

# 日本不妊学会雑誌

第 29 卷

第 4 号

昭和 59 年 10 月 1 日

## — 目 次 —

第29回（社）日本不妊学会学術総会抄録号

### 原 著

正常 prolactin 血症性不妊症における bromocriptine

療法の有効性の指標としての TRH 250  $\mu$ g 負荷試験……………高橋 晃・他…1

薬剤内服による乳汁分泌無月経症候群の検討……………広橋 武・他…6

漢方薬投与の内分泌学的検討

—温経湯による短期的無月経治療の試み—……………朝海 怜・他…11

Cyproheptadine の投与により治療され、妊娠

分娩に至ったクッシング病の1例……………須藤 寛人・他…18

当科不妊症外来の最近10年間の臨床統計

—(1972~1976)と(1977~1981)の比較—……………田中 昭一・他…23

ヒト精子 Acrosome reaction における

Lysophospholipid および Fatty Acid の関与……………京野 広一・他…33

幼若期停留精巣作成ラットにおける視床下部

—下垂体—性腺系の変化

(第2報)—ホルモンレベルの変化—……………石田 規雄…38

乏精子症に対する Coenzyme Q<sub>10</sub> 内服療法の効果と

末梢血中 LH, FSH, および Testosterone 値の変動……………藤井 徳照・他…44

男子不妊症患者に対する補中益気湯の使用経験……………光川 史郎・他…50

AIH にて妊娠した逆行性射精の1例……………寺田 為義・他…58

# Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 29, No. 4, 1984)

Japanese Society of Fertility and Sterility

## CONTENTS

- Prolactin Response to Thyropin-releasing Hormone in Normo-prolactinemic  
Infertile Women with Clinical Effects of Bromocriptine ..... *A. Takahashi*  
*H. Okamura K. C. Lin M. Koshida T. Mori* ..... 1
- Drug Induced Galactorrhea Amenorrhea Syndrome ..... *T. Hirohashi K. Tanaka*  
*Y. Sudo N. Nishimura Y. Sato* ..... 6
- Endocrinological Study on Kampo Medicine Using UNKEI-TO in Secondary  
Amenorrheic Women ..... *R. Asakai K. Okada S. Sassa*  
*S. Sakamoto E. Obata R. Okamoto* ..... 11
- A Successful Pregnancy with Cyproheptadine HCl in A Patient with  
Cushing's Disease ..... *N. Sudo M. Furuya O. Arakawa*  
*M. Ueda H. Kamoi A. Yamada* ..... 18
- A statistical study of our infertility clinic (1972-1981)  
—Comparison of cases between (1972-1976) and (1977-1981)—  
..... *S. Tanaka H. Yamamoto T. Endo H. Hata*  
*M. Fujii Y. Shimoya A. Azumaguchi M. Hashimoto* ..... 23
- Influence of Lysopholipid and Fatty Acid on the Acrosome Reaction  
of Human Spermatozoa ..... *K. Kyono K. Hoshi A. Saito*  
*A. Tsuiki K. Momono H. Hoshiai M. Suzuki* ..... 33
- Alterations in the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Function in  
Cryptorchidism Developed in Immature Rats.  
II—Changes in Hormone Levels—..... *N. Ishida* ..... 38
- Clinical Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> for Oligozoospermia and Changes  
of LH, FSH and Testosterone Levels in Peripheral Vein  
..... *N. Fujii M. Hoshino K. Miyamoto*  
*H. Yoshida K. Imamura* ..... 44
- Application of "HOCHŪEKKITŌ" in The Patients of Male Sterility  
..... *S. Mitsukawa M. Kimura H. Ishikawa S. Oriyasa* ..... 50
- A Case of Retrograde Ejaculation whose Wife Conceived by AIH  
..... *T. Terada K. Umeda T. Katayama*  
*R. Izumi T. Arai* ..... 58

## 正常 prolactin 血症性不妊症における bromocriptine 療法の有効性の指標としての TRH 250 $\mu$ g 負荷試験

Prolactin Response to Thyrotropin-releasing Hormone in  
Normo-prolactinemic Infertile Women with Clinical  
Effects of Bromocriptine

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  
Akira TAKAHASHI Hitoshi OKAMURA Kuo-Cherng LIN  
越田 光伸 森 崇英  
Mitsunobu KOSHIDA Takahide MORI

Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Faculty of  
Medicine, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

Prolactin (Prl) 基礎値から正常 Prl 血症と考えられる不妊症患者63例に TRH 250 $\mu$ g 負荷テストを行ない、うち32例に bromocriptine 療法 (1.25-2.5mg/日 $\times$ 14日間) を試み、正常 Prl 血症における bromocriptine 療法選択の指標として TRH 負荷試験の有用性について検討した。

1) TRH 負荷に対する Prl 増加値は Prl 基礎値, LH-RH 負荷に対する LH 増加値との間に有意の相関を示さなかつた。2) Bromocriptine 療法の効果判定を行なつた28例中5例が妊娠し、4例で排卵が誘発され、8例で黄体機能の改善がみられた。3) Bromocriptine 療法が有効であつた症例の大部分で TRH 負荷における Prl 増加値は Prl 基礎値の7倍以上であつた。

この結果は、Prl 基礎値に比して TRH 負荷に対する Prl の分泌反応が亢進している症例、すなわち、種々な刺激により容易に Prl 過剰状態となる症例において bromocriptine 療法が有効である可能性を示唆している。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 29(4), 409-413, 1984)

### 緒 言

Prolactin (Prl) 分泌異常が排卵障害の原因の一つとして認識され、また prolactin inhibiting factor としての dopamine の臨床応用<sup>1)</sup>がなされて以来、高 Prl 血症性不妊症婦人の妊娠成功例の報告が増加している<sup>6)</sup>。このため近年、正常 Prl 血症性不妊症においても dopamine agonist である bromocriptine の応用が試みられているが<sup>3,10,13,14)</sup>、その治療対象の選択基準の検討は未だほとんどなされていないといつても過言ではない。高 Prl 血症の診断基準としては 30ng/ml 以上の安静時血中 Prl 値が一般に用いられるが<sup>1)</sup>、Prl 分泌は種々な刺激により容易に亢進することが知られており、安静時

の Prl 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。そこでわれわれは、Prl 分泌状態をよりよく把握するために、安静時 Prl 値に加えて TRH 負荷に対する Prl 分泌反応を同時に検討し、Prl 基礎値からは正常 Prl 血症と考えられる不妊症における bromocriptine 療法選択の指標を、TRH 負荷に対する Prl の反応状態から解析しうる可能性を得たので報告する。

### 対象および方法

1. 昭和57年9月から58年10月までの期間に当科不妊外来を受診した症例の中で血中 Prl 値が 30ng/ml 以下で乳汁漏出を伴わない症例63例を対象として、月経周期1~7日に TRH250 $\mu$ g (田辺製薬) および LH-RH

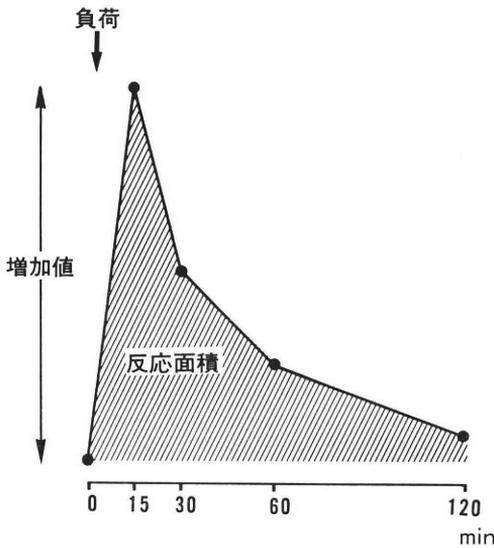


図1 負荷試験結果の検討方法  
 增加值 = 最大反応値 - 前値

100 $\mu$ g (第一製薬) を静脈内投与し、投与前、投与後15、30、60、120分の血中 Prl、LH、FSH 値を測定した。対象の内訳は第II度無月経症8例、第I度無月経症21例、自然排卵を認めるが黄体機能不全や遅延排卵を伴う症例34例であった。対照として、基礎体温表から正常排卵性周期を有することを確認した成熟婦人32名に同様の TRH 負荷、LH-RH 負荷を行なった。検体は採血後直ちに遠心分離し、血漿を測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。Prl、LH、FSH の測定には各々の RIA キット (第一ラジオアイソトープ研究所) を用いた。增加值は頂値から前値をひいたものとし、反応面積は図1に示すような方法で求めて測定結果を分析した。

2. 上記63例の正常 Prl 血症性不妊症例の中で TRH 負荷に対する Prl 分泌反応が比較的亢進していた32例に bromocriptine 療法を行ない、その有効性を検討した。bromocriptine は月経または消退性出血開始日より1.25-2.5mg/日を14日間投与したが、嘔気、食欲不振等の副作用による脱落例が4例あり、有効性の判定は28例について行なった。判定は妊娠の成立、黄体機能不全の改善、無排卵症例については排卵誘発の成功を有効とした。黄体機能の評価は一部血中 progesterone 値を指標としたが<sup>3)</sup>、主に基礎体温表の解析から判定した<sup>2)</sup>。

結果

1. 正常排卵性周期婦人における TRH 負荷、LH-RH 負荷の結果を図2に示す。TRH 負荷では增加值と反応面積の間に良好な相関を認めたため ( $r=0.89$ )、

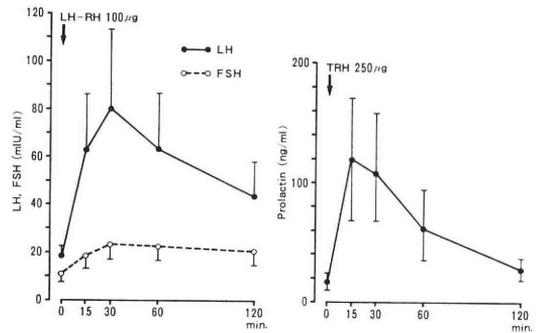


図2 正常排卵性周期婦32人名における LH-RH 負荷試験、TRH 負荷試験 (平均 $\pm$ S.D.)

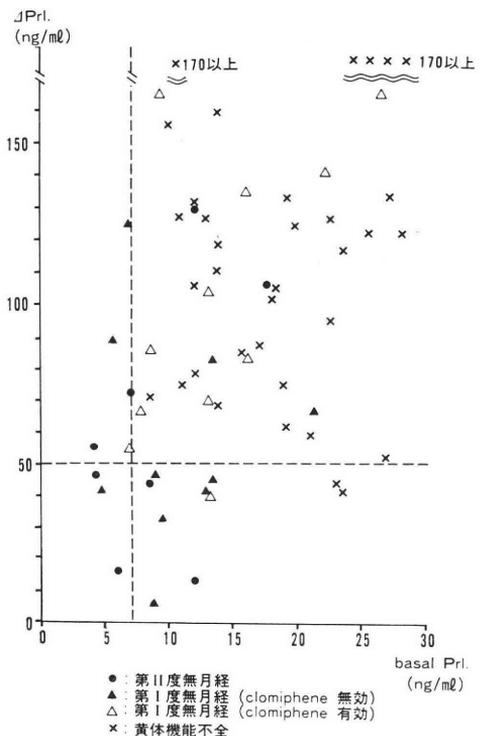


図3 Prl 基礎値、Prl 增加值と各症例の臨床像

以後の検討では、TRH 負荷に対する Prl 分泌反応の指標として增加值を用いた。Prl 基礎値と增加值との間には有意の相関はみられず、また TRH 負荷に対する Prl 增加值と LH-RH 負荷に対する LH 增加值との間にも相関はみられなかった。

不妊症患者の対象症例を A. 第II度無月経例、B. 第I度無月経例で clomiphene による排卵誘発の無効例、C. 第I度無月経例で clomiphene の有効例、D. 自然

表 1 正常 Prl 血症性不妊症における bromocriptine 療法の効果

|               |    | 有 効  |       |        | 無 効 |
|---------------|----|------|-------|--------|-----|
|               |    | 妊婦成立 | 排卵(+) | 黄体機能改善 |     |
| 第II度無月経       | 1  | 0    | 0     | 0      | 1   |
| 第I度無月経        |    |      |       |        |     |
| clomiphene 無効 | 7  | 1    | 4     | —      | 2   |
| clomiphene 有効 | 11 | 2    | —     | 5      | 4   |
| 黄体機能不全        | 9  | 2    | —     | 3      | 4   |
| 計             | 28 | 5    | 4     | 8      | 11  |
|               |    | 17   |       |        |     |

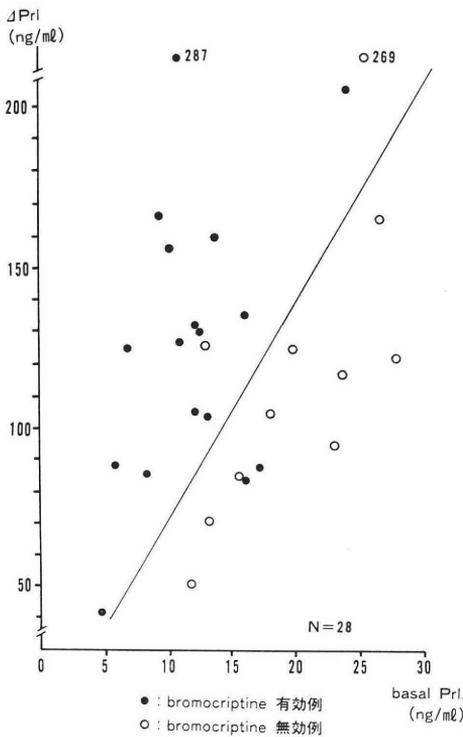


図 4 Prl 基礎値, Prl 増加値と bromocriptine 療法の有効性

排卵を認める例の 4 群に分け, その臨床像と Prl 基礎値, TRH 負荷に対する Prl 増加値との関連を検討すると, A, B 群の大部分は Prl 基礎値が 7ng/ml 未満, あるいは Prl 増加値が 50ng/ml 未満であり, 逆に C, D 群は Prl 基礎値が 7ng/ml 以上でかつ増加値が 50ng/ml 以上であった (図 3)。

2. Bromocriptine 療法を行なった正常 Prl 血症性不妊症 28 例の内訳は, 第 II 度無月経例 1 例, 第 I 度無

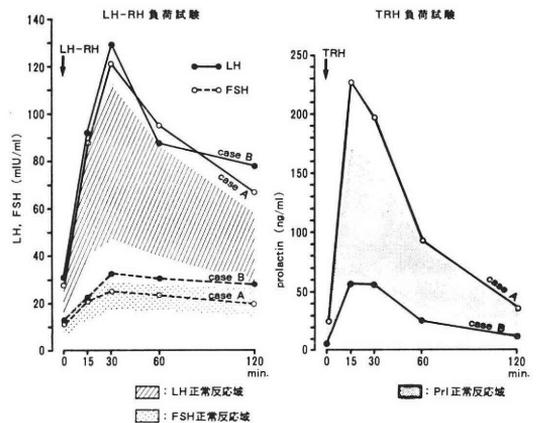


図 5 症例 A, 症例 B における LH-RH 負荷試験, TRH 負荷試験

月経例 18 例, 黄体機能不全例 9 例であった。この中の 5 例で妊娠の成立をみており, その他に排卵が誘発された無月経症例 4 例, 黄体機能の改善がみられた症例 8 例と, 17 例で bromocriptine 療法が有効と判定された (表 1)。これら 28 例の Prl 基礎値と増加値の関連をみると, 少数例の例外はあるが, 有効例と無効例は  $Y=7x$  の線により分けられた (図 4)。

図 5 に bromocriptine 療法が有効であった第 I 度無月経例 2 例の TRH 負荷, LH-RH 負荷に対する Prl, LH, FSH の反応を, 図 6 に症例 A の妊娠に至る経過を示す。症例 A, B はいずれも clomiphene 100mg または 150mg-prednisolone 5mg 各 5 日間投与が無効であったが, bromocriptine 2.5mg の 14 日間服用を併用したところ, 各々月経周期 16, 20 日目に排卵が誘発され, 妊娠が成立した。症例 A における TRH 負荷に対する Prl 分泌反応は, 正常反応域の上限以上で増加値は前値の約 9 倍であった。症例 B の Prl 分泌反応は, 正常反

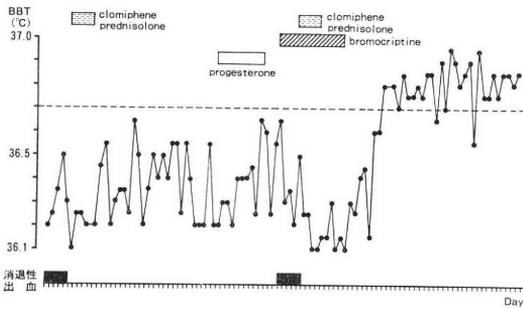


図 6 症例 A の妊娠に至る経過と BBT

応域の下限以下であったが、この症例においても増加値 42.4ng/ml は前値 4.7ng/ml の約 9 倍であった。LH-RH 負荷に対する LH, FSH の反応は A, B 例共に正常反応の上限を上まわっていた。

### 考 察

PrI 分泌予備能検査としては TRH 500 $\mu$ g 負荷試験が一般に行なわれるが<sup>5)</sup>、これまでは高 PrI 血症における反応が不良であること以外は臨床的意義に乏しい感があった。この方法では過剰の TRH 負荷により微妙な PrI 分泌反応の差異が隠されている可能性もあるため、今回われわれは TRH 負荷量を 250 $\mu$ g と半減して負荷試験を行なった。これに伴い反応頂値はほとんどの例で負荷後 15 分にみられ、また反応面積と増加値もよく相関したため、以後の反応の解析には負荷前値および 15 分値で行なうことが可能であった。

対照とした正常排卵性周期婦人の TRH 負荷に対する PrI 増加値は PrI 基礎値、あるいは LH-RH 負荷に対する LH 増加値との間に相関を示さなかった。このことは TRH 負荷に対する PrI 分泌の反応は PrI 基礎値あるいは LH-RH 負荷試験の結果からは推測ができないことを示している。

正常 PrI 血症性不妊患者の臨床像と PrI 基礎値、TRH 負荷に対する PrI 分泌反応の関連を検討すると、第 II 度無月経例、第 I 度無月経例の中で clomiphene に無反応な例の大部分は PrI 基礎値が 7ng/ml 未満、または PrI 増加値が 50ng/ml 未満であった。このことから、視床下部-下垂体-卵巣系が clomiphene に反応するためには、ある程度以上の PrI 基礎分泌と同時に、TRH 負荷のような分泌刺激に反応する予備能が必要である可能性が考えられる。しかし、この分泌予備能が視床下部-下垂体-卵巣系機能にどのような機構で関与するかという点については不明である。一方、下垂体の lactotroph の TRH に対する感受性は estrogen により増加することが知られており<sup>11)</sup>、このことから clomiphene に反

応するには、PrI 増加値として 50ng/ml 以上の PrI 分泌反応をもたらす程度の estrogen レベルが必要とされる可能性も考えられる。

正常 PrI 血症性不妊症における bromocriptine 療法では、脱落例 4 例を除く 28 例中 17 例で有効であった。正常 PrI 血症性月経異常での bromocriptine の応用は Tolis, et al. の報告以来、諸家により試みられている。本剤の投与は血中 PrI 値の低下と共に血中 estradiol 値の上昇をもたらす<sup>10)</sup>とされるが、血中 LH 値については変化しないとの報告と上昇するとの報告がみられる<sup>3,4,10)</sup>。正常 PrI 血症における本剤の作用機序は、これらの報告から PrI 分泌の抑制作用、LH-RH および LH の分泌刺激作用、卵巣に対する直接作用等の機序が考えられるが、未だ不明な点が多く、本療法の適応症例の選択は困難であった。Bromocriptine 療法の有効例と無効例の治療前 PrI 値には差を認めないが、治療後の PrI 値は有効例で有意に高値であったことから、本剤の有効例と無効例の間に PrI 分泌能の違いのあることが示唆されるとの意見もある<sup>3,14)</sup>。また Corenblum et al.<sup>9)</sup> Pellion et al.<sup>12)</sup> は bromocriptine 有効例の TRH 負荷に対する反応頂値が無効例に比して大であったとしている。しかし、今回のわれわれの症例では、bromocriptine 有効例の中でも症例 A を始めとする 5 例は、その TRH 負荷に対する反応が正常反応域をこえていたが、残りの 12 例の反応頂値は正常域にあった。また、症例 B の如く正常に達しない反応頂値をとる有効例もみられており、単に TRH 負荷に対する反応頂値からみた PrI 分泌能の増大という観点のみでは本剤の有効性は説明できないと思われる。今回の検討では、bromocriptine 療法有効例のうち 2 例を除いた他のすべての症例で（反応頂値が正常域を越えない症例も含めて）TRH 250 $\mu$ g 負荷による PrI 増加値は基礎値の 7 倍以上を示していた。この結果は、PrI 基礎分泌量に比して TRH 負荷による PrI 分泌反応量の大である症例、換言すれば様々な刺激により、その個体にとつての PrI 過剰状態が容易にもたらされる症例において、bromocriptine が有効である可能性を示している。われわれは、本剤の正常 PrI 血症性不妊症における作用機序として、このような基礎分泌能と分泌予備能の imbalance の是正による効果の発現を一つの可能性として考えている。

先に clomiphene に反応する無月経症例では一定値以上の PrI 基礎値と TRH 負荷に対する反応増加値を有していたことを指摘したが、症例 B では、いずれの値も低値であった。このような症例においてさらに PrI 分泌を抑制する bromocriptine が有効となる機構は不明である。また、今回の bromocriptine 有効例の約 1/4 の症

例の LH-RH 負荷に対する LH 分泌反応は正常反応域をこえていた。このことより bromocriptine が gonadotropin 分泌機構を介して作用する可能性も考えておく必要がある。

これらの負荷試験の結果は、卵巣 steroid hormone-level 等の影響をうける場合があり、内分泌環境による要因を加えた負荷試験結果の解釈を行なう必要があると思われる。現在この点をも踏まえて正常 Prl 血症性不妊症における bromocriptine 療法選択の指標としての TRH 負荷試験の有用性について検討中である。

本論文要旨は、昭和58年11月、第28回日本不妊学会総会(名古屋)において発表した。

### 文 献

- 1) 麻生武志：高プロラクチン状態におけるヒトおよび baboon (ヒヒ) の卵巣機能。日産婦誌, 32 : 1239, 1980.
- 2) 石丸忠之, 河野前宣, 黄 宏駿, 安永昌子, 梶村秀雄, 山辺 徹 : BBT の上昇過程からみた黄体機能。臨産, 33 : 801, 1979.
- 3) 石丸忠之, 森広 重, 黄 宏駿, 今道節夫, 森崎正幸, 河野前宣, 吉田京子, 今村定臣, 山辺 徹 : 正常プロラクチン血症無排卵症に対する Bromocriptine (CB-154) の意義について。日産婦誌, 32 : 1583, 1980.
- 4) 森 宏之, 合阪幸三, 木川源則, 水口弘司, 坂元正一 : Bromocriptine の正常 prolactin 血症性排卵障害婦人の FSH, LH 分泌に及ぼす影響。日産婦誌, 33 : 1741, 1981.
- 5) 岡村 均, 高橋 晃, 麻生武志 : 視床下部-下垂体-卵巣系のダイナミックテスト。臨産, 35 : 709, 1981.
- 6) 高橋 晃, 麻生武志, 泰井俊造, 蘇 鈞煌, 本橋 亨, 松岡賢光, 堀江克行, 西村敏雄 : 高プロラクチン血症性不妊症の妊娠, 分娩について。日不妊誌, 27 : 210, 1982.
- 7) 高橋 晃, 岡村 均, 森 崇英 : Prolactin inhibiting factor (PIF), 医学のあゆみ, 127 : 531, 1983.
- 8) Abraham, G. E., Maroulis, G. B. and Marshall, J. R. : Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. Obstet. Gynecol., 44 : 522, 1974.
- 9) Corenblum, B. and Taylor, P. : A rationale for the use of bromocriptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia. Fertil. Steril., 34 : 239, 1980.
- 10) Koike, K., Aono, T., Miyake, A., Tatsumi, H., Matsumoto, K. and Kurachi, K. : Induction of ovulation in patients with normoprolactinemic amenorrhea by combined therapy with bromocriptine and clomiphene. Fertil.

Steril., 35 : 138, 1981.

- 11) Lemarchand-Beraud, T., Reymond, M., Berthier, C. and Rey, I. : Effects of oestrogens on prolactin and TSH secretion in women. In : Prolactin and Human Reproduction. Academic press, London, 1977, p. 135.
- 12) Pellion, F., Vincens, M., Cesselin, F., Dumith, R. and Mouszowicz, I. : Exaggerated prolactin response of thyrotropin-releasing hormone in women with anovulatory cycles : possible role of endogenous estrogens and effects of bromocriptine. Fertil. Steril., 37 : 530, 1982.
- 13) Tolis, G. and Naftolin, F. : Induction of menstruation with bromocriptine in patients with euprolactinemic amenorrhea. Am. J. Obstet. Gynecol., 126 : 426, 1976.
- 14) Van Der Steeg, H. J. and Bennink, H. J. T. C. : Bromocriptine for induction of ovulation in normoprolactinemic postpill anovulation. Lancet, I : 502, 1977.

## Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normo-prolactinemic infertile women with clinical effects of bromocriptine

Akira Takahashi, Hitoshi Okamura, Kuo-Cherng Lin, Mitsunobu Koshida and Takahide Mori

Department of Gynecology and Obstetrics,  
Kyoto University Faculty of Medicine,  
Sakyo-ku, Kyoto, Japan

To pick up infertile patients with labile prolactin secretion suitable for the treatment of bromocriptine, sixty-three normoprolactinemic women without galactorrhea were assigned to double loading-test with 250  $\mu$ g of TRH and 100  $\mu$ g of LH-RH. Thirty-two of them were treated by bromocriptine daily in the doses of 1.25-2.5 mg from the first day of menstruation or withdrawal bleeding. Four of them dropped out of bromocriptine by reason of nausea or vomiting.

Results are follows: 1) Responsiveness of prolactin to TRH stimulation did not correlate with basal levels of prolactin and responsiveness of LH to LH-RH stimulation. 2) Out of twenty-eight women treated with bromocriptine, five have conceived, four have turned into ovulatory conditions and eight of inadequate luteal phase have been corrected. 3) Net increases of prolactin to TRH stimulation were more than 7 fold of their respective basal levels in these responders to bromocriptine.

These results indicate that the ratio of net increase of prolactin to the basal level in TRH-loading test serves to identify infertile women of labile normoprolactinemia and bromocriptine is effective in their treatment.

(受付 : 昭和59年2月25日)

# 薬剤内服による乳汁分泌無月経症候群の検討

## Drug Induced Galactorrhea Amenorrhea Syndrome

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

広橋 武 田中邦男 須藤祐悦

Takeshi HIROHASHI Kunio TANAKA Yuetsu SUDO

西村紀夫 佐藤芳昭

Norio NISHIMURA Yoshiaki SATO

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

乳汁分泌無月経症候群 (GAS) と診断され、Craniogram, CT などの脳外科的検査にて下垂体腫瘍が認められない症例で何らかの薬剤を内服していた症例35例について検討し、以下の如き結果を得た。

1) 年齢は23~49歳 (平均37.9歳), 原因薬剤の投与期間は1カ月~6年 (平均13.5カ月), 無月経期間は1カ月~12カ月 (平均5.4カ月), 乳汁分泌期間は1カ月~2年 (平均4.3カ月) であった。

2) 原因薬剤の内服を中止してから乳汁分泌が止まるまでの期間は1カ月~6カ月 (平均2.1カ月), 月経が正常にもどるまでの期間は1カ月~6カ月 (平均1.8カ月) であった。

3) 原因薬剤の内訳は Sulpiride 17例 (48.5%), metoclopramide 6例 (17.0%), haloperidol 3例 (8.6%), amitriptyline 3例 (8.6%), chlorpromazine 1例 (2.9%), reserpine 1例 (2.9%), その他胃腸薬3例 (8.6%) であった。  
(Jap. J. Fert. Ster., 29(4), 414-418, 1984)

### I. 緒言

無月経婦人の約20%に高 PRL 血症が存在し、これらはいわゆる乳汁分泌無月経症候群 (galactorrhea amenorrhea syndrome: GAS と略) という病態で総括されている。この GAS をきたす原因疾患のうち下垂体腺腫を認めるいわゆる Forbes Albright 症候群とみなされるものを主とした器質性群およびいわゆる Argonz del Castillo 症候群と考えられる機能的 GAS 群を除き何らかの薬剤内服に由来すると考えられる GAS 群35例について原因薬物、無月経期間、乳汁分泌期間、および薬剤内服中止以後の PRL の変動について検討を行った。

### II. 研究対象と方法

昭和52年1月より昭和57年12月まで過去6年の間に新潟大学附属病院産婦人科不妊・内分泌外来を受診し、GAS と診断され craniogram, CT などにより下垂体

腺腫が認められない症例で何らかの薬剤を内服していた症例35例を対象とした。ホルモン測定用血液の採血は、原則として午前9時より12時の外来診察時に行い、直ちに血清分離し、 $-25^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。血清中 PRL, FSH, LH,  $\text{E}_2$  の測定は第一ラジオアイソトープ社の RIA-kit を使用した。

### III. 成績

当科における過去6年間における GAS 127例の内訳は Table 1 のごとくで器質性群45例 (35.4%), 機能的群37例 (29.1%), 薬剤性群35例 (27.6%), その他として先端肥大症1例, 原発性甲状腺機能低下症2例, Cushing 病1例, empty sella 4例, 慢性腎不全の透析による GAS 2例であった。

この薬剤性群35例について検討した結果, Table 2 に示すごとく, 年齢は23~49歳 (平均37.9歳), 投薬期間は1カ月~6年 (平均13.5カ月), 無月経期間は1カ月~12カ月 (平均5.4カ月), 乳汁分泌期間は1カ月~2年

Table 1 Galactorrhea Amenorrhea Syndrome (s. 52.1-s. 57.12 in Niigata Uni.)

|              |           |         |
|--------------|-----------|---------|
| organic      | 45 cases  | (35.4%) |
| functional   | 37 cases  | (29.1%) |
| drug induced | 35 cases  | (27.6%) |
| others       | 10 cases  | ( 7.9%) |
| total        | 127 cases | ( 100%) |

Table 2 Drug induced GAS (35 cases) (s. 52.1-s. 57.12 in Niigata Univ.)

|   | mean              |
|---|-------------------|
| 1. age                                  | 37.9 y (23 -49 y) |
| 2. periods of administration            | 13.5 m (1 m- 6 y) |
| 3. durations of amenorrhea              | 5.4 m (1 m-12m)   |
| 4. durations of galactorrhea            | 4.3 m (1 m-24m)   |
| 5. periods to reduction of galactorrhea | 2.1 m (1 m- 6 m)  |
| 6. periods to normal menstration        | 1.8 m (1 m- 6 m)  |

Table 3 Pharmacologic Causes of Increases in Circulating Prolactin Concentration (s. 52.1-s. 57.12 in Niigata Univ.)

|                               |                   |
|-------------------------------|-------------------|
| 1. sulpiride (Dogmatyl)       | 17 cases (48.5%)  |
| 2. haloperidol (Serenase)     | 3 cases ( 8.6%)   |
| 3. amitriptyline (Tryptanol)  | 3 cases ( 8.6%)   |
| 4. chlorpromazine (Contomin)  | 1 cases ( 2.9%)   |
| 5. protenamine (Parkin)       | 1 cases ( 2.9%)   |
| 6. metoclopramide (Primperan) | 6 cases (17.0%)   |
| 7. reserpine                  | 1 cases ( 2.9%)   |
| 8. others                     | 3 cases ( 8.6%)   |
| total                         | 35 cases (100.0%) |

(平均4.3カ月)であった。さらに薬剤内服を中止してから乳汁分泌が止まるまでの期間は1カ月～6カ月(平均2.1カ月)、月経周期が正常にもどるまでの期間は1カ月～6カ月(平均1.8カ月)であった。

次に Table 3 のどのような薬剤により高 PRL 血症をきたしたかの内訳を示した。最も多かったのが消化性潰瘍治療剤である sulpiride 17例(48.5%)であり、次いで鎮吐剤である metoclopramide が6例(17.0%)、抗精神薬の haloperidol 3例(8.6%)、amitriptyline 3例(8.6%)、chlorpromazine 1例(2.9%)、降圧剤の reserpine 1例(2.9%)、その他胃腸薬3例(8.6%)であった。

Fig. 1 は当科で経験した GAS の血中 PRL 値<sup>1)</sup>であるが薬剤性群では正常値から710ng/ml までの範囲内

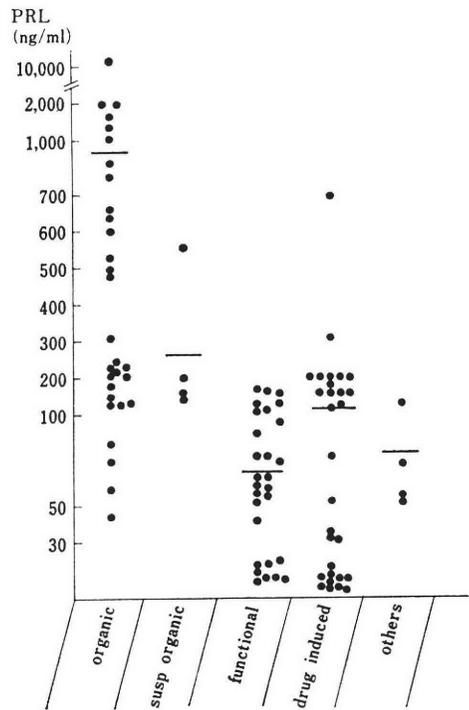


Fig. 1 当科における Galactorrhea Amenorrhea Syndrome の血中 Prolactin 値

にあり、その平均値は117.5ng/ml であり、機能性群とほぼ同様のレベルを示した。

次に血中基礎 FSH, LH, E<sub>2</sub> 値をみると (Fig. 2), FSH, LH などの gonadotropin では器質性群にやや低値であるものが認められる傾向があるが、薬剤性群および機能性群は FSH, LH とともに正常範囲内であった。しかし E<sub>2</sub> 値は薬剤性群86.8pg/ml, 機能性群212.2pg/ml と両群とも器質性群に対し有意な高値を示した。Fig. 3 は薬剤内服中の血中 PRL 値 (A群)と薬剤内服中止1カ月後の血中 PRL 値 (B群)とを比較したものである。薬剤内服中の血中 PRL 値の平均は121.5ng/ml であり PRL 値が20ng/ml 以下の症例が7例存在した。薬剤内服中止1カ月後の PRL 値は大部分正常値範囲内であるが、20ng/ml 以上の症例が4例あった。

#### IV. 考 案

ヒトにおいて、下垂体茎部の切断、たとえば転移した乳癌の治療時、あるいは脳底部の腫瘍などによる下垂体門脈系の閉塞時には血清 PRL 値が上昇することが知られている<sup>2)</sup>。また動物を使った実験で下垂体茎部を切断すると PRL 分泌が亢進することが知られている<sup>3)</sup>。これらより、PRL の分泌には下垂体より上位に PRL 分

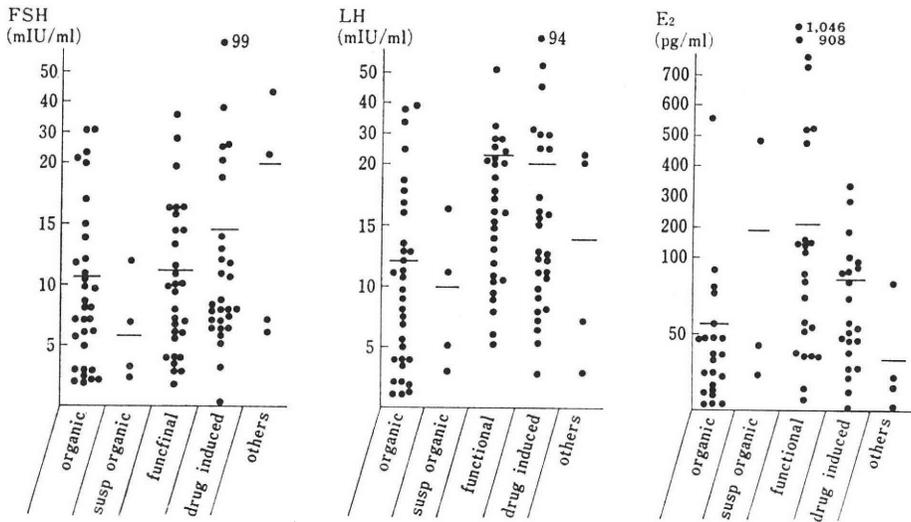


Fig. 2 当科における Galactorrhoea Amenorrhoea Syndrome の血中 FSH 値, LH 値, Estradiol 値

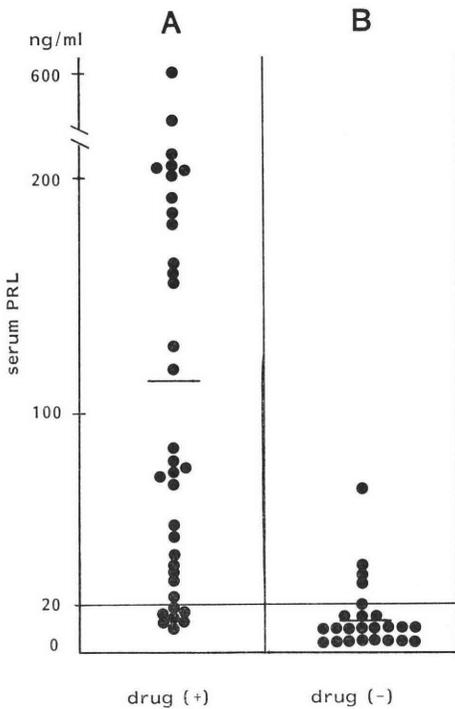


Fig. 3 Serum PRL levels of drug induced GAS

泌に対して抑制的な因子が働いていることがわかってきた<sup>4)</sup>. Mac Leod et al.<sup>5)</sup>, Brown et al.<sup>6)</sup>は視床下部の基底部には隆起・漏斗系 (tubero-infundibular system) のニューロンが存在し, dopamine の影響下に PRL 抑

制因子 (prolactin inhibitory factor: PIF) が放出され, これが下垂体茎部を通っている下垂体門脈系を経て PRL 産生細胞に達し, そこで PRL 分泌を阻害すると考えている. この PIF の構造は不明だが dopamine 自身が PIF であるとの報告もある<sup>7,8)</sup>. dopamine receptor 拮抗剤としては phenothiazines, butyrophenones, metoclopramide (Primperan), sulpiride (Dogmatyl), pimozide などがある (Table 4). したがってこれらの薬剤の内服により dopamine 分泌が抑制されて高 PRL 血症をきたす. 今回の検討でも, sulpiride (Dogmatyl) が原因薬剤として最も多く17例 (48.5%) 存在した.

以上の dopamine receptor 拮抗剤の他に dopamine の再利用を妨げる薬剤 (imipramine, amphetamine など) や catecholamine 抑制物質 (reserpine,  $\alpha$ -methyl dopa) などの内服により高 PRL 血症をきたす.

また経口避妊薬として長期間合成 estrogen 剤を内服している症例にも高 PRL 血症が認められる<sup>9,10)</sup>. この estrogen の高 PRL 血症での作用機序は現在明らかには解明されていないが, estrogen は間脳レベルでは PIF の分泌を抑制し, かつ下垂体レベルでは PRL の分泌を刺激するが, 全体としては PRL の分泌を亢進させている. では何故かつて estrogen が乳汁分泌抑制に用いられたのであろうか. おそらく estrogen は乳腺に直接作用してその PRL receptor を減少させ, 結果的に PRL に対する感受性を低下させていることが考えられる<sup>11,12)</sup>.

dopamine 系以外に serotonin 系も PRL 分泌に影響をおよぼす<sup>13)</sup>. serotonin receptor を刺激する物質,

Table 4 Pharmacologic Causes of Increases in Circulating Prolactin Concentration

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. DA receptor blocking agents  |
| phenothiazines                  |
| butyrophenones                  |
| metoclopramide                  |
| sulpiride                       |
| pimozide                        |
| 2. Re-uptake interference       |
| imipramine                      |
| amphetamine                     |
| 3. Catechol-depleting agents    |
| reserpine                       |
| a-methyl dopa<br>(Aldomet)      |
| 4. Estrogen therapy             |
| 5. TRF                          |
| 6. Anesthesia                   |
| 7. Arginine infusion            |
| 8. Insulin-induced hypoglycemia |

たとえば serotonin 前駆物質である 5-hydroxytryptophan の投与により PRL 分泌は上昇し、逆に serotonin 拮抗剤である cyproheptadine (抗ヒスタミン剤) の投与により PRL 分泌は抑制される<sup>14)</sup>。

PIF に対して PRF (prolactin releasing factor) は PRL 分泌を促進するがこの促進因子の構造は未だ明らかでない。ただし視床下部より分泌されている TRF (thyrotropin releasing factor) は PRL 分泌を促進する作用がある<sup>15,16)</sup>。この TRF は甲状腺機能低下症や抗甲状腺剤内服時に認められる。今回の検討では原発性甲状腺機能低下症が 2 例あり、いずれも高 PRL 血症が認められた<sup>17)</sup>。

以上の他に手術、麻酔、電気ショック、ストレスなどの非特異的な刺激によっても高 PRL 血症をきたすことが知られている<sup>18)</sup>。

乳汁分泌現象をみると、その産生には主として PRL が主役を占め、これに cortisol などのホルモンも関与していると考えられ、またその射乳は oxytocin により行われる。そして上に述べたように、PRL 産生は PIF と PRF により control されているわけであるが、臨床的に薬物による高 PRL 血症は、PRF である dopamine-antagonist によるものが多い。dopamine には  $\alpha$ ,  $\beta$  の分類の他に D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> の 3 つの receptor が存在することが確認され<sup>19)</sup>、特に chlorpromazine, haloperidol などの neuroleptics は adenylate cyclase の活性を低下させる。すなわち D<sub>1</sub>-receptor-antagonist であり、

sulpiride や tiapride の benzamide 系の薬剤は主として D<sub>2</sub>-receptor に対する antagonist であることが判明している。これらのことを念頭において、薬剤性 GAS を臨床的に分析してみる。

薬剤性 GAS の原因薬剤内服期間についてみると、1 カ月から 6 年とかなりの幅があつたが、これは原因薬剤が消化性潰瘍治療剤や抗精神剤などの長期間内服を必要とする薬剤であるためと考えられる。また薬剤内服を中止すると平均 2.1 カ月で乳汁分泌が止まり、平均 1.8 カ月で正常月経周期にもどることを考えると、乳汁分泌または月経異常を訴えて外来を受診する患者に対して何らかの原因となる薬剤の服用の有無をよく問診することが大切であり、さらに下垂体腫瘍のないことを polytomography, CT などで確認した後、まず原因と考えられる薬剤を中止して約 2 カ月間位経過観察するのが望ましいと考えられる。また抗精神薬などの場合は中止することが困難なこともあり、このような場合は下腫体腫大の有無等の検討により症例によつては bromocriptine の投与が必要になつてくることもあると思われる。

以上、薬剤内服による GAS について PRL 分泌機序にも少し触れながら検討を加えた。

## 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) Turkington, R. W., Underwood, L. E. and Van Wyk, J. J.: Elevated serum prolactin levels after pituitary-stalk section in man. *New Engl. J. Med.*, 285: 707, 1971.
- 3) Kanematsu, S. and Sawyer, C. H.: Elevation of plasma prolactin after hypophysical stalk section in the rat. *Endocrinology*, 93: 238, 1973.
- 4) Meites, J. and Clemens, J. A.: Hypothalamic control of prolactin secretion. *Vitam. Hormones*, 30: 165, 1972.
- 5) MacLeod, R. M., Kimura, H. and Login, I.: Inhibition of prolactin secretion by dopamine and piribedit (ET-495). In *growth Hormone and Related peptides*. (ed. Pecile, A. and Muller, E. E.), p. 443. Elsevier, New York, 1976.
- 6) Brown, G. M., Seeman, P. and Lee, T.: Dopamine/neuroleptic receptors in basal hypothalamus and pituitary. *Endocrinology*, 99: 1407, 1976.
- 7) McLeod, R. M.: Influence of norepinephrine and catecholamine-depleting agents on the synthesis and release of prolactin and growth hormone. *Endocrinology*, 85: 916,

- 1969.
- 8) Ben-Jonathan, N., Oliver, C., Weiner, H. J., Mical, R. S. and Porter, J. C.: Dopamine in hypophysical Porter plasma of the rat during the estrus cycle and throughout pregnancy. *Endocrinology*, 100 : 452, 1977.
  - 9) Hull, M. G. R., Bromham, D. R., Savage, P. E. and Jackson, J. A. M.: Normal fertility in women with post-pill amenorrhoea. *Lancet*, 20 : 1329, 1981.
  - 10) Hull, M. G. R., Bromham, D. R., Savage, P. E., Barlow, T. M., Hughes, A. O. and Jacobs, H. S.: Post-pill amenorrhoea: A causal study. *Fertility and Sterility*, 36 : 472, 1981.
  - 11) Bruce, J. O. and Ramirez, V. D.: Site of action of the inhibitory effect of estrogen upon lactation. *Neuroendocrinology*, 6 : 19, 1970.
  - 12) Meits, J., Lu, K. H., Wuttke, W., Welsch, C. W., Nagasawa, H. and Quadri, S. K.: Recent studies on functions and control of prolactin secretion in rats. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 28 : 471, 1972.
  - 13) Clemens, J. A., Sawyer, B. D. and Cerimelle, B.: Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion. *Endocrinology*, 100 : 692, 1977.
  - 14) Kato, Y., Nakai, Y., Imura, H., Chihara, K. and Ohgo, S.: Effect of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) on plasma prolactin levels in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38 : 695, 1974.
  - 15) Boyd, A. E., Spencer III, E., Jackson, I. M. D. and Reichlin, S.: Prolactin-releasing factor (PRF) in porcine hypothalamic extract from TRH. *Endocrinology*, 99 : 861, 1976.
  - 16) Szabo, M. and Frohman, L. A.: Dissociation of prolactin-releasing activity from thyrotropin-releasing hormone in porcine stalk median eminence. *Endocrinology*, 98 : 1451, 1976.
  - 17) 佐藤芳昭, 広橋 武, 星野明生, 花岡仁一, 佐藤 宏, 竹内正七: 原発性甲状腺機能低下症と

- 乳汁分泌無月経症候群. 産と婦, 49 : 106, 1982.
- 18) Frantz, A. G., Kleinberg, D. L. and Noel, G. L.: Studies on prolactin in man. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 28 : 527, 1972.
  - 19) Kebakian, J. W. and Calne, D. B.: Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277 : 93, 1979.

## Drug induced galactorrhea amenorrhea syndrome

**Takeshi Hirohashi, Kunio Tanaka,  
Yuetsu Sudo, Norio Nishimura  
and Yoshiaki Sato**

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

Women with galactorrhea amenorrhea syndrome were evaluated with several dynamic pituitary challenge tests. Thirty five cases had negative findings on neurosurgical examinations such as polytomography and Computed Tomography (CT) and were given drug therapy. The results were as follows.

1) The patients were aged 23 to 49 (mean: 37.9 years old). Drug administration periods were 1 to 72 months (mean: 13.5 months). The periods of amenorrhea were 1 to 12 months (mean: 5.4 months). The periods of galactorrhea were 1 to 24 months (mean: 4.3 months).

2) The time from cessation of drug administration to cessation of the galactorrhea was 1 to 6 months (mean: 2.1 months). The length of time required for recovery of the normal menstrual cycle was 1 to 6 months (mean: 1.8 months).

3) The drugs involved were sulpiride in 17 cases (48.5%), metoclopramide in 6 cases (17.0%), haloperidol in 3 cases (8.6%), amitriptyline in 3 cases (8.6%), chlorpromazine in 1 case (2.9%), reserpine in 1 case (2.9%) and other drugs in 3 cases (8.6%).

(受付: 昭和59年3月2日)

## 漢方薬投与の内分泌学的検討

——温経湯による短期的無月経治療の試み——

### Endocrinological Study on Kampo Medicine Using UNKEI-TO in Secondary Amenorrheic Women

東京医科歯科大学難研内分泌異常部門

\* 浜田病院

朝 海 怜 岡田紀三男\* 左 雨 秀 治

Rei ASAKAI Kimio OKADA\* Shuji SASSA

坂 本 忍 小 畑 英 介\* 岡 本 良 平

Sinobu SAKAMOTO Eisuke OBATA\* Ryohei OKAMOTO

Department of Endocrinology, Medical Research Institute,  
Tokyo Medical and Dental University, Tokyo.

\*Hamada Hospital, Tokyo.

続発性無月経患者5人を対象として漢方薬温経湯を2カ月間投与し、その間の臨床症状と内分泌動態を検討した。

LH-RH テストで下垂体機能低下を疑わせた症例1では、 $E_2$  が半分のレベルに減少し、子宮出血が発来した。また、LH-RH に対する反応が改善した。卵巣性ステロイドホルモンに対する子宮内膜の反応不全を疑わせた症例2では、 $E_2$  が2倍のレベルに上昇し、PRG は抑制されたが、まもなく子宮出血の発来を見た。下垂体機能低下を疑わせた症例3では、変化を認めなかった。早発閉経を疑わせた症例4と症例5では、症例4で  $E_2$  の増加傾向を、症例5で有意な増加を認めた。

温経湯は、症例1では中枢に、症例2では子宮内膜に、症例4と症例5では卵巣に、なんらかの機序で作用することが推察された。

なお、温経湯の「証」と臨床症状の変化との間には密接な関係を認めず、また温経湯投与による副作用は発現しなかった。  
(Jap. J. Fert. Ster., 29(4), 419-425, 1984)

#### 緒 言

無月経患者に対する治療としては、一般に Kaufmann 療法と排卵誘発療法などが行なわれているが、ホルモン治療の効果は一時的であり、いつたん無月経になった患者に永続的な自然発来の月経を起すことは、困難なことが多いように思う。無月経患者が不妊を主訴とする場合には、排卵誘発療法を積極的に押し進めることができるが、そうでない場合、ことに未婚の場合には、積極的なホルモン療法の根拠を見い出せない。

『金匱要略』によれば、温経湯は「主、婦人少腹寒、久不受胎、兼、取崩中去血、或、月水来過多、至期不

来」とあり、「至期不来」とは、無月経を意味すると解釈できることから、古来温経湯が冷え症による不妊や月経異常に処方されてきたことがうかがえる。

著者らは、ホルモン療法を積極的に適用できない無月経患者を対象として、温経湯による排卵誘発を試み、内分泌学的な分析を行なったので報告する。

#### 対象と方法

対象は5人の続発性無月経患者である。患者の背景については表1に示す。無月経期間は1年から4年であった。「瘀血」(腹診によつて臍傍に圧痛を認め、それが血海の指圧によつて消失もしくは軽減する、という勝田<sup>9)</sup>

表 1 対象患者の背景と薬効を示す

| 症 例 | 年 齢 | 身 長<br>(cm) | 体 重<br>(kg) | 経妊 (P)<br>経産 (G) | 無 月 経<br>期 間 (年) | 瘀 血 a | 冷 え 症 b | そ の 他       | 薬 効             | 治 療 後 の 変 化                |
|-----|-----|-------------|-------------|------------------|------------------|-------|---------|-------------|-----------------|----------------------------|
| 1   | 22  | 150         | 45          | 0                | 4                | +     | -       | -           | ++ <sup>c</sup> | 無排卵周期持続                    |
| 2   | 23  | 157         | 48          | 0                | 1                | +     | +       | -           | ++              | 排卵周期確立                     |
| 3   | 27  | 153         | 43          | 0                | 4                | ++    | +       | 手指の粗れ       | - <sup>e</sup>  | 1年後、神経性<br>食欲不振症に移<br>行、転院 |
| 4   | 38  | 152         | 50          | 4P<br>2G         | 2                | -     | -       | 肩こり<br>不眼   | -               | 桂枝茯苓丸にて<br>排卵(1回のみ)        |
| 5   | 40  | 163         | 60          | 1P<br>1G         | 2                | ++    | -       | 発汗<br>顔のほてり | + <sup>d</sup>  |                            |

- 注 a. 瘀血4, 5, 6)については議論が多い、また必要十分な定義はなされていない。ここでは、勝田の説<sup>5)</sup>に拠った。  
 b. 冷え症は、冬期のみならず夏期においても、冷えを訴えるものとした。  
 c. 臨床的にも内分泌的にも変化を認めたもの。  
 d. 内分泌的にのみ変化を認めたもの。  
 e. 変化を認めなかったもの

表 2 プロトコール

| DATE           | 0            | 4W         | 8W      | 12W |
|----------------|--------------|------------|---------|-----|
| UNKEI-TO       |              |            | 5 g/day |     |
| BBT            |              | continuous |         |     |
| LH-RH TEST     | ↑            |            |         | ↑   |
| BLOOD SAMPLING | ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫ |            |         |     |

の説に拠った)は4例に見られたが、そのうち2例は瘀血の程度が強かった。冷え症については、2例において冬期のみならず夏期においても認められた。

方法は表2に示す。1カ月間をコントロール期間とし、次の2カ月間に温経湯(生薬の成分は表3に示す)を1日5g宛投与した。全例にBBTを記録させた。3カ月間、毎週採血し、温経湯を投与する前と後でLH-RHテスト(合成LH-RH 100 $\mu$ g 静注負荷)を行なった。得られた血清は測定まで-20 $^{\circ}$ Cに凍結保存した。また自覚症状の推移をアンケート用紙(表4)を用いて検討した。

3カ月の治験期間が終わった後も1年以上にわたって患者を継続調査した。

血清LH, FSH, PRL, estradiol (E<sub>2</sub>), progesterone (PRG)を第1ラジオアイソトープ研究所のキットを用いて測定したが、これらの5つのホルモンについての変動係数は、intra-assay および inter-assay とともに15%以下であった。

推計学的解析は、t検定を用い p<0.05の危険率で有

表 3 温経湯の成分

5g中に以下の割合の混合生薬の乾燥エキス粉末2gを含有する。

- I. 全身性疾患の薬物
  - 桂皮 2g
  - 甘草 2g
  - 人參 2g
  - 麦門冬 4g
  - 呉茱萸 1g
- II. 産婦人科疾患の薬物
  - 芍薬 2g
  - 川芎 2g
  - 当帰 3g
  - 牡丹皮 2g
- III. 消化器疾患の薬物
  - 生姜 1g
  - 半夏 4g
- IV. 出血性疾患の薬物
  - 阿膠 2g

注 \*生薬の分類は、古くは、上中下分類(『神農本草経』)があるが、ここでは、『和漢薬物学』<sup>1)</sup>に拠った。

意差ありと判定した。

結 果

コントロール期(投薬前4週間)のゴナドトロピンの基礎値(表5)、およびLH-RHテストの結果(図6)から、症例1と症例3では下垂体機能低下、症例4と症例5では下垂体機能亢進が疑われた。

表 4 自覚症状の調査表

カルテ番号 \_\_\_\_\_ 年月日 \_\_\_\_\_ 医師 \_\_\_\_\_

|      |      |     |
|------|------|-----|
| 患者氏名 | ( 歳) | 主 訴 |
|------|------|-----|

| 番号  | 症状の程度<br>(度数)<br>症状 | 係<br>数 | 程度            |                  |                   | 第1回係数<br>×<br>度 数     | 第2回係数<br>×<br>度 数 |
|-----|---------------------|--------|---------------|------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|     |                     |        | 無 し<br>(0)    | 軽 度<br>(1)       | 中 等 度<br>(2)      |                       |                   |
| 1   | 「のぼせる」感じは?          | 2      | な い           | たまにあるが<br>気にならない | 時々感じる             | しょっちゅう感じる             |                   |
| 2   | 「冷え症」は?             | 2      | 〃             | 〃                | それ程<br>ひどくない      | 冷え症で大変困る              |                   |
| 3   | 「動悸」は?              | 1      | 〃             | 〃                | 時々気になる            | しょっちゅうでつらい            |                   |
| 4   | 頭が重かったり痛いことは?       | 2      | 〃             | 〃                | 時々あるが薬<br>なしで過ごせる | しょっちゅうで薬が<br>必要       |                   |
| 5   | 「めまい」がすることは?        | 2      | 〃             | 〃                | 時々ある              | しょっちゅうで仕事<br>が難しい     |                   |
| 6   | 「耳鳴り」は?             | 1      | 〃             | 〃                | 時々感じる             | しょっちゅう耳鳴りに<br>悩む      |                   |
| 7   | 「不眠症」は?             | 2      | 〃             | 〃                | あるが薬は飲<br>まないですむ  | 薬なしではだめ               |                   |
| 8   | めいったりゆううつな気持ちは?     | 1      | 〃             | 〃                | 時々あるがひ<br>どくはない   | 非常にゆううつで気<br>がめいる     |                   |
| 9   | むくむことは?             | 1      | 〃             | 〃                | 時々ある              | いつもむくみっぽい             |                   |
| 10  | 腰がだるかったり痛いことは?      | 2      | 〃             | 〃                | あるが仕事に<br>対し支障なし  | 強くて仕事が困難              |                   |
| 11  | 疲れっぽく、だるいことは?       | 2      | 〃             | 〃                | あるがそれ程<br>気にしない   | しょっちゅうで起きて<br>いるのがつらい |                   |
| 12  | お腹が痛むことは?           | 1      | 〃             | 〃                | あるがそれ程<br>でもない    | しょっちゅうでつらい            |                   |
| 13  | 胸やけや吐きたいことは?        | 1      | 〃             | 〃                | あるがそれ程<br>でもない    | 吐いたり、食餌がと<br>れず苦しい    |                   |
| 14  | 大便秘は?               | 1      | 毎日又は<br>2日に1回 | 3~4日に<br>1回ある    | 大体1週間以<br>内にある    | 1週間以上又は薬を<br>のまぬとない   |                   |
| 合 計 |                     |        |               |                  |                   |                       |                   |

注：係数は温経湯証にあてはまるものを2とし、その他のものを1とした。  
温経湯の「証」は文献8によって決めた。

以下に温経湯投与後の臨床症状、内分泌動態を検討する。

症例1 (初潮12歳, 月経周期1カ月) 18歳で無月経となった。4年間, ホルモン治療を受けたが, 治療をしないと月経は発来しなかった。

温経湯投与後1カ月で E<sub>2</sub> は, 100pg/ml から半分レベルに低下した (図1)。その時期に一致して, 少量の出血がほぼ1カ月間続いた。他のホルモンは有意な変

動を示さなかった。

症例2 (初潮12歳, 月経周期1カ月) は, 1年前に無月経となつたが, 治療は受けなかった。

E<sub>2</sub> は40pg/ml から, 温経湯投与後には100pg/ml のレベルに上昇し, その後一度60pg/ml のレベルに下降してから (この時に少量の子宮出血が認められた), 再び100pg/ml のレベルに増加した。PRG は, コントロール期に大きく変動した (BBT は1相性であつた) 後,

表 5 コントロール期 (投薬前 4 週間) の各ホルモンの平均値 (Mean±S.D.) と投薬後の変化.

| Case No. | LH (mIU/ml) | FSH (mIU/ml) | PRL (ng/ml) | E <sup>2</sup> (pg/ml) | PRG (ng/ml) | 治療後の変化                            |
|----------|-------------|--------------|-------------|------------------------|-------------|-----------------------------------|
| 1        | 9.0±3.9     | 7.3± 2.8     | 6.4±0.9     | 96.2±1.4               | 0.8±0.2     | E <sub>2</sub> ↓ *                |
| 2        | 6.8±1.3     | 10.4± 0.8    | 7.1±0.5     | 38.2±9.5               | 5.5±3.8     | E <sub>2</sub> ↑ * PRG ↑ *        |
| 3        | 7.8±1.3     | 7.3± 4.4     | 2.6±0.3     | 21.2±4.1               | 1.7±1.5     | —                                 |
| 4        | 42.3±4.3    | 88.5±15.9    | 10.6±1.6    | 8.8±6.6                | 3.6±1.7     | E <sub>2</sub> ↑                  |
| 5        | 83.3±5.0    | 88.8±18.0    | 10.9±1.0    | 7.8±3.3                | 3.6±1.2     | E <sub>2</sub> ↑ * LH ↓ * FSH ↓ * |

\* p<0.05

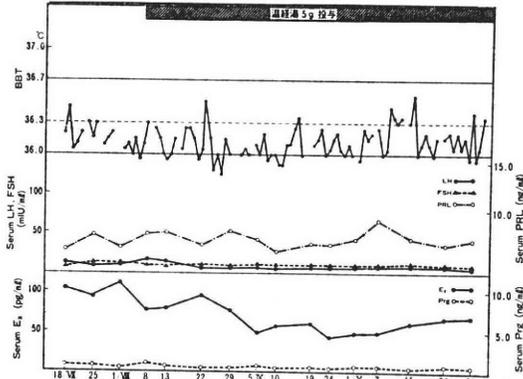


図 1 症例 1. E<sub>2</sub> が半分レベルに低下した.

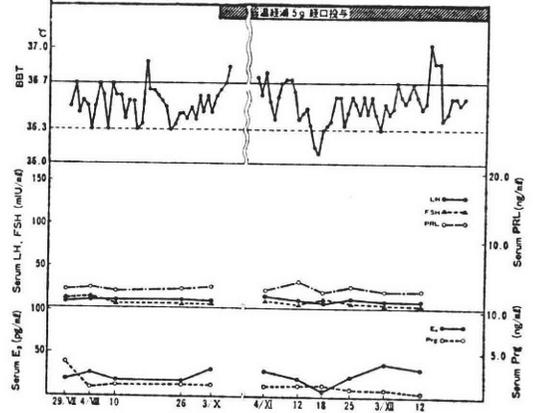


図 3 症例 3. 症例患者は10月3日から11月4日まで来院しなかった.

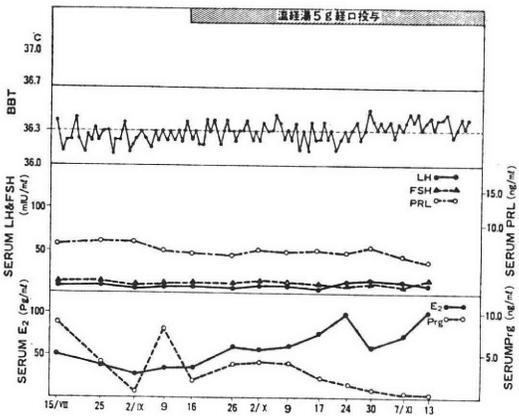


図 2 症例 2. E<sub>2</sub> が 2 倍に増加し, PRG は減少した.

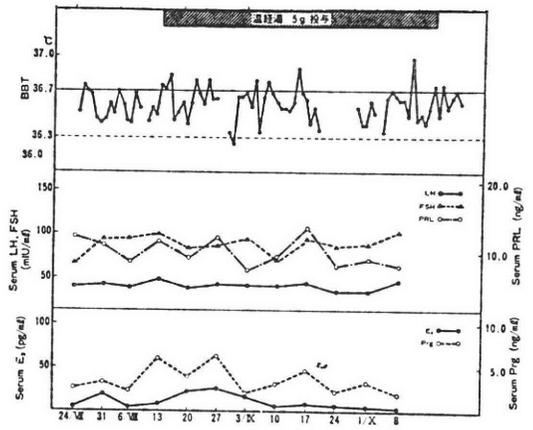


図 4 症例 4. E<sub>2</sub> が 4 週間にわたって増加傾向を示した.

E<sub>2</sub> の増加とは反対に極端に減少した (図 2).

治療後, まもなく E<sub>2</sub> の消退によると思われる子宮出血が発来した. それからは, 続いて自然排卵が起こるようになった.

症例 3 (初潮11歳, 月経周期1カ月) は, 22歳で無月経となった. ホルモン治療を4年間受けたが, 治療をしないと月経は発来しなかった.

