処理兎 (8羽) の膈を洗浄し (交配後それぞれ 48-81 時間あるいは 23-55 時間目), 受精卵 223 個を含む合計 347 個の卵を回収した。回収された受精卵のうち, 形態的に正常と判断された 185 個の卵を 4-6 日間体外培養した。培養により, 透明帯から脱出し始めているか, 脱出を完了した膨化胚盤胞にまで発育するものがあり, 全体的に培養卵の 93% が初期胚盤胞ないしそれ以上のステージにまで発育した。

このことから, 過排卵処理または PGF<sub>2α</sub> 処理により膈に排出された家兎受精卵中, 正常な形態を示したものの大部分は生存性を有していることが明らかであった。

(受付: 昭和56年8月14日)

# 高 Prolactin 血症不妊患者の Bromocriptine 療法時 における血中 Prolactin および副腎性 Androgen の変動について

Effects of Bromocriptine Administration on Serum Prolactin,  
Dehydroepiandrosterone and Its Sulfate Levels in  
Hyperprolactinemic Sterile Females

金沢大学医学部産科婦人科学教室（主任：西田悦郎教授）

富田 嘉昌 関 久美子 山城 玄  
Yoshimasa TOMITA Kumiko SEKI Gen YAMASHIRO  
荒木 克己 赤祖父 一知  
Katsumi ARAKI Kazutomo AKASOFU

Department of Obstetrics and Gynecology, School of  
Medicine, Kanazawa University, Kanazawa  
(Director: Prof. Etsuro NISHIDA)

Bromocriptine (BrC) 単独あるいは Clomid との併用療法により排卵・妊娠成立をみた3例の高 Prolactin (PRL) 血症不妊患者（特発性・1例，下垂体 microadenoma・2例）の血中 PRL, dehydroepiandrosterone (DHA), DHA sulfate (-S), FSH および LH を比較的長期間にわたり経目的に測定し，PRL と副腎性 androgen との関連性について考究した。血中 PRL の治療前の最高値はいずれも200ng/ml 以上で，DHA-S は相当年齢正常女性のレベルに比し高値傾向を示した。DHA は正常値範囲内のレベルであった。BrC 投与により血中 PRL の著明な抑制がみられ，一方 DHA-S は徐々に低下し，正常あるいはそれ以下のレベルとなる傾向が認められた。しかし，DHA は日差変動の範囲内で推移し，著変はみられなかった。なお，排卵成立周期における血中 DHA と DHA-S の性周期に伴う変動についても検討を加えた。以上より高 PRL 血症患者に対する BrC 療法による性機能の回復には副腎性 androgen が密接に関与しているものと推察された。  
(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 199-209, 1982)

## I. はじめに

血中 Prolactin (PRL) の radioimmunoassay (RIA) による測定が可能となり，その臨床応用が一般化するにしたがい，従来比較的少ないと考えられていた高 PRL 血症が卵巣機能不全患者にかなり高率に合併していることが明らかになってきた<sup>1-4)</sup>。

また，これら高 PRL 血症を有する卵巣機能不全患者に対し，dopamine 作動薬である bromocriptine (BrC, CB154, Parlodel) を投与すると，血中 PRL レベルの

著明な低下・正常化とともに排卵周期の回復・妊娠の成立がみられることから，近年その応用が盛んになり，多数の臨床報告がなされてきている。

PRL のヒトにおける生物学的作用の詳細については，今日なお明らかにされていないが，高 PRL 血症の場合過剰な PRL が無排卵の発症に関連していることは明らかである。その無排卵招来の機序については，末梢説と中枢説とあるが定説はなく，一方，高 PRL 血症を有する卵巣機能不全患者では副腎性 androgen の血中濃度が高値を示すとの報告があり<sup>5-8, 24)</sup>，副腎の関与が示唆



されている。

今回、高 PRL 血症を有する不妊患者に対し BrC 単独あるいは排卵誘発剤との併用療法を行ない、排卵・妊娠に成功した 3 例について、比較的長期間にわたり血中 PRL, FSH, LH, dehydroepiandrosterone (DHA), および DHA sulfate (DHA-S) の性周期にともなう変動について経日的に検索し、これら血中ホルモンの関連性について若干考察を加えたので報告する。

## II. 対象患者の臨床経過と血中ホルモンの変動

対象は高 PRL 血症を有する挙子希望の無月経不妊患者で、BrC の単独または clomiphene citrate (Clomid) との併用投与により、排卵・妊娠の成立をみた 3 例である。

治療前および治療期間を通じ可能な限り経日的に 1 日 1 回午前 9 時-10 時に採血し、その血清の PRL, FSH, LH, DHA および DHA-S 値を測定した。血清 DHA および DHA-S は関原、大沢らの方法<sup>9,10)</sup>、FSH, LH および PRL は第一 RIA Kit を用いて測定した。

症例の臨床経過と血中ホルモンの変動は下記のごとくである。

症例 1 K. Y. 25 歳 (図 1 a. b.)

既往歴：特記すべきことなし。月経歴・結婚歴：17 歳のときに初経をみたが、以後無月経。昭和 52 年 5 月、23 歳にて結婚。現病歴：昭和 52 年 5 月、無月経・挙子希望のため某病院産婦人科受診。Progesterone (P) test 陰性、estrogen-progestogen (E+P) test 陽性で第 2 度無月経。その後 Clomid, Clomid-HCG および HMG-HCG 療法などによる排卵誘発法を受けたが、HMG-HCG 療法のみで排卵が認められた。昭和 53 年 5 月 (24 歳) 転居のため当科に紹介され、直ちに E+P 製剤投与による消退出血後 HMG-HCG 療法が開始された。同時に血中 PRL 値の測定を行なったところ 800-1200 ng/ml 台の高プロラクチン血症であることが判明し、治療と平行して下垂体腫瘍に対する検索がすすめられた。乳汁漏出 (galactorrhea) についてはそれまで気付いていなかったが中等度圧迫により認められた。

まず、当科における第 1 回の HMG-HCG 療法により、図 1-a に示すごとく高温相は 9 日間と短かいが、排卵性月経が認められた。この間の血中 LH および FSH は HMG の投与とともに上昇し、なお LH は HCG 投与とともに、さらに著増した。血中 PRL 値は、HMG 投与前 913-1232 ng/ml の範囲であったが、投与 5 日目以降では 425-700 ng/ml と約 1/2 のレベルに低下した。また、HMG 投与前の DHA は 0.18-0.55  $\mu$ g/dl、DHA-S は 180-244  $\mu$ g/dl と相当年齢の正常女性のレベル

に比し DHA-S は高値であったが、HCG 切り換え投与前には DHA 0.27  $\mu$ g/dl、DHA-S 163  $\mu$ g/dl と DHA-S の低下および DHA の軽度の低下傾向が認められた。その後、無月経が持続したため同年 7 月 E+P depot 製剤投与による消退出血後、BrC 7.5 mg/日を 10 日間投与した。血中 PRL の投与前 2 日間の値は 990 ng/ml および 1141 ng/ml であったが、投与 4 日目以後は 12.1-46.3 ng/ml のレベルまでに抑制された。LH および FSH は、BrC 投与により著明に上昇した。なお、BBT は 1 相性であったが、無排卵性月経が認められた。血中 DHA および DHA-S の BrC 投与前 2 日間の値はそれぞれ 0.26, 0.36  $\mu$ g/dl および 138, 130  $\mu$ g/dl と前回の HMG-HCG 療法施行前よりも DHA-S は低値であった。BrC 投与により DHA, DHA-S ともに著変は認められなかった。さらに 15 日間の休業後再び BrC 7.5 mg/日を 18 日間投与したところ、休業中血中 PRL 値は 495-650 ng/ml に上昇していたが、投与中では 43.1-51.0 ng/ml に抑制された。FSH および LH は BrC 投与 10 日目頃より初回 BrC 投与時と同様に、著明な増加がみられ一過性の BBT の上昇が認められたが排卵はなく、また月経の発来もみられなかった。血中 DHA および DHA-S には前回の BrC 投与時とほぼ同レベルで推移し、投与前後では著変は認められなかった。

同年 10 月 5 日、患者の同意が得られ microadenoma の診断で、当院脳外科にて経蝶形骨洞法 transsphenoidal approach による下垂体腫瘍摘出術を施行した。なお、手術翌日 (10 月 6 日) より翌年の 2 月 15 日まで (133 日間) hydrocortisone が経口投与された。手術前後の血中ホルモン値の変動では、手術直前 2 日間の PRL は 445 および 470 ng/ml で、手術翌日には 96 ng/ml と減少し、その後は 72.3-14.0 ng/ml の範囲の値を推移した。FSH および LH は手術前および術後 2 週間ぐらまで低値であったが、その後やや上昇する傾向を示した。DHA および DHA-S では、手術時および手術直後の反応としての上昇が一時的にみられたが、手術翌日からの corticosteroid の継続投与のため低値を持続した。しかし、術後無月経状態が持続したため昭和 54 年 2 月 14 日 (術後第 132 日目)、E+P 投与による消退出血の開始日より術後最初の BrC 5 mg/日を 33 日間にわたり投与した。同時に HMG-HCG 療法を施行したところ、BBT で 9 日間の高温相を認め、月経の発来をみた。この周期における経日的な血中ホルモンの変動については、FSH および LH は測定されたが、DHA, DHA-S についてはなされなかった。なお、本療法中に左卵巣の腫大を認めたが約 1 カ月でほぼ正常大となった。また、乳汁漏出の程度は強圧迫のみで認められるようになった。

Case 1 K. Y. 24 y.o.

Case 1 K. Y. 25 y.o.

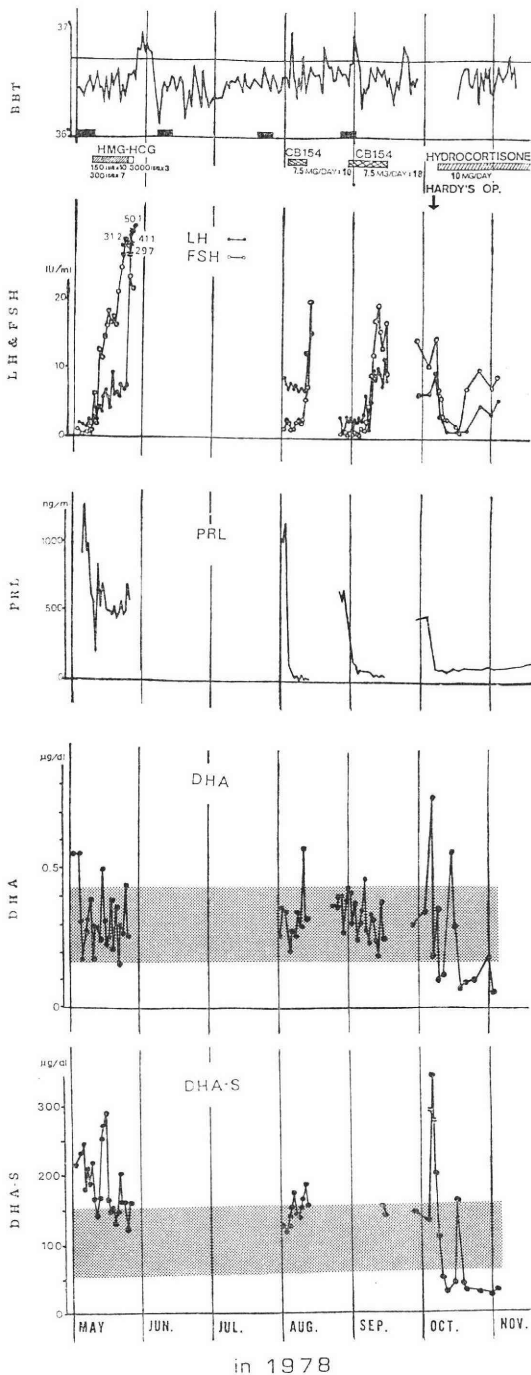


Fig. 1-a. Changes of serum concentrations of FSH, LH, prolactin, dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (Case 1).

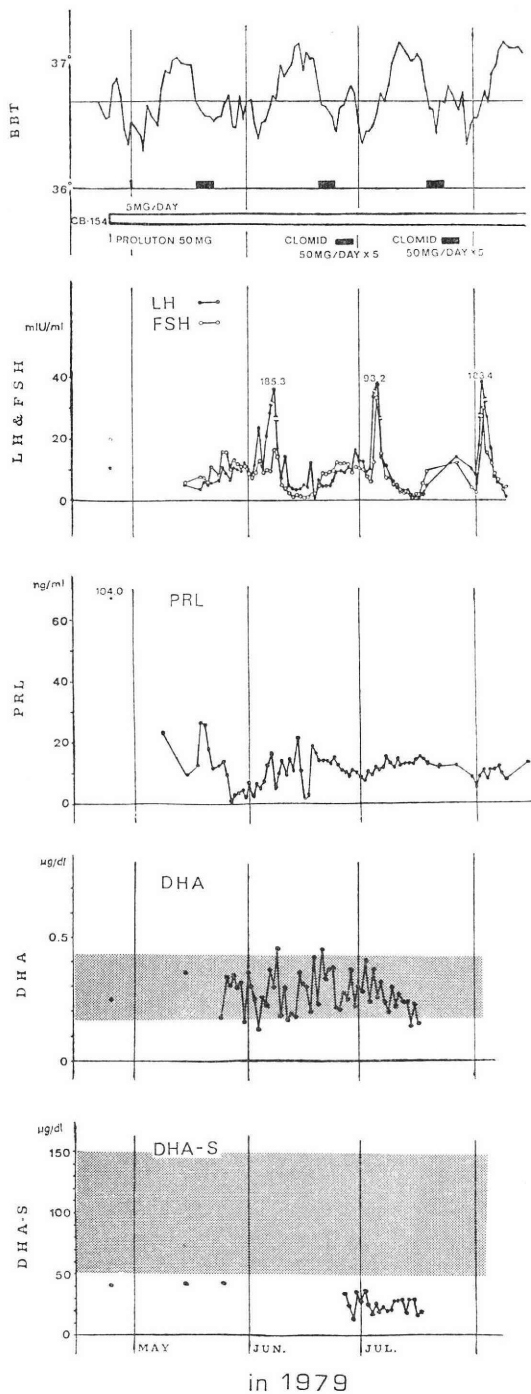


Fig. 1-b. Changes of serum concentrations of FSH, LH, prolactin, dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (Case 1).

図1-b に示すごとく、その後再び BrC 5 mg/日投与を開始すると同時に、progesterone 50mg を投与したところ少量1日のみの消退出血を認めた。第2度より第1度無月経となり、術後の卵巣機能の改善が認められた。なお消退出血の第15日目に BBT は高温相に移行し排卵が認められた。血中 PRL の最高値は 26.8 ng/ml で、20ng/ml 以下のレベルを示す日が多くなった。BrC の継続投与により、次周期においても排卵が認められたが、妊娠に到らず、さらに次の周期では Clomid を併用投与した。これらの排卵周期における血中 LH および FSH には正常性周期回復とともに著明な排卵期の peak が認められた。血中 DHA 値は 0.13-0.46 $\mu$ g/dl の範囲内で推移し、手術前後および BrC 療法中において著変は認められなかった。血中 DHA-S 値は 40 $\mu$ g/dl 台で、手術施行前に比し、明らかに低値を示し、4 回目の BrC 投与の長期継続により、投与開始 9 週目以降においてさらに低下し、17-30 $\mu$ g/dl となった。排卵周期において DHA, DHA-S ともに、性周期に伴う特徴的な変動パターンは認められなかった。

その後、同年 8 月 18 日より BrC 2.5mg/日に減量継続投与し、12 月人工授精 (AIH) により妊娠に成功した。BrC は BBT 高温相 3 週間投与を中止した。なお BrC 2.5mg/日減量後妊娠成功周期までの血中 PRL 値は 16.1~43.8ng/ml の範囲内であった。

本症例は昭和 55 年 9 月 16 日妊娠 40 週 0 日で 3210g の女児を正常分娩し、母児ともに異常は認められなかった (表 1)。

LH-RH test (LH-RH 100 $\mu$ g 静注) に対する反応は、手術前後を通じて良好で正常パターンを示した。手術後の TRH test (TRH 500 $\mu$ g 静注) では血中 PRL は前値 110ng/ml から 30 分後には 169ng/ml と増加したが、それ以外には著明な変動は認められなかった。Sulpiride test (Dogmatil 100mg 筋注) では血中 PRL は前値 120ng/ml から投与後 150 分で 198ng/ml と増加した (手術後 40 日目)。L-dopa test (Dopaston 500mg 経口投与) は手術後 33 日目と 121 日目に施行されたが血中 PRL 値は、それぞれ、前値が 140ng/ml, 101ng/ml から投与術 180 分には 44.3ng/ml, 62.0ng/ml とほぼ前値の 30% と 60% に減少した。

#### 症例 2 I. N. 29 歳 (図 2)

既往歴: 6 歳のときに虫垂切除術を受けた以外に特記すべきことなし。月経歴・結婚歴: 12 歳のときに初経を認めその後 12 年間、周期 28 日間、持続期間 7 日間と正常性周期であった。昭和 49 年 3 月 (24 歳) 結婚、同年 12 月、25 歳より周期 20 日間、持続期間 3 日間と頻発月経となり、その後昭和 50 年 3 月より無月経となった。しかし

昭和 51 年 5 月頃自然月経を 1 回認めたと、その後再び無月経となった。P. test にて消退出血を認めた (第 1 度無月経)。現病歴: 昭和 53 年 5 月、無月経・挙子希望のため当科受診。結婚後不妊のため前医により Clomid 療法がなされていたので、引き続き昭和 53 年 12 月 8 日から、Clomid (150mg/日 $\times$ 5 日間) 投与した。しかし、排卵・月経は認められなかった。さらに引き続き同年 12 月 HMG-HCG 療法を施行した。排卵誘発に成功しなかったが、無排卵性月経がみられた。乳汁漏出は認められなかったが、昭和 54 年 1 月 30 日血中 PRL を測定したところ、228ng/ml と高値を示し高 PRL 血症と判明した。LH-RH test では正常反応パターンを示した。TRH test では、血中 PRL 値の著明な増加はみられなかったが、sulpiride test では、前値 197ng/ml から投与後 30 分には 224ng/ml と軽度の増加傾向が認められた。L-dopa test では、血中 PRL 値の前値 200ng/ml から投与後 180 分では 55.3ng/ml と、ほぼ前値の 25% にまでに減少することが認められた。

図 2 に示すごとく、昭和 54 年 3 月 12 日より BrC 5 mg/日投与を開始し、同時に Progesterone 50mg 投与した。血中 PRL 値は BrC 投与 4 日目以降投与前の 189 ng/ml から 40ng/ml 以下に抑制された。Progesterone の消退出血後の周期では、頸管粘液は 160mm<sup>3</sup> にまで増量したが、LH および FSH は低値を示し、LH peak は認められず、BBT も一相性であった。なお 4 月 9 日より 7 日間の無排卵性月経がみられた。月経開始 5 日目より Clomid 100mg/日、5 日間併用投与したところ、4 月 23 日 (性周期 15 日目)、頸管粘液は 220mm<sup>3</sup> に増量し、著明な LH および FSH の上昇を認め、BBT も高温相に移行した。高温相 2 週間目より BrC を 2.5mg/日に減量し、免疫学的妊娠反応で陽性を確認した後 BrC の投与を中止した。この排卵・妊娠成立周期における血中 PRL 値は、卵胞期 20.9-28.9ng/ml の範囲内のレベルに低下し、LH peak 以後排卵期~黄体期にかけては 31.2-63.6ng/ml とやや上昇傾向を示した。BrC 投与前の血中 DHA はほぼ 0.30 $\mu$ g/dl, DHA-S は 165  $\mu$ g/dl で相当年齢の正常女性に比し DHA は正常範囲、DHA-S は高値傾向を示したが BrC の投与継続により、DHA には著変なく、DHA-S に低下傾向がみられた。なお排卵・妊娠周期では DHA および DHA-S に LH peak 前後にほぼ一致して上昇するパターンが認められた。なお、本症例は、妊娠満 32 週より軽度の蛋白尿を認めたものの、昭和 54 年 12 月 28 日、妊娠 37 週 0 日で、2300g の女児を分娩した。児は 1 カ月検診にて 3720g に体重が増加し、特に異常を認めなかった。また分娩後の下垂体の CT スキャンにおいても特に異常は認められなかつ

Case 2 I. N. 29 y.o.

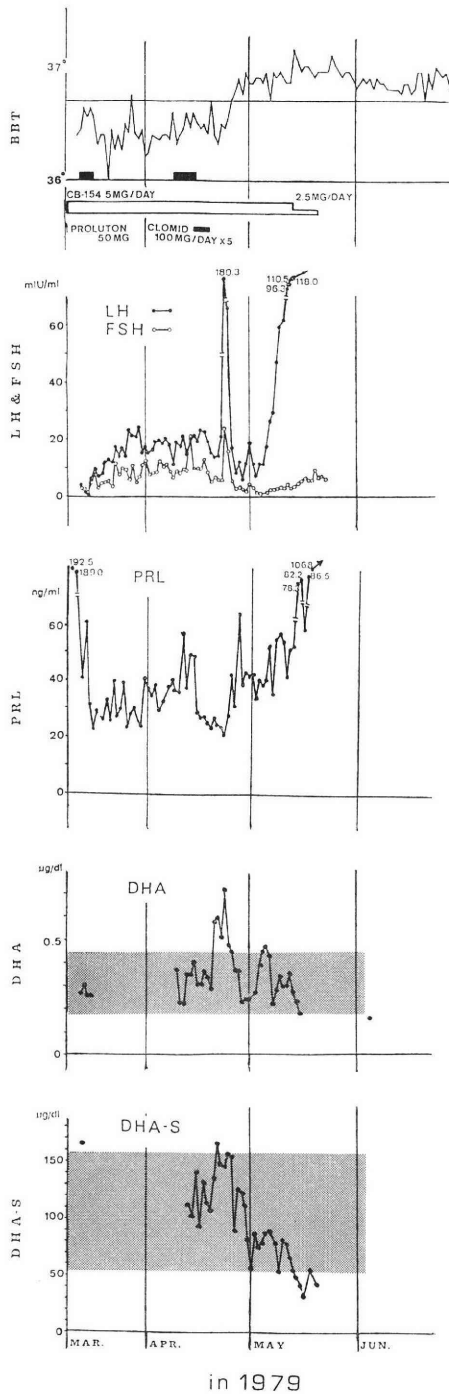


Fig. 2 Changes of serum concentrations of FSH, LH, prolactin, dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (Case 2).

た。

症例 3 R. Y. 24歳 (図3)

既往歴：特記すべきことなし。月経歴・結婚歴：12歳の時に初経を認めた。以後約5年間は、周期30日間、持続期間7日間と正常の性周期であったが、その後2-3カ月に1度の稀発月経となり、18歳のときに無月経に移行した。19歳で某医を受診、ホルモン療法により4カ月間程正常周期の月経が認められたが再び稀発月経となり、22歳より無月経となった。昭和54年10月27日、24歳で結婚。現病歴：昭和54年12月7日当科受診、P test 陰性、E+P test 陽性で第2度無月経。乳汁漏出は軽度圧迫により認められ、また、血中 PRL を測定したところ160-260ng/ml の範囲で高値を示した。なお乳汁漏出については19歳頃より気づいていたが、月経異常とは無関係と放置されていた。LH-RH test では前値はやや低値であったが正常反応パターンを示した。TRH test では血中 PRL 前値203ng/ml、15分後624ng/ml、Sulpiride test では前値255ng/ml、15分後405ng/ml とそれぞれ著明な上昇が認められた。L-dopa test では前値201ng/ml から投与後180分後では36.1ng/ml と投与前の約18%までに低下した。

図3に示すごとく、昭和55年1月29日より BrC 5mg/日投与を開始した。血中 PRL 値は、投与前日値172ng/ml から投与後急激に低下し、20-60ng/ml の範囲内で推移した。なお、BrC 投与31日目の3月1日より2日間の自然月経の発来をみたが、BBT は1相性を示し、排卵期の LH および FSH のpeak は認められなかった。性周期5日目より Clomid 100mg/日、5日間併用投与したところ、月経開始16日目(3月16日)に著明な LH の上昇を認め、その後 BBT も明らかに高温相へ移行した。BrC は4月1日より2.5mg/日に減量し、免疫学的妊娠反応陽性を確認した4月7日にその投与を中止した。

図3に示すごとく、排卵・妊娠成功周期においての血中 PRL 値は卵胞期においては40ng/ml 以下を示し、20ng/ml 以下の日もみられるようになり、その後排卵期から黄体期にかけて上昇傾向を示した。また、卵胞期で血中 DHA は0.20-0.36µg/dl と BrC 投与前のレベルに比し著変はみられなかったが、DHA-S は投与前値170µg/dl より80-130µg/dl までに一時低下することが認められた。なお排卵・妊娠成立周期において、DHA および DHA-S には LH peak 前後に一致して上昇するパターンが認められた。

本症例は妊娠初期出血を認め、切迫流産にて、HCG 療法を施行、また、妊娠33週より貧血症の治療を行なった。昭和55年12月4日妊娠39週3日にて、2580g の女児

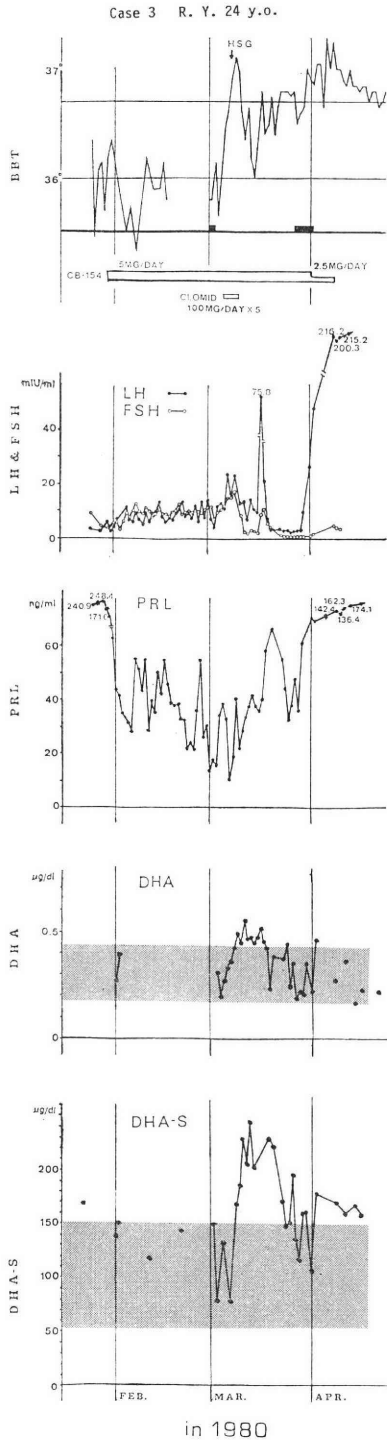


Fig. 3 Changes of serum concentrations of FSH, LH, prolactin, dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (Case 3).

を正常分娩した。なお、妊娠28週と産褥第2日目のトルコ鞍撮影で二重底と風船上拡大の像が認められたが、妊娠・産褥期間には視野狭窄などの臨床症状は認められなかった。産褥9日目のCTスキャンにより下垂体腺腫の診断がされ、分娩後約2カ月目に経蝶骨洞的に腫瘍摘除がなされた。

### III. 考察およびまとめ

高 PRL 血症は種々の原因で起こり、黄体機能不全、無排卵月経、無月経などの月経異常を惹起するが、そのような状態下では血中 PRL 値の上昇のほか、血中 LH および estradiol の基礎値の低下がみられ、外因性 gonadotropin に対する反応性の低下や LH 放出障害が認められるとされている<sup>1,3,11-16)</sup>。なお高 PRL 血症を有する卵巢機能不全患者では、正常女性や PRL 値正常の卵巢機能不全患者に比し、血中副腎性 androgen が高値を示し<sup>5-8,24)</sup>、その分泌亢進が卵巢機能の障害をもたらしているとの可能性が指摘されている。

今回の BrC の単独療法、排卵誘発剤との併用療法、下垂体腫瘍摘除後の後療法により排卵・妊娠・分娩に成功した高 PRL 血症患者3例について一括して示したのが表1である。

まず各症例の臨床経過とその所見について簡単に言及し、次いで本研究の主目的である PRL と副腎性 androgen との関連性について考察を加えた。

表1に示すごとく、各症例の治療前血中 PRL の最高値はいずれも200ng/ml 以上の高値で、第1度無月経1例(症例2)、第2度無月経2例(症例1, 3)で microadenoma 症例は第2度無月経であった。これは高 PRL 血症患者の卵巢機能障害の程度はさまざまであるが、一般に血中 PRL レベルの高い程高度であり、下垂体腫瘍群では特異性高 PRL 血症群に比し血中 PRL が高値を示し、第2度無月経症の頻度が高いとの報告<sup>1)</sup>に一致するものであった。高 PRL 血症患者の乳汁漏出の有無・程度と血中 PRL 濃度とは必ずしも相関しないとされているが<sup>1,4,11,17,18)</sup>、症例1, 3の microadenoma 症例で乳汁漏出をみたが、症例2の特異性高 PRL 血症例では認められなかった。血中 FSH および LH の基礎値については microadenoma 群、特異性高 PRL 血症群のいずれにおいても軽度の低下傾向がみられるとされており<sup>3,13)</sup>、今回の症例においても同様の傾向がみられた。

LH-RH test の血中 FSH および LH の反応パターン TRH test, sulpiride test および l-dopa test の血中 PRL の分泌パターンは、症例1においては LH-RH test 以外の検査は Hardy 手術施行後に行なわれたものであ

Table 1 Summary of clinical features of 3 hyperprolactinemic patients.

Case No.	1	2	3
Name (Age)	K. Y. (25 y. o.)	I. N. (24 y. o.)	R. Y. (24 y. o.)
Classification of Amenorrhea (Duration of Am.)	2nd grade (6 y.)	1st grade (2 y. 7 m.)	2nd grade (2 y.)
Galactorrhea	(+)	(-)	(+)
Pituitary Adenoma	(+) microadenoma	(-) CT scan: normal	(+) microadenoma
Serum Hormone Levels before Treatment	PRL ng/ml	800-1232	189-228
	DHA $\mu$ g/dl	0.18-0.55	0.26-0.55
	DHA-S $\mu$ g/dl	180-245	165
LH-RH Test	normal	normal	over reaction
TRH Test	poor* (* post op.)	poor	remarkable
Sulpiride Test	poor *	poor	remarkable
L-Dopa Test	relative good *	good	good
Previous Treatment	Clomid <sup>ov.</sup> (-) Clomid+HCG (-) HMG+HCG (+)	Clomid <sup>ov.</sup> (-) HMG+HCG (-)	
Bromocriptine Treatment	① 7.5 mg/day×10 ② 7.5 mg/day×18 -Hardy's Op.- ③ 5.0 mg/day×33 ④ 5.0 mg/day×113 & 2.5 mg/day×153	① 5.0 mg/day×64 & 2.5 mg/day×7	① 5.0 mg/day×63 & 2.5 mg/day×7
Duration and Dose of BrC Treatment until Onset of Ovulation	③ 5.0 mg/day×25 (BBT: Ovulatory drop) ④ →pregnancy	① 5.0 mg/day×43 (LH peak) →pregnancy	① 5.0 mg/day×48 (LH peak) →pregnancy
Combined Therapy during the Conceived Cycle	(AIH)	Clomid 100 mg/day×5	Clomid 100 mg/day×5
Delivery	40 weeks 0 day female 3210 g (Apgar score 9)	37 weeks 0 day female 2300 g (Apgar score 9)	39 weeks 3 days female 2580 g (Apgar score 9)
Others	1st grade amenorrhea after Hardy's Op.		Hardy's Op. after Delivery

るが、表1にまとめたごとく症例により異なり、これらの内分泌学的検索のみでは特発性と microadenoma による高 PRL 血症との鑑別は困難なことが多く、下垂体腺腫に対する CT スキャンなどの各種諸検査の重要性がうかがわれた。

BrC 療法施行前に他の排卵誘発法を行なった症例1、2の排卵誘発効果をみると両例とも Clomid 療法は無

効、HMG-HCG 療法で症例1は黄体機能不全であるが排卵がみられ、症例2では無効であった。これは高 PRL 血症患者では Clomid 療法に抵抗し、排卵成功率は低いが、HMG-HCG 療法に反応するという従来の報告<sup>3,11)</sup>と同様の結果であった。

BrC 投与による性周期の回復、排卵初発までの期間 は4~5週間と報告されている<sup>3,14)</sup>。著者らの例では、

Clomid の併用療法を含めて、BrC 投与開始日より最初の排卵が認められるまでの日数は25-48日目であり、一応上記の報告とほぼ一致するものと考えられた。また、血中 PRL の低下に従って BBT の高温日数の延長傾向が認められ、PRL 値が20ng/ml 以下に低下したときに高温相が12日以上になるとの報告がみられるが<sup>31</sup>、今回の症例1の最初の排卵成功周期から妊娠成立周期までの数周期において同様の傾向がみられた(図1-b)。

妊娠成立周期の治療は症例1では術後の BrC 単独投与、症例2, 3では BrC と Clomid の併用投与であった。なお、下垂体腫瘍例では妊娠中その増大の危険性のあることが指摘されているが<sup>19</sup>、一方ではその存在にかかわらず妊娠経過は正常であるとの報告<sup>20</sup>もなされている。症例1は Hardy 手術後の妊娠、症例3は分娩後手術を施行したものであるが、いずれも妊娠-産褥経過中にこのような異常は認められなかった。また、児にも異常はみられなかった。

次いで、BrC 療法による血中 PRL と DHA および DHA-S 値の変動とそれらの関連性について以下考察した。

高 PRL 血症患者の血中 DHA あるいは DHA-S については、高値を示す報告<sup>5-8</sup>と著変がみられないとの報告<sup>21, 22</sup>があるが、著者らの例では、表1に示すごとく、治療前の血中 DHA-S は相当年齢の正常値<sup>23</sup>に比し高値あるいは高値傾向を示し、血中 PRL 濃度の高い程度 DHA-S 値の高い傾向がみられた。しかし、DHA は正常範囲内のレベルであった。高 PRL 血症患者に対する BrC 投与の血中 DHA および DHA-S 値に及ぼす影響については、Vermeulen et al<sup>9</sup> は投与6週目に、関<sup>24</sup>は DHA-S は投与2週目に、DHA は3週目に有意に低下すると報告している。今回の著者らの例の経日的測定では、日差変動によるバラツキはあるが、全体の傾向としては DHA-S は PRL の急激な抑制に引き続き徐々に低下する傾向が認められ、このことは上記の報告に一致するものであったが、DHA は正常範囲内の変動で著変はみられなかった。PRL の corticotropic 作用については、ACTH とは independent に直接関与する、ACTH と共同的に副腎に作用する、あるいは ACTH に対する副腎の感受性を高めるなどの機序が考えられている<sup>6, 15, 26</sup>。副腎性 androgen の分泌は第一義的には周知のごとく ACTH によりなされているが、ACTH の投与により直接分泌の亢進がみられるのは DHA であり、ACTH 投与後にみられる血中 DHA-S 値の上昇は末梢における DHA の DHA-S への転換によるとの報告がみられる<sup>27, 28</sup>。PRL と corticosteroid の関連性について、ラットでは PRL 投与により corti-

costerone 分泌の増加が起るとされているが<sup>29</sup>、ヒト高 PRL 血症の血中 cortisol 値は正常値範囲内であり、正常人との間に差がみられないと報告されている<sup>7, 8, 21</sup>。また DHA 投与の血中 PRL 値に及ぼす影響については、DHA acetate 投与によりラットの実験的高 PRL 血症の発生をみるが<sup>29</sup>、ヒトに投与した場合には血中 DHA および DHA-S の著増がみられるものの、血中 PRL 値には影響を及ぼさないことを著者らは認めている<sup>30</sup>。ヒトにおける PRL と副腎性 androgen の関連性は複雑であり、今後多方面からの検索が必要とされるが、今回の著者らの対象例における血中 PRL、DHA および DHA-S 値および BrC 投与のこれら血中ホルモン値への影響のみから推察すると高 PRL 血症患者の著増した PRL の副腎への作用は ACTH independent に DHA-S の産生に関与している可能性が大きいように思われた。

一方、正常女性の性周期における血中 PRL の変動パターンに関しては、LH peak に一致して PRL がわずかな peak を示す<sup>31</sup>、中間期と黄体期において高値を示す<sup>32, 33</sup>、あるいは周期に伴いめだつた変動を示さない<sup>34-36</sup>などの報告があり、研究者により一定していないが、卵胞期に比し排卵期から黄体期にかけて高値を示す周期が今回の各症例で認められた。また、血中 DHA および DHA-S の性周期における変動については、これらの androgen が主に副腎からの分泌に由来し、末梢血中濃度に対する副腎と卵巣の寄与の程度の差からみて、性周期において一定パターンは認められないと考えられている。一方排卵機構に間脳-下垂体-副腎系が関与することは性周期における血中 cortisol や ACTH の測定などから指摘されている<sup>37</sup>。著者らは正常女性の排卵性周期において血中 DHA および DHA-S には一定のパターンは認められないが、LH peak の前後に一致して上昇する例がかなりの頻度でみられることを報告しており<sup>38, 39</sup>、症例2, 3においてこの傾向がみられたことは注目すべきことと思われた。今後多数例の検索により、性周期における副腎性 androgen の動態とその意義について明らかにしたいと考えている。

以上、今回 BrC 療法により排卵・妊娠成立をみた高 PRL 血症患者の血中 PRL と DHA および DHA-S の BrC 投与時における変動を経目的に測定した結果、著増していた血中 PRL の抑制とそれに伴ない DHA-S が低下する傾向が認められ、高 PRL 血症患者の性腺機能の回復に副腎性 androgen が密接に関与していることが推察された。

終りに指導、校閲を頂いた西田悦郎教授に深謝し、本研究に協力頂いた中川知子技能員に感謝する。

なお本論文の要旨は第54回日本内分泌学会総会(1978年), 第15回日本不妊学会北陸支部総会(1979年), 第28回日産婦学会北日本連合地方部会総会(1980年)において発表した。

### 文 献

- 1) Bohnet, H. G., Dahlén, H. G., Wuttke, W., and Schneider, H. P. G.: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 42: 132, 1975.
- 2) Franks, S., Murray, M. A. F., Jequier, A. M., Steel, S. J., Nabarro, J. D. N., and Jacobs, H. S.: Incidence and significance of hyperprolactinemia in women with amenorrhea, *Clin. Endocrinol.*, 4: 597, 1975.
- 3) 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.
- 4) Carter, J. N., Gomez, F., and Friesen, H. G.: Human prolactin and galactorrhea-amenorrhea syndromes, in *Endocrine Causes of Menstrual Disorders*, Givens, J. R. ed.: p 115, Chicago London, Year Book Medical Publishers, Inc., 1978.
- 5) Carter, J. N., Tyson, J. E., Warne, G. L., McNeilly, A. S., Faiman, C., and Friesen, H. G.: A adrenocortical function in hyperprolactinemic women, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 45: 973, 1977.
- 6) Vermeulen, A., and Ando, S.: Prolactin and adrenal androgen secretion, *Clin. Endocrinol.*, 8: 295, 1978.
- 7) Bassi, F., Giusti, G., Borsi, L., Cattaneo, S., Giannotti, P., Forti, G., Pazzagli, M., Vigiani, C., and Serio, M.: Plasma androgens in women with hyperprolactinaemic amenorrhoea, *Clin. Endocrinol.*, 6: 5, 1977.
- 8) Kandeel, F. R., Rudd, B. T., Burt, W. R., Edwards, R. L., and London, D. R.: Androgen and cortisol responses to ACTH stimulation in women with hyperprolactinaemia, *Clin. Endocrinol.*, 9: 123, 1978.
- 9) Sekihara, H., and Ohsawa, N.: A non-chromatographic radioimmunoassay for serum dehydroepiandrosterone using a mixture of antisera, *Steroid*, 24: 317, 1974.
- 10) Sekihara, H., Ohsawa, N., and Ibayashi, H.: A radioimmunoassay for serum dehydroepiandrosterone sulfate, *Steroids*, 20: 813, 1972.
- 11) Jacobs, H. S., Frands, S., Murray, M. A. F., Hull, M. G. R., Steel, S. J., and Nabarro, J. D. N.: Clinical and endocrine features of hyperprolactinaemic amenorrhoea, *Clin. Endocrinol.*, 5: 439, 1976.
- 12) Boyer, R. M., Kapen, S., Finkelstein, J. W., Perlow, M., Sassin, J. F., Fukushima, D. K., Weitzman, E. D., and Hellman, L.: Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinemic state, *J. Clin. Invest.*, 53: 1588, 1974.
- 13) Zárata, A., Canales, E. S., Jacobs, L. S., Maneiro, P. J., Soria, J., and Daughaday, W. H.: Restoration of ovarian function in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome after long-term therapy with l-dopa, *Fertil. Steril.*, 24: 340, 1973.
- 14) Asfour, M., L'Hermite, M., Hedouin-Quincampoix, M., and Fossati, P.: Hypogonadism, galactorrhoea and hyperprolactinemia: Evaluation of pituitary gonadotropins reserve before and under bromocriptine, *Acta Endocrinol.*, 84: 738, 1977.
- 15) Glass, M. R., Shaw, R. W., Butt, W. R., Edwards, R. L., and London, D. R.: An abnormality of oestrogen feedback in amenorrhoea-galactorrhoea, *Brit. Med. J.*, 3: 274, 1975.
- 16) 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.
- 17) Fournier, P. J. R., Desjardins, P. D., and Friesen, H. G.: Current understanding of human prolactin physiology and diagnostic and therapeutic applications: A review, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 118: 337, 1974.
- 18) Tolis, G., J Somma, M., Van Campenhout, J., and Friesen, H.: Prolactin secretion in sixty-five patients with galactorrhea, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 118: 91, 1974.
- 19) Child, D. F., Gordon, H., Mashiter, K., and Joplin, G. F.: Pregnancy, prolactin, and pituitary tumors, *Brit. Med. J.*, 4: 87, 1975.
- 20) Mornex, R., Orgiazzi, J., Hugues, B., Gagnaire, J. -C., and Claustrat, B.: Normal pregnancies after treatment of hyperprolactinemia with bromoergocryptin, despite suspected pituitary tumors, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 47: 290, 1978.
- 21) Parker, L. N., Chang, S., and Odell, W. D.: Adrenal androgens in patients with chronic marked elevation of prolactin, *Clin. Endocrinol.*, 8: 1, 1978.
- 22) Matcalf, M. G., Espiner, E. A., and Donald, R. A.: Lack of effect of prolactin suppression on plasma dehydroepiandrosterone sulfate, *Clin. Endocrinol.*, 10: 539, 1979.
- 23) Akasofu, K., Tomita, Y., Araki, K., Shinohara, H., Yamashiro, G., and Nishida, E.: Influence of aging on serum dehydroepian-



- drosterone, DHA sulfate and 11-deoxy-17-ketosteroids in women, *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.*, 31 : 1871, 1979.
- 24) 関 克義 : 第32回日本産科婦人科学会総会シンポジウム「プロラクチンとリプロダクション」追加発言, *日産婦誌*, 32 : 1275, 1980.
- 25) Vermeulen, A., Suy E., and Rubens, R. : Effect of prolactin on serum DHEA (S) levels, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 44 : 1222, 1977.
- 26) Lis, M., Gilordeau, C., and Chretien, M. : Effect of prolactin corticosterone production by rat adrenals, *Clin. Res.*, 21 : 1027, 1974.
- 27) Akasofu, K. : Studies on adrenal androgens in women, Report on the theme commissioned by Japanese Obstetrical and Gynecological Society of Kitanippon District, Sapporo, 1977, *Proceedings of Nippon Sanka-Fujinka Gakkai Tohoku-Rengo-Chihobukai*, 25, 39, 1977.
- 28) Vaitukaitis, J. L., Dale, S. L., and Melby, J. C. : Role of ACTH in the secretion of free dehydroepiandrosterone and its sulfate in man, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 29 : 1443, 1969.
- 29) 細野 泰 : Human menopausal gonadotropin および Dehydroepiandrosterone 併用投与によるラット Hyperprolactinemia に関する研究, *十全医会誌*, 88 : 816, 1979.
- 30) Araki, K., Tomita, Y., Akasofu, K., and Nishida, E. : Influence of dehydroepiandrosterone administration on serum hormones in postmenopausal women, 3rd International Congress on the Menopause, Ostend, Belgium, 1981.
- 31) Ehara, Y., Siler, T., VandenBerg, G., Sinha, Y. N., and Yen, S. S. C. : Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 117 : 962, 1973.
- 32) Vekemans, M., Delvoye, P., L'Hermite, M., and Robyn, C. : Serum prolactin levels during the menstrual cycle, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 44 : 989, 1977.
- 33) Robyn, C., Delvoye, P., Nokin, J., Vekemans, M., Badawi M., Perez-Lopez, F. R., and L'Hermite, M. : Prolactin and human reproduction, *Proceedings of the international symposium on human prolactin*, Brussels, 1973, *Excerpta Medica Foundation*, p 167, Amsterdam, 1973.
- 34) del Pozo, F., Goldstein, M., Friesen, H., Brun del Re, R., and Eppenberger, U. : Lack of action of prolactin suppression on the regulation of the human menstrual cycle, *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 123 : 719, 1975.
- 35) Tamura, S., and Igarashi, M. : Serum prolactin levels during ovulatory menstrual cycle and menstrual disorders in women, *Endocrinol. Japon.*, 20 : 483, 1973.
- 36) McNeilly, A. S., and Chard, T. : Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle, *Clin. Endocrinol.*, 3 : 105, 1974.
- 37) Genazzani, A. R., Lemarchand-Béraud, T. H., Aubert, M. L., and Felber, J. P. : Pattern of plasma ACTH, hGH and cortisol during the menstrual cycle, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 41 : 431, 1975.
- 38) 富田嘉昌 : 女性における血中 11-Deoxy-17-Ketosteroid の動態に関する研究, *十全医会誌*, 88 : 210, 1979.
- 39) 荒木克己 : 女性における血中 Dehydroepiandrosterone の動態に関する研究, *十全医会誌*, 89 : 852, 1980.

