

日本不妊学会雑誌

第 28 卷

第 4 号

昭和 58 年 10 月 1 日

—— 目 次 ——

第 28 回(社)日本不妊学会学術総会抄録号

原 著

体外受精・胚移植により受精・着床に成功した

卵管性不妊症の 1 例……………鈴木雅洲・他…1

Catecholestrogen の中枢性 Gonadotropin 分泌作用に関する研究…加藤秀男…6

IUD の子宮内膜に与える影響に関する研究

—走査電子顕微鏡 (Scanning electron microscope, 略 SEM)

所見を中心として—……………古川雄一…15

Flexible hysteroscope の開発と臨床応用……………末光博雄…25

乳汁分泌無月経症候群の妊娠例について……………佐藤芳昭・他…34

妊娠時における Elastase の抗動脈硬化作用について……………佐々木英昭…40

異形成性, XY, 男性半陰陽の 1 症例

—Early fetal testicular regression と思われた 1 症例—……………五十嵐俊彦・他…49

ブタ精子, 精漿中におけるリブロースペプチド……………伊藤元博・他…57

男子不妊症への超音波断層法の応用……………柳重行・他…62

ラット卵胞数と過排卵処理後の排卵数との関連性の

定量形態学的研究……………利部聰…67

お知らせ

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 28, No. 4, 1983)

Japanese Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

Pregnancy Obtained by In Vitro Fertilization and Embryo Transfer.....	<i>M. Suzuki,</i> <i>K. Hoshi, H. Hoshiai, A. Saito, K. Momono, R. Mori,</i> <i>K. Kyono, A. Tsuiki, H. Imaizumi, F. Nagaike,</i> <i>S. Uehara, T. Naganuma & Y. Hirose</i>	1
The Role of Catecholestrogens in the CNS as a Mechanism Involved in the Control of Gonadotropins.....	<i>H. Kato</i>	6
Scannning Electron Microscopic Observation of IUD Effects on Endometrium acco- rding to its Kind and the Period of Insertion	<i>Y. Furukawa</i>	15
Development of Flexible Hysterofiberscope and its Clinical Application...	<i>H. Suemitsu</i>	25
Outcome of Pregnancy in Patients with Galactorrhea Ammenohrrea Syndrome.....	<i>Y. Sato, J. Hanaoka, T. Hirohashi, Y. Sudo,</i> <i>K. Tanaka & N. Nishimura</i>	34
An Anti-arteriosclerotic Action of Elastase at Pregnancy.....	<i>H. Sasaki</i>	40
A Case of Dysgenetic, XY, Male Pseudohermaphroditism—A Case of Early Testicular Regression—.....	<i>T. Ikarashi, N. Sudo, M. Furuya, T. Akutsi,</i> <i>H. Kaneko, H. Iwamoto, H. Takatou, T. Kumaki,</i> <i>M. Fueda, T. Fuse, S. Yamazaki & T. Honda</i>	49
Separation of D-Ribulose-peptide in Pig Semen.....	<i>M. Ito, Y. Nakaoka & H. Amano</i>	57
Application of Ultrasonotomography for Male Infertility.....	<i>S. Yanagi,</i> <i>T. Terada & T. Katayama</i>	62
Morphometric Study on the Relationship between Number of Follicles and Number of Ova Shed in Superovulation Treated Rats	<i>S. Kggabu</i>	67

体外受精・胚移植により受精・着床に 成功した卵管性不妊症の1例

Pregnancy Obtained by In Vitro Fertilization
and Embryo Transfer

東北大学医学部産科学婦人科学教室

鈴木 雅 洲 星 和 彦 星 合 昊
Masakuni SUZUKI Kazuhiko HOSHI Hiroshi HOSHIAI

斉 藤 晃 桃 野 耕 太 郎 森 良 一 郎
Akira SAITO Kotaro MOMONO Ryoichiro MORI

京 野 広 一 対 木 章 今 泉 英 明
Koichi KYONO Akira TSUIKI Hideaki IMAIZUMI

長 池 文 康 上 原 茂 樹 永 沼 孝 子
Fumiyasu NAGAIKE Shigeki UEHARA Takako NAGANUMA

広 瀬 洋 子
Yoko HIROSE

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku
University School of Medicine, Sendai, Japan

卵管性不妊症の患者に体外受精，胚移植を試み妊娠に成功した。卵は LH サージ26時間後に腹腔鏡下で採取され，体外受精，培養にて4細胞期まで発育させ子宮内に移植した。尿中 HCG 値の上昇および子宮内に認めた胎のうから妊娠を確認した。

(Jap. J. Fert. Ster., 28(4), 439-443, 1983)

結 言

8年間の不妊期間を有する卵管性不妊症の患者に体外受精・胚移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) を行い，受精・着床に成功したのでその治療の方法と経過を報告する。

症 例

患者は年齢30歳の会社員，夫の年齢も30歳である。病歴ならびに各所見については以下に示す。

結婚；昭和49年

初潮；13歳

月経周期；30日型6日間で規則的。

家族歴；特記すべきことなし

既往歴；16歳虫垂炎，虫垂切除術。25歳両側卵管癒着

剥離術（他医療施設）

既往妊娠分娩歴；0妊0産

全身所見；身長154cm，体重44.5Kg 異常を認めず。

内診所見；子宮：前傾前屈，正常大，子宮腔長7.0cm
両側付属器：腫瘍を触れず。両側子宮旁結合組織：正常。

基礎体温；2相性，正常。

子宮卵管造影所見；子宮腔正常，両側卵管水腫。

腹腔鏡所見；両側卵管水腫，付属器一骨盤腹膜癒着。

夫の精液所見；精液量：3.1ml，精子濃度： 42×10^6 /ml，精子運動率：60%，pH：8.6。

以上の経過ならびに検査所見より，原発不妊・卵管性不妊症と診断し，IVF-ET による治療の適応とした。

初回は昭和58年1月に試みたが着床せず，昭和58年2

月に施行した第2回目にて妊娠に成功した。

われわれの行っている IVF-ET のプログラム

1. 排卵誘発・卵胞発育の追跡

月経周期の第5日よりクロミフェン100mg を5日間投与し、できるだけ早期から超音波断層診断装置で卵胞直径を測定する。最大径が18mm になった時点で入院させ、入院後は尿中 LH 値を半定量法（ハイゴナビス、持田製薬株式会社）にて4時間毎に測定する。LH のサージが認められれば24～28時間後に、卵胞増大があるにもかかわらず LH サージがない場合は HCG 5000単位を皮下注して36時間後に採卵を行う。

2. 採卵

全身麻酔下 に腹腔鏡を行い、内径1.0mm、外径2.1mm、針長23cm の teflon coated needle を用いて吸引採卵している。吸引圧は100mm Hg で、卵胞液中に卵を認めないときは数回の卵胞内洗浄を試みている。

3. 培養液

IVF の培養液として Whittingham's T6 を用いている。その組成は表1に示した¹⁾。使用に際しては受精用

表1 培養液の組成
Whittingham's T6

	g/l	mM
NaCl	5.719	97.76
KCl	0.106	1.42
CaCl ₂ H ₂ O	0.262	1.78
Na ₂ HPO ₄	0.0511	0.34
MgCl ₂ H ₂ O	0.096	0.47
NaHCO ₃	2.101	25.01
Na-pyruvate	0.052	0.47
Na-lactate	2.791	24.89*
Glucose	1.000	5.55
Penicillin G	0.060	
Streptomycin sulufate	0.050	
Phenol Red	0.005	
mOsmol	290	
pH	7.4	

* DL-lactic acid, Na-salt; 60% Syrup 4.651 ml/l

(insemination medium, IM) と受精卵培養用 (growth medium, GM) に分け、IM には10%, GM には15% の非働化患者血清が加えられている。

4. 精子の調整と媒精

用手法にて得られた夫精液を30分間室温に置くことにより十分液化させる。IM を3倍量加えて2回遠心洗浄

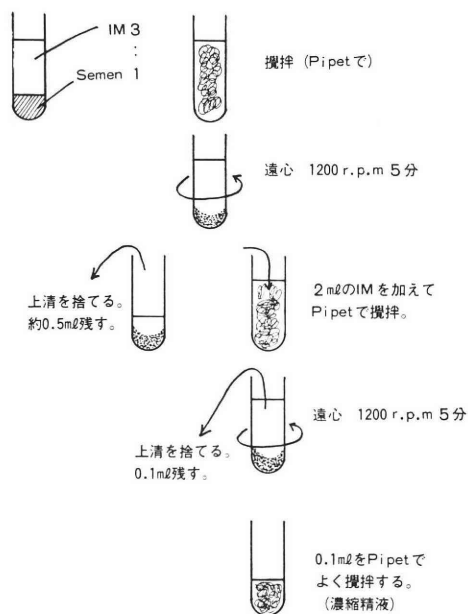


図1 精子の調整 (1)

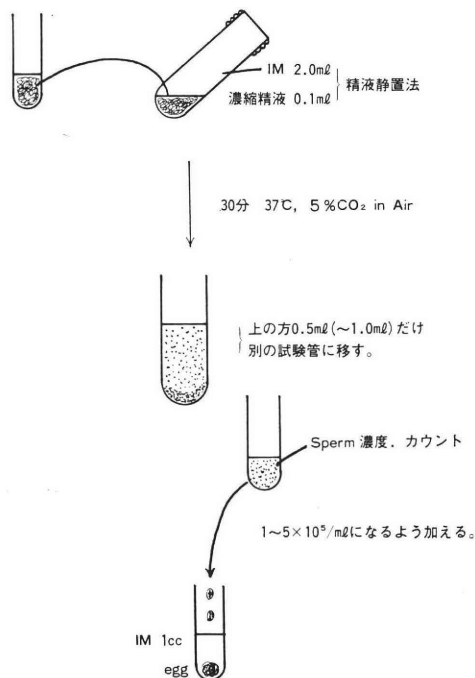


図2 精子の調整 (2)

し、濃縮された精子浮遊液を作製する (図1)。この浮遊液を IM の入れられた小試験管底に静置し精液静置法を30分間行い、IM 中に上昇浮遊してくる運動良好精子を媒精に用いる (図2)。

5. 体外受精

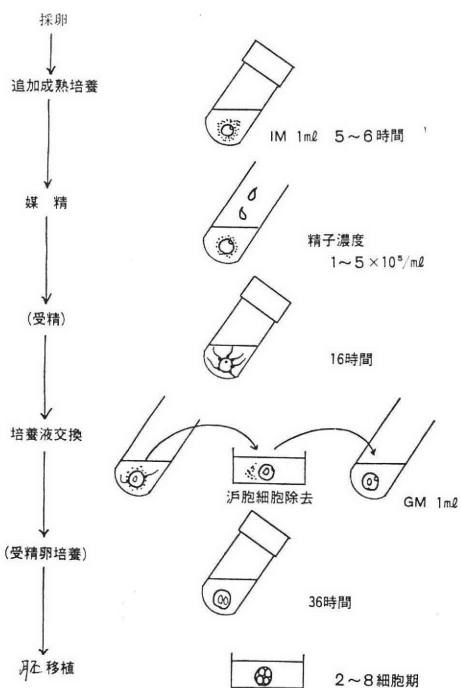


図3 体外受精・胚移植 (IVF-ET) のプログラム

採取された卵を1mlのIM中に入れ、37°C 5% CO₂・5% O₂・90% N₂下で5~6時間追加成熟培養させる。追加成熟培養後、夫精子を5×10⁵/ml前後に

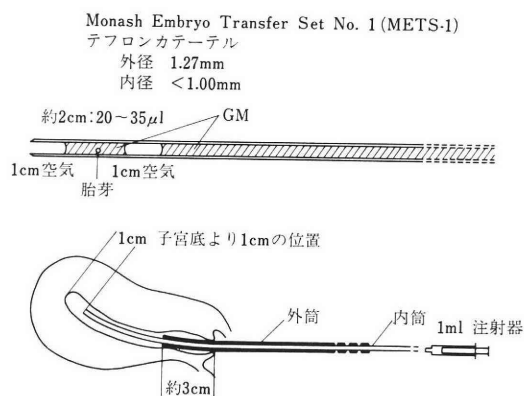


図4 胚移植 (ET)

なるように調節して加え (delayed insemination²⁾), さらに16時間培養する。その後受精卵を取り出し、ピペットで濾胞細胞を除去して GM 1ml の入った小試験管に移す (培養液交換)。GM 内では36時間受精卵の培養を行い、2~8細胞期に発育した胚を子宮に移植する (図3)。

6. 胚移植

外径1.27mm, 内径1.00mm 以下のテフロン製カテーテル (Monash Embryo Transfer Set No. 1) を用い、図4のごとく子宮底から約1cmの所に20~35 μlのGMとともに胚を移植する。

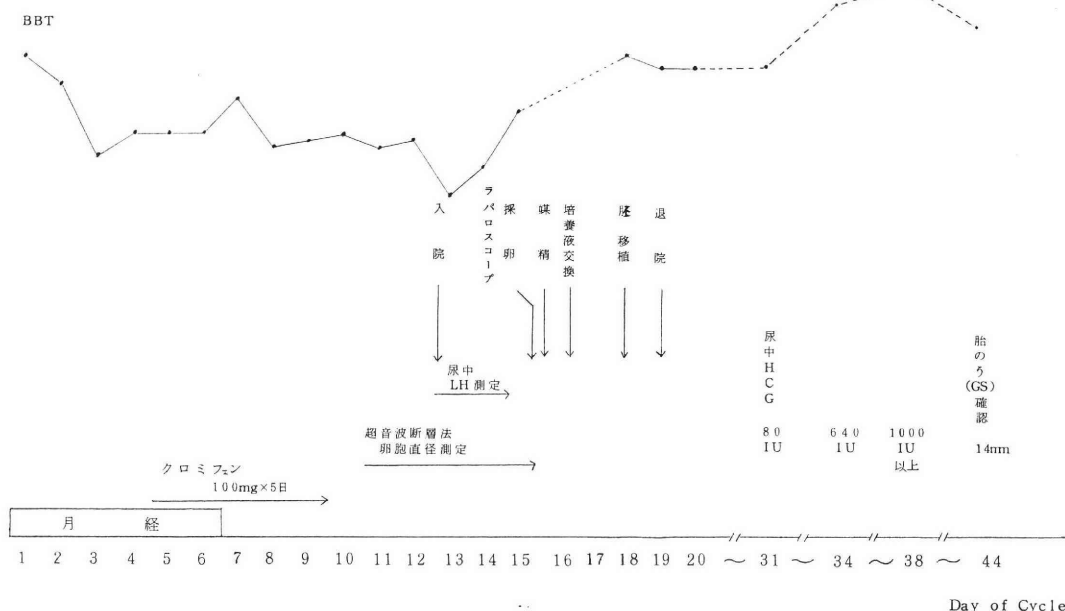


図5 体外受精・胚移植 (IVF-ET) の経過 (1)

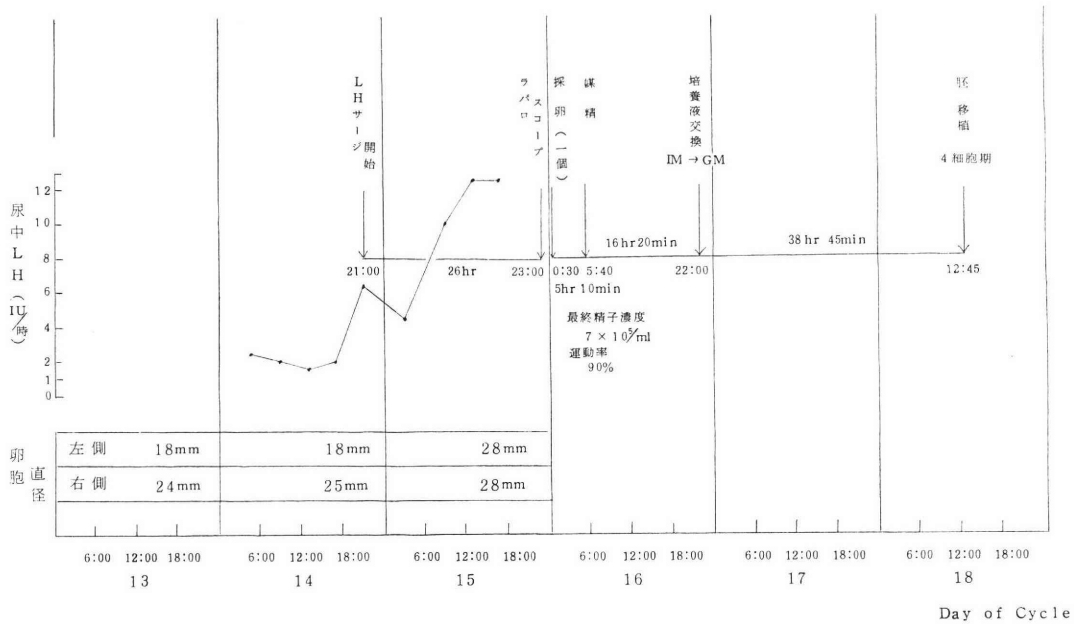


図6 体外受精・胚移植 (IVF-ET) の経過 (2)

本症例の治療経過

最終月経は1月22日から6日間。妊娠成立までの経過については図5に、IVF-ETの詳細は図6に示した。月経周期第14日の21:00にLHサージの開始を認め、その26時間後に腹腔鏡を施行した。卵胞は右卵巣に1個、左卵巣に2個認めたが、卵は左卵巣より1個採取された。5時間10分後に夫精子を $7 \times 10^6/\text{ml}$ 加え(今回の精液分析の結果は表2に示した)16時間20分後に培養液を交換し、受精卵を38時間45分培養した。月経周期第18日の12:45に4細胞期に发育した受精卵を確認し子宮

表2 媒精時の夫精液分析

精液量	4.0 ml
精子濃度	$117 \times 10^6/\text{ml}$
精子運動率	90%

に移植した。各時期の卵形態は図7に図示した。

ET後は24時間の安静を守らせ退院させた。

月経開始日から数えて31日目に尿中HCG 80 IU/L, 34日目に640 IU/L, 38日目に1000 IU/L以上となり、44日目に胎のうを子宮内に認め着床を確認した(図8)。

考案

1978年イギリスの Steptoe によつて世界で初めての体外受精児が誕生して以来、オーストラリア、アメリカ、西ドイツ、カナダ、フランス、オーストリア等で多

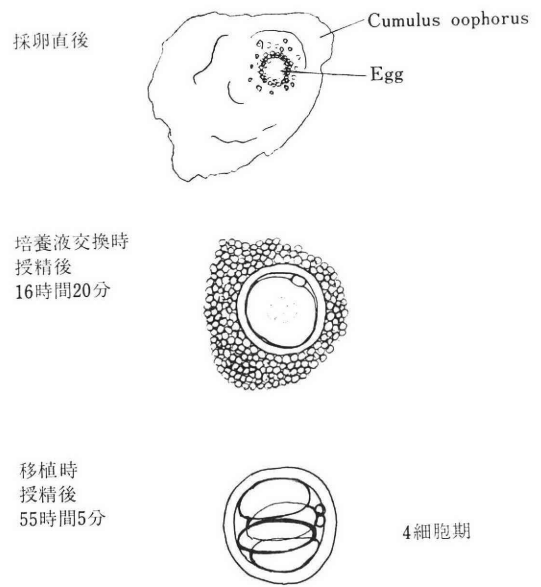


図7 卵子の形態

数の体外受精が試みられ、現在120例以上の誕生が報告されている。

わが国においても近年IVF-ETへの関心が高まり、多くの施設で臨床応用が試みられている。東北大学医学部付属病院産科婦人科でも1983年1月から本格的な臨床応用に取り組み今回はじめて妊娠成立を確認した。本症例は本邦における最初のIVF-ETによる妊娠成功例と

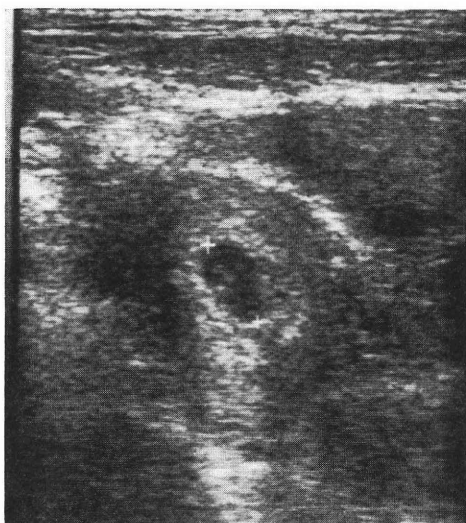


図8 月経開始日から44日目に認められた胎のう。(超音波断層所見)

思われる。

文 献

- 1) Quigley, M. M., Wolf, D. P., Maklad, N. F., Dandekar, P. V. and Sokoloski, J. E.: Follicular size and number in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 38: 678, 1982.
- 2) Trounson, A. O., Mohr, L. R., Wood, C. and Leeton J. F.: Effect of delayed insemination on in-vitro fertilization, culture and transfer of human embryos. *J. Reprod. Fert.* 64: 285, 1982.

Pregnancy Obtained by In Vitro Fertilization and Embryo Transfer

Masakuni Suzuki, Kazuhiko Hoshi,
Hiroshi Hoshiai, Akira Saito
Kotaro Momono, Ryoichiro Mori,
Koichi Kyono, Akira Tsuiki,
Hideaki Imaizumi, Fumiyasu Nagaike,
Shigeki Uehara, Takako Naganuma,
Yoko Hirose

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of
Medicine, Sendai, Japan

A pregnancy has been established by implanting a four-cell embryo into the uterine cavity of a woman diagnosed as tubal sterility. The embryo was obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg aspirated at laparoscopy 26 hours after the beginning of the luteinizing hormone surge. Elevated levels of urinary human chorionic gonadotropin and an intrauterine gestational sac at 6 weeks confirmed the presence of an early pregnancy.

(受付: 昭和58年 3月14日, 特掲)

Catecholesterogen の中枢性 Gonadotropin 分泌作用に関する研究

The Role of Catecholestrogens in the CNS as a Mechanism
Involved in the Control of Gonadotropins

日本大学医学部産婦人科学教室 (主任: 高木繁夫教授)

加 藤 秀 男

Hideo KATO

Dep. Obstet. Gynecol., School of Medicine, Nihon University
(Chairman; Prof. Shigeo Takagi)

中枢性 Gonadotropin (G) 分泌機構における 2-hydroxy estradiol (2-OHE₂) の作用とその機序を、2-hydroxy estrone (2-OHE₁) との比較の基に解明することを目的とし、in vivo, in vitro の両実験系により、それを検討し分析した。(1) 家兎第3脳室に対する2-OHE₂ の負荷実験においては、その20 μ g投与群で血中 LH 濃度の動態は特異的となり、投与後60分までは漸減した後、240分で19.0 $\pm$ 6.2ng/ml と有意な増加を認めた。一方 ³H をラベルした2-OHE₂, 2-OHE₁, estradiol-17 β (E₂) を用いた家兎視床下部、下垂体両組織の cytosol 分画における radio receptor assay 実験系によれば、(2) 2-OHE₂ と 2-OHE₁ の両組織における解離定数 (Kd) は視床下部/下垂体でそれぞれ1.07 $\pm$ 0.12 (nM)/0.95 $\pm$ 0.04, あるいは4.13 $\pm$ 0.78/1.80 $\pm$ 0.24 となり、結合部位数 (NBS) は0.24 $\pm$ 0.04 (pmol/mg protein)/3.82 $\pm$ 0.39, 0.69 $\pm$ 0.12/3.19 $\pm$ 0.81となり、両者共に特異的な結合親和性を有することが認められた。また 2-OHE₂ の Kd, NBS は E₂ のそれと極めて近似した値を示した。(3) 下垂体 cytosol 分画における E₂, 2-OHE₂, 2-OHE₁ それぞれの NBS は estradiol benzoate の前投与によつて同様の变化を受け、すなわち投与24時間後には減少を示した後、48時間後には再び増加することを認めたが、2-OHE₁ の変動は比較的少なかった。(4) 下垂体 cytosol の estrogen receptor に対する各 steroids の競合力価は E₂>2-OHE₂>2-OHE₁ となり、一方 ³H-2-OHE₂ の結合に対するそれについても同一のパターンを示した。以上の成績は、2-OHE₂ が estrogen receptor を介してその生理作用を発揮していること、さらに 2-OHE₂ と 2-OHE₁ とはその作用機序を異にすることを示唆したものである。

(Jap. J. Fert. Ster. 28(4), 444-452, 1983)

緒 言

周知の如く1960年 Fishman ら¹³⁾によつて初めて分離された catecholesterogen (2-, あるいは4-hydroxy estrogen) は、Naftolin ら²⁹⁾による Gonadotropin (G) 分泌刺激作用の報告をみて以来、一躍生殖内分泌学上注目を受ける存在となったが、中枢性排卵機構の複雑性も伴い、この多種類存在する catecholesterogen のうち、いかなる種類のものが生理的役割の主役を成し、またいかなる機序の基にその作用を発揮するのか、この問題については未だ多くの未解決の部分を残している。すなわ

ち、in vitro 実験系においてラット視床下部・下垂体両組織での estradiol (E₂) からの様々な catecholesterogen への転換の相違^{7,8)}, E₂ receptor に対する競合阻害力価の相違^{10,12,26,27)}, あるいは幼若ラットの pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) による排卵誘発に及ぼす catecholesterogen の影響等をみた in vivo 実験系での報告¹⁶⁾は、初期のそれとは異つていずれも 2-OHE₁ よりむしろ 2-OHE₂ あるいは 4-OHE₂ の側にその生理作用の主力をみるとした見解が占めている。またこれに加え、2-OHE₂ を実験動物に点滴投与を行うと逆に G 分泌を抑制するとされるが²⁵⁾, 一方、雄ミニ

ブタの中枢神経系の特定部位への直接投与を行つた実験系^{31,32)}によれば、G 分泌に対し 2-OHE₂ の扁桃核への投与はそれを抑制し、正中隆起部への投与では刺激と抑制との両作用が出現する、などこの物質の作用についてはなお混沌としている。しかし G 分泌に対する catecholestrogen の作用をみた実験系の多くはそれの全身的投与法が実施されており、この物質の代謝速度が大きく²²⁾、生化学的にも安定性を欠如し、さらに blood brain barrier が存在することなどについての考慮が乏しいため、この物質の G 分泌に係わる中枢神経系に対する直接的作用についても再検討する必要がある。さらに近年交尾排卵動物である家兎の第 3 脳室への 2-OHE₁ 投与は G 分泌を刺激し、しかも indomethacin の前処置によりその作用が阻害されることより prostaglandins (PGs) との関連を示唆した報告⁵⁾もあり、catecholestrogen の作用は脳内 catecholamine との相互関係に立脚したものの⁹⁾、あるいは estrogen receptor に対する E₂ との競合作用の上に成り立つものとする考え方^{10,12,26,27)}のみでは説明しがたい。そこで著者は家兎を実験対象とし、中枢神経系への直接投与により G 分泌に対する 2-OHE₂ の作用を捉える実験系、すなわちその第 3 脳室への様々な量の 2-OHE₂ の投与を施行し、その後の血中 LH 濃度の詳細な経時的变化を分析して、中枢性排卵機構に及ぼす 2-OHE₂ の作用と、同時に 2-OHE₁ の作用との相違を検討した。また第 2 にその作用部位及びその機序を解明する為に、視床下部・下垂体それぞれの領域における 2-OHE₂、2-OHE₁ 両者の結合態様を求め、また estrogen の投与がそのそれぞれの結合態様に及ぼす影響を分析し、さらに下垂体 E₂ receptor に対する競合阻害力価の相違ならびに ³H-2-OHE₂ の下垂体への結合に対する競合阻害力価の相違を併せて検討し、若干の知見をえたので報告する。

実験方法

実験動物

実験対象は、体重 2.5~3.5 Kg の雌成熟家兎 (New Zealand White) とし、最底 3 週間以上雄家兎から隔離し、日照時間 12 時間、室温はほぼ 24°C、湿度 50~60% の条件下に個々のケージ内で分離飼育を行つた。

実験 1.

2-OHE₂、E₂ の第 3 脳室投与実験にあたっては、第 3 脳室への catheterization、採血法、血中 LH 濃度測定法などは全て村井⁵⁾の方法に順じて行つた。すなわち、脳定位固定装置にて固定し、麻酔下にてステンレススチール製のパイプを第 3 脳室に留置した家兎に estradiol benzoate 50 µg を 3 日間筋注し、4 日目にパイプに接

続したシリコンチューブより脳脊髄液の逆流を確認した後、2-OHE₂ と E₂ (両者共 steraloid inc.) のそれぞれを一定時刻に、しかも infusion pump により一定速度 (10 µl/min) で注入した。採血は、Thiamylal Sodium 麻酔下で大腿動脈に挿入した catheter より、投与前、投与後 15, 30, 60, 120, 240, 360 分に施行した。血中 LH の測定は標準 LH (Papkott Ex 130 G.B)、特異的抗家兎 LH モルモット血清 (N.I.H.LHS-18)、¹²⁵I-labeled ovine LH (LER-1056, C₂) 等を使用し、Scaramuzzi ら³⁶⁾の方法を基本とする 2 抗体法 radioimmunoassay で行つた。2-OHE₂ は、その 20, 50, 100, 200, 500, 800 µg を 50 % dimethyl Sulfoxide (DMSO) 生食溶液 10 µl に溶解後注入し、E₂ は、その 20, 50 µg を同様にして第 3 脳室へ負荷した。なお以上の対照群として 50% DMSO 生食溶液 50 µl を脳室内に投与し、その血中 LH 濃度を測定した。

実験 2. cytosol 分画の作製

家兎を断頭した後、直ちに視床下部、下垂体を摘出し、濾紙にて血液を吸着除去後、4°C の条件下に置いた。摘出範囲は、前後は視神経交叉の前端より正中隆起の後端まで、左右は視床下部裂溝の位置でそれぞれ垂直断し、上部は前交連の高さで水平断し、これを視床下部分画とした。ついで各々の重量を測定した後、視床下部には 4 倍量、下垂体には 10 倍量の TEMA buffer (10 mM Tris, 1.5 mM EDTA, 1.5 mM mercaptoethanol, 0.05% ascorbic acid, 4°C, pH 7.4) を加え、teflon-glass hand homogenizer にて 10 strokes の homogenize を行い、日立 05-PR-22 型遠心機にて、4°C、1,000×g、30 分間遠心し、さらにその上清を日立 65-P7 超遠心機にて、0°C、105,000×g、60 分間の超遠心を行い、その上清 (cytosol 分画) を検体として用いた。検体の蛋白濃度は全て Lowry ら²⁴⁾の方法により測定した。

標識化合物および純品

[6, 7-³H] estradiol-17β (S.A 51 Ci/mmol), [6, 7-³H] estrone (S.A 48 Ci/mmol) は New England Newclear より購入した。[6, 7-³H] 2-hydroxy estradiol (S.A 51 Ci/mmol), [6, 7-³H] 2-hydroxy estrone (S.A 48 Ci/mmol) は上記の 2 者をそれぞれ Gelbke ら¹⁷⁾の方法により、Fremy's salt と反応させ、Kiesel Gel-60 column chromatography により精製した。いずれの標識化合物も TLC にて純度を確認した後、実験に使用した。

estradiol-17β (E₂), estrone (E₁), 2-hydroxy estradiol (2-OHE₂), 2-hydroxy estrone (2-OHE₁), 4-methoxy-estradiol (4-MeE₂), 4-methoxy estrone (4-MeE₁) は

いずれも steroloid inc. より購入し, 4-hydroxy estrone (4-Me E₁) は 沼沢博士 (東北薬科大学) より提供を受けた。

実験 2-a.

前述の如く作製した cytosol 分画は直ちに以下の radio receptor assay に供した。すなわち, 視床下部は 200 μ l, 下垂体は 50 μ l の検体に, 50 μ l の TEMA buffer 中に溶解調整した諸濃度 (0.1~3nM) の ³H-2-OHE₂, あるいは ³H-2-OHE₁, あるいは ³H-E₂ を加え, Total incubation volume は視床下部250 μ l, 下垂体100 μ l として, 4°C, 24時間 incubate した。また非特異的結合分画を除くため, それぞれ 100 倍量の非標識化合物を加えたものの incubation を同時に行い, 後述の radio activity の count 数より減じた。³H 結合分画 (Bound) と遊離 ³H (Free) の分離は, TEMA buffer に0.025% dextran T-70, 0.25% Norit A charcoal を加え, 4°C, pH 7.4に調整した Dextran coated charcoal 液を検体に加えて静かに混和し, 4°C, 15分間の incubation の後に1,000×g, 4°C, 10分間遠心し, Bound の radio activity を Mark III, 6880, Analytic Searle Radiographics Inc. 製の liquid scintillation spectrometer にて測定した。

各々の K_d, NBS の算定は scatchard analysis³⁵⁾ により解析し, 視床下部, 下垂体 cytosol 分画に対する 2-OHE₂, 2-OHE₁, E₂ それぞれの結合態様につき検討した。なお全操作は duplicate に施行した。

実験 2-b.

estrogen の前投与が, 2-OHE₂, 2-OHE₁, E₂ の結合態様に与える影響を検討するために, 家兎を以下の3群に分類し, 各群について同時に radio receptor assay を行つた。すなわち, 1群: 無処置にて断頭した家兎群, 2群: estradiol benzoate 50 μ g 筋肉内注射24時間後に断頭, 3群: estradiol benzoate 50 μ g 負荷48時間後断頭の3群とし, それぞれの下垂体 cytosol 分画における3

者の K_d, K_BS の変化を分析した。

実験 2-c.

Estrogen receptor に対する各 steroids の relative affinity を検討するために, 下垂体 cytosol について, 25 μ l の TEMA buffer に溶解した ³H-E₂ 0.5 nM と 25 μ l の TEMA buffer に溶解した0.5~500nM の E₂, 2-OHE₂, 2-OHE₁, 4-OHE₁, 4-MeE₂, 4-MeE₁ をそれぞれ加え, radio receptor assay を行つた。ついで ³H-2-OHE₂ 0.5nM と 0.5~500nM の E₂, 2-OHE₂, 2-OHE₁ をそれぞれ加えた検体についても同様の操作を行い, 2-OHE₂ の結合に対する各 steroids の競合阻害力価についても検討した。

実験成績

成績 1.

2-OHE₂ 第3脳室内投与により血中 LH の上昇をみ

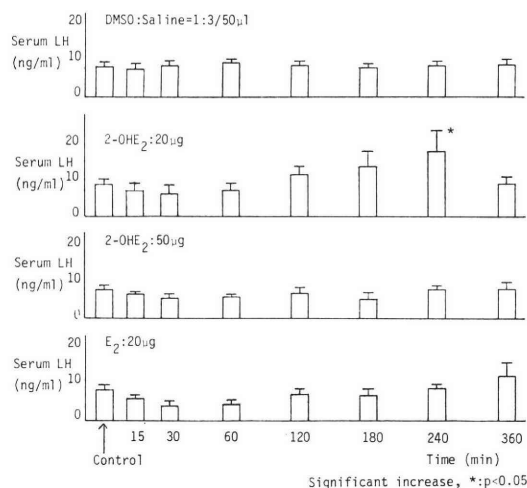


Fig. 1 Comparison of effects of 2-OHE₂ and E₂ on serum LH levels

Table 1 Sequential serum LH levels (mean $\pm$ SD.) after administration of 2-OHE₂ or E₂ into the third ventricles of estrogen primed female rabbits

	Control	15min	30min	60min	120min	180min	240min	360 min
2-OHE ₂ ; 20 μ g	9.2 $\pm$ 1.8	7.3 $\pm$ 2.4	6.6 $\pm$ 2.5	7.5 $\pm$ 2.2	12.1 $\pm$ 2.6	14.7 $\pm$ 4.3	19.0 $\pm$ 6.2*	9.6 $\pm$ 2.1
50 μ g	8.2 $\pm$ 1.4	7.0 $\pm$ 0.8	5.9 $\pm$ 1.2	6.1 $\pm$ 0.8	7.2 $\pm$ 1.7	5.6 $\pm$ 1.8	8.3 $\pm$ 1.3	8.5 $\pm$ 2.0
100 μ g	8.7 $\pm$ 2.2	7.7 $\pm$ 0.2	6.7 $\pm$ 1.0	7.1 $\pm$ 0.5	7.8 $\pm$ 2.3	7.6 $\pm$ 1.6	9.8 $\pm$ 3.4	8.0 $\pm$ 1.4
200 μ g	8.5 $\pm$ 1.7	7.2 $\pm$ 0.9	6.3 $\pm$ 1.4	6.2 $\pm$ 1.8	7.4 $\pm$ 1.4	7.8 $\pm$ 1.8	8.1 $\pm$ 2.1	7.8 $\pm$ 1.6
500 μ g	9.1 $\pm$ 1.9	7.5 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 1.7	7.0 $\pm$ 2.0	7.3 $\pm$ 1.6	7.4 $\pm$ 1.4	7.8 $\pm$ 1.5	8.0 $\pm$ 1.3
800 μ g	8.6 $\pm$ 2.0	7.2 $\pm$ 1.2	7.0 $\pm$ 1.8	6.4 $\pm$ 1.2	6.8 $\pm$ 1.9	7.8 $\pm$ 1.7	8.0 $\pm$ 2.1	7.1 $\pm$ 1.6
E ₂ ; 20 μ g	9.0 $\pm$ 1.6	6.5 $\pm$ 0.8	4.2 $\pm$ 1.7	4.8 $\pm$ 1.3	7.8 $\pm$ 1.5	7.2 $\pm$ 2.0	9.3 $\pm$ 1.5	13.0 $\pm$ 4.0
50 μ g	8.5 $\pm$ 1.3	6.9 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.8	4.4 $\pm$ 1.5	6.7 $\pm$ 2.0	7.0 $\pm$ 1.8	8.7 $\pm$ 2.3	8.0 $\pm$ 2.4

Significant increase, *: p<0.05

(ng/ml)

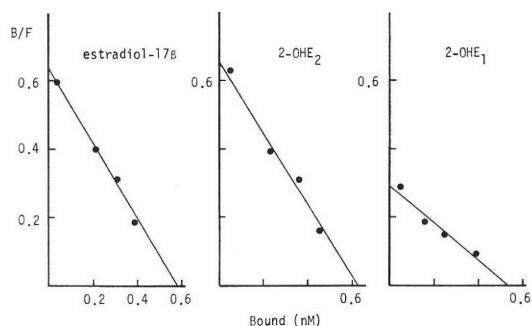


Fig. 2 Scatchard analysis of the specific binding of ^3H -estradiol- 17β , ^3H -2-OHE $_2$, and ^3H -2-OHE $_1$ in the pituitary cytosol

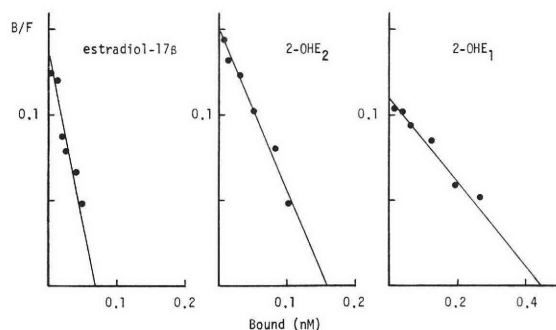


Fig. 3 Scatchard analysis of the specific binding of ^3H -estradiol- 17β , ^3H -2-OHE $_2$, and ^3H -2-OHE $_1$ in the hypothalamic cytosol

たものは、その20 μg 投与群6例中3例のみであり、血中 LH の動態は60分までは漸減した後、240分に至り19.0 $\pm$ 6.2 ng/ml と有意の上昇 ($P<0.05$) を認めた (表-1, 図-1)。一方 E $_2$ の負荷群については、その20 μg 投与群において血中 LH は240分までは下降し、360分に至り軽度の上昇傾向を示したが、有意差は認められなかった。その他の 2-OHE $_2$, E $_2$ 投与群では上昇を認めず、一様に下降傾向を示した。また対照群における血中

LH 値は360分に至るまで一定の値を示した。

成績 2

成績 2-a.

Scatchard analysis による解析の結果 (図-2, 3, 表-2), 2-OHE $_2$, 2-OHE $_1$, E $_2$ は視床下部, 下垂体両組織の cytosol に対し、各々が特異的な結合親和性を有することが認められた。そしてその親和性は両組織において E $_2$ が最も強く、視床下部/下垂体でそれぞれ $K_d=0.53\pm0.14\text{nM}/0.89\pm0.05$ であり、2-OHE $_2$ が $1.07\pm0.12/0.95\pm0.04$ とこれに近似して比較的強く、2-OHE $_1$ のそれは $4.13\pm0.78/1.80\pm0.24$ と比較的弱いことを認めた。一方 NBS の値は E $_2$ が 0.11 ± 0.02 pmol/mg protein/ 3.50 ± 0.46 , 2-OHE $_2$ が $0.24\pm0.04/3.82\pm0.39$, そして 2-OHE $_1$ が $0.69\pm0.12/3.19\pm0.81$ と 3者共、視床下部に比較し、下垂体で5~30倍と有意な高値を示した ($P<0.05$, 0.01)。

成績 2-b.

前述の3群それぞれの下垂体 cytosol 分画における各 steroids の結合態様の変化は以下の如くであり (図-4, 表-3), すなわち、E $_2$ の NBS 値は1群の 3.50 ± 0.46 pmol/mg protein に対し、2群で 1.71 ± 0.23 と有意に減少し ($P<0.01$), 3群では 4.59 ± 0.40 と逆に有意に増加することを認めた ($P<0.01$)。また 2-OHE $_2$ の NBS 値も E $_2$ のそれとほぼ同様の動態を示し、しかもその変動も E $_2$ 同様有意に大きな変化を示したが ($P<0.01$), 2-OHE $_1$ の NBS 値の変化のみがやや特異的であり、前2者と同様の動態を呈しながらその変動は前2者に比較し小さな値を示した ($P<0.05$)。一方それぞれの steroids の K_d 値についてみると、NBS 値にみられた変化はなく、E $_2$, 2-OHE $_2$, 2-OHE $_1$ 共、3群間における有意差を認めることはできなかった。

成績 2-c.

下垂体 cytosol 分画の estrogen receptor に対する各 steroids の競合能及び、2-OHE $_2$ の結合に対する各 steroids のそれは極めて特徴的であり (図-5, 6), すなわち H 3 -E $_2$ の結合に対する各 steroids の競合能は、E $_2$ が最

Table 2 Comparison of the binding affinity or capacity of estradiol- 17β , 2-OHE $_2$, and 2-OHE $_1$ in the pituitary or hypothalamic cytosol

	Hypothalamus		Pituitary	
	Kd	NBS	Kd	NBS
estradiol- 17β	0.53 $\pm$ 0.14	0.11 $\pm$ 0.02	0.89 $\pm$ 0.05	3.50 $\pm$ 0.46
2-OHE $_1$	4.13 $\pm$ 0.78	0.69 $\pm$ 0.12	1.80 $\pm$ 0.24	3.19 $\pm$ 0.81
2-OHE $_2$	1.07 $\pm$ 0.12	0.24 $\pm$ 0.04	0.95 $\pm$ 0.04	3.82 $\pm$ 0.39

Kd: nM, NBS: pmol/mg protein

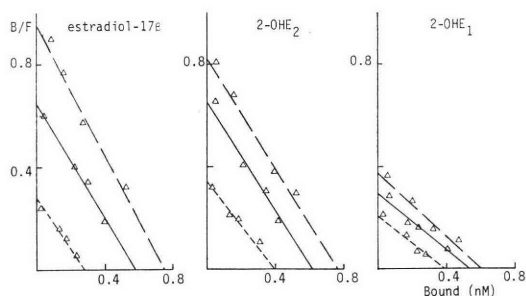


Fig. 4 Variations in scatchard analyses of steroids in the pituitary cytosol after pretreatment with estradiol benzoate (—: control, ----: after 24hrs., - · - : after 48hrs.)

大であり、次いで 2-OHE₂ がこれに近似して比較的強く、これに反して 2-OHE₁ のそれは弱い。また 4-OHE₁ のそれは 2-OHE₁ と 2-OHE₂ の中間に位置しており、4-MeE₂, 4-MeE₁ は共に極めて弱かった。一方、³H-2-OHE₂ の結合に対する各 steroids の競合能をみた場合も、³H-E₂ の結合に対するそれとほぼ同様の関係、すなわちその競合能は E₂>2-OHE₂>2-OHE₁ の順で強いことが認められた。

考 案

前述の如く中枢神経系への 2-OHE₂ の投与実験はわずかに Parvizi の^{31,32)} それをみるのみである。すなわち氏は雄ミニブタを対象に第1に 20ng の 2-OHE₂ 投与を catecholamine が高濃度に存在する扁桃核に行い、投与後 2~4 時間後血中 LH が減少すること、続いて前と同様に視床下部内側底部へ 2-OHE₂ を投与し同一時間で血中 LH を測定した結果、増加あるいは減少するという相反する二つの作用があることを認め、これらの作用は 2-OHE₂ がこの2つの部位に存在する catecholamine の作用を増強することによるものと推察している。しかし、これらの実験系では G 分泌に及ぼす 2-OHE₂ の量的な問題と血中 G の詳細な経時的変化あるいは E₂ の作用との比較についての検討がない。

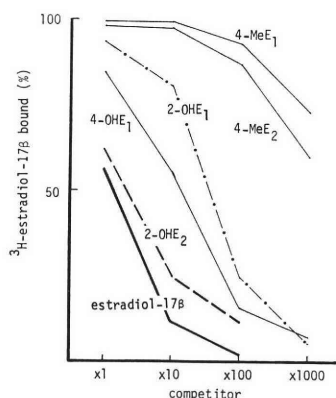


Fig. 5 Competitive effects of various catecholesterogens and estradiol-17β on the binding of ³H-estradiol-17β (0.5nM) in the pituitary cytosol

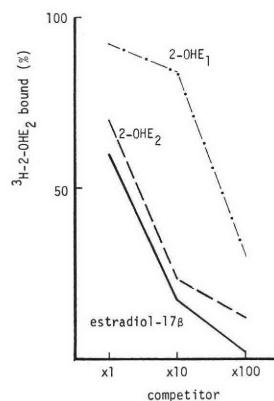


Fig. 6 Competitive effects of various 2-OHEs and estradiol-17β on the binding of ³H-2-OHE₂ (0.5nM) in the pituitary cytosol

よって今回著者は以上の点を考慮して実験を計画し、第1点として 2-OHE₂ の量的な差に対する比較検討を行ったが、それによれば成績 1. で示した如く 2-OHE₂ の

Table 3 Effect of pretreatment with estradiol benzoate on the specific binding of ³H-estradiol-17β, ³H-2-OHE₂, and ³H-2-OHE₁ in the pituitary cytosol

	estradiol-17β		2-OHE ₂		2-OHE ₁	
	Kd	NBS	Kd	NBS	Kd	NBS
control.	0.89±0.05	3.50±0.46	0.95±0.04	3.82±0.39	1.80±0.24	3.19±0.81
after 24 hrs.	0.97±0.08	1.71±0.23	1.14±0.10	2.45±0.30	1.83±0.16	2.37±0.35
after 48 hrs.	0.79±0.06	4.59±0.40	0.97±0.05	4.74±0.51	1.53±0.12	3.59±0.52

Kd: nM, NBS: pmol/mg protein

第3脳室投与後 LH の増加をみたものは、その20 μ g 投与時のみであり、しかもその動態は投与後60分までは一端下降傾向を示し、240分後、 $19.0 \pm 6.2 \text{ ng/ml}$ となり、あたかも抑制より解放されたが如き有意の増加 ($P < 0.05$) を認めている。一方、2-OHE₂ を増量した時の血中 LH 動態は50 μ g 以上の全ての投与群で同じパターンを示し、投与後360分に至るまで下降傾向を示し、これはまた E₂ の50 μ g 負荷時においても同様の傾向を取っている。このように catecholesterogen の投与量とG分泌作用とが逆比例的関係を持つとした報告は、Naftolin²⁹⁾、Morishita²⁸⁾による catecholesterogen の全身的投与法による成績、また教室村井³⁾による家兎第3脳室への 2-OHE₁ 投与時の成績に一致している。著者の成績でも E₂ 負荷時の血中 LH 動態は 2-OHE₂ の50 μ g 以上の負荷群のそれと同一パターンを示しており、2-OHE₂ ばかりでなく 2-OHE₁ も大量投与によつては estrogen 作用が出現しているものと受け取れる。次に 2-OHE₂ と 2-OHE₁ とが同一機序によつてG分泌を行なうか否かについては、著者と同一実験系を用いた村井³⁾の 2-OHE₁ の第3脳室投与実験における成績と比較検討すると、氏の成績では 2-OHE₁ 500, 800 μ g の投与後みる血中 LH 動態は、30分後と120分とで増加をみる特異的二峰性上昇型を示しており、今回の著者が行なつた 2-OHE₂ 投与時みる LH 分泌パターンと異なっている。すなわち氏は、交尾刺激による LH の二峰性上昇をとらえた Kanematsu¹⁸⁾と同様、2-OHE₁負荷によつてみると血中 LH の最初のピークが内因性 LH-RH の作用によるものか、または下垂体への直接作用であるとし、第2ピークが中枢神経内のG分泌系全体の賦活を促す刺激によるもの、例えば交尾反射、化学物質、電気刺激に基づくそれと同様であろうとしている。さらに 2-OHE₁ の LH 分泌刺激作用は、同一部位に indomethacin の前投与を行なうことによつて抑制されることとした上、2-OHE₁ のこの作用には内因性 PGs の働きが重要であるとしたが、これらはいずれも 2-OHE₂ と 2-OHE₁ とが中枢神経系のG分泌機構においてはそれぞれ異なつた作用、あるいは異なつた機序によつて作用することを示唆したものと考えられる。

次にこのそれぞれの 2-OHEs のG分泌作用の相違について考察すると、現在 catecholesterogen の作用機序については以下の如く考えられている。すなわち、(1) catecholamine 系を介するとする説^{6,9,26)}、主に in vitro の実験より (a) catecholesterogen は catecholamine と同一酵素、catechol-O-methyltransferase (COMT) によつて代謝されるので、同一部位にこの両者が存在し、catecholesterogen 代謝で消費された COMT が減少

し、ひいては catecholamine 代謝の遅延を招き、その作用の増強あるいは持続が起るとするもの、(b) catechol-estrogen が直接 Tyrosine hydroxylase 活性を阻害するとするもの²³⁾、(2) clomiphene citrate 等の抗 estrogen 作用をもつ物質と同様、estrogen receptor を介して estrogen との競合作用が起るため^{10,12,26,27)}とする諸説がある。

そこで著者は実験1.の成績より in vivo においてG分泌に対して 2-OHE₂ と E₂ とがややその作用を異にしたこと、さらに村井³⁾の成績と比較し 2-OHE₁ と 2-OHE₂ とはその作用が異なっていることを前提とし、実験2.として家兎の視床下部、下垂体の両部位における in vitro 実験より、estrogen receptor に対する 2-OHE₂ あるいは 2-OHE₁ と E₂ との競合態様を検討し、さらに ³H をラベルした 2-OHE₂ と 2-OHE₁ とのそれぞれの部位における特異的結合と estrogen 負荷時の動態より 2-OHE₂ の作用機序と 2-OHE₂ と 2-OHE₁ の作用の相違について解析した。

周知のとおりホルモン作用の機序の一つに receptor を介するそれがある。すなわち estrogen はまず target organ の細胞膜を通過した後、細胞質の cytosol receptor と結合し、温度依存性の過程を経た後、preformed 5S complex に転換して、これが核内に取り込まれ、neonuclear receptor が形成され、(DNA, RNA 系を介して) 遺伝子の活性をみてその作用が発現するとされている¹¹⁾。E₂ の中枢神経内 receptor についてはラットの視床下部、下垂体の両部位で Kato, Villee^{19,20)}によつて詳細に検討されたが、性周期を持たない家兎においても中枢神経組織内に E₂ receptor が存在¹²⁾するとされるが、このことは銅塩排卵あるいは腔刺激排卵の前処置として投与される estradiol benzoate によつて排卵誘発効果が高まること^{2,4)}からもその存在は否定しがたい。因みに著者の成績でも視床下部、下垂体の両部位で ³H をラベルした E₂ の Kd 値は 0.53 ± 0.14 , 0.89 ± 0.05 (nM)、また NBS は 0.11 ± 0.02 , 3.50 ± 0.46 (pmol/mg protein) となり、高い親和性と特定の結合部位数を有し、しかも ³H をラベルしていない E₂ との競合阻害実験からも cytosol 分画において特異的結合を示す E₂ receptor が存在することが認められた。そこで著者はこの E₂ receptor を介する 2-OHE₂ あるいは 2-OHE₁ 作用の機序を前述の方法により検討を行なつたが、その結果について検討すると以下の如き結論になるものと思われる。すなわち 2-OHE₂ と E₂ とは極めて近似し、2-OHE₂ も E₂ receptor に対して極めて高い親和性を持ち、従つて E₂ receptor に結合してその作用を発現したものと受け取れる。またこの関係は E₂ receptor

がより高濃度に存在する下垂体で一層著明であつた。すなわち (1) 視床下部、下垂体両部位の E_2 , 2-OHE₂, 2-OHE₁ の Kd 値は $E_2 < 2-OHE_2 < 2-OHE_1$ という関係にあり、しかも E_2 と 2-OHE₂ とのそれが極めて近似した値を示すこと、またこの傾向が下垂体組織においてより明確であつたこと、(2) E_2 の NBS 値は下垂体側で有意に高く、2-OHE₂, 2-OHE₁ についても同様の傾向を示し、(3) 3H をラベルした E_2 の結合に対する E_2 , 2-OHE₂, 2-OHE₁ のそれぞれの競合阻害力価は E_2 と 2-OHE₂ のそれが極めて近似し、逆に 3H をラベルした 2-OHE₂ の E_2 receptor への結合に対する E_2 と 2-OHE₂ の競合作用もほぼ同様の効果を示したが、2-OHE₁ は両者の結合に対する阻害効果が弱いこと、(4) 下垂体 cytosol における E_2 receptor の NBS 動態は estradiol benzoate の前処置により 24 時間後減少し、48 時間後軽度増加したが、 3H をラベルした 2-OHE₂ の NBS 動態も同様のパターンを示した、などの事実により裏づけられるものと思われる。

Davies らおよび Merriam ら^{12,26,27}) はラット視床下部、下垂体両組織、また Clarke ら¹⁰) は雌羊下垂体を用いて 3H をラベルした E_2 の cytosol E_2 receptor への結合に対する 2-OHE₁, 2-OHE₂, 4-OHE₁, 4-OHE₂ などの catecholestrogen の競合阻害力価につき報告し、2-OHE₁, 2-OHE₂ の阻害効果については共に著者の成績とも一致している。しかし今回著者は 3H をラベルした 2-OHE₁ あるいは 2-OHE₂ の E_2 receptor に対する直接的結合を求めてそれぞれの catecholestrogen について Kd, NBS を算出したが、いずれにせよ 2-OHE₂ が E_2 receptor に対し高い親和性を持ち、これに結合することにより、その作用を発揮したものと受け取れよう。次に今回の in vivo 実験系での 2-OHE₂ と E_2 との G 分泌に対する作用の相違については、2-OHE₂ は clomiphene 等の antiestrogenic agent と同様、cytosol の E_2 receptor と結合し、その複合体の核内移行後、RNA, DNA 合成へは進行しないため、あるいは E_2 が中枢神経内である種の catecholestrogen に転換合成されてその作用を発揮するには一定の時間を必要とするためのものと思われる。一方、2-OHE₁ と 2-OHE₂ との作用の相違については、この両者が同一機序により作用するとは考えにくい。それは著者の in vivo, in vitro の両実験成績と村井⁹) による 2-OHE₁ の第 3 脳室負荷実験の成績とを比較することによつても裏づけられ、また in vivo 実験系において 2-OHE₁ は 2-OHE₂ より COMT に対する親和性が高く³⁾、内因性 PGs と 2-OHE₁ との関連性についての示唆⁹)、さらに脳組織内において catecholamine が PG の生合成を刺激する³⁰⁾、な

どの報告を合わせ考えると、2-OHE₁ の作用は、一定の投与量下では E_2 receptor を介するそれよりむしろ catecholamine 系を介したそれを示唆するものと思われる。

ところで catecholestrogen は視床下部領域に高濃度に存在し^{33,34)}、またラット、ヒトなどの周期性排卵動物では、 E_2 を基質として、視床下部、下垂体の両組織内で転換合成されるとされ^{8,14,15)}、さらにラット組織を用いた Ball⁷⁾ らの実験では catecholestrogen への転換能は、肝では主として E_2 から 2-OHE₁ へのそれが大きく、中枢神経組織内では 2-OHE₂, 4-OHE₂ が主要な転換物質であるとされている。すなわちこれらの報告からも、周期性排卵動物では排卵前期に増加した血中 E_2 が中枢性排卵機構内で catecholestrogen に転換され、それが G 分泌に対して何らかの作用を持つことは明らかである。また今回の実験成績と村井の報告から、家兎における catecholestrogen の中枢性作用は 2-OHE₁ と 2-OHE₂ との二つのそれが異なっていることが示唆され、少なくとも 2-OHE₁ は G 分泌に対して刺激的作用を示し、2-OHE₂ は抑制的作用を示している可能性がある。したがって今後は中枢神経内で E_2 より catecholestrogen への転換を修飾、調節するその他の因子も考慮し、生体内に存在するこの物質の生理作用を正確に把握すること、また果してどの種の catecholestrogen が複雑した中枢性排卵機構のなかでその作用を営むのか、なお一層検討の余地はある。

稿を終わるに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました高木繁夫教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に御指導、御協力を載しました田根培講師、村井一郎博士、第 5 研究室各員、帝国臓器神戸川明博士、さらに家兎標準 LH, ovine LH, 抗家兎 LH モルモット血清を提供して下さいました Dr. H. Papkott (california 大学), Dr. Leo E. Reichert, Jr. (Emory 大学), 兼松重任博士(岩手大学、家畜解剖)に感謝いたします。

文 献

- 1) 岡 博, 大沢伸昭, 加藤順三: ホルモンレセプター: ステロイドホルモンのレセプター, p41, 東京, 中外医学社, 1977.
- 2) 九嶋勝司, 福島峰子: 脳機能と生殖, 第 2 巻, 排卵誘発物質の研究 p. 28, 東京, 協同医書出版, 1968.
- 3) 河野伸造, 藤野敏則, 森一郎: Catecholestrogen; 2-hydroxyestrone, 2-hydroxyestradiol のヒト赤血球での代謝並びにその意義について, 日産婦誌, 34: 1372, 1982.
- 4) 鈴木雅州: 脳機能と生殖, 第 1 巻, 銅塩排卵の本態, p. 55, 東京, 協同医書出版, 1968.
- 5) 村井一郎: 家兎の gonadotropin 放出機構にお

- ける catecholestrogen の意義に関する研究, 日本不妊学会誌 28 : 200, 1983.
- 6) Ball, P., Knuppen, R., Haupt, M. and Breuer, H.: Interactions between estrogens and catecholamines III. Studies on the methylation of catecholestrogens, catecholamines and other catechol by the catechol-O-methyltransferase of human liver. *J. Clin. Endocr. Metab.* 34 : 736, 1972.
 - 7) Ball, P., Haupt, M. and Knuppen, R.: Comparative studies on the metabolism of oestradiol in the brain the pituitary and the liver of the rat. *Acta Endocr. Copenh.* 87 : 1, 1978.
 - 8) Ball, P. and Knuppen, R.: Formation of 2 and 4-hydroxyestrogens by brain, pituitary and liver of the human fetus. *J. Clin. Endocr. Metab.* 47 : 732, 1978.
 - 9) Breuer, H. and Köster, G.: Interaction between estrogens and neurotransmitters at the hypophyseal-hypothalamic level. *J. Steroid Biochem.* 5 : 961, 1974.
 - 10) Clarke, I. J. and Findlay, J. K.: Catechol oestrogens and gonadotropin secretion in the ewe, Affinity for pituitary oestrogen receptors in vitro and action on gonadotropin secretion in vivo. *J. Endocrinol.* 85 : 503, 1980.
 - 11) Clark, J. H. and Hardin, J. W.: Steroid hormone receptors and mechanism of action. *Res. Reprod.* 916 : 2, 1977.
 - 12) Davies, I. J., Naftolin, F., Ryan, K. J., Fishman, J. and Siu, J.: The affinity of catecholestrogens for estrogen receptors in the pituitary and anterior hypothalamus of the rat. *Endocrinology* 97 : 554, 1975.
 - 13) Fishman, J., Cox, R. J. and Gallagher, T. F.: 2-hydroxyestrone: a new metabolite of estradiol in man. *Arch. Biochem. Biophys.* 90 : 318, 1960.
 - 14) Fishman, J. and Norton, B.: Catecholestrogen formation in the central nervous system of the rat. *Endocrinology* 96 : 1054, 1975.
 - 15) Fishman, J., Naftolin, F., Davies, I. J., Rayan, K. J. and Petro, Z.: Catecholestrogen formation by the human fetal brain and pituitary. *J. Clin. Endocr. Metab.* 42 : 177, 1976.
 - 16) Franks, S., Ball, P., Naftolin, F. and Ruf, K. B.: Effect of catechol oestrogens on induced ovulation in the immature rat. *J. Endocr.* 86 : 263, 1980.
 - 17) Gelbke, H. P., Haupt, O. and Knuppen, R.: A simple chemical method for the synthesis of catecholestrogens. *Steroids* 21 : 2, 1973.
 - 18) Kanematsu, S., Scaramuzzi, R. J., Hilliard, J. and Sawyer, C. H.: Patterns of ovulation-inducing LH release following coitus, electrical stimulation and exogenous LH-RH in the rabbit. *Endocrinology* 95 : 247, 1974.
 - 19) Kato, J. and Villet, C.: Factors affecting uptake of estradiol-6, 7-³H by the hypophysis and hypothalamus. *Endocrinology* 80 : 1133, 1967.
 - 20) Kato, J. and Villet, C.: Preferential uptake of estradiol by the anterior hypothalamus of the rat. *Endocrinology* 80 : 567, 1967.
 - 21) Kelly, R. K. and Abel, M. H.: Catecholestrogens stimulate and direct prostaglandin synthesis. *Prostaglandins* 20 : 613, 1980.
 - 22) Kono, S., Brandon, D., Merriam, G. R., Loriaux, D. L. and Lipsett, M. B.: Low plasma levels of 2-hydroxyestrone are consistent with its rapid metabolic clearance. *Steroids* 36 : 463, 1980.
 - 23) Lloid, T. and Weisz, J.: Direct inhibition of tyrosine hydroxylase activity by catecholestrogens. *J. Biol. Chem.* 253 : 4841, 1978.
 - 24) Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurements with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265, 1951.
 - 25) Martucci, C. P. and Fishman, J.: Impact of continuously administered catecholestrogens on uterine growth and luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* 105 : 1288, 1979.
 - 26) Merriam, G. R., MacLusky, N. J., Picard, M. K. and Naftolin, F.: Comparative properties of the catecholestrogens, I: Methylation by catechol-O-methyltransferase and binding to cytosol estrogen receptors. *Steroids* 36 : 1, 1980.
 - 27) Merriam, G. R., MacLusky, N. J., Johnson, L. A. and Naftolin, F.: 2-hydroxyestradiol-17 α and 4-hydroxyestradiol-17 α , catechol estrogen analogs with reduced estrogen receptor affinity. *Steroids* 36 : 13, 1980.
 - 28) Morishita, H., Adachi, H., Naftolin, F., Ryan, K. J. and Fishman, J.: Elevation of serum gonadotropins in male rats by catechol estrogens. *Acta Obstet. Gynecol. Jpn. (Engl. Ed)* 23 : 325, 1976.
 - 29) Naftolin, F., Morishita, H., Davies, I. J., Todd, R., Ryan, K. J. and Fishman, J.: 2-hydroxyestrone induced rise in serum luteinizing hormone in the immature male rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 64 : 905, 1975.
 - 30) Ojeda, S. R., Negro-Vilar, A. and McCann, S. M.: Release of prostaglandin Es by hypothalamic tissue: Evidence for their involvement in catecholamine-induced luteinizing hormone-releasing hormone release. *Endocrinology* 104 : 617, 1979.

- 31) Parvizi, N. and Ellendorff, F.: 2-hydroxy oestradiol-17 β as a possible link in steroid brain interaction. *Nature* 256 : 59, 1975.
- 32) Parvizi, N. and Ellendorff, F.: Recent views on endocrine effects of catecholestrogens. *J. Steroid Biochem.* 12 : 331, 1980.
- 33) Paul, S. M. and Axelrod, J.: Catecholestrogens: Presence in brain and endocrine tissues. *Science* 197 : 657, 1977.
- 34) Paul, S. M., Axelrod, J. and Deliberto, E. J.: Catechol estrogen-forming enzyme of brain: Demonstration of a cytochrome p450 mono-oxygenase. *Endocrinology* 101 : 1604, 1977.
- 35) Scatchard, G.: The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51 : 660, 1949.
- 36) Scaramuzzi, R. J., Blake, C. A., Papkoff, H., Hilliard, J. and Sawyer, C. H.: Radioimmunoassay of rabbit luteinizing hormone: Serum levels during various reproductive states. *Endocrinology* 90 : 1285, 1972.

The Role of Catecholestrogens
in the CNS as a Mechanism
Involved in the Control of
Gonadotropins

Hideo Kato

Dep. Obstet. Gynecol. School of Medicine,
Nihon University
(Chairman; Prof Shigeo Takagi)

In order to clarify the effects of 2-hydroxyestradiol (2-OHE₂) on gonadotropin secretion and its mechanism in the hypothalamo-hypophyseal

tract in comparison to those of 2-hydroxyestrone (2-OHE₁), both in vivo and in vitro experiments were performed.

The results are, (1) administration of 2-OHE₂; 20 μ g into the rabbits' third ventricles induced a serum LH level decrease up to 60 min. and a significant increase at 240 min. ($p < 0.05$) when compared to controls. While, radio receptor assay of rabbits hypothalamus and pituitary cytosol using ³H-labeled 2-OHE₁, 2-OHE₂ and estradiol-17 β (E₂) resulted in, (2) from values of Kd and number of binding site (NBS) of 2-OHE₁, 2-OHE₂ or E₂ in the hypothalamus or pituitary cytosol (Kd: hypothalamus/pituitary of 2-OHE₂ and 2-OHE₁; 1.07/0.95, 4.13/1.80nM, NBS: 0.44/3.82, 0.69/3.19 pmol/mg protein, respectively), both 2-hydroxyestrogens were recognized to have specific binding sites to the cytosol fraction of both tissues. Further, Kd and NBS values of 2-OHE₂ were close to E₂'s. (3) Values of NBS of 2-OHE₂ and 2-OHE₁ in the pituitary cytosol changed with the same pattern following administration of estradiol benzoate, as seen by a decrease up to 24 hrs. and then an increase up to 48 hrs. (4) Relationships of competitive binding of two catecholestrogens and E₂ to cytosol estrogen receptor in the pituitary were E₂ > 2-OHE₂ > 2-OHE₁. On the other hand, competitiveness of these three steroids against 2-OHE₂'s binding showed same relation.

These results indicate that 2-OHE₂ may display its physiological action by binding to estrogen receptor, and that these two 2-hydroxyestrogens' mechanisms of effect on gonadotropin secretion in the central nervous system may differ from each other.

IUD の子宮内膜に与える影響に関する研究

——走査電子顕微鏡 (Scanning electron microscope,
略 SEM) 所見を中心として——

Scanning Electron Microscopic Observation of IUD Effects on Endometrium according to its Kind and the Period of Insertion

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (指導: 飯塚理八教授)

古 川 雄 一
Yuichi FURUKAWA

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

IUD による子宮内膜の変化を走査電子顕微鏡にて観察し、次のような結果を得た。

(1) IUD 接着面の子宮内膜の SEM 所見では microvilli, cilia の消退, 変形を示す例は, 装着年数に比例して高率となる。(1年未満では60%, 1~2年92%, 2年以上では100%), 一方, 同組織の HE 染色で組織の浮腫を主徴として, 好中球の浸潤, 出血を示す子宮内膜所見の出現率も同様の傾向を認め, 1年未満では20%, 1~2年31%, 2~4年33%, 4年以上では54%である。

(2) IUD 非接着面の子宮内膜の SEM 所見でも同様の傾向を認める。HE 染色で組織の浮腫を主徴として, 好中球の浸潤, 出血を示す子宮内膜像の出現率は1年未満で23%, 1~2年23%, 2~4年22%, 4年以上では31%である。

(3) 子宮内膜の SEM 所見で ciliated cell の cilia, secretory cell の microvilli の消退, 変形, net 状にからんだ分泌液の3徴候を示す例では, 同組織の HE 染色は, 浮腫を主徴として, 好中球の浸潤, 出血を示す子宮内膜所見である。

(4) IUD の子宮内膜への接着面積が大なるほど, 内膜機能層の SEM, HE 所見は Control から変化する。

(5) IUD の種類による子宮内膜変化の SEM 的所見に差はない。

(6) IUD 抜去後の子宮内膜の SEM 所見上の回復状態は, 挿入期間の短い程, 早期である。

(Jap. J. Fert. Ster., 28(4), 453-462, 1983)

緒 言

一時的避妊法として最も効率が高く, 世界的に普及されているのは, IUD (Intra-Uterine-Device) と Pill (経口避妊薬) である。避妊法の評価はその避妊効果, 安全性, 経済性, 操作の簡易性等によるが, 臨床応用に際しては各々の避妊機序を把握しなければならない。IUD に関しては, 2000年におよぶ歴史をもち, 外国で

は1928年, Graefenberg が銀線のラセンリングを, 日本では太田が1933年金属製のプレセアリングを避妊に応用したのにはじまり, 現在まで, 多種の IUD が開発され臨床の場で活用されている。しかし排卵を抑制させて避妊効果をもたらす Pill とことなり, IUD に関してはその作用機序についていまだ定説がない。生殖過程すなわち, 授精—排卵—受精—着床—妊娠成立という一連の過程において, IUD は着床の段階を阻止するであろうこ

とは多くの研究報告が一致するところである。そこで IUD 装着前後の子宮内膜の状態が、経時的にまたは IUD の種類によってどう変化するかを、その機能層の変化に重点をおいて、走査電子顕微鏡 (SEM) を用いてその表在構築と観察した。そして以下の事項について検討を加えたのでここに報告する。

1. 正常性周期 (BBT 2 相性) の子宮内膜の SEM 像の観察。
2. IUD 接着面、非接着面の子宮内膜の SEM 像の比較。
3. IUD の種類別、挿入期間別の子宮内膜の SEM 像。
4. IUD 抜去後の子宮内膜の回復過程。

対象と方法

(1) 対象

月経周期規則的もしくは基礎体温表にて排卵の確実な、妊孕性を有する婦人で、昭和54年より昭和56年までの間、当院に IUD 交換もしくは抜去の目的で来院した192名を対象とし、IUD 抜去の際同時に採取した子宮内膜は、Hematoxylin-Eosin (HE) 染色にて組織診断を行なう一方、40例の子宮内膜は SEM にて観察した。また避妊目的で来院した者のうち、基礎体温を測定している症例を選択し IUD 挿入の際、子宮内膜を Curette により採取し、その日付診断の Control とした。SEM にて観察した子宮内膜の採取時期は表1の通りである。

表 1 IUD 使用者の子宮内膜採取時期

挿入期間 月経周期	1年以内	1～2年	2～4年	4年以上
0～12日目	2例	6例	4例	8例
13～17日目	3例	3例	2例	4例
18～23日目	0例	2例	3例	1例
24～28日目	0例	2例	0例	0例
(合計)	5例	13例	9例	13例

(2) 方法

子宮内膜採取の方法として、消息子診にて、IUD が子宮内膜に接着している部位を確認した上で、まず IUD に接着していない事が明白である内膜面を Curette により、搔爬採取し、それを IUD 非接着内膜とした。その後で、IUD を抜去し、その抜去された IUD に附着していた子宮内膜を IUD 接着内膜とした。採取した子宮内膜は直ちに SEM 観察のため試料作製を開始した。

SEM

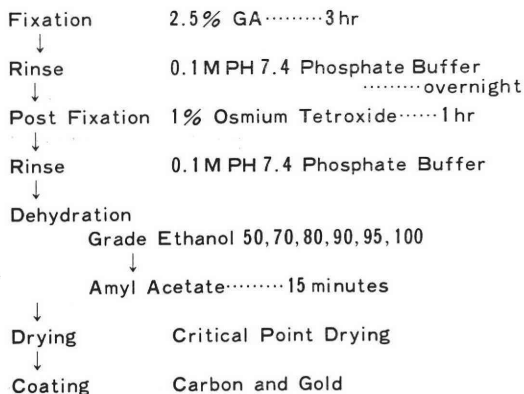


図 1

—試料作製法— (図1)

(i) 固定: pH 7.4 の 0.1M phosphate buffer を加えた 2.5% glutaraldehyde (以下 GA) で 4°C, 3 時間固定後、0.1M phosphate buffer 中で 24 時間洗浄した。その後、1% Osmium Tetroxide 液で 60 分間固定後、さらに 0.1M phosphate buffer で 15 分間洗浄した。

(ii) 脱水: 固定された試料は、順次 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% Ethanol 上昇系列で脱水, Amyl Acetate に 15 分間かけて置換する。

(iii) 乾燥: Critical Point Dryer HCP-2 (日立) にて臨界点乾燥を行なった後、trimming を行なう。

(iv) 蒸着: Carbon and Gold にて約 200Å の厚さに蒸着する。できあがった試料は、JEOL JSM-35c タイプ走査電子顕微鏡にて観察した。

研究成績

(1) 使用されていた IUD の種類 (写真 1, 表 2)。今回の研究対象とした症例が使用していた IUD は、種類別では、優生、太田リングが 50%、次いで FD-1 が 28% とこれらが圧倒的に多い。

(2) 正常の子宮内膜の周期別に見た SEM 像。Control として採取した子宮内膜を

(i) Postmenses (BBT 5 日目～12 日目)

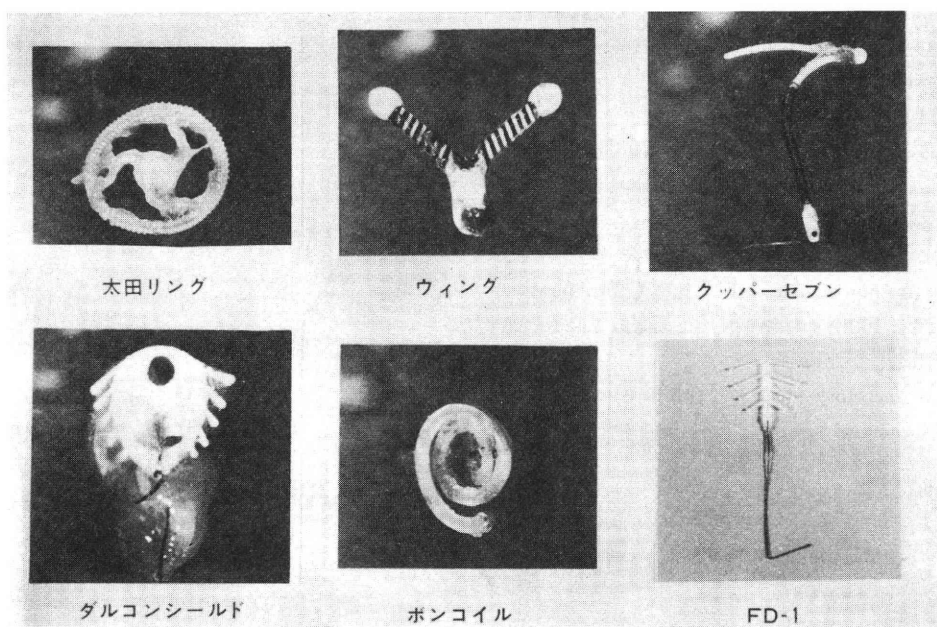
(ii) Preovulation～Early secretory phase (BBT 13 日目～17 日目)

(iii) Midsecretory phase (BBT 18 日目～23 日目)

(iv) Late secretory phase (BBT 24 日目～28 日目) にわけて観察した。

(i) Postmenses (写真 2 参照)

この周期の内膜の特徴は、内膜の再生が活発で、細胞の形が大小不同で立方形に近く、主たる細胞が分泌細胞



写 真 1

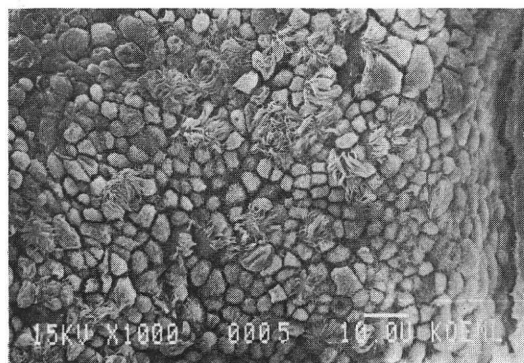
表 2 IUD の種類

優 生	9例	22%
太 田	11例	28%
FD-1	11例	28%
Wing	2例	5%
Coil.	6例	15%
Copper T	1例	3%

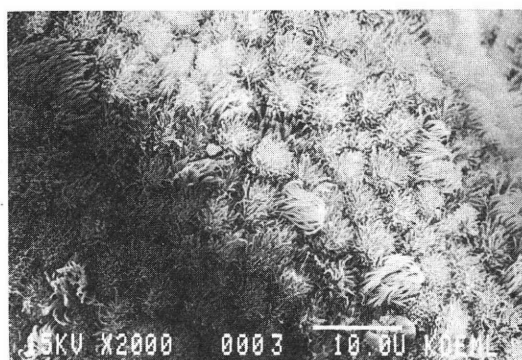
(secretory cell) で占められており、その表層には比較的短い microvilli を持っている。線毛細胞 (ciliated cell) もその ciliogenesis を認める。

(ii) Preovulation~Early secretory phase (写真3参照)

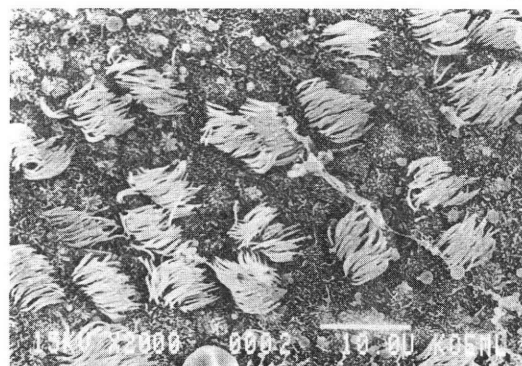
さらに月経周期がすすみ、排卵期前後になると、分



写 真 2



写 真 3



写 真 4

泌細胞はその microvilli が長く、密度を増し、全体に homogeneous になってくる。microvilli も一部の細胞で

は, giant microvilli と呼ばれるような, その先端に分泌機能の旺盛ぶりを思わせるものも認められる. 線毛細胞も ciliogenesis がさらに進行している.

(iii) Midsecretory phase (写真4参照)

Midsecretory phase になると microvilli の先端に secretory material を認め, 分泌活動を連想させるが一部変性をはじめまっている. ciliogenesis もこの時期ではほとんど終了しており, cilia の長さもほぼ一定となる. ciliated cell と non-ciliated cell の比率も proliferative phase では 1:100 程度のものが, この時期では 1:20 でこれ以降でも差がない.

(iv) Late secretory phase (写真5参照)

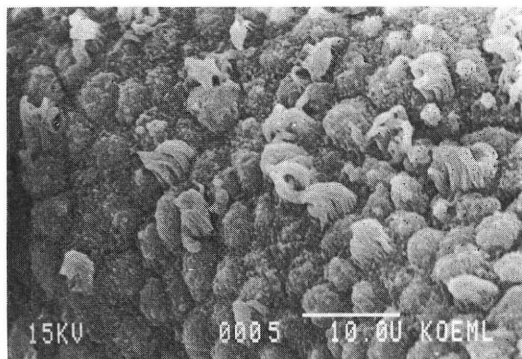


写真 5

月経直前の子宮内膜は, 分泌細胞ではその microvilli の先端に giant form を認めるものも多くなり, microvilli の扁平化が進み, menses に近くなる程, 消失してくる. cilia の数も減り再生がおこなわれている.

(3) IUD 使用者における子宮内膜の変化.

—IUD 接着面について—

IUD 装着子宮内膜を, その IUD に接着していた内膜面について, 挿入年数別で比較してみると表3の通りになる.

(i) IUD 使用1年以内 (写真6参照)

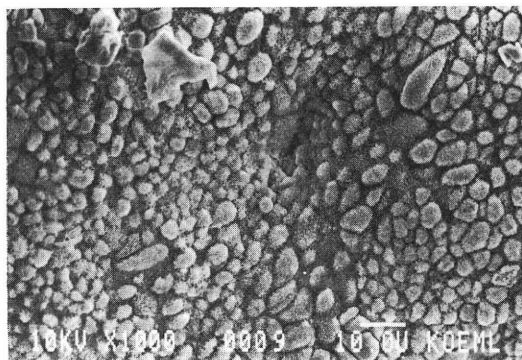


写真 6

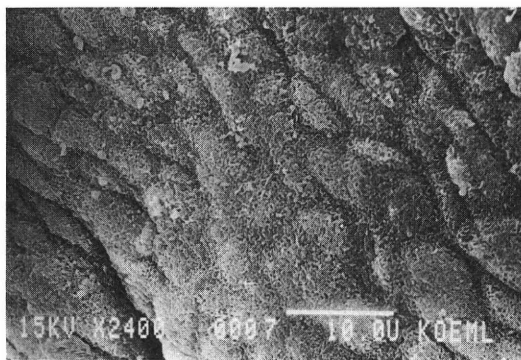


写真 7

この写真は, 排卵前後に採取した子宮内膜であるが, secretory cell に関しては, 形及びその microvilli の性状等について正常の同月経周期の内膜と比較して, cilia の消失が顕著であつた.

(ii) IUD 使用1年~2年 (写真7参照)

この写真は, IUD 使用2年で, 排卵期に採取した子宮内膜であるが, 同月経周期の正常の内膜および IUD 使用1年以内のものと比べて, secretory cell の microvilli が強度に消退しており, 分泌機能の低下をうかがわせるものである. ciliated cell についても, 消失しているものが大部分で, 消失していなくても cilia は強度に萎縮している.

(iii) IUD 使用2年以上 (写真8参照)

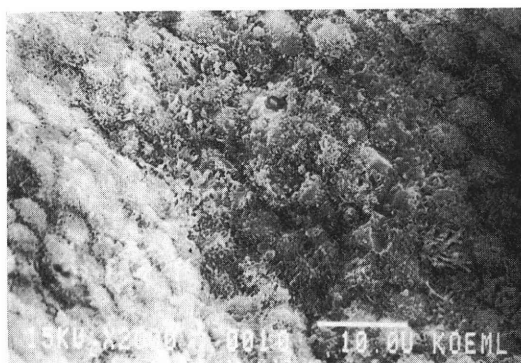


写真 8

この写真は, IUD 使用4年で, 排卵期に採取した子宮内膜であるが, このように長期にわたり IUD を装着していた子宮内膜は, その細胞境界はある程度識別できるが, その表層構造は破壊され, secretory cell の microvilli, ciliated cell の cilia 両者とも, 消退もしくは消失している.

以上の事実より, IUD に接着している面の子宮内膜は, 装着期間が長くなればなるほどその正常の細胞の表層構造に変化をおこし, 具体的には secretory cell の



写真 9



写真 11

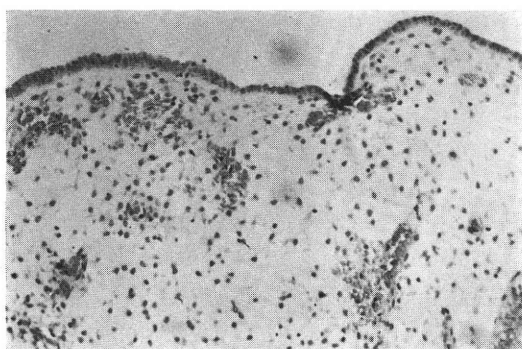


写真 10

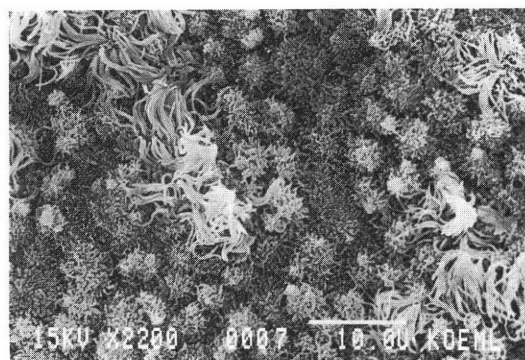


写真 12

microvilli の消退, ciliated cell の cilia の萎縮ないしは消失をきたしていると考えられる。そこで同じ子宮内膜について HE 染色で観察したものと比較を行なったところ、次の所見を認めた。すなわち、SEM で

(A) 線毛細胞 (ciliated cell) における線毛 (cilia) の消失・萎縮。

(B) 分泌細胞 (secretory cell) の microvilli の消退。

(C) net 状にからんだ分泌液。

が認められるものは HE 染色では、組織の浮腫を主徴として、好中球の浸潤、出血を示す子宮内膜像 (inflammatory sign) が確認される。(写真 9 は SEM 像、写真 10 はその HE 所見である。)

このような SEM 像と HE 染色による組織所見が、IUD の着着した子宮内膜に出現する頻度は、IUD 使用期間別でみると、IUD 使用 1 年以内のものでは 20% ($1/5$), 1~2 年では 31% ($4/13$), 2~4 年では 33% ($3/9$), 4 年以上のものでは 54% ($7/13$), と挿入年数が増えれば、その出現頻度が高くなった。

(4) IUD 使用者における子宮内膜の変化

—IUD 接着面と非接着面との比較—

IUD 装着子宮内膜を、その IUD に接着していない

内膜面について、挿入年数別で比較したものが表 4 である。そこで IUD 接着面と非接着面の子宮内膜を比較してみた。

(i) IUD 使用 1 年以内 (写真 11, 12 参照)

1 年以内のものが 5 例と比較的少ないので、両者の比較を決定できる程ではないが、この写真の症例は FD-1 挿入後 1 年未満の婦人の月経終了時に採取した子宮内膜で、写真 11 は IUD 接着面、写真 12 は IUD 非接着面である。この症例をそれぞれ比べてみると、IUD 接着面は microvilli が消退しているのに対し、非接着面は Control とした正常の同月経周期の子宮内膜と変化が認められない。

(ii) IUD 使用 1 年~2 年

挿入年数が 1 年から 2 年になると、表 3、表 4 で見られるように、IUD 接着面、非接着面の子宮内膜の SEM 所見は、特に大きな相違が認められなかった。

(iii) IUD 使用 2 年~4 年 (写真 13, 14 参照)

これらの写真は、太田リング 3 年間使用の婦人で、Midsecretory phase に採取した子宮内膜である。写真 13 の IUD 接着面は、表層構造が破壊され、microvilli も消退し、cilia も消失している。分泌液、fibrin net 等の

表 3 IUD 使用者の子宮内膜の変化
—IUD 接着面について—

挿入期間	1年以内	1～2年	2～4年	4年以上
cilia の消退を認めた例	3例 (60%)	12例 (92%)	9例 (100%)	13例 (100%)
secretory cell の変化 ①細胞配列の変化を認めた例	2例 (40%)	10例 (77%)	7例 (78%)	13例 (100%)
②microvilli の消退を認めた例	3例 (60%)	11例 (85%)	9例 (100%)	13例 (100%)

表 4 IUD 使用者の子宮内膜の変化
—IUD 非接着面について—

挿入期間	1年以内	1～2年	2～4年	4年以上
cilia の消退を認めた例	3例 (60%)	12例 (92%)	9例 (100%)	13例 (100%)
secretory cell の変化 ①細胞配列の変化を認めた例	2例 (40%)	8例 (61%)	7例 (78%)	12例 (92%)
②microvilli の消退を認めた例	2例 (40%)	11例 (85%)	8例 (89%)	12例 (92%)

存在も認められ、同時に行なった HE 染色では、組織の浮腫を主徴として、好中球の浸潤、出血を示す子宮内膜像が確認された。写真14の非接着面は、同月経周期の正常の内膜と比べて、成熟が不十分で、secretory cell の microvilli も短かく、細胞も大小不同で、cilia も不整であるが、接着面に比べると表層構造は良好である。

(iv) IUD 使用4年以上(写真15, 16参照)

これらの写真は、太田リング7年間挿入していた婦人の postovulation の子宮内膜で、写真15は IUD 接着部、写真16は IUD 非接着部である。どちらも表層が

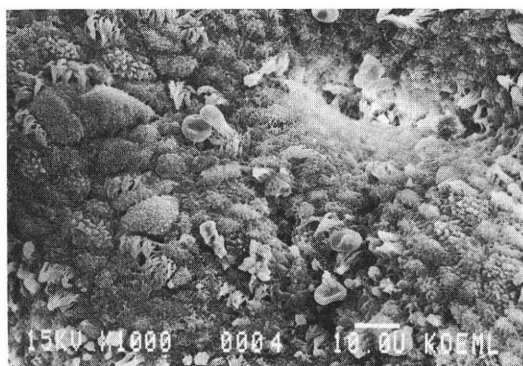


写真 14

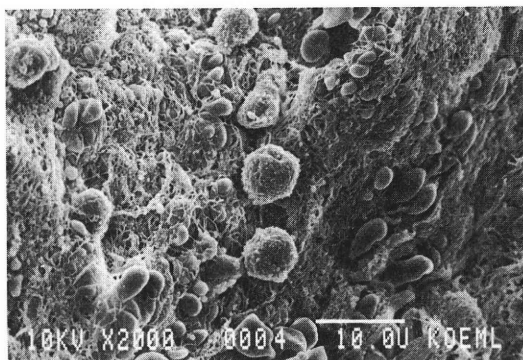


写真 15

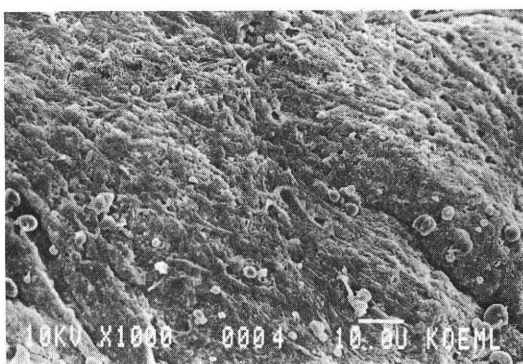


写真 16

net 状にからみあつた様子を呈し、ciliated cell も消失し、secretory cell もわずかに形跡を残すのみで、HE 染色所見では、組織の浮腫を主徴として、好中球の浸潤、出血を示す子宮内膜像であつた。

IUD 接着面において、上記の HE 染色による組織所見の出現頻度は、IUD の使用年数別では、1年以内 20% (1/5), 1～2年では23% (3/13), 2～4年では22% (2/9), 4年以上では31% (3/13), と IUD 接着面と比べると出現頻度は低い。従つて IUD の表面積が大きいほ

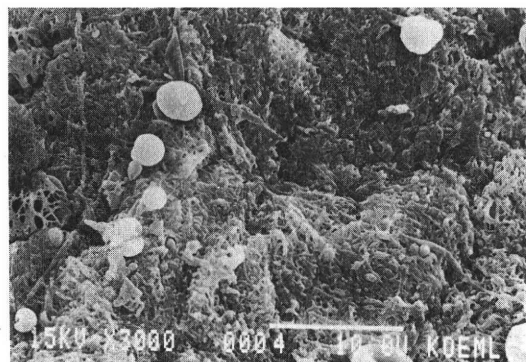


写真 13

ど、子宮内膜の IUD による浮腫を主徴とする炎症性変化は大となる。

(5) IUD の種類による子宮内膜変化の相違

表 1 に示したごとく、優生・太田・FD-1 が全体の 78% を占めているが、その 3 種類間では SEM 像に関して異常所見の出現頻度等に差が認められず、他の Wing, Coil, Copper-T はその挿入年数が長期 (5 年以上) に及ぶものばかりであるため、比較が困難であるが、SEM 像では異常所見の出現頻度に関しては、優生、太田、FD-1 との差は認められなかった。

(6) IUD 抜去後の子宮内膜の SEM 像

IUD 挿入期間 2 年未満、2 年以上にわけて、各々 5 例について、抜去後 1 カ月、2 カ月、3 カ月の子宮内膜の回復状態を SEM で観察した。2 年未満では 5 例中 4 例が、抜去後 1 カ月 (抜去後月経を 1 回示した後) の内膜は、microvilli, cilia に特変を示さなかった。1 例は microvilli の減少、cilia の変形を示したが同症例も 3 カ月後には Control と差のない SEM 所見を示した。IUD 2 年以上挿入例の抜去後の子宮内膜状態は、1 カ月後、2 カ月後とも 5 例中 3 例に microvilli の変形、減少、萎縮を示したが、3 カ月後は 1 例をのぞいて、Control と差のない SEM 所見を示した。1 例は 6 カ月後の SEM で Control と同等の SEM 所見となった。IUD は長期挿入の場合その交換に関して、1~2 カ月の間隔をおいて、再挿入することが、子宮内腔における慢性炎症の発生予防に必要と考える。挿入期間も、研究成績 (表 3, 表 4) から 2 年をひとつの IUD 管理単位とすべきであろう。

ま と め

(1) IUD 接着面の子宮内膜の SEM 所見では microvilli, cilia の消退、変形を示す例は、装着年数に比例して高率となる。(1 年未満では 60%, 1~2 年 92%, 2 年以上では 100%)。一方、同組織の HE 染色で組織の浮腫を主徴として、好中球の浸潤、出血を示す子宮内膜所見の出現率も同様の傾向を認め、1 年未満で 20%, 1~2 年 31%, 2~4 年 33%, 4 年以上では 54% である。

(2) IUD 非接着面の子宮内膜の SEM 所見でも同様の傾向を認める。HE 染色で組織の浮腫を主徴として、好中球の浸潤、出血を示す子宮内膜像の出現率は 1 年未満で 23%, 1~2 年 23%, 2~4 年 22%, 4 年以上では 31% である。

(3) 子宮内膜の SEM 所見で ciliated cell の cilia, secretory cell の microvilli の消退、変形、net 状にからんだ分泌液の 3 徴候を示す例では、同組織の HE 染色は、浮腫を主徴として、好中球の浸潤、出血を示す子

宮内膜所見である。

(4) IUD の子宮内膜への接着面積が大なるほど、内膜機能層の SEM, HE 所見は Control から変化する。

(5) IUD の種類による子宮内膜変化の SEM 的所見に差はない。

(6) IUD 抜去後の子宮内膜の SEM 所見上の回復状態は、挿入期間の短かい程、早期である。

考 察

ヒト妊卵の着床機序についてもいまだ解明されていない点が多いため、IUD の作用機序についても推測の域を出ないのであるが、現在の時点で、IUD が作用する対象という面からみて大別すると、(1) 卵の卵管内輸送に関する説、(2) IUD の子宮内膜反応に関する説、(3) 受精卵へ直接作用するとする説、の 3 つに分けられると思われる。Mastroianni¹⁾ は卵管の蠕動運動が亢進し、卵の卵管内移送が促進されるために、受精卵の分割と子宮内膜の発育の間に timing のずれを生じ、着床ができないのではないかと推論しているが、宮井²⁾ は卵の移送および卵の分割に変化がないことを証明しているし、Kitchen³⁾ は子宮卵管移行部での卵の輸送の block が原因であるという説を述べているが、Tietze⁴⁾ は逆の説を主張しており、卵管部にだけ作用するとする説は今のところ否定的に考えてよいと思われる。また受精卵への直接作用という観点では、Zipper⁵⁾、Chang⁶⁾ は動物実験で銅イオンを付加した活性型 IUD が morula から blastocyst への発育を阻止する事を発見しており、Webb⁷⁾ は更に実験をすすめて、copper が子宮内膜に作用を及ぼす前に胎芽が死滅するような embryotoxic environment が存在するために toxins に反応しやすくなる時期、すなわち morula から blastocyst への移行期に死滅するのであると報告している。しかし、このことが一般的な非活性型 IUD の避妊機序には結びつかない。IUD の避妊機序についてはやはりもつとも可能性の高いものは、子宮内膜への着床障害である⁸⁾と思われる。Jessen⁹⁾、Bonney¹⁰⁾、Israel¹¹⁾ は光学顕微鏡による検索で、IUD 装着子宮内膜では間質に浮腫、出血、円形細胞浸潤を認め、内膜炎が着床障害の原因であると 1960 年初期に発表してから、内膜について種々の研究がなされ、Lee¹²⁾、牧野¹³⁾ は理論的内膜日付と実際に採取したときの内膜の組織の日付との“ずれ”が避妊効果をもたらすとしているし、北条¹⁴⁾ は IUD による子宮筋の電気的興奮の亢進、Parr¹⁵⁾ は histamine, serotonin, prostaglandins などの chemical mediator を原因とみている。一方、物質代謝の面からは、我が教室の飯塚¹⁶⁾ は 1971 年産婦総会の宿題報告「着床の研究」の中で検討

を加え、IUD 挿入婦人の子宮内膜について PAS 反応所見が同一症例の非 IUD 時の内膜に比し、分泌期においても陽性物質の出現が弱いこと¹⁷⁾、Alcian blue 染色によるムコ多糖体が増殖期にやはり弱い傾向を示していることを報告している。しかし IUD 装着による子宮内膜の代謝変動は妊娠初期にも示す場合があり、これを着床障害のメカニズムとは直接結びつけていない。我が教室の川口¹⁸⁾は IUD を装着することによつて生ずる内膜組織の浮腫を主徴とする機械的な炎症反応が着床障害と大きな関係があると説明しており、IUD の接触面積が広いほど、また挿入期間が長くなるほど炎症所見の出現する率が高くなり、避妊効果にもつながっていると結論している。

以上の様に、IUD の子宮内膜に対する研究は、多種多様な方法で行なわれているが、その避妊機序について一定の結論に達していない。そこで著者は、走査電子顕微鏡の利用により、子宮内膜面の微細構造の変化からその機序解明に新しい視野からアプローチを行なつてみた。無論、現時点では microvilli に関しても cilia に関しても、まだ充分にその機能そのものが解明されていない^{19,20)}。また、IUD の形態とくに copper の有無によつて内膜の微細構造の変化に差がみられることが多い²¹⁾が、今回の研究で解析しえたことは、IUD そのものの機械的圧迫により、細胞の脱落、cilia または microvilli の消退が見られる²²⁾のは、挿入年数の長さの如何をとわず明らかなことである。しかも IUD に接触していない内膜面の変化が挿入年数の短いものでは比較的少ないのはそのためであろうと考える。

ところで当院で IUD 挿入した婦人の妊娠率は、1 年間に約 4% である。それも IUD 挿入後半年以内に妊娠した者がほとんどで、挿入後半年を過ぎて子宮内に完全に装着している例は、避妊率が高い。これは異物による子宮内膜への機械的刺激が成立しているものとする。当教室の村山²³⁾は一時避妊の効果は、IUD の方が経口避妊薬よりもよく、除去後比較的早期に妊娠が成立するとしており、IUD 除去後は内膜の Functional layer が月経到来で脱落すれば、正常な内膜に早期に復古することを意味している。

また細胞の maturation の問題として、microvilli と cilia の maturation の度合いをスコア化できないので統計処理がされなかつた。しかし IUD 非接着面の microvilli, cilia の消退は一つにはそれぞれの maturation が劣化している²²⁾事も考えられる。これは挿入期間、交換時期について検討する際にこれからの大きな問題点となってくるであろう。また HE 染色で inflammatory sign が認められた内膜で cilia の消失、萎縮、microvilli の

消退、net 状にからんだ分泌液が SEM にて観察され挿入年数とともにその頻度が増加することも判明した。

IUD による避妊機序を一つの要因に決定することはできないが、以上の事から、大きな要因の一つとして機械的な刺激による内膜細胞の機能劣化²⁴⁾、それにひきつづいておこる慢性炎症が基盤にあることは疑いない。無論、HE 染色で inflammatory sign を示さなくても、SEM で ciliated cell, secretory cell に消退や変化を示す場合は、それ自体で着床障害(避妊効果)を有するものとする。事実 IUD 挿入と同時に SEM 所見は、接着部において 60% 以上の変化を示している。一方、長期に挿入した場合は炎症所見は、Functional layer をこえて、基底層まで波及することも否定できず、特に 2 年以上挿入する場合は定期検診により、その炎症所見を検討すべきである。そして、交換時炎症所見を示す場合は、数カ月間隔を置いて再挿入すべきである。

稿を終えるにあたり、御懇意なる御指導、御校閲を賜った恩師飯塚理八教授に深甚なる謝意を表します。また終始御指導、御助言をいただきました河上征治講師、森定優医長、慶応義塾大学電子顕微鏡研究室の藤原達司先生に感謝の意を表します。さらに病理組織についての御指導を受けた影山圭三教授に深甚なる謝意を表する次第です。

(本論文の要旨は、第 16 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会、および第 14 回日本臨床電子顕微鏡学会総会に発表した。)

文 献

- 1) Mastroianni, L. & Rosseau, C.: Influence of the intrauterine coil on ovum transport and sperm distribution in the monkey. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 93: 416, 1965.
- 2) 宮井哲郎: IUD の作用機序に関する一考察。日不妊会誌, 15: 35, 1970.
- 3) Kitchin, J. D.: Ectopic pregnancy, current clinical trends. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 134: 870, 1979.
- 4) Tietze, C.: Extrauterine pregnancy and intrauterine devices. *Brit. Med. J.* 2: 302, 1966.
- 5) Zipper, J. A. Medel: Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits, a new approach to intrauterine contraception. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 105: 529, 1969.
- 6) Chang, C. C. et al: The effect of intrauterine copper and other metals on implantation in rats and hamsters. *Fertil. Steril.* 21: 274, 1970.
- 7) Webb, F. T. G.: The contraceptive action

- of the copper IUD in the rat. *J. Reprod. Fertil.* 32 : 429, 1973.
- 8) 古川雄一, 川口雄次, 河上征治, 飯塚理八 : IUD の避妊機序. IUD と経口避妊 (産婦人科シリーズ). 30 : 33, 南江堂1981.
 - 9) Jessen, D. et al. : Intrauterine foreign body, A clinical and histopathologic study on the use of the Graefenberg ring. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 96 : 1023, 1963.
 - 10) Bonney, W. A. et al. : Endometrial response to the intrauterine device. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 96 : 101, 1966.
 - 11) Israel, R. & Davis, H. J. : Effect of intrauterine contraceptive devices on the endometrium. *J. A. M. A.* 195 : 764, 1966.
 - 12) Lee, H. et al. : Histologic study of the endometrium of intrauterine contraceptive device users. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 98 : 808, 1967.
 - 13) 牧野俊重 : IUD による子宮内膜反応に関する研究. 日不妊会誌, 15 : 50, 1970.
 - 14) 北条昌知 : IUD 装着子宮の筋電図学的研究. 日本平滑筋会誌. 5 : 135, 1969.
 - 15) Parr, E. et al. : Histamine content of the rat uterus containing an IUD. *J. Reprod.* 14 : 321, 1967.
 - 16) 飯塚理八 : IUD 挿入婦人の子宮内膜所見について. 第23回日本産婦人科学会総会宿題報告『着床の研究』: 403, 1971.
 - 17) 高嶋 弘, 大野虎之進 : IUD 挿入婦人の子宮内膜所見について. 日不妊会誌. 14 : 127, 1969.
 - 18) 川口雄次 : Comparative study of IUD types and insertion period based on endometrial inflammatory changes. 日不妊会誌. 24 : 54, 1979.
 - 19) Johannisson, E. et al. : Scanning electron microscopic study of the human endometrium. *Fertil. Steril.* 23 : 613, 1972.
 - 20) Hafez, E. S. E. : Human endometrial fluid kinetics as observed by scanning electron microscopy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 122 : 929, 1975.
 - 21) Sheppard, B. L. : The response of endometrial blood vessels to intrauterine contraceptive devices, an electron microscopic study. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 87 : 143, 1980.
 - 22) Ludwig, H. : Endometrium after the insertion of IUD. The human female reproductive tract. : 56, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 1976.
 - 23) 村山 茂 : 子宮内避妊法 intrauterine contraception (IUD 法) の臨床統計上の2, 3の問題点—著効例, 管理率および使用継続率の問題について. 日不妊会誌. 16 : 67, 1971.
 - 24) El-Badrawi, H. et al. : Ultrastructural changes in human endometrium with copper and nonmedicated IUDs in utero. *Fertil. Steril.* 36 : 41, 1981.