この患者の内分泌動態は, 温経湯投与後も有意な変動を示さなかった (図 3).

治験後に, 結婚し挙児を希望したので, 排卵誘発を行なった. clomiphene+hCG では, 排卵が生じなかったが, hMG で排卵を起こすことができた. 結婚後, 体重

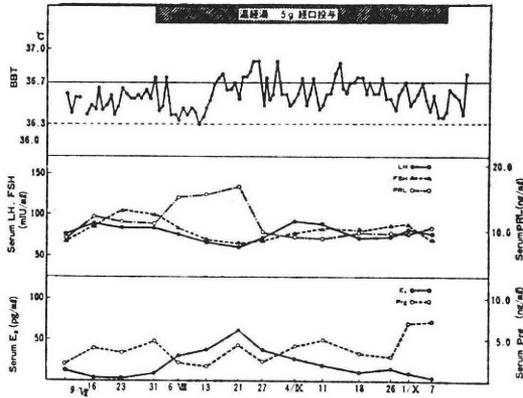


図 5 症例 5. E<sub>2</sub> が 6 週間にわたって有意に増加し、ゴナドトロピンは減少した.

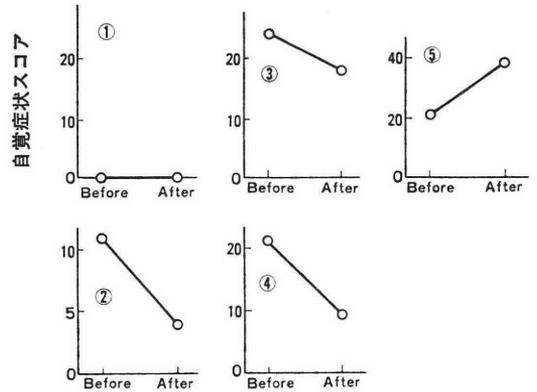


図 7 自覚症状のスコアの変化. ①～⑤は症例 1～症例 5 に対応する.

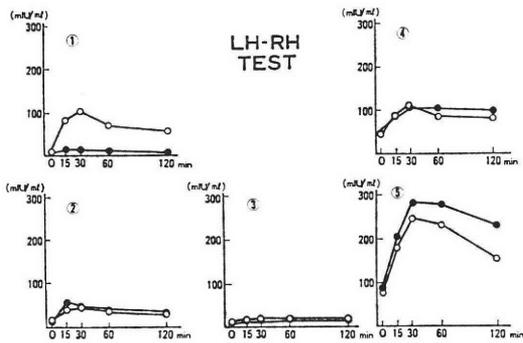


図 6 LH-RH ラスト. (●—●)は投薬前, (○—○)は投薬後の LH の反応を示す. ①～⑤は症例 1～症例 5 に対応する.

が著しく減少し (体重32kg, 身長153cm), また, るい瘦に対する病識が認められないことから, 神経性食欲不振と診断し, 転院させた.

症例 4 (初潮12歳, 月経周期35~60日, 4回経妊, 2回経産) は, 36歳で無月経となった. ホルモン治療を2年間受けたが, 治療をしないと月経は発来しなかった. コントロール期の LH は40mIU/ml のレベルを, FSH は90mIU/ml のレベルを維持し, 温経湯投与後も変化を見なかった. E<sub>2</sub> は, 温経湯投与直後, 約4週にわたって最高26pg/ml の増加傾向を示した. PRG は, 平均3.6 ng/ml の比較的高いレベルを維持した (図4).

治療後に, 桂枝茯苓丸 (ツムラ, 5g/日) を1カ月半投与したところ排卵を認めた.

症例 5 (初潮15歳, 月経周期1カ月, 1回経妊, 1回経産) は, 38歳で無月経となった. ホルモン治療2年間受けたが, 治療をしないと月経は発来しなかった.

コントロール期の LH は80mIU/ml のレベルを,

FSH は90mIU/ml のレベルを, PRL は10ng/ml のレベルを, E<sub>2</sub> は10pg/ml 以下のレベルを示したが, 温経湯投与直後, LH と FSH は60mIU/ml のレベルに減少し, PRL は15ng/ml のレベルに, また E<sub>2</sub> は60pg/ml のレベルに増加した (図5).

温経湯の投与前と投与末期で LH-RH テストを行なった結果から, LH の反応の差について検討した (図6). 症例1では, LH の反応が著しく改善された. 他の4症例では, 温経湯投与前後で変化を認めなかった.

外因性 LH-RH に対するゴナドトロピンの反応は, 卵巣性ステロイド・ホルモン (とくに estrogen) によるフィード・バック機構によって調節されている<sup>11)</sup>. したがって, 外因性 LH-RH に対するゴナドトロピンの反応の評価については, 血中の卵巣性ステロイドの濃度を考慮しなければならない.

症例1では, E<sub>2</sub> が半分レベルに減少した (このことが LH-RH に対する LH の反応の改善にある役割を果したのかもしれない). 症例2では, E<sub>2</sub> が2倍レベルに PRG は極端に減少したが, コントロール期に良好であった LH-RH に対する LH の反応に違いを認めなかった. 症例3, 症例4, 症例5では, E<sub>2</sub> や PRG に変化を見なかった.

自覚症状のスコアについては図7に示す. 症例1では, 愁訴を認めなかった. 症例2と症例3では, 手足の冷えが, 症例4では不眠が改善した. 症例5のスコアが高くなったのは, のぼせと疲れ易さが, 増強したためである.

### 考 按

症例1では, LH-RH テストによる LH の反応が改善した.

症例2では、コントロール期のE<sub>2</sub>とPRGの動態からすれば、子宮出血に関するKuppermanの法則により消退出血が起こるはずであるが、実際には出血が見られなかった。このことから、子宮内膜の卵巣性ステロイドホルモンに対する感受性(レセプター)不全が、続発性無月経の原因であったとも考えられる。

症例3は、下垂体機能低下を疑わせる症例であるが、内分泌動態の変化は認められなかった。

症例4と症例5は、低エストロゲンにかかわらず、下垂体の機能が亢進していることから、早発閉経(premature menopause)が疑われた。卵巣組織が未確認であり、gonadotropin resistant ovary syndromeとも考えられる。Board et al<sup>9)</sup>によれば、8人の早発閉経のうち2人に正常卵巣組織を認めたという。症例4は、治療後、桂枝茯苓丸に変えたところ突然排卵した。このことから、症例4はgonadotropin resistant ovary syndromeとも考えられる。

症例5では、ゴナドトロピンの減少とPRLの増加が見られたが、これはE<sub>2</sub>の増加によるネガティブ・フィードバックのためであろう。また、E<sub>2</sub>の増減に応じた消退出血が発来しなかったのは、PRGが平均3.6ng/mlと比較的高いレベルを維持していたためと思われる。

漢方医学独自の診断と治療基準として「証」という中心的な概念がある<sup>4)</sup>。『金匱要略』によれば温経湯の重要な「証」は、「瘀血」と「下腹の寒え」である。「瘀血」とは、何かについては議論が多いが<sup>6)</sup>、ここではそのなかでも明確な勝田の説<sup>5)</sup>——臍傍の圧痛で、血海の指圧によって軽減もしくは消失するもの——を取った。症例3では、「瘀血」と「冷え」が認められ、やせて顔色がよくなかった(「虚」<sup>10)</sup>であると考えた)ので、温経湯の適用とみなすことができるが、臨床症状も内分泌動態も変化しなかった。症例4は、温経湯の治療終了後に肩こり、やや太目の体型、声の強さを「実証」<sup>11)</sup>と判定し、「瘀血」は認められなかったが、桂枝茯苓丸(ツムラ5g/日)を1カ月半投与したところ排卵を認めた。『金匱要略』によれば、桂枝茯苓丸の「証」は、「実証」と「強い瘀血」であるが、症例4では「瘀血」が見られなかった(表1)。温経湯投与後に症例2と症例3の冷え症は改善した(図7)。以上検討してきたように、温経湯や桂枝茯苓丸の「証」については、納得できない点がいくつか見られた。

温経湯投与後に生じた臨床症状と内分泌動態の変化を検討すると、症例1では下垂体の機能が、症例2では子宮内膜のE<sub>2</sub>やPRGに対する感受性の回復が、症例4と症例5では卵巣機能の一時的な改善が推察された。

漢方医学における「証」の解釈、漢方薬の投与量や投与期間についての問題は、現在までのところほとんど手をつけられていないに等しい。漢方医学独自の概念を深く理解しないで、西洋医学の発想を安易に漢方医学に適用することは厳に慎まなければならないが、しかし、個々の症例について西洋医学的に詳細に検討し充実した報告をすることは、上述の問題を解明する手がかりを与えてくれる、と思われる。

(稿を終わるに臨み、漢方医学的診断法について御指導をいただきました勝田正泰先生、ならびに温経湯について漢方医学上の御助言をいただきました千田稔先生に心から感謝致します。)

本論文の一部は、第52回日本産婦人科学会関東連合地方部会(1981, 6月, 東京)において発表した。

## 文 献

- 1) 浅野正義, 原田正敏, 鹿野美弘, 木村正康, 難波恒雄, 大塚恭男, 齊藤洋, 柴田力, 庄司順三, 高木敬次郎, 脇正巳, 渡辺和夫, 渡辺裕司, 吉崎正雄: 和漢薬物学(高木ら編): 59, 南山堂. 東京, 1982.
- 2) 大塚敬節: 漢方の特質: 42, 創元社. 大阪, 1971.
- 3) 大塚敬節主講: 金匱要略講和: 540, 創元社, 大阪, 1979.
- 4) 大塚恭男: 東洋医学の証とは——特に瘀血を中心として. 治療学, 10: 8, 1983.
- 5) 勝田正泰: 瘀血腹診考. 東洋医学, 29: 93, 1980.
- 6) 杉原芳夫: 病理学の立場から瘀血を考える. 瘀血研究(瘀血総合科学研究会編): 45, 自然社, 東京, 1982.
- 7) 張仲景: 金匱要略(中医研究院編, 付・北京図書館編著, 鈴木達也訳): 395, 中国漢方, 東京, 1982.
- 8) 日薬連漢方専門委員会編: 一般用漢方処方の手引き: 15, 薬業時報社. 東京, 1975.
- 9) Board, J. A., Redwine, F. O., Moncure, C. W., Frable, W. J. and Taylor, J. R.: Identification of differing etiologies of clinically diagnosed premature menopause. Am. J. Obstet. Gynecol. 134: 936, 1979.
- 10) Hsu, H. Y., Peacher, W.: Chinese herb medicine & therapy. p 23, California, Oriental Healing Arts Institute, 1976.
- 11) Yen, S. S. C., Vandenberg, G. and Siller, T. M.: Modulation of pituitary responsiveness to LRF by estrogen. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39: 170, 1974.

Endocrinological study on Kampo  
Medicine using UNKEI-TO in  
secondary amenorrheic women

Rei Asakai, \*Kimio Okada, Shuji Sassa,  
Shinobu Sakamoto, \*Eisuke Obata,  
Ryohei Okamoto

Department of Endocrinology, Medical Research  
Institute, Tokyo Medical Dental University,  
Tokyo. \*Hamada Hospital, Tokyo.

Kampo Medicine was applied to 5 women with secondary amenorrhea. Five g/day of UNKEI-TO was administered to the women for two months. Patient (Case) 1: Age 22. Unmarried. Weak response to LH-RH test. Uterine bleeding, improvement of response to LH-RH and a decrease in serum estradiol were noted during the treatment. Patient 2: Age 23. Unmarried. No sensitivity to gonadal steroids. Uterine bleeding occurred by transient decrease of augmented estradiol, whereas progesterone diminished in contrast to estradiol. Patient 3: Age 27. Unmarried. Weak response to LH-RH test.

No clinical and hormonal changes were noted by the treatment. Patient 4: Age 38. Married. 4P, 2G. Patient 5: Age 40. Married. 1P, 1G. These two patients were suspected premature menopause because of high onadotropin levels for their ages. In Patient 5 significantly increased estradiol which inhibited high gonadotropin levels was revealed, and in Patient 4 similar change of estradiol was found but not significant. Patient 1 continued anovulatory cycle and Patient 2 ovulated regularly after the two-month treatment. Patient 4 became pregnant one and half months after the change of medicine to KEISHI-BUK-URYOU-GAN (5 g/day). These results demonstrate that UNKEITO might influence the central region in Patient 1, on the contrary in Patient 2, in Patient 4 and in Patient 5 to peripheral region. There was no close relationship between clinical or hormonal improvements and the 'SHO' (symptoms) such as pale face, chilled limbs, dry lip, rough fingers and tenderness around navel (sign), which are thought to be subjects for UNKEI-TO administration in the field of Kampo Medicine. No side effect was observed.

(受付: 昭和59年3月24日)

# Cyproheptadine の投与により治療され、妊娠 分娩に至ったクッシング病の1例

A Successful Pregnancy with Cyproheptadine HCl in A  
Patient with Cushing's Disease

長岡赤十字病院産婦人科

須藤 寛人 古谷 元康

Norihito SUDO Motoyasu FURUYA

荒川 修 上田 昌博

Osamu ARAKAWA Masahiro UEDA

Nagaoka Red Cross Hospital Department of Obstetrics and Gynecology

同内科

鴨井 久司

Hisaji KAMOI

Department of Internal Medicine

新潟市民病院内科

山田 彬

Akira YAMADA

Niigata Shimin Hospital Department of Internal Medicine

---

Cushing 病は稀な疾患であり、妊娠に合併することも珍しい。最近、Cushing 病に対して Cyproheptadine が有効であることが判つてきた。著者らは、続発性無月経、満月様顔貌、瘰癧を主訴として来院した25歳の未婚女性が、尿中17-OHCS、17-KSの軽度上昇、および血中 Cortisol 値、血中 ACTH の日内変動を欠除していることを認め、下垂体、副腎に腫瘍を認めず、Cushing 病と診断した。Cyproheptadine の投与により、ホルモン値の改善と症状の急速な改善が認められた。患者はその後結婚し、本剤の継続服用にもかかわらず、正常成熟児を分娩した。このようにして Cushing 病が治療され、分娩にまでいたつた症例は、内外分献を含めた検索において、本例が3例目と思われた。Cushing 病における Cyproheptadine の薬物療法は試みて良い治療方法の1つと思われる。  
(*Jap. J. Fert. Ster.*, 29(4), 426-430, 1984)

---

## はじめに

Cushing 病は稀な疾患であり、妊娠に合併することも珍しい。最近、Cushing 病に対して Cyproheptadine が有効であることが判明してきた。著者らも本症と診断された25歳の無月経を主訴とした未婚女性に Cyproheptadine を投与し、症状の改善と月経発来をみた。患者はその後結婚し、本剤の妊娠中の継続服用にもかかわらず、正常妊娠・分娩し、成熟正常児を得た。このような

症例は、文献を検索した上でも稀であると思われ、また Cushing 病に対して新しい治療法が示唆された症例と思われたので報告する。

症例 25歳

〔主訴〕 無月経、満月様顔貌

〔既往歴〕 特記すべきことなし

〔家族歴〕 特記すべきことなし

〔月経歴〕 初経14歳。28日型。持続5日間。月経周期は本症発症まで整順。

〔妊娠歴〕 なし

〔現病歴〕 昭和55年1月頃より瘡瘡が出現, 2月頃より顔貌が丸くなってくることに気づき, 3月より無月経となった. 同年9月某病院にて無月経の治療としてホルモン療法を受け月経の発来をみたが, 同年12月より再び無月経となった. 昭和56年2月, 同病院内科で Cushing 症候群の疑いを指摘され, 精査のため2月20日当院内科に入院となった.

〔入院時の理学的所見〕 152cm, 45kg, 顔貌は満月様. 強度の瘡瘡, 軽度の背部の多毛が認められた. 乳房の発達は不良. 中心性肥満や皮膚線条は認められず, 神経学的異常も認められなかった.

〔入院時一般検査〕 一般検血で, 貧血はなく, 白血球は $11,000/\text{mm}^3$  (Eo 3%, Stl, Seg 89, Mon 2, Lym 4, Aty Lym 1)であり軽度の白血球増多症とリンパ球分画の減少が認められた. CRP (-), ESR 14mm/hr, 38mm/2hr. Cl 107mEq/l, Na 147mEq/l, K 3.7mEq/l, Ca 8.9mg/dl, P 2.5mg/dl といずれも正常レベル. 肝機能検査, 腎機能検査, 検尿結果はすべて正常であった. 胸部レ線, 心電図は正常所見であった.

〔内分泌的検査結果〕 ①尿中17-OHCSは5.0-8.0mg/day (正常値2-4), 17-KSは13.5-17.8mg/day (正常値4-8)とそれぞれ軽度異常高値を示した. 血中 Cortisol 値は図1上段に示した如くであり (8° a. m. 14.3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 16° pm, 10.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , 22° pm, 12.4  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) 日内変動の欠除が認められた. 血中 ACTH は図1下段に示した如くであり (8° am, 67.4pg/ml, 16° pm, 106.9pg/ml, 22° pm, 102.5pg/ml) 同様に日内変動の欠除が認められた. ②low dose Dexamethasone suppression test (2mg) では下垂体機能は正常に抑制され, Metyrapone test (3.0g) では正常反応性が認められた. Lysine Vasopressin test (10u) では正常反応性が示された. ③75g OGTT で耐糖能の低下 (空腹時血糖85mg/dl, 60分値201ng/dl) とインシュリンの過分泌 (空腹時 $12\mu\text{u}/\text{ml}$ , 60分値 $171\mu\text{u}/\text{ml}$ , 120分値 $211\mu\text{u}/\text{ml}$ ) 状態が認められた. ④Insulin (レギュラーインシュリン5単位)-TRH (400  $\mu\text{g}$ )-LHRH (100  $\mu\text{g}$ ) の3重負荷テストにおいて, HGH, LH, FSH, TSH, PRL, ACTH の基礎値は正常 (それぞれ1.8ng/ml, 11.2mIu/ml, 10.8mIu/ml, 3.5  $\mu\text{u}/\text{ml}$ , 8.8ng/ml, 74.1pg/ml) であり, 15分, 30分, 60分, 90分, 120分の反応値 (最高値はそれぞれ8.2ng/ml, 86.3mIu/ml, 31.8mIu/ml, 9.2  $\mu\text{u}/\text{ml}$ , 39.9ng/ml, 123.1pg/ml) は正常であった. ⑤副腎シンチングラフィーは正常であった. トルコ鞍の単純撮影, 断層撮影, CT 所見は全て正常であった. ⑥Cyproheptadine HCl 4mg/day を投与したところ, 尿中17-OHCS, 17KS

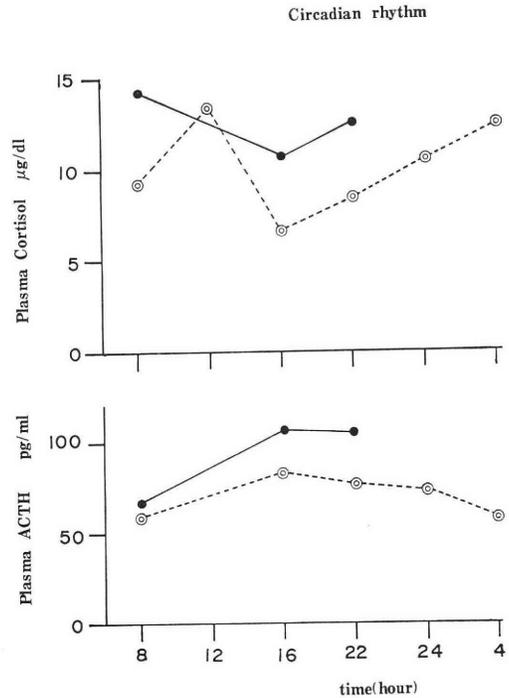


図1 本症例における血中 Cortisol と血中 ACTH の日内変動

は図2に示す如く急速に著明に低下した.

〔診断と以後の経過〕 上記の臨床症状と検査所見を Cushing 病の診断基準に照らしあわせて本症状を Cushing 病 (pituitary-related Cushing disease) と診断した. 昭和56年5月15日に, Cyproheptadine HCl 8mg/day (夕刻4mg, 夜間4mg) の連日服用にて退院となった. 服用開始後1カ月頃より満月様顔貌に改善傾向が認められるようになった. 月経は昭和56年10月に自然に発来し, 以来順調であった.

〔妊娠に至るまでの経過〕

症例は昭和57年10月に結婚しN市に在住した. 最終月経を昭和57年8月よりとして無月経を主訴として, 昭和58年1月10日に当科を受診した. 正常妊娠8週6日と診断した. 患者は妊娠を自覚した妊娠6週の時点で, Cyproheptadine の服用を中止していた. 患者は2月13日入院し, 妊娠中絶を希望した. 理由は, 1) 妊娠初期に本薬剤を服用したこと, すなわち薬剤の児への催奇作用を心配したこと. 2) Cushing 病自体が児に悪影響を及ぼすのではないかと心配したこと. 3) 妊娠の継続が Cushing 病を悪化させたりして Cushing 病の治療が続けられなくなることを心配した. 以上のことに関し, 1) Cushing 病はコントロール下に保たれていたこと. 2) Cyproheptadine の服用妊娠例が報告されていること. 3) 薬剤の催奇形性は認められなかったという報告

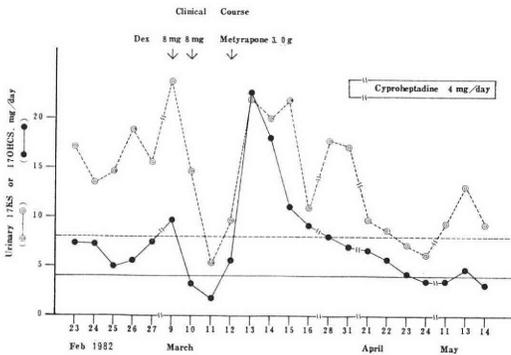


図 2 Cyproheptadine HCl の尿中 17-KS, 17-OHCS 排泄に及ぼす変化  
点線は尿中 17-KS の正常上限  
実線は尿中 17-OHCS 正常上限を示す

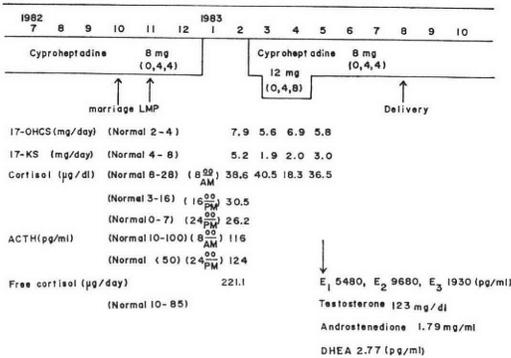


図 3 Medication and the Results of Hormonal Assays

があることを説明し, “薬剤の児への影響に関しては保障はできないが, 薬の量を必要最少量にとどめて妊娠継続すること” に同意した。

〔妊娠検診経過と分娩・産褥〕

妊娠初期におけるルーチン検査, 電解質, 肝機能検査, 腎機能検査等には異常はなかった。定期的に検査を行なった空腹時血糖, 食後2時間値血糖には異常は認められなかった。血圧は110/60-126/80で, 蛋白尿, 尿糖は認めなかった。体重増加は44kg→60kg (16kgの増加)であった。浮腫の発生は認められなかった。妊娠28週, 妊娠35週における BPD の測定からは胎児の発育は正常であった。妊娠第10カ月における E<sub>3</sub> 値および HPL 値は常に正常であり, 胎盤機能は正常に保たれていた。妊娠40週における子宮底は31cm, 腹圍は91.5cm であった。

昭和58年8月19日, 妊娠40週4日で2840gの男児をアプガースコア9/10点で分娩した。分娩時の異常はなかった。

産褥経過も正常であり, 母乳分泌も良好であった。児の発育は正常で, 産褥7日目に母児共に元気で退院した。1カ月検診における児の発育は正常であった。

症例は妊娠7週より13週の期間の7週間の間 Cyproheptadine を使用しなかった。この時点でのホルモン測定値は図3に示した如くであり, 17-OHCS 7.9mg/day, 17-KS 5.2mg/day とやつと上昇し, Cortisol と ACTH は夕刻, 夜間にも上昇していた。Free Cortisol は221.1 μg/day と上昇していた。この時点で Cyproheptadine を12mg/day に増量した。以後, Cortisol の低下傾向がみられたので, 8mg/day の投与を全妊娠期間中続けた。産褥期においても同量の本剤を服用しつづけ, 現在にいたっている。

考 察

Cushing 病は, Cushing 症候群の中の1つの臨床単位である。Cushing 症候群の定義は「Hydrocortisone の慢性過剰分泌を原因とする症候群」とされる。下垂体の腺腫あるいは過形成が二次的に副腎の過形成を惹起し, Hypercortisolemia を生じた時が Cushing 病とされる。下垂体に腺腫が臨床的に発見されることは昔は約10%程度であったが, 神経放射線学的診断の発達により約90%程度になってきた。しかし, なかには腺腫が発見されない症例もあり“Pituitary-related Cushing’s disease” と呼ばれることが多い<sup>2)</sup>。

Gormley<sup>3)</sup> は1982年に, それまでに報告された欧米論文における症例に自験例1例を含めた31婦人における35妊娠の妊娠合併 Cushing 症候群 (untreated Cushing’s Syndrome in Pregnancy) を報告している。このうち11症例が Cushing 病合併妊娠であったことが抜粋された。

Cushing 症候群合併妊娠は, 総じて流早産にいたることが Gormley の報告でも示されており, Burrow<sup>3)</sup> によれば1/4は流産, 1/4は早産や子宮内胎児死亡をきたし, 残りの1/2は全例に妊娠32週より37週で早産傾向が出現したと報告されている。

本邦における Cushing 症候群合併妊娠の報告は, 検索しえた範囲において, 小林ら<sup>5)</sup>, 金子ら<sup>6)</sup> そして小田桐ら<sup>7)</sup> の三症例の報告をみるにとどまるが, いずれも副腎腺腫が原因であった症例であり, 著者らの症例のような, Pituitary related Cushing’s disease が妊娠中に治療された症例の報告はみあたらなかった。

Cushing 病の治療はこれまで<sup>8)</sup> Co などの放射線による下垂体照射と副腎摘出 (一側, 亜全摘, 全摘) が主流であったが, 最近では, 下垂体腺腫例には, Hardy 法による下垂体摘出が主流になってきており, またアイソトープによる下垂体破壊の報告もある<sup>9)</sup> しかし, 腫瘍が

表 1 Reported Cases of Pregnancy with/after Cyproheptadine Treatment for Cushing's Disease

| No. Author (year reported)             | Age | Months till Menses | Months till Conception | Amount of Medicine (mg/day) | Length of Usage during Pregnancy | Outcome Pregnancy    |
|--|-----|--------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------|
| 1. Krieger, D. T. et al. (1975)        | 32  | 3                  | 6                      | 24                          | unknown                          | unknown              |
| 2. Kasperlik-Zaluska, A. et al. (1980) | 31  | 2                  | 5                      | 12                          | throughout                       | 3010 g               |
| 3. Griffith, D. N. et al. (1981)       | 21  | 1                  | 48                     | 24                          | 0                                | 3100 g               |
| 4. Khir, A. S. M. et al. (1982)        | 28  | 3                  | 6                      | 32                          | discontinued in 3 months'        | normal <sup>3)</sup> |
| 5. Sudo, N. et al. (1983)              | 26  | 5                  | 1 <sup>2)</sup>        | 8→12→8                      | throughout except for 7-13wks    | 2840 g               |

- 1) months required till resumption of normal menstruation after initiation of drug.
- 2) one month after marriage.
- 3) 36 wks' premature delivery

発見されない例には、薬物療法として Orth ら<sup>8)</sup>は副腎酵素阻害薬である。OP-DDD の使用例を報告し、reserpine や chlorpromazine も試みられてきた。1975年、Krieger ら<sup>9)</sup>は本症に Cyproheptadine が有効であることを初めて報告した。即ち、Krieger らは3例の Cushing 病患者に本剤24mg/day を3-6カ月間使用したところ、急速に臨床症状の改善と検査所見上の改善が認められたとした。

Cushing 病に、なぜ Cyproheptadine が有効であるかについての詳細な薬理学的作用はその全貌を明らかにされていない。ACTH は視床下部より分泌される Corticotropin Releasing Factor (CRF) により調節されている。CRF の分泌は血中 Cortisol による体液性抑制と上位中枢の神経性刺激によって調節されていると考えられている<sup>2)</sup>。そして Cushing 病においては後者の上位中枢の神経性刺激が亢進した状態にあると考えられ、この状態に脳内セロトニンが重要なカギを握る作用をはたしていると考えられている<sup>2)</sup>。Cyproheptadine は抗ヒスタミン作用と抗セロトニン作用を併せもつ薬として知られてきたが、このうちの抗セロトニン作用が Cushing 病の病態改善に役割をはたしていると考えられている<sup>1)</sup>。

Cushing 病患者に Cyproheptadine を投与し、月経の発来をみて妊娠成立に至つたと報告されている症例は、文献考察上、これまでに4例報告されているにとどまる。<sup>9,11-13)</sup> これらの報告と著者らの症例を加えてまとめてみると(表1参照)、①本剤の投与1-5カ月で月経の発来をみ、②その後1-3カ月位で妊娠成立にいたつていこと、③Cyproheptadine の投与量は8~32mg/

day であること、④正常成熟児の出生をみることなどが大まかにまとめられると思われる。

妊娠中に Cyproheptadine がひきつづき使用された症例は、上記5症例のうちの3例にすぎない。本剤の催奇形作用の有無に関しては当然問題のあるところである。Sadousky ら<sup>14)</sup>は本剤を習慣性流産既往のある39妊婦に妊娠初期数カ月間1日4-16mg 投与し、非投与群との間で流産防止効果があるか否かを検討した論文を発表している。この報告の結果において、出生児全例に本剤の催奇形作用は認められなかつたと記述されている。しかし、本剤は抗ヒスタミン作用を有することなどからも催奇形性は完全に否定されるものではないと考えられる。

著者らの症例は、妊娠全期間に17kg の体重増加をきたした。この増加は直ちに異常と断言はできないが<sup>15)</sup>、やはり大きな体重増加をきたしたことは違いない。Cyproheptadine は視床下部の食欲中枢に作用し、食欲増進作用を示すことが明らかにされている<sup>16)</sup>ことから、本症例の体重増加の一因として理由づけられるかも知れない。このことから妊娠期間中における本剤の投与は必要最少限度にとどめられるべきことと思われた。

## 文 献

- 1) 清水直容：Cushing 病診断の問題点と本邦における治療の集計。Prolactinoma and Cushing's Disease. 下垂体腫瘍 Workshop. 景山直樹監修。P 43, 1982. サンド薬品株式会社。
- 2) 清水直容, 吉田尚義：Cushing 病, 鎮目和夫編。内科シリーズ24. 下垂体疾患のすべて。p. 241. 南江堂。東京, 1976。
- 3) Gormley, M. J. J., Hadden, D. R., et al. :

- Cushing's syndrome in pregnancy-treatment with Metyrapone. *Clinical Endocrinology*, 16 : 283, 1982.
- 4) Burrow, G. N. : pituitary, adrenal and parathyroid disease. eds. Burrow G. N. and Ferris, T. F. *Medical Complications during Pregnancy*. p. 215. W. B. Saunders Company. Philadelphia 1982.
  - 5) 小林 博, 我妻 堯, 星合久司ら: Cushing 症候群と妊娠(その 1). *産婦治療*, 19 : 797, 1969.
  - 6) 金子兼三, 真田雅子, 鈴木芳郎ら: 妊娠時に限り発症を繰り返した副腎腺腫性クッシング症候群の 1 例. 代謝, 10 : 1413, 1973.
  - 7) 小田桐恵美, 出村 博, 出村黎子ら: 妊娠による Cushing 症候群の増悪因子の検討. *日内会誌*, 70 : 1573, 1981.
  - 8) Orth, D. N. and Liddle G. W. : Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N. Engl. Med.*, 285 : 243, 1971.
  - 9) Krieger, D. T. Amorosa, L., and Linick F. : Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. *N. Engl. Med.*, 293 : 893, 1975.
  - 10) Stone, C. A., Wenger, H. C., et al. : Antiserotonin antihistaminic properties of Cyproheptadine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 131 : 73, 1961.
  - 11) Kasperlik-Zaluska, A., Migdalska, B., et al. : Two pregnancies in a woman with Cushing's syndrome treated with Cyproheptadine. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 87 : 1171, 1980.
  - 12) Griffith, D. N. and Ross, E. J. : Pregnancy after cyproheptadine treatment for Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.*, 305 : 893, 1981.
  - 13) Khir, A. S. M., How, J. and Bewher, P. D. : Successful pregnancy after cyproheptadine treatment for Cushing's disease; *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 13 : 343, 1982.
  - 14) Sadovsky, E., Pfeifer, Y., et al. : A trial of Cyproheptadine in habitual abortion. *Israel J. Med. Sci.*, 8 : 623, 1972.
  - 15) 須藤寛人, 古谷元康, 遠藤道仁, 宮島 哲, 竹内正七: 最近の妊婦の体重増加に関する検討. *日産婦会新潟地方部会誌*, 31 : 1, 1983.
  - 16) Chakrabarty, A. S., Pillai R. V. et al. : Effect of Cyproheptadine on the electrical activity of the hypothalamic feeding centres. *Brain Research* 6 : 561, 1967.

A successful pregnancy with  
cyproheptadine HCl in a patient  
with Cushing's disease

**Norihito Sudo Motoyasu Furuya,  
Osamu Arakawa and Masahiro Ueda**

Nagaoka Red Cross Hospital Department  
of Obstetrics and Gynecology

**Hisaji Kamoi**

Department of Internal Medicine

**Akira Yamada**

Niigata Shimin Hospital Department of  
Internal Medicine

Twenty-five-year old unmarried female presented symptoms of moon face, acne and secondary amenorrhea. Elevated levels of urinary 17-OHCS and 17-K.S, lack of circadian rhythm of plasma cortisol and ACTH were found. There were no radiological evidences of pituitary tumor, nor adrenal tumor. Cushing's disease was diagnosed. Administration of Cyproheptadine HCl decreased urinary levels of 17-OHCS and 17-KS. Continuous usage of this medicine rapidly improved her symptoms and resumed regular menstruation.

The patient then married and became pregnant. Despite the continuous usage of this medicine, she was delivered of normal mature infant.

The review of literature disclosed that our case could be the third of the successful pregnancy and delivery in the patient with Cushing's disease. Cyproheptadine HCl treatment is one of the safe effective therapies in the patient with Cushing's disease.

(受付: 昭和58年2月25日)

# 当科不妊症外来の最近10年間の臨床統計

—(1972~1976)と(1977~1981)の比較—

A statistical study of our infertility clinic (1972-1981)  
—Comparison of cases between (1972-1976) and (1977-1981)—

札幌医科大学産婦人科学講座

田中昭一 山本弘 遠藤俊明  
Shōichi TANAKA Hiroshi YAMAMOTO Toshiaki ENDO

幡洋 藤井美穂 下谷保治  
Hiroshi HATA Miho FUJII Yashuharu SHIMOYA

東口篤司 橋本正淑  
Atsushi AZUMAGUCHI Masayoshi HASHIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology Sapporo Medical College

昭和47年1月より昭和56年12月末までの10年間は昭和47~51年(47年群), 昭和52~56年(52年群)に分け, 当科不妊症外来の臨床統計的観察を行ない, 年次的推移を検討した。不妊頻度は47年群4.90%, 52年群5.72%と52年群に増加傾向を認めた。原発性不妊と続発性不妊の割合, 不妊期間, 初診時年齢, 不妊原因とも両群でほぼ同様の傾向であった。原発性・続発性不妊とも不妊原因は卵管因子が最も多く, 次に排卵因子であり, 原発性不妊ではこの次に男性因子があった。

妊娠成功例は47年群38.5%, 52年群44.0%と52年群に成績向上が認められた。また両群とも続発性不妊のほうが原発性不妊よりも妊娠率は高かった。初診から妊娠成功までの期間は両群ともほぼ同じ傾向であり, 2年以内の妊娠がその95%以上であった。妊娠経過をみると分娩したものは両群とも約88.5%であり流産率はほぼ10.7%であった。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 29(4), 431-440, 1984)

## I. はじめに

近年社会環境の変化とともに, 女性不妊の原因も変わってきており, 不妊の診断, 治療方法も進歩しているが, まだ十分に満足すべきものではない。一方, いままでは妊娠を断念しなければならなかった絶対不妊原因である卵管閉塞症に対する体外受精の成功などが報じられ不妊症についての社会の関心が高まったが, また種々の倫理的, 社会的問題も発生してきている。

不妊症の診断法, 治療法は時代と共に変化しており, その変化は臨床統計に反映されるものと考えられる。われわれは昭和37年に不妊症専門外来を開設して以来, 外来の臨床統計を発表してきた<sup>1,6)</sup>。

今回は昭和46~51年<sup>5)</sup>(1972~1976)と昭和52~56年<sup>6)</sup>

(1977~1981)の10年間の外来臨床成績を5年間毎に分けて検討を加えたので報告する。

## II. 対象ならびに方法

昭和47年1月より昭和51年12月末の5年間と昭和52年1月より昭和56年12月末の5年間に札幌医大婦人科不妊症外来を受診した挙児希望者を対象とした。不妊症の定義はFIGOでは2年以上の不妊期間のものとしており, アメリカ不妊学会では1年以上の不妊期間をもつものとしている。われわれは従来より不妊期間2年以上の定義を用いて外来臨床統計をとり報告してきた<sup>1-6)</sup>。今回も不妊期間満2年以上の婦人で当科不妊症外来登録患者を対象とした。

表 1 不 妊 頻 度

| 昭 和 | 新 患 総 数 | 挙 児 希 望 者 | 不 妊 頻 度 (%) | 諸 検 査 終 了 者  |
|-----|---------|-----------|-------------|--------------|
| 47  | 5435    | 200       | 3.7         | 173 (86.5%)  |
| 48  | 5002    | 297       | 5.9         | 240 (80.8 )  |
| 49  | 5237    | 274       | 5.2         | 240 (87.6 )  |
| 50  | 5489    | 241       | 4.9         | 183 (75.6 )  |
| 51  | 4736    | 257       | 5.4         | 191 (74.3 )  |
| 計   | 25899   | 1269      | 4.9         | 1027 (80.9 ) |
| 52  | 4320    | 201       | 4.7         | 152 (75.6 )  |
| 53  | 3818    | 221       | 5.8         | 165 (74.7 )  |
| 54  | 3536    | 202       | 5.7         | 177 (87.6 )  |
| 55  | 3566    | 228       | 6.4         | 153 (67.1 )  |
| 56  | 3324    | 209       | 6.3         | 148 (70.8 )  |
| 計   | 18564   | 1061      | 5.7         | 795 (74.9 )  |

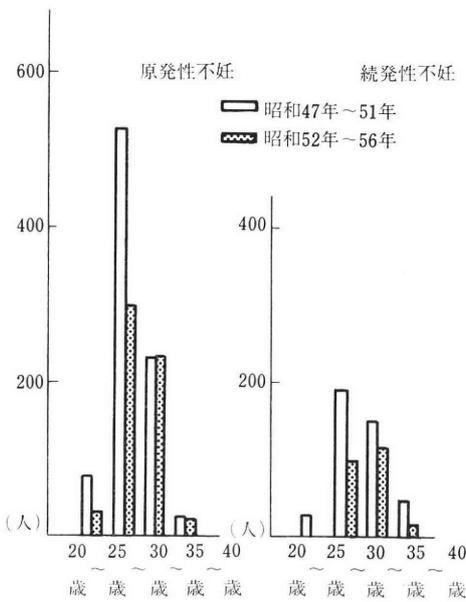


図 1 初診時年齢

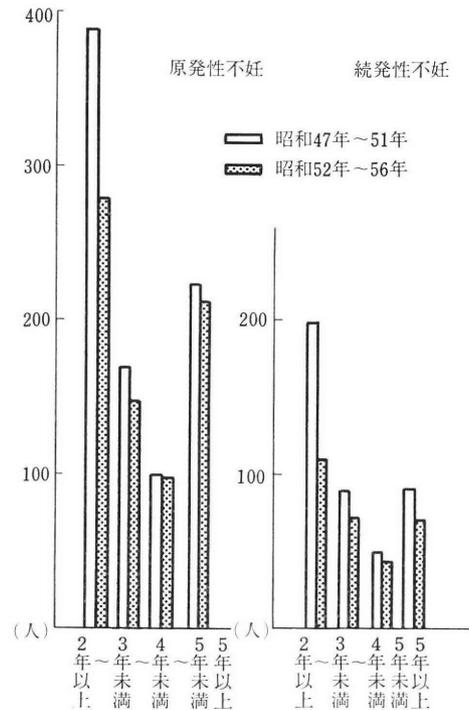


図 2 不妊期間

III. 臨床成績

1. 不妊頻度

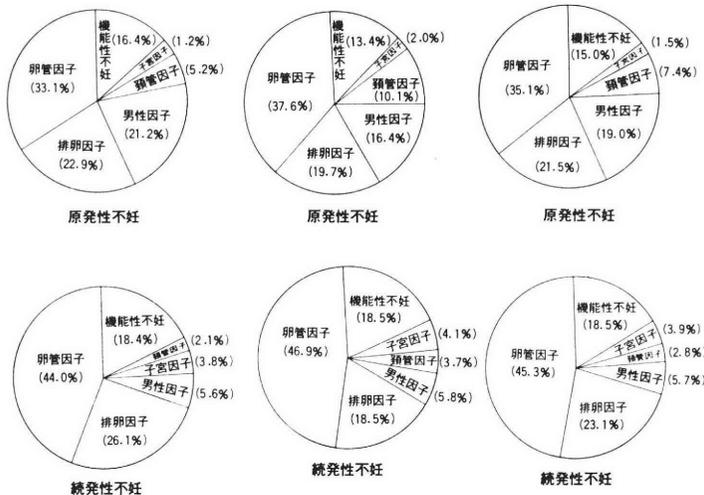
当科産婦人科外来の新患総数に対する挙児希望者の割合を表1に示した。昭和47~51年(47年群と略)の挙児希望者の割合は4.90%に対し昭和52年~56年(52年群と略)のそれは5.72%と増加傾向を示した。

また当科ではBBT測定、HSG、精液検査を基本検査としているが、これら3検査とも終了した患者は47年群80.9%に対し52年群74.9%と52年群に検査未了者が増加した。

原発性不妊と続発性不妊の割合は47年群が856名：413名=67.5%：32.5%であり52年群は753名：308名=71.0%：29.0%と両群に差はなく原発性不妊：続発性不妊は7：3の割合であった。

2. 初診時年齢

初診時年齢を原発性不妊と続発性不妊に分けて図1に示した。47年群・52年群とも原発性不妊では25~30歳にpeakを示し以後減少した。続発性不妊では25~35歳ま



(I) 昭和47年~51年 (II) 昭和52年~56年 (III) 昭和47年~56年(10年間)  
 図 3 不妊因子

でほぼ同数であり、原発性不妊よりも年齢がやや高い傾向を示した。

3. 不妊期間

図2に示すごとく不妊期間は47年群・52年群ともほぼ同様の傾向を示した。患者の絶対数が52年群で少ない違いはあるが原発性不妊続発性不妊とも両群にまったく差は認められなかった。また不妊期間が5年以上の症例が両群とも多いことが注目される。

4. 不妊原因

当科不妊症外来では不妊因子を卵管因子、排卵(卵巣)因子、男性因子、子宮因子、頸管因子および機能性不妊などの項目に分類している。また各因子は全て1因子としており1夫婦に数因子を重複するのともありうる。また機能性不妊とは黄体機能不全を含め、通常の系統的検査で不妊原因が明らかでないものとした。

図3(I)は47年群、(II)は52年群、(III)は両群を合わせたものとした。47年群・52年群とも原発性・続発性不妊とも同様の傾向であり、原発性不妊では卵管因子、排卵(卵巣)因子、男性因子、機能性不妊、頸管因子、子宮因子の順であり卵管因子がその1/3を占めたが機能性不妊も約15%と高率であった。一方、続発性不妊では卵管因子が約45%と最も多く、排卵(卵巣)因子、機能性不妊の順であるが、原発性不妊にくらべ男性因子が約6%と少なかった。

われわれは卵管因子、排卵(卵巣)因子、男性因子を絶対不妊因子としているが、この3大因子で原発性・続発性不妊とも不妊原因の70~75%とほぼ3/4を占めていた。

機能性不妊の頻度は47年群・52年群ともほぼ同じ割合であり15~18%であった。

5. 妊娠成功例の検討

1) 妊娠成功率

表2に年度別妊娠成功率を示した。挙児希望のうち系統的検査(基本検査)終了者を対象にした。47年群1027名中妊娠例395名(38.5%) (原発性不妊は707名中263名: 37.2%, 続発性不妊320名中132名: 41.3%)であり、52年群795名中妊娠例350名(44.0%) (原発性不妊570名中231名: 40.5%, 続発性不妊225名中119名52.9%)であり原発性、続発性不妊とも52年群が47年群よりも妊娠率は高く、妊娠成功率は年々増加傾向を示し、とくに52年群の後半には約50%近い妊娠率を示した。また47年群・52年群とも続発性不妊のほうが原発性不妊よりも妊娠成功率は高かった。

昭和47~56年の10年間の妊娠率は1822名中745名(40.9%) (原発性不妊: 1277名中494名の38.7%, 続発性不妊545名中251名の46.1%)であった。

2) 初診から妊娠までの期間

初診から妊娠までの期間を図4に示した。1年以内の妊娠例は原発性不妊では47年群77.0%, 52年群77.5%とほぼ同じであるが、2年以内の妊娠率は47年群92.5%に対し52年群97.5%と52年群がいく分多かった。一方、続発性不妊では1年以内の妊娠例は47年群83.8%, 52年群85.8%であり2年以内の妊娠率も96.2%, 99.0%とほぼ同じであった。両群とも続発性不妊は原発性不妊より初診から妊娠するまでの期間が短い傾向を示した。47年・52年両群を合わせると原発性不妊で2年以内の妊娠は

表 2 妊 娠 率

| 年  |       | 諸検査終了不妊患者 | 妊 娠 例 | 妊娠率(%) | 計    |
|----|-------|-----------|-------|--------|------|
| 47 | 原 発 性 | 112       | 35    | 31.3   | 30.6 |
|    | 続 発 性 | 61        | 18    | 29.5   |      |
| 48 | 原 発 性 | 170       | 56    | 32.9   | 36.3 |
|    | 続 発 性 | 70        | 31    | 44.3   |      |
| 49 | 原 発 性 | 157       | 46    | 29.3   | 32.9 |
|    | 続 発 性 | 80        | 33    | 39.8   |      |
| 50 | 原 発 性 | 137       | 64    | 46.7   | 48.1 |
|    | 続 発 性 | 46        | 24    | 52.2   |      |
| 51 | 原 発 性 | 131       | 62    | 47.3   | 46.1 |
|    | 続 発 性 | 60        | 26    | 43.3   |      |
| 計  | 原 発 性 | 707       | 263   | 37.2   | 38.5 |
|    | 続 発 性 | 320       | 132   | 41.3   |      |
| 52 | 原 発 性 | 113       | 35    | 31.0   | 39.5 |
|    | 続 発 性 | 39        | 25    | 64.1   |      |
| 53 | 原 発 性 | 121       | 45    | 37.2   | 39.4 |
|    | 続 発 性 | 44        | 20    | 45.5   |      |
| 54 | 原 発 性 | 130       | 51    | 39.8   | 42.9 |
|    | 続 発 性 | 47        | 25    | 53.2   |      |
| 55 | 原 発 性 | 107       | 52    | 48.6   | 50.3 |
|    | 続 発 性 | 46        | 25    | 54.3   |      |
| 56 | 原 発 性 | 99        | 48    | 48.5   | 48.6 |
|    | 続 発 性 | 49        | 24    | 49.0   |      |
| 計  | 原 発 性 | 570       | 231   | 40.5   | 44.0 |
|    | 続 発 性 | 225       | 119   | 52.9   |      |

94.7%，続発性不妊で97.6%であった。

### 3) 妊娠成功例の治療内容

図5は妊娠成功例の治療内容を示した。原発性不妊・続発性不妊とも、また47年群・52年群とも妊娠例で最も多いのは HSG 後の妊娠である。また通薬水療法後の妊娠例が原発性不妊で52年群が47年群のほぼ1.5倍であった。また黄体機能不全に対する HCG, Gestagen 療法後の妊娠例が47年群にくらべ52年群で減少し、頸管粘液不全に対する Estrogen, AIH 療法は52年群で増加していた。その他の治療成功率は47年群と52年群に差は認められなかった。

### 4) 治療別妊娠率

治療別妊娠率の成績は表3のごとくであり、47年群、52年群に差は認められないが、52年群の排卵誘発成績は47年群よりもいく分高くなっている。

### 5) 排卵誘発による成功例

表4に排卵誘発による妊娠例を示した。47年群77名、52年群68名であった。52年群より pituitary adenoma の術後、高プロラクチン血症に対する bromocriptin 療法後の妊娠例が出はじめた。

### 6) 妊娠分娩経過

妊娠分娩経過を表5に示した。47年群の妊娠例395名中当科で経過観察したもの327例(82.8%)の経過は分娩例289名(88.4%)、流産36例(11.0%)であった。また52年群の妊娠例350名中経過観察しえた282名(80.6%)のうち分娩250名(88.7%)、流産29名(10.3%)であり、47年群と52年群とも同じ妊娠経過をとった。

### 7) 治療別流産率

妊娠例のうち流産した患者の治療内容を表6に示した。47年群では排卵誘発例10.4% AID 例11.1%であったが

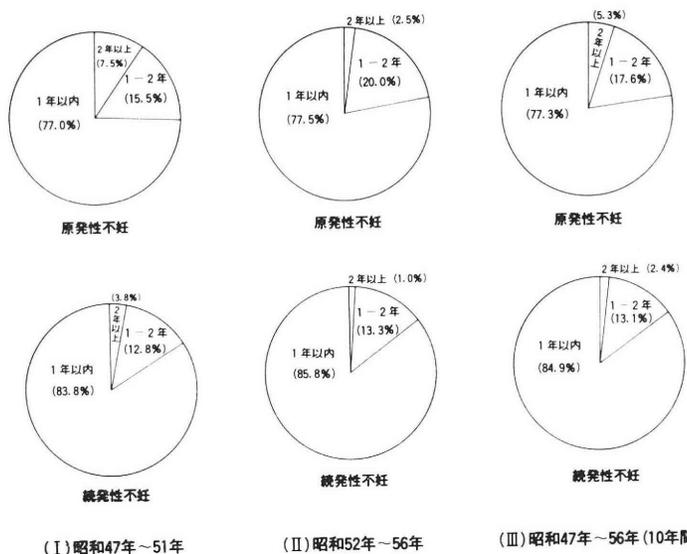


図 4 初診から妊娠成功までの期間

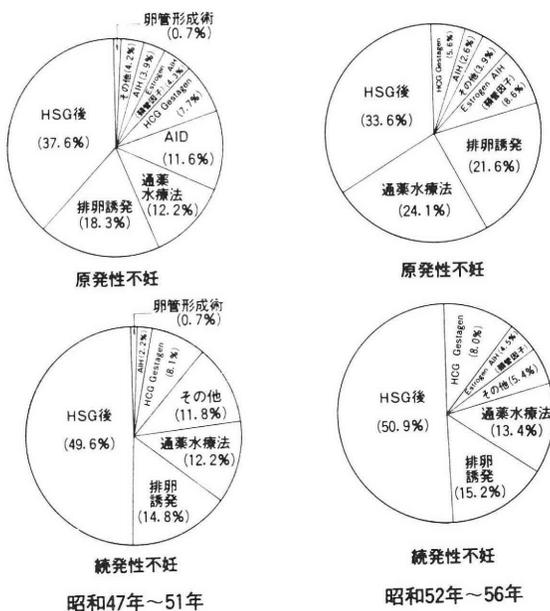


図 5 妊娠成功例の治療内容

52年群では機能性不妊黄体機能不全の流産率が10.7%と最も多く52年群の排卵誘発流産率は4.4%と減少した。その他の流産率は47年群と52年群に差は認められなかつた。

#### IV. 考 按

不妊症の定義として FIGO では不妊期間満2年以上のもの、アメリカ不妊学会では1年以上の不妊期間をも

つものとしており、日本でも報告者により不妊期間は一定していない。われわれは従来より不妊期間2年以上を不妊症患者として登録<sup>5)</sup>し、その統計を報告してきた<sup>4)6)</sup>。今回は昭和47~51年、昭和52~56年の計10年間の臨床統計を47年群、52年群と比較して検討した。

外来患者の不妊頻度について報告をみると不妊期間のとり方、専門領域に対する病院の性格などによつて頻度に大きく差が出ている。当科の成績では昭和42~46年の5年間では3.23%<sup>4)</sup>、47年群で4.90%、52年群で5.72%と年々増加する傾向を示した。最近の大学病院における不妊頻度をみると三村ら<sup>7)</sup> (2.5%)、中居ら<sup>8)</sup> (4.3%)、寺田ら<sup>9)</sup> (5.6%)、白水ら<sup>10)</sup> (6.4%)、松家ら<sup>11)</sup> (8.0%)、東出ら<sup>12)</sup> (11.6%)と報告しており、当科の頻度はこれらの中間に位置する。

原発性不妊と続発性不妊の割合を挙児希望者から見ると47年群では原発性不妊67.5%、続発性不妊32.5%で、52年群ではそれぞれ71.0%、29.0%であり約7 : 3の割合であつた。この頻度も諸家の報告と同じ傾向であり、三村ら<sup>7)</sup>は72.6% : 27.6%、寺田ら<sup>9)</sup>は68.4% : 31.6%、松家ら<sup>11)</sup>は69.1% : 30.9%、東出ら<sup>12)</sup>は72.7% : 27.3%、上田ら<sup>13)</sup>は69.0% : 31.0%、松山ら<sup>15)</sup>は73.2% : 26.8%とほぼ同一の成績であつた。また白水ら<sup>10)</sup>、東出ら<sup>12)</sup>、藤村ら<sup>15)</sup>は近年続発性不妊の割合が増加傾向にあると報告しているが、当科の10年間の成績では47年群32.5%、52年群29.0%とむしろ減少傾向を示した。

一方、挙児希望者のうち基本的検査である3大不妊因子(卵管因子、排卵卵巣因子、男性因子)の検査が終了

表 3 治療別妊娠率

| 治療法           | 昭和47~51年 |     |        | 昭和52~56年 |     |        |
|---------------|----------|-----|--------|----------|-----|--------|
|               | 例数       | 妊娠例 | 妊娠率(%) | 例数       | 妊娠例 | 妊娠率(%) |
| 通薬水           | 148      | 55  | 37.2   | 205      | 73  | 35.6   |
| 卵管形成術         | 13       | 3   | 23.1   | 8        | 1   | 12.5   |
| 排卵誘発          | 223      | 77  | 34.5   | 167      | 68  | 40.7   |
| HCG, Gestagen | 93       | 35  | 37.6   | 66       | 23  | 34.8   |
| AIH           | 59       | 15  | 25.4   | 77       | 20  | 26.0   |
| AID           | 63       | 36  | 57.1   |          |     |        |

表 4 排卵誘発による妊娠成功例

|                 | 昭和47~51年 |      | 昭和52~56年 |      | 昭和47~56年 |      |
|-----------------|----------|------|----------|------|----------|------|
|                 | No       | %    | No       | %    | No       | %    |
| Clomid          | 47       | 61.0 | 48       | 70.6 | 95       | 65.5 |
| Clomid+HCG      | 5        | 6.5  | 7        | 10.3 | 12       | 8.3  |
| Clomid+LH-RH    | 1        | 1.3  |          |      | 1        | 0.7  |
| Clomid+HMG・HCG  | 1        | 1.3  | 1        | 1.5  | 2        | 1.4  |
| sexovid         | 13       | 16.9 |          |      | 13       | 9.0  |
| PMS-HCG         | 2        | 2.6  |          |      | 2        | 1.4  |
| HMG-HCG         | 4        | 5.2  | 6        | 8.8  | 10       | 6.9  |
| wedge resection | 2        | 2.6  | 1        | 1.5  | 3        | 2.1  |
| Estrogen (CM)   | 2        | 2.6  |          |      | 2        | 1.4  |
| pituitary op.   |          |      | 3        | 4.4  | 3        | 2.1  |
| Bromocriptin    |          |      | 2        | 2.9  | 2        | 1.4  |
|                 | 77       | 100% | 68       | 100% | 145      | 100% |

表 5 妊娠経過

|       | 昭和47年~51年   | 昭和52年~56年   | 昭和47年~56年   |
|-------|-------------|-------------|-------------|
| 分娩    | 289 (88.4%) | 250 (88.7%) | 539 (88.5%) |
| 流産    | 36 (11.0%)  | 29 (10.3%)  | 65 (10.7%)  |
| 死産    | 1 (0.3%)    | 2 (0.7%)    | 3 (0.5%)    |
| 子宮外妊娠 | 1 (0.3%)    | 1 (0.4%)    | 2 (0.3%)    |
| 計     | 327         | 282         | 609         |

しないまま途中で通院しなくなる患者、いわゆる drop out の患者の割合は47年群の19.1%から52年群の25.1%と増加してきており、52年群では挙児希望の1/4にも達している。昭和42~46年の5年間<sup>4)</sup>では15.0%であり、やはり5年毎にも増加傾向が著明である。この drop out する原因として、通院中に絶対不妊因子（たとえば無精子症など）が見つかり妊娠をあきらめる症例や、通院に時間などがかかり通院をやめる、また大学病院という性

格から通院のたびに医師が変わるため不満でやめるなど種々の原因が考えられる。諸家の報告ではこの drop out 患者についての成績は報告されていないが松家ら<sup>11)</sup>は確定診断を下し得ないまま途中より通院を中断する例が24.1%と報告しており、われわれの drop out する患者の割合と一致する。この drop out する患者の存在は松家ら<sup>11)</sup>も指摘する通り、不妊外来の大きな問題と思われる。

表 6 治療別流産率

|          | 昭和47年～51年 |     |        | 昭和52年～56年 |     |        | 昭和47年～56年 |     |        |
|----------|-----------|-----|--------|-----------|-----|--------|-----------|-----|--------|
|          | 妊娠例       | 流産例 | 流産率(%) | 妊娠例       | 流産例 | 流産率(%) | 妊娠例       | 流産例 | 流産率(%) |
| HSG 後    | 184       | 14  | 7.6    | 148       | 12  | 8.1    | 332       | 26  | 7.8    |
| 通薬水療法    | 55        | 4   | 7.3    | 73        | 6   | 8.2    | 128       | 10  | 7.8    |
| 排卵誘発法    | 77        | 8   | 10.4   | 68        | 3   | 4.4    | 145       | 11  | 7.6    |
| 機能性不妊    | 35        | 0   | 0      | 28        | 3   | 10.7   | 63        | 3   | 4.8    |
| (黄体機能不全) | 15        |     |        |           |     |        |           |     |        |
| AIH      | 15        | 0   | 0      | 20        | 1   | 5.0    | 35        | 1   | 2.9    |
| AID      | 36        | 4   | 11.1   |           |     |        |           |     |        |

初診時年齢は原発性不妊では25～30歳に peak を示し、続発性不妊では25～35歳までほぼ同数であり、原発性不妊に比べやや高齢であった。原発性不妊より続発性不妊の初診時年齢が高いことは品田ら<sup>21)</sup>、富田ら<sup>20)</sup>、東出ら<sup>12)</sup>も報告している。

不妊期間をみると47年群・52年群とも5年以上の症例が多いことが注目される。一般に不妊期間が長いほど妊娠率が低下するといわれており当科の最近の成績<sup>9)</sup>でも不妊期間が4年以内の妊娠率が39.5%に比べ4年以上では26.3%の妊娠率であった。同様の成績は松家ら<sup>11)</sup>、寺田ら<sup>9)</sup>、東出ら<sup>12)</sup>も報告しており、今後不妊症について啓蒙などに力を入れ患者が早期に受診するような努力が必要と思われる。

不妊症の治療で重要なことは不妊原因を系統的・合理的に正確に把握することである。したがって不妊原因は全てを check する必要があり、不妊原因は必ずしも1不妊因子とは限らず多因子が重複する症例も多いことからこの考えは当然であろう。当科不妊症外来の検査手順については既に報告<sup>10)</sup>したので省略するが、根本的な考えにして不妊因子を1つと考えないことであり、1不妊因子が見つかった後の検査に手抜きをすべきでないということである。

当科での不妊因子としては図3に示したごとくであり原発性不妊では卵管因子が最も多く、47年群33.1%、52年群37.6%で、次に排卵(卵巣)因子が22.9%、19.7%であった。第3位の原因は男性因子であり、それぞれ21.2%、16.4%で、この3大因子で原発性不妊の原因のうち75.6%と約3/4を占めており47年群も52年群とまったく同様の割合であった。この3因子以外では機能性不妊が約15%であり以下頸管因子、子宮因子である。47年群に比べ52年群で頸管因子が5.2%から10.1%とほぼ2倍となったが、この原因は52年以降頸管粘液検査を厳重に行なったためと不妊学会などでも頸管因子が topic として取り上げられ、頸管因子に注意が向けられたためと考え

られる。一方続発性不妊では卵管因子が最も多く47年群44.0%に対し52年群46.9%と増加傾向を示した。しかし排卵(卵巣)因子は42年群26.1%が52年群では18.5%と減少した。これら増減の原因は不明である。また他の機能性不妊、男性因子、子宮因子、頸管因子などの割合はまったく変わっていない。しかし続発性不妊においても男性因子が5.7～5.8%を占めており、続発性不妊でも男性因子の check が必要であることを示している。林ら<sup>17)</sup>も続発不妊の11.8%に乏精子症を認めており、白水ら<sup>10)</sup>も続発性不妊において無精子症、乏精子症が1.7%、7.2%存在していると報告しており、われわれと同様に続発性不妊においても再度精液検査が必要と述べている。

一般に不妊原因の頻度はその定義の決め方や複数の不妊原因を有する場合の分類法、すなわち最大不妊因子を1つとするか、全ての因子を分類するかによっても、また病院の性格などによっても異なると考えられる。たとえば最も多い不妊因子として排卵(卵巣)因子を挙げているのは寺田ら<sup>9)</sup>(30.0%)、松家ら<sup>11)</sup>(29.6%)、上田ら<sup>13)</sup>(50.2%)、松山ら<sup>14)</sup>(31.4%)であり、藤村ら<sup>15)</sup>は機能性不妊(39.5%)が最も多かつたとしている。当科においては卵管因子が47年群、52年群とも最も多く、特に続発性不妊においては約45%を占めている。他の報告の卵管因子の頻度は8.2%～17.0%<sup>9)</sup>と当科の成績に比べて著しく低い。当科で卵管因子としているものはHSG後3～4カ月以内に妊娠する例が多く、この場合も不妊原因を卵管因子に分類している。このような症例の不妊原因を卵管因子に入れるべきか否か問題のあるところであるが、満2年以上の不妊婦人にHSGを施行し3～4カ月以内に妊娠した場合は卵管因子に分類すべきと考えている。

次に多い男性因子は10年間で原発性不妊の19.0%、続発性不妊の5.7%を占めていた。男性因子の頻度も報告者により異なり原発性不妊では林ら<sup>17)</sup>は33.5%と報告し、西川<sup>18)</sup>は諸家の報告より推定した男性因子の頻度は約25

%)としており当科の成績もこれに近い。また前述のごとく続発性不妊でも乏精子症など男性因子が存在するので、続発性不妊であつても精液検査は必要な検査といえる。

次に妊娠成功例について検討してみたい。当科における妊娠成功率は系統的検査終了者に対する割合は47年群で原発性不妊37.2%、続発性不妊41.3%に対し52年群：原発性不妊40.5%、続発性不妊52.9%と原発性・続発性不妊とも52年群が47年群よりも妊娠率は上昇していた。また原発性不妊より続発性不妊が妊娠率は高かった。昭和47~56年(10年間)の妊娠率は原発性不妊38.7%、続発性不妊46.1%であつた。この妊娠率を他報告と比較してみると白水ら<sup>10)</sup>は昭和41年~45年と昭和50~54年の各5年間を比べ前者より(12.7%)より後(21.9%)の妊娠率が高く当科と同様に最近の成績ほど妊娠率は高い。また原発性不妊と続発性不妊の成功率は表7に示したが当科の妊娠率が最も高い。その他に原発性・続発性不妊に分けない報告として松家ら<sup>11)</sup> 13.0%、寺田ら<sup>9)</sup> 18.4%、藤村ら<sup>15)</sup> 21.7%、白水ら<sup>10)</sup> 21.9%、中居ら<sup>8)</sup> 25.7%、松山ら<sup>14)</sup> 29.5%などの報告がある。

初診から妊娠までの期間をみると原発性・続発性不妊とも、47年群・52年群に差は認められず2年以内の妊娠率が95%以上である。他の報告でも白水ら<sup>10)</sup>は2年以内に約80%、三林ら<sup>7)</sup>は95.9%、寺田ら<sup>9)</sup> 98.8%、松家ら<sup>11)</sup> 89.7%、上田ら<sup>13)</sup> 92.5%、西村ら<sup>22)</sup> 90.5%とほぼ同様の成績であつた。このことから不妊症治療は2年間は続ける必要があり、また2年以上通院治療しても妊娠しない場合は不妊原因の検査や治療法などの再検討が必要であることを示している。また当科の成績で原発性不妊より続発性不妊の1年以内の妊娠率が高い(77.3% : 84.9%)理由は続発性不妊ではHSG施行後3~4カ月以内に妊娠する卵管因子が多いことを反映している。

妊娠例の治療内容は図3に示すごとくHSG後の妊娠例が多く、続発性不妊の妊娠例のほぼ50%は本法後妊娠であつた。また原発性不妊でもHSG後と通水療法後など卵管因子がほぼ50%を占めた。排卵因子に対する妊娠例は原発性不妊で約20%、続発性不妊で約15%であつた。

治療別妊娠率は表3にあるごとく47年群、52年群とも通水療法後の妊娠率が37.2%、35.6%と高率であつた。通水療法による妊娠率については中居ら<sup>8)</sup>(8.2%)、須藤ら<sup>23)</sup>(16.7%)にくらべ当科の成績は非常に良かった。これは通水療法の対象の違いによるものであろう。須藤らは対象をHSG上で卵管通過障害や拡散不良所見の認められるものとしているが当科ではHSG所見以外にRubin testで正緊張通過型以外の曲線(高緊張型、

表7 妊娠率

| 報告者                       | 妊娠率(%) |       |
|---------------------------|--------|-------|
|                           | 原発性不妊  | 続発性不妊 |
| 東出ら <sup>12)</sup> (1977) | 15.2   | 22.0  |
| 上田ら <sup>13)</sup> (1978) | 13.5   | 21.9  |
| 三村ら <sup>7)</sup> (1979)  | 17.2   | 24.0  |
| 品田ら <sup>21)</sup> (1979) | 31.0   | 39.9  |
| 富田ら <sup>20)</sup> (1983) | 30.3   | 37.8  |
| 著者ら                       | 38.7   | 46.1  |

れん縮型、狭窄型、癒着型、閉鎖型)に対しても通水療法を施行しているために本法での妊娠率が高いと思われる。HSGと同時にRubin testを施行すべきことを示した治療成績と思われる。

AIHによる妊娠成功率は47年群25.4%、52年群26.0%と両群に差は認められなかつた。当科のAIHの適応は乏精子症以外に頸管粘液分泌不全やHubner test不良例に対しても施行しており、特に52年群では不妊原因として頸管因子が増加しており、このため52年群でAIHの症例が増加している。妊娠率は47年群・52年群ともほぼ同様の成績であることは頸管粘液不全例やHubner test不良例の治療成績は乏精子症と同じ妊娠率であることを示しているとも推定できる。AIHの治療成績について報告はほとんどなく中居ら<sup>8)</sup>の12.1%という報告が見られるのみである。

排卵誘発による妊娠成功例は47年群34.5%に対し52年群40.7%であり、これはHMG-HCG療法の使用増加や高プロラクチン血症に対する治療法などが入ってきたためと思われる。

一方、排卵誘発妊娠例は47年群77例、52年群68例であり治療法としてはclomid療法妊娠例がその60~70%を占めていた。また52年群68例にはpituitary adenomaに対するHardy手術後の妊娠や高プロラクチン血症に対するPromocriptin療法後の妊娠例が出はじめ不妊症の新しい治療法の流れが反映されていた。

不妊症治療の最終目的は単に妊娠成立のみにとどまらず、正常な妊娠分娩経過を経て、生児を得ることである。妊娠に成功した47年群395名、52年群350名のうち当科で経過観察を行った症例は47年群327名(82.8%)、52年群282名(80.6%)であつた。その経過は表5に示したごとく分娩例は47年群(88.4%)、52年群(88.7%)と差はなく、流産率も(11.0%、10.3%)とほとんど同じ成績であつた。両群合計の分娩例は609例中539例(88.5%)で流産率は10.7%、死産0.5%、子宮外妊娠0.3%であつた。不妊症治療成功例の分娩例は山田ら<sup>24)</sup>は79.8%、

森下ら<sup>25)</sup>89.2%などの報告があり、当科の成績とほぼ一致するものである。

一般に不妊症治療成功例の流産率は自然妊娠の流産率10~11%<sup>26)</sup>にくらべ高いといわれている。当科における流産率の年次推移をみると昭和42~46年は15.0%<sup>4)</sup>、47年群11.0%、52年群10.3%と幾分低下傾向を示した。その他の流産率の報告をみると西村ら<sup>22)</sup>14.4%、三村ら<sup>7)</sup>15.8%、寺田ら<sup>9)</sup>18.1%、山田ら<sup>24)</sup>19.4%、馬嶋ら<sup>27)</sup>20.0%、松家ら<sup>1)</sup>20.3%といずれも当科の流産率よりも高頻度であつた。特に寺田ら<sup>9)</sup>は排卵誘発妊娠例の流産率は24.3%と高いことを報告している。当科においても昭和42~46年の排卵誘発妊娠例の流産率は18.1%と高頻度であつた。このため47年群以降は排卵誘発妊娠例に対しては妊娠初期より入院安静などの妊娠管理を行ない、そのため47年群の流産率10.4%、52年群では4.4%と排卵誘発妊娠例の流産率が低下した。

以上当科不妊症外来における臨床統計を47年群と52年群に分け比較検討したが、今後不妊症治療の問題点として、いわゆる drop out する患者を減少させる方法の検討、さらに機能性不妊の定義、治療法、原因追求の検討などが必要と思われた。

## 文 献

- 1) 酒井 潔, 水元修治, 美馬六雄, 田中昭一: 当教室不妊症センターにおける妊娠成功例の統計的観察, 日不妊会誌, 13: 174, 1968.
- 2) 田中昭一, 郷久鍼二, 光部啓一, 金上宣夫, 南邦弘: 札幌医大産婦人科不妊症センターの最近5年間の成績, 日不妊会誌, 18: 179, 1973.
- 3) 岡部泰樹, 下谷保治, 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治療成績, 日不妊会誌, 24: 424, 1979.
- 4) 田中昭一, 郷久鍼二, 光部啓一, 金上宣夫, 南邦弘, 水元修治, 足立 昇: 札幌医大産婦人科不妊症センターの最近5年間の治療成績. 産と婦, 40: 733, 1973.
- 5) 橋本正淑, 佐藤卓広: 不妊外来の実際(統計的観察). 臨産産, 34: 227, 1980.
- 6) 山本 弘, 遠藤俊明, 幡 洋, 藤井美穂, 下谷保治, 東口篤司, 佐藤卓広, 田中昭一, 橋本正淑: 当科における最近5年間の不妊症の臨床統計, 日不妊会誌, 29: 122, 1984.
- 7) 三村三喜男, 小川統久, 池内政弘, 中村光治, 山口賢二, 菱田克己, 小池階式: 当科における最近5年間の不妊症の臨床統計. 日不妊会誌, 24: 508, 1979.
- 8) 中居光生, 馬嶋恒雄, 西島正博, 尾崎周一, 前田 徹, 新井正夫, 長内国臣: 当院における不妊外来統計. 日不妊会誌, 25: 506, 1980.
- 9) 寺田夏樹, 前川岩夫, 内藤正文, 小堀恒雄, 高見沢裕吉: 最近の当教室における不妊外来統

計, 日不妊会誌, 28: 69, 1983.