Effects of bromocriptine administration on serum prolactin, dehydroepiandrosterone and its sulfate levels in hyperprolactinemic sterile females

Yoshimasa Tomita, Kumiko Seki,  
Gen Yamashiro, Katsumi Araki  
and Kazutomo Akasofu

Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Kanazawa  
University, Kanazawa  
(Director: Prof. Etsuro Nishida)

Recently, it has been indicated by several investigators that the blood concentrations of adrenal androgens were significantly increased in the patients with hyperprolactinemia.

In order to investigate the interaction between prolactin and adrenal androgens, we observed the day-to-day changes of serum prolactin (PRL), dehydroepiandrosterone (DHA), its sulfate (DHA-S), FSH and LH concentrations before, during and after bromocriptine treatment in three anovulatory sterile patients with hyperprolactinemia (one was idiopathic and two were pituitary microadenoma).

The pretreatment maximum concentrations of serum PRL were over 200 ng/ml in all cases. The concentrations of serum DHA-S before the treatment were higher than those of normal females in the same age group, whereas the concentrations of serum DHA were within the normal range. Associated with the bromocriptine-induced remarkable reduction in serum PRL levels, serum DHA-S concentrations decreased gradually showing the daily fluctuation while serum DHA levels did not show

the any significant change during the course of the treatment. Moreover, the daily changes of serum concentrations of DHA and DHA-S during the ovulation-induced cycles in these patients were also discussed. Two cases showed a certain elevation of serum DHA and DHA-S in periovulatory period.

All cases resumed ovulatory cycle and conceived following the administration of bromocriptine only or combined with clomiphene

citrate.

These results suggested that the normalization of adrenal androgen production following suppression of circulating PRL had close relation to the restoration of ovarian function in the patients with hyperprolactinemia treated with bromocriptine.

(受付：昭和56年6月15日)

## 高プロラクチン血症性不妊症の妊娠，分娩について

### A Study on the Pregnancies and Deliveries of Hyperprolactinemic Infertile Patients

京都大学医学部婦人科学産科学教室

高橋 晃 麻生 武志 泰井 俊造  
Akira TAKAHASHI Takeshi ASO Shunzo TAI  
蘇 鈞 煌 本橋 亨 松岡 賢光  
Jin-Haung SU Tooru MOTOHASHI Masateru MATSUOKA  
堀江 克行 西村 敏雄  
Katsuyuki HORIE Toshio NISHIMURA

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

高プロラクチン (Prl) 血症を伴う31例の不妊症患者 (下垂体腺腫6例，マイクロアデノーマ11例，機能性高 Prl 血症14例) に下垂体手術，bromocriptine 療法を行い以下の結果を得た。

1) 20例の妊娠周期の排卵誘発法は下垂体手術+clomiphene 1例，手術+bromocriptine 1例，bromocriptine+clomiphene 又は HCG 4例，bromocriptine 単独14例であった。

2) 20例の妊娠転帰は正常産16例，自然流産1例，子宮外妊娠1例，妊娠継続中1例である。

3) 妊娠を終了した19例の妊娠経過では手術例の1例に尿崩症が，2例に視野欠損が，6例に切迫流産徴候がみられた。また2例で分娩後の下垂体レントゲン検査でマイクロアデノーマの増大が認められた。

4) 出生した17人は全て健常児で今日まで身体的，知能的発育に異常は認められない。

高 Prl 血症性不妊患者に対し Prl 値を正常化することにより高い妊娠率が得られるが，治療法の選択，出生児の長期的 follow up などの問題点が指摘されよう。(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 210-214, 1982)

#### 緒 言

かつて乳汁分泌ホルモンとして知られていたプロラクチン (Prl) は単に乳腺組織のみではなく，様々な臓器に作用することが明らかにされてきた。ヒトにおいても視床下部—下垂体—卵巣系機能の調節に関連していることが注目されており，正常範囲をこえた高 Prl 状態は無排卵，黄体機能不全，ひいては不妊症の原因となることが報告されている<sup>1)</sup>。我々は最近3年間に高 Prl 血症性不妊症患者に対して下垂体の手術療法，bromocriptine 療法，あるいはこれらの併用療法を行って高 Prl 血症を正常化することにより20例の妊娠例をみたので retrospective な検討を加え報告する。

#### 対象および治療方法

昭和53年より京都大学医学部附属病院産婦人科を受診した不妊症患者のなかで高 Prl 血症を伴う31例を対象とした。高 Prl 血症の診断は少なくとも3回以上の安静時血漿 Prl 値が30ng/ml以上の値を示すものとし<sup>1)</sup>，高 Prl 血症を誘発する薬剤の投与を受けていたもの，他の内分泌疾患に伴うものは対象より除外した。またこれらの症例では男性因子，子宮，卵管，頸管因子などの不妊因子は諸検査により認められなかった。対象とした31例に対し脳外科学的検索(トルコ鞍単純および断層撮影，CT スキャン)を行い以下の3群に分類した。

1. 下垂体腺腫群(放射線学的診断あるいは脳外科手術で直径10mm以上の腺腫の存在を認めたもの)6例

2. マイクロアデノーマ群 (放射線学的診断で直径10 mm 未満の腺腫の存在を認めたもの) 11例

3. 機能性高 Prl 血症群 (放射線学的診断で腺腫の存在が認められなかったもの) 14例

治療は次の方針に従って行った.

1) 下垂体腺腫群ではまず下垂体に対する手術療法を行い、それのみで十分な Prl 値下降がみられなかった場合は bromocriptine 療法を追加する.

2) マイクロアデノーマ群では眼科学的検索により視野、視神経に異常のないことを確認し、頭痛、嘔気などの有無に注意しつつ、bromocriptine 療法を行う。Prl 値正常化後約3カ月を経過するも無排卵、黄体機能不全等が続く場合はホルモン療法を追加すると共に定期的に腫瘍増大の有無を検索し、これが認められれば手術療法を考慮する.

3) 機能性高 Prl 血症と診断されている症例の中には検査で発見しえないマイクログラデノーマ例が相当数含まれている可能性があるためその点に留意し、マイクログラデノーマに準じた方針で行う.

Bromocriptine 投与法は原則として2.5mg/日より開始し、連日基礎体温を記録させると共に血漿 Prl 値を毎週測定し、Prl 値を正常化するに要する bromocriptine 量を決定した。そして基礎体温高温期が2週間以上持続した時点で服用を中止させた。

成 績

対象31例中妊娠に至ったものは20例で64.5%に当る。その内訳は下垂体腺腫群6例中2例、マイクログラデノーマ群11例中9例、機能性高 Prl 血症群14例中9例となった。高 Prl 血症の病因別に妊娠例と非妊娠例の治療前平均 Prl 値を比較してみると、下垂体腺腫群では前者が221.9ng/ml、後者が981.7ng/ml と明らかな差がみられたが、マイクログラデノーマ群、機能性高 Prl 血症群では差が認められなかった。また月経障害の程度、治療方法では各々の群の妊娠例と非妊娠例の間に差がなかった(表1)。

次に妊娠例の妊娠前から分娩後に至る臨床検査所見、

表 1 高 Prl 血症性不妊症31例の内訳

病 因	症 例 数	治療前平均 Prl.(ng/ml)	月 経 障 害			治 療			
			Am.II'	Am.I'	不規則	手術	手術+Br.	Br.	その他
下垂体腺腫	妊 娠 例 2	221.9	1	1	0	1	1	0	0
	非妊娠例 4	981.7	1	3	0	0	4	0	0
マイクログラデノーマ	妊 娠 例 9	288.4	3	6	0	0	0	9	0
	非妊娠例 2	136.7	0	1	1	0	0	2	0
機能性高 Prl.血症	妊 娠 例 9	195.6	0	8	1	0	0	9	0
	非妊娠例 5	104.8	0	3	2	0	0	3	2
計	妊 娠 例 20	240.0	4	15	1	1	1	18	0
	非妊娠例 11	374.3	1	7	3	0	4	5	2

(・Br. = bromocriptine)

治療内容をまとめると表2の如くである。手術療法を行った下垂体腺腫2例はいずれも原発性不妊症で、症例1では術後 Prl 値は100ng/ml 前後と術前の約50%にまで低下したが、正常範囲には至らず、bromocriptine 療法を追加、Prl 値は30ng/ml 以下となった。その後も黄体機能不全の状態が持続したため排卵誘発剤を投与し妊娠の成立をみた。症例2は術後 Prl 値は正常に復したが尿崩症を発症、これを薬物的にコントロールし clomiphene 投与により術後4カ月目に妊娠が成立した。マイクログラデノーマ群、機能性高 Prl 血症群の18例は原発性不妊症9例、分娩を経験しているもの6例、流産既往のあるもの3例であった。これらに対する bromocriptine 療法により妊娠周期の Prl 値は3例(症例4, 9, 18)を除き25ng/ml 以下の正常範囲であった。これら2群の妊娠周期の排卵誘発法は4例で bromocriptine 投与下に clomiphene あるいは HCG 療法を要したが他は bromocriptine 単独療法であった。

これらの症例の妊娠経過では、前述の下垂体手術に起因したと思われる多飲多尿が1例に、マイクログラデノーマによると思われる視野欠損が2例(症例4, 7)に、切迫流産が8例にみられた。妊娠転帰は自然流産(症例19)、子宮外妊娠(症例20)、妊娠36週の早期産(症例3)各1例を除く16例が正期産であった。分娩に至った17例の平均妊齡持続週数は37.0週で、2例に対して吸引分娩が行われ、出生児の平均生下時体重は3192.6g でいずれの児にも奇型はみられなかった。さらに生後1年以上を経過している8人の出生児の追跡調査では身体的、知的な發育状態に異常はなかった。また症例3及び9は分娩終了後にマイクログラデノーマの増大がレントゲン検査で認められている。

次に各症例における妊娠中の血漿 Prl 値の経時的変化をみると(図1)、下垂体手術後に多飲多尿をきたし

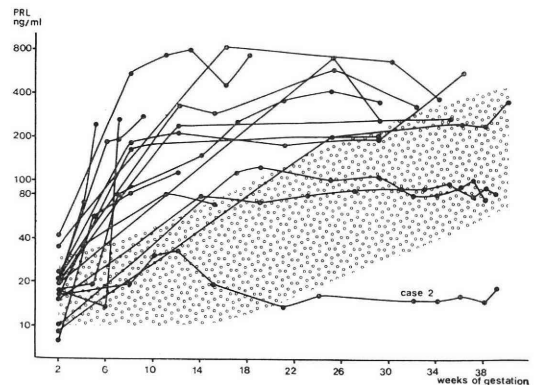


図 1 高 Prl 血症妊娠例の妊娠中血漿 Prl 値の経時的変化 (〇〇〇 正常妊娠例)

表 2 高 Prl 血症性不妊症の妊娠例

No.	病 因	月経障害	妊娠歴	治療前 Prl (ng/ml)	高Prl血症に対する治療	妊娠時 Prl (ng/ml)	妊娠周期の排卵誘発法	妊娠経過	妊娠の転帰(週数)	児
1	下垂体腺腫	Am II	0	223.7	手術+Br.	23.0	Br. + clomiphene + 副腎皮質ホルモン + HCG	正常	正常産(40週)	♀ 3260 g
2	"	Am I	0	220.0	手術	16.2	clomiphene	多飲多尿	吸引分娩(41週)	♂ 3060 g
3	マイクロアデノーマ	Am I	流産2	230.1	Br.	17.5	Br.	切迫流産	吸引分娩(36週)	♂ 2520 g
4	"	Am I	0	528.0	Br.	35.1	Br.	切迫流産 視野欠損	正常産(37週)	♂ 3065 g
5	"	Am I	分娩1	211.0	Br.	16.5	Br. + clomiphene + 副腎皮質ホルモン	頭管無力症	正常産(38週)	♂ 3260 g
6	"	Am I	分娩1	188.8	Br.	19.7	Br. + clomiphene + 副腎皮質ホルモン	正常	正常産(39週)	♀ 3690 g
7	"	Am II	分娩1	173.0	Br.	20.8	Br.	視野欠損	正常産(40週)	♂ 3090 g
8	"	Am I	分娩1	84.6	Br.	8.0	Br. + clomiphene	正常	正常産(38週)	♀ 3460 g
9	"	Am II	0	772.0	Br.	42.1	Br.	正常	正常産(41週)	♀ 2740 g
10	"	Am II	流産1	212.7	Br.	11.4	Br.	正常	正常産(40週)	♀ 3240 g
11	"	Am I	0	195.0	Br.	12.2	Br.	(妊娠中)		
12	機能的な高Prl.血症	Am I	分娩1	133.7	Br.	17.6	Br.	切迫流産	正常産(40週)	♀ 3250 g
13	"	Am I	0	471.0	Br.	20.7	Br.	正常	正常産(38週)	♂ 3210 g
14	"	Am I	分娩1	208.0	Br.	23.3	Br.	正常	正常産(40週)	♂ 3230 g
15	"	Am I	0	108.8	Br.	8.9	Br.	正常	正常産(42週)	♂ 3270 g
16	"	Am I	0	176.0	Br.	10.0	Br.	切迫流産	正常産(40週)	♀ 3150 g
17	"	Am I	0	340.0	Br.	15.3	Br.	切迫流産	正常産(39週)	♀ 3220 g
18	"	Am I	流産2	133.0	Br.	32.1	Br.	切迫流産	正常産(40週)	♂ 3550 g
19	"	Am I	0	149.0	Br.	17.8	Br.	切迫流産	流産(15週)	
20	"	不規則	0	40.6	Br.	16.6	Br. + HCG	性器出血 腹痛	子宮外妊娠(10週)	

(Br.: bromocriptine)

た症例2は妊娠末期に至つても Prl 値は上昇せず、産褥期の乳汁分泌もみられなかつた。他の症例では妊娠初期から中期にかけて正常範囲をこえた上昇をみたが比較的早い時期に頂値に達し、妊娠後期に近づくにつれて正常範囲との差が少なくなる傾向がみられた。

考 案

過去3年間に当科外来を受診した不妊症を含む月経異常を主症状とする患者の約20%に高 Prl 血症がみられ<sup>2)</sup>、その中には従来の排卵誘発治療に抵抗する難治性無排卵症が相当数含まれていた。今回対象とした31例は手術及び bromocriptine 療法により高 Prl 状態が正常化または改善された結果、20例が妊娠に至り、他の症例も排卵性月経周期を回復した。このことは高 Prl 血症の診断と治療が不妊症治療においても極めて重要であることを示している。

高 Prl 状態に対する治療としては下垂体に対する手術療法と bromocriptine 療法に大別される。下垂体に腺腫あるいはマイクロアデノーマが認められる症例に先ず手術を行つてから妊娠させるべきか否かが臨床問題となるが、我々は前述した如く前者には手術療法を、後者には bromocriptine 療法を第一選択としている。下垂体に対する手術術式としては現在では経鼻的な Hardy 氏法が主流となつており、今回の手術例6例も全て本法によつてゐる。下垂体腫瘍の手術成績、殊に術後の Prl の低下の程度は腫瘍が小さいほど良好であり<sup>3)</sup>、手

術療法のみで排卵の回復、妊娠の成立をみる症例が多い。一方鞍上部まで伸展がみられたり、鞍外への浸潤伸展を起している症例での手術は困難となり、副損傷の危険も高く治療成績は不良である。従つてマイクロアデノーマであつてもトルコ鞍の破壊、浸潤などについて慎重に検討し、各症例毎に手術療法の適応を決定しなければならぬ。

また下垂体に腫瘍のある症例が挙児を希望する場合には妊娠が下垂体に与える影響について prospective な検討が求められよう。妊娠中には著しい内分泌環境の変化により下垂体が生理的にも1.5~2倍に肥大することが認められており、嫌色素性下垂体腫瘍も妊娠中に増大する可能性がある<sup>4)</sup>。今回のマイクロアデノーマ例で妊娠中に視野欠損など腫瘍の視神経圧迫による症状を呈したものが2例あり、また分娩終了後にトルコ鞍レントゲン所見上腫瘍の増大を認めたものがこの他に2例みられた。図2は腫瘍増大をきたした症例3の妊娠前と分娩後

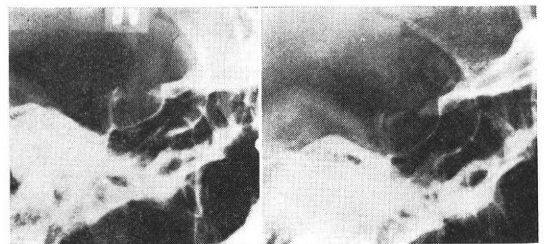


図 2 症例3の下垂体レントゲン写真 (左:妊娠前, 右:分娩後)

の下垂体レントゲン像である。症例9はトルコ鞍側方への浸潤の可能性があり、分娩後3カ月目に手術療法が行われる予定である。Griffith ら<sup>9)</sup>は下垂体腫瘍患者の分娩例116例中9例が腫瘍増大に伴う症状を来たしたと報告している。腫瘍増大の徴候としては視力障害、頭痛等があげられており<sup>67)</sup>、注意深い問診や定期的な眼科的検査を怠つてはならない。

血中 Prl 濃度と下垂体腫瘍の大きさには正の相関があると報告されているが<sup>3)</sup>、各症例について妊娠中の血漿 Prl 値の経時的推移の検討を行った成績は図1の如くであった。正常妊娠例に比して妊娠の比較的早期から Prl 値の上昇が認められる<sup>9)</sup>のは bromocriptine 服用中止による治療前値への戻りが関与していると考えられる。また腫瘍増大を来たした上述症例の Prl 値の変化には一定の傾向はみられず、Prl 値から妊娠中の下垂体病変を予測、診断することは困難であろう。

1973年以降今日までに約1500例の bromocriptine による妊娠例が集積されており、本邦においても本剤単独ないしは他の排卵誘発剤との併用により95例の妊娠、分娩例が報告されている<sup>9)</sup>。Bromocriptine 療法による卵巣機能の正常化に関する内分泌学的検討については既に報告したが<sup>2)</sup>、本療法においては卵胞の成熟—排卵—受精、そして着床後のある期間まで bromocriptine が継続投与されるため、その妊卵、胎児への影響に関して慎重な配慮が求められる。

今回の20例の妊娠例中症例2以外は全て bromocriptine 服用中に妊娠の成立をみているが、流産、子宮外妊娠各1例及び現在妊娠中の1例を除いて全て成熟児を得ており、新生児にも特記すべき異常は認められなかった。諸家の報告によつても bromocriptine 妊娠例の流産率<sup>11)</sup><sup>12)</sup>、奇型発生率<sup>4)</sup><sup>6)</sup><sup>11)</sup><sup>13)</sup>には自然妊娠例との間に差が認められていない。また本剤の妊娠成立後の投与量及び投与期間と児の奇型発現には関係がなく、全妊娠経過中連続的に投与された症例(サンド社モニタリングセンターに現在まで9例が集積されている)の児も全て正常であったと述べられている。今回妊娠を終了した19例のうちの6例に妊娠中切迫流産の徴候が認められたが、これは大部分の症例は長期間の無月経状態が持続したあとの妊娠であったためと考えられる。我々の症例を含め、本邦における bromocriptine 療法による妊娠、出生児調査の結果によると出生後1年以上を経過した児約90例の運動機能、知覚感覚機能にも標準的な発育がみられている<sup>9)</sup>。

産褥期の授乳は腫瘍の発育に影響がないとされており<sup>13)</sup>、我々も全く乳汁分泌をみなかつた症例2を除いて母乳栄養を行った。

近年 bromocriptine がヒト下垂体腫瘍に対して発育阻止効果をもち、臨床的にも腫瘍の縮小がもたらされたとの報告がみられ<sup>14)</sup><sup>16)</sup>、大腺腫症例で手術療法に先立つて本剤を投与して腫瘍の縮小を待つ方法も用いられている。

以上のように bromocriptine 療法は高 Prl 血症性不妊症に対し優れた治療効果をもち、かつその安全性についても現在まで検討された範囲においては重大な問題点は指摘されていない。しかしヒトにおける黄体機能や妊娠初期の生殖機能におよぼす Prl の意義については未だ解明されていない点が多く、また bromocriptine そのもののこれら機能に対する作用についても不明な部分が残されている。さらに本療法により出生した児の思春期前後の性腺機能の発育や妊孕力などについても長期の follow up が必要であるといえよう。従つて現時点における bromocriptine 療法は血中 Prl 値を指標とし最小必要量を決定し、妊娠成立後は速やかに投与を中止するべきであると考えられる。

## 結 語

下垂体手術療法あるいは bromocriptine 療法で妊娠に至つた20例について retrospective な検討を加えて報告した。かつては原因不明で非常に困難であつた高 Prl 血症性不妊症患者の妊娠は今後一層増えるものと思われるが、妊娠の下垂体に対する影響、薬剤の胎児への安全性など多くの解決されなければならない点が残されており、症例の集積と長期間にわたる多面的な分析が必要であると考えられる。

(稿を終るに臨み、京都大学医学部脳神経外科学教室 武内重二先生、同眼科学教室本田孔士先生に深謝します。)

## 文 献

- 1) 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。
- 2) 麻生武志，蘇 鈞煌，松岡賢光，堀江克行，高橋 晃，泰井俊造，本橋 亨：高プロラクチン血症と月経異常，産と婦，47：1579，1980。
- 3) 森信太郎，魚住 徹：Prolactinoma の治療，臨床科学，17：394，1981。
- 4) Child, D. F., Gordon, H., Mashiter, K., Joplin, G. F.: Pregnancy, prolactin, and pituitary tumours, Br. Med. J., 48：87，1975。
- 5) Griffith, R. W., Turkalj, I., Braun, P.: Pituitary tumours during pregnancy in mothers treated with bromocriptine, Br. J. Clin. Pharmac., 6：393，1979。
- 6) Thorner, M. O., Besser, G. M., Jones, A.,

- Dacie, J., Jones, A. E.: Bromocriptine treatment of female infertility: report of 13 pregnancies, *Br. Med. J.*, 4: 694, 1975.
- 7) Bergh, T., Nillius, S. J., Wide, L.: Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrhoeic women with hyperprolactinaemia and pituitary tumours, *Br. Med. J.*, 1: 876, 1978.
- 8) 成田 収: 高プロラクチン血症と下垂体腺腫, 産と婦, 49: 1595, 1980.
- 9) 倉智敬一, 青野敏博: パーロデル療法による妊娠・出生児調査, 高プロラクチン血症研究会報告書, 1981.
- 10) 麻生武志, 松岡賢光, 蘇 鈞煌, 堀江克行, 高橋 晃, 泰井俊造, 本橋 亨, 奥田喜代司: 高プロラクチン血症と卵巣機能, 産婦の世界, 33: 133, 1981.
- 11) Griffith, R. W., Turkalj, I., Braun, P.: Outcome of pregnancy in mothers given bromocriptine, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 5: 227, 1978.
- 12) 福永友明, 中村幸雄, 飯塚理八: 高プロラクチン血症の排卵障害に対する Bromocriptine 療法, 日不妊誌, 25: 256, 1980.
- 13) Zárate, A., Canales, E. S., Alger, M., Forsbach, G.: The effect of pregnancy and lactation on pituitary prolactin-secreting tumors, *Acta Endocr.*, 92: 407, 1979.
- 14) Corenblum, B., Webster, B. R., Mortimer, C. B., Ezrin, C.: Possible anti-tumor effect of 2-bromo-ergocryptine (CB-154 Sandoz) in 2 patients with large prolactin secreting pituitary adenomas, *Clin. Res.*, 23: 614A, 1975.
- 15) Sobrinho, L. G., Nunes, M. C. P., Santos, M. A., Mauricio, J. C.: Radiological evidence for regression of prolactinoma after treatment with bromocriptine, *Lancet*, ii: 257, 1978.
- 16) Vaidya, R., Aloorkar, S., Sheth, A.: Therapeutic regression of putative pituitary hyperplasia and/or microadenoma with CB-154, *Fertil. Steril.* 28: 363, 1977.

### A study on the pregnancies and deliveries of hyperprolactinemic infertile patients

Akira Takahashi, Takeshi Aso,  
Shunzo Taii, Jin-haung Su,  
Tooru Motohashi, Masateru Matsuoka,  
Katsuyuki Horie and Toshio Nishimura

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

Thirty-one hyperprolactinemic infertile pa-

tients were subjected to the surgical or/and medical treatments during last 3 years. Their pathogenesis of hyperprolactinemia were assessed by radiological examination of sella turcica and the findings at operation and classified in the following 3 groups, i.e. pituitary adenoma (6 cases), microadenoma (11 cases) and functional hyperprolactinemia (14 cases).

All adenoma cases were operated by the transphenoidal microsurgery (Hardy's operation). Two postoperative cases conceived when ovulations were induced by clomiphene or bromocriptine administrations. The cases with microadenoma and those who diagnosed as functional hyperprolactinemia were treated with bromocriptine. Twelve cases conceived after bromocriptine therapy alone, while 6 cases required the addition of clomiphene with or without HCG administrations before they became pregnant.

The outcome of 20 pregnancies were 17 mature single normal babies, one spontaneous abortion (15 weeks of gestation) and one ectopic pregnancy (10 weeks of gestation). The remaining one case is now in 14 weeks of gestation without any disorder.

In the course of pregnancy, one postoperative case complained the signs of diabetes insipidus which were controlled by medication. Temporal visual disturbances were recognized by 2 microadenoma cases and symptoms related to threatened abortion were observed in 6 cases. In postpartum period, 2 cases bearing microadenoma showed some extension of pituitary tumor detected by radiological examination.

The follow-up studies of 8 infants who were delivered more than one year ago revealed no retardation of physical and mental developments.

The present results indicate that normalization of excess prolactin levels is efficient as the treatment for hyperprolactinemic infertile patients. The methods of treatment, surgical or medical, should be selected individually based on the characteristics of pituitary findings. Periodical examinations throughout the course of pregnancy and postpartum by neurosurgical and ophthalmological approaches have great values to predict the changes in pituitary gland. Long-term follow-up study to accumulate the information concerning the children who were exposed to bromocriptine in a certain period of early intrauterine life is also important to evaluate the efficacy of this agent.

(受付: 昭和56年7月3日)

# 高プロラクチン血症不妊患者における Bromocriptine 及び HMG-HCG の併用療法と、 そのホルモン動態について

The Case Study and its Hormonal Evaluation on both Bromocriptine  
and HMG-HCG Therapy to the Hyperprolactinemic Sterile Woman

土浦協同病院産婦人科

久保田俊郎 長江光芳  
Toshiro KUBOTA Mitsuyoshi NAGAE  
富田昭 潤田嘉朗  
Kano TOMITA Yoshiro URUTA

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Tsuchiura Kyodo Hospital

東京医科歯科大学産婦人科

矢追良正 鎌田周作 鈴木明  
Yoshimasa YAOI Shusaku KAMATA Akira SUZUKI  
西望 斉藤幹  
Nozomu NISHI Motoi SAITO

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Tokyo Medical & Dental University

当科不妊外来にて、bromocriptine 及び HMG-HCG の併用療法により初めて、排卵妊娠に成功した症例を経験したので、その臨床経過と内分泌動態について検討した。患者は6年間不妊及び続発性無月経を主訴とする30歳の婦人で、第Ⅱ度無月経、clomiphene citrate 及び HMG (計7200IU)-HCG 療法にても排卵しなかった。血中 Prolactin (PRL) 値は622ng/ml で galactorrhea も見られたが、頭部レントゲン検査及び脳外科的検査では異常は見られず、機能性高 PRL 血症と診断された。Bromocriptine (5~7.5mg/day) を服用したが排卵せず、その間 clomiphene citrate を併用しても効果がなかったが、HMG-HCG 療法を併用し、初めて排卵妊娠し現在妊娠6カ月に至っている。Steroid hormone の変動をみると、長期の高 PRL 状態での血中 Estradiol (E<sub>2</sub>) 値の低下が、bromocriptine 服用による PRL の低下により改善された。また妊娠初期 bromocriptine 中止後、急激な高 PRL 状態とそれに伴う血中 Progesterone (P) の低下が妊娠6~7週に顕著に見られ妊娠12週以降正常範囲内に復した。(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 215-221, 1982)

## はじめに

近年、血中 Prolactin (PRL) の測定法の進歩<sup>1)</sup>により、不妊症患者の中で血中 PRL 値の高値がかなりの割合で見出され、PRL と排卵機構との関連が注目されている。一方、dopamine agonist として主として下垂体の dopamine receptor に作用し<sup>2)</sup>、PRL 産生分泌を抑制す

る<sup>3)</sup>アルカロイドである bromocriptine<sup>4)</sup>が動入され、高 PRL 血症不妊患者の妊娠成功例が多数報告されている<sup>5,6)</sup>。最近当科において、HMG-HCG 療法単独あるいは bromocriptine 投与単独では排卵しなかった機能性高 PRL 血症不妊患者に対し、bromocriptine 服用と HMG-HCG 療法を併用することにより、排卵・妊娠させることに成功したので、その臨床経過とホルモン動



態につき検討を加えた。

症 例

臨床経過：結婚後5年間不妊及び無月経を主訴とする30歳の婦人で、初潮は15歳、妊娠歴はなく、家族歴及び既往歴にも特記すべきものはなかった。昭和52年より不妊及び続発性無月経のため近医を受診したが十分な効果が得られないため、昭和54年8月当科外来を受診した。内診所見には異常は見られず、B. B. T は1相性の第II度無月経であった。Clomiphene citrate で無効との前医からの報告があつたため、10月 HMG-HCG 療法を施行した。図1に示すように HMG を150IU/day から連

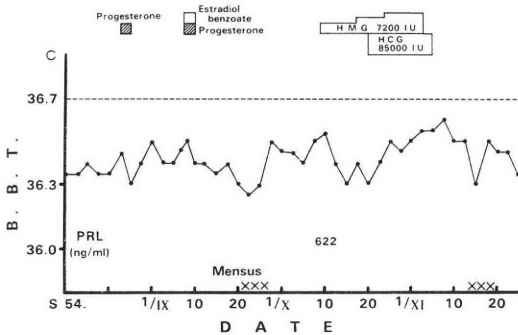


図1 Bromocriptine 服用前の治療法と基礎体温 (B.B.T.)

日投与し以後増量したが頸管粘液量の増加は見られず、HMG 計7200IU HCG 計85000IU もの大量投与にもかかわらず排卵はなかった。この間血中 PRL 値が622 ng/ml もの高値であることが判明し、galactorrhea もみられた。頭部単純レントゲン撮影及び断層撮影にても、トルコ鞍のバルーニング及び破壊像は見られず形態学的には異常はないため、機能性高 PRL 血症と診断した。11月19日より bromocriptine 5mg/day を服用開始し、約1カ月後には血中 PRL 値が25.5ng/ml まで低下したが排卵は見られず、以後7.5mg/day まで増量し、また clomiphene citrate を併用しても効果は得られなかった。しかし、第I度無月経に移行し卵巣機能の回復が多少なりとも推測された。一時 bromocriptine 投与を中断後、昭和55年8月よりこの薬剤5mg/day 服用を再開し、翌年1月まで続行した。図2は以後2カ月間の B. B. T 及び治療法を示した。9月には clomiphene citrate 100 mg 10日間、HCG 10000単位を併用したがやはり排卵はせず、この間血中 PRL 値は40~50ng/ml とやや高値を示したが、nausea のため bromocriptine の増量はしなかった。同年10月13日より HMG-HCG 療法を bromocriptine 服用と併用して開始したが、その間のB.

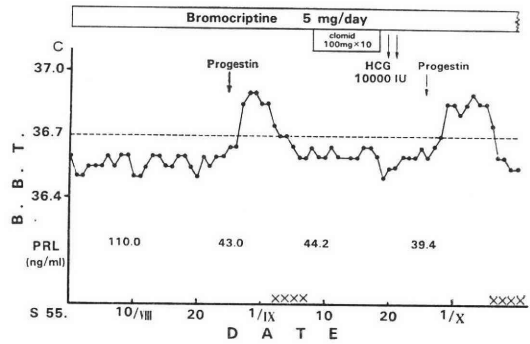


図2 Bromocriptine 服用後及び Clomiphene citrate 併用時の B.B.T.

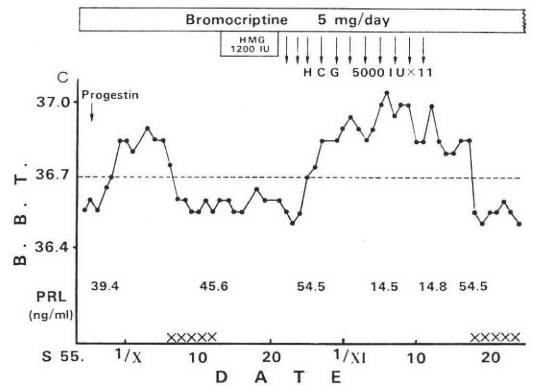


図3 Bromocriptine 及び HMG-HCG 併用療法 I の際の B.B.T.

B. T と血中 PRL 値を図3に示した。Bromocriptine 服用前は大量の HMG 投与によつても排卵しなかつたにもかかわらず、この薬剤との併用により、HMG 150 IU/day の8日間投与、HCG 計15000IU の投与で、ついに排卵した。以後黄体機能保持のため HCG 療法を続行したが、妊娠には至らなかつた。1周期 Kaufmann 療法を施行し、その間子宮卵管造影を行つたが、子宮の形態は正常に比しやや小さく、卵管の通過性は両側とも良好であつた。図4に、2回目の bromocriptine 及び HMG-HCG 療法併用中の B. B. T. と血中 PRL 値を示した。昭和56年1月5日より HMG 150IU/day を7日間投与し、頸管粘液0.3ml 以上の増量を確認の後、HCG 5000単位連日3日間投与したところ、1月12日排卵した。以後黄体機能不全の治療のため HCG 投与を継続し、2月5日妊娠反応陽性を確認したため bromocriptine 服用を中止した。その後2月11日より性器出血が続き、切迫流産の診断にて入院したが、安静及び HCG 療法にてまもなく症状は軽減した。2月20日妊娠7週で行つた電子スキャン検査では、gestational sack も正常で fetal heart movement も確認した。

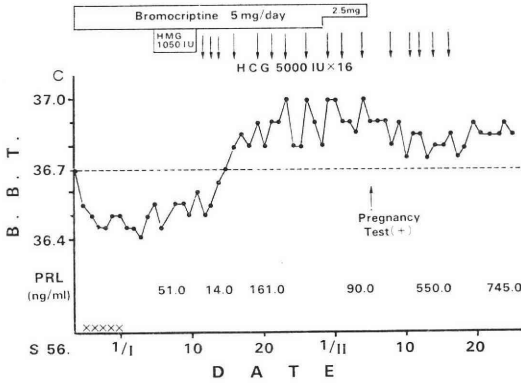


図 4 Bromocriptine 及び HMG-HCG 併用療法Ⅱの際の B.B.T.

経過良好のため 3 月 5 日退院し、以後外来にて follow up したが、妊娠 10 週で、Doppler にて心音を確認し、6 月 4 日妊娠 22 週で、子宮底 26cm、電子スキャンにて BPD 5.5cm の単胎妊娠を確認し(図 5) 現在に至っている。妊娠中視野狭窄、頭痛といった脳神経学的な症状はでていない。

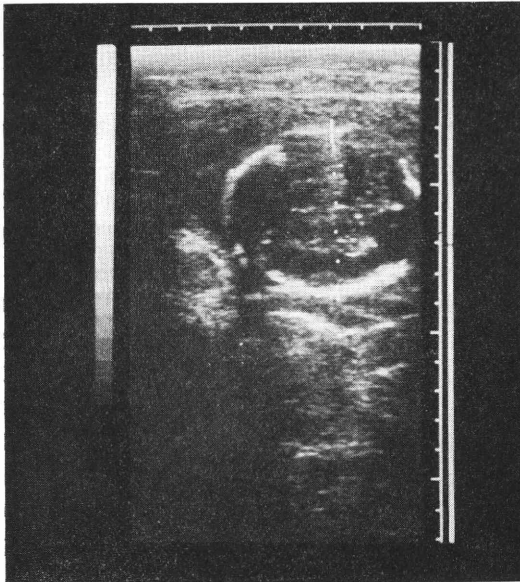


図 5 妊娠 22 週における電子スキャン像 BPD 5.5cm で単胎妊娠を示す

治療中及び妊娠後の内分泌動態：次に、治療期間中又は妊娠前後でどのような内分泌動態を示したかを検討した。なお、血中 PRL, Estradiol (E<sub>2</sub>), Progesterone (P), LH, FSH レベルは、二抗体法 Radioimmunoassay にて測定し、尿中 HCG 値はゲステート A “榮研” による半定量にて測定した。また、コントロールとして妊娠

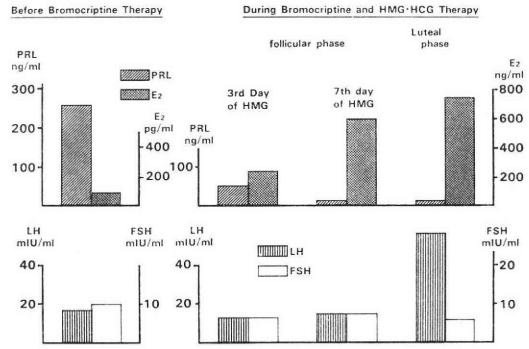


図 6 Bromocriptine 服用前及び Bromocriptine と HMG-HCG 併用療法における血中 Prolactin (PRL), Estradiol (E<sub>2</sub>), LH, FSH レベル

5～12週の正常妊娠婦人血清中の各ホルモン値を同方法にて測定し、比較検討した。図 6 に bromocriptine 投与前(左端)と bromocriptine 及び HMG-HCG 療法の併用で排卵した際の血中 PRL, E<sub>2</sub>, LH, FSH 値を示した。Bromocriptine 投与前は、PRL 値は 200ng/ml 以上の高値を示しているが、E<sub>2</sub> 値は、92.6pg/ml (この時期 4 値の平均は 86.2±9.4pg/ml) とかなり低値を示した。一方 bromocriptine 投与後は PRL 値の低下とともに E<sub>2</sub> 値の上昇がみられ、HMG 開始後 3 日目で 242.3 pg/ml, 7 日目で 598.5pg/ml を示し、排卵後 10 日目の黄体期で 741.0pg/ml と E<sub>2</sub> の高値は保たれていた。血中 LH, FSH については、bromocriptine 投与前後で、そのレベルに大きな差はなく正常範囲内、黄体期に LH の上昇がみられたが、HCG 療法の影響と考えられた。また図には示していないが、血中 P 値は、bromocriptine 投与前後で E<sub>2</sub> のような変化はなく、0.6～0.9ng/ml の範囲内であり、排卵後は、24.8±3.6ng/ml と急激な上昇がみられた。次に、妊娠初期の各血中ホルモン及び尿中 HCG の変動を図 7 に、同時期の正常妊娠群における各ホルモンレベルとの比較を表 1 に示した。bromocriptine

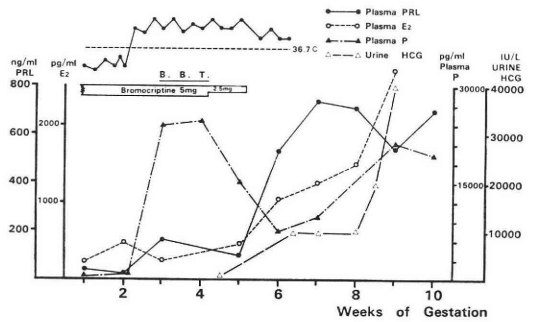


図 7 妊娠前後の各血中ホルモンレベルと B.B.T.

表 1 本症例及び正常妊娠群 (Control) における妊娠初期 PRL, E<sub>2</sub>, P レベル

	Weeks of Gestation						
	5	6	7	8	9	10	11~12
Estradiol pg/ml	N = 1 741.3	N = 4 772.2 ± 150.0	N = 5 942.1 ± 275.1	N = 5 1112.4 ± 503.8	N = 5 1026.8 ± 265.5	N = 3 2713.4 ± 630.1	N = 6 2650.0 ± 524.8
Case	466.0	1061.6	1268.3	1524.8	2736.0	3010.4	3277.5
Progesterone ng/ml		N = 5 19.5 ± 6.3	N = 5 26.3 ± 4.2	N = 5 27.1 ± 4.1	N = 3 37.0 ± 11.7	N = 4 34.3 ± 7.5	N = 5 32.2 ± 4.9
Case	15.4	7.9	9.8		21.3	19.7	23.0
Prolactin ng/ml	N = 3 23.2 ± 3.2	N = 5 20.8 ± 2.7	N = 5 26.4 ± 2.0	N = 6 26.6 ± 6.1	N = 6 22.3 ± 5.5	N = 4 40.4 ± 6.8	N = 9 35.2 ± 4.9
Control	90	550	744	720	550	700	720
Case							

Mean ± S.E.