Scanning electron microscopic observation of IUD effects on endometrium according to its kind and the period of insertion

Yuichi Furukawa

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

Comparisons of cell state were made by SEM observation between endometria from 40 cases of IUD users (Yuhsei, Ohta, FD-1, Wing, Bon Coil, Copper-T) taken at the time of removal of the IUD, including two categories : one-endometria in contact with IUD and the other, those not in contact with IUD ; and those of control (endometria from women not using IUD).

Result

(2) The following are the finding by SEM :

- (a) vanishing or withering of cilia of ciliated cells ;
 - (b) disappearing of microvilli from secretory cells ; and
 - (c) netlike image of tangled exudate ;
- Above phenomena were recognized as inflammatory signs by HE-staining of the endometria, which the most characteristic was edema.

(2) The following were noticed on the IUD containing endometrial surface by SEM during the period of insertion (1-10 years) :

- (a) In those cases of less than 1 year of insertion, inflammatory sign was recognized in 1 out of 5 cases ; and
- (b) In those cases of more than 2 years of insertion, a tendency showing inflammatory sign was strong and those of over 4 years of insertion, inflammatory sign was recognized in 7 out of 13 cases.

(3) The following differences were observed by SEM between the endometrial surface in contact with IUD and that not in contact with IUD :

- (a) In those cases in which the insertion period was shorter, although cytomorphological impairment at the endometrial surface in contact with IUD were strong, the surface of other parts than the above was found relatively normal ;
- (b) The longer the insertion period, the stronger the degree of cytomorphological imp-

airment in both categories of endometria;

- (c) Where the insertion period was more than 4 years, inflammatory signs increased in both categories of endometria; and
- (d) Differences due to the kind of IUD were not recognized by SEM.

Conclusion Based on the findings (results) obtained at this time, it is conceivable as the

functional mechanism of IUD that, first by a mechanical pressure cytomorphological changes are caused at endometrium, which, as a result, induce the state of dysfunction of endometrium.

When the period of insertion is longer, chronic inflammation develops following the above strengthening the contraceptive effect.

(受付：昭和58年5月19日，特掲)

Flexible hysteroscope の開発と臨床応用

Development of Flexible Hysteroscope and its Clinical Application

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (指導: 飯塚理八教授)

末 光 博 雄

Hiroo SUEMITSU

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

I. 直径4.8mm の Flexible hysteroscope (以下 F. H. F. S. と略) を開発し、無麻酔下で子宮頸管拡張を必要とせず、直視下組織診鉗子を装置し、外来診療において子宮内腔の観察を簡易に施行可能にした。

II. 現在最も広く使用されているモニター観察下の子宮卵管造影法 (Hysterosalpingography: H. S. G.) において子宮内腔が読影不能例は10,500例中861例 (8.2%) であった。

III. 女性不妊症例中 H. S. G. で子宮内腔異常と診断できたのは9639例中1425例 (14.7%) で、そのうち子宮内腔奇形2.1%, 陰影欠損4.4%, 子宮内腔拡大と狭小8.2%であり、その病態分類は H. S. G. では不可能である。

IV. 著者の開発した F. H. F. S. にて子宮内腔異常の病態を次の如く分類可能とした。

子宮内腔奇形	3例	5.9%
子宮内腔癒着	20例	39.2%
ポリープ	11例	21.6%
粘膜下筋腫	10例	19.6%
子宮体癌	1例	2.0%
異常所見なし	6例	11.7%

V. 子宮内腔異常の中で不妊率のもっとも高いのは H. S. G. 診断では内腔拡大 (76.2%) で、その原因として F. H. F. S. の分類では粘膜下筋腫が最も高率である。流産率のっとも高いのは単頸双角子宮で26.3%であった。

VI. H. S. G. で子宮内腔異常と診断した症例中11.7%は F. H. F. S. では所見を認めなかった。

VII. 子宮内腔異常の中で最も治療効果の高いものは子宮内腔癒着である。

VIII. 不妊の子宮因子の診断と治療方針の決定には H. S. G. と F. H. F. S. の両者の併用が必要である。

(J. J. Fert. Ster., 28(4), 463-471, 1983)

緒 言

女性不妊の原因において、着床の場としての子宮内腔の先天的・後天的・器質的異常は、卵管閉塞・無排卵につぐ第3の因子である。その診断は日常の臨床では、子宮内膜組織診と H. S. G. によるものである。しかし子

宮内腔直視下の組織診ではなく、盲目的であり、一方子宮内腔を充満した造影剤の投影図から間接的に子宮内腔の形態異常を診断するものである。

歴史的には子宮内腔を直接目で確かめようという試みは1869年 Pantaleoni¹⁾ に始まり、その後光学機械の急速な発展で1960年以来種々改良され、現在の Hysteroscope

となったが、以下に述べる理由により不妊外来診療機器としてその効力を十二分に発揮できずにいた。

その理由は①子宮前壁と後壁は厚い筋層に取り囲まれているので簡単に拡張することが困難。

②子宮内膜は接触によつて容易に出血するために明瞭な視野を得にくい。

③従来の Hysteroscope は直径 7 mm の外套管を挿入しなくてはならないので麻酔下での頸管拡張操作が必要^{2・10)}。また未産婦ではラミナリアによる頸管拡張の前処置が必要で、本検査施行が非常に煩雑。

④従来用いられている Hysteroscope は硬性鏡のため、過度の前屈・後屈子宮の内腔を観察するのは不可能。

そこで著者は臨床応用において上記の問題点を解決するため、直径 4.8 mm の F. H. F. S. を開発した。それは無麻酔下で日常外来で簡易に使用でき、同時に直視下組織診も可能である。

これまで H. S. G. の陰影から形態的分類にとどまっていた子宮内腔異常を、本機器を用いて直視下で組織診を得て、病態分類をまず確立し、次いで子宮内腔異常の治療方針を設定しその臨床成績を解析したのでここに報告する。

本機器の開発と研究対象及び方法

I. Flexible hysteroscope の開発

現在広く用いられている Hysteroscope (MACHID-A-HYS-SL-A) は鏡体の長さ 315 mm, 断面は 4×6.3 mm の楕円形をなし、視野角 60° の直視鏡である。ただし子宮鏡検査に際し water-rinsing-type なので直径 7 mm の外套管の挿入が必要である。外套管の役目は子宮腔をできるだけ拡張し、子宮壁との接触が滑かになるように、先端は膨らみをもたせている。この外套管を挿入するためには頸管拡張器 7 号～10 号まで使用するからミナリアの挿入が必要である。

これらの処置を行うには旁頸管ブロック・吸入麻酔・静脈麻酔などが必要である。

著者の経験からも Hysteroscopy を外来で簡易に行うことは不可能である。そこで著者は外来診療において無麻酔下で簡易に使用できる Hysteroscope を作成するため、オリンパス光学工業株式会社との共同で直視下組織診装置を備えた屈曲性自在で、子宮頸管拡張を必要とせず挿入可能な微細な子宮内視鏡 (F. H. F. S.) を開発した (写真 1)。

その機構は直径 4.8 mm, 長さ 770 mm (有効長 595 mm) で視野を明確にするための還流装置及び生検鉗子用の管腔 2 mm を内蔵しており、頭部の彎曲角は up 180°、

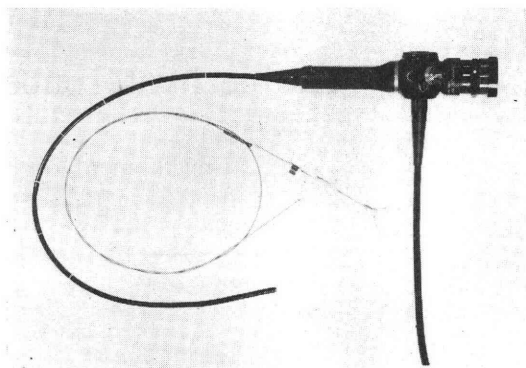


写真 1 著者の開発した 4.8 mm の F.H.F.S.

down 60° であり、観察深度は 3～50 mm, 視野角は 70° である。従来の Hysteroscope との相違点は第 1 表に示す。

第 1 表

	従 来 の Hysteroscope	著者の開発した F.H.F.S.
視 野 角	直視 60°	直視 70°
外 径	7 mm	4.8 mm
彎 曲 角	0	up 180° down 60°
有 効 長	208 mm	595 mm
頸管拡張	ヘガール 7 号～10 号	ヘガール 4 号
麻 酔	局 所 麻 酔 静 脈 麻 酔 迷 朦 麻 酔	無 麻 酔
灌 流 液	滅菌生理食塩水 10% デキストラン 32% デキストラン	32% デキストラン

II. 研究対象

① 1977 年より 1981 年までの 5 年間の慶応義塾大学病院産婦人科不妊外来患者のうち、H. S. G. 施行例 10,500 例中過度の前屈・後屈子宮のため子宮内腔所見の読影不能例、造影剤不足、あるいは造影剤が腹腔内に流出し内腔所見の不明な症例、又、シカンでは leak が多くバルーンを使用した症例で内腔狭小により読影困難な症例を除いた 9639 例中内腔異常のみられた 1425 例。

② 1982 年の 1 年間に慶応義塾大学病院産婦人科不妊外来患者のうち、H. S. G. 上で先天的・後天的子宮内腔異常、特に陰影欠損のみられた症例 51 例。

III. 研究方法

① H. S. G. は月経終了後の基礎体温低温期に外来にて施行した^{11,12,21)}。当教室で開発した、注入圧・注入

速度の調節が遠隔操作で可能な、注入圧・量同時描写式子宮卵管造影器¹³⁾を注入圧250mm Hg 以下、注入速度2ml/min 以下にて使用し、ビデオコーダー付X線テレビ装置を併用し、70 KV, 100 mA, 0.4~0.5秒、管球フィルム間距離60cmでX線テレビの透視下に油性造影剤(リピオドルウルトラフィロド)を注入、造影剤の子宮腔充滿時と卵管描出後腹腔内流出時にそれぞれ1枚ずつ計2枚撮影した。

② Hysteroscopy の実施時期は子宮内膜の肥厚が著しいと子宮内腔が十分拡張されずに観察視野を防げるので、子宮内腔癒着・ポリープ・子宮筋腫・癌などの器質性変化の所見把握は月経終了後の内膜増殖期初期を選んだ。

ただし子宮内膜の周期性変化¹⁴⁾。委縮や特異的肥厚・出血部位や程度の観察は月経周期を特定しないで行った。

観察手技は子宮内膜搔爬術時と同様に、外陰部・陰消毒後陰鏡で陰を開き子宮腔部を固定し、子宮消息子で子宮腔長と方向を確める。本研究で対象とした経産婦は全例頸管拡張の必要はなかった。未産婦においても頸管拡張の必要のない症例が多いが、pinhole 状で頸管拡張の必要であった症例に対しては無麻酔下で頸管拡張器4号まで使用し、特記すべき疼痛の訴えはなかった。

次いで著者の開発した F. H. F. S. を徐々に挿入し、先端が内子宮を超えた点(外子宮口から2~4cm)で一時的静止させ灌流液(32%デキストラン・平均分子量70,000:商品名キセラン)を注入する。この時注入圧は100mm Hg 以下とする。その理由は子宮内への高圧注入は子宮卵管角を通して腹腔内に32%デキストランが流出し腹膜刺激症状を示すからである。

内腔が清澄状態を示すのをまって F. H. F. S. を子宮底部まで内腔を観察しながら挿入する。子宮内腔観察所見の撮影装置と条件はオリンパス Model sc 16-3, フィルムは sc 16用(カセット式20 EX), 光源はオリンパス Model CLE-F を使用した。

研究成績

I. H. S. G. による子宮内腔異常の分類とその限界
1977年より1981年までの5年間に外来で H. S. G. を施行した10,500例中子宮内腔の形態が読影可能な症例は9639例(読影率91.8%)であった。

子宮内腔が読影不可能であった原因とその頻度は子宮の強度前・後屈等の位置異常37.3%, 卵管と子宮陰影の重複6.8%, 造影剤の過・不足33.4%, 頸管粘液・空気等の混入が14.3%, 撮影のタイミングその他の不適当が8.2%であった。これらの再撮影は卵巣へのX線の被爆

第2表 子宮内腔異常の分類

先天性子宮内腔異常	弓状子宮	125例	1.3%
	単頸双角子宮	47例	0.5%
	双頸双角子宮	25例	0.3%
	単頸単角子宮	1例	
後天性子宮内腔異常	陰影欠損	165例	1.7%
	辺縁不整	263例	2.7%
	内腔拡大	576例	5.9%
	内腔狭小	223例	2.3%

当大学病院不妊外来患者9639例中1425例の子宮内腔異常を H. S. G. にて分類

爆量の問題からくり返しの撮影は不可で Hysteroscopy による検査に頼らざるをえない。

一方 H. S. G. の子宮陰影から内腔異常と診断した症例は1425例で14.7%であった。その内先天性子宮内腔異常を想定する子宮内腔の形態(子宮底部が弓状・双角状又2つの子宮腔を確認)を認めたものは198例、後天性子宮内腔異常を想定する陰影欠損像を認めたものは1227例でありその分類は第2表の如くであった。

しかし H. S. G. はその陰影の形態から発生学的な子宮内腔異常と後天的な内腔異常とに大別読影するのが限界であり、確定診断は組織診を含む子宮内視鏡が必要となる。

II. F. H. F. S. と H. S. G. の併用による子宮内腔異常の分類

上述した H. S. G. による診断の限界を認識し、著者が開発した直視下組織診装置付の F. H. F. S. を併用して子宮内腔異常を診断分類した。H. S. G. の子宮内腔異常を、子宮内腔癒着と腫瘍に分類するためには H. S. G. のみでは判定不可能例が多く、既往歴・内診所見および一部組織診を伴う F. H. F. S. による診断が必要となってくる。

したがって H. S. G. による子宮内腔異常の診断については、本研究における女性不妊の対象10,500例に対しその読影不可能率8.2%が存在するだけでなく子宮内腔の辺縁不整を含む陰影欠損4.4%の原因病態についての解析は全く不可能である。これらの成績から H. S. G. は子宮内腔が正常の形態を有するか否かを判定する検査法としての意義を有するものである。

次に H. S. G. による先天性子宮内腔異常のうち重複子宮と典型的な双角子宮の分類に関しては Hysteroscopy を併用する必要は少ないが、子宮底部に陰影欠損

を示す弓状・双角子宮および子宮中隔例の場合は F. H. F. S. の観察によつて子宮底部の陰影欠損が腫瘍でないこと、子宮内腔中央部の陰影欠損が有茎ポリープでないことを検討しなければその診断は不可能である。

そこで著者は二カ所以上の医療施設で H. S. G. 上単頸双角子宮と診断された3例に F. H. F. S. を実施した。2例の内膜は肉眼上異常は認められず H. S. G. と F. H. F. S. の診断は一致したが1例は写真2に示すように血流の乏しい所見が得られ単頸双角子宮ではなく中隔を有する子宮であつた。

後天性子宮内腔異常においては H. S. G. 上陰影欠損 1.7%と辺縁不整 2.7%を示す症例についての病態をどのように解析するかが治療方針を決定する上必要である。それは陰影欠損に関しては子宮内腔癒着・ポリープ・粘膜下筋腫・頸管粘液・空気などがその原因として存在する。

H. S. G. 上陰影欠損の認められた45例に F. H. F. S. を実施したところ第3表の如く結果が得られた。

第3表 Flexible hysteroscopy による
陰影欠損の分類

陰影欠損 の種類	子宮内 腔癒着	粘膜下 筋腫	ポリープ	頸管粘液
中央部・円形	5	2	4	5
中央部・不整形	4			
辺縁部・円形		7	7	
辺縁部・不整形	11			

H. S. G. 陰影と F. H. F. S. 所見の関連性については子宮内腔癒着は20例中15例が陰影欠損像は子宮壁にそつた不整形を示していた。過去2回の流産の既往があり H. S. G. 上で子宮底部に不整形の陰影欠損の認められた症例の H. S. G. と F. H. F. S. の所見を写真3に示す。

一方11例のポリープと9例の粘膜下筋腫は全例子宮壁と連結した円形の陰影欠損を示している。子宮内膜ポリープの H. S. G. と F. H. F. S. 所見を写真4に示す。外来診療においては子宮は正常大で特に子宮筋腫を指摘されなかったが、H. S. G. 上中央部に楕円形の陰影欠損がみられた粘膜下筋腫の H. S. G. と F. H. F. S. 所見を写真5に示す。

子宮内腔中央部に円形の陰影欠損像を認めた5例については F. H. F. S. の結果は頸管粘液であつた。

従来 H. S. G. にて同様の所見を示す場合、子宮内腔癒着症・ポリープ・粘膜下筋腫・頸管粘液・空気との判別は困難であつたが、F. H. F. S. にて組織診をも含め

て確定診断は容易である。

辺縁不整像3例に関する結果は、1例は粘膜下筋腫であり、組織所見は平滑筋筋腫と腺筋腫であつた。この症例の H. S. G. と F. H. F. S. 所見は写真6に示す。

1例は F. H. F. S. にてポリープ状ではあるが乳頭状部分も多く見られ、ポリープ切除術ではなく子宮内膜全面搔爬術を施行しその病理組織検査の結果、子宮体癌であり準広範子宮全摘術と両側リンパ節郭清術を行った。H. S. G. と F. H. F. S. 所見を写真7に示す。残り1例は F. H. F. S. +組織診で特に異常所見は認めなかつた。月経直後に H. S. G. を撮影した症例で子宮内腔に残存した凝血による子宮内腔不整と考えられる。

以上 H. S. G. にて子宮内腔の陰影欠損・辺縁不整像を示した51例について F. H. F. S. を施行し診断・分類した結果を第4表に示す。

第4表 Flexible hysteroscopy
実施51例の分類

単頸双角子宮	3例
子宮内腔癒着	20例
ポリープ	11例
粘膜下筋腫	10例
子宮体癌	1例
異常所見なし	6例

一方 H. S. G. 上異常を認めながらも F. H. F. S. にて異常所見の認められなかつた症例は6例で11.7%であつた。その理由は造影剤中の頸管粘液が5例、子宮内凝血による辺縁不整が1例であつた。すなわち単に子宮内腔に陰影欠損があり、単に器質的異常の有無のみの診断においても H. S. G. と F. H. F. S. の不一致率は約10%存在する。これは F. H. F. S. の併用により解決可能である。

III. 子宮内腔異常の妊娠成立率

先天性子宮内腔異常 198 例中、精子・卵管疎通性に異

第5表 先天性子宮内腔異常の妊娠率と流産率

	症例数	妊娠数	妊娠率	流産数	流産率
弓状子宮	93	31	33.3%	6	19.4%
単頸双角子宮 (ストラスマ ン手術)	22 (17)	7 (12)	31.8% (70.6%)	4 (1)	57.1% (8.3%)
双頸双角子宮	24	10	41.7%	2	20.0%

常のある症例を除いた 156 例中の治療前・後含めた妊娠率・流産率は第 5 表に示す。単頭双角子宮の形成術後は流産率を著しく減少させている。

ここで精子に関しては数 2000×10^4 ・運動率 50% 以下の症例を除外し、卵管疎通性に関しては両側卵管閉塞の症例を除外した。

又後天性子宮内腔異常の治療前・後の妊娠率と流産率は第 6 表に示す。

第 6 表 後天性子宮内腔異常の治療前・後の妊娠率と流産率

		症例数	妊娠数	妊娠率	流産数	満期産数	流産率
子宮内腔癒着	未治療	7	28.6%	2	2	0	100%
	治療後	18	01	55.6%	1	9	10.0%
内腔拡大 辺縁不整 腫瘍	未治療	684	171	25.0%	29	142	17.0%
	治療後	56	18	32.1%	1	17	5.6%

子宮内腔癒着に関しては治療前と治療後の妊娠率・流産率に差があり、F. H. F. S. による剝離術効果を充分示している。

又内腔拡大・辺縁不整・腫瘍に関しては妊娠率が術前・術後において約 7% の上昇しか認めないが、流産率が 17.0%→5.6% に著しく減少している。

IV. H. S. G. と F. H. F. S. の両者併用による子宮内腔異常の治療方針の作成

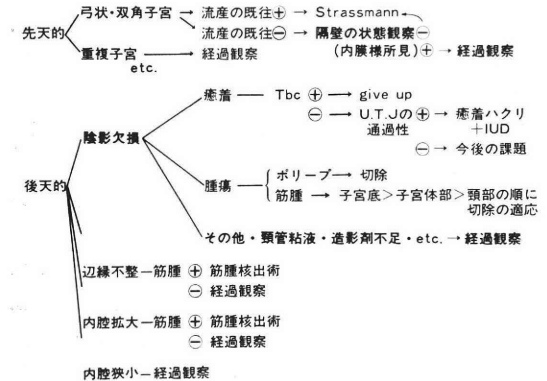
以上のように H. S. G. と Hysteroscopy には必ずしも一致した子宮内腔診断所見は得られず、H. S. G. にて異常と判定した症例の中には 11.7% の正常子宮内腔例が包括されていた。一方 H. S. G. のみでは 8.2% の診断不可能の子宮内腔が存在する。したがって少なくとも H. S. G. で子宮内腔異常陰影を示した症例および、H. S. G. で陰影読影不能の症例に対しては本機器を使用し、不妊領域での子宮内腔異常の分類とその治療方針を著者は第 7 表の如く作成した。

先天性子宮内腔異常は研究成績 III. で形成術後妊娠成立率が 70.6% を示し、自然経過観察では妊娠率が 31.8% と極めて低く、流産率は 57.1% と高いことから単頭双角子宮に関しては積極的な手術の方針とした。

全 H. S. G. 検査者のうち 12.6% を占める後天的な子宮内腔異常に関しては H. S. G. でその陰影欠損を認めた場合、必ず F. H. F. S. でそれが子宮内腔癒着 (Asherman's syndrome, 結核性) か、腫瘍 (ポリープ・粘膜下筋腫) か、異物、その他の診断上の撮影技術における問題による陰影かの鑑別を行う必要がある。一方女性不妊例全体の 8.2% は H. S. G. で子宮内腔は解析不

第 7 表

Flexible hyslerofiberscopy による子宮内腔異常の治療方針



能であつたが、それらの症例は F. H. F. S. により外来診療で診断可能となる。

研究成績 III. の結果からポリープ・粘膜下筋腫では積極的に切除を指示し、結核性変化を示す子宮内腔陰影欠損は妊娠性を断念しなければならないことを示す。

考 察

I. F. H. F. S. の開発の必要性

子宮内腔・卵管等、性管の形態学的検索の第 1 に選択すべき方法は H. S. G. であることは論をまたない。

妊娠性を基準とした H. S. G. の読影と評価¹⁵⁾も種々の条件下でスコア化もされ、その診断的価値は高まりつつある。しかし子宮内腔異常陰影すなわち、陰影欠損・奇形・辺縁不整等を H. S. G. でスクリーニングした場合、それが癒着か腫瘍かあるいは先天性子宮内腔異常かの確定診断は不可能である。

特に子宮が強度の前屈・後屈例・造影剤の過少・過多により卵管采部より流出した造影剤が子宮内腔と重複してフィルムに撮影された場合・子宮内腔に空気・頸管粘液が混入して陰影欠損を示す場合等が H. S. G. では著者等の教室の検討でも約 10% を示し、子宮内腔を直視下で観察する必要性は強い。

したがって Pantaleoni (1869) 以来子宮内視鏡が開発されて約 1 世紀。種々の改良がなされて 1960 年代より現在の Hysteroscope が本邦でも普及し、その構造・検査手技・適応が統一されてきた^{16-19, 22)}。しかるに従来の Hysteroscope は外套管を含めて直径 7 mm (scope 自体は 4 × 6.3 mm) ありその検査には麻酔下での頸管拡張および操作が必要となっていた。特に未産婦である不妊症例には必然的に頸管拡張による出血や疼痛等もあつて簡易な外来検査ではなかつた。

そこで著者は組織診および還流装置を内蔵した直径

4.8mm の F. H. F. S. を開発し、外来で不妊症例の子宮内腔の形態学的検索をルーチンとして簡易に行えるようにした。

無論頸管拡張は必要なし、無麻酔下で操作可能で、H. S. G. でスクリーニングした子宮内腔異常例にその確定診断のため利用する価値は大きい。

本邦における F. H. F. S. の開発は毛利²⁰⁾ (1964) によって報告されたが、その全直径は10×12mm の楕円形のものであった。又目的は胎児観察を主眼としていた。

著者は不妊症例で現在までルーチン検査として H. S. G. の如く利用されなかった Hysteroscope を H. S. G. と共に利用し、H. S. G. が示す子宮内腔の異常陰影が腫瘍か癒着か発生学的な異常かを日常外来診療の場で簡易に直視下で組織診と共に診断可能にした。

その結果従来外来診療では不可能であった子宮内腔異常の病態分類を H. S. G. と子宮内視鏡の関連に於いて可能にした。

II. 不妊診療への応用

H. S. G. の陰影欠損は大きく分類すると発生学的な内腔奇形・子宮内腔癒着・ポリープ・子宮筋腫・造影剤中の空気・頸管粘液に分けられ、それぞれの妊娠率は非常に差がある。

それゆえに確定診断を早期に行い、それぞれに適した治療方針を決定するためには、子宮内腔の観察は非常に価値あるものと考えられる。

Rafael らは H. S. G. 上子宮内腔に異常を認めても 31.7% は Hysteroscopy にて異常所見が認められなかったと述べている²⁾。今回著者は陰影欠損を重点的に観察した結果 11.7% と低率ではあったが、H. S. G. と F. H. F. S. との不一致例を認めた。又彼は逆に H. S. G. 上異常は認められなかったが Hysteroscopy により異常所見を見出すことがしばしばあると報告している。この場合ほとんどが子宮内膜ポリープであったという。子宮内腔に存在する腫瘍等、または凹凸が 5 mm 以上の直径であれば Hysteroscopy で充分発見し、診断可能である。

以上のように H. S. G. と Hysteroscopy の両者を女性不妊因子の解析にルーチン検査として行う必要性は十分に理解されるところである。著者の開発した F. H. F. S. は入院検査の必要がないため、今回は H. S. G. 上内腔異常の認められた症例のみに実施したが、今後機能性不妊患者・不妊出血患者等にも外来診療において積極的に実施したいと考えている。

稿を終えるにあたり、御懇意なる御指導、御校閲を賜

った恩師飯塚理八教授に深甚なる謝意を表します。また終始御指導頂いた河上征治講師、森定優医長に感謝の意を表します。

(なお本論文の要旨は第 10 回世界産婦人科学会、第 27 回日本不妊学会総会において発表した)。

文 献

- 1) Pantaleoni, D. C.: On endoscopic examination of the cavity of the womb. Med. Press. Circ. (London) 8 : 26, 1869.
- 2) Rafael, F. V.: Hysteroscopy in the evaluation of female infertility. Am. J. Obstet. Gynecol., 137 : 425-431, 1980.
- 3) 杉本 修: Hysteroscopy の構造, 検査手技, 適応, 産婦治療, 23 : 468-475, 1971.
- 4) 杉本 修: 内視鏡検査法, 不妊診療へのヒステロスコピーの利用. 産婦の実際, 24, 719-727, 1975.
- 5) Sugimoto, O.: Diagnostic and Therapeutic Hysteroscopy. Igaku-Shoin, 1978.
- 6) Patrick, J. T.: Hysteroscopy in 100 patients. Fertil. Steril., 31 : 301-304, 1979.
- 7) Pedro, A. P., & Alfonso, D.: Hysteroscopy in the diagnosis of endometrial carcinoma: Case report. Journal of the American Geriatrics Society, 28 : 130-132, 1980.
- 8) Charles, M. M.: Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. Fertil. Steril., 36 : 455-459, 1981.
- 9) Rafael, F. V., & John, J. S.: Current status of hysteroscopy in gynecologic practice. Fertil. Steril., 32 : 619-632, 1979.
- 10) Seki, M., & Mettler, L.: Comparison of fluid hysteroscopy and CO₂ hysteroscopy. Endoscopy, 14, 141-145, 1982.
- 11) 河上征治: 不妊症診断のすべて, 子宮卵管造影. 産婦人科シリーズ. 89-95, 南江堂, 1978.
- 12) 飯塚理八: 不妊症診断のすべて, 産婦人科シリーズ, 3-37, 南江堂, 1978.
- 13) 飯島忠次: 遠隔操作式 Kymographic-H. S. G. の開発とその臨床応用に関する研究. 日不妊会誌, 25 : 43-53, 1980.
- 14) 杉本 修: Hysteroscopy, 正常子宮内腔観察所見. 産婦治療, 23 : 585-595, 1971.
- 15) 河上征治, 杉山 武: 妊孕性を基準とした H. S. G. の Scoring について. 日不妊会誌, 19 : 19-22, 1974.
- 16) 杉本 修: Hysteroscopy, 外傷性子宮腔癒着症の診断と予後追跡. 産婦治療, 24 : 457-467, 1972.
- 17) Moshe, L., & Nilly, M.: Concomitant Hysteroscopy and Hysterography in Asherman's Syndrome. Int. J. Fertil., 26 : 267-272, 1982.
- 18) Michael, S. B.: Contact hysteroscopy, A new technique to explore the uterine cavity.

- Obstet. Gynecol., 54 : 350-354, 1979.
- 19) Barbot, J., & Parent, B. : Contact hysteroscopy, Another method of endoscopic examination of the uterine cavity. Am. J. Obstet. Gynecol., 136 : 721-726, 1980.
- 20) 毛利隆彰 : 内視鏡と共に25年. 神無書房1975.
- 21) 飯塚理八 : 不妊症学, 49-77, 金原出版, 1978.
- 22) 石塚文平 : ヒステロスコープによる卵管子宮口の形態学的研究. 聖マリアンナ医科大学雑誌, 6 : 276-292, 1978.

Development of flexible hysteroscope and its clinical application

Hiroo Suemitsu

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

(Director : Prof. Rihachi Iizuka)

I. A flexible hysteroscope, which we newly developed, has made it possible to observe at the time of examination or treatment in the outpatient clinic the cavity of uterus easily by using an installed forceps for open biopsy without requiring anesthesia or dilation of the cavity of uterus.

II. By hysterosalpingography (H. S. G.) under monitoring observation, which is being used most widely at present, reading of the image of uterine cavity was impossible in 861 cases (8.2%) out of 10,500 cases.

III. In 1425 cases (14.7%) out of 9639 cases of female infertility, it was able to diagnose as

abnormality of the uterine cavity by H. S. G. A breakdown of the above is as follows : deformity of the uterine cavity-2.1% ; defective image-4.4% and dilated or narrowed uterine cavity-8.2%. As is the case, it is impossible to make a pathological classification.

IV. Using the F. H. F. S. developed by us, it was possible to classify those abnormalities pathologically as follows :

Deformity of the uterine cavity 3 cases 5.9%

Abnormality of the uterine cavity 20 cases 39.2%

Polyp 11 cases 21.6%

Submucosal myoma 10 cases 19.6%

Cancer of the body of uterus 1 case 2.0%

No abnormality 6 cases 11.7%

V. Among the abnormalities of uterine cavity, dilation of the cavity (76.2%) indicated the highest rate of infertility according to the diagnoses made by H. S. G. and according to the classification made by F. H. F. S., submucosal myoma was found at the highest rate as the cause of such dilation cases.

The highest rate of abortion was occupied by uterine bicornis unicollis (26.3%).

VI. In 11.7% of those cases diagnosed as abnormality of the uterine cavity by H. S. G., no abnormality was recognized by F. H. F. S.

VII. Among those cases of abnormality of uterine cavity, therapeutic effects were most prominent in adhesion of the cavity.

VIII. It is necessary to use both H. S. G. as well as F. H. F. S. for diagnosis of uterine infertile factors and for determination of the therapeutic principle.

(受付 : 昭和58年6月24日, 特掲)

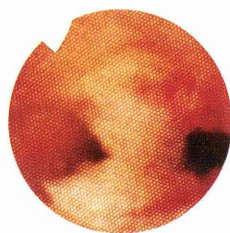
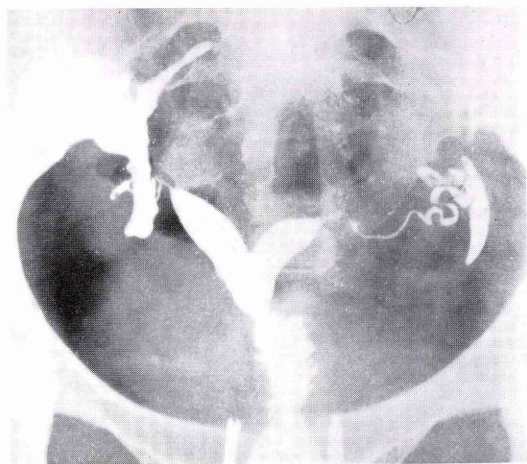


写真2 中隔を有する子宮の H. S. G. と F. H. F. S. 所見

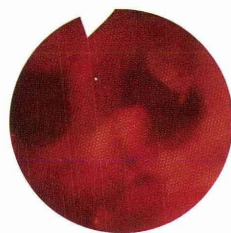
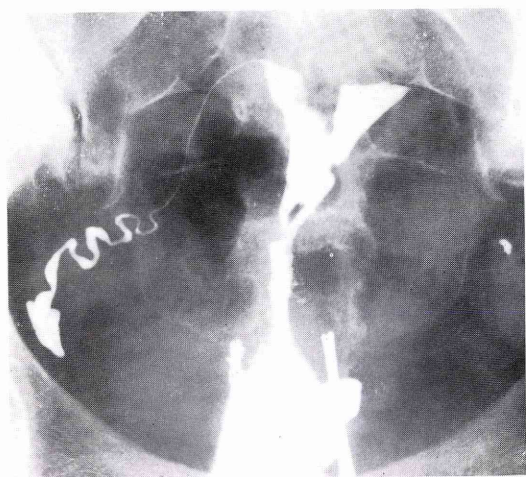


写真3 子宮内腔癒着の H. S. G. と F. H. F. S. 所見

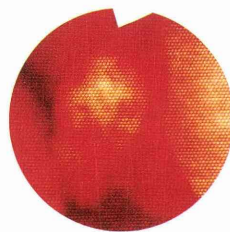
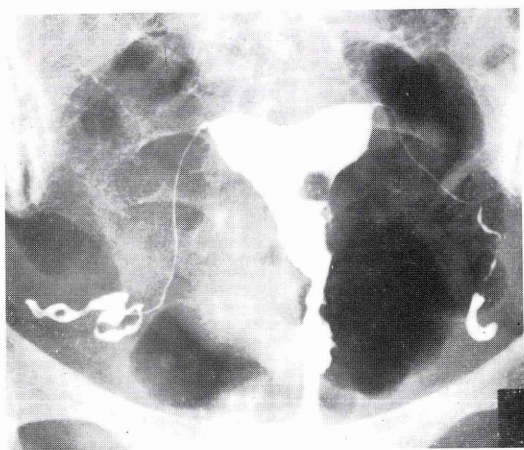


写真4 辺縁部に円形の陰影欠損がみられる子宮内膜ポリープの H. S. G. と F. H. F. S. 所見

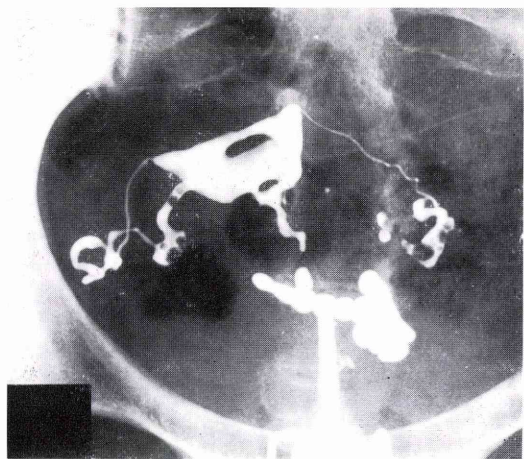


写真5 H. S. G. 上で中央部に楕円形の陰影欠損を認めた粘膜下筋腫の F. H. F. S. 所見

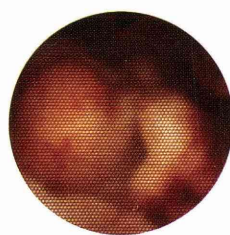
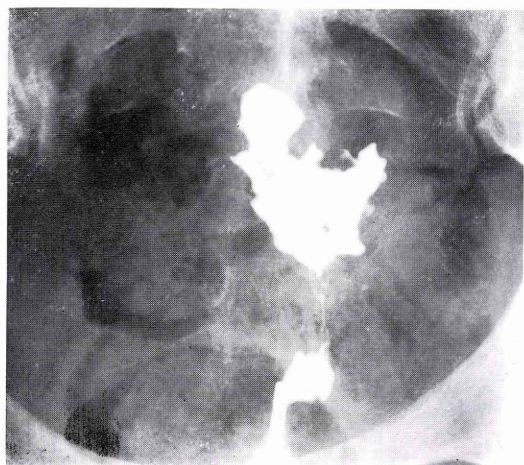


写真6 H. S. G. 上辺縁不整が認められた粘膜下筋腫の F. H. F. S. 所見

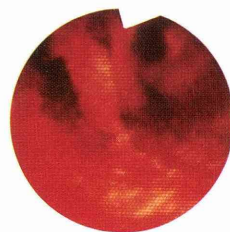
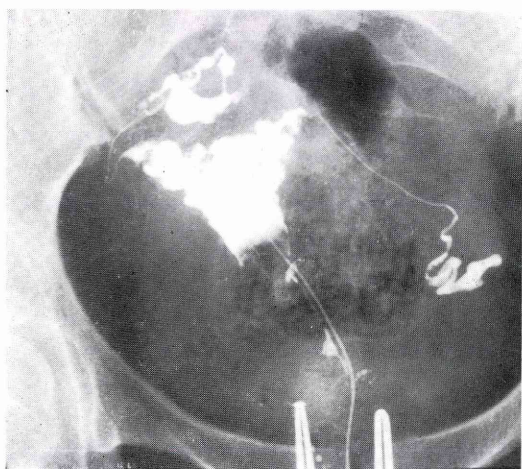


写真7 H. S. G. 上特異的な辺縁不整が認められ病理組織診断の結果子宮体癌であった症例の F. H. F. S. 所見

乳汁分泌無月経症候群の妊娠例について

Outcome of Pregnancy in Patients with Galactorrhea Amenorrhea Syndrome

新潟大学医学部産科婦人科学教室

佐藤 芳 昭 花岡 仁 一 広橋 武
Yoshiaki SATO Jinichi HANAOKA Takeshi HIROHASHI
須藤 祐 悦 田中 邦 男 西村 紀 夫
Yhuethu SUDO Kunio TANAKA Norio NISHIMURA

Dep. Obstet. Gynecol. School of med. Niigata Univ.

乳汁分泌無月経症候群（GAS と略）127例の中から、妊娠・分娩した症例28例（のべ34妊娠）を経験したので、それらの症例についての retrospective な考察を行ってみた。

GAS 妊娠例のうち下垂体腫瘍を有する例が14例（18妊娠）であり、特発性 GAS が11例、その他（薬剤性2例、甲状腺機能低下症1例）の計3例であつた。妊娠までの経過では、下垂体腺腫群が無月経期間、乳汁分泌期間、基礎 PRL 値が高く、かつ第2度無月経が86%と最も多かつた。しかし分娩についてみると、流産の発生率や、帝切率には対照との差はみられなかつた。新生児では、CB 154併用の下垂体腺腫を有した例に無脳児妊娠を1例経験した。妊娠時の血中ホルモンの動態では、早期から PRL 値の上昇を示す例が多かつたが、estradiol, progesterone 値は正常を示した。

妊娠中に下垂体腫瘍症状の発現又は悪化を示した例は存在しなかつた。

(*Tap. J. Fert. Ster.*, 28(4), 472-477, (1983))

緒 言

プロラクチンの radioimmunoassay 法による測定が広く臨床的に用いられるようになってから、月経異常症や無排卵症の患者の中に数多くの高プロラクチン血症（高プロ血症と略）が存在することが注目され、すでに数多くの報告が¹⁻³⁾みられている。わたくしたちも、昭和51年より56年12月までに127例のいわゆる乳汁分泌無月経症候群（galactorrhea amenorrhea syndrome: GAS と略）を経験し⁴⁾、この中から不妊を訴え、妊娠、分娩を希望した患者のうちから、28例（のべ34妊娠）の妊娠を経験したので、その詳細について検討を加え、さらに文献的な考察を行ってみた。

I 対象と方法

今回妊娠、分娩した例について、表1に示したごとく、症例について内分泌学的、脳神経学的検索によつて、以下の3群に分類して検討を行った。

表 1 Classification of the patients

Group A: pituitary adenoma (X-p findings)	14 cases
Hardy I	3
Hardy II	7
Hardy III	4
Hardy IV	0
Group B: functional	11 cases
Group C: others	3 cases
drug induced	2
primary hypothyroidism	1
Total:	28 cases (34 pregnancies)

A群:下垂体腫瘍群(いわゆる Forbes Albright syndrome) 14例のべ18妊娠, B群:機能性群(いわゆる Argonz del Castillo syndrome) 11例のべ13妊娠, C群:その他(薬剤によるもの, 甲状腺機能低下症) 3例3妊

表 2 Backgrounds of the patients

	Group A	Group B	Group C
1) Menarche	13.3±0.9 y.	13.3±1.8 y.	13.7±1.5 y.
2) Duration of galactorrhea	3.4±2.4 y.	0.6±1.0 y.	2.7±1.1 y.
3) Duration of amenorrhea	3.5±4.0 y.	2.5±2.3 y.	1.7±2.0 y.
4) Grade of amenorrhea			
anov. cycle	—	36% (4/11)	—
ame. I°	—	9% (1/11)	67% (2/3)
ame. II°	86% (12/14)	27% (3/11)	33% (1/3)
others*	—	27% (3/11)	—
5) Basal hormone level			
PRL (ng/ml)	1350.0±2850.0	90.0±70.0	57.0±2.0
FSH (mIU/ml)	8.4±7.5	10.2±10.1	13.0±8.5
LH (mIU/ml)	10.7±7.9	23.1±21.5	68.0±75.8
E ₂ (pg/ml)	40.9±35.7	167.3±190.0	39.1±33.1

*: These groups includes the ovulation type of luteal defects.

娠, A群についてはさらに腫瘍の大きさや伸展度とトルコ鞍との関係によつて Hardy の分類に従つて I~IV 度に分類したが, I 型 3 例 (4 妊娠), II 型 7 例 (8 妊娠), III 型 4 例 (6 妊娠) であり, IV 型は存在しなかった. ホルモン測定用の血液は原測として, 午前中の空腹時に行ない, 直ちに血清分離後 -25°C で測定まで凍結保存した. 血清中 PRL, Progesterone, Estradiol (E₂) の測定は第一アイソトープ社の RIA Kit を使用した. 妊娠と新生児の予後は最長 3 年まで follow up し, 対照としては当科での産科臨床統計を用いた.

II 成 績

(1) 患者の背景について

表 2 にまとめて示したが, 内容を分析してみると, 初潮年齢は, A 群 13.3±0.9 歳, B 群 13.3±1.8 歳, C 群 13.7±1.5 歳と 3 群間には有意差はみられなかった. 乳汁分泌の期間については, A 群 3.5±4.0 年, B 群 2.5±2.3 年, C 群 1.7±2.0 年と下垂体腫瘍群 (A 群) が最もその期間が長かった. 無月経期間についても, A 群 3.4±2.4 年, B 群 0.6±1.0 年, C 群 2.7±1.1 年と, 有意に下垂体腫瘍群が長く, これは初診年齢にも同様の傾向がみられ, 器質性群の診断が遅れがちなることを示しているとおもわれる. また患者の排卵障害の程度をみると, A 群に第 2 度無月経が 14 例中 12 例 (86%) と重症例が最も多く, B 群では第 2 度無月経が 27% で, 約 7 割はより軽症な無月経が無排卵症であつて, 明らかな差がみられた. 初診時の内分泌学的検査は表 2~5 のごとくである. PRL 値は図 1 のごとくであるが, 器質性群 (A 群) で 100ng/ml ~ 10,000ng/ml (平均値 1352ng/ml) と全体に

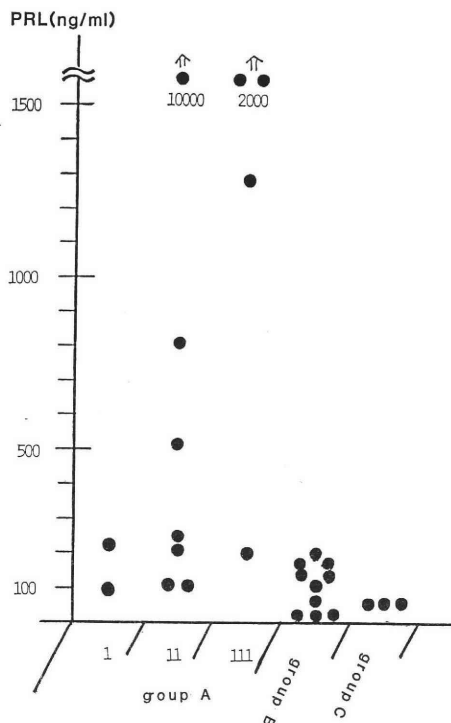


図 1 Basal prolactin levels

高く, かつばらつきが大きい. しかし機能性群 (B 群) では 91% は 200ng/ml 以下で平均値は 93.4ng/ml であつた. 症例における妊娠成立時の治療については表 3 にまとめて示してあるが, A, B 両群において CB 154 (Parlodel®) の使用例が多く, たとえ Hardy の手術を実施していても, 本剤の使用は GAS 患者における妊娠

表 3 Outcome of pregnancy in women with gas

ovulation	Group*			Labor			Neonate			
	A	B	C	abortion or premature birth	spon- tenous and term	C-sec.	low birth weight	asphyxia I II	anomaly	
spontaneous	3	2	3	1	7	3	2	— 1	—	
induced with**										
CB-154	9	5	—	3****	12	1	1	1 —	—	
CB-154+clomid and/or HMC-HCG	6	6	—	1	10	—	1	1 1	1	
total	18	13	3	5	29	4	4	2 2	1***	

* : Group A : pituitary adenoma B : idiopathic C : others (drug etc.)

** : There is no case which succeeded to become pregnancy without CB-154 administration.

*** : Anencephalus

**** : one induced abortion because of in situ IUD.

成立にとつては、適切な排卵の誘発法とともに、かなりの重要性を有することがわかる。

(2) 妊娠、分娩の経過

今回対象とした28例（のべ34妊娠）のうち、流産1件、早産を含んで、中絶した2例を除いて、妊娠、分娩の経過について表3にまとめて示した。流早産の発生率は対照とくらべて差がなく、又分娩形式においては、やや帝切率の増加がみられるが、これは長期間にわたる不妊症に伴う一般的な傾向と考えられる。

(3) 新生児所見

表3に示したが、児の平均生下時体重は、3037gであり、低出生体重児がやや多かった。他は特に大きな問題となるような点は存在しなかった。最も問題となるCB154使用に伴う新生児奇形の存在については、無脳児の一例が存在したが、その他の症例についてはなく、又双胎の一例はHMG, HCG療法により妊娠した例であった。

(4) 妊娠時のホルモン動態

図2, 3, 4にPRL, Progesterone, 17β -Estradiolの妊娠における推移を示してある。PRLは割合早期に血中レベルが正常より上昇するが、妊娠末期ではほとんど正常と差がない。

Progesterone, 17β -Estradiolは正常妊娠のそれとほとんど差をみとめなかった。

考 案

不妊症を訴え、かつ月経異常を併なう婦人についてよく検討を加えてみると、その背景に約30%にも及ぶ高プロラクチン血症が存在することが判明してきて¹⁾、高プロラクチン血症の発見が診療上きわめて重要であるとの

指摘が行なわれてから久しい^{2,3)}。さらに特異的に血中プロラクチンを抑制するBromocriptineによる治療が

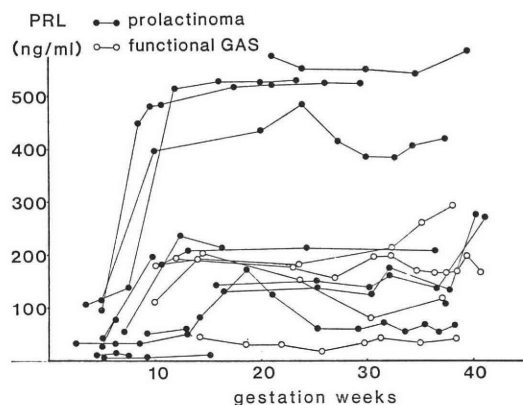


図2 Plasma PRL levels during pregnancy in galactorrhea amenorrhea syndrome

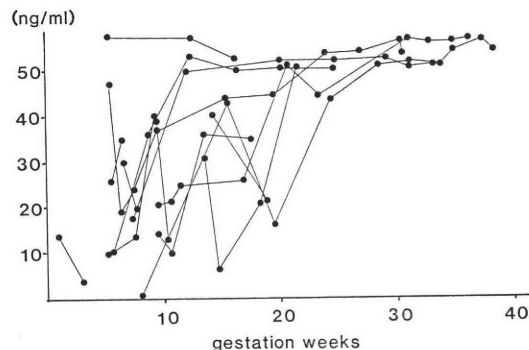


図3 Plasma progesterone levels during pregnancy in galactorrhea amenorrhea syndrome

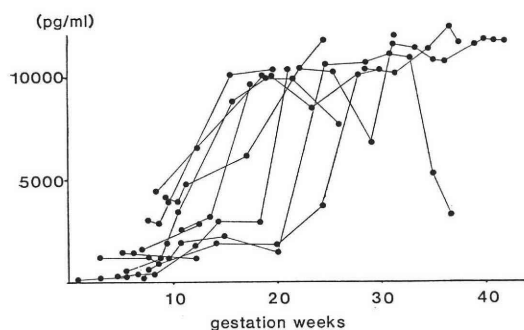


図4 Plasma estradiol levels during pregnancy in galactorrhea amenorrhea syndrome

一般化してからは、これら高プロラクチン血症に併なう不妊症例からの妊娠、分娩の報告も本邦でも^{4,5)} 少なからずみえるようになってきた。この高プロラクチン血症の症候群の中でもその診断や治療において、未だ問題点が完全に解決されていないが、Prolactinoma を主とするいわゆる何らかの器質性疾患を有するグループのとりあつかいである。今回の妊娠例28例中で下垂体腺腫を有していたものは14例(58.3%)と半数強を占めている。まず prolactinoma の診断的な面についてはすでにのべたが^{1,4)}、薬物によるものや、いわゆる特発性高プロラクチン血症と異なつて、prolactinoma を有し、特に不妊症であつて挙児を希望する患者については、その治療法の選択がまず問題となる。まず、prolactinoma を発見したら、すぐに脳外科的治療(いわゆる Hardy's operation が多用される)を行なうという主張がある。これも存在する prolactinoma の大きさによつても異なつてこよう。というのも、正常妊娠においても下垂体の肥大は estrogen 作用のためみられ⁶⁾、まして腫瘍が存在すれば、その増大により種々の臨床症状を示すことがあるからである。すなわち、治療がされてから妊娠した例にはあまり問題がないが、症状のほとんど存在しない microadenoma の場合には色々の問題点があるようである。Hardy は⁷⁾ microadenoma に対する外科的処置の治療効果はきわめて高く、又手術による合併症もきわめて少ないことから、これらの下垂体腫瘍の例では、排卵をおこす前に治療をするべきであると主張している。これらの腺腫を有する症例に対して、外科的治療なしに妊娠した例を follow すると、いわゆる pituitary apoplexy を発生することが知られている⁸⁾。今回のわたくしたちの例では、妊娠中の経過の検討では下垂体腺腫の増大や卒中症状を示した例はなく、分娩後の検査では一例のみがトルコ鞍拡大を示したが、自覚症状的には何らのはつきりしたものはなかった。一般的にみても下垂体腺腫

は全頭蓋内腫瘍の約 10% を占めているが⁹⁾、Castillo⁹⁾ が 1000 例の剖検例をしらべて、臨床的には症状のなかつた下垂体腺腫をその 22.5% にみとめたということからも推定されるごとく、潜在的に下垂体腺腫、特に microadenoma を有する例は少なくないのであろう。とすれば microadenoma の発見が、即、手術的除去という方法にも疑問が残る。また今回の妊娠例も含んで、prolactinoma の患者の術前、術後の性機能を検討したが¹⁰⁾、わたくしたちの経験した 27 例についてみると、手術後に自然排卵をみとめた例は 20% であり、CB 154 併用で 48% で、さらに排卵誘発剤の併用では 28% であつた。しかも術後の BBT よりみても、その 42.9% にいわゆる黄体機能不全症が存在していた。これらのことからみても、fertility の獲得には、術後といえども、CB 154 併用の可能性は大きくなつてくる。従つてまず、microadenoma が存在していても Bromocriptine を併用して、PRL 値を抑制し、排卵妊娠をおこさせる方法も考えられている¹¹⁾。さらには、Bromocriptine には腫瘍縮小効果があることが知られており¹²⁾、妊娠時にも、この薬剤を使用させることで、腺腫の増大や合併症を防げると主張する報告も存在し¹³⁾、prolactinoma を有する患者が妊娠を希望した時の治療法の選択の基準は現在では確実には決定しえないといつてもよい。一般にこのような GAS の患者が妊娠した場合の流産率は対照と差がないと言われており¹⁴⁾、わたくしたちの今回のシリーズでも、1 例(3.7%)に自然流産を経験したのみであつた。しかし、このようにして CB 154 を使用して妊娠した症例については、その児に及ぼす影響についても考慮しなければならない。今回のわたくしたちの報告例で、1 例の無脳児妊娠を経験したが、薬との因果関係は明らかではない。Griffith ら¹⁵⁾の報告によれば、特に CB 154 による催奇性はないようであるが¹⁶⁾、これも今後さらに慎重に検討されるべきであらう。また分娩終了後に、妊娠前よりも血中 PRL 値が明らかに低下する例があり、今回の例でも妊娠前とくらべて、50% 以上低下した例を 3 例経験した。このメカニズムは明らかではないが、Cowden ら¹⁷⁾もこのように、妊娠に併なう血流の変化から、高プロラクチン血症をおこしている組織が、硬塞をおこしている可能性もあり、今後もこれらの症例の follow を行いたいと思つている。

最後にこれらの症例の妊娠時におけるホルモン値の推移について検討を加えてみた。成田も¹⁸⁾わたくしたちとほぼ同様の成績を示しているが、HMG、HCG 療法および CB 154 による妊娠例は早期より高プロラクチン血症を示したのに対して、手術での完全摘除例は、ほとんど変動しなかつたという。Rjosk¹⁹⁾も adenoma を有

する患者の妊娠時の PRL 値を測定しているが、非常に高く上昇するものから、ほとんど変化のない例まで個々の症例によつてかなり異なるとのべており、これらは、手術例も非手術例も差がないという。しかし産褥の3週間で、妊娠時に上昇した PRL 値も分娩前の値にもどつたという。

以上より高プロラクチン血症婦人が妊娠した場合は、下垂体の肥大というような不利な面ばかりではなく、妊娠負荷による分娩後の高プロラクチン値の自然低下などの面もふくめて、さらにこれからフォローアップをつづけてゆきたいと考えている。

(恩師竹内正七教授の御校閲を感謝するとともに、種々の御教示をいただいた新潟大学脳研究所脳外科佐藤宏先生に深謝します)。

文 献

- 1) 石黒隆雄：乳汁分泌無月経症候群の内分泌学的背景に関する研究，日本不妊学会誌，27：222，1982。
- 2) 青野敏博，小池浩司，田坂慶一，倉智敬一：排卵障害とプロモクリプチン，産婦実録，30：396，1981。
- 3) Kleisberg, D. L., Noel, G. L. and Franz, A. G.: Galactorrhea-A study of 335 cases, including 48 with pituitary tumors, N. Engl. J. Med., 296: 589, 1977.
- 4) Sato, Y., Hirohashi, T., Sudo, Y., Tanaka, K. and Takeuchi, S.: Value of the hormone testing in women with galactorrhea amenorrhea syndrome, ASIA-OCEANIA J. of Obstet. Gynecol. (in press)
- 5) 多賀理吉，木下俊彦，小野正彦，寺本 明，坂元正一：Prolactinoma 27例の術後の fertility，産婦世界，35：209，1983。
- 6) Erdheim, J. and Stumme, E.: Über die Schwangerschaftsveränderung in der Hypophyse, Beitr. Pathol. Anat., 46: 1, 1909.
- 7) Hardy, J., Beauregard, H., and Roberts, F.: Prolactine secreting pituitary adenomas: transsphenoidal microsurgical treatment, in Roberts, C., and Harter, M., editors: Progress in Prolactin Physiology and Pathology, Amsterdam, 1978, Elsevier Publishing Company, p. 361
- 8) Thorner, M. O., Besser, G. M., Jones, A., Dacie, J. and Jones, A. E.: Bromocriptine treatment of female infertility: report of 13 pregnancies, Br. Med. J., 4: 694, 1975.
- 9) Castillo, R. J.: Subclinical adenoma of the pituitary gland, Am. J. pathol., 12: 205, 1936.
- 10) 広橋 武，花岡仁一，須藤祐悦，田中邦男，佐

藤芳昭，竹内正七：Pituitary PRL producing adenoma 患者の術前術後における性機能とその予後について，日本不妊学会誌，第28巻，第3号，63，1983。

- 11) Nillius, S. J.: Pituitary tumors and pregnancy. In: Pituitary Adenomas. p. 103. Asclepios. Rueil-Malmaison. 1980.
- 12) 小林士郎，志村俊郎，中沢省三：CB-154投与により CT scan 上腫瘍陰影の消失した Forbes-Albright 症候群の1例，脳神経外科，8：463，1980。
- 13) Kajtar, T. and Tomkin, G. M.: Emergency hypophysectomy in pregnancy after induction of ovulation, Br. Med. J., 4: 88, 1971.
- 14) Wormser, P. H. and Plttet, R.: Parlodel. Illustrated Product Information. Sandoz. Basel. 1979.
- 15) Griffith, R. W., Turkalz, I. and Braun, P.: Outcome of pregnancy in mothers given bromocriptine, Br. J. clin. pharmacol., 5: 227, 1978.
- 16) Griffith, R. W., Turkalz, I., and Braun, P.: Pituitary tumors during pregnancy in mothers treated with bromocriptine, Br. J. Clin. Pharmacol., 7: 393, 1979.
- 17) Cowden, E. A., Thomson, J. A.: Resolution of hyperprolactinemia after bromocriptine induced pregnancy, Lancet, 1: 63, 1979.
- 18) 成田 収：高プロラクチン血症と下垂体腫瘍，産と婦，47：1595，1980。
- 19) Rjosk, H. K., Fahlbusch, R., Huber, H., Von Werder, K.: Growth of prolactinomas during pregnancy, In: Foglia, G., Giovanelle, M. A., MacLeod, R. M. (eds) pituitary microadenomas. Academic Press, Condon, p. 535, 1980.

Outcome of Pregnancy in Patients with Galactrrhea Amenonhea Syndrome

Yoshiaki Sato, Jin-ichi Hanaoka, Takeshi Hirohashi, Yuetsu Sudo and Kunio Tonaka.

Dep, Obstet. Gynec. School of Med. Niigata Univ.

Observation and clinical analysis are done on 34 pregnancies in 28 patients who had infertility with galactorrhea amenorrhea syndrome.

These patients are classified in three groups. Group A; patients with pituitary adenoma, Group B; idiopathic hyperprolactinemia, Group C; others such as drug induced cases or hypothyroidism.

Associated symptoms were secondary amenorrhea (86%) in group A, 27% in group B and 33% in group C.

Likewise, duration of galactrrhea ($3.4 \pm 4.0y$) in group A, $0.6 \pm 1.0y$ in group B and $2.7 \pm 1.1y$ in group C.

During pregnancies, no tumor enlargement occurred in all cases with pituitary adenomas.

The caesarean section was done only in one case. As concern to a risk of the teratogenic effects of CB 154, we experienced one case of anencephalus in patients with prolactinoma treated with HMG-HCG and CB 154 administration.

But it didn't seem that CB 154 had been implicated in the causation of fetal anomaly. Serial

PRL levels during pregnancy in 12 patients with prolactinomas showed the relatively high levels compared with that of controls.

But none complications such as visual field disturbance occurred in these patients through pregnancy.

As a conclusion, though adenoma-related complications occur rarely during pregnancy in hyperprolactinemic females harboring prolactinomas and are susceptible to surgical and sometimes medical treatment adequate planning and interdisciplinary management of such individual patient should make prolactinoma-associated complications an extremely rare event during pregnancy.

(受付：昭和58年3月29日，特掲)

妊娠時における Elastase の抗 動脈硬化作用について

An Anti-arteriosclerotic Action of Elastase at Pregnancy

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室（主任：峰屋祥一教授）

佐々木 英 昭

Hideaki SASAKI

Dep. Obstet. Gynecol., The Jikei Univ., School of Med.
(Director: Prof. S. Hachiya)

妊娠時高脂血症において、抗動脈硬化因子として重要な役割を果たしていると思われる elastase の変化につき、正常妊婦100名を対象とし、各妊娠週数別の血中 elastase 活性の変化を各種脂質とともに測定、さらに動物実験を用いて、血中、脾内および胎盤内 elastase 活性を測定、同時に動脈壁、脾の組織変化についても検討を加えた。

血中 elastase 活性は中期より上昇し、末期には非妊時の約50%増加を示し、脂質の変化とほぼ一致した。ラットでは elastase 投与により cholesterol および triglyceride の低下を認めた。血中 elastase 活性の上昇に比し、脾内 elastase 活性は非妊時に比し低下したが、脾電顕像で脾機能の亢進を疑わせる所見を得た。さらに elastase 投与により動脈壁への脂質沈着の明確な抑制が認められた。

以上の事より、elastase の増加は妊娠時においても動脈壁脂質代謝および血中脂質代謝に関与し、抗動脈硬化作用を有することが判明した。

(Jap. J. Fert. Ster., 28 (4), 478-486, 1983)

緒 言

妊娠時高脂血症と妊娠時の各種脂質の変化については既に多くの報告があり、その機序についてもある程度説明されつつある。しかし妊娠時高脂血症は妊娠の終了と共に正常化し、通常動脈硬化、脂肪肝等の異常を示すことは稀であり、何らかの抗動脈硬化因子が働いていると考えられる。そこで著者は近年動脈壁 elastin 代謝および脂質代謝に関与し、抗動脈硬化作用を持つといわれる elastase について研究を行った。elastin を分解する酵素である elastase は、1950年 Balo¹⁾により脾液中に存在することが報告され、ついで Banga²⁾により結晶として精製された。

elastase は高度に精製されたものでも単一成分ではなく³⁾、Hall⁴⁾により elastomucase (E₁) と elastoprote-inase (E₂) の2成分が分離され、E₁ は elastolipoprote-inase 作用を呈し、E₂ は蛋白分解作用があり、elastin の

Matrix を分解する。E₂ 活性は同時に存在する E₁ の量により著明な影響を受ける為、elastase 精製のなお困難な今日、諸家の報告にも種々相反する成績がみられる。

elastase の作用は、elastin の分解だけでなく、その合成にも関与し、その役割は後述の様に未変性の弾力線維の代謝にあると考えられ、動脈硬化症や老年者では健康人や若年者に比較して脾臓中の elastase 量が著しく減少、または消失する事実^{2,3)}がわかり、さらに cholesterol 負荷による家兎の実験的粥状動脈硬化症、脂肪肝の発症が elastase complex の投与により強く抑制され⁵⁻⁷⁾、その際血清 cholesterol の上昇も有意に抑制されるという。なお elastase は脾臓中には proelastase として存在し、trypsin により活性化され活性型 elastase となり、脾外分泌腺細胞で産生される。

著者はこの様な背景を持つ elastase の抗動脈硬化因子としての重要性に着目し、正常妊娠における各妊娠週別の血中 elastase 活性の変化を各種脂質と共に測定、さら

に動物実験を用い、妊娠時の血中 elastase 活性、各種脂質、胎盤および臍内 elastase 濃度を測定、動脈壁、臍臓の組織的变化につき検討を加えたので、その成績につき報告する。

研究対象および方法

対象は正常妊婦100例、対照は20～35歳までの非妊成熟婦人20例とし、採血は原則として overnight fast とした。

動物実験においては、Wistar 系雌ラットおよび家兎を用い、非妊群および妊娠群に分け、各群に普通食、高(2%) cholesterol 食を与え、さらに(1400 Elastase unit/kg)の elastase を連日腹腔内投与群と非投与群に分け、それぞれの血中 elastase 活性、各種脂質、胎盤内および臍内 elastase 濃度を測定した。測定方法は血中 elastase 活性については、Katagiri ら⁸⁾の方法に準じて行い、合成基質 Succinyl-L-alanyl-L-alanyl-L-alanine-p-nitroanilide (以下、Suc-(Ala)₃-pNA と略す)を用い、血清1ml が37°C、1時間前記基質を水解して生成する p-nitroanilide の nmol 数で活性を表示した。胎盤内および臍内 elastase 活性の測定は Bieth ら⁹⁾の方法に準じて行った。即ち20倍量の0.05M tris-HCl 緩衝液(pH 9.0)で homogenize し、homogenate 0.1ml に trypsin 溶液(100μg/ml) 0.1ml を加え、室温に15分間放置して、proelastase を活性化し、ついでその0.1ml を2.4ml の0.05M tris-HCl 緩衝液(pH 9.0)に加え、125mM-Suc-(Ala)₃-pNA 20μl を加え、410nm の吸光度増加を測定した。活性は試料1.0mg protein により1時間に遊離された p-nitroanilide の mol 数(n mol/h/mg protein)で示した。なお吸光度の p-nitroanilide への換算には、p-nitroanilide の分子吸光係数 $E_{410nm}^{1M} = 8800$ を用いた。血中の Lipoprotein Lipase (以下、LPL と略す)活性は東野ら¹⁰⁾の方法に基づき、血漿0.2ml に点滴静注用脂肪乳化剤 Fatgen (大日本製薬) 8倍稀釈液 0.1ml を添加して、37°C、30分 incubate して発生する遊離脂肪酸量を定量して求めた。Lecithin Cholesterol Acyl Transferase (以下、LCAT と略す)は、LCAT キット・N を用い、他は通常の方法で測定した。なお合成基質を用いた elastase 活性の測定法にはいくつかの問題点があるが、著者は、現時点で最も優れ、かつ容易に測定可能な方法として本方法を用いた。

結 果

A) ヒトにおける変化

1) elastase の変化(図1)

elastase は2峯性の変化を示す。即ち妊娠初期より軽

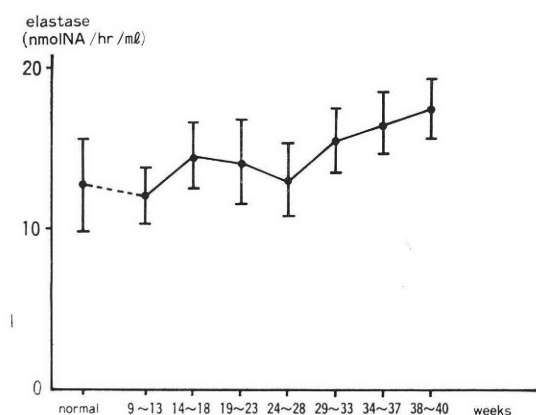


図1 Elastase levels in gestation

度上昇し、16週頃に非妊時の約20%増加を示した後漸時下降、妊娠26週頃に一時非妊時とほぼ同様の値を示すがその後妊娠30週頃より上昇し、妊娠末期には非妊時の約50%増加を示した。

2) elastase と加齢(表1)

表1 加齢と elastase

年 齢	20～29	30～
妊 娠 週 数		
5～19	16.09±2.89	15.27±2.40
20～29	12.50±3.01	12.77±2.87
30～40	15.87±4.44	14.10±2.78

elastase = n mol NA/hr/ml (M±S.D.)

妊娠29週までは、年齢差は認められないが妊娠30週以降、30歳代において20歳代よりも elastase の低値がみられた。

3) 分娩回数と elastase (表2)

表2 初産・経産と elastase

妊 娠 週 数	初 産	経 産
5～19	15.90±2.18	15.66±3.18
20～29	12.19±2.99	13.10±2.82
30～40	15.37±4.68	15.13±2.64

elastase = n mol NA/hr/ml (M±S.D.)

妊娠各週においても分娩回数と elastase との相関は認められない。

4) LCAT の変化(図2)

妊娠初期より上昇傾向を示し、妊娠20週頃に非妊時の約40%増加を示し、その後妊娠30週頃までは同一水準で経過した後上昇、妊娠末期には約70%の増加を示した。

5) elastase と LCAT の相関(図3)

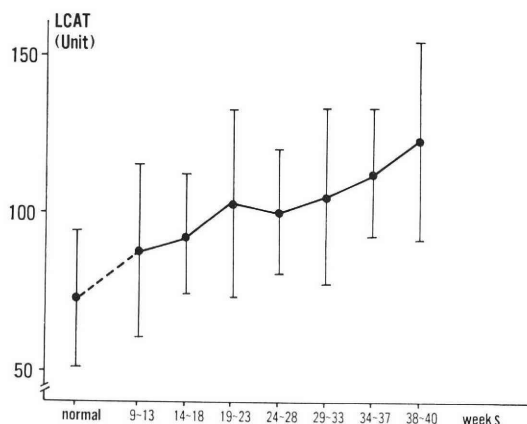


図2 LCAT activity in gestation

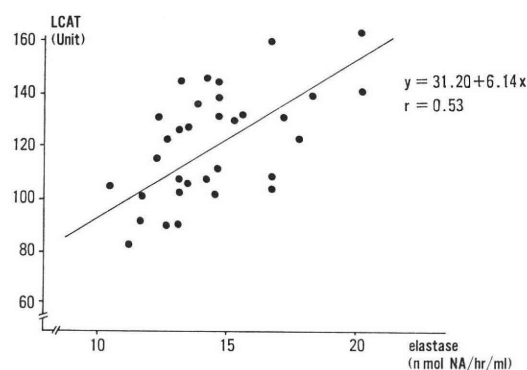


図3 Correlation between elastase and LCAT after 30 gestational weeks

elastase と LCAT との相関は、妊娠29週までは全く相関を示さないが、妊娠30週以降相関係数0.53と比較的

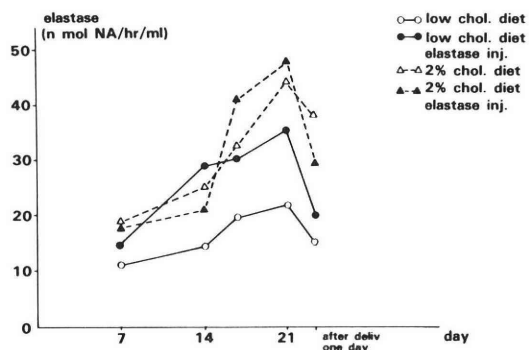


図4 Serum elastase levels in gestation (rat)

相関を示した。なお、elastase と他の脂質とは相関は認められない。

B) 動物における変化

6) elastase の変化 (rat) (図4)

各群共妊娠14日目以降上昇し、妊娠末期において普通食群では約2倍となり、他の群においても約2.5～3倍の増加を示し、分娩後急激な下降傾向を示した。なお非妊ラットにおいては elastase は殆んど変化を示さない。

7) Total cholesterol (以下、TC と略す) と LDL-cholesterol (以下、LDL-C と略す) の変化

TC は各群共妊娠14日目以降上昇、妊娠末期にはそれぞれ約1.5～2.5倍に増加し、高 cholesterol 食負荷群に TC の増加が著しく、また普通食 elastase 投与群に TC の抑制傾向が認められた (図5左)。LDL-C は普通食 elastase 投与群で妊娠14日目以降逆に低値を認め、その後妊娠終了まで殆んど同一水準で経過した。一方他の群

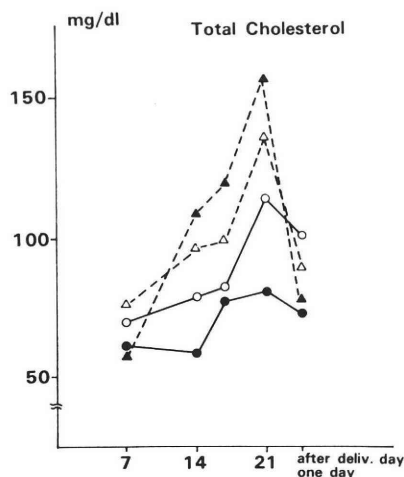


図5 (左)

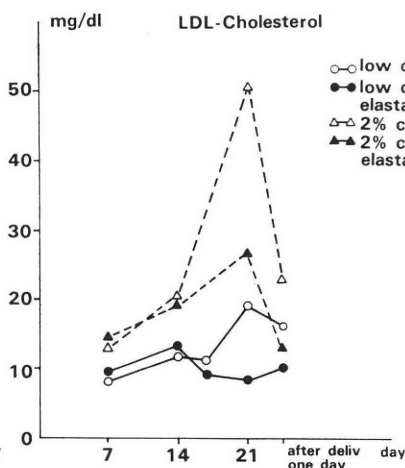


図5 (右)

図5 Serum Total Cholesterol and LDL-cholesterol in gestation (rat)

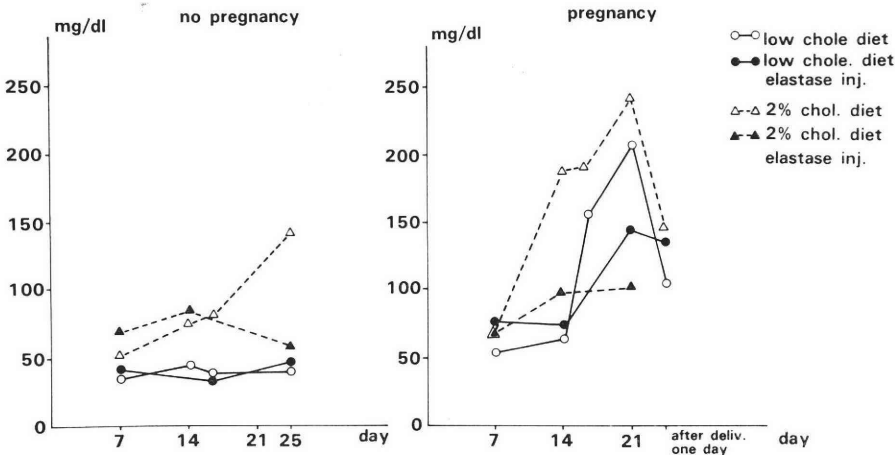


図 6 (左)

図 6 (右)

図 6 Serum Triglyceride of rats after treatment with diet control and elastase injection

では TC と同様に妊娠14日目以降上昇し、普通食群では妊娠末期において初期の約2倍、高 cholesterol 食負荷群で約4倍、その elastase 投与群で約1.8倍となり、高 cholesterol 食負荷群が最も高値を示した(図5右)。

8) Triglyceride (以下 TG と略す)

各群共妊娠14日目以降上昇傾向を示し、普通食群では妊娠末期において、初期の約4倍、elastase 投与群で約2倍、高 cholesterol 食負荷群で約4倍、elastase 投与群で約1.5倍となり、elastase 投与による TG の抑制が認められた(図6右)。なお、非妊ラットにおいては elastase 投与によっても各種脂質は殆んど変化しない(図6左)。

9) 胎盤内 elastase 活性、児体重、胎盤重量(表3)

表 3 Elastase activity of placenta at 21 gestational days (rat)

low chol. diet	low chol. diet elastase inj.	2% chol. diet	2% chol. diet elastase inj.
139	201	152	103

(n. mol/h/mg. P)

Mean of fetal weight and placental weight at 21 gestational days (rat)

	low chol. diet	low chol. diet elastase inj.	2% chol. diet	2% chol. diet elastase inj.
Placental weight	0.59 ±0.06	0.57 ±0.09	0.68 ±0.09	0.54 ±0.09
fetal weight	5.41 ±0.23	5.63 ±0.26	6.56 ±0.56	4.67 ±0.49

(wet weight : gr)

表 4 Elastase activity of pancreas (rat) pregnancy

low chol. diet	low chol. diet elastase inj.	2% chol. diet	2% chol. diet elastase inj.
72.9	197	84.2	130

no pregnancy

low chol. diet	low chol. diet elastase inj.	2% chol. diet	2% chol. diet elastase inj.
133	103	123	133

(n·mol/h/mg·P)

普通食群では elastase 負荷の有無に拘らず児体重、胎盤重量に有意差はない。しかし高 cholesterol 食負荷群では両者の増加を認め、逆に elastase 投与群は両者共低下した。胎盤内 elastase 活性は普通食 elastase 投与群が非投与群より高値を示したが、高 cholesterol 食負荷群では elastase 投与群が非投与群よりも低値を示

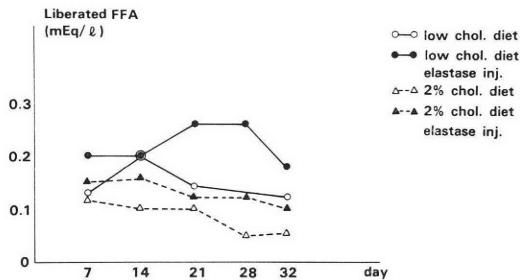


図 7 Plasma Lipoprotein Lipase activity in gestation (rabbit)

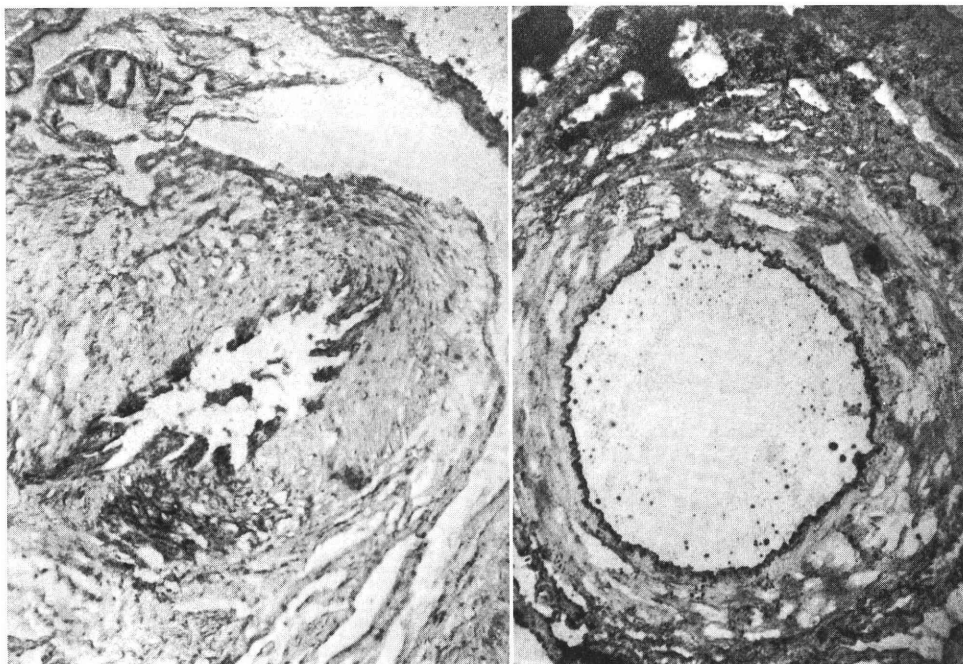


写真1 (左)

(右)

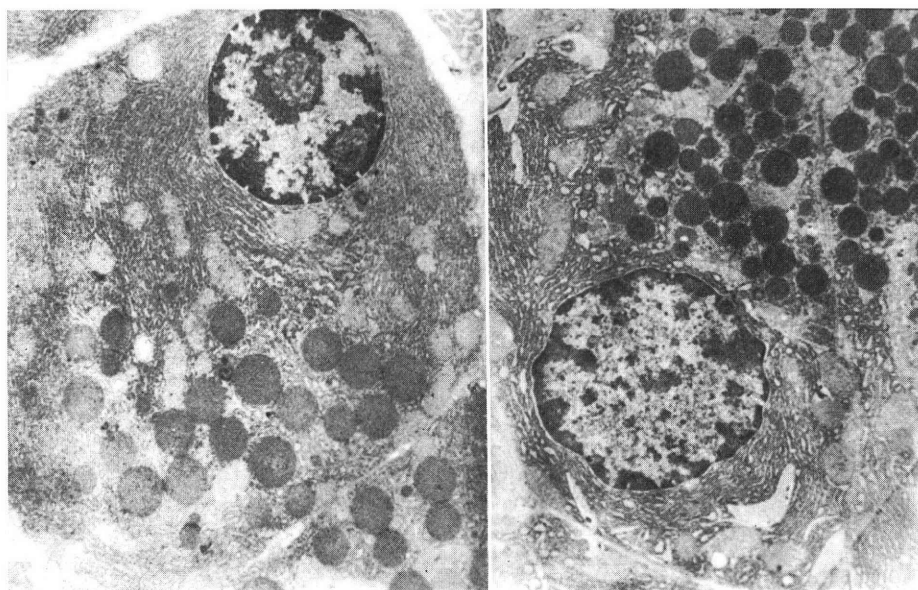


写真2 (左)

(右)

し、さらに普通食群よりも低値を示した。

10) 膵内 elastase 活性 (表4)

非妊群においては膵内 elastase 活性値は、elastase 負荷によつても殆んど変化を示さないが、妊娠によつて膵内 elastase 活性はすべて低下した。また妊娠各群共 elastase 投与群が、非投与群よりいずれも高値を示した。

11) LPL 活性 (家兎) (図7)

各群共妊娠14日目以降低下傾向を示すが、普通食 elastase 投与群では妊娠21日目において初期の約1.5倍となり、その後末期まで同一水準で経過した。

12) 動脈壁の変化 (Sudan III 染色)

高 cholesterol 食負荷群では動脈壁に脂質沈着を認め

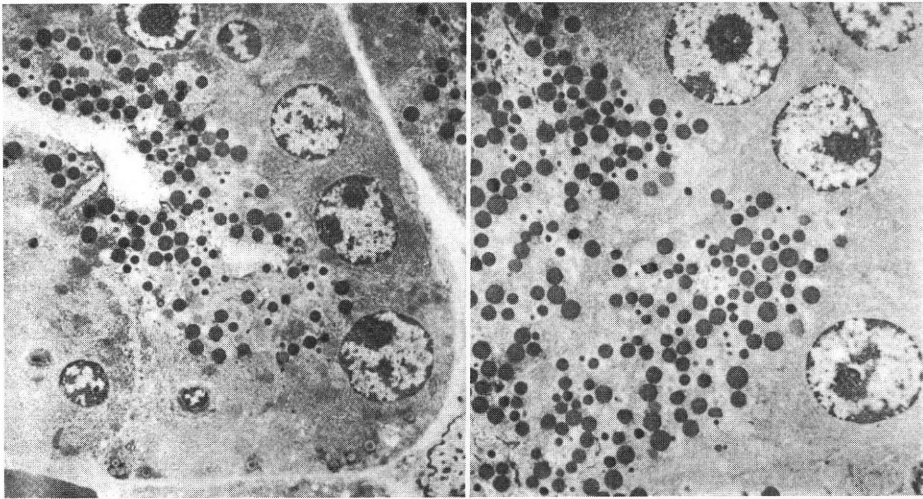


写真3 (左)

(右)

るが(写真1左), その elastase 投与群においては脂質沈着は全く認められず, 脂質沈着の明確な抑制を示す(写真1右)。

13) 膵腺房細胞の電顕的变化

i) 非妊ラットと妊娠(14日目)ラット

非妊(写真2左)に比し, 妊娠ラットでは粗面小胞体内腔の拡大とゴルジ装置の発達による蛋白合成系の機能亢進を示すが, Zymogen 顆粒は多形性を示し, 一面での機能異常を示唆する(写真2右)。

ii) 妊娠(21日目)ラットとその elastase 投与

膵管内腔の拡大および Zymogen 顆粒の多形性が著明であり(写真3左), さらに elastase 投与により Zymogen 顆粒のより一層の多形性, 空胞化, Halo 現象がみられ, 膵外分泌能のより一層の過反応状態を示唆する(写真3右)。

考 察

妊娠時の高脂血症と動脈硬化の関係について Svanborg¹¹⁾, Wexler ら¹²⁾は妊娠という短期間の高脂血症では動脈硬化は起こらないと述べているが, ヒトにおいては男性に比し更年期前女性の動脈硬化の発生率は低く, かつ女性の動脈硬化は経産回数による有意の差がない, という点からも estrogen のみでなく妊娠中に何らかの抗動脈硬化因子が働いている可能性を示唆している。抗動脈硬化因子としての HDL は, 過去の報告¹³⁾でもわかる様に, 妊娠中の変化は少なく, 妊娠時における決定的抗動脈硬化因子とは断定し難い。そこで著者は, elastase が妊娠時特有の抗動脈硬化因子のひとつではないかと考え, その妊娠中の変化を中心に cholesterol を遊離型から ester 型に転換し, cholesterol および TG の異化に

影響を与える LCAT と共に測定, さらに動物実験で動脈壁の変化および膵臓の変化等につき検討を加えた。

1) 動脈壁の硬化とリポ蛋白

リポ蛋白が動脈内皮細胞を通つて壁内で代謝されることは多くの研究者により明らかであり, 内皮細胞を通過した LDL は平滑筋細胞の膜面のリポ蛋白 receptor に結合し細胞内に取り込まれ分解される¹⁴⁾。従つて高脂血症や高血圧等の代謝障害による動脈壁筋肉細胞への脂質沈着が動脈硬化を引き起こすと考えられていた。しかし, Kramsch¹⁵⁾, Jacotot ら¹⁶⁾により動脈硬化の主体は, 動脈壁内膜細胞直下の elastin 線維への脂質の蓄積により elastin の微細構造の破壊が起こり elastin の硬化が起こるためであることが明らかにされた。この elastin の硬化は, elastin 蛋白と血清あるいは動脈壁の LDL との相互作用による LDL, VLDL の蓄積により elastin 蛋白のアミノ酸組成が変化するためである¹⁵⁾とされ, この様な elastin においては正常に比し cholesterol の取り込みが非常に高く, そのアミノ酸組成においては極性アミノ酸の増加と cross-linking アミノ酸の減少が認められ, 同時に組織内 Ca の増加が認められた¹⁷⁾という。この elastin 蛋白のアミノ酸組成の変化と Ca の増加は, 加齢によつても同様にみられ¹⁸⁾, さらに高脂血症下においては, 加齢と同様に, 脂質の elastin への蓄積により elastase に対する elastin の抵抗性が増大し, 動脈硬化を引き起こすこと¹⁹⁾が知られ, 動脈硬化症と elastin 代謝の関連性が明らかとなり, その elastin 代謝に影響を与える elastase の抗動脈硬化因子としての重要性が明らかとなつた。

2) elastase の動脈壁 elastin 及び脂質代謝に及ぼす影響

A) 壁 elastin に及ぼす影響

elastase は elastin の Matrix を分解するだけでなく、その生合成促進作用を持ち、その役割は、elastin 代謝に関与して elastin を正常に維持することにある²⁰⁾と考えられ、さらに elastase の投与により、cholesterol 負荷による家兎の実験的粥状動脈硬化症や脂肪肝の発生が抑制され^{5,7)}、大動脈内膜及び中膜の VLDL, LDL の低下がみられること²¹⁾、大動脈組織中の脂肪酸構成比の改善がみられること²²⁾、などにより動脈壁脂質代謝にも深く関与している。田中²³⁾は自然発症高血圧ラットに対する高脂肪食負荷実験において、elastase 投与により血管壁への脂質沈着の抑制がみられたと報告しているが、この様な長期間の実験でない極めて短期間の妊娠時高脂血症負荷においてもこのことは同様であり、妊娠時高脂血症下においても、elastase の抗動脈硬化作用を認めた。

B) elastase の血清脂質に及ぼす影響

elastase が血清脂質に影響を与えないという報告もあるが、血清 cholesterol を降下させるといふ報告が多い^{21,24,25)}。中村ら²⁴⁾は elastase 投与が正常な血清 cholesterol に影響しないことから、elastase は cholesterol の酸化を促進し、胆汁酸に転化した cholesterol が胆管經由で排泄されると述べている。著者の実験においても elastase 投与群に cholesterol 及び LDL の低下がみられ、妊娠というわずかな期間においても、elastase が血中 cholesterol に影響を与えていることを示唆する結果が得られた。また、elastase は α -globulin と acid polysaccharides との協同作用により LDL 活性を生ずる²⁶⁾と考えられて居り、東野ら¹⁰⁾も elastase の投与により同様のことを報告しているが、本実験においても、elastase 投与によりわずかではあるが LDL 活性の上昇を認めたことは、妊娠時の血管壁の LDL 活性の低下に対して、elastase が防禦的に働いている可能性を示唆する。さらに elastase は LCAT 活性を上昇させ²⁷⁾、著者らの成績においても、ヒト妊娠時の LCAT の増加は殆んど血中 elastase の変化と一致し、高脂血症を呈する妊娠 30 週以降に特に相関が高かった。このことは elastase が妊娠時の HDL 及び LCAT に影響を与え、血中脂質代謝に関与しているものと考えられる。なお著者らの実験に用いたラットの LCAT 活性は極めて微量のため、有意な変化はみられなかった。

3) elastase の年齢による変化

雄ラットでは年齢とともに膵 elastase 活性は減少、雌ラットでは最初の一年間は一定で、15~18カ月で急増し以後低下する²⁸⁾といい、ヒトにおいては男で40歳以上、女で60歳以上で膵及び血中 elastase が減少する²⁹⁾といい、elastase に対する加齢の影響を認めるが、著者

らの成績でも妊娠30週以降、30代の妊婦に elastase 活性の低下がみられたのは加齢の影響かも知れない。

4) elastase 阻害因子

elastase の血中阻害因子としては、 α -antitrypsin, α_2 -macroglobulin が存在する²⁹⁾が、雌雄両ラットにおける血中阻害因子は年齢とともに上昇し、ヒトにおいては男女とも生後~30代まで上昇、40~50代で減少、70歳以上で再上昇する³⁰⁾という。妊娠時においては、血中阻害因子は妊娠経過とともに上昇し、分娩後正常に復するという報告³¹⁾があり、さらに著者らも症例数が少ないため未発表であるが、妊娠経過に伴う α_2 -macroglobulin の上昇を認めている。このことは著者らの成績における妊娠時の elastase 活性の上昇が阻害因子の上昇による逆のフィードバック現象である可能性を示唆するかも知れない。しかし、雌ラットにおける12~18カ月間の膵 elastase 活性の上昇が同年齢期の血中阻害因子の急激な変化を伴わず、それぞれの阻害因子が年齢により異なった変化を示し²⁹⁾、また elastase が estrogen により活性化される³²⁾のに比し、阻害因子は estrogen 及び progesteron により変化を受けない³¹⁾、などの報告があり、血中及び組織中 elastase が阻害因子より、フリーな状態で存在する可能性を示唆するが、阻害因子が elastase による過度の elastin 分解を防いでいるという報告³³⁾もあり、その詳細は現在明らかではない。

5) 妊娠時における膵機能の変化

ヒトにおいてはすでに妊娠時における Insulin 代謝の変化が認められ、特に妊娠初期における膵機能の亢進は著しい。Wexler³⁴⁾は繰り返し繁殖させた雌雄ラットは膵動脈にアテローム性動脈硬化症を生じ、島細胞肥厚、 β -細胞顆粒減少を生じ、特に雌ラットの分娩と乳汁分泌は膵の活動的状態であると報告し、妊娠時における膵の高度なストレス状態を示唆した。著者らの実験において、妊娠ラットの elastase 非投与群は、非妊群よりも膵 elastase 活性の低値を示し、膵腺房細胞の電顕像で蛋白合成系での機能亢進に比し、その他の面での退行性が示唆され、さらに elastase 投与により膵機能の過反応状態を認めたことにより、妊娠時高脂血症下における膵外分泌能の過反応状態が窺われた。妊娠時における血中 elastase 活性の上昇に反し、膵 elastase 活性の低下がみられることは、この膵外分泌能の過反応による血中への elastase の放出によるものと考えられるが、一方過剰の elastase 投与による妊娠への悪影響の可能性も否定できない。即ち高 cholesterol 食負荷 elastase 投与群において、胎盤内 elastase 活性の低下、血中 elastase 活性の高度な上昇、膵 elastase 活性の低下、児体重の減少及び胎盤重量の低下がみられたことにより、elastase 投与に

より胎仔胎盤系に対する脂肪蓄積障害, 高 cholesterol 血症による中毒症と胎盤虚血による胎盤重量の低下及び SFD が発生したとも考えられ, 非妊時の高脂血症動物実験においては elastase 投与による悪影響がみられない²⁵⁾ことより, 妊娠時には elastase 投与により elastase のフィードバック機構が変化して臍内血管壁 elastin の増加を招き, 逆に血管弾性が失われた可能性もあり, 妊娠時高脂血症の特異性を示すものと考えられた。

総括ならびに結論

妊娠時における elastase の抗動脈硬化作用につき, ヒトおよび動物実験に用いて検討を加え, 次の如き結果を得た。

1) 血中 elastase 活性は妊娠経過とともに上昇し, その変化は各種脂質の変化とほぼ一致した。

2) 妊娠時においても, 非妊時と同様に elastase は血清脂質代謝に関与し, cholesterol および TG を低下させる。

3) 高 cholesterol 食負荷ラットにおいて動脈壁への脂質沈着を認めたが, elastase 投与により脂質沈着の明確な抑制を認めた。

4) 妊娠時の臍内 elastase 活性は, 非妊に比し低値を示すが, 一方臍機能は, 亢進状態である可能性を認めた。

5) 以上のことより, 妊娠時において elastase が抗動脈硬化因子として重要な役割を果たしていることを認め, 生産年齢における臍 elastase 活性の上昇と関連し, 妊娠時特有の抗動脈硬化因子のひとつとして働いている可能性を示唆した。

稿を終るにあたり御懇篤な御指導, 御校閲を賜った恩師峰屋祥一教授に深甚なる謝意を表します。

また本研究の遂行に終始御指導いただいた久慈直志助教授に感謝の意を表します。

さらにエラストラーゼを提供していただいたエーザイ株式会社に謝意を表します。

なお本論文の要旨は, 第33回, 第34回日本産科婦人科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Balo, J. and Banga, I.: The elastolytic activity of pancreatic extracts. *Biochem. J.* 46 : 384, 1950.
- 2) Balo, J. and Banga, I.: Change in the elastase content of the human pancreas in relation to arteriosclerosis. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 4 : 187, 1953.
- 3) Balo, J. and Banga, I.: Elastomucoproteinase and Collagenmucoproteinase, the Mucolytic enzymes of the pancreas. *Nature.* 178 : 310, 1956.
- 4) Hall, D. A.: The complex nature of the enzyme elastase. *Arch. Biochem. Biophys.* 67 : 366, 1957.
- 5) Lansing, A. I.: Some systemic effects of elastase. *J. Geront.* 9 : 362, 1954.
- 6) Lansing, A. I.: Ageing of elastic tissue and the systemic effects of elastase. *Ciba Found. Colloqu. Aging.* 1 : 88, 1955.
- 7) Butturini, U., Pretolani, E., Gnudi, A.: Azione dell' elastasi e del glucagone sulla colesterolemia. *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.* 35 : 27, 1959.
- 8) Katagiri, et al.: Succinyl trialanine p-nitroanilide-hydrolytic enzymes in human serum. An improved method for clinical diagnosis. *Clin. Chim. Acta.* 95 : 401, 1979.
- 9) Bieth, J., Spiess, B., Wermuth, C. G.: The synthesis and analytical use of a highly sensitive and convenient substrate of elastase. *Biochem. Med.* 11 : 350, 1974.
- 10) 東野俊夫, 石丸芳江, 澤 直樹, 銅直利之, 佐藤信博, 宮本東生: Elastase complex の lipolyse 作用に関する基礎的研究, 臨牀と研究, 48 : 266, 1971.
- 11) Svanborg, A.: Influence of sex hormones on phospholipids in plasma and liver mitochondria. In: *The turnover of lipids and lipoproteins.* Ed. by Cowgill, G., Estrich, D. L., and Wood, P. D. pp. 161 National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases. Bethesda., 19-68.
- 12) Wexler, B. C.: Spontaneous arteriosclerosis in repeatedly bred male and female rats. *J. Atheroscler. Res.* 4 : 57, 1964.
- 13) 漆原俊夫: 妊婦高脂血症の抗動脈硬化因子について, 慈大誌, 97 : 1, 1982.
- 14) Goldstein, J. L., Brown, M. S.: Lipoprotein receptors, cholesterol metabolism, and Atherosclerosis. *Arch. Pathol.* 99 : 181, 1975.
- 15) Kramsch, D. M., Hollander, W., Franzblau, C.: The role of arterial elastin in the lipid accumulation in human atherosclerotic arteries. R. J. Jones (Ed), *Atherosclerosis (Secod Intern. Symp.)*, pp. 115, Springer-Verlog, New York, N Y., 1970.
- 16) Jacotot, B., Beaumont, J. L. et al.: Role of elastic tissue in cholesterol deposition in the arterial wall. *Nutr. Metab.* 15 : 46, 1973.
- 17) Kramsch, D. M., Franzblau, C., Hollander, W.: The protein and lipid composition of arterial elastin and its relationship to lipid accumulation in the atherosclerotic plaque. *J. Clin. Invest.* 50 : 1666, 1971.