- 10) 白水充典, 平井ひろみ, 河田文子, 藤本 俊, 有馬昭夫, 下村 宏, 加藤 俊: 最近5年間の当教室不妊症外来の臨床統計(昭和41~45年の統計と比較して), 日不妊会誌, 27: 59, 1982.
- 11) 松家五朗, 増田歳久, 吉崎健一, 乾 泰延, 三村経夫, 竹内 悟, 山野修司, 高橋久寿: 当不妊外来における最近5年間の妊娠例の検討, 日不妊会誌, 25: 86, 1980.
- 12) 東出香二, 下須賀洋一, 万羽 進, 成田 収: 最近の当教室における不妊外来統計. 日不妊会誌, 22: 208, 1977.
- 13) 上田一之, 宮内文久, 伊東武久, 藤野俊夫, 山下三郎, 森岡 均, 最近4年間の当科不妊症クリニックの現況一妊娠成功例の検討一. 日不妊会誌, 23: 373, 1978.
- 14) 松山明美: 白須和裕, 大森治郎, 鈴木直行, 植村次雄, 当教室における不妊クリニック患者の推移. 日不妊会誌, 26: 313, 1981.
- 15) 藤村健次, 相良祐輔, 野上一郎, 秋本暁久, 関場 香: 当教室における不妊外来統計. 日不妊会誌, 24: 74, 1979.
- 16) 田中昭一, 橋本正淑: 不妊外来のあり方. 産と婦, 49: 208, 1982.
- 17) 林 茂興, 塩塚幸彦, 大和竜二, 林茂一郎, 小林一雄, 井上正人, 見常多喜子, 藤井明和, 当大学病院家族計画外来開設後の臨床統計. 日不妊会誌, 25: 92, 1980.
- 18) 西川 潔: 不妊の臨床統計, 産婦人科 Mook No 5 107, 金原出版. 東京, 1979.
- 19) 秦喜八郎, 有田 裕, 上笹貫修, 浜田政雄: 当科における不妊症の臨床統計. 日不妊会誌, 19: 123, 1974.
- 20) 富田哲夫, 桑原惣隆, 杉浦幸一, 石間友明, 松井一成: 当教室における最近5年間の不妊症に関する統計的考察. 日不妊会誌, 28: 94, 1983.
- 21) 品田孝夫, 竹中恒久, 横田佳昌, 大和田信夫, 河美邦榮: 不妊外来における臨床統計的観察. 日不妊会誌, 24: 80, 1979.
- 22) 西村敏雄, 岡村 均, 藤井信吾, 野田洋一, 神崎秀陽, 伴 千秋, 本橋 享, 麻生武志, 藤田泰彦, 木下幹久: 不妊外来における妊娠成功例とその予後の検討. 日不妊会誌, 27: 260, 1982.
- 23) 須藤寛人, 森田和雄, 吉沢活志, 高橋 威, 古谷元康, 竹内正七: 当科不妊外来における通薬水療法施行症例の統計的検討. 日不妊会誌, 25: 523, 1980.
- 24) 山田紳介, 占部 清, 清水健治, 関 正明, 長川富保, 林 伸旨, 早田幸司, 吉田信隆, 秋本暁久, 関場 香: 不妊症治療後妊娠とその予後. 日不妊会誌, 27: 54, 1982.
- 25) 森下 一, 森 崇英, 嶋川ひろ子: 当科不妊外来における妊娠成功例の妊娠分娩経過の検討. 日不妊会誌, 28: 89, 1983.
- 26) 倉智敬一: 流早産. 現代産婦人科学大系, 17-A 21, 中山書店, 東京, 1974.
- 27) 馬嶋恒雄, 中居光生, 西島正博, 黒江美和子,

尾崎周一, 前田 徹: 当科不妊外来登録患者の  
妊娠予後の検討. 日不妊会誌, 24: 185, 1979.

## A Statistical Study of our Infertility Clinic (1972—1981)

—Comparison of Cases between  
(1972—1976) and (1977—1981)—

**Shōichi Tanako, Hiroshi Yamamoto,  
Toshiaki Endo Hiroshi Hata, Miho Fujii  
Yasuhara Shimoya Atsuh Hashimochi  
and Masayoshi Hashimoto**

Department of Obstetrics and Gynecology  
Sapporo Medical college

A statistical study was made of women visiting  
department of Obstetrics and Gynecology Sapporo  
Medical College Hospital during the past 10 years  
(1972-1981) with a chief complaint of infertility.

These patients were divided into two groups:

Group 47 (1972-1976) and Group 52 (1977-1981)  
and an evaluation was made of changes in various  
factors between two groups.

The percentage of infertility women to total  
out patients of our clinic were 4.90% and 5.72%  
in Group 47 and Group 52, respectively.

No significant differences were observed in  
the age of first visit, the duration of the period of  
sterility, or causative factors between two groups.

With regard to primary and secondary infer-  
tility, tubal factors were causative factors in 35.1-  
45.3% of cases, while ovulatory disturbances were  
the cause in 21.5-23.1% of cases.

The rate of successful pregnancy increased from  
38.5% in Group 47 to 44.0% in Group 52. Ch-  
ances of successful pregnancy were 95% 2 years  
after treatment was begun.

A clinical outcome or consequence of treatment  
approximately 88.5% of these patients achieved  
a normal and full term delivery.

However, 10.7% aborted.

(受付: 昭和59年3月5日)

# ヒト精子 Acrosome reaction における Lysophospholipid および Fatty Acid の関与

Influence of Lysophospholipid and Fatty Acid on the Acrosome  
Reaction of Human Spermatozoa

東北大学医学部産科学婦人科学教室

京野 広一 星 和彦 斉藤 晃  
Koichi KYONO Kazuhiko HOSHI Akira SAITO  
対木 章 桃野 耕太郎 星合 晃  
Akira TSUIKI Kotaro MOMONO Hiroshi HOSHIAI  
鈴木 雅州  
Masakuni Suzuki

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

精子の Capacitation, Acrosome Reaction 発現のメカニズムは未だ不明な点が多いが、最終的には細胞膜を構成している Phospholipid が Lysophospholipid と Fatty Acid に分解されることによると考えられている。そこで1976年, Yanagimachi et al. によつて報告されたヒト精子と透明帯除去ハムスター卵との侵入システムを用い、分解産物 (Lysophospholipid と Fatty Acid) の外的添加がヒト精子の Acrosome Reaction に与える効果について検討した。

1) Lysephosphatidyl Choline 添加群: 0, 5, 50, 500 $\mu$ g/ml 添加したものではそれぞれ侵入率43.2% (16/37), 55.3% (21/38), 91.4% (53/58), 0% (0/30), 平均侵入精子数0.7, 1.4, 3.9, 0を示した。

2) Arachidonic Acid 添加群: 0, 5, 50, 500 $\mu$ g/ml 添加したものはそれぞれ侵入率は51.6% (17/31), 87.0% (10/23), 80.5% (33/41), 65.0% (13/20), 平均侵入精子数は0.6, 1.8, 2.0, 1.0を示した。

(Jap. J. Fert. Ster., 29(4), 441-445, 1984)

## 緒 言

精子が卵子と受精を完遂するためには、まず精子の受精能獲得 (capacitation), 先体反応 (acrosome reaction) が必要である。この研究は Austin<sup>8)</sup>, Chang<sup>13)</sup>にはじまり、多数の研究者によつて確認<sup>6,7,9-12,17,22,23,28-30)</sup>されているが、先体反応の機序については未だ不明の点が多い。しかし、先体反応のメカニズムは Meizel et al.<sup>22)</sup> や Yanagimachi et al.<sup>31)</sup>が報告しているように最終的には細胞膜を構成している Phospholipid<sup>14,26)</sup> が Lysophospholipid と Fatty Acid に分解されることによると考えられる(図1)。そこで1976年 Yanagimachi et al.<sup>30)</sup>が報告したヒト精子と透明帯除去ハムスター卵との侵入システムを用いて Lysophospholipid (Lysophosphatidyl

Choline=L. C.) と Fatty Acid (Arachidonic Acid=A. A.) を添加し、ヒト精子の先体反応に与える効果について検討したので若干の考察を加えて報告する。

## 実験方法 (図2)

### ① 実験方法の概略<sup>1,3-5)</sup>

透明帯除去ハムスター卵とヒト精子との *in vitro* 貫通システムを用い、Lysophosphatidyl Choline, Arachidonic Acid を培養液中に添加し、各々3回ずつ実験を行い、侵入率・平均侵入精子数を検討した。

### ② 透明帯除去ハムスター卵の作製

体重90~150g の成熟メスゴールデンハムスターを用いた。性周期の第1日目に PMS (pregnant mares serum gonadotropin) 30iu 第3日目に HCG (human

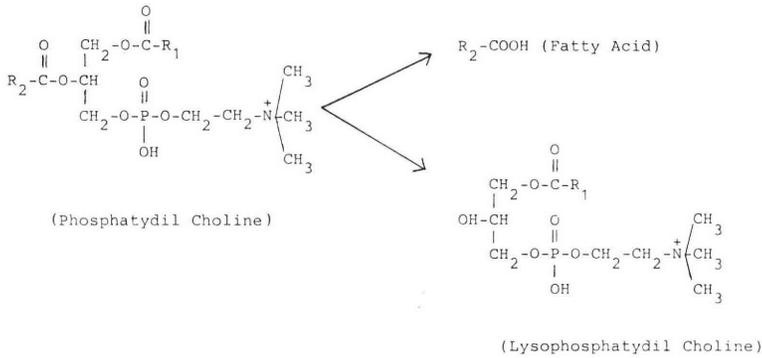


図 1 Phospholipase A<sub>2</sub> による加水分解

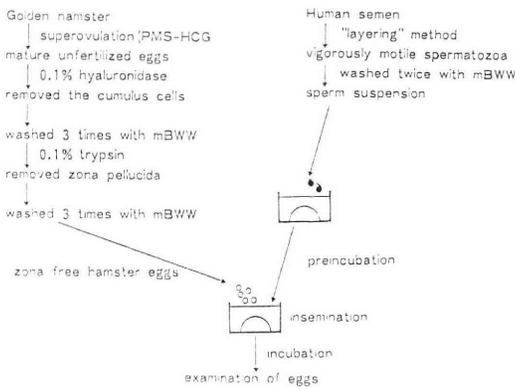


図 2 実験方法の概略

chorionic gonadotropin) 30iu を腹腔内に注入し、過排卵を誘導し、HCG 注射17時間後に開腹して卵管中より採卵した。とり出した卵を0.1% hyaluronidase を含む mBWW 液で15分間処理して卵丘細胞を除去した。mBWW 液で3回洗浄後、0.1%trypsin を含む mBWW 液で3分間処理して透明帯を完全に溶解除去した。その卵を新鮮な mBWW 液で3回洗浄して実験に供した。

③ 精液からの精子の分離<sup>2)</sup>

精子は健康男子から得、20分間室温に置くことにより十分液化された精液を0.5ml ずつ2 ml の mBWW 液が入れられた小試験管底に静かに分注した。試験管を30° 傾け、37°C、5% CO<sub>2</sub> in air 下で1時間静置する。管底に残った精漿を捨て、残った mBWW 液を集めて230×g 5分間遠心した。

上清を捨て、新しい mBWW 液を5 ml 加えて攪拌し、再度遠心して上清を捨て、sperm pellet を作製する。それに少量の mBWW 液を加えて高濃度ヒト精子浮遊液を作製した。

④ *in vitro* 侵入実験

Lysophospholipid

(Lysophosphatidyl Choline from Egg Yolk, Type i) Lot. 50F-8370, Sigma) 添加群：

精子のみを3.5時間 mBWW 液で preincubation し、その後 Lysophospholipid を5 μg/ml, 50 μg/ml, 500 μg/ml 添加し、更に30分間 preincubation を続ける。次に透明帯除去ハムスター卵と授精させ、2時間 incubation 後、位相差顕微鏡下に侵入の有無を観察した。

ii) Fatty Acid (Arachidonic Acid from Porcine Liver, Lot. 83F-0688, Sigma) 添加群：

精子を4時間、Fatty Acid を添加した mBWW 液中で preincubation し、透明帯除去ハムスター卵と授精させ、2時間 incubation 後、侵入の有無を検討した。

⑤ 侵入の判定<sup>4)</sup>

卵の入った溶液を少量スライド上に置き、上からカバーガラスで適当な圧力をかけ押しつぶした。できた標本を位相差顕微鏡下(×400)で侵入の有無を調べた。

検査に供した卵のうち、何個の卵に侵入がおこっているかを数え、侵入率(%)を表わす。また1個の卵に複数の精子を認めた場合はその総数を検査卵総数で割った平均侵入精子数を算出した。

成 績

Lysophosphatidyl Choline 5 μg/ml, 50 μg/ml, 500 μg/ml を添加したときのヒト精子の透明帯除去ハムスター卵への侵入率は control で43.2% (16/37) であるのに対し、5 μg/ml, 50 μg/ml, 500 μg/ml 添加群で各々、55.3% (21/28), 91.4% (53/58), 0% (0/30) で、Lysophosphatidyl Choline 50 μg/ml を添加した場合に効果の peak を認めた(図3左)。平均侵入精子数は control で0.7 (26/37), 5 μg/ml, 50 μg/ml, 500 μg/ml 添加群で各々1.4 (54/38), 3.9 (228/58), 0 (0/30) と侵入率と同様に50 μg/ml を添加した場合にも最も良い結果を得た(図3右)。

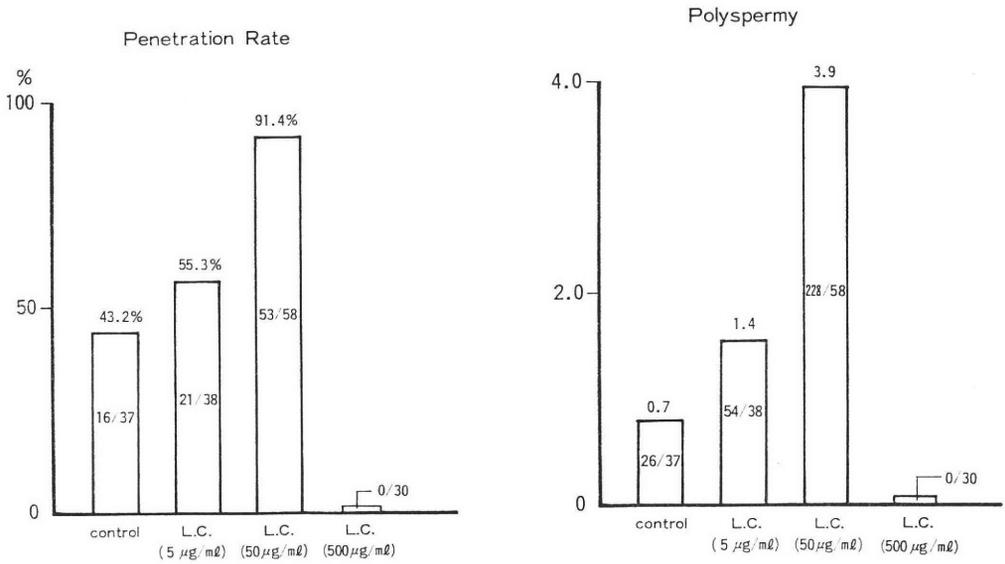


図 3 Lysophosphatidyl Choline を添加したときの侵入率, 平均侵入精子数

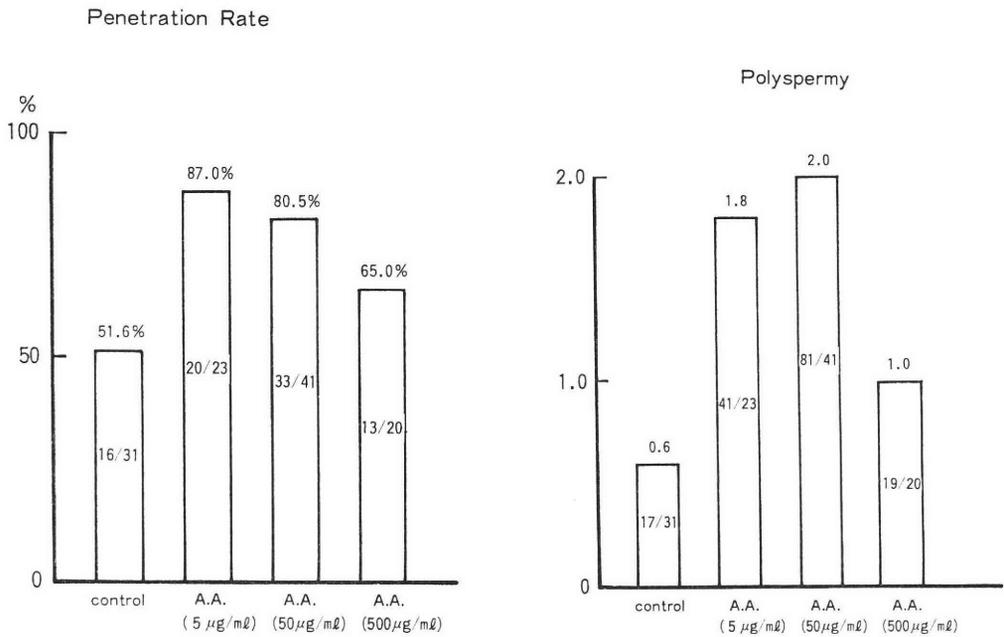


図 4 Arachidonic Acid を添加したときの侵入率, 平均侵入精子数

Arachidonic Acid 5 µg/ml, 50 µg/ml, 500 µg/ml を添加したときのヒト精子の透明帯除去ハムスター卵への侵入率は control で 51.6% (16/31) であるのに対し, 5 µg/ml, 50 µg/ml, 500 µg/ml 添加群で各々, 87.0% (20/23), 80.5% (33/41), 65.0% (13/20) で Arachidonic Acid 5~50 µg/ml 添加群で効果の peak を認めた (図 4 左). また平均侵入精子数は control で 0.6 (17/31),

5 µg/ml, 50 µg/ml, 500 µg/ml 添加群で各々, 1.8 (41/23), 2.0 (81/41), 1.0 (19/20) と侵入率と同様に Arachidonic Acid を 5~50 µg/ml 添加した場合に効果の peak を認めた (図 4 右). なお, Lysophosphatidyl Choline 500 µg/ml 添加した場合, 極度の運動率低下を認めたが, それ以外の濃度の場合と Arachidonic Acid 5~500 µg/ml 添加した場合は運動率の変化は認めなかった.

## 考 察

先体反応とは一般に精子頭部の細胞質膜と先体外膜が融合し、空胞を形成し、先体内容物、特にアクロシンを放出する過程をさしているが、そのメカニズムに関しては未だ不明の点が多い。最近 Yanagimachi et al.<sup>31)</sup>や Meizei et al.<sup>22,23)</sup>が acrosome reaction のメカニズムの仮説を報告している。それによれば細胞質膜と先体外膜が融合する前段階では膜を構成している Phospholipid が Lysophospholipid と Fatty Acid に分解されることによつておこるとしている。実際、Fleming et al.<sup>15)</sup>は Guinea Pig spermatozoa で、Ohzu et al.<sup>24)</sup>は Hamster spermatozoa で、Lysophospholipid が acrosome reaction を促進させると報告している。我々は 1976年 Yanagimachi et al.<sup>30)</sup>によつて報告された、透明帯除去ハムスター卵とヒト精子の侵入システムを用い、Phosphatidyl choline の分解産物である Lysophosphatidyl choline と Fatty Acid を添加して、ヒト精子の Acrosome Reaction の関連性について検討した。その結果、Lysophospholipid は Guinea Pig, Hamster と同様にヒト精子においても acrosome reaction を促進することが示唆された。その機序は、Phospholipid<sup>14,26)</sup>の分解産物である Lysophospholipid が増加し、それが直接、膜の脆弱化をひきおこし、細胞質膜と先体外膜の融合を促進することによると考えられる<sup>16,18,19,24,25,31)</sup>。我々のデータでは Fatty Acid として Arachidonic Acid を添加した場合も Lysophospholipid 同様に acrosome reaction を促進することが示唆された。しかし、Meizei et al. や Yanagimachi et al.<sup>31)</sup>によれば Fatty Acid は細胞外のアルブミンによつて吸収されるとされており、Fatty Acid が能動的に acrosome reaction を促進するとは考えられていないようである。その機序については今回我々が使用した Arachidonic Acid 以外の不飽和脂肪酸や Phospholipid を分解する酵素 Phospholipase A<sub>2</sub><sup>15,16,18,20,21,24,27,31)</sup>を用いて、更に解明していきたい。

## 文 献

- 1) 星 和彦, 斉藤 晃, 鈴木雅洲: 受精システムを用いて検討したヒトの受精における精子の preincubation の影響——ヒトの受精における最適条件の検討. 日不妊誌, 27:306-312, 1982.
- 2) 星 和彦, 長池文康, 桃野耕太郎, 京野広一, 対木 章, 斉藤 晃, 鈴木雅洲: われわれの行なっている精液静置法“Layerling Method”による精液中からの良好精子の分離. 日不妊誌, 28: 101-105, 1983.
- 3) 星 和彦, 斉藤 晃, 鈴木雅洲: 新しい精子機能テストと不妊. 臨婦産, 37: 19-22, 1983.
- 4) 斉藤 晃, 星 和彦, 鈴木雅洲, 柳町隆三, 林恵子: ハムスター卵子を使用したヒト精子の受精力検討. 産と婦, 49: 1855-1862, 1982.
- 5) 京野広一, 星 和彦, 斉藤 晃, 桃野耕太郎, 対木 章, 鈴木雅洲: 透明帯除去ハムスター卵とヒト精子受精: 培養液に添加された血清アルブミンが受精に及ぼす影響. 日産婦誌, 第37巻第2号に掲載予定.
- 6) Adams, C. E. and Chang, M. C.: Capacitation of rabbit spermatozoa in the fallopian tube in the uterus. J. Exp. Zool., 151: 159-165, 1962.
- 7) Allison, A. C. and Hartree, E. F.: Lysosomal enzymes in the acrosome and the possible rate in fertilization. J. Reprod. Fert., 21: 501-515, 1970.
- 8) Austin, C. R.: Observation on the penetration of the sperm into the mammalian egg. Aust. J. Sci. Res., 4: 581, 1951.
- 9) Barros, C.: *In vitro* capacitation of golden hamster spermatozoa with fallopian tube fluid of the mouse and rat. J. Reprod. Fert., 17: 203-206, 1968.
- 10) Bedford, J. M.: Fine structure of sperm head in ejaculate and uterine spermatozoa of the rabbit. J. Reprod. Fert., 7: 221-228, 1964.
- 11) Bedford, J. M.: Ultrastructural changes in the sperm head during fertilization in the rabbit. Am. J. Anat., 123: 329-358, 1968.
- 12) Bedford, J. M.: Sperm capacitation and fertilization in mammals. Biol. Reprod. Suppl., 2: 128, 1970.
- 13) Chang, M. C.: Fertilizing capacity of spermatozoa deposited into the fallopian tubes. Nature, 168: 697-698, 1951.
- 14) Clegg, E. D. and Foote, R. H.: Phospholipid composition of bovine sperm fractions, seminal plasma and cytoplasmic droplets. J. Reprod. Fert., 34: 379-383, 1973.
- 15) Conway, A. F. and Metz, C. B.: A possible role of phospholipase in membrane fusion. Abstracts of the 1971 Meeting of the American Society of Cell Biology, p. 64, 1971.
- 16) Conway, A. F. and Metz, C. B.: Phospholipase activity of sea urchin sperm: Its possible involvement in membrane fusion. J. Exp. Zool., 198: 39-48, 1976.
- 17) Cornett, L. E. and Meizei, S.: Stimulation of *in vitro* activation and the acrosome reaction of hamster spermatozoa by catecholamines. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 75: 4954-4958, 1978.
- 18) Fleming, A. D. and Yanagimachi, R.:

- Effects of various Lipids on the Acrosome Reaction and Fertilizing Capacity of Guinea Pig Spermatozoa with Special Reference to the Possible Involvement of Lysophospholipids in the Acrosome Reaction. *Gamete Res.*, 4 : 253-273, 1981.
- 19) Howell, J. I., Fisher, D., Goodall, A. H., Verrinder, M. and Lucy, J. J. A.: Interactions of membrane phospholipids with fusogenic lipids. *Biochemica et Biophysica Acta*, 332 : 1-10, 1973.
- 20) Llanos, M. N., Lui, C. W. and Meizel, S.: Phospholipase A is released from hamster sperm as a result of the acrosome reaction *in vitro*. *Fed. proc.*, 40 : 167<sub>2</sub>(Abstract), 1981.
- 21) Lui, C. W. and Meizel, S.: Further evidence in support of a role for hamster sperm hydrolytic enzymes in the acrosome reaction. *J. Exp. Zool.*, 207 : 173-185, 1979.
- 22) Meizel, S.: The mammalian sperm acrosomal reaction, a biochemical approach. In *Development in Mammals*. M. H. Johnson, ed. Elsevier, North Holland Press, vol. 3, pp. 1-64, 1978.
- 23) Meizel, S.: Inhibition of the hamster sperm acrosomal reaction by transmethylation inhibitors. *J. Exp. Zool.*, 217 : 443-446, 1981.
- 24) Ohzu E. and Yanagimachi, R.: Acceleration of Acrosome Reaction in Hamster Spermatozoa by Lysolecithin. *J. Exp. Zool.*, 224 : 259-263, 1982.
- 25) Poole, A. R., Howell, J. I. and Lucy, J. A.: Lysolecithin and Cell Fusion. *Nature*, 227 : 810-813, 1970.
- 26) Pooler, A and White, I. G.: The Phospholipid Composition of Human Spermatozoa and Seminal Plasma. *J. Reprod. Fertil.*, 35 : 265-272, 1973.
- 27) Singleton, C. L. and Killian, G. J.: A study of phospholipase in albumin and its role in inducing the acrosome reaction of guinea pig spermatozoa *in vitro*. *J. Androl.*, 4 : 150-156, 1983.
- 28) Yanagimachi, R.: *In vitro* acrosome reaction and capacitation of golden hamster spermatozoa by bovine follicular fluid and its fractions. *J. Exp. Zool.*, 170 : 269-280, 1969 a.
- 29) Yanagimachi, R.: *In vitro* capacitation of golden hamster spermatozoa by homologous and heterogenous blood sera. *Biol. Reprod.*, 3 : 147-153, 1970a.
- 30) Yanagimachi, R., Yanagimachi, H., Rogers, B. J.: The Use of Zona-Free Animal Ova as a Test System for the Assessment of the Fertilizing Capacity of Human Spermatozoa. *Biol. Reprod.*, 15 : 471-476, 1976.
- 31) Yanagimachi, R.: Mechanisms of Fertilization in Mammals. In: *Fertilization and Embryonic Development In Vitro* L. Martini and J. D. Biggers, eds Plenum Press, New York, pp 81-182, 1981.

## Influence of Lysophospholipid and Fatty acid on the Acrosome Reaction of Human Spermatozoa

**Koichi Kyono, Kazuhiko Hoshi, Akira Saito,  
Akira Tsuiki, Kotaro Momono, Hiroshi  
Hoshiai and Masakuni Suzuki**

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

The mechanism on acrosome reaction of human spermatozoa is not clear at the present time.

But, to the best of our knowledge, it is said that acrosome reaction may occur by breaking membrane phospholipid into lysophospholipid and free fatty acid. Therefore we examined the mechanism on acrosome reaction of human spermatozoa by adding lysophospholipid or fatty acid in the system for the assessment of fertilization between human spermatozoa and zona free hamster eggs. The following results were obtained.

1) Effects of Lysophospholipid on Acrosome Reaction—When human spermatozoa were incubated in regular media with lysophospholipid (0, 5, 50, 500 $\mu$ g/ml), penetration rates were 43.2 %, 55.3 %, 91.4 %, 0 %, respectively.

2) Effects of Fatty Acid on Acrosome Reaction—When human spermatozoa were incubated in mBWW with arachidonic acid (0, 5, 50, 500 $\mu$ g/ml), penetration rate were 51.6 %, 87.0 %, 80.5 %, 65.0 %, respectively.

The data suggest that lysophospholipid and fatty Acid were related to the acrosome reaction of human spermatozoa.

(受付: 昭和59年2月25日)

# 幼若期停留精巣作成ラットにおける視床下部

## -下垂体-性腺系の変化 (第2報)

### ホルモンレベルの変化

#### Alterations in the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Function in Cryptorchidism Developed in Immature Rats.

#### II. Changes in Hormone Levels

帝京大学医学部薬理学教室 (主任: 藤井儔子教授)

石 田 規 雄

Norio ISHIDA

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

精子形成前で思春期に向つてホルモン環境の変動の大きい幼若ラットに停留精巣を作成した。経時的に精巣機能を検索し、組織学的所見を中心に第1報で報告した。今回の第2報では、視床下部-下垂体-性腺系機能の指標として、血中 LH, FSH およびテストステロンレベル、精巣内サイクリック AMP 含量を測定し、成熟停留精巣ラットと比較した。

3週齢ラット停留精巣群において、精巣重量は術後2週(5週齢)まで軽度増加した。しかし術後3週(6週齢)以降、精巣重量の増加は止まり、ほぼ一定となつた。血中 FSH レベルは対照群に比べ増加傾向を示すに留まつたが、血中 LH レベルは術後7週(10週齢)で有意に増加した。血中テストステロンレベルは術後4週(7週齢)まで低値を維持したが、10週齢で対照群とほぼ同じレベルに達した。精巣内サイクリック AMP 含量は対照群との間に著明な差を示さなかつた。一方成熟ラット停留精巣群では、精巣重量が著しく減少した。血中 FSH レベルは術後3週より増加傾向を示したにすぎないが、血中 LH レベルは術後1週より有意に増加した。血中テストステロンレベルは対照群との間に有意の差を示さなかつた。精巣内サイクリック AMP 含量はすでに術後1週で著しく減少した。

以上本成績から、精巣下降前に精巣を腹腔内に固定した幼若ラットにおいては、成熟にともない、精子形成障害をはじめ下垂体、性腺系の機能変化が比較的軽度に進行することが明らかとなつた。この所見は、成熟期の精巣を再び腹腔内に固定した場合の急速におこる精巣障害と大きく異なつており、精巣停留時の視床下部、下垂体、性腺系の機能の成熟型への完成有無が変化の差の鍵となることが示唆された。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 29(4), 446-451, 1984)

### 緒 言

幼若ラットに停留精巣を作成し、経時的に長期間精巣機能の変化を検索している報告例<sup>1)</sup>は少ない。本実験では、3週齢ラットに停留精巣を作成し、術後7週まで対照群と比較しながら停留精巣の機能変化を検索した。

幼若ラットにおいては、生後20日頃より精巣が陰嚢内

に下降し、本格的に精子発生が始まる。生後18-26日くらいのラット精巣は精細管内のアンドロゲン濃度(主に5 $\alpha$ -還元ステロイド)を高め、その結果として減数分裂を誘発することが示唆され、そのために、FSH、プロラクチン分泌の増大、分化型 Leydig 細胞の増殖と LH 応答の増大、血液-精巣関門形成、ABP の産生、分泌などが発現する<sup>2,4)</sup>。さらに35日過ぎから FSH 濃度の

低下および Sertoli 細胞の FSH 応答の低下と、逆に血中 LH 濃度の増加およびアンドロゲン合成主にテストステロン増加が生じる<sup>2,3)</sup>。このように精子発生から精子形成過程においては、視床下部-下垂体-性腺系がホルモンをかいして密接に関係し、特に性腺では Sertoli 細胞, Leydig 細胞, 精細管などが相互に重要な役割を演じていることが予想される<sup>2-5)</sup>。

第1報において、精子形成過程がほぼ pachtene spermatocytes の時期にあるラット精巣を腹腔内に停留させた場合には、10週齢に至っても精細胞の完全な消退は認められなかったのに対し、成熟10週齢ラット停留精巣では、術後3週までに精細胞はほぼ完全に消退する成績を得た。この成績から幼若期より腹腔においた停留精巣の精子形成過程の細胞は、熱に対し抵抗性があると同時に精細胞を維持させるなんらかの要因が存在している可能性が示唆された。

生後3週の幼若ラット精巣と成熟期のラット精巣を障害した場合、両者のホルモンレベルの変化に相違のあることは組織変化からも容易に推測される。そこで今回は精巣重量、血清 FSH, LH およびテストステロンレベル、精巣内サイクリック AMP 含量につき、幼若停留精巣ラットを中心に比較検討した。

材料と方法

Wistar—今道系3週齢ラット、10週齢成熟ラットを使用した。人工的停留精巣作成は、著者らが改良した方法を用いた<sup>6,7)</sup>。対照群には Sham 手術をおこなった。幼若ラットは手術後1, 2, 3, 4, 7週で屠殺、また成熟ラットは3日, 1, 3週で屠殺して検索した。

血清 FSH, LH は NIAMDD 提供のラットホルモン測定用キットを用い、二抗体ラジオイム、アッセイで測定、FSH は NIAMDD-FSH-RP1  $\mu\text{g/ml}$ , LH は NIAMDD-LH-RP1  $\text{ng/ml}$  で表示した。テストステロンはボックス・ブラウン社のキットを用い、<sup>3</sup>H によるラジオイムノアッセイにて測定した。このキットにおけるテストステロン値にはジヒドロテストステロン (DHT) の45—50%が交叉反応するが、ラット血中の DHT はテストステロンの10%以下である<sup>8)</sup>ため、DHT を含むテストステロン値を  $\text{ng/ml}$  で表示した。

サイクリック AMP はヤマサ醤油株式会社のキットを用い、<sup>125</sup>I-SCAMP-TME によるラジオイムノアッセイにて測定し、 $\text{Pmol}/100\text{mg}$ -組織で表示した。

結 果

1) 精巣重量 (図1)

精巣重量に関しては、第1報ですでに詳しく述べた<sup>7)</sup>。

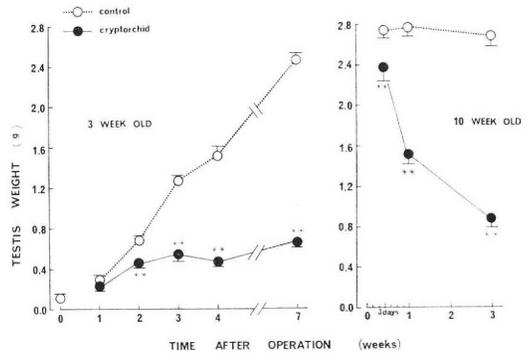


Fig. 1 Time course changes in the testis weights of cryptorchid rats. The animals were operated at 3 weeks or 10 weeks of age. Results are given as mean  $\pm$  s. e. m. Each group consists of 6-12 rats. \*\*,  $p < 0.005$  vs. sham-operated controls by Student's *t*-test.

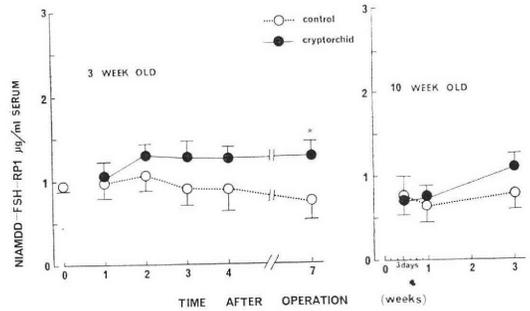


Fig. 2 Time course changes in serum FSH levels in cryptorchid rats. The animals were operated at 3 weeks or 10 weeks of age. Results are given as mean  $\pm$  s. e. m. Each group consists of 6-22 rats. \*,  $p < 0.05$  vs. sham-operated controls by Student's *t*-test.

精巣重量の経時的変化の特徴として、幼若ラット停留精巣群では、術後より軽度ながら増加傾向を示したが、成熟ラット停留精巣群では、術後3日より有意に減少し、その後も著しく低下した。

2) 血清 FSH 値 (図2)

3週齢ラット停留精巣群で、血中 FSH は術後2週より増加傾向を示し、術後7週では有意の差が認められた。さらに停留精巣群、対照群とも血中 FSH は3週齢からほぼ一定で、変動が少なかった。成熟ラット停留精巣群では、術後3週のみ増加傾向を示したが、有意の差は認められなかった。

3) 血清 LH 値 (図3)

3週齢ラット停留精巣群で、血中 LH は術後2週ま

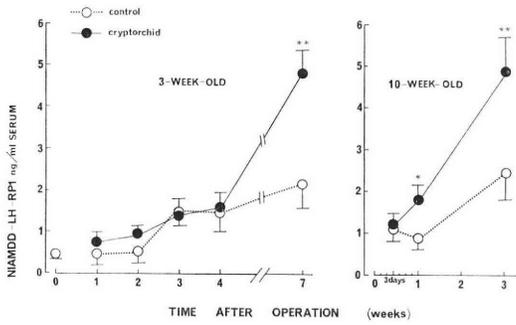


Fig. 3 Time course changes in serum LH levels in cryptorchid rats as in Fig. 2. Results are given as mean  $\pm$  s. e. m. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.005$  vs. sham-operated controls by Student's *t*-test.

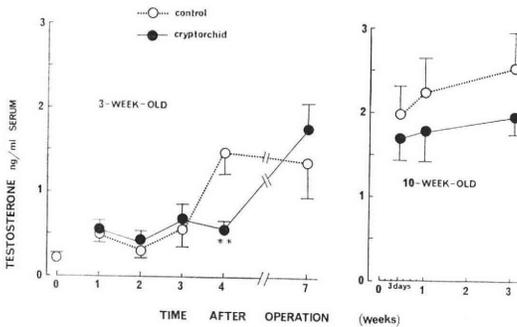


Fig. 4 Time course changes in serum testosterone levels in cryptorchid rats. The animals were operated at 3 weeks or 10 weeks of age. Results are given as mean  $\pm$  s. e. m. Each group consists of 6-17 rats. \*\*,  $p < 0.005$  vs. sham-operated controls by Student's *t*-test.

で対照群より多少増加傾向を示し、術後3、4週では対照群と同じレベルで増加した。しかし術後7週で、停留精巣群の血中 LH は著しく増加した。成熟ラット停留精巣群の血中 LH は、すでに術後1週より有意に増加し、術後3週で、さらに著明な増加を示した。

#### 4) 血清テストステロン値 (図4)

3週齢ラット停留精巣群の血中テストステロン値は対照群とともに術後3週すなわち6週齢までほぼ同じレベルで推移した。しかし術後4週で、対照群の血中テストステロン値は著しく増加したのに対し、停留精巣群の血中テストステロン値はほとんど変動しなかった ( $p < 0.005$ )。術後7週で、停留精巣群の血中テストステロン値は対照群より増加したが、両群に有意の差は認められなかった。成熟ラット停留精巣群の血中テストステロン

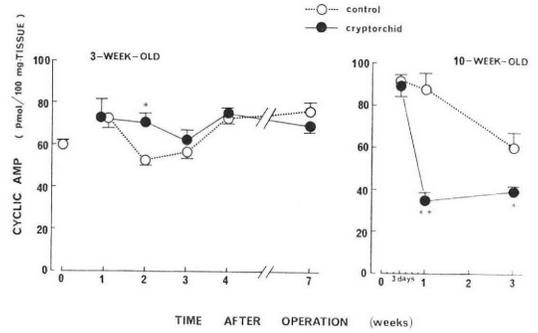


Fig. 5 Time course changes in the concentration of cyclic AMP in the cryptorchid testis. The animals were operated at 3 weeks or 10 weeks of age. Results are given as mean  $\pm$  s. e. m. Each group consists of 4-5 rats. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.005$  vs. sham-operated controls by Student's *t*-test.

値は、術後3週に至るまで対照群、停留精巣群とも大きな変化を示さなかったが、停留精巣群の方が低いレベルを維持した。

#### 5) 精巣内サイクリック AMP 値 (図5)

3週齢ラット停留精巣群の精巣内サイクリック AMP 値は、術後7週まで対照群とともに著明な変化を示さず、術後2週を除いて有意の差は認められなかった。成熟ラット停留精巣群の精巣内サイクリック AMP 値は、術後1週で、術後3日の精巣内サイクリック AMP 値の約1/3まで急激に低下した。さらに術後3週までほぼ一定に経過し、術後1週、3週ともに対照群との間に有意の差が認められた。

## 考 察

実験的停留精巣における著明な変化は、急速にひき起こされる精細管内精細胞の消失である。本実験においても、10週齢成熟ラット停留精巣において、術後3週でほとんどの精細管に完全な精細胞の消退が認められ、他の研究者の所見を確認した。しかし、幼若3週齢ラットの停留精巣では種々の相違がみ出された。すなわち第1報で述べたように、組織学的には、術後一時期に精細胞の発達が認められ、術後3週、すなわち6週齢で精細胞の消退が観察された。しかし、大部分の精細管になお、spermatocytes までの精細胞が存在した。さらに術後7週、すなわち10週齢でも、ほぼ全精細管内に spermatogonia の存在が確認された<sup>7)</sup>。

下垂体より分泌される FSH の標的細胞が Sertoli 細胞であることはよく知られている<sup>9)</sup>。Sertoli 細胞が FSH の支配下にアンドロゲン結合蛋白やエストロゲン

を産生し<sup>10-12)</sup>、これらが精子形成に関係しているとともに、FSH 分泌を調節するフィードバックメカニズムに関与するインヒビンは Sertoli 細胞で産生される<sup>12)</sup>。このため精巣障害による血中 FSH レベルの上昇は、Sertoli 細胞機能の低下を推測させるものである。本成績における幼若ラット停留精巣群の血中 FSH レベルは対照群に比し、術後 2 週、すなわち 5 週齢以降から増加傾向を示した。また精巣重量増加が 5 週齢以降 ほぼ停止したこと、組織学的に術後 3 週、すなわち 6 週齢より精細胞の消退が認められたことも Sertoli 細胞機能が術後 2 週頃より低下することを示唆するものである。しかし停留精巣群の血中 FSH レベルの有意の差は術後 7 週のみであったことは、停留精巣の状態で成熟年齢に達したラット腹腔に存在する精巣においては、成熟期に突然腹腔環境に戻した精巣と異なり、何らかの適応機構が働くことが考えられる。成熟ラット停留精巣群の血中 FSH レベルは、術後 2—4 日で有意に増加することが認められている<sup>13-15)</sup>。本実験においては、成熟ラットにおいても血中 FSH レベルの上昇は術後 3 週に至つて認められたことは、侵襲の少ない停留精巣作成手技<sup>6)</sup>を用いていることも一因として考えられる。

Huhtaniemi らの報告<sup>16)</sup>によると、新生ラットの精巣中テストステロン濃度は生後 2 日齢では高値であるが、その後下降し、12 日齢前後で最低値となる。30 日齢頃より再び上昇傾向を示し、60 日齢では高値となる。新井ら<sup>8)</sup>によると、血中テストステロンレベルの変動パターンも同様の傾向を示す。本成績における幼若ラット対照群の血中テストステロンレベルも上記報告と類似の変動パターンを示した。幼若ラット停留精巣群 7 週齢では、対照群に比べ血中テストステロンレベルは低値であったが、10 週齢では対照群のレベルまで増加した。これらの群において、7 週齢から 10 週齢にかけて血中 LH レベルが著明に増加したことが、血中テストステロン回復につながったのではないかと考える。またこのことは、幼若停留精巣 Leydig 細胞が十分に下垂体ホルモンに対する反応性を保ち、両者間のフィードバック機構がほぼ正常であることが示唆される。さらに幼若停留精巣ラットにおける血中テストステロンレベルの回復は Leydig 細胞数の増加を反映している可能性も考えられる。第 1 報に報告した組織的所見で、幼若停留精巣 Leydig 細胞は増加傾向を示した<sup>7,17)</sup>。テストステロン産生に必要な LH レセプターは 1% 以下であるとの成績<sup>18)</sup>、あるいは停留精巣群における Leydig 細胞の LH レセプター数は減少するとの報告<sup>19,20)</sup>を考慮すると、LH レセプターとテストステロン産生能の相互関係については、今後経時的な検討を必要とする問題点である。一方、成熟ラット停

留精巣群では、対照群に比して血中 LH レベルは術後 1 週より有意に増加したにもかかわらず、血中テストステロンレベルは対照群と同様ほぼ一定に維持されていた。Gomes ら<sup>13)</sup>は成熟ラット両側停留精巣の実験で、術後早期の血中 FSH、LH レベルの増加があるにもかかわらず、血中テストステロンレベルは正常域か、むしろ増加傾向を示したことから、末梢血中テストステロン以外の他因子が血中ゴナドトロピンの調節に影響している可能性があることを示唆している。われわれの成績も、LH に対するフィードバックメカニズムに血中テストステロン以外の機構が介在している可能性を示すものである。

Sertoli 細胞は FSH の刺激によりサイクリック AMP を介してエストロゲン、アンドロゲン結合蛋白やインヒビリンなどを産生し<sup>12,21)</sup>、Leydig 細胞は LH の刺激によりサイクリック AMP を介してテストステロンを産生する<sup>22)</sup>と考えられている。幼若ラット停留精巣群において、サイクリック AMP 値はほぼ一定レベルを維持し、対照群と類似したパターンを示した成績も、Sertoli 細胞、Leydig 細胞の機能が比較的よく保たれている可能性を示すものであり、それらが相まつて、組織学的に証明された精細胞の長期残存につながったことが考えられる。一方、成熟ラット停留精巣群における術後 1 週の急激なサイクリック AMP 値の低下は、おもにゴナドトロピンに反応してサイクリック AMP を産生する Sertoli 細胞、Leydig 細胞などの幹細胞が精細胞の著しい消失を反映して機能低下をきたしたのか、両細胞自体が腹腔環境に停留されたことにより直接的機能低下をきたしたことが予想される。しかしサイクリック AMP 値が低下したにもかかわらず、血中テストステロンが高レベルを維持したことは、Mendelson<sup>23)</sup>らが述べた如く、テストステロン産生とサイクリック AMP 量の変化は必ずしも相関しないことを示すかもしれない。精巣内サイクリック AMP の生理的意義とともに今後の問題点として残される。

以上幼若期と成熟期の停留精巣におけるこれらのホルモン変化の相違は、視床下部—下垂体—精巣の相互機能が精細胞の発達にともない、複雑に対応成熟していくことを示唆している。さらに精巣が機能的に完全に成熟した段階では、精巣の機能障害に対し、比較的早期に再生能力を失い、急速な精細胞障害を生じ、不可逆的に進行することを示している。

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜わった藤井壽子教授、御校閲を賜わった泌尿器科和久正良教授に深く感謝の意を表わします。また種々御協力

いただいた薬理学教室の林 和俊助手をはじめとする教室員各位に感謝します。

なお本論文の要旨は第7回アジア—オセアニア国際内分泌学会で報告した。

## 文 献

- 1) Davis, J. R. and Firlit, C. F.: The germinal epithelium of cryptorchid testes experimentally induced in prepubertal and adult rats. *Fert. Steril.*, 17: 187, 1966.
- 2) 山田盛男, 宮地秀樹: 精子形成のホルモン制御—アンドロゲンと FSH の作用—, 代謝, 16 (4月臨時増刊号): 87, 1979.
- 3) 新井康允, 松本 明: 思春期と中枢神経因子, 一性ホルモン感受性の変化—, 代謝, 16 (4月臨時増刊号): 169, 1979.
- 4) 矢内原 巧: 思春期と性腺因子—幼若期の性腺ホルモン—, 代謝, 16 (4月臨時増刊号): 177, 1979.
- 5) Ramaley, J. A.: Development of gonadotropin regulation in the prepubertal mammal. *Biol. Reprod.*, 20: 1, 1979.
- 6) 石田規雄, 藤井壽子: ラットにおける停留精巢作成方法の改良. 日不妊誌, 28: 166, 1983.
- 7) 石田規雄: 幼若期停留精巢作成ラットにおける視床下部—下垂体—性腺系の変化 (第1報)—精巢組織学的所見—, 日不妊誌, 29: 283, 1984.
- 8) Ghanadian, R., Lewis, J. G. and Chisholm, G. D.: Serum testosterone and dihydrotestosterone changes with age in rat. *Steroid.*, 25: 753, 1975.
- 9) Fritz, I. B.: Sites of actions of androgens and follicle stimulating hormone on cells of the seminiferous tubules. In: Litwack G(ed) *Biochemical Actions of Hormones*, 5: p 249, New York, Academic press, 1979.
- 10) Mather, J. P., Gunsalus, G. L., Musto, N. A., Cheng, C. Y., Parvinen, M., Wright, W., Perez-Infante, V., Margioris, A., Liotta, A., Becker, R., Krieger, D. T. and Bardin, C. W.: The hormonal and cellular control of Sertoli cell secretion. *J. steroid Biochem.*, 19: 41, 1983.
- 11) Means, A. R., Dedman, J. R., Tash, J. S., Tindall, D. J., van Sickle, M. and Welsh, M. J.: Regulation of the testis Sertoli cell by follicle stimulating hormone. *Ann. Rev. Physiol.*, 42: 59, 1980.
- 12) 宮地幸隆: Sertoli 細胞とインヒピン, 代謝, 16 (4月臨時増刊号): 265, 1979.
- 13) Gomes, W. R. and Jain, S. K.: Effect of unilateral and bilateral castration and cryptorchidism on serum gonadotrophins in the rat. *J. Endocr.*, 68: 191, 1976.
- 14) Risbridger, G. P., Kerr, J. B., Peake, R., Rich, K. A. and de Kretser, D. M.: Temporal changes in rat Leydig cell function after the induction of bilateral cryptorchidism. *J. Reprod. Fert.*, 63: 415, 1981.
- 15) Hopkinson, G. R. N., Chari, S., Sturm, G. and Hirschhäuser, C.: Study of testicular feedback in male rats using artificial cryptorchidism as a model. *Hormone Res.*, 10: 310, 1979.
- 16) Huhtaniemi, I. T., Nozu, K., Warren, D. W., Dufau, M. L. and Catt, K. J.: Acquisition of regulatory mechanisms for gonadotropin receptors and steroidogenesis in the maturing rat testis. *Endocrinology*, 111: 1711, 1982.
- 17) Bergh, A. and Damber, J-E.: Morphological and endocrinological differences between the abdominal testes in bilateral and unilateral cryptorchid rats. *Intntl. J. Androl.*, 2: 319, 1979.
- 18) Huhtaniemi, I. T., Clayton, R. N. and Catt, K. J.: Gonadotropin binding and Leydig cell activation in the rat testis in vivo. *Endocrinology*, 111: 982, 1982.
- 19) de Kretser, D. M., Sharpe, R. M. and Swanston, I. A.: Alterations in steroidogenesis and human chorionic gonadotropin binding in the cryptorchid rat testis. *Endocrinology*, 105: 135, 1979.
- 20) Schanbacher, B. D.: Androgen secretion and characteristics of testicular hCG binding in cryptorchid rats. *J. Reprod. Fert.*, 59: 145, 1980.
- 21) Dorrington, J. H. and Fritz, I. B.: Effects of gonadotropins on cyclic AMP production by isolated seminiferous tubule and interstitial cell preparations. *Endocrinology*, 94: 395, 1974.
- 22) Mendelson, C., Dufau, M. and Catt, K.: Gonadotropin binding and stimulation of cyclic adenosine 3':5'-monophosphate and testosterone production in isolated Leydig cells. *J. Biol. Chem.*, 250: 8818, 1975.

Alterations in the hypothalamic-pituitary-gonadal function in cryptorchidism developed in immature rats.

## II. Changes in hormone levels

**Norio Ishida**

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

The cryptorchid animal offers a model for st-

udying the hormone feedback and the regulation of spermatogenesis or the cause of infertility. In this report, the time course changes of serum levels of LH, FSH and testosterone, and cyclic AMP concentrations in the testis in immature rats made by bilaterally cryptorchid were studied, and compared with those in adult cryptorchid rats. Three-week-old and 10-week-old Wistar Imamichi rats were made bilateral cryptorchid. The animals were killed 3 days, 1, 2, 3, 4, or 7 weeks after operation. Testis weights in immature cryptorchid rats showed a slight increase until 2 weeks after operation, while a pronounced decline in the testis weight was evident in adult cryptorchid rats. In immature cryptorchid rats, serum LH levels increased significantly 7 weeks after operation, whereas serum LH in adult cryptorchid rats showed a significant increase already at 1 week. Serum FSH levels increased at a similar extent in immature and adult cryptorchid rats. Serum testosterone levels

in both immature and adult cryptorchid rats were not significantly different from corresponding values for control rats throughout the experiment except 4 weeks after operation in immature rats. Testicular cyclic AMP levels in immature cryptorchid rats did not differ significantly from the controls, whereas the levels in adult cryptorchid rats decreased significantly at 1 week thereafter. The present results indicated that the depletion of spermatogenesis and changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal functions proceed gradually, when 3-week-old immature rats were made cryptorchid at the time before the testis descends into the scrotal beds. Together with the previous results, the results suggest that the completeness of the testicular maturation appears to be a key point leading to the different process of the functional alteration in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis.