服用中止後血中 PRL 値は急激に上昇しており、妊娠 7 週には 745ng/ml もの高値に達した。血中 E<sub>2</sub> 値は妊娠 5 週頃より緩やかに上昇し始め、妊娠 8 週で 1524.8pg/ml を示しそれ以後急激に上昇したが、正常群に比し差はなかった。一方血中 P については、排卵後急上昇したが妊娠 5 週で 15.4ng/ml と低下傾向を示し、さらに妊娠 6 週で 7.9ng/ml、妊娠 7 週で 9.8ng/ml と、コントロール群に比し明らかに低値を示し妊娠 12 週までその傾向は続いた。しかし妊娠 13 週では 49.2ng/ml に達し以後正常域に復した。尿中 HCG 値は切迫流産の影響もあり、初期に低下傾向がみられたが、妊娠 8 週以降急激に上昇した。妊娠中期における血中ホルモン動態については図 8 に示すように、PRL 値はさらに上昇し、妊娠 19 週で、1111ng/ml を示したが、E<sub>2</sub>, P については正常群と差はなかった。

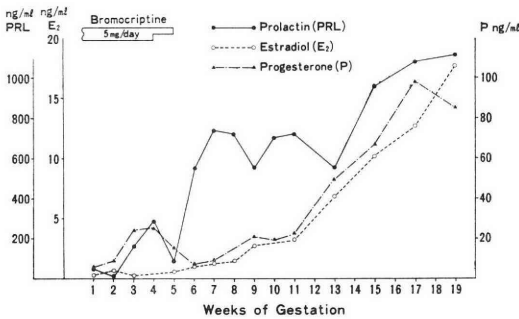


図 8 本症例における妊娠初・中期 PRL, E<sub>2</sub>, P の動態

考 察

特異性と感受性が高い PRL の Radioimmunoassay<sup>1)</sup> が開発されて以来、不妊患者における PRL 分泌異常が珍しくなく、それが視床下部・下垂体機能に大いに影響を与えることが明らかになった<sup>2)</sup>。しかも、高 PRL 血症不妊患者における bromocriptine 療法<sup>5, 8)</sup> や下垂体腺腫における手術療法<sup>9)</sup> により、明らかな性腺機能の回復と排卵妊娠の成功例が増えるにつれ<sup>5, 9)</sup>、その作用機序の

解明に関心が集まり、多くの研究がなされている。今回我々もこの症例を通して、高 PRL 血症の治療法の問題点や、PRL の性腺に及ぼす影響などについて検討した。この症例では、血中 PRL 値が 622ng/ml と高値を示し第 II 度無月経症であり、HMG-HCG 療法にてもまた bromocriptine 療法単独でも排卵しなかった。Bromocriptine 投与量は一時 7.5mg/day まで増量したが、nausea のため 5mg/day まで減量せざるを得ず、血中 PRL 値も 30ng/ml 以下になりにくかった。最近の報告では、PRL 値が 200ng/ml 以上の例では clomiphene citrate ではほとんど排卵せず、HMG によっても排卵率は 20% 以下といわれ<sup>10)</sup>、また bromocriptine にて排卵不成功例の血清 PRL の前値は 505 ± 21.3ng/ml ときわめて高く、投与中の最低値は 30.8 ± 11.3ng/ml と正常範囲内に低下しなかったといわれている<sup>11)</sup>。血中 PRL 値が 200 ng/ml 以上の症例での下垂体腺腫の存在はかなり可能性大であるとも報告されている<sup>12)</sup>。以上により、我々の症例は非常に排卵しにくい例に入り、また下垂体腺腫を疑って頭部レントゲン撮影や断層撮影を行ったが、その所見は得られず、機能的に高 PRL 血症と診断した。しかし microadenoma 未発見の可能性もあるため、脳神経症状の有無には十分に注意した。

さて、高 PRL 血症における排卵障害の原因については、高 PRL 状態が性腺に働き卵巣機能を低下させるという意見<sup>13, 14)</sup> と、視床下部・下垂体の中枢機能障害を原因とする意見<sup>15, 16)</sup> に別けられる。この症例では、血中 PRL の高値とともに血中 E<sub>2</sub> レベルが有意に低下していたことが特徴的であり、第 II 度無月経を示し卵巣機能の低下が著明であった。Bromocriptine 投与後は、PRL の低下とともに E<sub>2</sub> レベルは上昇して第 I 度無月経に移行し、HMG の併用で E<sub>2</sub> レベルはさらに上昇し、卵巣成熟が促され排卵に至つたと推測された。高 PRL 状態における血中 E<sub>2</sub> 値の有意な低下は麻生らも報告しており<sup>13)</sup>、また古橋らも高 PRL 血症ラットにおける卵巣子宮重量の有意な低下を報告している<sup>14)</sup>。一方、中枢機能障害を疑わせる所見として、高 PRL 血症患者における、プレマリンによる positive feedback 機構の障害が報告され<sup>15, 16)</sup>、その解明が進められている。しかし、LH, FSH の分泌に関しては、高 PRL 状態においても障害されず、また bromocriptine 投与前後の LH-RH に対するゴナドトロピンの反応にも差がないとの報告もあり<sup>17)</sup>、我々の症例でもほぼ同様の結果が得られた。よって、positive feedback 機構の障害の原因が、卵巣からの不十分な estrogen 効果による可能性<sup>18)</sup> も否定できない。この症例でみる限り、排卵機能回復の機序は、bromocriptine 治療により PRL レベルが正常化し卵胞

の発育と血中  $E_2$  レベルの上昇がみられ、それが中枢に反映し下垂体からの LH 放出を促し排卵に至った<sup>10)</sup>と考えるのが妥当と思われる。

高 PRL 血症卵巣の HMG に対する反応性に関しては、正常例と同様なパターンを示す報告<sup>19)</sup>と無反応という報告<sup>20)</sup>があるが、我々の印象では高 PRL レベルの血中  $E_2$  に対する抑制がとれば十分反応すると思われる。よつて、bromocriptine により PRL を下げても排卵まで至らない症例には、積極的に HMG-HCG 療法を併用して然るべきと思われる。

この症例におけるホルモン動態で注目すべきもう一点は、妊娠が成立し bromocriptine 投与中止後に現れた、血中 progesterone (P) の低下である。この場合、PRL 値の急激な上昇と平行して P 値の低下がみられ、特に妊娠 6～7 週では 10ng/ml 以下を示し、妊娠 12 週までは正常例に比し低値を示したが、この結果は Thomas らの報告<sup>21)</sup>とほぼ一致した。Pepperell らも同様に、bromocriptine 中止後妊娠 11～14 週での尿中 Pregnandiol の有意な低下を報告している。また麻生らは、高 PRL 状態が排卵の遅延のみならず、黄体機能をも抑制することを baboon を使った実験にて実証し<sup>19)</sup>、in vitro でも高濃度の PRL が、黄体の P 分泌を抑制することが報告されている<sup>23,24)</sup>。我々の症例においても、持続する高 PRL 状態が妊娠黄体に働いて、その P 産生を抑制したため血中 P 値が低下し、切迫流産の症状を呈したものとされる。では、bromocriptine の服用中止の時期はいつ頃がよいのだろうか。今のところその催奇性は報告されておらず<sup>25)</sup>、また妊娠期間中服用を続けた例でも母児への副作用はなかつたと報告されている<sup>26)</sup>が、児への影響も考え妊娠を確認後直ちに中止するのが一般的のようである<sup>21,25)</sup>。しかし、高 PRL 状態が妊娠黄体へ及ぼす影響を考えると、特に血中 PRL の基礎レベルの高い場合には、妊娠黄体によるステロイド産生が盛んな妊娠 7～8 週頃までは<sup>27)</sup>、bromocriptine 服用を持続して PRL 値の上昇を抑えた方が、流産の防止や黄体機能不全状態の改善のために得策かもしれない。この問題については、bromocriptine の妊娠初期ホルモン動態に及ぼす影響<sup>28)</sup>や、これから報告が増える分娩後の児への影響をみながら、今後さらに検討する必要があると思われる。

## 結 語

我々は、血中 PRL 値の高い機能性高 PRL 血症不妊患者に対し、bromocriptine 及び HMG-HCG 療法の併用により排卵妊娠に成功したため、その臨床経過と妊娠前後の内分泌動態について検討し、いくつかの問題

点について考察した。

なお、本論文の要旨は第 50 回日本産婦人科学会茨城地方部会にて発表した。

## 文 献

- 1) Hwang, P., Guyda, H. and Friesen, H.: A radioimmunoassay for human prolactin. Proc. Soc. Natl. Acad. Sci. (U. S. A.), 68 : 1902, 1971.
- 2) Yeo, T., Thorner, M. O., Jones, A., Lowry, P. J. and Besser, G. M.: The effects of dopamine, bromocriptine, lergotril and metoclopramide on prolactin release from continuously perfused column of isolated rat pituitary cells. clin. Endocrinol. 10 : 123, 1979.
- 3) Hokfelt, B.: Dopaminergic transmission and dopamine agonism. Acta Endocrinol. Suppl., 216 : 9, 1978.
- 4) Flückiger, E. and Wagner, H.: 2-Br- $\alpha$ -Ergokryptin: Beeinflussung von Fertilität und Laktation bei der Ratte. Experientia 24 : 1130, 1968.
- 5) Del pozo, E., Varga, L. H., Tolis, G., Friesen, H., Wenner, R., Vetter, L. and Vettwiler, A.: Clinical and hormonal response to bromocriptine (CB 154) in the galactorrhoea syndromes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 39 : 18, 1974.
- 6) Thorner, M. O., Besser, G. M., Jones, A., Dacie, J. and Jones, A. E.: Bromocriptine treatment of female infertility report of 13 pregnancy. Brit. med. J. 4 : 694, 1975.
- 7) Franks, S., Nabarro, J. D. N. and Jacobs, H. S.: prevalence and presentation of hyperprolactinemia in patients with "functionless" pituitary tumors. Lancet, 1 : 778, 1977.
- 8) Kleinberg, D. L., Noel, G. L. and Frantz, A. G.: Galactorrhea: 235 cases including 48 with pituitary tumors. N. Engl. J. Med., 296 : 589, 1977.
- 9) Hardy, J., Beauregard, H. and Robert, F.: Prolactin secreting pituitary adenomas. Transphenoidal microsurgical treatment In: Progress in prolactin physiology and pathology. p. 361, American Elsevier, New York, 1978.
- 10) 麻生武志, 松田賢光, 蘇 鈞煌, 堀江克行, 高橋 晃, 泰井俊造, 本橋 亨, 奥田喜代司: 高プロラクチン血症と卵巣機能, 産婦人科の世界, 33 : 133, 1981.
- 11) 関 克美, 加藤宏一: 高プロラクチン血症の治療, 各種治療法の選択基準について, 産婦人科の世界, 33 : 147, 1981.
- 12) Jaquet, P., Grisoli, F., Guibont, M., Lissitzky, J. C. and Carayan, P.: Prolactin secreting tumor, endocrinological states before and after

- surgery in 33 women. *J. Clin. Endocrinol.* 46 : 459, 1978.
- 13) 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.
  - 14) Furuhashi, N. and Fang, V. S. : Effects of hyperprolactinemia on the sexual organ weights and serum hormone levels of rats. *Jap. J. Fert. Ster.*, 26 : 24, 1981.
  - 15) Aono, T., Miyake, A., Shioji, T., Yasuda, M., Koike, K. and Kurachi, K. : Restoration of oestrogen positive feedback effect on the release by bromocriptine in hyperprolactinemic patients with galactorrhoea-amenorrhoea. *Acta. Endocrinol.* 91 : 591, 1979.
  - 16) Glass, M. R., Shaw, R. W., Butt, W. R., Logan Edwards, R. and London, D. R. : An abnormality of oestrogen feedback in amenorrhoea-galactorrhoea. *Brit. Med. J.*, 3 : 274, 1975.
  - 17) Jacobs, H. S., Franks, S., Murray, M. A. F., Hull, M. G. R., Steele, S. J. and Nabarro, J. D. N. : Clinical and endocrine features of hyperprolactinaemic amenorrhoea, *Clin. Endocrinol.*, 5 : 439, 1976.
  - 18) Young, J. R. and Jaffe, R. B. : Strength-duration characteristics of estrogen effect on gonadotropin release to gonadotropin-releasing hormone in women. II Effects of varying concentrations of estradiol. *J. Clin. Endocrinol.* 42 : 432, 1976.
  - 19) Marshall, J. R., Hammond, C. B. and Jacobson, A. : Studies of the dose response relationships of ovulation induction with HMG in developments in the pharmacology and clinical users of human gonadotropins. 17. G. D. Seal company, 1970.
  - 20) Mrouth, A. M. and Siler-Khodr, T. M. : Ovarian refractoriness to gonadotropins in cases of inappropriate lactation : Restoration of ovarian function with bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol.* 43 : 100, 1976.
  - 21) Thomas, C. M. G., Corbey, R. S. and Rolland, R. : Assessment of unconjugated estradiol and progesterone serum levels throughout pregnancy in normal women and in women with hyperprolactinemia who conceived after bromocriptine treatment. *Acta. Endocrinol.*, 86 : 405, 1977.
  - 22) Pepperell, R. J., McBain, J. C., Winstone, S. M. and Smith, M. A. : Corpus luteum function in early pregnancy following ovulation induction with bromocriptine. *Bri. J. Obstet. Gynecol.*, 84 : 898, 1977.
  - 23) 堀江克行, 新居延健二, 蘇 鈞煌, 藤田泰産, 松岡賢光, 高橋 晃, 森 崇英, 麻生武志, 西村敏雄 : Baboon 黄体の性ステロイド生合成に  
およぼす Prolactin (PRL) の影響について, *日  
内分泌会誌*, 57 : 561, 1981.
  - 24) McNatty, K. P., Sawers, R. S. and McNeilly, A. S. : A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. *Nature*, 250 : 653, 1974.
  - 25) Griffith, R. W., Turkalj, I. and Braun, P. : Outcome of pregnancy in mothers given bromocriptine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 5 : 227, 1978.
  - 26) Bigazzi, M., Ronga, R., Lancranjan, I., Ferraro, G., Scarselli, G. F. and Del pozo, E. : A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment : Effects on growth hormone and prolactin in the maternal-fetal and amniotic compartments. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48 : 9, 1979.
  - 27) Yoshimi, J., Strott, C. A., Marshall, JR. and Lipsett, M. B. : Corpus luteum function in early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol.* 29 : 225, 1969.
  - 28) 久保田俊郎, 熊坂高弘, 矢追良正, 鈴木 明, 西 望, 齊藤 幹 : 妊娠時における prolactin 分泌と hormone との関係, *内分泌会誌*, 55 : 282, 1979.

The case study and its hormonal  
evaluation on both bromocriptine  
and HMG-HCG therapy to  
the hyperprolactinemic  
sterile woman

**Toshiro Kubota, Mitsuyoshi Nagae,  
Kano Tomita and Yoshiro Uruta**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Tsuchiura Kyodo Hospital

**Yoshimasa Yaoi, Shusaku Kamata,  
Akira Suzuki, Nozomu Nishi  
and Motoi Saito**

Tokyo Medical & Dental University

Recently we could induce the hyperprolactinemic sterile woman with secondary amenorrhea to have ovulation and to conceive by bromocriptine and HMG-HCG therapy. She had no response to clomiphene citrate or HMG-HCG therapy, and plasma prolactin (PRL) level was 622 ng/ml. In addition, galactorrhea was found, but there was nothing particular showing the pituitary (micro) adenoma by the examination of skull X-P and its tomography. Ovulation was neither able to be induced by bromocriptine (5-7.5 mg/day) only nor bromocriptine + clomiphene citrate, but it could be successfully induced at last by both bromocriptine and

HMG-HCG therapy. During this treatment, she could become pregnant, and she is now 6 months of gestation.

In the situation of plasma hormonal changes, 1) low level of plasma estradiol, which might be induced by high concentration of plasma PRL for a long time, was restored to the normal range during administration of bromocriptine

which could keep lower level of PRL. 2) After cessation of bromocriptine following pregnancy, we could find not only higher level of plasma PRL, but also significant lower level of plasma progesterone continued to 12 weeks of gestation.

(受付：昭和56年8月5日)

# 乳汁分泌無月経症候群の内分泌学的背景に関する研究

## Studies on Endocrine Backgrounds in Patients with Galactorrhea Amenorrhea Syndrome

新潟大学医学部産科婦人科学教室（主任：竹内正七教授）

石 黒 隆 雄  
Takao ISHIGURO

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata  
University, School of Medicine, Niigata  
(Director: Prof. Shoshichi TAKEUCHI)

我々は今回100例の乳汁分泌無月経症候群（GAS）を経験し、器質性群と機能性群及び薬剤性群に分類して、以下の如き結果を得た。

(1) 下垂体腺腫群は、35例35%であり、機能性群29%、残りは empty sella などであった。

(2) 第2度無月経が61.4%あり、下垂体腺腫を有するものに限れば80%にもものぼった。

(3) 基礎 PRL 値では器質性群は平均 937.7ng/ml で75%が200ng/ml 以上であったが、機能性群の平均は69.5ng/ml で200ng/ml 以上は1例も存在しなかった。基礎 gonadotropin 値には両群間に差がなかったが、血中 Estradiol 値は機能性群で高値であった。

(4) TRH 負荷による PRL 値の低反応及び最高反応値/基礎値が50%に至らぬ例に下垂体腺腫例が多く存在していた。

(5) 基礎 PRL 値の平均と Hardy の分類による下垂体腺腫の広がりとは、明らかに相関した。

以上より GAS では血中 PRL 値と、TRH 負荷テストが不可欠であり、脳外科医との連携のもとに注意深い follow up が必要と考えられた。(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 222-232, 1982)

### I. 緒 言

1971年の Friesenら<sup>1)</sup>による radioimmunoassay 法の確立と共に血中 prolactin (以下 PRL と略)の生殖生理学に占める役割りが重要であることが認識されつつある。この中で、特に産婦人科領域では、乳汁分泌無月経症候群 (Galactorrhea Amenorrhea Syndrome: 以下 GAS と略)として包括される病態が注目されてきた。とくに、GAS の原因のうちでも患者の予後ときわめて密接な関係にある下垂体性の microadenoma が初発症状として無月経と乳汁漏を来す場合が多いことが注目される。今回、我々は GAS と診断された100症例について PRL-producing adenoma を中心にその内分泌学的な背景と病像との解析を行った。

### II. 研究対象と方法

昭和52年1月より昭和56年6月まで4年6カ月の間に新潟大学付属病院産婦人科内分泌外来を受診し、GAS と診断された100名を対象とした。この中には乳汁漏のみで高プロラクチン血症を有しない例、高プロラクチン血症のみで乳汁漏のない例、月経異常はあるが無月経でない例も含んでいる。

GAS 治療前における polytomography, CT-scan などの脳外科的検査にて下垂体に病変をみとめないいわゆる Argonz del Castillo 症候群と考えられる機能性 GAS 群及び下垂体腺腫を認めるいわゆる Forbes Albright 症候群と見做されるものを主とした器質性 GAS 群と、その他薬剤性に由来すると見られる GAS 群などに分類し、これらの内分泌学的差異について比較検討を

加えた。さらに器質性 GAS を Hardy の分類に従い、いわゆる microadenoma と macroadenoma に分け下垂体腺腫の大きさと各種血中ホルモン値及び内分泌学的負荷試験について検討した。

ホルモン測定用血液の採血は、原則として午前 9 時より 12 時の外来診療中に行ない、直ちに血清分離し、 $-25^{\circ}\text{C}$  で凍血保存した。

血中 PRL, FSH, LH, Estradiol, Progesteron, TSH の測定は第一ラジオアイソトープ社の RIA-Kit を、また血中 human growth hormone (HGH) は栄研化学の RIA-kit を用い施行した。その採血時期は月経又は消退性出血発来後の 5 ~ 8 日の間の周期に行った。

### III. 成 績

当科における 100 症例の GAS の内訳は表 1 の如くで器質性群 31 例、器質性を疑わせる症例 4 例でこの両者で 35.0% を占めた。機能性群は 29 例 29.0%、薬剤性群は 29 例 29% であった。その他として先端肥大症 1 例、原発性甲状腺機能低下症 2 例、Cushing 病 1 例、empty sella 2 例、慢性腎不全の透析による GAS 1 例であった。

表 1 当科における Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の内訳

1. 原因			
organic		31 例	
susp. organic		4 例	
functional		29 例	
drug induced		29 例	
acromegaly		1 例	
hypothyroidism		2 例	
cushing disease		1 例	
empty sella		2 例	
renal failure		1 例	
		organic	functional
2. 初潮	平均 13.1 歳	13.1 歳	13.6 歳
3. 排卵障害			
第 1 度無月経	18 例	5 例	5 例
第 2 度無月経	43 例	28 例	7 例
無排卵周期症	10 例	1 例	9 例
4. 乳汁分泌期間	平均 2.5 年	3.1 年	2.7 年
5. 無月経期間	平均 2.9 年	3.8 年	2.3 年

初潮は器質性群と機能性群でそれぞれ平均 13.1 歳と 13.6 歳であり、両者の間に差は認められなかった。

排卵障害を示した症例は 70 例あり、そのうち重症排卵障害である第 2 度月経が 43 例 (61.4%) 認められた。特に器質性群では 28 例で、80% にも達した。

乳汁分泌期間は器質性群 3.1 年、機能性群 2.7 年であり、無月経期間は器質性群 3.8 年、機能性群 2.3 年であり、両期間とも器質性群は機能性群に比し長期間の障害を示した。

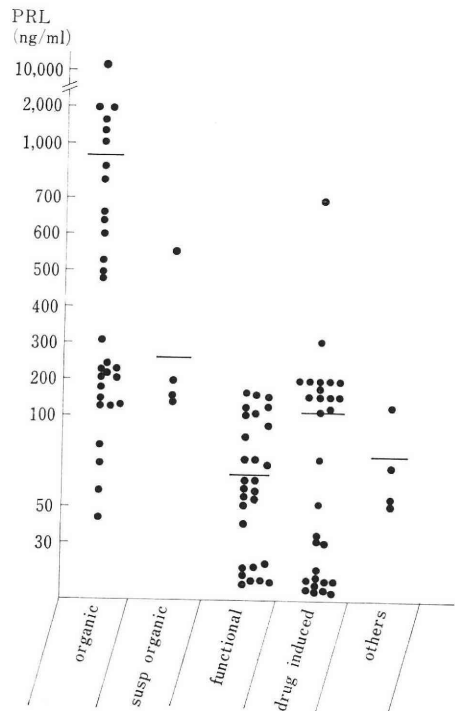


図 1 当科における Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の血中 Prolactin 値

各疾患の血中基礎 PRL 値でみると (図 1)、器質性群では 59ng/ml から 10,660ng/ml までに分布し、平均 937.7ng/ml であった。特に 200ng/ml 以上が 32 例中 24 例 (75%) と多数認められた。器質性を疑わせる群では平均 226.7ng/ml と 200ng/ml 前後に集中して認められた。一方機能性群は平均 69.5ng/ml で正常値から最高 170ng/ml までに分布し、200ng/ml を越えるものは 1 例もなかった。薬剤性群では正常値から 710ng/ml まの範囲内にあり、その平均値は 117.5ng/ml であり、正常範囲内にあるものが 10 例認められた。器質性群、機能性群及び薬剤性群の間に見られたこれらの basal PRL 値の差異は統計的に有意であった。

次に各疾患に対する血中基礎 FSH, LH, Estradiol 値をみると (図 2)、FSH 値及び LH 値などの gonadotropin では器質性群にやや低値であるものが多く認められる傾向があり、また機能性群の LH の平均値が 22.1 mIU/ml とやや高いが、いずれも有意差は認められず FSH 及び LH ともほぼ 5 ~ 20mIU/ml の正常範囲内に



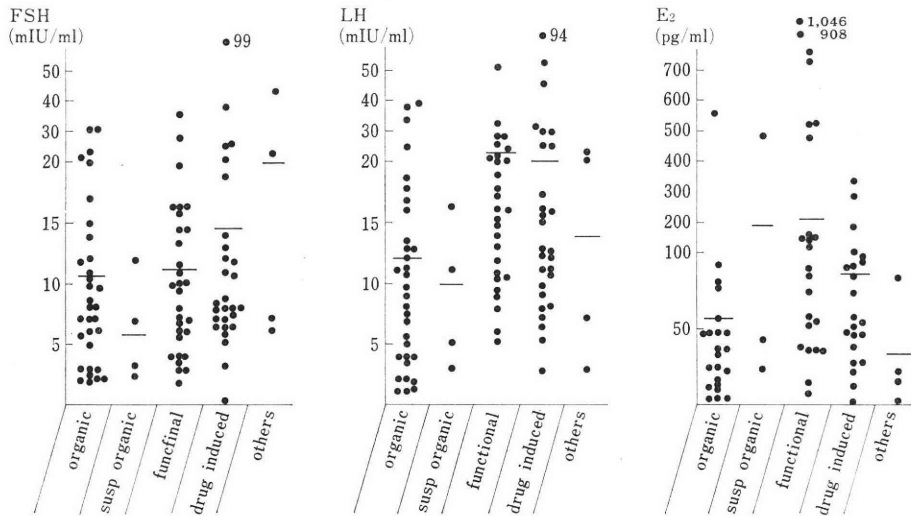


図2 当科における Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の血中 FSH 値, LH 値, Estradiol 値

あつた。しかし estradiol 値は器質性群が平均59.2pg/mlで、22例中17例が50pg/mlの低値を示しているのに反し、機能性群では平均212.2pg/ml、薬剤性群では86.8pg/mlと両群とも器質性群に対し有意な高値を示した。

LH-RH 負荷 test (100 $\mu$ g 静注) を施行した器質性群及び機能性群の50例では (図3), 機能性群 (25例) がほとんど正常反応を示すのに対し、器質性群 (25例) では、平均でみると正常反応であるが、低い値を示す low-poor type と高い値を示す normal-good type の2群に分けうる事が示唆された。さらにこの器質性 GAS 群を microadenoma ( $\phi$ 1cm 以下) と macroadenoma に分け、まだ症例数が少ないが、LH-RH 負荷 test を比べてみると (図4), microadenoma はほとんど正常反応型を示しているのに反し、macroadenoma では、low-poor type を示す症例が多くなり、これらが17例中11例 (64.7%) に認められた。

TRH 負荷 test (500 $\mu$ g 静注) の血中 PRL 値についてみると (表6), 器質性群は低反応型が多く認められるのに対し、機能性群及び薬剤性群の両群は良好反応型が多くみられた。血中 PRL 値の基礎値に対する TRH 負荷 test によるその最高値の比率 (TRH 負荷 test の最高値-PRL の基礎値/PRL の基礎値) (図6) は、器質性群では平均57.0%, 機能性群では平均335.0%, 薬剤性群では症例が少ないが727.3%であり、器質性群と機能性群及び薬剤性群の間には明らかな有意差が認められた。特に器質性群では50%以下に多数 (71.4%) が分布している。

次に TRH 負荷後の血中 thyroid stimulating hormone (TSH) 値についてみると (図7), 器質性群,

機能性群, 薬剤性群のいずれも良く反応しており、これら3群の間に差はみられなかつた。

CB-154 2.5mg を服用後、PRL の時間採血を行ういわゆる CB-154 test では (図8), 器質性群, 機能性群の両群とも良好な反応を示し差を認めなかつた。

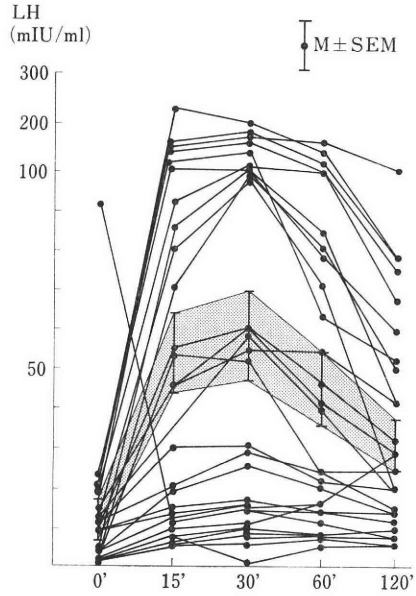
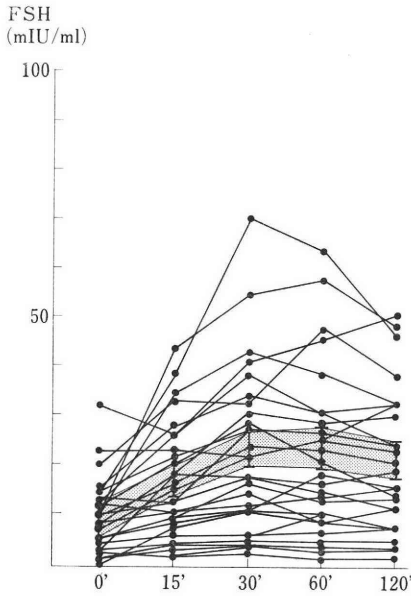
1-dopa 500mg を服用後、時間採血を行う 1-dopa test のPRL 値でみると (図9), CB-154 test 同様、器質性群, 機能性群とも良く反応を示し両群の差は認めなかつた。次に1-dopa 負荷後での血中 GHG 値の推移でみると (図10), 器質性群, 機能性群の両群とも一定の反応型を示さず、両群間に差を認めなかつた。

最後に下垂体腺腫の大きさと各ホルモンの血中基礎値との関係を Hardy の分類によつてみてみると (図11), 血中 PRL 値の平均値は I 型209ng/ml, II 型1251.6ng/ml, III 型1791.6ng/ml と平均値でみる限り血中 PRL 値と adenomam の大きさとは相関しており、特に microadenoma である I 型では1,000ng/ml 以上の異常高値は1例も認めなかつた。血中 gonadotropin 値でみると各群とも平均値は正常範囲にあり、各群間の差は認められなかつた。血中 estradiol 値ではいずれも低値が多く各群間の差は認められなかつた。

#### IV. 考 案

かつては幻のホルモンと言われ、その存在さえもが疑われていた PRL が、現実に存在し、しかも女性の生殖生理学上で、重要な役割りを果していることが判明したのは最近のことである。一方では女性の乳汁漏は生命にかかわるような現象ではないと従来は考えられていたために、臨床的には軽視されていたきらいがないわけで

(1) 器質性 GAS (N=26)



(2) 機能性 GAS (N=24)

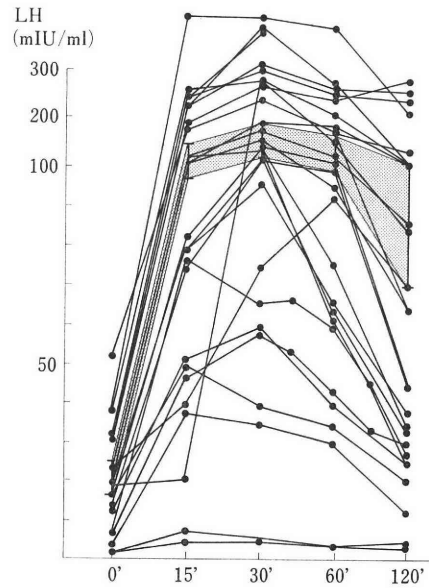
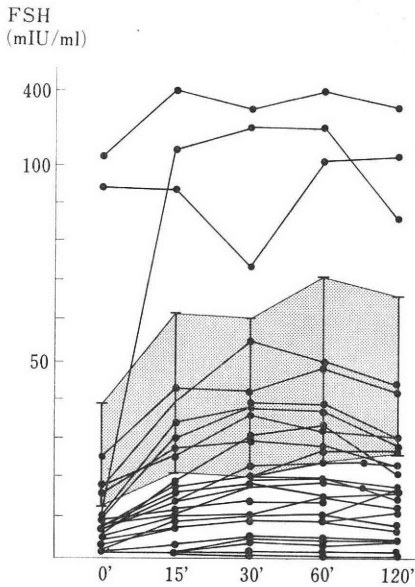


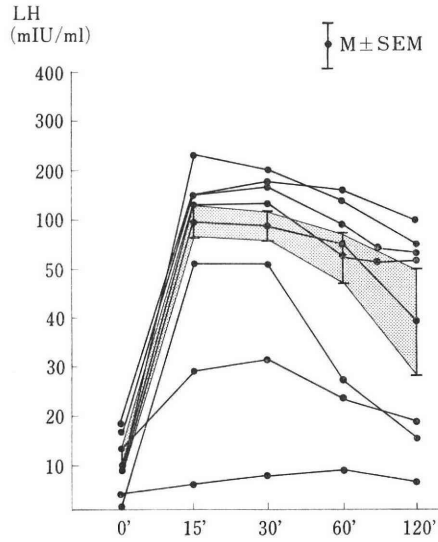
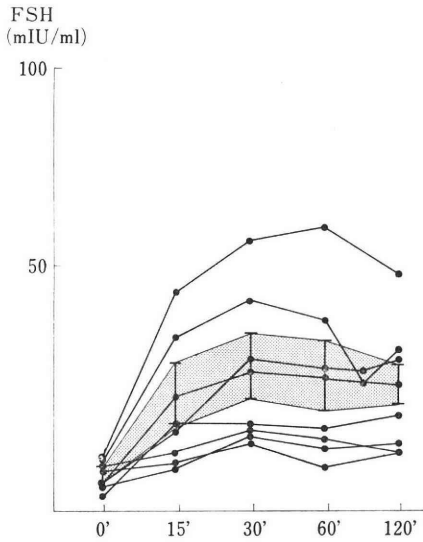
図 3 Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の LH-RH Test

はない。PRL 値の異常と乳汁漏が結びついて、いわゆる乳汁分泌無月経症候群 (GAS) という病態が再び注目をあびるようになったのは、PRL の測定法が確立されてきたことに加え、患者の予後ときわめて密接な関係のある下垂体性の PRL 産生腫瘍の存在がはつきりしてきたためである。

従来からもいわゆる GAS に属する病態としては

Chiari-Frommel 症候群<sup>2)</sup>, Argonz del Castillo 症候群<sup>3)</sup> Forbes Albright 症候群<sup>4)</sup>, として知られる病像が存在し、割合に稀なものと考えられていたが、PRL の測定法が確立され、その測定が一般化するに従っていわゆる高プロラクチン血症に由来する排卵障害は、以前考えられていたよりも遙かに多いことが判明してきた。そしてこれらは一連の疾患単位とも考えられるようになって

(1) microadenoma (N=7)



(2) macroadenoma (N=18)

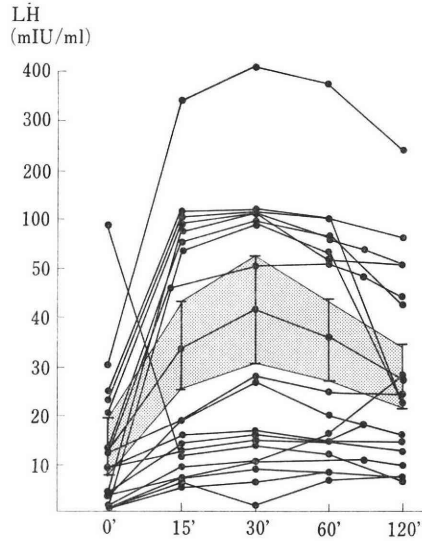
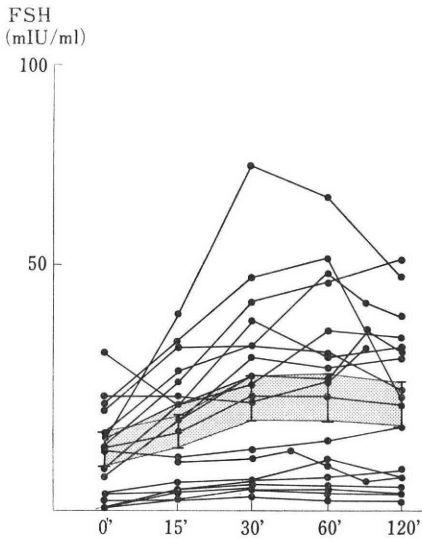


図 4 Forbes Albright Syndrome の LH-RH test

た. さらに GAS をきたす原因として, 薬物投与によるものや, 原発性甲状腺機能低下症, 先端肥大症や Cushing 症候群に伴う場合<sup>5)</sup>があることや, 必ずしも月経異常や, 高プロラクチン血症を伴わない特発性乳汁漏出症といわれるものも存在することなどが判明してきた<sup>5)</sup>. したがって, GAS には PRL のみで必ずしも一元的に説明し得ないものも存在するらしい. これらの病像の中で Forbes Albright 症候群と言われた下垂体性腺腫を有する症例がとくに患者の長期予後にとつてきわ

めて重要であるのは言うまでもない. しかも PRL の測定が RIA 法により微量にできるようになつてから plain craniogram でトルコ鞍が一見全く正常にみえるようないわゆる microadenoma の症例を screening し得るようになったために, この GAS の病態が一層注目をあびるようになったわけである. GAS の患者の大部分がまず婦人科医をおとづれることからみても, その内分泌学的な解析や下垂体病変の有無についての検討が, 我々にとつて重要となつてきた. PRL の分泌に関与す

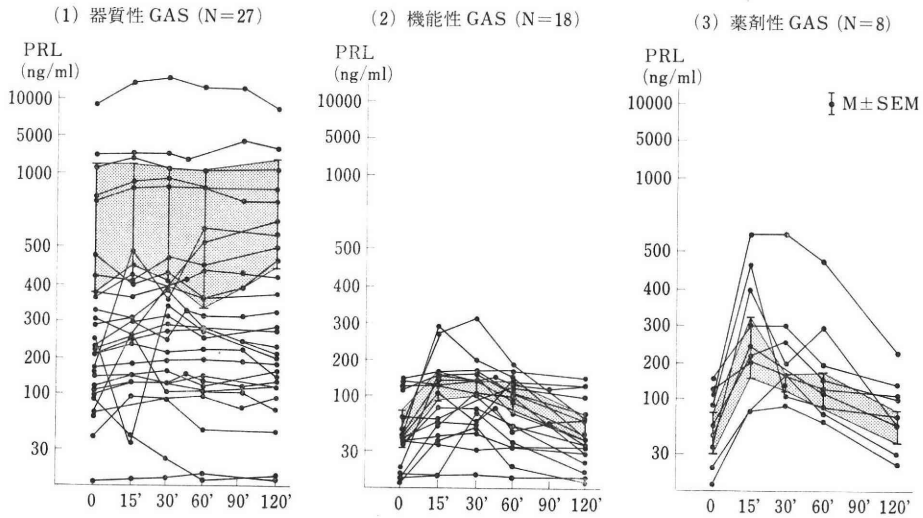


図 5 Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の TRH-Test (PRL 値)

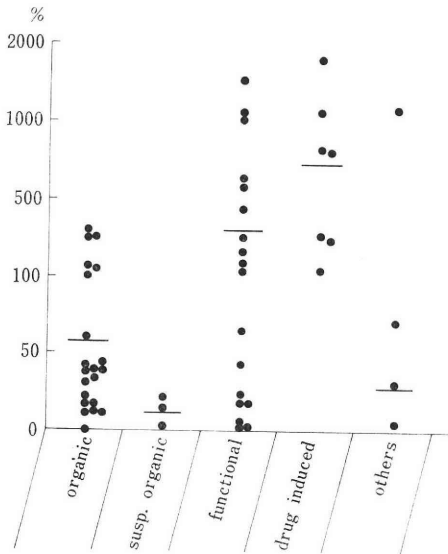


図 6 Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の TRH-Test における血中 PRL 値の基礎値に対する最高値の比率

る因子には多数のものが存在するが、その多くはプロラクチン分泌抑制因子 (PIF) 又はプロラクチン分泌促進因子 (PRF) を介していると推定されるが、この両者の詳細については現状では必ずしも明らかにされていない。

PRL の分泌に促進的に働く物質としては、臨床的にまず診断的な面についてみると現在のところ TRH, 5-HTR (serotonin), chlorpromazine, などがあり、最近では神経ペプチド (たとえば endorphine) なども促進的に働くという。抑制的に働く物質としては CB-

154(Bromocriptine), 1-dopa, 水負荷, nomiphensine などが臨床的に知られ、これらはそれぞれ作用部位が異なることから、負荷による PRL の動態によつて病変部位の診断ができる可能性を有している。1-dopa 負荷 test において、われわれは機能性群および器質性群の間に特に差を認めなかつたが、Wiebe<sup>6)</sup>, Fine ら<sup>7)</sup>は腫瘍性高プロラクチン血症の患者においては1-dopa への反応低下をみとめる例があるとのべており、特に視床下部へ病変が及んでいる例では1-dopa による分泌抑制をうけにくいのではないかと推測している。Buckman ら<sup>8)</sup>は1-dopa test と水負荷テストを同時に行つて下垂体腫瘍を basal PRL levels と 1-dopa test では正常と区別することはできないが、水負荷テストでは反応を示さぬことより、機能性の乳汁分泌群と鑑別しようとのべており、組み合わせによる検討がさらになされるべきであろう。

CB-154投与では、器質性のもも機能性のもも、明らかに血中 PRL 値を低下させ (図8)、CB-154は中枢神経系内で dopamine 作動性に働く (図9)われわれの成績は他の報告とも一致する。したがつて CB-154は直接 PRL 産生細胞に働いて dopamine receptor を刺激して PRL の産生を抑えると考えられよう。CB-154投与による鑑別診断を目的とした CB-154 test では PRL 値の低下に関しては差がないようである (図8)。今回は、CB-154投与によつて、正常人での検討を行なかつたが、正常人では dopamine, norepinephrine, epinephrine の低下がみられ、下垂体腫瘍ではこれらの物質の低下は認められず PRL も低下しないと Van Loon<sup>9)</sup>は報告しており、また下垂体腫瘍では脳内カテコールアミン神経線維の障害があるらしいとのべて

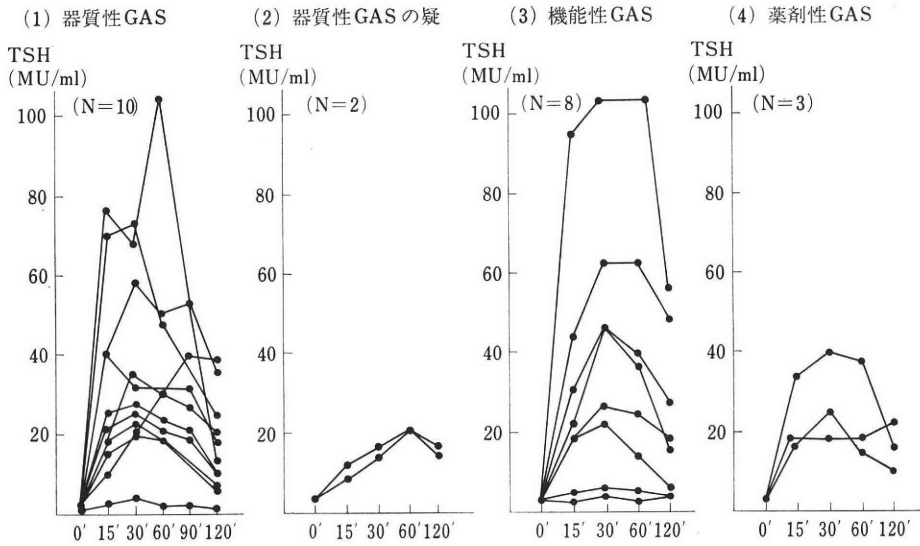


図 7 Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の TRH test (TSH 値)

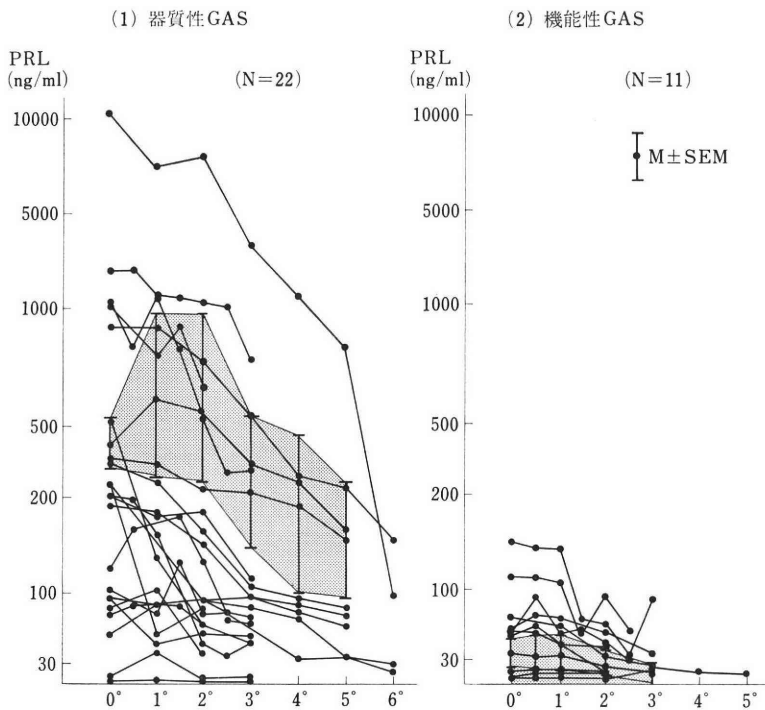


図 8 Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の CB-154 test (PRL 値)

いる。

TRH 負荷 test による PRL 値の変動からみると、今回の検討では GAS のうち下垂体腫瘍を有する群では、71.4%が50%以下の反応であつたが、従来の報告とほぼ一致している。すなわち MacGregor ら<sup>10)</sup>は正常婦人または tumor のない乳汁分泌を有する婦人では

614.6%~282.1%の間の反応値であるのに、下垂体腫瘍を有する例では34%の反応しなかつたと言ひ、Kleinberg ら<sup>11)</sup>も、TRH 負荷による PRL の変動をみるテストは、pituitary adenoma に対する絶対的な方法であるとは言えないまでも、かなりの診断的価値をもつ方法と言えよう。

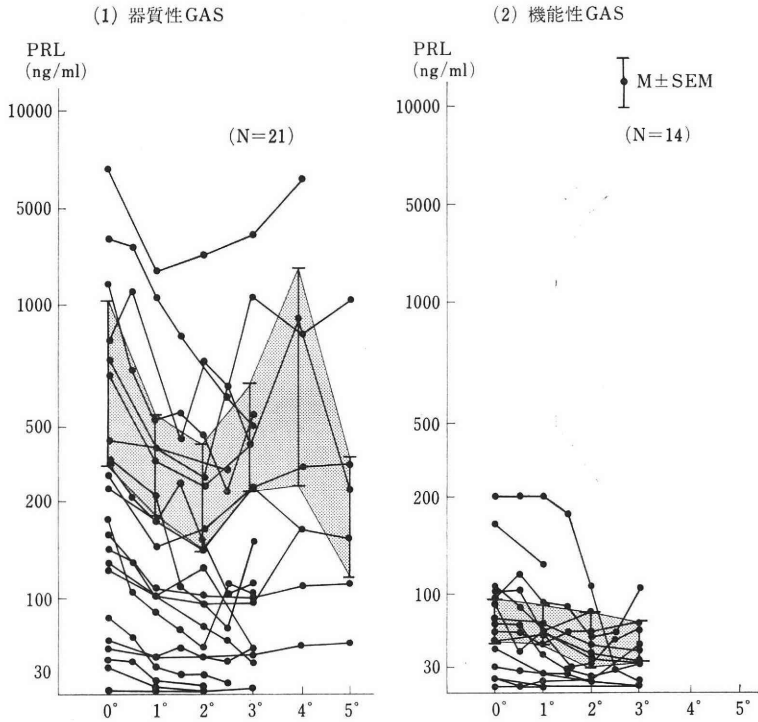


図 9 Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の 1-dopa test (PRL 値)

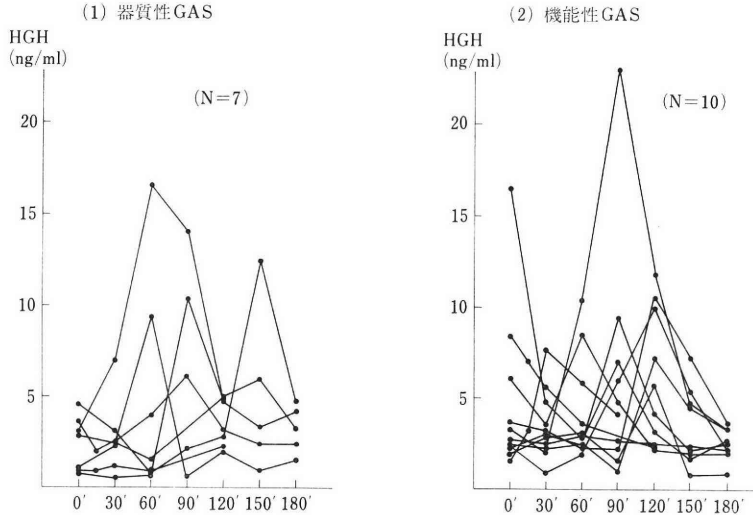


図10 Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の 1-dopa test (GHG 値)

TRH 負荷による TSH 値の変動や, 1-dopa 負荷による GHG の変動によって, ある程度の鑑別診断が可能との報告<sup>12)</sup>もみられるが, われわれの検討では有意差がなく, 少なくとも機能性のもと microadenoma との識別には有用ではないようである. また LH-RH 負荷による gonadotropin の変動を見るテストは, 全体とし

て器質性病変群と機能性病変群, および macroadenoma と microadenoma との鑑別にさいして, 群としてはある程度の差があるが, 個々の症例については必ずしも一定の傾向はなかつた. また, かつて microadenoma では LH-RH に対して過剰反応を示す例のあることを木村ら<sup>13)</sup>も報告しており, LH-RH のみの負荷検査は ma-

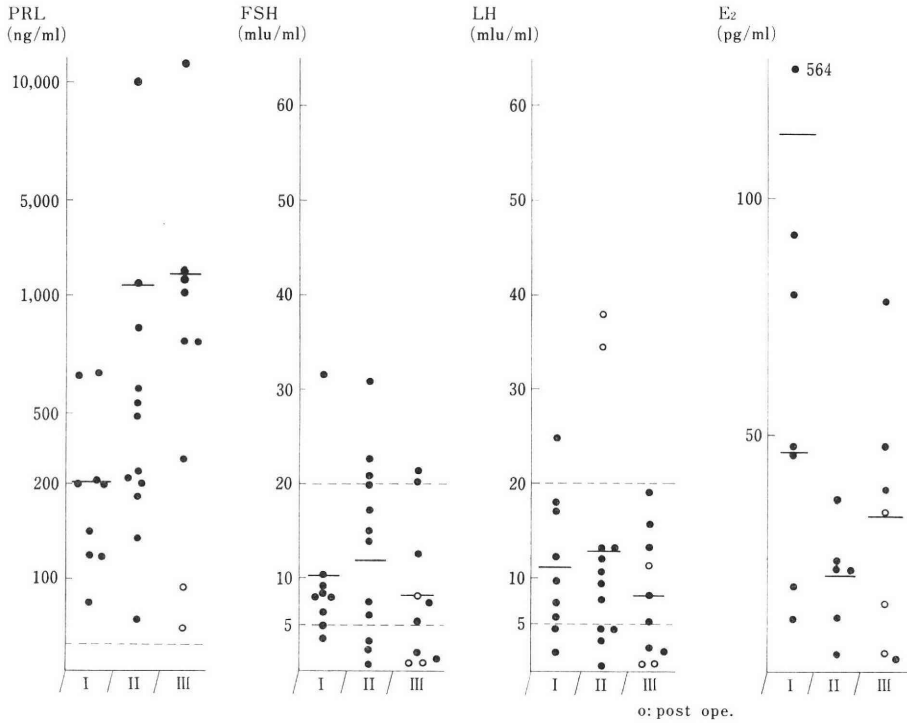


図11 Hardy 分類よりみた下垂体腺腫例の血中ホルモン値

croadenoma の場合は別として microadenoma を機能的なものから識別するにはあまり有力な手段とはなり得ないと考えられる。また GAS における PRL 以外の gonadotropin や steroid の基礎値に関して、gonadotropin では腫瘍群と機能性群とは差がなく、estradiol のみ腫瘍群で機能性群に比して低下があった。これは腫瘍群では macroadenoma を含んでいることを考えあわせると当然のことかも知れない。

これらのことをまとめて考えてみると、現在 GAS のうちで、下垂体性腫瘍によるものと、他の原因疾患によるものとを内分泌学的に鑑別するには、PRL の basal level が200ng/ml 以上の例、TRH 負荷後の PRL の最大反応値が50%に満たない例は前者が多く、脳外科的検索が必ず必要であるということになる。勿論これら以外の例でも前者のことがありうるので注意深い follow up が必要なのは言うまでもない。

何故、高プロラクチン血症で無排卵が来るのかの確実な原因については解明されていない。すなわちヒト卵巣に対する PRL の作用はほとんど知られていないが、高プロラクチン血症自体は PRL-inhibitory hormone の減少又は PRL-releasing hormone の増加によるわけであり、一般的に GAS の患者では LH が低く、FSH がほぼ正常で estrogen 又は尿中の pregnandiol の低下

が見られる。これは何らかの視床下部の機能変調が、二次性に正中隆起での gonadotropin 放出因子の調節に影響を与えることによるのかも知れないが<sup>15)</sup>、われわれが報告した如く<sup>16)</sup>、PRL が卵巣に高濃度にある時間作用することによって、卵巣での gonadotropin receptor を減少せしめ、その結果として、gonadotropin に対する感受性の低下という形であらわれている可能性もある。PRL の影響は現象的には LH-surge が乏しく estrogen の positive feed back の欠除という形で表現されていることが知られている<sup>17)</sup>。今回の検討では、第2度無月経が61.4%を占めたが、佐藤<sup>18)</sup>も高プロラクチン血症の60%は第2度無月経であったと言い、他の排卵障害と比してもその無月経の病像は、重症例が多いことがうかがわれる。そして乳汁分泌に気づく前に先立つて月経異常を来たす例がほとんどである。事実、婦人科受診の理由も、無月経、不妊などがほとんどである。またこのことを逆に見れば、これらの症例では PRL 値測定が不可欠であることを示している。

今回の100例のシリーズのうち、parlodel (Bromocriptin) による治療で妊娠が成立した例を20例経験したが、妊娠と GAS 例の合併には種々の問題点があり、これについては既に別稿にて報告<sup>19)</sup>した。高プロラクチン血症の原因が下垂体腺腫であった場合、特にそれが mi-

croadenoma であつた場合の治療法については未だ一定の方式が確立されていない。すなわち Hardy ら<sup>20)</sup> の transsphenoidal approach による microadenoma の外科的除去か、Bromocriptin による腫瘍縮小効果を期待する薬物療法をするかいずれが秀れているかまだ不明である。March ら<sup>22)</sup> は 43 例の microadenoma を長期にわたつて follow up した結果、少なくとも 4 年間は大きな変化をみとめず、中には自然に PRL の低下をみて正常性周期を得た例もあるとのべ、薬物療法により経過を観察すべきで、直ちに手術療法はしないほうが良いとのべている。

また同じ腫瘍群の中でも、今回のシリーズには含まれていないが、下垂体腫瘍ではなく視床下部病変でも高プロラクチン血症を来たすことが知られており、法意が必要である。この鑑別には、佐藤ら<sup>23)</sup> は PRL の基礎値が視床下部性の腫瘍では、ほとんど 200ng/ml をこえることはなく、又 TRH 負荷による PRL の反応性が比較的よく保たれることなどが、鑑別上役に立つとのべている。

また、今回の症例の中で原発性甲状腺機能低下症に伴なう GAS 例を 2 例経験し、非常に興味ある経過をたどつたことは別稿<sup>24)</sup> で報告した。これらの下垂体腺腫以外の器質的な GAS 例は、数も少なく、内分泌学的にも割合に鑑別の可能な例が多い。しかし本研究から明らかのように、下垂体腫瘍例を中心とした、器質性 GAS の確定診断に役立つ絶対的な決め手となる内分泌学的、X線学的な検査方法は、現在未だ確立していない。したがつて GAS の患者においては下垂体腫瘍の他に、常に使用薬剤や下垂体以外の合併疾患についての検索を忘れてはならない。

本論文の要旨は第 24 回日本不妊学会（札幌）、第 32 回日本産婦人科学学会総会（東京）に於て発表した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をいただいた恩師竹内正七教授に心から感謝するとともに、直接御指導いただいた佐藤芳昭講師ならびに教室の内分泌グループと、種々の御助言をたまわつた、新潟大学脳研・脳外科の佐藤宏先生に感謝します。

## 文 献

- 1) Hwang, P., Guyda, H., & Friesen, H.: A radioimmunoassay for human prolactin. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 68, 1902, 1971.
- 2) Chiari, J.: Bericht über die in den Jahren 1849 bis inclusive 1851 an der gynaekologischen Abtheilung in Wien beobachteten Frauenkrankheiten in ergern Sinne des Worts. in; Klinik der Geburtshilfe und Gynaekologie

(Chiari, J., Brown, C., Spaeth, J. and Erlangen eds.), pp. 365-415, Verlag von Ferdinand Enke, 1855.