- 18) Keeley, F. W. and Partridge, S. M.: Amino acid composition and calcification of human aortic elastin. *Atherosclerosis*. 19: 287, 1974.
- 19) Chaudiere, J., Derouette, J. C. et al.: In vitro preparation of elastin-triglyceride complexes. *Atherosclerosis*. 36: 183, 1980.
- 20) 河瀬 収, 緒方知行, 伊藤浩行: エラスターゼの弾性線維新生促進効果, 第62回日本病理学会総会発表, 1973.
- 21) 亀谷富夫: コレステロール負荷家兔の血漿および大動脈壁リポ蛋白に及ぼすエラスターゼの影響, 動脈硬化, 6: 101, 1978.
- 22) 大澤 旭: エラスターゼ (弾性線維分解酵素) の抗動脈硬化作用について, 日内会誌, 59: 230, 1970.
- 23) 田中俊成: 高脂肪食投与高血圧自然発症ラット (SHR) の動脈脂肪沈着に及ぼすエラスターゼの影響について, 未発表.
- 24) 中村治雄, 石川昌子: コレステロール代謝に及ぼすエラスターゼの作用, 日老医誌, 8: 225, 1971.
- 25) 東野俊夫: エラスターゼによる動脈硬化性疾患の治療, 臨牀と研究, 53: 224, 1976.
- 26) Hall, D. A.: The production of plasma clearing factor in vitro. *Biochem. J.* 70: 5, 1958.
- 27) 中村治雄: エラスターゼの Lecithin cholesterol acyltransferase におよぼす作用, 医学と生物学, 92: 527, 1976.
- 28) Loeven, W. A. and Baldwin, M. M.: Elastolytic enzymes and elastin in the aging rat. I Pancreatic elastolytic enzymes. *Geront.* 17: 170, 1971.
- 29) Loeven, W. A. and Baldwin, M. M.: Elastolytic enzymes and elastin in the aging rat. II Antielastoproteinase, antitrypsin and antichymotrypsin levels in serum. *Geront.* 17: 203, 1971.
- 30) Hall, D. A.: Age changes in the levels of elastase and its inhibitors in human plasma. *Geront. Basel*. 14: 97, 1968.
- 31) Schneider, R. B., Walford, R. L., Dignam, W. J.: Serum elastase inhibitor levels in pregnancy and under endocrine influences. *J. exp. Med.* 15: 992, 1960.
- 32) 後藤一紀, 大山俊郎, 折茂 肇, 軽部俊二, 五十嵐三都男: エラスターゼとエストロジェン—卵摘のマウス脾エラスターゼに及ぼす影響に關しての検討, 医学のあゆみ, 111: 28, 1979.

- 33) Robert, L. and Robert, A. M.: Elastin, elastase and arteriosclerosis. *Front. Matrix. Biol.* 8: 130, 1980.
- 34) Wexler, B. C.: Arteriosclerosis of the pancreas and changes in the islets of langerhans of repeatedly bred rats. *Brit. J. exp. Path.* 51: 107, 1970.

An Anti-arteriosclerotic Action of Elastase at Pregnancy

Hideaki Sasaki

Department of Obstetrics and Gynecology
The Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. S. Hachiya)

In connection with changes in elastase which seems to have played a significant role as an anti-arteriosclerotic factor in hyperlipemia at pregnancy, the changes in elastase activity in the blood by each week of pregnancy and various lipids were determined in the subjects of 100 normal pregnant women, moreover the elastase activities in the blood, pancreas, and placenta were determined, availing animal experiments, and at the same time the tissue changes in the arterial wall and the pancreas were examined.

The elastase activity in the blood was elevated from the median period, and increased by about 50% at the end period as compared with that at a non-pregnant period, almost conforming to the changes in lipids. In rats a decrease of cholesterol and triglyceride was observed following the administration of elastase. On the contrary to the elevation of the elastase activity in the blood, the elastase activity in the pancreas was lowered as compared with that at a non-pregnant period, but an electron-microscopic picture showed a finding suggesting the potentiation of pancreatic function. In addition, an obvious inhibition of the lipid deposition to the arterial wall was observed.

From the above it was known that an increase in elastase was involved in the lipid metabolism in the arterial wall and also in the lipid metabolism in the blood at pregnancy, having an anti-arteriosclerotic action.

(受付: 昭和58年5月10日, 特掲)

異形成性, XY, 男性半陰陽の1症例

—Early fetal testicular regression と思われた1症例—

A Case of Dysgenetic, XY, Male Pseudohermaphroditism
—A Case of Early Testicular Regression—

長岡赤十字病院, 産婦人科

五十嵐 俊彦 須藤 寛人 古谷 元康
Toshihiko IKARASHI Norihito SUDO Motoyasu FURUYA
阿久津 正
Tadashi AKUTSU

Section of Obstetrics and Gynecology,
Nagaoka Red Cross Hospital

同病院, 病理検査科

金子 博 岩本 久司 高頭 秀吉
Hiroshi KANEKO Hisashi IWAMOTO Hidekichi TAKATOU
熊木 朋子 笛田 みゆき 布施 利夫
Tomoko KUMAKI Miyuki FUEDA Toshio FUSE
山崎 正一
Syoichi YAMAZAKI

Section of Clinical Pathology,
Nagaoka Red Cross Hospital

新潟大学医療技術短期大学部看護科

本多 達雄
Tatsuo HONDA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School Medicine, Niigata University

症例は12歳の女子で, 染色体が46, XY, 両側性腺が異形成性睾丸の男性半陰陽であった。性腺摘出術前後のホルモン値, 染色体検査及び異形成性睾丸の病理組織所見について報告する。術前血中 LH, FSH, テストステロンは高値であったが性腺摘出術後テストステロンは低下し, 異形成性睾丸においてテストステロンが産生されていたことを示唆した。染色体検査は, 術前後3回, 計60個の末梢白血球について検討された結果, 46, XY であった。異形成性睾丸は, 病理組織所見上, 造精機能を欠如した精細管および過形成 Leydig 細胞により構成されていた。左側睾丸は右側に比較して発育が良く, 逆に卵管は右側に比較して発育が良好であった。

以上の所見より, 睾丸の発育が障害された時期を考慮して, early fetal testicular regression と考えた。

(Jap. J. Fert. Ster., 28(4), 487-494, 1983)

緒 言

性分化異常は, 性腺分化異常, 男性半陰陽, 女性半陰陽に従来分類されている(表1)。即ち, 性腺分化異常群には以下(1)~(4)などが含まれている。(1) Gonadal Dysgenesis (Turner's stigma と両側 streak gonads を特徴とする. streak gonad contains a few monolayered tubular epithelial aggregates, isolated Leydig-like interstitial cells, rudimentary Wolffian derivatives and fibrous stroma) (2) Pure Gonadal Dysgenesis (Turner's stigma を欠く両側 streak gonads を特徴とする¹⁻⁶⁾) (3) Mixed (Atypical) Gonadal Dysgenesis (一側が streak gonad で, 他側が dysgenetic gonad である. dysgenetic gonad contains a combination of tubular and folliculoid structures, numerous clusters of hyperplastic Leydig, Lutein-like cells and differentiated mesonephric ducts, yet devoid of germ cell)⁷⁻⁹⁾ (4) True hermaphroditism (睾丸及び卵巣を同時に有し, かつ, 卵巣成分として少なくとも follicles or its derivatives が存在することを条件とした。)^{10, 11)} また, 両側性腺が睾丸の場合は男性半陰陽であり, 卵巣の場合は女性半陰陽と定義される¹²⁾。一方, Jirasek¹³⁾ により男性性器の発生過程が報告されて以来, Willia-ms¹⁴⁾, Coulam¹⁵⁾ らにより dysgenetic gonads も一時期には性腺が睾丸として存在したと仮定し, dysgenetic gonad を有する症例を男性半陰陽と考え, その障害時期により分類した Testicular Regression Syndrome を提唱した。

以下, 前述の分類を併せ考えて本症例について述べた。

症 例

症例は12歳の女子であった。

主訴: 腫大したクリトリスを母親に指摘された。

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 父母の兄弟, 父, 母, 弟, 妹には遺伝性疾患などはみとめなかった。

月経歴: 初経なし

現病歴: 出生時, 外陰部所見より女子と判断され, 以後女子として育てられた。外来受診2カ月前に, 母親にクリトリスの腫大を指摘され, 当科外来を受診した。

全身所見身長142.6 (cm, 12歳女子の平均値及び標準偏差: 148.4 ± 6.3), 体重33 (Kg, 40.6 ± 6.6), 腋窩毛なし, 恥毛なし, 乳房発育第1期 (Marshall & Tanner, 1948), 変声なし外陰部所見: クリスト (脚が2つあったのでクリストと判定した) は 3×1.5 cm で (写真1),

表 1 Classification of Abnormal sex differentiation

-
- I. Disorders of Sex chromosome and gonadal development
1. Klinefelter's syndrome
 2. Dysgenesis of gonads:
 - 1) Gonadal Dysgenesis (Turner's syndrome)
 - 2) Pure Gonadal Dysgenesis
 - 3) Mixed Gonadal Dysgenesis
 3. True hermaphroditism
 4. Abnormal chromosomal complements without gonadal dysgenesis
- II. Male hermaphroditism
1. Disorders of testicular differentiation and development (Testicular Regression Syndrome)
 2. Disorders of testicular function
 - 1) Gonadotropin unresponsiveness (Abnormality of the receptor for placental HCG)
 - 2) Mullerian inhibiting factor deficiency (Hernia uterine inguinalis (Uterine hernia syndrome))
 - 3) Testosterone biosynthetic deficiencies
 3. Disorders of function at the androgen dependent target area
 - 1) Androgen receptor deficiency (Androgen Insensitivity Syndrome)
 - a) Complete Androgen Insensitivity Syndrome (Complete Testicular Feminization)
 - b) Incomplete Androgen Insensitivity (Incomplete Testicular Feminization, Incomplete Male Pseudohermaphroditism type 1)

Lubs, Gilbert-Dreyfus, Reifstein Syndrome
 - 2) Enzyme deficiencies in testosterone metabolism
 - a) a-reductase Deficiency (Pseudovaginal Perineoscrotal Hypospadias, Familial Incomplete Male Pseudohermaphroditism type 2)
- III. Female hermaphroditism
1. Adrenogenital syndrome
 2. Masculinization due to elevated androgens in maternal circulation
- IV. Unclassified group
-

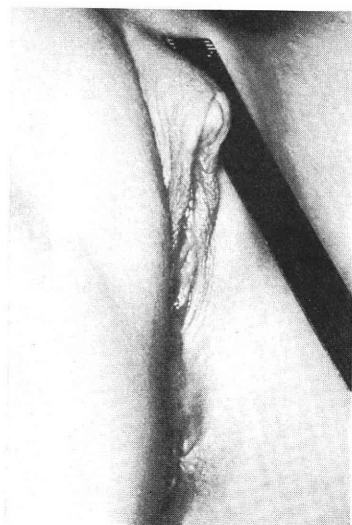


写真1 外陰部所見

前庭, 外尿道口, 外陰口は正常の位置にあつた。大小陰唇の發育は不良で, 陰腔長はゾンデ診上 5 cm であつた。陰唇, 鼠径部には腫瘤は触れなかつた。

肛門診所見 子宮, 付属器, 腫瘤は触れなかつた。

一般検査所見: 末梢血球数, 肝機能検査, 尿検査, CRP, 赤沈値には異常はみられなかつた。

DIP 所見: 腎, 尿路走行には異常はみとめられなかつた。

下腹部超音波, CT 所見: 性腺, 内性器, 腫瘤はみとめられなかつた。

胸部断層写真, 腹腔動脈造影所見: 断層写真上, 右肺野に異常な陰影像をみとめた。腹腔動脈造影上, 肝枝より右下肺野に走行する異常血管を認め, 肺分画症と診断された。

手根骨 X-P 所見: 骨年齢は, 年齢相応と判定された。

陰壁擦擦スミア所見: Maturation Index は, 細胞数が少なく判定が難しく, 2/17/1 であつた。

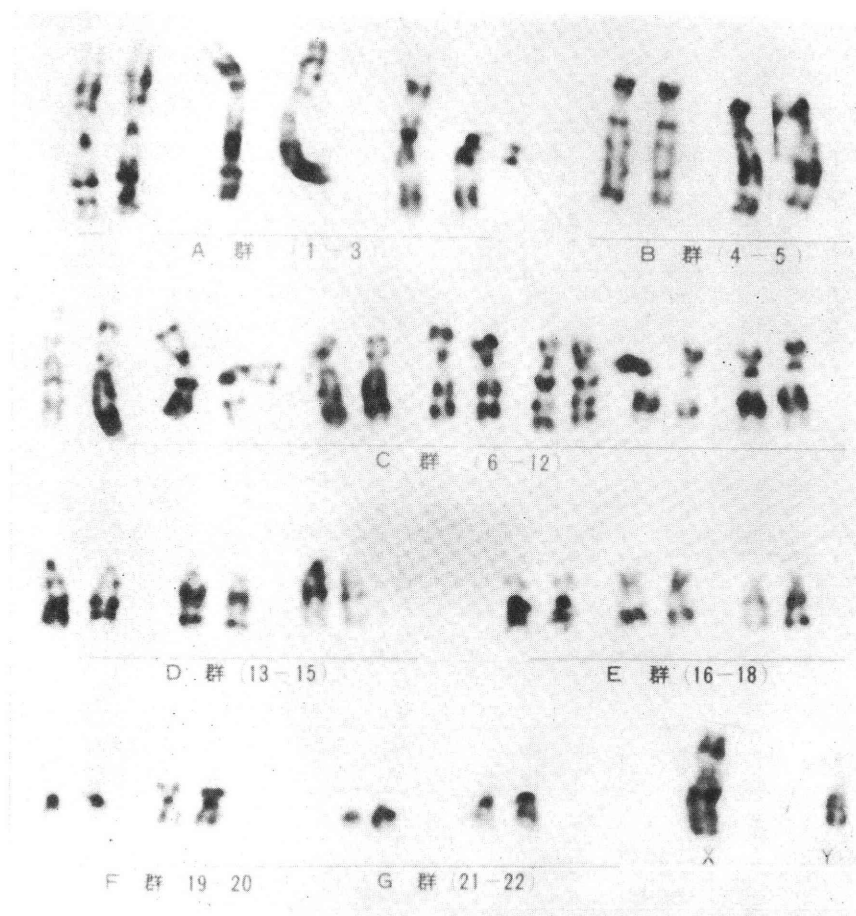


写真2 46, XY Karyotype

表 2 内分泌機能検査(注:M:男, F:女)

検 査 項 目		単 位	正 常 値			術 前 値 実 測 値	術 後 実 測 値
			性 別・時 期		範 囲		
下 垂 体 機 能 検 査	G H	ng/ml	安 静 時		≤ 5	1.5	6.0
	T S H	μU/ml			≤12	3	3.3
	L H	miu/ml	M.	成 人	6.5~34.5	5.3±2.2	100.3
				10 ~ 12 歳	3.1~ 9.4		
			F.	卵 胞 期	8.0~39.0		
				排 卵 期	45.0~276.0		
	黄 体 期	3.0~44.5					
閉 経 期	19.0~134.0						
10 ~ 12 歳	3.7~15.8	11.6± 5.2					
F S H	miu/ml	M.	成 人	1.9~21.8	8.1± 4.7	150.9	
			10 ~ 12 歳	2.1~14.5			
		F.	卵 胞 期	6.5~34.0			
			排 卵 期	6.0~37.5			
黄 体 期	3.5~37.0						
閉 経 期	26.0~149.0						
10 ~ 12 歳	6.9~18.9	13.5± 4.5					
ブ ロ ラ ク チ ン		ng/dl			2~20	7	11.1
甲 状 腺	T ₃	ng/dl			70~180	130±20	157.6
	T ₃	μg/dl			4.6~12.2	7.5	8.6
	Free-T ₄	ng/dl			0.7~1.9	1.3±0.3	1.42
副 腎 皮 質	17-OHCS	mg/日	M.	成 人	3.1~8.7	6.0±1.8	2.0
				10 ~ 12 歳	2.1~5.0	3.0±1.06	
	F.		成 人	1.9~6.1	3.9±1.3	2.4	
			10 ~ 12 歳	2.1~5.5	3.4±1.01		
	17-K S		M.	成 人	4.2~12.4	7.6±2.3	2.3
				10 ~ 12 歳	1.5~5.5	2.3±1.14	
	F.		成 人	3.1~8.8	5.3±1.6	3.0	
			10 ~ 12 歳	1.7~4.1	2.9±0.78		
	11-Oxy-17-KS	M.	成 人	0.9~2.6	1.4±0.5	0.4	
			10 ~ 12 歳	0.2~1.8	0.5±0.26		
F.	成 人	0.5~2.0	1.0±0.5				
	10 ~ 12 歳	0.2~1.0	0.5±0.23				
11-Deoxy-17-KS	M.	成 人	3.2~10.6	6.6±2.5	0.7		
		10 ~ 12 歳	0.8~3.4	1.4±0.74			
F.	成 人	1.5~7.0	3.1±1.5				
	10 ~ 12 歳	0.9~2.9	1.6±0.50				
コ ル チ ゾ ー ル		μg/dl	午 前 8 ~10時		4.9~14.7	9.3±2.9	9.1
ア ル ド ス テ ロ ン		ng/dl	立 位		4~18	10	13.5

表 2 つづき

検 査 項 目		単 位	正 常 値				術 前 測 値	術 後 測 値	
			性 別 ・ 時 期		範 囲	平均値±S D			
性 腺	プロゲステロン	ng/ml	M.	成 人	0.10~0.40	0.17	<0.10		
				10 ~ 12 歳	4.8~19.8	12.5±5.1			
			F.	卵 胞 期	0.10~0.60	0.39			
	黄 体 期	2~25							
	10 ~ 12 歳	4.2~300.0	50.1±110.2						
	E ₁	pg/ml	M.	成 人	28~102	70±17	<10	17	
				10 ~ 12 歳	7.0~76.7	28±21.7			
			F.	卵胞期・黄体期	31~143	85±33	<10		
				排 卵 期	75~282	162±79			
	E ₂		M.	成 人	20~64	36±12	<10	<10	
				10 ~ 12 歳	2.0±26.3	9.0±8.4			
F.			卵胞期・黄体期	34~223	117±61	13			
			排 卵 期	146~315	216±70				
E ₃			成 人	≤10		<10	<10		
			10 ~ 12 歳	0.0~5.0					
		DHEA	ng/ml			1.2~7.5		0.406	0.452
				アンドロステンジオン		0.5~1.5		<0.05	
テ ス ト ス テ ロ ン	ng/dl	M.	成 人	300~850	594±124	180	8		
			10 ~ 12 歳	17.0~227.0	71.6±70.6				
		F.	成 人	20~60	48±12	196			
			10 ~ 12 歳	15.0~39.0	24.1±8.6				

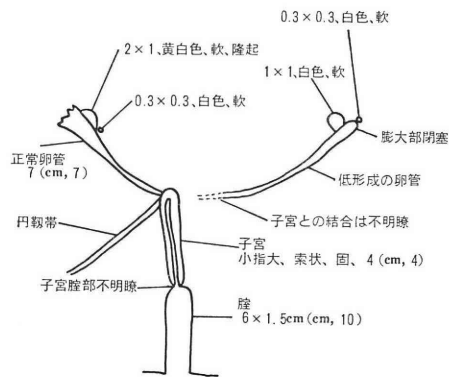


図 1 開腹時所見

(注) (平均値) Huffman, J. W.: The gynecology of childhood & adolescence, W. B. Saunder Co., philadelphia, 1968

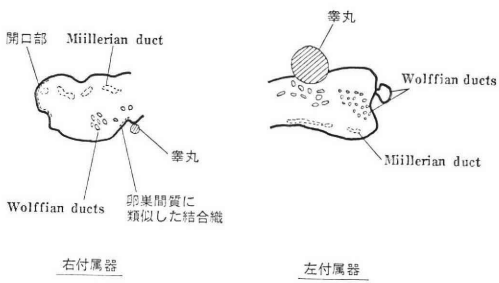


図 2 病理組織検査所見

内分泌検査所見: LH, FSH, テストステロンは高値で, 術後テストステロンは低下した. エストロゲンは低値であつた (表 2).

染色体検査所見: 患者は 3 回の計 60 個末梢白血球の検査上, すべて 46, XY を示した. 父は 46, XY, 母は 46, XX, 弟は 46, XY, 妹は 46, XX であつた. また, 各染

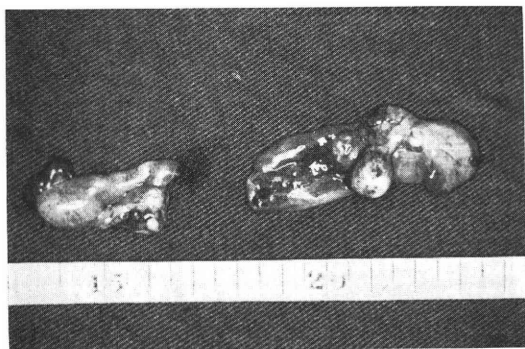


写真3 摘出標本

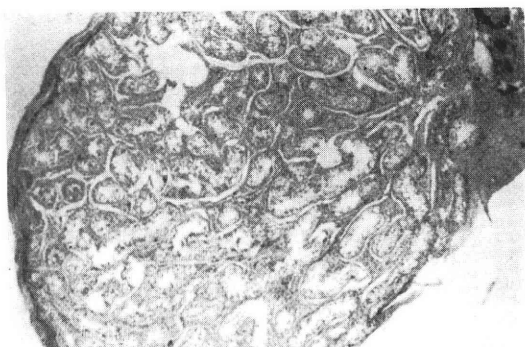


写真7 ×20, H-E, 右睾丸

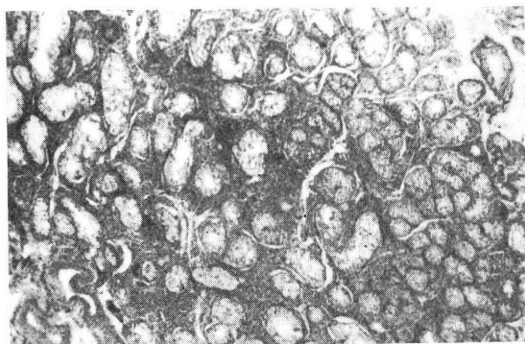


写真4 ×20, H-E, 左精巣

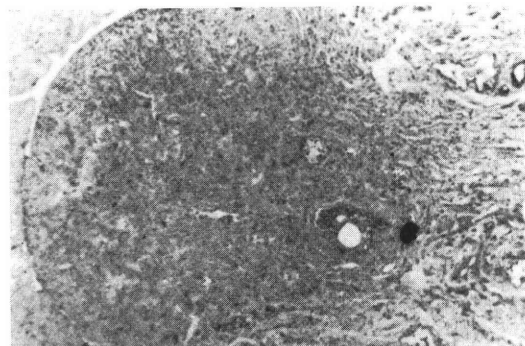


写真8 ×50, PAS, 隆起部分, 管腔はPAS陽性であつた

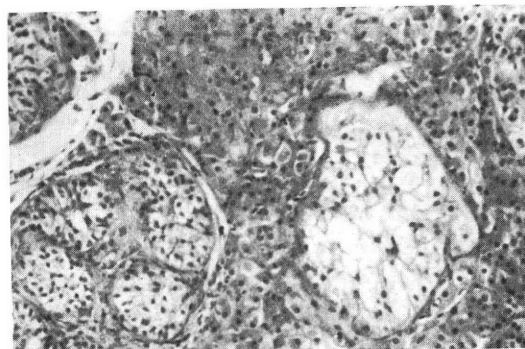


写真5 ×100, H-E, 左睾丸



写真9 ×20, H-E, 左 Wolffian duct

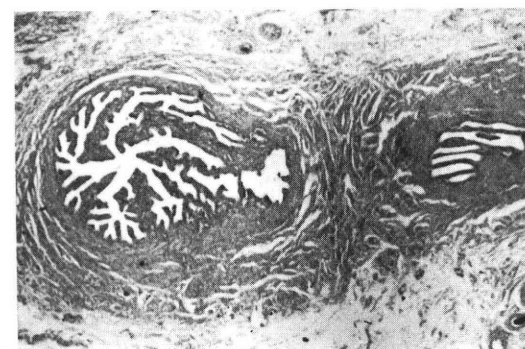
写真6 セルトリ細胞内に Charcot-Böttcher
の類結晶がみつめられた ×9000

写真10 ×20, H-E, 右卵管

色体の形, G バンド染色状態にも異常はみとめられなかった。

術前診断: 染色体は46, XY で染色体上は男子であり, 表現型は女子であつた。また, クリトリスの腫大, テストステロン高値など男性化傾向がみられた。以上より性腺異常が考えられ, またY染色体を有する性腺異常に思春期より悪性化がみられることを考慮して開腹手術に踏み切つた。

開腹所見: 右性腺は2×1cm 大の黄白色隆起及び0.3×0.3cm 大の白色軟性腫瘍であつた。左性腺は1×1cm 大の白色軟性腫瘍であつた。右卵管, 右円靱帯は正常で, 左卵管は発育が悪く膨大部は閉塞し, 先端に0.3cm 径の軟性腫瘍をみとめた。子宮は索状で右に偏位した4×1cm で, 右卵管とは連続していたが左卵管との連続は不明であつた(図1)。

病理組織所見(図2, 写真3): 左性腺は, 精子形成のみとめられない精細管(写真4)および Leydig 細胞過形成がみとめられた(写真5)。電子顕微鏡所見上, 精細管内細胞の細胞質内に縦走する線維集合 Charcot-Bottcher の類結晶がみとめられ, Sertoli 細胞と診断された(写真6)。右睾丸は左側よりも発育が不良であつた(写真7)。黄白色隆起部分は結合織と, Wolffian duct に類似した管腔によつて構成されており, 卵胞などの卵巣成分はみとめられなかった。Wolffian duct は左右にみとめられたが, 左側の発育が良好で, 副睾丸がみとめられた(写真9)。卵管も左右にみとめられた。性腺の悪性化はみとめられなかった。

術後診断: 本症例は, 異形成睾丸が両側に存在することより, 異形成性 XY 男性半陰陽と思われた。

考 披

性腺障害の病因: Jirasek¹⁹⁾ は男性性器の発生過程の詳細な検討により (1) Mullerian duct の退化は在胎61日目より始まり, (2) 在胎75日目にテストステロンが充分でないときは Wolffian duct は退化し始め, 84日目には退化し, (3) 外性器の男性化は65~70日目より開始すると報告している。そして, Williams¹⁴⁾, Coulam¹⁵⁾ は睾丸の異形成の程度は在胎中の性腺発育障害の時期によると述べている。本症例は, 外陰部はクリトリスの肥大を伴つた女性型で, 内性器は卵管, 子宮および副睾丸が共存する testicular dysgenesis で, 在胎60~84日目に充分に睾丸が形成, 機能していない early fetal testicular regression 様と考えられた。

遺伝様式: Simpson¹⁶⁾ によれば, 家族発生する XY Gonadal Dysgenesis の遺伝様式には伴性劣性や常染色体劣性遺伝が報告されている。H-Y 抗原については文

献上29症例 XY Gonadal Dysgenesis 中19症例が陽性であると報告されている。そして伴性劣性遺伝症例には H-Y 抗原が陽性でかつ性腺が悪性化しやすく, 反対に, 常染色体劣性遺伝症例には H-Y 抗原が陰性でかつ性腺の悪性化はないと報告されている。本症例には, 家族内発生をみとめなかつた。

内分泌検査所見: Moltz¹⁷⁾ によれば dysgenetic gonad 症例は, エストロゲンは低値でテストステロンは高値であると報告されている。本症例のテストステロン値は高値で性腺摘出術後著明に低下し, dysgenetic gonads より分泌されていることを示唆した。また, Moltz¹⁷⁾ は, H-Y 抗原陰性の XY Gonadal Dysgenesis にはアンドロゲン高値及び男性化がみとめられなかつたと報告している。

性腺の悪性変化: Moltz¹⁷⁾, Manuel¹⁸⁾ によれば, dysgenetic gonad の悪性化は一般に25~80%の頻度で, 年齢別では10歳で2~5%, 20歳で10~60%, 35歳で25~75%であると報告されている。H-Y 抗原と悪性変化の関連では, 抗原陽性群の半分に悪性変化をみとめるが, 抗原陰性群には稀れであると報告されている。腫瘍組織型は, gonadoblastoma, dysgerminoma, 前2者混合がそれぞれ54%, 27%, 7%で, 腫瘍の78%を占めている。また gonadoblastoma 症例はすべて H-Y 抗原陽性であると報告されている^{18, 19, 20)}。以上より, dysgenetic gonad 症例には早期より性腺の悪性変化がみられることより思春期前に性腺摘出術を施行されることがおすすめられている。

結 語

染色体が46, XY で, 両側異形成性睾丸であつた12歳の男性半陰陽症例について述べた。術前のホルモン測定では LH, FSH, テストステロンの高値が特徴的であつた。家族内発生はみとめられなかつた。両側性腺は異形成性睾丸であり, やや分化の良い左側睾丸側には, 副睾丸がみられ, また, 右側よりも卵管の発育は不良であつた。異形成睾丸には造精機能はなく, Leydig 細胞過形成を伴っていた。

文 献

- 1) Sohval, A. R.: The Syndrome of Pure Gonadal Dysgenesis, Am. J. Med., 38: 615, 1965.
- 2) Swyer, G. I. M.: Male Pseudogermaphroditism: A hitherto undescribed form, Br. Med. J., 2: 709, 1955.
- 3) Hoffenberg, R. Jackson, W. P. U.: Gonadal dysgenesis in normal-looking females. A genetic theory to explain variability of the

- syndrome, Brit. M. J., 1 : 1281, 1957.
- 4) Harnden, D. G., Stewart, J. S. S.: The chromosomes in a case of pure gonadal dysgenesis, Brit. M. J., 2 : 1285, 1959.
 - 5) Phansey, S. A., Satterfield, R., Jorgenson, R. J., Salinas, C. F., Yoder, F. E., Matur, F. E., Williamson, H. O.: XY gonadal dysgenesis in three siblings, Am. J. Obstet. Gynecol., 138 : 133, 1980.
 - 6) Bruneteau, D. W., Sipahioglu, I. B., Byrd, J. R., Greenblatt, R. B.: Pure gonadal dysgenesis with an XY chromosomal constitution (Swyer's syndrome): Report of two cases, Am. J. Obstet. Gynecol., 124 : 55, 1976.
 - 7) Imperato-McGinley, J., Peterson, R. E.: Male Pseudohermaphroditism: The Complexities of Male Phenotypic Development, Am. J. Med., 61 : 251, 1976.
 - 8) Messinis, I. E., Nillius, S. J.: 46, XY male pseudohermaphroditism due to early foetal testicular dysgenesis, Acta. Endocrinologica., 98 : 308, 1981.
 - 9) Sohval, A. R.: Hermaphroditism with "Atypical" or „Mixed" Gonadal Dysgenesis, Relationship to Gonadal Neoplasm, Am. J. Med., 36 : 231, 1964.
 - 10) Jones, H. W., Jr., Scott, W. W.: Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders, Williams & Wilkins, Baltimore, 1958.
 - 11) Van Niekerk, W. A.: True hermaphroditism, An analytic review with a report of 3 new cases, Am. J. Obstet. Gynecol., 126 : 890, 1976.
 - 12) Park, I. J., Aimakhu, V. E., Jones, H. W.: An etiologic and pathogenetic classification of male hermaphroditism, Am. J. Obstet. Gynecol., 123 : 505, 1975.
 - 13) Jirasek, J. E.: Development of the Genital System and Male Pseudohermaphroditism, 10, Baltimore, Johns Hopkins Press, 1971
 - 14) Williams, R. H.: In Textbook of Endocrinology, Male Pseudohermaphroditism, 485, Philadelphia, Saunders, 1981.
 - 15) Coulam, C. B.: Testicular Regression Syndrome, Obstet. Gynecol., 53 : 44, 1979.
 - 16) Simpson, J. L., Blagowidow, N., Martin, A. O.: XY Gonadal Dysgenesis: Genetic Heterogeneity Based Upon Clinical Observations, H-Y Antigen Status and Segregation Analysis, Hum. Genet., 58 : 91, 1981.
 - 17) Molts, L., Schwartz, U., Pickartz, H., Hammerstein, J., Wolf, U.: XY Gonadal Dysgenesis: Aberrant Testicular Differentiation in the Presence of H-Y Antigen, Obstet. Gynecol., 58 : 17, 1981.
 - 18) Manuel, M., Katayama, K. P., Jones, H. W.: The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome, Am. J. Obstet. Gynecol., 124 : 293, 1976.
 - 19) Amarose, A. P., Kyriazis, A. A., Dorus, E., Azizi, F.: Clinical, pathologic, and genetic findings in a case of 46, XY pure gonadal dysgenesis (Swyer's syndrome) I. Dysgerminoma and gonadoblastoma, Am. J. Obstet. Gynecol., 127 : 824, 1977.
 - 20) Zourlas, P. A., Jones, H. W.: Clinical, Histologic, and Cytogenetic Findings in Male Hermaphroditism, III. Male Hermaphrodites with Asymmetrical Gonadal Differentiation (Mixed Gonadal Dysgenesis), Obstet. Gynecol., 26 : 48, 1965.

A case of dysgenetic, XY, male
pseudohermaphroditism
—A case of early testicular
regression—

**Toshihiko Ikarashi, Norihito Sudo,
Motoyasu Furuya, Tadashi Akutsu**

Section Obstetrics and Gynecology,
Nagaoka Red Cross Hospital

**Hiroshi Kaneko, Hisashi Iwamoto,
Hidekichi Takatou, Tomoko Kumaki,
Miyuki Fueda, Toshio Fuse,
Syoichi Yamazaki**

Section of Clinical Pathology, Nagaoka
Red Cross Hospital

Tatsuo Honda

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

A 12-year-old patient with female phenotype and 46, XY karyotype presented because of enlarged clitoris. No pubic and breast development were observed. Gonadotrophin and testosterone values were greatly raised. Bilateral welldeveloped tubes, hypoplastic uterus, right round ligament, normal-sized vagina were found at laparotomy. Bilateral gonads were removed and proved to be dysgenetic testicular tissue. This case report revealed that laparoscopic, karyotypic and endocrinologic findings were compatible with "early fetal testicular regression".

(受付: 昭和58年2月25日)

ブタ精子, 精漿中におけるリブローズ-ペプチド

Separation of D-Ribulose-peptide in Pig Semen

東邦大学医学部第一産婦人科学教室

伊藤 元博 中岡 義明

Motohiro ITO Yoshiaki NAKAOKA

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

東邦大学医学部生化学教室

天野 久夫

Hisao AMANO

Department of Biochemistry,
Toho University, School of Medicine

天野, 柳沢らによつて受精鶏卵卵黄中より見出されたD型リブローズを含むペプチド性物質 (リブローズ-ペプチドと命名) が, その後の研究で, 同じ生殖組織であるヒト卵胞液, ヒト精液, 魚卵などからも類似物質として分離精製された。本物質はこれらの生殖関係材料のみに存在しており, 他組織に存在していないことから, 我々は reproductive な面からその生理的役割について種々検討してきた。

今回ブタ精液を用い, リブローズ-ペプチドがブタ精液中にも存在するか否かを比較生化学的見地から検討し, あわせて精子, 精漿中のいずれに存在するかを検討した。

- i) ブタ精液中にも他生殖組織より見出されたリブローズ-ペプチドと類似の物質が存在した。
- ii) 本物質は精子, 精漿のいずれにも存在したが, ことに精漿中に多く見出された。

(Jap. J. Fert. Ster., 28 (4), 495-499, 1983)

I. 緒言

リブローズ-ペプチドははじめ, 受精鶏卵卵黄中から全く新しい酸可溶性分画に属するリン化合物として天野, 柳沢ら¹⁾によつて見出されたが, その後の研究で他の生殖組織, 即ちヒト卵胞液²⁾, ヒト精液³⁾, 魚卵などにも類似物質として存在していることが判明した。

このような一連の生殖関連材料に存在する本物質は, また他の体組織にはみられない特殊なものであることが明らかにされ, 生殖生理に何んらかの役割を演じている可能性を示唆した。伊藤ら^{4,5)}はこの物質と精子機能との関連を知るために, ヒト精液を用い, その代謝経路について検索を試みたが, 今後本研究を継続してゆくにあたり, 大量のリブローズ-ペプチドの分離精製が必要

と考え, 今回1回射精量の多いブタ精液を使用し, 比較生化学的にブタ精液中にも本物質と類似する物質が存在するか否かを分析した。

またその機能面を知る一助とするために, 本物質が精子, 精漿のいずれに存在するかをあわせて検討した。

II. 実験材料および方法

(1) 使用した精液の採取および処理 (図1)

本実験に使用した精液は L9号ブタの精液200ml で, 精子数3.6億/ml, 運動率70%であつた。

図1に精子, 精漿の分離と, 精子, 精漿からのリブローズ-ペプチドの抽出精製方法を示した。

採取したブタ精液は3000r. p. m で10分間遠心し, 精子, 精漿を分離し, 分離した精子は生食で2回洗浄した。

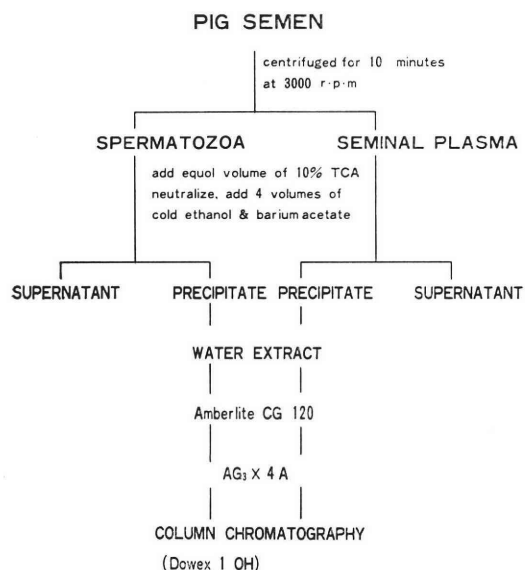


図1 SEPARATION OF ACID-SOLUBLE
FRACTION IN PIG SEMEN

得られた精子、精漿に10%トリクロール酢酸を等量加え良く攪拌し除蛋白する。除蛋白後、3000 r. p. m でそれぞれ15分間遠心し、生じた上清に1%フェノールフタレンを指示薬とし、10%水酸化カリウムを1滴ずつその変色点迄添加した。この混合液に25%酢酸バリウム0.5 ml と4容の98%冷エタノールを加え、 -20°C にて一昼夜以上冷凍庫に貯蔵した。トリクロール酢酸添加より以上の過程迄は低温下でできるだけ迅速に行なう。

(2) カラムクロマトグラフィーによる試料の精製

生じた沈澱物は「バリウム不溶分画」と「バリウム溶エタノール不溶分画」を含んだ沈澱物で、十分攪拌した後、等量の冷水で3回抽出し、濾液はアンバーライトCG 120 (H⁺ 型) と混合し、混合後ガラスフィルターを通じて、AG₃ × 4A 中に濾過流注させた。アンバーライトCG 120 (H⁺ 型) によつて酸性化した溶液はこれによつて直ちに中和される。かくして得られた溶液をDowex 1 (OH 型) (200~400メッシュ) のカラム (10 × 60mm) に吸着させ、0.1M アンモニア水と0.3M ギ酸アンモン1:10の混合液を100 ml の混合槽に向う濃度勾配法を用いてクロマトグラフィーを施行した。1時間60ml の流速で溶出させ3 ml ずつ分画採取した。クロマトグラフィーの全行程は4°C の低温下で行なつた。

(3) 分析方法

1) 定量

ペントースは Meijbaum 法⁹⁾によつて行つた。

2) 糖反応

濾紙上での糖反応としては、塩酸アニシジン法⁷⁾、ア

ンスロン・リン酸法⁸⁾を行ない、溶液についての糖反応はオルシン反応⁹⁾、ジフェニールアミン反応、レゾルシン反応、システインカルバゾール反応を行なつた。

3) 試料中に含まれる糖成分の分離法

約5 ml 中にリボースとして約3 mg の糖成分が含まれる試料を、Rosevear ら¹⁰⁾の方法に従つて Dowex 50 × 2 (H⁺ 型) (200~400メッシュ) 5 ml と混じて封管し、105°C、66時間加水分解し、濾液を濃縮したものを糖試料とした。

4) 糖のペーパークロマトグラフィー

下記の展開剤を用いて展開した。

- i) n-ブタノール: 酢酸: 水 (4: 1: 2 v/v)
室温で8時間展開。
- ii) n-ブタノール: 酢酸: 水 (4: 1: 1 v/v)
室温で8時間展開。
- iii) n-ブタノール: アセトン: 水 (5: 5: 2 v/v)
室温で10時間展開。

5) 糖の臭素酸化

Seegmiller らの方法に従つて行なつた。

6) 糖の酵素学的検査

7) アミノ酸組成

試料を6 N 塩酸で105°C、24時間封管中で加水分解し、日立 K. L. A II 型アミノ酸自動分析装置を用いて行なつた。

III. 実験成績

(1) 表1は水抽出後精子、精漿中の糖をリボースを標準として定量した結果である。精漿中における糖成分は精子のそれと比較すると約17倍多く含まれている。

表1 Ribose Values after Water Extract
of Pig Semen

Spermatozoa	69.8 μg (0.46 μmole)
Seminal plasma	1192.3 μg (7.95 μmole)

(2) カラムクロマトグラフィーによる分離 (図2)

図1に示した実験方法で精漿より得られた各分画について、ペントースを測定した結果を図2に示す。溶出液量45~57ml の間にペントース陽性部分が出現し、他の部分にペントースの存在は認められない。このペントース陽性部分の位置はヒト精液とほぼ同一位置であつた。このペントース陽性部分を集め、15倍量の冷アセトンを加え、一昼夜冷暗所に放置するとヒト精液と同じように白色絮状沈澱が生じる。この沈澱物はヒト精液においてはリブローソープепタイドであつたが、ブタ精漿の場合も同一物質であるかどうか検索する目的でこの分離した試料について以下の検討を試みた。

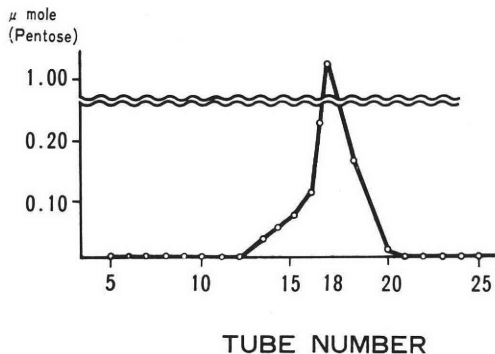


図 2 CHROMATOGRAPHY OF THE RIBULOSE CONTAINING SUBSTANCE FROM PIG SEMINAL PLASMA ON A COLUMN OF DOWEX 1 (OH) (10×60mm)

(3) 分離した試料についての分析

1) 糖成分について

試料に含まれる糖成分について分析を試みるため、前述の Rosevear らの方法により試料を Dowex 50により水解し、遊離糖としてから以下の検索を行なった。

a) 糖反応 (表 2)

表 2

Glucose-oxidase	Negative	
Fructose-R	Negative	
Bromine-oxidation	Resistant	
Orcinol-HCl-R	Max.1	670nm
	Max.2	540nm
	green	
Diphenylamine-R	Max.	610nm
	green	
Resorcinol-R	Max.	490nm
	yellow red	
Cysteine carbazole-R	Max.	540nm
	pink	
Cysteine carbazole-R Time course	Max.	15min
	pink	

グルコースーオキシダーゼ反応、フルクトース反応は陰性、Brom 酸化は抵抗性を示した。オルシン吸収スペクトルはケト型ペントースであるリブロースに典型的な 540nm と 670nm に吸収極大が認められる。同じケト型ペントースであるキシロースは 540nm の吸光度が非常に弱い、他の糖反応はジフェニールアミン反応では吸収極大は 610nm に認められ、発色色調は緑色、レゾルシノール反応では吸収極大は 490nm、発色色調は黄赤色、システインーカルバゾール反応では吸収極大は 540nm に認められ、発色色調は桃色であつた。またシステインカルバゾール反応の時間は、発色色調の最大到達時間が 15分であつた。以上の結果よりこの遊離糖はケト型ペントースであるリブロースであることがほぼ推定された。

b) 遊離糖のペーパークロマトグラフィー (表 3)

遊離糖および各種ペントースの既知標品を前述の各種溶媒でそれぞれ展開させ、アンスロン・リン酸試薬、アニシジン塩酸試薬によつて呈色させて得た Rf 値および発色色調を表 3 に示した。Rf 値と色調から既知リブロースとよく一致した。

c) 酵素学的検索

呈色反応より本物質中に含まれる糖はケト糖であることが明確になり、Rf 値よりリブロースであることが示唆されたが、D 型か L 型リブロースであるかを決定するために、酵素を使用し、糖の化学構造である光学活性を調べた。

水解処理後の遊離糖は D-ribitol-dehydrogenase の作用を受けることから、上記の実験結果とあわせ本物質中に含まれる糖は D 型リブロースであると決定されてよい。

d) アミノ酸組成 (表 4)

この物質がニンヒドリン反応陽性であるため試料を 6N 塩酸で 105°C、24時間封管中で水解後、アミノ酸分析を行ない、その種類をヒト精液より得られたアミノ酸

表 3

	n-Butanol Acetic Acid Water	4n-Butanol 1Acetic Acid 2Water	4n-Butanol 1Acetone 1Water	5 5 2	o-Anisidine- HCl	p-Anisidine- HCl	Anthrone- phosphoric acid
Sample	0.34	0.37	0.41		Pink	Pink	Dark violet
D-Ribulose	0.34	0.37	0.41		Pink	Pink	Dark violet
D-Xylulose	0.37	0.42	0.46		Pink	Pink	Dark violet
D-Arabinose	0.28	0.27	0.30		Brownish red	Brownish red	(-)
D-Xylose	0.30	0.30	0.33		Brownish red	Brownish red	(-)
D-Ribose	0.33	0.37	0.37		Brownish red	Brownish red	(-)
D-Desoxyribose	0.40	0.51	0.51		Dark red	Dark red	light Violet

表 4

Sampls	Human semen	Pig seminal plasma
Sugar	D-ribulose	D-ribulose
Amino acid	Lysine	Lysine
	Hystidine	Histidine
	Arginine	Arginine
	Aspartic acid	Aspartic acid
	Threonine	—
	Serine	Serine
	Glutamic acid	Glutamic acid
	Proline	Proline
	Glycine	Glycine
	Alanine	Alanine
	Valine	Valine
	Isoleucine	Isoleucine
	Leucine	Leucine

と比較した。ヒト精液との相違はスレオニンがブタ精漿中に検出されなかった点であるが、このことは再検討する必要があると思われる。

IV. 考 案

受精鶏卵、ヒト卵胞液、ヒト精液、魚卵中より分離精製されたD型リブロースを含むペプチド性物質の生理、生化学的機構については現在検討中であるが、このような生殖組織に普遍的に存在している本物質が受精、発生過程に何んらかの役割を演じていることは容易に推察できる。

我々は今後リブロースーペプチドの精子機能との関連について研究を推進してゆくことにあたり、大量の本物質の精製が必要であると考え、1回射精量が極めて多いブタ精液に着目し、上記の生殖組織より見出されたD型リブロースを含むペプチド性物質と類似せる物質が存在するか否かを比較生化学的に検討し、次にその機能面を推測する一助とするため精子、精漿を分離し、本物質の存在がいつれにあるかをあわせて検討した。

ブタ精液を3000r. p. m. 10分間遠心し、精子、精漿を分離し、以下の過程はヒト精液と同様にトリクロール酢酸より抽出し、これより「バリウム不溶」、「バリウム溶エタノール不溶」分画を集め、この中からペントースを指標として得られた物質をDowex 1 (OH 型) カラムクロマトグラフィーより求めた。ペントース陽性部分は溶出液量45~75ml に出現した。他の部分にはヒト精液と同様にペントースの存在は認められなかった。このペントース陽性部分を集めて分析を試み、糖反応、ペーパークロマトグラフィーのRf値、呈色色調、酵素学的検

索によりD型リブロースと決定された。

また塩酸水解から12種類のアミノ酸が検出された。以上の実験結果から、ヒト精液より分離された物質と同様にリブロースを含むペプチド性物質がブタ精漿中にも存在することが判明した。しかしアミノ酸組成を比較すると、ヒト精液に存在するスレオニンがブタ精漿中には存在しておらず、今後検討の必要がある。

いつれにしてもブタ精液中にヒト精液に存在するリブロースーペプチドと極めて類似の物質が存在するという事実は、試料が多く得られるという点で今後の研究に有利である。

また本物質が精子、精漿のいつれにも存在し、とりわけ精漿中に多く存在するという事は、精子の運動能との関連を示唆しているように推定され、今後の本物質の生理、生化学的機能を知るうえに重要な指標となりうる。

本研究の要旨は、第26回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) 天野久夫：鶏卵発生初期の卵黄中に見出されたリブロースを含む物質について、生化学，42：68，1970.
- 2) 林 晴男：人卵胞液に存在するD型リブロースを含む物質について，日不妊誌，16：160，1971.
- 3) 長岡貞雄：ヒト精液に見出されたD型リブロースを含む物質について，日不妊誌，18：17，1973.
- 4) 伊藤元博：ヒト精液中のリブロースーペプチドの代謝について，日不妊誌，21：80，1976.
- 5) 伊藤元博，天野久夫：ヒト精子におけるリブロースーペプチドの代謝—グルコース-6-リン酸脱水素酵素について—，日不妊誌，25：14，1980.
- 6) Mejbaum, W.: Z. Physiol. Chem., 258：117，1939.
- 7) Mukhjei, S., Srivastava, H. C.: Nature, 169：330，1952.
- 8) Dreywood, R.: Ind. Eng. Chem. Ana. Ed. 18：499，1946.
- 9) Bial, M.: Dent. Med. Wochschr. 29：477，1903.
- 10) Rosevear, J. W., Smith, E.: J. Biol. Chem. 236：425，1961.

Separation of D-Ribulose-peptide in pig semen

Motohiro Ito

Yoshiaki Nakaoka

Ist. Department of Obstetrics and
Gynecology, Toho University,
School of Medicine

Hisao Amano

Department of Biochemistry Toho
University, School of Medicine

A peptide containing D-ribulose was found in reproductive tissues such as the human semen,

human follicular fluid, chick embryo and fish egg.

This new compound was referred to as ribulose-peptide. This compound may play an important role in biochemical embryogenesis.

It is the purpose of this study to see if this substance is present in pig semen from the standpoint of comparative biochemistry.

Sperm were separated from seminal plasma by centrifugation, washed 2 times with physiological saline solution, and then the methods used in this study have been described elsewhere³⁾. The present study demonstrated the presence of a similar ribulose-peptide in the sperm and in the seminal plasma.

(受付: 昭和58年6月23日, 特掲)

男子不妊症への超音波断層法の応用

Application of Ultrasonotomography for Male Infertility

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)

柳 重 行 寺 田 為 義 片 山 喬
Shigeyuki YANAGI Tameyoshi TERADA Takashi KATAYAMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical
and Pharmaceutical University, Toyama, Japan
(Director: Prof. T. KATAYAMA)

経直腸的超音波断層法を男子不妊主訴患者55人に施行した。超音波診断で慢性前立腺炎が20例 (36%) と高率に認められた。これら前立腺炎の有無と精子運動率との間に関連はみられなかった。超音波計測による前立腺体積は、クラインフェルター症候群や性腺機能低下症では有意に萎縮 ($P<0.001$) がみられたが、特発性不妊症の中での差はなかった。精囊の超音波計測による容積も、前立腺同様にクラインフェルター症候群や性腺機能低下症で有意に萎縮 ($P<0.01$) がみられた以外は差がなかった。前立腺および精囊の容積と血中テストステロン値との間には正の相関がみとめられた。

(Jap. J. Fert. Ster., 28 (4), 500-504, 1983)

緒 言

経直腸的超音波断層法が前立腺疾患の診断にきわめて有用であることは多くの報告があり、いまや前立腺疾患の主要検査の一つとなっている。この経直腸的超音波断層法は前立腺のみならず、精囊も描出し、多くの情報が得られる。われわれは男子不妊を主訴に来院した患者55人に本法を施行し、前立腺、精囊の形態的な検討を行ない、妊孕性との関連について検討を加えた。

対象および方法

対象は富山医科薬科大学付属病院泌尿器科を男子不妊を主訴に訪れた患者55人であり、その年齢構成は表1に示すように25歳より34歳までが80%を占め、平均30.4歳であつた。

精液検査は5日以上禁欲ののち外来にて用手採取させ、30分間室温放置し、精液量を測り、厚さ100 μ m の Brüker-Türk 型血球計算盤にて精子濃度、精子運動率、奇形率を算出した。経直腸的超音波断層法は原則として精液採取後に施行した。使用した装置はアロカ多用途超音波観測装置 USI-51 型で走査部は体腔内ラジアルスキャナーアロカ ASU 8MC 型で椅子型のもので、坐位に

表 1 不妊主訴症例の年齢分布

20~24	1
25~29	21
30~34	23
35~39	9
40~	1
	55

で特殊なゴムバルーンを装着した探触子を直腸内に挿入し、ラジアル走査を行なつた。探触子は10cm のストロークを有し、精囊の断層が得られ始める最深部より5 cm 毎に探触子を引き抜き、精囊・前立腺の超音波断層像を撮影した。撮影にはX線用フィルムを使用し、前立腺の超音波診断は渡辺の診断基準¹⁾に従い診断した。撮影したフィルムを引伸機にて拡大し、方眼紙上に精囊・前立腺をトレースし、各断層の精囊・前立腺の面積をプランイメーターで求め、この和に断層の厚さ5 mm を乗じてそれぞれの体積を求めた。この方法では、前立腺の体積の誤差は5%以下で臨床上問題にならないとされている^{2,3)}。精囊に関しては、実際の形状が複雑で充実性でなく、前立腺と同様の方法で正確な体積を計算し得ない

表 2 精液所見による分類

	精子濃度 ($\times 10^6$)	精子運動率 (%)
A :	50以上	50以上
A' :	"	49以下
B :	40~49	50以上
B' :	"	49以下
C :	30~39	
D :	20~29	
E :	10~19	
F :	9以下	
G :	0	

が、柳橋ら⁴⁾は、前立腺と同様の方法で計算し、その誤差は前立腺の場合と同程度であると述べていることから、この方法で算出した値を精嚢容積として使用した。男子不妊主訴患者の臨床診断は、精液所見より表2のA-Gに分類し、その他、クラインフェルター症候群4、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症2、逆行性射精1、閉塞性無精子症1であつた。また前立腺分泌物検査にて400倍1視野10ヶ以上の膿球の存在するものを前立腺炎と診断した。

結 果

1. 前立腺の超音波診断

55例を臨床診断により分類すると表3に示すようになり、個々の症例の前立腺超音波診断との関係をみると、

表 3 不妊主訴症例の超音波診断

超音波診断		Normal	Small	Prosta- titis
臨床診断				
A	4	3	0	1
A'	12	6	0	6
精 B	0	0	0	0
液 B'	4	3	0	1
所 C	3	3	0	0
見 D	6	2	0	4
E	5	3	0	2
F	10	4	1	5
G	3	1	2	0
Klinefelter	4	0	4	0
Hyper G.	2	0	2	1
Hypogonadism				
Retro. Ejaculation	1	1	0	0
Obst. Azoospermia	1	1	0	0
計	55	27	9	20

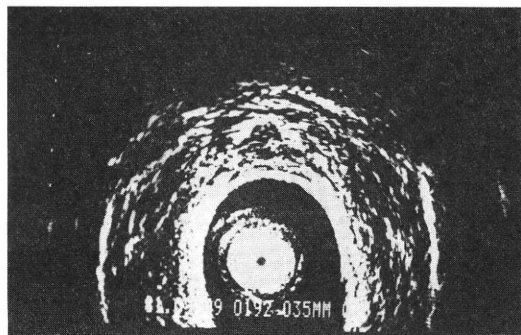


図 1 クラインフェルター症候群の前立腺超音波断層像

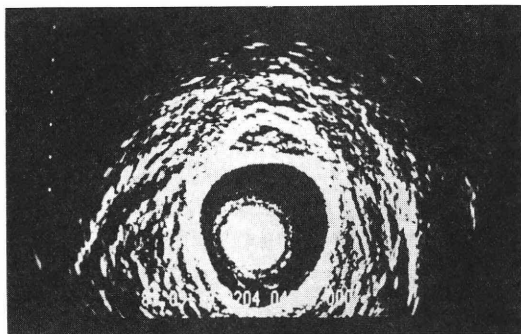


図 2 性腺機能低下症の前立腺超音波断層像

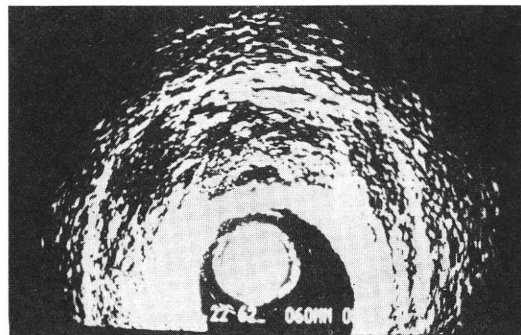


図 3 前立腺炎の超音波断層像：前立腺被膜の不整および内部エコーの乱れが著しい

クラインフェルター症候群、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症では前立腺は極度に縮小し（図1，2），無精子症や高度乏精子症の一部で前立腺の萎縮した症例がみられた。慢性前立腺炎（図3）は、55例中20例（36%）、特発性不妊症46例中19例（40%）と高率に存在した（表3）。慢性前立腺炎について、前立腺分泌物検査による診断と超音波診断とを比較すると、適中率81%、false negative 8.6%であつた（表4）。

2. 慢性前立腺炎と精子運動率との関係

特発性不妊症例で、超音波診断で慢性前立腺炎の有無

表 4 前立腺炎の超音波診断と臨床診断

臨床診断 超音波診断	Prostatitis (+)	Prostatitis (-)	計
Prostatitis (+)	13	7	20
Prostatitis (-)	3 (8.6%)	32 (91.4%)	35

表 5 前立腺炎と精子運動率の関係

	超 音 波 診 断	
	Prostatitis (+)	Prostatitis (-)
精子運動率 (%) (mean ± S D)	32.8 ± 14.6	36.0 ± 16.7

と精子運動率との関係を見ると、表5のように、慢性前立腺炎(+)では精子運動率は平均32.8%, 慢性前立腺炎(-)では36%と有意差はみられない。

3. 超音波計測による前立腺体積(表6)

超音波計測による前立腺体積を臨床診断で分類し比較すると、クラインフェルター症候群および高ゴナドトロピン性性腺機能低下症では有意の低下($P < 0.001$)を認めたが、他は有意差がない。

4. 超音波計測による精嚢容積(表6)

前立腺体積と同様に、クラインフェルター症候群(図4)および高ゴナドトロピン性性腺機能低下症で有意の低下($P < 0.01$)を認めたが、他は有意差がない。

5. 血中ホルモン値との関係(表6)

クラインフェルター症候群、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症では明らかに血中テストステロン値の減少、

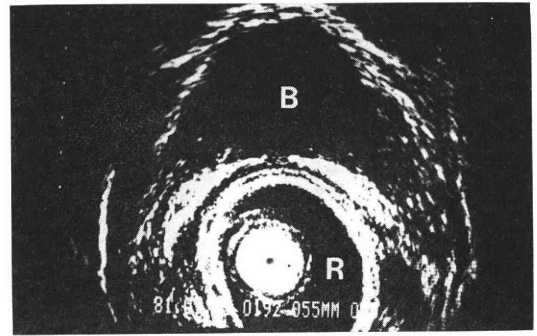


図4 クラインフェルター症候群の精嚢超音波断層像:膀胱(B)と直腸(R)の間に縮小した扁平な精嚢が描出されている

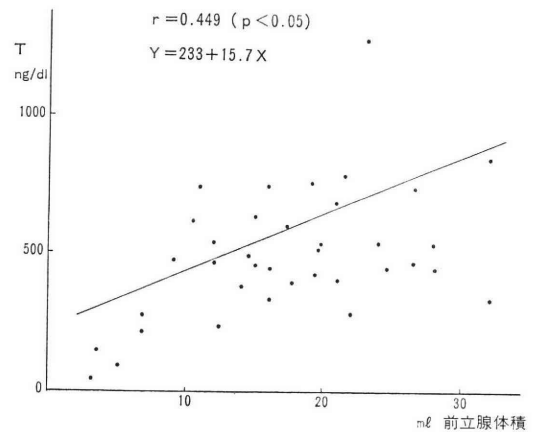


図5 超音波計測による前立腺体積と血中テストステロン値との関係

LH: FSH の上昇がみられ、血中テストステロン値と前立腺体積との間には $r = 0.449$ と正の相関がみられ、こ

表 6 超音波計測による前立腺体積及び精嚢容積と血中ホルモン値

	n	(ml) 前立腺体積	(ml) 精嚢容積	(ng/dl) Testosterone	(mIU/ml) LH	(mIU/ml) FSH
A A'	16	18.5 ± 4.5	14.4 ± 5.2	526 ± 129	15.0 ± 5.5	7.5 ± 4.3
B B' C	7	20.9 ± 7.2	12.3 ± 2.9	511 ± 123	11.2 ± 1.7	5.7 ± 1.1
D E	11	16.1 ± 3.9	12.3 ± 3.3	538 ± 146	20.0 ± 6.1	10.6 ± 3.6
F G	13	19.2 ± 6.0	14.0 ± 4.3	663 ± 340	28.7 ± 17.7	23.9 ± 19.3
Klinefelter. Hypo G.	6	6.2 ± 3.0**	5.4 ± 4.5*	169 ± 84**	53.6 ± 8.7**	62.6 ± 8.7**

・ いずれも
mean ± S D

* $p < 0.01$
** $p < 0.001$

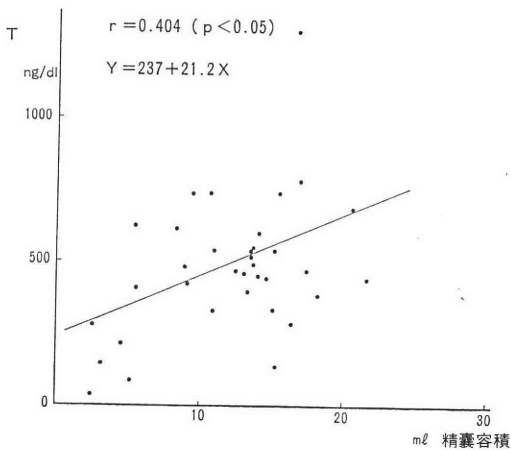


図6 超音波計測による精嚢容積と血中テストステロン値との関係

れは t 検定 ($P < 0.05$) で有意であった (図5)。また血中テストステロン値と精嚢容積との間にも $r = 0.404$ と正の相関がみられ、これも t 検定 ($P < 0.05$) で有意であった (図6)。

考 按

経直腸的超音波断層法が実用的に用いられたのは、1967年渡辺⁹⁾が最初であり、その後装置の改良が行なわれ、坐位での検査は1973年渡辺ら¹⁰⁾によつてはじめられた。本検査はX線の被曝の心配もなく、患者の苦痛もほとんどなく、われわれも前立腺疾患の疑われる患者に施行しているが、検査不能例は1%未満と極めて少ない。本法は前立腺疾患の診断においては、その高い診断精度^{7,8)}、特に前立腺癌の診断に有用である点⁹⁾など優れた検査法であることは衆目の一致した所である。また本法によれば精嚢の状態の把握が可能であり、従来精嚢造影以外には知り得なかつた情報がほとんど無侵襲で得られる¹⁰⁾。男子不妊症の研究では、精液構成成分の分析、測定や、種々のホルモン値の測定など生化学的な面での研究はもちろん重要であるが、形態学的には精嚢造影がなされているにすぎない。われわれは、経直腸的超音波断層法を応用することで、前立腺、精嚢に関する客観的データが得られることから、妊孕性との関連について検討した。前立腺に関しては慢性前立腺炎の所見が不妊症の約40%と高率に認められ、男子不妊と感染とに深い関連が示唆される。男子不妊症と精液感染症との関連について、桐山ら¹¹⁾も48.7%に *Ureaplasma urealyticum* の感染を認めたと報告しており、男子不妊症の治療において感染の有無は重要である¹²⁾。現時点では精液の培養で原因菌の検出は難しく、形態学的に前立腺の炎症がとらえられれば、治療上有益である。この点で超音波断層法は

その高い診断適中率からも感染のスクリーニングに有用と思われる。また前立腺体積の正確な計測も可能であり、精嚢容積とともに、血中テストステロン値と相関がみられることから、クラインフェルター症候群や性腺機能低下症などの前立腺、精嚢の萎縮した症例に男性ホルモン補充療法を行なう際にその経過をみる上でよき指標となる。また棚橋ら¹³⁾は精嚢の断面形状に射精中縮小傾向を認め、射精後は元に戻ると述べており、射精前後で大きな変化はないとされているが、このように精嚢の生理的な検索ができる点でも本法は優れており、精嚢機能を調べる上で有用と思われる。

以上男子不妊主訴患者に経直腸的超音波断層法を応用し、妊孕性との関係および血中ホルモン値、前立腺、精嚢の形態との関係につき若干の知見を得たので報告し、本法の有用性について述べた。

本論文の要旨は、第70回日本泌尿器科学会総会 (昭和57年5月、於弘前市) において発表した。

文 献

- 1) Watanabe, H., Igari, D., Tanahashi, Y., Harada, K., and Saitoh, M.: Transrectal ultrasonotomography of the prostate. *J. Urol.* 114: 734, 1975.
- 2) Watanabe, H., Igari, D., Tanahashi, Y., Harada, K., and Saitoh, M.: Measurements of size and weight of the prostate by means of transrectal ultrasonotomography. *Tohoku J. exp. med.* 114: 277, 1974.
- 3) 渡辺 決, 猪狩大陸, 海法裕男, 棚橋善克, 原田一哉, 齊藤雅人: 超音波断層法による前立腺計測, *西日泌尿*, 37: 222, 1975.
- 4) Tanahashi, Y., Watanabe, H., Igari, D., Harada, K., and Saitoh, M.: Volume estimation of the seminal vesicles by means of transrectal ultrasonotomography: a preliminary report. *Brit. J. Urol.* 47: 695, 1975.
- 5) 渡辺 決, 加藤弘彰, 加藤哲郎, 森田昌良, 田中元直, 寺沢良夫: 超音波断層法による前立腺診断, *日泌尿会誌*, 59: 273, 1968.
- 6) 渡辺 決: 経直腸的超音波断層法の開発と応用, *日泌尿会誌* 65: 613, 1974.
- 7) 渡辺 決, 猪狩大陸, 棚橋善克, 原田一哉, 島正美, 海法裕男: 超音波断層法による前立腺診断 (第9報)-blind test による前立腺超音波断層法の診断適中率, *日超医論文集*, 23: 67, 1973.
- 8) 原田一哉, 猪狩大陸, 棚橋善克: グレースケール経直腸的超音波断層法 (第2報) —前立腺超音波断層像の臨床的検討, *日泌尿会誌*, 70: 1078, 1979.
- 9) Watanabe, H., Date, S., Ohe, H., Saitoh, M., and Tanaka, S.: A survey of 3000 examin-

ations by transrectal ultrasonotomography.
The Prostate 1: 271, 1980.

- 10) 稲場 正, 伊達成基, 大江 宏, 齊藤雅人, 板倉康啓, 宮下浩明: 血精液症35例の経直腸的超音波断層法による検討, 泌尿紀要, 27: 1355, 1981.
- 11) 桐山啓夫, 小松洋輔, 吉田 修: 男子不妊症における *Ureaplasma urealyticum* 精液感染症についての研究 (第2報)-*Ureaplasma urealyticum* 感染精液の精液所見について, 日不妊会誌, 25: 354, 1980.
- 12) Toth, A. and Lesser, M. L.: *Ureaplasma urealyticum* and infertility: The effect of different antibiotic regimens on the semen quality. J. Urol. 128: 705, 1982.
- 13) 棚橋善克, 原田一哉, 沼田 功, 神部広一: 超音波断層法による精囊診断 (第4報) 日超医論文集, 35: 315, 1979.

Application of ultrasonotomography for male infertility

**Shigeyuki Yanagi, Tameyoshi Terada,
and Takashi Katayama**

Department of Urology, Faculty of
Medicine, Toyama Medical and Pharma-
ceutical University, Toyama, Japan

Transrectal ultrasonotomography was performed on 55 patients with a chief complaint of male infertility. Twenty (36%) of those patients were diagnosed as chronic prostatitis by transrectal ultrasonotomography.

The average sperm motility of patients diagnosed as idiopathic male infertility was not different from that in patients with or without chronic prostatitis. The volumes of the prostate and the seminal vesicles measured by transrectal ultrasonotomography in patients with Klinefelter's syndrome or hypogonadism were significantly (prostate: $p < 0.001$, seminal vesicles: $p < 0.01$) smaller than that in subjects with other disorders.

The capacities of the prostate or the seminal vesicles were correlated with plasma testosterone concentration in all the patients.

(受付: 昭和58年2月28日)

ラット卵胞数と過排卵処理後の排卵数との 関連性の定量形態学的研究

Morphometric Study on the Relationship between Number of Follicles and Number of Ova Shed in Superovulation Treated Rats

山口大学農学部獣医学科

利 部 聡

Satosi KAGABU

Department of Veterinary Science, Faculty of
Agriculture, Yamaguchi University

過排卵処理後の排卵数のばらつきの原因を解明するために、PMSG・hCG に反応して排卵に至ると考えられる卵胞の数を2～17週齢にわたって観察した。同時に過排卵処理を行ない排卵数を調べ以下の結果を得た。

PMSG・hCG に反応して排卵に至ると考えられる250～549 μ m の正常卵胞数と過排卵処理後の排卵数は、各週齢ともほぼ一致した。また両者の経時的消長、変異の大きい時期が一致した。これにより、過排卵処理後の排卵数のばらつきの原因の1つに、PMSG・hCG に反応する卵胞数の変異があると推察された。

(Jap. J. Fert. Ster., 28(4), 505-507, 1983)

緒 言

過排卵処理後の排卵数は個体変異が大きいことが知られており、供試動物の年齢、体重、飼養条件の差違が原因と考えられている^{1,2)}がなお不明な点がある³⁾。本実験ではそれらの原因の他に PMSG・hCG に反応して排卵に至る卵胞数に変異があるのではないかと考え、PMSG・hCG に反応すると思われる卵胞の加齢にともなう数的変化を調べた。また同時に過排卵処理を2～17週齢のラットに行ない排卵数を調べ、卵胞数との関連性を定量形態学的に検索した。

材料および方法

実験1：加齢にともなう250～549 μ m の正常卵胞数の消長

実験には Wistar-Imamichi 系のラットを使用し、人工昼夜(09:00～23:00時点灯)下で飼育した生後2～17週、性成熟後のものにあつては正常な4日型発情周期を2回以上繰返した健康なものを供試した。

未成熟ラットでは13:00時、成熟ラットでは発情後期の13:00時に各5頭ずつ頸動静脈全放血によつて屠殺した。屠殺後ただちに卵巣を取り出し、ラウドウスキー氏液で1昼夜固定した後パラフィン包埋し、15 μ m の連続切片にしてハイデンハイン鉄ヘマトキシリン染色を行ない、径の平均が250 μ m 以上549 μ m 以下の正常卵胞を数えた。卵胞の大きさの測定は前報⁴⁾と同様行ない、正常卵胞と閉鎖卵胞の区別は Braw & Tsafiriri⁵⁾ の方法に準拠した。

実験2：加齢にともなう過排卵処理後の排卵数の消長
PMSG(セロトロピン、帝国臓器製薬)は40iu が0.2ml中に含まれるように生理食塩液で調整したものをを用い、未成熟ラットには30iu を13:00時に、成熟ラットには40iu を発情後期の13:00時に筋肉内注射した。成熟ラットにおいては PMSG 投与51時間後に4mg/100g B. W. のペントバルビタール・ソディウム(ネプタール、アボットラボラトリー、PB)を腹腔内注射した。PB注射27時間後に hCG(ゴナトロピン、帝国臓器製薬、40iu/0.2ml)40iu を筋肉内注射し、hCG 注射20時間後に屠

Table 1 Relationship among the number of follicles, number of ova shed after superovulation treatment and age in rats.

Age in weeks	Untreated		Superovulation treated	
	No. of rats existing follicle*/rats examined	No. of follicles* in left ovary/rats existing follicle*	Rats ovulating/rats examined	No. of ova in left oviduct/ovulated rat
2	0/5	0	0/5	0
3	2/5	4.5±3.5(78.6)	1/5	8 (—)
4	5/5	24.2±1.8(14.9)	5/5	22.9±2.2(17.7)
5	5/5	24.3±6.1(50.2)	5/5	22.6±6.1(54.0)
6	5/5	28.2±2.8(19.9)	5/5	28.5±3.0(21.0)
7	5/5	13.8±2.1(30.4)	5/5	17.5±2.4(27.4)
8	5/5	17.0±3.3(38.8)	5/5	18.0±2.6(28.9)
9	5/5	16.7±2.0(23.7)	5/5	12.0±1.4(22.5)
10	5/5	42.3±9.9(46.8)	5/5	32.0±8.9(55.6)
11	5/5	50.4±2.3(9.1)	5/5	47.6±7.2(30.3)
12	5/5	44.5±3.6(16.2)	5/5	48.7±6.2(25.5)
13	5/5	40.2±5.8(28.9)	5/5	45.9±4.7(20.5)
14	5/5	38.4±7.3(38.0)	5/5	35.4±9.4(53.1)
15	5/5	26.0±6.6(50.8)	5/5	21.8±7.7(70.6)
16	5/5	18.6±2.3(24.7)	5/5	17.8±2.9(32.6)
17	5/5	16.0±2.1(26.3)	5/5	20.9±2.9(27.8)

* Healthy follicle measuring 250 to 549 μ m in diameter. Values are mean±S.E.M. Values in parentheses are coefficient of variation.

No. of ova shed or
no. of follicles*
per left oviduct(ovary)

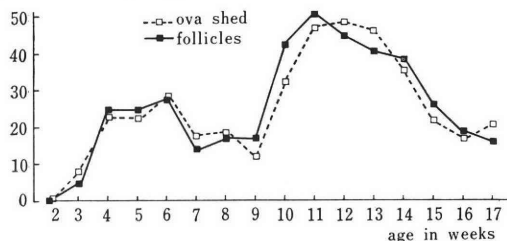


Fig. 1 Relationship among number of ova shed in superovulation treated rats, number of follicles* expected to response following PMSG/hGG in untreated rats and age.

*Healthy follicles measuring 250-549 μ m in diameter.

殺して採卵し採卵数を排卵数とみなした。未成熟ラットにおいては PMSG 投与80時間後に屠殺し採卵した。

なお実験, 1, 2は左側卵巣のみを対象とした。また成績の有意差検定には t 検定を用いた。

結 果

実験1: 結果は Table 1 および Fig. 1に示した。

250~549 μ m の正常卵胞は3週齢ではじめて認められた。同卵胞数は6週齢で第1のピークを示し, 9週齢で減少し, 11週齢で第2のピークを形成した ($P<0.001\sim0.01$)。

卵胞数の変異係数は5, 10, 15週齢に高い傾向を示した。

実験2: 結果は Table 1 および Fig. 1に示した。

過排卵処理後排卵が認められたのは, 3週齢が最初であつた。同処理後の排卵数は6週齢で第1のピークを示し, 9週齢で減少し, 11~13週で第2のピークを示した ($P<0.01$)。

考 察

観察の対象を PMSG・hCG に反応すると考えられる卵胞, すなわち250~549 μ m の正常卵胞とした。理由は1) PMSG に反応して排卵が認められるのは本実験の結果ならびに Zarrow & Quinn⁹⁾, 田谷ら⁷⁾, 梅津⁸⁾の報告からほぼ3週齢であること, 2) 3週齢は250 μ m 以上の正常卵胞がはじめて出現する時期である⁹⁾こと, 3) 3週齢ラットの過排卵処理後の排卵数は250 μ m 以上の正常卵胞数とほぼ一致すること, 4) 卵胞発育上の“critical point”¹⁰⁾を通過した550 μ m 以上の卵胞は PMSG の薬理学的作用で排卵すると考えられる, の4点である。

PMG の排卵作用に対する初回反応に関して、視床下部一下垂体系の機能発達的面から検索した田谷ら⁷⁾は、その系は日齢に支配され21日齢で PMSG に反応するようになると結論づけており、250 μ m の卵胞の出現だけで排卵現象がおこるとの本実験の推察は一面の過ぎるかもしれないが、観察対象卵胞の下限を一応250 μ m とした。

250~549 μ m の正常卵胞数と過排卵処理後の排卵数は経時的消長および変異の大きい時期が一致した。さらに卵胞数と排卵数はおおむね一致していることから、これら両者間には関連性があることが示唆された。卵胞数や卵母細胞数の経時的变化、過排卵処理後の排卵数におよぼす日齢の影響を検索した報告は、前者は ARAI¹¹⁾、後者は Zarrow & Wilson¹²⁾ をはじめとして多くあるものの、両者を同時に調べたものは、わずかに幼若ラットにおける梅津の一連の研究^{8,9)}があるだけで、成熟後も長期にわたつたものは見あたらない。

以上の点から、過排卵処理後の排卵数は1) 週齢による変異があること、2) 個体変異の大きい週齢があること、が明らかになりこれら2つの変異は250~549 μ m の正常卵胞数のばらつきが原因であることが定量形態学的観察により推察された。これらのことから、過排卵処理を行なうばあい供試ラットは同一週齢のものをを用いること、同一週齢でも10週齢のように変異の大きい時期のものをを用いないことが排卵数のばらつきを少なくするための条件といえよう。

文 献

- 1) 佐藤晶子：シロネズミ (*Rattus norvegicus*) における人為多数排卵とその受精に関する二、三の観察、遺伝学雑誌, 37: 253-259, 1962.
- 2) 石橋 功：過排卵ラット卵子の形態学的研究, I. 性腺刺激ホルモン投与後の成熟ラットの排卵数について、家畜繁殖誌, 12: 127-132, 1967.
- 3) Welschien, R.: Amount of gonadotrophins required for normal follicular growth in hypophysectomized adult rats, Acta endocrinology, 72: 137-155, 1973.
- 4) 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: 1-10, 1982.
- 5) Braw, R. H. and A. Tsafiriri: Effect of PMSG on follicular atresia in the immature rat ovary, J. Reprod. Fert., 59: 267-272, 1980.
- 6) Zarrow, M. X. and D. L. Quinn: Superovulation in the immature rat following treatment with PMS alone and inhibition of PMS-induced ovulation, J. Endocrin., 26: 181-188, 1963.
- 7) 田谷一善, 沢本二郎, 笹本修司: PMSG 単一

投与による幼若ラットの排卵に及ぼす日令と体重の影響並びに排卵誘起後の発情回帰について、家畜繁殖誌, 20: 1-6, 1974.

- 8) Umez, M., C. Kodama and S. Takeuchi: The effects of PMS or HCG on the ovulation in female immature rats, Tohoku J. Agr. Res., 19: 50-55, 1968.
- 9) 梅津元昭：雌ラットの性成熟到来に関する研究, 卵巣重量, 子宮重量, 卵胞の発達について、家畜繁殖誌, 16: 71-76, 1970.
- 10) Hershfield, A. N. and A. R. Midgley, JR.: Morphometric analysis of follicular development in the rat, Biol. Reprod., 19: 597-605, 1978.
- 11) Arai, H.: On the postnatal development of the ovary (albino rat), with especial reference to the number of ova, Amer. J. Anat., 27: 405-462, 1920.
- 12) Zarrow, M. X. and E. D. Wilson: The influence of age on superovulation in the immature rat and mouse, Endocrinology, 69: 851-855, 1961.

Morphometric study on the relationship between number of follicles and number of ova shed in superovulation treated rats

Satosi Kagabu

Department of Veterinary Science,
Faculty of Agriculture,
Yamaguchi University

The different between individual rats in their ovulatory response following PMSG/hCG treatment were examined.

The ovary was serially sectioned at 15 μ m and stained to measure ovarian follicles. All follicles with a diameter 250 to 549 μ m in the sections were observed.

The healthy follicles expected to response PMSG/hCG, measuring 250 to 549 μ m in diameter, and ovulation by PMSG occurred at age of 3 weeks. The number of the follicles in untreated rats and the number of ova shed in exogenous GTHs treated rats showed two peaks 6 and 11 weeks. The number of the follicles and ova shed varied individual rats at age of 10 weeks.

These results suggested that difference in response to superovulation treatment might be based on variation of the number of healthy follicles expected to response exogenous GTHs.

(受付: 昭和58年2月25日)

Pan-American Conference on Fertility and Sterility 開催のお知らせ

期 間 : 1984 年 2 月 4 日 ~ 12 日

場 所 : Mauna Lani Bay Hotel, Kohala Coast, Hawaii, USA

主 題 :

(日) 5 日, 1 : 不妊症

2 : 月経異常

(月) 6 日, 3 : 無排卵, 子宮内膜症

(火) 7 日, 4 : 避妊

(水) 8 日 休み

(木) 9 日, 5 : 卵管形成, 体外受精

(金) 10 日, 6 : 原因不明不妊

(土) 11 日, 7 : 男性不妊

特 講 : 体外受精と胚移植 (A. Trounson, Australia)

Fourth Annual Postgraduate Course. Feb. 4, 1984.

Update in Infertility and Reproductive Endocrinology

演 題 :

間脳一下垂体一卵巢系の生理

排卵の診断と誘発法

乳汁分泌性無月経の診断と治療

女性の多毛の診断と治療

閉経期以後における Estrogen 療法

頸管因子と免疫因子

男性因子, 生理と診断, 治療法

抄録締切 : 1983 年 10 月 1 日

連 絡 先 : R.D. Amelar, M.D.

J.M. Leventhal, M.D.

U.S. International Foundation for Studies in Reproduction, Inc.

112-44 69 Avenue, Forest Hills, NY 11375

登 録 費 : 12 月 15 日まで

Postgraduate Course + Conference \$ 400

Conference \$ 300

(12 月 16 日以降は \$ 50 増し)

第 28 回 日本不妊学会学術講演会

プログラム・講演抄録集

会 期 昭和58年11月16日 (水), 17日 (木)

会 場 愛知厚生年金会館

会 長 三 矢 英 輔

(名古屋大学医学部泌尿器科教室)

ご あ い さ つ

このたび第28回日本不妊学会総会ならびに学術講演会を主催し、名古屋の地に、会員の皆様方をお迎え致しますことは誠に光栄と存じますと共に、心から歓迎の意を表します。昨春秋会長に就任いたしましたから、教室をあげて、鋭意準備を進めてまいりましたが、微力のため果してどれだけ皆様のご要望、ご期待に沿えることができるのか、大変不安に存ずると共に、不行届の点が多々あると存じますが、何卒御寛容の程お願い申し上げます。

当地での開催は1958（会長名大、山元清一教授）、1973（会長愛知医大、渡辺金三郎教授）に続き3回目となり、前回より10年振りの久々の開催であります。

幸いにして、特別講演をお願いしたそれぞれの分野の最高権威あるいは新進気鋭の方々にはいずれも心よくお引受けいただきましたし、シンポジウムは最も今日的な問題を、取り上げることが出来、一般演題も196題に達しました。毎年10題ほど増加しておりますので、本年の数は私共の予想をやや下廻りましたが、これはアンドロロジー学会が定着したため、泌尿器科関係の演題の延びが低下したことによると思われますが、昨年と略々同数の多数の演題がおよせ頂き盛会が予想されます。これひとえに皆様方の暖かい御支援の賜と深甚の謝意を表するものであります。

輝かしい成果の発表と活発な討論による学術の進展と会員相互の交流を深めるために、多数の方々が御参集下さいますよう、心からお願い申し上げます。

名古屋大学医学部泌尿器科学教室

三 矢 英 輔

日 程 概 要

学術講演会

昭和58年11月16日 (水), 17日 (木)

会 場 : 愛知厚生年金会館

第1会場 (大ホール)……一般講演・特別講演・シンポジウム

第2会場 (百合の間)……一般講演

第3会場 (富士の間)……一般講演

第4会場 (牡丹の間)……一般講演

交 見 室 (芙蓉の間)

総 会

昭和58年11月16日 (学会第1日) 12:50~13:10

会 場 : 愛知厚生年金会館 地下1階 鳳凰の間

評議員会

昭和58年11月16日 (学会第1日) 12:00~12:50

会 場 : 愛知厚生年金会館 地下1階 鳳凰の間

理事会・幹事会

昭和58年11月15日 (学会前日) 14:30~17:30

会 場 : 愛知厚生年金会館 地下1階 百合の間

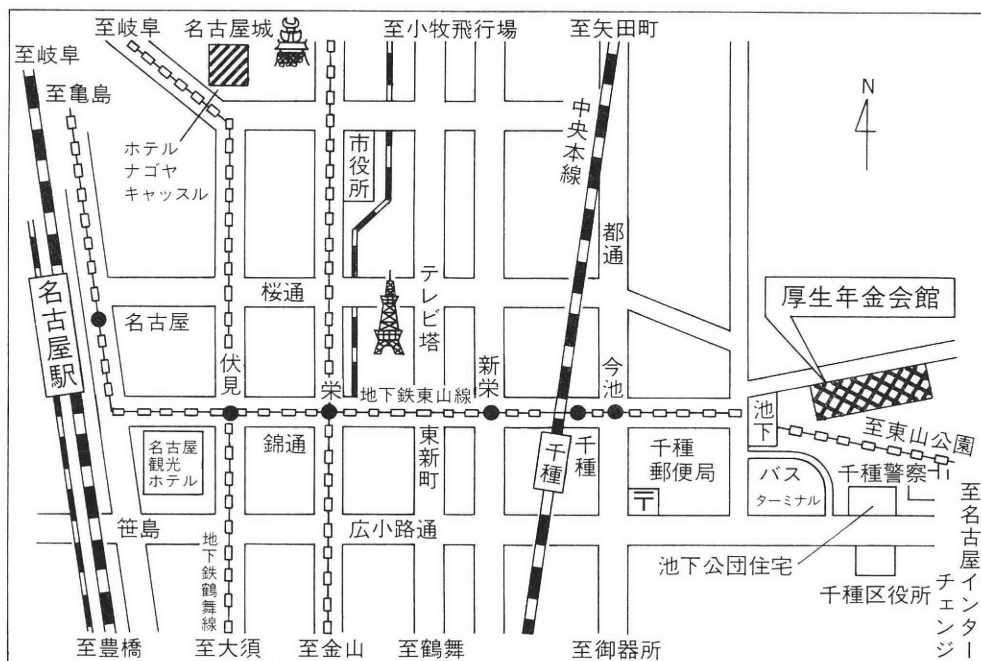
総懇親会

昭和58年11月16日 (学会第1日) 18:30

会 場 : 愛知厚生年金会館 地下1階 鳳凰の間

会場案内図

愛知厚生年金会館 (052) 761-4181



交通・地下鉄 東山線「池下」駅下車 徒歩2分

・市バス (68) (70) (74) (74)イ (76) (79) (84) (102) (106) 系統

「池下」停下車徒歩4分

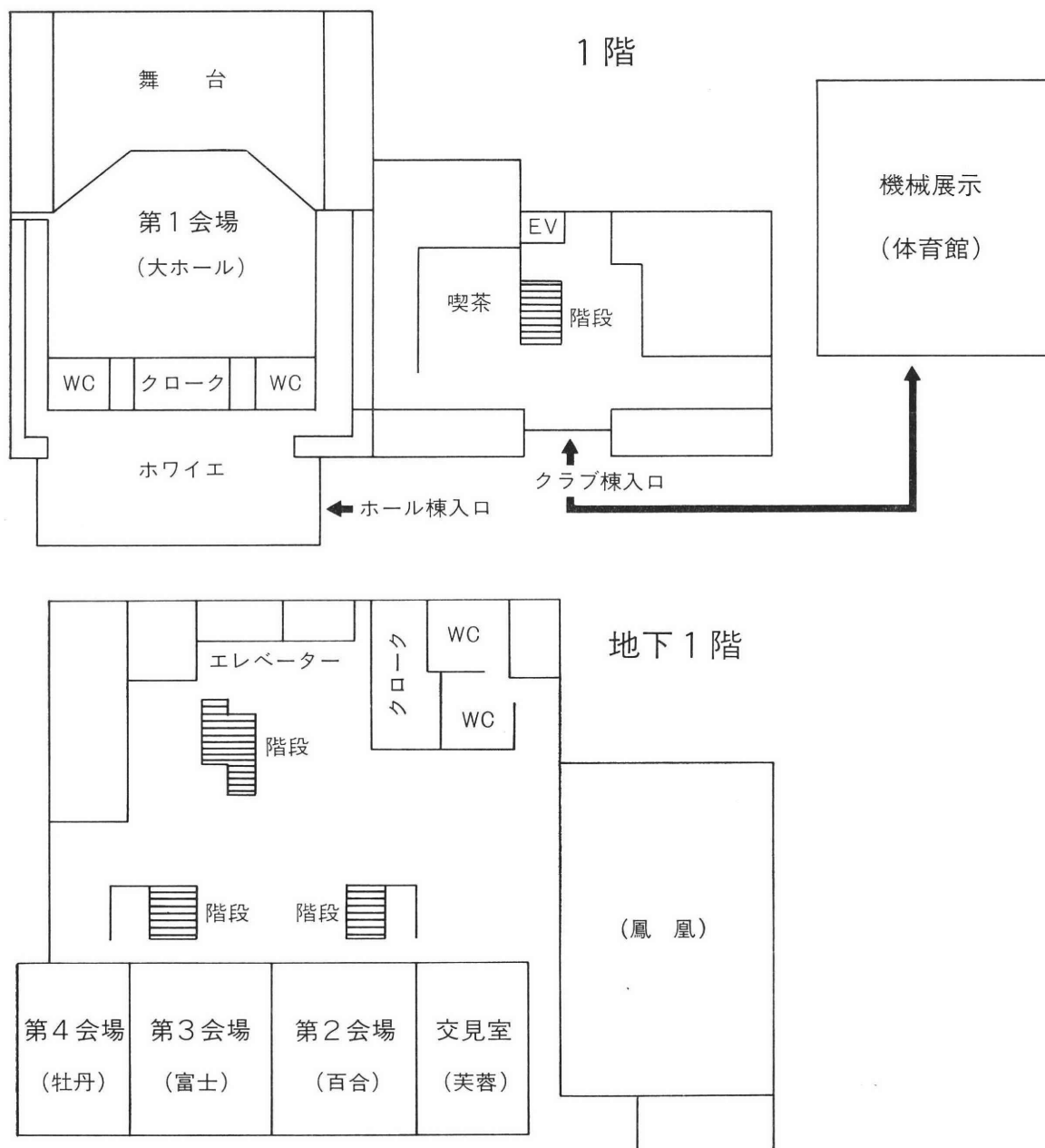
・名古屋インターチェンジより車で約30分

場所・名古屋市長久区池下町2-63 (地下鉄池下駅に隣接)

☎ <052> 761-4181

会 場 ご 案 内

愛知厚生年金会館



学会参加者へのお知らせ

参 加 費

参加者はすべて学会参加費として 7000円を 大ホールロビーの 会場受付けで お納め下さい。領収書兼用の名札を発行しますので、各自、所属・氏名を記入の上、左胸につけて下さい。

会期中名札のない方の入場はお断りいたしますので、入場の際は必ず着用願います。

プログラム・予稿集

学会誌（本号）は講演抄録集を兼ねていますので、当日必ずご持参下さい。お忘れの場合は受付で実費でおわけしますが、部数に限りがあります。

ク ロ ョ ク

会場クロック（大ホールロビー）にて学会開催中承ります。

呼び出し

原則として行ないませんが、緊急の場合、会場受付けまたは大会事務局(052-761-4181)まで申し出て下さい。参加者相互の連絡は会場入口の伝言板を御利用下さい。

昼 食

会場内および会場付近の食堂を御利用下さい。

駐 車 場

会場付近には駐車場がありませんので、自動車での御来場は出来るだけご遠慮下さい。

懇親会ご案内

日 時：1983年11月16日（水）午後 6 時半より（学術大会終了後）

会 場：愛知厚生年金会館地下 1 階 鳳凰の間

会 費：5000円

演者へのお知らせ

演説時間

1. 一般演題は7分です。1分前に青ランプで予告し、演説時間終了は赤ランプでお知らせします。演説時間は厳守して下さい。
2. スライドの送りは口頭で、明確に指示して下さい。
3. 次演者、次々演者は所定の席にご着席下さい。
4. 討論は座長の指示に従って下さい。討論は各群の講演終了後にまとめて行なうことがありますので、座長の指示があるまで最前列席でお待ち下さい。

スライド

1. スライドは35mm判、標準マウント(50mm×50mm)に入れ、各自でスライドホルダーに挿入して下さい。スライド試写を行ってから、スライド受付にご提出下さい。
2. スライド映写機は1台で、一般演題は1演題10枚以内です。
同一スライドを再度使用する場合には、制限枚数内で複製して下さい。
3. ラスライドは演説時間の1時間前までに、スライド受付にご提出下さい。
4. ラスライドは各群の終了後、逸やかに受領証と引換えにお受け取り下さい。

質疑応答について

1. 一般演題の討論は、座長の許可を受けてから、所属、氏名を明らかにした上で、発言して下さい。
2. 発言は、討論用のマイクを使用し、演者の回答が終るまでマイクの傍でお待ち下さい。
3. 時間の足りない時は、交見室を御利用下さい。

プ ロ グ ラ ム

学会進行予定表

特 別 講 演

シ ン ポ ジ ウ ム

一 般 演 題

日 程 表

第 1 日 (11 月 16 日・水)

	第 1 会 場	第 2 会 場	第 3 会 場	第 4 会 場
9:10	開会挨拶			
9:15	会長講演 三矢英輔			
9:40	座長 酒徳治三郎			
9:50	9:40~10:20 I 卵子排卵 1(1~4) 水野 正彦	9:50~10:30 VIII 精 巢 1 (33~36) 町田 豊平	9:50~10:30 XV 間脳下垂体 1 (63~66) 友田 豊	9:50~10:30 XXII 手 術 1 (94~97) 石原 実
10:20~11:00	II 卵子排卵 2(5~8) 森 崇 英	10:30~11:10 IX 精 巢 2 (37~40) 大島 博幸	10:30~11:10 XVI 間脳下垂体 2 (67~70) 加藤 順三	10:30~11:20 XXIII 手 術 2 (98~102) 岩崎 寛和
11:00~11:40	III 卵子排卵 3(9~12) 中野 仁雄	11:10~12:00 X 先天異常 (41~45) 岩動孝一郎	11:10~11:50 XVII 間脳下垂体 3 (71~74) 門 田 徹	11:20~12:00 XXIV 子宮内膜病 (103~106) 川島 吉良
11:50	評議員会・総会 (鳳凰の間)			
13:10	13:10~14:00 IV 卵 胞 1 (13~17) 広井 正彦	13:10~13:40 XI インポテンツ 1 (46~48) 片山 喬	13:10~13:50 XVIII プロラク チン1 (75~78) 桑原 惣隆	13:10~13:50 XXV 統 計 1 (103~110) 米谷 国男
14:00~14:40	V 卵 胞 2 (18~21) 竹内 庄七	13:40~14:20 XII インポテンツ 2 (49~52) 今村 一男	13:50~14:40 XIX プロラクチン2 (79~83) 蜂屋 祥一	13:50~14:30 XXVI 統 計 2 (111~114) 橋本 正淑
14:40~15:30	VI 卵 胞 3 (22~26) 鳥越 正	14:20~15:10 XIII 精漿・感染 (53~57) 守殿 貞夫	14:40~15:30 XX プロラクチン 3 (84~88) 福田 透	14:30~15:20 XXVII 統 計 3 (115~119) 杉山 陽一
15:30~16:30	VII 体外受精 (27~32) 鈴木 雅州	15:10~16:00 XIV 受精能(精子) (58~62) 木下 佐	15:30~16:20 XXI ゴナドトロ ピン (89~93) 永田 行博	15:29~16:00 XXVIII 統 計 4 (120~123) 田中 啓幹
16:30	休 憩			
16:40	招請講演 I 永野 俊雄			
17:20	座長 熊本 悦明			
17:50	特別講演 I 丸 田 浩			
18:20	座長 島 崎 淳			
	特別講演 II 白井 将文			
	座長 和久 正良			
	総懇親会 (厚生年金会館)			

第 2 日 (11 月 17 日・木)

	第 1 会 場	第 2 会 場	第 3 会 場	第 4 会 場
9:20	9:20~10:00 XXIX 卵巣性ホル モン 1 (124~127) 西田 悦郎 10:00~10:40 XXX 卵巣ホルモン 2 (128~130) 関 場 香 10:40~11:20 XXXI 卵巣性ホル モン 2 (133~135) 小林 拓郎 11:20~12:10 XXXII 卵巣性ホル モン 4 (136~140) 蛭川 映己	9:20~9:50 XXXV 免 疫 1 (152~154) 阿 曾 佳郎 9:50~10:40 XXXVI 免 疫 2 (155~159) 磯島 晋三 10:40~11:30 XXXVII 頸管粘液 (160~164) 浜 田 宏	9:20~10:20 XXXX 妊娠・着床 1 (174~179) 加藤 宏一 10:20~11:00 XXXXI 妊娠・着床 2 (180~183) 荒 木 勤 11:00~11:40 XXXXII 流産・染 体色 (184~187) 杉 本 修	
12:00	昼 休 み	昼 休 み	昼 休 み	
13:00	13:00~13:50 XXXIII 卵巣性ホル モン 5 (141~145) 一戸喜兵衛 13:50~14:50 XXXIV LH-RH (146~151) 玉田 太朗	13:00~13:50 XXXVIII 性ホルモ ンレセプター (165~169) 五十嵐正雄 13:50~14:30 XXXIX 精巣代謝 (170~173) 湯原 正高	13:00~13:40 XXXXIII 検査診断1 (188~191) 藤井 明和 13:40~14:30 XXXXIV 検査診断2 (192~196) 荒 井 清	
14:50	休 憩			
15:00	15:00~15:30 招請講演Ⅱ 張潤錫 座長 飯塚 理八			
15:30	15:30~16:00 特別講演Ⅲ 成田収 座長 岡田 弘二			
16:00	16:00~18:00 シンポジウム 「着床をめぐる」 座長 飯塚 理八 八神 喜昭			
18:00	閉会挨拶			
18:10				

会 長 講 演

座長 酒 徳 治 三 郎 (山口大教授)

11月16日 (水) 9時15分～9時40分 第1会場

精路内精子輸送

名古屋大学教授 三 矢 英 輔

招 請 講 演 I

座長 熊 本 悦 明 (札幌医科大教授)

11月16日 (水) 16時40分～17時20分 第1会場

セルトリ細胞の形態, とくにその結合装置について

千葉大学教授 永 野 俊 雄

招 請 講 演 II

座長 飯 塚 理 八 (慶応大教授)

11月17日 (木) 15時00分～15時30分 第1会場

Microsurgical reversal of female sterilization

—Review of 250 cases—

ソウル大学教授 張 潤 錫

特 別 講 演 I

座長 島 崎 淳 (千葉大教授)

11月16日 (水) 17時20分～17時50分 第1会場

男子の性成熟と間能・下垂体機能

札幌医科大学助教授 丸 田 浩

特 別 講 演 II

座長 和 久 正 良 (帝京大教授)

11月16日 (水) 17時50分～18時20分 第1会場

男性不妊の原因としての性機能障害

東邦大学教授 白 井 将 文

特 別 講 演 III

座長 京都府立医科大教授 岡 田 弘 二

11月17日 (木) 15時30分～16時00分 第1会場

Hyperandrogenism の成因とその治療

名古屋大学分院助教授 成 田 収

シ ン ポ ジ ウ ム

11月17日 (木) 16時00分～18時00分 第1会場

“着床をめぐる”

座長 慶応大学教授 飯 塚 理 八

名古屋市立大学教授 八 神 喜 昭

① 着床をめぐる免疫学的研究

新潟大学産婦人科講師 大 野 雅 弘

② 形態学よりみた着床の免疫

日本大学産婦人科助教授 津 端 捷 夫

③ 家畜における着床初期の形態

大阪府立大学獣医学科家畜解剖学助教授 山 内 昭 二

④ 細胞生物学的見地からみた着床の諸問題

東京大学理学部動物学科 館 鄰

⑤ 着床環境としての子宮内膜の妊娠維持機構

東京医科歯科大学産婦人科講師 矢 追 良 正

一 般 演 題

第1日 11月16日(水) 第1会場

卵子・排卵 1.