(受付: 昭和59年4月20日特掲)

# 乏精子症に対する Coenzyme Q<sub>10</sub> 内服療法の効果と末梢血中 LH, FSH, および Testosterone 値の変動

Clinical Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> for Oligozoospermia and Changes of LH, FSH and Testosterone Levels in Peripheral Vein

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 今村一男教授)

藤井 徳 照    星野 真 希 夫    宮 本 憲 治  
Noriteru FUJII    Makio HOSHINO    Kenji MIYAMOTO  
吉 田 英 機    今 村 一 男  
Hideki YOSHIDA    Kazuo IMAMURA

Department of Urology, School of Medicine, Showa University, Tokyo, Japan  
(Director: Prof. K. Imamura)

39例の乏精子症患者に CoQ<sub>10</sub> 60mg/日を経口投与した。その結果、精液所見では、精液量、精子濃度、運動率、総精子数、および総運動精子数の有意な増加を認めた。

臨床的効果では、妊娠率17.9% (7/39)、臨床的有效率は46.2% (18/39)であった。

末梢血中 LH, FSH, および Testosterone を24例について測定し、全症例についてみると、総べて有意の増加を認めた。

この結果、CoQ<sub>10</sub> は乏精子症患者に有効な薬剤であり、内分泌環境にも影響を有していることが示唆された。  
(*Jap. J. Fert. Ster.*, 29(4), 452-457, 1984)

## 緒 言

男性不妊症とりわけ乏精子症に対する薬物療法は、原則として、まず非内分泌療法より開始する方向にある。

今回我々は、電子伝達系に関与し細胞呼吸を賦活し、ATP 産生を高め組織の代謝を活性化するといわれている Coenzyme Q<sub>10</sub> (以下 CoQ<sub>10</sub> と略す。商品名 Neuquinone) を乏精子症患者に使用し、その臨床的効果について検討するとともに、末梢血中 LH, FSH, および Testosterone (以下 T. と略す) 値の CoQ<sub>10</sub> 投与前後での変動についても検討を加えたので、報告する。

## 対象および方法

対象は、昭和大学泌尿器科外来に、1979年1月より1981年12月までの3年間に不妊を主訴として来院した乏精子症患者39例である。これらの患者の平均年齢は35.6 ± 3.3歳、不妊期間は61.7 ± 29.2カ月であった。

これらを、精子濃度から40 × 10<sup>6</sup>/ml 以下で10 × 10<sup>6</sup>/ml

以上の症例を軽度乏精子症群 (28例) とし、10 × 10<sup>6</sup>/ml 未満の症例を高度乏精子症群 (11例) として2群に分けた。CoQ<sub>10</sub> は、1日60mg、分3の単独投与を行った。投与期間は12~16週であった。

投与前に複数回、精液検査を施行し、投与後は原則として4週毎に精液検査を行い、それぞれ最も良好な精液所見をもって比較検討した。

精液所見としては、精液量、精子濃度、総精子数、運動率、および総運動精子数について検討し、臨床的効果については、Fig. 1 に示したように判定基準を設定し、妊娠に成功した例を著効、精子濃度または運動率が投与前より200%以上改善したものを有効として、著効、有効を合わせて臨床的有效として検討した。

また、軽度乏精子症群14例と高度乏精子症群10例の計24例について、投与前、投与開始後、原則として1カ月毎に採血し、末梢血中の LH, FSH および T 値を RIA 法にて測定した。LH, FSH は第1ラジオアイソトープキット、T は栄研キットを使用して同時アッセイにて測

Table 1 CoQ<sub>10</sub> 投与前後における各精液所見の変化  
〔軽度乏精子症 n=28〕 (mean±SD)

|                                | 投与前       | 投与後        | P*      |
|--------------------------------|-----------|------------|---------|
| 精液量 (ml)                       | 3.2±1.2   | 3.6±1.1    | N.S     |
| 精子濃度 (×10 <sup>6</sup> /ml)    | 21.3±7.8  | 45.6±24.8  | p<0.001 |
| 運動率 (%)                        | 48.4±16.7 | 53.7±16.7  | N.S     |
| 総精子数 (×10 <sup>6</sup> /全精液)   | 63.2±26.1 | 154.1±82.6 | p<0.001 |
| 総運動精子数 (×10 <sup>6</sup> /全精液) | 33.1±19.6 | 88.1±58.9  | p<0.001 |

\*: paired t-test N.S: not significant

Table 2 CoQ<sub>10</sub> 投与前後における各精液所見の変化  
〔高度乏精子症 n=11〕 (mean±SD)

|                                | 投与前       | 投与後       | P*     |
|--------------------------------|-----------|-----------|--------|
| 精液量 (ml)                       | 3.3±1.6   | 3.7±1.5   | N.S    |
| 精子濃度 (×10 <sup>6</sup> /ml)    | 3.6±2.4   | 11.8±10.9 | p<0.02 |
| 運動率 (%)                        | 35.2±21.9 | 47.5±12.0 | p<0.05 |
| 総精子数 (×10 <sup>6</sup> /全精液)   | 12.4±10.9 | 42.7±41.8 | p<0.02 |
| 総運動精子数 (×10 <sup>6</sup> /全精液) | 6.9±9.4   | 20.9±20.3 | p<0.02 |

\*: paired t-test N.S: not significant

定した。投与前、投与後とも各々の測定値はその平均値を用いた。

推計学的処理は student の t-test および  $\chi^2$  検定により行った。

## 結 果

### 1) 精液所見の変化

Table 1 に、軽度乏精子症群28例の CoQ<sub>10</sub> 投与前後における精液所見の変化を示した。精液量、運動率には増加傾向にあるものの、有意の差は認められなかったが、精子濃度、総精子数、および総運動精子数について有意な増加が認められた。

高度乏精子症群11例については、Table 2 に示したように、精液量には有意差はみられなかったが、精子濃度、運動率、総精子数および総運動精子数の有意な増加を認

めた。

両群全体についてまとめてみると Table 3 に示したように全項目において有意の増加を認めた。

### 2) 臨床的效果

臨床的效果については、Table 4 に示したように、軽度乏精子症群では妊娠に成功した6例(21.4%)を含めた臨床的有効率は50%であり、高度乏精子症群では、妊娠に成功した例1例(9.1%)を含めた臨床的有効率は36.4%であった。両群全体では39例中妊娠成功例は7例(17.9%)であり臨床的有効例は18例(46.2%)であった。

これらの結果と比較する目的で、症例は異なるが、同様な乏精子症例に対し、CoQ<sub>10</sub> 30mg/日および複合ビタミン剤であるピタメジン 6cap/日を投与した群について、同様臨床的有効率を算出し、 $\chi^2$  検定にて、CoQ<sub>10</sub> 60mg 投与群と比較検討したところ、CoQ<sub>10</sub> 60mg 投与群

Table 3 CoQ<sub>10</sub> 投与前後における各精液所見の変化  
〔全症例 n=39〕 (mean±SD)

|                                   | 投与前       | 投与後        | P*      |
|-----------------------------------|-----------|------------|---------|
| 精液量<br>(ml)                       | 3.2±1.3   | 3.6±1.2    | p<0.05  |
| 精子濃度<br>(×10 <sup>6</sup> /ml)    | 16.3±10.5 | 36.1±26.6  | p<0.001 |
| 運動率<br>(%)                        | 44.7±18.6 | 51.9±15.6  | p<0.01  |
| 総精子数<br>(×10 <sup>6</sup> /全精液)   | 49.2±32.8 | 122.7±88.8 | p<0.001 |
| 総運動精子数<br>(×10 <sup>6</sup> /全精液) | 25.2±20.5 | 69.2±59.3  | p<0.001 |

\*: paired t-test

Table 4 CoQ<sub>10</sub> (60 mg/日) 投与による臨床的効果

|            | 軽度乏精子症 | 高度乏精子症 | 計     | CoQ <sub>10</sub> 30mg<br>投与群 | Vitamedin<br>投与群 |
|------------|--------|--------|-------|-------------------------------|------------------|
| 症例数        | 28     | 11     | 39    | 25                            | 40               |
| 妊娠<br>有効   | 6      | 1      | 7     | 1                             | 3                |
| やや有効<br>無効 | 8      | 3      | 11    | 5                             | 7                |
| やや有効<br>無効 | 7      | 4      | 11    | 8                             | 5                |
| 無効         | 7      | 3      | 10    | 11                            | 25               |
| 妊娠率        | 21.4%  | 9.1%   | 17.9% | 4.0%                          | 7.5%             |
| 臨床的有効率     | 50.0%  | 36.4%  | 46.2% | 24.0%                         | 25.0%            |

と CoQ<sub>10</sub> 30mg 投与群, および CoQ<sub>10</sub> 30mg 投与群とビタミン投与群とは有意差は認めなかったが, CoQ<sub>10</sub> 60mg 投与群とビタミン投与群との比較では, p<0.05 で CoQ<sub>10</sub> 60mg 投与群で有意な有効差を認めた. また妊娠成功数も, CoQ<sub>10</sub> 30mg 投与群とビタミン投与群と比較し, CoQ<sub>10</sub> 60mg 投与群の方が良好な結果を得た.

### 3) 末梢血中 LH, FSH および T 値の変化

CoQ<sub>10</sub> 60mg/日投与前後における末梢血中の LH, FSH および T 値の変化についてまず軽度乏精子症群14例と高度乏精子症群10例の2群について比較検討してみると Fig. 2 に示したように LH 値は軽度乏精子症群では有意の増加を認めたのに対し, 高度乏精子症群では増加傾向を認めたが, 推計学的には有意差ではなかった. FSH は両群とも増加傾向を認めたが, 有意差ではなかった. T も両群とも軽度の増加傾向を認めたが, 推計学的有意差ではなかった.

(精子濃度および運動率から)

著効: 妊娠に成功した場合  
 有効: 精子濃度または運動率が治療前よりもそれぞれ200%以上改善した場合. ただし精子濃度が5×10<sup>6</sup>/ml未満の例では治療後10×10<sup>6</sup>/ml以上に改善した場合  
 やや有効: 精子濃度または運動率が治療前よりもそれぞれ150%以上200%未満の改善が認められた場合  
 無効: ほとんど変化がみられなかった場合  
 悪化: 精液所見の悪化した場合  
 以上のごとく区分し, 著効および有効を「臨床的有効」とする

—昭和大学 泌尿器科—

Fig. 1 効果判定基準

次に臨床的有効群10例と臨床的無効群14例との2群に分け, 同様に比較検討し, Fig. 3 に示したが, 臨床的

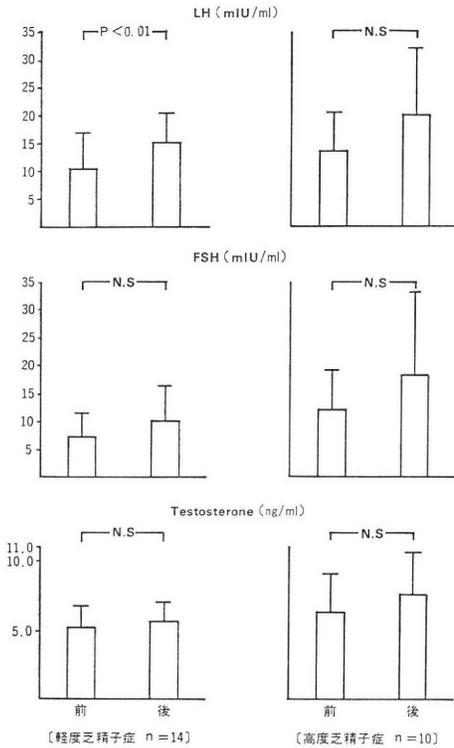


Fig. 2 CoQ<sub>10</sub> 投与前後における末梢血中ホルモン値の変動 (軽度および高度乏精子症例群との比較) (mean+S.D.)

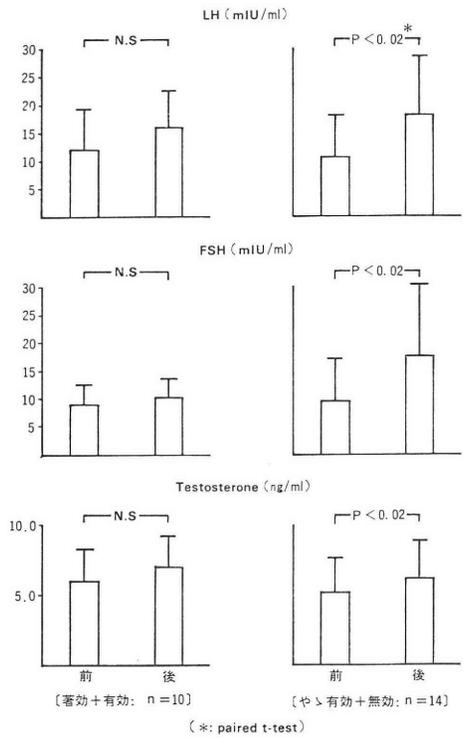


Fig. 3 CoQ<sub>10</sub> 投与前後における末梢血中ホルモン値の変動 (有効と無効について) (mean+S.D.)

有効群では LH, FSH およびT値とも上昇傾向は認めるものの、いずれも推計学的有意差でなかつたのに対し、臨床的無効群では総べて、推計学的に有意の増加を認めた。

全症例についてまとめて比較検討してみると Fig. 4 に示したように、LH, FSH およびT値総べて推計学的に有意な増加を認めた。

4) 副作用

39例中1例では夜間の動悸を訴えたがその他には特別な副作用は認められなかつた。

血液一般、生化学検査を投与前後に施行したがいずれも正常域内での変動であつた。

考 察

Coenzym Q<sub>10</sub> は、1957年 Crane らによりよつてウシの心筋のミトコンドリアから分離された Ubiquinone で、Fig. 5 に示したような構造式を持ち、6位にイソプレノイド側鎖を有し、ヒトでは、側鎖 (n) が10の形で存在し、心、肝、および脾組織中に多く含まれるとされている<sup>2)</sup>。

CoQ<sub>10</sub> は、呼吸の電子伝達系およびそれに共軛した酸

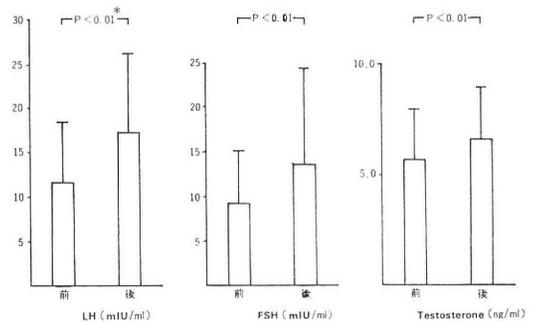
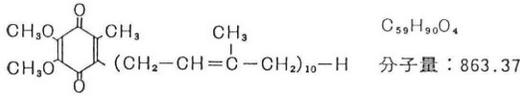


Fig. 4 CoQ<sub>10</sub> 投与前後における末梢血中ホルモンの変動 (全症例について n=24) (mean+S.D.) \*: paired t-test

化的リン酸化には不可欠とされている。即ち酸化過程の進行によつて ATP 産生をたかめ高エネルギーリン酸保有を増すと考えられ、特に代謝エネルギーの欠乏しがちな組織の代謝を賦活して回復させる作用がある<sup>3)</sup>。

現在臨床的には、循環器の分野で、心筋梗塞時の心筋壊死を最小限に阻止し、狭心症では、心行動態および代謝改善の目的で使用され<sup>4)</sup>、また、制癌剤による心筋や肝細胞障害の抑制にも効果があるとされている<sup>5)</sup>。



2, 3-Dimethoxy-5-methyl-6-decaprenylbenzoquinone

Fig. 5 Coenzyme Q<sub>10</sub> (Ubidecarenone)

精子に対する CoQ<sub>10</sub> の作用についてもいくつかの基礎的、臨床的研究が行われている。Page et al.<sup>6)</sup>は鶏精子に CoQ<sub>2</sub> および CoQ<sub>4</sub> ならびにその 6-chromonal ないしは chromonal form を添加することにより精子の運動性が長時間維持されることを報告し、Williams and Hamner<sup>7)</sup>は CoQ が鶏、家兎およびヒト精子の呼吸作用を促進すると述べている。また Nelson<sup>8)</sup>はラット精子の電子顕微鏡的、細胞化学的研究により、コハク酸脱水素酵素と ATPase は精子鞭毛の収縮線維内に局在し、それらが生理的に共働作用をすることにより精子の運動エネルギーとして深く関与していることを報告している。我々も同様にヒト精子の電子顕微鏡的研究から健全ヒト精子の ATPase 活性は尖体の表面、尾部中片部のミトコンドリア鞘の外膜表面、周辺線維および軸微小管束に多数見られ、一方運動率の非常に低い asthenozoospermia の症例の精子ではこれらの部位における ATPase 活性が著明に減少しており<sup>9)</sup>、さらにヒト精子ミトコンドリア中の ATP 活性を生化学的に測定した結果、精子内 ATP 活性の経時的低下は精子の運動率の低下と極めて高い正の相関関係を有し、かつ O<sub>2</sub> 消費量と逆に高い負の相関関係を認めたことから<sup>10)</sup>、ヒトにおいても精子の運動エネルギーは ATP によつて供給され、さらにコハク酸経路の補酵素である CoQ が、精子の運動に重要な役割を演じていることが推察される。

本邦で男性不妊症に CoQ を使用したのは石神ら<sup>11)</sup>が 1966年に CoQ<sub>7</sub> を投与したのが最初で乏精子症、無精子症、精子無力症を有する男性不妊症の精液所見に改善をみとめたと報告している。

CoQ<sub>10</sub> については、松橋ら<sup>12)</sup>が 1980年より 48例の乏精子症、精子無力症に CoQ<sub>10</sub> を 60mg/日分 3 平均 4.5 カ月投与し、spermdensity, motility, sperm motile efficiency index に有意の改善を認め、また妊娠率は 4.2% であつたと報告している。

今回我々は 1979 年より、乏精子症 39 例に、1 日 60mg 分 3 投与し、精子濃度、運動率、総精子数、および総運動精子数の推計学的な有意の増加を認めた。また妊娠成功例は、軽度乏精子症群で 28 例中 6 例 (21.4%)、高度乏精子症群では 11 例中 1 例 (9.1%)、両群全体では、39 例中 7 例 (17.9%) であり、松橋らの成績よりも良好であ

つた。

同様な乏精子症 25 例に、CoQ<sub>10</sub> 30mg の投与も行なつたが、妊娠率は 25 例中 1 例 (4.0%)、臨床の有効率は 24.0% で、60mg 投与に比べ、 $\chi^2$  検定では有意でなかつたが、60mg 投与の方が良好なようである。また、同様に 40 例に対する総合ビタミン剤であるビタメジン 6cap/日投与による臨床効果は、CoQ<sub>10</sub> 60mg 投与群と  $\chi^2$ -検定にて、有意な効果差が認められた。

末梢血中ホルモン値について、松橋らはホルモンの変動は認められなかつたと述べているが、我々の成績では、全症例についてみると、LH, FSH, T 値総て有意の増加を認めた。また、臨床的有效群と無効群とを比較すると、無効群の方が有意な上昇を認めた。これらの変化の理由については、まだ症例数も少ないため不明であるが、CoQ<sub>10</sub> は直接精子の活動性を賦活する作用と同時に石神ら<sup>11)</sup>も示唆しているように内分泌環境、特に間脳—下垂体—性腺系に対しても何らかの作用を及ぼしている可能性も考えられる。

## 結 語

乏精子症と診断された男性不妊症 39 例に対し、CoQ<sub>10</sub> 1 日 60mg の投与を行ない、精液量、精子濃度、運動率、総精子数および総運動精子数の有意の増加を認めた。妊娠に成功した症例は、39 例中 7 例 17.9% で、臨床的有效と判定された症例は 39 例中 18 例 (46.2%) であつた。

また、末梢血中 LH, FSH, T 値の有意の増加を認めた。

以上の成績より、CoQ<sub>10</sub> は乏精子症による男性不妊症に有効な薬剤であると考えられる。

(本論文の要旨は、第 2 回日本アンドロロジー学会において発表した。)

## 文 献

- 1) Crane, F. L., Hatefi, Y., Lester, R. L. and Winder, C.: Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochem. Biophys. Acta*, 25: 220-221, 1957.
- 2) 藤田 孟, 松浦恒雄, 高松富夫, 提 淳三, 木下健策, 片山幸一, 宮尾興平, 浜村吉三郎, 貴島静正, 白土道雄, 馬場茂雄: Ubiquinone-10 の代謝に関する研究 (第 1 報) 主としてラットおよびウサギにおける吸収, 体内分布ならびに排泄, *応用薬理*, 6: 695-706, 1972.
- 3) Rudney, H.: The biosynthesis of Coenzyme Q: Its relation to cellular metabolism and function. *Biochemical and clinical aspects of Coenzyme Q*, ed. by Folkers, K. and Yamamura, Y., p 29-45, Elsevier Scientific Publ.

- ishing Company, Amsterdam-Oxford-New York, 1977.
- 4) Katagiri, T., Sasai, Y., Kobayashi, Y., Takeyama, Y., Minatoguchi, H., Yokoyama, M. and Niitani, H.: Protective effect of coenzyme Q<sub>10</sub> on the acute ischemic myocardial injury. Biochemical and clinical aspects of coenzyme Q. Vol. 3, ed. by Folkers, K. and Yamamura, Y., p 349-359, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1981.
  - 5) 粉川皓平, 鎌井順弘, 大久保進, 畑 一, 岡本緩子, 大久保澁: 制癌剤に対する Coenzyme Q<sub>10</sub> の併用効果, 癌と化学療法, 4: 1393-1406, 1977.
  - 6) Page, Jr. A. C., Smith, M. C., Gale, P. H., Polin, D. and Folkers, K.: Coenzyme Q X XVIII · Activity of the Coenzyme Q group in sperm motility. Biochem. Biophys. Res., Comm., 6: 141-145, 1961.
  - 7) Williams, M. L. and Hamner, C. E.: Stimulation of respiration of rabbit, human and cock spermatozoa by light and certain chemicals. J. Reprod. Fertil., 6: 235-243, 1963.
  - 8) Nelson, L.: Cytochemical studies with the electron microscope. I. adenosinetriphosphatase in rat spermatozoa. Biochem. Biophys. 27: 634-641, 1958.
  - 9) 越野 豊: 健康者および不妊患者の射出精子における ATPase 活性の電顕的研究, 日泌尿会誌, 67: 402-416, 1976.
  - 10) 今村一男: 精子の運動エネルギーに関する 2, 3 の知見. 日不妊会誌, 20: 366-373, 1975.
  - 11) 石神襄治, 古玉 宏, 谷村実一, 定延和夫: 男性不妊に対する Coenzyme Q<sub>7</sub> の効果について. 日不妊会誌, 11: 336-348, 1966.
  - 12) 松橋 求, 牧 昭夫, 高波真佐治, 村上憲彦,

三浦一陽, 中山孝一, 白井将文, 安藤 弘: 男子不妊症に対する Coenzyme Q<sub>10</sub> の臨床効果について. 西日泌尿, 45: 577-582, 1983.

Clinical effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> for oligozoospermia and changes of LH, FSH and testosterone levels in peripheral vein

**Noriteru Fujii, Makio Hoshino,  
Kenji Miyamoto, Hideki Yoshida  
and Kazuo Imamura**

Department of Urology, School of Medicine,  
Showa University, Tokyo, Japan  
(Director: Prof. K. Imamura)

Coenzyme Q<sub>10</sub> was administrated orally to 39 male patients with primary infertility due to oligozoospermia. As the result of this therapy, significant increase in seminal volume, sperm density, rate of motility, total sperm count and total motile sperm count was recognized.

In the clinical effect, the rate of pregnancy was 17.9% (7/39), the rate of clinical efficiency was 46.2% (18/39).

LH, FSH and Testosterone (T.) levels of peripheral vein were measured by RIA. in 24 patients. After this treatment, the levels of LH, FSH and T. increased significantly.

The result of this study suggests that Co-Q<sub>10</sub> is effective drug for oligozoospermia and that it has influence to male hormonal environment.

(受付: 昭和59年2月17日)

## 男子不妊症患者に対する補中益気湯の使用経験

Application of "HOCHŪEKKITŌ" in The Patients of Male Sterility

東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 折笠精一教授)

光川史郎 木村正一

Shiro MITSUKAWA Masaichi KIMURA

石川博夫 折笠精一

Hiroo ISHIKAWA Seiichi ORIKASA

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

(Director: Prof. S. Orikasa)

今回、我々は無精子症を除く男子不妊症患者55名に対し、漢方薬である補中益気湯を1日7.5g、分3で3カ月間投与し、その前後で精液検査及び血中 LH, FSH, Testosterone, PRL, 精漿内 PRL 及び Fructose を測定し検討を加えた。その結果、精子濃度は55例中37例 (67.3%) に改善を示し、精子運動率は55例中41例 (74.5%) に改善を示し、また精子運動能は55例中42例 (76.3%) に改善を示した。

また、どのような症例で効果を示したかを検討したところ、投与前の FSH が低値を示し、血中 PRL が高値を示すような症例に効果のみられる傾向があつた。(正常範囲内で)

補中益気湯投与にて妊娠の成立をみた症例は、55例中13例 (23.6%) であり、男子不妊症患者に十分適応可能な薬剤の1つであると思われた。

なお、今回の使用に先立ち補中益気湯の構成生薬を精液と incubation した所、サイコに精子の運動性を保持する作用のある事が判つた。  
(*Jap. J. Fert. Ster.*, 29(4), 458-465, 1984)

### 緒言

男子不妊症の多くは睾丸の造精機能障害に基づくが、それがいかなる病因によって生じたかは今のところ明らかにできないことが多い。それ故、現段階における本疾患、特に特発性男子不妊症には確立された治療法というものとは未だない。現在行なわれている薬物療法としては大きく分けて、ホルモン療法と非ホルモン療法があり、各施設で各々の方法で治療が行なわれ、一応の効果を上げているが、まだ十分満足すべき段階にはほど遠いのが現状である。

今回、我々は従来の考え方を転じて男子不妊症の治療を局所的な見方でなく巨視的にとらえてみた。漢方薬は、西洋医学的な薬剤と異なりまだ薬理学的、臨床的に十分明確にされていないが、病気というものを証という示標で考え各種疾患に対して使用が試みられており、一部では臨床西洋医学的な薬剤以上に効果を上げてい

る。この漢方薬のうち、ツムラ補中益気湯を男子不妊症に使用する機会を得たので、その臨床学的効果について報告する。

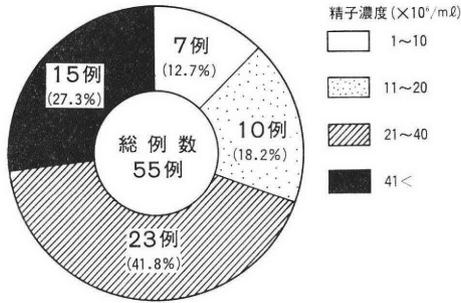
### I. 対象および方法

#### 1) 対象

1981年11月より1982年11月までの1年間に当科不妊外来へ不妊を主訴として来科し、精液所見で異常の認められた患者のうち精索静脈瘤及び無精子症を除いた55例を対象とした。

年齢は24歳から40歳で、平均31.9歳であつた。

内訳は、精子濃度  $1 \sim 10 \times 10^6/\text{ml}$  の高度乏精子症7例 (12.7%)、精子濃度  $11 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$  の中等度乏精子症10例 (18.2%)、精子濃度  $21 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$  の軽度乏精子症23例 (41.8%)、精子濃度  $41 \times 10^6/\text{ml}$  以上のほぼ正常の精子濃度を有するが、精子の運動性の低下している精子無力症15例 (27.3%) を対象とした (図1)。



検討項目: 補中益気湯投与 3ヶ月前後

- ▷ 精子濃度, 精子運動率, 精子運動能
- ▷ LH, FSH, Testosterone, PRL (血中)
- ▷ PRL, Fructose (精漿)

症 例

図 1 投与前の精子濃度でみた症例の内訳

2) ツムラ補中益気湯の投与方法及び検討項目

ツムラ補中益気湯の投与方法は、1回2.5g、1日3回計7.5gを食前に投与し、3カ月間服用した前後で精液一般検査(5日間の禁欲後用手法にて採取)と、血中LH, FSH, Testosterone, PRL及び精漿内PRL, Fructoseを測定し、その変化を比較検討を行った。なお、精液検査は前後2回ずつ検査しその平均値を利用した。

3) ツムラ補中益気湯の成分及び選択理由

ツムラ補中益気湯の成分はオウギ、ソウジュツ、ニン

表 1 補中益気湯の組成 (本品5.0g中)

|            |             |
|------------|-------------|
| オウギ—4.0g   | ソウジュツ—4.0g  |
| *ニンジン—4.0g | トウキ—3.0g    |
| ◎サイコ—2.0g  | *タイソウ—2.0g  |
| チンピ—2.0g   | *カンゾウ—1.5g  |
| ショウマ—1.0g  | ショウキョウ—0.5g |

上記の割合の混合生薬の乾燥エキス粉末 2.0gを含有する

ジン、トウキ、サイコ、タイソウ、チンピ、カンゾウ、ショウマ、ショウキョウの10種の混合生薬から成っており(表1)、この薬剤を本疾患に選択した理由として、その組成エキスの薬理作用として、抗ストレス作用(ニンジン、サイコ、タイソウ、カンゾウ)、末梢血管拡張作用(オウギ、トウキ)、蛋白質、DNA、脂質生合成の促進作用(ニンジン)、脂質代謝改善作用(サイコ、ニンジン)、ステロイド様作用(サイコ、ニンジン、カンゾウ)、免疫賦活作用(トウキ)が現在までに研究されており、以上の薬理作用は男子不妊症患者に対しかなり好ましい条件を備えている点からこの薬剤を使用することに決めた。

また、投与を開始する前にツムラ補中益気湯の構成生薬の一部と精液とを *in vitro* で直接混和 incubation (室温) し、精子の動きの変化をみた。検討を加えたエキスは表1の組成のうち、※印と◎印のついたニンジンサイコ、タイソウ、カンゾウの4種類で、この中でニンジン、タイソウ、カンゾウは対照として使用した生理食

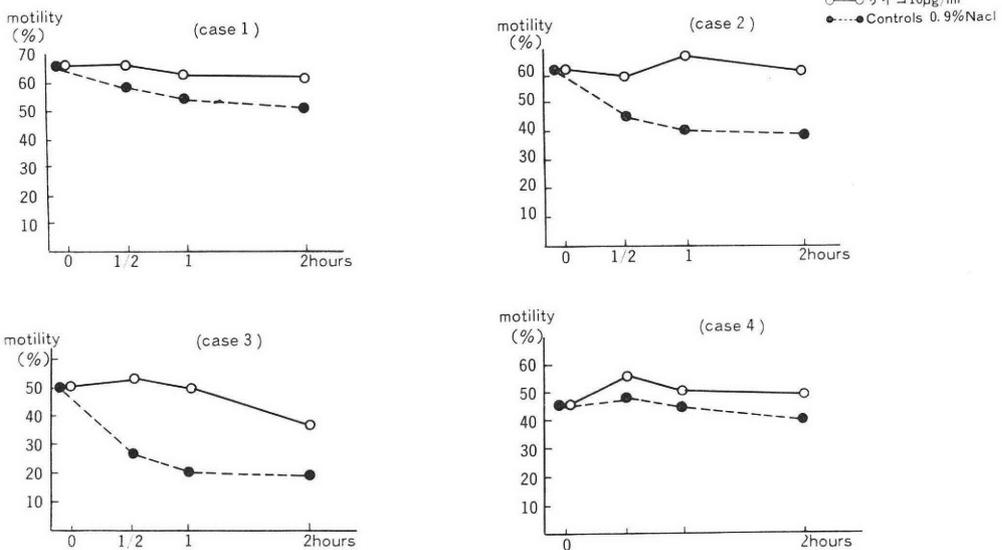


図 2 サイコ (10µg/mg) と対照の各 Incubation time における精子運動率

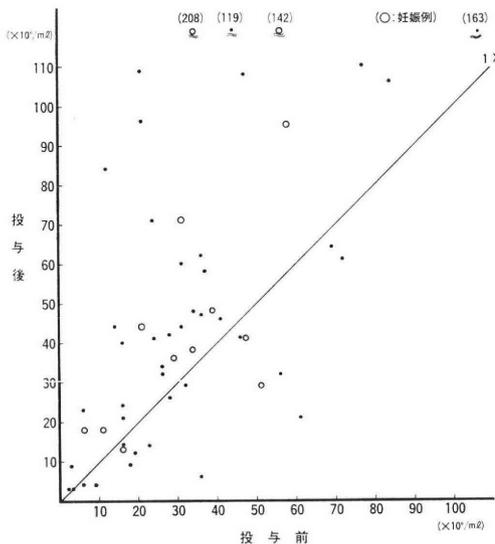


図3 補中益気湯 (7.5 g/日) 投与3カ月の精子濃度の変化

塩水に比し、精子の運動は各 incubation time (30分, 1時間, 2時間) で同程度か若干低い運動性を示した。一方、サイコは対照の生理食塩水と比較すると、いずれの例 (使用した精液は正常の精液所見を呈した例) でもサイコの濃度10μg/ml で、各 incubation time とも運動率が6~30%高い値を示した (図2)。

以上の点も考慮してツムラ補中益気湯を男子不妊症の治療に使用することにした。

### II. 成績

#### 1) 精子濃度の変化

ツムラ補中益気湯投与前と投与後の精子濃度の変化をみてみると、図3の如く横軸は投与前の精子濃度、縦軸は投与3カ月後の精子濃度を示すが、妊娠が確認出来た例は○印で示したが、55例中13例 (23.6%) に妊娠の成立をみている。

精子濃度が治療前より増加した症例は、37例 (67.3%) であつた。

また、投与後に精子濃度が2倍以上に増加した症例は15例 (27.2%) であつた。そこで上記の結果をもう少し具体的にみてみると表2の如くで、投与前の精子濃度1~10×10<sup>6</sup>/ml の例は7例であつたが、ツムラ補中益気湯投与3カ月の時点の精子濃度を見ると、5例は投与前の値の範囲内であつたが、2例が投与後に11×10<sup>6</sup>/ml 以上の値に増加し、そのうち1例は妊娠の成立をみている。

投与前の精子濃度が11~20×10<sup>6</sup>/ml の例は10例あつ

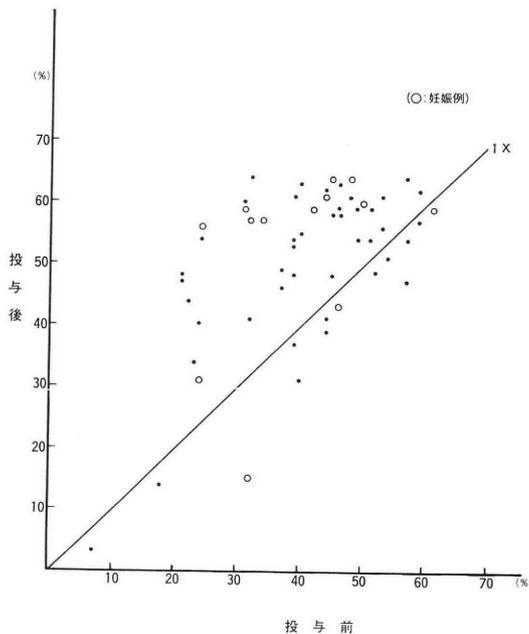


図4 補中益気湯 (7.5 g/日) 投与3カ月の精子運動率の変化

たが、投与後では4例がもとの値の範囲内であり、うち2例は妊娠の成立をみ、3例は21×10<sup>6</sup>/ml 以上に、2例は41×10<sup>6</sup>/ml 以上の値に増加した。

また、投与前の値が21~40×10<sup>6</sup>/ml の症例は23例であつたが投与後の成績がもとの範囲内のままであつたのは6例であり、そのうちの2例が妊娠の成立をみている。残りのうち15例は41×10<sup>6</sup>/ml 以上の値に増加しており、うち4例は妊娠が成立している。

投与前の値が41×10<sup>6</sup>/ml 以上の例は15例であつたが、投与後に4例が妊娠に成功している。

#### 2) 精子運動率

ツムラ補中益気湯投与前と投与後の精子運動率の変化をみると、図4の如く、横軸は投与前の運動率、縦軸は3カ月投与後の運動率を示すが、運動率が投与後に上昇した症例は55例中41例 (74.5%) であつた。

妊娠例は○印で示したが、3例を除き投与後の運動率が55%以上の高運動率に改善を示した症例に集中していた。

そこで上記の結果をもう少し具体的にみてみると、表3の如くで、投与前の運動率30%以下の症例は10例であつたが、投与3カ月の時点で6例が運動率31~49%に改善し、うち1例が妊娠の成立をみており、2例が運動率50~59%の高運動率に改善し、そのうちの1例が妊娠の成立をみている。

投与前の運動率が31~49%の例は34例であつたが、投

表 2 補中益気湯 (7.5g/日) 投与 3 カ月後の精子濃度の変化

| 精子濃度<br>( $\times 10^6/ml$ ) | 投 与 前 |       |       |       |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|
|                              | 1—10  | 11—20 | 21—40 | 41<   |
|                              | 7 例   | 10 例  | 23 例  | 15 例  |
| 投 与 後                        |       |       |       |       |
| 1—10                         | 5     | 1     | 1     |       |
| 11—20                        | 1(1)  | 4(2)  | 1     |       |
| 21—40                        | 1     | 3     | 6(2)  | 3(1)  |
| 41<                          |       | 2     | 15(4) | 12(3) |

( ) : 妊娠例

表 3 補中益気湯 (7.5g/日) 投与 3 カ月後の精子運動率の変化

| 運 動 率<br>(%) | 投 与 前 |       |       |      |
|--------------|-------|-------|-------|------|
|              | 0—30  | 31—49 | 50—59 | 60<  |
|              | 10 例  | 34 例  | 10 例  | 1 例  |
| 投 与 後        |       |       |       |      |
| 0—30         | 2     | 1(1)  |       |      |
| 31—49        | 6(1)  | 11(1) | 2     |      |
| 50—59        | 2(1)  | 12(5) | 5     | 1(1) |
| 60<          |       | 10(3) | 3     |      |

( ) : 妊娠例

投与後に運動率が50~59%に上昇した例は12例、60%以上に上昇した例は10例で、そのうち各々5例と3例が妊娠の成立をみている。

また、投与後にもとの範囲内のままであったのが11例あり、また低くなったものが1例みられたが、各々1例ずつ妊娠に成功している。

投与前の運動率が50~59%、60%以上の例は表3に示す如くであり、このうち投与前の運動率が60%以上の例で投与後に1例妊娠の成立をみている。

3) 精子運動能

我々が開発した精子の動きをより客観的かつ簡便に測定出来、精子の直進運動精子の能力を評価する精子運動能<sup>2)</sup>の変化をみてみると図5の如く、横軸に投与前の精子運動能、縦軸に投与3カ月後の精子運動能を示すが、投与後に精子運動能が上昇した症例は55例中42例(76.3%)であった。○印で示した妊娠例は2例を除き、投与後3カ月後に60ME/min.以上の運動能の値を示した例に集中しており、そのうち7例は100ME/min.以上の高運動能を示した例であった。

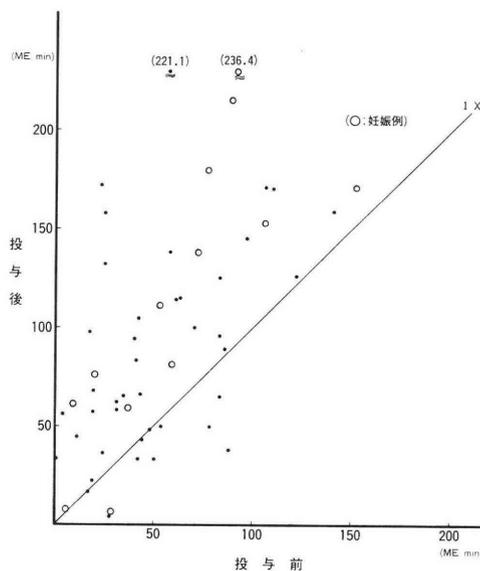


図 5 補中益気湯 (7.5g/日) 投与 3 カ月の精子運動能の変化

表 4 補中益気湯 (7.5g/日) 投与 3 カ月後の精子運動能の変化

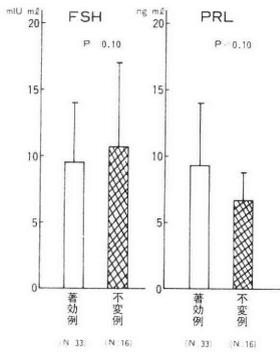
| 運 動 能<br>(ME/min.) | 投 与 前 |       |       |       |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|
|                    | 0—30  | 31—49 | 50—69 | 70<   |
|                    | 18 例  | 11 例  | 9 例   | 17 例  |
| 投 与 後              |       |       |       |       |
| 0—30               | 8(2)  |       | 1     |       |
| 31—49              | 1     | 3     |       | 1     |
| 50—69              | 4(1)  | 5(1)  | 1     | 2     |
| 70<                | 5(1)  | 3     | 7(2)  | 14(6) |

( ) : 妊娠例

そこで前二者と同様に上記の結果をもう少し具体的に検討してみると、表4の如くで、投与前の運動能が30ME/min.以下の症例は18例であったが、投与3カ月後では8例が投与前の値の範囲内のままであったが、そのうち2例に妊娠の成立をみ、残り10例は投与前より改善を示し運動能50~59ME/min.に上昇したのが4例、70ME/min.以上の高運動能に上昇したのが5例あり、各々1例ずつ妊娠の成立をみている。

投与前の運動能が31~49ME/min.の症例は11例みられたが、そのうち投与後に5例が運動能50~69ME/min.に上昇し、1例が妊娠の成立をみており、3例が70ME/min.以上の高運動能に改善を示した。

また、投与前の運動能が50~59ME/min.以上の例は



※血中LH, testosterone, 精漿内Fructose, PRLの  
前値は有効例, 不変例で有意差なし

図 6 補中益気湯投与前の FSH, 血中 PRL の値でみた有効例, 不変例の比較

9 例であつたが, そのうち 7 例が投与後に 70ME/min. 以上に改善を示し, 2 例が妊娠に至っている。

投与前に運動能 70ME/min 以上の例は 17 例であつたが, そのうち 6 例が投与後に妊娠の成立をみている。

4) ツムラ補中益気湯投与による有効例と不変例の血中ホルモン及び精漿内成分の比較

そこで, 本剤がどのような症例で有効であつたか明らかにする為に, 3 カ月投与前後における血中 LH, FSH, Testosterone, PRL 及び精漿内 PRL, Fructose を測定し, 有効例と不変例につき各々の値を比較検討した。なお, 有効例は妊娠例及び精子数, 精子運動率, 精子運動能の 3 項目のうち 1 項目でも投与後に 2 倍以上の値に改善を示した例とし, それ以外を不変例とした。

まず, 投与前の値でみた有効例と不変例の比較をしてみると, 血中 LH は有効例が  $11.37 \pm 4.32$  (mean  $\pm$  SD) mIU/ml で, 不変例が  $12.88 \pm 4.80$  mIU/ml と, 有効例の方がやや低い値を示したが有意差は認められなかった。

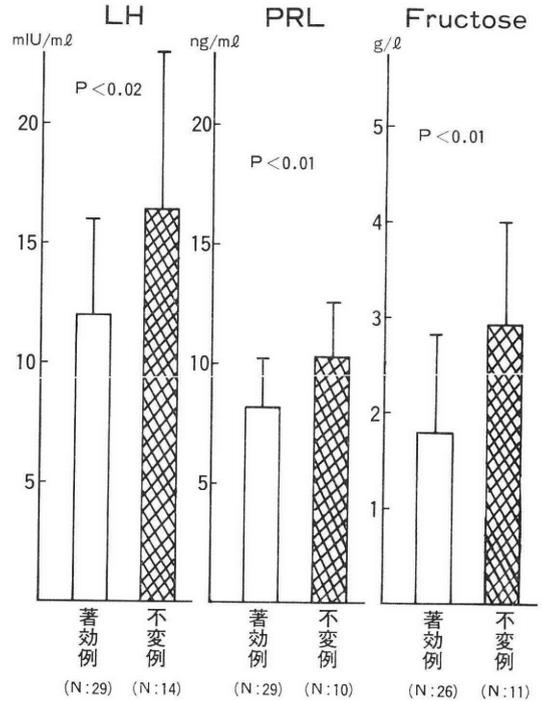
FSH は図 6 で示す如く, 有効例が  $9.03 \pm 4.19$  mIU/ml, 不変例が  $11.39 \pm 5.45$  mIU/ml と有効例の方が低い値を示す傾向がみられた ( $p < 0.10$ )。

Testosterone は, 有効例が  $505.15 \pm 153.21$  ng/dl, 不変例が  $478.94 \pm 132.65$  ng/dl で両者に有意差は認められなかった。

また, 血中 PRL は, 図 6 の如く有効例が  $9.21 \pm 4.84$  ng/dl, 不変例が  $6.73 \pm 2.10$  ng/dl と有効例が不変例に比して高い値を示す傾向がみられた ( $p < 0.10$ )。

次に, 精漿内の Fructose をみてみると, 有効例は  $2.04 \pm 1.20$  g/l, 不変例が  $2.53 \pm 0.96$  g/l で不変例の方が高い値を示す様であつたが, 有意差は認められなかった。

また, 精漿内 PRL は有効例が  $8.12 \pm 2.21$  ng/dl, 不変



※血中 FSH, Testosterone, PRL の投与後の値は  
有効例, 不変例で有意差なし

図 7 補中益気湯投与 3 カ月後の LH と精漿内 PRL, Fructose の値でみた有効例, 不変例の比較

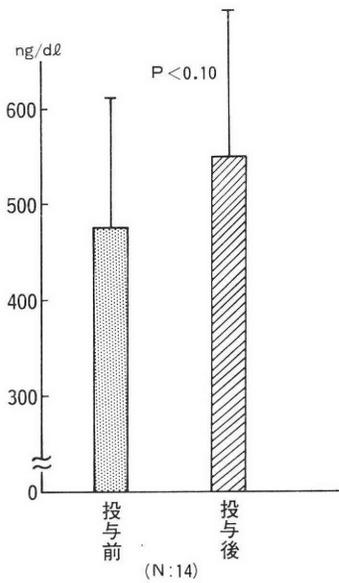
例が  $8.68 \pm 2.73$  ng/dl で前者と同様に有意差を認めなかった。

次に, ツムラ補中益気湯投与後の値でみた有効例と不変例の比較をしてみると, 血中の LH は図 7 の如く, 有効例が  $11.90 \pm 4.03$  mIU/ml, 不変例が  $16.24 \pm 7.13$  mIU/ml で有効例の方が不変例より低い値を示す事が認められた。 ( $p < 0.02$ )。血中 FSH は有効例が  $9.43 \pm 4.29$  mIU/ml, 不変例が  $11.32 \pm 5.17$  mIU/ml と有効例の方が低い値を示す様であつたが, 有意差は認められなかった。

血中 Testosterone は有効例が  $533.11 \pm 261.90$  ng/dl, 不変例が  $557.64 \pm 150.73$  ng/dl で有意差は認められなかった。

血中 PRL は, 有効例が  $9.74 \pm 4.61$  ng/ml, 不変例が  $6.45 \pm 3.14$  ng/dl と有効例の方が高い値を示す様であつたが, 有意差は認められなかった。

次に, 精漿内の Fructose の投与後の値をみてみると図 7 の如く, 有効例が  $1.82 \pm 1.07$  g/l, 不変例が  $2.94 \pm 1.07$  g/l と有効例の方が不変例に比して低い値を示す事が



※著効例は投与前後の値の比較ですべて有意差なし

※不変例は上記を除きすべて有意差なし

図 8 補中益気湯投与3カ月前後における不変例の Testosterone 値の比較

判った ( $p < 0.01$ ).

また、精漿内 PRL も図7に示す如く、有効例が  $8.15 \pm 1.95 \text{ ng/ml}$ 、不変例が  $10.37 \pm 2.70 \text{ ng/ml}$  で有効例の方が低い値を示す事が判った ( $p < 0.01$ ).

次に、有効例、不変例どうしに関して、本剤投与前後における各種血中ホルモン及び精漿内成分の値を比較してみると、有効例では、投与前後で各検査項目の値に有意差を認めなかつた。

不変例では、血中 Testosterone が図8に示す如く、投与前が  $478.74 \pm 132.65 \text{ ng/dl}$  であるのに対し、投与後の値が  $557.64 \pm 150.73 \text{ ng/dl}$  と高くなる傾向がみられた ( $p < 0.10$ ).

その他の項目は、いずれも投与前後での有意な差は認められなかつた。

### III. 考 察

現代医学はウィルヒョウの細胞病理学の出現をもとに目覚しい発展を遂げ、かなりの疾病の病因や病理が解明され治療効果を上げて来た。

しかし、逆に未だ病因がはつきりせず仲々治療効果の得られない疾患もクローズアップされて来た。そうした疾患を中心として、最近、漢方的な考え方(病人の体質をふまえた上での治療)が注目され、更に漢方薬の種々

の成分の薬理的アプローチが進められるにつれて、各種疾患に対して漢方薬が使用される頻度がここ数年多くなつて来た。

男子不妊症も児を得る事が治療の究極の目的としたら、まだ病因もはつきりせず満足すべき状態にはほど遠いのが現状である。

以上の事をもとにして、我々は男子不妊症に漢方薬の1つであるツムラ補中益気湯の使用を試みた。

男子不妊症患者(不妊カップル)は子孫を残すという人間本来の本能が抑圧されている事から、人知れず大なり小なりストレスを受けており、我々は従来より本疾患に対する治療のアプローチの一手段として、局所的な見方ばかりでなく、巨視的な見方も加味して、出来るだけストレスを少なくする様なアプローチをすすめて来た。

こうした中で補中益気湯に注目した理由は、本剤の中に抗ストレス作用を有する成分が数多く含まれている点であつた。即ち、本剤の構成生薬の人参のアルコールエキスはストレス負荷マウスに対して抗ストレス作用を有し<sup>3,4)</sup>、柴胡の粗サポニンにはラットのストレス潰瘍、酢酸潰瘍に対する抑制作用があり<sup>5,6)</sup>、大棗のメタノールエキスはストレス負荷マウスの胃潰瘍を抑制し<sup>7)</sup>、また甘草のグリチルリチンにも抗潰瘍作用が認められている<sup>8)</sup>。

以上の様に、抗ストレス作用を有する生薬が補中益気湯にはたくさん含まれている。

また、ストレスが動脈硬化を助長するという事は従来より報告されてきており、睾丸動脈の様な細小動脈は大動脈の様な太い血管に比して、その影響を強く受け血流の問題も大きく左右されると思われる。

本剤の中の人参粉末は、3カ月以上の長期投与により高脂血症患者において、総コレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸、過酸化脂質の低下と HDL-コレステロールの上昇がみられ、動脈硬化指数の低下をもたらす事が認められており<sup>9,10)</sup>、またサイコポニンの a, d にもラットで同様の作用が認められており<sup>11)</sup>、ストレスによりおこる作用を軽減する事が予想される。

更に、以前から男子不妊症の治療薬の1つとして、末梢血管拡張作用を有する Kallikrein<sup>12-14)</sup> 等や赤血球の形をかえて末梢の血流を増加させる Pentoxifylline<sup>15)</sup> 等が臨床的に使用が試みられ、有効な治療薬として現在も広く使われている。

長沼らによると、睾丸生検の所見から見て、末梢血管を拡張させて血流を増加させる事は Spermatogenesis に対して有効に働くと考えられると報告している<sup>16)</sup>が、本剤の構成生薬の中の黄耆<sup>17)</sup>、当帰<sup>18)</sup>に末梢血管に対する働きのある事が認められている。

また、当教室の木村ら<sup>19)</sup>は、DNA、RNA の代謝の関与が示唆されている  $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$  を本疾患に使用して、精子濃度、精子運動率の改善をみているが、本剤の成分中の人参の ginsenoside  $\text{Rb}_1$ ,  $\text{Rb}_2$ ,  $\text{Re}$ ,  $\text{Rg}_1$  もラット、マウスの腹腔内投与により、肝臓、骨髓細胞、睾丸などの蛋白質、DNA、RNA、脂質の生合成促進作用が認められており<sup>20,21,23)</sup>、以上の様な事により、薬理的にも本疾患に十分使用し得る薬剤と考えた訳である。

また、本剤の構成生薬の1つである柴胡と精液とを直接混和 incubation をした所、 $10\mu\text{g/ml}$  の濃度で対照の生理食塩水に比して、運動率が各 incubation time で高い値を示した事より、柴胡には直接精子に働き精子の運動性を保持する事が想定された。

今回、我々は無精子症を除く55例に本剤の投与を行なったが、13例(23.6%)に妊娠の成立を認めた。これは従来行つて来た治療法のうち最も良いものの1つである<sup>19)</sup>。

妊娠例の内訳を見ると、投与前の精子濃度が  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下の例が1例、 $11 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$  の例が2例、 $21 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$  の例が6例、 $41 \times 10^6/\text{ml}$  以上の例が4例と、 $21 \times 10^6/\text{ml}$  以上の例が10例と多くを占めたが、本剤投与によりその半数以上が6カ月以内に妊娠の成立を認め従来の方法に比べ非常に短期間のうちに妊娠している事から、従来の西洋的な薬剤と違う漢方の総合的な働きが作用した事が考えられる。

また、精子濃度、精子運動率及び運動能を投与前と投与後で検討したところ、妊娠例の場合必ずしも投与前に比し投与後に著明に改善を示した例ばかりではなく、この事も従来の薬剤と違う点である。この為、漢方薬には従来の薬剤と異なる役割があることが想定される。

漢方の治療は、「証」という常に体質をふまえた上での治療であるが、今回我々は別の角度からどのような症例に補中益気湯が治療効果を示すかについて検討する目的で、証という事を特に考慮せず本剤を投与し、各種血中ホルモン及び精漿内成分を測定しその変化について検討加えてみた。

投与前の値でみると、血中 FSH の値が低い例の方が効果がみられる傾向がある。

また、血中 PRL の値が正常値の範囲内で高い値を示す例に効果が期待できる結果を示し、今後本剤を使用する上で参考になり得ると思われた。

更に投与後の値でみると、効果のみられた例は血中の LH の値及び精漿内 Fructose, PRL の値が不変例より低値を示した。

また、投与前・後でみた場合は、有効例は投与前後での各種パラメータには変化がみられなかったが、不変例

において testosterone の値が投与前より投与後に高い値を示す傾向がみられた。

補中益気湯がホルモン系にどのように関与するのか定かではないが、こうした検査結果を参考にして、本剤の使用を検討していけば、より効果のみられることが想定される。

また、更に「証」という概念を取り入れていけば、男子不妊症の治療薬の1つとして十分な効果を上げられる薬剤の1つと考えられ、今後、本症に症例を重ねると共に、観察期間をもう少し長くみて検討を加えていきたいと思う。

#### IV. ま と め

1. 補中益気湯の組成中のサイコは精子の運動性を保持する (*in vitro*).
2. 補中益気湯は、投与前に比して投与後に  
精子濃度は55例中37例 (67.3%)  
精子運動率は55例中41例 (74.5%)  
精子運動能は55例中42例 (76.3%)  
が上昇を示した。
3. 投与前の値で FSH が低値を示し、血中 PRL が高値を示す症例に効果のみられる傾向があつた ( $p < 0.10$ ).
4. 投与後の値で LH ( $p < 0.02$ ), 精漿内 PRL ( $p < 0.01$ ), Fructose ( $p < 0.01$ ) が低値を示す症例に効果がみられた。
5. 妊娠成立例は、55例中13例 (23.6%) であつた。

(本論文の要旨の一部は、第27回日本不妊学会にて発表した。尚、薬剤・ツムラ補中益気湯の提供を受けた(株)津村順天堂に深謝する)。

#### 文 献

- 1) 石神囊次：男性不妊症に対するホルモン療法  
の適応と限界、ホルモンと臨床、16：433, 1968.
- 2) 光川史郎：精子運動の新測定法、日泌尿会誌、  
70：1221, 1979.
- 3) Brekhmann, I. I. and Dardymov, I. V.:  
Pharmacological Investigation of Glycoside  
from Ginseng and Eleutherococcus, Lloydia,  
32：46, 1969.
- 4) 齊藤 洋, 包 天桐, 上山敬司, 中 信子, 西  
山信好, 日向恵子：ストレス負荷動物の学習及  
び性行動に対する紅参の影響、第16回和漢薬シ  
ンポジウム講演要旨集, p. 66, 1982.
- 5) 柴田 丸, 吉田玲子, 本橋幸子, 福島正子：柴  
胡の薬理学的研究 (第4報) Crude Saikosides,  
Saikogenin A および Syrupy Residue の薬

- 理作用. 薬誌, 93: 1660, 1973.
- 6) 高木敬次郎, 柴田 丸: 柴胡の薬理学的研究 (第2報) Crude Saikosides の抗炎症その他の薬理作用, 薬誌, 89: 1367, 1969.
  - 7) 山原條二, 金真理子, 沢田徳之助, 藤村 一: 生薬の生物活性成分に関する研究 (第一報) 生薬の抗潰瘍作用, 生薬誌, 28(1): 33, 1974.
  - 8) Schulze, E., Franke, R. and Keller, N.: Über die Wirkunge von Succus liguiritiae, Deutshe Med. Wochenschrift, 79: 716, 1954.
  - 9) 山本昌弘, 植村泰三, 中間 慧, 上宮正直, 熊谷 朗: 薬用人参の血中脂質および肝脂質に対する作用—粥状硬化阻止作用について—, 動脈硬化, 9(4): 671, 1981.
  - 10) 山本昌弘: ニンジン (人参) —薬用ニンジンの基礎と臨床—, 治療学, 7(5): 685, 1981.
  - 11) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Structure and Actions of Saikosaponins Isolated from *Bupleurum falcatum* L., *Arzneimit. Forsch.*, 25: 1021, 1975.
  - 12) Tauber, A., Petrowicz, Q., Erhardt, W., Musselmann, R. and Blumel, G.: Experimental Study in rats on the influence of Kallikrein on the testicular blood flow. In: *Kininogenases-Kallikrein 4*, p. 225, 1977. (Schattauer, Stuttgart-New York)
  - 13) Ishigami, I. and Kamidono, S.: Clinical experiences with Kallikrein in male infertility. In: *Haberland, G. L., et al. (eds): Kininogenesases. Kallikrein, 2nd Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale*, p. 155 (Schattauer Stuttgart-NewYork), 1975.
  - 14) Schill, W.-B.: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility—a review, *Andrologia*, 11: 77, 1978.
  - 15) 広川 信, 岩本晃明, 佐藤和彦, 松下和彦, 朝倉茂夫: Pentoxifylline の臨床効果, 日不妊会誌, 26: 57, 1981.
  - 16) 長沼弘三郎, 後藤俊弘, 前山泰典, 岡本健一郎: 男性不妊症の臨床的観察. 西日泌尿, 39: 611, 1978.
  - 17) 寺田文次郎, 高橋富雄: 漢薬黄耆の抗高血圧性成分に就て, 日薬物誌, 25: 27, 1938.
  - 18) 林 元英: 紫根および当帰の薬理学的研究 (第一報), 日薬理誌, 73: 177, 1977.
  - 19) 木村正一, 光川史郎, 松田尚太郎, 石川博夫, 折笠精一: 乏精子症の精子数, 精子運動率に対する methylcobalamin の効果, 日不妊会誌, 26: 48, 1981.
  - 20) Oura, H., Hiai, S., Nakashima, S. and Tsukada, K.: Stimulating effects of the roots of panaxginseng *C. A. Meyer* on the incorporation of labeled precursors into rat liver RNA., *Chem. Pharm. Bull.*, 19(3): 453, 1971.
  - 21) Oura, H., Tsukada, J. and Nakagami, H.:

Effect radix ginseng extract on the Cytoplasmic polysome in rat liver, *Chem. Pharm. Bull.*, 20(2): 219, 1972.

- 22) Oura, H., Hiai, S., Nabetani, S., Nakagawa, H., Kurata, Y. and Sasaki, N.: Effect of ginseng extract on endoplasmic reticulum and Ribosome, *Planta. Medica*, 28: 76, 1975.

## Treatment of male sterility by Hochuekkitō

Shiro Mitsukawa, Masaichi Kimura,  
Hiroo Ishikawa and Seiichi Orikasa

Department of Urology, School of Medicine,  
Tohoku University  
(Director: S. Orikasa)

With certain exceptions, the etiology of many cases of male sterility is both sudden and unknown. For such cases, various drugs, including injection of hormones, are sometimes prescribed, giving some good, but not entirely satisfactory results. We have experimented with the herbal medicine Hochuekkito, giving it to 55 patients with sterility, but without azoospermia.

This medicine was selected because its ingredients accelerate the metabolism of lipids and the synthesis of RNA and proteins. Many cases of male sterility are under stress; Hochuekkito contains ingredients which build resistance against stress, and also to control immunological disorders and affect steroids.

Before starting the clinical experiment, we mixed some ingredients of this medicine separately with semen, and incubated the result *in vitro*.

One ingredient, saico, at the concentration of 10 $\mu$ g/ml, gave better sperm motility than the control, a mixture using physiological saline.

Patients were given 7.5g of Hochuekkitō daily, in three divided doses, for 3 months. Before and after administration started, we examined the seminal fluid and measure LH, FSH, testosterone, PRL in the serum and PRL and fructose in seminal plasma. Sperm concentrations improved in 37 of the 55 subjects (67.3%).

The sperm motility improved in 41 (74.5%), and the sperm motility efficiency (judged by the total forward movement) also improved in 42 patients (76.3%).

Cases showing improvement were examined, and we found that Hochuekkitō is likely to be useful when FSH is low and serum PRL is high before treatment. In cases showing improvement, LH, PRL in seminal plasma and fructose levels after administration started were usually lower than those levels for the cases showing no improvement. Of the 55 subjects given Hochuekkitō, 13 (23.6%) were able to impregnate their partners successfully. Thus, this medicine would seem to be useful in treating male sterility.