- 3) Argonz and Del Castillo, E. B.: A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotrophins. J. Clin. Endocrinol. Metab., 13: 79, 1953.
- 4) Forbes, A. P., Henneman, G. C. et al.: Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH. Comparison with acromegaly and normal lactation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 14; 265-271, 1954.
- 5) 佐藤芳昭: 乳汁漏出を主徴とする症候群, 産婦科, 34, 169, 1980.
- 6) Wiebe, R.H., Hammond, C. B. and Handwerker, S.: Prolactin-secreting pituitary microadenoma: detection and evaluation. Fertil. Steril. 29, 282, 1978.
- 7) Fine, S.A. and Frohman, L.A.: Loss of central nervous system component of dopaminergic inhibition of prolactin secreting pituitary tumors, J. Clin. Invest., 61, 973, 1978.
- 8) Buckman, M.T., Kaminsky, N., Conway, M. and Peake, G. T.: Utility of L-dopa and water loading in evaluation of hyperprolactinemia, J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 911, 1973.
- 9) Van Loon, G. R.: A defect in brain catecholamine neurones in patients with acromegaly or prolactinemia, Clin. Res., 26, 848A, 1978.
- 10) Mac Gregor, C., Maldonado, D., Canales F. S., Soria, J. and Zarete, A.: Prolactin responsiveness to TRH in amenorrhic women with and without galactorrhea, Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 56, 333, 1977.
- 11) Kleisberg, D. L., Noel, G. L. and Franz, A. G.: Galactorrhea—a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. N. Engl. J. Med. 296, 589, 1977.
- 12) Blackwell, R.E., Boots, L.R., Goldenberg, R. L. and Younger, J. B.: Assessment of pituitary function in patients with serum prolactin levels greater than 100 NG/ML, Fertil Steril., 32, 177, 1979.
- 13) 木村 隆, 成田 収, 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, 産婦科誌, 32, 784, 1980.
- 14) Glass, M.R., William S. J. W., Butt, W.R., Edward, R. L. and London, D.R.: Basal serum prolactin values and responses to the administration of thyrotropin releasing hormone (TRH) in women with amenorrhea. Br. J. Obstet. Gynecol. 83, 495, 1976.
- 15) Lachelin GCL, Abu-Fadil S, Yen SSC: Fu-



nctional delineation of hyperprolactinemic amenorrhea, *J. Clin. Endocrinol Metab.* 44 : 1163, 1977.

- 16) 星野明生, 広橋 武, 石黒隆雄, 佐藤芳昭, 竹内正七: プロラクチンの卵巣レセプターに及ぼす影響について, 日本不妊学会誌 (投稿中).
- 17) Class MR, Shaw RW, Butt WR, Edwards RL, London DR: An abnormality of oestrogen feedback in amenorrhoea-galactorrhea. *Br. Med. J.* 3 : 274, 1975.
- 18) 佐藤恒治: 無排卵患者における高プロラクチン血症の意義, 産婦治療, 37, 33, 1978.
- 19) 佐藤芳昭, 星野明生, 広橋 武, 石黒隆雄, 竹内正七: 乳汁分泌無月経症候群の妊娠・分娩について, 日本不妊学会誌, (投稿中).
- 20) Hardy, J.: Transsphenoidal hypophysectomy, *J. Neurosurg.*, 34, 582, 1871.
- 21) Vaidya, RA., Aloorkar, SD., Rege, N. R., Maskati ST., Jahangir, Sheth, AR, and Rundaya, SK.: Normalization of visual fields following Bromocriptine treatment in hyperprolactinemic patient with visual field constriction, *Fertil. Steril.* 29, 632, 1978.
- 22) March, C. M., et al.: Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin-secreting pituitary adenomas, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 139 : 835, 1981.
- 23) 佐藤芳昭, 星野明生, 広橋 武, 花岡仁一, 竹内正七: 視床下部, 下垂体病変での高プロラクチン血症: 第26回日本不妊学会総会記事(京都), 1981.
- 24) 佐藤芳昭, 広橋 武, 星野明生, 花岡仁一, 佐藤宏: 原発性甲状腺機能低下症と乳汁分泌無月経症候群, 産と婦 (投稿中).

## Studies on endocrine backgrounds in patients with galactorrhea amenorrhea syndrome

**Takao Ishiguro**

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

A hundred women with galactorrhea amenorrhea syndrome were evaluated with several dynamic pituitary challenge test.

Thirty five cases of these patients had positive findings on neurosurgical examinations and had confirmation of a pituitary tumors by surgery.

Basal prolactin (PRL) levels in most of patients with tumors were greater than 200 ng/ml. On the other hand, patients without pituitary adenoma had a PRL level <200 ng/ml, and it was found, there was significant difference in basal PRL levels between tumor and non-tumor group.

Analysis of PRL levels following thyrotropin releasing hormone (TRH) administration showed significant difference in responses to TRH between the two groups.

When patients were treated with CB-154 or l-dopa, there were no significant difference in prolactin or HGH levels in the two groups.

As a conclusion, basal PRL levels, PRL levels following TRH administration and polytomography or computerized tomography were found to be reliable for diagnosis of the presence of a pituitary tumor in patients with galactorrhea amenorrhea syndrome.

(受付: 昭和56年9月29日, 特掲)

# 無月経環境時の random sampling による

## スクリーニング測定値の臨床評価

### その1 血中 gonadotropin 値

#### Clinical Evaluation of Single, Random Measurements of Serum FSH and LH in Patients with Anovulatory Disturbances

北里大学医学部産婦人科学教室

中 居 光 生      馬 嶋 恒 雄

Mitsuo NAKAI      Tsuneo MAJIMA

渥 美 正 典      新 井 正 夫

Masanori ATSUMI      Masao ARAI

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kitasato University School of Medicine

排卵障害患者の系統的診断の一部として実施された random sample による血中 gonadotropin の1回測定値の検討から次の結果を得た。

1. 無月経第1度の症例では無月経期間の長短が血中 gonadotropin 濃度の増減として反映されるという結果は得られなかった。
2. 無月経第2度のうち FSH 非高値群は無月経第1度の病態が進行した症例と考えられ、LH 値の低下にその重症度が反映されると見做された。他方 FSH 高値群は20歳代後半以降で頻度は高くなる。
3. 以上の成績から、random sample を用いる血中 gonadotropin の1回測定値でも診断、治療方針の決定、予後の推測に有用であつて、不可欠な検査法であると考えられる。(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 233-241, 1982)

### I. 結 言

無排卵に伴う月経の周期性の異常は主として卵巢から分泌される血中ステロイドホルモン濃度の変動レベルと変動パターンに反映されていると見做される。この種の無月経は視床下部-下垂体前葉-卵巢系の機能環の異常の“最終”指標の1つである。それ故に、この機能環の異なるレベルにおける機能検査は無月経患者の病因別診断の部位決定に際して不可欠である。現在、臨床応用の可能な生化学的指標として gonadotropin, estrogen, progesterone, prolactin などの濃度測定法があるが、最も簡便で、本邦で繁用されているものはステロイドホルモン負荷試験である。しかし、この負荷試験に不可避な

限界が明白ではあつても、進歩した研究レベルでの経日的ホルモン測定による病態の詳細な検索を日常の外來診療で実施することは不可能であることから、random sample を用いるホルモン測定を行つて病態を推定して補助診断の1つとして用いているのが現状である。私達は排卵障害例の病態把握のスクリーニングの目的で行われる random sample のホルモン測定値の中で、今回は血中 gonadotropin 値が排卵障害例の臨床診断の指標としてどの程度の信頼性をもつか、およびその限界について評価することを目的として以下の検討を加えた。

### II. 対 象

対象は昭和48年9月から昭和54年5月までの5年8カ

月間に北里大学産婦人科で受診し、排卵障害に因る続発性無月経と診断された20歳から40歳までの婦人の中で、各種ホルモン測定を受けた161例について retrospective な検討を加えたものである。なお、肥満、いそいそその他の明らかな内分泌疾患および全身疾患が認められた症例は除外された。また、経口ホルモン剤服用後の症例、乳汁漏出、多毛症、明らかな卵巣腫大が認められた症例を含まない。

III. 方 法

無月経の分類法は progesterone 10~20mg 筋注後の消退出血の有無によった。今回の報告では progesterone の投与量と消退出血の有無との関連性についての検討は省略した。

ホルモン測定のための採血時期は基礎体温表の低温期であることを原則とし、午前9時から午後4時30分までの間の任意の時刻で排卵前あるいは排卵期ではないことを後日確認した。血中 FSH, LH 測定は二抗体法を用いた radioimmunoassay によった。

IV. 成 績

無月経第1度の症例を progesterone 投与試験によつ

て消退出血を起こすまでの期間、すなわち、最長無月経期間が60日以下の群 (A群)、および61日以上群 (B群) の2群に分類した。無月経第2度の症例は FSH 値が40mIU/ml 以下を示した非高値群 (C群) と50mIU/ml を示した高値群 (D群) とに2大別した。

平均年齢はA群26.3歳、B群27.2歳、C群27.1歳、D群31.7歳であつて、A群とB群の間に著差はなくC群とD群の間には4歳余りの差が認められた。平均無月経期間はA、B、C、D群の順にそれぞれ54日、169日、253日、380日でC群に比べてD群では平均無月経期間は長期であつた (表1)。

1. FSH, LH 濃度と採血時期

採血時期は個々の症例で異なるので、測定値が採血時までの無月経期間 (受診時までの無月経期間とは異なる。) の長短によつて影響を受けるか否かについて調べた。

無月経第1度 (A群およびB群) では FSH 値は採血時までの無月経期間の長短による影響を受けない。LH 値は低下傾向を示すように見えたが、A、B両群間に差はなかつた (図1)。

無月経第2度では図2および図3に示されるように、

表 1 無月経症例の4分類

分 類	群	症例数	年 齢 (平均)	無月経期間 (平均)
無月経第1度	60日以下群	31	20~37 (26.3)	42 ~ 60 日 (54日)
	61日以上群	53	20~37 (27.2)	61~2年10ヵ月(169日)
無月経第2度	FSH 非高値群	47	20~35 (27.1)	58~3年9ヵ月(253日)
	FSH 高値群	30	21~40 (31.7)	59 ~ 4 年(380日)
		161		

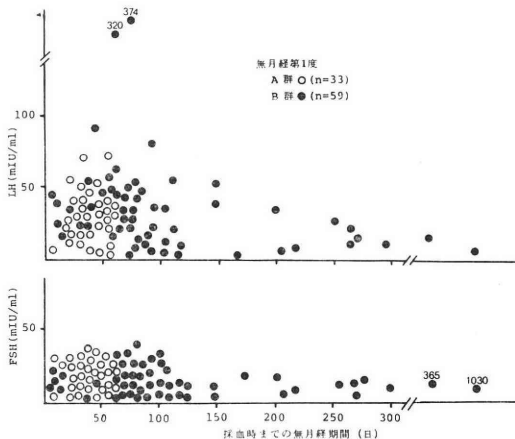


図 1 無月経第1度における FSH, LH 濃度と採血時期 (A群およびB群)

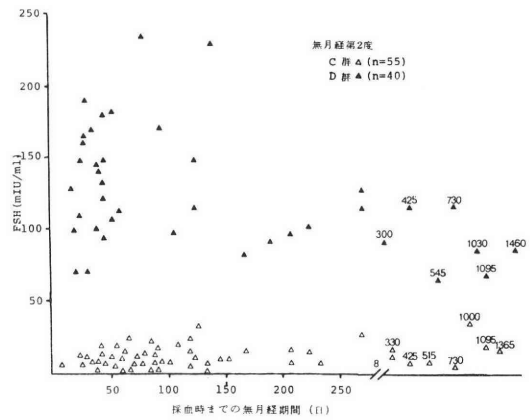


図 2 無月経第2度における FSH 濃度と採血時期 (C群およびD群)

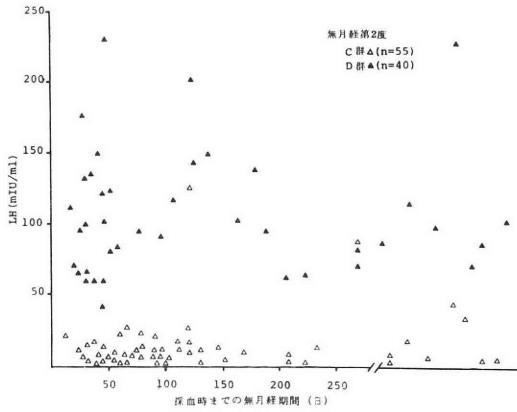


図 3 無月経第2度における LH 濃度と採血時期 (C群およびD群)

C群では FSH, LH 値ともに採血時までの無月経期間の長短の影響を受けないが, D群では FSH 値について無月経151日以上の12例では(平均 $100.5 \pm 25.6$ mIU/ml)150日以下の群18例(平均 $137.6 \pm 41.9$ mIU/ml)に比べて低値を示した。

2. FSH, LH 濃度と年齢との関係

161例, 204検体の FSH 値について見ると, 無月経第1度の84例, 92検体ではA群, B群ともに全例が正常範囲内にあると見做され高値を示す例は1例もなかった(図4)。これに反して, 無月経第2度の77例, 112検体では26歳以上の患者の中およそ27%に高値が見られた(図5)。LH 値は無月経第1度のA群, B群ともにバラツキが大きく両群間に差はない(図6)。無月経第2度では FSH の場合と同様に26歳以後には高値例が増加している(図7)。

次に, 測定値が年齢によつて影響を受けるか否かを調べた。年齢層を5年ごと, すなわち, 20~24歳, 25~29歳, 30~34歳, 35~39歳, 40歳以上の5段階に区分し, 各群について FSH および LH の平均値を算出し表2に括めた。この結果 FSH および LH 濃度はA, B, C, D 4群の各群内ではおおむね年齢による著差はないが, B群の25~29歳代に見られた LH の高値 ( $59.4 \pm 90.8$ mIU/ml) は2例の異常高値 (373.8mIU/ml および 320.0mIU/ml) を含んだことに基因し, C群の30~34歳代の高値 ( $27.3 \pm 38.2$ mIU/ml) は2例の高値 (129mIU/ml および 88.5mIU/ml) を含んだことによるもので, 仮りにこれらの高値例を除外すると, 各年齢層間に著差は認められない。

3. FSH, LH 濃度と無月経期間との関係

1) 無月経第1度

FSH, LH 値(図8)とともに無月経期間の長短とは無

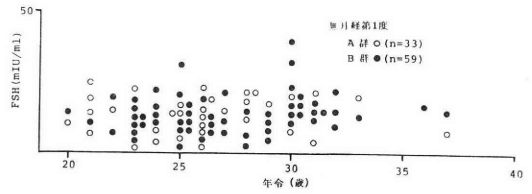


図 4 無月経第1度における FSH 濃度と年齢 (A群およびB群)

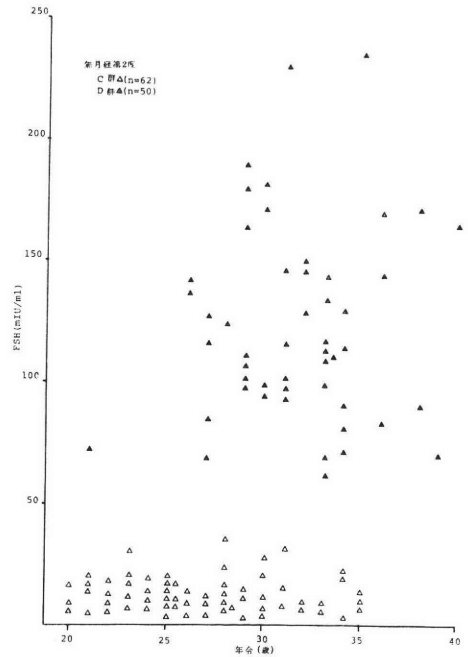


図 5 無月経第2度における FSH 濃度と年齢 (C群およびD群)

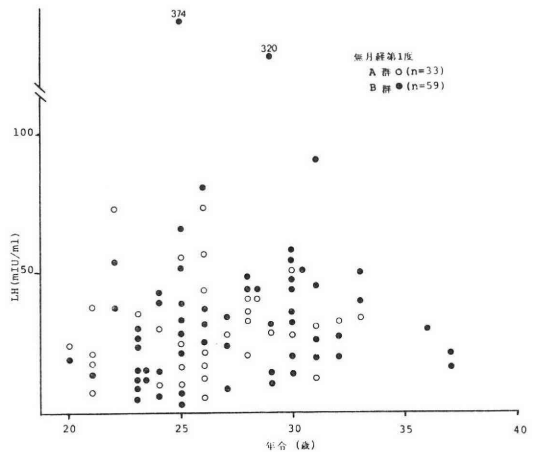


図 6 無月経第1度における LH 濃度と年齢 (A群およびB群)

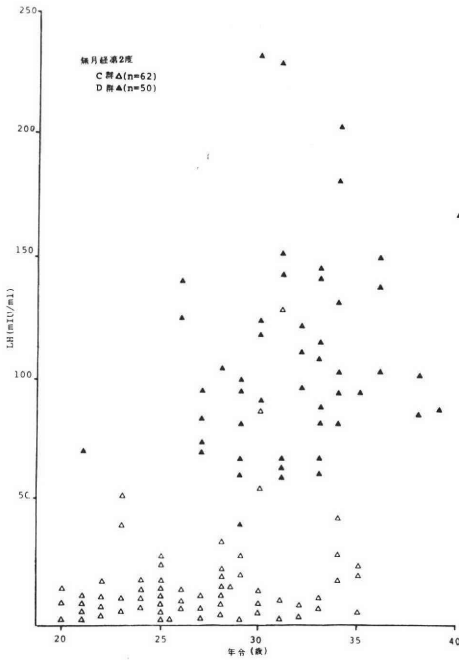


図 7 無月経第2度における LH 濃度と年齢 (C群およびD群)

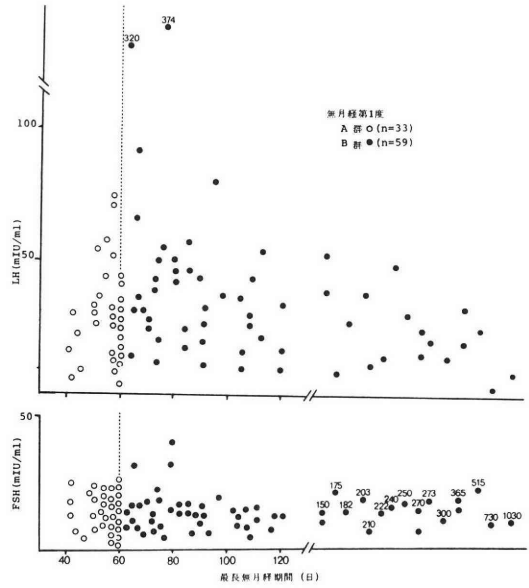


図 8 無月経第1度における FSH, LH 濃度と無月経期間 (A群とB群)

関係であつた。FSH の平均濃度は A 群  $14.0 \pm 5.9$  mIU/ml, B 群  $13.5 \pm 6.0$  mIU/ml, LH の平均濃度は A 群  $30.8 \pm 17.8$  mIU/ml, B 群  $42.3 \pm 63.4$  mIU/ml であつた。この成績から LH 値が B 群では A 群に比較して高い傾向

を示したが両群間に有意差はなかつた。仮りに異常高値の 2 例 (374 mIU/ml, 320 mIU/ml) を除外した平均をとると FSH 値は  $13.8 \pm 5.9$  mIU/ml, LH 値は  $30.3 \pm 17.1$  mIU/ml となり A 群の平均値と近似である。

2) 無月経第2度

FSH および LH 値と無月経期間との関係を図 9 に示

表 2 年齢と FSH, LH 値 (mIU/ml) との関係

群	年齢	20~24	25~29	30~34	35~39	40<
		M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	
A	FSH	n=8 $14.7 \pm 6.0$	n=17 $14.4 \pm 6.0$	n=5 $14.0 \pm 6.4$	n=1 8.0	
	LH	$29.0 \pm 21.1$	$31.5 \pm 18.8$	$31.4 \pm 13.7$	32.0	
B	FSH	n=13 $12.4 \pm 4.4$	n=24 $12.1 \pm 6.2$	n=13 $17.2 \pm 6.3$	n=3 $13.9 \pm 3.3$	
	LH	$22.3 \pm 13.9$	$59.4 \pm 90.8$ $(33.2 \pm 19.2)^{*1}$	$35.3 \pm 15.8$	$22.4 \pm 6.5$	
C	FSH	n=14 $13.3 \pm 5.9$	n=18 $11.7 \pm 5.5$	n=12 $12.2 \pm 8.6$	n=3 $9.8 \pm 1.4$	
	LH	$12.2 \pm 11.0$	$12.4 \pm 7.3$	$27.3 \pm 38.2$ $(12.6 \pm 12.8)^{*2}$	$17.2 \pm 9.8$	
D	FSH	n=1 72.0	n=8 $128.2 \pm 34.3$	n=15 $116.3 \pm 32.7$	n=5 $127.3 \pm 65.6$	n=1 165.0
	LH	71.0	$88.4 \pm 22.3$	$123.0 \pm 47.4$	$105.4 \pm 22.8$	168.0

\*1, \*2 異常高値の 2 例を除外した場合

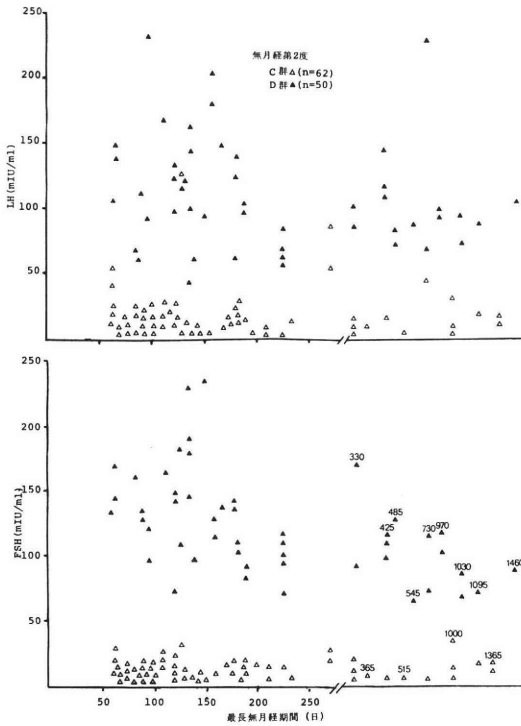


図 9 無月経第 2 度における FSH, LH 濃度と無月経期間 (C 群および D 群)

した。C 群中の無月経 1 年以内の 40 例の平均値は FSH 12.3±6.2mIU/ml, LH 16.8±22.3mIU/ml で、1 年以上の 7 例の平均値, FSH 11.3±7.2mIU/ml, LH 14.8±14.7mIU/ml と近似で有意差はなく、無月経期間の長短による差はないという結果を得た。C 群全例の平均値は FSH 12.2±6.3mIU/ml, LH 16.5±21.2mIU/ml であった。D 群では無月経 1 年以内の 21 例の平均値は FSH 136.4±38.6mIU/ml, LH 112.0±38.3mIU/ml であるのに対して 1 年以上の 9 例の平均値は FSH 91.1±22.9mIU/ml, LH 107.3±48.5mIU/ml であつて、LH 値に著差はないが、FSH 値は 1 年以上の群では低下傾向が見られた。D 群全例の平均値は FSH 122.8±40.2 mIU/ml, LH 110.6±40.8mIU/ml であった。

A, B, C, D, 4 群の FSH, LH 値を表 3 に一括表示した。この表から、A, B, C の 3 群間には FSH 値に著明な差はないが、A, B 2 群に比べて C 群では LH 値が低いことが注目された。

4. FSH と LH 濃度間の相互関係

A, B, C, D 各群それぞれについて FSH 値と LH 値との間に相関関係があるか否かについて調べた。A 群 B 群, C 群の FSH と LH の分布状態は図 10 のようで、A, B 2 群では FSH 値と LH 値の間に相関はないが、

表 3 A, B, C, D, 4 群の FSH, LH の平均値

	症例数	検体数	FSH (M±SD)	LH (M±SD)
A	31	33	14.0± 5.9	30.8±17.8
B	53 51*	59 57	13.5± 6.0 13.8± 5.9	42.3±63.4 30.3±17.1
C	1 年> 1 年<	40 7	12.3± 6.2 11.3± 7.2	16.8±22.3 14.8±14.7
計	47	62	12.2± 6.3	16.5±21.2
D	1 年> 1 年<	21 9	136.4±38.6 91.1±22.9	112.0±38.3 107.3±48.5
計	30	50	122.8±40.2	110.6±40.8

\* 異常高値の 2 例を除外

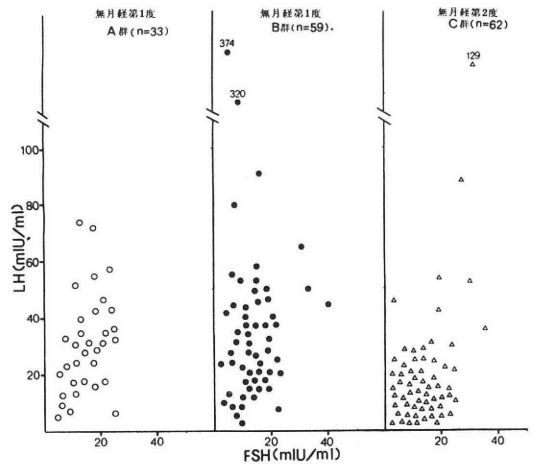


図 10 FSH と LH 濃度間の相互関係 (A 群, B 群および C 群)

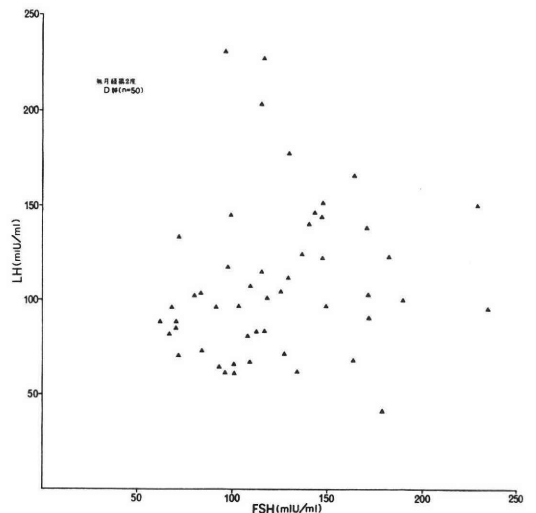


図 11 FSH と LH 濃度間の相互関係 (D 群)

C群では若干の例外はあるが多数例で FSH の低値が LH の低値を伴なつて両者間に有意の相関があつた。D群では図11のように FSH の高値は LH の高値を伴なう。

V. 考 按

生理的な月経の周期性の正常範囲に関しては厳密な規定はないが<sup>1)</sup>、無月経を主訴とした初回の外来受診時にそれが排卵障害に基づくと確定し得ない例も多いので、基礎体温表の記載を待つて後に、治療を要する無月経であるか否かを判定するまでの期間としておよそ60日を目標にすることは実地上の妥当性がある。今回の検討では理論上「極めて軽症である」と考えられる症例と「若干時間を経過している」症例とを区別して取扱うことによつて、その病態に差異を見出せるかを知る目的で続発性無月経第1度の症例では持続期間の60日以下群と61日以上群に2分した。この区分はあくまでも任意のもので、今後多数例を対象とする詳細な検討を重ねることによつてこの区分期間が一層厳密に設定されることが期待される。

1. 血中 FSH, LH 濃度の正常値について

血中 FSH, LH 濃度の正常範囲はそれを実施する施設によつて若干差があることが明らかにされているが、当院の検査室標準値と諸家の報告とを表4に一括表示した。

Dignam et al.<sup>5)</sup> は排卵障害例の血中 FSH, LH 値は正常範囲内にあるので single random specimen の FSH LH 値から正常との鑑別は出来ないと報告している。Goldenberg et al.<sup>6)</sup> もまた無月経の婦人でも卵巣に卵胞が存在する場合には血中 FSH 値の分布は正常月経を示す婦人と同様で正常上限を越えることはない<sup>7)</sup>と述べ、正常域以上の値は卵胞の無いことを示唆し、FSH 値が50 mIU/ml 以上を示すのは卵胞の欠如を意味することを明らかにした。

私達が対象とした症例では FSH が正常と異常の境界値を示した症例はただ1例 (49.4mIU/ml) のみで、今回の検討では除外したが、FSH 値の変動幅も少ないこと

から見ても臨床実地上重要な指標として利用出来ることが示唆された。

2. FSH および LH 濃度から見たA, B, C, D 4群の病態

1) 無月経第1度の症例 (A群とB群) では稀な例外を除くと、年齢、無月経期間、採血時までの無月経期間などの個人差は FSH, LH 値に反映されず、両者ともに正常範囲内にあつて gonadotropin の分泌低下は明らかではなく、この結果は Boon et al.<sup>7)</sup> の成績とよく一致した。このA群とB群にみられた gonadotropin 分泌の特徴は東條<sup>8)</sup> の分類のi) LH のピークを欠くもの、ii) タイミングのずれた LH の放出の2つの型を含んだものと考えられる。B群には LH が異常高値を示した2例があつてその FSH 値はそれぞれ8.5mIU/ml、および4.9mIU/ml であつた。これらの症例は五十嵐<sup>9)</sup> が初めて記載した LH 不応卵巣症候群に属する。

2) 無月経第2度の症例は gonadotropin 濃度から病因の異なる2群を含み、20歳代後半以降に既に gonadotropin が高値を示す症例の頻度は高まり30歳以降では過半数を占めたことが特記される。すなわち、77例中30例 (39%) が hypergonadotropic hypogonadism であつて、20~24歳で6.7%、25~29歳で31%、30~34歳で56%、35~39歳で38%と25歳以後では47%が卵巣性無月経であつた。Jacobs<sup>10)</sup> は続発性無月経の大部分の症例で gonadotropin 濃度は上昇していないと異なる成績を発表しているが、施設による差があるのかも知れない。progesterone 試験はその消退出血が minimal ovarian activity のあることを示し、卵胞成熟を起すに必要な gonadotropin 刺激のあることを意味する<sup>11)</sup>ことからみて、この試験が無月経患者の治療上なお臨床的に簡単に有用な検査法であることがわかる。C群とD群の平均年齢の差が4歳余りあることは単なる受診機会の遅延とみられる。

3) C群の FSH 値はおよそ正常範囲内にあつて、その平均値は無月経第1度のA群およびB群と同程度で有意差はないのに対して、LH 値は正常範囲内に止まるが、その平均値はA群およびB群に比べて明らかな低値

表4 血中 gonadotropin の正常範囲

報告者	FSH (mIU/ml)			LH (mIU/ml)		
	卵胞期	排卵期	黄体期	卵胞期	排卵期	黄体期
Swerdloff et al <sup>2)</sup>	7~21	15~32	5~20	6~30	40~160	5~20
Saxena et al <sup>3)</sup>	7~27.2	28.2~93.5	16.8~31.7	6~27.2	67~137	7.4~21.3
仲野 <sup>4)</sup>	5~20	15~25	5~15	10~20	50~100	10~20
著者ら	6.5~34.0	6.0~37.5	3.5~30.0	8.0~39.0	29.5~276.0	3.0~44.5

を示した。無月経第 2 度のうち恒常的に FSH と LH が低値を示す Rakoff<sup>12)</sup>のいう “decreased gonadotropin secretion” の症例に相当するものが C 群に属するのであろう。

4) D 群では FSH の高値には LH の高値が伴ない、早期閉経と分類されるもので、無月経期間の長期化とともに FSH 値には低下傾向がみられた。このホルモン環境は生理的な更年期以後の状態と同様である。稀に例外的に妊娠、分娩も可能である症例が報告されているので<sup>13)</sup>卵巣の組織検査で卵胞の有無を検索する必要性が指摘されている<sup>14)</sup>。

3. 血中 gonadotropin 濃度の変動性の喪失

規則的な月経周期を示す婦人の場合でも FSH レベルには極く微小な “oscillation” が見られるに過ぎないが<sup>15)</sup>排卵障害例の FSH 値についてもまた、Dignam et al.<sup>5)</sup> の患者では正常月経婦人に見られる 卵胞初期の上昇、排卵前期の下降、排卵期の上昇および黄体期の下降は認められなかったと報告されている。Yen et al.<sup>16)</sup>によつても無月経期間 1~7 年の低 gonadotropin の患者 8 名で血中 FSH 値が正常月経婦人の卵胞期の値を示したのに反して、LH 値は明らかに低値で “pulsatile fluctuation” を欠くことを明らかにして、重症度を加えるに従つて、血中濃度が特定の患者の baseline 値に収斂することが示されている。これらの事実は gonadotropin の分泌動態の単調化を反映するもので、同一患者を対象とする場合には random sampling にとかく生じやすいバラツキの可能性が小さくなることを意味するもので、任意の時期に採取される検体の 1 回測定値の信頼性を高めるものと言える。LH 濃度は変動しかつ正常排卵月経をもつ婦人ですら分泌のパターンが画一的ではないことから 2 回以上の採血を実施する必要がある。Wiser et al.<sup>17)</sup>によつて指摘されている。一方、Pepperell et al.<sup>18)</sup> は 2~3 時間に亘つて 15 分間隔でみた結果から LH の 1 回測定値がその時の経時的連続測定の前平均値の reasonable な評価になることを報告している。

4. 重症度と LH の低値化

無月経第 1 度の A 群、B 群間で FSH と LH 値ともに差が認められなかったことは無月経期間の長短が少くとも gonadotropin レベルの変化としては反映されないことを物語っている。

極めて興味のあることは progesterone に反応した無月経第 1 度の長期群 (B 群) と progesterone に反応しなかった無月経第 2 度の FSH 非高値群 (C 群) とを比較すると、(両群間に対象とした患者の年齢、無月経期間に著差はない。) FSH について著明な差はないが、

LH が後で低値を示したことである。この B 群と C 群との LH 値の差は Yen et al.<sup>15)</sup> がいう pulsatile fluctuation の欠如した状態で病態の悪化を示すと解釈出来るのではないか。Friedman<sup>19)</sup> は FSH, LH がともに正常範囲にあつて fluctuation を維持している患者の方が低値でかつ fluctuation を欠如した患者よりも clomiphene によく反応すると報告して fluctuation の有無と治療効果との関連性を指摘している。

さらに、この病態は Dignam et al.<sup>5)</sup> が視床下部の下垂体前葉に対する制御喪失に関して提唱した「重症度の 5 段階説」(表 5) と比較すると、A, B 群ではその進

表 5 重症度と gonadotropin の変動パターン

Dignam らの検査分類 (進行期)	血中 FSH		血中 LH		著者らの臨床分類
	濃度	変動	濃度	変動	
I	正常	+	正常	+	A 群 ↓ B 群
II	正常	-	正常	+	
III	正常	-	正常	-	27 例* C 群
IVa	正常	-	低下	-	
b	低下	-	正常	-	
V	低下	-	低下	-	6

(\* 2 例の LH 異常高値を含む)

行期 I~II 期、すなわち、FSH では変動を喪失した症例を含むが、LH は周期性はないが未だリズムを保持している状態で、彼等の言うように clomiphene に反応する段階に相当すると解釈出来る。この点で progesterone に反応した臨床所見とよく一致している。次に C 群の特徴は B 群で FSH だけに見られた tonic な状態が LH にも及んでその値は正常範囲内にあるが、B 群よりも低値を示しているところから、Dignam et al. の言う進行期 III 期の症例と一部は IV 期 (a) の型の症例を含んだものと解したい。無月経期間の持続が B 群より C 群の方が長期であることから、無治療状態が病態を進行させる可能性は指摘出来るが、C 群内で 1 年以内の群と 1 年以上の群に分けて比較した結果では明らかな差を見出せなかった。(表 3 および図 3) この点については今後多数例での検討を必要とする。

上述したような B 群と C 群との比較から、FSH 値が正常範囲内にある症例では 1 回測定法で LH が高値を示す場合の方がより軽症で、予後も良好であることを示唆するのであろう。

さらに、重症とされる無月経第 2 度の患者にも稀にステロイド投与を契機にして排卵、妊娠を見る症例もあることを考慮すると、tonic な LH 分泌が必ずしも固定化されていないという視点からこの病態を捉え直すことも



必要である。少くとも今回の観察の結果から, gonadotropin 分泌に関する限りでは無月経第1度と無月経第2度の差は後者で LH 分泌のリズムが失われていることによつて baseline 値まで低下して低値を示すと考えたい。従つて, LH のリズムの回復を計る方式の治療法が無月経第2度から第1度への改善をもたらす突破口になりうるか否かが今後の課題として残されている。

上述したように Dignam et al.<sup>5)</sup> が血中 gonadotropin 濃度を基準にして病態の進行度を把えた結果と著者らの臨床例での gonadotropin 値測定結果とがよく一致した。そこで次にこれらの症例を FSH および LH の濃度の高低に従つてそれぞれ分類し, 個々の症例が A, B, C 3 群のいずれに属していたかを調べた (表6)。この調査の結果は図12に示したように FSH による分類では

表6 A, B, C 3 群の gonadotropin 値による細分類

群	例数	FSH (mIU/ml)		LH (mIU/ml)		
		<6.5	6.5 ~34.0	<8.0	8.0 ~39.0	39.0<
A	31	4 12.9%	27 87.1%	2 6.5%	21 67.7%	8 25.8%
B	53	5 9.4%	48 90.6%	2 3.7%	35 66.0%	16 30.0%
C	47	9 19.1%	38 80.9%	17 36.2%	28 59.6%	2 4.3%

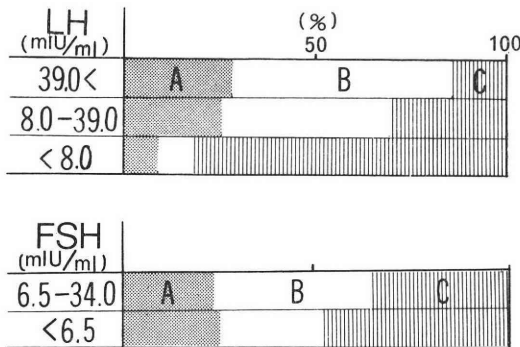


図12 FSH 非高値症例の FSH, LH 濃度別, 帰属群別の分布

A, B, C 3 群間に一定の傾向はなく全症例は各群に一樣に分布していた。これに対して, LH 濃度と著者らの A, B, C 3 群の臨床分類との間には一定の明らかな傾向を認めた。すなわち, LH が高値を示したものは, A, B 2 群に多く, 低値になるに従つて A, B 2 群の占める割合は減り C 群の比率が大になることである。Jacobs<sup>10)</sup> は FSH 値に比べて LH 値から得られる情報は少いと

言うが, 逆に Wisner et al.<sup>17)</sup> は hypogonadotropic hypogonadism の場合には FSH よりも LH の値の方が指標値としての利用価値は高いと報告している。以上のような成績を総合すると, random sampling による血中 FSH 値のみならず LH 値のただ1回の測定成績によつても軽症例程 LH が高値傾向を示すことから, 病態を予測する1つの指標として利用出来る。

(本論文の要旨の一部は第22回日本不妊学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Treloar, A. E., Boynton, R. E., Behn, B. G. and Brown, B. W.: Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. Internatl. J. Fertil. 12: 77, 1967.
- 2) Swerdloff, R. S. and Odell, W. D.: Gonadotropins: Present concepts in the human. California med. 109: 467, 1968.
- 3) Saxena, B. B., Demura, H., Gandy, H. M. and Peterson, R. E.: Radio-immunoassay of Human Follicle Stimulating and Luteinizing Hormones in Plasma. J. Clin. Endocr. 28: 519, 1968.
- 4) 仲野良介: 排卵障害の診断と治療, 永井書店, 昭和52年.
- 5) Dignam, W. J., Parlow, A. F. and Daane, T. A.: Serum FSH and LH measurements in the evaluation of menstrual disorders. Am. J. Obstet. Gynec. 105: 679, 1969.
- 6) Goldenberg, R. L., Grudin, J. M., Rodbard, D. and Ross, G. T.: Gonadotropins in women with amenorrhea: Use of plasma follicle stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles. Am. J. Obstet. Gynec. 116: 1003, 1973.
- 7) Boon, R. C., Schalch, D. S., Lee, L. A. and Reichlin, S.: Plasma gonadotropin secretory patterns in patients with functional menstrual disorders and Stein-Leventhal syndrome: Response to clomiphene treatment. Am. J. Obstet. Genec. 112: 736, 1972.
- 8) 東條伸平: 無排卵の基礎と臨床, 日産婦誌, 20: 1185, 昭和43年.
- 9) 五十嵐正雄: 脳下垂体性ゴナドトロピン分泌に関する研究, 第19回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨, 1967.
- 10) Jacobs, H. S.: Endocrine aspects of anovulation. Postgrad. med. J. 51: 209, 1975.
- 11) Lunenfeld, B and Insler, V: Classification of amenorrhoeic states and their treatment by ovulation induction; Clinical Endocrinology. 3: 223, 1974.
- 12) Rakoff, A. E.: Psychogenics factors in anovulatory women I Hormonal patterns in wo-

- men with ovarian dysfunctions of psychogenic origin. *Fertil Steril* 13 : 1, 1962.
- 13) Shapiro, A. G. and Rubin, A.: Spontaneous pregnancy in association with hypergonadotropic ovarian failure. *Fertil. Steril.* 28 : 500, 1977.
  - 14) Black, W. P. and Govan, A. D. T.: Laparoscopy and ovarian biopsy for the assessment of secondary amenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynec.* 114 : 739, 1972
  - 15) Yen, S. C. C., Tsai C. C., Naftolin, F., Vandenberg, G. and Ajabor, A: Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J. Clin. Endocr.* 34 : 671, 1972.
  - 16) Yen, S. C. C., Rebar, R., Vandenberg, G. and Judd, H.: Hypothalamic amenorrhea and hypogonadism: Responses to synthetic LRF. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 : 811, 1972.
  - 17) Wisner, W. L., Givens, J. R. and Fish, S. A.: Plasma gonadotropin assays in the diagnostic work-up of amenorrhea. *Postgrad. med* 52 : 198, 1972.
  - 18) Pepperell, R. J., Dikretser, D. M. and Rennie, G. C.: Plasma gonadotrophin levels in ovulatory and anovulatory patients. *Brit. J Obstet. Gynec.* 83 : 68, 1976.
  - 19) Friedman, S.: Clinical uses of multiple serum FSH and LH measurements in patients with amenorrhea and infertility. *Obstet. Gynec.* 41: 809, 1972.