演題 (1~4) (9:40~10:20) 座長 水 野 正 彦 (東大・産婦)

1. マウス卵巣卵の発育・成熟過程における顆粒膜細胞と
卵の連関についての電顕的検討 119
東京大学医学部産科婦人科学教室 ○加賀山哲夫, 五味淵秀人, 香山 文美
森田 良子, 佐藤 孝道, 水野 正彦
坂元 正一
2. 卵の顆粒膜細胞増殖促進物質と伝達 119
北海道大学産婦人科 ○高岡波留人, 佐藤 春美, 牧野田 知
守谷 修而, 一戸喜兵衛
3. トリロスタンによるハムスター卵の自然成熟および体外受精への影響 120
慶大・産婦 ○遠藤 芳広, 三浦 麗子, 鈴木 秋悦
飯塚 理八
4. ブタ卵細胞卵核胞崩壊におよぼすソマトスタチンの抑制効果 120
徳島大学産婦人科 ○苛 原 稔, 大野 義雄, 長谷部 宏
鎌田 正晴
京都大学産婦人科 森 崇 英

卵子・排卵 2.

演題 (5~8) (10:20~11:00) 座長 森 崇 英 (京大・産婦)

5. 哺乳動物卵の VE 定量に関する研究 121
日本医科大学第2生化学教室, *動物繁殖研究所
**日本医科大学化学教室
○可世木久幸, *竹 島 勉, **田中 幹夫
**菅原 理二, 佐藤久美子, 吉 野 芳 夫
6. ヒト卵子の成熟度に関する Grade 分類の試み 121
東北大学医学部産科学婦人科学教室 ○星 和 彦, 斉 藤 晃, 対 木 章
京野 広一, 星 合 晃, 鈴木 雅洲
7. ラット排卵時の卵巣筋 Plasminogen Activator 活性におよぼす
抗線溶剤, 蛋白合成阻害剤, 抗炎症剤の影響 122
京都大学産婦人科 ○島田 逸人, L. L. Espey, 岡 村 均
森 崇 英

8. ラット排卵過程における血中 progesterone, 卵巣 plasminogen activator の動態-3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor (Cyanoketone) との関連について—122
 徳島大学産婦人科 ○大野 義雄, 乾 泰 延
 京都大学産婦人科 森 崇 英

卵子・排卵 3.

(演題9~12) (11:00~11:40) 座長 中 野 仁 雄 (九大・産婦)

9. prednisolone-clomiphene 療法における prednisolone の作用機序 (第3報)123
 京都府立医科大学産婦人科学教室 ○東山 秀聲, 保田 仁介, 岡田 弘二
10. 高ゴナドトロピン性卵巣機能不全症における排卵例の検討123
 九州大学医学部産婦人科 ○松口 博之, 尾上 敏一, 大久保信之
 井村 睦規, 中村 元一, 大塚 治夫
 中野 仁雄
11. 原発性無月経患者の内分泌学的検討124
 札幌医科大学産婦人科 ○東口 篤司, 浜松 美穂, 幡 洋
 田中 昭一, 橋本 正淑
12. 卵胞期初期, 排卵期, 黄体期中期および黄体期中期での HCG 注射前後におけるコレステロール値124
 北海道大学産婦人科学教室 ○田中 俊誠, 桜木 範明, 佐藤 春美
 大河内俊洋, 藤本征一郎, 一戸喜兵衛

卵 胞 1.

(演題13~17) (13:10~14:00) 座長 広 井 正 彦 (山形大・産婦)

13. HMG-HCG 投与婦人より得られた卵胞液中の インヒビン濃度について125
 立川共済病院産婦人科 ○田辺 清男, 山口 光哉
 Dept. of Physiology, Univ. of Maryland Cornelia P. Channing
 慶応大学医学部産婦人科学教室 白 石 悟, 中村 幸雄, 飯塚 理八
14. ヒト卵胞液中 gonadotropin 抑制物質の gonadotropin 誘発排卵への影響とヒト卵の成熟度との関係125
 山形大学医学部産科婦人科学教室 ○斎藤 英和, 川越慎之助, 金 杉 浩
 小川 哲司, 楊 美 貴, 広井 正彦
15. ヒト卵胞液中のステロイドホルモンと卵子の形態126
 慶応大学医学部産婦人科学教室 ○倉沢 滋明, 遠藤 芳広, 三浦 麗子
 鈴木 秋悦, 飯塚 理八
16. 卵胞液吸引圧の安全性と卵吸引成績126
 山形大学医学部産科婦人科学教室 ○楊 美 貴, 斎藤 英和, 金 杉 浩
 小川 哲司, 広井 正彦

17. 家兎卵胞壁頂部における酸性ホスファターゼ (AcPase)
 活性の酵素細胞化学的検討127
 京都大学医学部婦人科産科学教室 ○成本 即彦, L.L. Espey, 岡村 均
 京都大学医学部解剖学教室 酒井 真弘, 小川 和朗

卵 胞 2.

(演題18~21) (14:00~14:40) 座長 竹内 正七 (新潟大・産婦)

18. 尿中 Estradiol enzyme-immunoassay 法による排卵時期の予測127
 新潟大学医学部産婦人科 ○広 橋 武, 田中 邦男, 須藤 祐悦
 西村 紀夫, 佐藤 芳昭, 竹内 正七
19. 高感度尿中エストロゲン測定法の臨床的検討128
 九州大学産婦人科学教室 ○大久保信之, 中村 元一, 井村 睦規
 大塚 治夫, 尾上 敏一, 中野 仁雄
20. 赤血球凝集阻止反応を応用した高感度尿中 estrogen 半定量法による
 卵胞成熟の monitoring128
 山形大学医学部産科婦人科学教室 ○川越慎之助, 斎藤 英和, 広井 正彦
21. HAIR による尿中微量エストロゲン測定法 (MS-8301)
 を用いた卵胞成熟度判定129
 東邦大学第一産婦人科学教室 ○久保 春海, 林 鴻程, 片山 進

卵 胞 3.

(演題22~26) (14:40~15:30) 座長 鳥越 正 (山口大・産婦)

22. 超音波断層法による卵胞発育と排卵の観察129
 徳島大学医学部産婦人科学教室 ○中山 孝善, 高柳 真, 吉田 篤司
 松下 光彦, 山野 修司
 京都大学医学部産婦人科学教室 森 崇英
23. 超音波検査による排卵期卵胞の観察
 一腹腔鏡所見との対比一第2報130
 東海大学医学部産婦人科学教室 ○本田 育子, 内村 道隆, 小林 善宗
 井上 正人, 藤井 明和
 東海大学病院中検 小林 久雄
24. 排卵誘発剤使用時における卵胞発育の超音波診断130
 京都府立医科大学産婦人科学教室 ○富岡 恵, 辻 雅路, 大野 洋介
 山元 貴雄, 岡田 弘二
25. 遅発排卵周期における卵胞発育の超音波学的検討131
 山口大学医学部産科婦人科学教室 ○秋田 彰一, 宮内 文久, 上田 一之
 蔵本 武志, 加藤 紘, 鳥越 正
26. 尿中 LH 測定と超音波断層法による排卵時期決定と
 その前後の内分泌動態分析131
 東京大学医学部産科婦人科学教室 ○堤 治, 木下 勝之, 岡井 崇

椋棒 正昌, 佐藤 和雄, 水野 正彦
坂元 正一

体 外 受 精

(演題27~32) (15:30~16:30) 座長 鈴木 雅 州 (東北大・産婦)

27. 体外受精における腹腔鏡下の採卵成績132
東北大学医学部産科婦人科学教室 ○森 良一郎, 今泉 英明, 対 木 章
星 和彦, 星 合 昊, 鈴木 雅洲
28. 体外受精・胚移植における卵胞発育と受精132
東北大学医学部産科学婦人科学教室 ○京野 広一, 森 良一郎, 桃野耕太郎
星 和彦, 星 合 昊, 鈴木 雅洲
29. 体外受精・胚移植法により妊娠に成功した卵管性不妊症の3症例133
東北大学医学部産科学婦人科学教室 ○対 木 章, 今泉 英明, 斉 藤 晃
星 和彦, 星 合 昊, 鈴木 雅洲
30. 体外受精胚移植に対する不妊婦人の意識調査133
東北大学医学部産科学婦人科学教室 ○八日市谷 隆, 京野 広一, 桃野耕太郎
星 和彦, 星 合 昊, 鈴木 雅洲
31. 一般市民における体外受精についての意識調査結果134
長岡赤十字病院産婦人科 ○須藤 寛人, 古谷 元康, 荒 川 修
上田 昌博
32. 家兎卵子の子宮内および卵管内受精に関する研究134
日本大学農獣医学部獣医学科生理学教室 ○金山 喜一, 遠 藤 克, 佐久間勇次
日本大学医学部産婦人科学教室 高木 繁夫

第1日 11月16日(水) 第2会場

精 巢 1.

(演題33~36) (9:50~10:30) 座長 町 田 豊 平 (慈恵医大・泌尿)

33. 実験的停留睾丸の研究 (第9報)
 ヒト停留睾丸とヒト胎児睾丸との組織学的比較 135
 東京慈恵会医科大学泌尿器科教室 ○小寺重行, 池 本 庸, 町田 豊平
34. 停留精巢の組織化学的研究 (特に酸性ムコ多糖を中心として) 135
 名古屋大学泌尿器科 ○後藤 百萬, 蔡 紹 謨, 杉山 寿一
 高士 宗久, 三宅 弘治, 三矢 英輔
 名古屋市立大学第2解剖 山田 和順
35. 精子発生不全睾丸におけるセルトリ細胞の微細構造について 136
 東北大学泌尿器科 ○佐藤 和宏, 木村 正一, 光川 史郎
 折笠 精一
36. idiopathic oligospermia の subgroup ;
 P 群と n-P 群における睾丸機能の基礎的研究 136
 春日部市立病院泌尿器科 ○吉田謙一郎, 根岸 壮治
 東京医科歯科大学泌尿器科 東 四 雄, 高木健太郎
 横浜市大病院泌尿器科 大島 博幸, ピーツバーグ大学内科
 フィリップ・トエロン

精 巢 2.

(演題37~40) (10:30~11:10) 座長 大 島 博 幸 (横浜市大・泌尿)

37. 実験的精索静脈瘤の研究
 —ラットを用いた腎静脈血の睾丸静脈への流入モデルについて— 137
 大阪医大・泌尿器科 ○荻 田 卓, 砺波 博一, 松瀬幸太郎
 高 崎 登
 枚方市民病院・泌尿器科 岡 野 准
38. ラット停留精巢における巨大細胞の組織学的検討 137
 帝京大学医学部薬理学教室 ○石田 規雄, 藤井 儔子
39. ラットにおける実験的睾丸回転症の反対側睾丸に及ぼす影響について 138
 横浜市大医学部泌尿器科 ○五島 明彦, 公平 昭男, 川崎 千尋
 大島 博幸
40. ヒト副睾丸の微細構造 138
 日大泌尿器科 ○山本 忠男, 権 秉 震, 佐藤 安男
 岡田 清己

先 天 異 常

(演題41~45) (11:10~12:00) 座長 岩 動 孝 一 郎 (東大・泌尿)

41. 東大泌尿器科内分泌外来20年の統計139
 東京大学医学部泌尿器科 ○福谷 恵子, 岩動孝一郎, 簗和田 滋
 篠原 充, 原 慎, 鈴木 明
 新島 端夫
42. 性腺異形成 XY 男性半陰陽の一症例139
 長岡赤十字病院産婦人科 ○須藤 寛人, 古谷 元康, 荒川 修
 上田 昌博, 五十嵐俊彦
43. 男子不妊外来で診断された46, XYq-の症例について140
 藤沢市民病院 広川 信, 岩崎 皓 (泌尿器科), 松下和彦 (中検病理)
 朝倉泌尿器科医院 朝倉 茂夫
44. 先天性精管欠損症の臨床的検討140
 神戸大学泌尿器科 ○岡 伸 俊, 浜口 毅樹, 岡田 弘
 羽間 稔, 松本 修, 守殿 貞夫
 石神 襄次
45. 先天性陰茎湾曲症の2例141
 名古屋大学泌尿器科 ○成田 晴紀, 傍島 健, 伊藤 博
 三宅 弘治

インポテンツ 1.

(演題46~48) (13:10~13:40) 座長 片 山 喬 (富山医薬大・泌尿)

46. 男性インポテンスに関する研究
 —第16報：陰茎周径増大率と陰茎硬度との関係に関する研究—141
 東邦大・泌尿 ○高波真佐治, 松橋 求, 牧 昭夫
 藤尾 幸司, 三浦 一陽, 中山 孝一
 白井 将文, 安藤 弘
47. インポテンス患者に対する Penile tumescence monitor の経験142
 富山医薬大泌尿器科・神経精神科* ○寺田 為義, 片山 喬, 梅田 慶一
 風間 泰藏, 笹川五十次, 酒本 譲
 数川 悟*, 堀 有行*
48. ヒト陰茎の静脈還流系の検討142
 福島労災病院・泌尿器科 ○石井 延久, 藤岡 知昭, 千葉 隆一
 東邦大学・泌尿器科 白井 将文

インポテンツ 2.

(演題49~52) (13:40~14:20) 座長 今 村 一 男 (昭和大・泌尿)

49. 脳幹機能障害型インポテンスの診断と治療143

高松赤十字病院泌尿器科 ○今川 章夫, 川西 泰夫, 橋本 寛文
玉置 俊晃, 山下 利幸

50. 射精の脊髓中枢についての検討143

十和田泌尿器科 ○木村 行雄
東北薬科大学薬理学教室 只 野 武

51. AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の一例144

都立府中病院産婦人科 ○鎌田 周作, 北田 博大, 矢口 輝仁
大原 基弘, 市村三紀男, 大塚 晴久
同 泌尿器科 金村三樹郎

52. AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の1例
—高度乏精子症で HMG-HCG 療法により改善—144

昭和大学・泌尿器科 ○内藤 善文, 渡辺 政信, 吉田 英樹
今村 一男
昭和大学・産婦人科 矢内原 巧

精 漿・感 染

(演題53~57) (14:20~15:10) 座長 守 殿 貞 夫 (神戸大・泌尿)

53. In vitro における各種薬物添加による精子運動率の推移145

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○小 堀 清, 小林 俊文, 兼 子 智
真田 利男, 飯塚 理八

54. 男子不妊症患者の精漿中 HCG- β 及び Kallikrein に関する検討145

札幌医大・泌尿器科 ○斉藤 誠一, 大野 一典, 丸 田 浩
熊本 悦明
第2内科 島本 和明, 飯 村 攻

55. 精漿蛋白濃度と抗生剤の精漿蛋白との結合146

東北大学医学部泌尿器科学教室 ○木村 正一, 石川 博夫, 佐藤 和宏
光川 史郎, 折笠 精一

56. Ureaplasma urealyticum の感染と精子の形態学的変化に関する検討146

神戸大学医学部泌尿器科学教室 ○岡 田 弘, 岡 伸 俊, 浜口 毅樹
羽 間 稔, 松 本 修, 守殿 貞夫
石神 襄次

57. 男性不妊とマイコプラズマ感染

—第2報: 精子濃度, 運動率及び, 精液量とマイコプラズマ—147
神戸大学泌尿器科学教室 ○浜口 毅樹, 岡 伸 俊, 岡 田 弘
羽 間 稔, 松 本 修, 守殿 貞夫
石神 襄次

受 精 能 (精子)

(演題68~62) (15:10~16:00) 座長 木 下 佐 (東邦大・産婦)

58. Zona-free ハムスター卵子を用いたヒト精子の受精能力の判定 (VIII)

- Ethanol の受精能力に対する影響—147
 東海大学医学部産婦人科 ○井上 正人, 小林 善宗, 金子みつ恵
 藤井 明和
59. 受精能力異常患者精子の走査電子顕微鏡による観察148
 東海大学医学部産婦人科 ○井上 正人, 小林 善宗, 金子みつ恵
 藤井 明昭
60. 機械的に塗布されたゼラチンフィルムを用いた
 精子頭部のアクロシン活性の証明148
 東京大学医学部産科婦人科学教室 ○香山 文美, 加賀山哲夫, 五味淵秀人
 森田 良子, 佐藤 孝道, 水野 正彦
 坂元 正一
61. 受精ヒト精子の頭部膨化現象の連続観察149
 東邦大学第2産婦人科学教室 ○永江 毅, 岩城 章, 木下 佐
 東邦大学第2解剖学教室 岡田 詔子, 加藤 守男
62. マウス精子のエネルギー代謝動態と受精能獲得について149
 東京大学医学部産科婦人科学教室 ○矢野 哲, 堤 治, 篠崎 直美
 木下 勝之, 佐藤 和雄, 水野 正彦
 坂元 正一

第1日 11月16日(水) 第3会場

間脳・下垂体 1.

(演題63~66) (9:50~10:30) 座長 友 田 豊 (名大・産婦)

63. ラットの前部視床下部における estradiol の feed-back 作用部位について……………150
徳島大学産婦人科学教室 ○黒岩俊一郎, 森 下 一, 中郷吉二郎
樋口 和彦, 富岡 道夫
京都大学産婦人科 森 崇 英
64. 微小電気泳動法による LHRH 感受性ニューロンの
証明とそのエストロゲン感受性……………150
名古屋大学産婦人科 ○紀平 正道, 稲垣 克久, 鈴木 正利
友 田 豊
65. 卵巣機能欠落症性; 顔面紅潮の原因究明
—E, LHRH, TRH 感受性神経細胞と視床下部温度調節機構—……………151
名古屋大学産婦人科 ○稲垣 克久, 紀平 正道, 鈴木 正利
友 田 豊
66. 胎仔期ストレス負荷によるラット視床下部
カテコールアミン含量の変動……………151
帝京大学医学部産婦人科 ○大川 とみ, 岡野 秀子, 味香 勝也
荒 井 清, 沖永 莊一

間脳・下垂体 2.

(演題67~70) (10:30~11:10) 座長 加 藤 順 三 (山梨医大・産婦)

67. エストロゲン刺激下ラット下垂体におけるクロミフェンの影響……………152
大阪大学医学部産婦人科 ○寺川 直樹, 堤 博 久, 林田美代子
清水 郁也, 青野 敏博, 倉智 敬一
68. ラット下垂体前葉培養細胞における LHRH の FSH
合成・分泌に対するステロイドの影響……………152
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○白 石 悟, 田辺 清男, 井合 澄子
吉尾 敬徳, 中村 幸雄, 飯塚 理八
69. ラット下垂体細胞の LH, FSH 放出機構に対する Substance P の作用……………153
山梨医大産婦人科教室 ○安水 洗彦, 三橋 直樹, 加藤 順三
70. ラット下垂体性 LH, FSH および PRL 分泌に及ぼす
 α -Methyltyrosine および Methysergid の影響……………153
金沢医科大学産科婦人科学教室 ○桑原 惣隆, 浮田 俊彦

間脳・下垂体 3.

(演題71~74) (11:10~11:50) 座長 門 田 徹 (九大・産婦)

71. Clomiphene Citrate 二段投与時の血中内分泌動態……………154
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○吉尾 敬徳, 中村 幸雄, 片山恵利子
服部 政博, 白石 悟, 飯塚 理八
72. 正常月経周期婦人における β -lipotropin (β -LPH),
 β -endorphin (β -EP) 動態に関する研究……………154
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○卓山 誉千, 牧野 恒久, 堺 正 長
飯塚 理八
73. 低圧環境下における運動負荷時の各種ホルモン値の動態……………155
九州大学生体防御医学研究所産婦人科 ○宇津宮隆史, 門 田 徹
74. 「アミン前駆物質経口投与のヒト血中プロラクテン,
カテコールアミン, 3,4Dihydroxyphenylacetic Acid
濃度に与える影響」……………155
聖マリアンナ医科大学・産婦人科 ○丸 岡 充, 石塚 文平, 浜 田 宏

プロラクチン 1.

(演題75~78) (13:10~13:50) 座長 桑 原 惣 隆 (金沢医大・産婦)

75. 高プロラクチン血症における nomifensine-TRH test……………156
北海道大学産婦人科 ○桜木 範明, 田中 俊誠, 佐藤 春美
吉 田 博, 大河内俊洋, 藤本征一郎
一戸喜兵衛
76. 高プロラクチン血症における Cimetidine, Nomifensine テストについて……………156
九州大学医学部産婦人科 ○角沖 久夫, 尾上 敏一, 大塚 治夫
中村 元一, 中野 仁雄
同 第三内科 生山祥一郎, 加藤 堅一
鹿児島大学医学部産婦人科 永田 行博
77. Latent hyperprolactinemia 検出法としての TRH 負荷試験……………157
京都大学医学部婦人科学産科学教室 ○高 橋 晃, 岡 村 均, 林 國 城
越田 光伸, 野田 洋一
78. Prolactinoma の手術治療と bromocriptine 療法による
妊娠症例の転帰の比較……………157
大阪大学医学部産婦人科 ○池上 博雅, 小 泉 清, 永原 廉士
三 宅 侃, 青野 敏博, 倉智 敬一

プロラクチン 2.

(演題79~83) (13:50~14:40) 座長 蜂 屋 祥 一 (慈恵医大・産婦)

79. 高プロラクチン血症, とくに下垂体腫瘍例の治療成績……………158

- 金沢医科大学産科婦人科学教室 ○石間 友明, 安沢 紀夫, 村田 均
高林 晴夫, 杉浦 幸一, 桑原 惣隆
80. 外来患者における高プロラクチン血症と, その原因的考察158
富山県立中央病院産婦人科 ○中曾根敬一, 舘野 政也, 舌野 徹
南 幹雄, 林 義則, 丸山 千鶴
小林 秀文
81. 排卵性周期を有する高プロラクチン血症婦人について159
大阪大学医学部産婦人科 ○大塚 志郎, 小 泉 清, 田坂 慶一
吉本 泰弘, 三宅 侃, 青野 敏博
倉智 敏一
82. 高プロラクチン血症と精子減少症を伴う不妊カップルの妊娠分娩例159
平鹿総合病院産婦人科 ○水 上 端, 阿部 祐也
83. 妊娠初期脱落膜のプロラクチン産生能に関する研究160
東京慈恵会医科大学産婦人科学教室 ○松本 和紀, 楠原 浩二, 横山 敬
木村 英三, 安江 育代, 小田原 靖
村江 正始, 蜂尾 祥一

プロラクチン 3.

(演題84~88) (14:40~15:30) 座長 福 田 透 (信大・産婦)

84. 人工流産後, 胎状奇胎娩出後の血中プロラクチン動態160
東北大学医学部産科婦人科学教室 ○新 川 尹, 古橋 信晃, 星 合 昊
和田 裕一, 鈴木 雅洲
85. 乳汁漏出患者181例の検討161
信州大学医学部産科婦人科 ○深松 義人, 富田 和彦, 舟 本 寛
平林 稔之, 塚本 隆是, 福 田 透
86. 分娩期・産褥期における下垂体のプロラクチン分泌能について161
東京医科歯科大学, *川口工業病院, **都立府中病院産婦人科
○久保田俊郎, *長江 光芳, 矢追 良正
鈴木 明, *生山 博, **大原 基弘
高見沢 実, 小山ゆう子, 小山 嵩夫
西 望, 斉藤 幹
87. 泌乳ラットにおける Bromocriptine 抗 PRL 血清の
GH, PRL への影響162
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○永 井 孝, 牧野 恒久, 谷 本 敏
飯塚 理八
88. 抗 GH 血清を用いた受動免疫による泌乳への影響162
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○内田 伸弘, 牧野 恒久, 吉村 慎一
飯塚 理八

ゴナドトロピン

(演題89~93) (15:30~16:20) 座長 永 田 行 博 (鹿児島大・産婦)

89. 卵巣摘出後ラットの Gonadotropin subunits の動態163
 慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○和泉俊一郎, 牧野 恒久, 有沢 正義
 飯塚 理八
90. マウスの反復過排卵誘起に関する研究
 —各種製剤の組み合わせによる検討—163
 日本大学農獣医学部獣医生理学教室 ○遠 藤 克, 泉 政 明, 金山 喜一
 佐久間勇次
91. HMG 製剤である Humegon と Pergonal の臨床効果の比較164
 国立名古屋病院産婦人科 ○戸谷 良造, 三 輪 是, 黒木 尚之
 足立 昌彦, 唐沢 哲郎, 内田 雄二
 六鹿 正文, 鈴置 洋三
92. HMG-HCG 療法後における性機能について164
 長崎大学医学部産婦人科学教室 ○梶村 秀雄, 中野 龍夫, 山下 隆則
 岡本 純英, 今村 定臣, 黄 宏 駿
 石丸 忠之, 山 辺 徹
93. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対する
 長期ゴナドトロピン投与の経験165
 阪大泌尿器¹⁾, 同産婦人科²⁾, 同第二病理³⁾, 阪労災泌尿器科⁴⁾
 奥山 明彦¹⁾, 並木 幹夫¹⁾, 園田 孝夫¹⁾
 青野 敏博²⁾, 松本 圭史³⁾, 水谷修太郎⁴⁾

第1日 11月16日(水) 第4会場

手術 1.

手術 1.

(演題94~97) (9:50~10:30) 座長 石 原 実 (愛知医大・産婦)

94. 卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術165
川崎市立川崎病院 ○千 原 啓, 中 村 淳, 長 島 圭
福田 俊子, 宮本 尚彦, 岩田 嘉行
林 茂
95. 子宮内膜症に対する保存手術療法の検討
—術後の妊娠期待値及び妊娠率に影響を及ぼす因子—166
名古屋大学医学部産婦人科 ○堀 正 男, 正橋 鉄夫, 呉 明 超
大沢 政巳, 管沼 信彦, 浅井 光興
鈴木 正利, 成 田 収, 友 田 豊
96. 当教室における Metroplasty および Tuboplasty の成績,
とくに術後妊娠に至った症例の検討166
金沢医科大学産科婦人科学教室 ○高林 晴夫, 安沢 紀夫, 石間 友明
桑原 惣隆
97. 新しい術後癒着防止剤の検討
—卵管マイクロサージェリーへの実験的アプローチ—167
愛知医科大学産婦人科学教室 ○稗田 茂雄, 野口 昌良, 秋田 敏行
山田 昌夫, 辻 幸 三, 中西 正美
石 原 実

手術 2.

(演題98~102) (10:30~11:20) 座長 岩 崎 寛 和 (筑波大・産婦)

98. 32%デキストラン70の腹腔内注入による腹腔内癒着防止の試み167
筑波大学臨床医学系産婦人科 ○西田 正人, 笠原 国武, 山 内 宏
飯 島 悟, 岩崎 寛和
99. 卵管吻合後における卵管上皮の形態的・機能的検討168
大阪市立大学医学部産科婦人科学教室, 同耳鼻咽喉科学教室*
○岡本 吉夫, 恩 田 博, 迫 久 男
浜田 和孝, 須 川 佑, 大橋 淑宏*
中井 義明*
100. 卵管粘膜上皮変化と妊孕性について168
日本大学医学部産科婦人科学教室 ○長田 尚夫, 平田 善康, 中村 陽行
津端 捷夫, 高木 繁夫

101. 精索静脈瘤の手術成績 169
千葉大学泌尿器科 ○川村 健二, 角谷 秀典, 伊藤 晴夫
島崎 淳
102. microsurgical vasovasostomy 169
千葉大泌尿器科 ○伊藤 晴夫, 川村 健二, 片海 善吾
角谷 秀典, 布施 秀樹, 相川 英男
島崎 淳

子宮内膜症

(演題103~106) (11:20~12:00) 座長 川 島 吉 良 (浜松医大・産婦)

103. ダナゾールの抗エストロゲン作用
—ダナゾールのウサギ子宮エストロゲン type I, type II
結合部位への影響— 170
京都府立医科大学産婦人科 ○和田 圭介, 玉舎 輝彦, 渡辺 喜信
岡田 弘二
104. 月経随伴性気胸に対する Danazol (Bonzol) 療法について 170
横浜市立大学産婦人科 植村 次雄, 松山 明美, 水口 弘司
105. 不妊症患者における子宮内膜症と腹水の関係について 171
東海大学医学部産婦人科 ○内村 道隆, 松浦 俊一, 小林 善宗
井上 正人, 藤井 明和
106. 高プロラクチン血症を合併した子宮内膜症について 171
京都府立医大産婦人科学教室 ○阿 部 純, 木村 順治, 岡田 弘二

統 計 1.

(演題107~110) (13:10~13:50) 座長 米 谷 国 男 (名保大・産婦)

107. 最近10年間の当科不妊外来の臨床統計 172
札幌医科大学産婦人科 ○山 本 弘, 遠藤 俊明, 東口 篤司
佐藤 卓広, 田中 昭一, 橋本 正淑
108. 当大学病院開設後10年間ににおける不妊症患者の臨床的検討 172
名古屋保健衛生大学第2教育病院産婦人科 ○高橋 正明, 越知 正憲, 蛭原 照男
伊藤 誠, 上 田 真, 米谷 国男
109. 国立名古屋病院, 不妊外来11年間の治療成績 173
国立名古屋病院産婦人科 ○戸田 良造, 鈴置 洋三, 足立 昌彦
三 輪 是, 唐沢 哲郎, 黒木 尚之
内田 雄二, 六鹿 正文
110. 当院における不妊症の臨床統計 (手術療法を中心として) 173
国立横浜東病院産婦人科 ○田中 玲子, 高 野 昇, 黄 健 哲

統 計 2.

(演題111~114) (13:50~14:30) 座長 橋 本 正 淑 (札幌医大・産婦)

111. 当科不妊外来における妊娠例の検討174
 長崎大学産科婦人科学教室 ○増崎 英明, 梶村 秀雄, 中野 龍夫
 岡本 純英, 今村 定臣, 今道 節夫
 黄 宏 駿, 森崎 正幸, 石丸 忠之
 山 辺 徹
112. 当院不妊外来における妊娠例の検討174
 筑波大学附属病院産婦人科 ○山 内 宏, 西田 正人, 臼 杵 愼
 庄 司 誠, 目 崎 登, 松葉 裕美
 稲葉 淳一, 岩崎 寛和
113. 不妊外来における妊娠成功例の分娩経過の検討175
 札幌医科大学産婦人科 ○佐藤 卓広, 佐藤 智子, 山 本 弘
 遠藤 俊明, 東口 篤司, 郷久 鉦二
 田中 昭一, 橋本 正淑
114. 当科不妊外来開設25年間の妊娠統計175
 群馬大学医学部産科婦人科学教室 ○矢崎 千秋, 五十嵐正雄, 伊吹 令人
 宇津木利雄, 野村 修一, 宮坂 牧宏

統 計 3.

(演題115~119) (14:30~15:20) 座長 杉 山 陽 一 (三重大・産婦)

115. 最近7年間ににおける当科不妊外来統計176
 三重大学医学部・産婦人科学教室 ○柳 瀬 仁, 菅 谷 健, 田窪伸一郎
 中 淳, 西山 真人, 百瀬みどり
 西山 幸男, 杉山 陽一
116. 当院における不妊症の臨床統計
 (第1報: 長期不妊妊娠例の検討)176
 西川婦人科クリニック 假野 隆司, 西 川 潔
117. 不妊外来 OA unit の開発177
 九州大学生体防御医学研究所 産婦人科 ○是永 迫夫, 門 田 徹
118. 当院における AIH の検討177
 都立府中病院産婦人科 ○大原 基弘, 鎌田 周作, 市村三紀男
 北田 博大, 山口 輝仁, 大塚 晴久
119. 不妊症患者の心理的背景について178
 新潟大学医学部産科婦人科学教室 佐藤 芳昭, 田中 邦男, 須藤 祐悦
 西村 紀夫, 広 橋 武

統 計 4.

(演題120~123) (15:20~16:00) 座長 田 中 啓 幹 (川崎医大・泌尿)

120. 男性不妊患者の統計的観察178
 富山医薬大泌尿器科, *現国立佐倉病院 ○片山 喬, 寺田 為義, 梅田 慶一
 風間 泰蔵, 笹川五十次, 酒本 譲
 田中 瑛治, 柳 重行*
121. 男子不妊症の臨床統計的観察179
 昭和大学・藤が丘病院 泌尿器科 甲斐 祥生, 池内 隆夫, 小野寺恭忠
122. 男子不妊症における薬物療法179
 川崎医大・泌尿器科 ○木内 弘道, 曾根 淳史, 河原 弘之
 大田 修平, 田中 啓幹
123. 特発性男子不妊症のホルモン療法180
 千葉大学医学部泌尿器科学教室 ○角谷 秀典, 川村 健二, 片海 善吾
 布施 秀樹, 相川 英男, 伊藤 晴夫

第2日 11月17日(木) 第1会場

卵巣, 性ホルモン 1.

卵巣, 性ホルモン 1.

(演題124~127) (9:20~10:00) 座長 西田悦郎(金沢大・産婦)

124. 副腎性アンドロゲンの幼若雌ラットの性機能成熟におよぼす影響180
 金沢大学医学部産科婦人科学教室 ○打出 喜義, 大崎 勝三, 寺田 督
 荒木 克己, 赤祖父一知, 西田 悦郎
125. 高 androgen 血症を伴う排卵障害患者の成因に関する一考察
 —血中 androgen および各種負荷試験による検討—181
 名古屋大学医学部産婦人科 ○正橋 鉄夫, 菅沼 信彦, 市川 弥生
 呉 明超, 大沢 政巳, 浅井 光興
 鈴木 正利, 成田 収, 友田 豊
126. 多毛症患者における各種血中ホルモン
 —特に free testosterone 及び sex hormone binding
 globulin について—181
 名古屋大学医学部産婦人科 ○大沢 政巳, 菅沼 信彦, 呉 明超
 市川 弥生, 正橋 鉄夫, 浅井 光興
 真野 紀雄, 成田 収, 友田 豊
127. Estradiol Binding Protein の正常月経周期での動態
 特に TeBG との差異について182
 山形大学医学部産科婦人科学教室 吉村由紀子, 金 杉 浩, 川越慎之助
 広井 正彦

卵巣, 性ホルモン 2.

(演題128~131) (10:00~10:40) 座長 関場 香(岡山大・産婦)

128. 子宮内膜日付診, 血中および内膜組織中ステロイド
 測定による着床周辺期の内分泌学的検討182
 大阪医科大学産婦人科学教室 ○矢田 守男, 奥田喜代司, 石田 雅俊
 宮崎 和典, 好川 元庸, 植木 実
 杉本 修
129. 黄体機能とプロゲステロンの関係について183
 岡山大学医学部産婦人科教室 ○新谷 恵司, 清水 健治, 林 伸旨
 占部 清, 吉田 信隆, 秋本 眺久
 関場 香
130. Progesterone 一回測定による黄体機能不全の診断
 —妊娠周期の Progesterone 値について—183

東海大学医学部産婦人科 ○小林 善宗, 内村 道隆, 篠原 正樹
井上 正人, 藤井 明和

131. 黄体機能不全と年齢 184
近畿大学医学部産婦人科学教室 高島 陽子, 吉田 威, 野田起一郎

卵巣, 性ホルモン 3.

(演題132~135) (10:40~11:20) 座長 小林 拓郎 (東大・産婦)

132. 排卵障害性不妊に対する腹腔鏡下卵巣生検前後の経時的ホルモン動態 184
川崎市立川崎病院 ○福田 俊子, 関 賢一, 岩田 嘉行
林 茂
慶応義塾大学 杉村 和男, 中村 幸雄, 飯塚 理八
133. 卵採取を目的とする HMG 刺激周期のホルモン動態について 185
大阪医科大学産婦人科学教室 ○福田 吉彦, 宮崎 和典, 杉山 修成
前田 洋一, 坪倉 省吾, 奥田喜代司
杉本 修
134. 無月経患者に対する漢方薬温経湯の投与条件・作用機序 185
東京医科歯科大学医学部難研内分泌 曹 春吉, 左雨 秀治, 熊井 昭彦
岡田紀三男, 岡本 良平
135. 甘草エキスの血中 testo sterone 低下作用 186
東京大学医学部附属病院分院産婦人科 柳 沼 恣, 小林 拓郎
秋田日赤病院産婦人科 藤盛 亮寿

卵巣, 性ホルモン 4.

(演題136~140) (11:20~12:10) 座長 蜷 川 映 己 (名大・産婦)

136. 排卵障害患者における体重の意義 186
防衛医科大学校産科婦人科学教室 ○高橋 興一, 関 克義, 加藤 宏一
137. やせ無排卵症婦人の臨床内分泌的検討 187
新潟大学医学部産婦人科, 新潟市民病院産婦人科*
西村 紀夫, 田中 邦男, 須藤 祐悦
広 橋 武, 吉沢 浩志, 佐藤 芳昭
竹内 正七, 花岡 仁一*
138. 糖代謝異常を示す無月経症例群 187
群馬大学医学部産科婦人科学教室 五十嵐正雄, 谷口 雄一, 山田 清彦
139. “exercise-associated amenorrhea” の検討
一(第1報) 女子運動選手の月経異常について 188
東京慈恵会医科大学産婦人科, *東京女子体育大学
○小田原 靖, 楠原 浩二, 横山 敬
松本 和紀, 木村 英三, 村江 正始
安江 育代, 篠塚 正一, 蜂屋 祥一
伊藤 鍵夫*, 中本 哲*

140. 流産後のピル投与と服用中止後の卵巣機能について……………188
 東京医科歯科大学産婦人科 ○小山 嵩夫, 市村三紀男, 阿部 史朗
 齊 藤 幹
 東京都立母子保健院産婦人科 安村 鉄雄, 寿田 鳳輔

卵巣, 性ホルモン 5.

(演題141~145) (13:00~13:50) 座長 一戸喜兵衛 (北大・産婦)

141. 子宮動脈分枝の血管壁増殖に対する Estrogen の影響について……………189
 北大産婦人科 ○牧野田 知, 一戸喜兵衛
 札幌第一病院産婦人科 下斗米啓介
 レーゲンスブルグ大学(西ドイツ)生理学研究所 W. Moll
142. 卵巣摘出ラット子宮の estrogen および progesterone
 処置における [^3H] nitrendipine binding の影響……………189
 大阪医科大学・薬理¹⁾, 西川婦人科クリニック²⁾
 ○石井 権二¹⁾, 假野 隆司²⁾, 安藤 襄一¹⁾
 西 川 潔²⁾
142. ヒト黄体の単層培養による LDL とプロゲステロン産生の検討……………190
 慶応義塾大学医学部産婦人科学教室, *慶応義塾大学医学部内科
 ○樋口 泰彦, 中村 幸雄, 玉岡 有告
 飯塚 理八, 広瀬 信義*, 山 本 実*
144. In Vitro よりみた Estrogen 及び Clomiphene Citrate
 の卵巣直接作用……………190
 慶応義塾大学医学部産婦人科 ○服部 政博, 中村 幸雄, 簡 邦彦
 樋口 泰彦, 沢田 富夫, 飯塚 理八
145. 不妊症婦人の膣スミアと口腔スミア及び内膜の比較検討
 (M, I と内膜グルコゲンとの関係)……………191
 沼津カーネギー医院 印牧 義孝
 ○沼津医師会病院 橋本ひろみ

LH-RH

(演題146~151) (13:50~14:50) 座長 玉田 太 朗 (自治医大・産婦)

146. LH-RH two step test による卵巣機能不全症の解析……………191
 慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○末包 博昭, 牧野 恒久, 林 保良
 高 橋 守, 大野虎之進, 飯塚 理八
147. 成熟婦人における LH-RH two step 投与後の血中
 FSH (α , β) の動態……………192
 慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○林 保良, 牧野 恒久, 萩庭 一元
 関 隆, 飯塚 理八
148. 無排卵症における LH-RH two step test の臨床的意義……………192
 慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○高 橋 守, 牧野 恒久, 福岡 一樹

椎名 正樹, 飯塚 理八

149. LH-RH two step test による中枢性無月経の血中
ゴナドトロピンの動態193
東京都済生会中央病院産婦人科 ○横倉 恒雄, 亀井 清, 高橋 明
明石 敏男, 落合 寛
150. 携帯用ミニポンプを用いた GnRH 間歇的投与による
視床下部性腺機能低下症の治療について193
京都大学医学部第2内科 ○中井 義勝
京都大学医学部産婦人科 泰井 俊造
和歌山赤十字病院泌尿器科 桐山 晋夫
151. Gn-RH による単一主席卵胞発現法を利用した194
Gn-RH-HMG 療法の試み
自治医科大学産科婦人科学教室 ○本山 光博, 荒木 重雄, 臼井 謙一
大草 尚, 近沢幸嗣郎, 玉田 太朗

第2日 11月17日(木) 第2会場

免疫 1.

免疫 1.

(演題152~154) (9:20~9:50) 座長 阿 曾 佳 郎 (浜松医大・泌尿)

152. Capacitation 過程におけるヒト精子表面抗原の変化
—モノクロナル抗体による検索—194
兵庫医科大学産婦人科教室 ○繁 田 実, 武田 守弘, 長谷川昭子
高田 喜嗣, 辻 芳之, 香山 浩二
磯島 晋三
153. 精管切断術後の免疫学的検討195
山口大学・泌尿器科 ○藤沢 章二, 酒徳治三郎
154. ラット精管結紮後の精子に関するオートラジ
オグラフィによる検討195
浜松医大・泌尿器科 ○大田原佳久, 増田 宏昭, 鈴木 和雄
田 島 惇, 阿曾 佳郎

免疫 2.

(演題155~159) (9:50~10:40) 座長 磯 島 晋 三 (兵庫医大・産婦)

155. 原因不明不妊における血中抗透明体抗体価の定量196
大阪大学医学部産婦人科 ○倉智 博人, 脇 本 博, 甲村 弘子
青野 敏博, 倉智 敬一
156. ヒト卵の in vitro 受精系に対する抗透明帯抗体の影響196
兵庫医科大学産婦人科学教室 ○長谷川昭子, 辻 芳之, 香山 浩二
磯島 晋三
157. プタ卵の蛍光抗体染色法によって検出されるヒト
血中抗透明帯抗体様因子の解析197
兵庫医科大学産婦人科学教室 ○武田 守弘, 繁 田 実, 香山 浩二
磯島 晋三
158. 妊娠成立と母体血中 IgG 抗体 (Allo-Antibody) に関する
Syncytial cell 役割について197
慶応義塾大学医学部産婦人科 ○森 定 優, 河上 征治, 橋 本 透
安康 善雄, 飯塚 理八
159. 重症 Rho (D) 不適合妊娠における子宮内胎児死亡予防の試み
—抗体吸収した自己血漿による血漿交換—198
大阪大学医学部産科婦人科学教室 ○南川 義夫, 中室 嘉郎, 文田 裕治
東 千 尋, 田中 文男, 倉智 敬一

頸管粘液

(演題160~164) (10:40~11:30) 座長 浜 田 宏 (聖マリアンナ・産婦)

160. 頸管粘液分泌不全による不妊症例の内分泌学的検討198
 大阪医科大学産婦人科学教室 ○宮崎 和典, 奥田喜代司, 前田 洋一
 好川 元庸, 矢田 守男, 神田 隆善
 杉本 修
161. Guaifenesin 投与による cervical factor の改善,
 とくに estrogen 製剤との比較について199
 山形大学医学部産科婦人科学教室 ○関口 裕子, 平山 寿雄, 小田 隆晴
 広井 正彦
162. ウシ頸管粘液によるヒト精子の頸管粘液貫通能テスト199
 兵庫医科大学産婦人科学教室 伊熊健一郎, 松田 孝之, 斎藤 行生
 杉本 幸美, 長谷川昭子, 香山 浩二
 磯島 晋三
163. 新しい粘度計による頸管粘液粘度測定200
 聖マリアンナ医大産婦人科 ○佐賀 正彦, 鬼沢 幸世, 浜田 宏
 工業技術院機械技研 立石 哲也, 白崎 芳夫
164. 頸管粘液分泌能不全症の診断法と AIH の効果200
 自治医科大学産科婦人科学教室 ○小沼 誠一, 伊野田法子, 佐藤 泰一
 玉田 太朗

性ホルモンレセプター

(演題165~169) (13:00~13:50) 座長 五十嵐 正雄 (群馬大・産婦)

165. ヒト外陰部皮膚組織におけるアンドロゲンレセプター測定について201
 岡山大学医学部泌尿器科学教室 ○武田 克治, 東條 俊司, 入江 伸
 大橋 輝久, 大森 弘之
166. ヒト睾丸 FSH Receptor 測定について201
 大阪大学医学部泌尿器科*, 産婦人科**, 癌研腫瘍代謝***, 病理病態****
 ○並木 幹夫*, 奥山 明彦*, 園田 孝夫*
 三宅 侃**, 青野 敏博**, 寺田 信行***
 松本 圭史****
167. 八味地黄丸の視床下部一下垂体一性腺系機能に対する効果202
 群馬大学医学部産科婦人科学教室 ○宇津木利雄, 五十嵐正雄, 矢崎 千秋
 長谷川喜久, 宮本 薫, 谷口 雄一
 野村 修一, 新川 唯彦
168. 子宮内膜間質細胞の steroid receptor202
 京都府立医科大学産婦人科学教室 ○荒堀 憲二, 玉舎 輝彦, 藤本 次良
 山田 俊夫, 和田 圭介, 岡田 弘二
169. ヒト胎盤のエストロゲン結合部位について203

京都府立医科大学産婦人科学教室 ○渡辺 喜信, 玉舎 輝彦, 藤本 次良
 荒堀 憲二, 岡田 弘二

精 巢 代 謝

(演題170~173) (13:50~14:30) 座長 湯 原 正 高 (岡山大・畜産)

170. SHR および SHRSP の睪丸障害と睪丸動脈の
 結合組織タンパク代謝亢進について203
 富山医薬大泌尿器科 ○中山 瑛治, 片 山 喬
171. ラット精母細胞の解糖系とその調節機構204
 帝京大学医学部産婦人科学教室 ○中村 正久, 沖永 莊一, 荒 井 清
172. Hexestrol dicaprylate のイヌ前立腺組織および
 Testosterone 代謝に及ぼす影響204
 大阪府立大学農学部家畜外科学教室 ○稲葉 俊夫, 清水 亮佑, 蘭守 龍雄
173. 成熟雄マウス尿中の春機発動促進アミン産生の
 テストステロン依存性について205
 岡大・農 ○藤谷 泰裕, 内海 恭三, 湯原 正高
 大阪府農技センター 西村 和彦

第2日 11月17日(木) 第3会場

妊娠・着床 1.

妊 娠・着 床 1.

(演題174~179) (9:20~10:20) 座長 加 藤 宏 一 (防衛医大・産婦)

174. Teratogenic agents (CH_3HgCl , HgCl_2) のマウス
着床前期胚におよぼす影響 205
東邦大学第1産婦人科学教室 ○片 山 進, 久保 春海
175. in vitro における estradiol, prostaglandin E_2 , $\text{F}_{2\alpha}$ 及び
indomethacin & mouse embryo [^3H] uridine 取り込みに及ぼす効果 206
東北大学医学部産婦人科 上原 茂樹, 星 合 晃, 鈴木 雅洲
176. 種々の Ca 製剤の胎仔性差に及ぼす影響
山形大学医学部産科婦人科学教室 ○平山 寿雄, 関口 裕子, 小田 隆晴
広井 正彦
177. ラット胚盤胚の移植について
一特に卵巣ホルモン追加投与の影響— 206
信州大学農学部・畜産学科 辻井 弘忠
178. ラット胚の急速凍結融解後の生存に及ぼす糖アルコール
分子内活性水酸基の保護効果について 207
岡山大学農学部家畜繁殖学教室 ○保地 真一, 内海 恭三, 湯原 正高
179. 妊娠中期ラットの人工妊娠中絶の検討とその意義について 207
防衛医科大学校産科婦人科学教室 ○牧村 紀子, 加藤 宏一, 永田 一郎
古谷 健一

妊 娠・着 床 2.

(演題180~183) (10:20~11:00) 座長 荒 木 勤 (日医大・産婦)

180. 妊娠維持機構の検索
一特に絨毛細胞と母体血管内皮細胞の相互関係について— 208
日本医科大学第1産婦人科教室 ○畑 俊 夫, 鴨井 青龍, 三木 尚子
高橋 英彦, 八 木 覚, 荒 木 勤
181. 切迫早産に対する塩酸リトドリンの点滴静注治療の使用経験 208
名古屋大学産婦人科 ○稲垣 克久, 紀平 正道, 鈴木 正利
友 田 豊
182. ヒト胎盤オキシトシン様物質の妊娠期別動態 209
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○中沢 和美, 牧野 恒久, 中山陽比古
鈴木 英明, 菅原 正人, 飯塚 理八
183. 最近経験した興味ある IUD の症例 209

大田原赤十字病院 ○村山 茂, 齊藤 達郎, 小林 徹
 藤田 健一
 東京電力病院 根本 謙, 太田 博明
 練馬病院 清水 謙一, 齊藤 和明

流産・染色体

(演題184~187) (11:00~11:40) 座長 杉 本 修 (大阪医大・産婦)

184. 正常妊娠及び流産における Natural Killer 細胞の検討……………210
 名古屋市立大学産婦人科 ○細井 延行, 石丸 忠敬, 山本 恭史
 八神 喜昭
185. 抗-Tja 抗体が原因と思われる初期習慣性流産患者……………210
 名古屋市立大学産科婦人科学教室 ○青木 耕治, 藤澤 知, 田中 博之
 水野金一郎, 八神 喜昭
186. 血中性ステロイドホルモン測定による妊娠初期の予後判定……………211
 岡山大学医学部産婦人科学教室 ○鈴木 康之, 林 伸 旨, 白河 尚子
 五島良太郎, 清水一二美, 清水 健治
 占 部 清, 吉田 信隆, 関 場 香
187. 過去6年間の習慣性流産症例の統計的考察
 (特に生児を得た症例の検討)……………211
 大阪医科大学産婦人科学教室 ○坪倉 省吾, 奥田喜代司, 神田 隆善
 前田 洋一, 福田 吉彦, 杉 本 修

検 査, 診 断 1.

(演題188~191) (13:00~13:40) 座長 藤 井 明 和 (東海大・産婦)

188. 不妊娠症患者に対する HSG とラパロスコープ診の比較……………212
 東北大学医学部産科学婦人科学教室 ○今泉 英明, 森 良一郎, 八日市谷隆
 星 和 彦, 星 合 昊, 鈴木 雅洲
189. 不妊症患者253例の腹腔鏡所見
 — HSG との対比—……………212
 東海大学医学部産婦人検 ○小林 善宗, 井上 正人, 本田 育子
 藤井 明和
190. 夫の精液所見と妻の腹腔鏡所見の関係……………213
 釜石市民病院 中谷 一夫, 吉田 仁秋, 大井 嗣和
 東北大学 星 合 昊
191. 不妊症ならびに不育症における Hysteroscopic findings の検討……………213
 東海通信病院・産婦人科 ○小池皓式, 生田 克夫

検 査, 診 断 2.

(演題192~196) (13:40~14:30) 座長 荒 井 清 (帝京大・産婦)

192. 高感度赤血球凝集反応による血中 LH 測定法……………214

- 徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○山野 修司, 長谷部 宏, 苛原 稔
鎌田 正晴, 奈賀 脩
京都大学産婦人科 森 崇英
193. 新開発 E₂-EIA の実用化……………214
千葉大学医学部産婦人科 ○寺田 夏樹, 城武 昇一, 内藤 正文
小堀 恒雄, 高見沢裕吉
194. 不妊患者の治療を目的とした尿中 Pregnanediol-3-
glucuronide の簡易測定法について……………215
帝京大学医学部産科婦人科教室 ○池 川 明, 神戸川 明, 沖永 莊一
荒井 清
195. マイコン自動精液検査装置 (BPPsystem) による精子運動の検討
—温度と精子運動—……………215
神戸大学医学部泌尿器科学教室 ○羽 間 稔, 岡 伸 俊, 浜口 毅樹
岡田 弘, 松本 修, 守殿 貞夫
石神 襄次
196. 睾丸体積測定法の臨床的意義 (米国人測定の実験)……………216
山口大泌 ○滝原 博史, 馬場 良和, 磯山理一郎
原田 宏行, 川井 修一, 清水 芳幸
藤井 光正, 那須 誉人, 酒徳治三郎
米国, ロチェスター大 Cosentino, M. J., Cockett, A.T.K.

會 長 講 演
招 請 講 演
特 別 講 演

会長講演

精路内精子輸送

名古屋大学医学部泌尿器科教授

会長 三 矢 英 輔

近年の医学の各分野に於ける発展には目を見張るものがある反面未解決のまま、遅々として成果を挙げ得ないまま研究者を悩み続けている問題も少なくない。アンドロロジーの分野でも例外ではなく、ヒトの精路内精子移動もそのひとつであるがそれらの成績を括めて報告したい。

精細管内精子は不動精子であり、精子自体の運動により移動は出来ないために幾つかの受動的因子が考えられているが、その一つとして精細管の蠕動運動が挙げられる。1951年、Roosen-Rungeによりラット精細管の自発性収縮運動が観察され、1958年には Clermont によりラット精細管壁に平滑筋類似の細胞も見出され、筋様細胞と呼ばれて多くの研究者により主として形態学的に追求されてきている。我々は微小穿刺法を用いて、ラット精細管の蠕動運動を確認すると共に精細管内圧を測定し各種自律神経剤投与により精細管の収縮運動を制御する神経因性調節機構を調べた。その結果、ラット精細管にはアドレナリン性 α , β 受容体及びムスカリン様受容体が存在し、 α 受容体とムスカリン様受容体の刺激により精細管は収縮し、 β 受容体の刺激により、弛緩することが判明した。又、電顕的にも筋様細胞を支配するアドレナリン性神経終末が確認出来た。

一方、精巣を出て精巣上体に入った精子は精管内を上昇し、そして精管膨大部を経て射精されるわけであるが、それに関してもアドレナリンが大きく関与していることを突止めることが出来た。従来、精巣で作られ精子が精路のいずれの部位に貯留しているかということもまだ未解決の問題である。我々はヒトの精巣上体尾部、陰囊部精管、鼠径部精管、骨盤部精管、精管膨大部の各部位別標本を得て、各精路部位別にアドレナリンの用量反応曲線を作製し、各部位のアドレナリンに対する反応の特徴を比較検討し、次のような推論を得た。精巣で作られ精子は成熟して精巣上体尾部に集合する。そして安静時においても常に精子は精管の収縮運動により精路内を上昇移動し、そして、ひとたび性的興奮が開始されアドレナリンが大量に循環血液内に放出され、精路周囲の局所のアドレナリン濃度が上昇するにつれて、まず精巣上体尾部の収縮が徐々に強力となり、精子輸送は活発となる。更に性的興奮が高まると近位精管より遠位精管へと収縮は波及し、かつ強力となり精管内圧は上昇し、続いて精管膨大部内圧も上昇し、精子は精管膨大部に集結する。そして射出直前には、精管膨大部は最強の収縮を起こし、同時に精管膨大部より近位の精路は痙縮の状態となり逆流を阻止して、精管膨大部の内容は後部尿道へ急速に射出される。精囊も収縮が最高に達し精囊液も排出されるものと考えた。

招請講演 I

Sertoli 細胞の微細構造

千葉大学医学部解剖学教授

永 野 俊 雄

Sertoli 細胞は精細管の基底部から内腔に到る大型の細胞で、殆んど分裂増殖をしない。一方、造精細胞は内胚葉起源で精細管内で分裂し、単相の精子細胞となり精細管を離れる。実際に造精細胞なしの精細管は存在するが、Sertoli 細胞なしの精細管は存在しないと思われる。

成体では Sertoli 細胞はその複雑な突起のためその全景をしらべることは容易でない。電子顕微鏡による連続切片再構築法 (Russell ら, Amer. J. Anat. 1983) か鍍銀法 (Retzius, 1893) によつてその輪郭が知られる。

血液精巣関門を構成すると考えられる Sertoli 細胞相互の結合装置はほかの上皮細胞のそれとくらべて特異的である (Gilula ら, Dev. Biol. 1976)。すなわち、精細管内でのその位置は基底部で精祖細胞付近の高さである。また凍結切断レプリカ法でみると、その密着帯のヒモは数10本もあり、互に平行に走り吻合が少い。ヒモを形成している粒子は不連続なものが多く、P面上よりもE面上に数多く存在する。細隙結合はこの密着帯の間に少数みられる。この Sertoli 細胞結合装置の要素はアルデヒド固定によつて殆んど変化しない。しかし精巣上体そのほかの上皮の結合装置はアルデヒド固定の影響を受ける。このことは結合装置自身の化学的構成に違いがあることを示すと思われる (Nagano ら, Amer. J. Anat. 1982)。発生的には、はじめ Sertoli 細胞相互に大型の細隙結合が出現し、つぎに短い密着斑が形成され、これがしだいに数をまして平行にのびて Sertoli 細胞結合装置を形成すると思われる。この結合装置は遺伝的な造精細胞欠損、停留精巣、導管結紮、精細管の器官培養等では変化がみられなかった。モルモットの実験的自己免疫性無精子症の時に密着帯の断裂がみられた。実験的、臨床的に血液精巣関門がリークする場合の形態的研究が期待される。

Sertoli 細胞質にはアクチン細糸、中間細糸が著明にみられる。これらの細糸と造精細胞の分化や spermiation との関連はよくわかっていない。正常精上皮の急性病変のうち著明な変化は未分化造精細胞の精上皮からの exfoliation であるがこれと Sertoli 細胞の細糸との関連は興味をもたれる。また細胞質に有窓層板 (annulate lamellae) がしばしば観察されるが、これは Sertoli 細胞自身のものか造精細胞由来のものか未解決である。Sertoli 細胞はアンドロゲン結合蛋白の合成分泌、インヒビンや FSH 受容体等の重要な機能が知られているがその形態学的研究が今後期待される。

招請講演 II

Microsurgical reversal of female sterilization

—Review of 250 cases—

Prof. Yoon Seok Chang, M.D.

Dept. of Obstetrics and Gynecology

College of Medicine

Seoul National University

Seoul, Korea

Between July 1980 and June 1983, 250 consecutive patients experienced reversal of tubal sterilization as a result microsurgical techniques utilized in the Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Hospital.

Characteristics of the patient were given. A preliminary success rate in the followed cases was presented. The mean age of the patients was 32.2 years. One hundred and twenty-three cases out of 250 (49.2%) had been sterilized by laparoscopic cauterization. In the majority (64.8%), the reason for requesting reversal was a loss of their children. Average interval between sterilization and reversal was 38.6 months.

The postoperative length of the tube was 6 cm or more in 78.8%, and the operation time was 2½ to 3 hours in 82.8% of the cases studied.

Of these 250 cases, 147 were followed for 12 to 36 months postoperatively. Eighty-six pregnancies were confirmed in the 76 cases (51.7%) out of 147 cases followed up: 49 cases of term delivery, 4 cases of premature delivery, 16 cases of spontaneous abortion, 4 cases of tubal pregnancy, 1 case of hydatidiform mole, and 12 cases not delivered.

The success rate was analyzed according to sterilization method, site of anastomosis, and postoperative tubal length. We attributed the relatively low success rate to poor case selection and too-short term of follow-up.

特別講演 I

男子の性成熟と間脳下垂体機能

札幌医科大学泌尿器科助教授

丸 田 浩

男子における思春期の発来は、身体の男性化を意味するとともに、性機能の面でも妊孕能を獲得し、成熟した男子となるための第1歩と考えることができる。したがって、この成熟の過程の第1歩がどのような機序で発現し、どのように進行するかは、将来の妊孕能との関係から重要な問題である。

今回我々は、思春期前後における男児の間脳下垂体 gonadotropin 分泌能の変化を検索し、思春期発来に関する機序の一端を明らかにすべく検討したので報告する。

思春の発来は、まず血中 gonadotropin 値が徐々に上昇し、これに刺激されて性腺での性ステロイド産生が高まり、思春期の発来が明らかになると理解されている。したがって、思春期の発現には、間脳下垂体からの gonadotropin 分泌を高める機序の作動が重要である。しかし思春期にいたった男児が、どのような機序で gonadotropin 分泌亢進をきたすようになるのかは、思春期発来機序そのものであるにもかかわらず詳細は不明である。

従来より思春期発来の機序については、Grumbach の説が支持されてきた。すなわち、思春期前小児では間脳の性ステロイドに対する感受性が高い状態（閾値が低い）にあり、このため小児血中に存在するごくわずかの性ステロイドによつて negative feedback が作動し、gonadotropin を低く抑えているとするものである。

我々は、思春期前後男児の間脳機能を、睡眠中 gonadotropin 分泌、clomiphene, tamoxifen 投与による gonadotropin 分泌の面から検討した。その結果睡眠中の gonadotropin は思春期発来を境に大きく変化し、この所見は二次性徴が明らかになる前に出現するという結果を得た。また clomiphene, tamoxifen 等の antiestrogen による gonadotropin 分泌の検討から、思春期後期～成人にみられる gonadotropin 分泌上昇が、思春期前男児ではみられず、むしろ抑制されるという所見であつた。これらの結果は、従来より指摘されているように、思春期前男児の間脳は性ステロイドに高い感受性を有するという報告と一致するものである。

しかし思春期前男児で男性半陰陽や高度停留辜丸のために去勢した症例では、gonadotropin 分泌に興味ある結果が得られた。すなわち、出生間もない1歳児では、去勢後 gonadotropin は著明に上昇したが、6～7歳の思春期前男児では、去勢後の gonadotropin 上昇は認めなかつた。

以上の結果から、思春期前男児の gonadotropin 分泌は、従来より指摘されてきた間脳での性ステロイドに対する高い感受性によつて regulate されている部分と、むしろ gonadotropin を抑えている2つの mechanism によつて control されていると考えることができる。このような2つの mechanism の実体がどのようなものであるかは現在も明らかでない。そこで、我々が行っている rat, mouse を用いた実験 data もふくめて、思春期発来の機序に関する考察をおこなつてゆきたい。

特別講演 II

男性不妊の原因としての性機能障害

東邦大学医学部泌尿器科教授

白 井 將 文

妊娠が成立するためには両性が健全な性機能を有している必要があり、いずれか一方でも性機能障害があれば妊娠が成立しないことはいうまでもない。従つて両性の性機能を同時に検索することが必要であり、東邦大学大森病院では両性の性機能を同時に検査できるリプロダクションセンターが既に開設されており、大きな成果をあげてきた。

今回は当院リプロダクションセンターを訪れた患者のうち男性側に原因があると思われる症例に限つて述べることにする。

男性不妊症の原因は(1) 睾丸での造精機能障害、(2) 精子輸送路の通過障害、(3) 副性器の障害、(4) 性交や射精障害などに大別することができるが、その大部分が睾丸の造精機能障害に基づくものであるため、性交障害や射精障害のようないわゆる性的不適合はこれまであまり問題にされることはなかつた。しかし最近性的不適合を訴えて来院するカップルが増加しており、不妊の原因としても見過ごすことができなくなつてきている。

ちなみに当院リプロダクションセンターを最近訪れた1605例の男性患者のうち不妊を主訴とするものは44.2%であるのに対し、性的不適合は55.8%とむしろ性的不適合を訴えて来院する患者の方が多いことが判る。これら性的不適合を訴えて来院した患者のうち不妊の原因として直接関連のある射精障害は11.3%みられ、また勃起障害に伴う性交不能症(88.7%)のうち、いわゆる新婚インポテンスは性交不能症全体の21.7%も占めており、これらの症例は人工授精等特殊な方法を行わない限り妊娠は成立しない。

これら新婚インポテンスの多くは性知識の不足に起因するもので、現代のような性情報が氾濫している時代に不思議に思われるが、それは正確な性情報が伝えられていないためである。本邦では医学教育の過程の中でも性腺の機能については教育されても、勃起や射精のメカニズムについて教育されることはごく稀で、医学教育においてこの現状であるので、他の教育の過程でこれらの正確な知識が与えられているとは到底考えられない。この機会に最近解明が進んでいるヒトの勃起や射精のメカニズムについて述べるとともに、インポテンスの診療に際して最も大切な器質的インポテンスと機能的インポテンスの鑑別法やその治療法についての最近の知見を述べる。

一方射精障害は性交障害にもまして治療は困難であるが、射精障害の一つのタイプである逆行性射精に対しては、膀胱内に射出された精液を利用して人工授精を試みるが、われわれは特殊な培地をあらかじめ膀胱内に注入してその中に射出させ、運動障害をきたさないように精子を回収している。このような精液中より良好な精子を回収する技術は、現在の薬物療法ではこれ以上妊娠率の向上が期待できない現状から考えて、男性不妊症の今後の治療法の一つの方向を示すものとして重要と考えている。

特別講演 III

Hyperandrogenism の成因とその治療

名古屋大学医学部産婦人科分院助教授

成 田 収

多毛, 痤瘡, 月経異常, 不妊などを示す婦人の血中 androgens 産生は, 異常に亢進している.

多嚢胞性卵巣 (PCO), 先天性副腎過形成などがその代表的疾患と言えるが, この過剰の androgens の産生部位が, 卵巣, 或は副腎のいずれかの内分泌臓器に起因するか鑑別するのは, 必ずしも容易ではない. これら二つの内分泌臓器は, 下垂体を介して互に影響を及ぼしあう機能環を形成して, 一方の steroids の生合成異常が, 他の内分泌臓器の異常へと進展し, hyperandrogenism を成立させる可能性がある. PCO 発生機序に関して, Yen らの提唱した副腎の部分的酵素欠損説などが, その代表的な考え方である.

演者らは, 多毛, 月経異常, 不妊などを訴える多数例の婦人について, 血中 androgens の測定および各種負荷試験を行って, hyperandrogenism 発症における 間脳一下垂体一卵巣系の役割, 副腎の関与について研究を進めた.

血中に分泌され androgens は, 生体内において蛋白と結合して存在する. 例えば, testosterone (T) は, その殆んどが sex-hormone binding globulin (SHBG) および albumin と結合しており, 生物学的に活性を示す非結合型は, 僅か 2~3% にすぎない. これらの結合蛋白は, hormone の標的臓器への輸送に carrier protein としての役割を果しているばかりでなく, hormone の生体内における代謝, 排泄に, より重要な影響を与えている.

演者らは, hyperandrogenism を示す婦人において, 血中 androgens の濃度, その存在様式 (結合型, 非結合型) および結合蛋白を測定し, androgens の非結合型濃度および SHBG 量が androgens 作用発現に, 重要な役割を荷っていることを示した.

これらの結合蛋白, 特に SHBG の binding capacity を変化せしめる条件は, また各種 androgens の非結合型濃度を規定する要因となる. そこで生体内において産生され, 生理的に重要な意義を有する androgens およびその prehormone など各種 steroids と結合蛋白との間の相互関係を computer simulation によつて解析した.

又治療薬として広く用いられている spironolactone, chlormadinone acetateなどを投与し, SHBG とそれに結合している内因性 androgens との間の相互作用を解析した.

又同時にこれらの薬剤が, T および dihydrotestosterone の標的臓器の androgen receptor への結合に対する影響について検討を加えた. hyperandrogenism の治療は, 過剰の androgens 分泌を抑制し, 間脳一下垂体一卵巣系の機能を再び正常に作動させることが必要である. このためには, androgen 産生異常部位を診断し, これに適した治療を行うことである. 最近の当教室での治療成績を報告する.

シンポジウム

シンポジウム (1)

着床をめぐる免疫学的研究

新潟大学医学部産婦人科講師

大野 雅 弘

共同研究者

金沢 浩二	田中 憲一	湯沢 秀夫	岸 博 士
梶 野 徹	本 間 滋	丸橋 敏宏	田中 耕平
鈴木 孝明	笹 川 基		

はじめに

妊孕現象を移植免疫学の観点よりながめると、妊娠は同種移植の見事な成功例である。しかしそのメカニズムについては不明の点が多い。ことに受精卵の着床、その維持および子宮内膜への浸潤などについては全く知られていないのが現状である。

今回、受精卵の着床周辺において免疫現象の関与をとらえることができるか、またとらえられたとしたら、着床において免疫がいかなる影響をおよぼしているかについて検討を加えた。

対象および方法

臨床的研究；子宮筋腫を合併したヒト妊娠子宮（妊娠6週より妊娠14週まで）28例について、着床部位の絨毛細胞などについてを蛍光抗体法、および酵素抗体法（PAP法）を用いて MHC class I, MHC class II の存在性について検討した。さらに子宮脱落膜中の Prostaglandin (PG) $F_2\alpha$, E_1 , E_2 , を測定した。また、子宮脱落膜抽出液, $PGF_2\alpha$, PGE_1 及び PGE_2 を添加による正常リンパ球の PHA に対する反応性に及ぼす影響を検討した。

動物実験；マウスとして B・10 (H-2^b), B・10 BR (H-2^k), B・10D₂ (H-2^d), C・3H (H-2^k), ラットとして Wistar 系および Fischer 系の♂, ♀を用いそれぞれの組合せによつて交配させ、さらに脾細胞による全身的（腹腔内投与）、局所的（子宮内投与）に同種免疫を成立させたのち交配させ、その胎子数、胎盤重量、胎子重量、および所属リンパ節重量について検討を加えた。

成 績

ヒト妊娠子宮着床部位の絨毛細胞は蛍光抗体法では MHC class I, II とともに証明されなかった。PAP 法では妊娠8週までの例に extravillous trophoblast に MHC class I の存在する可能性を示唆する成績を得たが、MHC class II は証明されなかった。

正常リンパ球 PHA に対する幼若化反応は PGE の10ng/ml 添加により対照群に比較して40%の抑制を示した。しかし、 $PGF_2\alpha$ ではこの抑制効果を認めなかった。

また子宮脱落膜抽出液添加によつてもその反応性は50%以上抑制した。

ラット、マウス系における同系、同種間交配においては、胎子重量、Litter size の面から見て、後者に有意の増加を認めた。

また、脾細胞の全身投与により前感作した処置群の妊娠は、胎子、胎盤重量ともに対照群より

有意の増加の傾向を示したが、局所投与例では Litter size に増加傾向を示したが有意の差は存在しなかった。

結 論

動物実験では着床には MHC を中心とする免疫現象が関与しており、母体が胎児 MHC に対して免疫反応を起すことが着床により影響を与えていることが示唆された。しかし、臨床的研究では着床における免疫学的関与が示唆されるにとどまった。

形態学的にみた着床周辺部における 母体側免疫応答について

日本大学医学部産婦人科助教授

津 端 捷 夫

共同研究者

川口 英祐 塚 原 裕 中村 陽行 平田 善康

従来 allogenic feto-placental unit の nonrejection の機構としては、絨毛表面の種々物質による masking 説, hormon その他の免疫抑制質説, blocking antibody 説, early pregnancy factor 説などその機構は極めて複雑である。我々は feto-maternal junction zone における trophoblast (Tr) の母体側への侵入の過程とその invasive Tr. の機能の変化およびその antigenicity とこれに対応する母体側の免疫応答を形態学的に解明することを目的とした。すなわち, Tr は子宮内膜間質内に侵入し, 増殖し lacunae を形成し, また子宮内膜間質中の血管を浸蝕してその内皮細胞におきかわるとともに, 絨毛間腔形成に重要な役割を果たすが, 一方, 母体側はこの Tr の無制限の浸潤, 破壊を防禦するための何らかの機構を有すると考えられ, 免疫学的にも興味深い部位であり, 妊娠の成立, 維持機構を理解するうえにも極めて重要な問題である。もとより着床の時期でのそれらの検討は実験的隘路があり不可能なために, 妊娠初期の材料を使用し, その結果から implantation について考察を試みた。妊娠 7~12 週の付着絨毛先端部においては, ① cytotrophoblastic cell column より Tr が Nitabuch's fibrinoid layer を貫通して母体側の decidua 内に深く侵入する。② cytotrophoblastic cell column の最も胎児側では Tr は核—細胞比が大きく, 核は indentation に乏しく, organella は少数の endoplasmic reticulum, mitochondria および free の ribosome を認めるにすぎないが, fibrinoid layer に近づくに従って organella が発達し, 同時に著しく発達した束状の microfilament を認め, 細胞形態は amoeba 状を呈し, その活発な運動性, 旺盛な invasion が推定される。③ fibrinoid layer では多数の変性に陥った Tr および cell debris を認める。④ fibrinoid layer より母体側においては trophoblast の変性は乏しい。⑤ cytotrophoblastic cell column より fibrinoid layer にかけては Tr に HCG およびその subunits, HPL, Sp-1, progesterone, estradiol, aromatase の局在を認め難いが, 一方これより母体側に存在する Tr にはそれらの局在を認める。⑥ cytotrophoblastic cell column の Tr には HLA-ABC の局在を認め難いが, 他方 fibrinoid layer より深部のそれにはその局在を認め, 特に fibrinoid layer のそれにおいて最も顕著である。⑦ fibrinoid layer に一致して IgG, C₁q, C₃C の局在を認める。⑧ fibrinoid layer およびそれに近接する母体側には多数の neutrophil, macrophage, lymphocyte, Ia positive cell を認める。⑨ さらにその母体側では plasma cell, lymphocyte の浸潤を認める。従って Tr の invasion に対し母体側には防禦機構が存在すると推定され, Tr の抗原性獲得, neutrophil, macrophage および lymphocyte の浸潤と trophoblast の破壊さらには Tr より分泌される各種 hormon の局所作用など巧妙な母児双方よりなる balance のうえに着床およびその後の妊娠が維持されてゆくものと推定される。

家畜における着床初期の形態

大阪府立大学獣医学科家畜解剖学助教授

山内 昭二

馬. 子宮内膜杯, 25日, 尿膜絨毛膜と卵黄包の境界部に絨毛膜帯が形成され, この部の絨毛膜細胞は36日以後内膜上皮と基底膜を侵蝕して支質中に侵入する. 子宮内膜杯の主要な細胞は絨毛膜由来の上皮様外観の細胞であるが, この他リンパ球, 形質細胞, 酸好性白血球も豊富である. 子宮内膜杯は38~150日の間存続し PMSG を分泌する. **微小絨毛叢**. 45日までの間, 受胎物は omphalopleure のごく小区域で母体組織に弱く接触するにすぎない. この後, 尿膜絨毛膜の全表面は子宮上皮と微絨毛による指状嵌合を形成する. 60日, 両上皮の嵌合部はヒダ状に起伏して微小絨毛叢の形態を示し, 150日までに複雑, 完全なものが形成される.

牛. 絨毛膜は20日で子宮上皮に付着するが最初は胚区域に限られ, 27日頃には胚付近の小丘以外の全子宮粘膜に及ぶ. 付着の時点で絨毛膜由来の特異顆粒をもつ巨大二核細胞が母体上皮に移住する. これに伴い子宮上皮の多くは22~28日の間に退行する. 両上皮の微絨毛嵌合は24日から始まり, 27日以後緊密な嵌合が拡大する. 子宮小丘の陰窩は33日に出現し絨毛の発達とともに **placentome** が形成される. 二核細胞は子宮上皮内に留まるが, 30日以後の陰窩上皮は低立方細胞で, その後の成熟 **placentome** のものと区別できない. 子宮腺開口部に対面する絨毛膜は乳頭状に肥大して腺腔に侵入し, 受胎物の保定に貢献する.

豚. 14日, 10から12の胚包が間膜縁の子宮粘膜に粘着し, 軽度の充血を示すことで粘着点が識別される. 胞胚が伸張する以前に両子宮角内での spacing が確立する. 16日, 胚包は1mmを越し, 18~20日頃両上皮の微絨毛嵌合が始動し, 30日になると全域に及ぶ. 第5週から絨毛膜は隆起部と陥没部に分化する. 豚の胎盤形成の過程において母体側組織の損傷は全くみられない. **Areola**. 子宮腺開口部に対面する絨毛膜の陥入部のことで, 30日で出現する. この部の絨毛膜は子宮腔を隔てて内膜と対面する. **Areola** 腔には腺分泌物が充満し, 組織栄養素伝達の主要な経路となる.

犬. 両子宮角内で spacing が確立するまで(交尾後15~19日)の間, 胚包は子宮腔内を浮遊する. 早いものでは17・18日, 内膜の腫張あるいは小室部の肥大により着床点が識別される. 絨毛膜の合胞体細胞は結節状に突出して子宮上皮の隙間に侵入し, 絨毛の形態をとりながら母体要素を除去して内膜深部へ侵入する. 絨毛は子宮内膜の陰窩と腺腔に侵入して胚包の定着を強化する. 侵蝕された子宮内膜には肥大した支質細胞が出現する. 究極的に合胞体細胞は支質中の母体毛細血管を囲むが, 初期, 両者の間には脱落膜細胞が介在する(**迷路部**). 26日頃, 絨毛の先端は細胞性絨毛膜細胞に置換わり支質の壊死性組織と対面する(**接合帯**). **血腫部**は着床点の両極で25日以後, 壊死性内膜毛細管の損傷により形成される.

シンポジウム (4)

着床の細胞生物学的機構について

東京大学理学部動物学科
館 鄰

着床の細胞生物学的諸問題のうち、今回は着床部位周辺に於ける局所的免疫機構について述べる。妊娠中の胎児—胎盤関係の免疫学的機構については、すでに多くの研究が成され、次第にその全容が明らかにされつつある。しかし、局所的な免疫反応の機構には、未だに不明な点が多く、系統的な解析が行なわれるようになったのは、最近のことであると言つて過言で無いように思われる。

我々は、着床期に母体 macrophage の関与があるらしいこと、また、脱落膜が macrophage の胚子への接近の barrier となつているらしいことを明らかにした (Tachi et al., 1981)。その後の解析から、少く共着床期にあつては、脱落膜は macrophage のみならず、lymphocytes に対しても、barrier として作用していることが知られた。しかし、着床期以後の胎盤に於ける脱落膜は、その barrier としての機構を失つているものと思われる。

着床期から、子宮間膜の間膜三角に、いわゆる間膜腺が形成される。間膜腺の細胞は、着床部位の反間膜側の内膜に出現し、次第に間膜方向に移行して腺を形成する。間膜腺細胞は、起源も機能も不明であるが、免疫反応に関与しているらしいことが明らかになりつつある。

着床卵の妊娠維持に関わる子宮内膜 の形態学的・内分泌学的考案

東京医科歯科大学医学部産科婦人科学講師

矢 追 良 正

子宮内膜は受精卵着床の場として重要な意義を持ち、その条件の如何により妊卵の予後に決定的な影響を与える。子宮内膜は排卵後は黄体より産生される steroid hormones に依り、その黄体は着床卵の絨毛より産生される HCG により夫々維持されており、この観点から妊卵（絨毛）—卵巣（黄体）—子宮内膜（脱落膜）は相互に緊密に連携し合う1つの unit として捉えられなければならない。健康は生児を得ることが不妊症治療の終局の目的であるとすれば、着床卵維持の機序を解明することは in vitro, in vivo における妊卵の培養を完成させる上で極めて重要な課題である。一方着床卵維持機構の知識を手に入れることが、逆に妊娠を阻害し中絶に到らしめ妊娠を管理することにもなる。今回我々は妊娠に対し促進的又は阻止的操作を加えることにより着床卵の維持機構を形態学的に、内分泌学的に検討した。

方法は、①妊娠極く初期例につき、正常妊娠経過を辿った群と流産に到った群とを内分泌学的に詳細に比較検討し以後の対照とした。②不妊症治療における成功群と不成功群につき同様の比較検討した。③正常初期妊娠で妊娠中絶を希望する症例に「逆説的效果」(paradoxical effect)を持つ LH-RH analog を投与し、黄体機能、妊娠に及ぼす影響を内分泌学的に検討し、④手術予定の子宮筋腫患者で偶々妊娠し、同時に子宮摘出した症例につき、LH-RH analog 投与の子宮筋脱落膜及び胎胞への影響を形態学的に検討した。⑤上記のヒトにおける妊娠維持機構を確認する意味で動物を用いてモデル実験を行なった。

成績、①着床卵が妊娠極く初期に消滅する場合、内分泌学的には絨毛發育不全型と黄体低反応型とに分け得る。②排卵障害、黄体機能不全例では治療後着床しても流産し易い。これは視床下部—下垂体—性腺系の feedback 機構の機能障害により、子宮内膜の發育も劣悪で着床環境として不適なためである。しかし反復治療により妊娠成功率が向上する。これは、反復治療により着床環境が整備されたためである。③ LH-RH analog を妊娠極く初期婦人に連日投与すると妊娠が中絶する（5週；84.6%，6週；18.2%，7週；11.1%），これを摘出子宮で検索すると、胎胞、胚子は發育停止，縮小ないし消失し，脱落膜は出血，変性し，絨毛の發育は停滞ないし萎縮していた。④初期妊娠ラットに LH-RH analog 及び HCG を連日5日間投与すると血中 progesterone 値は妊娠13日目で生食投与群（Ⅰ） $40.8 \pm 20.6 \text{ ng/ml}$ ，analog 投与群（Ⅱ） 29.6 ± 24.1 ，HCG 投与群（Ⅲ） 80.7 ± 59.4 ，妊娠7日目で（Ⅰ） 56.5 ± 15.8 ，（Ⅱ） 20.4 ± 15.4 ，（Ⅲ） 58.2 ± 30.2 ，子宮重量は妊娠13日目で（Ⅰ） $1.18 \pm 0.98 \text{ g}$ ，（Ⅱ） 0.27 ± 0.07 ，（Ⅲ） 2.42 ± 1.62 ，妊娠7日目で（Ⅰ） 0.49 ± 0.06 ，（Ⅱ） 0.32 ± 0.14 ，（Ⅲ） 1.45 ± 0.20 であった。また形態学的には analog 投与群では脱落膜が菲薄化し絨毛の發育が抑制されているに反し，HCG 投与群では發育良好であった。以上より着床卵の妊娠維持には性周期の成熟と反復が必要であり，治療に際しては繰り返しての着床環境の整備が不可欠で，これにより成功率が向上する。

一 般 講 演

1 マウス卵巣卵の発育・成熟過程における顆粒膜細胞と卵の連関についての電顕的検討

東京大学医学部産科婦人科学教室

○加賀山哲夫, 五味淵秀人, 香山文美, 森田良子, 佐藤孝道, 水野正彦, 坂元正一

〔研究目的〕卵は、排卵直前まで透明層を貫いた顆粒膜細胞(G)の小突起との間に gap-junction を形成している。卵の発育と成熟過程におけるこの gap-junction の役割を明らかにするために、経時的に TEM による検討を行った。〔研究方法〕PMS 5 IU, HCG 5 IU を 40 時間間隔で投与した 24~27 日令の幼若マウスを用い、卵巣の採取は、PMS 投与前、PMS 投与後 10, 20, 30, 40 時間後及び HCG 投与後 16 時間までの 2 時間毎とした。HCG 投与 12 時間以降については卵管卵もあわせて検討した。観察には、光学顕微鏡と日立 H700 透過型電子顕微鏡を用いた。〔研究結果〕原始卵胞では、卵は一層の扁平な G で包まれ、卵と G の間には、多数の desmosome が認められる。一層の G が次第に立方状になり卵をとり囲むようになると卵と G の間には、透明層の形成が始まる。この時期に一致して、卵は microvilli を、G も突起を形成する。透明層が完全に形成され、卵も完全に増大し、数層になった G の間隙に卵胞液が貯留するようになっても、G からの突起は透明層内を貫いて卵表面と接触し、一部、陥凹した卵原形質膜の中にうずもれるようにした gap junction も認められる。HCG 投与 2 時間後までの G は、透明層の周囲に間隙なく配列しており、突起は HCG 投与前と変わらない。しかし、HCG 投与 4 時間後になると、透明層と G の間には、部分的に間隙が生じはじめ、透明層を貫いて見られる G の突起の数は減少する。HCG 投与 6~8 時間後には、G の突起の数はさらに減少し、卵表面の microvilli の数も減少する。HCG 投与 10 時間後の卵巣卵及びその後の卵管卵には、透明層を貫く G の突起は全く認められず、卵原形質膜直下には、多数の表層顆粒が認められるようになる。〔考察〕HCG 投与後、Germinal vesicle breakdown の起こる時期にほぼ一致した 2~4 時間目に G と卵の形態学的な連関 (Cumulus-oocyte association) が消失しはじめることを明らかにした。

2

卵の顆粒膜細胞増殖促進物質と伝達

北海道大学産婦人科

○高岡 波留人 佐藤 春美 牧野田 知
守谷 修而 一戸 喜兵衛

〔目的〕近年卵胞の顆粒膜細胞 (GC) と卵子間の相互作用が注目されてきているが、卵子の GC におよぼす影響について未だ不明の点が少なくない。教室では過去卵子の GC に対する増殖促進因子の存在を示唆しこれを種々検討してきたが、今回マウスにおける GC の Mitosis Index (MI) の変化や Autoradiography (ARG) による ^3H -Thymidine up take から促進因子の存在とその伝達について検討した。〔方法〕実験動物として生後 71 日目から 135 日目の C57BL 系マウスを使用した。Vaginal smear にて性周期を判定しつつ卵巣を採取、H・E 染色にて卵丘顆粒膜細胞 (CGC) 域と卵子から遠く離れた壁顆粒膜細胞 (MGC) 域での MI (‰) をそれぞれ算定した。また一方マウスに尾静脈より ^3H -Thymidine 40 μCi を静注し、2 時間後卵巣の ARG から CGC 域と MGC 域の Labelling Index (LI) (‰)、および MGC 域の卵胞腔側 3 層ならびに基底膜側 3 層の LI を比較した。〔成績〕(1) MGC 域の MI は平均 2.9 ± 0.6 (SE) ($n=20$) であったが、卵子周辺に位置する CGC 域の MI は 10.2 ± 1.1 と約 3 倍以上著明に高いことが判明した。また LI は MGC では 8.2 ± 1.5 ($n=5$) であるのに対して CGC では 27.1 ± 1.9 と MI での成績に一致し約 3 倍以上著明に高かった ($P < 0.001$)。 (2) MGC 域の深層基底膜に沿った細胞 (3 層) と卵胞腔に沿った上層細胞 (3' 層) について LI を比較すると基底層では 2.2 ± 0.4 ($n=7$) であるのに対し、腔上層では 20.7 ± 3.0 と約 9 倍以上の著明な増殖促進が認められた ($P < 0.001$)。〔結論〕マウス卵胞における GC の増殖性は卵子から遠い MGC 域よりも卵子に近い卵丘域において明らかに高く、このことが卵丘形成の主要な原因となっていることが推定された。また MGC 域においては腔上層の GC の増殖性は基底層のそれに比し高いことが判明した。この事実は卵子は増殖促進因子を産生し、かつ因子は卵胞液内を拡散しても GC に作用することが強く示唆された。

3 トリロスタンによるハムスター卵の自然成熟および体外受精への影響

慶大・産婦

○遠藤芳広, 三浦麗子, 鈴木秋悦, 飯塚理八

哺乳類卵子の成熟過程、とくに細胞質成熟の調節機構についてはいまだ不明の点が多い。われわれは卵子内ステロイド合成と卵子成熟との関連に注目しており、 17β - 3β -hydroxysteroid dehydrogenase の阻害剤トリロスタンによる量依存性の卵子内ステロイド合成の抑制を間接蛍光抗体法により報告しているが、本研究では、ハムスター卵子内のステロイド合成をトリロスタンで抑制し、自然成熟、体外受精過程における影響を検討した。

ハムスター卵胞卵の自然成熟については、GH-2 medium に 10^{-6} M トリロスタンを添加し、16~18 時間培養後、減数分裂過程を対照群と比較したところ、denuded oocyte でも cumulus-oocyte complex でも差は認められず、自然成熟にはステロイド合成抑制の影響はなかった。

体外受精には、m-TAPL medium を用い、過排卵卵を 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M トリロスタンで前培養後、受精した。精子懸濁液は 4 時間前培養した。授精後、4 時間で受精過程を対照群と比較したところ次の結果を得た。 10^{-8} M 群では対照群と差はなかったが、 10^{-7} M 群では、対照群に比べて多精子受精率が有意に高かった (35% vs 11%)。さらに 10^{-6} M 群では、やはり多精子受精率が高く (27% vs 6%)、正常 2 前核形成率も有意に低かった (30% vs 63%)。以上のように、卵子内ステロイド合成は、多精子受精防衛機構において重要な役割を果たすものと考えられる。

4

ブタ卵細胞卵核崩壊におよぼすソマトスタチンの抑制効果

徳島大学医学部産科婦人科学教室

京都大学医学部産婦人科

○苛原 稔, 大野義雄, 長谷部宏, 鎌田正晴, 森 崇英

卵細胞成熟機構に、卵胞液中に存在する低分子ペプチド、いわゆる oocyte maturation inhibitor (OMI) が関与することが実証されているが、その実体はなお明らかでない。最近、我々はブタ卵巣組織抽出物中に、Immunoreactive-Somatostatin (IR-SRIF) が存在することを証明した。そこで、その生理的意義を知る目的から、ブタ卵細胞体外培養系を確立し、卵核崩壊 (GVB) に及ぼす影響を検討した。

屠殺直後のブタ卵巣より採取した卵丘細胞の付着したままの卵細胞を、修正 Krebs-Ringer bicarbonate buffer を用いて、22 時間培養後、GVB の有無を観察した。この培養系に SRIF を 1pg/ml ~ $1\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲で 7 段階に分けて添加し、同様に判定した。次に SRIF を 5ng/ml で培養した場合に、家兔抗 SRIF 抗血清を加え、SRIF の作用に対する影響を調べた。さらに、SRIF の添加濃度を 1ng/ml と固定した場合の培養開始後、5, 14, 22, 26, 30 時間目における影響を対象と比較検討した。また、SRIF の作用の特異性を調べるため、Oxytocin Substance P, VIP の 3 種のペプチドについても検討を行った。

対照実験にて、GVB が 80% 以上の頻度で起っていることより、この培養系の信頼性をあらかじめ確認した。SRIF を添加した場合、濃度の上昇に従い GVB の頻度は濃度依存性に減少し、 $1\mu\text{g/ml}$ で 59.6% と最大の抑制が認められた。抗 SRIF 抗血清の添加により、SRIF の抑制効果は減弱された。次に、 1ng/ml での時間経過をみると、5 時間では 0% (対照 0%) であったが、14 時間で 24.1% (対照 50%)、22 時間で 63.4% (対照 91.7%) となり、抑制効果が認められた。しかし 30 時間では 89.6% (対照 95.0%) と抑制効果は認めなかった。さらに、Oxytocin, Substance P, VIP では有意な抑制は認められず、SRIF の抑制作用が特異的であることが確認された。

このことより、SRIF が生理的濃度で GVB を抑制することが判明し、SRIF が OMI のひとつとして作用する可能性が示唆された。

5

哺乳動物卵のVE定量に関する研究

日本医科大学第2生化学教室,*動物繁殖研究所,**日本医科大学化学教室
可世木久幸,*竹島 勉,**田中幹夫,**菅原理二, 佐藤久美子, 吉野芳夫

Vitamin E (VE) は抗不妊因子として発見された後60年経過したにもかかわらず、VEの妊娠維持のメカニズムに対して研究が尽されたとは言えない現状である。先に、我々はRat卵巣は他の組織に比し、VE濃度が高値を示すことを見だし、妊娠現象に於けるVEの重要性を予想した(第55回日本生化学大会, 1982)。また、ヒト胎児VE濃度は妊娠2-3ヶ月にかけて著減することも見出した(第27回日本不妊学会学術総会)。これらの結果より、卵巣中の卵には元来VEが豊富に存在しており、受精後細胞分裂するに従って受精卵のVE濃度が減少するであろうと予想される。そこで、VEの妊娠現象に対する生理機能の一端を明らかにする目的で、哺乳動物の卵VE濃度の定量を試みた。近年、生体組織VE定量法としてHPLC定量法が汎用されているが、その最少検出限界は μg 濃度である為、 pg 濃度である卵VE測定は困難である。この為、我々は、最少検出限界50 pg 以下の超微量VE定量法を開発し(第8回医用マス研究会)、それを卵VE定量に用いた。すなわち、実験動物の卵管卵を採取し、ホモジェナイズし、エタノールにVEを溶出させた後、ヘキサン抽出をした。続いて抽出物を質量分析計に直接導入し、マスクロ定量法にて、卵1個に含有されるVE重量を測定した。尚、採取した卵管卵の一部は、顕微鏡的に直径を測定し、それより卵の体積を計算し、また卵の比重を1.0とみなして卵の重量を求めた。上記の方法にて卵に含有されるVE重量と卵重量が求まる為、卵1個あたりのVE濃度が算出された。この結果、卵巣と同様、卵のVE濃度は極めて高値であることが確認された。

6

ヒト卵子の成熟度に関するGrade分類の試み

東北大学医学部産科学婦人科学教室
星 和彦, 斉藤 晃, 対木 章, 京野広一, 星合 昊, 鈴木雅洲

体外受精・胚移植(IVF-ET)では排卵直前の成熟卵をTimingよく採取することが最も基本的で重要である。卵子が十分に成熟しているかを判定するためには卵実質を観察しなければならないがIVF-ETの際には困難である。なぜならば採取直後の卵子の周囲には卵丘細胞が密に付着しており、これを通して卵実質内部構造を詳しく観ることはむずかしいからである。そこでわれわれは比較的観察しやすい卵丘の状態および卵子の外観から成熟度を判断する独自の分類を試み、さらにその実用性を検討したので報告する。

IVF-ETで採取されたヒト卵子を成熟度の高いと思われる順に卵子の外観と付着している卵丘細胞の状態から5型に分類した(Grade I~V)。この卵子のGradeと体外受精における受精・初期発生状態との関連性を検討して以下のような成績を得た。

胚移植時2~8細胞期と正常に発育した卵子の割合は、Grade I~IIの卵子では76%で、III~Vの場合の22%に比べて明らかに高率であり、われわれの作成した分類法は成熟度をよく反映していた。