(受付: 昭和59年4月18日特掲)

## AIH にて妊娠した逆行性射精の1例

A Case of Retrograde Ejaculation whose Wife Conceived by AIH

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)

寺田 為義 梅田 慶一 片山 喬  
Tameyoshi TERADA Keiichi UMEDA Takashi KATAYAMA

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

産婦人科学教室 (主任: 泉陸一教授)

泉 陸一 新 居 隆  
Rikuichi IZUMI Takashi ARAI

Department of Obstetric and Gynecology, Faculty of Medicine,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan  
(Director: Prof. Rikuichi Izumi)

33歳男性で、不妊及び精液が出ない事を主訴に来院した。masturbation では射精不能で、masturbation 後の尿中に精子を多数認めたことより逆行性射精と診断を下した。17歳より糖尿病にてインスリンを使用している事、膀胱内圧測定にて atonic pattern を呈した事より糖尿病性 neuropathy が原因と推察した。

ホッチキス法にて精液を採取し、200回転3分の遠心分離を行ない、その沈渣にて AIH を施行した。5回目の AIH にて妊娠に成功したが、残念ながら妊娠10週にて流産となった。

本報告は逆行性射精に対する人工受精成功例としては本邦第10例目と思われる。

(Jap. J. Fert. Ster., 29(4), 466-469, 1984)

### 緒 言

逆行性射精は男子不妊症の原因の1つであり、保存的療法あるいは手術的療法にて改善が見られぬ場合には、膀胱内へ射出された精子による人工受精が行なわれる。

最近、我々は AIH にて妊娠に到らしめ得た逆行性射精の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

○島○行 33歳 会社員

初 診: 昭和56年10月8日

主 訴: 不妊・精液が出ない。

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 17歳より糖尿病を指摘され、インスリン40

U/day を使用中である。

現病歴: 25歳結婚、以来8年間妻に妊娠を見ない。結婚の翌年 orgasm はあるが ejaculation のないことに気付いた。しかし性交は可能であったため放置していた。なお妻(31歳)は5年前に子宮筋腫核出術を受けているが、現在妊孕能に問題はない。

現 症: 体格栄養中等度、腋毛正常、乳房正常、恥毛男性型、陰茎・陰囊正常、睪丸・副睪丸・前立腺正常。

理学所見: 起立性低血圧なし。睪丸痛覚やや減弱していたが、膝蓋腱反射・アキレス腱反射・振動覚・皮膚知覚は正常であった。

検査所見: i) 血液一般・生化学—いずれも正常、空腹時血糖95mg/dl.

ii) 尿所見—尿糖(卅)、他は正常。

iii) 性腺ホルモン系—血漿 LH 16mIU/ml, FSH 6

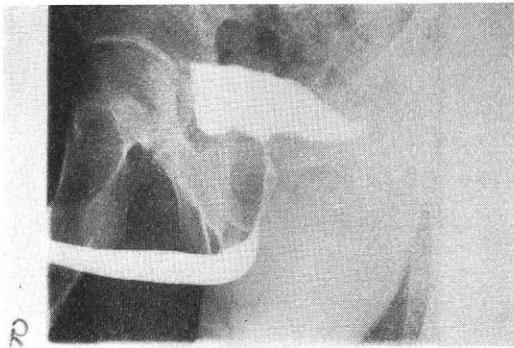


図 1 逆行性尿道撮影

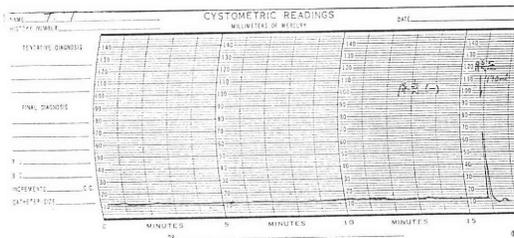


図 2 膀胱内圧測定

mIU/ml, Testosterone 820ng/dl, PRL 14ng/ml といずれも正常。

iv) 膀胱鏡所見—シラム現象を認める。

v) 尿道造影 (図1)—内尿道口軽度拡大が疑われるが、ほぼ正常範囲内と思われた。

vi) 膀胱内圧測定 (図2)—atonic pattern を呈し、尿意もない。ただし自排尿は可能で残尿も10~20ml と少ない。

vii) 精液検査—masturbation で精液採取不能であったが、masturbation 後の尿中に sperm を多数認めた。

治療経過：以上より逆行性射精と診断し、Trihydroxypropiofenone 240mg/day 投与開始、2カ月経過するも ejaculation 見られず、Chlorpheniramine maleate 12mg/day、複合ビタミンB剤を追加投与したところ、ごく少量 (<0.1ml) の ejaculation が見られることもあるようになった。

57年5月、依然射精量は0.1ml に満たない為、Hotchkiss 法にて精液採取し AIH を施行した。遠沈後の精液検査で精子濃度 $18 \times 10^6$ /ml、運動率34%であった。

57年6月、精子濃度増進の目的で HCG 2000U、HMG 150U の筋注 (週1回計16回) を開始した。

57年9月まで計4回 AIH を施行するもいずれも失敗11月第5回目の AIH が成功し妊娠に到った。しかし残念ながら58年1月稽留流産となり子宮内容除去術を施行した。子宮内容の病理所見は Microscopic mole であつ

表 1 逆行性射精の原因

|                              |
|------------------------------|
| ○内尿道口の閉鎖不全                   |
| ・器質的なもの：前立腺摘除術 (経腹・経尿道)      |
| 膀胱頸部切除術                      |
| その他局所の異常                     |
| ・支配神経異常：胸腰部交感神経切除            |
| 骨盤内手術                        |
| 後腹膜リンパ郭清                     |
| 脊髄損傷                         |
| 糖尿病性 neuropathy              |
| 薬剤による chemical sympathectomy |
| ○尿道の通過障害                     |
| 後部尿道弁                        |
| 尿道外傷                         |

た。

以来現在までさらに7回の AIH を重ねるも妊娠の成立をみていない。

AIH の方法：施行5日前から尿路消毒の目的で抗生剤を投与し、施行前夜より水分摂取を控えさせる。金属カテーテルにて導尿し、5% Glucose 200ml で膀胱洗浄後同液2ml を膀胱内へ注入、ただちに masturbation させる。orgasm に達したあと膀胱内容液を金属カテーテルにて採取、200rpm、3分間遠心分離、沈渣物を子宮腔内へ注入する。

AIH は排卵1周期に1回宛行なった。

### 考 按

逆行性射精とは、後部尿道に排出 (emission) された精液が、内尿道口の障害の為に外尿道口から射出 (ejaculation) されず、内尿道口に向けて逆流する現象である。1947年、Swaab<sup>1)</sup>により初めて報告されており、本邦では1958年、森ら<sup>2)</sup>の報告が最初である。男子不妊の原因の1つであるが稀な疾患であり、我々の施設では1979年の開院以来4年間での男子不妊症患者総数323例中、逆行性射精が原因であったものはわずか4例にすぎない。

正常な射精は emission, ejaculation, 内尿道口閉鎖の3因子より成り、下腹・陰部・骨盤の3神経が主に司っているが、特に内尿道口閉鎖に関しては下腹神経支配であると考えられている<sup>3)</sup>。この内尿道口閉鎖機構の器質的・機能的な障害によつて逆行性射精が生ずることは容易に理解される。諸家の報告をまとめてみると表1の如く原因を分類することができるが、木村ら<sup>4)</sup>によれば、神経損傷の既往のあるもの、神経学的に異常のあるもの Cystometry にて異常のあるものは極めて少ないことより内尿道口自体の特発的な異常—筋・血管・結合組織そ

表 2 本邦における逆行性射精に対する AIH 成功例

| 報告者     | 年度   | 年齢 | 尿道膀胱鏡                        | 尿道膀胱撮影           | 原因            | 治療  | 成功周期 |
|---------|------|----|------------------------------|------------------|---------------|---|------|
| 1. 白石   | 1971 | 30 | 後部尿道軽度発赤浮腫<br>シュラム現象 (+)     | 膀胱頸部やや開大         | 不明            | ブジー<br>AgNO <sub>3</sub> 注入               | 4    |
| 2. 勝岡   | 1973 | 34 | シュラム現象 (+)<br>精阜肥大, 後部尿道発赤浮腫 | 膀胱頸部開大           | 不明            | —   | 5    |
| 3. 遠藤   | 1975 | 33 | 精阜浮腫<br>シュラム現象 (-)           | 異常なし             | 不明            | —   | 7    |
| 4. 藤原   | 1978 | 28 | 施行せず                         | 異常なし             | 不明            | ブジー<br>膀胱頸部形成術                            | 5    |
| 5. 布施   | 1980 | 30 | 内尿道口軽度開大<br>シュラム現象 (+)       | 膀胱頸部軽度開大         | 椎間板<br>ヘルニア手術 | Imipramine                                | 3    |
| 6. 遠藤   | 1980 | 31 | 施行せず                         | 精阜肥大, 後部尿道<br>拡大 | 不明            | —   | 6    |
| 7. 対木   | 1981 | 28 | 施行せず                         | 膀胱頸部軽度開大<br>重複尿道 | 不明            | COMT 阻害剤<br>ビタミンB<br>L-DOPA<br>Imipramine | 3    |
| 8. 鎌田   | 1983 | 44 |                              |                  | 糖尿病           | 抗ヒスタミン剤                                   | 1    |
| 9. 内藤   | 1983 | 29 | 内尿道口軽度開大<br>シュラム現象 (+)       |                  |               | Imipramine<br>ビタミンE<br>COMT 阻害剤           | 4    |
| 10. 自験例 | 1983 | 34 | シュラム現象 (+)                   | 異常なし             | 糖尿病           | COMT 阻害剤<br>ビタミンB<br>抗ヒスタミン剤              | 5    |

の他の異常一が最も多いのではないかと推定している。自験例の場合、糖尿病性 neuropathy が原因と考えられる。

本症に特徴的な検査所見として、尿道膀胱鏡的にはシュラム現象、精阜肥大、後部尿道炎症像が、レ線的には膀胱頸部開大、膀胱底下垂があげられる<sup>3,5)</sup>が表2からもわかる通りさほど陽性率は高くないようである。

治療法には確立されたものはなく、薬物療法として Sympathomimetic drugs, Dopaminergic system 賦活剤, Serotonergic system 抑制剤, 抗ヒスタミン剤が、手術療法として内尿道口形成術が行なわれている。その他に Bougierung や尿道内 AgNO<sub>3</sub> 注入等も行なわれる。これらの療法に反応が見られず、かつ挙児希望の症例には AIH が最後の手段となる。逆行性射精症例に対する AIH は 1954 年, Fisher and Coats<sup>6)</sup>, 1955 年, Hotchkiss ら<sup>5)</sup>が先鞭をつけたが、その後本邦でも 1971 年以来 9 例の報告(表2)が見られる。

AIH の施行方法であるが、我々はおおむね Hotchkiss の方法に準じて、masturbation 後の膀胱内容液をカテーテルにて採取した。カテーテル操作を行わずに自排させる方法を支持する意見<sup>7)</sup>もあるが、本邦では Hotchkiss 法で行なっている施設が多いようである。自験例

でも 10~20ml の残尿が見られ、カテーテル操作によらねば完全排液は困難であった。

精液採取後に問題となるのはいかに運動率の高い精子を得るかという点であり、それに影響を与えるのは尿 pH, 尿中尿素濃度, 尿浸透圧<sup>8,9)</sup>, 採取後の遠心分離<sup>10)</sup>であると言われている。今回、我々は尿所見には特に配慮しなかったが、遠心分離は 200rpm. 3 分と mild に行なった。Walter ら<sup>10)</sup>は遠心を行わずに静置後の沈渣の使用を推奨しており、白石ら<sup>11)</sup>, 布施ら<sup>12)</sup>も遠心を行わずに AIH を成功させているが、勝岡ら<sup>13)</sup>によれば 200rpm. の遠心であれば運動率の低下は 5% 内外であり適当と報告しており、我々もそれに準じて 200rpm. の遠心を行なった。しかし 1000rpm. 以上の遠心を行なっている施設も多く<sup>14-16)</sup>, また磯島らの layering method を応用した施設もある<sup>17)</sup>。また採取精液にヒト血清アルブミンを加え運動率を向上させたり<sup>18)</sup>, 採取精液を凍結させ 1 周期に複数回の AIH を施行する<sup>19,20)</sup>等様々な工夫が試みられている。

自験例は一度妊娠して流産したあと 7 回連続して失敗している。運動率は毎回 30% 前後に固定しており、今後運動率を向上させるべく検討が必要と考えている。

## 結 語

糖尿病性 neuropathy が原因と考えられる逆行性射精症例に Hotchkiss 法により精液を採取し, AIH を行ない妊娠に到らしめ得たので若干の文献的考察を加え報告した。

(なお本論文の要旨は第 19 回不妊学会北陸支部総会にて報告した)。

## 文 献

- 1) Swaab, L. I. : Nederl. tijdschr. v. geneesk., 90 : 1976, 1946.
- 2) 森 昭 : 男子性腺機能失調症の研究 第3篇. 泌尿紀要, 4 : 552-571, 1958.
- 3) 安達国昭 : 射精の研究 第 6 報. 日泌尿会誌, 64 : 484-497, 1973.
- 4) 木村行雄, 安達国昭, 木崎 徳 : 射精の研究 第 7 報. 日泌尿会誌, 65 : 218-228, 1974.
- 5) Hotchkiss, R. S., Pinto, A. B. and Kleegman, S. : Artificial insemination with semen recovered from the bladder., Fertil Steril, 6 : 37-42, 1955.
- 6) Fisher, I. and Corst, E. : Sterility due to retrograde ejaculation of semen. Obstet Gynecol, 4 : 352, 1954.
- 7) Mahadevan, M., Leeton, J. F. and Trounson, A. O. : Noninvasive method of semen collection for successful artificial insemination in a case of retrograde ejaculation. Fertil Steril, 36 : 243-247, 1981.
- 8) Crich, J. P. and Jequier, A. M. : Infertility in men with antegrade ejaculation. Fertil Steril., 30 : 572, 1978.
- 9) Schram, J. D. : Retrograde ejaculation : a new approach to therapy. Fertil Steril., 2 : 1261, 1976.
- 10) Walter, D. and Kaufman, M. S. : Sterility due to retrograde ejaculation of semen : report of pregnancy achieved by autoinsemination. Amer. J. Obstet. and Gynec., 78 : 278, 1959.
- 11) 白石祐逸, 須藤 進, 高村郁世 : 逆行射精の 1 例. 臨泌, 25 : 823-826, 1971.
- 12) 布施秀樹, 皆川秀夫, 伊藤晴夫 : AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の 1 例. 日不妊誌, 26 : 280-283, 1981.
- 13) 勝岡洋治, 萩原正道, 藤岡俊夫 : AIH にて男児を得た逆行性射精の 1 例. 日不妊誌, 20 : 18-21, 1975.
- 14) 藤原道久, 中山雅人, 小川重男 : 人工受精に成功した逆行性射精例. 産と婦, 47 : 884-887, 1980.
- 15) 鎌田周作, 北田博大, 矢口輝仁 : AIH にて妊

娠に成功した逆行性射精の 1 例. 日不妊誌, 28 : 582, 1983.

- 16) 内藤善文, 渡辺政信, 吉田英機 : AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の 1 例. 日不妊誌, 28 : 582, 1983.
- 17) 対木 章, 星 和彦, 長池文康 : AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の 1 例. 日不妊誌, 28 : 172-176, 1983.
- 18) Scammell, G. E., Stedronska, J. and Dempsey, A. : Successful pregnancies using human albumin following retrograde ejaculation. Fertil Steril, 37 : 277-279, 1982.
- 19) Merckx, M., Amy, J. J. and Van Erps, P. : Freezing of retrograde ejaculate for AIH. Arch Androl, 8 : 73-75, 1982.
- 20) Kapetanakis, E., Rao R. and Dmowski, W.P. : Conception following insemination with a freeze-preserved retrograde ejaculate. Fertil Steril, 29 : 360, 1978.

## A case of retrograde ejaculation whose wife conceived by AIH

**Tameyoshi Terada, Keiichi Umeda  
and Takashi Katayama**

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

**Rikuichi Izumi and Takashi Arai**

Department of Obsteric and Gynecology,  
Faculty of Medicine, Toyama Medical  
and Pharmaceutical University,  
Toyama, Japan  
(Director : Rikuichi Izumi)

A case of male sterility due to retrograde ejaculation of 33 year-old man was reported.

He has been afflicted with diabetic melitus and has been given insulin since at age of 17. He could not ejaculate by masturbation. The diagnosis of retrograde ejaculation was made as lots of sperms were identified in his urine after masturbation. Some neurological examinations suggested us that his disease was caused by diabetic neuropathy.

Drug treatments revealed to be not effective. His specimen obtained by Hotchkiss method was centrifuged at 200 rpm. for 3 minutes. Then, the precipitate was injected into the uterine cavity of his wife. His wife conceived after the 5th trial of AIH at this time. However, she was aborted 10 weeks later.

In Japanese literature, this case report seems to be the 10th case which was successful AIH with retrograde ejaculation.

(受付 : 昭和59年3月1日)

## 地方部会講演抄録

### 第96回 日本不妊学会関西支部集談会

期日：昭和59年2月4日(土)午後2時より

会場：大阪市立大学文化交流センター

#### 1. オランウータンの月経周期中の尿中エストロゲン値についての考察

稲葉俊夫・蘭守龍雄(大阪府大・農)  
佐分 孝 (宝塚動物園)

本邦では、オランウータンの飼育頭数は非常に少ないために、人工授精による繁殖が一部で試みられている。

今回われわれはオランウータンの排卵時期を知る目的で、成熟雌オランウータン1頭の月経周期中における尿中エストロン、エストラジオール、およびエストリオールの濃度について検討した。

その結果、尿中エストロゲン量は、多い順にエストリオール、エストロン、およびエストラジオールであり月経周期中のそれらの変動は、3種とも同様で、周期のほぼ中央で大きなピークを示し、その後、つぎの月経までの期間は約14日を示した。これらのことから、尿中エストロゲン値は卵胞の発育・排卵と密接な関係を有するものと考えられた。

#### 2. ニホンザルの月経周期における性ホルモンの動態

鳥 居 隆 三(滋賀医大・動物実験施設)  
和 秀 雄 (日本モンキーセンター)  
野 崎 真 澄 (京都大学・霊長類研)

ニホンザルの年間を通じての月経周期における血中 Estrogens (Es), Progesterone (P), LH の測定を通じ、特に夏季における不妊状態時のホルモン動態につき検討した。その結果、正常月経周期を営む、秋から冬には、ラパロスコープによる排卵確認日の1~2日前に Es, 数時間~1日前に LH のピークが各々みられた。夏から秋への移行期には月経の再発約2カ月前から LH の増加、その後の Es 増加がみられ、排卵しPの増加がみられた。一方、冬から春、夏への移行期には、月経周期の乱れを伴いながら、Es の不規則な増加とその後の低値、LH の急激な低下およびPの低値の持続がみられ、夏の2~3カ月はいずれも低値が持続し、下垂体、卵巣の休止状態を示した。この状態は、LH-RH, L-DOPA, clomiphene citrate の投与による排卵誘発は不十分で、PMS-HCG 投与により誘発出来たことから、ニホンザ

ルの夏季不妊は、間脳、下垂体に深く根ざした機構によることが示唆された。

#### 3. 不妊症における子宮内膜中ステロイド濃度測定の意義

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 (大阪医大・産婦)

子宮内膜は卵巣性ステロイドの標的組織であり、妊卵の着床維持に重要な意義を有するとされている。そこで子宮内膜中ステロイド濃度測定の意義を、着床周辺期の血中および子宮内膜中のステロイド濃度と子宮内膜日付診との関連性を検討した。

内膜中ステロイド濃度は、月経周期に伴う変動がみられ、特に E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> については、血中の変動パターンと異なつた変動パターンを示した。また、血中と内膜中との濃度比より、P, E<sub>2</sub>, E<sub>1</sub> は、内膜中に濃縮されていることが示され、内膜中ステロイド濃度は血中より内膜のホルモン環境をより反映しているのではないかと思われた。

そこで、着床周辺期での日付内膜診分類との関連性をみると、遅延型では、一致型に比べ、内膜中 E<sub>2</sub> 高値、血中Pの低値が特徴的であつた。妊娠例では、内膜中での P, E<sub>2</sub> 値がある一定以上の濃度を示し、着床期の内膜中の至適な内分泌環境がうかがえた。

#### 4. マイクロ・サージェリーによる卵管形成術の経験

岡本吉夫・恩田 博・迫 久男  
浜田和孝・須川 信  
(大阪市大・産婦)

昭和49年9月より59年1月まで34症例に対して57卵管に卵管形成術を施行した。55年6月以後は Microsurgery を導入し、20症例34卵管に形成術を行なつた。

術後、HSG にて卵管の通過性を確認しえた症例とその卵管開存率は、Macrosurgery で11例17卵管中9卵管(52.9%)、Microsurgery 18例33卵管中19卵管(57.6%)で、両者とも卵管形成術、端々吻合術で良好な成績であつた。

妊娠成功例は、Macrosurgery で端々吻合術後2、卵管形成術、子宮内卵管移植術後各1の計4例(36.7%)、Microsurgery で端々吻合術、卵管形成術後各3の計6例(31.2%)であつたが、後者のうち、端々吻合

術後で 2 例の卵管妊娠を発症した。

卵管機能の 1 指標として卵管粘膜上皮線毛細胞の分時線毛運動数を測定したが、病的卵管閉塞例でも正常に保持されていた。したがって、卵管の再疎通術による卵管機能の回復も十分に期待しうると考えられる。

#### 5. 精子付着抗原に対する単一クローン抗体を用いた受精阻害実験

長谷川昭子・武田守弘・高田喜嗣  
繁田実・香山浩二・磯島晋三  
(兵庫医大・産婦)

精子付着抗原 (SCA) は、精子に強く結合して存在する精漿成分で、精子の運動や受精能などの生殖機能に強く関与していると考えられる。今回、ヒト精子の SCA を認識し、補体依存性精子不動化作用を有する 3 種の単一クローン抗体 (1C4, 2C6, 2B6) を用いて、透明帯除去ハムスター卵および *in vitro* で成熟させたヒト卵透明帯へのヒト精子の貫通性に及ぼす抗体の影響につき検討した。

5 時間前培養して受精能を獲得した精子に抗体を加えその影響をみたところ、補体存在下では完全に精子不動化の起こる抗体濃度において、1C4 および 2B6 抗体はハムスター卵に対してもヒト卵に対しても精子の貫通性に障害を及ぼさなかつた。2C6 抗体は同様の抗体濃度において、両卵への精子の貫通性を抑制した。

SCA は複数の精漿成分によって構成され、各成分は機能的にも異なつた役割を担っていると考えられる。

2C6 対応抗原は精子の透明帯及び卵黄膜貫入段階で機能している可能性がある。

#### 6. 耐凍剤および凍結融解法が $-196^{\circ}\text{C}$ に保存された家兔桑実胚の生存性に及ぼす影響

南直治郎・細井美彦・葛西孫三郎  
丹羽皓二・入谷明 (京都大・農)

成熟雌家兔から採取した桑実胚を DMSO, Ethylene glycol, Glycerol, あるいは Erythritol (いずれも 1.5M) を含んだ PBS に浮遊させ、緩慢あるいは急速に凍結した。緩慢凍結したサンプルは緩慢あるいは急速に、急速凍結したサンプルは急速に融解した。融解後 0.5 M-sucrose を含む PBS 中で耐凍剤を除去した後、血清加 Tyrode 液で約 48 時間培養して、expanded blastocyst まで発育した胚を生存胚と判定した。

緩慢凍結—緩慢融解法を用いた場合の生存率は DMSO 区で最も高く (70%)、ついで Ethylene glycol 区 (38%)、Glycerol 区 (24%) の順であつた。緩慢凍結胚を急速融解した場合も同様の傾向がみられた。一方急速に凍結及び融解した場合の胚の生存率も DMSO 区

(27%)、Ethylene glycol 区 (16%)、Glycerol 区 (4%) の順に低下した。Erythritol 区では、急速凍結を用いた場合を除いて、形態的に正常な胚さえも回収されなかつた。

#### 7. 受精時と着床前に作用するプロテアーゼについて

市川茂孝・竹原由希子・柴田俊明  
玉田尋道

(大阪府大・農・家畜繁殖)

受精能を獲得したハムスター精子培養液に微生物由来の数種のプロテアーゼ阻害剤を添加し、直ちに、これに卵子を導入、5 時間培養後、前核の存否によって受精の成否を判定した。その結果、thiolstatin, leupeptin ならびに antipain が受精を阻害した。この結果は、ある種のチオールプロテアーゼが、acrosin と同種度に受精に関与していることを示唆する。

つぎに、ラットの妊娠 5 日 (精子 = 1 日) の午後 2 時に、プロテアーゼ阻害剤の溶液 20  $\mu\text{l}$  を子宮角に注入し、5 時間または 6 時間後に胚を回収して検査した。その結果、 $\alpha$ -MAPI に特異的に阻害されるある種のセリンプロテアーゼがこの時期のラットの胚の発育に必要なことと透明帯の離脱にはある種のセリンプロテアーゼとコラーゲナーゼが関与していることが示唆された。

#### 8. Androgen の妊娠維持作用

○玉田尋通・細田一美・市川茂孝  
(大阪府大・農・家畜繁殖)

妊娠 14 日に卵巣を除去したラットに、4 mg の progesterone (P) と共に種々の androgen を毎日投与し、妊娠 20 日に子宮内圧を測定し、胎児生存率を調べたところ、両者の間には高い負の相関が認められた。Androgen の妊娠維持効果は、androstenediol > dehydroepiandrosterone > 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone > testosterone  $\cdot$  androstenedione の順であつた。この結果は、estrogen と同様に androgen も子宮壁の可塑性を高め、妊娠維持に寄与することを示唆する。

次に妊娠後半における子宮内圧と受胎産物の体積を毎日測定した。正常妊娠ラットでは、受胎産物の体積の増加にもかかわらず、内圧は徐々に低下した。これにくらべ、卵巣除去後 P のみを投与したラットでは、妊娠 19 日までは内圧と体積がほぼ平行して増加したが、妊娠 19~20 日には内圧が有意に減少した。これらの結果は、正常妊娠後半の子宮内圧の低下は、卵巣から分泌される estrogen の作用によることを示すと同時に、妊娠 20 日頃にはこの時期に胎盤から分泌される androgen も子宮壁の可塑性の発達に寄与していることを示唆する。

# 第29回日本不妊学会総会

## 宿泊予約ご案内

この度の東京において開催されます総会にご出席の皆様方のご便宜をはかるため、(株)国際会議事務局が宿泊のお手伝いをさせていただくことになりました。

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

(株)国際会議事務局  
第29回日本不妊学会総会係  
TEL 03 (272) 7077  
(担当 近藤・芦原)

### ○宿泊ホテル及び宿泊料金

|                    |      |              |          |                |
|--------------------|------|--------------|----------|----------------|
| センチュリー<br>ハイアットホテル | シングル | 1泊室料・税サービス料込 | 17,950円  | 大会会場           |
|                    | ツイン  | 〃            | ※11,100円 |                |
| 新宿<br>ワシントンホテル     | シングル | 1泊室料・税サービス料込 | 7,900円   | 大会会場より<br>徒歩5分 |

※お一人当りの料金です。

### ○お申込み方法、締切期限及びお申し込み送金先

下記宿泊申込み書にご記入のうえ、10月末日までに日本不妊学会宛でご送付下さい。

お申し込み金¥10,000をお手数でございますが東京銀行丸の内支店、株式会社国際会議事務局普通預金(口座番号0292591)宛お振込下さいますようお願い申し上げます。

<お申込送付先>

〒103 東京都中央区日本橋2-14-9加商ビル2F (株)国際会議事務局内 第29回日本不妊学会総会係宛 (ご入金確認次第、ホテル予約確認票をご送付申し上げます)

### ○取 消 料

|     |     |     |     |       |
|-----|-----|-----|-----|-------|
| 当日  | 前日  | 2日前 | 3日前 | 4日以前  |
| 80% | 30% | 10% | 10% | 事務費実費 |

※なお、11月15日(木)には、受精着床学会が開催されます。

..... き り と り 線 .....

| 申込者 | 氏名            |    | 住所 | (〒 )     | TEL       |       |       |       |       |
|-----|---------------|----|----|----------|-----------|-------|-------|-------|-------|
| No. | 宿泊者氏名<br>よりがな | 年齢 | 性別 | 希望(○で囲む) | 宿泊日(○を記入) |       |       |       |       |
|     |               |    |    |          | 11/11     | 11/12 | 11/13 | 11/14 | 11/15 |
|     |               |    |    | シングル・ツイン |           |       |       |       |       |
|     |               |    |    | シングル・ツイン |           |       |       |       |       |
|     |               |    |    | シングル・ツイン |           |       |       |       |       |
|     |               |    |    | シングル・ツイン |           |       |       |       |       |
|     |               |    |    | シングル・ツイン |           |       |       |       |       |

第 29 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59年11月13日 (火), 14日 (水)  
会 場 ホテル センチュリー HYATT

会 長 高 木 繁 夫

(日本大学医学部産科婦人科学教室)

## ごあいさつ

この度第29回日本不妊学会総会並びに学術講演会を主宰し、この東京の地に皆様をお迎えすることは誠に光栄の至りであります。昨年会長に就任以来微力ながら、教室及び同窓会をあげて準備をして参りました。皆様のご要望やご期待にそうよう、また内外の学問水準や内容もできるだけこの会期のなかで理解し、成果があがるよう企画し努力をいたした積りでおります。

幸い今回は例年のこの学会にみられぬ多数の外国人学者を招聘することができましたし、またそれぞれの分野における最高権威者あるいは新進気鋭の若手研究者をそれぞれ特別講演やシンポジウムにご参加いただくこともできました。いずれも reproduction の面で基本的な重要な研究課題であり、その成果に多大の期待をよせております。一般演題も233題に達し、当初は200題を予定し、5会場制として運営するよう企画しておりましたが、そのため主宰校である私共の出題を抑える一方、急拠1会場増設して早朝より夕方までとする方式に変更して皆様方のご期待にそうよう努めた積りでおります。これはひとえに皆様方の暖かいご支援とご指導の賜物であります。

ここに改めて本学会の存在意義を認識すると同時にこの妊孕性その他の reproduction や不妊症に関連する学問の細分化と発展、その集約が如何に大切であるかを知り、皆様とともに喜びたいと考えます。

なお本学会に引続いてこの会場で日本受精着床学会も開催することにいたしております。

これらの学会を通して、共通する課題を、またその境界領域を、所属の異なった各科の先生方による交流と発展を計ると同時に学術を通じて互に親睦を深めて行くことも大切であります。多数の方々にご参加いただきますよう心からお待ち申し上げます。

高 木 繁 夫

## 日 程 概 要

### 学術講演会

昭和59年11月13日 (火), 14日 (水)

会 場 : ホテル センチュリー HYATT  
地下1階

第1会場 (センチュリールーム)……

一般講演, 特別講演

招請講演, シンポジウム

第2会場 (桃山A)……一般講演

第3会場 (桃山B)……一般講演

第4会場 (クリスタルルーム)……一般講演

第5会場 (白鳳)……一般講演

第6会場 (平安)……一般講演

フィルムセッション……吉野

11月13日 8:30~13:00, 11月14日 8:30~12:00

機械展示……天平・飛鳥

11月13日 8:30~14日12:30

### 総 会

昭和59年11月13日 (学会第1日) 12:50~13:10

会場 第4会場 (クリスタルルーム)

### 評 議 員 会

昭和59年11月13日 (学会第1日) 12:00~12:50

会場 第4会場 (クリスタルルーム)

### 理 事 会

昭和59年11月12日 (学会前日) 15:00~17:00

会場 ホテル センチュリー HYATT

スカイルーム (28階)

### 幹 事 会

昭和59年11月12日 (学会前日) 14:00~15:00

会場 ホテル センチュリー HYATT

スカイルーム (28階)

### 総 懇 親 会

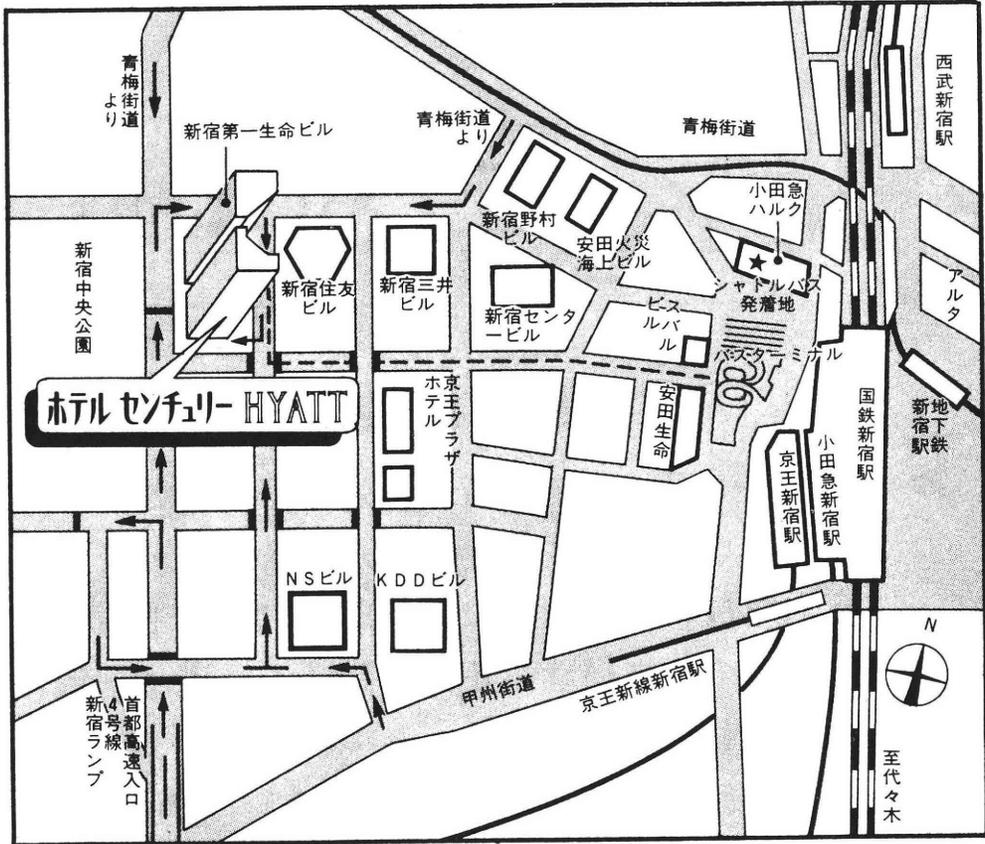
昭和59年11月13日 (学会第1日) 18:00

会場 ホテル センチュリー HYATT

地下1階 桃山 (第2, 第3会場)

# 会場案内図

## ホテルセンチュリー-HYATT

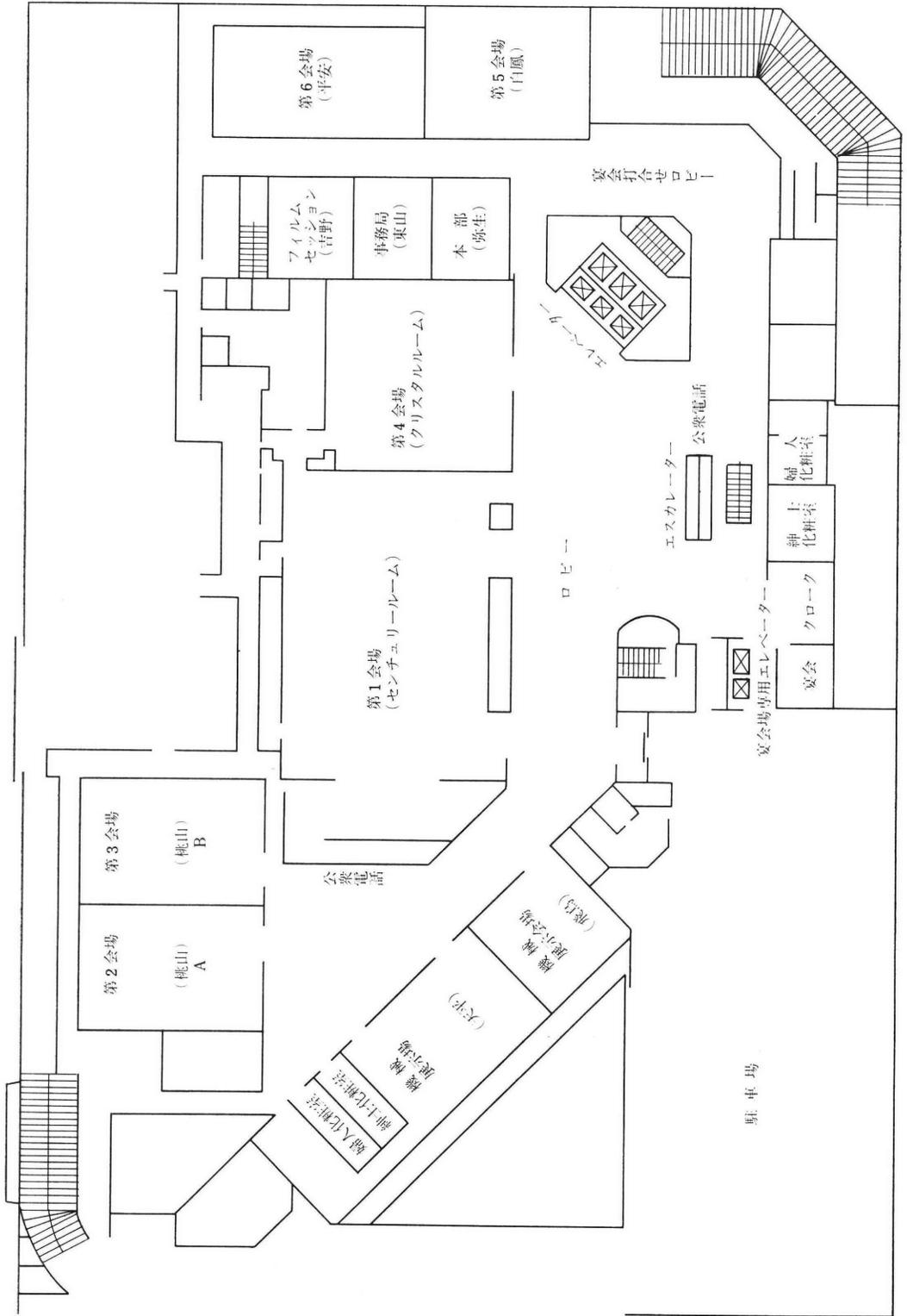


交通：新宿駅（西口）より徒歩9分

場所：東京都新宿区西新宿2-7-2

TEL 03 (349) 0111 (代)

バンケットフロア(B1F)平面図



## 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7,000円を地下1階、会場受付でお納め下さい。領収書兼用の名札を発行しますので、各自、所属・氏名を記入のうえ、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。

### 呼び出し

原則として行ないませんが、緊急の場合、会場の受付または大会事務局まで申し出て下さい。

### 昼食

会場内および会場付近の食堂を御利用下さい。

### 総懇親会ご案内

日時：昭和59年11月13日（火）18：00

会場：ホテル センチュリー HYATT

地下1階 桃山

会費：7,000円

## 一般講演演者へのお知らせ

### 講演時間

1. 一般演題は7分です。1分前に青ランプで予告し、講演時間終了は赤ランプでお知らせします。講演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。スライド試写を行なつてから、スライド受付けにご提出下さい。
2. スライドプロジェクターは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. スライドは講演時間の1時間前までに、スライド受付けにご提出下さい。
4. スライドは各群の終了後、速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. 質疑応答の時間は、1演題につき3分を予定しておりますが、時間の足りない時は、ロビーにてご交見をお願いします。

# プログラム

学会進行予定表

招 請 講 演

特 別 講 演

シンポジウム

一 般 演 題

# 日 程 表

## 第 1 日      11月13日(火)

|       | 第 1 会場<br>(センチュリー)                                       | 第 2 会場<br>(桃山A)                          | 第 3 会場<br>(桃山B)                              | 第 4 会場<br>(クリスタル)                              | 第 5 会場<br>(白 鳳)                           | 第 6 会場<br>(平 安)                            |
|-------|--|--|--|--|---|--|
| 8:30  | 第 1 会場<br>(センチュリー)<br>開会挨拶                               |  |  |  |   |  |
| 9:00  | 8:40~9:30<br>間脳下垂体 I<br>(1~5)<br>富永 敏郎                   | 8:40~9:10<br>インポテンツ<br>(20~22)<br>熊本 悦明  | 8:40~9:10<br>プロラクチン I<br>(39~41)<br>白井 将文    | 8:40~9:30<br>卵巣性ホルモン I<br>(56~60)<br>須川 侑      | 8:40~9:20<br>卵子排卵 I<br>(73~76)<br>森 崇英    | 8:40~9:10<br>統計 I<br>(92~94)<br>杉山 陽一      |
|       |  | 9:10~10:10<br>精 液<br>(23~28)<br>小磯 謙吉    | 9:10~9:40<br>プロラクチン II<br>(42~44)<br>岩崎 寛和   |  |   | 9:10~9:50<br>統計 II<br>(95~98)<br>橋本 正淑     |
| 10:00 | 9:30~10:20<br>間脳下垂体 II<br>(6~10)<br>一戸喜兵衛                |  | 9:40~10:30<br>プロラクチン III<br>(45~49)<br>水口 弘司 | 9:30~10:20<br>卵巣性ホルモン II<br>(61~65)<br>荒井 清    | 9:20~10:10<br>インターセックス<br>(77~81)<br>北尾 学 | 9:50~10:40<br>統計 III<br>(99~103)<br>中野 仁雄  |
|       | 10:20~11:10<br>間脳下垂体 III<br>(11~15)<br>玉田 太郎             | 10:10~11:00<br>男性副性器<br>(29~33)<br>大島 博幸 | 10:30~11:30<br>プロラクチン IV<br>(50~55)<br>西田 悦郎 | 10:20~11:30<br>卵巣性ホルモン III<br>(66~72)<br>榎 木 勇 | 10:10~10:50<br>着床期内膜<br>(82~85)<br>蜂屋 祥一  | 10:40~11:10<br>手術 I<br>(104~106)<br>福田 透   |
| 11:00 | 11:10~11:50<br>間脳下垂体 IV<br>(16~19)<br>鈴木 雅洲              | 11:00~11:50<br>精 巢<br>(34~38)<br>三宅 弘治   |  |  | 10:50~11:50<br>機能性不妊<br>(86~91)<br>八神 喜昭  | 11:10~11:50<br>手術 II<br>(107~110)<br>百瀬 和夫 |
| 12:00 | 評 議 員 会 ・ 総 会 (第 4 会場 : クリスタルルーム)                        |  |  |  |   |  |
| 13:15 | 13:15~13:45<br>特別講演 I 水野 正彦<br>座長 松本清一                   |  |  |  |   |  |
| 13:45 | 13:45~14:25<br>招請講演 I R.J.Ryan<br>座長 高木繁夫                |  |  |  |   |  |
| 14:25 | 14:25~15:05<br>招請講演 II G.D.Hodgen<br>座長 入谷 明             |  |  |  |   |  |
| 15:05 | 15:05~15:35<br>特別講演 II 守殿 貞夫<br>座長 石神襄次                  |  |  |  |   |  |
| 15:35 | 休 憩  |  |  |  |   |  |
| 15:45 | 15:45~17:55<br>シンポジウム I<br>「男性副性器と不妊」<br>座長 島崎 淳<br>岡田清己 |  |  |  |   |  |
| 18:00 | 総 懇 親 会 (桃 山)  |  |  |  |   |  |

## 第2日 11月14日(水)

|       | 第1会場<br>(センチュリー)  | 第2会場<br>(桃山A)                                 | 第3会場<br>(桃山B)                               | 第4会場<br>(クリスタル)                             | 第5会場<br>(白鳳)                                | 第6会場<br>(平安)                               |
|-------|---|---|---|---|---|--|
| 8:30  | 8:30~9:30<br>間脳下垂体V<br>(111~116)<br>泉 陸一                          | 8:30~9:20<br>男性不妊症I<br>(132~136)<br>大森 弘之     | 8:30~9:00<br>精子I<br>(153~155)<br>新井 正夫      | 8:30~9:20<br>卵子排卵II<br>(174~178)<br>清水 哲也   | 8:30~9:20<br>検査診断I<br>(194~198)<br>杉本 修     | 8:30~9:30<br>妊娠・流産I<br>(214~219)<br>相馬 広明  |
| 9:00  |   |   | 9:00~9:40<br>精子II<br>(156~159)<br>毛利 秀雄     |   |   |  |
| 10:00 | 9:30~10:10<br>LH-RH I<br>(117~120)<br>関場 香                        | 9:20~10:10<br>男性不妊症II<br>(137~141)<br>酒徳治三郎   | 9:40~10:40<br>受精<br>(160~165)<br>藤井 明和      | 9:20~10:00<br>卵子排卵III<br>(179~182)<br>鳥越 正  | 9:20~10:10<br>検査診断II<br>(199~203)<br>広井 正彦  | 9:30~10:00<br>妊娠・流産II<br>(220~222)<br>森 憲正 |
|       | 10:10~10:50<br>LH-RH II<br>(121~124)<br>小林 拓郎                     | 10:10~11:00<br>男性不妊症III<br>(142~146)<br>折笠 精一 |   | 10:00~10:50<br>卵子排卵IV<br>(183~187)<br>桑原 惣隆 | 10:10~10:50<br>検査診断III<br>(204~207)<br>友田 豊 | 10:00~10:40<br>卵管子宮I<br>(223~226)<br>加藤 順三 |
| 11:00 | 10:50~11:20<br>子宮内膜症I<br>(125~127)<br>門田 徹                        |   | 10:40~11:20<br>体外受精I<br>(166~169)<br>永田 行博  | 10:50~11:50<br>卵子排卵V<br>(188~193)<br>岡田 弘二  | 10:50~11:50<br>検査診断IV<br>(208~213)<br>木下 佐  | 10:40~11:20<br>卵管子宮II<br>(227~230)<br>石原 実 |
|       | 11:20~12:00<br>子宮内膜症II<br>(128~131)<br>高見沢裕吉                      | 11:00~12:00<br>精索静脈瘤<br>(147~152)<br>田中 啓幹    | 11:20~12:00<br>体外受精II<br>(170~173)<br>五十嵐正雄 |   |   | 11:20~11:50<br>避妊<br>(231~233)<br>磯島 晋三    |
| 12:00 | 新 理 事 会 (第4会場:クリスタルルーム)   |   |   |   |   |  |
| 12:50 | 12:50~13:20<br>招請講演III L.Mettler<br>座長 和久正良                       |   |   |   |   |  |
| 13:20 | 13:20~14:00<br>招請講演IV K.Semm<br>座長 坂元正一                           |   |   |   |   |  |
| 14:00 | 14:00~14:40<br>招請講演V WAAVan Os<br>座長 飯塚理八                         |   |   |   |   |  |
| 14:40 | 14:40~15:10<br>特別講演III 石島芳郎<br>座長 佐々間勇次                           |   |   |   |   |  |
| 15:10 | 休 憩   |   |   |   |   |  |
| 15:20 | 15:20~18:00<br>シンポジウムII<br>「ヒトにおける<br>排卵誘発の進歩」<br>座長 齊藤 幹<br>熊坂高弘 |   |   |   |   |  |
| 18:00 | 閉会挨拶  |   |   |   |   |  |
| 18:10 |   |   |   |   |   |  |

## 招 請 講 演 I

座長 高 木 繁 夫 (日本大教授)

11月13日 (火) 13時45分~14時25分 第1会場

**Mechanisms by which Gonadotrophins Regulate**

**Ovarian Functions**

**Robert J. Ryan (Mayo Medical School)**

## 招 請 講 演 II

座長 入 谷 明 (京都大教授)

11月13日 (火) 14時25分~15時5分 第1会場

**Controlling Variability of Ovarian Response**

**to Gonadotropin Therapy :**

**“Medical Hypophysectomy” by a GnRH Antagonist**

**Gary D. Hodgen (National Institute of Health)**

## 招 請 講 演 III

座長 和 久 正 良 (帝京大教授)

11月14日 (水) 12時50分~13時20分 第1会場

**Immunological Implications in Reproduction**

**L. Mettler (Univ. of Kiel)**

## 招 請 講 演 IV

座長 坂 元 正 一 (東京女子医大教授)

11月14日 (水) 13時20分~14時 第1会場

**Endoscopic Intraabdominal Surgery**

**K. Semm (Univ. of Kiel)**

## 招 請 講 演 V

座長 飯塚理八 (慶応大教授)

11月14日 (水) 14時~14時40分 第1会場

**Current Trends in the Management**

**of Side Effects of Medicated Copper IUD's**

**W. A. A. Van Os (Haarlem, The Netherlands)**

## 特 別 講 演 I

座長 松本清一 (自治医大教授)

11月13日 (火) 13時15分~13時45分 第1会場

卵の発育と淘汰

東京大学教授 水野正彦

## 特 別 講 演 II

座長 石神襄次 (神戸大教授)

11月13日 (火) 15時5分~15時35分 第1会場

精子パラメータに関する臨床的研究

神戸大学助教授 守殿貞夫

## 特 別 講 演 III

座長 佐久間勇次 (日本大教授)

11月14日 (水) 14時40分~15時10分 第1会場

実験動物における誘起排卵の諸問題

東京農業大学教授 石島芳郎

## シンポジウム I

11月13日 (火) 15時45分～17時55分 第1会場

### “雄性副性器と不妊”

座長 千葉大学教授 島 崎 淳

日本大学助教授 岡 田 清 巳

① 雄性副性器の構造

日本大学泌尿器科助教授 岡 田 清 巳

② 家畜の雄性生殖器道液と精子の成熟 (ヤギを中心に)

日本大学農獣医学部教授 吉 田 重 雄

③ 副性器疾患の画像診断

富山医科薬科大学泌尿器科教授 片 山 喬

④ 男性不妊と副性器感染症

神戸大学泌尿器科講師 松 本 修

⑤ 副睾丸機能と不妊

東邦大学泌尿器科講師 中 山 孝 一

⑥ 副性器の奇形

山口大学泌尿器科助手 瀧 原 博 史

⑦ 精管精管再吻合術

千葉大学泌尿器科助教授 伊 藤 晴 夫

## シンポジウム II

11月14日 (水) 15時20分～18時 第1会場

### “ヒトにおける排卵誘発の進歩——その現状と展望——”

座長 東京医科歯科大学教授 斉 藤 幹

獨協医科大学教授 熊 坂 高 弘

① Clomiphene 療法

熊本大学産婦人科講師 水 元 淳 一

② Prolactinoma に対する Bromocriptine 療法

大阪大学産婦人科講師 青野敏博

③ HMG 療法

東京大学産婦人科講師 木下勝之

④ HMG の隔日投与法

長崎大学産婦人科助教授 石丸忠之

⑤ LHRH およびアナログによる性腺機能の賦活と抑制

東京医科歯科大学産婦人科助教授 西望

追加発言

Clomiphene, HMG の併用による排卵誘発

——適応, 投与法を中心として——

東京医科歯科大学産婦人科講師 小山嵩夫

問題点についての討論

Clomiphene および Bromocriptine

東北大学産婦人科教授 鈴木雅洲

HMG

群馬大学産婦人科教授 五十嵐正雄

多嚢胞卵巣

川崎医科大学産婦人科教授 田中良憲

# 一 般 演 題

## 第1日 11月13日(火) 第1会場

### 間脳下垂体 I

(演題 1~5) (8:40~9:30) 座長 富永敏郎(福井医科大・産婦)

1. 自然排卵並びに妊娠に至った hypergonadotropic hypogonadism の2症例……………139  
久留米大学産科婦人科学教室 三田村民夫, 井上 哲朗, 矢野 禎男  
梅津 純也, 綱 脇 現, 有馬 昭夫  
薬師寺道明, 加 藤 俊
2. 視床下部性腺機能低下症3例の治療経験……………139  
大森赤十字病院泌尿器科 ○池 本 庸  
東京慈恵会医科大学泌尿器科 小寺 重行, 御厨 祐治, 町田 豊平
3. 姉妹において認められた FSH 単独欠損症……………140  
金沢医科大学産科婦人科学教室 ○富田 哲夫, 石間 友明, 村 田 均  
高林 晴夫, 杉浦 幸一, 桑原 惣隆
4. 体重減少性無月経の長期予後に関する検討……………140  
九州大学医学部婦人科学産科学教室 ○堂 地 勉, 尾上 敏一, 吉満 陽孝  
大塚 治夫, 大久保信之, 中村 元一  
中野 仁雄
5. 体重減少のラット性周期に与える影響  
—減少の期間・程度と性周期回復—……………141  
福井医科大学産科婦人科学教室 ○小辻 文和, 麻生 武志, 富永 敏郎

### 間脳下垂体 II

(演題 6~10) (9:30~10:20) 座長 一戸喜兵衛(北大・産婦)

6. 卵胞発育に及ぼす HCG の影響とその生理的意義……………141  
自治医大産婦人科 ○近沢幸嗣郎, 荒木 重雄, 本山 光博  
玉田 太郎
7. マウスの反復過排卵誘起に関する研究—II  
—とくに FSHの排卵誘起能について—……………142  
日本大学農獣医学部獣医生理学教室 ○遠 藤 克, 金山 喜一, 佐久間勇次
8. 日研hMG の FSH 組成と排卵誘発成績……………142  
群馬大学医学部産科婦人科学教室 伊吹 令人, ○水沼 英樹, 小原 満雄  
田口 宏中, 高橋 義孝

9. HMG-HCG 療法時の副作用発現因子に関する検討……………143  
長崎大学医学部産婦人科教室 ○淵 利雄, 石丸 忠之, 黄 宏 駿  
増崎 英明, 鮫島 哲郎, 山 辺 徹
10. Premature ovarian failure (POF) 患者の搏動性 LH, FSH  
分泌に対する estrogen, progesterone の影響について……………143  
北海道大学医学部産婦人科 ○吉 田 博, 花 谷 馨, 大河内俊洋  
桜木 則宏, 田中 俊誠, 藤本征一郎  
一戸喜兵衛

### 間脳下垂体 III

(演題 11~15) (10:20~11:10) 座長 玉 田 太 朗 (自治医大・産婦)

11. 中枢性無月経の成因について……………144  
京都大学医学部第2内科 中井 義勝
12. 単独高 LH 血症性排卵障害例の臨床的特徴……………144  
東京大学医学部産婦人科 ○木下 俊彦, 武谷 雄二, 水野 正彦
13. Dexamethazone の下垂体における抗エストロゲン  
作用と排卵促進効果への寄与……………145  
大阪大学医学部産婦人科 ○清水 郁也, 寺川 直樹, 林田美代子  
堤 博 久, 脇 本 博, 青野 敏博
14. ラット下垂体前葉培養細胞における LHRH の FSH  
放出に対する clomiphene の影響……………145  
慶応大学医学部産婦人科学教室 ○白 石 悟, 田辺 清男, 中村 幸雄  
井合 澄子, 飯塚 理八
15. 妊娠の早期中絶後の性機能, とくに視床下部  
一下垂体系の機能について……………146  
徳島大学産科婦人科学教室, 京都大学婦人科学産科学教室\*, 大塚製薬\*\*  
○富岡 道夫, 樋口 和彦, 黒岩俊一郎  
中郷吉二郎, 森 下 一, 森 崇英\*  
今川 健一\*\*, 池井 暢治\*\*

### 間脳下垂体 IV

(演題 16~19) (11:10~11:50) 座長 鈴 木 雅 洲 (東北大・産婦)

16. ヒト末梢血中  $\beta$ -endorphin 値と性差について……………146  
東北大学医学部産科学婦人科学教室 ○古橋 信晃, 新 川 尹, 岡村 州博  
星 合 昊, 鈴 木 雅 洲
17. 尿中  $\beta$ -エンドルフィンの測定に関する基礎的検討……………147  
九州大学生体防御医学研究所  
産婦人科 角沖 久夫, 宇津宮隆史, 松岡幸一郎  
吉田 耕治, 是永 迫夫, 門 田 徹  
内 科 本松 利治

18. 正常月経周期, 妊娠におけるエンドルフィン動態の研究.....147  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○卓山 誉千, 牧野 恒久, 萩庭 一元  
高橋 守, 飯塚 理八
19. CRF の Radioimmunoassay 開発の研究.....148  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室, 大塚アッセイ研究所\*  
○宇井 和美, 牧野 恒久, 萩庭 一元  
近藤善二郎, 飯塚 理八, 橋村 悦朗\*

## 第1日 11月13日(火) 第2会場

### インポテンツ

(演題 20~22) (8:40~9:10) 座長 熊本悦明 (札幌医大・泌尿)

20. 過去10年間の当科外来患者における性生活調査……………148  
札幌医科大学泌尿器科 ○青木 正治, 大野 一典, 熊本 悦明  
東札幌三樹会病院 坂 丈敏
21. 新婚インポテンスの心身医学的研究  
個人的背景因子に関する検討……………149  
聖マリアンナ医大 泌尿器科 長田 尚夫, 井上 武夫
22. Sexual stimulation score (SSS) を用いた  
インポテンスの鑑別診断……………149  
高松赤十字病院泌尿器科 ○川西泰夫, 今川 章夫

### 精 液

(演題 23~28) (9:10~10:10) 座長 小磯謙吉 (筑波大・泌尿)

23. 男子不妊症患者における精液中の微量元素に関する研究……………150  
筑波大学泌尿器科 ○梅山 知一, 石川 博通, 武島 仁  
吉井 慎一, 矢崎 恒忠, 小磯 謙吉
24. ヒト精漿中 LHRH 濃度について……………150  
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, 関 隆  
谷本 敏, 飯塚 理八
25. ブタ精子, 精漿の乳酸脱水素酵素……………151  
東邦大学第1産婦人科学教室 ○伊藤 元博, 中岡 義明, 有沢 克夫  
東邦大学生化学教室 渡辺 仁, 天野 久夫
26. 人精液中の遊離脂肪酸……………151  
社保中央病院泌科 ○森山 堅重, 松本 英亜  
東京医科大学生化学教室 山根 基輝, 柳沢 勇
27. 精漿中の Epstein-Barr Virus 早期抗原 (EBV-EA)  
誘導物質に関する研究 (II): 一二分採取による各精漿の  
TPA による EBV-EA 誘導に及ぼす影響について……………152  
京都大学医学部泌尿器科学教室 金岡 俊雄, 野々村光生, 真田 俊吾  
岡田謙一郎, 吉田 修  
京都大学医学部微生物学教室 徳山 春邦, 伊藤 洋平
28. 精漿中の Epstein-Barr virus 早期抗原 (EBV-EA)  
誘導物質に関する研究 (I): EBV-EA 誘導活性と精液所見について……………152  
京都大学医学部泌尿器科学教室 野々村光生, 金岡 俊雄, 真田 俊吾

岡田謙一郎, 吉田 修  
 京都大学医学部微生物学教室 徳田 春邦, 伊藤 洋平

### 男性副性器

(演題 29~33) (10:10~11:00) 座長 大島 博 幸 (横浜市大・泌尿)

29. ラットの Male Reproductive System における  $\gamma$ -GTP Activity の局在性と Aging について……………153  
 横浜市立大学医学部泌尿器科, 中検生化学\*  
 公平 昭男, 五島 明彦, 今野 稔\*  
 大島 博幸
30. Radioimmunoassay と Enzyme activity assay による 精漿中の腺性 Kallikrein に関する検討……………153  
 慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○佐藤 博久, 小林 俊文, 飯塚 理八  
 ミュヘン大学医学部 E. Fink, W. B. Schill
31. 男子生殖器における Kallikrein-Kinin 系の検討  
 第2報: 男子生殖器における Kallikrein の局在と豚 Kallikrein 投与による精漿中ヒト Kallikrein 濃度の変化……………154  
 札幌医科大学泌尿器科 ○斉藤 誠一, 大野 一典, 丸田 浩  
 熊本 悦明  
 同 第2内科 島本 和明, 飯村 攻
32. ヒト男性副性器における ACPase の局在の電顕的観察……………154  
 日本大学医学部泌尿器科 ○山本 忠男, 平野大作, 権 乗 震  
 森田 博人, 岡田 清己
33. 包皮 Androgen Receptor の検討……………155  
 高知医科大学泌尿器科 ○大橋 洋三, 森岡 政明, 藤田 幸利

### 精 巢

(演題 34~38) (11:00~11:50) 座長 三宅 弘 治 (名古屋大・泌尿)

34. 特発性男子不妊症における精細管壁弾性線維について……………155  
 名古屋第一赤十字病院泌尿器科 ○山本 雅憲, 金井 茂, 夏目 紘  
 名古屋大学医学部泌尿器科 三宅 弘治
35. 移動辜丸における辜丸障害……………156  
 千葉大学医学部泌尿器科学教室 ○片海 善吾, 角谷 秀典, 川村 健二  
 布施 秀樹, 柳 重 樹, 伊藤 晴夫  
 島 崎 淳
36. 実験的停留辜丸の研究 (第10報)  
 一造精機能障害に対するアンドロゲンの効果について……………156  
 東京慈恵会医科大学泌尿器科 ○小寺 重行, 池本 庸, 御厨 祐治  
 町田 豊平
37. ヒト精巣静脈血中におけるステロイドホルモン分泌動態に関する研究

第2報：造精機能障害例について.....157  
昭和大学泌尿器科 ○吉田 英機, 藤井 徳照, 今村 一男

38. ヒト精母細胞の分離.....157  
帝京大学医学部産婦人科, 同泌尿器科\*  
○中村 正久, 石田 克美\*, 和久 正良\*  
沖永 莊一, 荒井 清

## 第1日 11月13日(火) 第3会場

### プロラクチン I

(演題 39~41) (8:40~9:10) 座長 白井将文(東邦大・泌尿)

39. 乏精子症例に対する Bromocriptine 療法の評価……………158  
 日本大学医学部産科婦人科学教室 ○柳沢 洋二, 小笠原 仁, 津端 捷夫  
 高木 繁夫
40. プロラクチンと男性機能障害……………158  
 東邦大学医学部泌尿器科学教室 牧 昭夫, 松橋 求, 高波真佐治  
 藤尾 幸司, 三浦 一陽, 中山 孝一  
 白井 将文, 安藤 弘
41. 男子における高プロラクチン血症例の検討……………159  
 千葉大学医学部泌尿器科学教室 ○皆川 秀夫, 片海 善吾, 川村 健二  
 布施 秀樹, 相川 英男, 伊藤 晴夫  
 島崎 淳

### プロラクチン II

(演題 42~44) (9:10~9:40) 座長 岩崎寛和(筑波大・産婦)

42. 運動負荷時における prolactin 上昇の意義……………159  
 筑波大学臨床医学系産婦人科 ○目崎 登, 庄司 誠, 佐々木純一  
 岩崎 寛和
43. 抗うつ剤 amoxapine と maprotiline の血清  
 PRL, LH, FSH に対する影響……………160  
 大阪大学医学部産婦人科 ○池上 博雅, 小泉 清, 門脇 浩三  
 陳 祝芳, 甲村 弘子, 三宅 侃  
 青野 敏博
44. 分娩期・産褥期における内分泌環境に及ぼす  
 Metoclopramide の影響について……………160  
 東京医科歯科大学産婦人科 ○久保田俊郎, 鎌田 周作, 大原 基弘  
 尾崎 喜一, 小山 嵩夫, 西 望  
 斉藤 幹  
 独協医科大学越谷病院産婦人科 矢追 良正

### プロラクチン III

(演題 45~49) (9:40~10:30) 座長 水口弘司(横浜市大・産婦)

45. 妊娠中 Bromocriptine 療法を行つた Prolactinoma 5例の検討……………161  
 群馬大学医学部産科婦人科学教室 ○伊吹 令人, 吉田 光典, 新川 唯彦

田口 宏中, 五十嵐正雄

46. 視野障害のため妊娠初期より bromocriptine を投与した prolactinoma 合併妊娠の1例……………161  
信州大学医学部産婦人科 ○深松 義人, 吉田 享子, 舟本 寛  
富田 和彦, 塚本 隆是, 福田 透
47. 当院における高プロラクチン血症78例の臨床統計……………162  
横浜市立大学産婦人科 ○長田 久文, 小清水 強, 上石 光  
白須 和裕, 植村 次雄, 水口 弘司
48. Bromocriptine 肛門坐薬による妊娠例の解析……………162  
国立名古屋病院産婦人科 ○戸谷 良造, 三輪 是, 黒木 尚之  
唐沢 哲郎, 鈴置 洋三
49. 麦角アルカロイド剤に抵抗性の高 PRL 血症婦人に対する Tamoxifen 併用の効果……………163  
大阪大学医学部産婦人科 ○小 泉 清, 池上 博雅, 永原 廉士  
小池 浩司, 広田 憲二, 清水 郁也  
青野 敏博

#### プロラクチン IV

(演題 50~55) (10:30~11:30) 座長 西 田 悦 郎 (金沢大・産婦)

50. 薬剤性高 PRL 血症の検討……………163  
国立名古屋病院産婦人科・精神科\* ○戸谷 良造, 河合 春雄\*, 三輪 是  
黒木 尚之, 柴田 金光, 六鹿 正文  
鈴置 洋三
51. 高プロラクチン血症性無排卵ラットに及ぼす芍薬甘草湯の効果  
一作用機序の検討……………164  
秋田大学医学部産婦人科学教室 ○福島 峰子, 関 晴夫, 五十嵐信一
52. 潜在性高 prolactine (PRL) 血症における Bromocriptine  
と Clomid の排卵効果……………164  
独協医大産婦人科 ○加藤 広英, 北沢 博文, 新部 哲雄  
熊坂 高弘
53. 卵巣機能不全を伴う不妊症に対する Lisuride Hydrogen  
Maleate の臨床効果……………165  
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  
富田 哲夫, 杉浦 幸一, 桑原 惣隆
54. TRH・LH-RH test による cryptic hyperprolactinemia  
の検出とその治療……………165  
京都大学医学部婦人科学産科学教室 ○林 国城, 岡村 均, 越田 光伸  
岡崎 武志, 鈴木 瞭, 森 崇英
55. 高プロラクチン血症性及び正常プロラクチン血症性不妊症に対する  
Bromocriptine の臨床効果……………166  
川崎医科大学附属川崎病院産婦人科 ○板 東 尚, 山崎 典子, 松本 央  
田中 良憲

## 第1日 11月13日(火) 第4会場

### 卵巣性ホルモン I

(演題 56~60) (8:40~9:30) 座長 須 川 侑 (大阪市大・産婦)

56. “exercise-associated amenorrhea” の検討  
(第II報) —その内分泌動態について—……………166  
東京慈恵会医科大学産婦人科 ○小田原 靖, 楠原 浩二, 横山 敬  
松本 和紀, 木村 英三, 渡辺 直生  
平間 義昭, 村江 正始, 安江 育代  
篠塚 正一, 蜂屋 祥一
57. 性成熟期排卵障害婦人の血中 hormone level と  
Kupperman 更年期不定愁訴について……………167  
西川婦人科内科クリニック(婦人科) ○假野 隆司, 西川 潔
58. 更年期様不定愁訴を有する卵巣機能不全症例に対する漢方薬療法……………167  
西川婦人科内科クリニック(婦人科) ○假野 隆司, 西川 潔
59. estrogen の投与法と positive feedback 効果との関係:  
rebound と positive feedback の違いについて……………168  
自治医科大学産婦人科 ○本山 光博, 荒木 重雄, 近沢幸嗣郎  
玉田 太郎
60. Rat 子宮収縮における estrogen および progesterone の  
作用機序について……………168  
大阪医科大学・薬理, 西川婦人科内科クリニック\*(婦人科)  
○石井 権二, 假野 隆司\*, 安藤 襄一  
西川 潔\*

### 卵巣性ホルモン II

(演題 61~65) (9:30~10:20) 座長 荒 井 清 (帝京大・産婦)

61. 無月経, 不妊症患者に対するグロモクリプチン療法……………169  
帝京大学産婦人科教室 ○池川 明, 神戸川 明, 沖永 莊一  
荒井 清
62. Progesterone 一回測定による黄体機能不全の診断  
Progesterone, estradiol 同時測定との比較……………169  
東海大学医学部産婦人科 淡路 英雄, 松浦 俊一, 村上 優  
本田 育子, 小林 善宗, 井上 正人  
藤井 明和
63. ホルモン療法で妊娠した症例の黄体機能の内分泌学的検討……………170  
大阪医科大学産科婦人科学教室 ○矢田 守男, 奥田喜代司, 宮崎 和典  
好川 元庸, 岩橋 栄, 杉本 修