### Clinical evaluation of single, random measurements of serum FSH and LH in patients with anovulatory disturbances

**Mitsuo Nakai, Tsuneo Majima,  
Masanori Atsumi and Masao Arai**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kitasato University School of Medicine

Retrospective study of the values of serum FSH and LH obtained by single random measurements revealed the following results:

1. In patients who responded to progesterone administration with withdrawal bleeding, the duration of amenorrhea did not correlate with serum level of FSH nor LH.

2. Among patients with negative response to progesterone, a group of patients who showed low and/or normal gonadotropin concentrations was considered to be an advanced state of the aforementioned group. The severity was reflected on the decrease of serum LH concentration. In our patients, the incidence of hypergonadotropic hypogonadal state was found to increase gradually after the latter half of the second decade.

3. In conclusion, single value of serum FSH and LH was found useful in the better understanding and clinical management of patients with anovulatory disturbances.

(受付: 昭和56年7月6日)

## 経口避妊薬服用時の凝固線溶阻害因子に関する研究

### Studies on Inhibitors of Blood Coagulation and Fibrinolysis during Use of Oral Contraceptives

東邦大学医学部第2産婦人科学教室（主任：木下 佐教授）

宮 地 慧 子

Keiko MIYAJI

2nd Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Toho University  
(Director : Prof. Tasuku KINOSHITA)

経口避妊薬投与時の血液凝固能に関する研究の一環として、凝固阻害因子 antithrombin III (AT III)、線溶阻害因子  $\alpha_1$  antitrypsin ( $\alpha_1$  AT),  $\alpha_2$  macroglobulin ( $\alpha_2$  M) および fibrin and fibrinogen degradation products (FDP) の測定を行ない、次の結果を得た。

1) mestranol 0.1mg, norethisterone 2 mg の合剤を20日間投与した場合、血清 AT III 活性は初回投与後すでに著明な低下を来す。投与回数を重ねると、各周期における投与前値と投与後値には有意な変化が見られなくなるが、初回投与前値を対照とすれば明かに減少傾向が認められる。血漿 AT III 活性にも同様な変動が見られる。

2) norethisterone 5 mg の単独投与では、AT III 活性の低下は見られず、AT III 活性の低下は主として estrogen の作用であることは明かである。

3) しかしながら mestranol 0.05mg, norethisterone 1 mg の合剤を用いても、1) と同様の血清、血漿 AT III 活性低下が認められ、経口避妊薬中の estrogen 含有量を減らすことは血液凝固亢進を防止する上からは必ずしも有効とは思われない。

4) 我が国婦人の血中 AT III 活性は全体として欧米婦人よりかなり高く、これが血栓性疾患の少ない一要因ではないかと考えられる。

5)  $\alpha_1$  AT は経口避妊薬初回投与後に著明な増加を来し、その後投与回数を重ねてもほとんど変動を示さず高値を持続した。

6)  $\alpha_2$  M および FDP には全く有意の変化が見られなかった。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 242-250, 1982)

### 緒 言

経口避妊薬投与時に血栓性静脈炎や血栓性静脈炎の起ることは Jordan<sup>1)</sup> の報告以来とくに欧米諸国においては注目されており、その一要因としての各種凝固因子の増加ないし線溶因子の減少については多くの報告がある。しかしながらこれを凝固阻害因子あるいは線溶阻害因子の面より見た研究は比較的少なく、ことに血栓性疾患の少ないとされている我が国においてはほとんど報告を見ない。

凝固阻害因子 antithrombin III (AT III) は体内における antithrombin 作用を代表するもつとも重要な因子であり、その減少が血液凝固能亢進を来して血栓症発生の一因となりうることは、Egeberg<sup>2)</sup> その他により血栓症の多発する AT III 欠乏家系が見出されていることから明かである。経口避妊薬投与時においてもその減少を来すことは、von Kaulla ら<sup>3),4)</sup>, Peterson ら<sup>5)</sup>, Fagerhol ら<sup>6),7)</sup>, Howie ら<sup>8)</sup> などにより報告されており、日本婦人についても教室の小倉<sup>9)</sup> の報告があるが、その際投与回数を重ねると AT III の減少が見られな

くなるように思われるという興味ある知見を述べている。

一方線溶阻害因子の増加が線溶活性の低下を来して血栓性疾患の原因となり得ることも明かであり、Nilsson<sup>10)</sup>は血栓症をくり返している患者で異常に高い trypsin inhibitor 活性を示した症例を報告している。産婦人科領域では胎盤に多量に含有されている urokinase inhibitor がとくに注目され、その妊娠、分娩時における変動についてはかなりの報告があるが、経口避妊薬投与時の線溶阻害因子については、Mink<sup>11)</sup>、Lillie<sup>12)</sup>、Alkjaersig<sup>13)</sup>などの研究が見られるのみでその知見は極めて不十分である。

著者は今回日本婦人を対象として、経口避妊薬投与時の凝固阻害因子 AT III、線溶阻害因子  $\alpha_1$  antitrypsin ( $\alpha_1$  AT)、 $\alpha_2$  macroglobulin ( $\alpha_2$  M) および fibrin and fibrinogen degradation products (FDP) の測定を行ない、興味ある成績を得たので報告する。

### 実験対象

避妊またはその他の目的で排卵抑制を行なう婦人で、卵巣機能に異常なく月経周期正常の者を選び、第 I 群 (23例) には mestranol 0.1mg と norethisterone 2 mg の合剤を、第 II 群 (36例) には mestranol 0.05mg と norethisterone 1 mg の合剤を、第 III 群には norethisterone 5 mg のみを、いずれも 1 日 1錠ずつ、毎週期月経開始 5 日目より連続 20~21 日間投与し、投与開始前日および投与終了後 1 日目に血清 AT III、血漿 AT III、血清  $\alpha_1$  AT、 $\alpha_2$  M、FDP の測定を行なった。

AT III は第 I 群および第 II 群については初回投与時第 3~5 回目投与時、第 10~12 回目投与時に、第 III 群については初回投与時のみに測定した。

$\alpha_1$  AT、 $\alpha_2$  M および FDP の測定は、第 II 群についてのみ行ない、初回、第 3~5 回目、第 10~12 回目および第 24 回目投与時を対象とした。

### 測定方法

AT III、 $\alpha_1$  AT、 $\alpha_2$  M 測定用の血清は肘静脈より採血した血液を 2 時間室温に放置後、3000 回転、20 分間遠沈して採取し、測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した。

AT III 測定用の血漿は 3.8% クエン酸 Na 1 ml に 9 ml の割合で採血し、同様に遠沈分離、凍結保存した。

FDP 測定用の血清は、血液 1 ml に抗 plasmin 剤 (アプロチニン 5000KIE/ml) 0.04ml を混和、30 分静置後遠沈分離した。

#### 1. AT III 測定法

von Kaulla<sup>14)</sup> および小倉<sup>9)</sup> に準じ、thrombin によ

る fibrinogen 溶液の凝固時間におよぼす血清、血漿の影響を見る方法を用いた。

fibrinogen としてはミドリ十字製のヒト Cohn's fraction I 1 gr を 50ml の蒸留水に溶解したものを  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存し、使用時に  $37^{\circ}\text{C}$  にて急速に融解した。なお fibrinogen 凝固反応を見やすくするため fibrinogen 溶液 5 ml に 0.4mg の kaolin を加えた。

thrombin はトロンビン持田を用い、50% glycerin にて 200u/ml の割合に溶解した後  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存し、測定時に barbital 緩衝液 (0.005M barbital HCl-0.14M NaCl, pH 7.4) にてシリコン塗布試験管またはポリエチレン試験管中で 2 倍に希釈し使用した。

a) 血清 AT III 測定：凍結血清を  $37^{\circ}\text{C}$  温水中にて速かに融解し、その 0.4ml をポリエチレン試験管中の thrombin 溶液 (100u/ml) 1 ml と混和する。これを  $37^{\circ}\text{C}$  恒温水槽中に正確に 6 分間置いた後直ちに 0.2ml をとり、あらかじめ  $37^{\circ}\text{C}$  恒温水槽中に置いた小ガラス試験管 (7×75mm) 内の fibrinogen 溶液 0.1ml (20mg/ml) に加え、凝固時間を測定する。凝固終了までの時間を AT III 時間とし、その長短によつて検体中の AT III 活性を表現する。すなわち AT III 時間が短いほど AT III 活性は低く、長いほど AT III 活性が高い。

b) 血漿 AT III 測定：凍結血漿を  $37^{\circ}\text{C}$  にて融解後  $56^{\circ}\text{C}$  にて 3 分間加熱し、その後急速に冷却する。沈澱した fibrinogen を 3000 回転、10 分間遠沈して除去し、得られた脱 fibrinogen 血漿を barbital 緩衝液にて 2 倍に希釈して測定に用いた。以後の操作は血清 AT III 測定法と同様であり、同じく AT III 時間をもつて血漿中の AT III 活性を示した。

#### 2. 血清 $\alpha_1$ AT 測定法

M-Partigen- $\alpha_1$ -antitrypsin (Behring) を用い、一元平板免疫拡散法によつて測定した。各検体孔に生理食塩水で 10 倍に希釈した被験血清および標準  $\alpha_1$  AT 液 (16.5 mg/dl, 33mg/dl, 66mg/dl) を  $5\mu\text{l}$  ずつ注入し、室温にて 48 時間静置後拡散輪の直径を測定する。標準液により形成された拡散輪の直径の自乗を縦軸に、 $\alpha_1$  AT 濃度を横軸にとつて標準曲線を作成し、検体中の  $\alpha_1$  AT 濃度を求め 10 倍した。

#### 3. 血清 $\alpha_2$ M 測定法

$\alpha_1$  AT と同様一元平板免疫拡散法によつた。M-Partigen- $\alpha_2$ -macroglobulin (Behring) を用い、標準  $\alpha_2$  M 液 (16.5mg/dl, 33mg/dl, 66mg/dl) にて標準曲線を作製、被験血清は生理食塩水にて 2 倍に希釈して測定した。

#### 4. 血清 FDP 測定法

FDPL テスト (帝国臓器) を用いて測定した。本法は抗ヒト fibrinogen 血清  $\gamma$  globulin にて感作したラテ

ックス粒子と検体をスライド板上にて反応させ、凝集反応を示す検体の希釈倍数により半定量を行なう方法であり、検出感度は0.5 $\mu$ g/ml である。前記のアプロチニン加血清を20倍, 80倍に希釈して判定用ガラス板上に滴下し、感作ラテックス粒子を含む試薬を加えて揺動混和しつつ2分後に凝集反応の有無を判定する。

実験成績

1. 血清 AT III 活性 (表1, 図1, 2, 3)

第I群 (mestranol 0.1mg + norethisterone 2mg) における血清 AT III 活性は、初回投与時においてすでに投与前値 $82 \pm 27$ 秒から投与後値 $40 \pm 10$ 秒と著明な低下 ( $p < 0.001$ ) を示すが、これは第3~5回目投与前には $72 \pm 34$ 秒とほぼ初回投与前値に近い値まで回復しておの、しかも投与後にも $73 \pm 23$ 秒と全く変動を示さない。第10~12回目投与時には、投与前値は $70 \pm 28$ 秒で第3~5回目投与前時とほぼ同様であり、後値は $58 \pm 22$ 秒と低下を示すが前値に比し有意差は認めない。ただしこれは初回投与前値に対しては有意の低下である ( $p < 0.0025$ )。

第II群 (mestranol 0.05mg + norethisterone 1mg) においては、初回投与前値 $83 \pm 24$ 秒が投与後 $53 \pm 16$ 秒とやはり著明な低下 ( $p < 0.001$ ) を来すが、第3~5回目投与前には $68 \pm 23$ 秒とやや回復し、投与後の低下も認められない。第10~12回目の投与前にも前値 $59 \pm 24$ 秒、後値 $51 \pm 26$ 秒と投与前後における有意の低下は見られない。全体として第I群とほぼ同様の変動傾向を示すが、初回投与前値を対照とすれば、第3~5回目, 第10~12回

Table 1 Serum antithrombin III (AT III time) before and after taking oral contraceptives for 20 days

Group I : mestranol 0.1 mg + norethisterone 2 mg  
Group II : mestranol 0.05 mg + norethisterone 1 mg  
Group III : norethisterone 5 mg

		Group I	Group II	Group III
1st series	before	$82 \pm 27$ sec. (n = 23)	$83 \pm 24$ sec. (n = 35)	$86 \pm 17$ sec. (n = 10)
	after	$40 \pm 10$ sec. (n = 23)	$53 \pm 16$ sec. (n = 36)	$83 \pm 21$ sec. (n = 10)
3rd~5th series	before	$72 \pm 34$ sec. (n = 15)	$68 \pm 23$ sec. (n = 24)	/
	after	$73 \pm 23$ sec. (n = 24)	$64 \pm 26$ sec. (n = 22)	/
10th~12th series	before	$70 \pm 28$ sec. (n = 9)	$59 \pm 24$ sec. (n = 10)	/
	after	$58 \pm 22$ sec. (n = 11)	$51 \pm 26$ sec. (n = 9)	/

目の前後値はすべて有意の低値であり、第I群よりもむしろ AT III 活性の低下は大であるように思われる。

図2は第I群, 図3は第II群における個々の症例についての血清 AT III 活性の変動を示すが、初回投与時

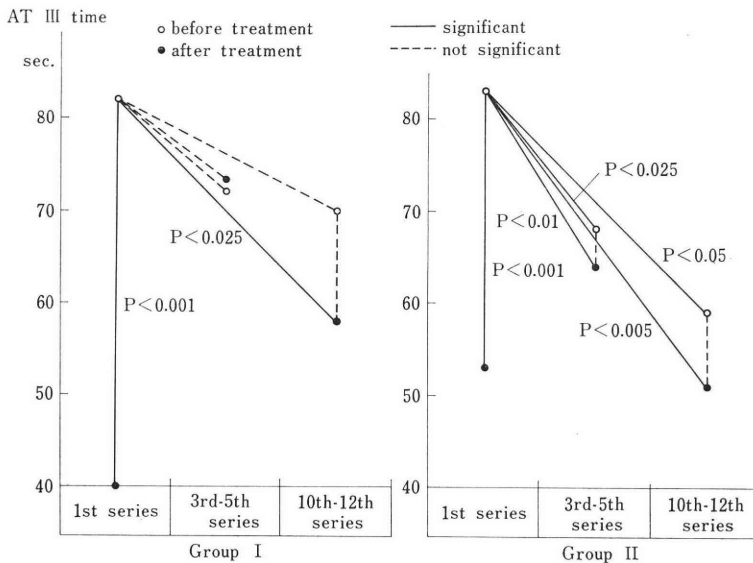


Fig. 1 Serum antithrombin III

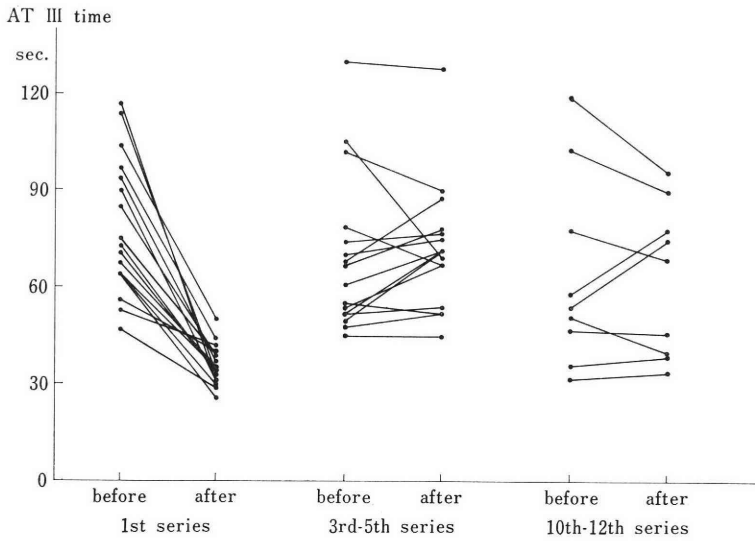


Fig. 2 Individual changes in serum antithrombin III in Group I

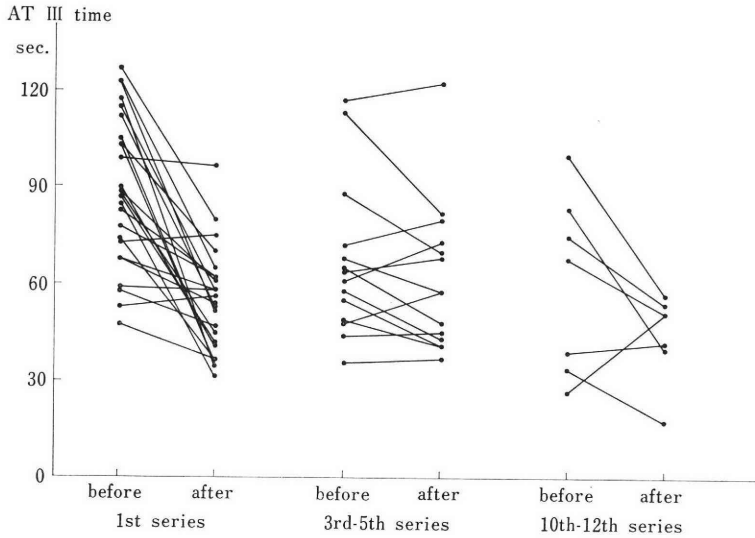


Fig. 3 Individual changes in serum antithrombin III in Group II

には第 I 群は全例著明な低下を示すのに対し、第 II 群においては少数ながらほとんど変動を示さないものが見られる。第 3 ~ 5 回目、第 10 ~ 12 回目投与時には両群ともに低下を示すものと、不変ないしやや上昇を示すものが相半ばしている。

第 III 群 (norethisterone 5 mg) については初回投与時のみの測定であるが、血清 AT III 活性は投与前後において全く変動を示していない。

2. 血漿 AT III 活性 (表 2, 図 4, 5, 6)

AT III は血清を採取する際の試験管内凝固によりある程度消費されるものであり、とくに各種凝固因子の増加している場合には血清 AT III の変動は必ずしも血

中 AT III の増減を反映しない可能性があるとしてされている。そこでさらに熱凝固により fibrinogen を除いた血漿について AT III の測定を試みた。

第 I 群においては、血漿 AT III は初回投与前  $45 \pm 14$  秒から投与後  $32 \pm 9$  秒と明らかな低下 ( $p < 0.005$ ) を示し、第 3 ~ 5 回目投与前には  $37 \pm 10$  秒とやや回復しているが、なお初回投与前に比べて有意な低下である ( $p < 0.01$ )。第 3 ~ 5 回目投与後には前値より僅かに低下する。第 10 ~ 12 回目投与時には前値はさらに低下しているが、後値は  $38 \pm 14$  秒とやや上昇して初回投与前値と有意差を示さない。

第 II 群においては、初回投与時に前値  $40 \pm 10$  秒から後

Table 2 Plasma antithrombin III (AT III time) before and after taking oral contraceptives for 20 days

		Group I	Group II	Group III
1st series	before	45±14 sec. (n=22)	40±10 sec. (n=36)	49±19 sec. (n=10)
	after	32±9 sec. (n=21)	30±7 sec. (n=30)	45±13 sec. (n=10)
3rd~5th series	before	37±10 sec. (n=16)	39±13 sec. (n=19)	/
	after	35±11 sec. (n=24)	39±12 sec. (n=20)	/
10th~12th series	before	32±5 sec. (n=12)	32±8 sec. (n=7)	/
	after	38±14 sec. (n=12)	29±8 sec. (n=10)	/

値30±7秒と著明な低下 ( $p<0.001$ ) した AT III 活性は，第3～5回目投与前には39±13秒と完全に回復しており，投与後にも全く低下を見ない。しかし第10～12回目投与時には前値32±8秒と初回投与前値に比してすでに有意な低値を示し，後値は29±8秒とさらに低下の傾向が見られる。

図5，図6は個々の症例の変動を示すが，初回投与前には第I群，第II群ともにほとんどすべての症例において血漿 AT III の低下が見られる。第3～5回目，第10～12回目投与時には両群ともに低下するものと上昇するものが相半ばしている。

第III群においては，血漿 AT III と同様初回投与前

後においても有意な変動は見られない。

3. 血清  $\alpha_1$  AT 値 (図7)

初回投与前値は293±47mg/dl であり，投与後には422±38mg/dl と著明な上昇 ( $p<0.001$ ) を示す。第3～5回目投与前には379±65mg/dl と初回投与後値よりやや低下しているが，初回投与前値に比べればなお有意な高値であり，以後第24回目投与時まで前後値ともほぼ同様な値を維持し，著明な変動は見られない。

4. 血清  $\alpha_2$  M 値 (図8)

初回投与前値は245±45mg/dl であり，投与後にも249±39mg/dl と全く変動が見られない。以後も第24回目投与時まで前後値ともに220～260mg/dl の値を維持し，有意の変化は認められない。

5. 血清 FDP

各回投与前後において全例10 $\mu$ g/dl 以下の正常範囲にあり，異常値を示したものは無い。

考 按

合成 estrogen および gestagen の合剤である経口避妊薬使用時には，血液凝固能亢進により浅在性，深在性の血栓性静脈炎，脳栓塞，肺栓塞などの発生頻度が増加することは Jordan<sup>1)</sup> の指摘以来多くの報告が見られ，Vessey ら<sup>15)</sup> によれば経口避妊薬服用者が血栓栓塞症で入院する危険率は対照に比し9倍に及ぶとされている。その原因としての血液凝固因子の変動については，Hougie ら<sup>16)</sup>，Ygge ら<sup>17)</sup>，Ambrus ら<sup>18)</sup>その他の研究者によつて fibrinogen，第III，第IV，第V因子などの増加が報ぜられており，凝固阻害因子に関しても von Kaulla ら<sup>3),4)</sup> Peterson ら<sup>5)</sup>，Fagerhol ら<sup>6),7)</sup>，Zuck ら<sup>19)</sup>，Toddywalla ら<sup>20)</sup>などが血清 AT III の減少を認め，とくに Zuck ら<sup>19)</sup>は偏頭痛や視力障害などの血栓症を思わ

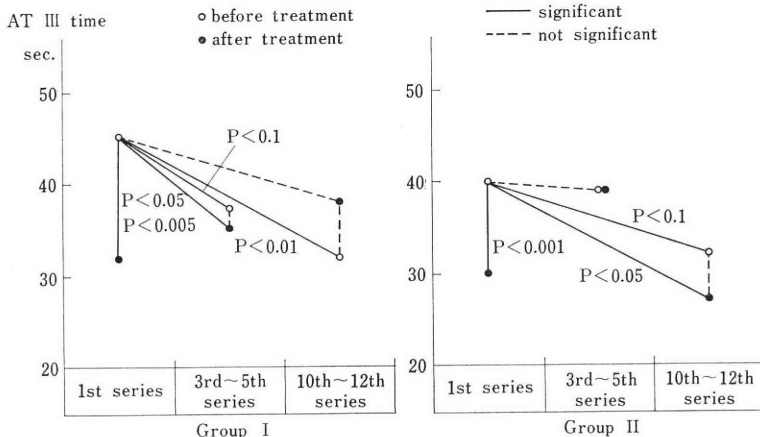


Fig. 4 Plasma antithrombin III

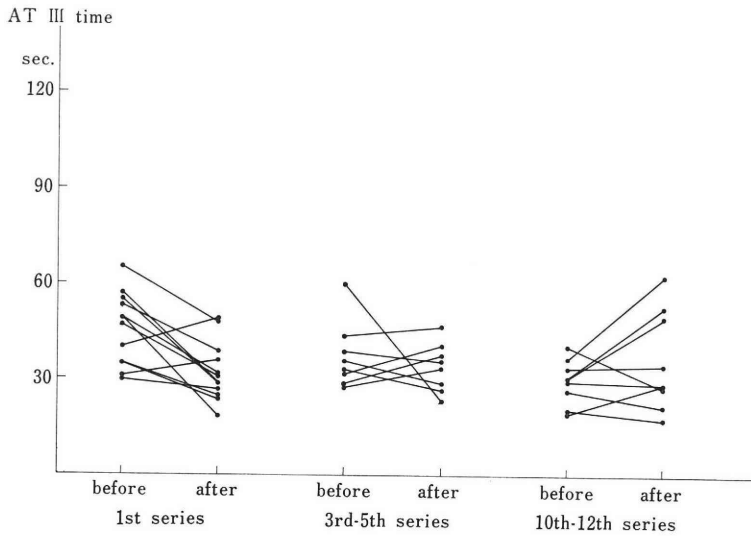


Fig. 5 Individual changes in plasma antithrombin III in Group I

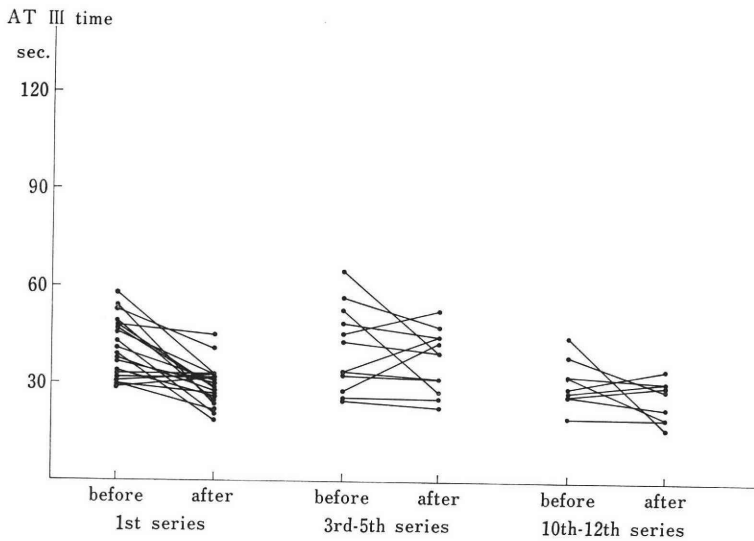


Fig. 6 Individual changes in plasma antithrombin III in Group II

せる症状のある患者で高度の AT III の減少を見る例が多いとしている。血漿 AT III についても Fagerhol ら<sup>6)</sup> は軽度の減少を認めており、Howie ら<sup>8)</sup> は血清、血漿 AT III 活性はいずれも低下するが、血漿に比し血清中の低下が有意に大であり、これは血清を得るための試験管内凝固に際して多量の thrombin が生成され AT III が消費されるためであろうとしている。Abildgaard<sup>21)</sup>によれば正常人においても血漿中の AT III の約35%は試験管内凝固時に thrombin との複合体を作ることによつて消費されるという。

欧米婦人に比して一般に血栓性疾患の頻度が低い我が国婦人については、経口避妊薬投与時の血栓症に関する

報告、凝固学的研究はともに少ないが、伊藤ら<sup>22)</sup>は自験例2例を報告するとともに、経口避妊薬投与群における第VII因子、fibrinogen の活性上昇を認めている。また小倉<sup>9)</sup>は、日本婦人においても mestranol 0.1mg と norethisterone 2mg の20日間投与により著明な血清 AT III 活性の低下、軽度の血漿 AT III 活性の低下が認められるが、3周期以上の投与時には AT III 減少は起らなくなるのではないかと述べている。

私は今回まず小倉の知見を確認するために同量の mestranol と norethisterone の合剤を用いて検討を行ったのであるが、その結果、初回投与後に著明な低下を来した血清 AT III 活性はたしかに第3～5回目、第10



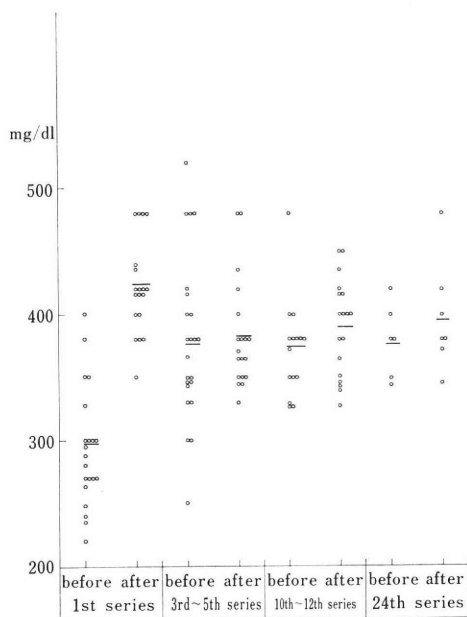


Fig. 7 Serum  $\alpha_1$  antitrypsin before and after taking oral contraceptives (Group II)

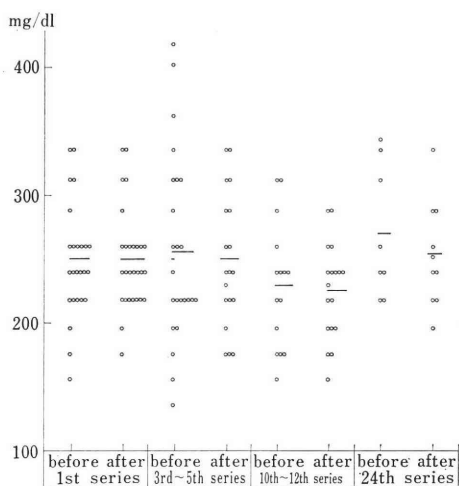


Fig. 8 Serum  $\alpha_2$  macroglobulin before and after taking oral contraceptives (Group II)

～12回目の投与に際しては投与前後における有意の変動を示さなかつた。しかしながら初回投与前値と比較すれば AT III 活性は投与回数とともに漸次低下の傾向を赴つており、長期投与により血栓発生の危険が減少するとはいい難い。むしろ初回投与後の AT III 活性が全経過中最低であることは、経口避妊薬使用にあたっては初回よりすでに血栓症の発生を充分に警戒すべき

ことを示す興味ある所見と考えられた。血漿 AT III についても血清 AT III の変動と同様の傾向で活性値の低下が認められた。血清 AT III 活性の低下が単に他の凝固因子の増加に基づく血漿採取時の AT III 消費によるものではないことを示すものであろう。

血栓栓塞症をはじめとする各種副作用の軽減のために経口避妊薬の steroid 含有量は出来るだけ少量であることが望ましいのは当然であり、最近では estrogen 0.05 mg 以上を含有する薬剤はほとんど用いられていない。しかしながら mestranol 0.05mg, norethisterone 1 mg の合剤を使用した場合にも血清、血漿 AT III 活性の低下は全く阻止し得ないという結果が得られた。

一方 estrogen を除き norethisterone のみを使用した第Ⅲ群においては AT III 活性の変動は見られなかつた。経口避妊薬投与時の血液凝固能亢進は主として estrogen の作用によることはすでに指摘されているところであるが、norethisterone はいわゆる estrogenic gestagen に属し体内で一部 estrogen に転換する。ただしその estrogen 作用は弱いとされており、そのため今回 5 mg/日という比較的大量を用いたにもかかわらず AT III 活性の低下を来さなかつたのであろう。現在経口避妊薬としては、排卵抑制以外の避妊効果を期待して少量の gestagen のみを使用するいわゆる mini pill を除いてすべて estrogen, gestagen の合剤が用いられている。これは排卵抑制作用の強化、服用中の出血防止、確実な消退出血の発来を目的とするものであるが、血液凝固能亢進を防ぐという観点からすれば適当な合成 gestagen 剤の単独使用が再検討されてよいのではないだろうか。norethisterone 5 mg/日の投与はほぼ確実な排卵抑制作用を有し<sup>23)</sup>、投与中の出血、投与後の無月経はほとんど見られない。

以上の如く我が国婦人においても経口避妊薬投与により AT III 活性の低下を来すことは明らかであるが、欧米婦人に比して全体として AT III 活性が高いことは注目すべきであろう。すなわち今回の成績では血清 AT III の対照値(初回投与前値)は82秒(第Ⅰ群)～83秒(第Ⅱ群)、初回投与後値は40秒(第Ⅰ群)～53秒(第Ⅱ群)であつたのに対し、von Kaulla ら<sup>4)</sup>、Peterson ら<sup>5)</sup>によれば対照値54.2秒、30.2秒、投与後値19秒、19.4秒とはるかに低値である。また Zuck ら<sup>19)</sup>は対照値43.2秒、投与後値は無症状群で24.9秒、血栓栓塞症によると思われる何らかの症状を呈した群では15.4秒(56%が15秒以下)であつたと述べている。もちろん血栓症の発生には多くの複雑な因子が関与するものではあるが、人種的に AT III 活性の高いことが我が国婦人において血栓栓塞症の少ない一要因をなしているのではないか

と考えられる。Toddywalla ら<sup>20)</sup>も ethinyl estradiol 0.05mg, ethinodiol diacetate 0.5mg を投与したインド婦人について同様の知見を得、インドにおいて欧米に比し血栓性疾患の少ない原因であろうと述べている。

経口避妊薬投与時の  $\alpha_1$  AT および  $\alpha_2$  M については Kishore ら<sup>24)</sup>, Alkjaersig ら<sup>13)</sup>がいずれも有意な増加を認めており、Kishore ら<sup>24)</sup>は投与 3 周期までの観察で、 $\alpha_1$  AT,  $\alpha_2$  M とともに漸増傾向を示すと述べている。今回の測定では、 $\alpha_1$  AT は初回投与後すでに著明な増加を来すが、その後は明かな増減を示すことなく高値を持続し、 $\alpha_2$  M には全く変動が見られなかつた。 $\alpha_1$  AT の増加が一次的のもので線溶能の低下を意味するものか二次線溶亢進の結果として生じたものかについてはなお今後の検討を必要とするものと考えられる。FDP に関しては永山ら<sup>25)</sup>の報告と同じく  $10\mu\text{g/ml}$  以上を示した例はなく、少なくともこの点より二次線溶の亢進を証明することは出来なかつた。

稿を終るにあたり御教示、御校閲を賜わった木下 佐教授ならびに直接の御指導をいただいた小倉久男講師に深甚の謝意を捧げます。また多大の御協力、御鞭撻をいただいた東邦大学第 2 産婦人科教室員各位に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Jordan, W. H.: Pulmonary embolism, *Lancet*, 2 (1961): 1146, 1961.
- 2) Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia, *Throm. Diath. Haemorrh.*, 13: 516-530, 1965.
- 3) von Kaulla, E. and von Kaulla, K. N.: Oral contraceptives and low antithrombin III activity, *Lancet*, 1 (1970): 36, 1970.
- 4) von Kaulla, E., Droegenmueller, W., Aoki, N., and von Kaulla, K. N.: Antithrombin III depression and thrombin generation acceleration in women taking oral contraceptives, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 109: 868-873, 1970.
- 5) Peterson, R. A., Krull, P. E., Finley, P. and Ettinger, H.: Changes in antithrombin III and plasminogen induced by oral contraceptives, *Am. J. Clin. Path.*, 53: 468-473, 1970.
- 6) Fagerhol, M. K., Abildgaard, U., Bergsjø, P. and Jacobsen, J. H.: Oral contraceptives and low antithrombin III concentration, *Lancet*, 1 (1970): 1175, 1970.
- 7) Fagerhol, M. K., and Abildgaard, U.: Immunological studies on human antithrombin III, *Scand. J. Haemat.*, 7: 10-17, 1970.
- 8) Howie, P. W., Prentice, C. R. M. and McNicol, G. P.: A method of antithrombin estimation using plasma defibrinated with ancrod, *Brit. J. Haemat.*, 25: 101-110, 1973.
- 9) 小倉久男: 妊娠および経口避妊薬投与時における Antithrombin III および Urokinase Inhibitor に関する研究, *日産婦誌*, 27: 1313-1320, 1975.
- 10) Nilsson, I. M., Krook, H., Sternby, N. H., Söderberg, E. and Söderström, N.: Severe thrombotic disease in a young man with bone marrow and skeletal changes and with a high content of an inhibitor in the fibrinolytic system, *Acta Med. Scand.*, 169: 323-337, 1961.
- 11) Mink, I. B., Courey, N. G., Niswander, K. R., Moore, R. H., Lillie, M. A. and Ambrus, J. L.: Progestational agents and blood coagulation, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 119: 401-405, 1974.
- 12) Lillie, M. A. and Mink, I. B.: Progestational agents and blood coagulation, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 119: 406-410, 1974.
- 13) Alkjaersig, N., Fletcher, A. and Burstein, R.: Association between oral contraceptive use and thromboembolism: A new approach to its investigation based on plasma fibrinogen chromatography, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 122: 199-211, 1975.
- 14) von Kaulla, E. and von Kaulla, K. N.: Antithrombin III and diseases, *Am. J. Clin. Path.*, 48: 69-80, 1967.
- 15) Vessy, M. P. and Doll, R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease, *Brit. Med. J.*, 2: 199-205, 1968.
- 16) Hougie, C., Rutherford, R. N., Banks, A. L. and Coburn, W. A.: Effect of a progestin-estrogen oral contraceptive on blood clotting factors, *Metabolism*, 14: 411-417, 1965.
- 17) Ygge, J., Brody, S., Korsan-Bengtson, K. and Nilsson, L.: Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 104: 87-98, 1969.
- 18) Ambrus, J., Niswander, K. R., Courey, N. G., Wamsteker, E. F. and Mink, I. B.: Progestational agents and blood coagulation, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 103: 994-1001, 1969.
- 19) Zuck, T. F., Bergin, J. J., Raymond, J. M. and Dwyre, W. R.: Implication of depressed antithrombin III activity associated with oral contraceptives, *Surg. Gynec. Obstet.*, 133: 609-612, 1971.
- 20) Toddywalla, V. S. and Virkar, K. D.: Antithrombin III levels in Indian women during pregnancy, post-partum and intake of oral contraceptives, *J. Obstet. Gynec. India*, 28: 52-54, 1978.
- 21) Abildgaard, U.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 24: 23, 1969. 6) より引用

- 22) 伊藤昭夫: 経口避妊薬の効果と副作用—副作用, 殊に血栓症との関係, 臨婦産, 24: 754-756, 1970.
- 23) 根本 孝: 19-Nortestosterone 誘導体の排卵抑制作用に関する研究, 日産婦誌, 12: 523-532, 1970.
- 24) Kishore, N., Rizvi, V., Kishore, N. and Sharma, B. B.: Effects of oral contraceptive on alpha-I antitrypsin activity, J. Obstet. Gynec India, 29: 258-260, 1979.
- 25) 永山正剛, 真木正博, 小田得三, 千葉敦子, 遠藤忠輔, 品川信良, 金森達志: 経口避妊薬服用時および月経周期における凝固・線溶能の変化, 血液と脈管, 7: 412-416, 1976.

Studies on inhibitors of blood  
coagulation and fibrinolysis  
during use of oral contra-  
ceptives

Keiko Miyaji

2nd Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Toho University  
(Director: Prof. Tasuku Kinoshita)

We studied on antithrombin III (AT III),  $\alpha_1$  antitrypsin ( $\alpha_1$  AT) and  $\alpha_2$  macroglobulin ( $\alpha_2$  M) in Japanese women using oral contraceptives. The results are as follows.

1) In women receiving combined oral contraceptives (mestranol 0.1 mg and norethisterone 2 mg) for 20 days every cycles, serum AT III

activity had markedly decreased after completing the first series. In succeeding series, no significant difference was observed between the values before and after treatment. AT III activity came up to near the control value in 3rd-5th series of treatment and then showed again a tendency to decrease. Changes in plasma AT III activity was almost same as those in serum.

2) Marked decrease in serum and plasma AT III activity was also observed for women taking low-dosage combined oral contraceptives (mestranol 0.05mg and norethisterone 1mg). It seemed ineffective to reduce estrogen component in oral contraceptives for the purpose of preventing decrease in AT III activity.

3) Use of norethisterone alone, 5mg per day for 20 days, did not induce remarkable changes in both serum and plasma AT III activity, though it is considered one of the estrogenic gestagens.

4) AT III activity in Japanese women was considerably higher than that reported in western women. This could perhaps explain the low incidence of thromboembolic disease in Japanese women.

5) Serum  $\alpha_1$  AT had significantly increased after the initial cycle and kept high concentration for succeeding 24 series.

6) Oral contraceptives had no influence on concentration of  $\alpha_2$  M and FDP in serum.

(受付: 昭和56年11月24日, 特掲)

# Danazol 療法における子宮内膜の形態学的変化 に関する研究

Studies on Morphological Changes of Endo-  
metrium during Administration of Danazol

松戸市立病院産婦人科

田 巻 勇 次

Yuji TAMAKI

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Matsudo Municipal Hospital

千葉大学医学部産婦人科

小 堀 恒 雄

Tsuneo KOBORI

Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Chiba University.