Grade I~II卵子の採取率は、自然LHサージ後26時間で64%、HCG注射後36時間では88%であり、採卵時期としては上記の設定時間は適切と思われる。

得られた卵子のGradeと卵胞直径・卵胞液量との間に相関はみられなかった。

7

ラット排卵時の卵巣内 Plasminogen Activator 活性におよぼす抗線溶剤、
蛋白合成阻害剤、抗炎症剤の影響

京都大学医学部婦人科学産科学教室 ○島田逸人, L. L. Espey, 岡村 均
徳島大学医学部産婦人科学教室 京都大学医学部産婦人科 森 崇英

【目的】排卵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。我々は Plasmin に特異性の高い合成発色基質 S-2251 を用いた二段階酵素反応によるラット卵巣内 PA の測定法を開発し、PA 活性が排卵に向かって増加し、その後急減すること、HCG が PMS-priming 後の卵巣内 PA 活性を高めること、さらに Indomethacin を用いた実験より Prostaglandin が PA 合成に関与していないことを第 26. 27 回不妊学会で報告した。今回は抗線溶剤として Plasmin 阻害剤の Repulson, PA 阻害剤とされる Transamin, 蛋白合成阻害剤として Cycloheximide (CYH), 抗炎症剤としてステロイド系の Dexamethasone, 痛風治療薬の Colchicine を用い、これら薬剤の PA 活性及び排卵に対する影響を検討した。【方法】24 日令幼若ラットに PMS 10 IU 皮下注射し、52 h 後に HCG 10 IU を腹腔内投与し排卵誘発を行ったものを対照群とし、HCG 投与後 12 h の卵巣で PA 活性を、20 h の卵巣で排卵の有無を、上記阻害剤を種々の方法で追加投与した群と比較した。Repulson は 5000 KIE/rat を 3 h 毎 4 回 (計 2×10^4 KIE/rat) 腹腔内に、Transamin は 50 mg/rat を 3 h 毎 4 回 (計 200 mg/rat) 皮下に、HCG 注と同時より投与を開始した。CYH は 0.05, 0.1, 0.2 mg/rat を皮下に、Dexamethasone は 1, 5 mg/rat を腹腔内に HCG 投与前 1 h に 1 回投与した。Colchicine は、0.05, 0.1 mg/rat を HCG 投与前 6 h に腹腔内に投与した。PA 活性は、単位時間あたりの S-2251 分解量をもって示した。【成績】Repulson, Transamin, Dexamethasone, Colchicine は、それぞれ大量投与であるにもかかわらず、ここで用いられた投与方法では PA 活性を阻害せず、排卵も阻止出来なかった。CYH は control の PA 活性 0.074 ± 0.007 (M $\pm$ SE) μ moles/1.6 mg ovarian tissue/30min, 排卵率 90% に対して、0.05 mg 群 0.053 ± 0.014 , 78%; 0.1 mg 群 0.035 ± 0.004 , 32%; 0.2 mg 群 0.035 ± 0.004 , 38% と 0.1 mg 以上の投与で PA 活性の有意な低下をきたし排卵率も約 40% に減少した。【結論】CYH による PA 活性の低下と排卵抑制の間に相関があること、排卵時に増加する PA には de novo の蛋白合成が必要ながことが示唆された。

8

ラット排卵過程における血中 progesterone, 卵巣 plasminogen activator の動態
—— 3β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor (Cyanoketone) との関連
について ——

徳島大学医学部産科婦人科学教室

○大野義雄, 乾 泰延, 京都大学医学部産婦人科 森 崇英

【目的】最近排卵酵素のひとつとして plasminogen activator (PA) が注目されている。一方性ステロイドとくにプロゲステロンが卵胞破裂に関与していることも知られている。そこで 3β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor である Cyanoketone (CK) により排卵を抑制した場合の血中 progesterone (P), 卵巣 PA への影響を検討した。

【方法】22 日令幼若ラットに PMS 10 IU を皮下注射し、56 h 後に① HCG 10 IU 単独投与 (静注) 排卵誘発群の血中 P と卵巣 PA の経時的变化と排卵数を検討した。卵巣 PA の測定は、島田らの方法を一部 modification しておこなった。② HCG 10 IU 静注と同時に CK を皮下注射し排卵を完全に抑制する CK 量を求め同時投与後 8 h の血中 P, 16 h の卵巣 PA を測定し①と比較した。

【成績】HCG 単独投与と排卵誘発群においては、血中 P は投与後 8 h でピークを示し以後 16 h まで漸減傾向を示した。(0 h: 4.4 ng/ml , 8 h: 44.4 ng/ml , 16 h: 13.5 ng/ml) 卵巣 PA は投与後 16 h でピークを示し以後 32 h まで漸減傾向を示した。(0 h: $0.48 \text{ mU/mg wet wt.}$, 16 h: $2.72 \text{ mU/mg wet wt.}$, 32 h: $1.32 \text{ mU/mg wet wt.}$) 投与後 16 h における排卵数は 40 個以上であった。排卵を完全に抑制する CK 2 mg を HCG と同時投与した場合投与後 8 h の血中 P は 9.5 ng/ml , 16 h の卵巣 PA は $1.91 \text{ mU/mg wet wt.}$ であり、HCG 単独投与群と比較して両者とも有意に減少した。以上の様に、排卵を完全に抑制する 3β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor (CK) を投与した場合、排卵期前の血中 P が減少したのみならず、排卵期の卵巣 PA-plasmin 系への影響が示された。

京都府立医科大学産婦人科学教室

○東山秀聲, 保田仁介, 岡田弘二

clomiphene 無効剤に対する prednisolone-clomiphene 療法の作用機序を明らかにする目的で研究を行った。〔方法〕 clomiphene 無効第1度無月経婦人の血中LHの基礎値によって、LHが40 mIU/ml未満の normo-LH群と40 mIU/ml以上の hyper-LH群に分けた。Ⅰ. positive feedbackに対する作用; 各群について prednisolone 投与を行わない対照と prednisolone 投与周期に Premarin 負荷を行い、両周期の estrogen に対する positive feedback と血中ホルモン値を比較した。Ⅱ. 下垂体の反応性に及ぼす影響; 各群の対照周期と prednisolone 周期の周期第10~15日に LH-RH 負荷を行い、負荷後の LH, FSH の変動を調べた。〔成績〕 両群とも、Premarin 負荷直前の血中 E_2 は prednisolone 周期では対照周期より有意に増加した。血中 testosterone は prednisolone 周期で低下した。負荷直前の prednisolone 周期の血中 LH は、normo-LH 群では対照周期のそれより増加したが、hyper-LH 群では LH は低下した。また、hyper-LH 群では prednisolone 周期の FSH が増加した。Premarin 負荷後の LH は、両群とも対照周期、prednisolone 周期ともに負荷後72時間値がピークを形成し、prednisolone 周期の最大増加率は対照周期より両群とも有意に高かった。LH-RH に対する下垂体の反応性は、hyper-LH 群の LH, FSH は両者とも対照周期と prednisolone 周期とでは有意な差はなかった。しかし、normo-LH 群では prednisolone 周期の反応性は過剰となり、LH-RH 負荷後60分から180分の LH, FSH 値はともに対照と比べて有意に高くなった。以上より、normo-LH 群、hyper-LH 群とも prednisolone により卵巣からの E_2 分泌増大によって estrogen に対する positive feedback 機能が改善されるが、その機序には両者間に差がみられた。hyper-LH 群では、LH の抑制、FSH の増大、卵巣性 androgen の抑制により卵胞発育が促進され、 E_2 亢進がおこる。normo-LH 群でも E_2 は亢進するが、これは prednisolone による卵巣の gonadotropin に対する感受性の増大によるものと思われた。

10 高ゴナドトロピン性卵巣機能不全症における排卵例の検討

九州大学医学部産婦人科

○松口博之, 尾上敏一, 大久保信之, 井村睦規, 中村元一, 大塚治夫, 中野仁雄

従来、hypergonadotropic hypogonadism の病態は、卵巣自体の障害を表わすものと考えられ、一般にこのような例では排卵は期待出来ず、妊娠についての予後は、きわめて不良であるとされて来た。しかし、我々が不妊外来で経験する症例の中には、稀にはあるが、全く予期せず排卵、さらに妊娠に至る例も認められる。今回、hypergonadotropic hypogonadism と考えられる症例について検討を加えてみたので、ここに報告する。

対象は、九州大学付属病院、婦人科不妊外来を昭和47年10月以降受診したもののうち、LH, FSH 測定の結果、共に40 mIU/ml以上であったもの、75例である。

約17%に自然排卵も含めて、クロミッド、HMG療法後に、排卵が認められた。このような排卵例を、排卵の認められなかった例と比較検討した結果 LH/FSH ratio の高い例に、排卵例の多い事がわかり、LH/FSH ratio が hypergonadotropic hypogonadism の重症度と相関することが予想された。

対象とした症例中には、いわゆる gonadotropin resistant ovary に含まれるものなど、多くの病態をもつものが含まれている可能性があるが、少数例とはいえ、このように治療によって排卵を誘発することが可能なものが存在することを認識することは、臨床上及び今後の排卵誘発法の研究に重要であると考えられる。

11

原発性無月経患者の内分泌学的検討

札幌医科大学産婦人科 ○東口篤司・浜松美穂・幡 洋・
田中昭一・橋本正淑

前回我々は昭和48年より50年の3年間における原発性無月経患者の内分泌学的検索を第20回総会で発表したが、今回はその第2報として昭和51年より57年の7年間における同症例22例について報告する。初診時年齢は18才から33才までで、障害部位別には、卵巣性無月経が最も多く10例で、このうち5例がTurner症候群であった。次にProlactin産生下垂体腫瘍1例を含む中枢性無月経が8例。また4例が子宮性無月経であり、腹腔鏡によって子宮の無形成、あるいは形成不全を確認したが、Müller管形成不全型が2例、Rokitansky-Hausen-Küstner症候群1例、Gonadal dysgenesisをとともなう症例が1例であった。卵巣性および中枢性の症例では、第Ⅱ度無月経が12例と最も多く、第Ⅰ度無月経2例、不明4例であったが、Kaufman療法によって、第Ⅱ度無月経であった2例が第Ⅰ度となった。この2例はいずれも中枢性機能障害の症例であった。22例中両親あるいは祖父母同志がいとこ結婚だった症例が3例あり、中枢性1例および、Turner症候群1例を含む卵巣性の症例2例であった。一部を除いて尿中Estrogen、Pregnanediol、17KS、17OHCS、あるいは血中Estradiol、progesteroneを測定した。ほとんどの症例で各々低値を示した。Turner症候群の5例に対するLHRH testでは、4例がhypergonadotropic、good responseで性腺異常型を示した。中枢性機能障害型7例(32%)は従来報告されている頻度と比較して多く、LHRH testではhypogonadotropic、poor responseを示したものが4例、normogonadotropic、good response 1例、normogonadotropic、poor response 1例、不明1例であった。また、hypogonadotropic、poor responseの2例にPMSあるいはHMGによる排卵誘発を行ない妊娠分娩に成功している。

12 卵胞期初期、排卵期、黄体期中期および黄体期中期でのhCG注射前後における

コレステロール値

北海道大学産婦人科学教室

○田中 俊誠 桜木 範明 佐藤 春美
大河内 俊洋 藤本 征一郎 一戸 喜兵衛

ヒト正常黄体(CL)は1日最大25mgものprogestins(P)を分泌する。この分泌を制禦するのはLDL-cholesterol(LDL-C)であることが多くのin vitro実験で明らかにされた(Gwynne & Strauss III. Endocrine Reviews 3:299, 1982, Carr et al, Fertil Steril 38:303, 1982)。LDL-Cがin vivoにおいてもP産生の基質として利用されていることを明らかにすることを本研究の目的とした。北大不妊・内分泌外来に通院する34人を対象とした。同一症例から可及的に月経時(M)、排卵期(Ov)、および黄体期中期(MLP)において採血(AM10:00-10:30)し、総コレステロール(TC)、遊離コレステロール(FC)、エステル型コレステロール(EC)、トリグリセリド(TG)、リン脂質(PL)、および電気泳動上LDLに相当するβ-リポタンパク(β-Lipo)を日立-716、およびGreiner GSA-IIを用いて測定した。一部症例においては、MLPでhCG 10000IUを注射し、0'、15'、30'、60'での各脂質ならびにProgesterone(P4)を測定した。以下の結果がえられた。(1)全ての脂質は月経周期において同様の動きを示した。即ちM≧Ov>MLPの順に低値を示した。(2)TC、FC、ECはMLPにおいてM、Ovより有意に低かった。TCはM: 164.9±5.1(M±SE, n=20)mg/dl, Ov: 158.3±3.9(n=22), MLP: 138.2±3.7(n=13)(p<0.001)。(3)β-Lipo(LDL)はM: 458.0±28.9(n=20)mg/dl, Ov: 404.6±21.4(n=22), MLP: 346.4±16.6(n=13)でMLPにおいてOvより有意(0.025<p<0.05)に低かった。(4)MLPでhCGを注射すると、P4は前値11.9±1.7(n=6)ng/mlから30-60分で18.8±4.2(n=6)と増加したが、各脂質は15'、30'、60'いずれにおいても全く変化しなかった。例数が少なく断定的には論じられないが以下のことが示唆された。(1)OvからMLPにかけてβ-Lipo(LDL)に運ばれたcholesterolが流血中からCLに多量に取り込まれてステロイド合成の基質になる。(2)MLPにhCGを注射した場合にP4が増加するのは流血中のLDL-Cが利用されるのではなく、すでにCL内にLDL-Cとして運ばれて貯蔵されていたcholesterolが利用される

13 HMG-HCG 投与婦人より得られた卵胞液中の インヒビン濃度について

立川共済病院 産婦人科

Dept. of Physiology, Univ. of Maryland

慶応大学 医学部 産婦人科学教室

○田辺清男, 山口光哉

Cornelia P. Channing

白石 悟, 中村幸雄, 飯塚理八

(目的) 正常性周期を有する婦人に Human Menopausal Gonadotropin (HMG) を投与して排卵誘発を試みても、卵巣には多数の発育卵胞が認められ、また血中エストロゲンが高値を示すにもかかわらず、内因性の LH/FSH surge が発生しない事は良く知られた事実である。今回我々は、インヒビンがこの事に関与しているのではないかと考え以下の如き研究を行い、興味ある結果が得られたので報告する。

(方法) 10名の正常婦人に月経周期第3日目より血中エストロゲン値が 300 pg/ml 以上に達するまで連日 150 IU の HMG を投与した。最終 HMG 投与50時間後に $10,000 \text{ IU}$ の HCG を投与し、更にその36時間後に卵胞液を採取した。一方、HMG の投与を受けない排卵期の正常婦人より得られた15の卵胞液を対照とした。インヒビンは既に我々が発表した (JCEM 52:1193, 1981)、ラット下垂体前葉細胞培養法により測定した。ステロイドはそれぞれの特異的な RIA 法により測定した。

(結果) HMG-HCG 投与を受けた婦人の卵巣には2~5ヶの卵胞が認められ、 $1.5 \sim 45 \text{ ml}$ の卵胞液及び成熟卵が採取された。その卵胞液中のインヒビンは $204 \pm 14 \text{ units/10 } \mu\text{l}$ (Mean $\pm$ SE) であり、対照の卵胞液中 (65 ± 14) より有意に ($p < 0.001$) 高値を示した。しかし、エストロゲン及びプロゲステロンは対照卵胞液中に高濃度に存在した ($p < 0.005$)。卵胞の大きさは両群共に差が認められず、卵胞はすべて健常卵胞であった。

(考案) 以上の成績及びインヒビンを含有するブタ卵胞液をサルに投与すると排卵前期の LH/FSH surge が抑制される事実より、HMG-HCG 投与を受けた婦人には高濃度のインヒビンが存在して、直接下垂体に(あるいは間脳にも?) 作用して内因性の LH/FSH surge を抑制している可能性が示唆される。

14

ヒト卵胞液中 gonadotropin 抑制物質の gonadotropin 誘発排卵への影響と
ヒト卵の成熟度との関係

山形大学医学部産科婦人科学教室

○斎藤英和, 川越慎之助, 金杉 浩, 小川哲司, 楊 美貴, 広井正彦

(目的) ヒト卵胞液中 gonadotropin 抑制物質の gonadotropin 誘発排卵への影響とヒト卵の成熟度との関係について検討した。(方法) 当科を訪ずれた正常月経周期を持ち、卵管のマイクロサージェリーを行っても、卵管の通過性が得られなかった卵管性不妊患者を対象とした。clomid 150 mg を月経周期第5日目より投与し、最大卵直径が 18 mm に到達した時点で HCG $5,000$ 単位を投与した。HCG 投与後36時間目に、腹腔鏡下に卵胞液を吸引した。卵の成熟度は、卵丘の大きさ、放射冠の鮮明度によって、0から3のスコアにて判定した。また、卵胞液中の gonadotropin 抑制物質の活性は、体重 14 g のマウスに PMS 5 IV と卵胞液 0.5 ml を投与後、24時間目にマウス卵巣重量、排卵数で判定した。(成績) 卵の成熟度は、 1.38 ± 0.14 (M $\pm$ SEM) であり、範囲は、成熟度1と2のみであった。マウスの卵巣重量は対照群で $3.55 \pm 0.45 \text{ mg}$ 、PMS 投与群で $9.25 \pm 0.25 \text{ mg}$ であった。PMS と各卵胞液を同時投与した群では、すべてに、PMS 単独投与群より軽く $6.59 \pm 0.43 \text{ mg}$ であった。また排卵数においては、生食のみのコントロールが、0個であるのに対し、PMS 投与群では、 12.5 ± 2.5 個であった。PMS と卵胞液同時投与群では、 3.15 ± 0.88 個であり有意と抑制された ($P < 0.005$)。また卵の成熟度によって分けると、卵巣重量では成熟度1度は $7.43 \pm 0.53 \text{ mg}$ で、成熟度2度では $n = 5.4 \pm 0.31$ であり、有意に成熟度の高い卵を含む卵胞液の方が卵巣重量の抑制は強かった。また排卵数においては成熟度1度では 5.12 ± 0.83 個であり、成熟度2度では0個であり、成熟度の高い卵を含む卵胞液の方が、排卵の抑制は強かった。しかし、卵巣重量と排卵数は有意な相関が認められず、成熟スコアと卵巣重量または排卵数には有意な相関が認められた。($r = -0.63$, $r = -0.82$) (結語) 成熟度が高い卵を含む卵胞液中の gonadotropin 抑制作用は、成熟度が低い卵を含む卵胞液より、強く gonadotropin 誘発排卵を抑制した。

15

ヒト卵胞液中のステロイドホルモンと卵子の形態

慶大・産婦

○倉沢滋明, 遠藤芳広, 三浦麗子, 鈴木秋悦, 飯塚理八

卵子の成熟は、顆粒膜細胞の増殖と、卵胞内ステロイドホルモン産生を含めた卵胞の発育と相関している。われわれは各種発育段階にあるヒト卵胞の卵胞液中ステロイドホルモン濃度を測定してその動態を検討し、卵胞中より得られた卵子の形態との相関について観察した結果を報告したい。

ヒト卵胞より吸引した卵胞液は、卵子を採取したのち凍結保存し、radioimmunoassay 法によって、各ステロイドホルモン濃度を測定した。その結果、卵胞液中の estradiol は、血清中より著しく高く、とくに大卵胞中の濃度は、小卵胞に比較して高く、また正常形態の卵子は、濃度の高い卵胞中から多く得られた。progesterone 値の変動は、estradiol と類似しており、大卵胞ほど値が高かった。

卵胞液中の主要な androgen は、androstendione である。卵胞液 androstendione 濃度は、大卵胞と小卵胞で明確な差はなかった。正常卵胞では androgen は estrogen に転換される。しかし閉鎖卵胞においては、顆粒膜細胞は androstendione の産生を続けるが、aromatase 活性は減少し、その結果 estradiol の産生が低下すると考えられる。一方 testosterone 濃度は、大卵胞では小卵胞より低下する傾向がみられた。すなわち卵胞の発育とともに testosterone は減少すると考えられる。

androstendione と estradiol の比率では、その比が高いものは aromatization の低いものであり、これらの卵胞は閉鎖卵胞と考えられる。このような卵胞からは変性卵が高率に見出された。また大卵胞ではこの比はきわめて小さく、それらからは正常卵が得られた。

以上、卵胞液のステロイドホルモンの動態は、卵子の生物学的活性との相関で非常に重要であり、今後さらに卵子の評価にともなう指標として検討を加えていきたい。

16

卵胞液吸引圧の安全性と卵吸引成績

山形大学医学部産科婦人科学教室

○楊 美貴, 斎藤英和, 金杉 浩, 小川哲司, 広井正彦

〔目的〕卵管性の不妊症でマイクロサージェリーを行っても、卵管の通過性が得られなかった患者にとつて、体外受精は残された唯一の治療法となっている。しかし体外受精の成功率は低く、多くの点で改善の余地が残されている。今回、卵採取の際の卵胞液吸引について、基礎面、臨床面より検討した。〔方法〕基礎実験では、マウスに妊馬血清性腺刺激ホルモン5単位を投与後48時間目にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン5単位を投与し、16時間後に頸椎脱臼法にて殺し、卵管より卵丘塊を洗い出した。直ちに、ヒアルロニダーゼにて顆粒膜細胞を除いた後、卵は実体顕微鏡下に形態の正常のものをを選び、10%の血清を添加したHams F-10修正培養液を含むFalcon2001チューブに入れた。Ovum-Pick up-setを用いて吸引圧25, 50, 100, 200, 400mmHgにて別のチューブに吸引した。実体顕微鏡下に卵の形態を観察し、正常型と異常型とに分類した。臨床面では、このOvum-Pick up-setを用いて、100mmHgの圧にてヒト卵胞を吸引した。〔成績〕マウスの卵を吸引すると、圧が上昇するにつれ、回収率が低下する傾向があるが有意な差は認められなかった。吸引圧が上昇するにつれ異常形態卵は増加する傾向があり、25mmHgの圧では異常卵は3.6%, 50mmHgでは4.0%, 100mmHgでは10.3%, 200mmHgでは48.0%, 400mmHgでは68.2%であり、25mmHgに比べると、200, 400mmHgで有意に上昇した($P<0.005$)。ヒト14周期に40回の卵胞吸引を試み、31回(77.5%)に卵を認め、9回に卵を認めなかった。周期あたり2.2個の卵が吸引された。卵が吸引された卵胞の卵胞液量は、 4.15 ± 0.34 ($M \pm SEM$) mlで、卵が吸引されなかった卵胞の卵胞液量は 3.56 ± 0.44 mlとやや少ないが、有意の差は認めなかった。〔結語〕卵を吸引する際、マウスの顆粒膜細胞を除去した卵から考えると100mmHgまでは影響は少ないと思われるが、この圧でヒト卵胞液を吸引すると、その77.5%に卵を認めた。

17

家兔卵胞壁頂部における酸性ホスファターゼ (AcPase) 活性の酵素細胞化学的検討

京都大学医学部婦人学科産科学教室 ○成本勝彦, L. L. Espey, 岡村 均

京都大学医学部解剖学教室 酒井真弘, 小川和朗

【目的】排卵前卵胞壁頂部の Lysosome (LYS) に、排卵酵素の産生源としての意義が認められているが、今回我々は、家兔に HCG を投与し、卵胞壁頂部の各細胞層における AcPase 活性の存在部位とその排卵時変化を酵素細胞化学的に比較検討した。【材料と方法】家兔に HCG (50 IU/kg) を静脈注射し、0, 4, 6, 9, 11 時間後に夫々静脈麻酔下で開腹した。heparin 加生理的食塩水を腹部大動脈より 2 分間灌流後、直ちに 2% glutaraldehyde で 5 分間灌流固定した。その後、卵巣を採取し、成熟卵胞を含む 1~2 mm 巾の厚切り切片を作製後、2% glutaraldehyde と 2.5% paraformaldehyde の混液で 40 分間 4℃ で浸漬固定した。緩衝液にて洗浄後、microslicer で卵胞壁頂部を含む 50~70 μ m 巾の切片を作製した。AcPase 活性検出には、Gomori 法にて室温又は 37℃ で 30~90 分間浸漬反応を行なった。対照実験には、10mM NaF を添加した反応液を用いた。浸漬反応後、1% OsO₄ で 60 分間後固定し、脱水後、型の如く Epon 包埋し、超薄切片作製後、酢酸ウラニル染色のみを行ない電顕観察をした。【結果】HCG 投与 0 時間の卵胞壁頂部では、胚上皮細胞、白膜と外英膜の線維芽細胞及び顆粒膜細胞内の LYS 様顆粒と Golgi 装置に、微弱な AcPase 活性が検出された。HCG 投与 9 時間では、同じ部位に強い AcPase 活性が認められたほか、白膜と外英膜の線維芽細胞には、不規則な形態をした LYS の内部及びその周囲に瀰漫性に活性が認められた。NaF 対照実験では、活性を示す反応産物は認められなかった。【結論】卵胞壁頂部を構成する胚上皮細胞、白膜と外英膜の線維芽細胞及び顆粒膜細胞の 3 種の細胞内に、AcPase 活性陽性の LYS が存在する事が確認された。特に、白膜と外英膜の線維芽細胞では、HCG 投与前と排卵直前とで、AcPase 活性に著差が認められたので、線維芽細胞の LYS が排卵酵素の主な産生源である可能性が考えられる。

18

尿中 Estradiol enzyme-immunoassay 法による排卵時期の予測

新潟大学医学部産婦人科

○広橋 武・田中邦男・須藤祐悦・西村紀夫・佐藤芳昭・竹内正七

〔目的〕：排卵期の診断法として①BBT 測定、②子宮内膜の biopsy による検索、③膣スミアによる検索、④頸管粘液による検索、⑤血中 Estrogen および LH peak による検索などがあげられる。しかし月経周期が不規則でかつ頸管粘液分泌不全を伴った症例では①、④の方法は不確実である。また②、③、⑤の方法は測定設備の問題や検査結果がわかるまで時間がかかりすぎるという難点がある。そこで今回、尿中の Estradiol の簡易測定法 (酵素反応法) により外来患者の排卵時期の予測を試みた。

〔方法〕：BBT 上推定排卵日と思われる時期の前後、連日 24 時間尿を約 5 日間採取して Estradiol enzymatique kit (bio Merieux 社) により測定した。また同一検体を用いて、尿中 LH/HCG を Hi-gonavis で測定比較した。

〔結果〕：頸管粘液分泌不全の症例でも、尿中 Estradiol 値は正常域を示し、尿中 Estradiol 値が 10 μ g/l 以上となると、排卵日が近いことが推測された。尿中 LH に関しては推定排卵日には 52.7 ± 49.8 IU/l を示したが、ばらつきが大きく、精度的には本法における尿中 Estradiol 測定の方が排卵の推定に役立つと思われた。また尿中 Estradiol の radioimmuno assay 法との比較においては $r = 0.609$ と比較的良好な相関を示した。

現在、Estradiol, LH などは radioimmuno assay の確立により微量定量が可能になったが、廃棄物処理の問題等が存在する。しかし、本法はそれらの問題はなく、本測定法は簡便でしかも頸管粘液分泌不全症などの臨床的に排卵日の推定が困難な症例をモニターする上において、臨床的に有用であると思われる。

19 高感度尿中エストロゲン測定法の臨床的検討

九州大学産婦人科学教室

○大久保信之, 中村元一, 井村睦規, 大塚治夫, 尾上敏一, 中野仁雄

〔目的〕従来より, ギナドトロピン療法中の卵胞成熟モニターとして種々の方法が試みられてきた。我々は, 卵胞成熟モニターとしての高感度尿中エストロゲン測定法の有用性を検討する機会を得たので報告する。

〔方法〕1. 基礎実験: ④ 5.0 ng/ml から 0 ng/ml のエストロゲン濃度において感度試験を行なった。⑤ 尿を検体とするため, 尿中成分, 特にグルコース及びアルブミンの反応性に及ぼす影響について検討した。2. 臨床実験: ④ 正常月経周期を有する6名の婦人について, 1周期連続採尿を行ない尿中エストロゲン濃度の変化をしらべた。⑤ ギナドトロピン療法中の婦人について, 卵胞成熟モニターとして, hMG投与中及び, hCG切り換え時の尿中エストロゲン濃度を測定した。

〔結果〕1. 基礎実験: ④ 本測定法の感度は 1.0 ng/ml であった。⑤ 10 mg/ml 及び 20 mg/ml のグルコース, 5 mg/ml 及び 10 mg/ml のアルブミンによる反応性への影響はほとんど認められなかった。2. 臨床実験: ④ 正常月経周期を有する婦人においては, 排卵前と黄体中期に, 40~80 ng/ml の尿中エストロゲン濃度のピークを認めた。又, 排卵前の尿中エストロゲン濃度のピークは尿中 LH のピークより1日前後早かった。⑤ ギナドトロピン療法を行なった婦人では, 尿中エストロゲン濃度は, hMG投与とともに増加し, hCG 切り換え時には 40~100 ng/ml に達した。

20

赤血球凝集阻止反応を応用した高感度尿中estrogen半定量法による
卵胞成熟のmonitoring

山形大学医学部産科婦人科学教室

○川越慎之助, 斎藤英和, 広井正彦

〔目的〕排卵の時期を的確に知ることは、不妊症の治療や家族計画の上でも極めて重要である。今日, radioimmunoassayや超音波などである程度知ることが出来るが, 前者はとくにisotopeを用いる為に, また, 後者は高価な器械を必要とし, これらを全ゆる診療機関で行えない欠点があった。従って卵胞成熟の指標として卵胞より分泌されるestrogenを尿中で測定し, しかもimmunoassayで可能であれば望ましいことである。今回, 持田製薬より開発された高感度尿中estrogen kitを用いて産婦人科領域での応用を試みた。〔方法および成績〕(1)月経周期順調な健康20才代婦人21例につき, BBTと共に午前10時前後の尿を採取し測定した。排卵4日前より尿中estrogenは40 ng/ml前後と上昇し, 排卵日には48.5±5.7 (S.E) ng/mlと最高値を示した。排卵後1日目では25.0±2.9 ng/mlと急速に減少し, 黄体期中期ではゆるやかなピークを示した。(2) clomid+HCGで排卵誘発時には排卵日には尿中estrogenは63.3±15.0 (S.E) ng/mlと上昇し, LH peakと一致した。HMG+HCG療法でもほぼ同様の傾向を示した。(3)両側卵巣摘除された成熟期婦人4名と, 60才以上の閉経婦人5名について同様に検討したが, 尿中estrogenは20 ng/ml以下と低値を示した。(4)妊娠6週より12週までの33例では妊娠週数の増加につれて5週で20 ng/mlが12週で640 ng/mlとはほぼ直線状に増加した。

〔考案および独創点〕排卵の時期を予知するものとして, 従来より基礎体温, 頸管粘液, 膣スミアインデックス, 血中estrogenのradioimmunoassayなどが用いられて来た。そのうち血中estrogenの測定が最も注目されて来たが, 測定までに時間がかかること, 採血のための疼痛などで頻回に採血出来ない欠点があった。そこで尿中estrogenをimmunoassayで測定することが検討されて来た。今回, 高感度の測定kitが開発され, 臨床的に応用し意義あるものと認めた。

21

HAIRによる尿中微量エストロゲン測定法 (MS-8301) を用いた卵胞成熟度判定

東邦大学第一産婦人科学教室

久保春海, 林鴻程, 片山進

近年, IVF-ET法の臨床応用が開始されるに伴い, 多くの成功例が報告されるようになった。しかし, 内視鏡による採卵の timing を決定するには, まだかなりの制約と労力が必要である。このため, 卵子の成熟度を適確に予知する迅速, 簡易な方法の開発が重要な課題となってきた。今回, 我々は新しく開発された尿中E-HAIR法により, E. 値を marker として採卵の timing を検討した。MS-8301を用い月経周期D7より3hrs. 毎に連日尿中E. を測定すると同時に尿中LH値も測定した。更にE.surge後, U.S.G.により卵胞径を測定した。E.&LH surgeより各時間毎に内視鏡検査を施行した。対象は不妊症例で排卵性周期が自然もしくは誘発剤により確立しており, 更に不妊原因探究のため, 内視鏡検査実施予定の症例 (n=5) とした。

D7の7:00 a.m.より3hrs. 毎の採尿, 4℃保存を指示し, 検体は24hrs. 毎に持参させ, 直ちにE., LHを測定した。尿中E.の卵胞期 baseline levelは ave. $20\text{ ng/ml} \leq$ であり, 変動或は $0 < E. < 30\text{ ng/ml}$ であった。従って, E. surgeの onsetは $40\text{ ng/ml} \leq$ が9hrs.以上持続した時, その第1検体採取時を onset とみなした。E.surgeの peak 値は自然排卵周期では $60 \sim 80\text{ ng/ml} \geq$ であり, 排卵誘発例では $100 \sim 180\text{ ng/ml} \geq$ と高値を示した。E. surgeの onsetはLHのそれと比較して, 16.5 ± 9 (m±S.D.) hrs. 早く認められた。onset 40hrs. 後より5hrs. intervalで5例の内視鏡検査を実施し, 卵胞, 排卵の有無を確認した。この結果, onsetより50hrs. 後迄は排卵は認めず, 55,60hrs. 後の2例で排卵が確認された。従って, 排卵は onsetより50hrs. 以降に起きる事が予測された。以上の結果, 尿中E-HAIR法によりE.はLH surgeに先駆けて認められることから, 内視鏡採卵操作の計画を予め準備することが可能であり, 更にE.値を直接測定することが短時間で可能であるため, real timeの卵胞成熟度を評価することが可能となった。

22

超音波断層法による卵胞発育と排卵の観察

徳島大学産科婦人科学教室

○中山孝善, 高柳 真, 吉田篤司, 松下光彦, 山野修司,

京都大学医学部産婦人科 森 崇英

今回我々は, 正常月経婦人, クロミフェンおよびHMG投与症例計21名39周期について, 超音波断層法による卵胞計測ならびに排卵の観察, 血中ホルモン定量 (Ed, プログステロン (P), LH, FSH) を排卵前5日間, 排卵後3日間行ない①卵胞発育の経日的変化, ②排卵の観察, ③Edピークと排卵日の関係, ④LHピークと排卵日の関係, ⑤排卵とP値の関係, ⑥卵胞数とEd値の関係, ⑦卵胞数とP値の関係, ⑧BBTと超音波診断による排卵日との関係, ⑨IVF症例7例につき8時間毎の卵胞観察による尿中LHとの関係を検討し次の結果を得た。

①卵胞発育パターンはクロミフェン投与群が他の群よりいずれも大きく, 排卵前日の最大卵胞径は $18 \sim 49\text{ mm}$, 平均 26.9 mm であり, 非投与群は $16 \sim 32\text{ mm}$, 平均 23.2 mm であった。②排卵は卵胞の消失, 5 mm 以上の縮小, 形態の変化, 内部エコーの出現, 腹水貯留像で判定したが, 最もよく出現するパターンは, 卵胞の消失, 縮小であり, 次いで著明な腹水像, 内部エコーの出現であった。③Edピークより排卵までは2日が43.6%, 次いで3日の23.1%であった。④LHピークより排卵までは1日が41.0%, 2日が35.9%の順であった。⑤排卵時は, いずれの症例も軽度のPの上昇がみられ, クロミフェン投与群は平均 3.79 ng/ml , 非投与群 2.38 ng/ml で両者間に有意差がみられた。⑥卵胞数とEdピーク値の関係は, 卵胞数の増加とともに高値となり, 卵胞1ヶあたりEd値は約 500 pg/ml でクロミフェン投与群が高値を示す傾向がみられた。⑦卵胞数とP値の関係をみると卵胞数3ヶ以上では, それ以下の群に比し高値であった。⑧BBT上低温相最終日に排卵のあった例は8.6%であり, 高温相1日目が34.3%で最も多く, 次いで2日目が28.6%であった。⑨尿中LH上昇開始後16~24時間で著明な卵胞径の増大がみられ, LH上昇開始が, 超音波計測により推定出来た。

以上より不妊疾患の治療に超音波断層法が有用であることが示唆された。

23 超音波検査による排卵期卵胞の観察

— 腹腔鏡所見との対比 — 第2報

東海大学医学部産婦人科

○本田育子, 内村道隆, 小林善宗, 井上正人, 藤井明和
東海大学病院中検 小林久雄

In vitro fertilization における採卵時期の決定や複数の卵胞の認められる不妊症治療例の卵胞発育モニターに超音波検査は不可欠なものとなってきている。第27回本学会において Clomid 投与群とボランティアの卵胞数, 卵胞発育速度, 卵胞最大径等について腹腔鏡所見と対比し報告した。今回は頻回に同一卵胞を超音波にて, モニターしえた症例より個々の卵胞の発育曲線に注目し, 排卵直前の卵胞形態について検討した。対象は本院家族計画外来にて検査治療を受けている不妊症婦人60名, 年令26~43才, 外来にて Clomid 100~150mg/日 5日間服用後排卵が予想される時期に腹腔鏡検査を予定し, その2~5日前より経時的に超音波検査を行ない, 最大径 18mm以上の卵胞が認められた時に HCG 5000単位筋注し, 約36時間後に腹腔鏡下に卵胞液を吸引し卵胞液中の成熟卵子の有無を確認した。卵胞の消失, 卵胞径の急激な減少, 卵胞内全体にみられる内部エコーの出現をもって超音波上の排卵とした。HCGを投与した時点を0として dominant follicle second follicle の36時間後の最大径は各々 $\text{mean} \pm \text{S.D. } 28.3 \pm 1.5\text{mm}$, $22.8 \pm 4.4\text{mm}$ で second fol. は dominant fol. に比し HCG 投与12時間後に増大傾向を認めた。HCG投与前に超音波上 20mm 程度の dominant fol. が HCG 投与後 25mm に到ると, 24時間近くに排卵のおこる可能性が示唆され, 又 25mm をこえると発育速度は減少し発育曲線はプラトーとなる傾向もみられた。又, ダグラス窩貯留液量の増加に伴い stigma を認める症例は多くなり, 排卵によるダグラス窩貯留液量の増加をみた。更に貯留液量が超音波所見上少量であれば同一症例の他の卵胞より成熟卵子は採取可能であり, 排卵時期の差が示された。

24

排卵誘発剤使用時における卵胞発育の超音波診断

京都府立医科大学産婦人科学教室

○富岡 恵, 辻 雅路, 大野洋介, 山元貴雄, 岡田弘二

【目的】不妊症患者, 特に排卵障害を有する症例の治療において, 基礎体温, 頸管粘液の状態, 血中各種ホルモン値の測定だけでなく超音波診断装置を用いた卵胞の観察は, 現在必要不可欠である。しかしその観察が実際の治療に結びつかなければ意義ある観察とすることができない。そこで我々は, 正常婦人及び不妊症患者において卵胞の検出及び排卵までの過程の連続的観察を行ない, 発育過程の検討, ならびにクロミッドやhMG投与例においては各々の治療法別の卵胞発育過程の差を検討した。

【方法】正常月経周期婦人9名(11周期)不妊症患者38名(81周期)不妊症患者のうち卵胞期クロミッド投与群延べ14名(24周期)hMG投与群延べ23名(34周期)クロミッド+hMG併用群延べ6名(11周期)無治療群延べ11名(12周期)を対象とした。診断装置としては, 新しく開発された電子セクタ式走査装置(アロカFANSO NIC 190)を使用し, 経腹的走査により, 膀胱中等度充滿下に卵胞を連日観察した。尚, 本装置は従来のリニア装置に比べ, 探触子巾が短く, 軽度凸面構造を有している為, 腹壁よりのより鮮明な卵胞検出が可能である。

【結果】今回検討を行なった全症例において卵胞検出が可能であり, 卵胞検出率は100%であった。不妊症患者のうち排卵を確認できたものは81周期中71周期であり排卵確認率は88%であった。とくにhMG投与群の排卵確認率は症例別で85%(20名)周期別で69%(29周期)と高率であり, うち5名(5周期)に妊娠が成立した。妊娠成功率は症例別で25%周期別で17%であった。推定排卵日前日に確認された最大卵胞径は, 正常婦人 $2.22 \pm 0.14\text{cm}$, クロミッド投与群 $2.28 \pm 0.27\text{cm}$, hMG投与群 $2.02 \pm 0.21\text{cm}$, クロミッド+hMG投与群 $1.97 \pm 0.23\text{cm}$, 無治療群 $2.01 \pm 0.24\text{cm}$. という結果を得た。

25

遅発排卵周期における卵胞発育の超音波学的検討

山口大学医学部産科婦人科学教室

○秋田 彰一・宮内 文久・上田 一之・蔵本 武志
加藤 紘・鳥越 正

基礎体温上2相性を示す症例の中でも、卵胞期の異常に長いものは遅発排卵とされ、内分泌学的にも異常を認めることが多いが、その卵胞発育過程の詳細は不明である。今回我々は、遅発排卵婦人の卵胞発育過程を超音波断層法にて観察するとともに、血中LH、FSH、エストラジオール(E_2)を経日的に測定し、正常月経周期のそれと比較検討した。

方法：基礎体温上2相性を示し、かつ正常黄体機能を有すると思われる婦人33名56周期を対象とした。症例を卵胞期の長さにより、月経開始後排卵までの日数が17日以下の正常群(38周期)および、18日以上遅発排卵群(18周期)の2群に分け、月経開始後できるだけ早期より卵胞の発育を超音波断層法(使用装置アロカSSD 250)にて経日的に観察した。また同時に血中 E_2 、LH、FSHをRIAにて測定した。なお超音波断層法にて、卵胞の消失あるいは卵胞径の明らかな縮小が認められた日を排卵日とした。

成績：正常群および遅発排卵群共に、卵胞期の初期に既に多数の卵胞が認められた。卵胞発育は、前半期のゆるやかな時期と後半期の急速な時期とに区別され、遅発排卵群では正常群に比して前半期卵胞発育のゆるやかな期間が明らかに延長していた。卵胞の急速な発育は通常排卵前6～7日目より開始したが、この時期の卵胞発育の速度、卵胞の大きさに関して両群間では特に差を認めなかった。血中 E_2 濃度は、両群共に卵胞の急速な発育にともなって経日的に増加し、かつ主席卵胞の径と血中 E_2 濃度の間には明らかな相関関係が認められた。血中LH、FSH値に関しては両群間に相違を認めなかった。

結論：超音波学的所見により、卵胞発育には前半のゆるやかな発育時期と、後半の急速な発育時期があり、遅発排卵群では、この急速な卵胞発育開始の時期が何らかの原因で遅れていることが判明した。また、一度卵胞の急速な発育が始まるとその速度、期間は各症例ともほぼ一定であった。

26 尿中LH測定と超音波断層法による排卵時期決定とその前後の内分泌動態分析

東京大学医学部産科婦人科学教室

○梶 治、木下勝之、岡井 崇、椋棒正昌、佐藤和雄、水野正彦、坂元正一

〔目的〕体外受精、胚移植の臨床応用が不妊症治療の一つの手段として考えられるようになり、卵の採取という面からも、卵胞および卵の成熟、排卵過程に対する関心が高まっている。我々は超音波断層法による卵胞発育、排卵の時期決定とLH surgeを中心とした内分泌学的変化を経時的に分析し、排卵前後の内分泌動態を時間の単位で明らかにしようとした。

〔方法〕21才から24才の女性13人の1ないし連続した周期を対象として、月経周期初日より基礎体温を記録、経日的に超音波断層法による卵胞発育の観察、採血採尿による内分泌学的検索をおこなった。排卵の予測される2日前より、4時間毎に採血採尿をおこない、LHサージをとらえ、排卵の予測される時間帯では、持続的に超音波の観察をおこない、卵胞の形態を観察し排卵の時刻を同定した。尿中のLH測定は、免疫学的方法(Hi-Gonavis; 持田)により、複数の希釈系列を用い半定量した。血中LH、progesterone、estradiol- 17β 等は、RIAにより測定した。

〔成績〕1) 卵胞期尿中LHの基礎値は、12.5以下から50iu/lで症例毎に日内変動を認め、LH基礎値の変化を反映すると考えられる。2) LHサージ開始時のLH値は、 60.5 ± 6.3 iu/l (mean $\pm$ S.E.M. 以下同様)であり、50iu/lを超えた時は、LHサージが開始したと考えられる。3) LHサージ開始よりpeak値(261 ± 34 iu/l)に達するまでの時間は、 13.8 ± 1.6 時間であった。4) 排卵直前の卵胞径は、 22.0 ± 0.8 mmで、LHサージ開始より排卵までの時間は 31.4 ± 1.4 時間でpeakより排卵までは、 17.1 ± 0.8 時間であった。5) 排卵時刻は、夜間に多い傾向を示し、午前0時以降に排卵したものでは、基礎体温の上昇を認めず排卵日の翌日に基礎体温は上昇すると確認された。以上よりLHサージと排卵、基礎体温変化等が細部まで経時的に明らかとなり、黄体化初期の内分泌動態も解明された。

27 体外受精における腹腔鏡下の採卵成績

東北大学医学部産科婦人科教室

森良一郎, 今泉英明, 対木 章, 星 和彦, 星合 昊, 鈴木雅洲

1978年 Steptoe & Edwardsらが, 体外受精・胚移植 (IVF & ET) によるいわゆる試験管ベビーを誕生させて以来, IVF & ET の技術は世界的に普及しつつある。本邦においても1982年8月, 日本産婦人科学会がこの領域の研究に対する留意事項を発表し, 更に同年11月日本受精着床学会が成立され本格的な臨床応用が始まった。当科においても実際に臨床応用し始め種々の技術問題に遭遇した。IVF & ET の技術問題はいくつか挙げられるが, 今回採卵法について我々の方法及び成績に文献的考察を加えて報告する。

対象は東北大学医学部附属病院産科婦人科不妊外来を受診し, 子宮卵管造影により卵管性不妊症と診断された症例のうち卵管形成術またはIVF・ETを希望する患者を対象として腹腔鏡を施行した。腹腔鏡施行症例のうち卵管形成術の適応となり得る症例と, 腹腔鏡下の採卵不能の症例を除外した残りをIVF & ETの適応とした。これらの症例のうち当科でIVF & ETのトレーニングを開始した時期から, 1983年6月末日までの間に腹腔鏡下に採卵を試みた延べ76例を本報告の対象とした。

腹腔鏡下に卵胞最大径が15mm以上あると思われ, 卵採取のための穿刺を試みた卵胞数の患者あたりの平均数 (穿刺卵胞数/患者数) を患者1人あたりの卵胞発育率とした。対象患者延べ76人から148個の卵胞を穿刺した。この卵胞数は患者1人あたり1982年には2.6個であったが, 1983年では1.8個であった。また患者1人あたりの採卵数は1982年には平均1.3個, 1983年には1.2個であった。採卵率を穿刺を試みた卵胞あたりの採卵率と, 1人の患者から少なくとも1個の卵が採取できた率とに分けて検討した。穿刺卵胞数あたりの採卵率は1982年で468%, 1983年で673%であり, 患者数あたりの採卵率は1982年で800%, 1983年で839%であった。

28 体外受精・胚移植における卵胞発育と受精

東北大学医学部産科学婦人科学教室

京野広一, 森良一郎, 桃野耕太郎, 星 和彦, 星合 昊, 鈴木雅洲

1983年1月より6か月間にわたって行なった体外受精・胚移植において超音波断層法および腹腔鏡下で卵胞を確認できた53例について卵胞最大径・卵胞液量・受精状態との関係について検討したので報告する。

クロミッドによる排卵誘発31例・クロミッド-HCGによる排卵誘発22例の卵胞最大径を採卵5日前より測定した。なお採卵はクロミッド誘発の場合LHサージのはじまりから26~28時間後に, クロミッド-HCG誘発ではHCG 5000単位注射後36~38時間後におこなった。卵胞最大径は直線的に1日に約2.6mmづつ増加し, 採卵前12時間以内に測定された卵胞最大径は 29.08 ± 3.16 mm (mean $\pm$ S. D.) であった。また卵胞最大径においてクロミッド誘発群とクロミッド-HCG誘発群では有意な差は認められなかった。卵胞最大径 (X) と卵胞液量 (Y) は $Y = 0.46X - 6.22$ ($R = 0.437$, $P < 0.001$, $n = 74$) で高い相関を示した。

53例のうち卵子が採取できたのは43例で, 得られた卵子総数は59個であった。これらの卵子を体外受精させ, 52個の卵子が受精し, 7個は受精が認められなかった。この受精群と非受精群間で排卵直前の卵胞最大径を比較すると, 受精群では 26.60 ± 4.05 mm (mean $\pm$ S. D.), 非受精群では 18.43 ± 5.44 mm (mean $\pm$ S. D.) を示し, 0.1%以下の危険率で有意に受精群の卵胞が大きいことが認められた。

29 体外受精・胚移植法により妊娠に成功した卵管性不妊症の3症例

東北大学医学部産科学婦人科学教室

対木 章, 今泉英明, 斉藤 晃, 星 和彦, 星合 昊, 鈴木雅洲

卵管形成術では妊娠の望めない重症の卵管性不妊症の治療として, 体外受精・胚移植法を施行した。月経周期第5日目よりクロミフェン100mgを5日間投与し, 超音波断層法で卵胞発育のモニターをし, 卵胞最大直径が18mm以上になった時点で入院。その後4時間ごとに尿中LHを半定量法で測定し, LHサージ開始後26時間目に腹腔鏡下に採卵を行なった。患者非働化血清を加えたWhittingham's T₆で6時間の追加成熟培養を行ない, 精子濃度を約 $5 \times 10^5 / \text{ml}$ で媒精し, 37°C, 5% CO₂; 5% O₂・90% N₂下で16時間培養, 受精の有無を確認し, 培養液交換後36時間目にテフロン製カテーテルで20~35 μl の培養液とともに胚移植を行なった。この方法により, 58年6月まで計3例の妊娠に成功したのでここに報告する。

症例① 不妊歴9年の卵管性不妊症の患者より月経周期15日目に1つの排卵直前卵子を採取, 4細胞期まで発育した胚を子宮内に移植。月経周期31日目に尿中HCG 80 IU/L, 34日目に640 IU/L, 38日目に1000 IU/L以上となり, 44日目に胎嚢(14mm)を子宮内に認め, 着床を確認した。これは2回目のIVF-ET法で, 第1回目は3つ採卵し, それぞれ8, 2, 1細胞期の胚を移植したが, 着床に到らなかった。

症例② 不妊歴2年の卵管性不妊症の患者より, 3つの卵を採取し, 月経周期第18日目に4細胞期に発育した3つの胚を移植。30日目, 尿中HCG 40 IU/L, 37日目320 IU/L, 39日目1000 IU/L以上, 41日目に胎嚢(10mm)を確認, 54日目に胎児拍動を確認, 3回目のIVF-ET法により妊娠に成功した。

症例③ 不妊歴6年の卵管性不妊症の患者より, 月経周期16日目に2つの卵を採取。うち1つは4細胞期まで発育し, 胚移植を施行。31日目に尿中HCG 40 IU/L, 34日目, 640 IU/L, 41日目に胎嚢(12mm)確認, 48日目に胎児心拍動確認。3回目のIVF-ET法により妊娠に成功した。

30 体外受精胚移植に対する不妊婦人の意識調査

東北大学産婦人科

八日市谷 隆, 京野広一, 桃野耕太郎, 星 和彦, 星合 昊, 鈴木雅洲

本邦における最初の体外受精胚移植成功の報告がなされて以来, 以前にも増して体外受精胚移植に対する議論が盛んになってきている。実際には不妊で悩み治療に通っている婦人たちの体外受精胚移植に対する意識調査は幾つか報告されているが, 東北大学産婦人科学教室では昭和58年3月の体外受精胚移植成功の発表以後, 当科外来に通院する不妊婦人が体外受精胚移植に関してどのような意見をもっていか調査を行ってみた。対象は東北大学附属病院産婦人科外来に通院する不妊婦人300名(昭和58年5月末集計)で, アンケート用紙に各自記入させ集計担当者がチェックし不備・不明瞭な箇所があれば再調査した。

集計成績: 1) 体外受精という言葉聞いたことがある人は99.7%, 2) 体外受精の内容を知っている人は97%, 3) 体外受精を何から知ったかについては, テレビ72%, 新聞64%, 産婦人科医10%, 4) 体外受精を不妊症の治療法として認める人92%, 5) もし体外受精以外では妊娠できないとしたならば, 体外受精を受ける気持がある人73%, 受けない人3%, 6) もしAID以外では妊娠できないとしたならば, AIDを受ける気持がある人12%, 受けない人64%, 7) もし借腹法以外では妊娠できないとしたならば, 借腹法を受ける気持がある人4%, 受けない人75%, 8) 体外受精について良いと思うこととしては, 父母と同じ遺伝子の児が生まれる67%, 乏精子症でも妊娠が可能となりうる59%, 9) 体外受精について悪いなしは心配と思うこととしては, 染色体異常児・奇形児が生まれるかもしれない68%, 治療可能な施設に限られる44%, 新聞・テレビに報道されるかもしれない29%, 10) 体外受精について希望することとしては, 成功率を高めてほしい83%などであった。

一般市民における体外受精についての意識調査結果

長岡赤十字病院産婦人科

○須藤寛人、古谷元康、荒川 修、上田昌博

私達は、一般市民が現在体外受精に関し、1)どの程度に正しい知識を持っているか、2)どの程度の関心を寄せているか、3)どのような感想や意見を抱いているかなどについてを知りたいと考え、アンケート調査を行った。アンケートは16項目よりなり、合計2,000枚が配布され、回収されたもののうち1,260枚を一般市民とみなした。これらは一般学生(50)、専業主婦(308)、妊産褥婦(87)、医療関係外有職者(636)、医療関係有職者(病院関係者は除外)(176)であり、平均年齢34.1±10.9才、60%が女性、既婚者は67%であった。調査は本年4月の2週間に限り行われた。1.初歩的知識の保有者は3人のうち2人程度、中等度の知識を持っている者は3人に1人程度の割合であった。2.成功例数や成功率に関する設問に、「全く判らない」と答えた者は半数であったが、15%強がかなり正確な知識を持っていると思われた。3.体外受精に「かなりの関心」を払っている者は4人に1人程度であった。これらの人々の関心事の理由は第3者の要素によることが最も多いが、30%は身近な問題として、15%は批判的な立場に立って関心事であると答えた。4.体外受精を「悪いことではない」と答えた者は4人に1人で、「悪いことである」と答えた者は7.3%に過ぎなかった。批判理由の第1位は「人間として不自然」とするもので、次いで「遺伝子操作を気憂」する理由であった。「宗教感」は13.8%、「奇形児出産」は8.9%であった。5.体外受精の研究は今後も積極的に進められるべきであると答えた者は30%で、そのほとんどが、医師や研究者の判断において遺伝子操作の研究まで行って良いと考える積極的支持者であった。6.体外受精を「受ける」と答えた者は30%強で、「受けない」と答えた者は20%弱であった。女性より男性に、未婚者より既婚者に「受ける」と答えた者が多かった。一般市民においても体外受精は、かなりの関心事であり、治療や研究面でも受け入れられつつある現状であると思われた。

家兎 卵子の子宮内および卵管内受精に関する研究

日本大学農獣医学部獣医学科生理学教室

○金山喜一・遠藤 克・佐久間勇次

日本大学医学部産婦人科学教室

高木繁夫

目的：ウサギの体外受精の成功例が1954年に初めて報告され、1954年には体外受精卵子を移植して、正常な子ウサギが生まれている。人工授精・胚移植・体外受精などの研究は、家畜の領域において古くから家畜の改良増殖方法として行われており、その技術の一部は産婦人科領域にも応用され若干の貢献を果たしてきた。最近、ヒトで卵管閉塞のため不妊と診断された婦人における最後の治療手段として、体外受精と胚移植が試みられるようになり、わが国においても鈴木雅洲らによりその成功が報告され、海外では多数の体外受精児が生まれている。しかし体外受精と胚移植の操作にはまだ解決しなければならないことも多く、また、ヒトの配偶子を体外で操作し処理することに倫理的・社会的に多くの問題点が指摘されている。そこで演者は、ウサギを用いて人為的体内受精法として子宮内受精法および卵管内受精法について検討した。材料・方法：供試家兎は2.8～3.5kgの白色在来種で、(1)子宮内受精はDonorから排卵直後の卵子を卵管から採取し無処置のまま直ちにRecipientを開腹して子宮角を穿孔して子宮内に移植し、同時に人工腔法で採取した精液を注入した。また、予め交尾させておいた家兎の子宮内に同様に卵子を移植した。(2)卵管内受精はPMSGで予め過排卵処置した家兎を開腹して成熟卵胞を確認したのち、精液を卵管采から注入し、同時にHCGを静注した。結果：(1)子宮内受精は卵子の回収率が悪く回収できた卵子の大部分は変性卵子であって正常な分割卵は得られなかった。(2)卵管内受精では正常な分割像を示す多数の卵子を回収することができた。さらに、これらの卵子を移植してその正常性を検討している。以上のように、人為的な体内受精法として、卵管内受精法により正常な分割卵子を得ることができたので、複雑な体外受精の操作をしなくても卵管内受精法により採取した分割卵子を子宮に移植して子供を生まれさせる可能性があるものと考えられる。

33

実験的停留睪丸の研究(第9報)

ヒト停留睪丸とヒト胎児睪丸との組織学的比較

東京慈恵会医科大学 泌尿器科教室

○小寺重行, 池本 庸, 町田豊平

目的：停留睪丸は放置するとその妊孕性は極度に低下する。また早期に睪丸固定術を行っても、その造精機能は改善が認められず、予後は悲観的であるとする報告も多い。今回われわれは、ヒト停留睪丸にはすでに先天的に造精機能障害が存在するのではないかという疑問から、ヒト胎児睪丸と生下後の片側停留睪丸の組織像、特に精細胞の増殖能を比較検討した。方法：観察した組織はヒト胎児胎生8週から胎生40週までの睪丸14例と、生下後2才より12才までの停留睪丸15例である。胎児睪丸のうち胎生後期のもの4例は無脳児（無脳であっても下垂体は正常に存在する）であり、停留睪丸はすべて片側例であった。睪丸組織切片の作成は2.5%グルタルアルデヒド、1%オスミウム酸で二重固定後、エポン包埋し、光顕はトルイジンブルーで染色後、検鏡した。さらに電顕的にも観察した。結果：胎生17週以降は精祖（精原）細胞とSertoli細胞が一体となり、管腔構造が完成されていた。この精細管の一断面にみられる精祖（精原）細胞の数を検討したが、胎生20週では平均7.2個、胎生34週では平均7.3個、胎生40週では平均7.8個であった。これに対し、停留睪丸例では2才（3例）で平均2.2個、4才では平均1.5個、12才では平均0.8個であった。すなわち2才の停留睪丸例の精祖細胞数は、胎生20週の精原細胞数の約1/3と少なかった。結語：ヒト停留睪丸では、その精祖細胞数は胎生20週と比較しても、極度に減少していた。このことより、ヒト停留睪丸は、先天的に精祖細胞の分裂、増殖に障害があると考えられた。

34

停留精巣の組織化学的研究（特に酸性ムコ多糖を中心として）

名古屋大学泌尿器科：○後藤 百萬，蔡紹謨，杉山寿一，高士宗久，三宅弘治
三矢英輔
名古屋市立大学第2解剖：山田和順

我々は、第27回不妊学会総会、および第2回アンドロロジー学会にて、停留精巣の間細胞及び精細管壁の形態学的変化について報告し、その変化と停留精巣における造精機能障害との関連について検討を加えた。今回は、停留精巣の、特に間質および精細管壁について、酸性ムコ多糖を中心に組織化学的検索を試みた。

対象として、3才から37才に至る23例の停留精巣患者の、停留側23精巣、対側陰嚢内7精巣、また対照として正常成人精巣5精巣の計35精巣の生検組織を用いた。採取した組織は、(1)カルノア液、(2)1%塩化セチルピリジン(CPC)を含むカルノア液の2種の固定液にて2時間固定後、パラフィン包埋し、HE染色、および以下の組織化学的方法を実施した。(1)アルシアン青(AB)染色(PH1.0)、(2)アルシアン青(AB)染色(PH2.5)、(3)アルデヒドフクシン(AF)、(4)periodic acid-Schiff(PAS)染色、そして各々の中性、酸性ムコ多糖の同定を目的として、組織化学的染色の前に以下のような酵素にて処理し、染色した。酵素消化法、(a)シアリダーゼ〔AB(PH2.5)消化前に〕、(b)放線菌ヒアルロニダーゼ〔AB(PH2.5)染色前に〕、(c)睪丸ヒアルロニダーゼ〔AB(PH1.0, 2.5)染色前に〕、(d)コンドロイチナーゼABC〔AB(PH1.0, 2.5)、AF染色前に〕、(e)コンドロイチナーゼAC〔AB(PH1.0, 2.5)、AF染色前に〕、(f)α-アミラーゼ(PAS染色前に)

停留精巣、対側陰嚢内精巣および正常成人精巣では、精細管壁、間質には酸性ムコ多糖が存在し、ABPH1.0 2.5、およびAF染色とコンドロイチナーゼABCおよびAC消化法の結果より、精細管壁にはコンドロイチン硫酸A、Cが存在し、間質にはコンドロイチン硫酸Bが存在した。停留精巣では、思春期前および思春期以後において、正常成人および対側陰嚢内精巣に較べ、壁、間質における酸性ムコ多糖の減少が認められた。

以上の如き、組織化学的検索について、停留精巣における年令的变化、対側および正常精巣との相異等について検討を加えた。

35

精子発生不全睾丸におけるセルトリ細胞の微細構造について

東北大学泌尿器科

○佐藤和宏, 木村正一, 光川史郎, 折笠精一

精子発生不全睾丸における電顕観察では従来精細管壁が注目され、最近では基底膜の immunodeposit の存在なども指摘されている。しかしセルトリ細胞の変化についての報告は少ない。

今回我々は不妊を主訴とし精液検査で無精子症と判定された17例につき睾丸生検を施行し、おもにセルトリ細胞の微細構造について以下の知見を得たので報告する。なお電顕用標本は2.5%グルタルアルデヒド(緩衝液:0.05M カコジル酸, pH 7.4)と1%オスミウム酸の二重固定、通常の脱水・置換の後エポン812に包埋し、ライヘルト OmU 4にて超薄切片を作製。酢酸ウラニウムおよび鉛で二重染色後、日立 H-600 型電顕にて観察した。核は円形ないし卵円形のもが多く辺縁は平滑であり、正常成人セルトリ細胞の核が通常深い陥凹を持ち辺縁不整なのと対照的である。こうした核の状態は自験例での小児睾丸セルトリ細胞の状態と近似しており immature state を表現しているものと思われた。核小体は発達が悪く正常成人にみられる spherical body と irregular projection より成る明瞭な構造はみられない。一方 maturation arrest の例では核の切れ込み、核小体の状態などは正常成人のそれにかかなり近似している。

細胞質内小器官は核の成熟度により程度の差はあるが、ゴルジ装置、ミトコンドリア、小胞体、ミクロフィラメント、脂質滴、オスミウム好性小球、類結晶体、同心円状に配列してみえる有窓層板などがみられた。このうちオスミウム好性小球は maturation arrest の例で多く観察されるとの印象を持った。ミクロフィラメントはほぼ細胞質内全域に豊富にみられ、脂質滴はしばしば核下領域にみられた。類結晶体、有窓層板は正常例とくらべより多くみられる傾向がある。

セルトリ細胞は精子発生に重要な役割を果たすが、今回の観察では機能不全睾丸において形態学的に未熟である事が示唆され、興味ある知見と思われた。

36

idiopathic oligospermia の subgroup; P 群と n-P 群における睾丸機能の基礎的研究

春日部市立病院泌尿器科 ○吉田謙一郎, 根岸壮治

東京医科歯科大学泌尿器科 東四雄, 高木健太郎

横浜市大病院泌尿器科 大島博幸, ビーツバーク大学内科 フリブ・トエロン

idiopathic oligospermia は精細管あたりの Leydig 細胞集団数 (Leydig cell cluster index) により、P 群と n-P 群(それぞれ proliferative, non-proliferative group) の subgroup にわけられる。今回我々は $200 \times 10^5/ml$ 以下の精子濃度を有する idiopathic oligospermia の 11 症例について睾丸生検を行ない、これを用いて組織の光顕レベルでの検索、アンドロゲン生成に関与する酵素群活性の in vitro 実験、睾丸内テストステロンの測定を行った。又対照群を含め P 群、n-P 群の血中 LH, FSH, テストステロン濃度の測定を行ない、これ等のデータを比較検討したので報告する。〈対象症例〉対象症例はコーカシア系アメリカ人の 11 例で年齢は 21 才から 37 才までであった。手術時に両側もしくは片側より睾丸を生検し、Bouin 固定後 H・E 染色にて組織の鏡検に供した。残りの大部分の組織は秤量後氷冷の 0.25 M 蔗糖溶液中で homogenize し、 $800 \times G$ の遠沈で得られた。cell-free homogenate を酵素源とし、 ^{14}C -pregnenolone ^{14}C -17 α -hydroxyprogesterone を基質とし、 C_0 -factor の存在下、 $O_2:CO_2 = 95:5$ の気相下で 20 分 incubation し、metabolite を TLC にて分離し、 $\Delta^3\beta$ -HSD, 17 α -OHase, C_{17-20} lyase の各酵素活性を算出した。睾丸内テストステロンは cell-free homogenate の一部を用い R-IA にて測定した。〈結果〉組織の光顕レベルの検索により P 群は 6 例、n-P 群は 5 例存在した。酵素群活性についてみると $\Delta^3\beta$ -HSD, 17 α -OHase, C_{17-20} lyase とともに P 群で有意の上昇がみられた。睾丸内テストステロン濃度も P 群では $1.60 \pm 0.36 \mu g/g \text{ tissue}$ n-P 群では $0.96 \pm 0.41 \mu g/g \text{ tissue}$ と P 群で有意の差で上昇していた。血中 LH は P 群では対照群に比し上昇していたが n-P 群では対照群との有意の差はみられなかった。これに対し血中テストステロンは P 群と対照群では有意の差がみられなかったが n-P 群では対照群に比し有意の低下がみられた。これ等について報告し考察を加える。

37

実験的精索静脈瘤の研究

—ラットを用いた腎静脈血の睪丸静脈への流入モデルについて—

大阪医大・泌尿器科
 ○ 荻田 卓, 砺波博一, 松瀬幸太郎, 高崎 登
 枚方市民病院・泌尿器科
 岡野 准

実験動物を用いての精索静脈瘤モデルについては、すでにいくつかの報告がある。しかし、立位で生活するサルを除いては、ヒト精索静脈瘤の病態のすべてを再現することは不可能である。我々は精索静脈瘤の持ついくつかの要素を分析し、ラットに対しその要素を個別に与えることにより、その造精機能障害の原因を解明しようと試みている。昨年、第27回不妊学会総会において、睪丸静脈圧上昇モデルについて報告した。精索静脈瘤のもう一つの大きい特徴は、腎静脈血が内精静脈へ逆流することであるが、今回我々はラットを用いて腎静脈の睪丸側への流入を起こさせる試みを行ったので報告する。ラットの内精静脈系には次のような特徴がある。1) plexus pampiniformis の周囲には脂肪組織が発達しており、静脈圧を上昇させても静脈瘤は形成されない。2) 睪丸の静脈血は大部分が総腸骨静脈に還り、内精静脈に流入する血液はわずかである。3) 内精静脈弁は大部分のラットに存在するが、まれに弁欠損ラットも存在する (Wistar 3/55匹, SD 1/25匹)。4) 内精静脈弁は腎静脈に狭窄や結紮などを加えてもその機能を失わない。すなわち内精静脈への逆流は起こらない。

我々は55匹のwistar系ラットのうち左内精静脈弁欠損の認められた3匹に対し、左腎静脈起始部を結紮し、腎静脈血を内精静脈に逆流させようと試みた。しかし8週後に観察した結果、3匹中1匹にのみ逆流が認められたが他の2匹には内精静脈から下大静脈に向う分枝が生じ、目的とした逆流状態は得られなかった。内精静脈弁を有する正常ラットに対し我々は以下の方法を考案した。左総腸骨静脈を結紮し左下肢よりの静脈血流入を遮断し、さらに2本のピアノ鋼線を用いて下大静脈を左右に分割する。その結果左腎静脈血は下大静脈の左半部を尾側に逆流し、左睪丸静脈に流入する。本操作を加えたラットを実験群とし、睪丸容積、睪丸組織像、睪丸静脈圧などを検討し、報告する。

38

ラット停留精巣における巨大細胞の組織学的検討

帝京大学医学部薬理学教室
 ○ 石田 規雄, 藤井 儔子

成熟ラット停留精巣における組織学的変化として、術後早期の段階で多核をもつ巨大細胞が出現することを報告した。しかしその形成機序は不明であり、これに関する報告はほとんどない。今回われわれは思春期から成熟期にいたる各時期のラットに停留精巣を作成し、巨大細胞の形成に関して検索した。wistar-今道系ラットを使用。生後3, 4, 5, 6, 7あるいは10週令で停留精巣を作成した。術後3日, 1週で屠殺, 直ちに精巣をホルマリン固定, 5 μ m切片をヘマトキシリンエオジン染色し, 比較検討した。その結果, 精巣がまだ下降していない3週令ラット, 精巣が陰囊まで下降した4週令ラットでは, 術後3日, 1週とも巨大細胞は認められなかった。しかし5週令より術後3日, 1週とも巨大細胞が出現し, さらに6週, 7週, 10週令では, 術後3日, 1週でかなりの数の巨大細胞が認められ, それらの核は単核から多核まで種々であった。また精細管の巨大細胞出現率は, 精巣組織切片内精細管総数の約5-15%程度であった。各精細管に出現する巨大細胞数は1-18個とさまざまであったが, 平均して1-3個が多かった。また6週, 7週, 10週令の各年令間には, 巨大細胞数に有意の差は認められなかった。対照群の4週令ラット精巣では, spermatidの初期のタイプまで発達している精細管がかなり認められたが精子は出現せず, 5週令では, 精子段階まで進んでいる精細管が認められた。6週令より, 精子が多数の精細管に認められた。これらの結果から, 精子が活発に形成され始める時期に停留精巣とすることが巨大細胞出現につながるものが示唆された。巨大細胞の形成は主にspermatidの癒合, あるいは何らかの細胞によるspermatidの取り込みなどが考えられる。

39

ラットにおける実験的睪丸回転症の反対側睪丸に及ぼす影響について

横浜市大 医学部 泌尿器科

○五島 明彦, 公平 昭男, 川崎 千尋, 大島 博幸

ラットを用いて実験的に作成した睪丸回転症において、反対側睪丸がいかなる影響を受けるか検討
 (1)実験Ⅰ：6週令ウイスター系ラットを用いて対照群（無処置群）、実験群（左側睪丸を時計方向へ360回転）に分け、それぞれ2、3、5及び8週後に屠殺し、特に対側（右側）睪丸の変化について検討した。この結果、3週以後の実験群では、一部に反対側（右側）睪丸精細管に変性が認められた。
 (2)実験Ⅱ：9週令ウイスター系ラットを用いて対照群（左側睪丸摘除）、実験群（左側睪丸を時計方向へ360回転）にわけ、それぞれ3及び5週後に屠殺し、体重、各臓器重量及び特に対側（右側）睪丸組織の変化について検討した。

この結果は3週後では、実験群で対照群に比較対側睪丸重量の有意な低下が認められたが、組織学上の大きな変化は認めなかった。5週後では、実験群において対照群に比較し、対側（右側）睪丸の重量の有意な低下が認められ、さらに精細胞の消失を伴う精細管の萎縮変性の発生を認めた。

以上より1側睪丸を回転状態で放置すると一定時間後に対側睪丸精細管に変性萎縮が生ずることが判明した。この変化の発生はたして何に起因して、いかなる機序によるものか今後検討の予定である。

40

ヒト副睪丸の微細構造

日大 泌尿器科

○山本忠男, 権 秉震, 佐藤安男, 岡田清己

精子は睪丸輸出管をへて精管にいたるまで長期間、副睪丸にとどまりその間に成熟すると考えられている。それ故、副睪丸の機能、形態を明らかにすることは重要であると思はれる。今回、我々はヒト副睪丸の微細構造を観察し、形態上よりその機能を検討した。試料は前立腺癌患者の去勢時に得られた副睪丸であり、すべて高年令者の副睪丸である。冷2% Glutaraldehydeにて固定後、Epon 包埋し型のごとく電顕試料を作製し検鏡した。副睪丸の部位としては、頭部、体部、尾部に分けてそれぞれを観察した。副睪丸頭部は偽重層上皮よりなり、基底細胞、円柱細胞が存在する。基底細胞は、核は不整で細胞質には free ribosome が多く細胞小器管は乏しく暗い。一方、円柱細胞は、核は、円形ないし楕円形であり多彩な形態を有し、腺腔に面する細胞膜は絨毛状であるが内部構造はみられず、microvilli と考えられる。尾部においては、基底細胞、円柱細胞は共に存在しているがその形態は平坦である。基底細胞は頭部と同様であるが、円柱細胞は、頭部と比較し Lysosome, microvilli とともに減少している。以上の所見より microvilli は物質輸送とは関係なく細胞表面積を多くする機構と考えられ、また多数存在する Lysosome は分泌、吸収に関与している器官であることが想像できる。今後、酸性フォスファターゼ活性の局在および亜鉛の局在を電顕的に観察し、副睪丸の機能に関しても検討する予定である。

東京大学医学部泌尿器科

○福谷恵子、岩動孝一郎、簗和田滋、篠原 充、原 慎、鈴木 明、
新島端夫

東大泌尿器科では昭和38年より、睪丸、副腎を中心とした内分泌疾患を対象に専門外来を設けて診療に当たってきた。今回は、この20年の外来患者の疾患統計をまとめて報告する。

総患者数 3400 名で、その内わけは外性器奇形 572 例(16.8%)(尿道下裂 147、停留睪丸 425)、半陰陽 92 例(2.7%)(真性半 9、男性半 32、女性半 51)、性早熟 9 例(0.3%)(副腎 4、間脳 1、本態性 4)、類宦官症 213 例(6.3%)(原発性 66、続発性 62、不明 85)、性交障害 143 例(4.2%)、不妊症 1604 例(47.2%)、その他 767 例(22.6%)(副腎腫瘍、前立腺癌など)であった。

20年にわたり年間の新来患者数は 100-200 名で大きな増減はなかったが、各疾患の比率には変化が認められた。すなわち、年とともに外性器奇形、半陰陽患者の比が減少して、性交障害、不妊症の比が増加したため、患者の平均年齢が高くなってきた。この理由の一つには半陰陽の鑑別診断に必要な性染色体分析や血中、尿中ホルモン測定などの検査が一般に行われるようになり、全国的に小児専門病院が設立されて、多くの施設でこうした先天性奇形の診断、治療が容易になったことがあげられる。また単純性非進行性女性半陰陽の症例数が、昭和47年迄の前半10年25例から後半10年3例と激減したのは、黄体ホルモン製剤の母体への投与が行われなくなり、疾患の発生が減少したためと考えられる。さらに性交障害、男子不妊症の増加には社会的背景が想像され、また女性不妊症の治療成績が向上したため、男性側不妊因子に対する精査、治療がより強く要求されてきたためとも思われる。

一般に外性器異常の患者は、出生後より早期に外来受診する傾向になっているが、最近でも思春期以後に初診する患者もあり、半陰陽症例で戸籍上性の変更を余儀なくされたものは9例(男性半 6、女性半 3)あった。さらに時代による各疾患の治療方針の変遷および長期治療例の観察経過についても報告する。

長岡赤十字病院産婦人科

○須藤寛人、古谷元康、荒川 修、上田昌博、五十嵐俊彦

性分化異常は性腺分化異常、男性半陰陽、女性半陰陽に従来より分類されている。性腺分化異常の種類は多様で、完璧な分類は未だなされてないと思われる。私達は最近、興味ある性腺分化異常の症例を経験したので、症例の詳細を発表する。

症例は12才の女子で、外陰部腫瘍を主訴として来院した。腫瘍は 3×1.5 cm に腫大した陰核で、外尿道口、前庭、陰入口部は正常の位置にあり腔腔長は 5 cm と正常であった。子宮腔部は存存し、子宮腔長は 4 cm であった。鼠径部腫瘍は認められなかった。乳房の発育は無く、その他の二次性徴も認められなかった。3 回行った計60個の末梢白血球についての染色体検査では46XYであった。血中エストラジオールは 10pg/ml 以下で、血中テストステロンは 196ng/ml であった。LH、FSHは共に上昇していた。

開腹所見では子宮は索状で右に偏位し (4×1 cm)、右正常卵管と連続していた。左卵管は発育が悪く、膨大部は閉鎖していた。右円靱帯は存在していたが左部は欠損していた。右性腺は 0.3×0.3 cm の白色軟性腫瘍と 2×1 cm の黄白色隆起として認めたにすぎなかったが、左性腺は 1×1 cm の釣鐘状の白色軟性腫瘍として認められた。

病理組織学的検討において左性腺は精子形成の認められない精細管とLeydig細胞の過形成が認められ、電子顕微鏡的にSertoli細胞も確認された。右睪丸は左側より発育不良で、黄白色隆起部分は結合織とWolffian duct に類似した管腔組織によって構成されていた。卵胞などの卵巣成分は認められなかった。Wolffian duct は左右にみとめられたが左側の発育が良好で、副睪丸が認められた。

本症例は、異形成睪丸が両側に存在することにより、異形成性 X Y 男性半陰陽と診断されると思われる。本症例は木川の性腺分化異常の分類では“その他”に、Williams や Coulam らによる testicular regression syndrome の分類では early fetal testicular regression に属させて良いのではないかと思われた。

43

男子不妊外来で診断された46,XYq-の症例について

藤沢市民病院

○広川 信、岩崎 皓(泌尿器科) 松下 和彦(中検病理)
朝倉泌尿器科医院 朝倉 茂夫

男子不妊例のなかで、性染色体の異常例としてKlinefelter症候群は良く知られているが、Yq deletion は熟知されていない疾患である。稀な疾患で、内外の文献からみても、その報告は少ない。本例に azoospermiaの報告がみられ、Yq deletionは spermatogenesisをコントロールする機構と深い関連が考えられる。私達は azoospermiaの例から1症例を診断しているので紹介する。

症例(33才)は、結婚後、1年2カ月をすぎても妊娠しないために泌尿器科を受診する。既往歴と家族歴には特記事項なし。体格は、小太りの感じである。身長159.5cm, span 161.0cm, 体重66.0kg。学歴は大学卒で、一社会人として活躍している。性格は温和である。母親が31才のときに出生し、2才上の兄と2才下の妹がおり、いずれも子供がいる。

精液検査: 3回の検査で、いずれも azoospermiaである。精液量2.0 - 3.0 ml。

外性器: 正常であるが、睪丸は小さく外表計測で、左睪丸2.2×1.2×1.3cm、右睪丸2.2×1.3×1.3cmである。penis 4.4cm, 性機能は正常で、性交回数は週に1回程度である。

睪丸生検: 左右の睪丸とも小型の精細管が散在し、fibrosis・hyalinizationを示すものが多い。精子形成能(score count法)は、精細胞を欠くscore 1とSertoli cells onlyのscore 2のみである。

ホルモン値: FSH48.1 mIU/ml, LH59.9 mIU/ml, Testosterone2.29 ng/ml, 5 α -DHT 0.102 ng/ml, (負荷テスト省略)

性染色質と染色体の検査: sex-chromatin negativ, chromosome number 46, 正常例にみられるY chromosomeの存在がみられなかったが、検討の結果、Y chromosomeのlong armの欠失と判明した。

44

先天性精管欠損症の臨床的検討

神戸大学泌尿器科

○岡 伸俊、浜口毅樹、岡田 弘、羽間 稔、松本 修、
守殿貞夫、石神襄次

先天性精管欠損症の報告は、1755年John Hunterが剖検例において両側精管欠損、両側副睪丸・射精管欠損を記載したのが最初であり、本邦では、1937年佐藤が右側精管欠損の第1例を報告している。

従来、先天性精管欠損症は稀な疾患とされていたが、近年男子不妊症に対する関心が高まるにつれ、本症の報告例が増加している。

昭和41年より昭和57年までの17年間に男子不妊を主訴として神戸大学泌尿器科不妊外来を受診した患者のうち、触診及び試験手術により61例の先天性精管欠損症を認め、全例無精子症であった。

頻度は、男子不妊症患者中1.2%であり、無精子症例中7.6%であった。

診断法は、触診のみが18例、触診と試験手術によるものが43例であった。

罹患側は、両側欠損47例、片側欠損14例(右側5例、左側9例)であった。

精液検査では、全例無精子症であり、精液量が2.0 ml以下が34例、2.0 ml以上が4例であった。

睪丸容積は、右側の平均値が17 ml, 左側の平均値は16 mlであった。

睪丸生検は、両側欠損47例中21例に、片側欠損14例中9例に施行された。

尿路・性器の合併奇形は、副睪丸部分欠損6例、副睪丸嚢腫状変化1例、副睪丸發育不良1例であった。

本邦の報告例を含めて、精管欠損症の発生頻度、精液所見、睪丸の造精機能、合併奇形、抗精子抗体、片側欠損症における不妊の原因、治療法について、若干の検討を加える。

45

先天性陰茎湾曲症の2例

名古屋大学泌尿器科

成田晴紀、傍島 健、伊藤 博、三宅弘治

陰茎の先天性異常で挿入不能の1原因となる先天性陰茎湾曲症の2例を経験したので報告する。先天性陰茎湾曲症とは尿道炎、陰茎外傷等の既往もなく、陰茎の触診にて線維性索、硬結の所見がみられず、勃起時のみ疼痛のない陰茎屈曲をみるものをいう。鑑別を要する疾患として、尿道下裂、尿道上裂、陰茎捻転症、形成性陰茎硬化症（Peyronie病）、尿道炎2次的変化、陰茎外傷等が挙げられる。

症例1 26才男性。主訴は勃起時の陰茎屈曲と精神的不安。高校2年生の時、勃起時のみ陰茎が左方に屈曲するのに気づき、勃起時疼痛は伴わなかった。精神的に不安がつので当科受診す。初診時、陰茎の触診では線維性索、硬結等の異常を認めず、陰茎屈曲は認められなかった。後日、勃起時のポラロイド写真にて左方に約30°の湾曲がみられ、先天性陰茎湾曲症と診断し、手術目的のため入院となる。手術はまず左右陰茎海绵体白膜の観察のため、陰茎側方で左右縦に皮膚切開を加え、陰茎海绵体白膜をみると、索や硬結等の所見もないため、Nesbitの方法に準じ、右陰茎海绵体白膜を3ヶ所3×7mm切除し、横に縫合した。術後、陰茎の浮腫もなく創部も順調に治癒し退院となる。退院後勃起時の観察で陰茎屈曲も消失し、性格もかなり明るさを取りもどした。

症例2 31才男性。主訴は勃起時の陰茎屈曲と性交時疼痛。結婚して7年で、子供は2人いるが、結婚して以来、妻ともに性交時疼痛があり当科受診す。初診時、陰茎には異常は認めなかった。勃起時のポラロイド写真にて腹側45°屈曲の先天性陰茎湾曲症と診断し手術を勧めたが、諸事情で手術施行に至らなかった。

左側と腹側屈曲を呈した先天性陰茎湾曲症の2例を経験したので、症例供覧と若干の文献的考察を加え報告する。

46

男性インポテンスに関する研究

—第16報：陰茎周径増大率と陰茎硬度との関係に関する研究—

東邦大・泌尿

○高波真佐治、松橋 求、牧 昭夫、藤尾幸司、三浦一陽、中山孝一
白井将文、安藤 弘

当院リプロダクションセンターでは、インポテンス患者の鑑別診断に際し、audio visual sexual stimulation (AVSS) 負荷による陰茎皮膚温度曲線 (penothermocurve; PTC) の計測および陰茎周径増大計測 (penile tumescence monitoring; PTM) を行なってきたが、陰茎皮膚温度の変化は陰茎の血流変化を間接的に表現しているにしかすぎず、必ずしも勃起と関連しないことが明らかとなってきた。また陰茎周径増大率は必ずしも陰茎の腔内挿入に十分な硬度と関連しないとの意見もあるので、われわれはこれらPTCやPTMが陰茎硬度と相関があるかどうかを検討してみた。

その結果、陰茎周径の増大率と陰茎硬度との間には相関が認められ、PTM用のmercury strain gaugeの耐久性の悪さと相まってPTMの計測の代りに陰茎硬度計を利用する方が、より良いことがわかった。

さらに、実際に女性の腔に陰茎を挿入するのに、どのくらいの硬度が必要かを陰茎モデルを使用して計測してみたので、これらのデータもあわせて報告する予定である。

47

インポテンス患者に対する Penile tumescence monitor の経験

富山医大泌尿器科・神経精神科*

○寺田為義, 片山 喬, 梅田慶一, 風間泰蔵, 笹川五十次, 酒本 譲
数川 悟*, 堀 有行*

最近1年4ヶ月の間にインポテンス(勃起不全)を主訴として来院した27例に対し、米国 Event System社製PTM-1(Penile tumescence monitor)を使用して夜間陰茎勃起及び Visual sexual stimulation(VSS)負荷時の陰茎の勃起状態をモニタリングして、その原因が機能的なものか器質的なものかの鑑別を行なった。

対象症例27例のうち病歴上機能的インポテンスであると予想されたものは10例あり、うち9例は十分な夜間陰茎勃起が認められ機能的インポテンスと確認できたが、1例は陰茎周の増加が小さくかつVSSに対して充分libidoを感じながらも勃起が見られず機能的インポテンスとは考えられなかった。病歴からは機能的か器質的な鑑別しかねた17例のうち夜間陰茎勃起が充分あったもの10例は機能的インポテンスと判定した。夜間陰茎勃起・VSSに対する反応いずれも見られなかった4例のうち2例は直腸癌による直腸切断術が原因の器質的インポテンスと判定し、残る2例は原因検索中である。また夜間陰茎勃起は充分あるがVSSに対しlibidoを感じながらも勃起の見られなかった1例は判定不能であった。

以上のように夜間陰茎勃起のモニタリングにより最低限のスクリーニングは可能でインポテンスの診断において簡便かつ有用な方法と考えられる。またVSS負荷に対しては各人の意識によって反応がまちまちで夜間陰茎勃起のモニタリングに比し確実性が劣るように思われた。

なお、一部の症例では並行して終夜脳波測定及び睡眠中のホルモン値測定も行なった。これらと勃起の関連性についても若干の考察を加え報告する。

48

ヒト陰茎の静脈還流系の検討

福島労災病院 泌尿器科 石井延久 藤岡知昭 千葉隆一
東邦大学 泌尿器科 白井将文

我々は勃起前後の陰茎海綿体の血流動態をXe-133および水溶性の造影剤を用いて観察し、第22回日本不妊学会総会に報告した。その結果は非勃起時の陰茎海綿体内の血流は非常にゆるやかであるが勃起がおこるとその血流は約26倍近く増加することが判った。また同時に施行した経時的陰茎海綿体造影でも注入された造影剤は長時間陰茎海綿体内に残存しており、Xe-133とよく一致した。

そこで今回は解剖学的に全く異なる構造をもつ陰茎亀頭部の血流動態を調べる目的でXe-133および造影剤を用いて検索した。

検索対象は陰茎にsilicone prosthesisを挿入する希望のある脊髄損傷症例のうち陰茎部に知覚の消失している症例に対して術前検査の一環として施行した。

まずこれらの脊髄症例の陰茎海綿体にXe-133を注入すると前回同様非勃起時ではゆるやかな減衰曲線を描いた。しかし、陰茎亀頭部に注入されたXe-133は速やかに陰茎外へ流出することが判った。

そこでXe-133の代わりに造影剤を陰茎海綿体および陰茎亀頭部に注入し、その動態をレントゲンテレビ下で観察した。その結果は陰茎亀頭部では造影剤の注入と同時に陰茎背部にある太い静脈が造影され、造影剤は速やかに骨盤内の静脈叢に流出されることが判った。

以上の結果から非勃起時の陰茎海綿体と陰茎亀頭部の血流動態は同じ勃起組織でありながら全く異なることが判明した。今回はこれらレントゲンテレビ下で観察した陰茎の静脈還流系についても合わせて若干の考察を加える予定である。

49

脳幹機能障害型インポテンスの診断と治療

高松赤十字病院泌尿器科

○今川章夫 川西泰夫 橋本寛文 玉置俊晃 山下利幸

勃起には、標的臓器である陰茎の海綿体機能が正常で、有効な血流があり、勃起に關与する脊髓反射と血管反射が正常であることが最低限必要である。中脳以下の脊髓レベルでも、性行動の部分的要素は実行可能であるが、その統合と体制化にはより上位の中枢が關与する。大脳新皮質の性行動に対する解発や、視床下部の性中枢よりのインパルスは、脳幹部を経て下位へ伝えられる。同時に標的臓器よりの刺激、視覚・触覚・嗅覚などの刺激も、脳幹部を経て上位中枢へ伝達される。このように、脳幹部は上位・下位よりの情報伝達路にあたる。さらにヒトの脳幹部においては、知覚などは上行性網様体賦活系を形づくり連合野へ投射し、意識の保持に重要な役割を果す。脳幹網様体は意識に關与するだけでなくさまざまな運動系に促進・抑制作用を持つことが知られているが、性行動においても同様の作用を演者は想定している。

めまいなどの自覚症状のないインポテンシス (IMP) 患者に、神経耳科領域で行なわれている脳幹機能検査を施行したところ多数の症例に異常が発見された。これらの脳幹機能障害が、IMP の病態にどのような係わりを持つかは明らかでない。脳幹機能障害が IMP の結果であると想定するならば、器質的 IMP では下位中枢や陰茎からのインパルスが十分脳幹網様体へ達せず、また上位中枢からのインパルスが伝達されても反応がないことより、上位中枢より脳幹系への抑制が行なわれる可能性がある。機能的 IMP では、IMP の原因となった経験が大脳皮質から脳幹系に抑制的に働きかけることが想定される。逆に、他の原因で脳幹機能障害が発生した時にも、性のインパルスが上行性・下行性に調和をもって伝わらず IMP の原因となる可能性もある。

脳幹機能障害型 IMP の診断と治療について我々の経験を報告する。

50

射精の脊髓中枢についての検討

十和田泌尿器科

東北薬科大学薬理学教室

木村 行雄

只野 武

今回、射精と脊髓との関連を脳内モノアミンの変動によって検討した。実験材料としては53頭の雄雑種成犬を使用した。用手的に勃起および射精を起し、各種向精神薬剤を使用してこの勃起および射精に変化を起し、この際における脊髓内各分節におけるドーパミン (DA)、ノルアドレナリン (NA)、セロトニン (5HT) および 5HIAA の変動を測定した。測定法は前2者は Endo and Ogura の方法であり、後2者は Tadano et al. の方法である。

成績、中枢神経系のモノアミンを涸渇させる tetrabenazine 投与後勃起は維持されるが、射精は消失することが認められた。ついで末梢性 decarboxylase 阻害剤である Ro 4-4602 投与後 L-dopa を投与すると射精は回復した。この射精の抑制と回復の際の脊髓内 NA、DA の変化をみると、射精抑制時には NA、DA ともに減少した。射精を回復させた際には NA 量は減少したままであったが、DA 含有量は著明に増加した。この増加は下部腰髄および上部仙髄にて特に著しかった。脊髓内 5HT 含有量は射精抑制時には低下したが、その代謝産物である 5HIAA 含有量は変化しなかった。また射精回復時には 5HT 含有量は減少したままであり、5HIAA は変動しなかった。

以上の成績より射精の発現は既報のように射精の高位中枢としての視床下部の DA に支配されているが、脊髓内では下部腰髄—上部仙髄の DA により control されていると考えられた。さらに tetrabenazine, Ro 4-4602 および 5HTP 投与により脊髓内セロトニン系の関与を加えて報告する。

51

A I Hにて妊娠に成功した逆行性射精の一例

都立府中病院産婦人科

○鎌田周作、北田博大、矢口輝仁、大原基弘、市村三紀男、大塚晴久
同 泌尿器科 金村三樹郎

男性不妊因子の一つとして、稀な疾患ではあるが、逆行性射精があげられる。逆行性射精に対して、根治的治療が未だむずかしい現在、挙児希望の夫婦にとって、膀胱内からの精液採取による配偶者間人工受精(AIH)が、最後の手段となりうる。その成功例は、文献的に本邦では、現在まで7例の報告をみるに過ぎない。今回我々は、夫が逆行性射精の夫婦においてAIHを試み、第1周期目に妊娠し、帝王切開術にて挙児を得た症例を経験したので、ここに報告する。〈症例〉夫、44才、医師。主訴、不妊。家族歴、特記すべき事なし。既往歴、25才頃より口渇、痩せが著明になり、糖尿病の診断をうける。3年ほど経口薬にて治療するもcontrolできず、29才よりInsulin使用。現病歴、S.48結婚、結婚直後より、Orgasmに達するも精液の射出をみない。S.53より某大学病院にて、逆行性射精の診断をうけ、抗ヒスタミン剤の服用、又、性交直後の膈内排尿法を試みるも、妊娠には至らなかった。妻、37才、家族歴、既往歴には特記すべき事なし。排卵、卵管通過性は正常であったが、手拳大の筋腫がみられた。〈AIHの方法と経過〉妻のBBTより、排卵日を推定し、AIH施行日を決定。夫には、7日間の禁欲を命じ、重曹を飲用させ、当日前夜よりの水分制限を指示した。精液採取法は、1) 排尿、2) 膀胱内5%TZ 5ml注入、3) masturbation、4) 膀胱内吸引、5) 吸引物を1000回転、5分間遠沈、6) 沈渣物を0.3mlにてAIH施行。沈渣では、精子数約1100万、運動率10~20%であった。沈渣物の精子の状態はきわめて不良であったにもかかわらず、幸いにして、一回目のAIHで妊娠に成功した。妊婦は、筋腫を合併しており、増大傾向がみられたため、妊娠14週にて筋腫核出術を施行。妊娠37週にて帝王切開により、2365gの男児を出産した。逆行性射精におけるAIH成功例として、本例は文献上8例目にあたるが、糖尿病に起因する例としては、第1例目である。

52

AIHにて妊娠に成功した逆行性射精の1例

— 高度乏精子症でHMG-HCG療法により改善 —

昭和大学 泌尿器科 ○内藤善文、渡辺政信、
吉田英機、今村一男
昭和大学 産婦人科 矢内原 巧

高度乏精子症を伴った逆行性射精でHMG-HCG療法により精子濃度の著明な改善を認めAIHにて妻の妊娠に成功した1例を経験したので報告する。— 症例 — 29歳の警察官で、昭和46年7月交通事故にて腰椎圧迫骨折を受け、昭和46年11月と昭和52年10月に某病院にて腰椎前方固定術を受け、2回目の手術直後からorgasmはあるも精液の射出がないことに気付いていたが、昭和56年2月結婚。昭和56年9月3日、妻の強い挙児の希望があり当科を受診す。妻は婦人科的に異常は認めない。— 初診時所見 — 外性器の発育は両側睪丸が13gとやや小さい以外良好で、神経学的にも異常はなく、尿所見、血液一般、生化学的検査も正常であった。膀胱・尿道鏡にて、内尿道口が軽度開大し、Schramm現象を認めたが精阜は正常であった。残尿が30mlあり、残尿測定後膀胱内に生食10mlを注入し、masturbation後の導尿生食液中の精子は10-15個/hpfと少く、運動精子は認めなかった。— 治療経過 — 昭和56年9月よりトフラニール30mg/日とビタミンEの内服療法を約3ヶ月間行ったが順行性射精はなく、膀胱内精子数も初診時と同様であった。昭和57年1月より近医に依頼し、同様の内服療法とHCG3000IU、週1回の内分泌療法を約4ヶ月間行ったが、改善は認められなかった。そこで昭和57年7月よりHMG150IUとHCG3000IU 1回/週の同時注射療法を施行したところ昭和57年9月には順行性射精はないが、膀胱内精子濃度は推定 $53 \times 10^6/ml$ 、運動率20%となったため、HMG-HCG療法の継続とカリクレイン300mg/日の内服療法を開始した。昭和57年12月には膀胱内精子濃度は推定 $60 \times 10^6/ml$ 、運動率33%となり、HMG-HCG療法は中止し、コスパノン240mg/日、ヒスタール散10mg/日、カリクレイン300mg/日の内服療法を続け同時に妻のAIH開始したところ、昭和58年3月、4回目のAIHにて妊娠に成功した。その時の膀胱内精子濃度は推定 $143 \times 10^6/ml$ 、運動率54%であった。現在妊娠18週で経過は順調である。現在まで文献的に調べ得た範囲では本邦8例目の妊娠成功例と思われる。

53

In vitro における各種薬物添加による精子運動率の推移

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○小嶋 清, 小林俊文, 兼子 智, 真田利男, 飯塚理八

私共は精子減少症を中心とした男子不妊に対する精子妊孕性向上の一方法として、庶糖重合体 (Ficoll) を用いた密度勾配遠心法による精子洗浄濃縮を行なってきた。本法により精子濃度は平均 3 倍に、運動率は 1.2 倍に改善され、その妊娠例について前回の本大会で報告した。本法は精子濃縮を主体とするもので、運動改善については濃縮効果ほどの改善を示し得なかった。今回、同方法を基に精子運動率改善を目的として、各種薬物の添加を試みた。

方法：あらかじめ作製した 10% Ficoll に、ヒト非働化血清、ヒト血清アルブミン、カリクレイン、カフェイン等を単独または組み合わせて添加し、同溶液を用いて洗浄濃縮を行った。洗浄直後、30 分後、1 時間後、2 時間後の精子運動率を鏡検法及びバルブエクスポート法を用いて観察した。

結果：いずれの添加物においても精子運動率の改善を認めたが、とくにヒト非働化血清+カリクレインは、2 時間後までの追跡検査の結果、とくに著効を呈した。5% 血清+1KU/ml のカリクレインは受精に直接関与すると思われる前進運動を呈する活発な精子を増加させ、運動速度を上昇して Fertility Index (FI) の大幅な改善を認めた。なお同方法にて現在、メチコパールの効果も検討を行っている。

私共は男性不妊における精子妊孕性向上の方法として、カリクレイン、メチコパールの内服と共に、血清、カリクレインを添加した Ficoll を用いた精子洗浄濃縮法を AIH に応用している。

54

男子不妊症患者の精漿中 HCG- β 及び Kallikrein に関する検討

札幌医大 泌尿器科 ○ 斉藤誠一 大野一典 丸田 浩 熊本悦明

第 2 内科 島本和明 飯村 政

(目的) 精漿中には、アミノ酸、各種ホルモンをはじめ、多くの物質が含まれており、副性器の機能を示す指標とされている。又、これらは精子発生能とも関係があり、男子不妊症の診断治療の上でも重要な情報を含んでいることが多い。今回、我々は、精漿中 HCG- β と Kallikrein の測定を行い、精子発生能、精子運動能との関係を検討した。(対象と方法) 昭和 58 年 3 月以降、当科を受診した男子不妊症患者の凍結保存精液を対象とした。精液は、無精子症 10 名、乏精子症 30 名、精子無力症 3 名、及び正常者 20 名を測定した。HCG- β は、CIS 社製 HCG- β Kit を使用して測定した。Kallikrein は、我々の研究グループでは尿より精製純化した Kallikrein を、幼若家兎で免疫し抗体を作成、さらに¹²⁵I 標識抗原を作成し、RIA 法で測定した。