64. 超音波断層法による卵胞最大径と血中 estradiol および progesterone 値からみた BBT 型で分類した黄体機能不全症 (progesterone 分泌不全症) の etiology……………170  
 西川婦人科内科クリニック(婦人科) ○假野 隆司, 西川 潔  
 大阪医科大学薬理学教室 石井 権二, 黒部 佳子
65. 血中 Prostaglandin 測定による黄体機能不全症の病型分類について……………171  
 岩手医科大学産婦人科学教室 ○伊東 邦郎, 芳賀 健一, 塚谷 栄紀  
 鈴木 博, 国本 恵吉, 西谷 巖

### 卵巣性ホルモン III

(演題 66~72) (10:20~11:30) 座長 榎 木 勇 (関西医大・産婦)

66. PCOS の超音波断層画像形態図と内分泌動態に関する研究……………171  
 島根医科大学医学部産科婦人科学教室 ○高橋健太郎, 吉野 和男, 沢田 康治  
 秦 利之, 北尾 学
67. 高 androgen 血症を伴なう排卵障害患者に対する Spirinolactone の効果……………172  
 名古屋大学分院産婦人科 ○正橋 鉄夫, 呉 明 超, 大沢 政己  
 菅沼 信彦, 浅井 光興, 市川 弥生  
 成田 収  
 名古屋大学産婦人科 友田 豊
68. Androgen 系 Hormone 測定による月経異常者と不妊症患者の分析……………172  
 新潟大学医学部産科婦人科学教室 ○荒川 修, 広橋 武, 須藤 祐悦  
 西村 紀夫, 田中 邦男, 佐藤 芳昭  
 竹内 正七
69. 多嚢胞卵巣における副腎抑制試験時の androgen 動態……………173  
 九州大学医学部婦人科学産科学教室 ○中村 元一, 尾上 敏一, 堂地 勉  
 大久保信之, 吉満 陽孝, 大塚 治夫  
 中野 仁雄
70. 多のう胞性卵巣症候群 (PCOD) 患者における楔状切除術 (W-R) 前後の搏動性 LH 分泌について……………173  
 北海道大学医学部産婦人科 田中 俊誠, 桜木 則宏, 花谷 馨  
 林 宏, 大河内俊洋, 吉田 博  
 沓 沢 武, 藤本征一郎, 一戸喜兵衛
71. 超音波断層撮影法による P. C. O の診断……………174  
 自治医科大学産科婦人科学教室 ○臼井 謙一, 谷野 均, 松原 茂樹  
 小沼 誠一, 玉田 太郎
72. Galactorrhea-Amenorrhea 症候群の腹腔鏡による卵巣形態……………174  
 川崎医科大学附属川崎病院産婦人科 ○山崎 典子, 板東 尚, 松本 央  
 田中 良憲

## 第1日 11月13日(火) 第5会場

### 卵子排卵 I

(演題 73~76) (8:40~9:20) 座長 森 崇 英 (京都大・産婦)

73. ペントバルビタールによる排卵遅延マウスの卵分割、  
卵下降および着床について……………175  
信州大学農学部、家畜育種繁殖学教室 辻井 弘忠  
防衛医科大学動物実験施設 橋爪 一善
74. 培養実験による卵のエストロゲン産生能の解析……………175  
東京大学医学部産科婦人科学教室 ○綾部 琢哉, 堤 治, 北川 浩明  
矢野 哲, 木下 勝之, 佐藤 和雄  
水野 正彦
75. 卵培養の安全性について……………176  
山形大学医学部産科婦人科学教室 斎藤 英和, 佐藤 文彦, 広井 正彦
76. 受精卵に対する凍結保護物質の脱水能を支配する  
要因に関する研究……………176  
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

### インターセックス

(演題 77~81) (9:20~10:10) 座長 北 尾 学 (島根医大・産婦)

77. 不妊を主訴とした46XYq-の一例……………177  
山口大学医学部泌尿器科 馬場 良和, 磯山理一郎, 原田 宏行  
川井 修一, 藤沢 章二, 瀧原 博史  
酒徳治三郎  
山口大学医学部小児科 村野 一郎
78. XY-female の2例……………177  
島根医科大学医学部産科婦人科学教室 ○吉野 和男, 高橋健太郎, 沢田 康治  
渋谷 敏彦, 北尾 学
79. 男性不妊症における常染色体転座について……………178  
大阪赤十字病院泌尿器科 ○松田 公志, 大森 孝平, 堀井 泰樹  
真田 俊吾, 高橋 陽一  
同検査部 枝村 節子, 小池 莊一, 佐々木正道
80. XXmale 患者精巣における微細構造について……………178  
富山医薬大泌尿器科 ○笹川五十次, 寺田 為義, 風間 泰蔵  
片山 喬  
長谷川医院 長谷川真常
81. Genadoblastoma を呈した46XY 性腺形成不全症の1例……………179  
長岡赤十字病院産婦人科 ○須藤 寛人, 荒川 修, 古谷 元康

## 着床期内膜

(演題 82~85) (10:10~10:50) 座長 蜂屋 祥一 (慈恵医大・産婦)

82. 着床期の母体ホルモン濃度 .....179  
北里大学医学部産婦人科 ○吉田耕太郎, 巽 英樹, 浅井 仁司  
馬嶋 恒雄, 中居 光生, 新井 正夫
83. 子宮内膜糖蛋白の組織化学的検索の意義について  
(血中ホルモン値と内膜日付診との関連性について) .....180  
東京医科大学産婦人科学教室 ○乗杉 輝彦, 岡部 一裕, 中村 文武  
秋谷 清, 藤原 幸郎
84. 不妊症患者の着床期内膜ステロイドレセプター .....180  
東京慈恵会医科大学産婦人科 磯西 成治, 落合 和徳, 横山 敬  
楠原 浩二, 蜂屋 祥一
85. ウサギ子宮の殺菌活性に対する estrogen と  
progesterone の影響 .....181  
大阪府立大学農学部家畜外科学教室 松田 浩珍

## 機能性不妊

(演題 86~91) (10:50~11:50) 座長 八神 喜昭 (名古屋市大・産婦)

86. Passive Hemagglutination Reaction 法を用いた  
抗透明帯抗体の検出 —WHO Reference Bank Sera for  
Reproductive Immunology についての検討— .....181  
徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○苛原 稔, 古本 博孝, 大頭 敏文  
坂本 康紀, 長谷部 宏, 木下 恒夫  
鎌田 正晴, 奈賀 脩  
京都大学医学部婦人科産科学教室 森 崇英
87. Radioimmunoassay 法による不妊症患者血中の抗透  
明帯自己抗体の検討 .....182  
徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○長谷部 宏, 古本 博孝, 坂本 康紀  
大頭 敏文, 苛原 稔, 鎌田 正晴  
奈賀 脩  
京都大学医学部婦人科産科学教室 森 崇英
88. ハムスター卵の細胞膜及び透明帯抗原に対する単一  
クローン抗体の作製 .....182  
兵庫医科大学産科婦人科学教室 ○繁田 実, 松田 孝之, 長谷川昭三  
藤原 敬子, 香山 浩二, 磯島 晋三
89. 精子不動化抗体の受精への影響  
—ハムスターテストによる検索— .....183  
兵庫医科大学産科婦人科学教室 ○松田 孝之, 斎藤 行生, 繁田 実

香山 浩二, 磯島 晋三

90. 排卵性周期を有する難治不妊カップルに対する HMG-HCG  
療法及び Clomiphene-HMG-HCG 療法  
—卵胞発育に及ぼす影響及び臨床成績— .....183

社会保険総合病院徳山中央病院産婦人科

○山下 三郎, 伊東 武久, 道上 文和  
木梨 憲夫

91. AIH 治療の有効性と不妊因子の検討 .....184

大阪大学医学部産婦人科学教室 池田 智明, 田中 文男, 南川 義夫  
文田 裕治, 根来 孝夫, 佐治 文隆  
中室 嘉郎, 倉智 敬一

## 第1日 11月13日(火) 第6会場

### 統 計 I

(演題 92~94) (8:40~9:10) 座長 杉 山 陽 一 (三重大・産婦)

92. 出産間隔及び中絶比率の経年的考察……………184  
     大田原赤十字病院 ○村 山 茂, 橋 本 透, 藤田 健一  
                                 竹原 裕志, 齊藤 達郎  
     練馬総合病院 清水 謙一, 齊藤 和明
93. 不妊症患者妊娠, 分娩例の産科学的検討……………185  
     藤田学園保健衛生大学ばんたね病院産婦人科  
     ○高橋 正明, 千原 啓, 伊藤 誠  
     米谷 国男
94. 高年不妊初産婦に関する臨床統計……………185  
     慶応義塾大学医学部産婦人科学教室, 総合太田病院産婦人科\*  
     ○和泉 玲子, 牧野 恒久, 高橋 守  
     谷 本 敏, 飯塚 理八, 山口 禎章\*  
     高橋 茂雄\*

### 統 計 II

(演題 95~98) (9:10~9:50) 座長 橋 本 正 淑 (札幌医大・産婦)

95. 当科不妊症外来の最近10年間の臨床統計  
     —(1972~1976)と(1977~1981)の比較—……………186  
     札幌医科大学産婦人科学講座 ○渡辺 広史, 山本 弘, 藤井 美穂  
                                 幡 洋, 下谷 保治, 東口 篤司  
                                 田中 昭一, 橋本 正淑
96. 妊娠成立に影響する諸因子の統計的解析……………186  
     東京大学医学部産科婦人科学教室 ○堤 治, 綾部 琢哉, 矢野 哲  
                                 石原 理, 木下 勝之, 佐藤 和雄  
                                 水野 正彦
97. 過去および最近の妊娠成功例各々100例の比較検討……………187  
     富山県立中央病院産婦人科 館野 政也, 南 幹雄, 舌野 徹  
                                 林 義則, 中野 隆, 丸山 千鶴  
     ○中曾根敬一
98. 不妊外来における妊娠成功例の検討……………187  
     大垣市民病院産婦人科 ○松川 良治, 真鍋 豊, 木下 吉登  
                                 梅村 鋁三

## 統 計 III

(演題 99~103) (9:50~10:40) 座長 中野 仁雄 (九大・産婦)

99. 不妊症治療時のホルモン剤の使用法について……………188  
 岡山大学医学部産婦人科 ○林 耀庭, 新谷 恵司, 清水 健治  
 小林 俊三, 高橋 史朗, 林 伸旨  
 占部 清, 吉田 信隆, 関場 香
100. 当教室における排卵誘発成績……………188  
 千葉大学医学部産婦人科 ○内藤 正文, 寺田 夏樹, 藤縄 和代  
 小堀 恒雄, 高見沢裕吉
101. 当科における8年間の腹腔鏡検査  
 特に unexplained infertility について……………189  
 川崎医科大学附属川崎病院産婦人科 ○松本 央, 山崎 典子, 板東 尚  
 田中 良憲
102. 当科不妊外来における AIH 症例の検討……………189  
 九州大学医学部婦人科学産科学教室 ○吉満 陽孝, 尾上 敏一, 中村 元一  
 堂地 勉, 大久保信之, 大塚 治夫  
 中野 仁雄
103. 基礎体温表からみた排卵日の延長および在胎日数の延長と  
 生下時の児の所見について……………190  
 越谷市立病院産婦人科 ○山本 勉, 長沢 敢, 戸枝 通保  
 同 臨床検査科 田中 温

## 手 術 I

(演題 104~106) (10:40~11:10) 座長 福田 透 (信大・産婦)

104. 妊孕能を考慮して造脘術を施行した膈欠損症の1例……………190  
 信州大学医学部産婦人科 ○吉田 享子, 深松 義人, 舟本 寛  
 富田 和彦, 塚本 隆是, 福田 透
105. 膈欠損症, 膈形成不全症の2例……………191  
 東京女子医科大学産婦人科, 外科\* ○遊喜 準子, 和田 順子, 大平 篤  
 安達 知子, 村山啓三郎, 井口登美子  
 吉田 茂子, 鈴木 忠\*  
 都立広尾病院形成外科 林 道義
106. S状結腸曠置法による造脘術の晩発後遺症……………191  
 国立名古屋病院産婦人科・外科\* ○戸谷良造, 岡本 晃\*, 唐沢 哲郎  
 片平 智行, 内田 雄治, 鈴置 洋三

## 手 術 II

(演題 107~110) (11:10~11:50) 座長 百瀬 和夫 (東邦大・産婦)

107. 不妊症に対する腹腔鏡下手術91例の検討……………192

- 川崎市立川崎病院産婦人科 ○宮本 尚彦, 加藤 友康, 長 島 圭  
 中村 英世, 曾山 嘉夫, 岩田 嘉行
108. Microsurgery による卵管手術の予後と適応の検討……………192  
 東北大学医学部産科婦人科学教室 星 合 昊, 上原 茂樹, 森 良一郎  
 今泉 英明, 千 田 智, 八日市谷隆
109. Jones & Jones 手術の変法による子宮形成術式の試み……………193  
 筑波大学臨床医学系産婦人科 西田 正人, 山 内 宏, 笠原 国武  
 角 田 肇, 宮川 創平, 岩崎 寛和
110. 家兎による癒着防止剤の検討……………193  
 長崎大学医学部産科婦人科学教室 ○増崎 英明, 石丸 忠之, 黄 宏 駿  
 淵 利 雄, 鮫島 哲郎, 山 辺 徹

## 第2日 11月14日(水) 第1会場

### 間脳下垂体 V

(演題 111~116) (8:30~9:30) 座長 泉 陸 一 (富山医薬大・産婦)

111. 脳内アミンの動態からみたマウス雄尿性  
フェロモンの春機発動機構……………194  
岡山大学農学部家畜繁殖, 大阪府農技センター\*  
○内海 恭三, 藤谷 泰裕\*, 西村 和彦\*  
湯原 正高
112. 間脳一下垂体連続環流システムによる温経湯の  
LH 分泌促進作用について……………194  
大阪大学医学部産婦人科 ○三宅 侃, 田坂 慶一, 大塚 志郎  
吉本 泰弘, 寺川 直樹, 青野 敏博
113. LH-RH 刺激による下垂体前葉細胞のゴナドトロピン分泌動態  
(サブユニットレベルよりの検討)……………195  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○関 隆, 牧野 恒久, 谷本 敏  
和泉俊一郎, 飯塚 理八
114. モルモット視床下部一下垂体後葉器官培養系における  
アラキドン酸添加による影響……………195  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○萩庭 一元, 牧野 恒久, 鈴木 英明  
菅原 正人, 福岡 一樹, 飯塚 理八
115. ラット生殖各相における Growth Hormone の分泌動態……………196  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○内田 伸弘, 牧野 恒久, 宇井 和美  
近藤善二郎, 飯塚 理八
116. 下垂体前葉 GH 放出における PG 系の作用機序の研究……………196  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○谷本 敏, 牧野 恒久, 関 隆  
菅原 正人, 飯塚 理八

### LH-RH I

(演題 117~120) (9:30~10:10) 座長 関 場 香 (岡山大・産婦)

117. 妊娠例における LH-RH テストの検討……………197  
岡山大学医学部産科婦人科学教室 ○新谷 恵司, 林 耀庭, 清水 健治  
占部 清, 林 伸旨, 吉田 信隆, 関 場 香
118. 排卵障害における LH-RH test の臨床的研究  
一特に遅延型反応に対する考察……………197  
島根医科大学医学部産科婦人科学教室 ○渋川 敏彦, 吉野 和男, 高橋健太郎  
沢田 康治, 北尾 学
119. 無排卵症における下垂体前葉の self-priming effect 評価……………198

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  
飯塚 理八

120. LH-RH 2 step test と黄体機能相関の研究……………198  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○福岡 一樹, 牧野 恒久, 卓山 誉千  
高橋 守, 飯塚 理八

## LH-RH II

(演題 121~124) (10:10~10:50) 座長 小林 拓郎 (東大分院・産婦)

121. LH-RH nasal spray の pulsatile な投与による排卵誘発法……………199  
新潟大学医学部産科婦人科学教室 ○広橋 武, 須藤 祐悦, 西村 紀夫  
田中 邦男, 荒川 修, 佐藤 芳昭  
竹内 正七
122. LH-RH 脈動性投与による排卵誘発と血中  
gonadotropin, sex steroids の変動……………199  
札幌医科大学産婦人科 ○幡 洋, 麦倉 裕, 芦沢 健  
渡辺 広史, 藤井 美穂, 東口 篤司  
田中 昭一, 橋本 正淑
123. LHRH pulsatile infusion による排卵誘発の試み……………200  
福井医科大学産科婦人科学教室 麻生 武志, 斉藤 友治, 富永 敏朗
124. LHRH の律動的投与による誘発排卵周期の内分泌的検討……………200  
独協医科大学産婦人科 ○北沢 正文, 正岡 薫, 吉仲 昭  
渡辺 博, 熊坂 高弘

## 子宮内膜症 I

(演題 125~127) (10:50~11:20) 座長 門田 徹 (九大生体防御研・産婦)

125. 核 DNA からみた内・外性子宮内膜症の比較検討……………201  
慈恵会医科大学産婦人科 ○平形 善美, 伊藤 敬子, 小室 順義  
関根 達征, 伊藤 治英, 蜂屋 祥一
126. 軽性子宮内膜症における腹水 macrophage の  
精子貪食作用について……………201  
東海大学医学部産婦人科 金子みつ恵, 本田 育子, 小林 善宗  
井上 正人, 藤井 明和
127. 不妊症における子宮内膜症について  
とくに腹腔鏡検査による診断と治療効果判定について……………202  
九州大学生体防御医学研究所産婦人科 宇津宮隆史, 角沖 久夫, 松岡幸一郎  
吉田 耕治, 是永 迫夫, 門田 徹

## 子宮内膜症 II

(演題 128~131) (11:20~12:00) 座長 高見沢 裕吉 (千葉大・産婦)

128. 子宮内膜症に対する gestrinone の投与効果……………202

- 千葉大学医学部産婦人科 ○寺田 夏樹, 藤縄 和代, 内藤 正文  
小堀 恒雄, 高見沢裕吉
129. 子宮内膜症のボンゾール療法前後の腹腔鏡所見の比較……………203  
釜石市民病院産婦人科 中谷 一夫, 吉田 仁秋  
東北大学附属病院産婦人科 星谷 昊
130. 子宮内膜症の内視鏡下レーザー療法……………203  
東邦大学医学部第一産婦人科学教室 ○小島 栄吉, 小林 信一, 森田 峰人  
武井 成夫, 金子 慶賛, 田中 政信  
大村 剛, 平川 舜  
東邦大学医学部病理学教室\* 野中 博子\*
131. 当院における子宮内膜症保存手術例の予後……………204  
国立横浜東病院 ○田中 玲子, 黄 健哲, 高野 昇

## 第2日 11月14日(水) 第2会場

### 男性不妊症 I

(演題 132~136) (8:30~9:20) 座長 大森 弘之 (岡山大・泌尿)

132. 男子不妊症における精細管内 androgen 濃度の検討  
1. 基礎的検討……………204  
岡山大学医学部泌尿器科 ○入江 伸, 東條 俊司, 古川 雅人  
大橋 輝久, 大森 弘之
133. Gelatin substrate slide 使用による男性不妊患者における  
Acrosin proteolytic activity の検討……………205  
山形大学医学部産科婦人科学教室 ○長谷川剛志, 平山 寿雄, 小田 隆晴  
広井 正彦
134. 幼若 rat 性ステロイドホルモンに対する gossypol の影響……………205  
東北大学医学部産科学婦人科学教室 ○深谷 孝夫  
Virginia Polytechnic Institute and State University  
College of Veterinary Medicine Young C. Lin
135. 男子不妊症に対するメチル B<sub>12</sub> (メチコパール®)  
の投与 精子受精能力検査による効果判定……………206  
東海大学医学部産婦人科 松浦 俊一, 村上 優, 淡路 英雄  
本田 育子, 小林 善宗, 井上 正人  
藤井 明和
136.  $\alpha$ -methyldopa による射精障害について……………206  
十和田泌尿器科 木村 行雄

### 男性不妊症 II

(演題 137~141) (9:20~10:10) 座長 酒徳 治三郎 (山口大・泌尿)

137. 男子不妊症の治療……………207  
富山医科薬科大学泌尿器科 ○寺田 為義, 笹川五十次, 風間 泰蔵  
片山 喬
138. 人工的射精誘発法によって妊娠にいたつた2例……………207  
泉中央病院泌尿器科 光川 史郎, 伊勢 和久
139. AIH にて妊娠に成功した神経因性膀胱に合併した  
逆行性射精の1例……………208  
山口大学医学部泌尿器科 瀧原 博史, 馬場 良和, 磯山理一郎  
原田 宏行, 川井 修一, 藤沢 章二  
林 淳二, 酒徳治三郎  
山口大学医学部産婦人科 上田 一之, 宮内 文久
140. 精管再吻合術の5例

- full-thickness non-absorbable suture について—……………208  
 藤沢市民病院泌尿器科<sup>1</sup>, 横浜市立大学病院泌尿器科<sup>2</sup>,  
 聖マリアンヌ医大泌尿器科<sup>3</sup>, 朝倉泌尿器科医院<sup>4</sup>  
 岩崎 皓<sup>1</sup>, 広川 信<sup>1</sup>, 星野 孝夫<sup>1</sup>  
 岩本 晃明<sup>2</sup>, 穂坂 正彦<sup>2</sup>, 大島 博幸<sup>2</sup>  
 長田 尚夫<sup>3</sup>, 朝倉 茂夫<sup>4</sup>
141. 副睾丸管延長による精路再建術の検討……………209  
 山口大学医学部泌尿器科 藤沢 章二, 磯山理一郎, 馬場 良和  
 原田 宏行, 川井 修一, 瀧原 博史  
 酒徳治三郎

### 男性不妊症 III

(演題 142~146) (10:10~11:00) 座長 折笠 精一 (東北大・泌尿)

142. 神戸大学泌尿器科男子不妊外来における妊娠成立例の検討  
 —昭和57年から昭和59年6月まで—……………209  
 神戸大学医学部泌尿器科学教室 ○浜口 毅樹, 岡本 恭行, 岡 伸俊  
 松下 全巴, 岡田 弘, 羽間 稔  
 松本 修, 守殿 貞夫, 石神 襄次
143. 男性不妊症の治療中に妊娠した症例の妊娠時期の精液検査所見……………210  
 東北大学医学部泌尿器科 ○木村 正一, 石川 博夫, 佐藤 和宏  
 折笠 精一
144. Gonadotropin 療法により妊娠に成功した hypogonadotropic  
 hypogonadism の一例……………210  
 横浜市民病院泌尿器科 三浦 猛, 岩室 伸也, 菅原 敏道  
 福島 修司  
 横浜市大病院泌尿器科 穂坂 正彦
145. 低ゴナドトロピン性性腺不全症の臨床……………211  
 千葉大学医学部泌尿器科学教室 ○布施 秀樹, 皆川 秀夫, 片海 善吾  
 伊藤 晴夫, 島崎 淳
146. 男子不妊症の臨床統計的観察(1977~1983)……………211  
 東北大学医学部泌尿器科学教室, 泉中央病院\*  
 ○石川 博夫, 佐藤 和宏, 木村 正一  
 折笠 精一, 光川 史郎\*

### 精索静脈瘤

(演題 147~152) (11:00~12:00) 座長 田中 啓幹 (川崎医大・泌尿)

147. 精索静脈瘤の臨床的研究  
 血流動態と精液所見について……………212  
 横浜市大泌尿器科, 藤沢市民病院泌尿器科\*・  
 同中検病理\*\*, 朝倉泌尿器科医院\*\*\*

- 岩本 晃明, 大島 博幸, 広川 信\*  
 岩崎 皓\*, 松下 和彦\*\*, 朝倉 茂夫\*\*\*
148. 男子不妊症患者における精索静脈瘤の手術成績  
 に関する臨床統計的検討 ..... 212  
 筑波大学泌尿器科, 国立霞ヶ浦病院泌尿器科\*  
 ○武島 仁, 吉井 慎一, 石川 博通  
 小磯 謙吉, 小山 雄三\*
149. 精索静脈瘤における精巣組織所見の検討 ..... 213  
 神戸大学医学部泌尿器科学教室 ○岡 伸俊, 浜口 毅樹, 岡田 弘  
 羽間 稔, 松本 修, 守殿 貞夫  
 石神 襄次
150. 精索静脈瘤に関する研究  
 第3報 精巣静脈内圧測定について ..... 213  
 東邦大学医学部泌尿器科学教室, 健保総合川崎中央病院泌尿器科\*  
 ○藤尾 幸司, 松橋 求, 牧 昭夫  
 高波真佐治, 柳下 次雄\*, 三浦 一陽  
 中山 孝一, 白井 将文, 安藤 弘
151. 精索静脈瘤症例の臨床的検討: scrotal scintigraphy  
 の有用性について ..... 214  
 川崎医科大学泌尿器科 ○木内 弘道, 木下 博之, 曾根 淳史  
 河原 弘之, 田中 啓幹
152. 陰囊部シンチグラムによる精索静脈瘤診断の試み ..... 214  
 東北大学医学部泌尿器科 ○佐藤 和宏, 石川 博夫, 木村 正一  
 折笠 精一  
 泉中央病院泌尿器科 光川 史郎  
 仙台社会保険病院放射線科 中道 五郎

## 第2日 11月14日(水) 第3会場

### 精 子 I

(演題 153~155) (8:30~9:00) 座長 新井正夫 (北里大・産婦)

153. Ficoll を用いた精子濃縮法による AIH の成績……………215  
北里大学医学部産婦人科 ○川内 博人, 巽 英樹, 馬嶋 恒雄  
中居 光生, 新井 正夫
154. 精液静置法による良好精子分離法の検討……………215  
昭和大学泌尿器科 ○渡辺 政信, 田代 博紹, 吉田 英機  
今村 一男
155. 腹腔鏡検査時における腹水中精子回収の臨床的意義……………216  
東海大学医学部産婦人科 小林 善宗, 本田 育子, 金子みつ恵  
井上 正人, 藤井 明和

### 精 子 II

(演題 156~159) (9:00~9:40) 座長 毛利秀雄 (東大・教養)

156. ヒト精子鞭毛運動の定量的解析……………216  
東京大学教養学部生物学教室 ○押尾 茂, 石島 純夫, 奥野 誠  
毛利 秀雄
157. ヒト X,Y 精子におけるシアル酸の差異……………217  
慶応大学医学部産婦人科 ○兼子 智, 小林 俊文, 末岡 浩  
飯塚 理八  
東京大学教養学部生物学教室 押尾 茂, 毛利 秀雄
158. ヒト精子のエネルギー代謝動態解析と  
精子機能検査への応用……………217  
東京大学医学部産科婦人科学教室 ○矢野 哲, 堤 治, 木下 勝之  
佐藤 和雄, 水野 正彦
159. ハムスター副睾丸精子に対する単一クローン抗体の  
作製と精子抗原分析への応用……………218  
兵庫医科大学産科婦人科学教室 ○亀田 絹, 石田 雄三, 武田 守弘  
高田 喜嗣, 繁田 実, 香山 浩二  
磯島 晋三

### 受 精

(演題 160~165) (9:40~10:40) 座長 藤井明和 (東海大・産婦)

160. 精子抽出物及び二, 三の物質の受精促進効果について……………218  
日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室 鈴木 淑恵, 佐藤 嘉兵

161. ハムスター精子の先体反応と卵子透明帯への  
接着との関係について……………219  
日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室 ○渡辺 芳久, 佐藤 嘉兵
162. ヒト精子と zona-free ハムスター卵の膜融合過程の電顕像……………219  
東邦大学医学部第2解剖学教室 ○岡田 詔子, 加藤 守男, 猪俣賢一郎  
東邦大学医学部第2産婦人科学教室 川村 良, 永江 毅, 岩城 章
163. 精子過多症 Polyzoospermia の精子授精能力について……………220  
東海大学医学部産婦人科 井上 正人, 小林 善宗, 本田 育子  
金子みつ恵, 藤井 明和
164. ヒト体外受精系を用いた精子不動化抗体による  
受精阻止作用の検討……………220  
徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○大頭 敏文, 古本 博孝, 坂本 康紀  
苛原 稔, 長谷部 宏, 山野 修司  
鎌田 正晴, 奈賀 脩  
京都大学医学部婦人科産科学教室 森 崇英
165. マイクロマニピュレーターによるマウス精子頭部の  
卵内刺入に関する基礎的検討……………221  
東京大学医学部産婦人科 ○五味淵秀人, 香山 文美, 佐藤 孝道  
水野 正彦

### 体 外 受 精 I

(演題 166~169) (10:40~11:20) 座長 永 田 行 博 (鹿大・産婦)

166. 体外受精・胚移植についての意識調査  
(とくに胚移植を中心として)……………221  
鹿児島大学医学部産科婦人科学教室 ○有馬 直見, 新村 亮二, 永田 行博
167. 男性因子・原因不明不妊症からみた体外受精・  
胚移植の適応について……………222  
東北大学医学部産科学婦人科学教室 京野 広一, 森 良一郎, 対木 章  
八日市谷隆, 星合 昊, 鈴木 雅洲
168. 簡易で合理的な体外受精装置  
—良好な環境下での卵の取り扱いと培養装置の一体化—……………222  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○神野 正雄
169. 体外授精・胚移植における血中 progesterone 値の検討……………223  
慶応義塾大学医学部産婦人科, 東京歯科大学市川病院産婦人科\*  
○井合 澄子, 中村 幸雄, 玉崗 有告  
小田 高久\*, 吉村 慎一\*, 大野虎之進\*  
飯塚 理八

## 体外受精 II

(演題 170~173) (11:20~12:00) 座長 五十嵐 正雄 (群大・産婦)

170. 体外受精・胚移植における培養諸因子の検定……………223  
 東北大学医学部産科学婦人科学教室 上原 茂樹, 京野 広一, 対木 章  
 千田 智, 星合 昊, 鈴木 雅洲
171. 凍結保存のマウス体外受精卵および体内受精卵に及ぼす影響……………224  
 山形大学医学部産婦人科学教室 佐藤 文彦, 斎藤 英和, 広井 正彦
172. 体外受精卵(家兔)の正常性に関する細胞遺伝学的研究……………224  
 旭川医科大学産科婦人科 ○浅川 竹仁, 高田 久士, 石川 睦男  
 清水 哲也
173. 環境変異原(4-Nitroquinoline 1-oxide)のマウス着床  
 前期胚におよぼす影響……………225  
 東邦大学医学部第1産婦人科学教室 ○片山 進, 安部 裕司, 久保 春海

## 第2日 11月14日(水) 第4会場

### 卵子排卵II

(演題 174~178) (8:30~9:20) 座長 清水 哲也 (旭川医大・産婦)

174. 排卵時家兔卵胞壁頂部の酸性ホスファターゼ活性におよぼすインドメタシンの効果  
一酵素組織化学的検討一……………225  
京都大学医学部婦人科学産科学教室 ○成本 勝彦, 岡村 均, 森 崇英  
京都大学医学部解剖学教室 小川 和朗
175. 排卵期卵巢中エネルギー産生系の排卵現象における役割……………226  
京都大学医学部婦人科学産科学教室 ○越田 光伸, 竹中 章, 竹森 和正  
神崎 秀陽, 岡崎 武志, 岡村 均, 森 崇英
176. 性周期における成熟ラット卵巢内 Plasminogen Activator  
活性の変動と Indomethacine の影響について……………226  
神戸市立中央市民病院産婦人科 ○島田 逸人, 小野 吉行, 高島 英世  
京都大学医学部婦人科学産科学教室 岡村 均, 森 崇英, Espey, L. L.
177. Thromboxane A<sub>2</sub> の合成阻害剤 OKY-046 (ONO)  
による排卵阻害効果……………227  
京都大学医学部婦人科学産科学教室 ○竹中 章, 越田 光伸, 竹森 和正  
神崎 秀陽, 岡村 均, 森 崇英
178. 卵巣灌流法を用いた排卵過程におけるステロイド  
合成の役割についての検討……………227  
慶応大学医学部産婦人科学教室, Johns Hopkins 大学産婦人科学教室\*  
○北井 啓勝, 鈴木 秋悦, Edward E. Wallach\*,  
飯塚 理八

### 卵子排卵III

(演題 179~182) (9:20~10:00) 座長 鳥 越 正 (山口大・産婦)

179. 超音波学的卵胞発育曲線を用いた排卵日推定法……………228  
山口大学医学部産婦人科 ○秋田 彰一, 宮内 文久, 上田 一之  
野口 博史, 南条 和也, 加藤 紘  
鳥越 正
180. 排卵の瞬間に至る超音波学的・内分泌学的観察……………228  
越谷市立病院臨床検査科 田中 温  
越谷市立病院産婦人科 山本 勉, 長沢 敢, 戸枝 通保
181. 超音波断層法による子宮体部内膜エコーの変化について……………229  
越谷市立病院産婦人科 戸枝 道保, 長沢 敢, 山本 勉  
越谷市立病院臨床検査科 田中 温

182. 卵胞断面積総和を指標とした卵胞発育の monitoring について……………229  
 長崎大学医学部産科婦人科教室 ○岡本 純英, 石丸 忠之, 梶村 秀雄  
 黄 宏 駿, 増崎 英明, 山 辺 徹

### 卵 子 排 卵 IV

(演題 183~187) (10:00~10:50) 座長 桑 原 惣 隆 (金沢医大・産婦)

183. 尿中エストロゲンおよび血中性ホルモン  
 による卵巣機能評価……………230  
 岡山大学医学部産科婦人科学教室 野 間 純, 鈴木 康之, 安藤 尚子  
 清水一二美, 占 部 清, 吉田 信隆  
 林 伸 旨, 関 場 香
184. 尿中エストロゲン測定による卵胞発育のモニタ  
 リングと排卵・妊娠成績……………230  
 大阪大学医学部産婦人科 ○荻野 瑠美, 田坂 慶一, 大塚 志郎  
 三 宅 侃, 青野 敏博
185. 新しい排卵誘発管理法による, その後の妊娠例について……………231  
 東邦大学第1産婦人科学教室 ○久保 春海, 安部 裕司, 森田 峰人  
 林 鴻 程, 片 山 進, 渡 辺 肇  
 神田 香枝, 住吉 由子
186. 雌性ラットの性周期及び妊孕率に及ぼす  
 エイコサペンタエン酸 (EPA) の影響……………231  
 金沢医科大学産科婦人科学教室 ○石間 友明, 国部 久也, 国 部 浩  
 桑原 惣隆
187. 子宮外妊娠と排卵, 黄体との関連……………232  
 東京医科歯科大学産婦人科 ○下地 祥隆, 小山 嵩夫, アンソン・テー  
 一宮 和夫, 齊 藤 幹

### 卵 子 排 卵 V

(演題 188~193) (10:50~11:50) 座長 岡 田 弘 二 (京都府立・産婦)

188. 卵胞液中の卵子成熟抑制因子 (OMI) に関する基礎的検討……………232  
 慶応義塾大学医学部産婦人科 ○倉沢 滋明, 窪川 優子, 北井 啓勝  
 鈴木 秋悦, 飯塚 理八
189. 卵子からの顆粒膜細胞増殖促進物質と伝達……………233  
 北海道大学産婦人科学教室 ○高岡波留人, 佐藤 春美, 牧野田 知  
 守谷 修而, 一戸喜兵衛
190. ヒト卵巣顆粒膜細胞, 莖膜細胞の混合単層細胞培  
 養法による, ステロイド産生能の研究……………233  
 慶応大学医学部産婦人科 ○玉崗 有告, 中村 幸雄, 片山恵利子  
 樋口 泰彦, 木 戸 進, 飯塚 理八
191. LDL と黄体内コレステロール量及び

プロゲステロン産生の相関 .....234

慶応義塾大学医学部産婦人科教室, 同内科学教室\*

○樋口 泰彦, 中村 幸雄, 白石 悟  
強口 芳明, 飯塚 理八, 広瀬 信義\*  
山本 実\*

192. 卵胞液成分の未分化顆粒膜細胞に及ぼす影響 .....234

九州大学生体防御医学研究所附属病院産婦人科

○吉田 耕治, 角沖 久夫, 松岡幸一郎  
宇津宮隆史, 是永 迪夫, 門田 徹

193. 芍薬甘草湯の成分による steroid-receptor 結合に及ぼす影響 .....235

京都府立医科大学産婦人科学教室 ○佐藤 昌平, 玉舎 輝彦, 藤本 次良  
和田 圭介, 岡田 弘二

## 第2日 11月14日(水) 第5会場

### 検査, 診断 I

(演題 194~198) (8:30~9:20) 座長 杉本 修 (大阪医大・産婦)

194. 不妊症のための手術的 Laparoscopy における新工夫……………235  
 群馬大学医学部産科婦人科学教室 ○関 守利, 山田 清彦, 塚越 俊夫  
 日野 大樹, 土屋 清志, 五十嵐正雄
195. Remote controlled infusion pump による  
 子宮卵管造影法と診断的腹腔鏡について……………236  
 独協医大産婦人科 ○堀口 文  
 荘病院 瀬尾 道次, 檜垣 敬二
196. 卵管性不妊症に対する子宮卵管造影所見と  
 腹腔鏡所見の比較検討……………236  
 東北大学医学部産科学婦人科学教室 今泉 英明, 森 良一郎, 上原 茂樹  
 京野 広一, 星合 昊, 鈴木 雅洲
197. Polycystic Ovary の診断と治療に関する  
 Laparoscopy の有用性について……………237  
 東海通信病院産婦人科 ○小池 皓弐, 生田 克夫
198. 術後不妊症患者における腹腔鏡所見の検討……………237  
 大阪医科大学産婦人科学教室 ○岩橋 栄, 好川 元庸, 奥田喜代司  
 福田 吉彦, 辻 吉範, 奥村 猛  
 杉本 修

### 検査, 診断 II

(演題 199~203) (9:20~10:10) 座長 広井 正彦 (山形大・産婦)

199. 尿中微量 estrogen 迅速簡易半定量法  
 —Amberlite XAD-2 パッチ法の利用—……………238  
 東京医科歯科大学産婦人科 ○鎌田 周作, 青木 明美, 一宮 和夫  
 久保田俊郎, 西 望, 斉藤 幹
200. HMG 療法における尿中 estrogen 測定の  
 意義に関する検討……………238  
 長崎大学医学部産婦人科学教室 ○梶村 秀雄, 石丸 忠之, 岡本 純英  
 黄 宏駿, 淵 利雄, 山辺 徹
201. 正常月経周期 HMG-HCG 療法例および263日間連  
 続測定例の尿中総エストロゲン排泄動態について……………239  
 松江市立病院産科婦人科 ○山根俊夫
202. 尿中 pregnanediol-3-glucuronide の免疫化学的定  
 量法の開発とその卵巣機能診断への応用……………239

山形大学医学部産科婦人科学教室 ○広井 正彦, 川越慎之助, 斎藤 英和

203. 高速液体クロマトグラフィーと固定化酵素カラムによる血中  
 $4^{\beta}$ -3 $\beta$ OH steroids sulfates 測定法について……………240  
 名古屋大学医学部附属病院分院婦人科 名古屋大学医療技術短期大学部\*  
 ○呉 明 超, 市川 弥生, 大沢 政己  
 菅沼 信彦, 正橋 鉄夫, 浅井 光興  
 成 田 収, 高木 健次\*, 奥村 一忠\*  
 森川 訓行\*, 奥広 澄彦\*

検 査, 診 断 III

(演題 204~207) (10:10~10:50) 座長 友 田 豊 (名古屋大・産婦)

204. 体外受精—胚移植における超音波断層法  
 による卵胞モニタリング……………240  
 東海大学医学部産婦人科教室 本田 育子, 小林 善宗, 井上 正人  
 藤井 明和
205. 体外受精時における, 内因性 LH サージを  
 中心とした卵胞期管理……………241  
 荻窪病院産婦人科 杉村 和男, 杉 山 武, ツオクロ・ウイジャヤ  
 飯田 悦郎  
 慶応大学医学部産婦人科 小 埜 清, 兼 子 智, 中村 幸雄
206. モノクローナル抗体を利用した Enzyme Immno Assay (EIA)  
 法による血中 LH 迅速測定法の開発とその臨床応用  
 について……………241  
 名古屋大学医学部産婦人科 ○松沢 克治, 紀平 正道, 稲垣 克久  
 古橋 義人, 鈴木 正利, 後藤 節子  
 友 田 豊
207. ポリエチレングリコールを用いた LH rapid  
 radioimmunoassay の検討……………242  
 横浜市立大学産婦人科 ○柳 沢 隆, 植村 次雄, 水口 弘司

検 査, 診 断 IV

(演題 208~213) (10:50~11:50) 座長 木 下 佐 (東邦大・産婦)

208. 不妊症ルーチン検査としての月経血培養の再検討……………242  
 東海大学医学部産婦人科 村 上 優, 淡路 英雄, 松浦 俊一  
 本 田 育子, 小 林 善宗, 井 上 正人  
 藤 井 明和
209. 頸管粘液検査及び Post Coital Test における  
 Tube 法の有用性について……………243  
 岡山大学医学部産科婦人科学教室 ○吉野内光夫, 清水 健治, 占 部 清  
 林 伸 旨, 新 谷 恵 司, 林 耀 庭

- 吉田 信隆, 関場 香
210. 無排卵症における内分泌細胞診について……………243  
 長崎大学医学部産科婦人科学教室 ○黄 宏 駿, 石丸 忠之, 梶村 秀雄  
 増崎 英明, 岡本 純英, 淵 利雄  
 行徳 豊, 中島 久良, 山辺 徹  
 馬場寿美子
211. 卵巣過剰刺激 (ovarian hyperstimulation : OHS)  
 の超音波診断……………244  
 香川県立津田病院産婦人科\*1, 徳島大学産婦人科\*2  
 高柳 真\*1, 中山 孝善\*2, 吉田 篤司\*2
212. hMG 投与時の卵胞発育モニタリング……………244  
 徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○中山 孝善, 高柳 真, 山野 修司  
 和泉 佳彦, 東 敬次郎, 松下 光彦  
 岸 恭也
213. 診断法の変遷からみた当院における子宮外妊娠……………245  
 仙台市向仁会永井病院 ○古賀 詔子, 岡村けい子, 永井 宏

## 第2日 11月14日(水) 第6会場

### 妊 娠, 流 産 I

(演題 214~219) (8:30~9:30) 座長 相馬 広明 (東京医大・産婦)

214. 妊娠初期診断における hCG- $\beta$ LAR (SST) と超音波断層法の有用性, および hCG LAR との比較……………245  
京都府立医科大学産婦人科学教室  
○富岡 恵, 山元 貴雄, 辻 雅路  
大野 洋介, 本庄 英雄, 岡田 弘二
215. HPLC と RIA 法による正常妊婦血清中非抱合型 E<sub>3</sub>, E<sub>2</sub> 測定の研究, および, 異常妊娠例における HPLC 系による測定の検討……………246  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○近藤善二郎, 牧野 恒久, 内田 伸弘  
宇井 和美, 飯塚 理八
216. ヒト胎盤オキシトシン様物質の合成に関する研究……………246  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 ○菅原 正人, 牧野 恒久, 和泉俊一郎  
卓山 誉千, 萩庭 一元, 飯塚 理八
217. クロミフェンによる排卵誘発後発生した胎状奇胎……………247  
東京医科大学産婦人科 ○高山 雅臣, 相馬 広明, 奥寺 謙一
218. 妊娠性尿崩症を合併した4胎妊娠の1例……………247  
川崎医科大学附属川崎病院産婦人科 ○田中 良憲, 金重恵美子, 山崎 典子
219. 腎移植後出産の1症例……………248  
浜松医科大学泌尿器科 ○塚田 隆, 太田 信隆, 鈴木 和雄  
田島 惇, 阿曾 佳郎  
浜松医科大学産婦人科 小林 隆夫

### 妊 娠, 流 産 II

(演題 220~222) (9:30~10:00) 座長 森 憲 正 (宮崎医大・産婦)

220. 流産における suppressor 細胞活性の検討……………248  
名古屋市立大学産科婦人科学教室 ○田中 博之, 石丸 忠敬, 山本 恭史  
八神 喜昭
221. 妊娠維持機構における blocking antibodies について……………249  
名古屋市立大学産科婦人科学教室 ○梅林 康久, 青木 耕治, 藤沢 知  
八神 喜昭
222. 反復する自然流産に対する HLA 免疫療法の研究……………249  
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室, 同輸血センター\*  
○牧野 恒久, 大野虎之進, 福岡 一樹  
飯塚 理八, 池田 康夫\*, 平野 武道\*

## 卵管, 子宮 I

(演題 223~226) (10:00~10:40) 座長 加藤 順三 (山梨医大・産婦)

223. ヒト卵管でのプロテスタグランディン生成について……………250  
山梨医科大学産婦人科 ○吉田 孝二, 三橋 直樹, 小池 憲章  
安水 洸彦, 加藤 順三
224. Adrenergic transmitter の卵輸送速度に対する調節効果……………250  
東邦大学医学部第一産科婦人科学教室 ○谷 垣 学, 斉藤 真一, 百瀬 和夫  
産業医学研究所 守 和子
225. 各種薬剤の卵管線毛運動におよぼす影響……………251  
昭和大学藤が丘病院産婦人科 ○山岡 成章, 塩崎 一正, 斎田 豊彦  
橋本 英昭, 佐藤 隆, 佐藤 勲  
松崎 浩, 平川 一美, 武田 重三
226. 子宮動脈分枝の血管壁増殖に対する性周期の影響について……………251  
北海道大学医学部産婦人科 札幌第一病院\* Regensburg 大学 (西ドイツ)\*\*  
牧野田 知, 一戸喜兵衛, 下斗米啓介\*  
W. Moll\*\*

## 卵管, 子宮 II

(演題 227~230) (10:40~11:20) 座長 石原 実 (愛知医大・産婦)

227. 家兎による実験的卵管炎並びに実験的卵管留水腫の形成  
—卵管マイクロサージェリーへの実験的アプローチ—……………252  
愛知医科大学産婦人科学教室 ○野口 昌良, 稗田 茂雄, 秋田 敏行  
山田 昌夫, 中西 正美, 石原 実
228. 実験的卵管水腫の超微形態と電荷の変動……………252  
東北大学医学部産科婦人科学教室 森 良一郎, 京野 広一, 上原 茂樹  
今泉 英明, 星合 昊, 鈴木 雅洲
229. 卵管内膜に対するエストロジェンの影響……………253  
慶応大学医学部産婦人科 ○安康 善雄, 河上 征治, 森 定 優  
橋本 透, 末岡 浩, 郭 宗正  
長崎 淳一, 飯塚 理八
230. 新しい描記式通水装置による卵管機能の解析……………253  
聖マリアンナ医科大学産婦人科教室 田口 泰之, 石井 明治, 佐賀 正彦  
林 方也, 浜田 宏  
聖マリアンナ医科大学臨床検査部 永江 学

避 妊

(演題 231~233) (11:20~11:50) 座長 磯 島 晋 三 (兵庫医大・産婦)

231. ELISA 法によるブタ卵透明帯抗原の測定法の開発と透明帯抗原精製への応用……………254  
兵庫医科大学産科婦人科学教室 ○長谷川昭子, 池田 義和, 香山 浩二  
磯島 晋三
232. 家兎における合成ステロイド剤投与時の尿中 Plasmin 活性の変化……………254  
帝京大学医学部産婦人科 ○荻野 雅弘, 岡野 秀子, 冲永 壮一  
荒井 清
233. 銅付加 IUD, Nova-T の使用経験……………255  
国立病院医療センター産婦人科 我妻 堯

招 請 講 演  
特 別 講 演

## Mechanisms by which Gonadotrophins Regulate Ovarian Functions

Robert J. Ryan, M. D.  
Department of Cell Biology  
Mayo Medical School  
Rochester, Minnesota 55905

Gonadotrophins (LH, FSH and hCG) bind to specific receptors on the external face of gonadal cells, activate the adenylate cyclase enzyme, stimulate cAMP-dependent protein kinase and elicit a steroidogenic response. In most of the hormonally stimulated adenylate cyclase systems studied to date, a GTP binding protein (G/F), with both activating and inhibitory subunits, is interposed between the receptor and the adenylate cyclase enzyme and serves as a regulator of the system.

The hCG rat ovarian adenylate cyclase system has an absolute requirement for GTP for cyclase activation just as the catechol system in nucleated red cells and the glucagon system in hepatocytes. However, the hCG-ovarian system is unique in that GTP does not inhibit hCG binding, does not inhibit cyclase at high concentrations and the requirement for GTP can be abolished by pretreatment of the luteal cell membrane with chymotrypsin. Furthermore, assessment of the activator subunit of GF in luteal cells by cholera toxin-induced ribosylation indicates further differences. The number of G/F ribosylation sites in luteal membranes is equal to the number of hCG receptors but seven-fold greater than the number of catechol receptors as is the case in nucleated red cells. Following PMS-hCG priming the number of ribosylation sites correlate with catechol receptors and catechol stimulated cyclase in rat ovaries but not with hCG receptors and hCG-stimulated cyclase activity. These observations suggest that the hCG-cyclase system is regulated differently than the catechol-cyclase system.

hCG, like LH and FSH, is a glycoprotein. Removal of the carbohydrate from hCG does not interfere with its ability to bind to ovarian receptors. However, removal of the carbohydrates destroys the capacity of the hormone to activate the adenylate cyclase system and steroidogenesis and the deglycosylated molecule is an inhibitor of the native hormone. The glycopeptides of hCG do not interfere with binding of the hormone to receptor but block cyclase activation. It thus appears that hCG must crosslink its membrane receptor to a membrane lectin to activate the cyclase system.

## 招請講演 II

## Controlling Variability of Ovarian Response to Gonadotropin Therapy: “Medical Hypophysectomy” by a GnRH Antagonist

Gary D. Hodgen, ph. D.  
Scientific Director  
The Jones Institute for  
Reproductive Medicine  
Dept. ob/Gyn  
Lewis Hall, Rm. 2049  
Eastern Virginia Medical School  
Norfolk, VA 23501

Ovarian stimulation therapy is notoriously difficult to manage, in part because of the marked individual variability in response to exogenous agents. Over the last 25 years, it has been assumed that the varied underlying pathophysiological conditions necessitating ovulation induction therapy were in great part causative of the differential responses between patients. However, with the advent of in vitro fertilization (IVF), a wider experience has been gained, especially with ovarian stimulation in endocrinologically normal women. From this experience, it is now appreciated that there is much inherent variability of response to exogenous gonadotropins even in these normal women. Furthermore, individual response types tend toward a consistent pattern from cycle to cycle, thus suggesting a constancy of physiological status, as opposed to a stochastic response.

With this background, we began seeking ways of reducing individual variability of response to gonadotropin therapy based on understanding the physiological origin (s) of that variability. Our first objective was to identify the source of individual variability in the hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis. We reasoned that by eliminating endogenous pituitary output of gonadotropins, as well as ovarian feedback influencing hypothalamic-pituitary functions, ovarian response to exogenous gonadotropins could be more clearly distinguished. Moreover, if that response was statistically less varied from individual to individual, it would imply that some endogenous supraovarian component (s), such as the pituitary and/or hypothalamus, had contributed to the variability observed.

In order to experimentally eliminate hypothalamic-pituitary contributions, three primate models have been used extensively; stalk sectioned monkeys, surgically hypophysectomized animals and radio-frequency or electrically lesioned monkeys with the medial basal hypothalamus disconnected. Because of unacceptability of direct clinical extrapolations from these models, we developed a new experimental primate model: the reversible “medical hypophysectomy”, achieved by administration of a gonadotropin releasing hormone

(GnRH) antagonist to negate endogenous pituitary gonadotropin secretion.

Following elucidation of the structure of GnRH, functional correlates were studied by development of numerous synthetic analogs; some have high affinities for the GnRH receptor, but possess no intrinsic biological activity; these are GnRH antagonists. Here, we used a potent GnRH antagonist [(Ac-pClphe<sup>1</sup>, pClDPhe<sup>2</sup>, DTrp<sup>3</sup>, DArg<sup>6</sup>, DAAla<sup>10</sup>)-GnRH HCl] to diminish pituitary secretion of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), thus producing a hypogonadotropic state approaching "medical hypophysectomy", with respect to the gonadotrope.

The second objective was to assess the validity of our model for "medical hypophysectomy". It was necessary to determine an effective dose and regimen of the GnRH antagonist; that is, one able to suppress endogenous hypothalamic-pituitary output and reduce circulating gonadotropin levels to or below the limits of detection in assays. Once a dose-response curve was established in castrates, intact monkeys were given the GnRH antagonist with exogenous gonadotropin. This brought us to the next issue.

A third objective was to study the differential actions of FSH treatment alone versus combined FSH/LH therapy in the ovary. Dogma insists that both gonadotropins are required to accommodate their synergistic actions for stimulation of follicular maturation. In brief, the two-cell theory of follicular steroidogenesis holds that theca cell androgen production is a function of LH action and that granulosa cell aromatization of those androgens is a function of FSH action. In part because of these concepts, typically gonadotropin preparations employed for ovulation induction contain both FSH and LH, often in near equal proportions. Although the efficacy of these preparations is beyond question, optimal FSH:LH ratios and the relative importance of each are unresolved.

Although studies on preparations containing different ratios of FSH and LH are not new, the GnRH antagonist employed here provides a novel strategy for achieving greater control over ovarian stimulation, through elimination of physiologically important influences of the hypothalamus and pituitary. In addition, the availability of a "pure" FSH preparation warranted reexamination of comparisons with more conventional human menopausal gonadotropin (hMG) preparations having an equal ratio of FSH to LH.

More specifically, these objectives can be reduced to three principal questions:

1. How can individual variation of response to exogenous gonadotropins be reduced; and more fundamentally, what is the endogenous source of this variation?
2. What dose and regimen of GnRH antagonist is required to reduce endogenous gonadotropin secretion until a state of "medical hypophysectomy" is approached?
3. Is there an optimal FSH:LH ratio that can be used for therapeutic ovarian stimulation; in other words, what is the relative importance of these two gonadotropins in the stimulation of ovarian follicular maturation?

The data presented raise far-reaching questions about the relative importance of FSH versus LH in the primate ovarian cycle. Although these findings do not warrant the discarding of dogma that insists upon the essential nature of an FSH/LH synergism in the promotion of follicular maturation, the data surely bring into questions long-held views on the relative (un)importance of LH. Clearly, FSH is the preeminent hormone driving folliculogenesis in the primate ovarian cycle. The above experiments indicate

that substantial estrogen biosynthesis and secretion and advanced follicular development are possible with scarcely any LH present.

The studies performed allow us to conclude: 1) Individual variation in ovarian response to gonadotropin therapy in monkeys is, in large part, supraovarian in origin, although failure to respond to gonadotropins was not negated by GnRH antagonist treatment. Furthermore, a milieu approaching "medical hypophysectomy" using a potent GnRH antagonist deserves consideration as a clinically applicable strategy to reduce variability among responders, thereby improving patient management. 2) In our monkey model, the GnRH antagonist promptly produced a relative hypogonadotropic state that was reversible. These findings have implications for both fertility and anti-fertility research. 3) The two-cell theory, requiring coordinate action of both FSH and LH to achieve ovarian steroidogenesis culminating in dynamic estrogen production, may be reexamined. Indeed, the importance credited to the ratios of these gonadotropins is surely open to question. Although the data presented do not justify denial of an essential role of LH in ovarian follicular maturation, with concurrent estrogen biosynthesis and secretion, FSH is surely of far greater relative significance in the primate ovarian cycle. Moreover, having an exact ratio of FSH:LH activity in commercially available gonadotropin medication is probably not a critical factor in ovarian response.

## 招請講演 III

## Immunological Implications in Reproduction

L. Mettler

Dept. of Obstet. & Gynaec., Univ.  
of Kiel W. Germany

In order to diagnose and treat immunologically induced sterility patients, an efficient and specific detection method is needed. All the tests that are presently used utilize fresh and viable spermatozoa. They are cumbersome and in addition lack the required specificity. Zona pellucida antibodies are detected by using isolated porcine zonae, solubilizing them and applying a  $^{125}\text{I}$ -protein A radio-immuno-binding-assay. With the new given possibility of purified sperm specific antigens on the low molecular range, a new detection method for anti-spermantibodies was developed (CZUPPON and METTLER 1981; METTLER and CZUPPON 1983; CZUPPON 1984). The requirement for fresh spermatozoa is obviated, because solubilized antigens are used that can be prepared in large quantities in advance. The antigens are immobilized on plastic surfaces and bound immuno-complexes can be conveniently quantitated by  $^{125}\text{I}$  or peroxidase labeled protein-A.

A double blind study was coordinated by Dr. HJORT from Arhus (Denmark) under the trial number 77180 and included 360 sera of clinically defined categories as follows:

Female: fertile/postpartum/postmenopausal/amenorrhic/endometriotic/auto-immune ovarian failure/virgin/pregnant/recurrent abortions/unexplained infertility.

Male: fertile/congenital/abnormality of vas/aspermatogenesis/postvasectomy/unexplained infertility.

## RESULTS:

In the category of fertile, postpartum, postmenopausal, amenorrhic and virgins, as well as in fertile men, aspermatogenesis or congenital absence of vas no antispermatozoal antibody levels were detected. In the category of vasectomized men, 8% of the patients were positive. Antibodies in the latter case are known to occur for sometime. However, approximately 8% of females and 4% of the males in a categories unexplained infertility were positive for spermantibodies (Fig. 1).

The results of the zona pellucida studies indicate that the zona antibodies are of additional clinical use for a diagnosis of immunological infertility. A lack of positive reactions in infertile subjects is an important criteria of suitability of such a test. The incidence of positive sera is approximately 14% in the female and 13% in the male, in cases of unexplained infertility although the total number of sera was very small. Fertile subjects of both sexes have a zero percent incidence of antizona antibodies.

The new radio-immuno-assay (RIA) for sperm antibody testing and zona pellucida antibody testing could be used for a routine diagnosis of immunological infertility of males and females. The purified sperm specific low molecular weight antigen gives rise to as-

pects of therapy and possibilities of sperm immunological contraception.

REFERENCES

1. CZUPPON, A. B. (1984) *Biochem. Int.* 9 : 9-18
2. CZUPPON, A. B., Mettler, L. (1981) *Am. J. Reprod. Immunol.* 1 : 303-306
3. LANDSTEINER, K. (1899) *Zbl. Bakteriol. Parasito.* 25 : 546-549

## 招請講演 IV

## Endoscopic Intraabdominal Surgery

Kurt SEMM M.D.

Director

Department of Obstetrics and Gynaecology of  
the Christian-Albrechts-University of Kiel and  
MICHAELIS-Midwifery School

At the Department of Obstetrics and Gynaecology of the University of Kiel (West-Germany) since 1971-1983 9908 pelviscopies including more than 6862 (69.3 %) surgical therapeutic pelviscopies were performed upto now. For surgical pelviscopy the following preconditions must be given :

1. Fully automatized pneumoperitoneum now realized by the electronically controlled OP-PNEU-ELECTRONIC according to SEMM ;
2. multiple puncture technique for bimanual endoscopic surgery ;
3. washing, that means instillation and aspiration instruments for cleaning of the lower pelvis easily and continuously, realized with the monofil bivalent washing instrument-system and the AQUAPURATOR ;
4. perfect techniques for hemostasis like during a laparotomy, realized with the endocoagulation by 110°C by using the ENDOCOAGULATOR according to SEMM in combination with the CROCODILE FORCEPS, the POINT-COAGULATOR and the MYOMA-ENUCLEATOR ;
5. Loop-ligation (ROEDER-loop) ;
6. Endoligation with extracorporeal knotting ;
7. Endosuture with extra- or intracorporeal knotting and lastly
8. magnifying glass for magnification of 4-6 times for use in microsurgical endoscopic surgery, especially for surgical treatment of the Fallopian tube, e. g. fimbriostomatoplasty, bowel-adhesiolysis etc.