有排卵性月経を有する5名の内膜症婦人に400~600mg/日の Danazol を16~24週にわたって投与し、その間、子宮内膜組織検査、LH、FSH、estradiol、progesterone 測定を行い、Danazol 投与中の内膜像の変化及びその作用機序について検討した。

① Danazol 投与により、増殖像消失から非定型的分泌像を呈し、8週以後、萎縮内膜に移行、その後、更に進行した持続性の高度萎縮内膜像を示す例と、一旦、萎縮していた内膜がその厚さを増し、再度、非定型的分泌像を呈し、内膜像に変動を示す例が認められた。

② Danazol 投与により排卵は抑制されるが、LH、FSH の basal level に明らかな抑制傾向は認められなかった。estradiol は低値を持続する例と、内膜像の変化と関連して変動を示す例が認められた。progesterone は内膜が分泌性変化を呈した場合でも低値であった。

③ Danazol 投与中にみられた高度な萎縮内膜像から、Danazol の antiestrogen 作用が示唆された。

④ Danazol 投与中にみられる性器出血には、estradiol 高値→内膜増殖→分泌性変化→消退出血という pattern によるものが認められた。

以上の所見から、Danazol の性中枢抑制作用はそれほど強いものではなく、むしろ、progesterone 様作用及び antiestrogen 作用による子宮内膜組織への直接作用が主体となるものと考えられた。

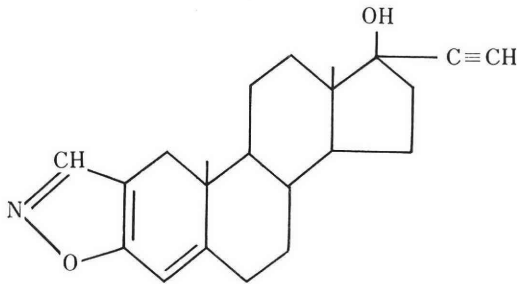
(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 251-259, 1982)

## はじめに

Danazol は子宮内膜症の治療薬として、1971年 Greenblatt ら<sup>1)</sup>により紹介され、その後の追試によつても秀れた治療成績が報告されている<sup>2)</sup>。

しかし、その作用機序については明確には解明されて

いない。Danazol (図1) は  $17\alpha$ -ethinyl-testosterone の誘導体である。動物実験では強力な antigonadotropin 作用と弱い androgen 作用が認められている<sup>3)</sup>。ヒトでは、midcycle LH、FSH surge を抑制するが、その basal level の抑制については明らかではない。性ステロイド作用についても弱い androgen 作用のあることは認め



17α-pregn-4-en-20-yno [2,3-d] isoxazol-17-ol

図 1 Danazol の化学構造式

られているが, estrogen, antiestrogen, progesterone 作用の有無については, 一定の見解は得られていない<sup>4,5)</sup>。しかも, これらの報告はいずれも血中ホルモン動態及び receptor level において検討されたものであり, 子宮内膜の形態学的な面からの検索は殆んどなされていない。

そこで, 今回, Danazol 療法中に経時的に子宮内膜組織検査, 血中 FSH, LH, estradiol, progesterone 測定を行い, その内膜像の変化及び Danazol 作用機序について検討し, 若干の知見を得たので報告する。

研究対象及び方法

対象は有排卵性月経を有する子宮内膜症婦人 5 名である。

症例 1. Y. K.: 内膜症進行度は Beecham 分類 II 期, 月経開始 5 日前から Danazol 600mg/日, 23 週間投与により著明改善のみられた症例である。投与中に 9 回の子宮内膜検査と 5 回の血中 FSH, LH, estradiol (以下 E<sub>2</sub> と略) 及び progesterone (以下 P と略) 測定が行われた。

表 1 症例 Y. K. (Danazol 600 mg 投与, 著明改善例)

内 膜 診	投与週数	内膜採取量	血中 E <sub>2</sub> 値	血中 P 値	性器出血	内 膜 像
第 1 回	2 週	中等量	58.1 pg/ml	0.201 ng/ml		非定型的分泌像 (写真①)
2	4	中等量			3 週 } 6 日間	生理的様分泌像 (写真②)
3	6	少 量	72.6	0.403	biopsy } 7 日間	同上内膜の月経様像 (写真③)
4	8	極く少量				萎 縮 内 膜
	10		45.7	0.350		
5	12	極く少量				高度萎縮内膜 (写真④)
6	15	採取不能	53.3	0.538		
7	17	極く少量				Inadequate specimen
8	19	極く少量	39.1	0.224		高度萎縮内膜
9	21	極く少量				Inadequate specimen

症例 2. A. S.: 内膜症進行度は Beecham 分類 III 期, 月経開始 5 日目から Danazol 600mg/日, 24 週間投与により中等度改善のみられた症例である。投与中に 10 回の子宮内膜検査と 6 回の血中 FSH, LH, E<sub>2</sub> 及び P 測定が行われた。

症例 3. M. W.: 内膜症進行度は Beecham 分類 III 期. 月経開始 5 日目から Danazol 600mg/日, 22 週間の投与が行われたが, 治療効果は軽度改善にとどまった症例である。投与中に 3 回の子宮内膜検査と 4 回の血中 FSH, LH, E<sub>2</sub> 及び P 測定が行われた。

症例 4. M. K.: 内膜症進行度は Beecham 分類 III 期. 月経開始 5 日目から Danazol 400mg/日, 16 週間の投与により, 中等度改善のみられた症例である。4 回の子宮内膜検査が行われた。

症例 5. M. H.: 内膜症進行度は Beecham 分類 II 期. 月経開始 5 日目から Danazol 400mg/日, 16 週間の投与が行われたが, 軽度改善にとどまった症例である。4 回の子宮内膜検査が行われた。

子宮内膜検査はゾンデンキューレットによる一かき搔爬を行った。採取組織片は haematoxylin eosin 染色及び PAS 染色を施行した。

血中 FSH, LH, E<sub>2</sub> 及び P 測定は radio-immunoassay 法により行った。

成 績

1. 子宮内膜組織所見

1) 症例 Y. K. (表 1) (写真①~④)

投与 2 週 (写真①) の内膜検査では採取量は中等量, 内膜像はすでに全体として萎縮状で腺と間質の解離傾向がみられたが, 間質は軽度浮腫状, 腺は迂曲し腺上皮に核上空胞がみられ, 非定型的ながら分泌性変化を呈して

いた。

4 週 (写真②) では、内膜の採取量はなお中等量で、間質は浮腫状、腺上皮の高さは生理的状态に比べ低い核下空胞、類円形の核を呈し比較的生理的な分泌像を示していた。

6 週 (写真③) では、内膜の採取量は少量となり、内膜像は腺上皮において腺腔側に比較的豊富な細胞質を有し、腺上皮核は類円形、一層で、4 週に類似の内膜であるが、腺と間質の解離、間質内出血がみられ月経様の像を呈していた。

8 週以後では、内膜採取量は採取不能か、あつても極く少量で、内膜像はいずれも高度な萎縮内膜 (写真④) であつた。

2) 症例 A. S. (表 2) (写真⑤~⑧)

投与 2 週 (写真⑤) の内膜は、その採取量は中等量、腺上皮核一層となり増殖像消失しているが、分泌性変化もみられず、いわゆる無機能内膜像を呈していた。

4 週では、内膜採取量は中等量で、間質には浮腫傾向みられないが、同一腺管において長楕円核の部分と類円形核の部分混在し、核が類円形に近づいた腺上皮細胞では核上空胞の形成があり、非生理的ながら、軽度の分泌性変化を呈していた。

6 週では内膜採取量も減少し、萎縮内膜となつた。8 週でも腺上皮の萎縮著明、10 週 (写真⑥) では、腺上皮核の濃縮、変形、空胞形成あり、更に進んだ萎縮内膜像を呈した。12 週では内膜採取不能であつた。

14 週 (写真⑦) に至つて、内膜採取量やや増加し、腺上皮に核偽重層、核分割像散見され、増殖傾向がみられた。

17 週 (写真⑧) では、内膜採取量は更に増加し、中等

量となり、内膜像も間質細胞の肥大傾向がみられ、腺上皮は低立方状で管腔内への分泌顆粒放出があり、分泌期後期様の像を呈した。

19 週以後の内膜は採取量も極く少量となり、再度、完全な萎縮内膜へ移行した。

3) 症例 M. W. (表 3) (写真⑨, ⑩)

投与 1 週では、間質は浮腫状であるが、腺上皮には偽重層、核分割像がみられ増殖像残存していた。

3 週 (写真⑨) では、被覆上皮下の間質に偽脱落膜様変化があり、腺上皮核は濃縮し低立方状で、腺と間質の不均衡がみられ progesterone 様効果が認められた。

7 週 (写真⑩) では、間質は浮腫状、腺形態は小型ながら類円形の核、核上細胞質を有し、非定型的ではあるが分泌性変化を呈していた。

4) 症例 M. K. (表 4) (写真⑪)

投与 4 週 (写真⑪) で、腺上皮に核下、核上空胞がみられ、明らかな分泌性変化が認められた。

5) 症例 M. H. (表 5) (写真⑫)

投与 10 週では、萎縮内膜像を呈していたが、12 週 (写真⑫) に至り、間質は浮腫状となり、腺は迂曲し、腺上皮に核下空胞がみられ、分泌性変化が認められた。

以上、Danazol 投与により、増殖像消失から無機能状態の内膜をへて、非定型的ながら分泌像を呈し、8 週以後、萎縮内膜に移行、その後、更に進行した萎縮内膜像を示す例 (症例 Y. K.) と、一旦、萎縮した内膜がその厚さを増し、内膜像も、再度、非定型的分泌像を示す例 (症例 A. S., 症例 M. H.) の 2 つの pattern が認められた。

Danazol 投与中にみられた高度萎縮内膜像の特徴として、腺上皮細胞の空胞変性及び核の変形萎縮による腺上

表 2 症例 A. S. (Danazol 600 mg 投与, 中等度改善例)

内 膜 診	投与週数	内膜採取量	血中 E <sub>2</sub> 値	血中 P 値	性器出血	内 膜 像
第 1 回	2 週	中等量	52.5 pg/ml	0.2 以下 ng/ml	biopsy 3 日間	無機能内膜像 (写真⑤)
2	4	中等量	59.1	0.417		無機能内膜, 非定型的分泌像
3	6	少 量				萎 縮 内 膜
4	8	極く少量	92.0	0.630		萎 縮 内 膜
5	10	極く少量				高度萎縮内膜 (写真⑥)
6	12	採取不能	54.2	0.357		
7	14	少 量				軽度増殖内膜 (写真⑦)
	15		188.0	0.373		
8	17	中等量			18 週 10 日間	非定型的分泌像 (写真⑧)
9	19	極く少量	62.5	0.257		萎 縮 内 膜
10	23	採取不能				

表 3 症例 M. W. (Danazol 600 mg 投与, 軽度改善例)

内膜診	投与週数	内膜採取量	血中 E <sub>2</sub> 値	血中 P 値	性器出血	内 膜 像
第 1 回	1 週	中等量				増殖像一部に残存 非定型的分泌期後期像 (写真⑨)
2	3	中等量	89.3 pg/ml	1.24 ng/ml	biopsy } 14日間	
3	5	中等量	58.3	0.551	12週 } 18日間	非定型的分泌像 (写真⑩)
	7		370	0.796		
	9					
	12					
	16 17		181	0.387	17週 } 12日間	

表 4 症例 M. K. (Danazol 400 mg 投与, 中等度改善例)

内膜診	投与週数	内膜採取量	性器出血	内 膜 像
第 1 回	2 週	多 量		無機能内膜
2	4	中等量	5 日間 } biopsy	生理的分泌期中期像 (写真⑪)
			7 日間 } biopsy	
3	8	極く少量	3 日間 } biopsy	萎縮内膜
			4 日間 } biopsy	
4	12	極く少量		萎縮内膜

表 5 症例 M. H. (Danazol 400 mg 投与, 軽度改善例)

内膜診	投与週数	内膜採取量	性器出血	内 膜 像
第 1 回	10 週	少 量	2 日間 } biopsy	萎縮内膜
2	12	少 量	3 日間 } biopsy	非定型的分泌像 (写真⑫)
			7 日間 } biopsy	
3	14	少 量	出血なし	増殖初期像
4	16	極く少量		萎縮内膜

皮の崩壊様の像を呈した。これは、長期に非生理的ホルモンが作用した場合にみられる内膜像に類似のものであった。

2. 内分泌所見 (表 1 ~ 3, 図 2)

1) 血中 FSH, LH: (図 2)

月経開始 5 日目を対照とすると, FSH (n=3): 19.9±8.53mIU/ml (S. D.), LH (n=3): 22.0±5.06

mIU/ml であり, 投与中の FSH (n=15): 14.7±6.96 mIU/ml, LH (n=15): 15.0±8.23mIU/ml で, FSH, LH 共に有意差が認められなかった。

2) 血中 E<sub>2</sub>: (表 1 ~ 3, 図 2)

症例 Y. K (表 1) では, いずれも 100pg/ml 以下であり, 卵胞期初期レベルにあつた。症例 A. S. (表 2) では, 14 週から 17 週へかけての内膜採取量の増加及び 17

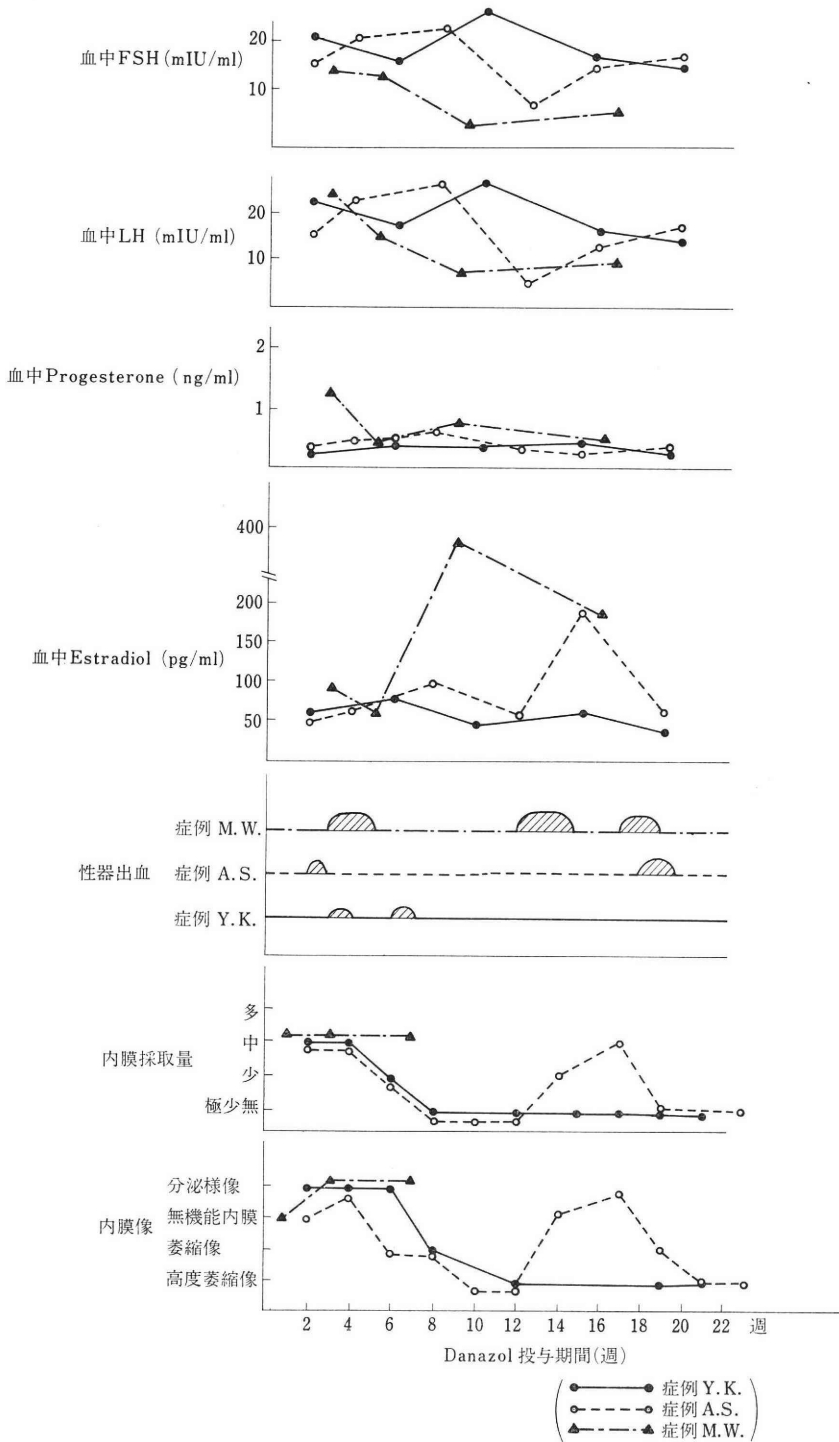


図 2 Danazol 投与による血中ホルモン値，性器出血，内膜採取量及び内膜像の変化



週における内膜の分泌性変化と呼応する如く、15週において188pg/ml と高値を示し、内膜が萎縮した19週では再び低値となった。治療効果の低かった症例 M. W. (表3) では9週で370pg/ml, 16週で181pg/ml と高値を示した。

### 3) 血中P: (表1~3, 図2)

内膜が分泌性変化を呈している場合でも低値であり、症例 M. W. の投与3週で1.24mg/ml を示した以外はいずれも1 ng/ml 以下であった。

### 3. 投与中の性器出血 (表1~3, 図2)

治療効果の高かった症例 Y. K. (表1) では、8週までの投与初期に2回の出血があつたが、完全な萎縮内膜に移行した8週以後では出血はみられなかつた。症例 A. S. (表2) では、2回の出血があり、投与初期と内膜が分泌性変化を示した17週以後にみられた。治療効果の低い症例 M. W. (表3) では、3回の出血があり、総出血日数も44日と多く、内膜の分泌性変化及び血中 E<sub>2</sub> 高値と関連して出血がみられている。

## 考 察

今回、Danazol 療法中の内膜像を詳細に検討した結果次の如き所見が得られた。Danazol 投与により、増殖像消失から無機能状態の内膜をへて、非定型的ながら分泌像を呈し、8週以後、萎縮内膜に移行、その後は、更に進行した萎縮内膜像を示す例と、一旦、萎縮した内膜がその厚さを増し内膜像も再度非定型的分泌像を呈し、その後、また萎縮像となり、内膜像の変動を示す例が認められた。この2つの pattern は、図2に示す如く、内膜採取量、性器出血及び血中 E<sub>2</sub> とよく相関しており、前者の場合は、内膜採取量も少なく、性器出血の頻度も低く、血中 E<sub>2</sub> も低値を持続し、治療効果の高い例であつたが、後者の場合は、その内膜採取量、血中 E<sub>2</sub> 値に変動がみられ、性器出血の頻度も高く、治療効果も中等度から軽度改善にとどまつた例であつた。これは、中枢抑制の差に原因があると考えられ、Danazol の中枢抑制作用はそれほど強いものではないことが示唆された。

5例すべてに分泌性変化が認められたが、Danazol に progesterone 作用があるか否かについては議論されている。Potts<sup>7)</sup> はサルで progesterone 作用を認めなかつた。Friedlander<sup>8)</sup> は Danazol 療法60例に endometrial biopsy を行い、83%が萎縮内膜、17%が増殖内膜で、分泌性変化を認めなかつた。一方、Wentz ら<sup>9)</sup> は去勢婦人に estrogen priming 後、Danazol を投与すると非定型的ながら分泌性変化がみられたと報告している。我々の場合も、Danazol 投与初期と一旦菲薄化した内膜が再度増殖したのち、即ち、ある程度の estrogen priming が

なされたと考えられる場合に、血中 progesterone の上昇がみられないにもかかわらず、非定型的ながら分泌性変化が観察された。これは、Danazol の progesterone 様効果を示すものと考えられる。

Danazol 投与中の内膜は生理的状态に比べ明らかに菲薄化しており、前述の内膜採取量及び内膜像の変動も萎縮傾向の中での変動を意味するが、その内膜の萎縮が血中 estradiol の低下によるものか、Danazol の内膜への直接作用によるものか、明らかにされていない。Greenblatt ら<sup>1)</sup>、Wood<sup>10)</sup> 等は estradiol の著明な抑制をみとめているが、Guillbaud ら<sup>9)</sup>、Lind ら<sup>11)</sup> はその抑制を認めなかつた。我々の成績では、estradiol は多くは卵胞期初期レベルにあり、それに比べ、内膜の萎縮は高度であつた。又、その萎縮像も、腺上皮の萎縮形態が、腺上皮細胞の空胞変性及び核の変形萎縮による腺の崩壊様の像を呈し、閉経後の低エストロゲン状態で見られる萎縮内膜とは異なるもので、非生理的ホルモンが長期に作用した場合と類似の内膜像であり、Danazol の内膜への直接作用、即ち、antiestrogenic な作用を示唆するものと考えられる。

しかし、Danazol 投与内膜にみられた progesterone 様効果及び antiestrogen 効果は、androgen も同様な作用を有することから、Danazol の androgen 作用による可能性も残されている。

Danazol 投与中にみられる性器出血については、Danazol の作用機序及び治療効果との関連において興味ある問題である。Danazol 投与開始から2カ月以内にかんりの頻度で初回出血がみられるが、これは内膜の分泌性変化に引き続いて起る出血である。2カ月以後、内膜が完全な萎縮に至つた場合は出血頻度も減少する。しかしそれ以後も出血をくりかえす例が認められた。Dmowski ら<sup>3)</sup> は出血頻度高くとも治療効果には影響なく、内膜も通常、萎縮内膜であつたと述べている。一方、Ranavik<sup>12)</sup> は出血のみられた例に estrogen 高値を示すものがあつたと報告している。我々の成績でも、非定型的ではあるが分泌性変化を呈し、出血をくりかえした例に estradiol 高値を示すものが認められた。投与開始2カ月以後の後期出血には estradiol 高値→内膜増殖→分泌性変化→消退出血という pattern による例のあることが明らかとなつた。この機序による出血をくりかえす例は、当然、治療効果も劣ると考えられる。

以上、Danazol 投与により、子宮内膜は萎縮傾向を示すが、その萎縮状態の中でも estradiol 抑制の程度により2つの反応様式が認められた。Danazol の中枢抑制作用はそれほど強いものではなく、むしろ、その progesterone 様作用及び antiestrogen 作用が主体であると考

えられる。

(終わりに、御校閲をいただいた高見沢裕吉教授に感謝いたします。また Danazol の御提供いただいた東京田辺製薬株式会社に感謝いたします。なお、本論文の要旨は、第24回不妊学会総会にて発表した。)

### 文 献

- 1) Greenblatt, R. B., Dmowski, W. P., Make-sh, V. B., Scholer, H. F. L.: Clinical studies with an antigonadotropin-Danazol. *Fertil. Steril.* 22: 102, 1971.
- 2) Lauersen, N. H., Wilson, K. H., Birnbaum, S.: Danazol: An anti-gonadotropic agent in the treatment of pelvic endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123: 742, 1975.
- 3) Dmowski, W. P.: Endocrine properties and clinical application of Danazol. *Fertil. Steril.* 31: 237, 1979.
- 4) Asch, R. H., Fernandez, E. O., Smith, C. G., Siler-Khodr, T. M. and Pauerstein, C. J.: Effects of Danazol on gonadotropin levels in castrated rhesus monkey. *Obstet. Gynecol.* 53: 4, 1979.
- 5) Guillebaud, J., Frasen, I. S., Thorburn, G. D. and Jenkin, G.: Endocrine effects of Danazol in menstruating women. *J. Int. Med. Res.* 5: Supplement. (3), 57, 1977.
- 6) Musich, J. R., Behrman, S. J., and Menon, K. M. J.: Estrogenic and antiestrogenic effects of danazol. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 140: 66, 1981.
- 7) Potts, G. O.: Pharmacology of Danazol. *J. Int. Med. Res.* 5: Supplement. (3), 1, 1977.
- 8) Friedlander, R. L.: Experiences with Danazol in therapy of endometriosis. *J. Reprod. Med.* 10: 197, 1973.
- 9) Wentz, A. C., Jones, G. S., Snapp, K. C., and King, T. M.: Progestational activity of danazol in the human female subject. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126: 378, 1976.
- 10) Wood, G. P.: Hormonal changes associated with Danazol therapy. *Obstet. Gynecol.* 45: 302, 1975.
- 11) Lind, T. & Cook, D. B.: How does danazol work? *The Lancet.* 26: 1976.
- 12) Rannevik, G.: Effects of danazol in the treatment of endometriosis. *Postgraduate Med. J.* 55: Suppl. (5), 14, 1979.

## Studies on morphological changes of endometrium during administration of danazol

Yuji Tamaki

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Matsudo Municipal Hospital

Tsuneo Kobori

Department of Obstetrics and Gynecology  
School of Medicine, Chiba University

Danazol was administered to 5 patients with endometriosis showing ovulating menstruation for 16-24 weeks at a daily dose of 400-600 mg; histological endometrial biopsy and determinations of serum LH, FSH, estradiol, and progesterone were undertaken to study the morphological changes of endometrium during administration and the mechanisms of action of danazol; and the following results were obtained.

(1) Proliferative figures of endometrium disappeared after 2-4 weeks of administration, showing atypical secretory changes; and after 8 weeks, transition into atrophic endometrium was observed. Two patterns of endometrial response were recognized thereafter, one persisting in progressive atrophy and the other being variable to regain the thickness of the endometrium after the atrophy and show atypical secretory figures again.

(2) No apparent depression in the levels of FSH and LH was recognized by administration of danazol, although ovulation was depressed. Estradiol concentration either remained in the early follicular level or varied in connection with the changes in the endometrial figures. Progesterone concentration stayed in the follicular level even when the endometrium showed the secretory changes.

(3) The highly atrophic figures of the endometrium observed during administration of danazol suggested an antiestrogen activity of danazol.

(4) Bleeding from the genital organ during administration of danazol in some cases showed a pattern to follow a course of increased serum estradiol → hyperplasia of the endometrium → atypical secretory change → and then withdrawal bleeding.

These results suggested that anti-gonadotropic activity of danazol is not very strong and that a direct effect on the histology of the endometrium by progestational and antiestrogenic activities is the major action of danazol.

(受付: 昭和56年11月12日, 特掲)

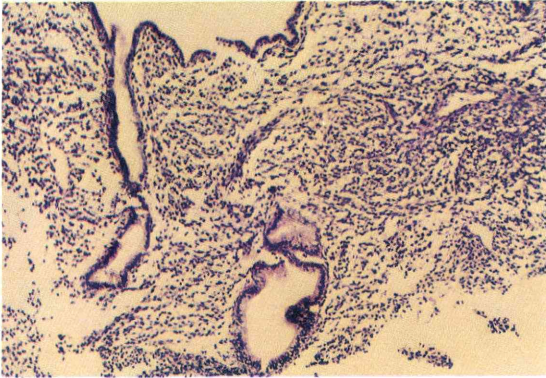


写真 1 症例 Y.K. 2 週 H-E 染色 ×100

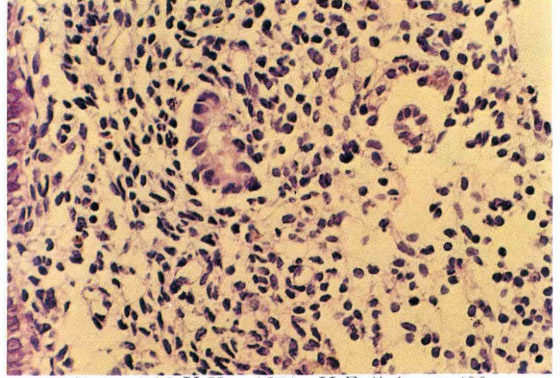


写真 4 症例 Y.K. 12 週 H-E 染色 ×400

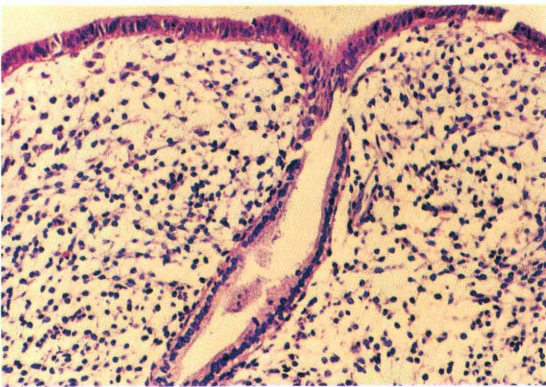


写真 2 症例 Y.K. 4 週 H-E 染色 ×200

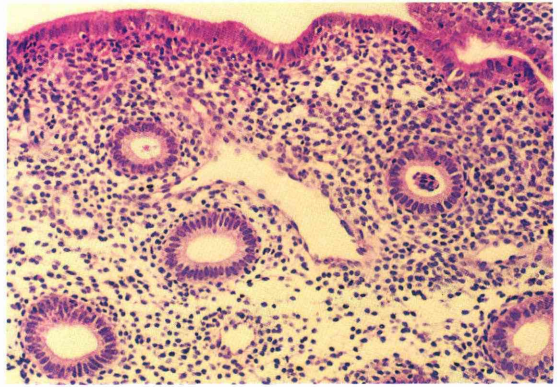


写真 5 症例 A.S. 2 週 H-E 染色 ×200

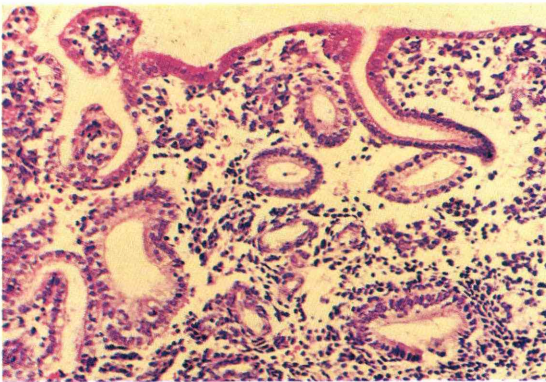


写真 3 症例 Y.K. 6 週 H-E 染色 ×200

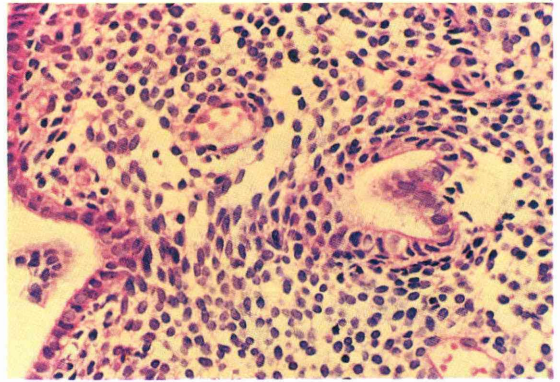


写真 6 症例 A.S. 10 週 H-E 染色 ×400

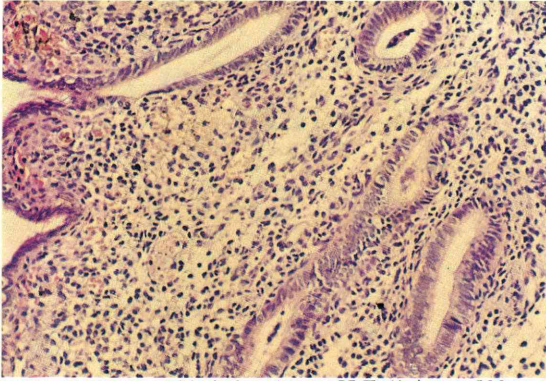


写真 7 症例 A.S. 14週 H-E 染色 ×200

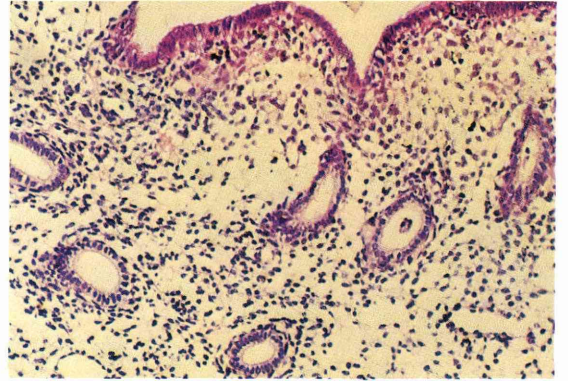


写真10 症例 M.W. 7週 H-E 染色 ×200

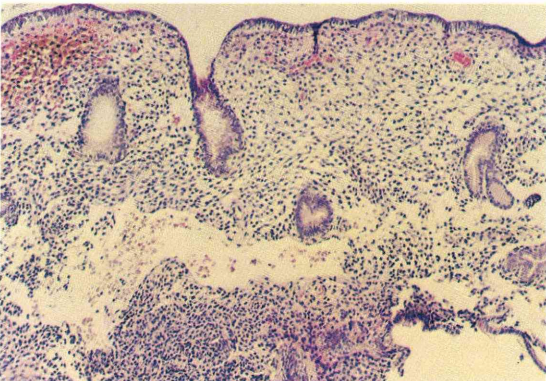


写真 8 症例 A.S. 17週 H-E 染色 ×100

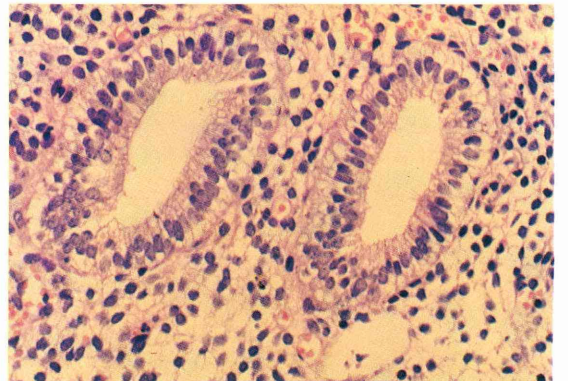


写真11 症例 M.K. 4週 H-E 染色 ×400



写真 9 症例 M.W. 3週 H-E 染色 ×100

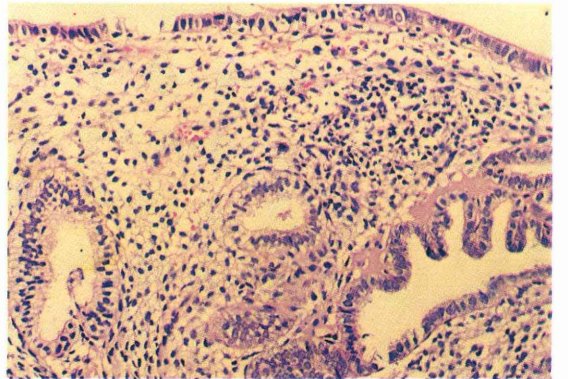


写真12 症例 M.H. 12週 H-E 染色 ×200

## 不妊外来における妊娠成功例とその予後の検討

Pregnant Cases and Their Outcome in Infertility  
Clinic from 1975 to 1980

京都大学医学部婦人科学産科学教室

西村 敏雄 岡村 均 藤井 信吾  
Toshio NISHIMURA Hitoshi OKAMURA Shingo FUJII  
野田 洋一 神崎 秀陽 伴 千秋  
Yōichi NODA Hideharu KANZAKI Chiaki BAN  
本橋 亨 麻生 武志 藤田 泰彦  
Toru MOTOHASHI Takeshi ASO Yasuhiko FUJITA  
木下 幹久  
Mikihisa KINOSHITA

Department of Obstetrics & Gynecology,  
Kyoto University School of Medicine

昭和50年から昭和55年までの6年間の当科不妊外来における妊娠成功例は476名で、不妊患者延べ4773名の10%、実人数2725名の17.5%に相当する。妊娠成功例は排卵障害、黄体機能不全、卵管因子群に多く、それぞれ全妊娠成功例のほぼ20~25%を占めた。妊娠までに必要であった治療期間の平均は1年であり、全体の90%が2年以内に妊娠していることから、治療が2年を越えた場合には治療方針の再検討が必要と考えられる。妊娠にいたる治療法としては、clomid と hCG との併用による排卵誘発と黄体賦活療法および通気、通水、HSG によるものが多い。

妊娠予後追跡可能例360例中の流産例は52 (14.4%)、早産例27 (7.5%) であり非不妊婦人のそれに比して高くなく、満期分娩例 259例の分娩日は予定日を中心に正規分布を示していた。また全分娩例中 SFD 7例 (2.5%)、帝王切開例31例 (10.1%) であり諸種の要因を考えれば特に不妊婦人の妊娠分娩が high risk であるとはいえなかった。  
(*Jap. J. Fert. Ster.*, 27(2), 260-266, 1982)

### はじめに

近年の生殖生物学の著しい進歩は、不妊症と呼称される疾患の内容を急速に明らかにしつつある。しかし、この不妊症の臨床面には原因の解明やそれに基づく治療法の進歩をもつてもなかなか解決することができない神秘的な部分がいまだ残されている。既に報告されている多数の不妊症に関する統計調査は、臨床分析を通じた不妊症治療の模索からより科学的な道を見出すための努力の積み重ねであるともいえよう。不妊症におけるその神秘的な部分が十分に解明されるまでは、我々は常に自らを取り扱った不妊症の帰結を retrospective にでも分

析しながら、治療のよりよい方向を探つてゆかねばならない。このような意味において、我々は、昭和50年から55年までの6年間に於いて、当科不妊外来にて妊娠に成功した476例について調査し、自らの不妊症に対する治療の反省と今後の臨床への示唆を得るべく検討を加えてみた。

### 研究対象

昭和50年から昭和55年までの6年間に於ける、京都大学医学部附属病院産婦人科に挙児を希望して来院した患者数延べ4773名、実人数2725名の内、妊娠に成功した476例を対象とした。

妊娠の予後については、それを確認できた360例について検討を加えた。

妊娠成功の因子としては、retrospective に第一義的と考えられたものを、以下の7項目から選択し分類した。すなわち、1 排卵障害、2 黄体機能不全、3 卵管因子（通気、通水、HSG などが妊娠の誘因とみられる症例を包括している）、4 男性側因子、5 子宮因子、6 頸管因子、7 機能性不妊である。

成績

1. 不妊症患者の年度別妊娠頻度（表1）

昭和50年から55年12月までの6年間における外来患者総数31,987名（年平均5,331名）、そのうち不妊外来患者数は延べ4,773名（年平均795名）であった。外来患者総数に占める不妊外来患者は、年平均14.9%になる。そのうち妊娠に成功した例数は476名、年平均79名であり、不妊症患者の平均10.0%が妊娠に成功した結果となつてゐる。この妊娠率は、表1に見られるようにこの6年間においてあまり増減を伴わない平均的な数値となつてゐる。

表 1 年度別妊娠頻度

年 度	外来患者 総 数	不妊外来 総 数	不妊外来 患者 %	妊娠例	妊娠率 (%)
S.50	5011	579	11.6	44	7.6
S.51	5199	734	14.1	83	11.3
S.52	5510	877	15.9	104	11.8
S.53	5445	962	17.7	88	9.2
S.54	5385	797	14.8	79	9.9
S.55	5437	824	15.2	78	9.5
総 数	31987	4773	14.9	476	10.0
平 均	5331	795	14.9	79	10.0

2. 妊娠成功例の因子別頻度

476例の妊娠成功例の因子別頻度は、表2のように、1 排卵障害118例（25%）、2 黄体機能不全100例（21%）、3 卵管因子106例（22%）、4 男性側因子56例（12%）、5 子宮因子19例（4%）、6 頸管因子11例（2%）、7 機能性不妊66例（14%）であつた。我々の成績では、排卵障害、黄体機能不全、卵管因子の三者が、妊娠成功因子としての主体をしめ、それぞれがほぼ同じ比率を示していた。

表 2 妊娠成功例の因子別頻度

	例 数	%
1 排 卵 障 害	118	25
2 黄 体 機 能 不 全	100	21
3 卵 管 因 子	106	22
4 男 性 側 因 子	56	12
5 子 宮 因 子	19	4
6 頸 管 因 子	11	2
7 機 能 性 不 妊	66	14
計	476	100

3. 妊娠成功例の因子別不妊期間

全妊娠例の初診時の平均不妊期間は3年間であり、初診時の平均年齢は28.1歳であつた。因子別にみた平均不妊期間としては、特に著明な差は認められず、頸管因子の2年5カ月から男性因子の3年11カ月までの間に分布していた。その分布は表3の如くであり、それを百分率で表示すると図1の如くとなつた。排卵障害、卵管因子、頸管因子、機能性不妊の4者は、1~2年間の不妊期間にピークを作り、以後では漸減傾向を示している。黄体機能不全、男性側因子、子宮因子では、不妊期間2~3年にピークを作り、以後漸減している。5年以上の不妊期間をもつものの中で妊娠率が良いものは、男性側因子26.8%、子宮因子の21%であつた。

4. 妊娠成功例の通院期間

表 3 初診までの不妊期間

	総 数	平均年齢	平均不妊期間	~ 1 年	1 ~ 2 年	2 ~ 3 年	3 ~ 4 年	4 ~ 5 年	5 年 ~
排 卵 障 害	118	27.5	2年9ヶ月	19 (16%)	34 (29%)	28 (24%)	13 (11%)	11 (9%)	13 (11%)
黄 体 機 能 不 全	100	27.7	3 : 0	13 (13%)	20 (20%)	27 (27%)	21 (21%)	9 (9%)	10 (10%)
卵 管 因 子	106	28.4	3 : 1	12 (11%)	36 (34%)	23 (22%)	11 (10%)	8 (8%)	16 (15%)
男 性 側 因 子	56	28.1	3 : 11	4 (7%)	8 (14%)	14 (25%)	8 (14%)	7 (13%)	15 (27%)
子 宮 因 子	19	28.6	3 : 4	1 (5%)	5 (26%)	7 (37%)	2 (11%)	0	4 (21%)
頸 管 因 子	11	29.5	2 : 5	0 (0%)	6 (55%)	3 (27%)	1 (9%)	0	1 (9%)
機 能 性 不 妊	66	28.7	2 : 9	12 (18%)	17 (26%)	13 (19%)	11 (17%)	5 (8%)	8 (12%)
計	476	28.1	3 : 0	61 (13%)	126 (26%)	115 (24%)	67 (14%)	40 (8%)	67 (14%)

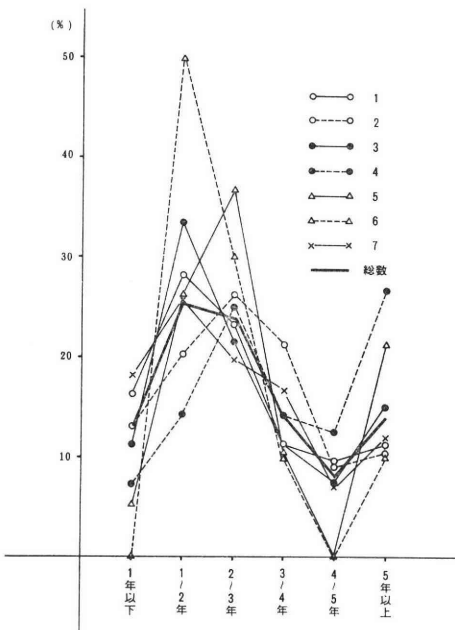


図 1 妊娠成功例における不妊期間の分布を因子別に百分率で表わした。各記号の横の番号は表 2 に示したごとく各因子群を表示している

不妊診療を再検討するに際して、大切なものは、妊娠成功までの通院期間である。全妊娠例の平均通院期間は12カ月であり、70%のものがその期間内に妊娠している。因子別にみた平均通院期間の特色としては、黄体機能不全によるものが9カ月と最も短く、子宮因子によるものが18カ月と最長であった。因子別通院期間の実数は表4、その百分率を累積して表示したものが図2である。この表からは、子宮因子を除いたすべての他の因子において50%以上のものが、1年以内の通院期間で妊娠

の成立をみており、さらに男性因子を除くと2年以内の通院期間で、その91%が妊娠している。この事実、妊娠が成立するための治療方針の至適性は、2年以内に現われてくることを示し、逆に2年以上の通院期間をもつものでは妊娠成立の機会が非常に低下してくると共に、治療方針の再検討を必要とすることを示していると解釈される。因子別にみると、子宮因子だけは、治療開始後2年を経ても妊娠率が激減する傾向はなく、3年まではかなりの比率で妊娠している。子宮因子の治療は困難で

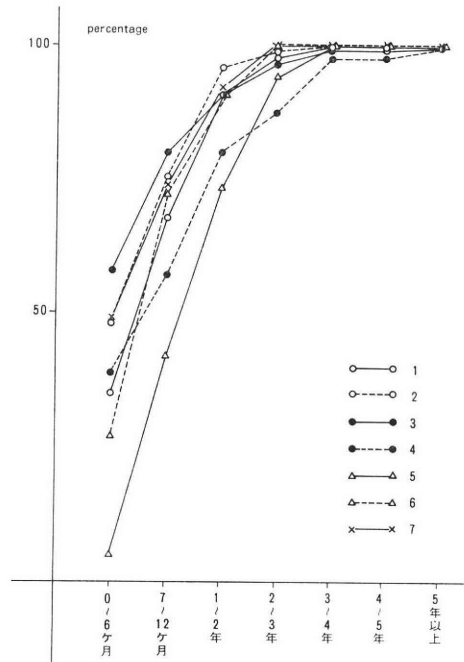


図 2 表 5 に示した初診から妊娠までの通院期間を各因子別に妊娠率の累積百分率として図示した

表 4 初診から妊娠までの通院期間

	平均	0~6ヶ月	7~12ヶ月	1~2年	2~3年	3~4年	4~5年	5年~
排卵障害	11ヶ月	42 (35%)	38 (32%)	28 (24%)	8 (7%)	2 (2%)	0	0
黄体機能不全	9ヶ月	48 (48%)	27 (27%)	21 (21%)	3 (3%)	0	1 (1%)	0
卵管因子	10ヶ月	62 (58%)	23 (22%)	12 (11%)	6 (6%)	2 (2%)	0	1 (1%)
男性側因子	15ヶ月	22 (39%)	10 (18%)	13 (23%)	4 (7%)	6 (11%)	0	1 (2%)
子宮因子	18ヶ月	1 (5%)	7 (37%)	6 (32%)	4 (21%)	1 (5%)	0	0
頸管因子	12ヶ月	3 (27%)	5 (46%)	2 (18%)	1 (9%)	0	0	0
機能性不妊	10ヶ月	32 (48%)	17 (26%)	12 (18%)	5 (8%)	0	0	0
計	12ヶ月	210 (44%)	127 (27%)	94 (20%)	31 (7%)	11 (2%)	1	2

あると共に時間が必要であることを示している。

5. 妊娠成功例における有効治療法

排卵障害群には、sexovid 単独、clomid 単独、clomid と predonine 併用、clomid と estrogen 剤併用、clomid と hCG、clomid と hMG と hCG、hMG と hCG などの排卵誘発法を行ったもの、polycystic ovaries に対して卵巣の wedge resection を行ったもの、hyperprolactinemia に対して CB-154 を投与したものが含まれる。排卵誘発剤とともに vitamin C、Ca<sup>++</sup> 剤の投与を行ったものもある。

黄体機能不全群には、clomid あるいは sexovid 投与によるもの、合成 gestagen 剤による補充療法を行ったもの、hCG 投与により黄体機能賦活を行ったものが含まれる。

卵管因子群には、Rubin のみで妊娠したもの43例、Rubin と通水によるもの24例、HSG によるもの30例、danazol による卵管周囲癒着の軽快したもの3例、手術例1例が含まれる。

男性側因子としては、人工受精 (AIH) によるもの27例、男性側治療により精液状態が明らかに改善した後妊娠したもの3例、自然妊娠例26例であった。

子宮因子としては、筋腫核出術後症例が9、Jones 手術1、Alexander-Adams 手術1、synechia 剝離1が含まれる。

頸管因子としては、人工受精6、cryosurgery による erosion の治療例1、頸部腫瘍摘出術後2例であった。

6. 妊娠・分娩の予後

不妊症治療の終局の目的は、健全なる児を得ることであり、このためには妊娠の転帰を follow し、それを分析することは大切な作業である。

全妊娠 476例の内、妊娠の予後が追跡できたものは、

360例 (75.6%) であった。その転帰の内訳は、流産52例 (14.4%)、早産27例 (7.5%)、満期産281例 (78.1%) であった。満期産と早産を合わせた 308例の中に双胎は6例 (2.0%) であり、分娩様式として帝王切開となつたものは31例 (10.1%) であった。また、満期産の中で SFD と判断されたものは7例 (2.5%) であった。それらを因子別にみたものが表5である。この表で特徴的なことは、機能性不妊での流産率が意外に高率 (22.5%) であることである。頸管因子では高率 (22.2%) であるが、これは母数が少数であるために議論するには少し問題がある。しかし、自然に妊娠が成立したと思われる機能性不妊の流産率が高率であることは、全く予期せぬことであり、逆に人為的な処置を施した群に流産が少ないことは治療の妥当性を示すと同時に、流産予防という観点からもこのような方法の今後の検討が期待出来る。また、機能性不妊とされて妊娠した例の中に様々な異常が潜んでいる可能性も考えられ、これらの原因がより詳細に解明されるよう検討が加えられるべきである。

早産に関しては、卵管因子でごくわずかに率が高く表われているが、有意なものとは考え難い。

双胎は、黄体機能不全と卵管因子に各々3例ずつみられたが、他の群、特に排卵障害群で全くみられなかつたことは治療法の慎重さを反映しているものであろう。

帝王切開率は、全体で10.1%であった。不妊患者の場合には、確実に生児を得たいために帝王切開の率が高くなるものと考えられる。分娩施設が当院以外の施設にも分散した結果の集積であるこれら症例群において、この結果は不妊治療後の妊娠分娩例において必ずしも帝王切開率が高いとはいえないことを示している。