(結果と考察) 精漿中 HCG- β は、正常者で、 3.73 ± 1.6 ng/ml と、血中の約 10 倍の濃度があり、乏精子症で 1.74 ± 0.53 ng/ml、無精子症で 1.54 ± 0.59 ng/ml と、精子数が低下すると、HCG- β も低下になるという一定の関係が認められた。しかし、無精子症例中、精細管内に精細胞のまったくない Klinefelter 症候群でも、HCG- β は、 1.55 ng/ml の値を示した。このことは、HCG- β が精細管以外の部位でも産生されているか、あるいは、血中から濃縮された形で出現してくるのか、もしくは他の可能性もあると考えられる。Kallikrein に関しては、正常者で 42.93 ± 18.13 ng/ml と、血中の約 10 倍の濃度で測定された。しかし、精漿中 Kallikrein 濃度と、精子数及び活動精子数との相関はみられなかった。

以上の結果を、さらに検討し、症例をかさね、まとめて報告する予定である。

55

精漿蛋白濃度と抗生剤の精漿蛋白との結合

東北大学医学部泌尿器科学教室

○木村正一, 石川博夫, 佐藤和宏, 光川史郎, 折笠精一

副性器の炎症は精子の受精能を低下させ、男性不妊症の原因になっていることもある。しかし精液内に良く移行する抗生物質は比較的少く、これが前立腺炎・精囊腺炎の治療成績の上がらない原因でもある。著者はこのような症例に両側精管から抗生剤液を直接注入し、精液所見が改善し妊娠にも成功した症例を報告した（日不妊会誌，28巻，3号，東部支部総会抄録）。抗生剤は血中ではアルブミンと一部結合しており、抗生剤の体内各組織への分布と薬理学的因子に影響を及ぼしている。そこで精漿内における蛋白のもつ意味を解明するため、精漿蛋白とその分画および抗生剤の精漿蛋白との結合について検討した。症例は当科を受診した前立腺炎・精囊腺炎を含む31例である。精液は正確に5日間の禁欲期間をおいて採取し、通常の精液検査施行後に精漿を分離した。蛋白分画はセルロース・アセテート膜電気泳動法で行った。抗生剤（LMOX）との蛋白結合は限外濾過法で行った。LMOX 1mg力価/mlの溶液を1/10M phosphate buffer pH 7.0 で作成した。CO₂ガスでpH 8.0 に修正した精漿1mlに対してLMOX 溶液10μlを加え最終濃度10μl/mlとし、37℃，30分間反応させた。反応溶液を攪拌しながら2.2kg/mlの圧搾空気（5%CO₂）で加圧濾過した。濾液は100μlずつ分取し、2番目と3番目の分画を濃度測定に供し、それらの値から結合率を算出した。

精漿内の総蛋白と蛋白分画を測定した症例は18例である。総蛋白は 173.1 ± 54.7 mg/dl (Mean $\pm$ SD)であった。その分画はアルブミン $14.8 \pm 3.5\%$ ， β -グロブリン $69.0 \pm 9.0\%$ ， γ -グロブリン $16.2 \pm 8.0\%$ であった。精漿内蛋白は血清の40～50分の1と低く、アルブミンの占める割合も低かった。 α -グロブリンは検出不能であった。LMOXの精漿蛋白との結合を測定した症例は13例である。結合率は $16.2 \pm 4.9\%$ であった。今回は精液内の白血球の有無との比較で炎症との関係について詳細に報告する予定である。

56

Ureaplasma urealyticumの感染と精子の形態学的変化に関する検討

神戸大学医学部泌尿器科学教室

○岡田 弘, 岡 伸俊, 浜田毅樹, 羽間 稔, 松本 修, 守殿貞夫, 石神襄次

Ureaplasma urealyticum(Uu)は1954年にShepardにより非淋菌性尿道炎の原因菌として紹介されて以来その病原性について種々の報告がなされている。1972年にGnarpeらにより不妊夫婦の精液および頸管粘液中には正常者のそれに比して有意に高率にUuが検出されることが報告されて以来、Uuは不妊症の原因菌として注目されてきた。Uuの感染と精子の形態学的変化について、FowlkesらはSEMを用いて精子のmiddle pieceに付着する直径約200nmの小球状粒子を指摘し、これの光顕上の所見としてPapanicolaou染色した精子のmiddle pieceからtailにかけて観察されるfuzzy granular coatingを上げている。また同時にtailがmiddle piece部で屈曲していたりcoil状になっているcoiled tailを示す精子数の増加にも注目している。我々は当科不妊外来を受診した患者のうち、所謂「特発性男子不妊症」の患者の精液を対象としてUuの感染と精子の形態学的変化について検討したので報告する。Uuの検出はTaylor-Robinson培地により行ない精子の観察は洗浄精子をwet-mount preparationにしてPapanicolaou染色をおこない1000倍油浸レンズ下に鏡検した。その結果、Uu陽性例のcoiled tail出現率は $45.5 \pm 4.5\%$ (mean $\pm$ S.D.)でありUu陰性例の $23.6 \pm 2.6\%$ と比して有意に高かった。またfuzzy granular coatingの出現率はUu陽性例では $17.1 \pm 2.7\%$ でありUu陰性例の $10.2 \pm 1.6\%$ に比して有意に高かった。Uuはテトラサイクリン系抗生物質に対し感受性を示すためUu陽性例に対してminocycline 100mg/dayを連続4週間投与しUuの陰性化した例について検討を加えるとcoiled tailの出現率は平均23.9%低下し、fuzzy granular coatingの出現率も平均8.5%低下した。また精子頭部の形態学的変化についてはtapering head等のstress patternが増加するという報告も有るが、この問題に関しても合わせて検討を加える予定である。

57

男性不妊とマイコプラズマ感染

—第2報：精子濃度、運動率及び、精液量とマイコプラズマ—

神戸大学泌尿器科学教室

○浜口毅樹，岡 伸俊，岡田 弘，羽間 稔，松本 修，守殿貞夫，
石神襄次

マイコプラズマは自己増殖能を持ち細胞壁を欠く最小微生物とされており，その培地には特殊な条件が必要とされている。1972年に Gnarpe & Friberg は *Ureaplasma urealyticum* (U.U.) を不妊患者精液に高率に検出したことを報告した。以後 U.U. 感染が精子運動率の低下や形態学的な異常精子の増加傾向をきたすとし，男性不妊の原因とする多くの報告がみられる。一方 1974 年 Louvois らのように不妊と正常対照夫婦間の U.U. 感染に有意差がないことから，U.U. 感染と不妊との関係を疑問視する報告もみられ未だ結論が得られていないのが現状である。

我々は第93回不妊関西支部集談会において男性不妊患者における U.U. 検出率について報告した。即ち Taylor-Robinson 培地 2 ml に精液 0.1 ml を混入し，24～48時間培養後赤色化した検体を陽性とする方法で当科男性不妊外来患者精液 535 例中 212 例 40% に U.U. が検出された。しかし同期間中に妻が妊娠した患者精液の U.U. 検出率は 29 例中 15 例 55% で，U.U. 感染があっても受精能に影響しないことを示唆する成績であった。

今回は U.U. 感染と男性不妊との関連性の有無をさらに検索する為引き続き U.U. の精液所見に及ぼす影響を検討した。方法は U.U. 検出例について積極的に治療を行い，U.U. 消失後における精液所見の変化を調べた。U.U. 培養 (Taylor-Robinson 培地) 陽性症例に対してミノサイクリン 100 mg/日×28日，あるいはドキシサイクリン 100 mg/日×28日分を投与し治療を行ったところ約 85% の消失率が得られて，これら U.U. 消失例を対象として治療前と 1 ヶ月後，3 ヶ月後，6 ヶ月後に精子濃度，運動率，及び精液量を測定比較検討している。その結果治療前後の精液所見には，推計学的に有意な差は見られていない。

58

Zona-free ハムスター卵子を用いたヒト精子の受精能力の判定 (VIII)

—Ethanol の受精能力に対する影響

東海大学医学部産婦人科

○井上正人，小林善宗，金子みつ恵，藤井明和

我々は Ca ionophore A23187 で先体反応を誘起する方法により，高感度でかつ安定した受精系を確立し，zona-free ハムスター卵子を用いた sperm penetration test (SPT) がヒト精子の受精能力の判定に有効であること，とくに乏精子症患者や精子無力症患者の妊孕性の判定に有効であることを報告してきた。今回は ethanol が精子の受精能力にどのような影響を及ぼすかを検討した。これまでの 500 例におよぶ SPT において，患者が検査の前夜過度のアルコールを摂取した場合，運動率の低下とともに受精率がかなり低下することを幾度か経験した。しかし ethanol によってヒト精子の受精能力が障害さるかどうかは全く分っていない。対象は当院婦人科家族計画外来受診の不妊患者で，精液検査正常のものについて以下の実験を行なった。精子は 2 回洗滌後，二つに分け，一方は通常の SPT を行ない，残りは ①前培養，②ionophore A23187 処理，③受精直前のおおの段階で ethanol を加えて，1 時間培養した。Ethanol 処理後，培養液で 1 回洗滌してから，同様に SPT を行なった。Ethanol の濃度は通常の飲酒時における血中濃度 (100～400mg %) を用いた。精子の運動率は ethanol 400mg % で 1 時間処置しても全く変わらず，ionophore の前後でも差は認められなかった。また SPT は受精率，多精子受精率，平均精子侵入数ともほとんど同じで，ethanol の影響は 400mg % では認められなかった。①，②，③のすべてに ethanol 400mg % を加えても結果は同じであった。洗滌精子を ethanol 400mg % の存在下で 3 時間前培養し，ionophore 処理をしないで SPT を行なった場合でもほぼ 100% 近い受精率が得られた。以上の実験結果より，ethanol は通常の血中濃度では，ヒト精子の受精能力に何ら影響を及ぼさないこと，in vitro ではむしろ Capacitation を促進する作用のあることが明らかになった。しかし ethanol の代謝産物が悪影響を及ぼす可能性もあり，アルコールの精子に対する影響についてはさらに検討する必要があると思われる。

59

受精能力異常患者精子の走査電子顕微鏡による観察

東海大学医学部産婦人科

○井上正人, 小林善宗, 金子みつ恵, 藤井明和

精子に受精能力があるかどうかは不妊症の診断, 治療にとって極めて重要である。体外受精 (IVF-ET) が不妊症の治療法として一般化されつつある今日では, 高度の乏精子症や精子無力症でも精子に受精能力があれば十分治療の対象となり得る。

我々は zona-free ハムスター卵子を用いた sperm penetration test (SPT) が男性不妊の診断に有効であること, 乏精子症患者や精子無力症患者 精子の受精能力の判定には Ca ionophore A23187 で精子を処理する SPT が非常に有効であることを報告してきた。しかし SPT がヒト精子のどのような機能を反映しているかはまだよく分っていない。

今回は, SPT で受精能力異常と判定された精子を走査型電子顕微鏡 (SEM) にて観察し, 受精能力正常のそれと比較検討した。対象は SPT で受精率 30% 以下の不妊男子で, 精子は培養液を加えて 2 回洗浄した。2% poly-L-lysine で処理したカバーガラスに精子を接着させてから, 2% glutaraldehyde-0.025 M phosphate buffer で 12~24 時間固定した。上昇アセトンで脱水後, 臨界点乾燥, 金蒸着を行ない, JSM-35 型走査電顕にて観察した。ヒト精子は形態学的に多様性を示すが, 受精能力異常患者の精子は特にその傾向が強かった。しかし受精率 100% の受精能力正常精子に比べて明らかな形態学的差異は認められなかった。Ionophore A23187 で 1 時間処理してからの固定では, 先体反応の過程が観察され, ヒト精子では胞状化した精子細胞膜と外先体膜が部分的に凝集してバラバラになって離脱していくことが確認された。しかし先体反応についても, 受精能力正常精子と異常精子の間には明確な差異は認められなかった。Zona-free ハムスター卵子に結合した精子についての, 受精能力正常群と異常群の形態学的差異については現在検討中である。

60

機械的に塗布されたゼラチンフィルムを用いた精子頭部のアクロシン活性の証明

東京大学医学部産科婦人科学教室

○香山文美, 加賀山哲夫, 五味淵秀人, 森田良子, 佐藤孝道, 水野正彦, 坂元正一

〔研究目的〕精子頭部に存在するアクロシンは, 受精に際して重要な役割を果している。このアクロシンの存在を個々の精子で証明する方法としては, ゼラチン膜を用いる方法がある。われわれは, コダック社が開発したゼラチンフィルムを用いて本法を試みる機会を得たので報告する。〔研究方法〕このフィルムは, 1.08 g/m^2 のゼラチンをポリエチレンフィルムの上に機械的に塗布したもので, 従来の手で塗布したものに比し均一のゼラチン膜が得られることにその特徴がある。ゼラチンフィルムは $22 \times 55 \text{ mm}$ の大きさに切断し, スライドガラスの上に付着せしめ, 実験まで高湿の冷蔵庫中に保存した。実験には, ヒト射精精子及びマウス精巣上体尾部精子を用いた。精子はそれぞれ採取後, Krebs-Ringer 液で 3 回遠沈をくり返すことによって洗浄し, 最終的には軽く白濁する程度の精子を含む液とした。ゼラチンフィルムは, 使用直前に冷蔵庫より取り出し室温に戻した。ついで精子を含む液をゼラチンフィルムの上に塗布し, 5~7 分で乾燥せしめた。その後, 高湿の 37°C 培養器中に 30 分~10 時間静置した後, 室温に戻し, 軽く水洗のうえ, トルイジン・ブルーで染色, 観察した。〔研究結果〕アクロシン活性は, 精子頭部周囲に出来た円形のゼラチン溶解部分 (halo) の存在によって証明出来る。本フィルムによる halo の大きさは, 培養時間の延長につれて大きくなるが, 時間を一定にした場合, ヒト及びマウスそれぞれでほとんど一定しており, 再現性が高いことが示唆された。しかし, ゼラチン膜が高湿, 高湿の条件では容易に溶解するなどの問題点もある。〔考察〕本ゼラチンフィルムが, 男性不妊の原因究明にアクロシン活性の定量的測定法として応用可能であるか否かは今後の問題であるが, 均一に塗布された本ゼラチン膜で, 容易にかつ高い再現性をもってアクロシン活性を証明出来ることが明らかとなった。

61 受精ヒト精子の頭部膨化現象の連続観察

東邦大学第2産婦人科学教室 永江 毅, 岩城 章, 木下 佐
東邦大学第2解剖学教室 岡田詔子, 加藤守男

受精時のヒト精子頭部膨化現象については、透明帯除去ハムスター卵との受精系を用いた、電顕による多くの報告がみられるが、生体観察における連続した変化を報告したものはないようである。そのため、電顕の観察では、膨化精子がどの段階のものであるのか不明瞭である場合が多く、Decondensationの過程についても一致した意見はない。これらの問題点を解決する目的で、今回我々は位相差顕微鏡および透過型ノマルスキー微分干渉顕微鏡下で、ヒト精子膨化現象を連続観察したので報告する。

実験方法は、柳町らの報告に準じた。培地として、mBWWに3%ヒト血清アルブミンを加え、5%CO₂, 37°C in air 下の条件で実験を行った。なお、一部の実験系には、W-7(カルモデュリン阻害剤)を使用した。【結果】 位相差顕微鏡による観察()内はノマルスキー微分干渉顕微鏡による観察である。①受精精子は、後帽部の輝きを失う②後帽部前1/3から膨化が始まる③赤道面前方に濃い帯状部分が出現する(表面の凹凸が著明な高い隆起性構造)④後帽部が消失する⑤濃い帯状部分の消失および 両側遺残(高い隆起性構造の両側遺残)⑥頭部前部の消失と膨化境界面の拡大 ⑦情円輪状構造の出現(表面凹凸の高い隆起性構造と中心部の陥凹)⑧周囲輪状構造の出現(低い隆起性構造で、高い隆起性構造との間にやや陥凹の部分)⑨情円輪状構造の前後への接近および消失(中心陥凹部の消失)⑩周囲輪状構造の消失⑪一定時期の休止状態⑫核小体が出現する。以上の観察は、W-7無処理群および処理群の両方において認められた。現在まで、位相差顕微鏡および電顕による観察では、上記の特殊構造を報告したものはないその生理学的意義や成因については、尚、充分な検討を加える必要があるものと考えられるが、今回の観察から、ヒト精子頭部膨化現象には、複雑な機構が関与していることが示唆された。

62 マウス精子のエネルギー代謝動態と受精能獲得について

東京大学医学部産科婦人科学教室

○矢野 哲、堤 治、篠崎直美、木下勝之、佐藤和雄、水野正彦、坂元正一

【目的】精子のcapacitationは、体外受精における一つの問題点である。我々はこの過程を解析するために、マウス体外受精系を用い精子のエネルギー代謝動態の分析法を開発した。それにより生殖細胞である精子の代謝系を他の体細胞と比較し、さらにcapacitationの過程での変化を分析した。

【方法】精子は9週令ICR雄マウスの精巣上体尾部より採取し、BWW溶液2ml中にて0(対照)、1、2、4時間5%CO₂、95%air、37°Cの条件下でincubationを行った。回収した精子原液をPBSで3回洗浄後超音波破碎し、精子ホモジネートを得た。エネルギー代謝解析のためhexokinase(HK)、lactate dehydrogenase(LDH)、malate dehydrogenase(MDH)の酵素活性を蛍光法で測定した。glucose 6-P dehydrogenase(G6PD)はNADP cyclingにより 2×10^3 倍に増幅定量した。次に9週令ICR雌マウスのPMS-hCG(各10iu)による過排卵卵と前記方法によって得た各期精子をBWW溶液中で受精させ6時間後雄性前核保有率を比較した。【成績】(1)解糖系の律速酵素であるHKは対照で 378 ± 24 nmol/mg of protein/min(mean $\pm$ S. E. M.以下同様)と体細胞に比し非常に高い活性を認めたが、経時的に低下傾向を示した。(2)嫌氣的解糖系の末端にあるLDHとTCA cycleを代表するMDHは各々対照で 572 ± 19 、 168 ± 4 nmol/mg of protein/minであり、経時的に有意の変化はなかった。体細胞に比しLDHは同レベル、MDHは低レベルであった。(3)五炭糖shuntの律速酵素であるG6PDは対照で 15 ± 3 nmol/mg of protein/hrであり極端に低い活性を示した。精子において五炭糖shuntは機能していないと思われる。(4)授精時の精子運動率は90、80、80、70%であり、雄性前核保有率は98、90、90、84%であった。経時的に死滅精子数は増したが、受精率は高く維持された。(5)死滅精子の影響を除くため、酵素活性比を求めるとLDH/HK比は経時的に増加傾向にあり、またMDH/HKは2時間後にpeakに達した。これは2時間以内とされるcapacitationの過程で、代謝能が増大することを示唆している。

63 ラットの前部視床下部における estradiol の feed-back 作用部位について

徳島大学産婦人科学教室

○黒岩俊一郎 森下一 中郷吉二郎 樋口和彦 富岡道夫

京都大学医学部産婦人科 森崇英

人工照明下(明相22:00-10:00)で飼育した4日型性周期を有する成熟雌ラットを用いて、前部視床下部の estradiol (E_2)濃度および前部視床下部神経諸核の $^3H-E_2$ の取り込みが性周期でいかに変動するかを追求し、前部視床下部の E_2 の feed-back 作用部位を究明しようとして以下の実験を行なった。

1) 性周期の各時期に採血し、血清 E_2 をRIAにて測定した。2) 性周期の各時期の前部視床下部を採取し、Challis法にてhomogenizeし、etherにて抽出を行ない、50% methanol, n-hexaneにてdefatting後、 E_2 をRIAにて測定した。なお1/5匹分を一検体とした。3) 性周期の各時期に $^3H-E_2$ を腹腔内投与し、60分後に前部視床下部を採取し、 $-190^\circ C$ にて凍結後、cryostatを用いて連続切片を作り、乳剤(サクラNRM₂)膜をはったスライドガラスに載せ、 $-20^\circ C$ にて180日間露出後、現像し、H・E染色を行ない、神経諸核の細胞核内のgrainをカウントした。

成績 1) 血清 E_2 は非発情第2日の6:00まで低値を示し、9:00より上昇し始め、発情前期6:00でピークを示し、以後減少して発情期1:00ではほぼ非発情1日目の値に戻った。2) 前部視床下部の E_2 濃度は血清 E_2 濃度に同調した変化を示し、発情前期6:00がピークであった。3) 視索前核視交叉上部、視索前核脳室周囲部、前側視床下核の前部の $^3H-E_2$ の取り込みは発情前期(6:00)、発情期(1:00)に比して、非発情第1日(1:00)で有意に増加したが内側視索前核、視交叉上核、視索上核、室傍核の $^3H-E_2$ の取り込みは性周期で有意な変化を示さなかった。

以上の成績より、ラットの前部視床下部における E_2 の feed-back 作用部位が視索前核視交叉上部、視索前核脳室周囲部および前側視床下核の前部に存在する可能性が示唆される。

64

微小電気泳動法による LHRH 感受性ニューロンの証明と
そのエストロゲン感受性

名古屋大学産婦人科

紀平正道 稲垣克久 鈴木正利 友田 豊

LHRHの合成および分泌は、性ステロイドによるフィードバック調節を受けている。今回、我々は、微小電気泳動法により、ラット視床下部にLHRHに感受性のあるニューロンを証明し、そのニューロンのエストロゲン感受性の有無を検討した。実験動物は、一定環境下に飼育した230gr~330grのWister系雌ラットを使用し、ウレタンを体重1kg当たり1gの割合で腹腔内投与し麻酔した。ラットは脳定位固定装置に仰臥位で固定し、経蝶形骨洞手術にて内側視索前野に多連微小電極を挿入した。

187個の神経に微小電気泳動法によりLHRHを投与し、24個のLHRH感受性ニューロンを証明した。そのうち、興奮反応を示したもの18個、抑制反応を示したもの6個であつた。さらにこのLHRH感受性ニューロンに結合型エストロゲンを投与し、反応をみた。LHRHに興奮反応でエストロゲンにも興奮反応のもの6個、抑制反応のもの7個、無反応のもの5個であり、LHRH抑制反応でエストロゲンに興奮反応のもの1個、無反応のもの5個で、ともに抑制反応を示したニューロンはなかつた。LHRHに抑制反応を示すニューロンに比し、LHRH興奮性ニューロンはエストロゲンにも何らかの反応を示す率が高く、エストロゲンによるフィードバックはLHRH興奮性ニューロンを主体として介することが示唆された。さらに同一神経にクロミフエン・サイトレート(クロミッド®)を作用させたが、LHRH興奮性ニューロンの反応と抑制性ニューロンの反応には明らかな相関は見られなかつた。

65 卵巣機能欠落症状；顔面紅潮の原因究明

— E、LHRH、TRH 感受性神経細胞と視床下部温度調節機構 —

名古屋大学産婦人科

稲垣克久 紀平正道 鈴木正利 友田 豊

更年期症状あるいは、卵巣摘出術後の症状として、顔面紅潮がみられる。エストロゲン製剤の投与により、その症状が改善され、その機構として、エストロゲン値の低下による LHRH のフィードバック機構、特に LH ホルモンの分泌と顔面紅潮に正の相関がみられることが報告されている。又プロゲステロンおよび TRH が、視床下部温度調節機構に直接作用するという報告もみられる。そこで我々は、視床下部に微少電気泳動法により、E、LHRH、TRH を直接作用させ、温度感受性神経細胞の放電頻度との関係を調べた。

一定環境下で飼育した Wister 系雌ラット 230gr~330gr、88 匹を使用し、20%ウレタン麻酔 1.0 gr/kg 腹腔内投与後、頭頂部より温度計と加温冷却装置を挿入し、脳定位固定装置に固定し、経蝶形骨洞手術により、多連微小電極を挿入した。なお脳温は 34.5~35.5℃の低温と 39.5~40.5℃の高温とに調節した。

内側視索前野に総計 300 個の神経細胞を確認し、E 感受性神経細胞 46 個、LHRH 感受性神経細胞 29 個、TRH 感受性神経細胞 24 個を同定した。またそれぞれの神経細胞の放電頻度が、高温で増加、あるいは低温で減少した個数は、E で 55%、LHRH で 50%、TRH で 71% 存在し、それぞれの薬物が、視床下部温度調節機構において、温度上昇をおこす可能性を有していることについて報告する。

66

胎仔期ストレス負荷によるラット視床下部カテコールアミン含量の変動

帝京大学医学部産婦人科

大川とみ 岡野秀子 味香勝也 荒井 清 沖永莊一

〔目的〕 妊娠時、母体へのストレス負荷は、雄胎仔の内分泌環境を変化させ出生後の正常な性機能発現を障害することが知られ、またストレス負荷時の下垂体性腺系機能の変化は脳内カテコールアミンの変動に起因すると考えられている。今回我々は、これらの観点から胎仔期のストレスと、胎仔ならびに出生後の仔に於ける視床下部カテコールアミンとの関連を検討する目的で以下の実験を行なった。

〔方法〕 短期のストレス負荷として妊娠 20 日の Wistar 系ラットを 1 時間行動制限し、その後直ちに胎仔を摘出して視床下部を採取した。慢性ストレス負荷として、妊娠 10 日より 20 日まで連続 10 日間にわたり行動制限を行ない、出生した仔を生後 1 日、14 日、21 日に断頭屠殺し視床下部を採取した。視床下部組織からのカテコールアミン抽出は、5 mM 還元型グルタチオンを含む 0.4 N 過塩素酸を用い、ホモジェネートを速心中和後ただちにラジオエンザイムアッセイにてノルエピネフリン (NE)、エピネフリン (E)、ドーパミン (D) を定量した。

〔結果〕 妊娠 20 日の母体に対する短期ストレスにより、胎仔視床下部の D は 0.515 ± 0.072 ng/hyp と対照の 0.822 ± 0.081 ng/hyp に比べ有意に減少した。NE は 1.190 ± 0.130 ng/hyp で対照の 1.517 ± 0.122 ng/hyp に比し減少傾向を認めたが、E はストレスによる変化はなかった。胎仔期に 10 日間のストレスを経験したラットについても、生後 1 日の雄で D は 0.747 ± 0.158 ng/hyp と対照の 1.556 ± 0.105 ng/hyp に比べ著しい減少を示した。また NE も 0.581 ± 0.072 ng/hyp に対し、対照 1.719 ± 0.983 ng/hyp と減少傾向を示し、E は軽度の減少を示した。同様の傾向が雌についても認められた。なお、生後 14 日、21 日では雌雄ともストレスによる効果は消失した。

〔結論〕 妊娠中の母体へのストレス負荷によって、胎仔視床下部中のカテコールアミンのうち D が著明に減少することを示した。

エストロゲン刺激下ラット下垂体におけるクロミフェンの影響

大阪大学医学部産婦人科

○寺川直樹, 堤 博久, 林田美代子, 清水郁也, 青野敏博, 倉智敏一

(目的) 排卵誘発剤として臨床応用されているクロミフェン(CL)は、以前より間脳-下垂体系において抗エストロゲン作用を発揮すると考えられている。しかしながらCLを含む抗エストロゲン剤の作用機序については、いまだに一致した見解は得られていない。またCLが排卵誘発剤として用いられる場合、エストロゲン活性を有する症例にのみ有効であることから、本研究では去勢ラットのみでなく、慢性エストロゲン刺激下ラットにCLを投与し、 17β -estradiol(E_2)投与時の反応と比較することによりCLの作用機作を明らかにしようとした。

(方法) 生後8週齢の去勢成熟雌ラットを対象とし、 E_2 ペレットを皮下に移植することにより慢性エストロゲン刺激を行った。去勢1-2週後またはペレット移植7日後に E_2 5 μ gまたはCL 200 μ gを腹腔内に単独投与して、下垂体のエストロゲンレセプター(ER)の動態および下垂体の反応性を検討した。なお核と細胞質分画のERは5nM(3 H)- E_2 を用いexchange assayにより測定した。(成績) ①慢性エストロゲン刺激により下垂体重量は 10.8 ± 0.5 mgから 15.3 ± 1.1 mgへと増加し、血中PRLの上昇ならびにLHの低下も有意であったが、CLの投与48時間後には重量は 10.4 ± 1.3 mgへと有意に低下した。②慢性刺激後の下垂体ERは、10mg下垂体当たりで表わすと 65 ± 7 (核; 25 ± 2 , 細胞質; 40 ± 6) fmoleであり去勢時のER濃度と有意な差はなかった。 E_2 投与1時間後にみられた核ER(37 ± 4 fmole)の増加ならびに細胞質ER(17 ± 1 fmole)の減少は有意であったが、投与4時間後には両分画ERとも前値に復し、去勢時に E_2 を投与した場合に比べ極めて速やかな動態を示した。③慢性刺激後にCLを投与すると4時間後には細胞質ERは 4 ± 0.3 fmoleと減少し、核ERは 62 ± 5 fmoleと著しく増加したが、投与24時間後も両者の値は持続した。このERの動態は、去勢時にCLを投与したものと全く同様であった。(結論) ラット下垂体においてCLは抗エストロゲンとして作用することを明らかにするとともに、CLと E_2 では核内における結合部位の異なる可能性が示唆された。

ラット下垂体前葉培養細胞におけるLHRHのFSH合成・分泌に対するステロイドの影響

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○白石 悟, 田辺清男, 井合澄子, 吉尾敬徳, 中村幸雄, 飯塚理八

下垂体よりのFSH分泌調節には視床下部のLHRH及び卵巣のステロイドフィードバックが関与していると考えられている。今回我々はFSHの合成・分泌に関して下垂体レベルでのLHRHの作用に対するエストロゲン(E_2), プロゲステロン(P_4)の影響をin vitroで検討した。

<方法>材料はWistar系成熟雌ラットの下垂体前葉細胞を用い、 $3 \sim 5 \times 10^5$ cell/wellでpre-incubationした。3日目に種々の濃度の E_2 及び P_4 を添加して24時間incubation後 10^{-9} MのLHRHを添加して6時間後の培養液及び細胞内のFSHをRIAにて測定した。

<結果>①LHRH単独添加群では 10^{-11} M以上の高濃度でFSHの分泌を促進し、さらに 10^{-8} M以上の高濃度では 10^{-11} M $\sim 10^{-9}$ Mの低濃度比して有意に促進した。細胞内のFSHではLHRHの濃度にかかわらず有意な変化は認められなかった。② E_2 はbasal levelではFSHの分泌を 10^{-11} M $\sim 10^{-8}$ Mで抑制し、 10^{-9} Mと 10^{-7} M以上の高濃度で促進した。LHRH添加群で E_2 は対照に比して有意にFSHの分泌を促進し、特に 10^{-11} M $\sim 10^{-10}$ Mの低濃度より 10^{-8} Mへと漸減傾向を示し、再度 10^{-5} Mで促進した。細胞内FSHでは対照に比して有意な変化は認められなかった。合成は 10^{-10} M以下の低濃度、 10^{-8} M及び 10^{-5} M以上の高濃度で強く促進された。③ P_4 はbasal levelではFSHの分泌を 10^{-10} M以下の低濃度で抑制し、高濃度でわずかに促進した。LHRH添加群で P_4 は対照に比して有意にFSHの分泌を促進し、特に 10^{-7} M以下の低濃度で強く促進し 10^{-8} M以上の高濃度で漸減傾向を示した。細胞内FSHでは対照に比して有意な変化は認められなかった。合成は 10^{-9} M以下の低濃度で促進し、 10^{-5} Mの高濃度で抑制を示した。

以上により、LHRHは下垂体でのFSHの分泌を促進し、 E_2 及び P_4 は下垂体へのLHRHの作用を増強することが示唆された。今回の実験では E_2 に比して P_4 にその増強作用が強く認められた。

69

ラット下垂体細胞の LH, FSH 放出機構に対する Substance P の作用

山梨医大 産婦人科教室

○安水洗彦, 三橋直樹, 加藤順三

〔目的〕: 下垂体の gonadotropin 放出機構への Substance P (SP) の関与については, in vitro, in vivo の実験系を用いてのいくつかの報告がなされているが, 現在のところ一致した結論はでていない。またその作用の詳細についても不明のままである。我々はこの SP の作用解明の糸口として以下の実験を試みた。

〔方法〕: 27日令の Wistar 系雌ラットより下垂体前葉を摘出し, 下垂体細胞を Nakano らの方法 (Endocrinology 98, 1976) に従って 2 日間培養。うち半数には培養液中に Estradiol-17 β (E₂) 10⁻⁹ M を加え, priming した。培養後, 各細胞を洗浄し, ① SP (-), ② SP 10⁻⁶ M 添加, ③ SP 10⁻⁸ M 添加, ④ E₂ priming (+), SP (-), ⑤ E₂ priming (+), SP 10⁻⁶ M 添加, ⑥ E₂ priming (+), SP 10⁻⁸ M 添加, の 6 群に分類, 各群に LHRH 10⁻¹² ~ 10⁻⁶ M を加え, Macoy's medium 中で 37°C, 3 時間の incubation (95% O₂, 5% CO₂) を行ない, O'Connor (Endocrinology, 106, 1980) に従って, LH, FSH の放出量 (medium 中の量), 及び産生量 (medium + 細胞内の量) を RIA にて測定した。

〔結果〕: 1) LHRH を添加しない対照群で観察される SP の単独作用は, LH は SP 10⁻⁸ M で, FSH は SP 10⁻⁶ M, 10⁻⁸ M でそれぞれ放出, 産生が亢進した (P<0.05)。しかし E₂ priming 群では SP 添加の有無による差はない。2) LHRH 刺激に対する下垂体細胞の反応は, FSH 放出において SP 10⁻⁸ M 群で感受性の増加が認められたが, SP 10⁻⁶ M 群では逆に低下した。この作用も E₂ priming によって消失した。LH 放出については影響は認められない。

〔結論〕: SP は下垂体細胞の gonadotropin 放出機構, 特に FSH の放出に effector および modulator としての作用を持つと推測されるが, その作用はそれほど強いものでなく, E₂ の priming により遮蔽されることが認められた。

70

ラット下垂体性 LH, FSH および PRL 分泌に及ぼす α -Methyltyrosine および Methysergid の影響

金沢医科大学産科婦人科学教室

○桑原 惣隆, 浮田 俊彦

Dopamine 生合成阻害剤である α -methyltyrosine (α -MT), または Serotonin receptor blocker である Methysergid (MS) の PRL 分泌に及ぼす影響に加えて LH および FSH 分泌についての実験成績を報告する。本実験には, 生後 80 日以後の Wistar 系雌ラットを去勢し, Ep ブロックを行い 3 日後に実験に供した。被検血液は各薬剤投与後 60 分に採取し, 血漿分離後, 凍結保存した。PRL, FSH および LH 測定は NIAMDD の Rat-RIA-Kit を用いた。 α -MT (1 mg/kg) 投与時の LH, FSH および PRL 値は, それぞれ 195.8 $\pm$ 18.3, 858.5 $\pm$ 136.5 および 371.7 $\pm$ 26.9 ng/ml で対照の Vehicle 投与群の 78.0 $\pm$ 6.3, 653.0 $\pm$ 69.4 および 54.0 $\pm$ 11.7 ng/ml に比較して何れも上昇傾向を示し, とくに LH および PRL 値は顕著であった。 α -MT 前投与後に Dopamine (DA) (1 mg/kg) を投与した場合はそれぞれ 139.3 $\pm$ 25.5, 965.0 $\pm$ 106.0 および 76.8 $\pm$ 27.1 ng/ml で LH には軽度抑制, PRL は著明に低下した。同様に Serotonin (5HT) (1 mg/kg) を投与した場合は 185.2 $\pm$ 26.2, 641.8 $\pm$ 167.4 および 271.0 $\pm$ 66.8 ng/ml で α -MT 投与群と比較して余り変化を示さなかった。MS (1 mg/kg) 投与時の LH, FSH および PRL 値は, それぞれ 107.0 $\pm$ 41.0, 688.0 $\pm$ 75.2 および 49.5 $\pm$ 6.5 ng/ml で LH のみ上昇した。MS 前投与後に DA を投与すると 119.3 $\pm$ 22.1, 870.0 $\pm$ 68.5 および 133.0 $\pm$ 14.7 ng/ml で PRL 値のみ上昇傾向を示した。MS 前投与後 5HT (1 mg/kg) を投与すると 106.0 $\pm$ 9.4, 777.0 $\pm$ 85.8 および 45.7 $\pm$ 11.3 ng/ml で MS 投与群と差を認めなかった。以上の成績より LH および FSH 分泌には DA は有意に 5HT に軽度に抑制し, PRL 分泌には DA は抑制的, 5HT は促進的に作用することを認めた。

Clomiphene Citrate 二段投与時の血中内分泌動態

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○吉尾敬徳, 中村幸雄, 片山恵利子, 服部政博, 白石 悟, 飯塚理八

〔目的〕 Clomiphene Citrate (CL) 一段投与無効例に二段投与を行ない血中内分泌動態に検討を加えた。

〔方法〕 無排卵周期症, 第一度無月経で CL 一段投与無効例に月経第 5 日目より CL 50~150mg を 5 日間投与し, 3 週間後に同量の CL を 5 日間投与する方法を行ない, 連続的に血中ホルモンを測定した。

〔成績〕 14 例中 7 例が排卵し排卵日は二段 (又は三段) 投与開始より 5~20 日目であった。14 例の LH, FSH, E_2 の CL 投与前は正常卵胞期前期と同一であった。排卵例の LH は卵胞期に比べ CL 投与後より有意の高値を示すが LH Peak は正常 $M \pm SE = 153.7 \pm 6.8$ mIU/ml に対し 139.2 ± 4.2 mIU/ml と有意差がなく, 黄体期の値も正常周期と変わらない。FSH は正常周期と有意の差がなかった。 E_2 は CL 一段投与後より上昇傾向を示すが卵胞期前期レベルまで低下し, 二段 (又は三段) 投与後 3~16 日目より有意の高値を示し, -1 日に 683 ± 43.7 pg/ml と正常 (250.9 ± 29.9 pg/ml) より有意の高い Peak を示した。排卵後の Peak も 371 ± 30.8 pg/ml と正常 (174.6 ± 18.3 pg/ml) より有意の高値を示した。排卵後の P の Peak 値は 21 ± 0.5 ng/ml と正常 (12 ± 1.8 ng/ml) より有意の高値を示し高温持続日数は 14 ± 0.3 (13~15) 日であった。非排卵例の LH は CL 投与後上昇傾向を示すが, 卵胞期前期と比べ有意の差はない。FSH は正常と変わらない。 E_2 は CL 一段投与後上昇傾向を示すが卵胞前期の値に低下し, 二段 (又は三段) 投与開始後再び上昇し投与後 1~5 日で 182 ± 34 pg/ml と Peak を作り, 卵胞期前期と比べ有意の高値を示すが卵胞期の値に低下した。

〔考察〕 排卵例, 非排卵例共に一段投与後の E_2 値に比べ二段 (又は三段) 投与後の E_2 は Peak を形成し高値を示す。このことより (1) 一段投与により卵巣のゴナドトロピンに対する感受性が増強されており二段投与による反応が強く出る。(2) 一段投与により成熟し排卵には至っていないが閉鎖卵胞となっていない卵胞が二段投与によりゴナドトロピンの刺激をうけ多量の E_2 を産生することが考えられる。

正常月経周期婦人における β -lipotropin (β -LPH),
 β -endorphin (β -EP) 動態に関する研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○卓山普千, 牧野恒久, 堺 正長, 飯塚理八

内因性モルフィン様ペプチドの存在が報告されて以来, 多くの研究成果が発表され, アミノ酸組成が β -lipotropin (β -LPH) の 61~91 の部分構造に一致する β -endorphin (β -EP) が強力なモルフィン様効果をもつ事が判明した。産婦人科領域においても子宮内膜症等の疼痛を伴う疾患が少なくなく, 今回我々は正常月経周期の β -LPH, β -EP を検討するため, Radioimmunoassay 系を確立し, 正常月経周期婦人の血清中の Immunoreactive (IR) β -LPH, ならびに Immunoreactive (IR) β -EP の直接測定を行なったのでここに報告する。 β -EP の R. I. A の確立には抗原として human β -EP と thyroglobulin を carbodiimide にて conjugate し, Freund's complete Adjuvant を加え乳濁化し家兎を免疫して得られた抗血清を使用した。得られた抗血清と他のホルモンの交叉反応は β -LPH: 2.7%, γ -EP: 1.2%, ACTH: 0.8%, α -EP: 0.6% の反効率を示すのみであった。 β -LPH の R. I. A には米国 NIADDK より供された抗血清を使用した。月経周期を卵胞期, 排卵期, 黄体期, 月経期 (内膜症を認めないもの) の 4 期に分け, 各期における β -LPH 値, β -EP 値を測定する事とし, 正常月経周期婦人より Trasylol (1000 KIU/ml) 添加採血し直ちに遠心分離 (4℃) し, 得た上清を冷凍保存した。 β -LPH, β -EP の放射性ヨードの標識はクロラミン T 法によって行ない。各々 Sephadex G-75, Sephadex G-25 にて精製した。B/F の分離は, β -LPH は二抗体法, β -EP は dextran coated-charcoal (D.C.C) 法にて良好な用量曲線を得た。卵胞期 ($n=18$), 排卵期 ($n=12$), 黄体期 ($n=16$), 月経期 ($n=7$) の血清中 IR- β -EP 値は黄体期 710.6 (pg/ml), 月経期 577.1 (pg/ml), 排卵期 566.7 (pg/ml), 卵胞期 508.3 (pg/ml) の順であった。IR- β -LPH 値は, 月経期 133.3 (pg/ml), 黄体期 123.8 (pg/ml), 排卵期 116.2 (pg/ml), 卵胞期 103.9 (pg/ml) の順であった。 β -LPH 値, β -EP 値がともに卵胞期が低く黄体期に高値をとる機序については, 卵巣ステロイドホルモン, ゴナドトロピン等の関与が示唆されるものと思われる。本研究における正常月経周期の各時期の値は今後の産婦人科分野における疼痛との相関の基礎値になるものと思われる。

73

低圧環境下における運動負荷時の 各種ホルモン値の動態

九州大学生体防御医学研究所 産婦人科

○宇津宮隆史 門田 徹

〔目的〕生体が強度の外的ストレスにさらされた際におこす各種ホルモン値の変動を検討する。(対象、方法)健康な成人男子21名、女子5名を平常気圧下でエルゴメーターにより100ワット、15分間の運動負荷を行い、後日、2/3気圧と1/2気圧の低圧環境下で同様の運動負荷を行い、その前後の各種血中ホルモン値を測定した。(成績)下垂体-性腺系ではLH、FSH値ともに著明な変動はみられなかったが、プロラクチン値は運動負荷により上昇し、低圧環境下の方が上昇程度が大きかった。しかし、テストステロン、エストラジオール値は変動はなかった。下垂体-副腎系ではACTHがプロラクチンと同様に運動負荷により上昇し、低圧環境下の方が上昇程度が大きかった。アルドステロン、コルチゾール値は運動負荷で上昇したが、その上昇程度は平常気圧下と低圧環境下で差はなかった。甲状腺系ではTSH、T₃、T₄ともに何ら変動はみられなかった。(結論)ストレスとして急性低圧環境下における運動負荷を設定し、その間の血中ホルモン値を検討した報告は少ない。今回の実験ではとくに平常気圧下の運動負荷にくらべ、低圧環境下ではより強いストレスがかかり、とくにそれは末梢ホルモンのレベルよりも中枢ホルモンのレベルに著明にあらわれた。

74

「アミン前駆物質経口投与のヒト血中プロラクチン、カテコールアミン、
3, 4 Dihydroxyphenylacetic Acid 濃度に与える影響」

聖マリアンナ医科大学・産婦人科

丸岡 充, 石塚文平, 浜田 宏

〔目的〕近年、PRL分泌調節に脳内Norepinephrin(NE)、Dopamine(DA)が関与していることが知られており、脳内のこれらカテコールアミン(CA)活性が前駆物質であるチロジン(TS)の投与によって変化することが示唆されている。またTSの脳内移行はトリプトファン(TP)など他の中性アミノ酸の存在により拮抗される。ヒトにおいてはTS投与が尿中、脳脊髄液中のCA量に影響を与えるとされるが、TS経口投与のヒト血中PRL、CA、CA代謝産物濃度に与える影響に関しては報告がない。またTP経口投与時の血中CA値の変化についても知られていない。本研究では比較的大量のTS、TP経口摂取後のヒト血中PRL、CAおよびDOPAC濃度の変化につき検討した。〔方法〕成人男子6名が順不同に3回の実験を行なった。午前11時より午後2時まで15分毎に採血を行ない正午にはTS180mg/kg、TP125mg/kgまたはplacebo(lactose 10g)をdouble blindで摂取させた。PRLはRIAにて、NE、DA、DOPACはSingle isotope REAにて測定した。〔結果〕TS摂取後平均血中PRL値は 5.9 ± 0.9 ng/mlより頂値(75分後) 18.7 ± 2.4 ng/mlと有意($P < 0.01$)に上昇した。平均NE値($244 \pm 28 \rightarrow 443 \pm 47$ pg/ml)、DA値($91 \pm 9 \rightarrow 155 \pm 17$ pg/ml)とも45分以内に有意($P < 0.05$)な上昇を示し、同時に平均DOPAC値は45分から60分後にかけて 36.4 ± 4.5 ng/mlより 10.8 ± 1.0 ng/mlと有意($P < 0.05$)に減少した。TP摂取後にも血中PRL値は前値 5.8 ± 1.1 ng/mlより頂値(105分後) 14.4 ± 2.8 ng/mlと有意な上昇を示した。しかし、血中CA、DOPAC値には有意な変化が見られなかった。またplacebo摂取後には、これらいずれの血中濃度とも変化を示さなかった。〔まとめ〕ヒトにおいて、TS経口摂取が脳内外のCA活性に影響を与え、特に脳内DA活性を低下させることが示唆された。またTS摂取がTP摂取同様血中PRL値を上昇させることが示された。

75

高プロラクチン血症における nomifensine-TRH test

北海道大学産婦人科

○桜木 範明 田中 俊誠 佐藤 春美 吉田 博
大河内 俊洋 藤本 征一郎 一戸 喜兵衛

不妊を訴える患者の内に高プロラクチン血症を呈するものが多く含まれていることは周知の事実である。そのうちの約1/3を占める下垂体腺腫を鑑別するためにトルコ鞍断層撮影、CTscanの他に、内分泌学的方法も試みられている。TRH test が汎用されているが、今回われわれは nomifensine と TRH を組み合わせた test を行ない、高プロラクチン血症の原因疾患の鑑別を試みたので報告する。対象は健常 volunteer 1 名、下垂体腺腫 3 名、機能性 3 名、薬剤性 3 名の計 10 名である。方法は nomifensine (200mg) 経口服用後、15、30、60、120、240 分、その後 TRH (500 μ g) 静注後、15、30、60 分にて採血し、プロラクチンを測定した。nomifensine 負荷後の血中プロラクチンの減少率 (Δ_1) は、下垂体腺腫で 106% 以下、他の群では 172% 以上であった。一方、TRH 負荷後の増加率 (Δ_2) は下垂体腺腫 2 例では 25.3-213% で、他の群では 36.8-777.5% であった。 $\Delta_1 \times \Delta_2$ についてみると、下垂体腺腫で $1.8 \times 10^3 - 2.3 \times 10^3$ であった。他の群では $6.3 \times 10^2 - 5.2 \times 10^5$ であった。一例においては、nomifensine-TRH test に反応不良のため、CT scan、トルコ鞍断層撮影等を用いて下垂体腺腫の存在の有無について検索中である。

以上より TRH 負荷単独よりも、nomifensine と TRH を組み合わせて反応をみる方がより鑑別的意義があると考えられ、現在外来にて高プロラクチン血症患者に対して施行している。

76

高プロラクチン血症における Cimetidine, Nomifensine テストについて

九州大学医学部産婦人科 ○角沖久夫、尾上敏一、大塚治夫、中村元一、中野仁雄
同 第三内科 生山祥一郎、加藤堅一
鹿児島大学医学部産婦人科 永田行博

高プロラクチン血症のなかで、トルコ鞍の形態異常を伴わない idiopathic hyperprolactinemia (Id) と microadenoma (Micro) との鑑別は容易でない場合がある。E.E. Muhller ら (1978) の nomifensine 負荷テストは鑑別法のひとつであるが、なお完全なものとはいえない。一方、プロラクチン (PRL) の分泌調節に histamine が関与しており、histamine の H_1 receptor agonist は PRL 分泌を促進し、 H_2 receptor agonist は抑制することが最近明らかになってきた。我々は、 H_2 receptor antagonist である cimetidine を負荷することによって PRL 分泌刺激を行ない、dopamine re-uptake blocker の nomifensine による抑制テストと比較し、prolactinoma の反応動態を検討したので報告する。〔方法〕手術により、macroadenoma の確認された症例 3 例 (Macro 群) 及び、トルコ鞍に形態異常のない microadenoma もしくは、idiopathic hyperprolactinemia 群 (Micro あるいは Id 群) 9 例 (basal PRL = $61 \sim 386$ ng/ml) について、cimetidine 200mg I.V., nomifensine 200mg P.O. 負荷後、血中 PRL を測定し、正常月経周期婦人及び産褥期婦人と比較した。〔結果〕正常及び産褥期婦人においては cimetidine 負荷 10-30 分後に、+113 ~ +230% の増加を、nomifensine 負荷 150-180 分後に -30% 以上の抑制を示したのに対し、Macro 群及び、Micro あるいは Id 群では、前者 +11 ~ +44% 増加、後者 -3 ~ -20% 抑制しか示さず、反応の鈍化が見られた。〔考察〕adenoma 群における PRL 分泌の反応鈍化は、cimetidine と nomifensine で全く一致し、機能的な高 PRL 状態と判別が可能と思われる。今回我々は、M. Iodice ら (1982) の報告の如く、Micro あるいは Id 群の中から正常反応を示す Id 群を抽出することを試みたが、そのような症例は今回はみられなかった。macroadenoma では dopamine と同時に、histamine-2 receptor を介する PRL 分泌予備能の変調が示唆された。

77

Latent hyperprolactinemia 検出法としての TRH 負荷試験

京都大学医学部婦人科学産科学教室

○高橋 晃, 岡村 均, 林 國城, 越田光伸, 野田洋一

血中 prolactin (Prl) レベルは様々な刺激により容易に変動するとされている。そのため安静時の Prl 基礎値のみでは真の Prl 分泌状態を把握していない恐れがある。今回我々は正常 Prl 血症性不妊患者に TRH 試験を行い、Prl 基礎分泌能と同時に Prl 分泌予備能を測定し、臨床像、bromocriptine 療法の有効性との関連について検討した。

【対象, 方法】血中 Prl 値が 30 ng/ml 以下で乳汁漏出症のない不妊患者 61 名に TRH 250 μ g 負荷試験を行った。Prl 増加値は最大反応値 - 前値, Prl 増加率は最大反応値 / 前値とした。同時に LH-RH 100 μ g 負荷試験を行い同様に分析した。また 32 名に bromocriptine 1.25~2.5 mg / 日を月経あるいは消退性出血開始日より 14 日間投与しその有効性をみた。効果判定は妊娠の成立, 排卵誘発の成功, 規則的排卵の回復, 黄体機能不全の改善を有効とした。

【結果】(1)TRH に対する Prl 増加値は Prl 基礎値とは相関しなかった。また LH-RH に対する LH 増加値とも相関しなかった。このことは Prl 分泌予備能の把握には TRH 試験が不可欠であることを示唆する。(2)無月経第Ⅱ度および無月経第Ⅰ度の中の clomiphene citrate 無効例の大部分は Prl 基礎値が 7 ng/ml 以下あるいは Prl 増加値が 50 ng/ml 以下であった。このことより下垂体-卵巣系が正常に維持されるためにはある程度以上の Prl 基礎分泌能と同時に Prl 分泌予備能が必要であると考えられる。(3)Bromocriptine 療法有効例の大部分は Prl 増加率が 6 倍以上であった。このことより Prl 基礎分泌能に比して Prl 分泌予備能が亢進している症例, 云わば高 Prl 血症の前段階とも言える症例において bromocriptine 療法が有効であると考えられる。

【結語】TRH 負荷試験は Prl 基礎値のみでは解明できない正常 Prl 血症性不妊患者の病態像の把握, bromocriptine 療法の選択の指標の一つとなりうると考えられる。

78

Prolactinoma の手術治療と bromocriptine 療法による妊娠症例の転帰の比較

大阪大学医学部 産婦人科

○池上博雅, 小泉 清, 永原廉士, 三宅 侃, 青野敏博, 倉智敬一

〔目的〕Prolactinoma の治療に関しては、現在経蝶形骨洞的な腫瘍摘除術と、bromocriptine 療法が行なわれている。今回我々は、prolactinoma 患者で、両治療後に妊娠した症例について、治療法別に妊娠の転帰、妊娠中の PRL 値の推移、新生児の所見、産褥期の乳汁分泌を調査し比較したので報告する。

〔対象〕手術後妊娠した患者は 24 名で 2 回妊娠した者 3 名を含む妊娠 27 例と、bromocriptine 投与により妊娠した者は 13 名で 2 回妊娠した 4 名を含む妊娠 17 例を対象とした。

〔成績〕①妊娠の転帰は、手術後の 27 例中、流産 15%, 人工中絶 7%, 正常産 63% (うち帝切 1 例), 現在妊娠中 15% で、bromocriptine 投与による 17 例では、流産 24%, 人工中絶 6%, 早産 6%, 正常産 52%, 過期産 6%, 現在妊娠中 6% であった。②手術後妊娠した 9 例の妊娠中の PRL 値の推移では 7 例が正常範囲を変動し、2 例は高値を示したが、後者は術後に PRL を抑制するため bromocriptine の追加投与を受けた症例であった。一方、bromocriptine 投与により妊娠した 5 例の妊娠中 PRL 値の推移は、2 例が異常な高値を示し、3 例が正常よりやや高値を示し、うち 2 例は妊娠 25 週頃より PRL 値が下降した。③手術後妊娠した症例及び bromocriptine 投与により妊娠した症例とも、新生児に奇形及び重篤な疾患などは見られなかった。④手術後妊娠、分娩した症例 16 例で母乳栄養 37.5%, 混合栄養 25%, 人工栄養 37.5%, bromocriptine 投与により妊娠、分娩した症例 11 例で母乳栄養 45%, 混合栄養 55%, 人工栄養 0% であった。

〔結論〕術後妊娠例と bromocriptine 投与による妊娠例を比較すると、術後例では、妊娠中の PRL 値は正常範囲を変動するものが多く、自然流産が少い傾向が見られたが、乳汁分泌は不良のものが有意に ($P < 0.05$) 多かった。一方、bromocriptine 投与による妊娠例では、PRL 値の異常高値や自然流産の増加傾向が認められたので、妊娠中の厳重な follow up が必要と思われる。

79

高プロラクチン血症、とくに下垂体腫瘍例の治療成績

金沢医科大学産科婦人科学教室

○石間 友明, 安沢 紀夫, 村田 均, 高林 晴夫, 杉浦 幸一,
桑原 惣隆

’81年4月より’83年3月までの2年間における高プロラクチン血症患者38例についてその原因と、下垂体機能を検討し、それらに対してのBromocriptine投与並びに手術療法による治療成績について検討してみた。

高プロラクチン血症患者は、下垂体腫瘍群5例、薬剤服用起因群11例、乳汁分泌過多群10例、原因不明群12例に大別され、下垂体腫瘍群は他の群に比し著明に高値を示した。LH-RH testに対する反応は、血中LH値に関して下垂体腫瘍群で若干低値、低反応を示したが、他の群と明らかな差は認めず、又、他の群いずれも正常卵胞期婦人との明らかな差は認めなかった。血中FSH値に関して、下垂体腫瘍群で正常卵胞期婦人に比し、低値、低反応を示したが、他の群については正常卵胞期婦人との明らかな差は認めなかった。PRL値1000 ng/ml以上の下垂体腫瘍群に対してTRH test施行したところTSH値は正常反応(上昇)を示したが、PRL値は低反応を示した。

下垂体腫瘍群で、手術(経蝶形骨洞の腫瘍摘除術)施行例は3例で、術後Bromocriptine投与により、排卵し、妊娠成立を2例認めた。

以上のように、下垂体腫瘍患者で治療後、排卵、妊娠に至るには、術前後のBromocriptine投与が効果的であることを認めた。他の群に対してもBromocriptine投与は月経周期改善には効果的であった。

80

外来患者における高プロラクチン血症と、その原因的考察

富山県立中央病院産婦人科

○中曽根敬一、館野政也、舌野徹、南幹雄、林義則、丸山千鶴、小林秀文

ここ数年来、乳汁漏出性無月経が注目されるようになり、RIAによるホルモン定量が一般化されるにおよんで、高プロラクチン血症(以下高PRL血症と略)の症例の頻度も高くなってきている。しかし外来に無月経あるいは月経不順を主訴として来院した患者については妊娠を否定した上で、PRLを測定することはほぼルーチン化している。今回我々は過去約4年間に無月経あるいは乳汁漏出を主訴として来院した452例を対象にPRL値を検討したところ、PRL値が30 ng/ml以上を呈した症例は98例、30 ng/ml以下の症例は、352例で、いわゆる30 ng/ml以上の高PRL血症例は約22%を占めていた。次にこれらPRL値が30 ng/ml以上を示した98例についてretrospectiveに原因を追究したところ、下垂体に明らかなadenomaを認めた症例は4例(4%)、microadenomaが疑われた症例は9例(9%)、P.C.O. 6例(6%)、その他7例(7%)中枢抑制剤などの何かの薬剤を服用していた例は34例(34%)、および臨床的に何ら原因の明らかでなかった、いわゆる原因不明例は、38例(38%)であった。下垂体に明らかなadenomaが発見され、あるいは疑われた例は脳神経外科の協力を得て手術あるいはCB-154による療法を行ないfollow upを行なっているが服用している薬剤が原因で高PRL血症を呈していると思われる症例について薬剤の種類をしらべた結果ドグマチール服用例が34例中25例で74%の高率を占めていたことは注目値する。その他マイナートランキライザーやブリンベランなどもみられた。これらの症例に対しては妊娠を希望し、しかも薬剤中止可能例に対しては薬剤を中止し、CB-154を中心として治療を行なっている。これらの予後などについても言及したいと思っている。

81 排卵性周期を有する高プロラクチン血症婦人について

大阪大学医学部産婦人科

○大塚志郎, 小泉 清, 田坂慶一, 吉本泰弘, 三宅 侃, 青野敏博,
倉智敬一

高プロラクチン(PRL)血症婦人は通常排卵障害による各種の月経異常を伴うが、今回我々は高PRL状態にもかかわらず、排卵性月経を有する症例を5例経験したので、内分泌学的な検討を加え報告する。

症例はその発症の機転から2つのグループに分かれ、第1グループは初診時よりPRL値が高いにも拘らず排卵性月経を有していたもので3例あった。第2グループは初診時PRL値が高く無月経であったが、治療後PRL値が正常化すると排卵性月経が回復し、その後PRL値が再上昇したにも拘らず、排卵性月経が持続したもので2例あった。

第1グループは24才から32才までのすべて未婚産婦人で、初診時のPRL値は82~254 ng/mlの間に分布していた。TRH負荷でPRL値が反応性に上昇したものは1例のみであったが、3例ともプロモクリプチンまたはリスライド投与により下降した。放射線検査により2例にmicroadenomaが発見されたが1例は不明であった。3例のうち1例は未婚で、既婚の2例のうち1例は自然排卵により妊娠した。

第2グループは39才と32才の経産婦で、初診時のPRL値は108と144 ng/mlであった。2例ともPRL値はTRH負荷で有意の上昇を示さなかった。放射線検査によりそれぞれmicroadenomaとmacroadenomaが発見され、前者はHardyの手術とその後のプロモクリプチン投与にて、後者はプロモクリプチン投与のみでPRL値は正常化し、排卵性月経が回復した。両例ともプロモクリプチンの内服を中止した後、PRL値が再上昇し100 ng/ml前後となったが、排卵は障害されず2例とも自然に妊娠した。

第1グループで排卵が障害されない理由として、間脳一下垂体一卵巣の機能が堅固で抑制されにくいことや、PRLに質的な異常があるのではないかなどが考えられる。第2グループでは一度排卵性月経が回復した後ではPRL値が100 ng/ml前後となっても、排卵は障害されにくいのではないと思われる。

82 高プロラクチン血症と精子減少症を伴う不妊カップルの妊娠分娩例

平鹿総合病院産婦人科

○水上 端、阿部祐也

高プロラクチン血症を伴う不妊婦人にbromocriptine及びHCGの併用療法を、精子減少症の夫にはclomiphene療法を加え、初めて妊娠分娩に成功した症例を経験したので報告する。

患者は、月経不順及び3年間の不妊を主訴とする婦人で、clomiphene・citrate-HCG療法に効果が得られなかった。血中prolactin(PRL)値は180 ng/mlでgalactorrheaも認められたがトルコ鞍単純X-p及び脳外科的検索では異常がみられず、WHO分類の第VI群、機能的な高プロラクチン血症と診断した。Bromocriptine 5mgを連日投与後4ヶ月でBBT二相性となったので、高温期は休薬してHCG 5000単位筋注に切り変えた。内分泌の変動をみるとE₂値の低下が、bromocriptine服用による血中PRL値の低下により改善された。血中P、LH、FSHは高プロラクチン状態においても障害されていず正常値を示した。精子減少症に対してはclomiphene・citrate 50mg隔日投与を試み、服用中精液改善がみられ、精子数 $52 \times 10^6/\text{ml}$ まで増加した。治療9ヶ月で妊娠したので以後bromocriptine服用を中止した。

一時高PRL状態が続くも脳神経学的な症状はなく、妊娠29週以降正常範囲内に復した。妊娠41週1日、吸引分娩で奇形ならびに異常もなく健康児を出生した。なお、分娩時の母体血、臍帯血PRL値、産褥期の母体血PRL値は検索中であり、合わせて報告する予定である。

妊娠初期脱落膜のプロラクチン産生能に関する研究

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室

○松本和紀, 楠原浩二, 横山 敬, 木村英三, 安江育代, 小田原靖,
村江正始, 蜂屋祥一

目的: 妊娠時, 脱落膜よりプロラクチン (以下 PRL と略) が産生されることは諸家によりすでに報告されている。しかし, 妊娠初期の妊娠週数別の PRL 産生能の比較あるいは妊娠形態による差などの詳細な報告はない。そこで今回我々は, 人工妊娠中絶例と流産例につき, 子宮内容掻爬術時脱落膜を採取し, その *in vitro* における PRL 産生能を検討した。

方法: 脱落膜組織約 50mg を medium 199 pH7.4 1ml 中で, 37°C, 5%CO₂, 95% room air の条件下で incubate した。incubate time は 5 時間 (short time incubation) で, 可能なものでは long time incubation (7 日~14 日) も行なった。

成績: 脱落膜が medium 中に放出する PRL 量は人工妊娠中絶例では妊娠 6 週から妊娠 9 週まで妊娠週数が多い程多量であった。脱落膜が medium 中に放出する PRL 量の 5 時間の総和は, 脱落膜 1 g wet weight あたり, 妊娠 6 週で 1478 ± 616 ng, 妊娠 7 週で 2268 ± 762 ng, 妊娠 8 週で 5196 ± 2630 ng, 妊娠 9 週で 7590 ± 1824 ng, 妊娠 10 週で 7516 ± 2692 ng であった。又, 妊娠 8 週の脱落膜 7 日間の総和は 33385 ± 4971 ng にのぼった。次に流産例についても同様に検討した。流産と診断し, 子宮内容除去術を行なった時期を妊娠週数とした場合, 妊娠 7 週で 5 時間の PRL の総和は 525 ± 35 ng, 妊娠 10 週で 5180 ± 420 ng, 妊娠 11 週で 2576 ± 984 ng, 妊娠 13 週で 1646 ± 448 ng, 妊娠 14 週で 820 ± 200 ng であり, 流産例では中絶例に比し, PRL 産生能は不良であった。結論: 妊娠週数と共に脱落膜の PRL 産生能は高まる結果が得られ, 流産例では PRL 産生能は低下する結果が得られた。このことから, 妊娠初期脱落膜の PRL 産生能は“脱落膜の機能”の一部を反映するものと考えられた。さらに現在 Estradiol-17 β や Progesterone の脱落膜 PRL 産生能に及ぼす影響に関しても検討中である。

人工流産後, 胎状奇胎娩出後の血中プロラクチン動態

東北大学医学部産科婦人科学教室

新川 尹, 古橋 信晃, 星合 晃, 和田 裕一, 鈴木 雅洲

流産後や胎状奇胎娩出後のホルモン動態については, hCG を除いてほとんど報告がない。今回われわれは, 妊娠 5~10 週で人工流産を施行した婦人 20 例および妊娠 9~16 週で胎状奇胎娩出術を施行した患者 10 例を対象とし, 子宮内容除去術の血清中 hCG, プロラクチン値の推移を比較検討し, 以下の結果を得た。

- 1) 血中 hCG レベルの低下は, 産褥>人工流産後>奇胎娩出後の順で速かった。
- 2) 血中 hCG の半減期は, 産褥, 38.9 時間, 人工流産後 44.4 時間, 奇胎娩出後 42.7 時間であった。
- 3) 人工流産後の血中プロラクチン値は, 中絶前値が平均 27.4 ng/ml であったのに対し, 中絶後 4~7 日で平均 64.5 ng/ml と増加し, 中絶後 13~15 日で平均 31.9 ng/ml と減少する変動を示した。
- 4) 奇胎娩出後の血中プロラクチン値の推移は, 一定の変動傾向を示さなかったが, 人工流産後に比し高値を示すものが多くまた, 高プロラクチン血症状態が遷延する傾向を認めた。
- 5) 人工流産後, 奇胎娩出後とも血中 hCG 値と血中プロラクチン値との間に相関は認められなかった。
- 6) 血中プロラクチン値と MTX など薬物投与との関係も認められなかった。
- 7) BBT 上奇胎娩出後の初回排卵は血中 hCG レベルの正常化と一致しない場合がしばしばあり, むしろ血中プロラクチン値の正常化に伴い排卵が認められる傾向があった。

以上の結果から産褥期同様, 妊娠初期流産後, 胎状奇胎娩出後にも高プロラクチン血症状態となると, 胎状奇胎娩出後の排卵抑制には hCG よりもむしろプロラクチンが強く影響していることなどが示唆された。

乳汁漏出患者181例の検討

信州大学医学部産科婦人科

○深松義人, 富田和彦, 舟本 寛, 平林稔之, 塚本隆是, 福田 透

乳汁漏は高PRL血症だけでなく他の原因でも認められる。今回、乳汁漏を認めた181例を対象として、月経の状況、PRL基礎値、乳汁漏の原因を調べ、さらに不妊症例64例にCB154を投与し、その有効性を検討した。また、CB154投与により妊娠した症例については、流産率、妊娠中の母体の合併症、新生児の奇形の有無などについても検討を加えたので、その成績について報告する。

月経の状況により正常周期、無月経、稀発月経、無排卵周期症、黄体機能不全の5群に大別し、各群の頻度、血中PRL値などについてみると、まず正常周期例は82例で、うち高PRL血症は4例と少なく、平均血中PRL値は17 ng/mlと低値であった。一方、無月経例は65例で、53例(82%)に高PRL血症を認め、平均血中PRL値も175 ng/mlと高値を示した。なお、稀発月経例は18例、無排卵周期症例は9例、黄体機能不全例は7例で、無排卵周期群の平均血中PRL値は56 ng/mlと比較的高値を示した。次に、乳汁漏の原因では特異性が103例と最も多く、67例は高PRL血症で、その頻度は37%であった。

64例にCB154を試用し、その有効性につき検討した成績では、26例に32回の妊娠の成立を認めた。特に高PRL血症の場合には31例中24例に30回の妊娠を認めたが、PRLが正常の場合には33例中わずか2例に妊娠の成立を認めるに過ぎなかった。なお、3例に5回の自然流産を認め、流産率は15.6%であった。しかし、妊娠中は母体に特記すべき重篤な合併症を認めず、また新生児については3例はSFDであったが、奇形は全く認められなかった。

以上より、1) 乳汁漏出患者では正常周期を有する症例が多い、2) 乳汁漏出・無月経症候群では高頻度に高PRL血症を認める、3) 乳汁漏の原因の約40%は高PRL血症である、4) CB154は高PRL血症に有効である、5) CB154には催奇形性は認められないなどの成績を得た。

分娩期・産褥期における下垂体のプロラクチン分泌能について

東京医科歯科大学、* 川口工業病院 ** 都立府中病院 産婦人科
 ○久保田俊郎 *長江光芳 矢追良正 鈴木 明 *生山 博 **大原基弘
 高見沢実 小山ゆう子 小山嵩夫 西 望 斉藤 幹

目的] 分娩期から産褥期における、視床下部・下垂体系の Prolactin(PRL) 分泌機構につき検討した。

方法] ① 1) 妊娠38~40週の分娩第I期婦人5名、2) 産褥2日目までの婦人6名、3) 産褥3~6日目の婦人7名、4) 産褥7~14日目の婦人6名、に対し、metoclopramide(MCP) 10mgを静注し、30分、60分、120分、180分後に静脈採血した。② 産褥婦人において、bromocriptine(BRC) 2.5mgを服用直後の3名、BRC 2.5mg服用60分後にMCP 10mgを静注した3名、BRC 5mg/dayを2日間以上服用後にMCP 10mgを静注した4例についても、同様に静脈採血した。各血漿中のPRL値をRIAにて測定し、薬剤非投与のcontrol群と比較検討した。産褥期の実験は、早期空腹時授乳後60分以上経過後に施行し、実験中は授乳を中止させた。成績] ① 血中PRL基礎値は、1) 247.1 ± 42.8 ng/ml 2) 180.5 ± 26.1 ng/ml、3) 240.8 ± 61.4 ng/ml、4) 214.5 ± 52.6 ng/mlで各群に有意差はなかった。MCP投与後は各群とも30分でPeakを示し、180分間有意に上昇した($P < 0.01$)。Peak値を比較すると、前値とのnet change(Δ PRL)は1) 609.3 ± 194.1 ng/ml 2) 596.5 ± 103.5 ng/ml、3) 410.5 ± 147.0 ng/ml、4) 383.2 ± 68.6 ng/ml、前値との比(Ratio)は、1) 3.77 ± 0.80 2) 4.74 ± 0.77 3) 4.92 ± 2.21 、4) 4.77 ± 1.68 を示し、 Δ PRLは分娩期が、Ratioは産褥期がより高い傾向が見られたが有意差はなかった。② 産褥期では、BRC 2.5mg服用後120分より有意にPRLの低下が見られた($P < 0.01$)。BRC 2.5mg服用60分後のMCPテストでは、PRL Ratio 30分値 1.53 ± 0.02 、60分値 1.12 ± 0.02 、180分値 0.72 ± 0.20 を示し、MCP単独投与群に比し有意に低値を示し($P < 0.01$)、BRC 5mg 2日間服用後のMCPテストでも同様の結果が得られた。

結論] 分娩期より産褥期に至る視床下部中dopamine活性は同様に保たれ、産褥各期で下垂体のPRL分泌予備能に有意差がないことより、下垂体のPRL分泌能と母乳分泌とは関連が少ないことを示した。さらに、BRCが産褥期視床下部・下垂体系のPRL分泌に対し、強い抑制作用を有することを示した。

泌乳ラットにおける Bromocriptine 抗 PRL 血清の GH, PRL への影響

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○永井 孝, 牧野恒久, 谷本 敏, 飯塚理八

泌乳の仕組みには, Prolactin (PRL) Growth hormone (GH) が関与していることは, 以前から多数の報告があるが, 本研究では, これらの hormone の相関関係をみる目的で, 泌乳ラットに Bromocriptine 投与, また抗ラット PRL 血清を投与する, いわゆる“受動免疫(passive immunization)”を試み検討した。

分娩後5日目より泌乳ラットに Bromocriptine を 100 μ g 連日投与し経日的に pups の体重を測定し, また前期(7~8日目), と後期(11~13日目)に採血した。また搾乳刺激による変動をみる目的で泌乳前後に採血し, さらに乳腺組織も検討した。この結果, 投与群では, 10日目頃より pups の体重増加が鈍化した。前, 後期の血清, PRL 値はそれぞれ 317.5 ± 68.97 ng/ml (Mean $\pm$ S.E.) 315.0 ± 41.73 ng/ml, 対象群では, それぞれ 663.3 ± 199.0 ng/ml, 551.7 ± 203.4 ng/ml, また血清 GH 値は投与群で, それぞれ 44.7 ± 11.9 ng/ml, 25.1 ± 4.7 ng/ml, 対象群では 29.7 ± 3.6 ng/ml, 24.3 ± 7.6 ng/ml で有意差は各群とも認められなかった。泌乳前後では PRL 値が投与群で, それぞれ 223.3 ± 16.6 ng/ml, 223.3 ± 19.1 ng/ml, と変動がないのに対し, 対象群で 280.0 ± 24.8 ng/ml, 481.7 ± 153.7 ng/ml と上昇を示した。GH 値は, 投与群でそれぞれ, 29.1 ± 4.3 ng/ml, 26.1 ± 3.7 ng/ml, 対象群で 27.9 ± 5.8 ng/ml, 40.7 ± 2.9 ng/ml であった。抗ラット PRL 血清を投与した受動免疫においては, 血清 GH 値は, 抗体投与群でそれぞれ 44.3 ± 8.9 ng/ml, 29.7 ± 4.8 ng/ml, また対象群では 31.3 ± 3.6 ng/ml, 24.3 ± 6.8 ng/ml で両者に有意差はなかった。泌乳前後では, それぞれ 80.0 ± 12.9 ng/ml, 142.5 ± 65.1 ng/ml であった。乳腺組織では Bromocriptine 投与例では構造的な変化はみられず, 乳汁が管腔中に認められ Bromocriptine の投与量が不足していたことも考えられるが, 乳汁の量や成分に変化があった可能性もあると推察された。また受動免疫においても同様の所見であった。

本研究で, ラットに関して, 少なくとも GH と PRL との相関を示す結果は得られなかったが, この実験の期間内では PRL は泌乳に関して不可欠であることを確認した。

抗 GH 血清を用いた受動免疫による泌乳への影響

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○内田伸弘, 牧野恒久, 吉村慎一, 飯塚理八

授乳機構にかかわる Hormone の種類は多く, Oxytocin, Prolactin, Growth Hormone, Thyroid Hormone など多数の Hormone が関与しているものと考えられている。これまでに, われわれは, Oxytocin, Prolactin の泌乳に対する影響を検討するために, 家兎において, それぞれの抗血清を作成し, 授乳ラットに投与することにより, 内因性の Hormone を中和する, いわゆる“受動免疫(passive immunization)”により, ラットの泌乳現象を検討し, 発表してきた。

Growth Hormone はある種の哺乳動物において乳汁産生との関係があることが認められており, Goat において, 授乳時に血清中の GH の増加が確認されている。

今回, ラットにおいて GH の泌乳に対する影響を受動免疫により検討するために, NIH より提供された rat GH を家兎に免疫して抗 GH 血清を作成した。この抗血清を, RIA 系で測定すると, 1:2000 倍希釈で 125 I-GH と約 60% の結合率を示し, 類似の Peptide Hormone との交叉反応は, ほとんど認められなかった。

この抗血清を, 授乳ラットに, 分娩後第1日目より, 原液で 1.0 ml ずつ毎日, 腹腔内に注入し, pups の体重増加を経日的に測定した。対照群として, NRS (家兎血清) を授乳ラットに, 分娩第1日目より, 同量, 同様に投与した。

この結果, 抗 Oxytocin 血清, 抗 Prolactin 血清投与の場合は, いづれも, すべての pups, または半数の pups が死亡したのに対し, 抗 GH 投与群では, 体重増加は control と明かな差は認めず, pups も死亡したものはなかった。ここで, Oxytocin, Prolactin の受動免疫の泌乳への影響の結果と比較し, 乳腺組織の変化についても併せて報告する。

卵巣摘出後ラットの Gonadotropin subunits の動態

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

○和泉俊一郎, 牧野恒久, 有沢正義, 飯塚理八

我々は、これまでにヒト下垂体前葉機能の研究において Gonadotropin subunits の動態をいくつか報告してきた。今回、その基礎的研究のために、まず卵巣摘出により negative feedback を解除し、Gonadotropin が大量に放出されている状態においていかに LH-subunits が変化するかを検討した。

10週齢前後の S-D 系ラットに卵巣摘出を行った後、経口的に血中および下垂体中の Gonadotropin および LH の α -, β -subunit の含量を RIA にて測定した。また、視床下部中の LHRH の含量も RIA にて測定した。

卵巣摘出後、血中 LH, FSH は共に増加し、11日目に極大値をとりプラトーを形成した。LH の α -及び β -subunit に関してはその native LH に対する比に関して検討したところ、血中においては 14 日目前後に極大を示した後、低下傾向になるのに対して、下垂体含量についてはむしろ反対に、しだいに増加傾向にあった。視床下部 LHRH 含量は 14 日目を極小値として漸減を示した。

卵巣摘出時、促進された Gonadotropin 放出は、その α -および β -subunit においても認められた。この放出は視床下部 LHRH 含量の低下という事実から内因性 LHRH の放出により刺激されたと考えられる。この慢性 LHRH 刺激状態においては、 α -, β -subunit は共にその下垂体含量が増加している。慢性 LHRH 刺激時には、即放出に応じきれない subunits が増加するという事実は、LH 不均一性 (Heterogeneity) と考えあわせて興味深い事実である。

マウスの反復過排卵誘起に関する研究 — 各種製剤の組み合わせによる検討 —

日本大学農獣医学部獣医生理学教室

○遠藤 克・泉 政明・金山喜一・佐久間勇次

目的：性腺刺激ホルモンによる過排卵処理を同一個体に反復すると、排卵反応が次第に低下することが実験動物および家畜、ヒトなどで報告されている。この低下機序に関する要因解析と改善対策はまだ十分に検討されていない。この反復処理による排卵反応の低下は、卵巣機能の減退とするものと HCG の反復投与による抗体産生がその主要因であろうとされている。そこで演者らは、反復過排卵処理における排卵反応の低下を改善するとともに、その機序の解析を検討する目的で、各種の性腺刺激ホルモンおよび LH-RH の組み合わせによる反復過排卵処理を試みた。方法：供試動物は、ddY 系の 8 週令の未経産マウスを用いた。過排卵処理は、卵胞発育系ホルモンとして PMSG 5iu、LH-RH 0.025 mcg $\times$ 5 および HMG 10iu を、排卵系ホルモンとして HCG 5iu および LH-RH 0.05mcg を用いて、各種のホルモンを組み合わせて処理を行なった。また、2 回目の処理において良好な成績が得られた試験区については、さらに 3 回目の反復処理まで行なった。なお、処理間隔は 10 日間隔である。結果：2 回目の処理においては、PMSG-HCG の反復区で平均排卵数 24.8 個、PMSG:LH-RH の反復区で平均 27.8 個、PMSG:HCG あるいは LH-RH を用いた区で平均 25.3 個、26.4 個、初回に LH-RH:HCG、次回に PMSG:LH-RH の区で 29.4 個であり、これらの試験区において良好な結果が得られた。3 回目の反復処理では、PMSG:LH-RH、PMSG:HCG、LH-RH:HCG の組み合わせで平均 22.8 個、PMSG:LH-RH、PMSG:HCG、PMSG:LH-RH の組み合わせで平均 22.3 個、PMSG:LH-RH、PMSG:LH-RH、PMSG:HCG の組み合わせで平均 28.2 個であり、3 回目の処理においてもこれらの試験区では良好な結果が得られた。以上のように、排卵系ホルモンに HCG を用いた試験区においては著しい排卵反応の低下が認められたことから、反復過排卵誘起における反応低下の要因の 1 つとして、HCG の反復投与に起因することが示唆された。

HMG 製剤である Humegon と Pergonal の臨床効果の比較

国立名古屋病院産婦人科 ○戸谷良造、三輪 是、黒木尚之、
足立昌彦、唐沢哲郎、内田雄二、六鹿正文、鈴置洋三

HMG 製品として Humegon と Pergonal が市販されている。Humegon は 15 年前より市販され、Pergonal は約 2 年前からである。欧米にて報告される HMG-HCG 療法の成績の多くは Pergonal が多かったが、我々は Humegon とは成績が若干異なるのではないかと考えてきた。当院では Pergonal 発売以後は Pergonal に切り換え、以前と同じ投与方法にて臨床使用を試み、Humegon との比較を行った。Humegon 使用による HMG-HCG 療法は 71 例 (204 周期)、Pergonal によるものは 15 例 (66 周期) であった。その結果 Humegon 投与例に比し、Pergonal 投与例では HCG 投与量が少なかった。これは Pergonal では卵成熟が速く、HCG 投与後早期に BBT の上昇がみられることを反映していると考えられる。

Humegon 投与例と Pergonal 投与例の排卵率は、80.3%、93.3% で、Pergonal にやや高値であったが、症例数が少なく、有意差は得られなかった。しかし、排卵例に対する過排卵率は Pergonal に有意に高かった。妊娠率も Pergonal に高い傾向がみられたが、有意差はなく、妊娠例に対する過排卵率に Pergonal に高値であった。排卵周期数での観察では Pergonal は、排卵率、過排卵率ともに有意に高値であった。挙児率、多胎率の比較では、過排卵を反映して多胎率が Pergonal に高値であったが、妊娠例に対する挙児率には差がみられなかった。少数例での成績であるが、Pergonal は HMG 製剤としてより強力な効果をもっていることが推察される。Humegon と Pergonal は同一製剤として厚生省の認可を得ているが、Humegon は FSH 含有量のみを基準であるのに比し、Pergonal は FSH:LH=1:1 に調整されている。本製品の排卵誘発効果には FSH 含有量のみでなく、夾雑する LH の多寡が大きく関与することが推察され、また Pergonal における LH 含有量の少なさがより強い排卵誘発効果につながっていると推察される。

HMG-HCG 療法後における性機能について

長崎大学医学部産婦人科学教室 ○梶村秀雄、中野龍夫、山下隆則、
岡本純英、今村定臣、黄 宏駿、石丸忠之、山辺 徹

HMG-HCG 療法は重篤な排卵障害の治療に広く使用され、その治療成績について数多くの報告がなされている。しかし HMG 療法後の性機能についての報告は少ない。今回、私どもは clomid 無効例に対して HMG-HCG 療法を行い、治療終了後の排卵周期確立の有無と無月経の程度、LH-RH テストの成績および卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) などとの関係を検討した。〔対象と方法〕 HMG-HCG 療法を中止した 20 例の無月経婦人を対象とした。すなわち、第 1 度無月経 6 例および第 2 度無月経 14 例であり、これら 20 例のうち 19 例は続発性無月経であった。HMG は等量連日あるいは等量隔日に、原則として 10 回投与し (1 クール)、ひき続いて HCG を 5,000 IU/回~10,000 IU/回、隔日に 1~3 回投与した。そして治療中止後、1 年以内の排卵の有無を基礎体温により検討した。〔成績〕 治療中止後に排卵が認められたものは (排卵群) 10 例であり、このうちの 8 例は自然排卵周期が確立しており、残り 2 例は治療開始前には無効であった clomid より排卵が認められるようになった。治療中止後も依然として無排卵状態が持続していたものは (無排卵群) 10 例であり、このうちの 2 例に月経が認められた。排卵群の HMG クール数の平均は 5.7 回であり、最終クールで排卵が認められたものは 9 例であった。一方、無排卵群のクール数の平均は 6.7 回であり、最終クールで排卵が認められたものは 7 例であった。また治療開始前の LH-RH テストの結果では、排卵群の LH および FSH の前値と頂値は無排卵群に比し、いずれも高い傾向を示した。次に排卵群と無排卵群における OHSS の発生はそれぞれ 7 例と 2 例であった。以上の成績より、HMG-HCG 療法を数周期続けた症例の中で排卵誘発に成功した例では、その後に自然排卵周期が認められるものが少なくないことがわかった。とくに OHSS 発生例ではその傾向が強いことがうかがわれた。

93

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対する長期ゴナドトロピン投与の経験

阪大泌尿器科¹⁾、同産婦人科²⁾、同第二病理³⁾、阪労災泌尿器科⁴⁾
 奥山明彦¹⁾、並木幹夫¹⁾、園田孝夫¹⁾、青野敏博²⁾、松本圭史³⁾、水谷修太郎⁴⁾

対象・方法：外性器発育不全を主訴とし、LH-RH 負荷試験にて低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断した16～32才の19例である。原因としては思春期発来以降下垂体腫瘍にて下垂体切除術を受けたものおよび化膿性髄膜炎に罹患したものがそれぞれ2例、1例、Kallmann 症候群3例、他はいわゆるゴナドトロピン単独欠損症である。外陰部の発育状態(Marshall & Tanner)、および睾丸容積は下垂体切除術後の2例を除外すればそれぞれG1、2 ml以下であり全例射精不能であり、また血中testosterone (以下T. と略す)の基礎値は全例0.8ng/ml 以下であった。全例に対して1回大量負荷および4日間連続負荷法によりhCG 負荷試験をおこない、その後hCG5,000 IU/M² を当初の9ヶ月間にわたり週1度筋肉内投与、その後週2度hCG3,000 IU/M²、hMG75 IU筋肉内投与し、投与観察期間は36～48ヶ月であり、観察期間中6ヶ月に1度の割合で血中T. を追求、また外陰部の状態変化、睾丸容積の増長を評価し精液検査を施行した。また一部症例に対してはゴナドトロピン投与前後に睾丸生検術を併せ施行した。

結果：下垂体切除術後および化膿性髄膜炎後の3例では、いずれも血中T. が正常範囲内に回復し、妊娠能力の改善もみられた。Kallmann 症候群では、いずれも血中T. に有意の増加が無く妊娠性の予後は非観的であった。ゴナドトロピン単独欠損症では個体差が著明であったが若年者に改善例が多くみとめられた。

94

卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術

川崎市立川崎病院 ○千原 啓 中村 淳 長島 圭 福田俊子
 宮本尚彦 岩田嘉行 林 茂

子宮外妊娠は、産婦人科領域では稀なものではないが、その早期診断はしばしば困難な事が多く、種々の診断方法のうちでも、腹腔鏡が最も確実なものといえよう。この腹腔鏡を単なる診断方法に止めず、子宮外妊娠の治療手段にまで拡大させる試みは当院において既になされ報告しているが、最近腹腔鏡下における卵管妊娠手術を新たに4例経験したので報告する。

今回の4症例のうち2例は流産、破裂以前のもので、腹腔内出血はほとんど見られず、残り2例も早期の流産例で、少量の出血がダグラス窩にみられたのみであった。手術方法としては、腹腔鏡にテレビカメラを接続し、下腹部に第2、第3の穿刺を行なって2本の5mm鉗子を挿入し、卵管血腫の表面にハサミで切開を加え、出血点を単電極および双電極により凝固、止血し、血腫内容を除去、生食水により洗浄し、ダグラス窩にドレーンを設置した。平均手術時間は120分で、出血量は100 ml 未満であった。入院日数は3例は約1週間で、1例は腹痛のため18日を要した。全例において約1ヶ月後に腹腔鏡を行なったが、2例において卵管切開開口部分に癒着がみられたため、癒着剝離術を行なった。手術した卵管の通過性は、色素通水および、子宮卵管造影法で全例ともみられなかった。このように、卵管妊娠の初期であれば、腹腔鏡下での処理が可能であり、患者に対する肉体的、精神的侵襲は、開腹手術に比して軽いと考えられる。また今回の手術方法では、付属器切除術に比して卵管が温存されているため、現時点では、機能はなくとも将来妊娠性の問題が生じた時、再建手術が可能で卵管を利用できる可能性が残されている。しかし術後の癒着防止及び、手術時間の短縮が今後の問題点と考えられる。

95 子宮内膜症に対する保存手術療法の検討

— 術後の妊娠期待値及び妊娠率に影響を及ぼす因子 —

名古屋大学医学部産婦人科

○堀 正男, 正橋鉄夫, 呉 明超, 大沢政己, 菅沼信彦, 浅井光興
鈴木正利, 成田 収, 友田 豊

当院における過去10年間の子宮内膜症の保存手術例のうち、術後1年以上follow upできた症例95例について検討した。検討に際して、従来の累積妊娠率に加えて、さらに一定期間follow upした患者の今後の妊娠期待値をも比較検討した。これは以下の計算式による。

$$E(x) = R_{x+1} + \sum_{i=x+2}^{\infty} \left\{ R_i \frac{i-1}{\pi} (1-R_j) \right\} \quad R(x) = \frac{P_x}{N_{x-1} - P_{x-1} - T_{x-1}}$$

$E(x)$: Xカ月までに妊娠しなかった患者の今後の妊娠期待値

$N(x)$: Xカ月目におけるfollow upされている患者数

$P(x)$: Xカ月目で妊娠した患者数

$T(x)$: Xカ月にてfollow upをおえた患者数

上記の妊娠期待値(以下Eと略)及び累積妊娠率(以下Pと略)を用いて検討し、以下の結果を得た。

- 1) 子宮内膜症の保存手術施行例95例全体ではE=77.3%, P=46.3%とともに高値を示した。
- 2) 手術時の年齢に関しては、29才以下と30才以上にわけた場合、前者ではE=78.9%, P=54.2%, 後者ではE=51.3%, P=33.3%と年齢が高い程E, Pともに低値を示した。
- 3) 合併症(筋腫, 卵巣腫瘍等)を有するものと有しないものでは、前者ではE=35.3%, P=33.3%, 後者ではE=87.7%, P=56.3%と合併症の存在によりE, Pともに低下する傾向がみられた。
- 4) その他、治療方法(ホルモン療法の有無), および臨床進行期についても検討を加えた結果、子宮内膜症の保存手術後の妊娠期待値及び妊娠率に影響を与える因子として (1)手術時の年齢 (2)合併症 (3)ホルモン療法の有無 (4)病変の程度と広がり が重要であると考えられた。

96

当教室におけるMetroplasty およびTuboplasty の成績, とくに術後妊娠に至った症例の検討

金沢医科大学産科婦人科学教室

○高林 晴夫, 安沢 紀夫, 石間 友明, 桑原 惣隆

最近、我々は子宮因子による不妊症に対し、子宮形成術を行い妊娠に至った症例を続けて経験したので、これまでの当院における子宮形成術施行例をreviewするとともに、卵管形成術後の成績についても検討した。当院にて子宮形成術を行った症例は8例であり、そのうちわけは、双角子宮(4例), 弓状子宮(1例)および子宮筋腫(3例)であった。手術術式の内容は、Strassmann手術(3例), Jones手術(1例), Tompkin手術(1例)および筋腫核出術(3例)であった。これらの手術で妊娠に至ったものは5例であり、3例はすでに生児を得ており、1例は妊娠経過中である。1例は事情により妊娠後中絶を行った。妊娠した症例5例のうち、2例はStrassmann手術後であり、1例はTompkin手術後、2例は筋腫核出術後の症例であった。また、micro surgeryに従って卵管形成術を行った症例は9例であり、そのうちわけは、子宮外妊娠(2例), 卵管閉鎖症(2例), 卵管水腫(2例), 卵管溜膿腫(2例)および卵管憩室(1例)であった。このうち、卵管形成術後妊娠した症例は3例であり、1例は卵管溜膿腫で卵管形成術後に妊娠し、帝王切開にて生児を得ている。1例は子宮外妊娠となり、再び卵管形成術が施行され、1例は現在正常妊娠で経過観察中である。また、妊娠例についてはそれぞれ個別的に検討も行った。今回、我々は子宮および卵管の形成術後の妊娠例のreviewを行ったが、その成績は、子宮形成術後は8例中5例(62.5%)で良く、卵管形成術後は9例中3例(33%)であった。卵管形成術を要する症例は、その背景となる条件が悪く、そのため成績が低いものと考えられた。卵管因子の不妊症についての治療は、現在も、なおかなり困難な場合が多く、以上の如き症例に対しては体外受精に期待せざるを得ないので目下検討中である。一方、子宮因子については条件が比較的良好な場合が多く卵管因子に比較して好成绩の理由と考えられた。

97 新しい術後癒着防止剤の検討

—卵管マイクロサージェリーへの実験的アプローチ—

愛知医科大学産婦人科学教室

○榊田 茂雄 野口昌良 秋田敏行 山田昌夫 辻 幸三
中西正美 石原 実

(目的) マイクロサージェリーの急速な進歩により、婦人科においても卵管形成術を中心にして多くの報告がされるようになってきた。しかしながら、術後癒着による卵管疎通性障害を予防する方法は殆んど解明されていない。卵管のような骨盤内の可動性臓器を取り扱う婦人科のマイクロサージェリーでは、十分な配慮をしても術後の病的癒着発生頻度が高く、それによる予想外の結果も少なくない。これまでに術後癒着防止法に関して数多くの報告はあるが、効果的な方法は示されていない。そこでわれわれは、polyethylene glycol 4000 (PEG) 溶液を用いて術後の癒着発生についての検討を行った。

(方法) 体重 200g 前後のウイスター系ラットを用い、正中切開にて約 2.0 cm 開腹し、頸静脈部分も約 1.0 cm 切開しこれを露出し、ここから 1 ml のデスポーザブルシリンジで 1.0 ml の血液を採取し直ちに正中切開部より腹腔内に注入し、更に PEG を 1 ml / 100 g を注入し、腹壁を閉じた。同様に処理して血液 1.0 ml のみを注入したものをコントロールとした。これらのラットはそれぞれ 1 週間後に開腹し癒着状態を検索後閉腹し、2 週間後に再度開腹しその癒着の状態を検討した。癒着の状態の分類は 1975 年、K.L. WINSTON の提唱したマイクロサージェリーに関する癒着防止検討規準に検討を加えてその grade を決定してその規準によった。

(結果) 開腹後血液 1 ml を腹腔内に注入したラットに対して PEG を 1 ml / 100 g を同時に注入したものは明らかな抗癒着作用が確認された。マイクロサージェリーによる動物実験後の癒着防止に PEG の使用は有効で、今後、臨床面への応用も期待される。

98

32% デキストラン 70 の腹腔内注入による腹腔内癒着防止の試み

筑波大学臨床医学系産婦人科

○西田正人、笠原国武、山内 宏、飯島 悟、岩崎寛和

開腹術後の腹腔内癒着の発生は或る程度止むを得ないものとされている。しかしながら産婦人科領域においては術後の妊孕性を温存する手術があり、この場合には、術後癒着の防止策はきわめて重要な課題になる。癒着の防止策として、慎重な手術操作並びに出血、凝血の除去が重要であることは云うまでもないことであるが、その他にも積極的な防止策が種々試みられている。今回我々は 32% デキストラン 70 を腹腔内に注入し、良好な結果を得たので報告する。症例は筑波大学附属病院において開腹手術を受け、術後の妊孕性を期待したり、また広汎な癒着剥離術をおこない術後の再癒着が危惧された 18 例である。期間は昭和 55 年 7 月から昭和 58 年 2 月迄である。手術々は卵管手術 9 例、外性子宮内膜症保存的手術 4 例、子宮奇形形成術 2 例、筋腫核出術、卵管膿瘍摘出術、付属器切除術(広汎な癒着剥離術を施行)各 1 例である。方法は腹腔内操作終了後、腹腔内を生食 2000 ml にて洗浄、吸引した上、32% デキストラン 70 を 100 ml 注入し、ドレーンは置かず腹膜を閉じるというものである。これらの症例に関し、術後の一般状態、腎機能、血液凝固系検査、出血傾向、退院迄の期間等について検討を加えた。その結果、術後の排ガスは正常、38.5℃ 以上の発熱はなく、腎機能も正常に保たれ、出血傾向等も認められなかった。そして全例術後 15 日以内に退院した。一方、その後 4 例が妊娠し、結果的に 3 例が帝王切開となり再開腹を受けた。開腹所見では 2 例に腹腔内癒着が全く認められず、1 例で S 状結腸が広間膜後葉とゆるく癒着していたが創部における癒着は認められなかった。動物実験では、32% デキストラン 70 が癒着防止に有効であり、また術後卵管の疎通性を保つ効果のあることが報告されている。今回我々はこれを臨床に応用し、少なくとも 100 ml 程度の量であれば副作用はなく、しかも実際に再開腹した症例では腹腔内癒着が少ないとの知見を得た。従って、32% デキストラン 70 は腹腔内癒着防止に有効であり、かつ安全であると考えられた。

大阪市立大学医学部産科婦人科学教室，同 耳鼻咽喉科学教室*

○岡本吉夫，恩田 博，迫 久男，浜田和孝，須川 佑，大橋淑宏*，中井義明*

卵の輸送，受精の場としての卵管内腔環境を形成する卵管粘膜上皮は，線毛細胞と分泌細胞より構成されているが，卵管形成術による影響を線毛細胞の形態および機能面より検討すべく，成熟家兎を用いて検討したので報告する。

実験方法：成熟日本白色家兎の左側卵管膨大部をマイクロ剪刀にて切断後，10-0 ナイロン糸4～8針にて再吻合した。止血に際しては電気凝固を用いず，10-0 ナイロンによる結紮止血をほどこした。術後1，2，4週間目に再開腹し，吻合部とその近傍の膨大部を採取，対側の膨大部を対照として供し，H-E染色，走査型電子顕微鏡および線毛運動測定用の試料とした。線毛運動は，本学耳鼻咽喉科学教室にて開発された線毛運動測定装置にて測定した。

結果：縫合部の形態学的変化は，術後1週間で脱線毛，分泌細胞の変性が著明であり，とくに粘膜の一部が内腔へ翻転した部分では顕著であった。これらの所見は，術後4週間群では改善されていた。縫合部より数ミリメートル離れた部位では，1週間群，4週間群ともに正常の形態を示していた。

線毛運動は，縫合部では，同側の非縫合部に比し明らかに減少し，かつ非縫合部でも対照側に比し減少していることが認められたが，経過とともに回復し，術後4週間で正常となった。