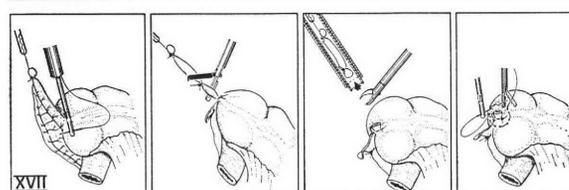
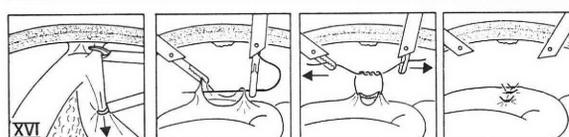
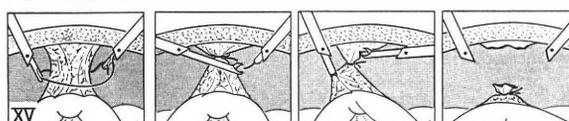
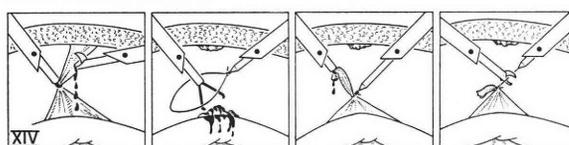
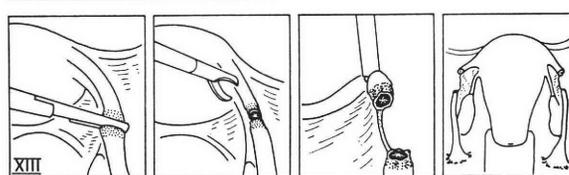
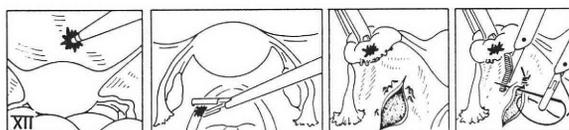
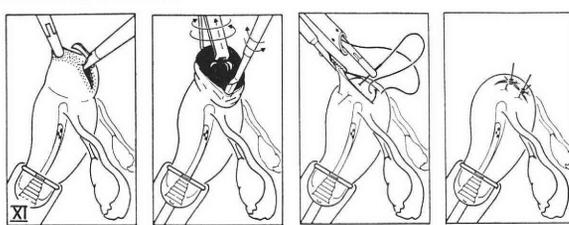
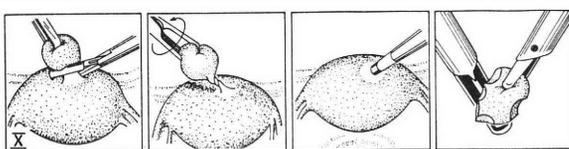
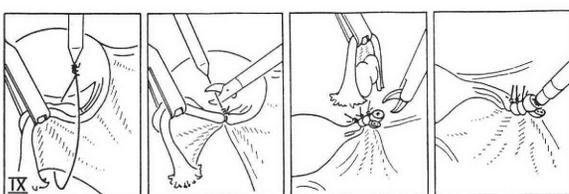
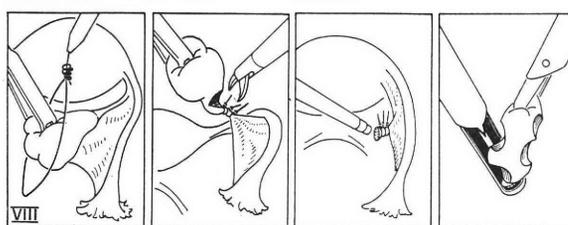
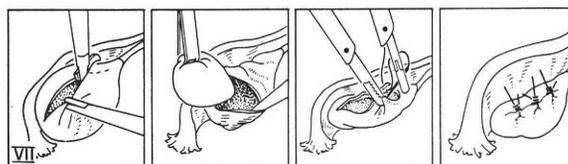
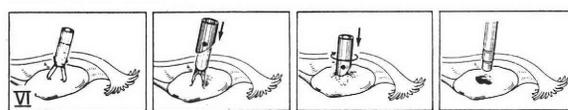
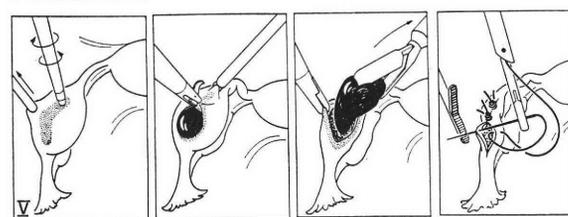
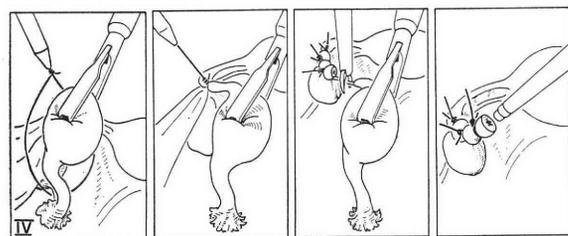
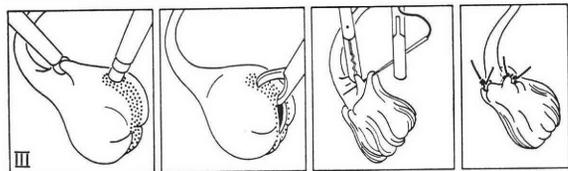
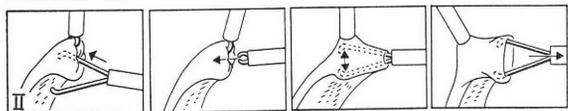
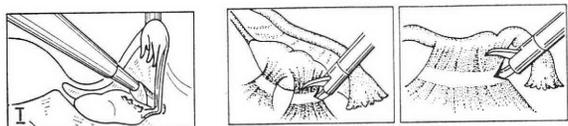
After a long period of development, nowadays all suture and ligation techniques which were used for laparotomy are now applied for intraabdominal endoscopic surgery. In combination with a large spectrum of common instruments for general surgery as such as forceps, scissors, needle holders in different modifications, with the nominated apparatus, we are now able to replace more than 50 % of classical indications in gynaecological laparotomy by pelviscopic surgery, as is shown in the drawings I-XVII :

- I. Ovario- and salpingolysis, nearly bloodlessly by using the myoma enucleator, heated till 120°C ;
- II. Fimbrioplasty (stump) and
- III. Salpingostomy in a modified technique as usually applied for microsurgical tube correction by laparotomy ;

- IV. the radical operation of tubal pregnancy, easier performed with our new developed three loop technique as primary developed for the adnexectomy as
- V. the conservative endoscopic treatment of tubal pregnancy with adapting the wound edges after extraction of the pregnancy tissue ;
- VI. Ovarian biopsy is performed by pulling down and rotating the elliptic shaped trocar sheath after fixing the ovary with the two-catch hooks of the biopsy forceps ;
- VII. Ovarian cyst-puncture and ovarian cyst-enucleation is to perform much easier by pelviscopy as during a laparotomy because the small bleeding of the splitted up tunica albuginea. After finishing the cyst enucleation the wound edges of the ovary are adapted by endosuture ;
- VIII. Ovariectomy : By help of the " three loop-ligation-technique " ovariectomy can be performed in secure manner by pelviscopy ;
- IX. Adnexectomy is much easier to perform than a pure ovariectomy then a part of the tube is ligated simultaneously into the stump of the vessels of the mesoovarium, which hinders the tissue stump of slipping out of the ligation ;
- X. Myomectomy : subserous myomas can be removed by coagulation of the pedicle with the crocodile forceps without bleeding ;
- XI. by using the special developed myoma-enucleator which is heated up till 120°C also intramural myomas can be enucleated nearly bloodless. The bigger wound edges can be adapted later, when the hemostasis is made by endocoagulation with endosuture.
- XII. The new endocoagulation technique allows the coagulation of endometriotic implants not only inside the lower pelvis, as on the top of the bladder ; if bigger knots have to be enucleated, the peritoneum has to be closed afterwards with endosutures.  
We have developed a special three-phase-technique for endometriosis therapy.  
Phase I : Endocoagulation of all endometriotic implants, adhesio-, salpingo-, ovariolysis and removal of endometriomas ;  
Phase II : 3 or 6 months hormonal suppression of the endometriosis with progestagens or antigonadotrophins ;  
Phase III : Follows with a second look pelviscopy for evaluation of the previous treatment and final correction of fimbrial diseases ;
- XIII. Tube-sterilization by endocoagulation technique is without any doubt the sterilization technique with the most less damage for the patient especially in relation to preserve a full function of the ovary ;
- XIV. Omentum adhesiolysis is nowadays a special indication for performing a pelvic surgery. According the bloody separation technique, the separated tissue is hemostased afterwards by loop-ligation ;
- XV. for general adhesiolysis in the abdomen we suggest our so called " bloodless separation " technique using the endoligation before cutting ;
- XVI. Bowel adhesiolysis represents today a special indication for endoscopic intraabdominal surgery under nearly microsurgical conditions. Peritoneal defects can be adapted by endoscopic suture by using 4-6 times 0 resorbable suture material ;
- XVII. Appendectomy we recommend as special endoscopic indication under nearly microsurgical conditions. After an endoscopic appendectomy we have never seen any postoperative adhesions.

All techniques are carefully described in the :

Atlas of endoscopic intraabdominal surgery, 1984 K. SEMM.



## Current Trends in the Management of Side Effects of Medicated Copper IUD's

W. A. A. van Os, M.D.  
Elisabeth Gasthuis, P.O. Box 417, 2000  
AK Haarlem-The Netherlands.

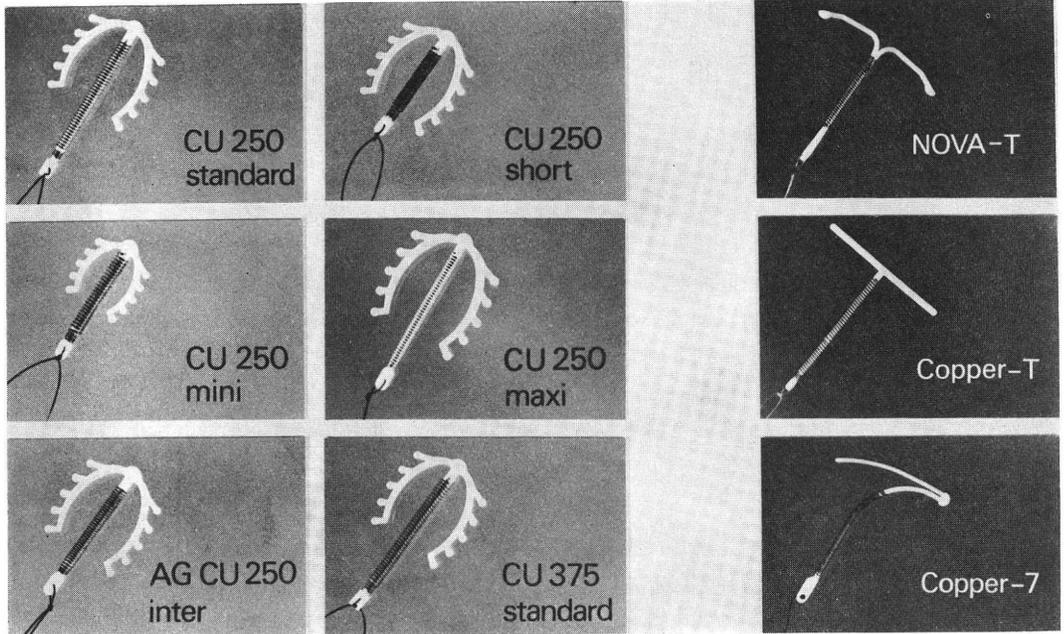
Since the early Sixties, copper IUD's have developed through several stages: several models were derived from 3 main types (Cu-7, Cu-T and the Multiload). Minor modifications were made in the originals in an attempt to enhance in utero stability and reduce the rate of specific complications/side effects. These efforts had 4 main objectives: a) to enhance interceptive efficacy by increasing the surface area of the copper (from plain plastic skeletons and the silk-filament T-IUD to the Multiload Cu 375); b) to extend the effective intra-uterine life span of the device by increasing the diameter of the Cu-filament (Multiload Cu 375), i. e. by providing the copper thread with a silver core and by using tubulae instead of filamentous copper; c) to improve the fit of an IUD to the dimensions of the individual uterine cavity by creating shorter and smaller versions of the classical IUD types; and d) to make immediate postabortum/postpartum insertion possible (Nova-T PP, Delta devices). Nevertheless, several clinical problems have not been solved (e. g. the effect of metal erosion and coating of devices on their effective life span); acceptable ways to alleviate the main specific side effects (bleeding/pain) have not yet been found.

Several Cu-IUD's have been designed and proposed recently, but we suspect that many of them are bound to remain collector's items.

Many models are clearly derived from the T-IUD, e.g. the Nova-T200, the Fincoind and the Cuprocept. The Nova-T is a very promising device but a multicenter randomized comparison has shown that at three years five years the net cumulative pregnancy rates are significantly higher than those of the T-Cu 200.

Most of the recently introduced devices have been proposed in the absence of adequate clinical testing. In this context we must not forget that to prove that one model is superior to another, investigators must painfully adhere to the basic rules of comparative IUD testing, a procedure which is tedious and time-consuming and hardly within the reach of the average gynecologist. To make things more complicated, we must realize that multinational comparison is impossible, because the divergence between results is due less to differences between IUD models than to extraneous factors directly related to both the provider and the recipient.

MULTILOAD



## 特別講演 I

## 卵の発育と淘汰

東京大学医学部産婦人科教授

水野正彦

ヒト卵子の数は胎児期に最高になり約700万個にも達すると言われるが、その後次第に減少し、実際に排卵にいたるものは数百個にすぎない。また男子の一生を通じてつくられる精子の数は数え切れない。ヒトの場合、わずか数人の子孫をつくるのに何故このように多数の卵や精子が必要であるかは、神秘のヴェールに包まれたままである。

本発表ではこの神秘のヴェールを解く一つの手掛りとして、生殖現象を「異常の発生」と「淘汰」という側面から検討することの重要性を強調したい。

## (1) 臨床成績

HMG-HCG 療法によつて妊娠した婦人の卵胞発育をモニターすると、複数個の排卵が推定された症例のうち約  $\frac{1}{4}$  が多胎妊娠になるにすぎず、着床以前に消失する卵が少なくないことが示唆された。また自然流産胎児の約半数に染色体異常が認められ、一方、自然流産に終わる症例の大半で胎児心拍がもともと認められない。このことから、自然流産の大部分は、胎児自身の異常に起因すると考えられる。

母親が均衡型転座染色体異常や高齢の場合、妊娠5カ月での胎児診断における異常の頻度と生産児のそれを比較すると、前者は後者の数倍になる。このことは、自然流産だけではなく、妊娠5カ月以降も子宮内胎児死亡として淘汰が行なわれることを示唆している。一方、習慣性流産夫婦の均衡型転座染色体異常の頻度は5~10%にすぎない。

以上のように、妊娠初期には多数の異常卵が存在し、流死産として淘汰されるが、その異常のうち両親の異常に直接起因するものは少なく、卵や精子がつくられる過程もしくは受精過程で発生したことが推測される。

## (2) 異常の発生と淘汰の時期

異常の発生と淘汰の時期は異常卵の種類により異なる。例えば染色体異数体は卵や精子がつくられる過程の染色体不分離によつて起る。したがってモノソミーとトリソミーは同頻度に発生するはずで、実験動物の排卵直後の卵でもそのことは裏付けられる。しかし、流産胎児にはモノソミーはほとんど存在せず、着床以前にほぼ100%が淘汰されることが示唆された。

一方、三倍体は大部分多精子受精により生じ、自然流産胎児の約15%に存在するが、生産児では極めてまれで、着床後の淘汰が重要であると考えられる。

## (3) 異常卵の発生要因

異常卵の発生要因としては、両親の均衡型転座染色体異常など遺伝的負荷を除けば、まず母体の高齢があげられる。このほか、遅延排卵、排卵誘発、体外受精なども異常卵発生の要因となり得る。排卵誘発、体外受精等を異常卵の発生との関連で検討することは、排卵誘発後の高い自然流産率や、体外受精の低い成功率を改善する上で有効である。

## 特別講演 II

## 精子パラメータに関する臨床的研究

神戸大学医学部泌尿器科助教授

守 殿 貞 夫

授精能を表示する精子パラメータとしては、精子濃度および運動率が最も適切なものとされてきた。それらの正常値については数多くの見解があり、精子濃度を van Gil は $10 \times 10^6$  ml 以上、Macleod は $20 \times 10^6$  ml 以上、Amelar & Williams は $40 \times 10^6$  ml 以上と述べ、報告者によりかなりの差がみられる。

Eliasson は妻が妊娠3カ月の配偶者を Fertile male とし、児を有する正常精液所見のものは過去に Fertile であっても、現状では必ずしも授精能を保持しているとは限らないことから、単に「Father」としている。ところで、前者の場合、配偶者の妊孕能いかによつては、高度乏精子症例でも妊娠に成功する場合が考えられ、事実、彼の Fertile (健常妊孕能保持者) の精子濃度は比較的 low で、 $20 \times 10^6$  ml 以上としている。不妊はカップルの問題であり、その原因を男女別に完全に分割できるものでないため、このように正常と Fertile とは異なるとの特別な見解が生じてくる。一方精子運動率は50~60%以上が正常とされ、精子濃度および精液量を考慮した総運動精子数も重視されてきた。しかし、この運動性の評価はそのほとんどが主観的な direct observation method によるもので客観性、再現性に乏しいため、相互のデータの比較は困難であった。

Makler は従来のそのような主観的な方法とは異なり、その評価に客観的な方法

(multiple exposure photography method: MEP) を大々的に臨床応用し、その有用性を報告した。演者も精子運動能を客観的に評価するため、独自の MEP 法やコンピュータを利用した全自動精液分析装置 (BPP) を開発、報告してきた。

この機会に、わが国での健常者および不妊群を対象として、この客観的な検査装置による精子運動能の評価と他の精子パラメータとの関連性、および以下に示す精子パラメータの男性不妊に対するマーカーとしての特異性を検索した。

禁欲4~5日間にて、手淫により採取された精液を、室温(25°C)にて30~60分間静置、直ちに検査に供した。検討項目は、精液量、pH、精子濃度・運動率・速度・奇形率、総精子数、総運動精子数、acrosin (Schill・他) および egg penetration test (柳町・他) などである。現在、正常対象35例、不妊患者56例について検討し、授精能のマーカーとして精子運動率が有用との成績が得られているが、さらに症例を集積中のため、各パラメータの正常値、授精能のマーカーとしての有用性などの詳細は、それら成績を総合した報告する。他に、これら対象の血中各種ホルモン値、不動化抗体および精漿中 Zn や Mgなどを測定しているため、それら成績についても言及する。

## 特別講演 III

## 実験動物における誘起排卵の諸問題

東京農業大学畜産学科教授

石島 芳郎

GTH 投与による誘起排卵は、婦人科や畜産の分野における無排卵性不妊の治療、畜産の分野における過剰妊娠や受精卵移植、さらには領域をこえて卵子を用いた種々の基礎研究に応用されてきている。とくに、近年、体外受精をはじめ種々の発生工学的研究が活発になり、この誘起排卵は研究用卵子の生産方法として基礎分野では欠くことのできない技術となっており、ヒト以外では誘起排卵として過排卵法が広く利用されている。

この過排卵法は、卵子を効率よく使用できる便利な方法である反面、処理により生ずる障害が応用上の問題点としてあげられている。今回は、この問題点について、誘起排卵を応用する各面からとりあげてみたい。

過排卵は外部からの GTH によって卵胞を發育させ、人為的に排卵を誘起して多数の卵子を生産しようとする方法なので、自然排卵とはちがって、未熟卵、過熟卵をとわず排卵させてしまう危険がある。一般に過排卵で得られた卵子の 5~10%は、どの動物においても形態的にみて異常な卵子が含まれる。これは形態観察によつて選別できるのでそれまほ支障にはならない。しかし、外見上正常な卵子の何パーセントかは染色体異常であることがマウスやウサギで指摘されている。また体外受精に用いた場合、自然排卵のものに比べて異常受精が高いことがマウスやゴールデンハムスターで知られており、体外培養の發生率もいくぶん低い。これらは誘起排卵により得られた卵子の一部に何らかの欠陥がある証拠である。これらの異常の出現は GTH の過剰投与、処理方法や時期によって大きく影響される。

過排卵を応用して過剰妊娠させる研究分野では、今のところ多数の胚を着床させるところまで成功しているが、その後の胚死亡が高く目的を達していない。この原因としては種々の要因が関与するので、卵子の欠陥にのみ理由を求めることはできないが、一部はそれが原因とみられている。とくにラットの場合、過排卵による受精率は90%台であるのに、ほとんど妊娠にも成功していない。これは受精後の卵子の發育や下降に問題があるといわれている。

受精卵移植に応用する過排卵法は、同一個体に繰り返して利用できるものではなくてはならないが、現状では反復過排卵は反応の低下と共に欠陥卵の出現率が高くなることがマウスで証明されている。

以上のように、GTH 投与による過排卵は処理上の問題と、得られた卵子の正常性の問題とがある。したがって過排卵を応用する際は、これらの点を認識したうえ、適切な方法の採用が必要である。

シ ン ポ ジ ウ ム

東京大学工学部 工学系 工学系 工学系 工学系

## 雄性副性器の構造

日本大学医学部泌尿器科助教授

岡田清己

雄性副性器とは精子の通過経路であると同時に精子の代謝および妊孕力に必要な物質を供給する器官であると理解される。すなわち、ウオルフ管由来の精巣上体、精管、精囊と、尿生殖洞由来の前立腺およびカウパー氏腺などの旁尿道腺である。今回、これらの器官の組織学的、電顕的検索を行ない、一部酸性フォスファターゼ活性および亜鉛の局在に関し組織化学的研究を行なった。これらの結果より、雄性副性器とはいかなる構造を有するかを討議してみたい。ただし、今回は旁尿道腺に関しては検討していない。

精子は精巣網を出て精巣輸出管に入る。ここでは繊毛を有する細胞と不動毛を有する細胞の2種類が存在する。前者は能動的に精子を送り出していると考えられる。細胞質は両者共ほぼ同じで、ゴルジ装置、多胞体、ライソゾームが豊富で代謝が盛んであることを示している。精巣上体管になると、どの部位も予動毛のみである。細胞表面には bleb 形成の部位および pinocytotic infolding が認められる。細胞質には著しく発達したゴルジ装置、小胞、coated vesicle、多胞体が存在する。また、核上野には二次性ライソゾームと思われるリポフスチン様顆粒が多数存在している。酸性フォスファターゼ活性はゴルジ装置、多胞体、二次性ライソゾームに存在し、亜鉛は二次性ライソゾームにのみ認められた。以上の所見より、精巣上体管においては分泌と吸収が行なわれているものと考えられた。精管の上皮細胞は基本的には精巣上体管のそれと同様であった。前立腺上皮は細胞表面に小さな microvilli を有し、所々に bleb 形成が認められる。細胞質は精巣上体管細胞とはやや異なる。ゴルジ装置、二次性ライソゾームも存在するが多くはない。特徴的な所見は分泌空胞の存在である。形態的には多胞体様であるが、bleb 形成中に認められることから分泌されるものと考えられている。酸性フォスファターゼ活性はゴルジ装置、ライソゾームのみでなく、分泌空胞に非常に強い反応を示していた。亜鉛も分泌空胞に存在していたが、他の小器官では観察されていない。精囊は microvilli を有し、ゴルジ装置、分泌空胞も存在しており、形態的には前立腺上皮細胞に類似していた。

以上の所見より、雄性副性器の細胞上の形態は、精巣輸出管に存在する繊毛を有する細胞、精巣上体管でみられる分泌、吸収を行なっている細胞、前立腺で示される分泌を行なっている細胞、これらの3型に分けられると考える。

## 家畜の雄性生殖器道液と精子の成熟 (ヤギを中心に)

日本大学農獣医学部家畜生体機構学教授

吉田重雄

精巣で作られた精子は約10日前後で精巣上体内を通過し、射出されるまでの間、精巣上体尾部および精管内に蓄えられるが、精子はこの間に成熟と呼ばれる一連の変化を受けることが知られている。われわれは Voglmyr らの開発した術式を応用して、シバヤギ精巣網内にカテーテルを挿入固定し、精巣網液を連続的に採取、化学的性状を調べると共に、精巣網精子の特性を形態、代謝、運動、受精機能の面より調べ、また精巣上体各部位から採取した精子との比較検討を行った。

精巣網液は術後11~22日間連続して採取可能であり、術後10日間の流量はほぼ安定し、 $9.3 \pm 0.02 \text{ ml/testis/日}$ 、また精子濃度は $0.93 \pm 0.02 \times 10^8 \text{ cells/ml}$ と射出精液の約 $1/20$ であつた。精巣網液の化学的組成は、血漿に比べて K, Na が多く、尿素Nはほぼ同じであつた。しかし無機P, 遊離脂肪酸, りん脂質, コレステロール, 乳酸, 蛋白質含量は著しく低く、グルコースはほとんど含まれておらず、遊離アミノ酸では、グルタミン酸, グリシン, アスパラギン酸が多く、アラニン, セリンはほぼ同量, 他は血漿中より少なかつた。また GOT, LDH, アミラーゼ, クレアチンキナーゼ, コリンエステラーゼ, 酸性およびアルカリ性ホスファターゼが検出された。

精巣網精子はほとんどが頸部に細胞質滴を持つており、約10数%が尾の微弱運動を示すだけで、他は不動であつた。しかし内因性呼吸は射出精子とほぼ同じ値を示し、好氣的解糖能はむしろ上回る値を示した。また $4^\circ\text{C}$ への急冷ショックに対する抵抗値は射出精子に比べて大きかつた。精巣網精子および精巣上体各部から採取した精子について比較すれば、精子運動率は頭遠位部から体部を通過するにつれて著しく上昇するが、前進運動率は尾部に到達して初めて高い正常値に達した。始め頸部にあつた細胞質滴は、精巣上体頭遠位部から徐々に移動を始め、体部を通過するにつれて中片部末端に達するものが多くなり、尾部の精子では90%以上となつたが、滴の離脱した精子はこれまでの報告に比べて著しく低かつた。

精巣上体各部より採取した精子をイオノフォア処理 ( $1.0 \mu\text{M}$ , 0.5分) 又はハムスター子宮内で処理後、透明帯除去ハムスター卵子を用いて受精試験を試みた結果、いずれも精巣上体尾部精子においてのみ高い受精率が得られた。

カフェイン $25 \mu\text{M}$ の存在下での精巣網精子の運動性に対する精巣上体尾部液、精漿および各副生殖腺抽出液添加の影響について調べた結果、運動精子率にはほとんど影響が認められなかつたが、前進運動率はいずれの場合も向上し、とくに精漿添加の場合が最も高くなることが認められた。

以上の結果に基づいて、若干の考察を加える。

## 副性器疾患の画像診断

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教授

片 山 喬

主として渡辺の開発した経直腸的超音波断層法（ラジアル走査法）を用いて男性不妊と関連する副性性器疾患の画像診断を行なっているので報告する。

男子不妊症患者の前立腺容積は無精子症のものまで含め、正常精子濃度のものと差はなく、Klinefelth 症候群、男子性腺不全症では有意に減少していることが明らかである。精嚢容積についてもほぼ同様のことが云える。不妊症例で前立腺容積が 10mc 以下のものは精嚢容積が減少、plasma FSH 値は上昇、plasma testosterone 値は減少していたが、plasma PRC 値は差がみられなかった。

また本法により前立腺炎の存在や精嚢の拡張・変形も観察可能である。

性腺不全症例にホルモン補充療法を行なった時の前立腺・精嚢の変化を本法に追求することが可能で、ホルモン療法の有用性を知る指標となる。

血精液症患者の前立腺・精嚢超音波断層像を検討することにより前立腺炎や精嚢の異常拡張らの診断が可能となり、精嚢の異常拡張に対してはクエア走査法により拡張部の穿刺も容易に行なわれるようになっている。

以上の諸点につき教室での経験を述べる。

（共同研究者 寺田為義，梅田慶一，風間泰蔵，笹川五十次）

## 男性不妊と副性器感染症

神戸大学泌尿器科講師

松 本 修

副性器感染症は①精路閉塞性病変の惹起, ②精子運動率・精子活性度の低下, ③副睾丸における精子成熟障害, ④射精精子の自己凝集, ⑤精子授精能の低下などに関与して男性不妊の原因になりうるとされている。事実, 閉塞性無精子症の中には感染が原因となつたものが多いことは我々の経験しているところである。しかし前述の②—⑤と不妊の関連についてはいまだ多くの不明の点が残されており, 副性器感染症が男性不妊の原因のどの程度を占めるかについては一定した見解が認められない。

我々は副性器感染症と男性不妊の関連を究明する一手段として, 精液中の ureaplasma urealyticum (以下ウレアプラスマ) と精子の運動性および形態との関連について検討してきたので, その成績を中心にのべる。

男性不妊患者678名の精液を Taylor-Robinson 液体培地で培養した結果239名 (35.9%) にウレアプラスマが検出された。精子運動率, 精子濃度についてはウレアプラスマ陽性群と陰性群との間に差異は認められなかつた。陽性例ではミノマイシンを中心とする化学療法を1カ月間施行し, 92%にウレアプラスマ陰性化がみられ, 妻にも同時に化学療法を行つた場合には再発することは少なかつた。しかし化学療法有効例でも, ウレアプラスマ陰性化後6カ月までの経過において精子濃度, 精子運動率に有意な改善はみられなかつた。パパニコロウ染色による精子形態の検討では tapering form など精子頭部の形態異常には有意差は認められなかつたが, coiled tail, fuzzy granular tail などの尾部の形態異常が正常対照に比して有急に高率にウレアプラスマ陽性例で検出された。また, 化学療法後ウレアプラスマ陰性化にともなつて, それらの形態異常精子の検出率は有意に低下し, ウレアプラスマと精子形態の異常に関連が認められた。しかし妊娠率についてみると, ウレアプラスマ陽性群と陰性群の間に有意な差はなく, 化学療法によつて精液所見が改善したために妊娠に至つたと考えられる症例も少なかつた。

以上のウレアプラスマに関する成績以外に精液中での一般細菌増殖が精子運動に及ぼす影響, 正常者と男性不妊患者の精液中白血球数の差異, 精液中白血球数と精子授精能の関連, 前立腺炎を合併している男性不妊患者における化学療法後の精液所見の変化, 抗精子抗体と副性器感染の関連などについても言及する予定である。

## 副 睪 丸 機 能 と 不 妊

東邦大学医学部泌尿器科

中 山 孝 一

副睪丸の機能には、精子の転送、濃縮、成熟および貯蔵などがあげられているが、副睪丸それ自体でも物質の分泌、吸収作用などが行なわれている。今回は副睪丸の分泌、吸収作用について研究の一端を報告する。

### I. 副睪丸の吸収作用

組織中で再循環しない  $Xe^{133}$  の特殊性を応用し、 $Xe^{133}$  を経精管的に副睪丸に注入し、そのクリアランスカーブより副睪丸での物質吸収能を検討した。その結果、家兎では吸収能があることが明らかとなり、急性副睪丸炎、精管結紮7日後および1カ月では吸収能は減少していた。一方ヒト副睪丸でも吸収能の存在が証明され、慢性副睪丸炎症例では、その機能は明らかに減弱していた。

### II. 副睪丸の分泌機能

#### 1) 家兎副睪丸カルニチン濃度

次に副睪丸で多く分泌されるカルニチンについて報告する。カルニチンは長鎖脂肪酸の  $\beta$  酸化に不可欠なものであり、もしカルニチンの欠乏または利用過程の障害が存在すると脂肪酸の酸化を低下させ、その再エステル化を亢進させて脂肪代謝に異常を来すことが推測される。われわれは家兎副睪丸組織中の濃度を測定した。その結果、副睪丸尾部の proximal cauda 部が約  $1.380 \pm 660 \mu\text{g/g wet wt}$  と最も多く、次いで distal cauda、精管、体部、頭部の順で、精巣では約  $199 \pm 233 \mu\text{g/g wet wt}$  であり、尾部が全副睪丸濃度の73%を占めた。

#### 2) ヒト精漿中カルニチン濃度

ヒト精漿中カルニチン濃度を男子不妊症患者について検討した。精液の評価は、精子数、精子運動率、精子運動能指数について、score 0, score 1, score 3, score 10 の4段階 (score が高得点ほど病的) とした。score 0 群で  $200 \pm 66 \mu\text{g/ml}$ 、無精子症群で  $195 \pm 47 \mu\text{g/ml}$  と各評価群と明らかな有意差を認めなかつた。しかし、カルニチンを  $200 \mu\text{g/ml}$ 、 $400 \mu\text{g/ml}$ 、 $1000 \mu\text{g/ml}$  添加したヒト精子培養の in vitro の実験を行うと、精子運動能指数は control 群に比し、 $200 \mu\text{g/ml}$  添加群で増加し、逆に  $1000 \mu\text{g/ml}$  添加群では低下した。以上よりカルニチンは精子の運動能と密接な関係があると思われた。

#### 3) ヒト精漿中 ACE 濃度

最後に副睪丸組織中にも存在するアンギオテンシン変換酵素 (Angiotensin converting enzyme, 以下 ACE と略す) の精漿中濃度を測定した。正常者では  $1483 \pm 242 \text{ Unit (Unit: n mol/ml/min)}$  と血清中の約30倍の高濃度であり、無精子症群は  $2101 \pm 859 \text{ Unit}$  と増加し、精子運動率や精子運動能指数との関係をみると、これらの所見の悪いものでは有意に増加していた。また精漿中 Angiotensin I および II 濃度は正常者と不妊症例で同濃度であったことより精漿中の ACE は主としてゴラジキニンの不活性化作用を行っているものと推測され、その結果、精子運動能の抑制を引き起しているものと考えた。

副睪丸機能と不妊症との関連についてはさらに今後の研究が必要である。

## 副性器の奇形

山口大学泌尿器科助手

瀧原博史

男子精路は主として Wolffian duct から成り、その形成異常としては、Failure of Urogenital union, Aplasia of vas deferens, Malformation of seminal Vesicles, Aplasia of ejaculatory ducts などがあり、これらに対し自験例を中心に男子不妊臨床上の意義について考察を加える。

精囊の奇形のうち、男子不妊症において代表的なものとしては、1. 精囊変位、2. 精囊腺および精管末端部嚢胞状拡張症、3. 精囊欠損がある。精囊変位は稀な疾患であり、自験例を含み文献上12例中、射精管の發育障害および精管の發育障害が3分の1に合併しており、発見原因は約半数が不妊症であった。精囊腺および精管末端部嚢胞状拡張症は、自験例25例中10例に成人型多発性嚢胞腎を合併しており、主訴の過半数は不妊であり、精液所見も無精子症～乏精子症を示すものが過半数を占めていた。精囊欠損は精管欠損に際し発見されることが多く、自験例3例も精管欠損に合併して発見されている。したがって、その診断には従来の精路造影法だけでは不十分であり、精液内果糖測定や経直腸的超音波断層法も利用している。さらに、DISC 電気泳動法による精漿蛋白の面から検討した所、正常例の泳動像に認められる15個のバンドのうち、精囊欠損では分画1および15の欠損が認められ、これらの分画は精囊由来、分画10から14は非常に薄く、これらの分画は主として精囊由来と考えられ、精囊先天性異常の診断面に有用と考えられた。

精管欠損症は、従来の報告とほぼ同じく全不妊主訴患者の1.5%、無精子症の5.4%、閉塞性無精子症の36%に当たる9例を経験しており、今後精路の炎症性疾患の減少に伴ない重要性を増して来ると思われる。

副睾丸奇形のなかで、副睾丸管の閉塞と思われた2例に対して microsurgical vaso-epididymostomy (副睾丸管—精管吻合術) を施行し、1例に精度所見の改善を認めたが妊娠成立には至っていない。また、Urogenital Union failure と思われた2例に対しても外科的再建術を施行し、その1例に妊娠を認めた。これらの症例を報告し、文献的考察を加える。

さらに、rat 副睾丸頭部の副睾丸管の contraction に与える prostaglandin (PG)  $F_{2\alpha}$ ,  $E_2$  また Aspirin の効果および精路における PG  $F_{2\alpha}$ ,  $E_2$  の濃度について検討し、PG は副睾丸頭部においても、その contraction の regulator と考えられる成績を得たので追加報告する予定である。

## 精管精管再吻合術

千葉大学泌尿器科助教授

伊藤晴夫

精管切断術が一般化し、また、離婚・再婚が多くなつたために、本邦でも精管再吻合術の要望が多くなりつつある。手術成績は顕微鏡使用により向上したと云われる。われわれは顕微鏡下に、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孕性の回復を希望した9例および幼児期に行われたソケイヘルニア手術時の両側精管切断例1例の計10例である。年齢は25～49歳、平均39歳である。精管切断より復元手術までの期間は4カ月より28年、平均10年であった。方法は手術用顕微鏡下に9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つた。スプリントは使用しない。

結果：出産したのは5例で、その時期は手術後1年～2年（平均1年4カ月）であつた。ちなみに全例女兒であつた。1例は術後4カ月で妊娠したが、人工中絶した。なお、精管切断より精管再吻合までの期間と、精管吻合より妊娠成立までの期間との間には相関がなかつた。最年長（46歳）の例は術後9カ月で、精液中に精子の出現をみたが妊娠にいたっていない。他の3例は未だ、手術後3カ月以内である。

精液所見でみると、出産に成功した5例および妊娠成立後に人工中絶を行なつた1例は1例を除き精液所見を調べ得たが、推定受胎日に最も近い時点のもので精子濃度は $52 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $106 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $21 \times 10^8/\text{ml}$ 、 $10 \times 10^8/\text{ml}$ 、 $25 \times 10^8/\text{ml}$ 、であり、精子運動率は34%、60%、18%、0%、10%であつた。

手術時に睾丸生検を行なつた4例では、すべての例でscore count 6前後を示し、精管切断が造精機能を障害することが示唆された。このうち、6カ月以上経過した2例は出産に成功しているので、この変化は可逆性と考えられた。

以上より、顕微鏡手術の応用による一層縫合により、精管切断より再吻合までの長短にかかわらず妊孕性の回復する可能性があることが示された。

## Clomiphene 療法

熊本大学医学部産科婦人科学教室講師

水 元 淳 一

Clomiphene citrate (Clomid®) が1961年に登場して以来、排卵障害による無月経や不妊症の治療成績は著しく改善されてきており、今日では、産婦人科の実地診療に於いて、排卵誘発に第一選択の薬剤として最も頻用されている。

しかし、排卵障害の原因には数多くの疾患が含まれ、その中にはクロミフェンの排卵誘発効果が極めて低く、他の薬剤や治療法を第一選択にすべき場合も少なくない。すなわち、臨床内分泌学的検査法の進歩に伴い、排卵障害の原因や病態が明らかになるにつれて、クロミフェン療法の適応を選択する必要性が生じてきた。例えば、種々の原因によつて惹き起こされる高プロラクチン血症では、一般にクロミフェン療法の効果は低く、プロモクリプチン療法や Hardy 氏手術が第一選択となることが多い。また、多嚢胞性卵巣症候群やその他の高アンドロゲン血症の場合も、クロミフェンの排卵誘発効果は低く、本剤と他剤との併用療法や卵巣楔状切除術などの手術療法がしばしば行われる。このように、クロミフェン単独療法の効果の低い例に対して、デキサメサゾンとの併用療法を行い、併用療法の排卵誘発効果を予知し、さらに hMG (-hCG) 療法や卵巣楔状切除術など他の治療法へ切り換えるべき手掛りとなる指標について検討した。

さらに、黄体機能不全症に対するクロミフェン療法の有効性を指摘する報告がみられる。

われわれも、黄体機能不全症を伴う不妊症婦人に対してクロミフェン療法を行い、クロミフェン投与後には、子宮内膜グリコーゲン量、グリコーゲン合成系酵素活性の亢進とともに血中エストラジオール値ならびに血中プロゲステロン値が投与前に比して上昇する成績を得た。これは、クロミフェンは卵胞期の卵胞の発育成熟を促すとともに、排卵後には黄体機能を改善して、受精卵が子宮内膜に着床するために好適な条件をもたらしたものと解釈される。

## シンポジウム II-②

## Proractinoma に対する Bromocriptine 療法

大阪大学医学部産科婦人科講師

青野敏博

近年血中 PRL 測定の普及と CT-Scan をはじめとする神経放射線学的検査の進歩により, prolactinoma は高 PRL 血症の約  $\frac{1}{3}$  を占めることが分つてきた. Prolactinoma をもつ婦人では高率に排卵障害による月経異常や不妊がもたらされるので, その治療は不妊領域において重要な課題と言える.

我々はこれ迄 microadenoma 56 例と macroadenoma 22 例の合計 78 例の prolactinoma 婦人を bromocriptine または経蝶形骨洞の腺腫摘除術で治療し, その成績を集計, 分析することができた. この結果をもとに prolactinoma の適切な治療指針を確立しようと試みた.

治療の成績は, microadenoma においては, bromocriptine 療法により 84.6% の症例で PRL 値が 30ng/ml 以下に正常化し, 排卵率は 88.5%, 妊娠率が 60.9% と良好であった. 一方手術療法では PRL 値は 60% の症例で正常化した, が, 排卵および妊娠はそれぞれ 50.0% と 43.5% にみられたにすぎなかった. 以上の成績より, microadenoma の場合は原則として bromocriptine を第一選択すべきと思われる.

Macroadenoma の症例には原則として手術療法を行っている. 本治療により PRL 値の正常化は 50%, 排卵と妊娠もそれぞれ 27.3% および 30.8%, 症例にしか得られない. しかし術後に bromocriptine を追加投与すると 90.9% の症例において PRL 値が正常化し, 54.5% の排卵率と 57.1% の妊娠率を上げることができた.

各種の治療により microprolactinoma で 39 例, macroadenoma で 20 例が妊娠した. 妊娠例については, 血中 PRL 値の測定と, 眼科受診により, 腫瘍の再増大をチェックしているが, これ迄妊娠中に視力, 視野の異常をきたした症例はなかった. しかし bromocriptine による妊娠例に初期の自然流産がやや多く, 術後例では妊娠後期に尿崩症の発生がみられることがあり, DDAVP の点鼻を要した.

以上の成績から, 妊娠を希望する prolactinoma 婦人の治療指針として, 以下の如き方式が提案されよう. まず microprolactinoma は bromocriptine 療法を第一選択とし, bromocriptine 無効例や, 副作用のため服用が困難な場合に限って経蝶形骨洞手術を行う. Macroprolactinoma は妊娠中に腫瘍が増大する可能性があり, 手術療法を優先する. 手術後の PRL 値の低下が不十分であったり, 妊娠中に PRL 値が異常上昇し, 腫瘍症状がみられた場合には bromocriptine の追加投与を行えばよい.

なお, bromocriptine 単独投与が無効の場合に domiphen や tamoxifen を併用すると排卵が誘発されることや, microadenoma 症例に bromocriptine を術前投与すると, 手術療法の成績が低下することについても触れたい.

## HMG-hCG 療法

東京大学産科婦人科学教室講師

木下勝之

無排卵症に対する HMG-hCG 療法が Lunenfeld らにより導入されて以来、高い排卵率と妊娠率が確認されてはいるものの、この方法では、卵巢過剰刺激症候群や多胎妊娠さらに流産が多い等、いまだ解決されない問題が存在する。当科では、1978年以後、HMG-hCG 療法の症例に対して、超音波断層法で卵胞発育を follow up し、同時に、血中、尿中エストロゲン、血中プロゲステロンを測定してきた。そこで、これらの症例に対し、統計的処理を加え、上記問題点に関して考察した。HMG-hCG 投与スケジュールは、消退出血の5日目より HMG (75~150 IU) 投与し、卵胞発育の状態を観察して増量した。hCG の投与は、卵胞成熟徴候が認められた時点で、5000 IU を2~3回筋注した。

妊娠した症例は40例中24例であり、妊娠成立までの周期は3.8周であった。妊娠例のうち、超音波で卵胞発育を追跡し得た15症例のうち、単一卵胞の発育は2例で、残り13例(86.7%)は、複数個の卵胞が発育しており、そのうち10例は単胎(76.9%)、2例は双胎(15.4%)、1例は品胎(7.7%)であった。

卵巢過剰刺激症候群は、単胎8例、品胎で1例、計9例(56.3%)に認められた。単胎であったものは、単一卵胞例(1/2)で、また、複数の卵胞が発育した例の61.5%に認められた。

hCG 投与前の血中  $E_2$  値でみると、卵巢過剰刺激の認められなかった症例では360 pg/ml、一方、卵巢肥大の認められた症例では、918 pg/ml と、 $E_2$  値は高値を呈した。尿中エストロゲンを簡易測定法で測定すると、尿中エストロゲンが150ng/ml 以上であれば血中  $E_2$  値は1500pg/ml 以上であった。

一方、排卵の瞬間を超音波断層法で確認すると hCG 投与から排卵までの時間は30~37時間であった。

hMG の漸増法により卵胞発育をまって、hCG に切り変える投与方法では、上記のごとく、妊娠例では56.3%に卵巢過剰刺激は認められ、かつ、23.1%は多胎妊娠であった。

しかし、卵胞発育が多数であった86.7%でも、すべてが多胎妊娠とはなっておらず、多胎妊娠の成立には、多発排卵以外の要因が存在すると思われる。そこで、HMG-hCG 療法における超音波断層法ならびに尿中エストロゲン測定を用いた管理法につき考察する。

## HMG の 隔 日 投 与 方 法

長崎大学医学部産婦人科助教授

石 丸 忠 之

HMG-HCG 療法における重要な問題点として副作用（多胎妊娠，卵巢過剰刺激症候群）の発生が挙げられる。副作用発生要因として，①患者の状態，②HMG 製剤中のFSHとLHの含有量，③HMGの投与方法ならびに量，④HCGの投与方法ならびに量などが考えられる。今回私どもは副作用発生要因のうちHMGの投与方法をとり挙げ，HMGの隔日投与と連日投与における副作用と排卵効果を中心に比較し，隔日投与法の意義について検討した。さらに卵巢過剰刺激症候群OHSSの発生予防法としての超音波断層法(USG)の意義についても検索を加えた。血中FSH動態：無月経患者にHMG 1日75~300IUを10回注射した場合，連日投与(7例)での血中FSHの増加程度は隔日投与(5例)に比し大であった。連日投与の非生理的增加現象は卵巢に過剰の刺激を与えることが想像される。排卵とOHSS発生率：連日投与法(59例，257周期)の際の周期別排卵率68.5%およびOHSS発生率24.1%に対して，隔日投与法(54例，118周期)ではそれぞれ39.0%および4.2%であった。なお無排卵周期症および1度無月経例における隔日投与法の周期別排卵率(38周期)は63.2%であった。また同一症例に両投与法を施行した23例のうち隔日投与(78周期)のOHSS発生率は11.1%であり，連日投与の41.0%と比較し，明らかに低率であった。発生卵胞数：隔日投与法発生卵胞総数および長径15mm以上の卵胞数の平均は $4.7 \pm 0.4$ および $1.2 \pm 0.2$ 個であり，連日投与の $5.9 \pm 0.3$ および $2.4 \pm 0.2$ 個と比較し明らかに減少していた。家兎を用いた検討でも同様の結果を得た。このように隔日投与は連日投与に比しOHSSの発生率や発生卵胞数が少ないので，副作用防止の面から考えると有利な方法であると思われる。隔日投与法は全体的にみて排卵率は低いが，軽度の無排卵症に使用する価値は高い。HCG投与量：OHSS発生群におけるHCG投与量を検討した結果，HCG量とOHSS発生率との間に一定の関係は認められなかった。また同一症例において両投与法を施行して，排卵誘発に成功し，かつこの時のHCGの投与法と量が同一であった症例において，OHSSの発生は連日投与を行つた周期のみに認められた。さらにHCG切替え以前にOHSSが発生した症例も認められた。以上の事から，HCGよりもHMGがよりOHSSの発生に関与している可能性が示唆された。血中estrogen値とUSGによる卵胞monitoring：OHSSはhyperestrinismが原因となるが，血中estrogen値とUSGによる総卵胞断面積(FS)はよく相関する。FS $7.0\text{cm}^2$ 未満では重症OHSS(卵巢長径10cm以上)の発生は認められず，FS測定はOHSS発生の指標となりうる。また卵胞長径は排卵の指標として価値があり，18mm以上であればその可能性はきわめて高い。このようにUSGによる卵胞発育のmonitoringはHMGの副作用防止とHCGへの切替え時期の決定に役立ち，簡便な点からも今後大いに期待される方法である。

## シンポジウム II-⑤

LHRH およびアナログによる性腺  
機能の賦活を抑制

東京医科歯科大学産婦人科助教授

西 望

*in vitro* で下垂体細胞は LHRH の間歇的刺激に対し、細胞中のG含有が枯渇するまでも、放出を続ける事実が示されている、ヒトでアゴニストを間歇的に投与してゆくと、視床下部性無月経では、70%の症例で排卵が誘起される。正常月経周期を示す婦人に LHRH アゴニスト (D-Leu<sup>6</sup> LHRH エチルアミド; TAP 144) を1日 50 $\mu$ g 点鼻投与すると E<sub>2</sub>, 黄体期Pの低下がみられ増量すれば、排卵は抑制される。一方同量を膣坐薬で用いると E<sub>2</sub>, P および FSH のレベルが上昇する。Gはドパミンにより放出は抑制される。これを間歇投与した時の G, PRL のレベルの変動を検討し、それに基き、CB 154を間歇投与して効果を観察した。性腺賦活効果は著明であり、下垂体に対しては LHRH 間歇刺激を CB 154 による間歇抑制が共に加療をして有効であることが示された。TAP 25 $\mu$ g を黄体最盛期に負荷し続いて HCG を与えると P は一旦下降し再び上昇する。FSH では迷に急激な下降を示し月経が発来する。*in vitro* で顆粒膜細胞を培養し、これに FSH および TAP を附加すると、前者のみの場合に比しメヂューム中および細胞内の CAMP, CGMP, E<sub>2</sub>, P の放出は何れも低下する。刺激は早期には軽度におこり後期に著明となる。ラット子宮による標識 E<sub>2</sub> のとりこみは TAP および TRH によつて著明に抑制される。この観察は HCG やGによる子宮肥大がアゴニストにより抑制されるという報告を支持する。かえるモルモットで微小電極刺入によるシナプス膜電位の変動を LHRH および TAP のパーフェージオン下に観察した。LHRH および TAP は脱分極活動電位の放出を誘起する。TAP は LHRH の10倍の活性を示した。この観察も生理作用の発現に関与していると考えられる。

LHRH およびアゴニストによる加療は中枢末梢双方の効果を考慮して行うべきことが示されている。臨床的に、HMG と HCG, クロミッドと HMG, HCG 療法において、CB 154 を併用すれば、PRL のレベルと関係なく性腺賦活効果が著明になる。同時に OHS がおこり易い。その発症は HCG の負荷後におこる。

TAP を用いて排卵せしめると妊娠率は稍低下するが、OHS を呈した1例 (E<sub>2</sub> 1500pg/ml, P. 60.8ng/ml) を含み、8例の妊娠例はすべて単胎であり、重篤な発症は回避されている。

## シンポジウム II 追加発言

## Clomiphene, HMG の併用による排卵誘発

— 適応, 投与方法を中心として —

東京医科歯科大学医学部産婦人科講師

小山 嵩 夫

IVF-ET の実用化などに伴い, 最近排卵誘発における clomiphene human menopausal gonadotropin (hMG) の適応が広がる傾向が認められる. 今回は無排卵周期症, 黄体機能不全, 生理不順などの症例を中心として, clomiphene hMG, hCG 併用投与による排卵誘発を行ない, 投与方法, 投与量の違いによる効果を, 主として内分泌学的に検討した.

Clomiphene は 50mg/日, 又は 100mg/日 で, 月経周期 3 日目又は 5 日目より 5 日間投与, 症例によっては 3 日目より 50mg/日, 10 日間投与を行なった. 同時に hMG を月経周期 5 日目より, 75IU/日又は 150IU/日を, 連日又は隔日に投与し, 卵胞成熟を monitoring し, hCG に切換えた. Monitoring は主として頸管粘液にて行ない, 超音波診断も時に実施した. 卵胞, 排卵期, 黄体期に採血を行ない, 血中 LH, FSH,  $E_2$ , progesterone (P), prolactin を RIA にて測定した. 症例によっては, 黄体期後期に子宮内膜日付法を行ない, 参考とした.

原則として, 正常周期婦人には投与しなかつたが, clomiphene-hMG-hCG 療法により, 連日投与時は, 排卵の時期は比較的把握しやすかつた. 隔日投与の場合は, 頸管粘液の monitoring のみでは, 排卵の timing が把みづらいこともあり, hMG 投与により, かえつて卵胞期が長びく症例も認められた. 黄体期の血中 P レベルは一般に自然排卵周期よりも高く, 100ng/ml 以上と, 排卵直前の超音波所見と併せて, 複数の排卵が推定されるような症例も認められた. Clomiphene の併用により, 一般に hMG の単独投与よりは, hMG の投与量に減少が認められる傾向があつた.

子宮内膜日付診は黄体期中期から後期にかけて行なつたが, 血中 P レベルの正常周期に, 必ずしも日付診が一致するとはかぎらず, 不一致例もかなりの割合に認められた. 黄体機能の推定における血中ホルモン値と, 内膜診の診断的役割の検討は, 今後の課題といえよう.

排卵障害で, clomiphene-hCG 療法のみでは, 十分な反応の認められない症例には, hMG を積極的に投与することは, 効果があると考えられる. しかし投与前に内分泌学的な検索を十分に実施し, 卵巣の機能を推定しておくことは, その後の治療をより効果的にするとともに, 無計画な治療により, かえつて病態をこじらせることを防ぐ点でも, 必須のことといえる.

Clomiphene-hMG-hCG 療法は 適応と投与方法のまともを得たものであれば, 妊娠率の向上により貢献するものと推定されるが, 詳細については, 今後も症例の積み重ねが必要と思われる.

# 一 般 演 題

## 1 自然排卵並びに妊娠に至った hypergonadotropic hypogonadism の 2 症例

久留米大学産科婦人科学教室

三田村民夫、井上哲朗、矢野禎男、梅津純也、綱脇現、有馬昭夫、  
薬師寺道明、加藤 俊

hypergonadotropic hypogonadism の症例は日常の不妊診療で時折経験するが、その有効な治療法は確立されておらず、現在ホルモンの補充療法が行なわれているにすぎない。しかし稀に排卵または妊娠成功例の報告があり、その症例や治療法によっては妊娠の可能性があることが示唆されているもののその取扱いに苦慮することが多い。我々も続発性無月経で当科受診し、FSH, LH が高値を示したため hypergonadotropic hypogonadism を疑った不妊症例 2 例を経験し、1 例目に対して Kaufmann 療法を 10 クール行なったところ FSH, LH の値の低下が認められたため更に 3 クールを追加した結果、基礎体温は高温相を持続、超音波診断装置で GS 像を認めたため妊娠と診断できた。2 例目は当初施行した HMG+HCG 療法に対して抵抗性を示したため Kaufmann 療法を中心とした補充療法に切り換え経過観察を行っていたが、エストラジオールの値その他の所見より卵胞の成熟が示唆され、基礎体温上より排卵が考えられた。

今回、これ等の 2 症例について文献的考察を加え検討したので報告する。

## 2 視床下部性腺機能低下症 3 例の治療経験

大森赤十字病院泌尿器科 ○池本 庸

東京慈恵会医科大学泌尿器科 小寺重行、御厨祐治、町田豊平

視床下部性腺機能低下症の治療にはゴナドトロピン療法や、ゴナドトロピン放出ホルモン (LH-RH) 療法など種々の治療法がおこなわれている。しかし、症例により治療に対する反応は様々で、未だ確立された治療法はない。今回われわれは視床下部性腺機能低下 3 症例を経験し、治療効果について検討したので報告する。

対象：対象は視床下部性ゴナドトロピン単独欠損症 (22 歳) 1 例、Kallmann 症候群 (19 歳、29 歳) 2 例である。これら 3 例はいずれも外性器發育不全を主訴として来院し、精液採取不能の状態であった。睾丸容積はいずれも 2 ml 以下で、血中 LH、テストステロンは 4 mIU/ml、2 ng/ml 以下と著明に低下していた。しかし、LH-RH 負荷により LH、FSH は高値をしめた。また 2 例については嗅覚障害をみとめた。以上よりいずれも視床下部の障害による hypogonadotropic hypogonadism 血症と診断した。治療方法：対象 3 例に対し、まず HCG 単独療法 (3,000 IU 週 1 回投与) をおこなったが、睾丸容積の増加は認められず、精液採取も不可能で改善が認められないため、つづいて HCG/HMG (3,000~6,000 IU/75~150 IU 週 1 回) 療法を 24~96 週間施行した。さらに Kallmann 症候群には LH-RH の鼻腔内噴霧療法を試みた。結果およびまとめ：視床下部性 gonadotropine 単独欠損症では HCG, HMG 長期療法により二次性徴の発現、精液採取が可能となるなどの改善が認められたものの、睾丸容積には変化は認められなかった。Kallmann 症候群の 2 例ではともに HCG, HMG 併用療法で血中テストステロン値が正常に復し、精液採取も可能となり精液量は約 1 ml と改善が認められた。しかし LH-RH 鼻腔内噴霧療法では血中 LH, FSH、テストステロンが高値をしめさず治療効果も不十分であった。以上視床下部性腺機能低下症 3 例に対する内分泌療法を検討したが、十分な結果がえられなかった。これらの結果に対し、ホルモン治療における投与方法、投与期間について若干の考察を加え報告する。

## 3

## 姉妹において認められたFSH単独欠損症

金沢医科大学産科婦人科学教室

○富田 哲夫, 石間 友明, 村田 均, 高林 晴夫, 杉浦 幸一,  
桑原 惣隆

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は女性では比較的稀な疾患であるが、今回、姉妹における先天性ゴナドトロピン、とくにFSH単独欠損症の興味ある症例を経験したので報告する。症例は年齢21才と24才の姉妹で、何れも原発性無月経を主訴として来院している。体型、身長、体重、性毛、外性器の発育状態はほぼ正常に近いが、内性器は発育不良である。染色体検査では兩人共46XXであった。内分泌学的検査の成績は次のとおりである。姉の方は、FSH 1.9 mIU/ml 以下で、LH 3.1~5.7 mIU/ml, PRL 7.0 ng/ml, HGH 4.8 ng/ml, TSH 2.1  $\mu$ U/ml, ACTH 22 pg/ml であった。LHRH test は2 step test においても無反応で、Gestagen test 陰性、Kaufmann療法では2クール目に反応が認められた。一方、妹の方は、FSH 1.9 mIU/ml 以下で、LH 3~3.7 mIU/ml, PRL 11 ng/ml, HGH 4.8 ng/ml, TSH 2.5  $\mu$ U/ml, ACTH 73 pg/ml, 尿中17KS値8.6 mg/日, 17OHCs値3.2 mg/日であった。LHRH test は無反応、Gestagen test 陰性、Kaufmann療法には反応し、HMG-HCG test では排卵は誘発されなかったが、 $E_2$ 値は前値の10 pg/ml 以下より4日目には46.8 pg/ml, 8日目には438 pg/ml と上昇を示した。以上の結果より両者ともに、下垂体前葉のデルタ細胞、とくにデルタ2細胞が何らかの原因で先天的に障害を受けているものと推測される。

## 4 体重減少性無月経の長期予後に関する検討

九州大学医学部婦人科学産科学教室

○堂地 勉, 尾上敏一, 吉満陽孝, 大塚治夫, 大久保信之, 中村元一,  
中野仁雄

はじめに) 急激な体重減少後生じた無月経(以下体重減少性無月経とする)は、体重が回復しても必ずしも無月経は改善されないという報告があるが、長期に通院する症例が少ないためかその長期的予後まで言及した報告は少ない。今回、我々は体重減少性無月経の症例について、その長期予後と臨床像、内分泌検査との関連について検討し興味ある結果を得たので報告する。

方法) 九大産婦人科を受診した体重減少性無月経の症例で、その後通院を中止したのものには、アンケート調査を含む予後の追跡を行った。体重の変化、月経異常、基礎体温による排卵の確認などの臨床像とLH, FSH,  $E_2$  に関して検討を加えた。

結果) 体重減少性無月経の長期的な経過をみると、体重の回復と共に多くの例で自然に月経が発来した。また元の体重に回復して月経発来まで、2年以上を要するものが多いが、個人差が非常に大きかった。月経が発来しなかった症例は、体重が回復しない例、思春前期に発症した原発性無月経の例が含まれていた。またLH-RHテストに良好な反応を示し、Estrogen Provocationテストに反応の不良な症例も長期的には月経が発来するようになった。

結論) 体重減少性無月経では、体重が回復してもなかなか月経が発来しないという従来の報告は、性機能回復の一断面を見ているため、長期的予後は大旨良好であるといえる。

## 5

体重減少のラット性周期に与える影響  
—減少の期間・程度と性周期回復—

福井医科大学産科 婦人科学教室 ○小辻 文和・麻生 武志・富永 敏朗

体重減少性性腺機能低下症の発症機序解明を目的とし、雌ラットにおける体重減少時の性周期の変化、体重減少の期間や程度と体重回復期の性周期の関係を観察した。

研究方法： 4日周期を有する11週令のWistar系雌ラットを3日間の絶食の後1日食餌量を8gに制限し、制限後14日目（第1群）、30日目（第2群）、60日目（第3群）より再び自由摂食とした。また第4群では制限時の食餌量を12gとし60日目より自由摂食とした。これらのラットの全過程における体重の変化、腔スミア観察による性周期の変化を各群について比較した。

結果： 体重の変化—食餌制限により体重は急激に減少するが12日目頃よりほぼ一定となった。また自由摂食再開後12日目頃に実験開始前体重に帰した。体重減少に伴う性周期の変化—食餌量制限後8日以内に全例が連続非発情を示すに至った。体重回復過程での性周期の変化—第1群は自由摂食再開後7～8日目に腔スミアは発情期像を呈し以後4日周期の規則的な性周期を示した。第2群は7～8日目に発情期像を呈した後15～17日目まで不規則な周期を示し、以後4日周期の規則的な性周期を示すようになった。第3群は7～9日目に一過性に発情期像が観察されたが再び連続非発情となり17日～19日目まで持続し、以後1～2回の不規則周期に続いて正常4日周期へと移行した。第4群は6～8日目より正常4日周期が観察された。

考察： 体重減少の期間の長期化や減少度の増大に伴い体重回復後の性周期の正常化が遅延することが明らかとなった。今後体重減少・回復過程での視床下部—下垂体—卵巣系を中心とする内分泌動態を解析することにより、体重減少性性腺機能低下症の病態解明に迫りたいと考えている。

## 6

卵胞発育に及ぼすHCGの影響とその生理的意義

自治医大産婦人科

○近 沢 幸 嗣 郎, 荒 木 重 雄, 本 山 光 博,  
玉 田 太 郎,

（目的）HCGは卵胞発育を障害する事は良く知られているが、そのメカニズムの詳細は不明である。此度、流産から初回排卵までのホルモン動態及び妊娠初期卵巣の形態学的検索からHCGの卵胞発育に及ぼす影響を検討した。

（方法）対象は10名の不全流産の婦人と2名の子宮筋腫及び慢性付属器炎を合併せる妊婦とした。流産患者では子宮内容清掃術後基礎体温と血中ホルモン動態から排卵までの経過を観察した。合併症妊婦の開腹により得た両側卵巣は30μ毎に連続切片を作成し、小卵胞から大卵胞までの形態を詳細に調べた。

（結果）子宮内容清掃術後3週間以内に10名中7名において基礎体温の上昇と血中プロゲステロンの上昇を認め排卵が確認された。排卵した例では血中及び尿中HCGがほぼ正常にもどり、その後約2週間を経て排卵がみられた。卵巣は妊娠9週と11週において剔出されたが、いずれの例でも直径6mm以上の卵胞は認められなかった。妊娠9週の卵巣には4mm以上6mm未満の非閉鎖卵胞2個、閉鎖卵胞1個、2mm以上4mm未満の非閉鎖卵胞6個、閉鎖卵胞11個、950μ以上2mm未満の非閉鎖卵胞8個、閉鎖卵胞8個、400μ以上950μ未満では正常卵胞14個、閉鎖卵胞1個であった。妊娠11週の例では4mm以上6mm未満の非閉鎖卵胞4個、閉鎖卵胞は認めず。2mm以上4mm未満では非閉鎖卵胞7個、閉鎖卵胞7個、950μg以上2mm未満では非閉鎖卵胞4個、閉鎖卵胞3個、400μg以上950μ未満では非閉鎖卵胞6個、閉鎖卵胞1個であった。

（結論）以上のデータから、高HCGの状態においては最大非閉鎖卵胞は直径6mm以上には成長せず、平均5mm程度であった。これ以上に成長した卵胞はHCGの影響で閉鎖吸収されると思われる。正常周期の基礎となる卵胞は直径4～5mm程度であり、そこから2週間の卵胞成熟を経て排卵するが、本研究結果も従来の正常周期の結果と一致する。

## 7

マウスの反復過排卵誘起に関する研究—II  
 — とくにFSHの排卵誘起能について —

日本大学農獣医学部獣医生理学教室

○遠藤 克・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、卵巢機能の減退と性腺刺激ホルモンの反復投与による抗体産生がその主な要因であろうと考えられている。演者らは、先に反復過排卵誘起における反応の低下要因の一つにHCGの反復投与が示唆されることを報告した。今回は、FSHの排卵誘起能に着目し、排卵誘起系として、HCG、LH-RHのほかFSHを用いて反復過排卵処理を試みたので報告する。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を、排卵誘起系ホルモンには、HCG、LH-RHまたはFSHを用いて処理を行なった。過排卵処理は10日間隔で4回まで反復を行なった。結果：PMSGとHCGによる過排卵処理を3回反復すると、平均排卵数は9.3個にまで低下するが、排卵誘起系ホルモンにFSHあるいはLH-RHを用いると排卵反応の低下は著しく改善された。すなわち、PMSG:HCG、PMSG:FSH、PMSG:LH-RHの4回反復試験区においても18.4個の平均排卵数が得られた。さらに、PMSG:LH-RH、PMSG:HCG、PMSG:LH-RH、PMSG:FSHの4回反復試験区で21.6個、PMSG:FSH、PMSG:HCG、PMSG:LH-RH、PMSG:FSHの4回反復試験区では29.1個の平均排卵数が得られた。

以上のように、反復過排卵誘起におけるFSHの優れた排卵誘起能が示され、マウスの反復過排卵処理においては4回目までは排卵反応の低下を防止することができたが、変性卵子数が増加する傾向にあった。

## 8 日研hMGのFSH組成と排卵誘発成績

群馬大学医学部産科婦人科学教室

伊吹令人, ○水沼英樹, 小原満雄, 田口宏中, 高橋義孝

Human Menopausal Gonadotropin (HMG) は優れた排卵誘発効果を持つ一方、卵巢過剰刺激や多胎妊娠等の副作用を有している。このHMGの副作用の発現に投与された製剤中の $\frac{FSH}{LH}$ 比が重要な要素である(五十嵐)。今回市販されているHMG製剤中で特にFSH活性が強いとされる日研HMGについて、FSHの生物活性および免疫活性を測定すると共に、不妊無月経婦人に投与して排卵および妊娠に対する効果をPergonalと比較検討した。