SFD に関しては、どの因子においても分散しており、特に有意な傾向はみられなかつた。

表 5 各因子別にみた妊娠経過

	妊娠例	回 答 例 (率)	流 産 例 (率)	早 産 例 (率)	満期分娩例 (率)	双胎例	帝 切 例 (率)	SFD
排 卵 因 子	118	90 (76.3%)	9 (10.0%)	6 (6.7%)	75 (83.3%)	0	9 (11.1%)	1
黄 体 機 能 不 全	100	76 (76%)	12 (15.8%)	6 (7.9%)	58 (76.3%)	3	8 (12.5%)	1
卵 管 因 子	106	91 (85.8%)	11 (12.1%)	9 (9.9%)	71 (78.0%)	3	3 (3.8%)	2
男 性 側 因 子	56	38 (67.9%)	7 (18.4%)	2 (5.3%)	29 (76.3%)	0	3 (9.7%)	0
子 宮 因 子	19	16 (84.2%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	13 (81.2%)	0	3 (21.4%)	1
頸 管 因 子	11	9 (81.8%)	2 (22.2%)	0	7 (77.8%)	0	2 (28.6%)	0
機 能 性 不 妊	66	40 (60.6%)	9 (22.5%)	3 (7.5%)	28 (70.7%)	0	3 (9.7%)	2
計	476	360 (75.6%)	52 (14.4%)	27 (7.5%)	281 (78.1%)	6	31 (10.1%)	7 (2.5%)



7. 出生体重及び男女比

平均出生体重は、3049.1g, 男女比1.09であり、通常の妊娠結果との差異を認めていない、これを因子別にみると、表6の如くなる。出生平均体重は、因子別に特に差異はなかつた。男女比においては、機能性不妊の場合は、全く正常の男女比を示し、自然妊娠の結末とすれば、当然のものと考えられた。しかし、排卵障害と男性側因子では男児の出生率が高く、黄体機能不全と卵管因子では女児の出生率が高い結果を示した。頸管粘液の精子に対する hostility が男児の比率を高めるといわれているが、視点をかえれば生殖の原点の異常の治療結果が男児の出生率を上昇させ、それ以後の環境因子の異常の治療は、女児の出生率を上昇させているとともれて興味深い。

表 6

	生下時体重 (平均)	男 / 女	男女比
排 卵 障 害	3145	51 / 30	1.7
黄 体 機 能 不 全	3021	28 / 38	0.74
卵 管 因 子	2980	37 / 46	0.80
男 性 側 因 子	3193	20 / 11	1.82
子 宮 因 子	3016	7 / 6	1.17
頸 管 因 子	3250	4 / 3	1.33
機 能 性 不 妊	2873	16 / 15	1.07
計	3049	163 / 149	1.09

8. 分娩予定日と分娩日の日差

不妊外来で妊娠した患者は、基礎体温からその妊娠成立時期が推定できることから、分娩予定日も比較的正确に決定できる利点がある。そこで、基礎体温から判断した分娩予定日と、実際に分娩した時期を検討してみた。その分布は図3の如くである。この分布も、分娩が異なつた施設で行われたために、分娩誘導が行われている可能性もあり、この点を考慮する必要はあるが、分娩予定日を中心とした±14日間における正規分布を示していることが分る。分娩予定日なるものの正確さを示している1つのデータとなりそうである。

考 察

我々の不妊外来における、この6年間を通じての妊娠率は10.0%であつた。従来より妊娠率に関しては、各施設より種々の報告があり(高野ら<sup>1)</sup> 14.1%—金岡ら<sup>2)</sup> 63.4%)<sup>3)-11)</sup>その格差が大きいが、ある施設における妊娠率を左右する要素としては、その施設における不妊症治療の水準以外に、その施設の地域における性格、またこの事とも関連して、治療困難な長期通院者の占める割

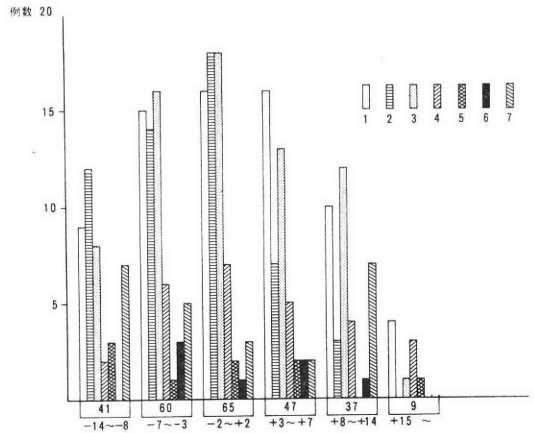


図 3 満期産 259 例の基礎体温表から計算した分娩予定日と分娩日との日差を各因子別に示した

合の多少などが考えられる。これらの要素を客観的に評価することは不可能であるが、上記引用文献<sup>1)-11)</sup>における妊娠率格差の最も大きな原因は、不妊外来受診者数を実人数で表現しているのか、或いはのべ人数(各年度毎の受診者数の和)で表現しているのかという点であろう。例えば、松家ら<sup>11)</sup>の報告によれば、妊娠率は21.5%とされているが、受診者数を延べ人数で表わせば、妊娠率は13%になると述べている。我々は昭和50年から昭和55年までの6年間の受診者数を延べ人数で表現したが、妊娠率を受診者実人数でみてみると、不妊外来患者2725例に対して妊娠例476例となり、その妊娠率は17.5%と、延べ人数による10.0%に比し高くなる。過去の報告の多くにおいて、妊娠率は、受診者実人数によつた場合に20%—30%、受診者延べ人数によつた場合には10%—15%であると考えられるので、我々の成績もこれらにほぼ一致する。

次に妊娠例を不妊の主な原因と思われる因子別に分類した結果では、他家の報告する、排卵障害+卵巣因子25.0%—43.5%<sup>3)6)7)11)-13)</sup>、卵管因子11.1%—43.5%<sup>3)6)7), 11)-13)</sup>、男性因子5.1%—35.9%<sup>3)6)7)11)-13)</sup>、子宮因子4.2%—30.9%<sup>3)6)11)12)</sup>、頸管因子11.1%—32.6%<sup>6)11)</sup>、機能性不妊(原因不明)11.0%—82.9%<sup>3)6)11)-13)</sup>等と比較して、さほどの差異を認めない。ただ、この項目は、各因子の治療の難易を示すものではなくて、全妊娠例を因子別に振り分けただけの数字であり、各施設に於ける因子別患者構成によつて強く左右されるものである。

通院期間について検討してみると、当外来受診後1年以内に妊娠する者の割合が最も多く、排卵障害、黄体機能不全、卵管因子、頸管因子、機能性不妊などでは70%以上が1年以内に、又90%以上が2年以内に妊娠してい

る。これに対して男性因子では57%と80%、子宮因子では42%と74%がそれぞれ1年及び2年以内に妊娠しているにすぎない。これは前5因子では、初診後2年以内に妊娠しないときは、例えばあと数年同様の治療を続けたとしても妊娠する例は少なく、初診後2年でもう一度不妊の原因及び治療に関して再検討すべきことを示唆している。これに対して、男性因子及び子宮因子では、初診後2年を経た後もまだ妊娠の可能性が充分残されているので、もう少し長い期間忍耐強く治療を継続すべきである。

次に妊娠成功例に対して行なつた治療法についてみると、まず注目されるのは卵管の通気、通水、卵管造影によつて妊娠したと考えられる例が97例(全妊娠例の19.5%)にのぼることである。この数字は今更ながらに、通気や卵管造影法が不妊症治療上欠く事のできぬ治療的検査であることを示している。また、男性因子群で妊娠したもののうち、AIHと自然例が各々半数を分け合っていることは、現在の段階で oligospermia に対する有力な治療法がないことを考えれば、AIH に治療法としての意義が充分認められること、および oligospermia (それも severe な)であつても妊娠の可能性が充分に残されていることを示している。

妊娠例の予後は本報告の最も注目したい点である。一般に不妊症婦人が妊娠した場合の分娩は risk が高いとされており<sup>14)</sup>、本邦での報告でも流産率<sup>11)</sup>、早産率<sup>15,16)</sup>が高く、「その最終分娩過程においても生殖能力が低下している」との示唆<sup>12)</sup>もみられる。しかし、本報告で明らかのように、われわれの不妊症婦人の妊娠例では流産率、早産率とも決して高くなく、SFD の比率も高くない。分娩日は基礎体温表から計算した分娩予定日を中心として正規分布を示しており、帝王切開率が10%とやや高い傾向がみられるのみである。これは分娩過程の異常というよりは precious baby という患者の要望による他施設での帝王切開例が多いためかと考えられる。また当院で分娩したものおよび他施設にて分娩したものに対するアンケート調査によつて把握した308例の新生児についても特に異常は認められなかつた。従つて、われわれは、不妊婦人の妊娠といえども、正常婦人の妊娠と比べてその予後には何ら遜色がないものと考えている。

## 文 献

- 1) 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, 日不妊誌, 20: 383, 1975.
- 2) 金岡 毅, 岡田悦子, 清水潤司, 森 巍, 関場 香: 当院不妊外来における最近二年間の妊娠例についての検討—特に clomid 療法を中心

として一, 日不妊誌, 18: 99, 1973.

- 3) 藤村健次, 相良祐輔, 野上一郎, 秋本晁久, 関場 香: 当教室における不妊外来統計, 日不妊誌, 24: 74, 1979.
- 4) 東出香二, 成田 収, 万羽 進, 下須賀洋一, 木村 隆, 中西 勉, 反田 豊: 最近の不妊外来における妊娠成功例の検討, 日本不妊誌, 23: 355, 1978.
- 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, 日不妊誌, 22: 203, 1977.
- 6) 中居光生, 馬嶋恒雄, 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, 日本不妊誌, 25: 506, 1980.
- 7) 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(昭和38年~昭和45年), 日本不妊誌, 21: 439, 1976.
- 8) 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, 日不妊誌, 24: 185, 1979.
- 9) 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—妊娠成功例の検討一, 日不妊誌, 23: 373, 1978.
- 10) 伊東武久, 宮内文久, 木戸雄一, 右田満明, 福田 栄: 最近2年間の当科不妊症クリニックの現況, 日不妊誌, 21: 188, 1976.
- 11) 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, 日不妊誌, 25: 86, 1980.
- 12) 東出香二, 下須賀洋一, 万羽 進, 成田 収: 最近の当教室における不妊外来統計, 日不妊誌, 22: 208, 1977.
- 13) 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, 日不妊誌, 23: 367, 1978.
- 14) Roux, J. F.: Monitoring of labor in high risk centers, p. 395-362, in Clinical perinatology, ed by Aladjem S. & Broun AK, Mosby, St. Louis, 1974.
- 15) 白水 功, 鈴木直行, 植村次雄, 塩島令儀: 不妊外来妊娠成功例の妊娠, 分娩経過の検討, 日不妊誌, 23: 193, 1978.
- 16) 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, 日不妊誌, 23: 361, 1978.

Pregnant cases and their outcome  
in infertility clinic from  
1975 to 1980

**Toshio Nishimura, Hitoshi Okamura,  
Shingo Fujii, Yōichi Noda,  
Hideharu Kanzaki, Chiaki Ban,  
Toru Motohashi, Takeshi Aso,  
Yasuhiko Fujita and Mikihisa Kinoshita**

Department of Obstetrics & Gynecology,  
Kyoto University School of Medicine

During the years from 1975 to 1980, 476 cases got pregnant out of 2725 infertile cases. The pregnancy rate of 17.5% is in agreement with the reports from other facilities. The major therapies leading to pregnancy were a clomid-HCG treatment for ovulation induction as well as luteal insufficiency and tubal patency tests

such as insufflation, hydrotubation and hysterosalpingography. The average period to have the patients pregnant was 1 year and 90% of all pregnancies were achieved within 2 years. The fact suggested that reevaluation of the present treatment should be necessary over the period of 2 years.

The pregnancy outcome of 360 cases which could have been followed up revealed that the rate of abortion (14.4%), premature delivery (7.5%), SFD (2.5%) and C-sec (10.1%) were not significantly elevated from the control deliveries. The delivery dates of 259 cases which had been carried up to full term were distributed in a probability curve around the date of confinement estimated from their BBT. The present results indicated that the pregnancy of infertile patients was not at high risk.

(受付：昭和56年6月4日)

## 子宮奇形に対する Jones-Jones 手術の 術後妊孕能への効果

### Results of Jones-Jones Operation for Double Uterus

大阪医科大学産婦人科教室 (主任: 杉本修教授)

神田 隆 善 宮崎 和 典 伊藤 正 尚  
Takayoshi KANDA Kazunori MIYAZAKI Masanao ITOH

後山 尚 久 植木 実 杉本 修  
Takahisa USHIROYAMA Minoru UEKI Osamu SUGIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Osaka Medical College

Reproductive failure を伴う子宮奇形を有する婦人55例に Jones-Jones 手術を行い、その術後妊孕能への効果を検討した。術後妊娠したのは35例で内訳は満期産28例、早産7例、流産8例であった。流産率は術前88.9%から術後17.8%に激減し、満期産率は術前0%から術後66.7%、生児獲得率は術前0.8%から術後77.8%に著しく改善した。しかし、早産率では術前11.8%が術後15.6%と改善はみられなかったが、頸管不全に対する処置を積極的にとるようになってからは、早産の発生は著しく減少した。原発性不妊の術後妊娠率は10%であった。術前妊娠既往のある3例が術後2年以上の術後不妊である。術後の満期産30分婉のうち、29分婉が経膈分娩で、1分婉のみに胎児側要因のため帝王切開を行った。術後の12分婉に卵膜遺残をみとめたが、子宮破裂、癒着胎盤はみられなかった。以上から、reproductive failure を伴う子宮奇形患者には Jones-Jones 手術が非常に有効な手術療法であることが再確認できた。

(Jap. J. Fert. Ster., 27(2), 267-273, 1982)

#### 緒 言

子宮奇形は胎生期における Müller 管の癒合不全により発生すると言われ、その癒合障害の程度により種々の奇形がみられる。子宮奇形は臨床上障害なしに見過ごされる場合もあるが、しばしば流早産、胎位異常、不妊、月経困難症の原因となる。ことに流早産、不妊に関しては正常婦人におけるよりも頻度が高いとする報告が多い。この子宮奇形患者の reproductive failure に対しては、子宮形成術が非常に有効な治療法であるといわれてきた。そこで、われわれは子宮奇形を有する挙児希望の婦人55例に子宮奇形形成術のひとつである Jones-Jones 手術を行い、follow-up 成績を検討し、その効果について考察した。

#### 実験対象と方法

##### a) 診断

子宮奇形の診断は子宮卵管造影法 (HSG) の所見により行い、Jarcho<sup>4)</sup> の分類を用いた。重複子宮と双角双頸子宮、中隔子宮と双角単頸子宮の鑑別は HSG では不可能なので、便宜上双角双頸子宮と双角単頸子宮に大別した。左右子宮角、中隔部、卵管開口部付近の状態と子宮腔癒着の有無を術前に hysteroscopy で詳細に観察した。

##### b) 対象と適応

対象は22歳から36歳の挙児希望婦人54例と14歳の骨盤内膿瘍のため開腹し、双角単頸子宮が発見されて形成術を行った1例の計55例である。奇形の内訳は双角双頸子宮7例と双角単頸子宮48例である。挙児希望の患者は過去に流産するか不妊症であり、術前 BBT 測定、子宮内

膜検査, 内分泌, 代謝学的検査, 夫の精液検査, 染色体検査で異常のみられないもの, もしくは, 不妊原因があつても治療できると考えられるものである。なかでも, 子宮筋腫, 子宮内膜症, 子宮腔癒着症を合併しているものには, 子宮形成術と同時に筋腫核出術, 内膜症保存手術などを行えるため, 積極的に手術適応としている。

妊娠既往があるのは44例で, 36例は流産の既往(25例は連続3回以上6回の習慣性流産)を有し, 8例は早産の既往を有するが, 満期産はなく生児は1人のみであつた。10例は3年以上不妊の原発性不妊であつた(表1)。

表 1 術前妊娠経過と手術適応 (55例)

(I) 妊 娠 例	44例
(1) 流 産	36例
(習慣性流産)	25例
(2) 早 産	8例
(3) 満 期 産	0
(4) 生 児	1人
(II) 原 発 性 不 妊	10例
(III) そ の 他	1例

c) 手術方法

子宮形成術は Strassmann 手術 (1907)<sup>11)</sup> と Jones-Jones 手術 (1953)<sup>12)</sup> が有名であるが, われわれは子宮正中隔や弓状子宮を除いて, 下記のような方法で Jones-Jones 手術を行った。

(1) 子宮体の挙上, 固定: 子宮底部に楔状切開を加えるため, 8号絹糸を左右子宮角別々に2本を矢状方向に貫通させて, 子宮体を前上方に挙上する。術中の出血を減らす目的で, 広靭帯を貫通したネラトンカテーテルで子宮頸部を緊縛し子宮動脈を圧迫する。

(2) 子宮壁切開: 重複子宮, 双角子宮のいずれでも左右子宮角をできるだけ正常子宮腔に近い形に unificate することが形成術の目的である。Strassmann 手術と異なり, 子宮内壁, 隔壁あるいは中隔を子宮壁を含めて除去するところに特徴がある。しかし, 切除部位の範囲が術後の子宮形態や妊孕性に影響を与える可能性が高く, 最小の侵襲で効果をあげる工夫が必要となる。子宮の外観と術前の HSG 所見より, 予定切除部位をゲンチアナヴァイオレットで着色し, 子宮腔内にはインジゴカルシンを注入しておく(図1)。外側端は卵管角から15~20mm の内方の子宮底から円刃刀で正中に向つて中隔を削り取るように下方に弧状の切開を加える。切開の途中をインジゴカルミンで着色された子宮内膜が現れてくれば, 子宮内膜をできるだけ残すようにして切開を下方に広げていき, 楔状切除する(図2)。形成された子宮底の長さは, 左右卵管角から子宮腔に加えられた切開創

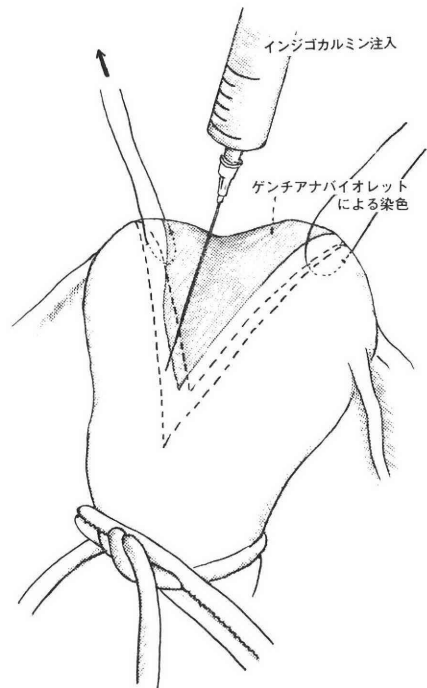


図 1 子宮底部に印をつける

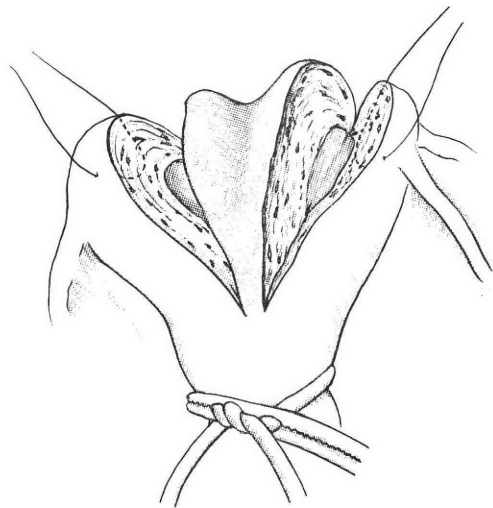


図 2 中隔部分の切除

までの長さの和によつて決められる。長すぎても短かすぎても形成は不完全になる。子宮腔内から卵管角に向つて外科ゾンゲを挿入し(図3), 左右それぞれ15mm ぐらいつが残る程度に切除を広げる方法がよい(杉本)<sup>13)</sup>(図4)。

(3) Jones 縫合: 露出された左右子宮腔を合せるために, 前後壁別々にクロミック03号で切除創の下端から上

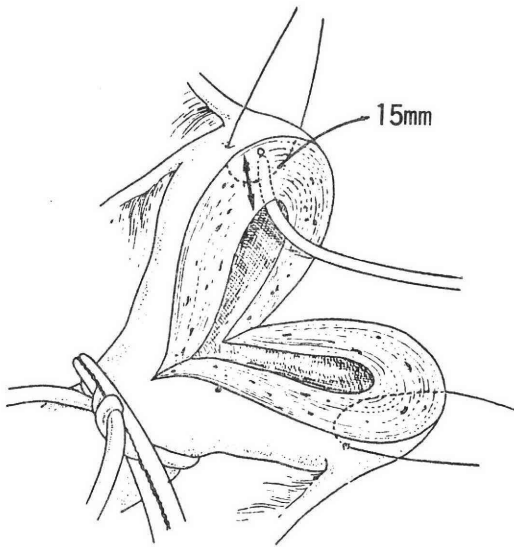


図 3 ゾンデで子宮底部を調べる

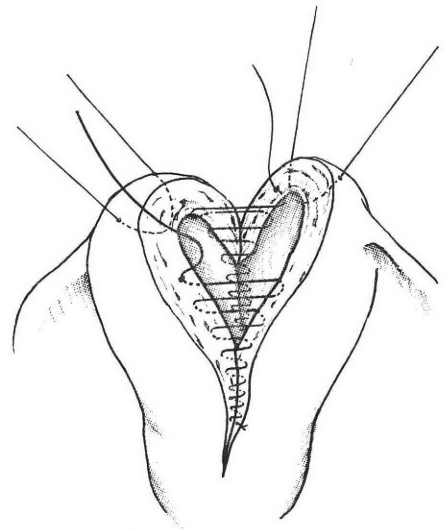


図 5 Jones 縫合

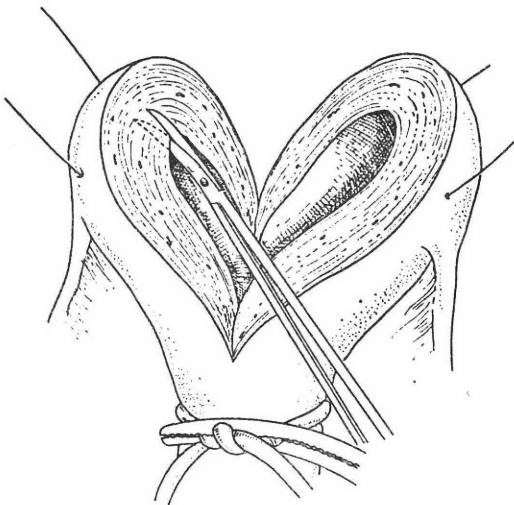


図 4 小刀で切除創を拡げる

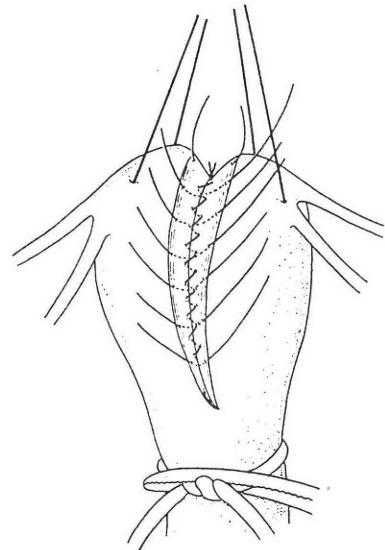


図 6 筋層縫合

方に向つて連続縫合し、子宮内膜どうしを正確に合せる (図5). 子宮底部まで通し終えてから、下端から順に締めていき子宮底部で前後糸を結ぶ。この際に、腔内の癒着を防ぐため、あらかじめ子宮腔内に、closed IUD を挿入しておくこともある。筋層縫合はカットグット01号で一層の結節縫合を行う (図6). 漿膜面は筋層縫合の間をぬつて、カットグット01号で結節縫合を行い、創面を完全に被覆する (図7).

(4) 双角子宮に対する頸管への処置：重複子宮や双角双頸子宮において、両側頸管を完全に単一化させることは困難であり、また、術後妊娠例に頸管不全をおこしたものが、現在は中隔の切除は内子宮口付近までにと

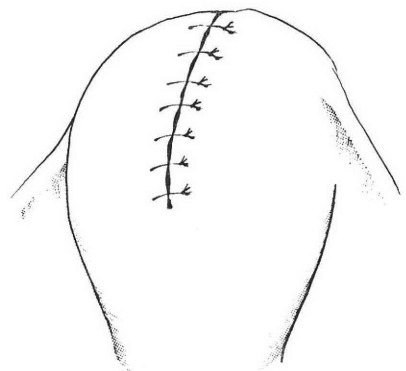


図 7 漿膜縫合

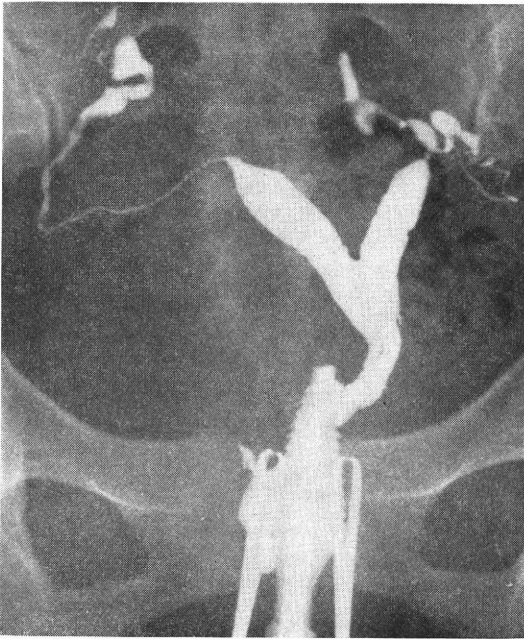


図 8 術前の HSG. 双角単頸子宮



図10 術前の hysteroscopy. 中隔部をみている. 左右子宮角に癒着像はみられない

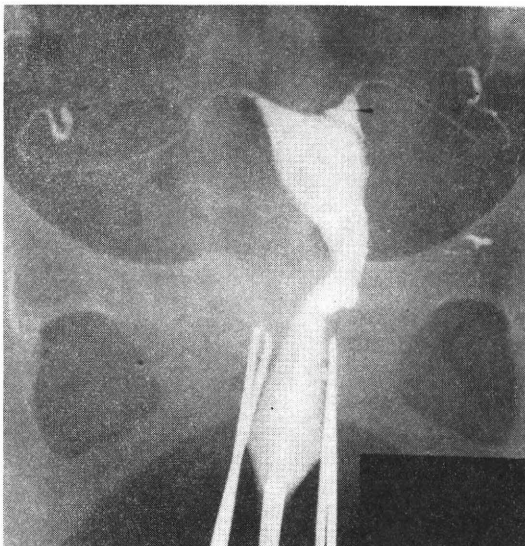


図 9 術後の HSG. 中隔残存はみられず、子宮底部の陥凹も軽度である。子宮の変形はみられない (closed IUD 挿入中)

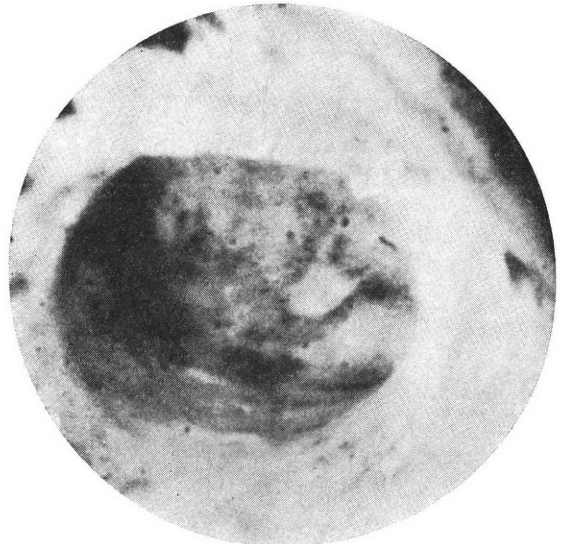


図11 術後の hysteroscopy. 腔内に露出したカットグットは認められず、子宮内膜表面は痕跡もなく治癒している

ども、頸管への手術操作は行っていない。術後分娩例でわれわれはすでにどちらかの頸管が開大してくることを確認しており問題はないものと考えられる。

d) 術後管理

術後3周期目の月経終了後 HSG, hysteroscopy を行う (図8, 9, 10, 11). IUD を挿入していた例では治癒を確認後 IUD を抜去する。この時期の hysteroscopy

の観察では、子宮腔内に露出したカットグットはまったく認められず、子宮内膜表面は痕跡もなく治癒している症例が大多数であり、避妊期間は術後3カ月で充分であると思われる。しかし、創治癒の状態が不良の症例では、避妊期間をさらにのばしている。

結 果

術後妊娠したのは35例で、術後8月から4年半にわたっている。その内訳は、満期産28例、早産7例、流産8例、生児35人、現在妊娠中2例(妊娠24週と26週)である。術前原発性不妊であった9例を含めて12例が術後

表 2 術後経過 (45例中)

(I)	妊 娠 例	35例
	(1) 流 産	8例
	(2) 早 産	7例
	(3) 満 期 産	28例
	(4) 生 児	35人
	(2) 妊 娠 中	2例
(II)	不 妊	12例
	(術前原発性不妊の9例が含まれる.)	
(III)	不 明	7例
(IV)	そ の 他	1例

表 3 術前後の妊娠経過

	妊 娠	流 産	早 産	満 期 産	生 児
術 前	127	112	15	0	1
術 後	47*	8	7	30	35

\* 2例は妊娠継続中

表 4 術前後における流産率・早産率・満期産率・生児獲得率

	術 前	術 後
流 産 率 (%)	112/127(88.9)	8/45(17.8)
早 産 率 (%)	15/127(11.8)	7/45(15.6)
満 期 産 率 (%)	0/127(0)	30/45(66.7)
生 児 獲 得 率 (%)	1/122(0.8)	35/45(77.8)

もなお不妊であり、追跡のできなかつたものが7例ある(表2)。術前後の妊娠経過と妊娠数は表3と表4にしめす如くで、流産率は術前88.9%から術後17.8%に激減し、満期産率が術前0%から術後66.7%、生児獲得率が術前0.8%から術後77.8%に著明に改善した。早産率は術前11.8%で術後15.6%と改善はみられなかつた。

術後の妊娠分娩経過

満期産28例の30分娩について検討した。8例が切迫流産徴候をしめし、また3妊娠の妊娠中期に頸管開大をみとめたものを含めて8妊娠に Schirodkar 手術を行った。27分娩が頭位で3分娩が骨盤位であつた。帝王切開は1分娩のみに行いその適応は高年初産婦、骨盤位、胎児切迫仮死であつた。12分娩に卵膜遺残をみとめたが、癒着胎盤、胎盤遺残、子宮破裂はみられなかつた。新生児は全例成熟児で、異常所見を認めなかつた。

考 察

HSG による子宮奇形の頻度は対象の選別の仕方によりかなり異なるが、Schultz らは<sup>9)</sup>2~3%、貴家<sup>15)</sup>は

一般では7.01%で、不妊症では8.47%と報告している。また、百瀬らは<sup>21)</sup>6280例のうち6.14%に子宮奇形をみとめ、そのうち双角双頸子宮は25例(0.4%)、双角単頸子宮は7373例(1.16%)と報告した。このように、かなりの頻度に子宮奇形は存在しているものと考えられる。

一方、子宮奇形を有する婦人の流産率は、Baker<sup>1)</sup>は18.9%、Taylor<sup>12)</sup>は25%、Schauffler<sup>87)</sup>は53%、Strassmann<sup>10)</sup>は59% Jones らは<sup>3)</sup>27%、貴家<sup>14)</sup>は48.4%と報告し、一般婦人の流産率よりあきらかに高いとするものが多い。

Reproductive failure を伴う子宮奇形患者に対する子宮形成術の効果は Strassmann<sup>10)</sup> が128例について検討し、流産率が術前70%から術後12%に、満期産率が術前3.7%から術後85.6%になつたと報告し、Kawashima ら<sup>5)</sup>は重複子宮13例に Strassmann手術を行い、流産率が術前92%から術後27.3%に著減し、満期産率が術前4%から術後63.6%にまで上昇したと報告した。Jones ら<sup>3)</sup>は術前40妊娠がすべて流早産に終わった代謝系、内分泌系に異常がみられない10例に Jones-Jones 手術を行い、術後11妊娠中7例の生児を得たと報告している。Rock ら<sup>7)</sup>は43例に子宮形成術を行い、流産率が術前94%から術後20%に、生児獲得率が術前3%から術後70%になつたと報告し、楠田<sup>16)</sup>も24例に形成術を行い、生児獲得率が術前0%から術後90%になつたと報告している。われわれの55例の Jones-Jones 手術成績では、流産率が術前88.9%から術後17.8%に激減し、満期産率が術前0%から術後66.7%、生児獲得率が術前0.8%から術後77.8%になり著しい改善をしめた。このことから形成術としての Jones-Jones 手術の有効性はあきらかである。

ここで Strassmann 手術と Jones-Jones 手術の優劣に関しては水野ら<sup>20)</sup>の検討によれば、生児獲得率において前者では術前3.6%から術後48.1% 後者では術前4.8%から術後72.7%と後者の方が優れているとしている。Strassmann 手術では子宮底部に横切開を加えるため卵管間質部を損傷する危険性があり<sup>2)</sup>、また、中隔を切開するのみなので、術後も子宮底部に陥凹がかなり残る<sup>20)</sup>。一方、Jones-Jones 手術では中隔を切除するため子宮の変形、狭小化をきたしやすいつとされている。しかし、われわれの Jones-Jones 手術を行った経験からは、形成後の子宮底部を約30mm 程度にすることにより(図3, 4)、中隔の残存はなく子宮底部の陥凹も軽度であり、子宮の変形は殆どみられない(図9)。子宮腔の狭小化は全例にみられるが、術後子宮容積が半分程度になつたものでも、満期産にいたるものが大多数であり、子宮の狭小化は術後の reproductive performance



にそれほど大きな影響を与えないと考えられる。

Rock ら<sup>7)</sup>は双角子宮には Strassmann 手術が、中隔子宮には Jones-Jones 手術がよいと述べているがわれわれは重複子宮、双角子宮にも Jones-Jones 手術を行っている。これは、重複子宮、双角子宮における陥凹部が中隔子宮の中隔部に相当するものと考えており、陥凹部の子宮壁を切除して形成する方が、術後の変形が少ないためである。

Jones-Jones 手術の優れた効果がどのような機序によって得られるかの検討は十分なされていない。官川<sup>18)</sup>は初期流産の原因として子宮腔に特殊な区域を想定し、それを Müller 管癒合部と子宮頸管に接する部位として、流産帯および切迫流産帯と命名し、形成術によって妊卵を一定方向に誘導することにより、好適な部位に着床するようになることを考えている。White<sup>19)</sup> は中隔部を経由する子宮内膜への血流が乏しいことが習慣性流産の原因と推定した。Mizuno<sup>6)</sup> らは中隔部の血管は乏しいが、子宮内膜の日付診は中隔部と他の部位で差がみられないことから、中隔切除は血行不良の中隔部への着床をあらかじめ防止することにより流産を防ぐとしている。われわれも Jones-Jones 手術により妊卵の着床不適部と考えられる子宮中隔が除去されるためと考えている。

子宮奇形を有する原発性不妊の患者が、子宮形成術により妊娠したとの報告はみられ<sup>16)20)</sup>、われわれも10例に手術を行い、現在まで1例が妊娠を経験している。しかし、原発性不妊の原因が子宮奇形によるとの診断は困難であり、手術成績も必ずしも良好ではないので、3年以上の不妊期間を有し、2年以上にわたって不妊治療をうけているもののうち、本人が希望する場合のみ手術を行うことにしている。

Jones-Jones 手術の問題点としては術後不妊があげられた。水野<sup>20)</sup>は手術後、流産既往のある8例がいずれも妊娠したと報告している。われわれの成績では、術後妊娠した35例は殆どが術後8カ月から2年の間に妊娠している。しかし、術後3年半と4年半にも1例ずつ妊娠例があり、この2例は術前妊娠既往があり、術後不妊と考え不妊検査を行ったが異常はみられず、経過観察していたものである。現在、術前妊娠歴のある3例が術後2年から3年経過した術後不妊で、不妊検査で異常がみられず、前2者の経験より経過観察中である。

術後の流産率に関しては、術後妊娠35例の45妊娠のうち、16妊娠に切迫流産徴候がみられ、8妊娠が妊娠を継続できたが、8妊娠は流産してしまった。その予知はかなり難しいので、切迫流産徴候の有無にかかわらず、安静をとらせ、場合によっては入院させることも必要であろう。妊娠中期の3妊娠に頸管開大をみとめ頸管縫縮術

を行った。また、早産率は術前11.8%が術後15.6%で Rock ら<sup>7)</sup>の報告と同様に改善はみられなかった。その原因としては、子宮奇形が頸管に器質的ないしは機能的に不全を伴う可能性が高いこと、頸管部への手術操作により術後頸管無力症をおこした例があることより、頸管不全が早産の原因に大きく関与していることが考えられる。そのためわれわれは、重複子宮、双角双頸子宮において頸管部への手術操作をやめ、切迫早産徴候がすこしでもみられるものや早産既往を有するものに Schirod-kar 手術を積極的に行った。その結果、最近では早産の発生が著しく減少した。

術後の分娩様式については、官川<sup>18)</sup>は Strassmann 手術を行った全例に帝王切開を行い、この際53.8%に子宮の瘢痕形成式を認めたと報告している。しかし、最近の多くの報告は経陰分娩が可能で、子宮破裂の懸念はないと述べている。われわれは1分娩のみ帝王切開を行ったが、その適応は胎児側要因によるものであった。癒着胎盤、胎盤遺残などはみられなかったが、12分娩に卵膜遺残をみとめた。

以上のように、reproductive failure を伴う子宮奇形患者が非観血的治療で効果がみられない場合には、Jones-Jones 手術が非常に有効な手術療法であることが再確認できた。ただ、子宮奇形を有する原発性不妊例に対する本手術法の適応については慎重な配慮が必要とされる。また、術後妊娠例の頸管不全の防止にも手術方法の改善や妊娠管理法の面からの検討が必要と考えられた。

## 結 語

挙児希望の術前妊娠歴を有する44例を含めて、55例の双角子宮患者に Jones-Jones 手術を施行し、その成績について検討した。この結果

- (1) 術後妊娠したのは35例で、そのうち満期産28例、早産7例、流産8例であった。
- (2) 流産率は術前88.9%から術後17.8%に激減し、満期産率は術前0%から術後66.7%、生児獲得率は術前0.8%から術後77.8%に著しく改善した。
- (3) 術後避妊期間は3カ月でよいと考えるが、最も早く妊娠したのは8カ月であった。
- (4) 早産率に改善はみられなかったが、頸管不全に対する処置を積極的にとるようになってから、早産の発生は著しく減少した。
- (5) 原発性不妊の術後妊娠率は10%であった。
- (6) 術後の30分娩中12分娩に卵膜遺残をみとめた。

## 文 献

- 1) Baker, W. S., et al.: Congenital anomalies

of the uterus associated with pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 66 : 580, 1953.

- 2) Jones, H. W., Jr., and Jones, G. E. S.: Double uterus as an etiological factors of repeated abortion, indication for surgical repair. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 65 : 325, 1953.
- 3) Jones, H. W., Jr., et al.: Reproductive difficulties in double uterus. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 72 : 865, 1956.
- 4) Jarcho, J.: Congenital uterine anomalies. *Am. J. Surg.*, 71 : 106, 1946.
- 5) Kawashima, Y., et al.: *Jap. J. Obstet. Gynec.*, 7 : 141, 1960.
- 6) Mizuno, K., et al.: Significance of Jones-Jones operation on double uterus. *Jap. J. Fert. Ster.*, 23 : 9, 1978.
- 7) Rock, J. A., and Jones, H. W.: The clinical management of the double uterus. *Fert. Ster.*, 28 : 798, 1977.
- 8) Schaffer, G.: Double uterus with pregnancy. *J. A. M. A.*, 117 : 1516, 1941.
- 9) Schultze, G. K. F., and Erbslöh, J.: *Gynäkologische Röntgendianostik*. 1954.
- 10) Strassmann, E. O.: Plastic unification of double uterus. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 64 : 25, 1952.
- 11) Strassmann, P.: Die operative vereinigung eines doppelter uterus, nebst Bemerkungen über die Korrektur der sogenannten Verdoppelung des Genital-Kanals. *zbl. Gynäk.* 31 : 1322, 1907.
- 12) Taylor, H. C.: Pregnancy and double uterus. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 46 : 388, 1943.
- 13) White, M. M.: Uteroplasty in infertility. *Proc R Soc Med.*, 53 : 1006, 1960.
- 14) 貴家寛而ほか: 先天性子宮奇形の臨床, *日産婦誌*, 15 : 877, 1963.
- 15) 貴家寛而: 子宮卵管造影の実際, 金原出版, 1966.
- 16) 楠田雅彦: 子宮成形術, *産婦の世界*, 31 : 375, 1979.
- 17) 杉本 修: 子宮保存手術手技(その2), *産婦の治療*, 40 : 269, 1980.
- 18) 官川 統: 習慣性妊娠初期流産に対する子宮整形術の応用, *産婦の治療*, 15 : 606, 1967.
- 19) 官川 統: 奇形子宮形成術, *産婦の治療*, 19 : 923, 1969.
- 20) 水野金一郎ほか: 奇形子宮に対する子宮整形術の効果, *日不妊誌*, 17 : 36, 1972.
- 21) 百瀬和夫ほか: 子宮奇形のX線像, *産婦の実際*, 27 : 977, 1978.

## Results of Jones-Jones operation for double uterus

**Takayoshi Kanda, Kazunori Miyazaki, Masanao Itoh, Takahisa Ushiroyama, Minoru Ueki and Osamu Sugimoto**

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

Jones-Jones operation was performed in 55 patients with a double uterus. Forty-four patients had a history of abortion and premature delivery, 10 patients had a history of no pregnancy, and in one patient who was 14 years old a double uterus was found at laparotomy due to pelvic abscess and received metroplasty.

The results were as follows;

- 1) After the Jones-Jones operation, thirty-five of 55 patients became pregnant.
  - 2) The abortion rate decreased from 88.9% to 17.8%. Previous successful pregnancy rate was markedly improved from 0.8% to 77.8% after the Jones-Jones operation.
  - 3) Three patients with a history of pregnancy have not yet become pregnant at least 2 years after the operation.
  - 4) One of 10 patients with a history of no pregnancy was conceived.
  - 5) Though the Jones-Jones operation successful, premature delivery was not easily prevented. Recently, however Schirodkar's operation for prevention of cervical insufficiency has resulted in a marked decrease.
  - 6) After operation no pregnant women had any trouble with delivery. Of 30 deliveries carried to term, 29 deliveries were vaginal, but one delivery was terminated by cesarean section because of fetal distress.
  - 7) Twelve cases showed partial retention of membrane.
- From these results, the Jones-Jones operation can be considered an effective procedure for patients with a double uterus who had reproductive failure.

(受付: 昭和56年7月6日)

## 地方部会講演抄録

### 日本不妊学会中部支部学術集会

昭和56年6月20日

三重大学医学部

#### 1. 当科不妊外来における LH・RH テストの現況

西山幸男・村田和平・加藤公弘  
西村公宏・吉村公一・松本隆史  
植松有門・杉山陽一

(三重大産婦)

当科不妊外来における LH・RH テストの現況について報告する。LH は「LH キット第一」FSH は「FSH キット第一」を用いて radioimmunoassay で行つた。(一部は近年市販の沈殿安定剤法を併用した)。

まず LH・RH テストの施行時期を設定するため健康婦人8名の1カ月間の LH および FSH の推移をみた結果、月経周期7～8日目が適当と思われ、その時期の LH は $16.5 \pm 5.9$  mIU/ml, FSH は $13.4 \pm 5.5$  mIU/ml であつた。

最近5カ年間の不妊外来患者数は580名で、何らかの排卵障害を疑つて LH・RH テストを施行したのは106例(18.3%)で、そのうち月経周期で7～8日目に施行されていた74例について分析を行つた。その結果、黒川分類に準じた産科の分類(LH の負荷前値の正常値を20mIU/ml 以下から23mIU/ml 以下とのみ修正)に従つて分類すると、①normal range 32例(43.2%)、②high good 群(LH, FSH 負荷前値高値, response 正常)6例(8.1%)、③中間型高 FSH 群(LH 負荷前値23～60mIU/ml, FSH 40mIU/ml 以上)6例(8.1%)、④中間型低 FSH 群(LH 負荷前値23～60mIU/ml, FSH 40IU/ml 以下)27例(36.5%)、⑤low poor 群3例(4.1%)であつた。

これらの群の中で①群と④群に妊娠例が多く、①群では32例中10例(31%)、4群では27例中8例(30%)に妊娠が成立した。各群についての排卵誘発法についても若干の考察を加えてみたい。

#### 2. LHRH テストにて FSH 又は LH のみが高値を示した3症例について

丹羽隼人・矢野黎二・能勢義正  
(山田赤十字病院産婦)

本院産婦人科にて LHRH テストを施行したもののうち FSH のみ高値を示した2症例と LH のみ高値を示した1症例について述べる。

症例1. 16歳. 未だ月経発来せずとて来院す. LHRH テストの結果は LHRH 100  $\mu$ g/ml 筋注前が120miu/ml, 注射後30分で140 miu/ml と高値を示す. LH は正常範囲である. 血清中  $E_2$  は10 pg/ml 以下と低値. Kanfman 数クールを行つた後クロミッド2錠5日間で内服するも排卵せず.

症例2. 45歳, 昭和51年6月胎状奇胎分娩. 昭和52年10月より BBT 1相性となり排卵誘発剤を使用す. 昭和54年3月 LHRH テストを行い, 血清中 FSH は注射前が68miu/ml, 注射後30分で99miu/ml, 1時間後125miu/ml と高く, LH は正常値であつた, 血清プロラクチンは正常範囲, 最近ではヒメゴン3A×6と HCG 5000iu ×6位筋注しないと順調に排卵し月経が来潮しないようになつた.