考察：手術操作時に損傷を極力避けるようにすれば，正常な卵管粘膜上皮においては，卵管形成術後の形態的，機能的回復は十分に期待できる。

日本大学医学部産科婦人科学教室

○長田 尚夫，平田 善康，中村 陽行，津端 捷夫，高木 繁夫

卵管性不妊症は，女性不妊の30～40%を占め，その解決法の一つとして今日，in vitro fertilization & embryo transfer が，盛んに行なわれており，この7月にウィーンで開かれたRecent Progress in Human In Vitro Fertilization Congress でも多くの成功例が報告され，今日までに300例以上の分娩をみている。しかし，マイクロサージェリー（MSと略す）を行う側からみると，卵管性不妊症に対しては，まず自然妊娠を目的としたMSによる卵管形成術を行い，それによってもなお妊娠しなかった症例においてのみ，体外受精の子宮内移植が行われるべきであると考えている。そこでMSによる卵管形成術後の妊娠率の最も低い（25～30%）Saktosalpinx の卵管粘膜上皮変化を形態学的に観察し，Saktosalpinx のMS適応および粘膜上皮変化と妊孕性について検討を加えることを目的とした。対称は，卵管性不妊症患者に行ったMSによる卵管形成術に際し，卵管開口術部位より採取した卵管粘膜を，走査および透過型電顕および光顕を用いて形態学的観察を行った。病変の分類は，まず感染群と非感染群に分けたうえで，開腹時に手術用顕微鏡下で行った卵管粘膜の変性度合と術前のHSGを参考にしてその重症度を分類した。その結果，感染群と非感染群とでは，卵管粘膜上皮に異った形態的特徴を認め，とくに感染群の卵管粘膜上皮の変性は，非感染群に比べ，著しい粘膜上皮の破壊を認め，粘膜の脱落までに一定のパターンがあることを認めた。感染群における卵管粘膜上皮変化は，形態学的に卵管の太さ，肥厚の程度にある程度比例し悪化することを認め，手術用顕微鏡による観察にて妊孕性の回復が期待できそうもないような卵管は，もはや卵管粘膜上皮は完全に脱落しているものが多く，このような症例に対しては，卵管形成術の適応から除外する必要があるものと考えられた。今後，Saktosalpinx に対する手術適応の選択を的確に行うことにより，MSによる卵管形成術の妊娠率向上は可能であり，ひいては，卵管性不妊症に対しMSを行う意義が認められることと思われる。

101

精索静脈瘤の手術成績

千葉大学泌尿器科

○川村健二, 角谷秀典, 伊藤晴夫, 島崎 淳

精索静脈瘤が男子不妊の原因となることが知られている。今回、精索静脈瘤の手術成績について1~2の新知見がえられたので、報告する。【対象と方法】対象は不妊を主訴として来院した精索静脈瘤患者のうち1979年より'82年末までに内精静脈高位結紮術を施行し、6ヶ月以上経過を追い得た71例で、年齢は24才より39才まで、平均は32才。静脈瘤の診断は立位にて触診にて行ない、鈴木分類に従って分けた。Ⅰ度5例、Ⅱ度25例、Ⅲ度は41例、術前精液所見は無精子症2例、 $10 \times 10^6/ml$ 以下の乏精子症20例、 $10 \sim 50 \times 10^6/ml$ の乏精子症35例、 $50 \times 10^6/ml$ 以上で運動率50%以下の精子無力症は14例。腰麻下に左内精静脈高位結紮術と同時に内精静脈より腎静脈に向け造影を行なった。術後3ヶ月ごとに静脈瘤の消退・精液所見を調べ、6ヶ月目にホルモン値を測定した。精液所見の改善は飯塚らの効果判定基準に従って判定をした。【結果】術後6ヶ月までに静脈瘤の消失をみたもの46例、縮小したもの17例、不変であったもの8例。精液所見は精子濃度による判定では、著効28例有効6例悪化6例で、著効+有効による有効率は47.9%、運動率による判定では著効11例有効16例悪化8例で、有効率は39.6%。妊娠は16例でみられ妊娠率は22.5%であった。内精静脈造影では左腎静脈流入後、腎への逆流のみられるもの(第Ⅰ群)と大静脈へそのまま流入するもの(第Ⅱ群)とに分かれた。それぞれの静脈瘤消失と精液所見の変化をみると、第Ⅰ群では静脈瘤消失18例、縮小5例で不変はなく、第Ⅱ群では消失6例、縮小6例、不変2例であり、また精液所見でも第Ⅰ群の方が有効率が高かった。これは第Ⅱ群には内精静脈以外の逆流による静脈瘤がふくまれるため成績が悪くなるものと考えられた。術後ホルモンの変化では、LH・FSHは一定の変化はみられなかった。Testosteroneは術後上昇する例が多かったが統計学的に有意の差は示さなかった。

102

microsurgical vasovasostomy

○伊藤晴夫, 川村健二, 片海善吾, 角谷秀典, 布施秀樹, 相川英男,
島崎 淳,

精管切断術後の再吻合術は顕微鏡手術の応用により、その成績が向上したといわれる。しかし、本邦におけるmicrosurgical vasovasostomyについての報告は少ない。我々は一層縫合により本法を施行し良好な成績を得たので報告する。

対象ならびに方法 対象は精管切断術後に妊娠性の回復を希望した男子6例である。年齢は25~49才、平均40才である。精管切断術より復元手術までの期間は4ヶ月より15年、平均7年である。方法は手術用顕微鏡下に10ゼロ・モノフィラメント・ナイロン糸を用い、一層縫合で精管の端々吻合を行なった。

結果 妊娠成立あるいは出産でみると、1例は11ヶ月後に女兒を出産した。1例は1年1ヶ月後に妊娠した。1例は未だ再婚していない、他の3例は術後6ヶ月以内である。したがって、6ヶ月以上経過したものの妊娠成功率は100%となる。

精液所見でみると、出産に成功した1例以外の例で検査を行ない得たが、全例で精子の出現をみた。手術後1ヶ月の検査のみ行ない得た3例では全例で精子濃度 $50 \times 10^6/ml$ 以下の乏精子症であり、精子運動率も全例50%以下であった。未だ再婚していない1例では術後6ヶ月で、精子数・精子運動率とも正常であった。妊娠の成立をみた症例では術後9ヶ月後より精子数は正常化した。精子運動率は正常化せず、1年後でも34%と低値を示した。

103

ダナゾールの抗エストロゲン作用 — ダナゾールのウサギ子宮エストロゲン
type I, type II 結合部位への影響

京都府立医科大学産婦人科

○和田圭介, 玉舎輝彦, 渡辺喜信, 岡田弘二

エストロゲンと結合する type I, type II 結合部位が, ウサギ子宮に存在するが, type I 結合部位は従来レセプターと呼ばれてきたものに一致し, type II 結合部位は, type I 結合部位よりも比較的弱い親和性で結合し, エストロゲンの子宮内貯留と関係していると考えられている。臨床的に, ダナゾールの作用の一つとして hypoestrogenic な作用があり, これが内膜症治療のかなめではないかと考えられている。そこでこのダナゾールの作用機序の一面を解明する為, サイトソール, 核分画のエストロゲン type I, type II 結合部位数のダナゾール投与による変化を検討した。未熟雌ウサギにエストラジオール 10 μ g/kg を連日皮下注射し, その後ダナゾール 16 mg/kg をエストロゲンと同時に投与し, 子宮重量, type I, type II 結合部位の変動を検討した。その結果, エストロゲン投与の期間に順じてウサギ子宮重量は増加し, 子宮の各分画のエストロゲン type I, type II 結合部位も増加した。そしてまた, エストロゲンと同時にダナゾールを投与した群と, エストロゲンのみ投与した群を比較すると, 子宮重量はダナゾール投与により有意に減少し, type I 部位はダナゾール投与群で, 可溶性分画では減少し, 核の非可溶性分画では差がなかった。type II 部位は, 核の非可溶性分画にのみ減少を示した。これらのことからこの type I, type II 結合部位ともに, エストロゲン効果発現機構に何らかの関係をもつことがうかがわれ, 殊に, 核の非可溶性分画の type II 結合部位がエストロゲン作用と関係していると考えられた。またダナゾールはエストロゲン type I, type II 結合部位と弱いながら親和性をもつことからこれらにダナゾールが結合し, 生物学的現象をひき起こすと考えられた。

104

月経随伴性気胸に対する

Danazol (Bonzol) 療法について

横浜市立大学産婦人科

植村次雄 松山明美 水口弘司

月経時に繰返し発症する月経随伴性気胸は極めてまれな疾患である。今回我々は本疾患 2 症例に Danazol 療法を施行したので, その成績を報告する。

症例 1: 30才1回経妊, 以前より月経困難症あり, 1年前, 月経3日目に右胸部痛及び背部痛, 発熱があり, 右気胸と診断された。その後3ヶ月にわたり, 月経3日目に右胸部痛が起った。外科にて, 月経時に, 気腹を施行。右胸膜腔内へ gas の移動を認め, 右横隔膜子宮内膜症の診断で開胸, 右横隔膜腱中心外側に大豆大の肉芽腫様組織を認め, これを摘出, 組織学的にも子宮内膜症であることを確認した。しかし, その後再び右気胸が発生, 月経困難症も強度のため当科受診, 両側 endometrial cyst 及び月経随伴性気胸の診断で偽妊療法施行するも副作用強く中止, その後 Danazol 1日 400mg を投与した。

症例 2: 44才1回経妊, 1回経産, 11年前, 骨盤内 endometrialosis の既往あり, 6年前右自然気胸発生, その後月経時に右背部及び右胸部に疼痛発作を繰返した。最初の発作以後6年間で31回の自然気胸が発生し, その発作は月経開始1~5日目から始まり, 約1週間持続し, その間胸水が貯留し, 胸腔穿刺を施行したこともある。内科医などで加療するも病状が改善せず当科受診, 月経困難症はないが, ダグラス窩に内診上硬結を触知する。本症例に Danazol 400mg 6ヶ月間投与したところ, 投与終了後, 次周期より排卵周期となるも, その後5周期の間発作はなく6周期目になって, 再び自然気胸発生, Danazol 4ヶ月間再投与を行った。

本疾患は開胸や胸腔鏡で病巣が発見出来ない場合も多く, 排卵抑制剤を使用しても, 長期投与が必要であり, 難治の疾患といえるが, 本疾患に対する Danazol 療法の報告はまだ見当たらない。今回 Danazol 療法の成績を若干の検討を加えて報告する。

105

不妊症患者における子宮内膜症と腹水の関係について

東海大学医学部産婦人科

○内村道隆, 松浦俊一, 小林善宗, 井上正人, 藤井明和

腹腔鏡検査によって、不妊症患者の30～50%に軽度の子宮内膜症が見つかることが報告されている。しかし癒着のないような軽症子宮内膜症がなぜ不妊の原因になるかについては、まだよく判っていない。最近、子宮内膜症患者の腹水量の増加、腹水中の prostaglandin の増加などの報告があり、不妊症の発生に腹水が関与することが示唆されている。今回、171名の不妊症患者の腹腔鏡検査の所見を分析し、子宮内膜症と不妊の関係及び腹水との関係について比較検討した。さらに、腹腔鏡施行後1年以上の経過をへて、妊娠率を比較した。腹腔鏡検査は排卵期に全身麻酔下に行い、腹水は約15° Trendenberg 体位にて直視下に吸引採取した。106名(60.0%)に子宮内膜症が存在し、その内73名(68.9%)が stage I (米国不妊学会分類・mild), 22名(20.8%)が stage II (moderate), 11名(10.4%)が stage III (severe) であった。1年以上の経過により、子宮内膜症患者のうち23名が妊娠した(12.3%)。子宮内膜症のなかった患者の妊娠は、8名(12.3%)にて有意差はなかった。排卵前では、子宮内膜症を有する89例の平均腹水量は 17.6 ± 1.3 (S.E.) ml であり、子宮内膜症を認めない52名の平均 12.6 ± 1.4 ml に比べて有意に多かった ($P < 0.02$)。排卵後では、子宮内膜症患者、平均腹水量 37.2 ± 4.6 ml ($n=17$)。非子宮内膜症患者では、 26.9 ± 3.6 ml ($n=13$) であり、両者共に、排卵前に比べて有意に多かった ($P < 0.001$)。子宮内膜症患者では、stage II の平均腹水量が最も多く、 23.7 ± 2.6 ($n=21$) ml であった。子宮内腹症患者で妊娠した22名中、排卵前の平均腹水量は 16.3 ± 2.5 ($n=19$) ml にて、非妊娠群と有意差はなかった。不妊患者の多くに子宮内膜症の存在が認められ、明らかに腹水量の増加が認められ、不妊と子宮内膜症との関連が強く示唆されたが、1年以上の経過による妊娠率に差はなかった。

106

高プロラクチン血症を合併した子宮内膜症について

京都府立医大産婦人科学教室

○阿部 純 木村順治 岡田弘二

今回、我々は99例の骨盤内各種病変、なかでも子宮内膜症と高プロラクチン血症との関連について報告する。開腹後の組織診断にて子宮内膜症と診断し得た症例、内診所見、子宮卵管造影にて、子宮内膜症と診断し手術未施行の症例、その他、子宮腺筋症、機能性月経困難症、子宮筋腫、各症例に対し、ラジオイムノアッセイにて、血清プロラクチン (S-PRL; 正常値 6-22 ng/ml) を測定した。子宮内膜症のうち、開腹群の血清 PRL は、全例、高 PRL 血症を示し、その平均値は、他の疾患群のそれに対し、有意に高く、高 PRL 血症を伴う機能性月経困難症の PRL 平均値に対しても、有意差があった。また、S-PRL 値は、術後漸減し、正常化する傾向にあった。一方、非開腹群の S-PRL の平均値も、他の疾患群に対して高いが、統計学的有意差はなかった。乳漏の合併は、8例に認められたが、必ずしも血清 PRL と平行関係にはなかった。血清ゴナドトロピン (LH 及び FSH) を30例につき、PRL と同時に測定したが、LH と PRL、FSH と PRL との間に相関関係は認められなかった。PRL の作用部位を知るために、その結合部位を免疫組織学的に染色してみると、正常子宮内膜、異所性子宮内膜とも、PRL 結合部位が認められ、PRL の直接効果が示唆された。今回、我々は、少数例ではあるが、高 PRL 血症を伴う子宮内膜症に対し、プロモクリプテン (2.5 mg/日、1-2ヶ月) を投与したところ客観的に改善傾向を示す症例も認められ、そのうち一例は、妊娠継続中である。この結果より、子宮内膜症の発生と増殖に関わるホルモン環境は、未だ不明ではあるが、プロモクリプテンが異常な PRL 分泌を正常化し、その結果として内膜症の増生を抑え得る可能性が有るのではないかと考えられた。

107

最近10年間の当科不妊外来の臨床統計

札幌医科大学産婦人科

○山本 弘, 遠藤俊明, 東口篤司, 佐藤卓広, 田中昭一, 橋本正淑

当科不妊外来における昭和52年より56年までの5年間の臨床統計を行い, 以前本学会で報告した昭和47年より51年までの5年間(以下前回群)の成績と比較検討を行った。

不妊症患者の頻度は, 外来新患総数18564名中1061名, 5.72%(前回群5.74%)であり増加傾向を示さなかった。系統的検査終了者は, 795名で74.9%(前回群80.9%)を占め, 他の25.1%は何らかの理由で検査未終了のまま通院しなくなった。不妊因子は, 卵管因子40.2%(前回群36.2%), 排卵因子19.4%(前回群23.8%), 男性因子13.5%(前回群16.7%), 頸管因子8.4%(前回群4.4%), 子宮因子2.6%(前回群2.0%), 機能性不妊14.8%(前回群16.9%)であった。妊娠成功例は系統的検査終了者795例中350例で, 妊娠率は44.0%(原発性40.5%, 続発性52.9%), 前回群の妊娠率は38.5%(原発性37.2%, 続発性41.3%)で, 妊娠率は増加していた。初診から妊娠までの期間をみると, 2年以内に妊娠した例がほとんどで98.0%(前回群93.1%)を占めた。妊娠成功例の治療内容は, HSG後妊娠39.2%, 通薬水および卵管形成術後20.9%で卵管因子に対する治療で妊娠した例が, 60.1%(前回群54.4%)と過半数以上を占めた。その他の治療内容では, 排卵誘発19.5%, 黄体機能不全に対するHCG・Gestagen療法6.4%などであった。治療別妊娠率は, 通薬水35.6%(前回群37.2%), 卵管形成術12.5%(前回群23.1%), 排卵誘発40.7%(前回群34.5%), 黄体機能不全に対するHCG・Gestagen療法34.8%(前回群37.6%), AIH26.0%(前回群25.4%)などであった。妊娠経過の判明している284例の中で, 生児を得ている例は250例88.0%(前回群88.7%), 流産例は29例10.1%(前回群11.0%), 死産2例, 子宮外妊娠1例, 人工妊娠中絶2例であった。治療別流産率は, HSG後妊娠8.1%(前回群7.6%), 通薬水8.2%(前回群7.3%), 排卵誘発4.4%(前回群10.4%), 機能性不妊10.7%(前回群0.0%), AIH5.0%(前回群0.0%)であった。

108

当大学病院開設後10年間における不妊症患者の臨床的検討

名古屋保健衛生大学第2教育病院産婦人科

○高橋正明, 越知正憲, 蛸原照男, 伊藤 誠, 上田 真, 米谷国男

昭和48年5月当大学病院開設以来, 昭和57年12月までの約10年間における不妊症患者の臨床的検討を行い次の様な結果を得た。

不妊を主訴として当科外来を受診した不妊症登録患者総数は773例に達し, これは10年間の当科外来新患総数16131名に対し4.8%を占めていた。そのうち原発性不妊が535例, 続発性不妊は238例で約2.25倍原発性不妊が多かった。年令は21才~41才に分布し25~28才にピークがあったが平均年令は原発性不妊 27.9 ± 3.53 才, 続発性不妊 28.9 ± 3.66 才と続発性不妊にやや高い傾向が見られた。受診までの不妊期間は1カ月~19年に分布し, そのピークは2~3年にあったが, 原発性不妊例では不妊期間5年以上の長期不妊例が535例中123例(23%)と, かなり高い割合を占めていた。不妊因子では原発性・続発性共に機能性不妊が最も多く773例中189例(24.5%)であるのに対し, 頸管因子41例(5.3%), 子宮因子42例(5.4%)と少なかった。また不妊因子別にみた妊娠率では機能性不妊189例中99例(52.4%), 卵管因子118例中49例(41.5%), 内分泌因子106例中44例(41.5%)と高く, 男性因子115例中28例(24.3%)と低い傾向が見られた。また妊娠率と年令の関係をみると30才以上236例中71例(30.1%)に対し30才未満537例中208例(38.7%)と高年令層にやはり低い傾向が見られた。なお全体の妊娠率は原発性不妊535例中179例(33.5%), 続発性不妊238例中100例(42.0%)であった。次に妊娠例における初診から妊娠に至るまでの期間をみると2年までに全体の91.4%が妊娠しており2年以後に妊娠したものはわずかに8.6%であった。

国立名古屋病院、不妊外来11年間の治療成績

国立名古屋病院産婦人科 ○戸谷良造、鈴置洋三、足立昌彦、
三輪 是、唐沢哲郎、黒木尚之、内田雄二、六鹿正文

昭和45年12月、当院不妊外来開設以来、昭和56年12月までの11年間の治療成績を集計した。この間、一貫した検査治療方針で行ってきた。不妊外来受診症例数3203例、治療対象症例数2729例、そのうち原発不妊1676例(61.4%)、続発不妊1053例(38.6%)であった。妊娠例は、原発不妊1676例中545例(32.5%)、続発不妊1053例中452例(42.9%)、全症例では、997例(36.53%)であった。不妊期間は、5年以上が473例(17.3%)、2~5年が1266例(46.4%)、1~2年が841例(30.8%)、1年以内=主として無月経例149例(5.4%)であった。妊娠に関与したと考えられる治療法は340例(34%)は排卵誘発療法、331例(33%)は通水、HSGによる卵管拡張療法。56例(5.6%)は上記両者の効果、無治療観察下の妊娠227例(22.7%)であった。排卵誘発療法では、clomid単独223例、clomid + 他療法36例とclomidの関与が大きく、次いでHMG-HCGは32例、gestagensは20例、bromocriptineは11例の順であった。当院の治療成績に卵管拡張療法の関与が大きいのは、HSGを遠隔自動注入法により400 mm Hgの高圧注入法を行ってきたためと考える。高圧HSGの効果は特に続発不妊例に有効で、続発不妊における妊娠例の40.5%、原発不妊妊娠例の25.2%を占めていた。排卵誘発療法にてclomidの関与が大きいのは、clomidの漸増大量療法(一周期50 mg/day/5 daysより、無効例には400 mg/day、5日間まで増量)を行ってきたためであり、400 mg投与周期にて排卵、妊娠した4症例が含まれている。妊娠例からみたclomidの関与はやはり原発不妊に大きく37.5%であり、続発不妊妊娠例では26.2%であった。後半4年間の253妊娠における妊娠の予後の追跡では、男児211(83.3%)、男児116、女児93、男女比1.25と男性に多かった。このうち、卵管拡張療法による妊娠例では男:女=33例:31例で差をみなかった。流・死産率はclomid投与例にやや高い傾向がみられた。

110 当院における不妊症の臨床統計 (手術療法を中心として)

国立横浜東病院 産婦人科

○田中玲子、高野 昇、黄 健哲

当院婦人科開設以来6年間における女性不妊の診断、治療、とくに女性不妊の手術療法について臨床統計的考察を加え今後の治療方針の1つとした。

昭和52年1月から57年12月迄の6年間に当院を挙児希望で来院したもの369例(新患総数の3.9%)で、妊娠例は101例27.4%であった。これら挙児希望例中71例19.2%に手術療法を施行した。その内訳は、卵管形成術24例、子宮筋腫核出術26例、子宮内膜症保存手術15例、卵巣部分切除、楔状切除術6例(他の手術との重複あり)、奇形子宮形成術2例などである。妊娠例は卵管形成術に3例、子宮筋腫核出術に16例、子宮内膜症保存手術に3例、卵巣部分・楔状切除例に1例、奇形子宮形成術に1例、その他頰管ポリープ切除例に1例認められ、手術例の妊娠成立率は71例中25例35.2%である。

卵管形成術については24例、40卵管(手術不能4卵管を含む)に対して卵管周囲癒着剥離術10卵管、卵管開口術13卵管、卵管端々吻合術7卵管(血管吻合器応用)、卵管移植術を6卵管に行った。妊娠例は卵管周囲癒着剥離術に1例、癒着剥離術と移植術併用例に1例、端々吻合術に1例の3例のみで、妊娠成立率は12.5%と、最近micro-surgeryの導入にもかかわらずその成績はなお不良であった。卵管形成術については技術改良もさることながら残存卵管機能について検討の余地が残され、体外受精症例選択も含め慎重な症例選択の必要性を認めた。これに反し筋腫核出術例については26例中16例61.5%と比較的高率に妊娠例がみられ、筋腫による不妊と考えられた症例に対しては積極的に核出術を行うべきものと考えられた。子宮内膜症保存手術例については重症例が多く妊娠例は15例中3例20.0%と低率で、保存手術術式の工夫、改良はもとより、HSG診断のみならず、超音波診断、積極的な腹腔鏡検査など複数の検査法による軽症例の発見に努め、対処すべきであると考えられた。

111 当科不妊外来における妊娠例の検討

長崎大学産科婦人科学教室 ○増崎英明, 梶村秀雄, 中野龍夫, 岡本純英,
今村定臣, 今道節夫, 黄 宏駿, 森崎正幸, 石丸忠之, 山辺 徹

昭和54年から57年の4年間にける不妊外来患者の妊娠成功例について検討を加えたので報告する。挙児を希望したもののなかで、外来受診が1回のみであった例を除いた患者実数は538例であった。このうちの145例(27%)に妊娠が認められ、さらにこのうちの22例には再妊娠が認められ、延べ167回の妊娠(31.0%)が成立した。妊娠例の年齢は20~37才で、その平均は27.5才であった。そして原発不妊と続発不妊の間に有意の年齢差は認められなかった。不妊期間では6年以内の例が86%を占め、平均期間は3.5年であり、不妊期間が10年以上でも6例に妊娠がみられ、このうちの5例は原発不妊であった。初診から妊娠までの期間では、1年以内が51.7%であり、2年以内に大部分の例(89.7%)が妊娠しており、平均期間は1.3年であった。不妊原因で最も多かったのは機能性不妊(黄体機能不全症を含む)、次いで排卵障害、男性因子、子宮因子および卵管因子であった。次に妊娠に結びついた治療をみると、排卵誘発法(34%)が最も多く、次いで卵管疎通性検査(HSG, 通水, 通気)後の妊娠が10%であり、その他Bromocriptine療法, AIHおよび黄体賦活療法などであった。なお無治療で妊娠したものが44例(27%)あり、このうちの36例は機能性不妊と診断されたものである。延べ167例の妊娠のうち、調査時点で妊娠継続中のものや中絶さらに他院分娩の合計49例を除いた118例について妊娠の転帰を検討した結果、生産98例(83.1%)、流産19例(16.1%)および外妊1例(0.8%)であった。生産98例中3例のみは産科的応用で帝王切行を行った。以上の内容について、その詳細を報告する。

112 当院不妊外来における妊娠例の検討

筑波大学附属病院産婦人科

○山内 宏, 西田正人, 臼杵 愷, 庄司 誠, 目崎 登, 松葉裕美,
稲葉淳一, 岩崎寛和

筑波大学附属病院産婦人科不妊外来においては、昭和51年10月開院以来、昭和57年12月末迄の外來登録患者数が871例であった。このうち、昭和58年7月末日迄に妊娠した症例は302例であり、妊娠率は34.7%であった。今回はこれらの妊娠例につき検討を加えたので報告する。尚、不妊外来登録に当たっては、不妊期間が2年以内であっても、挙児希望を主訴として来院したもの、或いは不妊ルーチン検査を希望するものは、約1年の不妊期間があったり、高令である場合には含まれている。一方、未婚者の月経不順、無月経などは原則として含んでいない。

妊娠例の年齢は、21才から37才までに分布し、平均年齢は28.9才であった。

妊娠時の治療法に関しては、必ずしも単一の治療法がおこなわれているわけではなく、複合的な治療がおこなわれていたり、また、卵管疎通性検査の影響を何周期とするかなど判定の困難な症例が多かった。その結果、今回の成績では、妊娠原因として最も多かったものは、検査、治療と妊娠との因果関係が明らかにならなかった症例で88例であった。これらの中にはルーチン検査中に妊娠した症例、AIHを行っていたにもかかわらず自然に妊娠した症例、或いは排卵誘発をおこなっていたが妊娠時には無治療であった症例などが含まれている。一方、HSG, Rubin, 通水等卵管疎通性検査、治療後の妊娠と考えられた症例は61例であった。排卵誘発例では、クロミッド又は、セキシピッド投与によるものが最も多く55例であった。Huhner検査時或いはルーチン検査後の性交指導により妊娠したものは27例であった。AIHによる妊娠は17例、凍結療法による妊娠は14例、その他の治療法によるものは39例であった。その他の治療法としてはHMG, HCGによる排卵誘発、夫に対する八味地黄丸の投与、子宮内膜症や卵管不妊に対する手術療法などがあげられる。その他、初診から妊娠迄の期間、転帰などについても検討し発表する。

113

不妊外来における妊娠成功例の分娩経過の検討

札幌医科大学産婦人科

○佐藤卓広, 佐藤智子, 山本 弘, 遠藤俊明, 東口篤司, 郷久誠二,
田中昭一, 橋本正淑

不妊症診療上の目的は、妊娠を成立させ、健康な児を得ることである。不妊症の原因、治療および妊娠成功例などについては多くの報告があるが、妊娠・分娩経過についての報告は少ない。今回われわれは、当科不妊外来を受診し、妊娠に成功し、昭和50年1月から昭和58年6月までに当科で分娩した不妊患者370例（原発不妊314例，続発不妊56例）について、妊娠経過および分娩様式を検討したので報告する。対照群として、昭和57年度に当科で分娩を経過した不妊歴のない産婦（594例）を選んだ。

妊娠4ヶ月以後の切迫流・早産は52例（14.1%）で対照群に比し高く認められたが、早期産の頻度は対照群と差がなかった。不妊群の妊娠中毒症発症は20例（5.4%）と対照群（9.3%）に比し低率で、これは妊婦指導の徹底と、患者自身の自覚に負う所が大きいと考えられた。

当科分娩370例中、高年初産婦は163例（44.1%）で対照群（12.5%）に比し著しく高率であった。分娩様式は、帝王切開術40例（11.0%）、吸引分娩61例（16.4%）で対照群の各々の8.4%、9.1%に比し高率に認められた。遷延分娩は、11例（3.0%）に認められ、対照群（1.2%）に比し高率であった。しかし、不妊群と対照群における高年初産婦の帝王切開術と吸引分娩の頻度には差が認められなく、帝王切開術と吸引分娩の高率は高年令が一因として推測された。分娩時異常出血、骨盤位分娩、多胎率には対照群と差が認められなかった。

新生児に関してみると、Apgar Score7点以下の児とSFD児が対照群に比し不妊群で高率に認められた。また不妊患者分娩では、101例（27.3%）に吸引分娩、帝王切開術の産科的処置を要した。

114

当科不妊外来開設25年間の妊娠統計

群馬大学医学部産科婦人科学教室

○矢崎千秋, 五十嵐正雄, 伊吹令人, 宇津木利雄, 野村修一, 宮坂牧宏

当科不妊外来を開設した昭和33年より昭和57年までの25年間の妊娠成功例につき統計的に検討したので報告する。(1) 25年間の妊娠例は1380例（妊娠率18.6%）で、原発不妊59.7%、続発不妊38.8%、不明1.5%であった。(2) 年間妊娠数を年次別に集計すると、昭和33年に不妊外来が開設された当初は、年間僅か3例であったが、昭和41年より飛躍的に増加し、最近では毎年80例前後の妊娠例が認められるようになった。(3) 妊娠例の年令分布は、18才から42才まで広汎にわたっており、原発不妊では平均28.0才、続発不妊では、平均29.4才となっている。(4) 不妊期間は、1年未満から最高17年まで認められた。原発不妊、続発不妊とも2年にピークを示し、3年以後は漸減した。原発不妊の65.0%、続発不妊の72.2%が、3年以内であった。(5) 初診から妊娠成立までの期間では、1年未満のものが圧倒的に多く、1,354例中948(70.0%)で、2年目に妊娠したものは18.6%、3年目に妊娠した例は6.4%であった。(6) 妊娠例の卵巢機能についてみると、排卵性周期の患者が66.0%で、無月経や無排卵性周期症などの卵巢機能不全群は、34.0%であった。(7) 不妊原因としては、卵巢機能不全が最も多く、30.9%で、原因のはっきりしないもの、卵管因子、男性因子がこれにつぎ、それぞれ26.5%、10.2%、7.7%であった。2つの因子が重複した例は9.5%、3つ以上重複した例は0.6%であった。(8) 妊娠に結びついた治療法では、その推移を見るために、25年間で4つの期間に分けて集計したところ、通気やHSG直後の妊娠が全期間を通じ、相当数認められた。ハネカエリ療法も相変らずかなりの妊娠例があり、排卵性の不妊婦人に良い治療法と考えられる。近年ではClomid, Sexovid, hMG-hCG, Bromocriptine などによる妊娠例が増加している。また最近では、内膜症に対しDanazol療法を行った例や卵巢機能不全や男性不妊に対し漢方薬を用いた例に妊娠を認めるようになってきた。

115

最近7年間における当科不妊外来統計

三重大学医学部 産婦人科学教室
 柳瀬 仁, 菅谷 健, 田窪伸一郎, 中 淳, 西山真人
 百瀬みどり, 西山幸男, 杉山陽一

昭和51年1月より57年12月までの7年間に不妊を主訴として受診した患者の臨床統計を報告する。

不妊患者総数は625名で、初診時年齢は25才から29才に多く、それらのうち原発不妊は66%、続発不妊は34%であった。続発不妊患者の前回妊娠は自然流産が多く、次いで満期産、人工流産の順であった。既往症では虫垂切除が108名(20%)という高率に認められ、不妊因子別では①排卵障害(28%)、②黄体機能不全(24%)、③男性因子(14%)、④卵管因子(12%)の順であることが判明した。

妊娠例は625例中158例(25.3%)で、排卵障害や卵管障害患者よりの妊娠が多く、したがって治療としてはClomidやHCGの投与例、および通水施行例に多く認められたが、治療を一時休止している間に妊娠した例も多く認められた。妊娠158例中転医したりして追跡出来なかった68例を除く90例についてみると、58年5月現在外来通院中が4例、すでに健児を得たのが69例で帝切は8例(12%)に行われた。しかしこの帝切は多くは産科的適応によるものであった。妊娠中の合併症としては切迫流産が圧倒的に多く、90例中35例(39%)に認められ適切な治療を行ったが16例は予後不良であった。また、Clomidなど排卵誘発剤を用いて妊娠した例の中では多胎妊娠が3例、胎状奇胎が1例認められた。

116

当院における不妊症の臨床統計
 (第1報: 長期不妊妊娠例の検討)

西川婦人科クリニック

○假野 隆司、西川 潔

昭和54年より57年にかけて当院不妊外来で治療妊娠したなかで初診時不妊期間が8年以上(長期群)の症例は90例(最長14年)であった。このうちAIDによる20例を除いた70例を同時期の妊娠例のうち無作為に選択した初診時不妊期間2~5年(短期群)の100例と比較しながら各種の因子分析を行なった。長期群では原発48例(68.6%)、続発22例(31.4%)であり、短期群より原発症例が高率である。不妊原因では長期群で高率なのは、内分泌因子(特に黄体機能不全)、卵管因子、子宮因子(筋腫、腔内癒着、發育不全)、Hühner test不良であった。男性因子、原因不明は両群に差はない。各原因の重複は長期群で、最高分布3、平均2.7で、短期群の最高分布2、平均2.4より多かった。妊娠に直接結びついたと考えられる治療では、長期群で高率なのは、通水、手術療法(筋腫核出、卵管開口、癒着剥離、卵巣楔状切除)、AIHであった。内分泌治療(HCG、Sexovid、Clomid、HMG -HCG、Bromocriptine、結合型estrogen、Estriol、Gestagen)全体では両群に差はないが、Clomidは長期群で高率であった。男性治療は両群間に差はなかった。患者1人当りの治療数は両群とも最高分布4を示したが、平均は長期群3.5、短期群3.0、と前者が多かった。治療期間は短期群では2年以内に妊娠の成立をみたのは92.6%の高率であったのに対し長期群では65.2%であった。平均は前者が1.2年であるのに対し、後者は2.1年と長期間を要した。その後の妊娠経過は満期成熟分娩は短期群43例(72.0%)、長期群30例(61.4%)で前者に高率である、長期群では早産率には差はないが流産率は2倍以上であった。以上から長期不妊症では複合した原因が特徴的であり、各原因に正確に対応した複数の治療をきめ細かく長期間行こなうことが肝要であると考えられた。また妊娠後の管理も厳重に行こなう必要がある。

117

不妊外来 O A unit の開発

九州大学生体防御医学研究所 産婦人科
○是永迪夫 門田 徹

当科では総合的な妊婦外来 O A ソフトを開発しすでに日産婦総会に報告した。その特徴は、各種入力法を使用することにより外来での入力を可能な限り簡便化したこと、独自ファイル処理プログラムにより、医療現場で発生する事象の整理を容易にした点にある。今回このソフトを基礎に、患者と対応しながらデータを蓄積し、かつ入力されたデータは逐次患者または医師に、フィードバックされることを目的に不妊外来用の O A ソフトを作製したので報告する。機器は Apple II を使用し RAM を 56K 拡張し 104K RAM 装備としさらに画面処理ソフト用として EPROM 10K を追加した。入力部はキーボードの他にライトペンカードリーダーであるが、基礎体温データとりこみのシリアル入力部、通水圧とりこみ用 A/D converter を附加してある。データ項目として初診固定ファイルと症状、治療検査の変動ファイルを基本とするが、副次的なものとして重要ファイル、ノートファイルも作製でき各ファイルを有機的に結合させた。不妊外来独自なものとして経過図一画面に表示すること、およびそれを参照して細部を基礎体温表とともに第 2 画面に表示可能とした。卵管機能の評価としては、以前報告した通水システムよりデータを取りこみ、その圧平均値ピーク値などをグラフ表示するよう試みた。各種データは項目毎に表示されるが、内分泌学的項目では治療、検査値、基礎体温、判定項目が一連に表示され治療の効果判定、指針に役立つようにした。以上外来で逐次データを入力し、そのデータを統計時有効に利用できるようにし、患者および医師に的確かつ迅速にデータを提示することを可能にした。

118

当院における A I H の検討

都立府中病院産婦人科

○大原基弘、鎌田周作、市村三紀男、北田博大、矢口輝仁、大塚晴久

昭和45年より、昭和57年までの12年間に於いて、当科外来にて施行した A I H について検討した。

対象は 148 例で、その内訳は、乏精子症 74 例。排卵障害を有するもの 22 例、黄体機能不全 17 例。卵管因子 14 例、機能性不妊 9 例、頸管因子 8 例、子宮因子 4 例であり、乏精子症を除いては頸管不全を伴ったものが殆どであった。なお、不妊因子を合併して有するものは、このうち 51 例であった。排卵障害例については治療後 A I H を行い、主に卵管因子例については途中通水を行いながら A I H を施行した。

妊娠率は 148 例中 40 例、27.0% であった。因子別に見る成績では乏精子症で 22 例、29.7% で、平均精子数は妊娠例で 2503 万、非妊娠例で 2050 万であった。排卵障害を有する例の妊娠率は稀発排卵症を除いて 19 例中 8 例、42% であり、その他の症例では合計 54 例中 10 例 18.5% であった。合併不妊因子を有する症例では 51 例中 10 例、19.6% で、その内最も多い組合せである乏精子症 + 黄体機能不全の症例では 15 例中 1 例で、わずか 6.7% であり、卵管因子、子宮因子を伴った症例では妊娠例は認められなかった。

A I H の平均回数は成功例 4.4 回、不成功例 4.0 回であるが、成功例のうち 85% は 6 回までに、97.5% は 9 回までに妊娠を見たことにより、10 回位を A I H 継続の目安としてよいと考えられる。

妊娠成功例の予後は、正常分娩 22 例、帝王切開 2 例、流産 8 例、子宮外妊娠 1 例、妊娠継続中 1 例、不明 6 例であり、24 例、70.6% の生児を得、その平均体重は 3186g であった。流産率は 23.5% であった。

我々は、今回検討した例で、A I H 不成功例の A I H の回数が比較的短いこと、女性因子である黄体機能不全、子宮内膜症などの合併不妊因子を有する例での妊娠率の低いことなどに着目し、今後の課題としたい。

119 不妊症患者の心理的背景について

新潟大学医学部産科婦人科学教室

佐藤芳昭, 田中邦男, 須藤祐悦, 西村紀夫, 広橋 武

当科において不妊症患者を対象に不妊学級を開催したのを機会に, 不妊症患者にアンケート調査による意識調査と, CMI健康調査表とSRQ-Dうつ病鑑別表を用いての患者の心理的背景分析を行ったので報告する。

対象 当科不妊内分泌外来を受診し, 不妊学級を受講した比較的治療に熱意を有するとおもわれる80名について検討を加えた。controlとしては20才の未婚女性の意識調査と比較検討した。

結果 アンケートよりみると, 現在の医学で治療の可能性が1%であっても治療をつづける意欲をもつ患者が70%と非常に高く, かつ自分がその適応なら体外受精(IVF+ET)を受けてみたいとの答が60%にみられた。心理的な分析よりみると CMIでIII, VI領域が80%と神経症の傾向にあるものがやゝ多く, SRQ-Dによる調査でも 10~15点のborderline type 20%, 16点以上の軽症うつ病傾向を示すものが10%と, 正常のそれと比しやゝ多かった。又これらの傾向は不妊期間と相関を示すようである。しかし妊娠成立群と非成立群との間には差をみとめなかった。結論不妊症患者のアンケートからは当然のことながらIVFを含む治療法に対して, 明らかに積極的に受け入れる意向が強く, 又これらの患者の調査表を用いての心理的背景は, CMIでは神経症タイプ, SRQ-Dではうつ病的傾向を示す例が多く, 又不妊期間との相関もみられた。これらのことより, 不妊症患者の治療においては, その社会的背景とともに, 夫を含めた家族と本人の心理学的背景も十分に考慮することが, その治療効果を高めるであろうことを再認識した。

120

男性不妊患者の統計的観察

富山医薬大泌尿器科 *現 国立佐倉病院

○片山 喬, 寺田為義, 梅田慶一, 風間泰蔵, 笹川五十次, 酒本 譲
中田瑛浩, 柳 重行*

富山医薬大附属病院開院以来約3年9ヶ月間に不妊を主訴として泌尿器科外来を訪れた277例について統計的観察を行なった。

とくに不妊原因につき検討したが, 造精機能障害例が約70%で, このうち無精子症と $10 \times 10^6/ml$ 以下の精子数を有する高度減精子症が多数を占めている。基礎疾患では精索静脈瘤が多いが Klinefelter 症候群なども含め, 基礎疾患の判明したものは30%以下であり, idiopathicなものが多い。

造精機能障害例を精子濃度でわけ, 山口大式 orchidometer で測定した睾丸容積, 超音波断層撮影で計測した前立腺重量, 精嚢容積, 血漿中 LH, FSH, PRL, testosterone との関係につき検討を加え, 精子濃度と睾丸容積, 血漿 FSH の関係について述べる。

また LH-RH, HCG 負荷試験の成績から, LH-RH に対する反応性は精子濃度と関連を有すること, 減精子症であっても HCG に対する血漿 testosterone の反応性が悪いものがあることが認められた。

121

男子不妊症の臨床統計的観察

昭和大学・藤が丘病院 泌尿器科

甲斐祥生 池内隆夫 小野寺恭忠

昭和55年1月より58年6月末までに、不妊を訴えて来院した患者は202名となったので、臨床統計的検討を行ってみた。初診時の年齢は、20才代52例25.7%、30才代139例68.8%、40才代11例5.5%で30才代が最も多かった。不妊期間は、2年が40例19.8%、3年が25例12.4%、1.5年が23例11.4%、5年が19例9.4%で1年未満も11例5.4%にみられたが、1.5年から3.5年までがピークであった。来院の意志は、本人によるものは57例と全体の28%のみで、他は大多数が妻あるいは産婦人科医よりの依頼であった。同胞の数は、3人が28.6%、2人が23.2%、4人が20.5%、5人が12.5%、6人以上が14.3%であったが、1人のみは0.9%と少なかった。しかし不妊と同胞の数とは特に有意の差はないように思われる。男子不妊の原因はそのほとんどが特発性であり、泌尿器科的に異常の認められないことが多いが、自験例のうち、なんらかの病的所見のみられたものは23例あり、睪丸の發育不全や精索静脈瘤、インポテンツ、停留睪丸などがその主なものであった。また、過去に流行性耳下腺炎に罹患したことのある者が28例あったが、続発性睪丸炎の発症は5例のみであった。202例中、過去にすでに第1子を有する者は18例あり、これとは別に妻が流産の経験のある者は22例にみられたが、このうち妊娠したのは後者の3例のみであった。初診時の精液所見のうち、精子濃度をI群($45 \times 10^6/\text{ml}$ 以上)II群($45 \sim 30 \times 10^6/\text{ml}$)III群($30 \sim 10 \times 10^6/\text{ml}$)IV群($10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下)V群($0/\text{ml}$)に分類してみると、I群87例、II群31例、III群25例、IV群40例、V群18例となり、正常値を示したものが43%と半数近くを占めていた。このうち、妊娠例は17例8.4%であり、妊娠時の精子濃度よりみると、I群10例、II群6例、III群1例でIV群以下は悲観的であった。これに関して、治療方法その他より検討を行う予定である。

122

男子不妊症における薬物療法

川崎医大・泌尿器科

○木内弘道・曾根淳史・河原弘之・大田修平・田中啓幹

昭和56年1月より昭和58年4月までの2年4カ月間に川崎医大泌尿器科不妊外来を受診した185例の男子不妊症のうち、精路通過障害、精索静脈瘤、性染色体異常症および内分泌異常症を除いた特発性男子不妊症42例に対し種々の薬物療法を試み検討を加えた。

方法：精液検査、内分泌学的検査、免疫学的検査および病理学的検査後特発性不妊症と診断された症例に対し以下の薬物療法を選択した。Clomiphene citrateはPaulson & Wacksmanの投与方法で25mg～50mg/dayを3～18カ月間、9例に投与。Fluoxymesteronは12mg/dayを3～12カ月間5例に投与。Testosterone enanthateは125mg/weekによるrebound therapyを2例に施行。HCG 3000U + HMG 75Uの併用療法は1回/week $\times$ 10～20回を3例に施行。Kallikreinは300U/dayを3～18カ月間19例に投与。Juvella 450mg + Inosie F 1200mg/dayは3～12カ月間、5例に投与。各症例は3カ月毎の精液検査および内分泌学的検査を施行し評価した。

結果・考按：精液所見の効果判定はEliasson、三浦らの判定法を用い、血中ホルモンはRIA法で測定したが、精液所見の改善をみたのは、clomiphene citrate投与群、testosterone enanthateによるrebound therapy群およびJuvella + Inosie投与群にみられ、ホルモン療法群では一過性のgonadotropinの上昇がみられた。妊娠成立症例はclomiphene citrate投与例4例およびrebound therapy例1例の計5例であった。

123

特発性男子不妊症のホルモン療法

千葉大学医学部泌尿器科学教室

○角谷秀典, 川村健二, 片海善吾, 布施秀樹, 相川英男, 伊藤晴夫

特発性男子不妊症に対しては、様々な薬物が試みられているが、このうちホルモン療法が最も有望と考えられる。今回、我々はゴナドトロピンおよびクエン酸クロミフェンを使用したの、その成績について報告する。

特発性不妊症患者28例にクエン酸クロミフェン25mg連日12週投与し、うち12例には24週投与した。また6例にhCG 1000単位を週2回、連続12週筋注した。うち4例は24週筋注した。同じく20例にhCG 1000単位、hMG 75単位同時投与を週2回連続12週筋注し、うち10例については24週筋注した。

治療前および治療後12週、24週の精子濃度・運動率の変動、治療前後の血中LH・FSH・testosterone (T), prolactin (PRL) の変動について検討した。なお精液所見の判定は、飯塚らによる治療効果判定基準にしたがった。

1) クエン酸クロミフェン投与例 12週で精子濃度・運動率が有効だったのは、それぞれ10例(35.7%), 5例(17.8%)であり、24週ではそれぞれ4例(33.3%), 4例(33.3%)であった。LH, FSH, Tは上昇がみられ、PRLは変化なかった。妊娠成立は2例であった。

2) hCG 投与例 12週、24週とも精子濃度、運動率の改善をみなかった。

3) hCG-hMG 投与例 12週で精子濃度、運動率が有効だったのは、それぞれ3例(15.0%), 5例(25.0%)であり、24週ではそれぞれ1例(10.0%), 2例(20.0%)であった。妊娠成立は1例にみとめた。

124

副腎性アンドロゲンの幼若雌ラットの性機能成熟におよぼす影響

金沢大学医学部産科婦人科学教室

○打出喜義、大崎勝三、寺田 督、荒木克己、赤祖父一知、西田悦郎

(目的) 卵巣機能は副腎機能と密接に関連しており、また一方副腎性アンドロゲンが思春期の発来に関与していることが指摘されている。今回、幼若メスラットに dehydroepiandrosterone (DHA) を投与し、副腎性アンドロゲンの性機能の成熟におよぼす影響について検索した。(方法) 生後10日目のWistar系幼若メスラットにDHA acetate (-Ac) を10 mg/100 g B. W.、1回投与し、陰開口日、性周期、排卵数、卵巣重量などにおよぼす影響について、対照群と比較検討した。(結果) 1) 陰開口は、対照群が生後35.4 ± 2.4日であるのに対し、DHA-Ac投与群では17.0 ± 1.6日と有意に早くなる($p < 0.01$)ことが認められた。2) Estrusの出現日齢は、対照群では生後36.5 ± 2.0日、DHA-Ac投与群では36.2 ± 2.0日と両群の間に有意の差はみられなかった。3) 性周期は、対照群では13例中12例が4日周期、1例が5日周期であった。これに対しDHA-Ac投与群では14例中10例が4日周期、1例が5日周期、3例が不整周期(内2例はconstant estrus)であり、不整性周期例の増加がみられた。4) 自然排卵数(生後60日目以降における最初のestrus日の13:00-15:00にと殺し、卵管中の卵子数を観察)は、対照群で13.2 ± 2.7個、DHA-Ac投与群では6.8 ± 4.5個であった。投与群においては対照群に比し有意の減少($p < 0.01$)が認められた。5) 同時に測定した卵巣重量は、対照群が45.2 ± 5.8 mg/100 g B. W.、DHA-Ac投与群は38.3 ± 4.3 mg/100 g B. W. であり、投与群で有意の低下($p < 0.05$)が認められた。(まとめ) 幼若期のラットに対する比較的大量のDHA投与は、視床下部-下垂体-卵巣系機能の成熟に抑制的に作用するものとみなされた。なお、DHAの投与時期・投与量の違いによる影響の差異について比較検討した成績も併せて報告する。

125

高androgen血症を伴う排卵障害患者の成因に関する一考察 — 血中androgenおよび各種負荷試験による検討 —

名古屋大学医学部産婦人科

○正橋鉄夫, 菅沼信彦, 市川弥生, 呉 明超, 大沢政己, 浅井光興,
鈴木正利, 成田 収, 友田 豊

女性におけるandrogenの産生増加は臨床的に多毛, 痤瘡, 月経異常, 不妊などの症状をきたすことが知られている。また高androgen血症の患者ではgonadotropin分泌異常を伴うことが多い。しかしながら当疾患における各種ホルモン動態およびその成因については未だ不明な点が多い。今回我々は高androgen血症を伴う月経異常患者を対象とし, その内分泌動態について検討したので報告する。

〈方法〉 月経異常, 不妊等を主訴として, 当科を受診した患者で, 多毛, 痤瘡等の臨床症状より高androgen血症を疑わせる症例を対象として, 血中総Testosterone (T) およびその非結合分画(free T), Androstenedione, Dehydroepiandrosterone sulfate, 17 α -hydroxyprogesterone およびCortisolなどの各種ホルモンおよびその結合蛋白(SHBG)を測定した。また, dexamethasone抑制試験, ACTH試験, LH-RH試験などの各種負荷試験を施行し, その内分泌動態を, 正常群と比較検討した。

〈結果〉 ①対象群においてTが増加せずSHBGが減少し, free Tが増加する症例が存在した。②内分泌学および内視鏡的に多くの卵性卵巣(PCO)と診断された症例のなかに, ACTH試験において, 副腎における部分的酵素欠損を疑わせる症例があり, 一般にPCOとして認識されている症例のなかにも, 種々の病態があることが示唆された。

以上の結果により, 当疾患においては, androgenの産生増加のみではその成因が理解されえず, androgenの存在様式, 結合蛋白および各種負荷試験など詳細なホルモン動態の検索が必要であると思われる。

126

多毛症患者における各種血中ホルモン

— 特にfree testosterone及びsex hormone binding globulin — について

名古屋大学医学部産婦人科

○大沢政己, 菅沼信彦, 呉 明超, 市川弥生, 正橋鉄夫, 浅井光興,
真野紀雄, 成田 収, 友田 豊

婦人におけるandrogenの産生部位は, 主に副腎及び卵巣であるが, 何らかの原因により, これらの臓器からandrogenが過剰に産生されると, hirsutism, acne等の男性化徴候が出現してくる。我々は, hirsutismに代表される男性化徴候と血中の各種androgen, 及びその結合蛋白であるsex hormone binding globulin (SHBG)との関係を知る目的で以下の検討を行った。

〈対象〉 ①PCOD, arrhenoblastoma等臨床的にhirsutismと診断された患者25例をFerriman and Gallwayのscoreにより分類した。②患者25例の月経周期は, 無月経7例, 無排卵周期症6例, 稀発月経1例, 正常月経周期11例であった。③コントロールとして正常女子20例, 正常男子10例を用いて比較対象とした。

〈方法〉 ①RIAにより, 以下の各種ホルモンを測定した。; testosterone(T), 5 α -dihydrotestosterone, Δ^4 -androstenedione(A), dehydroepiandrosterone sulfate, 17 α -OH-progesterone(17-OHP), estradiol, LH, FSH, prolactin, ②isocolloidismolar equilibrium dialysisによりfree testosteroneを測定した。

③ammonium sulfate法による, DHTのbinding capacityとしてSHBGを測定した。

〈結果〉 hirsutism群では, T, A, 17-OHP, free Tが, それぞれ $0.73 \pm 0.37 \text{ ng/ml}$, $2.12 \pm 0.67 \text{ ng/ml}$, $1.05 \pm 0.46 \text{ ng/ml}$, $11.7 \pm 5.9 \text{ pg/ml}$ と正常女子に比して高値を示し, SHBGは $2.53 \pm 1.20 \mu\text{g DHT bound/dl}$ と低値を示した。

これらの結果より, hirsutismの発現にはT, A, 17-OHPなどの増加とともに, SHBG減少によるfree Tの増加が強く関係していることが示された。従って, androgenicityを評価する際には, 生体内で実際にandrogen作用を発現しているfree T及びその濃度に大きく影響を与えるSHBGの測定が重要と思われる。

127

Estradiol Binding Protein の正常月経周期での動態
特に TeBG との差異について

山形大学医学部産科婦人科学教室

○吉村由紀子, 金杉 浩, 川越慎之助, 広井正彦

ヒト血清中には testosterone (T) と estradiol (E_2) に特異的に結合する testosterone-estradiol binding globulin (TeBG) が存在し、この TeBG に結合していない所謂 physiologically free の状態のステロイドが実際の生物活性を持つものと考えられている。しかしながら、 E_2 に関しては最近生体内での TeBG への親和性を疑問視する報告もあり、 E_2 に対する新しい high affinity binder の存在が示唆されてきている。我々は先にヒト血清中に、この新しい高親和性結合蛋白が存在し、TeBG とは物理生化学的性質が異っていることを見出し、estradiol binding protein (E_2 BP) として報告した。今度はこの E_2 BP の正常月経周期での binding capacity (BC) の変動を測定し、同時に TeBG-BC 並びに E_2 の physiologically free fraction を測定することにより、若干の知見を得たので報告する。(方法) 正常月経周期を有する婦人の 3 周期を対象とし、3～4 日おきに採血し直ちに血清分離後、測定まで -20°C に保存した。排卵は基礎体温表により確認した。 E_2 BP-BC は $^3\text{H}-E_2$ を用い、diethylstilbestrol を competitor とした binding analysis により測定し、TeBG-BC は $^3\text{H}-\text{DHT}$ を用いた Heyns らの方法の改良法で測定した。また physiologically free fraction は硫酸沈殿法で、total-estradiol 値は RIA で測定した。(成績) TeBG-BC については月経周期中に 60～70 nM の範囲内での変動で周期性は認められなかったのに比し、 E_2 BP-BC については排卵期にピークを示し、total estradiol 値とはほぼ並行した変動が認められた。また E_2 の physiologically free fraction の total E_2 に対する割合は、月経周期中はほぼ一定の値を示し 30% 前後であった。

以上の成績より、 E_2 BP は先の steroid specificity の成績からも、 E_2 に対して特異的であり、その Kd 値や月経周期での BC の変動からも、TeBG を estradiol に特異的に結合する蛋白とする従来の考え方に再考を加える必要があるものと考ええる。なお今後更に検討を加える事により、 E_2 に対する新しい high affinity binder の存在をより明確に行きたいと考えている。

128

子宮内膜日付診、血中および内膜組織中ステロイド測定による着床
周辺期の内分泌学的検討

大阪医科大学産婦人科学教室 ○矢田守男 奥田喜代司 石田

雅俊 宮崎和典 好川元庸 植木 実 杉本 修

(目的) 卵巣性ステロイドは妊卵の着床、維持に重要な意義を有する。我々は機能性不妊症とくに着床不全の一因を解明する手段として、子宮内膜中ステロイド濃度の測定が一つの有力な手段となることを既に報告した。今回、着床周辺期の内分泌環境を明らかにする目的で、BBT 高温 7 日目前後の内膜日付診、血中および子宮内膜中 progesterone (P)、 20α -dihydroprogesterone (20P)、androstenedione (A)、estrone (E_1) および estradiol (E_2) を測定し、それら 3 者の関連性を検討した。(方法) 当科不妊症患者 48 例を対象として、BBT 高温 7 日目前後にキュレットにて内膜を採取し同時に採血した。内膜の一部は日付診用に H. E. 染色した。内膜中および血中ステロイド測定は、内膜はホモジナイズ後アセトンで、血漿はエーテルで抽出し、celite column により 5 種類のステロイドに分離後 R. I. A. 法にて測定した。(成績) 48 例の日付診分類の比率は、一致型 42%、遅延型 29%、促進型 21%、分離型 8% であった。日付診分類での血中ステロイド値をみると、一致型の血中 P (ng/ml)、 E_2 (pg/ml) の平均値 (14.4、417) は、遅延型 (11.5、260) と促進型 (11.2、274) に比べてともに高値を示した。一方、内膜中ステロイド値 (pg/10mg protein) をみると、一致型の内膜中 P、 E_2 値の平均値 (4819、450) に比べて、遅延型 (2623、685) は P の低値、 E_2 の高値を示した。また、促進型 (4208、371) では内膜中の E_2 の低値が特徴的であった。分離型は少数例であったが、血中 P (18.6 ng/ml) と内膜中 P (6419 pg/10mg protein) 値が著明に高値を示した。

以上のことより、着床周辺期の内膜日付診の異常例では、血中および内膜中ステロイド濃度に異常がみられ、また、血中と内膜中ステロイド濃度とに差がみられた。

129

黄体機能とプロゲステロンの関係について

岡山大学医学部産婦人科教室

○新谷恵司, 清水健治, 林 伸旨, 占部 清, 吉田信隆, 秋本晁久,
関場 香

黄体機能不全の診断を下す際に従来より基礎体温の測定が重視されてきた。しかし基礎体温上高温が12日以上持続する不妊症の婦人に、クロミフェン等の投与により妊娠の成立をみるものがしばしばある。そこで我々は妊娠成立した31例について黄体期にプロゲステロンを測定し基礎体温上の高温相の高さ、さらには妊娠との関係について調べてみた。昭和56年9月～58年5月までに当科不妊内分泌外来にて基礎体温上黄体期の7～9日に血中プロゲステロンを測定した。妊娠に至ったのは、31例でその内妊娠成立周期に測定したのは10例であった。

正常妊娠成立周期(10周期)ではプロゲステロンは $20.1 \pm 9.1 \text{ ng/ml}$ であった。正常妊娠成立周期は黄体機能不全はないと考えられるためプロゲステロン 10 ng/ml 以下の場合を黄体機能不全と考え積極的に治療すべきであると思われた。

クロミフェン等の排卵誘発にて妊娠した例では無治療時にプロゲステロンは $11.4 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$ であったが、排卵誘発もなかった例ではプロゲステロンは 19.1 ± 7.3 であった。これよりプロゲステロン値 10 ng/ml 以下は黄体機能不全と考えられるが、同値 20 ng/ml 以下の場合には黄体機能不全の傾向がありとして他に原因のない場合は治療するのがよいと思われた。

黄体期が短い場合は黄体機能不全として問題となるがプロゲステロン値が正常黄体期で $16.5 \pm 7.8 \text{ ng/ml}$ 、黄体期が短い場合 $13.5 \pm 2.8 \text{ ng/ml}$ であったため、たしかに低いものも存在するが、プロゲステロンの値だけからすると、すでに低下傾向にある可能性もあり、黄体期が基礎体温上短い事が即、黄体機能不全とは言えないと思われる。

130

Progesterone 一回測定による黄体機能不全の診断

——妊娠周期の Progesterone 値について

東海大学医学部産婦人科

○小林善宗, 内村道隆, 篠原正樹, 井上正人, 藤井明和

黄体機能不全は不妊症、不育症の原因として重要であり、現象的には黄体の progesterone (P)産生不全と考えられている。しかし、その本態についてはまだよく分っていない。最近、黄体の調節機構について、黄体機能は卵胞の発育にはじまる一連の排卵過程の中で決定されること、FSHが重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。黄体機能の検査法としては、BBT、血中P値、子宮内膜診などが用いられているが、黄体中期の血中P一回測定法は簡単で、しかもくり返し検査できる点、不妊症の日常診療にとって有用な方法と思われる。今回我々は28例の妊娠成立周期について分析し、黄体中期のP一回測定法の意義および黄体機能不全に対する排卵誘発剤の有効性について検討した。対象は当院家族計画外来を受診した不妊患者で、BBT上高温5～8日目の間に血中Pを測定し、黄体機能不全($P < 9 \text{ ng/ml}$)例に対しては sexovid 又は clomid を投与した。妊娠成立周期28例の黄体中期Pは $14.2 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$ (Mean $\pm$ S.E.)であった。このうち自然排卵周期12例の平均P値は $12.4 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ で、Hullら(1982)の報告とはほぼ同じであった。一方刺激排卵周期16例のP値は平均 $15.5 \pm 2.2 \text{ ng/ml}$ で自然排卵周期に比べてやや高い値を示した。16例中9例は黄体機能不全として sexovid あるいは clomid を投与した症例で、治療前のPは平均 $4.9 \pm 0.8 \text{ ng/ml}$ であるのに対し、妊娠周期のそれは $13.4 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$ と有意に高値を示した($P < 0.001$)。妊娠はすべて治療開始後3周期以内に起ったが、9例中6例は第一回目の投与周期の妊娠であった。今回妊娠した28例のうち流産(胎芽死亡)したのは1例(3.6%)のみで、残りの27例は単胎の正常妊娠であった。黄体中期の血中P一回測定法は日常の黄体機能検査として十分役立つものと思われる。また sexovid, clomid 療法はP産生不全の治療として有効であり、卵胞の発育異常が黄体機能不全の原因となることが推察された。

131

黄体機能不全と年令

近畿大学医学部 産婦人科学教室

高島陽子, 吉田 威, 野田起一郎

黄体機能不全症の原因については多様であることが考えられる。前回、我々は30才以上に黄体機能不全症例が多いことを報告した。今回は、これら30才以上の黄体機能不全症例の病態について、30才未満のものと比較検討した。

他に不妊原因のない黄体機能不全症患者99名の年令, 治療成績, 卵胞後期LH, FSH値について検討した。症例は、子宮卵管造影及び精液検査, Huhner testで異常の認められなかったもので、高プロラクチン血症患者を除く、基礎体温上高温相が10日以内のものとした。これら99例のうち30才未満の症例は63例で平均年令は26.9才であり、30才以上のものは36例、31.4才であった。各々の妊娠例は30才未満23例(36.5%), 30才以上10例(27.8%)であった。治療内容はclomidをfirst choiceとし、clomid単独投与で基礎体温の改善の認められたのは、30才未満では27例(42.9%), 30才以上19例(52.8%)で妊娠例は各々15例 7例であった。また、卵胞後期に於けるLH値はclomid有効例で18.4 mIU/ml、無効例では24.8 mIU/mlであり、年令では30才未満有効例18.7 mIU/ml、無効例24.4 mIU/ml、30才以上では各々17.5 mIU/ml、25.7 mIU/mlと年令によらず clomid 無効例は有効例に比し高値を示した。また30 mIU/ml以上の値を示したものは30才未満で12/63(19.0%), 30才以上では6/36(16.7%)であった。このうち30才未満の1例では妊娠の成立を、30才以上の1例に基礎体温の改善を認めたが、他はclomid 無効例であった。

FSH値は30才未満有効例10.7 mIU/ml、無効例12.0 mIU/ml、30才以上では各々12.8 mIU/ml、11.9 mIU/mlであった。更に、HCG併用例、HMG-HCG 投与症例についても検討を加えた。

132

排卵障害性不妊に対する腹腔鏡下卵巢生検前後の経時的ホルモン動態

川崎市立川崎病院

○福田俊子

関 賢一

岩田嘉行

林 茂

慶応義塾大学

杉村和男

中村幸雄

飯塚理八

排卵障害による不妊患者に対して我々は腹腔鏡下卵巢生検を施行しており、その方法と成績に関してはすでに発表しているが、今回卵巢生検前後の血中ホルモン動態を経時連続測定し、卵巢生検後の排卵機序について考察を加えたので報告する。

対象は排卵障害による不妊患者で卵巢生検を行った11例である。ホルモン測定は血中LH, FSH, Prolactin(PRL)は第一ラジオアイソトープ社のキット, Estradiol(E₂), Progesterone(P), Androstenedione(Δ^4), Testosterone(T)は、帝国臓器提供による抗体を用いたRIA法で、測定日はBBT上無排卵あるいは無月経と診断した時点と、経時的には生検前2日目より、生検後10日ないし16日目までとした。

生検後、11例中5例は術後30日以内に自然排卵をみた。術前の各ホルモン値はLH, $M \pm SE = 25.53 \pm 2.69$ mIU/mlで、我々の正常卵胞期前半(-18日~-9日) 12.53 ± 0.67 mIU/mlより有意の高値を示し、FSHは 7.73 ± 0.52 mIU/mlで正常卵胞期前半 10.94 ± 0.53 mIU/mlと有意差なく、PRLは 17.42 ± 2.26 ng/mlで正常域の30 ng/ml以下を示し、E₂は 80.62 ± 19.62 pg/mlで卵胞期前半 49.16 ± 3.28 pg/mlより有意の高値を示し、Pは 0.72 ± 0.08 ng/mlで卵胞期 0.94 ± 0.24 ng/mlと同一レベルを示し、 Δ^4 は 1.73 ± 0.21 ng/mlで卵胞期 0.37 ± 0.06 ng/mlより有意の高値を示し、Tは 0.32 ± 0.05 ng/mlで卵胞期 0.25 ± 0.06 ng/mlと同一レベルを示したが、いずれも生検後のホルモン値の変動をみなかった。

以上の如く、LH, E₂, Δ^4 は術前有意の高値を示したが、すべてのホルモンにおいて術前後の有意な変動はみられなかった。卵巢生検後の排卵機序としては、すでに発表した卵巢組織所見及び、卵巢生検後も血中ホルモン動態に変動を認めないことより、中枢の機能改善よりも卵巢局所の変化が大きく関与し、創傷治癒機転で考えられる肉芽組織における血管増生に基づく血流の改善が排卵をおこすと推定した。

133

卵採取を目的とするHMG刺激周期のホルモン動態について

大阪医科大学産婦人科学教室 ○福田吉彦 宮崎和典 杉山
修成 前田洋一 坪倉省吾 奥田喜代司 杉本 修

(目的) 卵子の採取に際し、HMGを用いた卵胞刺激とHCGによる成熟分裂の誘起は、成熟卵子回収の効率を高めるうえで有用な手段の一つである。しかしながら正常排卵周期を有する婦人に対するHMG刺激は、適切なHMG投与量や、自然排卵の有無の点で問題も多く、その基礎的研究は少ない。そこで至適なHMG投与法を設定する為の基礎的検討として、以下の研究を行った。

(方法) 正常排卵周期を有する婦人に④月経周期5日目からHMG 225iu×3日間(4例) ⑤5日目から150iu×7日間(4例) ⑥7日目から150iu×5日間(11例)の3方法でHMGを投与した。各群とも第12周日まで可及的連続的に採血し、血中のLH、FSH、PRL、estradiolをRIAにて測定した。

(結果) 血中平均 E_2 値は④は周期10日にピークを持ち、以下漸減しピーク値は660pg/mlであった。⑤、⑥では12日目まで漸増し、それぞれ960、657pg/mlに達した。 E_2 値の増加速度は④が最も早く、⑤、⑥はほぼ同程度であったが、第一度無月経患者の反応に比べ、やや早い上昇を認めた。血中LHは、各群とも有意な変化は示さなかったが、全症例のうち8例(42.1%)においてLH surge(平均69.2mIU/ml)と思われる上昇を認め、その前日の E_2 値は平均395pg/mlであった。血中FSHは各群ともHMG投与中に微増したがFSH surgeはみられなかった。

以上の事より、正常排卵周期を有する婦人のHMG刺激に対する反応は、第一度無月経患者を若干うまわまる事、HMG投与においても、半数近くにpositive feedbackによると思われるLH上昇を認めることが判明した。

134

無月経患者に対する漢方薬温経湯の投与条件・作用機序

東京医科歯科大学医学部難研内分泌

曹 春吉, 左雨秀治, 熊井昭彦, 岡田紀三男, 岡本良平

(目的) 無月経患者を対象として漢方薬“温経湯”の投与条件および作用機序を内分泌学的に明らかにすること。(方法) 続発性無月経患者10名を対象とした。投与前4週間は1週間ごとに採血し、投与後は2週間ごとに採血をおこなった。研究期間は 27.4 ± 9.2 週(mean $\pm$ SD)であり、その間BBTをつけてもらった。血中LH、FSH、PRL、Estradiol(E_2)、Progesterone(PRG)をRIAで測定した。

(成績) 無月経10例のうち排卵例が3例、無排卵性出血がみとめられた例が5例、無効だった例が2例であった。投与前4回採血した E_2 値(pg/ml)は排卵群で 38.4 ± 12.4 出血群で 57.3 ± 37.8 、無効群で 45.1 ± 41.6 であった。 E_2 値についてSD/mean=CV値(%)をみると有効群8例で 40.6 ± 16.8 、無効群2例で 11.6 ± 0.78 であった。投与前の E_2 /LH(pg/mIU)をみると有効群で 7.65 ± 3.94 であり無効群で 2.10 ± 0.76 で有効群に有意($P < 0.05$)に大きかった。以上から E_2 値が低値であっても週間変動が大きい場合、 E_2 /LHが高値の場合、温経湯の効果を予想できるようにおもわれる。次に温経湯投与前後のホルモン値を比較した。有効群においてLH値が10mIU/ml以上の高値例は投与後減少し、低値例は増加する傾向($P < 0.1$)にあった。LHのCV値について有効群で有意($P < 0.05$)に増加した。FSH値は投与後に減少する傾向にあり、 E_2 、PRGはCV値が有意に増加した。次に各ホルモン間の相関を各時期に分類して検討した。 E_2 とFSH/LHの負の相関($P < 0.05$)を無効群にのみ認めたが、有効群には認めなかった。

東京大学医学部付属病院分院産婦人科 柳沼 恣・小林拓郎

秋田日赤病院産婦人科

藤盛亮寿

高 testo sterone 血症性排卵障害の8人の不妊婦人に、芍薬甘草湯（芍薬と甘草エキ스가等量含まれている）を1日5～10g連日投与して、2～8週の間血中 testo sterone 濃度が正常化し、2例が妊娠したことを報告した（日産婦誌34:939, 1982）。さらにその後、2例のかかる不妊婦人を加えて、この治療を続けて、結局5人が妊娠したことを示した（第27回日本不妊学会）。このような芍薬甘草湯の効果は、次の理由から、この中の甘草によると考えられた。第一に、上述のある患者において、芍薬甘草湯投与後芍薬のみを投与した時に血中 testo sterone 濃度が上昇し、甘草投与により再び低下したこと、第二に、甘草の主成分である glycyrrhizin はステロイド代謝に影響することである。そこで、今回甘草エキスのみ（1日7.5～10g）を、7人の高 testo sterone 血症性婦人に投与して、その濃度の変化を検討した。

高 testo sterone 血症は、以前の研究からその濃度が $0.70 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものとした。（日本臨床41:891, 1983）。甘草投与中、全ての患者に血中 testo sterone 濃度の下降が認められた。甘草投与前のこれらの患者の血中 testo sterone 濃度は、 1.09 ± 0.08 （平均 $\pm$ SE） $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、投与の2カ月以内に $0.61 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ まで低下した。両者の差は統計学的に有意であった（ $P < 0.005$ ）。甘草投与中、投与開始の2～3カ月に血中 testo sterone 濃度に上昇傾向が認められたが、その投与量を増加することにより、再び低下した。これらの患者の3人は不妊患者であり、この投与中1人が妊娠した。これらの結果を、以前の芍薬甘草湯の結果と比較すると、後者の血中 testo sterone 低下の持続性がより長いようである。これは、甘草単独よりも芍薬甘草の方がより有効であるという他の実験結果と類似するものである。すなわち、本研究は甘草の血中 testo sterone 低下作用を芍薬が補助していることを示唆する。

防衛医科大学校産科婦人科学教室

○ 高橋 興一， 関 克義， 加藤 宏一

近年、体重と卵巣機能の関連性が注目されている。我々は今回当科内分泌外来を訪れた患者について体重と排卵障害を中心にして検討したので報告する。

対象は昭和53年8月～昭和58年6月まで当科内分泌外来を訪れた患者384例であり、そのうち原発無月経10例、続発第1度無月経53例、続発第2度無月経70例、希発月経89例、無排卵周期症48例、黄体機能不全82例であった。これら患者の体重分布は原発性無月経では $51.8 \pm 7.0 \text{ Kg}$ （mean $\pm$ SD）、続発第1度無月経では $55.0 \pm 10.5 \text{ Kg}$ 、続発第2度無月経では $48.5 \pm 7.8 \text{ Kg}$ 、希発月経では $53.0 \pm 9.5 \text{ Kg}$ 、無排卵周期症では $49.9 \pm 8.1 \text{ Kg}$ 、黄体機能不全では $50.4 \pm 8.6 \text{ Kg}$ となり、特に続発第1度無月経では他者に比し有意に重く、続発第2度無月経では有意に軽く、希発月経はその中間であった。また体重とゴナドトロピン、プロラクチンの関係についてみるとプロラクチン値が $200 \text{ ng}/\text{ml}$ 以上の患者は $200 \text{ ng}/\text{ml}$ 未満の患者に比し体重が有意に重かった。

以上排卵障害患者において体重と臨床および内分泌状態を検討し、体重と排卵機構との間の密接な関連性が推測された。

137 やせ無排卵症婦人の臨床内分泌的検討

新潟大学医学部産婦人科、新潟市民病院産婦人科※

西村紀夫、田中邦男、須藤祐悦、広橋 武、吉沢浩志、佐藤芳昭、
竹内正七 花岡仁一※

昭和52年より57年までに新潟大学産婦人科不妊内分泌外来を受診し、無排卵症と診断されたやせ婦人96例を対象とし、1)無排卵症におけるやせ婦人の頻度 2)やせ無排卵症婦人の内分泌臨床像 3)その治療成績 について検討し以下の成績を得た。

- 1)無排卵症におけるやせ婦人の頻度は約10%で全外来患者におけるそれ(約5%)に比し高率であった。
- 2)やせ婦人の無排卵の重症度は、無排卵周期症、第Ⅰ度無月経、及び第Ⅱ度無月経がそれぞれ、22%、28%、47%で、標準体のそれに比し重症例が多かった。
- 3)排卵障害部位を血中 gonadotropin, prolactin 基礎値などにより、視床下部、下垂体、卵巣、Pco疑い及びPco(組織確認例)乳汁分泌無月経症候群(GAS)とに分類すると、やせ婦人の排卵障害部位は下垂体が多く、標準体の約5倍であった。
- 4)やせ婦人を、A群; -10%~-20%未満と、B群; -20%以下に分けて各種ホルモン値を比較してみると、B群がA群に比し、LH、FSHにおいて低値傾向を示したが、他のホルモン値に関しては一定の傾向を認めなかった。
- 5)治療として、Kaufmann療法、排卵誘発法を行ったが、挙児希望婦人52例(A群37例、B群15例)における妊娠率は、A群62.5%(正常分娩率50%)、B群45.5%(正常分娩率27.7%)と高率であった。

138

糖代謝異常を示す無月経症例群

群馬大学医学部産科婦人科学教室

五十嵐 正雄 ○谷口 雄一・山田 清彦

〔目的〕無月経と糖代謝異常の関係を調べるため無排卵性無月経患者の糖代謝機能を検索した。

〔方法と成績〕(1)高PRL血症を除く中枢性無月経患者及び排卵性月経周期婦人に100gGTTを施行した結果、Ⅰ度無月経患者では24例中16例が正常域、8例が境界域、Ⅱ度無月経患者では20例中6例が正常域、14例が境界域であり、排卵性正常婦人では10例中10例が正常域であった。(2)Ⅱ度無月経でGTT境界域を示し肥満係数10%以下の群をAm群として100gGTTの際の血糖値とインスリン値を正常排卵周期をもつC群(肥満係数10%以下)のそれと比較したところ、血糖値は30分、60分、120分において、インスリン値は60分、120分においてAm群が有意に高値を示した。

(3)Am群の血中T4、GH、17KS、KGS、Cortisol、Glucagonの定量を行なったが、Mean±SDは正常範囲内であった。(4)Am群とC群に対してトルブタマイド1.0g静注試験を行ない、投与前、20分後、30分後における血糖値とインスリン値を比較したが有意差は認められなかった。

(5)Am群とC群に対してアルギニン0.5g/kg静注試験を行ない、血糖値、インスリン値、GH値、PRL値を測定したところ、血糖値は15分、30分、45分、60分において、インスリン値は60分、90分においてAm群のほうが有意に高値であった。GHとPRLについては有意差はなかった。

以上の結果より、中枢性Ⅱ度無月経ではⅠ度無月経に比べて高率にGTTの異常を認めること、またアルギニンテストにおいても正常排卵周期群と有意差のあることが判明した。この異常は甲状腺、副腎疾患によるものではなく、また糖尿病とも異なる新しい病態と考えられる。

“ exercise - associated amenorrhea ” の検討 — (第1報) 女子運動選手の月経異常について—

東京慈恵会医科大学産婦人科

東京女子体育大学*

○小田原靖 楠原浩二 横山敬 松本和紀 木村英三
村江正始 安江育代 篠塚正一 蜂屋祥一 伊藤鍵夫* 中本哲*

目的: 近年マラソン選手や長距離ランナー等の運動選手に無月経 (athletic amenorrhea) が少なくないとの報告があり注目されている。そのメカニズムの詳細はいまだ不明である。今回我々は運動負荷と性機能との関連を明らかにする目的で、その第一歩として、女子運動選手の性機能を月経の面より検討した。

方法: 対象は体育系女子大学のうち殆んど運動をしない児童科の学生294名 (A群) と、同じ大学で運動部に所属し活発にトレーニングする選手216名 (B群) である。これらに主にアンケートで月経歴、現在の月経状態、トレーニングや合宿と月経との関係等につき解答を求めた。一部はBBTも測定した。

結果: 1) 現在の月経の状態は、①月経周期: A群は正常月経周期のものは63.7%, 不整は34.7%, 無月経は1.5%であるのに反し、B群では正常周期のものは49.1%に過ぎず、逆に不整例は35.2%, 無月経例は15.7%にも達し、本群では明らかに高頻度に月経周期の異常ないし無月経の例が存在した。

②月経随伴症状: A群で何らかの症状を有するものは73.6%であった。B群もほぼ同様の71.5%であり、両群に有意な差は認められなかった。つぎに2) 運動負荷と月経との関係から、B群についてのみその関連を検討してみると、①本格的に運動を開始してから月経周期ならびに月経随伴症状に変化がみられたものは70.2%の高率にのぼり、うち9.6%が無月経になったと答えている。②強化合宿や試合により、月経周期に変化が伴うとしたものは39.5%に達し、うち稀発月経や無月経にいたった例が7.8%に認められた。また3) いわゆる体調と月経周期の時期との関連では、①最も体調がよいと答えた時期は月経後が最も多く40.0%であり、逆に最も不調な時期は月経中で53.5%に達した。

結論: 以上の結果より、今回対象とした女子運動選手にはかなりの高率に月経異常を伴う例が存在する事が明らかとなり、運動負荷により性機能障害の発生する例がある事が推定された。

流産後のピル投与と服用中止後の卵巢機能について

東京医科歯科大学産婦人科

○小山嵩夫、市村三紀男、阿部史朗、斉藤 幹

東京都立母子保健院産婦人科 安村鉄雄、寿田鳳輔

流産後のピル投与は日常診療でよく行なわれていることであるが、投与の意義については未だ意見の分かれることが多い。今回は妊娠12週未満の自然流産例17例において、7例についてはcontrol とし、流産後3周期観察した。10例については、流産処置後5日目より、sophia Aを21日間内服させ、その後3周期同様に観察した。観察は主としてBBTにより行い、症例によっては排卵期から黄体期にかけて数回採血し、血中LH, prolactin, progesterone をRIA kit にて測定した。黄体期中期の血中progesterone 値の測定については、全例に実施した。又何例かについては、黄体機能の推定の為、黄体期中期から後期にかけて、子宮内膜診を実施した。

ピルを投与しないcontrol 群においては、流産後、早いもので17日目、遅いものでは39日目より (平均246日) BBTが上昇しはじめ (7例中1例は無排卵周期であった)、排卵を推察させた。黄体期中期の血中progesterone レベルは $8.8 \pm 1.2 \text{ ng/ml (mean } \pm \text{ S.E.)}$ で、平均よりやや低めであった。2周期目以後は卵胞期は17.4日、黄体期も13.2日、血中progesterone レベルも 13.8 ng/ml と、正常月経周期と何ら変りない値を示した。ピル投与群においては、ピル投与後の最初の周期において、2例に無排卵周期、排卵が推察された8例においては、卵胞期が21.4日、黄体期が12.8日、血中progesterone レベルは 9.4 ng/ml と平均値でみれば、やや黄体機能不全の傾向が認められた。2周期目以後はBBT、血中ホルモンレベルとも、正常月経周期で認められる場合と差はなかった。ピル服用後の周期における血中prolactin レベルについては、やや高い値も観察されたが、sample 数も少ない為か、control との間に差は認められなかった。

以上より、流産後にピルを1周期投与することは生殖器出血量を減少させ、又避妊効果の面からも臨床的には有用といえる。又、1周期程度では、視床下部-下垂体-性腺系への影響もほとんど考慮しなくてよいと思われる。

子宮動脈分枝の血管壁増殖に対する Estrogen の影響について

北大産婦人科 ○牧野田 知、 一戸 喜兵衛
札幌第一病院産婦人科 下斗米 啓介
レーゲンスブルグ大学(西ドイツ)生理学研究所 W. Moll

(目的) Estrogen が子宮内膜や子宮筋層の増殖・発育に大きな役割を果たしていることは、古くから知られた事実であるが、これに分布する子宮動脈分枝が Estrogen によりどのような変化を示すかを、 ^3H -Thymidine の up take を利用して検討した。

(方法) 実験動物として生後 70-150 日目のモルモットを使用した。モルモットでは子宮動脈と卵巣動脈が吻合して弓状動脈を形成し、これから放射状動脈(RA)が子宮に分布している。卵巣摘出モルモット又は Diestrus 期のモルモットで Estradiol 製剤の投与前および投与後 24, 36, 48, 72 時間目に RA を取り出し、 ^3H -Thymidine $1\mu\text{Ci}/\text{ml}$ を含む Medium 199 で 4 時間培養した。培養後血管を十分に洗浄したのも Soluen-350[®] で溶解し Scintillation counter にて ^3H の Incorporation を測定した。なおこれと同時に Autoradiography により ^3H の取り込みを形態学的に観察した。

(成績) Estradiol 製剤投与前の RA の ^3H 取り込み率は $0.7 \pm 0.1 \text{ Bq}/\text{hmm}$ ($M \pm SE$) であるのに対し Estradiol 製剤投与後 24, 36 時間と ^3H 取り込み率は増加を示し、48 時間目では 6.12 ± 5.8 と 90 倍近くもの著明な増加を示した。また Autoradiography によっても、同様な傾向が血管外膜を中心に観察された。

(結果) Estrogen が子宮内膜・筋層の発育に重要な役割を果たしていることは周知の事実であるが、子宮内膜・筋層に分布している血管壁においても増殖能が亢進していることが確認された。この事実は子宮内膜・筋層の増殖に不可欠な血流量増加のために極めて合理的なことで、血管壁細胞の増殖が血管径の拡大ひいては血流量増大をもたらし、子宮内膜・筋層の増殖につながっていることが推定される。Estrogen による子宮内膜・筋層増殖作用において血管系を介する一過程の存在が示唆された。

卵巣摘出ラット子宮の estrogen および progesterone 処置における
[^3H] nitrendipine binding の影響

大阪医科大学・薬理¹⁾, 西川婦人科クリニック²⁾
○石井 権二¹⁾, 假野 隆司²⁾, 安藤 襄一¹⁾, 西川 潔²⁾

我々は卵巣摘出ラットに estrogen ($25 \mu\text{g}/100\text{g}$, S.C.) (E) および progesterone ($2 \text{mg}/100\text{g}$, S.C.) (P) 処置した時の摘出子宮を 25mM KCl により拘縮を惹起し、mechanical reactivity を調べた。正常 Tyrode 液中では、対照群に比べて E, P, E→P および E+P 群でそれぞれ 129, 15, 136 および 184 % の張力の増大が認められた。また、 Ca^{++} -free Tyrode 液中では P および E→P 群で 111 および 167 % の張力の増大が認められたが、E および E+P 群では逆に 33 および 14 % の張力減少が認められ (Jap. J. Fert. Ster., 28, 381 (1983)) たことから、estrogen は transmembrane Ca^{++} -influx を増加させ、progesterone は細胞内 Ca^{++} の storage を増加させる可能性を示唆した。

今回これら hormone の calcium channel に対する影響を調べるために、前報と同じ条件で hormone 処置した摘出子宮をホモジナイズし、105,000 xg の遠心により得られた粗膜標品を用いて、calcium channel に特異的に結合する calcium antagonist の一つである [^3H] nitrendipine の結合実験を行ない、Scatchard 法により解析した。結合実験の解析により、解離定数 (KD) は対照群 ($n=8$): 0.270 ± 0.0333 , E 群 ($n=7$): 0.166 ± 0.0254 , P 群 ($n=6$): 0.282 ± 0.0312 , E→P 群 ($n=4$): 0.183 ± 0.0183 および E+P 群 ($n=4$): $0.156 \pm 0.0195 \text{ nM}$ であり、E および E+P 群では有意 ($p<0.05$) な高親和性を示し、E→P 群においても高親和性を示す傾向が認められた。一方、最大結合量 (Bmax) は対照群: 53 ± 3.8 , E 群: 56 ± 3.3 , P 群: 52 ± 5.0 , E→P 群: 60 ± 5.8 および E+P 群: $53 \pm 5.4 \text{ fmole}/\text{mg prot}$ であり、いずれの群においても著明な変化は認められなかった。これらの結果から、estrogen 処置により calcium channel または calcium antagonist 結合部位の数には変化がなく、親和性にみられるような性質の変化が transmembrane Ca^{++} -influx を増大させ、張力の増加に関与する可能性が考えられる。

143

ヒト黄体の単層培養による LDL とプロゲステロン産生の検討

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室, *慶應義塾大学医学部内科

○樋口泰彦, 中村幸雄, 玉岡有告, 飯塚理八, 広瀬信義*, 山本 実*

[目的] リポ蛋白の一種である LDL (low density lipoprotein) と, 黄体によるプロゲステロン産生との関連を検討した。

[方法] 正常男子血清より, 超速心法にて LDL と LPPS (lipoprotein poor serum) を分離作成した。基礎体温高温相 5~8 日目の黄体細胞を単層培養し, 10% LPPS 単独, 10% LPPS に LDL を添加した場合, 更に HCG を添加した場合のプロゲステロン産生量を RIA にて測定した。

[成績] 1) 10% LPPS 単独の medium でもプロゲステロンの産生は見られるが, 培養後 10 日目以降でプロゲステロン産生の低下を見た。

2) 10% LPPS に LDL を添加した群での LDL の至適濃度は $200 \mu\text{g protein/ml}$ であり, $400 \mu\text{g protein/ml}$ 以上の症例ではプロゲステロン産生の低下が見られた。

3) 10% LPPS に LDL を添加した群でのプロゲステロン産生の上昇は, 培養後 4~10 日目以降でみられた。

4) 10% LPPS + LDL に HCG (100 ng/ml) を添加した群のプロゲステロン産生量は, HCG 非添加群に較べ高いが, プロゲステロン産生の上昇率では HCG 非添加群の方が高かった。

[結論] LDL 添加により黄体細胞のプロゲステロン産生は増加するが, LDL の不足した状況, または HCG にて賦活された状況においては, 黄体細胞はその細胞内に蓄積されているコレステロールを消費して, プロゲステロンの産生を保っている可能性が推察される。

144

In Vitro よりみた Estrogen 及び Clomiphene Citrate の卵巣直接作用

慶應義塾大学医学部産婦人科

○服部政博, 中村幸雄, 簡 邦彦, 樋口泰彦, 沢田富夫, 飯塚理八

[目的] Diethylstilbestrol (DES) は, 卵巣顆粒膜細胞に作用し, その増殖を促進するとともに, Gonadotropin に対する感受性を増大させ, その結果, 顆粒膜細胞の Estrogen (E) 産生を増加させると考えられている。一方 Clomiphene Citrate (CL) は, 弱い E 作用, 及び抗 E 作用を持つと考えられている。今回我々は, ヒト顆粒膜細胞培養系を用いた in vitro 実験系において CL が DES の作用に如何なる影響を与えるのかにつき検討を加えた。

[方法] 正常月経周期を有する婦人の卵胞後期 (卵胞径 6 mm 以上) の卵胞より顆粒膜細胞を吸引採取, TC 199 (20% FCS 添加) にて 12 日間培養した。培養液に Testosterone (T) 100 ng/ml , FSH 200 ng/ml を添加, 更に DES, CL を培養液に添加し, 2 日毎に培養液を全量交換, 培養液中の Estradiol (E_2) 量を RIA 法を用いて測定した。

[結果] (1) 培養液に T, FSH を添加し更に DES 10 ng/ml を添加した群では, DES 非添加群に比較して, 培養 6 日目, 8 日目に約 1.8 倍の E_2 産生量の増加を認めた。又 DES 100 ng/ml 添加群では, DES 非添加群に比較して培養 6 日目に約 1.4 倍の E_2 産生量の増加を認めた。(2) 培養液に T, FSH を添加し, 更に DES 10 ng/ml , CL 100 ng/ml の両者を添加した群では, DES, CL 非添加群に比較して培養 6 日目, 8 日目に約 1.8 倍の E_2 産生量の増加を認めた。

[考察] 培養液に T, FSH を添加し更に DES 10 ng/ml を添加した群の E_2 産生量の増加は, 培養液に更に, CL 100 ng/ml を添加しても特に影響を与えないことが示された。即ち今回我々の行なったヒト顆粒膜細胞培養系を用いた in vitro 実験系では, CL は DES の作用に拮抗はしないことが示唆された。

145

不妊症婦人の膣スメアと口腔スメア及び内膜の比較検討
(M, I と内膜グリコーゲンとの関係)

沼津カーネギー医院 印牧義孝
○沼津医師会病院 橋本ひろみ

近年、無排卵、無月経、稀発月経、メトロバチーを訴え、来院する者が増加しているがこれらの診断において、口腔細胞診をその補助的診断としたいと考えた。

女性のホルモンの分泌状態は、体全体でわかり、特に口腔粘膜、膀胱こうでもわかるということが古くより言われている。そこで我々は、外来に来る無排卵患者を中心として、LH-RHテストを行うと同時に、膣スメアと口腔スメアを採取し、そのM, Iを比較したところ、約75%が合致しており、BBTによる日付け診断とも一致していた。

口腔スメアの採取後に内膜全面ソーハを行い内膜組織のHE染色及びPAS染色標本と、内膜スメアのPAS染色標本を作製して、HE標本により日付け診断を行い、膣スメア、口腔スメアのM, I, BBTによる日付け診断を比較し、そのほとんどが一致していることがわかったが、内膜の萎縮像などについて口腔スメアでは診断しにくいものがあつた。

次にPAS染色の反応の度合により(-), (±), (+), (++)と分けて、グリコーゲン量をみたところ、HE染色標本などによる日付け診断において、分泌期を示しているものであつても、組織及びスメアのPAS染色は(-)(±)で、グリコーゲンのない状態が見られた。不妊症婦人においては、内膜のグリコーゲン量が少ないということは既に発表したが、今回さらに日付け診断との関係を詳しく検討して、今後の治療において、排卵などの性周期の治療とはまったく別に、内膜としての治療が必要であるということをあらためて認識した。

146

LH-RH two step test による卵巣機能不全症の解析

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

○末包 博昭 牧野 恒久 林 保良
高橋 守 大野虎之進 飯塚 理八

ヒト卵巣機能不全症における下垂体前葉機能を、合成LH-RH(100 μ g)の2回負荷法(LH-RH two step test)によるLHの動態から解析し、併せてこれらのゴナドトロピンのサブユニットも検討し、また本研究では Δ_1 はホルモン放出量、 Δ_2 はホルモン一部合成量および放出量とし、 Δ_1/Δ_2 ratio は、ホルモン放出能と合成能の比として考案した。

1. 無排卵周期症では、LH、LH- α subunitおよびLH- β subunitのそれぞれの Δ_1/Δ_2 ratio は1.0以上でゴナドトロピン合成能が放出能より優位であった。
2. 正常エストロゲン性無月経では、LH- β subunitの Δ_1/Δ_2 ratio は合成能が比較的優位であったが、LHとLH- α subunitの Δ_1/Δ_2 ratioは反対に放出能が比較的優位であった。
3. PCO type無月経では、LH- α subunitの Δ_1/Δ_2 ratio から著しくホルモン放出能優位のパターンが観察されたが、LHとLH- β subunitの Δ_1/Δ_2 ratioは比較的放出能優位の値を得た。
4. 卵巣性無月経では、LHおよびLH- β subunitの Δ_1/Δ_2 ratio は比較的合成能が優位であった。
5. 視床下部性無月経では、LH- β subunitの Δ_1/Δ_2 ratioのみ合成能比較的優位の値を得た。LHとLH- α subunitの Δ_1/Δ_2 ratioについては、放出能優位の値をとったが、正常エストロゲン性無月経の Δ_1/Δ_2 ratioと比較すると低値であった。

以上本研究の結果は、卵巣機能不全症をゴナドトロピンおよびそれらのサブユニットの合成能と放出能の両者を分析することにより、その病因および病像を詳細に解析することが可能となった。

147

成熟婦人における LH-RH two step 投与後の血中 FSH (α , β) の動態

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○林 保良, 牧野恒久, 萩庭一元, 関 隆, 飯塚理八

LH-RH 二回投与法 (LH-RH two step) は下垂体後葉におけるゴナドトロピンの合成と放出両機能を検査できる方法である。今回われわれは正常性周期婦人卵胞期 7 名, 排卵前期 6 名, 黄体期 5 名さらに更年期後婦人 5 名, 正常成年男子 5 名を加えて計 28 名を対象に, LH-RH two step を負荷し, 第 1 回 LH-RH 投与直前と直後 30', 60', 90', 120' に採血し血中 FSH, FSH- α , FSH- β を測定した。1 回目の LH-RH 投与後 30' または 60' のいずれか高値と投与前値の差を Δ_1 とし, 90', 120' または 180' の最高値と 60' の差を Δ_2 と設定した。 Δ_1 は下垂体の放出能に相当し Δ_2 は合成能と一部放出能に相当するものと思われる。 Δ_1 Δ_2 ratio は Δ_2 を Δ_1 に除した数値で表われた。正常性周期婦人における FSH Δ_1 の値は排卵前期 > 卵胞期 > 黄体期, Δ_2 は排卵前期 > 卵胞期 > 黄体期, FSH- α の Δ_1 の値は排卵前期 > 卵胞期 > 黄体期, Δ_2 は黄体期 > 卵胞期 > 排卵前期, FSH- β の Δ_1 の値は排卵前期 > 卵胞期 > 黄体期, Δ_2 は排卵前期 > 卵胞期 > 黄体期となった。更年期後婦人の FSH, FSH- α , FSH- β と正常成年男子の血中 FSH, FSH- α はいずれも放出能が優位のパターンを示した。正常成年男子と 5 名の黄体期婦人の中の 3 名の血中 FSH- β は radioimmunoassay の感度 (0.01 ng/ml) 以下であった。FSH, FSH- α , FSH- β の Δ_1 Δ_2 ratio は黄体期において他の性周期より高い値がえられ合成能の優位な状態が観察された。これらの結果は LH-RH two step が間脳・下垂体・卵巢系の検査法として現在の 1 回投与法 (LH-RH one step test) より有効の方法であることを示唆するものと思われる。

148

無排卵症における LH-RH two step test の臨床的意義

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○高橋 守, 牧野恒久, 福岡一樹, 椎名正樹, 飯塚理八

ヒト下垂体前葉の gonadotropin 放出予備能と主に相関する従来の LH-RH test に代わり, ヒト下垂体前葉の self-priming effect gonadotropin 合成予備能)をも反映する LH-RH two step test を第 I 度無月経症および高プロラクチン血症を対象に施行し, 本法の臨床的意義を検討した。

合成 LH-RH 100 μ g を 60 分間隔で 2 回負荷, 採血は負荷前および負荷後 30, 60, 90, 120, 180 分に行ない, 第 2 回負荷は 60 分採血直後に行なった。血清 gonadotropin の測定は radioimmunoassay を用いた。下垂体前葉の self-priming effect を評価する方法として, Δ_1 Δ_2 ratio (Δ_1 Δ_2 ratio = Δ_2 / Δ_1 ; Δ_1 = 第 2 回負荷前の最高値と負荷前値との差, Δ_2 = 第 2 回負荷後の最高値と 60 分値との差)を設定した。

第 I 度無月経症では, clomiphene citrate 有効群の self priming effect は無効群に比べ有意に高値を示し, 下垂体障害の程度はより軽度である事が示唆された。また, 高プロラクチン血症では, 有意に self-priming effect が抑制された。高プロラクチン血症は, 本来, 下垂体性無月経症であるが, 第 1 回負荷に対する反応不良という従来の LH-RH Test の下垂体性無月経症についての診断基準よりも, むしろ self-priming effect の抑制という現象の方がより本症には特徴的である事が示唆された。

以上より, 第 1 回負荷に対する反応に加え, 下垂体機能の 1 つである self-priming effect を評価する事によって, 従来, 不可能であった第 I 度無月経症の分類の可能性が示唆され, さらに, 高プロラクチン血症の無排卵機序解明の糸口が得られた。

149 LH-RH two step test による中枢性無月経の血中ゴナドトロピンの動態

東京都済生会中央病院産婦人科

○横倉恒雄, 亀井 清, 高橋 明, 明石敏男, 落合 寛

下垂体前葉ゴナドトロピン合成と放出能を同時に検査できる LH-RH two step test を用い、排卵障害の下垂体前葉機能を検討した。正常婦人15名、排卵障害者39名を対象とし、LH-RH 100 μ g を60分間隔で2回投与し、採血は0, 30, 60, 90, 120, 180分とし、血中LH, FSHをRIAで測定した。30, 60分何れかの最高値と0分値との差を Δ_1 とし、90, 120, 180分の最高値と60分値との差を Δ_2 とし、 Δ_1, Δ_2 ratio を Δ_2/Δ_1 で表わし併せて検討した。正常月経周期における卵胞期、黄体期の血中LHの負荷前値は平均値で85.67, 103.00 ng/ml であり、第1回目負荷後では両者とも30分後に552.50, 866.00 ng/ml と第1のピークを示した。2回目負荷後では卵胞期では120分後、黄体期では180分後に1100.08, 2442.00 ng/ml と両者とも第1のピークに比べ、さらに高値の第2のピークを示した。一方排卵期では負荷前値418.00 ng/ml 、初回負荷後30分に2683.00 ng/ml と急激な上昇を認めたが、2回目負荷後では有意なピークを示さず漸増した。中枢性無月経におけるpituitary anovulationの血中LHの負荷前値は14.67 ng/ml 、第1回目負荷後60分に51.33 ng/ml とわずかな上昇を認めたが、2回目負荷後では有意なピークを示さなかった。FSHは負荷前値50.33 ng/ml 、初回負荷後は漸増した。一方hypothalamic anovulationの負荷前値は45.00 ng/ml 、第1回目負荷後30分には450.14 ng/ml と前者に比べ高値の第1のピークを示したが、2回目負荷後は減少した。LHにおける Δ_1, Δ_2 ratio は卵胞期、黄体期では1.56, 2.09であり、排卵期では0.12であった。またpituitaryおよびhypothalamic anovulationでは0.25, -0.04であった。以上より卵胞期、黄体期の下垂体前葉はゴナドトロピン放出能より合成能が優位であるのに対し、排卵期および中枢性無月経では合成能より放出能が優位であることが示唆された。またpituitary anovulationの下垂体前葉は合成能および放出能とも低下しているのに対し、hypothalamic anovulationでは放出能がやや維持されていることが推察された。

150

携帯用ミニポンプを用いた GnRH間歇的投与による視床下部性性腺機能低下症の治療について

京都大学医学部第2内科 ○中 井 義 勝
 京都大学医学部産婦人科 泰 井 俊 造
 和歌山赤十字病院泌尿器科 桐 山 富 夫

〔目的〕視床下部を破壊し、内因性ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) を除去したサルに GnRH をパルス状に投与すると下垂体よりのゴナドトロピンの分泌を維持できることを明らかにした (Endocrinology 102:1008, 1978)。今回はこの事実を臨床面へ応用した。すなわち携帯用ミニポンプを用いて GnRH を間歇的に投与することにより視床下部性性腺機能低下症の治療を試みた。

〔方法〕視床下部性ゴナドトロピン単独欠損症患者 (男性3例、女性2例) および神経性食欲不振症患者 (女性4例) を対象とした。

これらの患者に GnRH 4~10 μ g を90~120分に1回の割合で皮下に携帯用ミニポンプを用いて投与した。携帯用ミニポンプは重さ約140gで90~120分に1回自動的に6分間のみ作動し、残りの時間は休止するようにあらかじめプログラミングされている。

〔結果〕視床下部性性腺機能低下症男性例に GnRH 10 μ g をパルス状に投与すると血漿 LH および FSH はすみやかに増加し、健常男性の約3~4倍の値に達した。血漿テストステロンの増加はゴナドトロピンのそれに比し遅く、約1ヶ月後に健常男性のレベルに達した。ホルモンレベルの正常化に伴ない造精機能等の臨床所見の改善を見た。一方、視床下部性性腺機能低下症および神経性食欲不振症女性例に GnRH 4 μ g をパルス状に投与すると血漿 LH および FSH はすみやかに増加し、卵胞の成熟を見、一部の症例において25~40日後に排卵がおこり、基礎体温の上昇を認め、14日後に性器出血を見た。GnRH 10 μ g をパルス状に投与すると14日後に排卵がおこり、基礎体温の上昇を認めさらに14日後に性器出血を見た。

〔結語〕GnRH を間歇的に投与することが可能な携帯用ミニポンプを開発し、視床下部性性腺機能低下症の治療が可能であることを明らかにした。

自治医科大学産科婦人科学教室

○本山光博, 荒木重雄, 白井謙一, 大草 尚, 近沢幸嗣郎, 玉田太郎

Gn-RH の脈動性投与による排卵誘発法は秀れた成績が報告され、近頃諸家の注目を集めている。著者は独自の注入装置を用いて約2年前から本法を試みてきたが、種々の改変を重ねた結果 Gn-RH-HMG 併用療法がそれぞれのホルモンの特徴を活した秀れた方法であることを確認したので報告する。

方法：対象は18名の排卵障害婦人（無排卵周期症2名，2周期；稀発月経2名，3周期；第一度無月経8名，9周期；第二度無月経6名，6周期）とした。いずれの患者も月経または消退出血開始後5日以内に Gn-RH の投与を始めた。Gn-RH はヘパリン含有生食に溶解し手動式間歇注入器に充填した。逆流防止装置を介した静脈内カテーテルを用いて、毎日起床時から就寝時まで（原則として、午前7時から午後11時），2時間毎に0.5 μg の Gn-RH を投与するのを原則とした。一部の患者には20 μg の Gn-RH の皮下注も試みた。超音波診断及び頸管粘液検査により主席卵胞の発現が示唆された時期に HMG 療法に切換えた。極短期間の HMG 療法の後卵胞が十分成熟した時期に HCG 8,000 単位を筋注した。黄体期初期に超音波診断を行い排卵を確認した。尿中または血中ホルモン測定も卵胞成熟及び排卵の指標として用いた。

結果：主席卵胞発現までに要した Gn-RH の投与日数は5～14日（平均11日），主席卵胞発現から卵胞成熟完了までの HMG 投与期間は1～5日（平均3.5日）であった。排卵誘発率は患者の85%，総治療周期の80%であった。超音波診断で排卵が確認された8名において全て単一排卵を認めた。初回治療周期で2名が妊娠した。卵巣過剰刺激症候群及び多胎は認めなかった。

考案：本法は Gn-RH の投与期間をできるだけ短縮し患者の負担を軽減し、しかも単一主席卵胞の発現が得られ望ましい排卵誘発法であることが確認された。

兵庫医科大学産婦人科教室

○繁田 実、武田守弘、長谷川昭子、高田喜嗣、辻 芳之、香山浩二、磯島晋三

射精直後の精子は卵と反応させても、すぐには受精する事はできないが、一定時間性器管内又は特定の培養液中で培養する事により受精能力を獲得してくる。この現象は *capacitation* と呼ばれ、精子表面に付着している精漿成分の関与が強く想定されているが、その本態については未だ不明である。我々は、精子不動化作用を示すヒト精漿抗原に対するモノクローナル抗体（Moab）を作製したので、これを用いて、ヒト精子の *capacitation* 過程における表面抗原の変化について検討した。

本実験に用いた Moab は精漿特異抗原に対するもの（2C6-2G8-A11）と精漿人乳共通抗原（Ferroplan）に対するもの（1C4）の2種類で、共に精子不動化抗体である。健康男性射精精子を洗滌後、BWW培養液中で培養し、経時的に培養精子の受精能と、2種類の Moab の蛍光抗体法による染色性を検討した。精子受精能は Zona free hamster 卵を用いた *in vitro* 受精実験により判定し、Moab による染色性は、ビオチニール化 Moab と FITC 標識アビジンを用いる蛍光抗体法により判定した。さらに、*capacitate* した精子の染色性については、*in vitro* 培養ヒト成熟卵とヒト精子の反応系で、透明帯に結合あるいは貫入した精子の蛍光染色も検討した。

射精直後の洗滌精子はその約90%が両 Moab によって染色されたが、BWW液中で5時間以上培養する事により受精能を獲得した精子では、その染色性は20～50%に低下した。またヒト卵透明帯へ結合又は貫入した精子は、両 Moab によって染色されなかった。

以上の結果は両 Moab に対する精子付着精漿抗原は、*capacitation* の過程で精子表面から遊離するか又は、その抗原性が変化する事により抗体が結合できなくなると考えられ、この Moab によるヒト精子の染色性の変化は *capacitation* の判定に利用できるかも知れない。

153

精管切断術後の免疫学的検討

山口大学・泌尿器科 ○藤沢章二 酒徳治三郎

精子は、構造上、免疫担当細胞と接触することがなく、自己の細胞でありながら寛容性が確立されていないとされている。従って、精管切断術後、精子の精管外に流し、またはいわゆる testis-blood barrier の破壊などにより、自己抗体、つまり抗精子抗体が産生される。今回、我々も精管切断術後症例 17 例について、免疫学的、および組織学的検討を行ない若干の知見を得たので報告する。

方法：①精管切断術後、経時的に血清および精漿中の抗精子抗体産生の有無を検討した。なお、抗精子抗体検出法には、tray agglutination 法と Sperm immobilization 法を用いた。②精管切断術後の血清および精漿中の Immunoglobulin 量を、抗精子抗体陽性群、抗精子抗体陰性群、コントロール群と比較検討した。③睪丸生検組織を用いて、direct immunofluorescence 法により、精細管内の Immunoglobulin 沈着の有無を検討した。④睪丸生検組織の光顕的および電顕的検討を行なった。⑤血清中の LH、FSH、Testosterone を測定し、精管切断術の睪丸ホルモン活性におよぼす影響について検討した。

結果：①精管切断術後の抗精子抗体産生頻度は、tray agglutination 法で、6 カ月以内 57.1%，6 カ月以降で 60%，全体で 58.8%，Sperm immobilization 法で、それぞれ、57.1%，40%，47.1% であった。②抗精子抗体産生後の血清および精漿中の immunoglobulin 値に変動を認めなかった。③精管切断術後の睪丸生検組織の精細管内に IgG の沈着を認め、これは、精管切断術後の造精機能低下に免疫反応も関与していることを示唆するものと思われた。④精管切断術後の睪丸生検像で、造精機能低下を認めた。⑤精管切断術は、睪丸のホルモン活性には影響を与えないと考えられた。

154

ラット精管結紮後の精子に関するオートラジオグラフィーによる検討

浜松医大 泌尿器科

○大田原佳久 増田宏昭 鈴木和雄 田島 惇 阿曾佳郎

第 27 回本学会において精管切断後、形態学的に副睪丸において精子の吸収を示唆する像が認められたことを報告した。今回はこのことについてオートラジオグラフィーによる検索をした。

材料、方法：成熟雄ラット 12 匹を用い、左側精管を結紮、右側を対照とした。精管結紮後 30 日目に ^3H -thymidine 1 mCi/kg を腹腔内に 1 回投与した。 ^3H -thymidine 投与後 1 時間、3 日、6 日、14 日後に各 1 匹を屠殺、また 50 日、52 日、56 日、60 日後に各 2 匹を屠殺し、睪丸、副睪丸、凝固腺、前立腺、精管を採取し、オートラジオグラフィーによる検索を行った。

結果： ^3H -thymidine 投与後 1 時間から 14 日目までは精上皮細胞核に標識されたことを示す銀粒子の沈着がみられた。50 日、52 日目では副睪丸頭部に接する輸出小管から副睪丸尾部に至る管腔内に標識された精子が認められたが、標識精子は頭部でやや多かった。また、副睪丸頭部の輸出小管に近い部位の上皮細胞では、細胞質に標識されたことを示す銀粒子が散在して認められた。56 日、60 日目では標識精子は次第に副睪丸尾部に、より多かった。副睪丸頭部の上皮細胞にみられた銀粒子も 50 日、52 日目に比較してより強い沈着のように思われた。これらの過程は実験側、対照側とも同様にみられたが、実験側の方が標識精子の遠位側への移行が遅く、また副睪丸頭部の上皮細胞での銀粒子沈着も多いようであった。

考案、結語：睪丸で精子が成熟し、さらに副睪丸に達するまでの全過程に要する日時は 50 日前後で、約 60 日で精管にまで移行すると考えられる。その過程で特に副睪丸頭部で吸収が行なわれていることが示唆された。また精管結紮により精子の移動速度がやや遅延し、より多くの精子が副睪丸で吸収されることが考えられる。しかし吸収されず残った精子がどう処理されるかは今後の検討にまちたい。

大阪大学医学部産婦人科

○倉智博久, 脇本 博, 甲村弘子, 青野敏博, 倉智敬一

透明体 (ZP) は哺乳類の卵を包む glycoprotein layer であり, 受精の第一段階に sperm がこの層を貫通しなければならないことはよく知られている。近年 ZP には卵巢の organ specific な antigenicity が存在しており, ZP に対する抗体の投与により受精を control しうることが知られるようになった。一方, 原因不明の不妊症例のなかに ZP に対する "auto-antibody" によるものが存在することが示唆されてきたが, これについては異論もあり一定した見解が得られていない。この問題について結論が得られない理由の 1 つは, これ迄は間接蛍光抗体法を用いた定性的な研究しかないためであり, 従って抗体価を定量的に測定することはこの問題に 1 つの解決を与えるものと思われる。そこで我々はヒト透明体と免疫学的交叉性を有する抗原をもつブタ透明体とこれに対するウサギ抗血清を用いて ZP に特異的な radioimmunoassay (RIA) 系を確立し, ヒト血清中の抗透明体抗体価を定量的に測定した。この RIA 系はブタの他組織と交叉反応性はみられず, ZP に特異的であった。また, SDS-PAGE により M.W. 105,000, 70,500, 62,000 の 3 つの antigenic molecules が確認された。maximal binding と non-specific binding はそれぞれ 56% と 4% であり, 抗血清の 10^6 倍希釈まで specific binding が認められた。この RIA 系を用いて患者及び control 血清 81 検体を測定し, 抗血清の 10^6 倍希釈以上の binding を示すものを陽性と判定したところ, 原因不明不妊婦人では 11 例中 3 例 (27%), 無月経婦人では 48 例中 16 例 (33%) の陽性であったのに対し, control の女性で 12 例中 4 例 (33%), 男性で 10 例中 3 例 (30%) の陽性率であり, 両者間に抗体の検出率の差がみられなかった。また抗体価についても患者 - control 症例間に差がみられず, その titer もほとんどの例で抗血清の 10^{-4} 以下と極めて低値であった。

この結果からブタ ZP と反応するヒト血清中の抗体は不妊の原因になるとは考え難いものと思われる。

兵庫医科大学産婦人科学教室

○長谷川 昭子, 辻 芳之, 香山 浩二, 磯島 晋三

抗卵透明帯抗体が in vitro 及び in vivo において強い受精阻害作用を示すところから, 透明帯抗原を精製して, 免疫学的避妊に応用しようとする試みがある。そのためには透明帯抗原の分析と抗透明帯抗体による受精阻害機序の解明が必要であるが, 従来の Conventional 抗体 (Coab) では十分な解析が困難なため, 本研究ではヒト卵と抗原性を交叉するブタ卵透明帯抗原に対する Monoclonal 抗体 (Moab) を作製し, これを用いて抗体によるヒト卵の受精阻害実験を行った。

<方法> 単離したブタ透明帯で免疫したマウス脾細胞とミエロマ株化細胞 (P3U1) を PEG にて細胞融合し, 定法に従い, HAT 選択培地で融合細胞を増殖させ, 限界希釈法によりクローニングした。抗体の検出には, ビオチン-アビジン系を応用した高感度 ELISA 法を用い, 陽性クローンはさらにブタ卵, ヒト卵を間接蛍光染色し, 両者透明帯と反応するクローンを選んだ。

ヒト卵の in vitro 受精は, 手術材料から得た未成熟卵を in vitro で 48 時間培養した後, 精子を加え, 15 時間後に透明帯への結合又は進入精子数を位相差顕微鏡下に算定した。

<結果> マウス抗ブタ透明帯 Coab が強い精子結合阻止を示したのに対し, 本実験に用いた 2 種の Moab (3A4-2G1, 1D5-2B7 共に IgG1) は単独では全く受精阻害を示さず, また両者を mix して用いても同じであった。しかし, Moab を処理したあと第 2 抗体で処理すると, Coab の場合と同様に透明帯上に免疫沈降物が形成され, 精子の結合が強く阻止された。

<考察> 抗ブタ卵透明帯抗体 Coab によるヒト卵の精子結合阻害は, ヒト卵透明帯上の精子受容体の直接的なブロックではなく, むしろ抗体の堆積による立体障害と考えられる。

157 ブタ卵の螢光抗体染色法によって検出されるヒト血中抗透明帯抗体様因子の解析

兵庫医科大学産婦人科学教室

○武田 守弘、繁田 実、香山 浩二、磯島 晋三

Shivers (1977) らはブタ卵とヒト卵の透明帯が抗原性を交叉することを利用して、ブタ卵の間接螢光抗体染色試験により不妊婦人血中に抗透明帯抗体が検出されることを報告した。その後、多数の研究により抗透明帯抗体と不妊の関係が追試されたが、未だ賛否両論あり結論が得られていない。

演者らは多数の症例 (不妊女性、妊婦、男性) についてブタ卵の螢光抗体法により検出される抗透明帯抗体様因子の検出率について検討すると共にその陽性血清については抗体特異性と性状分析を試みた。螢光抗体試験では新鮮ブタ卵を被検血清と反応させた後、第 2 抗体として FITC 標識 F(ab')₂ 家兔抗ヒト IgG 抗体を反応させ、洗浄後落射型螢光顕微鏡 (Nikon) 下で卵表面の螢光の有無を判定した。

未吸収ヒト血清を反応させた場合には、ほとんど全例が螢光染色陽性を示したが、被検血清をブタ新鮮血球で吸収後はその陽性率は不妊女性 19 %、妊婦 18 %、男性 25 % に低下した。被検血清をさらにブタの腎及び肝組織で吸収したところ検出率はそれぞれ 4 %、5 %、5 % となり、これをさらにブタ卵巣組織で吸収すると、すべての被検血清が陰性となった。陽性ヒト血清中のブタ卵透明帯との結合因子は、 Mg^{2+} 飽和硫酸により沈澱する γ -グロブリン分画に存在し、Protein A と結合する IgG 分画に検出された。ブタ卵の螢光染色陽性を示した一人の正常男性血清からその IgG を分離し、ブタ血球、腎及び肝で吸収した後、ブタ及びヒト卵の螢光染色を行ったところ両者とも陽性を示したが、この IgG 分画によるヒト卵の *in vitro* 受精阻害実験は陰性であった。

以上の結果より、ヒト血清中に間接螢光抗体法によってブタ卵透明帯を染色する抗体様因子 (IgG) が検出されるが、これは決して不妊女性に特異的に検出されるものでなく、妊婦、男性にも検出され不妊症の発生とは関係ないものと考えられる。

158 妊娠成立と母体血中 IgG 抗体 (Allo-Antibody) に関する Syncytial cell の役割について

慶応義塾大学医学部産婦人科

○森定 優、河上征治、橋本 透、安康善雄、飯塚理八

着床、妊娠成立を通して胎児は母体と遺伝子を異にし、同種移植と見なすことができる。

人間の血液型物質 A、B 抗原は人体に広く存在しておりこの抗原は赤血球に存在するばかりでなくむしろ移植免疫に関して最も重要な抗原とみなされるべきである。

最近、私達は血液型 O 型・Rh ⊕ の妊娠で間接クームスで抗 A、抗 B 不完全抗体が異常に高値 (4.096 倍～8.192 倍) を示した 3 例を経験した。これらの症例の IgG 抗体は IgG Absorption test, 2-Mercaptoethanol and Neutr. AB-Oase 法によって IgM を除去した後も間接クームステスト陽性を示した。

また IgG 分画は DEAE Cellulose Colum を用いた。そしてこの IgG も間接クームステスト陽性を示した。

上記の 3 例の妊婦は 1 人は A 型、2 人は B 型の児を出産した。この内 B 型の 1 児において軽度の新生児溶血性黄疸 (血中ビリルビン 14 mg/dl) を分娩直後に認めたが他の 2 児は溶血性疾患は認められず、直接クームス (臍帯血) は陰性であった。同様に妊婦に認められる HLE 抗体が新生児の臍帯血に認められない事実も観察した。

以上のことより妊娠母体に抗 A、抗 B、抗 HLA (IgG) が認められても胎児に何らの障害もおよぼさない事実から、1976 年 Immunological Syncytiotrophoblast の仮説の中で述べた Syncytiotrophoblast における Immune Complex 形成と分解システムについて発表したい。

159

○重症 Rho (D)不適合妊娠における子宮内胎児死亡予防の試み
—抗体吸収した自己血漿による血漿交換

大阪大学医学部産科婦人科学教室

○南川義夫, 中室嘉郎, 文田裕治, 東 千尋, 田中文男, 倉智敬一

目的；重症 Rho (D)不適合妊娠による胎児溶血に起因する子宮内胎児死亡の予防的治療法として、我々は妊婦血中の抗 D 抗体を吸収除去した自己血漿を返還する血漿交換法を開発し臨床応用を試みた。 **方法**；①妊婦血漿の抗体吸収の至適条件として、抗 D 抗体価高値の血漿と ABO 同型・D 抗原陽性赤血球を *in vitro* で容量比 1：1 で混和し、室温 (20℃) 60 分間反応の抗体吸収条件を得た。②採取した妊婦血漿をこの条件下で抗体吸収し、次いで遠心分離をくり返して精製した後、IBM 2997 を用いて患者の抗体未吸収血漿と交換した。③血漿交換は交換効率と操作時間等を考慮し、1 回 2500 ml 前後の交換量で毎週 1～2 回施行した。 **成績**；**症例 I**：37 才，7 回経妊 3 回経産婦で B， $\bar{c}\bar{c}ddee$ 。夫は A，CCDee。3 児はいずれも重症黄疸が発症し 2 名は死亡。今回は妊娠 11 週で抗 D 抗体価 64 倍，26 週で 1024 倍と上昇した為 8 回の血漿交換を施行後，37 週で分娩誘発を行った。児は生後 600 ml の交換輸血を行ったが以後順調に発育している。 **症例 II**：31 才，3 回経妊 2 回経産婦で A， $\bar{c}\bar{c}ddEE$ 。夫は B，CDeEe。過去に 600 ml の輸血歴を有する。2 児は重症黄疸が発症し 1 名は死亡。今回は妊娠 9 週で抗体価が 2048 倍と高値を示した為 5 回の血漿交換を行った。27 週で胎児仮死の為緊急帝王切開の後，合計 19 回の交換輸血を行ったが呼吸不全により死亡。 **症例 III**：24 才，2 回経妊未産婦で AB， $\bar{c}\bar{c}ddEe$ 。夫は A，CCDee。交通外傷の為 1000 ml の輸血を受けている。今回は妊娠 7 週で抗体価が既に 4096 倍の高値を示した為 4 回の血漿交換を行ったが，20 週で胎内死亡に陥った。 **結論**；本法により胎児溶血の予防に対して一定の治療効果は認められたものの，妊娠初期から 2000 倍以上の高い抗体価を示す症例には十分な効果を得る事は出来なかった。しかし従来の血漿交換に比べて肝炎発症の可能性や凝固因子等の減少もわずかであり，今後更に症例を重ねて検討改良を行っていくべきであろう。

160

頸管粘液分泌不全による不妊症例の内分泌学的検討

大阪医科大学産婦人科学教室 ○宮崎和典 奥田喜代司 前田

洋一 好川元庸 矢田守男 神田隆善 杉本 修

(目的) 頸管粘液 (CM) は、その物理化学的な性状により、精子の子宮内侵入に影響を与える重要な因子である事は良く知られているが、その成因や治療法に関しては必ずしも明確にされていない。我々は、内因性 estrogen 分泌の増加による CM 性状の改善を期待し、これら症例に対し、HMG 療法を施行した。その結果 HMG に反応し CM の増加する症例と、増加しない症例があり、これら 2 群の病態に異なる機序の関与が考えられた。そこで、両者の内分泌学的背景を明らかにする目的で、以下の研究を行った。

(方法) 排卵性周期を有し、CM 分泌不全以外に異常を認めない不妊婦人 (12 例) を対象とし、無治療周期に可及的連続的に採血し、血中 LH、FSH、PRL、estradiol、progesterone を RIA にて測定した。次周期に HMG 療法を施行し、CM の増加したものを反応良好群、増加しなかったものを反応不良群とし、両者の上記コントロール周期におけるホルモン値を比較検討した。

(結果) HMG 投与周期における HCG 投与時の血中 E_2 値は、反応良好群 (5 例) 570 pg/ml、反応不良群 1130 pg/ml と、両群とも十分な estrogen の増加を認めた。コントロール周期における血中 LH、FSH、PRL 値は 周期を通じて両群に有意な差を認めなかった。血中 E_2 値は反応良好群では、排卵前期 270 pg/ml、黄体中期 164 pg/ml で、反応不良群の 360 pg/ml、260 pg/ml に比べ低値を示した。一方、黄体中期 P 値は反応不良群が 6.8 ng/ml に対して、良好群は 4.2 ng/ml と低値を示し、黄体機能低下を示すものが多かった。

以上のことより、反応不良群は頸管腺の estrogen に対する反応性の低下によるためと思われる、また反応良好群では、内因性 estrogen 分泌低下が関与し、黄体機能不全と密接な関連を有する事が推察された。

161

Guaifenesin投与による cervical factor の改善、
とくに estrogen 製剤との比較について

山形大学医学部産科婦人科学教室

○ 関口裕子, 平山寿雄, 小田隆晴, 広井正彦

頸管粘液の産生分泌がestrogenに依存し、頸管粘液の特異的な性状の変化がestrogenレベルの上昇によって誘導されることから、従来よりestrogen製剤を投与することにより、cervical factorを改善しようとする試みが多くされてきた。

演者らも既に種々のestrogen剤投与による頸管粘液の改善を発表してきたが、今回は鎮咳去痰剤の一種であるguaifenesinを頸管粘液分泌不良症例、PCT陰性症例に投与し、頸管粘液の変化、排卵率、BBT低温相の持続日数、PCT所見を従来のpremarin、estriol等のestrogen剤と比較検討した。頸管粘液の所見はInslerのcervical scoreをmodifyし客観的に評価した。(成績): Guaifenesin経口投与(16周期)でcervical scoreは 3.33 ± 0.67 (mean $\pm$ SEM)より 6.44 ± 1.04 と有意差をもって改善し、BBTの低温相持続日数は 15.93 ± 0.58 日で投与前の 16.06 ± 0.63 日に比し延長はなく、排卵も抑制しなかった。またPCT negativeであった症例にguaifenesinを投与すると4例中3例が陽性化した。

一方estrogen剤のうちでもpremarinの $0.625 \text{ mg} \sim 3.75 \text{ mg/day}$ 経口投与(47周期)で多くの症例にcervical scoreが2~5点の上昇が認められたが、estriol錠(7周期)ではcervical scoreの改善は全く認められなかった。

各estrogen製剤のBBT低温相の持続日数について検討してみると、estrogen製剤はすべて延長傾向が認められ、ことにpremarin 3.75 mg/day 経口投与群(16周期)では5日以上の上昇が認められ、排卵抑制が示唆されたが、排卵率は投与前後で有意差は認められなかった。

(考案)以上の結果より頸管粘液分泌不全症例にestrogen投与するとcervical factorの改善は認められるが、BBT低温相の延長から考えると排卵抑制に働いているものと思える。それに比べてguaifenesinは排卵を抑制することなしにcervical factorを改善出来るものと考えられた。

162

ウシ頸管粘液によるヒト精子の頸管粘液貫通能テスト

兵庫医科大学産婦人科教室

伊熊健一郎 松田孝之 斎藤行生 杉本幸美 長谷川昭子 香山浩二
磯島晋三

精液検査では従来、精液量・精子数・運動率・奇形率など主に精液の性状検査のみが行なわれてきたが、最近、精子の機能検査法として精子の頸管粘液貫通試験あるいはzona free ハムスター卵による精子の受精能試験が行なわれるようになってきた。前者のテストでは性状の一定した頸管粘液(CM)を常時確保しておくことが必要であるが、ヒトCMの確保が困難なため、大量採取が可能な発情期のウシCMを用いて代用CMとして使用可能か否か検討した。ウシCMは発情期末経産乳牛の子宮頸管より直接吸引採取し、ヒトCMは正常月経周期婦人の排卵直前のものを採取し、それぞれ -20°C に凍結保存したものを実験に用いた。両者の凍結CMを室温で融解後、性状検査を行なった上、毛細管に吸引し、一端は閉じ他端を精液貯留槽に浸して直立させ、CM内での精子上昇距離、数、運動率、生存時間を経時的に判定し、両者で比較検討した。また、併わせて各種不妊男性患者の両CM内での精子貫通能とzona freeハムスター卵での精子受精能につき検討した。ヒトCMは最大 $0.2 \sim 0.5 \text{ ml}$ しか採取出来ないが、ウシのCMは $5 \sim 30 \text{ ml}$ の採取が可能であった。CMの結晶形成、牽糸性、PHは両者で大差なく、CM内精子貫通試験でも、6時間まではほぼ同様の精子上昇距離、精子数及び運動率を示した。乏精子症患者精子の貫通試験では、ヒトCM内で通過障害の認められる症例においてはウシCM内でも通過性が悪く、両CMによる貫通試験はよく平衡した。in vitro受精能検査でも乏精子症患者の精子受精率は非常に悪く、精子貫通能検査の結果とよく一致した。以上の実験結果は、使用目的によってはウシCMがヒトCMに代用し得ることを示すものである。ウシの場合は性状の一定したCMが大量に摂取出来、これを分注して凍結保存しておくことにより常時、不妊男性精子のCM内貫通能試験に利用出来る利点がある。

163

新しい粘度計による頸管粘液粘度測定

聖マリアンナ医大産婦人科

工業技術院機械技研

○佐賀正彦, 鬼沢幸世, 浜田 宏

立石哲也, 白崎芳夫

臨床的卵巣機能判定法に頸管粘液の物理的性質が利用されている。この物性を簡単な原理に基づく定量的評価法を考え、また mucolytic 因子の効果も観察してみた。

方法：測定には新しく開発した自動平行板粘度計を用いた。これは上下水平板の間に試料をおき一定荷重の上板で押圧し試料のひろがり時間と時間の関係をみるもので、粘性液体の流動性を官能値としての「ひき」として定量的に評価するもので、平行平板間の間隙をうず電流型非接触式変位形で検出しデーター処理後円形とみなした試料のひろがり半径と時間との関係が出力される。流動性のたかい粘性の低い液体ほど経時的に半径は大となる。

成績：平行板粘度計を用いた各種の試料の流動性はヒト関節液、ウシ発情期粘液、標準粘度液、シリコンオイルの順に低下し、ヒト頸管粘液 (CM) は他のサンプルに比較すると流動性は一段と低下し、ひろがり半径は小さく、これは粘液ゲル構成分子間の架橋による網目構造によるものと推定される。次にヒト CM に trypsin, dithioerythritol (DTE) を加えるといずれも経時的に流動性が増し、粘度が低下することが判明した。しかし測定には 0.5 ml の量が必要である。そこで微量の試料を用いて、これに低周波振動 (35~350Hz) を与えてその応答として動的剛性を測定した。CM の剛性は先に発表したごとく周波数増加と共に増大するが、trypsin, DTE, NaOH を添加したものではコントロールに比しこの動的剛性が低下した。

結論：頸管粘液物性とその変化を新しい平行板粘度計で測定し mucolytic agent の作用を定量的に把握したが、更に微量な試料による測定法が開発されれば臨床応用も可能になると思われる。

164

頸管粘液分泌能不全症の診断法と A I H の効果

自治医科大学産科婦人科学教室

小沼誠一, 伊野田法子, 佐藤泰一, 玉田太朗

目的：現在まで頸管粘液分泌能不全症の治療成績が必ずしも良好でなかった原因は、その診断方法と治療法の選択にあると考えて、我々の提唱する子宮頸管粘液分泌能の評価法に基づきこれを診断し、その治療法として A I H を行って良い結果を得たので報告する。

方法：前回に報告した子宮頸管粘液分泌能の評価法 (月経周期 5, 6, 7 日目に estradiol benzoate suspension 1 mg 3 回筋注し 8, 9 日目に頸管粘液量 0.1 ml 以下の場合を頸管粘液分泌能不全と診断) に基づき頸管粘液分泌能不全症と診断され、男性因子を含む他の不妊因子に異常を認めない不妊婦人 15 名を対象として、主に基礎体温を参考に排卵日を推定し、その前後に計 2 回の A I H を行い、妊娠率、妊娠までに要した期間などを検討した。

結果：我々の評価法に基づき診断された頸管粘液分泌能不全の不妊婦人 15 名に 1 周期に 2 回の A I H を行った結果、8 名の妊娠の成立を認め、妊娠率は 53.3% であった。妊娠成功例では平均不妊期間は 4.4 年で、妊娠成立までに要した A I H の周期は平均 3.0 周期であった。妊娠不成功例の平均不妊期間は 5.1 年で、A I H を平均 5.7 周期行っても妊娠不成功に終わった。これより我々の評価法により頸管粘液分泌能不全と診断された不妊婦人に対しては治療として A I H が有効な手段あり、妊娠成立までで少くとも 3 回以上の A I H を試みる必要があると判断した。

考案：前回に我々はこの評価法を生理的で理想的な estrogen の負荷試験であると紹介し、この評価法は病因の診断や治療方針の選択に重要な資料を提供すると結論したが、今回の結果はそれを証明した。不妊期間 4.4 年の対象群に対し平均 3.0 周期の A I H で 53.3% の高い妊娠率をあげたことから、この評価法と A I H の応用は治療期間の短縮及び治療効果を高めるために有用な方法と判断した。

165

ヒト外陰部皮膚組織におけるアンドロゲンレセプター測定について

○武田克治, 東條俊司, 入江 伸, 大橋輝久, 大森弘之
(岡山大学医学部泌尿器科学教室)

ヒト皮膚組織におけるアンドロゲン受容体の検索は従来, Keenanらの睪丸性女性化症の報告にみられる様に, ヒト皮膚培養線維芽細胞を用いた方法でなされてきた。しかし, その方法の繁雑さのためか, 十分臨床応用されるにいたっていない。我々はHicks and Walshの報告したアンドロゲンレセプターアッセイを用い, 外陰部皮膚のアンドロゲンレセプターを測定し, その有用性が認められたので報告する。

方法: 手術により得られた外陰部皮膚を液体窒素で凍結, pulverize 後, ホモジネートを作成し, 超遠沈法により cytosol, crude nuclear extract に分離した。ついで, ^3H -R1881 を ligand とした exchange assay を用い, 特異的結合を求め, Scatchard plots analysis により, 結合部位数 NBS を得た。単位は fmol/mg protein で表示した。

結果: 正常成人男子包皮 ($n=7$) においては cytosol NBS は 5.0 ± 1.1 , nuclear NBS は 12.3 ± 2.7 であった。14歳の男性半陰陽症例においては, cytosol 7.15, nuclear 4.80 と核内のレセプターは低値であった。アンドロゲン補充療法に余り反応を示さなかった矮小陰茎症例においては cytosol 1.0, nuclear 8.8 であり, アンドロゲン投与により, レセプターの多くは核内に移行しているが, レセプターの総量としては低値であった。

本方法は簡便であり, 外陰部皮膚のアンドロゲンレセプターの検討に有用と考えられ, 今後, 更に症例を追加し報告する予定である。

166

ヒト睪丸 FSH Receptor 測定について

大阪大学医学部泌尿器科*, 産婦人科**, 癌研腫瘍代謝***, 病理病態****
○並木幹夫*, 奥山明彦*, 園田孝夫*, 三宅 侃**, 青野敏博**, 寺田信行***, 松本圭史****

FSHは睪丸における spermatogenesis に重要な役割を有し, その receptor は主に Sertoli cell に存在していることはよく知られているが, ヒト睪丸における FSH receptor 測定の報告は少ない。

今回我々は, ヒト睪丸の hFSH receptor を測定し, その性質につき検討した。

【方法】

① hFSH (NIAMDD-hFSH-I-1) は lactoperoxidase 法にて [^{125}I] で標識した (specific activity: $8.0 \sim 14.3 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ hFSH)。

② ヒト睪丸組織は副睪丸炎患者の生検や前立腺癌患者の去勢術に際し得た (-80°C で deep freeze)。

③ testis は decapsule 後 teflon glass homogenizer で mild に homogenize し, ナイロンメッシュを通した後, $10,000g$ で 20 分間遠沈, pellet を 0.01M PBS ($\text{pH}7.5$) で $10\text{mg tissue}/100\mu\text{l}$ となる様 suspend した。

④ 10mg tissue 相当の suspension を 200 倍量の非放射性 HMG 存在・非存在下で [^{125}I] hFSH と 25°C で 20 時間 incubate した (final volume $500\mu\text{l}$)。

⑤ BF 分離は $10,000g$, 5 分間遠沈にて行なった (PBS で 2 回洗浄)。

【結果および考察】

Scatchard analysis にて求めた正常睪丸の K_d は $1.32 \sim 2.99 \times 10^{-9}\text{M}$ であり, B_{max} は $75.7 \sim 160\text{ fmoles}/\text{mg protein}$ であった。

従来 Sertoli cell function の評価として ABP 測定などが行なわれてきたが, 直接的な hFSH receptor の測定は, 各種病態における Sertoli cell function の評価や spermatogenesis の mechanism の解明に有用となると思われる。

八味地黄丸の視床下部-下垂体-性腺系機能に対する効果

群馬大学医学部産科婦人科学教室

宇津木利雄、五十嵐正雄、矢崎千秋、長谷川喜久、宮本薫、谷口雄一

野村修一、新川唯彦

八味地黄丸とその構成々分と人参を幼若雄ラットに、体重当り、人投与量の10倍量を、21日間経口投与し、視床下部-下垂体-性腺系への効果について検討した。

精囊腺重量は八味地黄丸投与群で有意に増加し ($P<0.05$)、前立腺重量は八味地黄丸 ($P<0.01$)、山薬 ($P<0.05$)、人参 ($P<0.01$) 投与群で有意に増加した。下垂体中FSH含有量は八味地黄丸と山薬投与群で各々、 $168.8\pm 10.7\mu\text{g/pit}$ 、 $175.6\pm 14.9\mu\text{g/pit}$ 、とコントロール群 $118.4\pm 17.1\mu\text{g/pit}$ に比べ有意に増加した ($P<0.05$)。下垂体中LH、PRL含有量及び血中FSH、LH、PRL値には有意の変化を認めなかった。血中testosterone値は、地黄、山薬、人参投与群で各々 $0.70\pm 0.14\text{n g/ml}$ ($P<0.05$)、 $0.34\pm 0.03\text{n g/ml}$ ($P<0.001$)、 $0.46\pm 0.06\text{n g/ml}$ ($P<0.01$) とコントロール群 $1.30\pm 0.20\text{n g/ml}$ に比べ有意に減少した。漢方薬自体のAndrogen作用を、八味地黄丸、山薬、人参を幼若去勢雄ラットに、体重当り、人投与量の10倍量を10日間経口投与して検討した結果、精囊腺、前立腺の重量増加を認めず、この3剤の漢方薬自体にAndrogen作用はないことが判明した。

八味地黄丸投与ラットのの前立腺腹葉のdihydro-testosterone (DHT) receptorの解離定数 k_d と結合部位数 NBS をDextran Coated Charcoal法を用いて検討した結果、 k_d はコントロール群 $3.06\pm 0.21\times 10^{-9}\text{ M}$ 、八味地黄丸投与群 $3.30\pm 0.14\times 10^{-9}\text{ M}$ で有意差を認めなかった。 NBS はコントロール群 $26.41\pm 1.27\text{ fmol/mg prot}$ 、八味地黄丸群 $34.88\pm 1.30\text{ fmol/mg prot}$ で八味地黄丸投与により有意に増加した ($P<0.001$)。

Androgen作用がないにも拘わらず副性器重量を増加させる八味地黄丸の作用機序は、ラット前立腺においてDHT receptorの NBS を増加させるという細胞レベルでの新しい機序が明らかになった。

子宮内膜間質細胞のsteroid receptor

京都府立医科大学産科婦人科学教室 ○荒堀憲二、玉舎輝彦、藤本次良、

山田俊夫、和田圭介、岡田弘二

子宮内膜間質は各種間葉系細胞由来のものよりなりたっているが、steroid、特にprogesteroneにより脱落膜性変化をするなど、ホルモン依存性であることが強い。この変化はらせん動脈付近よりおこる。また、内膜の栄養、および着床後の妊卵の栄養は間質を通しておこなわれる。そこでこの間質に属する間質細胞、血管細胞、妊娠脱落膜細胞などでsteroid作用の可能性を知るため、これらの細胞、および組織でのsteroid receptorを検索した。そこでヒト黄体期後半内膜をコラゲネースで処理し、間質細胞と腺細胞とに分けた。また妊娠初期の脱落膜はほとんどが脱落膜細胞であるので、そのまま使用した。また子宮摘出時子宮動脈を剝離摘出し、これを用いた。これらの細胞ないしは組織にbufferを加えホモゲナイズし、遠沈法にてcytosol, KCl extract, KCl non extractable に分離した。各分画で ^3H -estradiol, ^3H -progenustoneを用いて、estrogen receptor (ER), progestin receptor (PR)の特徴を5~20%蔗糖密度勾配遠沈、Scatchard解析を行なって検討し、ステロイド特異性についても検討を行なった。その結果、子宮動脈にはERのみが検出され、さらに内膜間質細胞や脱落膜細胞にはER, PRが検出された。内膜間質細胞や子宮血管にERが存在することから、これらはestrogen依存性変化を示す可能性が示された。さらに内膜間質細胞や脱落膜細胞にはERやPRが存在することから、内膜間質細胞の脱落膜変化にER, PRの関与することが考えられた。

169

ヒト胎盤のエストロゲン結合部位について

京都府立医科大学産婦人科学教室 ○渡辺喜信, 玉舎輝彦, 藤本次良,
荒堀憲二, 岡田弘二

実験動物ではエストロゲンが胎盤の成育に影響を与え、又その作用部位であるエストロゲン・レセプターが存在することが知られている。しかしヒト胎盤でのエストロゲンの局所作用は十分明らかにされていないし、又胎盤のエストロゲン・レセプターの存在も十分には明らかにされていない。そこでヒト胎盤サイトソール・核分画でエストロゲンと結合する蛋白の性質について検討した。分娩後ただちに得たヒト胎盤を生食で十分洗浄後、4倍量の TEG buffer を加えポリトロンにてホモゲナイズし、遠沈法にて、サイトソール・核分画を得た。このサイトソールと ^3H -estradiol ($^3\text{H}\cdot\text{E}_2$) を 20°C にて 150 分インキュベートし、DCC 処理したのち、5~20%の蔗糖密度勾配遠沈による検討およびステロイド結合特異性の検討を行なった。更に、サイトソールと核分画を同様にインキュベートし、DCC adsorption method もしくは、exchange method にて Scatchard 解析した。その結果、サイトソール蛋白と $^3\text{H}\cdot\text{E}_2$ の結合型は、4S, 7~8 S (少量) にピークをもった。サイトソール蛋白と $^3\text{H}\cdot\text{E}_2$ との結合を E_2 , DES が特異的に阻害した。又、Scatchard 解析にてサイトソール蛋白・核分画と $^3\text{H}\cdot\text{E}_2$ との結合親和性は、高いもので解離定数(Kd) 10^{-9} ~ 10^{-10} M 付近で、低いもので Kd が 10^{-8} M 付近であった。このことから、ヒト胎盤には二つの種類の特異的結合蛋白即ちレセプターの存在が明らかになった。即ち、ヒト胎盤でもエストロゲン・レセプターが存在することから、何らかのエストロゲン作用が存在する可能性が示唆された。

170

SHR および SHRSP の睪丸障害と睪丸動脈の結合織タンパク代謝亢進について

富山医大泌尿器科
○中田瑛浩, 片山 喬

高血圧自然発症ラット (SHR)、脳卒中易発症ラット (SHRSP) の睪丸病変、睪丸動脈の結合織タンパクについて検討した。

6週令より8週令にかけて正常血圧ラット (WKY)、SHR、SHRSPの収縮期血圧を測定した。8週令にて ^3H -lysine $0.4\mu\text{Ci/g}$ を静注し、2時間後に屠殺、睪丸動脈の結合織タンパクに取り込まれる ^3H -lysine を測定し、dpm/mg protein にて示した。睪丸にもほぼ同様の検索を行った。8週令における血圧はWKY 131 ± 2 , SHR 162 ± 1 , SHRSP 192 ± 2 各 mmHg (mean $\pm$ S.E.) であり、睪丸動脈重量はSHRSPはWKYより27% ($p < 0.01$) 重い。動脈の収縮を惹起させると考えられている non-collagenous protein への ^3H -lysine の取り込みは、SHRSPの睪丸動脈においてWKYのそれに比し52% ($p < 0.001$) 高い。collagen 分画への ^3H -lysine の取り込みもほぼ non-collagenous protein と同様の傾向を示す。一方、睪丸への ^3H -lysine の取り込みはWKYに比しSHR、SHRSPで有意に ($p < 0.001$) 低い。しかもこれら3種の動物を一括して見るに、睪丸中への ^3H -lysine の取り込みと睪丸動脈の non-collagenous protein への tritiated lysine の取り込みには負の相関 ($r = -0.88$, $p < 0.001$) が認められた。

以上の成績より、以下のごとき結論が得られた。(1) 8週令という高血圧初期に、SHR、SHRSP の睪丸動脈の non-collagenous protein, collagen の代謝亢進が睪丸機能低下を起こさせる。(2) (1)のごとき現象がこれらの動物の昇圧に強く関与している。

171 ラット精母細胞の解糖系とその調節機構

帝京大学医学部産婦人科学教室

○中村正久, 沖永莊一, 荒井清

〔目的〕 精子形成過程における物質代謝の変化を明らかにするために、今回は精母細胞の解糖系を検討し、すでに報告している精子細胞のそれと比較した。

〔方法〕 SD系ラット(25日令)より2-4%BSA密度勾配を用いた速度沈降法で精母細胞(太糸期)を分離した。純度は $85 \pm 2\%$ であった。解糖系の検討には、すでに報告している方法を用いた。

〔結果〕 グルコース存在下で精母細胞をインキュベートするとその消費量は 1 mM 以上で一定になり、 $217 \pm 34 \text{ nmol/hr/10}^6 \text{ cells}$ であった。このうち11.6%はフルクトース1,6-ジリン酸、9.6%がジヒドロキシアセトンリン酸として蓄積され、51.1%が乳酸に変換された。解糖系は11の酵素のうち酵素活性とみかけ上の平衡定数から判断して、グリセルアルデヒド3-リン酸脱水素酵素によって調節されている可能性を得た。この酵素はAMP($K_i = 0.73 \text{ mM}$)、ADP($K_i = 1.21 \text{ mM}$)、ATP($K_i = 2.27 \text{ mM}$)によって NAD^+ と拮抗的に阻害されるが、これらアデニンヌクレオチドの細胞内濃度はこの酵素の阻害を引き起こすに十分な濃度であった。ビルビン酸の酸化($K_m = 0.275 \text{ mM}$; $V_{max} = 0.43 \pm 0.03 \text{ nmol/min/10}^6 \text{ cells}$)は、グルコースの付加によって影響を受けない。また、乳酸、ビルビン酸は相互変換され細胞外に速やかに放出され細胞内ビルビン酸濃度は一定であった($\approx 0.2 \text{ mM}$)。この濃度は乳酸脱水素酵素(LDH)の最大活性を与える濃度($0.3 \sim 0.7 \text{ mM}$)にほとんど一致した。しかしLDH活性は高濃度のビルビン酸によって阻害された($K_i = 2.92 \text{ mM}$)。更に、LDHの力学的考察から $K_m \text{ pyr} = 84.78 \pm 7.04 \mu\text{M}$, $K_{mlac} = 2.11 \pm 0.21 \text{ mM}$ であった。

〔結論〕 精母細胞(太糸期)の解糖系は精子細胞のそれと同じような機構によって調節されていることが明らかとなった。

172 Hexestrol dicaprylateのイヌ前立腺組織およびTestosterone代謝に及ぼす影響

大阪府立大学農学部家畜外科学教室

○稲葉俊夫, 清水亮佑, 藺守龍雄

野犬防止対策の一環として、合成estrogenの一種で持続性効果をもつhexestrol dicaprylate(Hs)を雄イヌに/回注射し、一時的に去勢することが試行されている。今回の報告では、Hsの前立腺に対する作用について、組織学および生化学的方法を用いて検討した。

〔方法〕 年齢2~3年の雄ビーグル犬6頭を用い、Hsを体重/kg当たり/mg又は20mg筋注した。Hs投与後3カ月目まで一定間隔で採血を行ない、血中酸性フォスファターゼ活性およびtestosterone(T)量を測定した。さらに、Hs投与後3カ月目に前立腺を摘出して、一部は組織学的検査を行ない、残りの一部を $[^3\text{H}]\text{-T}$ (0.1 nmol , $/\mu\text{Ci}$)を基質とし、NADPHの存在下、*in vitro*で60分間incubationを行なった。代謝物はTLCで分離精製後、再結晶法により同定した。

〔成績〕 1. イヌにHs/mg/kgを投与した時、前立腺の大きさは変わらず、組織学的には腺上皮の萎縮と間質の増生を起こした。Hs20mg/kg投与では、前立腺は肥大し、著明な腺上皮の重層扁平化と腺腔の拡張を起こした。 2. Hs/mg/kgあるいは20mg/kg投与犬のいずれにおいても、血中酸性フォスファターゼ活性値は対照犬と比べ、ほとんど同じ値を示した。 3. 前立腺における $[^3\text{H}]\text{-T}$ の代謝について、Hsの投与量が増加するにつれて、Tから $5\alpha\text{-dihydrotestosterone}$ への代謝は著しい抑制を受けたが、一方、Tから $5\alpha\text{-androstanediols}$ への代謝は抑制されずに進んでいた。一方、精巣および血中T量はHs/mg/kg投与により著明な減少を示した。

以上の結果から、精巣中のT量を減少させるのに十分な量のHs(/mg/kg)投与では、前立腺の大きさは変化せず、その20倍量のHs投与では、機能亢進を伴わない前立腺肥大が生じ、その場合、前立腺中の $5\alpha\text{-androstanediols}$ が何らかの役割を果たしているものと考えられた。

173 成熟雄マウス尿中の春機発動促進アミン産生の テストステロン依存性について

○藤谷泰裕・内海恭三・湯原正高(岡大・農)
西村和彦(大阪府農技センター)

〔目的〕成熟雄マウス尿中には幼若雌マウスの春機発動を促進するフェロモンが存在することが示されている。演者らは、先般雄尿中のこのフェロモン活性のある物質をガスクロマト質量分析器によってイソブチルアミンとイソアミルアミンと同定した。本研究では、この同定された物質がテストステロン依存性であるかどうか、そして産生部位について成熟雄にのみ特異的なものであるかどうかを検討した。

〔方法〕自家繁殖ICR雄マウスを1か月令で精巣を除去し、その1か月後からテストステロン 3mg をオリーブ油 0.05ml にとしたものを2日に1度皮下注射した。2か月令雌マウスにも同様のホルモン処理を行なった。去勢雄、テストステロン処理された去勢雄、雌、テストステロン処理された雌の尿を採取し冷凍保存した。それぞれの尿を透析した低分子画分を陽イオン交換樹脂によりカチオン分画し、さらに二塩化メチレンで抽出することによってアミン画分を得、酸性化ののち蒸発乾固した。分析前にアルカリ化してそのHeadspaceをガスクロマトグラフィーにかけた。

〔結果〕成熟雄に比べて去勢雄のガスクロマトグラムはイソブチルアミン、イソアミルアミンのピークが低くなった。去勢雄に比べてテストステロン処理された去勢雄のガスクロマトグラムはイソブチルアミン、イソアミルアミンを含めていくつかのアミンのピークが高くなった。一方、雌では両ピークは雄に比べてかなり低かったが、テストステロン処理された雌でもイソブチルアミン、イソアミルアミンのピークは上昇しなかった。しかし、テストステロン処理された雌は無処理雌に比べて採尿量ははるかに多かったのも、一定尿量当りのアミンの濃度が低くなった可能性があり今後濃縮して総アミン量を調べる必要があると思われる。以上の結果から雄マウスにおいては尿中のフェロモン活性のある両アミンはテストステロン依存性であることが示唆された。

174 Teratogenic agents (CH_3HgCl , HgCl_2) のマウス着床前期胚におよぼす影響

東邦大学第1産婦人科学教室

○片山進, 久保春海

(1)研究目的 環境汚染物質は次世代に対して、mutagen/teratogenとして作用する可能性が示唆されている。しかし器管形成期以前の着床前期胚に及ぼす影響はほとんど知られていない。今回我々は、有機水銀(塩化メチル第2水銀, MMC)が培養マウス胚の増殖能および蛋白合成能に及ぼす影響を、無機水銀(塩化第2水銀, MC)と比較検討した。(2)実験方法 ICR系妊娠マウスのDay 4(腔栓=Day1)に後期胚を採取し、各種濃度の水銀を添加し培養した。培養開始24時間後に、水銀無添加培養液へ移し、さらに24時間培養し、合計48時間培養した。培養液はmodified BME+10%FCS(Spindle)を使用し、5% CO_2 in air, 37°C の条件下で培養した。培養開始後、24時間後、48時間後にair drying法(Tarkowski変法)を用いて、胚構成細胞数の算定を行った。また同様処理胚に、 ^{35}S Methionineをtracerとして4時間ラベルし、蛋白合成能をLiquid Scintillation counterで計測した。(3)成績 胚構成細胞数は、MMCでは、培養24時間後で対照($9.7.7 \pm 1.0.5/\text{embryo}$)と比較し、 $0.1\text{ }\mu\text{M}$ で53%で、すでに増殖抑制がみられ、 $0.5\text{ }\mu\text{M}$ ~ $2\text{ }\mu\text{M}$ では対照の45~28%で強く抑制された。MCでは $2\text{ }\mu\text{M}$ ~ $10\text{ }\mu\text{M}$ で対照の88~69%であり、 $20\text{ }\mu\text{M}$ で52%となり強い増殖抑制がみられた。培養48時間後では、MMCは $0.1\text{ }\mu\text{M}$ ~ $2\text{ }\mu\text{M}$ で対照の35~27%で培養開始時の細胞数とかわらず、増殖が強く抑制された。MCでは、 $20\text{ }\mu\text{M}$ で対照の36%であった。蛋白合成能は、MMC $0.1\text{ }\mu\text{M}$ 24時間培養後で、対照($1.5.5 \pm 0.0.4\text{ DPM}/\text{cell}/\text{embryo}$)の26%、48時間培養後で、対照($3.5 \pm 0.2\text{ DPM}/\text{cell}/\text{embryo}$)の29%であった。MCでは、培養24時間後で、 $2\text{ }\mu\text{M}$ ~ $20\text{ }\mu\text{M}$ で対照の23~5%であった。培養48時間後では、 $2\text{ }\mu\text{M}$ では対照とかわらず、 $5\text{ }\mu\text{M}$ ~ $20\text{ }\mu\text{M}$ で対照の66~6%に低下した。以上の結果より、MMC $0.1\text{ }\mu\text{M}$ はMC $20\text{ }\mu\text{M}$ に相当する細胞増殖抑制効果をもつこと、蛋白合成能について、MMC $0.1\text{ }\mu\text{M}$ は24時間後でMC $2\text{ }\mu\text{M}$ ~ $5\text{ }\mu\text{M}$ 、48時間後でMC $10\text{ }\mu\text{M}$ ~ $20\text{ }\mu\text{M}$ と同様の抑制効果をもつことが示唆された。

175

in vitro における estradiol, prostaglandin E₂, F₂ α 及び indomethacin & mouse embryo [³H] uridine 取り込みに及ぼす効果

東北大学医学部産婦人科

上原茂樹, 星合 昊, 鈴木雅洲

estrogen, prostaglandin (PG) は着床機構に関与し促進作用を示す。またこれらの antagonist は着床を阻害する。しかしこれらが embryo に直接作用をもつかどうかについては未だ十分な論議がなされていない。そこで我々は preimplantation embryo (以下 embryo) の [³H] uridine 取り込みを指標に, estradiol (E₂), PGE₂, PGF₂ α , Indomethacin (Indo) の embryo に及ぼす直接作用について in vitro で検討した。

方法: 6~9 週令の雌 C D-1 マウスを過排卵処理後交配させ, 腔栓確認後 H C G 投与より 90 時間で屠殺し, 摘出子宮より embryo を採取, 洗浄した。培地は MEM または DMEM に 1 mg/ml 牛血清 albumin, 10 μ g/ml gentamycin を添加して用いた。E₂, Indo は ethanol に溶解し培地で各々 10^{-6} ~ 10^{-8} M, 10 μ g/ml に希釈, また PGE₂, PGF₂ α は培地で直接溶解し, 10 μ g/ml 及び 1 μ g/ml に調整した。embryo は各濃度及び対照につき 10~25 個を用い 1 群とし, さらに [³H] uridine は 20 μ ci/ml の濃度とした。E₂ の作用をみる場合はあらかじめ E₂ を含まない条件下で約 24 時間の preincubation を行い, 培地には progesterone 10^{-6} M を加えた。incubation は培地 0.5 ml 中 37°C, 5% CO₂ 下, 4 時間行い, 終了後は氷冷し, 非放射活性 uridine を加えた。その後順次燐酸緩衝液で embryo を洗浄しつつその数を確認し, filter 上に移し, 10% T C A 処理, 洗浄を行った。さらに filter を乾燥後その radioactivity を scintillation counter で測定した。**結果:** E₂ は 10^{-8} M で対照に比して有意に uridine 取り込みを促進したが濃度増加に伴い程度は減少した。PGE₂ は 1 μ g/ml では対照と殆んど差はなかったものの, 10 μ g/ml では有意に抑制した。それに対し PGF₂ α は 1 μ g/ml, 10 μ g/ml の濃度で有意な促進効果を示した。また Indo は 1 μ g/ml, 10 μ g/ml で有意に抑制した。**考察:** 以上より, E₂ PGF₂ α は mouse embryo に対し着床を促進させる直接効果を持ち, PGE₂ Indo. は逆に抑制効果をもつことが推測された。

176

種々の Ca 製剤の胎仔性差に及ぼす影響

山形大学医学部産科婦人科学教室

○平山寿雄, 関口裕子, 小田隆晴, 広井正彦

<研究目的>リン酸カルシウム製剤が男女生み分けに臨牀的に用いられ男児出生にかなりの効果を上げている報告がみられる。すでに我々はヒト頸管粘液中の Ca 濃度とヒト精子運動能及び Y 精子比率に関する研究を行い, 頸管粘液中 Ca 濃度が Y 精子比率上昇の重要な factor となっている事を発表した。今回更に動物実験において, ICR 系成熟マウスに Ca 製剤を投与し受胎させ, その胎仔性差に関する検討を試みたので報告する。

<研究方法> ICR 系成熟マウスを実験動物として用い, CaHPO₄·2H₂O 及びマイカル錠 (CaHPO₄, CaCO₃, Fe(OH)₂ 等の総合剤) の suspension をヒト男女生み分け法と同様の期間, 同様量を, マウス月経周期, 体重に換算し, 金属ゾンデで経口投与した。投与群は, A = Control (生理食塩水), B = CaHPO₄·2H₂O, C = マイカル錠の 3 群にわけて投与し, 交尾させ vaginal plug を確立した日を妊娠第 0 日とし, 妊娠第 10 日目に屠殺し胎仔を取り出し, quinaerine mustard staining にて染色しオリンパス蛍光顕微鏡 (OLYMPUS BH2) にて F-body の有無を測定し胎仔の性を決定した。

<研究結果>胎仔の性差 (雄胎仔の比率) は A 群で 0.48, B 群で 0.59, C 群で 0.70 であり, Ca 製剤投与群でマウス雄胎仔の比率が高い傾向がみられた。

<考察>以前我々の行った頸管粘液中 Ca 濃度と Y 精子比率の関係では Ca 濃度がある程度高まると精子運動能, Y 精子比率の増加がみられた。今回の動物実験においても同様, Ca 投与群においては雄胎仔の比率の上昇を認め, Ca 環境が雄胎仔の出産に対して重要な影響を及ぼしている事が示唆された。

177

ラット胚盤胚の移植について —特に卵巣ホルモン追加投与の影響

信州大学農学部、畜産学科

辻井 弘 忠

演者らは、ラット胚盤胚の移植を行ない、レシピエントの偽妊娠誘起方法の違いによって受胎率が異なることを報告した。今回、特に胎児発生率の低かった発情前期電気刺激群に卵巣ホルモン追加投与を行ない胎児発生率が向上するかどうかを検索した。

〔材料・方法〕ウィスター系成熟雌ラット（3～4カ月齢）を用いた。飼育条件は、12 L/D, 20℃、餌および水は、自由摂取。胚盤胚は、自然交配の妊娠5日目の午前8時に子宮より採取し、下記の4群の偽妊娠5日目の子宮にマイクロピペットを用いて移植を行なった。(1)発情前期に子宮頸管を55Vの交流で電気刺激を行なった群、(2)精管結紮雄にて偽妊娠を誘起した群、(3)および(4)群は、(1)および(2)群に胚盤胚移植後、連日プロジェステロン1mgとエストロン0.25μgを皮下投与を行なった。各群12例ずつ行なった。妊娠12日目に腹部切開にて着床数を調べ、さらに妊娠20日目に剖検、生存胎児数、胎児および胎盤の重量を測定した。統計処理は、 χ^2 検定ならびにt検定で行なった。

〔結果〕4群とも100%受胎した。着床率は、(1)群73%、(2)群72%、(3)群87%、(4)群72%であった。このことから、卵巣ホルモン追加投与によって発情前期電気刺激群の着床率が有意に増加した。しかし、精管結紮雄群においては、効果がみられなかった。また生存胎児の割合は、(1)群40%、(2)群68%、(3)群72%、(4)群65%であった。このことから卵巣ホルモン追加投与によって、発情前期電気刺激の生存胎児の割合が有意に増加した。なお、胎盤重量は(3)群において有意に小さかった。

これらのことから、卵巣ホルモン追加投与によって、発情前期電気刺激群の着床ならびに着床後の生存胎児数に好影響を与えることが認められた。

178

ラット胚の急速凍結融解後の生存に及ぼす糖アルコール分子内活性
水酸基の保護効果について

岡山大学農学部家畜繁殖学教室

○保地真一・内海恭三・湯原正高

〔目的〕哺乳動物胚凍結保存のための凍結保護物質として一般にグリセロールやDMSOが用いられている。演者らはこれまでに胚への浸透圧ショックを柔げるために等張に近い凍結用媒液においてアドニトールなどのいくつかの糖類が効果的であることを報告した。このような糖類は細胞内自由水の脱水能が高く、かつ分子内の水酸基が細胞膜と疎水結合を形成することにより細胞を保護すると考えられている。本研究では急速凍結されたラット胚の生存について分子内水酸基数の異なる糖アルコール及びその異性体を用いてその保護機作を検索した。〔方法〕凍結用基礎媒液であるKRP：ラット血清（5：1）に凍結保護物質を最終濃度0.3 M（600 mOsm）または1.0 M（1,300 mOsm）で添加したものを凍結用媒液とした。凍結保護物質としてメタノール（水酸基数1）、エチレングリコール（同2）、グリセロール（同3）、エリトリトール（同4）、アドニトール、キシリトール、D-及びL-アラビトール（同5）、ソルビトール、マンニトール（同6）を用いた。凍結融解は演者らの窒素ガスによる三段階簡易急速凍結融解法を用い、ラットの後期桑実期胚から初期胚盤胚を凍結した。融解胚の生存性は5% CO₂, 95% airの気相下で24時間後の拡大胚盤胚への発育により検定した。〔結果〕最終濃度0.3 Mで凍結した場合、メタノール、エチレングリコールでは0%、グリセロールでは16%の胚が生存したのみであったがエリトリトール及びそれより水酸基数の多い糖アルコールでは60%前後の生存胚が得られた。一方、最終濃度1.0 Mで凍結した場合、エチレングリコールで約20%、グリセロール及びそれより水酸基数の多いもので60～80%の生存胚が得られ、とくに水酸基数4及び5のとき良い生存性を示す傾向があった。以上のことから、ラット胚の急速凍結において凍結保護物質分子内活性水酸基数の保護効果への関与が示唆された。

179 妊娠中期ラットの人工妊娠中絶の検討とその意義について

防衛医科大学校 産科婦人科学教室

○牧村紀子, 加藤宏一, 永田一郎, 古谷健一

〔目的〕家兎胎盤中では分娩前日よりPGEが増加する。PGE₂αは陣痛開始時点より初めて増加するという、われわれの実験結果をもとに、PGs, Oxytocin (OT)投与による分娩誘発を妊娠ラットを用いて行ない、分娩発来機構を検討した。

〔方法〕妊娠17日目～20日目のラットを使用。PGE₁, PGE₂, PGF₂α, OTの種々の量を組合せて、胎仔が娩出するまで投与を継続した。

〔成績〕17日目ではPGE坐薬を腔内挿入後、PGF₂αとOTを投与した群は、PGF₂α, OTの単独投与群より短時間で分娩に至り、母仔ともに健在であった。18日目ではPGEのみで仔は娩出するが元気がなく、PGF₂α, OT単独では娩出されなかった。しかし、PGE前処置後PGF₂αを使用すると、数時間で娩出されたが、娩出され難い例にはOTを追加投与すると容易に娩出され、母仔共に元気であった。19日～20日目では、投与量を減少させても、PGE前処置後PGF₂α投与で正常分娩に導けた。却って薬量が多いと収縮が強すぎ、娩出時間が延長し、仔に悪影響を与えた。

〔独創点〕妊娠中絶を起し難いラットを用いて、薬量、薬の組合せ、投与時間を種々かえて、実験的に分娩誘発法が検討出来た。この成績は分娩発来機構解明と同時に臨床応用の場合にも役立つと考えられる。

180 妊娠維持機構の検索一特に絨毛細胞と母体血管内皮細胞の相互関係について一

日本医科大学第1産婦人科教室

○畑 俊夫, 鴨井青龍, 三木尚子, 高橋英彦, 八木 覚, 荒木 勤

【目的】妊卵が子宮内膜組織に侵入した後、絨毛細胞がより多くの母体血と接するため、多数の母体血管を破り、母体血を絨毛間腔に導いている。しかしその過程の詳細は不明である。妊卵発育のために重要な着床完成過程を、血管内壁の構成細胞の変化の面から追求することは、妊娠維持機構を理解するための一助となり得ると考えられる。以上の観点から、妊娠初期妊卵着床部を以下の如く超微形態学的に観察したので報告したい。

【方法】妊娠4週から11週までの22例の妊卵着床部を、治療の目的で摘出した子宮から、採取しEponに包埋した。超薄切片に、ウラン鉛二重染色、PAM染色を施し、電顕的に観察した。

【結果】妊娠4週の妊卵着床部では、trophoblast shellから遊離し、脱落膜組織内に侵入した絨毛細胞が、母体血管内皮細胞を細胞質突起によって破り、内皮細胞と置換し、隣り合せの元来の内皮細胞とtight junctionを形成しながら一つの血管内壁を構成し、母体血を絨毛間腔に送っていると考えられた。他方妊娠週数が進んだ妊娠11週頃における絨毛間腔から数100μmまでの深さの母体血管内壁は、異染色質の多い核を有し、多数のdense bodyに結合した束状になったmicrofilamentを有する細胞によって被われ、隣り合せの細胞同志で、多数のinfoldingやdesmosomeや一部細胞膜癒合をもって接合していた。以上の事実から、これらの細胞も絨毛細胞と考えられ、この部の母体血管内皮細胞は絨毛細胞によって完全に置換されている可能性が示唆された。

以上の結果から、①妊娠初期母児接合部では、母体血管を周囲から絨毛細胞が破り、内皮細胞と置換し、妊卵の発育に伴い徐々に深部の内皮細胞を管内性に駆逐し、血管内壁を占拠する可能性が示唆された。

②絨毛細胞と母体血管内皮細胞は、互いにtight junctionを形成する事実から、絨毛細胞の母体に対する抗原性は、極めて少ないものと考えられた。

181

切迫早産に対する塩酸リトドリンの点滴静注治療の使用経験

名古屋大学産婦人科

稲垣克久 紀平正道 鈴木正利 友田 豊

低出生体重児の出生を防ぐには、切迫早産の治療が必要である。薬物療法として、近年 β_2 -stimulants が使用され、名古屋大学産科では昭和54年より Terbutaline を使用し、切迫早産に対して有効性をすでに報告した。今回 Ritodrine を使用する機会を得たので、切迫早産に対する Ritodrine の有効性について報告する。

対象患者は、内科的合併症の無い症例で、妊娠24週以後に子宮収縮が発来し、臨床的に切迫早産と診断し、入院治療をした26例を対象とした。その中には、頸管無力症として経縮術施行7例と、前期破水2例が含まれている。入院時、全例分娩監視装置を装着し、明確な子宮収縮を確認後、Ritodrine を持続点滴にて $50\mu g/\text{分}$ より増量し、 $300\mu g/\text{分}$ を上限とした。

26例全例において、子宮収縮を抑制、すなわち、典型例においては、まず収縮頻度の減少後、収縮強度の抑制がみられた。投与中の副作用としては、一過性の肝機能障害が認められ、dose-response 的に、母体心拍増加、収縮期圧の軽度増加、拡張期圧低下がみとめられ、胎児心拍も軽度の増加が認められた。又血液学的には、特に異常は認められなかつた。さらに新生児に対する影響も現在のところ知られていない。

以上の結果から、Ritodrine の子宮収縮抑制効果は、Terbutaline と同様に有効で、切迫早産の薬物療法として今後充分期待出来る治療法と考えられ、ここに報告する。

182

ヒト胎盤 オキシトシン 様物質の妊娠期別動態

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○中沢和美, 牧野恒久, 中山陽比古, 鈴木英明, 菅原正人, 飯塚理八

ヒト胎盤は従来、母体、胎児間の代謝、栄養交換の場として研究されていたが、human chorionic gonadotropin, human placental lactogen などの蛋白ホルモン以外に、ACTH, β -endorphin 等の下垂体類似ホルモンも存在するという報告が散見され、その存在意義についても研究されるようになってきている。

オキシトシンは分子量1008のノナペプチドホルモンであり、視床下部で合成され、下垂体後葉より末梢血中へ放出されると考えられている。臨床的には分娩誘導に使われ効果をあげているとともに、その妊娠中の血中動態は、妊娠週数に伴って増加することより妊娠、分娩に関与している可能性が強く推察されてきたが、いまだ明解な解答を得るに致っていない。

本研究では妊娠初期、中期、末期胎盤より、酸抽出にてOT様物質を抽出した。その希釈曲線は、合成OTのdose response curveと平行し、carboxy methyl cellulose column によるイオン交換クロマトグラフィーによる溶出にて合成OTのそれとほぼ同じフラクションにてpeakを得たことより、この物質が構造上も合成OTに類似したものであることが推測される。胎盤1g中の濃度は初期から中期にかけて急増し末期迄はほぼ同一レベルであった。胎盤1コあたりの総量は妊娠週数に従い漸増し、末期では、ヒト下垂体後葉OT含量の4-5倍となっている。従来よりヒト胎盤には、オキシトシンを分解する働きがあると考えられるCystine amino peptidaseが存在するとされ、今回の実験結果より胎盤が母体、胎児下垂体後葉に次ぐ第3のOT分泌臓器の可能性が強く示唆される。OT-oxytocin

183

最近経験した興味ある IUD の症例

大田原赤十字病院 村山 茂[○], 齊藤達郎, 小林 徹, 藤田健一
東京電力病院 根本 謙, 太田博明
練馬病院 清水謙一, 齊藤和明

IUD の使用が 1974 年正式に許可されてから約 10 年になり、その客観的評価も漸く定まってきた。然し尚検討を要する問題が残されており、処置に困るような症例に遭遇することも少なくない。最近経験したそのような症例を報告し参考に供したい。1. 同一 IUD の長期挿入—長期挿入例は日常少なからず遭遇するが、何等異常なく避妊の目的を達している場合が多い。ここに報告する症例も 18 年、11 年、7.5 年持続挿入の例であった。2 例は優生、1 例はウィングで除去も困難なものは少なかった。ただ 6.5 年持続挿入中自然下降により妊娠した症例を経験しているので、管理を適切にして必要な場合は交換すべきである。管理を適切に行える態勢にあれば、同一 IUD の長期挿入も不可ではない。尚銅 IUD の長期使用についてもふれたい。2. IUD の管理と超音波診断法—IUD の位置の変動に対しては X P、ヒステロ、超音波診断法、ゾンデ、尾部の糸の長さ等による方法が考えられ、最近超音波を用いた管理が必須であると説く者もいる。然し我々が行った印象では、尚 9 例と少数例ではあるが X P よりまさる場合もあったが逆の症例も見られた。今後の検討が必要である。3. 糸のついた IUD について一糸が見えない場合、実際に糸が上昇して見えなくなっている場合と、糸が外子宮口にありながら見えにくいいため見逃す場合とがあり、このような 3 例を経験した。これらの症例に於てはどのような IUD が挿入されたのか患者には知らされていなかった。糸の見えなくなった IUD の除去に「マイマーク」を使用したか、かえって従来の鉤を用いた方がよかった症例が見られた。4. 挿入直後に強度の下腹痛を訴えた 2 症例 (Syncope と呼ばれている) を認めた。5. 下降 IUD の先端により、ペニスに可成り強い刺激のあった症例、日本では従来少いと考えられていた IUD によるとと思われる骨盤腹膜炎の症例もあった。

184

正常妊娠及び流産における Natural Killer 細胞の検討

名古屋市立大学産婦人科

○細井延行, 石丸忠敬, 山本恭史, 八神喜昭

目的: 正常妊娠及び流産における免疫機構に Natural Killer (NK) 細胞が、いかなる関わりをもつかを検索する目的で ^{51}Cr -release による NK 細胞活性を、又モノクロナール抗体である HNK-1 を用いて、NK 細胞数を算出した。

方法: 非妊婦 27 例, 正常妊婦 (初期 24 例, 中期 25 例, 後期 23 例), 流産 22 例を対象とした。NK 細胞活性は、標的細胞として、K 562 細胞を E:T=40:1 にて 37℃ 4 時間、培養し、 ^{51}Cr -release assay により、% Cytotoxicity を求めた。又、NK 細胞数は HNK-1 陽性細胞数を蛍光抗体法にて測定した。

成績: NK 細胞活性は、非妊婦 $4.82 \pm 1.02\%$ ($n=12$) 正常妊婦初期 $16.9 \pm 6.9\%$ ($n=11$), 中期 $19.4 \pm 7.6\%$ ($n=13$), 後期 $17.2 \pm 4.9\%$ ($n=11$) で非妊婦に比し、各期共、有意の低下 ($P < 0.01$) を示したが、流産群では、再び、 $4.66 \pm 1.11\%$ ($n=10$) に上昇し、非妊婦と差は認められなかった。そこで NK 細胞数を検討したが、非妊婦 $1.43 \pm 5.6\%$ ($n=15$) 正常妊婦初期 $1.16 \pm 3.7\%$ ($n=13$), 中期 $1.10 \pm 2.5\%$ ($n=12$), 後期 $1.13 \pm 3.1\%$ ($n=12$), 流産 $1.46 \pm 4.7\%$ ($n=12$) で正常妊婦にやや低下傾向がみられるものの、各群に有意差は認められなかった。以上より、妊娠中の NK 細胞活性の低下は、機能的低下であり、且流産では、NK 細胞活性の低下が認められない事を知り得た。

185

抗-Tja抗体が原因と思われる初期習慣性流産患者

名古屋市立大学産科婦人科学教室

○青木耕治, 藤澤 知, 田中博之, 水野金一郎, 八神喜昭

我々は、染色体検査も含めた従来の諸検査では原因不明な習慣性流産患者を対象として、その原因を究明すべく多方面の免疫学的研究を行ってきた。今回、非常に稀であり、そのほとんどが習慣性流産の既往症を持つ女性に見出だされている抗-Tja抗体を持つ妊婦を経験し、興味ある妊娠経過を観察中なので報告する。症例：26才の女性。過去5回の初期流産歴有り。夫婦とも従来の習慣性流産の検査はすべて正常。当科の特殊検査であるHLA抗原の検索では、A, B, C, DR, MT座について、妻から見た夫の不適合抗原は、Bw61抗原だけであり非常に主要組織抗原の類似した夫婦であった。但し、夫に対するHLA抗体を妻は既に所有していた。今回の妊娠経過について、4週2日時点で、妻の血清中の不規則性抗体は陰性であったが、6週5日時点で陽性となり、この為、夫婦の赤血球型抗原を検索した所、妻から見て夫のM, Fyb, P₁抗原が不適合抗原であり、20種類のパネルセルを用いたセログラフより、抗-P₁抗体を含んだ抗-Tja抗体ではないかと思われた。その為、市販の抗-Tja抗体とこの妻の赤血球を反応させた所、反応せず、寒冷凝集素価も正常であり、よってこの妻の抗体は抗-Tja抗体であると判断した。この抗体の性質は、夫の赤血球だけではなく血小板でも吸収され、IgMとIgG抗体であり補体結合性抗体でもあった。また、この抗体価は、6週5日で8倍、7週3日で16倍、8週0日で32倍（生食法、室温、30分にて。グリセリン処理済み同一血球を常時使用）と急上昇して来た。胎囊の発育も不良の為、8週1日時点で、P₁陽性血球による抗-Tja抗体吸収除去術を基礎実験を行った後に施行した。以後、現在（28週）まで抗体価は8倍を維持し、胎児はほぼ順調に発育してきている。結語：以上の如き症例の臨床経過及び検索結果よりみて、「抗-Tja抗体は初期胎児抗原をTargetとした初期習慣性流産の原因に成り得るのではないか」という結果を得たものと考えられる。

186

血中ステロイドホルモン測定による妊娠初期の予後判定

岡山大学医学部産婦人科学教室

○鈴木康之, 林 伸旨, 白河尚子, 五島良太郎, 清水一二美, 清水健治, 占部 清, 吉田信隆, 関場 香

〔目的〕妊娠初期の予後判定は超音波医学の進歩に伴って比較的簡便に行われつつあるが、なお妊娠7週以内での判定などは必ずしも十分ではない。そこで、高速液体クロマトグラフィーにて血中Estradiol (E₂), Estrone (E₁), Testosterone (T), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), 20-hydroxyprogesterone (20-OHP), Progesterone (P)を同時定量し、妊娠の予後について内分泌的アプローチを行った。〔対象〕当科不妊外来にて妊娠成立し、予後良好であったもの5例および予後不良であったもの5例について、妊娠6週（基礎体温より）における血清を測定に用いた。〔測定方法〕前処理は、血清0.5mlより各種ホルモンをC₁₈カートリッジに保持後、30%CH₃CNで洗浄、80%CH₃CNにて溶出させエーテル抽出した。高速液体クロマトグラフィーは既報の条件下に行い、E₂, E₁, T, 17-OHP, 20-OHP, Pを同時測定した。

〔成績〕予後良好例ではE₂: 0.58±0.30 ng/ml (Mean±SD), E₁: 0.34±0.30 ng/ml, 17-OHP: 26.2±11.7 ng/ml, 20-OHP: 11.2±11.5 ng/ml, P: 40.8±17.4 ng/mlであり、予後不良例ではE₂: 0.25±0.16 ng/ml, E₂: 0.17±0.14 ng/ml, 17-OHP: 6.8±5.6 ng/ml, 20-OHP: 1.7±1.0 ng/ml, P: 18.5±14.0 ng/mlである。Tは予後不良例は全例検出不能、予後良好例では3例で検出できた。予後不良例は予後良好例に比し、各種ホルモンともに低値傾向がある。しかし、予後不良例の中でも全てのホルモンが低値傾向をとるとは限らず、絶対値だけでなく各種ホルモンのRatioなどによる検討が予後判定に有用であるとと考えられる。〔独創点〕C₁₈カートリッジの前処理への応用で血清より各種ステロイドホルモンの同時測定が前処理25分、検出40分となり、臨床応用をより簡便なものとした。各種ホルモンのプロフィール分析による妊娠予後判定へのアプローチを可能とした。

187

過去6年間の習慣性流産症例の統計的考察（特に生児を得た症例の検討）

大阪医科大学産婦人科学教室 ○坪倉省吾 奥田喜代司
神田隆善 前田洋一 福田吉彦 杉本 修

（目的）習慣性流産の原因の一つとして性器異常とくに子宮疾患が重要であることは、古くから指摘されている。当教室でも、子宮奇形、子宮腔癒着症、子宮筋腫等の診断に、子宮卵管造影法に加えて子宮内視鏡を導入し、その有用性や、Jones—Jones氏手術や子宮腔癒着はく離術の不妊症に対する有効性などを報告してきた。今回、我々は、過去6年間の当教室での習慣性流産例に対し、子宮疾患を中心にその原因、治療および予後について検索した。とくに生児を得た症例には分娩時および分娩後の合併症についても検討した。

（対象）過去6年間に当教室を初診した22510例のうち、3回以上連続して流産した症例の142例を対象とし、そのうち挙児希望例を中心に検討した。

（結果）3回以上連続する流産既往症例142例のうち、挙児希望例は56例であった。その主な原因疾患は、子宮奇形15例（27%）、子宮腔癒着症6例（11%）、子宮頸管不全3例（5%）、子宮筋腫5例（9%）、卵巣嚢腫2例（4%）、染色体異常2例（4%）で、原因不明または未検索例が23例（41%）もあった。これらのうち治療可能な疾患に対し、主に外科的治療を施し、32例（57%）が妊娠したが、生児を得た例は16例で半数は流産を繰り返した。生児を得た16例の主な治療法としては、入院安静のみ6例、シロッカー氏手術施行3例、Jones—Jones氏手術、腔式子宮腔癒着はく離術、筋腫核出術、卵巣嚢腫摘出術施行例は各々2例であった。また、生児を得た16例の分娩時の合併症をみると、弛緩性出血（5例）や胎盤癒着（3例）などの異常が多くみられた。これら症例の中には子宮疾患の判明しなかった症例もあり、習慣性流産の原因の一つとして子宮については器質的疾患だけでなく機能的異常の重要性をうかがわせる結果であった。

188

不妊症患者に対するHSGとラパロスコピー診の比較

東北大学医学部産科学婦人科学教室

今泉英明、森良一郎、八日市谷 隆、星 和彦、星合 昊、鈴木雅洲

1982年1月より1983年5月までの間に東北大学附属病院を訪れた不妊を原因とする患者のうち、双方の検査を施行した62例について、それぞれの所見を子宮体部、右卵管、左卵管などの部位別に比較し、検討した。又、卵管の通過性についてHSGでは造影剤、ラパロスコピー診下では色素を用いて検討した。

子宮体部所見では、HSGで正常と判断した症例中ラパロスコピー診でも正常と判断した症例は64.9%異常と判断したものは35.1%であった。逆にラパロスコピー診下で正常と判断した症例中HSGでも正常であったものは68.6%、異常は31.4%であった。

右卵管所見では、HSG下で正常と判断した症例中ラパロスコピー診でも正常であったのは36.8%、異常は63.2%であった。逆にラパロスコピー診で正常と判断した症例中HSG正常は87.5%、異常12.5%であった。左卵管についても右卵管と同様の傾向を認めた。

以上のことから次のことが判明した。1. 子宮体部所見からはHSGラパロスコピー共に所見の一致率は同様である。これはHSGが内腔をラパロスコピーが外側を主として検査するものである為それぞれに限界があることによる。2. 卵管部の所見からはラパロスコピー診の方の一致率が高い。これはHSGによっては卵管周囲の癒着を判断し難いことによる。

卵管通過性について双方の検査の一致率は62.5%であった。不一致の症例のうちHSGで通過していてもラパロスコピー診下で非通過のものと逆にラパロスコピー診下で通過していてもHSGで非通過のものはほぼ同様の確率であった。以上のことより不妊症の診断にはHSGラパロスコピー診両方が必要であり一方のみの検査法のみでは不十分であるといえよう。

189

不妊症患者 253例の腹腔鏡所見

— HSG との対比 —

東海大学医学部産婦人科

○小林善宗, 井上正人, 本田育子, 藤井明和

産婦人科領域における腹腔鏡の診断的価値の重要性は言うまでもないが、不妊症領域においても重要な検査法の1つである。すでにCohenらは、不妊症における腹腔鏡の適応について詳細を述べているが、HSGと腹腔鏡の診断不一致についても、各国において比較検討され、いずれも40%前後の不一致を報告している。我々も、卵管疎通障害のみならず、いわゆる原因不明不妊に対しても積極的に腹腔鏡検査を施行してきたが、今回、254例の不妊症腹腔鏡所見の分析、とくにHSG所見との比較検討について報告したい。254例の内訳は、いわゆる原因不明不妊104例(40.9%)、卵管疎通障害91例(35.8%)、子宮内膜症17例(6.7%)、Second Look 31例(12.2%)、排卵障害11例(4.3%)であるが、施行した腹腔鏡検査の主たる所見は、子宮内膜症63例(60.6%)、卵管周囲・卵管采周囲癒着17例(16.2%)、子宮筋腫4例(3.8%)、正常20例(19.0%)であった。HSG所見上卵管疎通障害91例(卵管狭窄1例を含む)において、両側卵管閉塞49例中14例は、腹腔鏡色素通水検査にて片側ないし両側の通過が確認された。同様に、片側閉塞41例中13例に両側通過が確認された。計27例(29.7%)に、HSGと腹腔鏡所見にて卵管疎通性に不一致がみられた。254例すべてに対して、HSG所見と腹腔鏡所見とを比較検討してみると、一致例103例(43.8%)、不一致例93(39.6%)、判定不明例39(16.6%)であり、諸家の報告の不一致率と同様の結果が得られた。不妊症における腹腔鏡の診断的価値は大きく、我々の結果でも、約60%に子宮内膜症の存在が確認された。諸家の報告とも一致し、不妊症と子宮内膜症との関係が強く示唆された。又、HSG所見との不一致も約40%と諸家の報告と同様の結果であった。腹腔鏡は不妊症のルーチン検査の1つとして、今後積極的に行う価値があると考えられる。

190

夫の精液所見と妻の腹腔鏡所見の関係

釜石市民病院
東北大学中谷 一夫, 吉田 仁秋, 大井 嗣和
星合 晃

不妊夫婦の診療において、女性側にいわゆる初期ルーチン検査で異常が認められず、男性側に infertile とはいかない迄も、subfertile な因子が見られた場合、ややもすれば不妊の責任は、男性側に向けられてしまい、女性側に潜在するかもしれない不妊因子は、長期間見逃されてしまいやすいと思われる。私共はこのような条件下にある女性7例に laparoscopy を行い、4例に不妊因子となり得る異常所見を見出した。このような場合、精子賦活剤、A I H等が治療の主体となる場合が多いと思われ、あらかじめ女性側の不妊因子の完全な除外が必要であることから、初期ルーチン検査の一つとして男性側 fertility とは別に、とくに subfertile の場合の女性側の laparoscopy の必要性を認識した。そこで同期間に行った男性側も fertile な、いわゆる原因不明不妊症の laparoscopy 所見をも含めて、少数例ながら多少の分析を試みた。その結果、夫の subfertile な精液に原因ありとしていた7例の女性のうち4例に不妊原因となり得る腹腔鏡所見を得た。そのうち原発不妊5例中の2例は子宮内膜症、3例は正常、続発性不妊2例は子宮内膜症と卵管周囲癒着症であった。これらは夫側に精液所見にて subfertile な因子が見られ、妻側にいわゆる初期ルーチン検査にて異常がない場合、不妊の原因はえてして夫に向けられてしまい、妻側に潜在しているかもしれないもっと重大な不妊因子が長期間見逃されてしまう可能性が考えられる。この様な場合、漫然と長期間の精子賦活剤、A I Hの繰り返しが行われやすく、男性側 subfertile の場合にも女性側に一応ルーチン検査としての腹腔鏡検査の必要性を強く感じるものであった。

不妊症ならびに不育症における Hysteroscopic findings の検討

東海通信病院 産婦人科

○小池 皓弼 生田 克夫

最近10年間に子宮鏡検査を施行した411症例の自験例のうち、不妊症ならびに不育症の87症例について子宮鏡所見よりの検討を行った。不妊症、不育症で子宮鏡検査を施行する理由としては、HSGにて陰影欠損を認めた症例、あるいはより確実な診断の為、または鑑別診断の為、もしくは子宮鏡下での処置を期待する時などに子宮鏡を施行する事が多い。

原発性不妊症30症例については、HSGにて陰影欠損が認められ、その鑑別診断の目的にて子宮鏡検査を施行した症例が多い。子宮鏡検査施行前の臨床診断名については不妊症の診断以外では、粘膜下筋腫と壁内筋腫が5症例、双角単頸子宮1症例、結核性子宮内膜炎の疑い2症例、子宮発育不全症1症例等であった。子宮鏡検査後の診断では Endometrial polyp が12症例と多く、粘膜下筋腫は3症例であった。

続発性不妊症12症例については子宮鏡検査後の診断において、子宮腔癒着症が4症例と多く、Endometrial polyp は3症例であり、異常所見の認められなかった症例も3症例あった。この内、子宮腔癒着症と Endometrial polyp の症例については子宮鏡検査時に診断とともに治療を行ない、その後の経過も良好であった。

不育症46症例（続発性不妊症1例を含む）について子宮鏡検査前の診断としては子宮腔癒着症が17例あったが、そのうち5例については子宮腔癒着症の所見を認めず、鑑別診断方法としての子宮鏡検査の重要性が認識された。

子宮鏡検査は子宮腔内の鑑別診断のみならず、Endometrial polyp ならびに子宮腔癒着症に対する治療処置も子宮鏡下に実施できる事も子宮鏡検査の意義を高める。

高感度赤血球凝集反応による血中LH測定法

徳島大学医学部産科婦人科学教室

○山野修司、長谷部宏、苛原 稔、鎌田正晴、奈賀 脩、

京都大学医学部産婦人科 森 崇英

血中LHの測定は一般的にはRadioimmunoassay (RIA) のキットが用いられる。しかし、その測定時間は4日間を要し、さらに放射性同位元素を使用するため特殊な施設を必要とする。他方、抗原あるいは抗体を感作した赤血球を用いた受身赤血球凝集反応は特殊な施設の必要がなく操作も簡便である。感度に関してもHi-gonavis kitは12.5 m IU/ml (LH) とほぼRIAに匹敵する感度を持っている。しかし、尿中ホルモンのみが測定可能であり血中LHの測定には利用できなかった。今回、われわれは血清中のLHを抽出する方法により、尿中低単位hCG、LH測定キットであるHi-gonavisを利用した血中LH測定法を開発したので報告する。まず、赤血球凝集反応に関与する血中阻害因子を除去したうえ血中LHを最も効率的に抽出するために、抽出に用いる溶媒およびその濃度、至適pH、反応温度および反応時間につき検討を加え最適抽出条件を決定した。次に種々の患者血清につき本測定法およびRIAにて測定し、その相関度を検討した。さらに実際の不妊患者につき4時間毎の血中LHを本測定法にて測定した。

本測定法の測定感度は27.2-31.9 m IU/mlと高く、RIAとの相関は0.917と良好であった。また本測定法で不妊患者血清中LHを測定した結果、LHサーージ開始時点の立ちあがりをとらえることが可能であった。以上、本測定法は簡便な抽出操作により血中LH測定が可能であり、排卵予想時間の推定に極めて有用であることが判った。

193

新開発 E₂-EIA の実用化

千葉大学医学部産婦人科

○寺田夏樹, 城武昇一, 内藤正文, 小堀恒雄, 高見沢裕吉

【目的】E₂の測定は卵胞成熟の指標として重要である。今回、³H-RIAに匹敵する高感度EIAの実用化を行い、排卵誘発時のモニタリングに供した。【方法】測定原理は、新たに合成した6-Biotinylethylenediamino E₂をtracerとして試料E₂と共に抗体へ競合後、酵素標識アビジンを抗体に結合したtracerのビオチン部に反応させ、その酵素活性からE₂を算出した。incubation時間とサンプル前処理方法、妨害反応の研究から迅速化を計った。多数検体のB/F分離と吸光度測定は96穴マイクロプレートに固相に用いて簡略迅速化した。トレーサーの長期保存条件をHPLCとEIAにより検討した。【結果】競争平衡はtracer及び試料各50μLの時、37℃で1時間或いは40℃で50分程でプラトーに達した。緩衝液に牛血清γ-G分画を添加することにより非特異反応が除け、セラチン添加により脂肪類の妨害を抑えた。マイクロプレート固相により、96検体の洗浄吸引及び吸光度測定が一度に行え、バラツキのCVはintra 2.3%, inter 5.5%で信頼性が向上した。tracerは凍結或いは乾燥保存により長期に安定である。本法をhMG-hCG療法における血中E₂値のモニタリングに用いた。hMG-hCG療法を施行した19症例の排卵群におけるhCG投与時の血中E₂値は563 pg/mL ~ 1181 pg/mL, 平均896 pg/mLで、この中に卵巣過剰刺激症候群を起こした症例は無かった。

194

不妊患者の治療を目的とした尿中Pregnanediol-3-glucuronideの簡易測定法について

帝京大学 医学部産科婦人科教室

池川 明 神戸川 明 沖永荘一 荒井 清

〔目的〕不妊症には種々の原因があるが、黄体機能不全の診断には従来から血中Progesteroneが測定されている。しかし、その測定方法には採血時の侵襲、操作の煩雑性などの欠点がある。今回、我々はこれらの診断に早朝尿中Pregnanediol-3-glucuronideをDirect RIAで極めて簡単且つ頻回に測定できる方法を確立したので、報告する。〔方法〕スピッツ試験管に20α-hydroxy-4-Pregnen-3-one[1,2-³H]5000dpm 10μlのMeOH液を加え、これに水で25倍と100倍に希釈した早朝尿50μlを各々加え、抗Pregnanediol-3-glucuronide-BSA血清50,000倍希釈液200μlを加えてVortex後、室温で30分incubationして競合的結合反応させ、これに飽和硫酸250μlを加えて遠沈し、B/F分離、上澄をカウントして尿1mL中のPregnanediol-3-glucuronide(Pdiol-3-Gと略す)のμg数を計算した。尚、StandardはPdiol-3-Gを0~5 ngを用いたが従来の値と比較する為Pdiol換算値として示した。〔結果〕従来の我々のPdiolのRIA法はPdiol³Hを用いたが、20α-hydroxy-4-Pregnen-3-one[1,2-³H]の方がS.A.が高く、また、抗体とのaffinityも高いことから、より感度の高い標準曲線が得られ、精度、感度ともに上昇した。また、従来はPdiol-3-Gの純品がなかった為、Pdiolを代用していたが、今回、Pdiol-3-Gとして測定出来た。尚、本法は尿の希釈率が高いことから、尿中の不純物による影響はみられなかった。測定に要する時間は、1~2時間で簡便であることから臨床的に経時的応用が可能であった。〔測定値〕正常婦人の黄体期のPdiol-3-G値は5.2±1.4 μg/mLであるのに対して、黄体機能不全不妊患者の黄体期の最高値はいずれも2.5 μg/mL以下であった。尚、本法は流産傾向のある婦人の管理にも有用である。

195

マイコン自動精液検査装置 (BPP system) による精子運動の検討
—温度と精子運動—

神戸大学医学部泌尿器科学教室

○羽間 稔, 岡 伸俊, 浜口毅樹, 岡田 弘, 松本 修, 守殿貞夫,
石神襄次

精子運動能は妊孕力の良否を決定する重要な因子の一つであるが、精子数などと異なり客観的に評価されることは少ない。そこで我々は精子運動の客観的評価を目的として新しい Multiple exposure photography method (MEP法)を開発し、第25回日本不妊学会総会以来、その有用性について報告してきた。その後、本法をさらに発展させ、microcomputerによる2値画像処理方式の自動精液検査装置 (Bi-level picture processing system, BPP system)を開発し、簡便かつ客観的な精液検査法の確立をめざしている。

本 system はまず Makler の $10\mu\text{m}$ 計算盤に入れた精液中の精子の像を位相差顕微鏡を通してテレビカメラでとらえる。その画像は閾値処理によって光った精子頭部だけが黒い背景の中に白点としてみえる単純像に変換される。この2値静止画像は一定間隔 (通常 49.6 msec) で断続的に10枚のメモリーにデジタル化して記憶される。これにより約0.5秒間の精子運動が記録されることになる。そして第1画面から第10画面までのX, Y座標におけるそれぞれの白点、すなわち精子頭部の位置の変化を順次追うことによって個々の精子の移動距離及びその軌跡が計測され、精子濃度、運動率、運動速度が自動的に算出されるのである。

精子運動が温度の影響を強く受けることは古くから知られているが、これを客観的な評価法で判定した報告は少ない。そこで我々は新しく開発したBPP systemを用い、以下の2実験を行った。(1) $10\mu\text{m}$ 計算盤に入れた精液の温度を顕微鏡の stage warmer によって段階的に変化させ、その間の精子運動の変化を観察した。(2)一定温度(室温, 体温)下に長時間保存した場合の精子運動、細菌, PHの関係を検討した。以上、これらの成績を本装置の紹介とともに報告する。

196

睾丸体積測定法の臨床的意義 (米国人測定経験)

○滝原博史, 馬場良和, 磯山理一郎, 原田宏行, 川井修一, 清水芳幸,
藤井光正, 那須誉人, 酒徳治三郎 (山口大泌)

Cosentino, M. J., Cockett, A. T. K. (米国, ロチェスター大)

男子不妊症の診察の際に必ず行なわれねばならない睾丸体積測定は、その重要性にもかかわらず利用されない傾向があった。その理由として、簡便で再現性の高い睾丸測定器のなかった事と、その正常値が報告者により大きな差の見られた事などが挙げられる。山口大学泌尿器科学教室において考案作製した睾丸測定器は前立腺癌患者の除手術後の睾丸体積の実測値と極めて高い相関を示した事 ($r=0.81$) はすでに報告した (Fertil. & Steril. 39巻, 1983年, 6月)。

睾丸体積と精液所見, 血清性ホルモン濃度などの関連については、山口大学泌尿器科の成績をすでに報告した (西日本泌尿器科44巻, 1982年, 5月)。

この度、米国ロチェスター大学において上述の睾丸体積測定器を使用し米国人305名について睾丸体積と睾丸機能との関係を検討し次の結果を得た。正常値は 17 ml 以上。睾丸体積は血清 FSH ($r=0.589$), 総精子数 (0.566), 精子濃度 (0.522) と最も高い相関を示し、精子運動率 (0.400), 正常精子率 (0.262), 未熟精子率 (-0.320), さらに血清 LH (-0.376), 血清テストステロン (0.295) とも有意の相関を示した。この様に睾丸体積は精子の量と最も良く相関し、精子の質、さらに Leydig細胞機能とも有意の相関を示した。しかも、体積が 14 ml 以下になると、精子の量、精子の質、Leydig細胞機能に低下の傾向が認められた。したがって睾丸体積は睾丸機能を良く反映し、アンドロロジー・クリニックにおける患者の初診時には、必ず睾丸体積を測定されるべきことが再確認された。また、従来の欧米で報告された正常値は本邦における報告よりもかなり高めであったが、我々も日米間に差を認めており、体重の差などに起因する人種差もあることが推定される。

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷6頁（図表を含む）以内とし、超過頁並びに特に費用を要する図表および写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録並びに、ダブルスペース2枚以内の欧文抄録（題名、著者名、所属を含む）を添付すること。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入しかつ本文中に挿入すべき位置を明示すること。
6. 記述は、和文又は欧文とし、和文は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字は算用数字とする。学術用語および諸単位は、それぞれの学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：題名、誌名、巻数：頁数、年次
原則として、特に原著の場合は著者名を全員あげる。
誌名は規定または慣用の略字に従うこと。特に号数を必要とする場合は、巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む、すなわち
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

- 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。

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。

日本不妊学会雑誌 28 巻 4 号

昭和58年9月25日 印刷
昭和58年10月1日 発行

編集兼 発行者	芦原慶子
印刷者	中村清雄
印刷所	東京都品川区上大崎3-12-15 一ツ橋印刷株式会社
発行所	東京都品川区上大崎3-12-15 社団法人 日本不妊学会 東京都新宿区 市ケ谷砂土原町1丁目1番 保健会館別館内 Tel (03) 267-4635 振替口座番号 東京 7-93207