症例3. 25歳, 挙児希望, B. B. T より黄体機能不全であろうと推量して HCG-5000iu を高温相に筋注して様子を見ている. 本年3月血清プロラクチンと尿中17KS, 17OHCS を測定して正常範囲. たまたま排卵日と思われる4月3日に LHRH テストを行つた所 FSH の反応パターンは正常であつたが, LH は LHRH 100 $\mu$ g 筋注前45, 注射後30分586miu/ml と過剰反応を示した.

#### 3. 当院不妊外来における妊娠例の検討

本橋 亨(伊勢総合病院産婦)

昭和53年4月より56年5月までの3年2カ月間に当院不妊外来にて妊娠成立をみた48例につき、不妊期間・治療期間・治療中の診断名(不妊原因)・妊娠成立時の治療の種類およびこれらと病態との関連につき検討した。この期間の不妊外来登録患者数は164名、このうち29.3%に妊娠成立をみた。不妊期間1年以上のものは62.5%、治療期間6カ月以内が約半数の54.2%、2年以内95.9%であつた。不妊原因では黄体機能不全が最も多く、全妊娠例の64.6%に認められた。妊娠成立時の治療法は卵管に対する治療によるものが最も多かつた。以上より、①不妊治療は1年を目安に行い、成功せぬものも2年までは行うべきこと。②黄体機能不全に対する治療が有効であることが多いこと。③卵管に対する検査は治

療法としても有意義であること。④治療休止期間をおくことも有効な治療法たり得ること、などが観察された。

#### 4. 不妊症患者の頸管粘液中の免疫グロブリンと LDH 活性の変動について

黒柳忠正 (宇志クロヤナギ産婦)  
横山太郎・高田 寛  
(国立浜松病院中央検査科)

不妊婦人の頸管粘液における免疫グロブリン (IgA, IgG, IgM) をハイランドのプレジジョン法を用いて測定した。頸管粘液中には IgA, IgG が存在し、その濃度は IgG が IgA より大きく、IgM は検出できなかった。局所で産生される IgA, IgG は多くの不妊婦人に見いだされ、妊娠する婦人よりも多量であった。一方、頸管粘液中の LDH 活性は菊池一高見沢 (千大) 法により測定した。排卵期の透明な時期の頸管粘液における LDH 活性は、もつとも低く、34-40単位前後であった。フナーテストの良好な粘液中の LDH 活性は不良な粘液中のそれに比べて LDH 活性が低下し、シダ状結晶形成と LDH 活性との関係では、シダ状結晶形成の良好な粘液では、結晶形成の不良な粘液に比し、LDH 活性が低値であった。

#### 5. 不妊症患者分娩例にみられた典型的な Dystrophia-Dystocia syndrome の 1 例について

米谷国男・馬島秀泰・金子享一  
上田 真・伊藤 誠・高橋正明  
近藤正利・作井久孝・千原 啓  
多田 伸・福島 穰  
(名古屋保健衛生大産婦)

Ian Donald によれば Dystrophia-Dystocia syndrome (以上 D. D. S.) の体型上の特徴はずんぐりと頸が短かく肥満体で、月経不順、不妊の訴えがあり、なかなか妊娠せず高年初産となりやすい。一度妊娠すると流産しやすく妊娠中毒症や予定日超過などの high risk pregnancy となる。分娩は児頭下降が不良のため前期破水ではじまり、後方後頭位、低在横定位で遷延分娩になりやすいと記述されている。

われわれは最近不妊症の当科分娩例にその臨床経過からみて典型的と思われる D. D. S. の 1 例を経験したので報告する。

患者は32歳の高年初産婦で身長136cm, 体重58kg で既往歴として20歳時右卵巣のう腫で右附属器切除を受けている。当科初診は26歳の時児希望の主訴で来院した。B. B. T. 上無排卵性月経であり LH-RH テストは間

脳性、Clomiphene 投与によつて排卵した。不妊期間6年4カ月目に自然排卵によつて妊娠し、経過は後半に浮腫をみとめ Furosemid 投与を行なつた。

妊娠38週時児頭は浮動性であつたのでレ線骨盤計測を行ない OC 10.8, APM12.1, APN 10.6であつた。妊娠40週時前期破水で入院し、抗生物質投与で約10時間経過をみるに陣痛発来せず Sp-3, 40%, 4cm 開大の時点よりオキシトシン10単位で点滴誘導開始せるも Sp±0, 全開大より下降せずX-Pにて頭頂位を判明し吸引分娩を試みたが不成功に終り、第2期遷延、反屈位の診断の下に帝王切開施行し、2830g の女児を生産した。本症例は D. D. S. の定型的な臨床像を示していると考えられ、一般に不妊症治療上患者の身長、体重はもちろんのこと、その体型を注意深く観察することが後に起り得る産科的異常の参考として有用であると考えられる。

#### 6. RIA による血中 Estradiol 迅速測定法の基礎的検討とその臨床応用

生田克夫・奥村 豊・大嶋 勉  
真野哲郎・万歳 稔・水野金一郎  
(名古屋市立大産婦)

不妊症における排卵誘発時に、卵胞の成熟を知る指標として、頸管粘液検査の他、種々のホルモン測定が推奨されている。その中でも血中 Estradiol 値の monitoring に関する報告が多い。しかし、測定時間が長い事、操作の煩雑な事より実際に臨床応用されるには至っていない現状である。今回、従来より使用されている  $^{125}\text{I-E}_2$  RIA Kit を用い、その測定過程の簡略化、及び測定に要する時間の短縮化を計つた迅速法についての基礎的検討、臨床応用を行なつた。基礎的検討において従来法との相関係数も0.985と良く、測定時間もわずか3時間である事より、血中 Estradiol の monitoring に適していると考えられ、実際に臨床応用を行なつた若干の症例とともに発表する。

#### 7. 不妊および切迫流産患者における妊娠性蛋白 Sp<sub>1</sub> 測定の臨床的意義

西村公宏・加藤公弘・沢木泰仁  
早川滋彦・前田一範・伊東雅純  
能勢義正・村田和乎・西山幸男  
杉山陽一 (三重大産婦)

1971年 Bohn により報告された妊娠性蛋白 Sp<sub>1</sub> は HCG や HPL と同様胎盤の Syncytiotrophoblast で産生されるので、妊娠の診断や胎児胎盤機能に利用されている。近年では Sp<sub>1</sub> の低濃度域測定法の開発とともに

Sp<sub>1</sub> の低濃度域の持つ意義に注目が集まりつつあり、ことに医師も患者も気付かないような流産すなわち、sub-clinical abortion (occult pregnancy) の診断に対して血清中の Sp<sub>1</sub> や  $\beta$ -HCG を応用する報告が散見されている。

そこで我々は当科で開発した radioimmunoassay および enzymeimmunoassay を用いて不妊外来患者および妊娠初期の患者血清中の Sp<sub>1</sub> を測定し、occult pregnancy の頻度やその血中濃度を測定するとともに、切迫流産の予後判定との関連について尿中 HCG や血清  $\beta$ -HCG と対比して検討した。

その結果、①occult pregnancy の頻度は30例中の2例に認められたこと、②血清中Sp<sub>1</sub> 値は切迫流産の予後を比較的良好に反映することが判明した。

### 8. 妊娠中 PRL の低値を持続した 1 症例

深松義人・富田和彦・平林稔之  
塚本隆是・福田 透  
(信州大産婦)

症例は、25歳の未妊婦。稀発月経、乳汁漏を主訴に受診し、TRH 負荷試験 (基礎 PRL 値は55ng/ml)、下垂体容積より下垂体の PRL 産生腫瘍が疑われ CB 154 投与により妊娠した。妊娠経過は順調で異常を認めなかったが、母体血中 PRL 値は40ng/ml 前後の低値で増加傾向はみられなかった。40週で自然陣開し、3270g の男児を出産。児には外表奇形等の異常を認めなかった。分娩時の母体血中 PRL は36ng/ml と低値にもかかわらず、臍帯血および羊水中の PRL はそれぞれ348ng/ml、230ng/ml で正常の値を示した。また、産褥3日目の授乳刺激にも PRL は反応を示さなかった。

本症例は、母体血中 PRL が低値にもかかわらず羊水中 PRL は正常であり、羊水中 PRL の産生部位を考えるうえで興味ある症例と思われた。

### 9. Bromocriptine 肛門坐薬により妊娠し得た下垂体 Prolactinoma の 1 例

朝日治郎・戸谷良造・三輪 是  
黒木尚之・中村光治・鈴置洋三  
(国立名古屋病院)

我々は、下垂体の Prolactinoma による続発無月経症を薬物療法のみにて治療すべく心掛けている。本症には、Bromocriptine が有効であるが、経口剤は副作用が強く、大量投与の隘路となっている。そのため、肛門坐薬を作製し、臨床に使用したところ、妊娠例を経験したので報告する。症例は28歳の未妊婦で、数年来の無月

経が続き、某医にて、HMG-HCG 療法を受けるも排卵を見なかつた。当院にての下垂体機能検査では、1200 ng/ml の高 Prolactin 値であることが判明し、CT にて、下垂体 micro-adenoma と診断された。圧乳テストでは、両側とも乳汁分泌を認め、gestagen test により secondary amenorrhea I と診断した。clomid 投与は無効であつたため、Bromocriptine 坐薬の投与に切り替えた。1日5mg 投与にては十分な Prolactin 抑制効果が得られなかつたため10mg、20mg と漸次増量した。Bromocriptine 投与開始開始後、3カ月にて排卵を見、妊娠した。しかし、妊娠直後に、Bromocriptine 投与を中断したところ、流産した。流産後、再び本剤の投与を再開したところ、6カ月後に再び妊娠した。今回は、妊娠後も漸減しつつ、本剤の投与を続けているが、現在妊娠4カ月であり、超音波検査にて、妊娠週数に相当する胎児の発育をみている。

### 10. 当院における drug induced galactorrhea の検討

林 賛育・小林隆夫・能登裕志  
寺尾俊彦・川島吉良  
(浜松医大産婦)

当院において、過去3年間に35例の乳漏症を経験した。その原因別分類は drug induce 9例 (25.7%)、adenoma 9例 (25.7%)、原因不明16例 (45.7%)、Chiari Frommel syndrome 1例 (2.9%) であつた。血中 PRL 値は、adenoma の場合300ng/ml 以上に上昇していた。薬剤起因性の場合には、それより軽度で、平均100ng/ml 前後であつた。又、それは、薬剤中止により、正常値に回復する。乳漏患者のうち、高 PRL 血症を示したものは57.1%であり、乳漏と PRL 値は必ずしも一致しないと思われた。

さらに、別の12例の手術患者について、その術前、中、後の血中 PRL 値の変動について検討してみたところ、術中にその上昇を認め、ピークの平均は123ng/ml であつた。その原因として、手術のストレス、麻酔薬等があげられよう。GOF とGO-NLA との間には、有意な差は認められず、硬膜外麻酔症例においても、250ng/ml に上昇しており、ストレスが PRL 分泌を促進するであろうと思われた。

### 11. 当院における染色体検査とその成績について

中川 清・橋本良子・佐々木正志  
大曾根正昭 (四日市中川病院)

昭和54年5月から2年間の間に、合計222人の不妊症

患者(男女)を対照に染色体検査を行い、末梢血培養により G. Q 分染を行った。その結果の染色体異常率は、不妊症74(男16, 女58) 4.05%, 習慣性流早死産67(男29, 女38) 7.46%, 精子減少症 30, 10.0%, 無精子症 8, 25.0%, 原発性無月経 4, 25.0%, 続発性無月経 4, 0%, 奇型児 8(男5, 女3), 37.5%, 異常児出産の既往27(男10, 女17), 0%で男98, 女124, 合計222人のうちの染色体異常率は7.66%であった。そのうちの興味ある異常例につき供覧する。

## 12. 男子不妊症に対するカリジノゲナーゼ製剤オノクレイン P の使用成績

斎藤 薫・米田勝紀  
(中勢総合病院泌尿器)  
浦田英男・田島和洋・堀 夏樹  
(三重大泌尿器)

循環ホルモン剤である高純度カリジノゲナーゼ製剤(Onokrein P)を乏精子症、精子無力症の30例に投与し、その臨床効果を報告した。

(1) 精子数に対する効果は、2カ月後で著効9例、有効4例で有効率43.3%、6カ月後で著効12例、有効5例で有効率56.7%であった。

(2) 運動率に対しては、2カ月後で著効8例、有効2例で有効率33.3%、6カ月後では著効6例、有効7例で有効率43.3%であった。

(3) オノクレイン P 単独よりは、ビタミン B 剤、ATP 製剤を併用投与した方が効果が高いようであった。

(4) 中等度乏精子症の2例と高度乏精子症の2例、計4例に妊娠の成功をみた。

(5) 副作用はまったく認められなかった。

(6) 以上から Onokrein P は、男子不妊症の非ホルモン療法の一つとして効果が期待でき、長期投与可能な薬剤であると思われた。

## 第89回日本不妊学会関西支部集談会

昭和56年6月13日  
京大会館

### 1. 5時間 $^{125}\text{I-E}_2\text{-Kit}$ 法による HMG. HCG 治療時の血中 estradiol の測定について

堀江克行・泰井俊造・高橋 晃  
松岡賢光・蘇 鈞煌・季 誠信  
麻生武志・西村敏雄(京大産婦)

血中 estradiol ( $\text{E}_2$ ) は、卵胞発育の状態、不妊患者の

HMG-HCG 療法の monitoring などに重要な指標の一つであるから、血中  $\text{E}_2$  濃度を迅速且つ簡単に測定する方法が望まれている。我々は市販の  $^{125}\text{I-E}_2\text{Kit}$  (Regular 法) の測定所要時間は約25時間であるので defatting 操作を省略、2nd incubation を30分に短縮することにより約5時間で測定しうる Short time Incubation (S. T. I) 法を開発し、その信頼性に関する検討を行うとともに、本法を HMG-HCG 療法に用いた成績について報告する。本法の回収率は  $96.8 \pm 1.2\%$ 、Water blank  $3.2 \pm 0.8\text{pg/tube}$ 、Within assay variation は  $5.7\%$  ( $n=8$ )、Between assay variation  $10.0\%$  ( $n=7$ ) であった。sample plasma  $50\mu\text{l}$ ,  $100\mu\text{l}$ ,  $200\mu\text{l}$  の値と standard curve 上の3点との間に平行性が認められた。S. T. I 法と Regular 法の測定値との相関をみると  $r=0.959$  と高い相関がみられた。HMG-HCG 療法中の血中  $\text{E}_2$  レベルは S. T. I 法でやや高値となるが、パターンはよく一致し、また同一 kit を20日間にわたり反復使用した場合にも安定した結果が得られたので本キットは十分臨床応用が可能であると考えられる。

### 2. ピル服用中止後の妊娠——とくに新生児について

東山秀聲・岡田弘二  
(京都府立医大産婦)

ピル服用後の妊娠において、ピル服用が新生児に何らかの影響を及ぼすかを検討した。厚生省班研究の9機関からの281例と、各妊娠例の年齢と経産回数をマッチさせた対照を基に分析を行った。出生時体重と母親の年齢の関係では、対照群とピル服用群の間には各年齢層とも出生時体重には差はなかつた。ピル服用期間は5カ月以上が108例と最も多く、12カ月以上の症例も88例あった。服用期間と低体重児または巨大児出生の関係では、12カ月以上の服用例に巨大児出生の傾向があつた。ピル服用中止から妊娠までの期間は児の体重には影響を及ぼさないと考えられた。新生児の奇形率は、ピル服用歴の婦人では3.6%であり、対照の1.1%と比較して高い傾向にあつたが有意ではなかつた。ピル服用中止後3カ月以内と中止4カ月以上の群に分けると、奇形率は前者が5.1%、後者が2.9%となつた。

### 3. LH-RH アナログの卵巣機能抑制作用に関する基礎的検討

大谷徹郎・丸尾 猛・足高善彦  
東條伸平(神戸大産婦)

最近明らかにされつつある、LH-RH の卵巣への直接作用を、生物活性の強い LH-RH Analogue, [D-Leu6,

des-Gly-NH<sup>102</sup>] LH-RH ethylamide を用いて検討した。

幼若雌ラットに <sup>125</sup>I 標識 LH-RH Analogue を投与した所、下垂体の外に卵巢にも特異的な結合が認められた。下垂体摘除幼若雌ラットへの HCG 投与による卵巢重量並びに血清 Progesterone の増加は LH-RH Analogue の同時投与により抑制された。又、DES 処理下垂体摘除幼若雌ラットの FSH 投与による卵巢重量増加、卵巢200×G 画分の <sup>125</sup>I-HCG 結合能の増加も、LH-RH Analogue の同時投与により抑制された。

さらに *in vitro* では、ラット黄体細胞の HCG 刺激による Progesterone 産生も LH-RH Analogue により抑制された。培養ブタ顆粒膜細胞の FSH 及び Insulin による HCG receptor の Induction も LH-RH Analogue により抑制された。又、ブタ顆粒膜細胞の HCG 刺激による細胞内 c-AMP の蓄積は LH-RH Analogue の投与により遅延する事が認められた。

今後 fertility control 等への応用が期待される。

#### 4. ラット妊娠黄体 gonadotropin receptor と胎盤性ルテオトロピン

田辺恭三・西村隆一郎・足高善彦  
東條伸平(神戸大産婦)

<目的>ラットの妊娠黄体 gonadotropin receptor 調節機構及び胎盤における HCG 様免疫活性物質の存在について検討した。<方法>卵巢を用いた receptor assay と血清 Progesterone 濃度の測定を Wistar 系妊娠ラットに HCG, HCG 抗体を投与したもの及び未処置のものについて行つた。また胎盤アセトン抽出物を HCG-β RIA で測定した。<結果>HCG 投与により血清 progesterone 濃度は上昇し、黄体<sup>125</sup>I-HCG 結合率は一過性の低下の後上昇傾向を示した。卵巢中 HCG 濃度の推移よりこの結合率の低下は単に occupancy によるものではないと推測された。妊娠中後期にかけ HCG 免疫交叉性物質は血清中に検出されないものの胎盤中には存在し、HCG 抗体投与により結合率はかわらないが血清 progesterone 濃度は低下した。<考察>妊娠ラット卵巢黄体には<sup>125</sup>I-HCG 結合能を有した free binding sites が多数存在し、これは down regulation をうける。またラット胎盤には HCG と免疫交叉性をもつルテオトロピンの存在が示唆された。

#### 5. 無排卵症例における排卵誘発剤投与時の腔細胞像の検討

小石暢子・飯藤容弘・奥田喜代司  
土肥由美子・植木 実・杉本 修  
(大阪医大産婦)

我々は、不妊治療時における特殊なホルモン環境下の細胞学的検討を行なっているが、今回、artiestrogenic 製剤である clomid 療法時の腔細胞像と血中ホルモン値、及び頸管粘液との3者を検討し、HMG-HCG 療法時の結果とも比較検討し興味ある知見を得たので報告する。対象は無排卵周期症及び第1度、第2度無月経症例に clomid 単独又は HMG-HCG 療法を施行した20例で、施行後連続的に採血し、血中ステロイド E<sub>2</sub>, P を測定した。同時に腔スミアを採取しパパニコロー染色にて K. I., E. I., I. I. を算出した。又頸管粘液は量及び物理学的性状について検索した。結果は、clomid 投与終了後5日目までは血中 E<sub>2</sub> の上昇に対し頸管粘液及び腔細胞像は抑制傾向を示し、6~10日目に軽度の上昇傾向を示した。これは、HMG-HCG 療法での血中ステロイドとスミア index の time lag が3~4日であつたのに対し clomid 療法ではさらに遅く軽度な為、このスミア index は臨床的応用に有用でないと考えられた。

#### 6. ウサギを用いた“実験的・子宮蓄膿症”の作成について

藺守龍雄・野村絢一・鎌田洋一  
(大阪府大獣医)

過去、ウサギを用いた子宮内感染モデルの作成実験は、その感染持続期間が短く接種後5日での報告があるが、子宮感染症が慢性型で発見されるのがほとんどであることや応用面を考えた場合5日では不足である。菌接種後10日目までの感染を持続させ、実験モデルとして有用であるか否かを検討した。

1) 従来方法である HCG 100 IU 単独処置による黄体の誘起法では形成される黄体の数が少く退行するものが多く見られた。しかし PMSG 50 IU 及び HCG 100 IU の併用処置で数多くの黄体を誘起させ10日目まで存続させることが出来た。このようなウサギの子宮に mucin を添加した 10<sup>9</sup> の大腸菌を接種した結果、典型的な子宮蓄膿症の作成に成功した。

2) 作成した実験モデルは、抗生物質の治療効果判定の手段として良好な成績を示し、応用面においても有用であることが示された。

### 7. ラット卵巣内 Plasminogen Activator の測定法の開発——排卵前後の本酵素活性の変動——

島田逸人・高井一郎・甲田平吾  
野田洋一・鈴木 瞭 (京大産婦)

近年、卵胞破裂に関与する蛋白分解酵素として Plasminogen Activator (PA) が注目されているが、特異性、感度、簡便性などの点から本酵素活性の満足すべき測定法がなくその意義はまだ確立されていない。我々は従来用いられていた Fibrin 平板法やアイソトープを用いた方法に代り、Plasmin に特異性の高い合成発色基質 S-2251 を使用した二段階酵素反応による測定法を開発し、排卵過程におけるラット卵巣内 PA の変動を測定した。22日齢幼若ラットに PMS 10IU 皮下注射し、56h 後に HCG 10IU を、対照群には生食を静注。その後 32h まで 4h 毎に卵巣を摘出し、その Tris-HCl 抽出液を酵素標品とし、ヒト plasminogen 及び S-2251 と反応させ、単位時間の S-2251 分解量にて PA 活性を表わした。HCG 投与前、平均 0.006  $\mu\text{moles}/30\text{min}$  であつた PA 活性は、12h 後の排卵開始時には 0.150  $\mu\text{moles}/30\text{min}$  とピークに達し、その後急減し 32h 後には 0.016  $\mu\text{moles}/30\text{min}$  となつた。以上の成績から PA 活性は排卵に向つて著しく増加し、破裂後急激に減少することが判明した。

### 8. 体外受精に由来するラットの後代における正常性

丹羽皓二・西村 浩・今井 裕  
入谷 明 (京大農)

2細胞期の体外受精卵を偽妊娠ラットに移植して得られた産子(1代目: in-vitro 雄あるいは in-vitro 雌)と自然交配により得られたラット(in-vivo 雄あるいは in-vivo 雌)を用いて、(1) in-vitro 雌×in-vivo 雄(4組)、(2) in-vitro 雌×in-vitro 雄(3組)、(3) in-vivo 雌×in-vitro 雄(3組)の交配を行つた。交配(1)、(2)および(3)における平均産子数は、それぞれ 10.8、8.0、および 10.7 匹であつた。離乳時(21日齢)まで成育した産子については、外型的異常は認められなかつた。それぞれの交配から得た同復子同志の支配を行つた結果、流産するか死産をする雌親の例があり、さらに生きている産子を無事に出産しても、子供に授受しない雌親の例が観察されたが、出産された産子の少なくとも一部は、離乳時まで正常に成育した。また、これらの産子には何らの外型的異常も認められなかつた。今後、各方面でのこの種の実験データの積重ねが望まれる。



## 会員各位殿

### 日本不妊学会

理事長 高 井 修 道

#### 通 信 総 会

法人規定により前年度決算ならびに当年度予算は、5月末日までに文部省に提出しなければならないため、例年と同様に昭和56年度決算および昭和57年度予算について本通信総会での御審議をお願いしたいと存じます。

下記決算ならびに予算案につきよろしく御検討の上、同封の葉書にて5月15日までに賛否をお知らせ下さい。期日までに御回答のない場合は御承認を得ましたものとさせていただきます。なお御不審の点につきましては事務局あてお問い合わせ下さい。

#### 議案ならびに説明書

##### I. 昭和56年度収支決算の件

昭和56年度収支計算書(案)は156~158頁に示すごとくである。ただしこれは昭和56年4月1日より57年1月末までの収支による決算見込であるため、年度末における多少の変更は了承されたい。

収支合計では10,506,444円が余剰金として次年度に繰越されるが、さらに将来の運営基金として1,000,000円を積立金にまわしており、実質的には11,506,444円の繰越金が出たものと考えてよい。55年度からの繰越金8,667,096円を除いて本年度内だけの収支を見ても、1,839,348円の黒字であり、これは56年度予算における4,916,600円の赤字予想に対して極めて良好な結果である。

a. 収入：収入総額は42,403,055円(前年度からの繰込金を除く年度内収入は33,735,959円)で、予算に対し6,315,959円の増である。

- (1) 購読料収入は購読会員の減で僅かに減収となったが、広告料は約54万円の増であった。
- (2) 正会員会費は、56年度会費については会員数の増により約100万円の増、過年度会費についても徴集に努めた結果約25万円の増収となった。
- (3) 賛助会員会費は本年度分15社(31.5口)315万円、55年度分2社20万円で、20万円の増収。
- (4) 特別掲載料は希望者増のため約247万円の増収となったが、それに対応して機関誌印刷費も多少増となっている。
- (5) 利息収入は積立金増と年度内収入増により約186万円の増収となった。

b. 支出：支出総額(次年度繰越金を除く)は31,896,611円で予算(予備費を除く)に対し439,989円の減である。

- (1) 機関紙印刷費は、約66万円の支出増となっているが、前記特別掲載料の増収に対応するもので、実質的には赤字と考える必要はない。
- (2) 委員会経費は節約につとめた結果約13万円の支出減。
- (3) 渉外費は、本年度は国際不妊学会理事会1回分の支出のみで、50万円の支出減となった。
- (4) 事務所費は予算算定にやや誤りがあったため約17万円の減となった。
- (5) 通信運搬費、消耗品費は節減につとめた結果、いずれも10万円以上の支出減となった。
- (6) その他の項目については、多少の増減は見られるが、ほぼ予算通りの支出であった。

**II. 昭和57年度収支予算の件**

昭和57年度収支予算(案)は159~161頁に示すごとくである。ただし56年度よりの繰越金、57年度当初会員数などがなお確定的でないため、多少の変更があり得ることは了承されたい。

- a. 収入：収入総額は40,246,444円であるが、前年度よりの繰越金を除く年度内収入は29,740,000円で、56年度予算に比し2,320,000円の増収見込である。
- (1) 広告料は56年度実績を参考にし20万円の増とした。
  - (2) 正会員会費は、57年度会費については年度当初会員2665人、年度内徴収率80%、過年度会費については56年度会費153人分(未納者510人、徴収率30%) + 55年度以前の会費100人分とした。
  - (3) 賛助会員会費は、56年度未納会員を除き、15社31.5口として計算した。
  - (4) 特別掲載料は前年度予算通り300万円を計上したが、決算時におけるこの項の増減は機関紙印刷費の増減と見合うもので、全体の収支バランスとはほぼ無関係と考えてよい。
  - (5) 利息収入は、56年度実績を参考にして、100万円の増収を見込んだ。
- b. 支出：支出総額(予備費および運営基金積立金を除く)は32,181,220円で、56年度予算(予備費および運営基金積立金を除く)31,336,600円に比し844,620円の増である。また57年度収入総額(前年度よりの繰越金を除く)に対しては2,441,220円の支出超過となる。
- (1) 機関誌印刷費は、4号分で一般原著48編、288頁、会告その他75頁、広告55頁、計418頁(1頁当たり平均6円)、各号3000部発行予定で約750万円、それに特別掲載、超過頁、総会抄録などの自己負担分約300万円を加えて1050万円とした。
  - (2) 給与手当は、職員2名分、本給月額(202,000円+145,000円)×17.5カ月(賞与を含む)+残業手当30万円に、物価上昇に対する特別手当として1人月額15,000円(前年度より3000円増)を加え、6,732,500円とした。
  - (3) その他の諸経費はほぼ前年度並みか、僅かの増額に止めた。
  - (4) 運営基金積立金は実質的には翌年度以降への繰越金と考えれば、本年度予算がこの予算書通りに執行された場合、予備費と合わせて約800万円が翌年度へ繰越されることになり、これに今までの運営基金積立金800万円を加えた約1600万円が58年度以降の年度内収支赤字に対する準備金となる。

収 支 計 算 書 (案)  
(一 般 会 計)

(昭和56年4月1日から昭和57年3月31日まで)

## 1) 収入の部

単位：円

勘 定 科 目			決 算 額	予 算 額	増 減 Δ
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
I	基本財産運用収入		376,000	370,000	6,000
	基本財産利息収入	利 息	376,000	370,000	6,000
II	事業収入		2,337,750	1,810,000	527,750
	機関誌購読料収入	購 読 料	790,550	810,000	△ 19,450
	機関誌広告料収入	広 告 料	1,547,200	1,000,000	547,200
III	会費収入		22,560,000	21,110,000	1,450,000
	正会員会費収入	正 会 員 会 費	19,210,000	17,960,000	1,250,000
	賛助会員会費収入	賛 助 会 員 会 費	3,350,000	3,150,000	200,000
IV	助成金収入		100,000	100,000	0
	日本医学会助成金収入	医 学 会 助 成 金	100,000	100,000	0
V	負担金収入		5,470,101	3,000,000	2,470,101
	負担金収入	特 別 掲 載 料	5,470,101	3,000,000	2,470,101
VI	雑収入		2,892,108	1,030,000	1,862,108
	受取利息	利 息	2,863,108	1,000,000	1,863,108
	雑収入	雑 収 入	29,000	30,000	△ 1,000
VII	積立預金取崩収入		0	0	0
	名簿作製積立預金取崩収入	名 簿 積 立 取 崩	0	0	0
VIII	前期繰越収支差額		8,667,096	8,667,096	0
	前期繰越収支差額	前 期 繰 越 金	8,667,096	8,667,096	0
収 入 合 計			42,403,055	36,087,096	6,315,959

注：年度内収入（I～VII）

56年度決算額 33,735,959円

56年度予算額 27,420,000円

会費収入の内訳

(1) 正会員会費 計 19,210,000円

56年度会費 17,162,000円 (2,145人分, 会員数2655人, 徴収率80.8%)

過年度会費

55年度会費 1,304,000円 (163人分, 55年度分未納者425人, 徴収率38%)

54年度以前会費 744,000円 (93人分)

(2) 賛助会員会費 計 3,350,000円

18口 1社 (日本シエリング) 1,800,000円

1口 13社 (太田製薬, 大日本製薬, 山之内, サンド薬品, ミドリ十字, 塩野義, 三共, 第一製薬, 持田製薬, 帝国臓器, 藤沢薬品, 協和醸酵, 日本オルガノン) 1,300,000円

55年度分2社 (協和醸酵, 日本オルガノン) 200,000円

未納 2社 (小野薬品, 武田薬品)

1/2口 1社 (エーザイ) 50,000円

2) 支出の部

勘 定 科 目			決 算 額	予 算 額	増 減△	
大 科 目	中 科 目	小 科 目				
I 事 業 費	総 会 委 託 費		16,336,380	16,293,600	42,780	
		総 会 補 助 金	1,606,049	1,600,000	6,049	
		総 会 諸 経 費	1,000,000	1,000,000	0	
		機 関 誌 発 行 費	606,049	600,000	6,049	
		印 刷 費	12,380,965	11,720,000	660,965	
		発 送 費	10,659,005	10,000,000	659,005	
		編 集 費	1,601,960	1,600,000	1,960	
		負 担 金	120,000	120,000	0	
		助 成 金 支 出	63,615	70,000	△ 6,385	
		会 議 費	63,615	70,000	△ 6,385	
		渉 外 費	428,900	403,600	25,300	
		名 簿 作 製 費	428,900	403,600	25,300	
		雑 費	765,406	900,000	△ 134,594	
			委 員 会 経 費	765,406	900,000	△ 134,594
			渉 外 費	500,000	1,000,000	△ 500,000
			名 簿 作 製 費	500,000	1,000,000	△ 500,000
			雑 費	0	0	0
	II 管 理 費	給 与 手 当		11,860,231	12,343,000	△ 482,769
			給 与 手 当	6,499,484	6,500,000	△ 516
		臨 時 雇 賃 金	6,499,484	6,500,000	△ 516	
		福 利 厚 生 費	599,300	600,000	△ 700	
			臨 時 雇 賃 金	599,300	600,000	△ 700
			法 定 福 利 厚 生 費	586,682	580,000	6,682
			福 利 厚 生 費	506,682	500,000	6,682
		器 具 備 品 費	80,000	80,000	0	
		賃 借 科	0	50,000	△ 50,000	
			器 具 備 品 費	0	50,000	△ 50,000
			事 務 所 費	1,836,504	2,008,000	△ 171,496
			器 具 賃 借 料	1,608,504	1,780,000	△ 171,496
		旅 費 交 通 費	228,000	228,000	0	
		通 信 運 搬 費	749,420	750,000	△ 580	
		印 刷 費	749,420	750,000	△ 580	
			通 信 費	698,431	800,000	△ 101,569
			印 刷 費	698,431	800,000	△ 101,569
		消 耗 品 費	20,400	50,000	△ 29,600	
		修 繕 費	20,400	50,000	△ 29,600	
		会 議 費	529,810	650,000	△ 120,190	
		消 耗 品 費	529,810	650,000	△ 120,190	
		修 繕 費	60,300	65,000	△ 4,700	
		修 繕 費	60,300	65,000	△ 4,700	
		会 議 費	15,340	30,000	△ 14,660	
		会 議 費	15,340	30,000	△ 14,660	

勘 定 科 目			決 算 額	予 算 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
	諸 謝 金		175,000	175,000	0
		会 計 指 導 費	175,000	175,000	0
	租 税 公 課		5,000	5,000	0
		公 租 公 課	5,000	5,000	0
	慶 弔 費		35,000	30,000	5,000
		慶 弔 費	35,000	30,000	5,000
	雜 費		49,560	50,000	△ 440
		雜 費	49,560	50,000	△ 440
Ⅲ 積立預金支出			<b>3,700,000</b>	<b>3,700,000</b>	<b>0</b>
	退職給与積立預金支出	退 職 積 立 金	700,000	700,000	0
	諸事業積立預金支出	諸事業積立金	1,000,000	1,000,000	0
	名簿作製積立預金支出	名簿作製積立金	1,000,000	1,000,000	0
	運営基金積立預金支出	運営基金積立金	1,000,000	1,000,000	0
Ⅳ 次期繰越収支差額			<b>10,506,444</b>	<b>3,750,496</b>	<b>6,755,948</b>
	次期繰越収支差額		10,506,444	3,750,496	6,755,948
		当 期 余 剩 金	10,506,444	3,750,496	6,755,948
支 出 合 計			<b>42,403,055</b>	<b>36,087,096</b>	<b>6,315,959</b>

注：年度内支出（Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ）56年度決算額31,896,611円

56年度予算額32,336,600円

**予 算 書 (案)**  
( 一 般 会 計 )

(昭和57年4月1日から昭和58年3月31日まで)

1) 収入の部

単位：円

勘 定 科 目			予 算 額	前 年 度 予 算 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
<b>I 基本財産運用収入</b>			<b>370,000</b>	<b>370,000</b>	<b>0</b>
	基本財産利息収入	利 息	370,000	370,000	0
<b>II 事業収入</b>			<b>2,010,000</b>	<b>1,810,000</b>	<b>200,000</b>
	機関誌購読料収入	購 読 料	810,000	810,000	0
	機関誌広告料収入	広 告 料	1,200,000	1,000,000	200,000
<b>III 会費収入</b>			<b>22,230,000</b>	<b>21,110,000</b>	<b>1,120,000</b>
	正会員会費収入	正 会 員 会 費	19,080,000	17,960,000	1,120,000
	賛助会員会費収入	賛 助 会 員 会 費	3,150,000	3,150,000	0
<b>IV 助成金収入</b>			<b>100,000</b>	<b>100,000</b>	<b>0</b>
	日本医学会助成金収入	医 学 会 助 成 金	100,000	100,000	0
<b>V 負担金収入</b>			<b>3,000,000</b>	<b>3,000,000</b>	<b>0</b>
	負 担 金 収 入	特 別 掲 載 料	3,000,000	3,000,000	0
<b>VI 雑収入</b>			<b>2,030,000</b>	<b>1,030,000</b>	<b>1,000,000</b>
	受 取 利 息	利 息	2,000,000	1,000,000	1,000,000
	雑 収 入	雑 収 入	30,000	30,000	0
<b>VII 積立預金取崩収入</b>			<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	名簿作製積立預金取崩収入	名 簿 積 立 取 崩	0	0	0
<b>VIII 前期繰越収支差額</b>			<b>10,506,444</b>	<b>8,667,096</b>	<b>1,839,348</b>
	前期繰越収支差額	前 期 繰 越 金	10,506,444	8,667,096	1,839,348
<b>収 入 合 計</b>			<b>40,246,444</b>	<b>36,087,096</b>	<b>4,159,348</b>

注：年度内収入（I～VII）

57年度予算額 29,740,000円

56年度予算額 27,420,000円

56年度決算額 33,735,959円

会費収入の内訳

(1) 正会員会費 計 19,080,000円

57年度会費 8,000円×2,132人=17,056,000円

(会員数 2,665人, 徴収率80%)

過年度会費

56年度会費 8,000円×153人=1,224,000円

(未納者510人, 徴収率30%)

55年度以前会費 8,000円×100人=800,000円

(2) 賛助会員会費 計 3,150,000円

18口 1社 (日本シエリング) 1,800,000円

1口 13社 (太田製薬, 藤沢薬品, 大日本製薬, 山之内, サンド薬品, ミドリ十字, 三共, 塩野義, 第一製薬, 持田製薬, 帝国臓器, 協和醸酵, 日本オルガノン) 1,300,000円

1/2口 1社 (エーザイ) 50,000円

(前年度未納：小野薬品, 武田薬品)

## 2) 支出の部

勘 定 科 目			予 算 額	前 年 度 予 算 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
I 事 業 費	総 会 委 託 費		16,876,400	16,293,600	582,800
			1,600,000	1,600,000	0
			1,000,000	1,000,000	0
			600,000	600,000	0
	機 関 誌 発 行 費		12,220,000	11,720,000	500,000
			10,500,000	10,000,000	500,000
			1,600,000	1,600,000	0
			120,000	120,000	0
	負 担 金		80,000	70,000	10,000
			80,000	70,000	10,000
	助 成 金 支 出		426,400	403,600	22,800
			426,400	403,600	22,800
	会 議 費		900,000	900,000	0
			900,000	900,000	0
	渉 外 費		1,000,000	1,000,000	0
			1,000,000	1,000,000	0
	名 簿 作 製 費		0	0	0
			0	0	0
	雑 費		650,000	600,000	50,000
		650,000	600,000	50,000	
II 管 理 費		12,604,820	12,343,000	261,820	
給 与 手 当		6,732,500	6,500,000	232,500	
		6,732,500	6,500,000	232,500	
臨 時 雇 賃 金		600,000	600,000	0	
		600,000	600,000	0	
福 利 厚 生 費		600,000	580,000	20,000	
		520,000	500,000	20,000	
		80,000	80,000	0	
器 具 備 品 費		50,000	50,000	0	
		50,000	50,000	0	
賃 借 料		2,017,320	2,008,000	9,320	
		1,789,320	1,780,000	9,320	
		228,000	228,000	0	
旅 費 交 通 費		750,000	750,000	0	
		750,000	750,000	0	
通 信 運 搬 費		800,000	800,000	0	
		800,000	800,000	0	
印 刷 費		50,000	50,000	0	
		50,000	50,000	0	
消 耗 品 費		650,000	650,000	0	
		650,000	650,000	0	
修 繕 費		65,000	65,000	0	
		65,000	65,000	0	
会 議 費		30,000	30,000	0	
		30,000	30,000	0	

勘 定 科 目			予 算 額	前 年 度 額	増 減△
大 科 目	中 科 目	小 科 目			
Ⅲ 積立預金支出	諸 謝 金		175,000	175,000	0
			175,000	175,000	0
	租 稅 公 課	會 計 指 導 費	5,000	5,000	0
		公 租 公 課	5,000	5,000	0
	慶 弔 費	慶 弔 費	30,000	30,000	0
	雜 費	雜 費	50,000	50,000	0
		雜 費	50,000	50,000	0
			<b>6,700,000</b>	<b>3,700,000</b>	<b>3,000,000</b>
	退職給与積立預金支出	退 職 積 立 金	700,000	700,000	0
	諸事業積立預金支出	諸 事 業 積 立 金	1,000,000	1,000,000	0
	名簿作成積立預金支出	名 簿 作 製 積 立 金	1,000,000	1,000,000	0
運営基金積立預金支出	運 營 基 金 積 立 金	4,000,000	1,000,000	3,000,000	
Ⅳ 予 備 費			<b>4,065,224</b>	<b>3,750,496</b>	<b>314,728</b>
	予 備 費	予 備 費	4,065,224	3,750,496	314,728
		予 備 費	4,065,224	3,750,496	314,728
支 出 合 計			<b>40,246,444</b>	<b>36,087,096</b>	<b>4,159,348</b>

注：年度内支出（Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ） 57年度予算額 36,181,220円  
 56年度予算額 32,336,600円  
 56年度決算額 31,896,611円



# IFFS 世界大会 (XIth World Congress on Fertility and Sterility) 開催のお知らせ

日 期 : 1983年 6月26日(日)~7月1日(金)  
場 所 : Royal Dublin Society Congress Centre, Dublin, Ireland  
会 長 : Dr. J. Bonnar (Ireland)  
連 絡 先 : Dr. Robert F. Harrison, IFFS, XIth. World Congress,  
Congresses and Expositions Ltd., 44 Northumberland Rd.,  
Dublin 4, Ireland.  
Telephone 688244  
Telex : 31098  
Telegrams : CONGREX

指定航空会社 : Aer Lingus

主 題 :

1. Immunology in Reproduction
2. Neuro-endocrinology in Reproduction
3. Social and Demographic problems of fertility
4. Fertilisation in-vivo and in-vitro
5. Male Fertility
6. Tubal factors in Reproduction
7. Psychosomatic aspects of Reproduction
8. Genetic factors in reproduction
9. Biochemistry of Ovulation and Implantation
10. Advances in regulation of fertility

## 第5回産婦人科マイクロサージェリー研究会ご案内

日 時：昭和57年8月1日（日）午前9時～午後4時

場 所：日本プレスセンターホール8階

〒100 東京都千代田区内幸町2丁目2番1号

電話 (03) 508-1222 (直通)

参加費：4,000円

演題申込：演題名，所属，氏名（発表者に○印）を記載のうえ書留郵便でお送り下さい。

演題締切：昭和57年6月12日（土）

演題送付先：〒173 東京都板橋区大谷口上町30番1号

日本大学医学部産科婦人科教室

高 木 繁 夫 宛

(担当：長田尚夫 電話 (03) 972-8111 内線 2197)

(封筒に演題申込と朱記して下さい)

# American Association of Gynecologic Laparoscopists

## より学会開催のお知らせ

- 1) SECOND ADVANCED WORKSHOP ON MICROSURGERY IN GYNECOLOGY "INTERNATIONAL"

University of California, Irvine  
April 18-23, 1982  
Sheraton Newport  
Newport Beach, California

- 2) SEVENTH INTERNATIONAL WORKSHOP ON LAPAROSCOPY AND MICROSURGERY IN GYNECOLOGY

Including Anastomosis of the Fallopian Tube

University of California, Irvine  
April 22-25, 1982  
Sheraton Newport  
Newport Beach, California

- 3) SECOND INTERNATIONAL CONGRESS GYNECOLOGIC ENDOSCOPY AND MICROSURGERY

Including Laparoscopy, Hysteroscopy, Fetoscopy

Hong Kong  
June 1-5, 1982  
Sheraton Hong Kong

- 4) ELEVENTH ANNUAL MEETING CLINICAL SYMPOSIUM ON GYNECOLOGIC ENDOSCOPY AND MICROSURGERY

November 10-14, 1982  
Sheraton Harbor Island  
San Diego, California

問い合わせ先:

Jordan M. Phillips, M. D.  
11239 South Lakewood Boulevard  
Downey, California USA 90241  
Telephone: (213) 862-8181

## 投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題名、著者名、所属を含む)を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
  - a. 雑誌の場合  
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次  
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。  
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に括弧で囲む。すなわち  
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

### 編集会議からのお知らせ

1. 超過頁は全文刷り上りで10頁をこえない範囲で認める。
2. 同一著者による論文の掲載は同一号に1編とする。
3. 内容について著者にアドバイスすることもある。
4. 著者校正は原則として初校のみ1回とする。
5. 受付年月日を論文の末尾に掲載する。

- 例1. Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 25: 104, 1933
2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博: 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4: 13, 1959
3. 中島精, 中村正六, 角田英昭: 人工妊娠中絶と妊孕性, 日不妊誌, 2(4): 38, 1957
  - b. 単行本の場合  
著者名: 題名, 巻数: 頁数, 発行所, 年次
- 例1. Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F.: Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2: p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965
9. 原稿の採否, 掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する。掲載は、原則として受付順による。
10. 特別掲載を希望する場合は、受付順序によらず、すみやかに論文を掲載する。この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。(但し、特に費用を要した場合は、その一部を著者負担とすることがある)  
それ以上を必要とする場合は、原稿に総別刷部数を朱書すること。30部を越す分についての実費は著者負担とする。
12. 投稿先および諸費用の送付先は、東京都新宿区市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内  
社団法人 日本不妊学会 事務所宛とする。

### 日本不妊学会雑誌 27巻2号

昭和57年3月25日 印刷  
昭和57年4月1日 発行

編集兼 発行者	芦原慶子
印刷者	中村清雄 東京都品川区上大崎3-12-15
印刷所	一ツ橋印刷株式会社 東京都品川区上大崎3-12-15
発行所	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

正 誤 表

27 卷 2 号

誤

正

1) 頁 56, Fig. 1 の説明文中

5  $\mu$ g/ml bovine LH

ovine LH

2) 頁 58 (Discussion), 左側文中の下から 2 行目

LH (10 mg/ml)

(10  $\mu$ g/ml)

注 27 卷 2 号 雑誌に少数ですが乱丁 (67~83 頁) がありましたので御詫び申  
上げます。

尚, 御確認の上, 御座いましたら事務局まで御連絡下さいませ, 交換申上  
げます。