〔基礎的検討〕 日研HMG, Pergonal 1アンブル中に含まれるFSHの生物活性をSteelman-Pohley法、また免疫活性はNIAMDD提供のRIAキットを用いて測定した。両測定系のスタンダードには、それぞれ日研より提供されたヒト下垂体FSH, LER907を使用した。日研HMGのFSH 1IUあたりの生物活性および免疫活性はそれぞれ1.09 IU(0.58~2.22), 0.298±0.02μgであり、一方Pergonalでは0.618IU(0.36~1.04), 0.227±0.01μgであった。生物活性と免疫活性の比は日研HMGで1.222, Pergonalで0.908と日研HMGが有意の高値を示した。

〔臨床効果〕 無月経婦人15例にまずPergonalを五十嵐の式 $225 \times (1 - \frac{a}{400})$  IUにより1日の所要量を算定し、1日150~225 IUを連日筋注しCMが400mm以上になったらhCGを1万単位投与する方法で排卵誘発をおこない、次に少なくとも4週以上の間隔をあけて日研HMGを投与した。Pergonalは29周期に投与し排卵は26周期(89.7%), 妊娠は5周期に認められた。これに対し日研HMGは27周期中20周期(74.1%)に排卵を認め2周期に妊娠が認められた。一方Pergonalの排卵周期では排卵までに要したPergonalの本数は2.39±1.03本で、日研HMGによる排卵周期では2.36±1.02本と全く差を認めなかった。

## 9

## HMG-HCG療法時の副作用発現因子に関する検討

長崎大学医学部産婦人科教室

○ 淵 利雄, 石丸 忠之, 黄 宏 駿  
増崎 英明, 鮫島 哲郎, 山辺 徹

〔目的〕HMG-HCG療法時の副作用（卵巢過剰刺激症候群および多胎妊娠）の発現因子を家兎を用いて検討した。〔方法〕ニュージーランド産の白色雌家兎を用いて、①Pergonal (75IU/日)を連日5日間投与後、24時間目にHCG1,000IUを投与した群（HCG投与群、5羽）、HMGのみを投与した群（HCG未投与群、5羽）および生食水を連日6日間投与した群（コントロール群、5羽）について卵巢重量を測定、②両側卵巢摘出家兎に、Pergonal (75IU/日)を連日5日間投与し、24時間後にHCG1,000IUを投与した群（卵巢摘出群、5羽）と卵巢存在家兎に同様の処置を行った群（卵巢保有群、5羽）の腹水量を測定、③Pergonal, HumegonおよびHMG「日研」（FSH69.1IU, LH2.4IUを含有）をそれぞれ1日10IUを連日5日間および翌日にHCG1,000IUを投与し、腹水、血中ヒスタミン、卵巢重量、総卵胞数および出血卵胞数について比較検討した。〔成績〕①HCG投与群、非投与群およびコントロール群の卵巢重量はそれぞれ $2.16 \pm 0.80$ ,  $1.43 \pm 0.43$  および  $0.17 \pm 0.08$  gであり、HCG投与群では明らかに増大していた。②卵巢保有群ではすべて腹水の貯留（ $0.4 \sim 4.8$ ml）が認められたが、摘出群の1羽を除く4羽には腹水は認められなかった。また摘出群で腹水が認められた1羽（6mlの腹水）の腹腔内は強度の癒着と炎症所見が認められた。③HMG「日研」投与群における卵巢重量は、PergonalおよびHumegon投与群と比較して明らかに増加していたが、腹水についてはPergonal投与群が最も少なかった。またHCG「日研」投与群の総卵胞数および出血卵胞数は、Humegon投与群と比較して明らかに増加していた。しかし、PergonalとHumegon投与間には有意差は認めなかった。血中ヒスタミンは3者間に有意差はなかった。以上より、副作用発現にはHCGやHMGのLH/FSH比の違いなどが関与することが示唆された。また卵巢過剰刺激症候群の腹水貯留には卵巢の存在が必要と思われた。

## 10

## Premature ovarian failure(POF)患者の搏動性LH、FSH分泌に対するestrogen, progesteroneの影響について

（北大産婦人科） ○吉田 博、花谷 馨、大河内俊洋、桜木則宏  
田中俊誠、藤本征一郎、一戸喜兵衛

われわれはPOF患者においては末梢血でのLH、FSHの搏動性分泌(pulsatile release)が認められることを報告してきた。本研究においてはestrogenおよびprogesteroneがこの搏動性分泌に与える影響について検討した。生殖年齢にありLH、FSHが高値を示した13症例を対象とした。Premarin (20mg, iv)注射前後およびDuphaston(15mg/日×5日)服用前後において15min間隔で5-15回採血し、LH、FSHを測定した。以下の結果をえた。1. Premarinの急性効果：注射後40-60minでLHの平均値の低下と搏動回数(frequency)の減少が11例中9例(81.8%)に認められた。FSHには変化が認められなかった。2. Premarinの慢性効果：注射後24時間ではLH、FSHともに平均値の低下とfrequencyの減少が認められた。3. Duphastonの効果：服用後24時間において7例中2例(28.6%)にのみ搏動性分泌パターンに変化を認めた。以上の結果よりPOF患者のLH、FSH搏動性分泌に対してはestrogenがより深く係わっていることが予想された。このことはPOFに対する治療、とくに排卵誘発法を選択する上で重要と考えられた。

## 11

## 中枢性無月経の成因について

京都大学医学部第2内科

中井義勝

中枢性無月経と考えられる神経性食欲不振症(AN)、多嚢胞性卵巣(PCO)および心因性無月経(PA)患者における月経異常の成因を検討した。ANで体重が正常化した、月経が再来しない症例8例、PCO5例、PA3例を対象とした。GnRH 100 $\mu$ gを静注し、血漿LH、FSHの反応を検討した。次にオピエート受容体の特異的拮抗剤であるナロキソン(NX) 6.4mgを4時間点滴静注し、投与前2時間、投与後1時間の計7時間の間20分毎に採血し、血漿LH、FSHの反応を検討した。ANの血漿LH、FSHの基礎値は正常下限で、GnRHによりLHは過剰に反応した。本症8例中、5例の血漿LHのパルスはほとんど認めず、NXの投与によりLHパルスの振幅および頻度は影響をうけなかった。3例では血漿LHはパルス状に分泌されたが、NXにより振幅、頻度ともに影響をうけなかった。PCOの血漿LHの基礎値は高値で、FSHは低値であった。GnRHの投与によりLHは過剰に反応した。本症では、血漿LHはパルス状に分泌され、うち3例では、その頻度は正常人より多かった。NXの投与によりLHパルスの振巾は増加したが、頻度は影響されなかった。残り2例では、LHパルスの頻度は少なく、正常人の黄体期に類似していた。NXの投与によりLHパルスの頻度および振巾ともに影響されなかった。PAの3例においては、LHの基礎値は正常ないしは高値で、GnRHの投与により過剰反応した。本症例ではLHパルスの頻度は正常人より多く認められ、NXの投与によりLHパルスの振巾は増加したが頻度は影響されなかった。以上の成績から中枢性無月経の成因は単一ではなく、3型に分類された。1型はLHパルスの振巾、頻度共に低下しており、ANで認められた。2型はLHパルスの振巾は増加、頻度は減少しており、ANの1部、PCOの1部で認められた。3型はLHパルスの振巾、頻度共に増加しており、PCOの1部、PAで認められた。3型ではLH分泌不全にエンドルフィンが関与している可能性がある。

## 12

## 単独高LH血症性排卵障害例の臨床的特徴

東京大学産婦人科

○木下俊彦、武谷雄二、水野正彦

〈目的〉多嚢胞卵巣症候群(PCO)は単一な疾患でなくその診断基準は不統一であり、しかも最終診断は卵巣の形態や組織所見が必要とされ必ずしも実用的でない。今回PCOの代表的なcriteriaの一つである高LH正常FSH症例を抽出しその臨床像を検討した。〈対象〉無月経または月経周期異常を主訴とし高LH( $\geq 25$  mIU/ml)、正常FSH( $\leq 16$  mIU/ml)を呈した63名で、平均年齢は23.7 $\pm$ 0.5歳であった。〈成績〉①平均初経年齢は13.2 $\pm$ 0.2歳で正常群 11.9 $\pm$ 0.2と比較し有意に高合であった。②来院時の月経の状態は稀発月経79.3%、無排卵性周期症3.4%、6か月以上の無月経17.2%であり無月経中90%は第I度無月経であった。③初経後順調な月経周期を経験したのは7%であった。④身長、体重の平均は各々155.8cm、52.1kgであり肥満例は約9%に認めた。⑤多毛例は33%であった。⑥LHの基礎値は39.2 $\pm$ 1.6 mIU/mlであり非高LH群の2.7倍であった。LHRH(100 $\mu$ g)に対する反応は30分値:251.9 $\pm$ 19.4、60分値:251.9 $\pm$ 19.4、90分値:228.7 $\pm$ 21.9、120分値196.6 $\pm$ 21.6と極めて良好であった。一方、FSH値に関しては非高LH群と差異を認めず73%においてLH/FSH比が3以上であった。⑦PRL値は16.3 $\pm$ 1.4 ng/mlで17%が25 ng/ml以上であったが乳汁漏出例は皆無であった。⑧androstenedione値の平均は2.2 $\pm$ 0.3 ng/mlで90%が高値を示した。特にLHが30 mIU/ml以上だと全例2 ng/ml以上となった。testosteroneおよび尿中17-KSは各々870 $\pm$ 111 pg/ml、8.9 $\pm$ 1.0 mg/日であった。⑨clomipheneまたはbromocriptineやHCGの併用による症例別排卵率は88%であった。〈独創点〉高LH、正常FSH症例の症状、内分泌的特徴および治療成績などを明らかにした結果、いわゆるPCO症例と類似点が多く、その大部分を包含することが判明した。PCO診断基準が不明確な現在「単独高LH血症」の診断名の方が適切かつ実用的と考える。

## 13

## Dexamethazone の下垂体における抗エストロゲン作用と排卵促進効果への寄与

大阪大学医学部産婦人科

○清水郁也, 寺川直樹, 林田美代子, 堤 博久, 脇本 博, 青野敏博

【目的】clomiphene 無効の無排卵婦人に glucocorticoid を併用投与すると高率に排卵が誘発されることが知られているが, その作用機序はいまだ明らかでない。今回 glucocorticoid の排卵促進作用の機序の一端を明らかにするために以下の実験を行なった。【方法】Wistar 系成熟雌ラットの副腎と卵巣を除去し, その1週間後に dexamethazone (Dex) 1 mg / rat または 0.5 ml の saline を腹腔内注射し, さらに10分後 17  $\beta$ -estradiol ( $E_2$ ) 5  $\mu$ g / rat または saline を注射した後, 24時間後に断頭屠殺し, 下垂体重量ならびに細胞質の progesterone receptor (PgR) を測定した。また, Dex 前投与の有無の両群について,  $E_2$  投与 1, 4, 24時間後に細胞質と核の estrogen receptor (ER) を検討した。【結果】下垂体重量は  $10.1 \pm 0.2$  mg から  $E_2$  単独投与後24時間で  $11.2 \pm 0.2$  mg に有意に上昇し, Dex の前投与を行なうとこの上昇は認められなかった。また, 細胞質の PgR は  $12.8 \pm 1.2$  fmol / 10 mg pituitary から  $E_2$  単独投与後24時間には  $34.9 \pm 3.4$  fmol / 10 mg pituitary に上昇したが, Dex の前処置によりこの上昇は有意に抑制された。なお Dex 単独では下垂体重量ならびに PgR 量に有意な変動を与えなかった。細胞質 ER 量 ( $71.4 \pm 6.0$  fmol / 10 mg pituitary) は Dex の投与によって変化せず, Dex 前投与下に  $E_2$  を投与した群でも細胞質 ER はすみやかに核内に移行し, 24時間後には replenishment がみられ,  $E_2$  単独投与群との間に ER の動態の差を認めなかった。【考察】Dex は下垂体において抗 estrogen 作用を有し, それは ER を介しない作用であることが明らかになった。このことより glucocorticoid-clomiphene 療法において, glucocorticoid は, clomiphene の抗 estrogen 作用を下垂体レベルで増強することによって排卵誘発効果を高めている可能性が示唆された。

## 14

## ラット下垂体前葉培養細胞における LHRH の FSH 放出に対する clomiphene の影響

慶応大学医学部産婦人科学教室

○白石 悟, 田辺清男, 中村幸雄, 井合登子, 飯塚理八

clomiphene は排卵誘発剤として日常広く用いられている薬剤であり, 一般的には下垂体, 視床下部に対して抗エストロゲン作用を示してエストロゲンの negative feedback を block してゴナドトロピンを分泌すると考えられている。しかしながら, その作用機序, 作用部位に関してはいまだ明らかにされていない。今回我々は FSH の放出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 ( $E_2$ ), clomiphene の影響を in vitro で検討した。

<方法>実験材料は Wistar 系成熟雌ラットの下垂体前葉を用い, collagenase, hyaluronidase さらに viokase にて酵素処理し, 生存細胞  $3 \times 10^5$  cell / well で3日間 preincubate した。4日目に  $E_2$  ( $10^{-8}$  M) clomiphene ( $10^{-8}$  M) 及び  $E_2$  ( $10^{-8}$  M) + clomiphene ( $10^{-8}$  M) を添加して, 24時間 incubation し,  $10^{-12}$  ~  $10^{-6}$  M の LHRH を添加して5時間後の培養液中の FSH を RIA に測定した。<結果> LHRH の下垂体における FSH 放出に関して  $ED_{50}$  は  $6.1 \times 10^{-10}$  M であり,  $10^{-8}$  M の  $E_2$  添加による LHRH の  $ED_{50}$  は  $4.1 \times 10^{-10}$  M となり, control の 0.67 倍で有意に低値を示した。又,  $10^{-8}$  M の clomiphene 添加の  $ED_{50}$  も  $E_2$  同様に  $4.1 \times 10^{-10}$  M であり,  $E_2$  及び clomiphene は下垂体において LHRH による FSH 放出の反応性を増大させる作用を示した。さらに,  $E_2$  と clomiphene の同時添加においては LHRH の  $ED_{50}$  は  $4.5 \times 10^{-8}$  M であり, control の 0.74 倍で  $E_2$  及び clomiphene 単独添加と同様に有意な低値を示し, 下垂体における LHRH の FSH 放出に対する  $E_2$  の作用に関して clomiphene による明らかな影響は認められなかった。

以上により, 今回の我々の実験では clomiphene は下垂体において抗エストロゲンというより, むしろエストロゲンとして作用することが示唆された。

## 15 妊娠の早期中絶後の性機能，とくに視床下部一下垂体系の機能について

徳島大学産科婦人科学教室，京都大学婦人科学産科学教室\*，大塚製薬\*\*  
 ○富岡道夫，樋口和彦，黒岩俊一郎，中郷吉二郎，森下一，森 崇英\*，  
 今川健一\*\*，池井暢治\*\*

〔目的〕妊娠の早期中絶後の性機能，とくに視床下部一下垂体系の機能回復が妊娠の持続期間によりどの様に異なるかを検討した。  
 〔方法〕①妊娠5週より38週までの正常妊婦および正常月経周期8~9日目の婦人の血中LH-RH濃度を測定した。②妊娠の早期中絶後10日目，30日目の婦人および正常月経周期8~9日目の婦人にLH-RHテストを行なった。③妊娠の早期中絶後30日目の婦人に結合型エストロゲンを投与し，血中LHの反応を測定した。

〔成績〕①妊婦の血中LH-RH濃度は正常月経周期8~9日目の婦人のそれと比較して妊娠18~23週で有意に減少し，以後妊娠末期まで漸減した。②妊娠の早期中絶後10日目のLH-RHテストで，血中FSHは妊娠5~26週中絶では投与前値も反応もほぼ正常であったが，妊娠31週以後の早期産では投与前値も低く，しかも低あるいは無反応であった。③妊娠の早期中絶後30日目のLH-RHテストで，血中FSHの反応は妊娠18週中絶ではほぼ正常であったが，妊娠22~26週中絶では半数が，妊娠30週以後の早期産では7例中6例が亢進していた。血中LHの反応は妊娠22週以後の中絶では約半数が亢進していた。④妊娠の早期中絶後30日目のプレマリントテストは妊娠6~11週中絶では陽性であったが，妊娠18~26週中絶ではbromocriptine投与例は陽性，非投与例は1例を除き陰性であった。妊娠30週以後の早期産例では全例プレマリントテストは陰性であった。早期中絶後10日目の血中PRL濃度はプレマリントテスト陰性例に比較して陽性例では有意に低値であった。

〔結論〕妊娠持続期間，特に血中LH-RH濃度と中絶後の視床下部一下垂体系の機能回復との間には密接な関連があることが明らかとなり，正常産とほぼ同じ経過をたどるのは妊娠30週以後の中絶であることが判明した。また，estrogenのLH分泌に対するpositive feedback機能の回復は中絶後の血中PRL濃度に左右されることが示唆された。

## 16

ヒト末梢血中 $\beta$ -endorphin値と性差について

東北大学医学部産科学婦人科学教室

○古橋信晃，新川 尹，岡村州博，星合 昊，鈴木雅洲

「はじめに」産科領域における末梢血中 $\beta$ -endorphin( $\beta$ -EP)および $\beta$ -lipotropin( $\beta$ -LPH)に関しては、既に著者らの報告を含め、多数なされている。しかし、正常婦人について検討された報告は少ない。今回、我々は、正常月経周期婦人について、末梢血中 $\beta$ -EP、 $\beta$ -LPH値を測定し検討した。「方法」対象は20-30才の正常規則的月経周期婦人(4例)で、BBT上卵胞中期および黄体中期の早朝空腹時に採血した。臍帯静脈血は、正常経膈自然分娩において、児の娩出直後に採血した。血漿中の両ホルモンのRIAは既に報告(日産婦誌、34:478,1982)した方法で行った。すなわち血漿からの抽出は、silicic acidを加えた後、40% acetone-0.1N HClで溶出、Sephadex G-50カラムで $\beta$ -EPと $\beta$ -LPHを分離した。RIAは二抗体法で行った。「成績」 $\beta$ -EP値は卵胞期(n=4, 23.1 $\pm$ 0.5 pg/ml, mean $\pm$ SE)に比し、黄体期(n=4, 38.2 $\pm$ 6.0 pg/ml)はやや高値を示した。女子の計8例の平均(30.7 $\pm$ 5.8 pg/ml)は男子(n=5, 12.2 $\pm$ 2.0 pg/ml)に比し有意に(p<0.03)高値を示した。 $\beta$ -LPH値は卵胞期(n=4, 547.8 $\pm$ 44.1 pg/ml)に比し黄体期(n=4, 862.1 $\pm$ 127.1 pg/ml)はやや高値を示した。女子全体(n=8, 705.3 $\pm$ 86.1 pg/ml)は男子(n=5, 598.5 $\pm$ 48.9 pg/ml)よりやや高値を示した。 $\beta$ -EP/ $\beta$ -LPH比も、ほぼ同程度(0.026-0.037)であった。臍帯血中では性差は認められなかった。臍帯血中 $\beta$ -EP値(n=10, 79.1 $\pm$ 5.9 pg/ml)は成人より有意に(p<0.001)高値を示した。臍帯血中 $\beta$ -EP/ $\beta$ -LPH比(0.145)も成人より有意に(p<0.001)大きかった。「考案」今回の検討で成人における $\beta$ -EP分泌に性ステロイドが関与している可能性が示唆された。また、 $\beta$ -EP/ $\beta$ -LPH比の検討結果より $\beta$ -EPおよび $\beta$ -LPHの分泌が成人と胎児とではやや異なっている可能性が示唆された。

尿中 $\beta$ -エンドルフィンの測定に関する基礎的検討

九州大学生体防御医学研究所

|      |       |        |        |
|------|-------|--------|--------|
| 産婦人科 | 角沖 久夫 | 宇津宮 隆史 | 松岡 幸一郎 |
|      | 吉田 耕治 | 是永 迪夫  | 門田 徹   |
| 内科   | 本松 利治 |        |        |

近年、内因性モルヒネ物質の $\beta$ -エンドルフィン（以下 $\beta$ -Eと略）の分泌動態が明らかにされ、その血中動態はACTHと平行することが知られている。一方、尿中にも $\beta$ -E様免疫活性（以下 $\beta$ -ELIと略）が存在することが知られており、今回我々は尿中 $\beta$ -ELIのRIAを試み、その基礎的検討を行ない、その臨床応用として正常月経周期婦人における尿中 $\beta$ -Eの日内変動を調べたので報告する。血漿と同様、尿からの $\beta$ -Eの抽出にはODS-シリカを用い（回収率 $85.1 \pm 4.2\%$ ）、RIAに用いた $\beta$ -E抗体は $\beta$ -LPHと100%交叉するものを用いた。<sup>125</sup>I標識 $\beta$ -EはクロラミンT法にて作製し、Sephadex G-50カラムにて精製した。尿抽出物の稀釈曲線は標準曲線とよく平行し、添加回収も良好であった。本測定系による $\beta$ -ELIの測定感度は25pg/tubeで、再現性は測定内変異係数6.9%、測定間変異係数8.3%であった。次に尿中 $\beta$ -ELIの安定性を検討したところ、室温では24時間後もその値は変わらず、尿中では $\beta$ -Eは血中に比べ安定であることがわかった。この測定方法を用い、正常月経周期婦人5名の血中並びに尿中 $\beta$ -ELIを4時間毎に測定し、その日内変動を調べたところ、血中 $\beta$ -ELIは午前4時に、尿中では午前4~8時にかけてピークが見られた。午後4~8時の低い時期には血中 $\beta$ -ELIは69.2~115.0pg/ml、尿中 $\beta$ -ELIは60.5~86.4pg/ml、ピーク時はそれぞれ200.9~279.2pg/ml、249.7~338.7pg/mlであった。尿は夜間濃縮されるため、同時に測定した尿比重、尿Cr、尿量で尿中 $\beta$ -ELI値を補正したところ、同じく午前4~8時にピークを示すパターンが得られた。血中 $\beta$ -Eは分解されやすく、サンプルの取扱いは臨床で難点が多いが、その点尿中 $\beta$ -Eは取扱いが容易で、かつ正常人の微細な日内変動もとらえられることがわかり、尿中 $\beta$ -E測定の臨床応用の可能性が示唆された。

## 正常月経周期、妊娠におけるエンドルフィン動態の研究

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

○卓山善千, 牧野恒久, 萩庭一元, 高橋 守, 飯塚理八

産婦人科領域における機能的各相すなわち、月経周期、妊娠などと血中エンドルフィンとの相関を研究し、その生理的作用ならびに臨床的意義を検討する目的で、正常月経周期、妊娠中のimmunoreactive (IR)- $\beta$ -lipotropin (LPH), IR- $\beta$ -endorphin (EP), adrenocorticotrophic hormone (ACTH)の動態をRadioimmunoassay (RIA)法により直接測定し以下の結果を得た。

- 1) 正常月経周期においては、月経期(n=7)、卵胞期(n=18)、排卵期(n=12)、黄体期(n=16)の4時期における血中 $\beta$ -EP, ACTHは共に黄体期に高値を示し、排卵期に低値を示した。 $\beta$ -LPHについては、同じく黄体期に高い傾向を示し、月経期に最も高値を示した。 $\beta$ -EP, ACTHの黄体期と卵胞期間の値には、有意差(P<0.05)を認め、 $\beta$ -LPHについては、各期間に有意差を認めなかった。
- 2) 正常妊娠経過の妊婦を、妊娠第I期(6週~13週)、妊娠第II期(14週~27週)、妊娠第III期(28週~40週)の3群に分けて測定したところ各期における血中IR- $\beta$ -LPH, IR- $\beta$ -EPの測定値は、妊娠が進行するにつれて、増加する傾向を示した。各期各々比較したところ、 $\beta$ -EPにおいては妊娠第I期と第III期間に有意差(P<0.01)を認め、第I期と第II期間においても有意差(P<0.05)を認めた。 $\beta$ -LPHにおいては、各期間に有意差を認めなかった。

以上の結果より正常月経周期において $\beta$ -LPH,  $\beta$ -EP, ACTHは、黄体期に高値を示す傾向にあることが判明し、その機序については、他のゴナドトロピンならびに卵巣ステロイドホルモンとの関連が示唆された。妊娠経過に伴い、 $\beta$ -LPH,  $\beta$ -EPが漸次増加する傾向を示した事は、妊娠維持に関係する他のホルモンとの関連が示唆され、エンドルフィンの鎮痛作用のみでなく、他の生理作用を示唆する興味深い知見であると思われる。

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室, \*大塚アッセイ研究所

○宇井和美, 牧野恒久, 萩庭一元, 近藤善二郎, 飯塚理八, 橋村悦朗\*

目的: 1981年に, Valeらにより構造が決定された視床下部ホルモンであるCRFは, ACTHの放出因子であることから, ストレスに関与しているとされており, すでに, 内科領域において, その臨床応用が検討されつつある。そこで, 婦人科の分野で, とくに心因的要素の強いと思われる, 更年期障害や不妊症等においても, その臨床的応用が可能ではないかと考え, まずそのRIA系の確立を試みた。

方法: 合成ovine-CRFを, グルタルアルデヒド下で, BSA (Fraction V)と conjugateし, Freund's complete adjuvantと乳濁化し, 家兎に免疫し, 抗血清を作成した。免疫は, 2週間間隔で行ない, 7回免疫終了後10日目前後で採血, 血清分離した。標識抗原は, クロラミンT法により作製し, Sephadex 50 (super fine,  $1 \times 100$  cm)により精製した。緩衝液には, 0.1% BSA, 20 mM EDTA, およびトラジオールを含む0.03 M phosphate buffer pH 7.6を用いた。B/F分離には, Dextran-charcoal法および2抗体法を用いて検討した。

結果: 抗血清は, 最終希釈12,500倍で, 結合率40%を示し, 各種下垂体ホルモン (Leu-Enkepharin, Met-Enkepharin,  $\alpha$ -Endorphin,  $\beta$ -Endorphin, Dynorphin, ACTH)とは有意な交叉反応を示さなかった。本RIA系での最少検出感度は, 180 pg/tubeであり, これを用いて, 0.5 N 酢酸, boiling法を用いて抽出したrat-brainについて検討したところ, CRF標準曲線と, ある範囲で平行に近い曲線が得られた。

結語: 特異性と力価のあるCRF抗血清を作製し, CRFのRIA系を確立した。将来, 婦人科領域における, 間脳-下垂体系の研究に新たな情報を提供するものと思われる。

## 20 過去10年間の当科外来患者における性生活調査

札幌医科大学泌尿器科 ○青木正治、大野一典、熊本悦明  
東札幌三樹会病院 坂 文敏

男性のSexual activityを知る一つの方法として我々は外来患者において性生活調査を行なっている。今回、1974年から1983年の10年間に外来を受診した既婚男性で癌症例および全身状態の悪い症例を除く3022例について検討を行なってみた。調査の内容は結婚時年齢、子供の有無、現在の性交回数、若年時の性交回数、Morning erectionの有無および程度等である。

加齢による性交回数の変化を調べると20才代では週1~3回のものが一番多くみられ連日ないし週0~1回の間には98%以上の症例が分布しているが徐々にこの回数は減少し40~50才代では平均週0~1回となっている。

60才以上の高齢者は653例について調査したが60才代では性交回数は平均月1~2回で70才代以上になるとSexual activityを有するものはわずかに275例中71例(25.8%)であった。

年代別のインポテンスの頻度は30才代1.5%、40才代7.5%、50才代22.2%、60才代46.6%、70才代72.7%、80才代88.5%、と50~60才に急激なSexual activityの低下が認められた。

これは欧米の報告例に比べかなり高頻度となっている。次に、睪丸の容積別に性交回数を調べてみると20~50才までは睪丸容積による性交回数の差はほとんど認められないのが50才代、60才代では睪丸容積が13cc以下のものでは性交回数がやや少ない傾向が認められた。また対象症例のなかで睪丸精細管障害を有する乏精子症、無精子症およびKlinefelter症候群の性交回数を検討したが三者間で特に差は認められなかった。

## 21

新婚インポテンスの心身医学的研究  
個人的背景因子に関する検討

聖マリアンナ医大 泌尿器科

長田尚夫 井上武夫

結婚当初、男性側の原因により、夫婦間の性交が円滑におこなえない状態で、器質的原因が除外されたものを、一般に新婚インポテンシス(honeymoon impotence)といわれている。その病態は新婚状態という共通の基盤の上に発症した機能的な男子性不全であるが、原因は多岐にわたって単一ではない。われわれは新婚インポテンシスの発症要因を解明する目的で心身医学的に分析をおこなっているが、今回は本症症例の個人的背景因子について報告する。

聖マリアンナ医大泌尿器科を訪れた新婚インポテンシス症例は48例で、インポテンシスを訴えて受診した症例の30%にあたる。これを年齢別にみると30才代が圧倒的に多かった。インポテンシス症例のうち本症の占める割合も30才代が最も高く47%であった。性障害をパターン別に分けると本症は勃起障害80%、射精障害20%であった。これらの症例を分析してみると、結婚年齢は平均31.8才で、29~34才に比較的集中して結婚年齢はかなり高い。その結婚形態は見合結婚が83%、恋愛結婚が17%で見合が圧倒的に多かった。学歴は高等学校卒業以下とそれ以上に進学したものに分けると1:3で高学歴に多かった。結婚するまでに1度も性交が完遂されたことのない1次性の本症症例について結婚前の性的経験について調べると、勃起障害では83%が童貞で結婚しており、射精障害では全例童貞でこのなかには自慰の経験すらなかったものが半数に認められた。結婚してから受診するまでの期間は最低1週、最高12年と広範囲であった。ロールシャッハテストから本症症例に共通する心理状態として、自我機能の脆弱さ、男性的同一性の未確立、母子関係における発達心理学的問題、感情表出の抑制があげられ、射精障害ではこれらに加えて強い衝動性の内在が認められた。また、本症症例のうち勃起障害では離婚する割合が比較的高く、早期の受診が望まれる。

## 22

## Sexual stimulation score(SSS)を用いたインポテンシスの鑑別診断

高松赤十字病院泌尿器科

○

川西泰夫 今川章夫

インポテンシスの鑑別診断に、勃起の測定が必要であるが、幾つかの未解決の問題がある。夜間陰茎勃起現象(nocturnal penile tumescence;NPT)を終夜睡眠ポリグラフィと共に記録するREM-penogramは再現性が高くまた、生理的、非侵襲的であるが、本法には設備が必要であること、入院を要すること、時間がかかることなどいくつかの欠点がある。これに対し、性的視聴覚刺激に対する陰茎の変化を記録するaudiovisual sexual stimulation;AVSSは簡便であるが、負荷した性的視聴覚刺激に対する各個人の感受性にはばらつきがあり、結果として得られるtumescenceの程度を同一条件下のものとみなせないため、その判定は非常に困難かつあいまいなものとなる。

我々はこの簡便であるが、刺激の定量性に問題のあるAVSSを実用化するために、正常成人に対して、性的刺激負荷による陰茎以外の変化;脳波、血圧、脈拍数、呼吸波、galvanic skin reflex(GSR)、球海綿体筋筋電図を同時測定した。これらのうち収縮期血圧の変化は陰茎周の変化と5%以下の危険率で相関があり、拡張期血圧の変化率、GSRの変化数、呼吸数の変化、及び呼吸の深さの変化と陰茎周増加率の間には1%以下の危険率で正の相関関係を認めた。これらのパラメーターからSexual stimulation score(SSS)を作成した。AVSSにおいてSSSと陰茎周増加率は正常人では、 $y = 3.2x + 11.6$   $r = 0.774$  ( $P < 0.01$ )と正の相関を示した。本法では、被験者の刺激に対する陰茎周増加率が妥当なものか、低値なのかを比較することによりインポテンシスの鑑別診断が可能であり、すでに72回日本泌尿器科学会総会で発表した。

今回はSSSを用いたAVSSとREM-penogramを同一症例で比較検討し、SSSを用いたAVSSの有用性、問題点について検討したので報告する。

## 23

## 男子不妊症患者における精液中の微量元素に関する研究

筑波大学泌尿器科

○梅山知一, 石川博通, 武島 仁, 吉井慎一, 矢崎恒忠, 小磯謙吉

社会的背景の変化や不妊に対する関心の高まりとともに男子不妊症患者は、年々増加する傾向にある。一方 trace element は、生体内には微量に存在するにすぎないが、身体の構成成分としてまた様々な酵素の活性中心として機能し、その存在は生体活動にとっては必須のものと考えられている。また測定技術の進歩にともないその代謝および生体内における役割についても関心が高まりつつある。なかでも Zn は、他の臓器に比べて前立腺に高濃度に含有され、男子不妊症との関係でも古くから研究が進み、精巢発育、精子形成、精子の運動などに影響を及ぼすと言われている。さらに近年になって、Cu, Cd, Pb, Se などのいくつかの金属の精子形成およびその運動との関連性が言及されてきた。

そこで我々は男子不妊症患者の精液中の種々の trace element の測定を試みた。対象は、本院及びその関連病院を受診した男子不妊症患者 25 名とした。方法は高周波誘導結合プラズマ発光分析法を用い、4 日間の禁欲の後に得られ、硝酸および過塩素酸にて灰化処理された精液中の Al, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Sr, Zn, Mo, Pb, Se の 16 種類の微量元素について分析した。またその成績と精子濃度、運動率、奇型率および血中 FSH, LH, テストステロン、プロラクチン値とを比較し、さらに健常人の精液中 trace element 値も合せて検討したので報告する。

## 24

## ヒト精漿中 LHRH 濃度について

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, 関 隆, 谷本 敏, 飯塚理八

近年 異所性ホルモンとして、卵巣および精漿中の LHRH 様因子がリセプターと共に、とくにラットにおいて検出され論議されている。今回我々は ヒト精漿中 LHRH に着目し、酸エタノール法にて抽出後 RIA にて測定し、精子の濃度および運動能との相関につき検討を加えた。

当科不妊外来に、精液検査目的にて訪れた 103 症例を対象とした。精子濃度、運動率判定後、精漿を遠沈分離し、精漿の 3 倍容積の 99% 酸エタノールを加えて除蛋白し、その上清を 50°C にて窒素ガス流下に蒸発乾固させた。サンプルは 0.01 M リン酸緩衝液に溶解後、RIA にて LHRH を測定した。

103 検体の 運動率および精子濃度に関する分布は、一様にかたよりなく分布しており、全体の平均値を境いとして、精子濃度に関してまず 低濃度群・高濃度群の 2 群に分け、さらに運動率に関しても同様に低運動率群・高運動率群に分け、全体を 4 分割した。

精漿中 LHRH 濃度に関しては、410.5 pg/ml から 不検出値 (<25.0 pg/ml) まで分布していた。上述 4 分割群についての LHRH 濃度 (平均土標準誤差, pg/ml) は、とくに低精子濃度群に着目した場合、高運動率群では  $54.0 \pm 9.3$  (N=14)、低運動率群では  $94.4 \pm 17.3$  (N=32) と有意な平均値の解離 (P<0.05) がみられた。また、正常精液所見 (精子濃度が  $50 \times 10^6$ /ml 以上で、運動率が 80% 以上) の場合 LHRH 濃度は  $73.2 \pm 9.6$  (N=16) あるのに対して、無精子症例の場合  $112.1 \pm 33.0$  (N=13) と値がいくらか高い傾向が認められた。

以上、ヒト性殖においても LHRH 様因子が精子形成過程に何らかの役割をもつ事が示唆されたと考える。

## 25 ブタ精子, 精漿の乳酸脱水素酵素

東邦大学第1産婦人科学教室 ○伊藤 元博, 中岡 義明, 有沢 克夫  
東邦大学生化学教室 渡辺 仁, 天野 久夫

解糖系のバイパスの一つであり, 生化学的に重要な代謝経路であるペントースサイクルが哺乳類精子に存在するか否かを知る目的で, ブタ精子を使用し, 2', 5' ADP-Sephrose 4BによるAffinity chromatographyを施行し, 本経路の第1段階に働く鍵酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素, 次の反応酵素である6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素の分離を試み, その結果を第3回アンドロロジー学会に報告した。今回本法においてフラクションの前半に溶出される乳酸脱水素酵素(LDH)のアイソザイム分画について若干の知見を得たので報告する。ブタ精液を2600×gで20分間遠心し, 精子と精漿を分離し, 精漿除去後10 mMメルカプトエタノール, 5 mM EDTA 3Naを含む0.1 M Tris-HCl Buffer pH 7.6を等量加え攪拌後, 超音波処理しホモジナイズ後, 4°C, 105000×g, 60分間冷却遠心施行。得られた上清を精子粗抽出液とし, 一部を本実験に使用し, 残りの抽出液を2', 5'-ADP Sepharose 4Bをつめたカラムに吸着し, 1 mMメルカプトエタノール, 5 mM EDTA 3Naを含む0.1 M Tris-HCl Buffer (pH 7.6)で溶出し, つづいて5 mM NADを添加し, 各フラクションのLDH活性およびアイソザイム分画について検討した。精子粗抽出液および上記Buffer添加, 5 mM NAD添加時のアイソザイム分画は異なった分画を示した。単一の試料であるブタ精子において各々異なった分画を示したことは興味ある知見であるが, 詳細については現在検討中である。尚ブタ血清, 精漿についても比較検討した。

## 26 人精液中の遊離脂肪酸

社保中央病院泌尿科・○森山堅重・松本 英亜  
東京医大生化・山根 基輝・柳沢 勇

広範囲の遊離脂肪酸(FFA)の各々を高感度で測定するために蛍光検出・高速液体クロマトグラフ法(FHPLC)を新たに開発し, この方法を用いて人精漿中の各FFAを定量し, 正常試料と無精子試料の差異を比較検討した。又, 正常精液に[1-<sup>14</sup>C]酢酸を混ぜ, 精子のFFA合成能を観察した。

〔方法〕精漿に内部標準物質を添加し, 硫酸酸性後, CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>CN=1:4の混液に抽出した。未反応の過剰DPをSep・Pak・Silicaにて除去した後, 逆相系FHPLC分析した。他方, [1-<sup>14</sup>C]酢酸混入後の新鮮精液は37°C, 20分間インキュベート後に精漿を分離し, 上記方法で処理後に, FHPLCの各FA・DPピークに相当する流出液を集め放射能を測定した。

〔結果〕メタノール系とアセトニトリル系の2種類の展開剤で同一試料を個別に分析することにより, クロマトグラム上で互いに重なるFA・DPを分離して測定できた。尚, 各FA・DPの1 ml当りの蛍光強度は一定であり, 主なFFAにおける回収率はいずれも90%以上であった。正常精漿中では, C2, C10, C14, C16, C18などの飽和FFAが比較的高値であったが, C16=1, C18=2, C18=1などの不飽和FFAは血清中の値に比し低値であった。尚, 正常精漿と無精子精漿における各FFA含有量の差異はみられず, 精漿中各FFAの大部分は前立腺又は精嚢腺に由来するものと考えられる。[1-<sup>14</sup>C]酢酸からの<sup>14</sup>Cの取り込みはC22=6, C14, C16=1, C18=2, C16, C18=1, C20, C22で観察され, 精子が短時間内にこれらのFFAを合成し精漿中に放出しているものと考えられる。

27 精漿中の Epstein-Barr virus 早期抗原 (EBV-EA) 誘導物質に関する研究(I)  
: EBV-EA 誘導活性と精液所見について

京都大学泌尿器科学教室 野々村光生、金岡俊雄、真田俊吾、岡田謙一郎、  
吉田 修  
京都大学微生物学教室 徳田春邦、伊藤洋平

Raji 細胞表面への EBV-EA 発現率を検査することによる、発癌における promotor の *in vitro*での検出法として開発された方法を用いて、不妊外来を受診した男子不妊患者について、精液所見、精漿中 acid-phosphatase, fructose, Zn, Mg, Na, K, Cl, Ca, 精漿および血清中の testosterone, FSH, LH, prolactin と精漿の EBV-EA 誘導性との関係を検討した。

EBV-EA 陽性を示したものは、精子濃度  $40 \times 10^6/ml$  以上の男子の 39% (44人中17人) なのに対し  $20 \times 10^6/ml$  より大で  $40 \times 10^6/ml$  未満の男子の 52% (23人中12人)、 $1 \times 10^6/ml$  より大で  $20 \times 10^6/ml$  の男子の 66% (38人中25人)、 $1 \times 10^6/ml$  以下では 67% (21人中14人) であり、EBV-EA 陽性率と精子濃度とは負の相関を認めた。また、精子運動率 60% 以上の男子、10~60% の男子、10% 以下の男子で、EBV-EA 陽性率はそれぞれ 47% (83人中39人)、64% (33人中21人)、88% (16人中14人) であり精子運動率の低下とともに EBV-EA 陽性率の増大傾向がみられた。

精漿中および血清中の testosterone, FSH, LH, prolactin や、精漿中 Na, K, Ca, Cl と EBV-EA 発現率との間には正負とも相関は認められなかった。精漿中 Mg の値は、EBV-EA 陰性者では  $213.9 \pm 18.3 mg/dl$  (Mean  $\pm$  S.E.M.,  $n=35$ )、陽性者では  $168.8 \pm 10.9 mg/dl$  ( $n=46$ ) であり、EBV-EA 陰性者の方が精漿中 Mg 濃度は低値であった。精漿中 Zn 濃度は EBV-EA 陰性者では  $179.5 \pm 14.4 mg/dl$  ( $n=48$ ) 陽性者では  $154.0 \pm 10.8 mg/dl$  ( $n=66$ ) であり、精漿中 acid-phosphatase は EBV-EA 陰性者では  $61.9 \pm 7.8 \times 10^4 K.A.U.$  ( $n=36$ )、陽性者では  $55.9 \pm 4.2 \times 10^4 K.A.U.$  ( $n=46$ ) であり、Zn, acid-phosphatase とともに EBV-EA 陰性者に高い傾向を認めた。精漿中 fructose は EBV-EA 陰性者では  $237.8 \pm 28.7 mg/dl$  ( $n=18$ )、陽性者では  $254.2 \pm 25.0 mg/dl$  ( $n=20$ ) であり、有意ではないが、EBV-EA 陽性者に精漿中 fructose がやや高い傾向がみられた。

以上をまとめると、EBV-EA 陽性者と陰性者との間に有意差のみられたのは精子濃度と精漿中 Mg 濃度であり、いずれも EBV-EA 陽性者の方が低値であった。

28 精漿中の Epstein-Barr Virus 早期抗原 (EBV-EA) 誘導物質に関する研究(II)  
: 二分採取による各精漿の TPA による EBV-EA 誘導に及ぼす影響について

京都大学泌尿器科学教室 金岡俊雄、野々村光生、真田俊吾、岡田謙一郎、  
吉田 修  
京都大学微生物学教室 徳田春邦、伊藤洋平

精漿の EBV-EA 誘導活性を 200 例について検討したところ精漿中の Mg と負の相関があることより、前立腺液中に EBV-EA 誘導を抑制する物質が存在する可能性が考えられた。そこで二分採取により精漿を前立腺成分と精囊腺成分に分けて、各々の EBV-EA 誘導活性と、既知の EBV-EA 誘導物質である TPA の EBV-EA 誘導に及ぼす影響について検討した。

方法、材料

京都大学泌尿器科不妊外来通院中の患者 30 名の精液を二分採取し  $-20^\circ C$  にて凍結保存し、実験直前に解凍、 $1000 rpm/min$ 、10 分間遠心分離にて得られた精漿を試料とし、その EBV-EA 誘導活性と TPA の EBV-EA 誘導に及ぼす影響を Raji cell を用いて調べた。

結果

- 1) 前立腺成分と精囊腺成分、両者の EBV-EA 誘導活性に差は認めなかった。
- 2) 前立腺成分は TPA の EBV-EA 誘導を抑制する傾向を認めた。
- 3) 精囊腺成分は TPA の EBV-EA 誘導を有意に促進した。 ( $P < 0.01$ )

考察

精漿の前立腺成分中に TPA の EBV-EA 誘導を抑制する物質が、精囊腺成分中には TPA の EBV-EA 誘導を促進する物質が含まれる可能性がある。また EBV-EA 誘導物質は TPA, Teleocidin, Saccharin 等のいわゆる promotor との重複があり、今後、前立腺癌、膀胱癌、子宮癌等の尿路性器癌との関連も検討していく予定である。

## 29 ラットの Male Reproductive System における $\gamma$ -GTP Activity の局在性と Aging について

横浜市立大学医学部 泌尿器科, 中検生化学\*  
公平昭男, 五島明彦, 今野 稔\*, 大島博幸

$\gamma$ -Glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP) は, アミノ酸代謝に関与する Enzyme である事は知られている。しかし, その生理学的役割については, いまだ明らかでなく reproductive system におけるそれについても例外ではない。今回, male reproductive system における  $\gamma$ -GTP Activity の局在性と Aging についてラットを用いて検討をおこなった。

(方法) ウィスター系オスラット (2-18 週令) を用い睾丸, 副睾丸, 精囊, 前立腺における  $\gamma$ -GTP 活性 (以下活性) を以下の方法で検討した。(1) 臓器ホモジュネートについて  $\gamma$ -L-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide を基質とし生成された 3-carboxy-4-nitroaniline を 410nm にて測定した (生化学自動分析装置, ABBOTT-VP)。結果は mIU/mg. protein として表現した。(2) 組織切片について  $\gamma$ -L-glutamyl- $\beta$ -naphthylamide を基質として, 組織化学的に活性の局在の状態を検討した。(Glenner, 1961)

(結果および考按) (1) 臓器ホモジュネートを用いた活性については, 副睾丸 (特に頭部) が最も高く, 次いで精囊, 前立腺に認められた。睾丸ではほとんど認められなかった。(2) 週令と共に, 活性の増加がみられ adult に達するとほぼ一定の値を示した。(3) 組織化学的検討では上記(1)とほぼ同様の傾向を示した。副睾丸では, 内腔上皮の最内側 (Iuminal border) に高い活性がみられた。精囊でも同様の傾向がみとめられたが, 前立腺では, わずかの活性しか認められなかった。睾丸では, 精細胞, ライディッヒ細胞, セルトリー細胞いずれにも活性は認められなかった。 $\gamma$ -GTP の臓器分布については, 腎, 脾に次いで reproductive system が高いとする報告がみられる。しかし, これについて詳細な検討はみられていない。今回の自験例の結果からは, 特に副睾丸, それも頭部に高い活性が存在することが判明した。

## 30 Radioimmunoassay と Enzyme activity assay による精漿中の腺性 Kallikrein に関する検討

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室  
○佐藤博久, 小林俊文, 飯塚理八  
ミュンヘン大学医学部 E.Fink, W.-B. Schill

Kallikrein-Kinin 系因子の生殖生理への関与を示す報告が最近多くなっている。とくに精子運動能との関係は, In vitro で証明されており, 臨床面においても男性不妊症の治療に Kallikrein が用いられている。しかし精漿中の Kallikrein の性状や分布に関し不明の点が少ない。今回, 私達は精漿中の Kallikrein の測定を RIA 法で行ない, 同一検体について合成基質を用いて酵素的検討を加えた。

正常者および男性不妊症患者 30 名の精液を用いた。さらに 11 名は分画射精によって精液を採取した。RIA 法の検体は精液を遠心分離し,  $-18^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。Enzyme activity assay は新鮮精液を用いて行なった。RIA 法では尿より精製純化した腺性 Kallikrein によって作成した抗体を用いた。酵素法では合成基質として Ac-Phe-Arg OEt (APA) を用い, 366nm の吸光度を測定した。精漿をゲル濾過し, 各分画を RIA 法および酵素法により測定した。分画射精によって得られた精漿は RIA 法によって測定した。

30 例の精漿中 Kallikrein 濃度の平均値は, RIA 法では 61.7ng/ml, APA を用いた Enzyme assay では 94.4mU/ml であった両者の相関係数は  $r=0.818$  と有意に高かった。ゲル濾過の結果, RIA 法と酵素法は, 最大のピークを示す分画では一致するが, 他にアプロチニンで抑制されないピークが酵素法ではみられた。尿と異なり, 精漿中には Kallikrein 様の作用を有する他の酵素も存在し合成基質を用いた精漿中 Kallikrein の定量は困難であった。RIA 法による分画射精の測定の結果, 総 Kallikrein 量の 69.6% ( $p < 0.0025$ ) が第一分画にあり, 精漿中 Kallikrein は前立腺由来と考えられた。

## 31 男子生殖器におけるKallikrein-Kinin系の検討

第2報：男子生殖器におけるKallikreinの局在と豚Kallikrein投与による精漿中ヒトKallikrein濃度の変化

札幌医科大学 泌尿器科 ○斉藤誠一、大野一典、丸田 浩、熊本悦明  
同 第2内科 島本和明、飯村 攻

(目的) 我々は、第28回日本不妊学会総会において、ヒト精漿中にKallikreinが高濃度で存在することを報告した。そこで、今回は、男子生殖器におけるKallikreinの局在を明らかにするとともに、豚睪より抽出されたKallikrein製剤投与前後の精漿中ヒトKallikrein濃度を比較し、精子濃度、精子運動率に及ぼす影響について検討した。(対象と方法) Kallikreinの局在については、各種泌尿器科的手術で得られた睪丸、副睪丸、前立腺、精嚢腺、精管をPeroxidase antiperoxidase法で染色した。その際、用いた抗体は、ヒト尿より精製されたKallikreinを家兎に免疫して得たものである。また、正常者4例、不妊症患者10例に対し、豚Kallikrein600単位を3日～3ヶ月経口投与し、その前後で精漿中ヒトKallikreinやAcid-Pの濃度、および精子数、精子運動率を比較検討した。なお、ヒトKallikreinは、すでに報告したRIA法で、Acid-PはKing-Kind法で測定した。(結果) ヒトKallikreinの局在については、睪丸精細管内のsertoli細胞、副睪丸および前立腺の腺細胞が特異的に染色され、精嚢腺、精管には認められなかった。さらに豚Kallikrein投与後の精漿中ヒトKallikrein濃度は、投与開始3日目には増加しており、10例の1ヶ月後の精漿中濃度は、投与前に比し約2倍の増加であった。なお、100、300、600単位とdose-responsiveに上昇する結果が得られた。また精漿中のヒトKallikrein濃度の上昇とともに、精子数、運動率も10例中8例(80%)に増加が認められた。(結論) 以上の結果から、Kallikreinは男子生殖器において、睪丸のsertoli細胞、前立腺および副睪丸の腺細胞に局在し、そこから精漿中に分泌されることが示唆された。また、豚Kallikrein投与により、精漿中Acid-PやヒトKallikrein値が共に上昇することが認められた。このことは、豚Kallikreinは、睪丸、副性器の機能を賦活し、その結果として、上述の所見が得られたものと考えられた。

## 32

ヒト男性副性器におけるACPaseの局在の電顕的観察

日大医学部 泌尿器科

○山本忠男、平野大作、権 秉震、森田博人、岡田清己

ヒト男性副性器には他臓器と比較し多くのACPaseが存在しており、またヒト精漿中にも多量のACPaseが含まれていることは広く知られている。ヒト男性副性器におけるACPaseの局在を観察することは、生殖の機構を解明する上で意義のあることと考える。今回、我々は酵素組織化学的方法であるGomori法を用いてヒト男性副性器におけるACPaseの局在を電顕的に観察した。組織は冷2%グルタルアルデヒドにて固定後、 $\beta$ グリセロリン酸を基質とする浸漬液中にて反応後、オスミウム酸にて後固定し、アルコール脱水、Epon包埋後超薄切し、酢酸ウランおよびクエン酸鉛液にて短時間の電子染色を施行後、電子顕微鏡にて検鏡した。副睪丸の頭部および尾部では、ライソゾームおよびゴルヂ装置にACPaseの強い活性をみとめた。また頭部では細胞頂部付近に存在する小胞にもその活性をみとめた。精嚢腺上皮細胞では、ライソゾームに活性をみとめ、また前立腺々腫の腺上皮細胞では、ライソゾームおよびゴルヂ装置以外に、形態上多胞体を呈するいわゆる分泌空胞にその活性をみとめた。ヒト男性副性器におけるACPaseの局在は、その臓器により若干異なることが観察された。

### 33 包皮 Androgen Receptor の検討

高知医大泌尿器科

○大橋洋三, 森岡政明, 藤田幸利

目的：手術（環状切除術）により得られた臨床材料をもとにして，cytosol, nuclear extract 中の R-1881 receptor assay を行い，年齢との対比を行った。

方法：2才から44才の23例を対象にし，frozen tissue を細切し liquid nitrogen 中で粉砕，powder 状にしたものを，Hicks and Walsh の方法に従い cytosol と crude nuclear extract を調整した。binding study は  $^3\text{H}$ -R1881 の 0.0625 ~ 1 nM (5 point) で行った。B/F の分離は 0.25 % DCC にて行った。

結果：23例の total androgen receptor sites (cytosol NBS + nuclear NBS) の平均値は 12.97 f mol/mg prot. であり全年令を通じて一定であった。一方，思春期前期 (2才~11才) の13例では，nuclear extract が12例中10例で nd, cytosol NBS は平均 10.78 f mol/mg prot. と cytosol に優位に高く，思春期および成人になると nuclear extract NBS が平均 9.49 f mol/mg prot と，cytosol 平均 5.40 f mol/mg prot. に比して高値であった。

考察：思春期前期でも cytosol 中には R 1881 binding protein は十分に検出されるが nuclear 中にはほとんど出現していない。一方，思春期以後の症例では，nuclear extract 中に多く検出される傾向にある。receptor 蛋白の分布状況の変化は，年齢，外性器の sexual maturation に対応するものと考えられ，Fichman K. R. and Walsh P. C. らの報告と一致した結果であった。

### 34 特発性男子不妊症における精細管壁弾性線維について

名古屋第一赤十字病院泌尿器科 ○山本雅憲, 金井 茂, 夏目 紘

名古屋大学医学部泌尿器科 三宅弘治

特発性男子不妊症の精巢生検の組織所見として特徴的なものに精細管壁の肥厚がある。この現象が一次的，あるいは二次的なものにせよ，このために間質から精細管腔内への物質代謝が防げられ造精機能の低下が生ずるものと思われる。

今回我々は，特発性男子不妊症の精細管壁弾性線維に注目し，精巢生検により得られた試料をもとに光顕レベルではワイゲルトの弾性線維染色により，又電顕レベルでは，0.25% タンニン酸を混じたグルタルアルデヒド固定により弾性線維を同定し，その変化を観察した。対照としては精管結紮時の生検標本を用いた。その結果，特発性男子不妊症においては光顕レベルで弾性線維の染色性は薄く，かつ肥厚した精細管壁の外側にのみ認められた。電顕レベルでは弾性線維の量は減少し，又膠原線維の増生により，弾性線維はあたかも外側へ押しやられた形として観察された。

## 35 移動睾丸における睾丸障害

千葉大学医学部泌尿器科学教室

○片海善吾, 角谷秀典, 川村健二, 布施秀樹, 柳 重樹, 伊藤晴夫, 島崎 淳

【目的】移動睾丸は睾丸機能障害を来たさないもので, 睾丸固定術を行なう必要がないとする報告が多い。しかし, 睾丸障害を起こすという1~2の報告もみられる。そこで, 移動睾丸の手術適応の有無について知るために以下の研究を行なった。

【対象および方法】千葉大学泌尿器科を睾丸の位置異常を主訴として来院したもので, 片側あるいは両側移動睾丸を認め, 睾丸固定術を行なった11例(4才~11才:10例, 成人:1例)を対象とした。手術時に両側睾丸計測と睾丸生検を施行した。ヘマトキシリン・エオジン染色標本で精細管横断面あたりの精祖細胞数を計測した。

【結果】片側正常位, 片側移動睾丸の4例では移動睾丸は正常位睾丸に比し睾丸容積は小さく, 精祖細胞数も少なかった。片側移動睾丸, 片側ソケイ部停留睾丸4例では, 移動睾丸とソケイ部睾丸とで, その容積および精祖細胞数よりみて, どちらがより障害されているかについて一定の傾向はみられなかった。両側移動睾丸の2例でも牽引による下降の程度と睾丸障害とでは比例関係はみられなかった。片側移動睾丸, 片側ソケイ部停留睾丸の成人例では, 移動睾丸の方が睾丸容積が大きく, 睾丸組織像も良好であった。

【結論】片側移動睾丸, 片側正常位の場合には正常位睾丸に比し移動睾丸は障害されていた。したがって, 睾丸固定術の適応がある。

## 36 実験的停留睾丸の研究(第10報) 一造精機能障害に対するアンドロゲンの効果について一

東京慈恵会医科大学泌尿器科

○小寺重行, 池本 庸, 御厨祐治, 町田豊平

目的: ラット睾丸に対し実験的に停留睾丸を作成し造精機能障害をおこさせ, これに対しテストステロン, デハイドロテストステロンを長期持続投与し, 造精機能の回復の程度について検討した。

実験方法: 60日令wister今道系ラット15匹に対し, エーテル麻酔下にて両側睾丸を腹腔内に固定し実験的に停留睾丸を作成した。その後, 3週目にこの睾丸を陰嚢内に再度固定し, 5匹にはテストステロンを投与し(T群), 他の5匹にはデハイドロテストステロンを投与し(DHT群), 他の5匹を対照群とした。いずれも睾丸固定術8週後に採血し, これらの下垂体, 睾丸を摘出, 各組織を光顕, 電顕的に観察した。また同時に睾丸重量も測定した。アンドロゲンの投与方法は直径1.5mm, 内径1.0mm, 長さ2.0cmのシリコンチューブに粉末状のテストステロンおよびデハイドロテストステロンを封入し, これをラットの背部に埋没させた。

結果: T群, DHT群ともに睾丸重量は対照群と有意の差はみとめられなかった。下垂体についてはT群, DHT群ともにゴナドトロフスの分泌顆粒の減少がみられ, プロラクチン細胞でも顆粒の減少が認められた。睾丸組織では間質細胞は縮少し, foam cell化した細胞が増加していた。電顕的には細胞質の脂肪顆粒の極度の増加がみとめられ, 間質細胞自体の機能は低下しているものとおもわれた。またT群, DHT群ともに精細胞の増加は対照群と比較しても変化はなく, 残存した精細胞の分裂, 分化は認められなかった。またSertoli細胞ではその細胞質の空胞化がみとめられ, さらに脂肪顆粒が増加しており, 核の多形性も増強していた。

考察: 以上より造精機能障害に対するアンドロゲン長期持続投与の効果は無効であった。アンドロゲン単独投与により, さわめて少なくなった精祖細胞を再度, 分裂, 増生させることは困難であり, 今後さらに様々の内分泌治療剤や, 他の薬剤の併用によりその効果を観察する必要があると考えられた。

## 37 ヒト精巣静脈血中におけるステロイドホルモン分泌動態に関する研究 第2報 ：造精機能障害例について

昭和大学 泌尿器科

○吉田英機、藤井徳照、今村一男

我々は精巣静脈血中の各種ステロイドホルモンを測定することにより、ヒト精巣におけるこれらのステロイドホルモンの分泌動態について検討して来た。今回は男性不妊症例で精巣生検により造精機能障害の認められた7例の各種ステロイドホルモンの分泌動態について検討したので報告する。

〔症例および方法〕：症例は不妊を訴えて来院した患者中、精巣生検にて germinal cell hypoplasia の1例、germinal cell arrest の3例および germinal cell aplasia の3例である。control群としては精管欠損ならびに閉塞5例、鼠径ヘルニア2例、精管再吻合1例、インポテンツ1例、持続性勃起症1例、ムンプス睾丸尖健常例1例の計11例を用いた。これらの control 群では鼠径ヘルニアの2例以外は精巣生検にて造精機能が正常であることを確認してある。測定したステロイドホルモンは Dehydroepiandrosterone-free, conjugate (DHA-f, -C), Androstenediol-free, conjugate (AD-f, -C),  $\Delta^4$ -Androstenedione ( $\Delta^4$ -A), Testosterone-free, conjugate (T-f, -C) および Dihydrotestosterone (DHT) の8種であり、その測定方法は我々がすでに報告した LH-20カラムを用いた RIA 法により行った。

〔結果およびまとめ〕：control群と不妊症群全例とを比較したところ、Wilcoxon-Whitney-Mann の U-test ではいずれも有意の差ではなかったが、不妊症群では AD-f T-f および T-C が低下する傾向を認めた。そこで不妊症群をその精巣生検所見から germinal cell hypoplasia と arrest の4例と germinal cell aplasia の3例とに分けて検討したところ、前者では各種ステロイドホルモン値とも control 群とほとんど差は認めなかったのに対し、後者では control 群と比較し特に AD-f と T-f の著明な低下傾向を認めた。これらのことから造精機能が高度に障害されている精巣において steroidogenesis およびその代謝系に、二次的な変化か否かは不明であるが何らかの障害が起っていることが強く示唆された。

## 38 ヒト精母細胞の分離

帝京大学医学部産婦人科，同泌尿器科\*

●中村正久，石田克美\*，和久正良\*，冲永荘一，荒井 清

〔目的〕

ヒト精巣より精母細胞（太系期）の分離を試みた。また分離した細胞を用いて種々のエネルギー源の蛋白合成に対する影響を検討した。

〔方法〕

73歳の前立腺腫瘍患者より手術時に摘出した精巣を用いた。精巣はトリプシン（1mg/ml）とコラゲナーゼ（1mg/ml）処理によって精細胞を解離し2-4%牛血清アルブミン（BSA）の密度勾配を用いた速度沈降法で精母細胞を分離した。蛋白合成は [ $^{14}\text{C}$ -U]ロイシンの蛋白分画への取り込み量によって測定した。

〔結果〕

精巣（10g）をPBS中でトリプシンとコラゲナーゼ処理によって  $1.3 \times 10^8$  個の精細胞を得た。細胞浮遊液は精母細胞（太系期；15.1%），精子細胞（step 1-8；31.5%），精子細胞（step 9以後；20.6%），精子（10.8%），Leydig細胞（3.3%）であった。細胞浮遊液はそれぞれ550mlの2%と4%BSA液から作られた2-4%BSA密度勾配上にのせた後，細胞の沈降を待って3時間後にBSA液を10mlづつ取り出すことにより細胞を回収した。精母細胞分画はフラクション番号45-55に回収し77%の純度で9.5%の多核細胞が混入していた。  $7.6 \times 10^6$  細胞が回収され回収率は50.2%であった。精子細胞分画も同時に回収されフラクション番号は65-75で60%の純度で residual bodies と後期精子細胞（25%）が混入し，極少数の太系期精母細胞とがみられた。精子細胞は  $1 \times 10^7$  細胞が回収され回収率は24%であった。更に精母細胞分画を用いて，グルコース，フルクトース，ビルビン酸，乳酸（10mM）の蛋白合成における影響を検討した。フルクトース以外のエネルギー源によって蛋白合成は促進した。

## 39 乏精子症例に対する Bromocriptine 療法の評価

日本大学医学部産科婦人科学教室  
○柳沢洋二, 小笠原仁, 津端捷夫, 高木繁夫

【目的】我々は既に第27回日本不妊学会総会で正常 Prolactin (PRL)血症の乏精子症に対して Bromocriptine を長期投与し, 血中 Testosterone (T) が投与後 1 カ月と 3 カ月のところで有意に上昇し, これと平行して行った精液検査で精子の運動率が投与後 1 カ月と 4 カ月のところで有意に改善され, 且つ陰茎勃起力の増大やオルガスムス時間の延長など精子以外の性機能の改善をもたらしたことを発表した。これらの改善効果は PRL を介する Gonadotropin への影響のみでは考えられず, そこで今回, 本剤の睪丸への影響の有無を検討する目的で実験を行った。【対象】当教室を訪れた乏精子症 10 例。【方法】実験 I と II に 2 分し, 実験 I から行った。即ち実験 I ではその初日に血中 T と Estradiol ( $E_2$ ) を測定, 8, 9 および 10 日目に HCG 1000 単位をそれぞれ筋注, 11 日目に血中 T と  $E_2$  を測定し, 筋注前後のその増加率 (A) を求めた。実験 II ではその初日に血中 T と  $E_2$  を測定, その日より 10 日間 Bromocriptine 1 日 5 mg あて経口投与, 8, 9 および 10 日目に実験 I と同じく HCG 筋注の併施を行い, 11 日目に T と  $E_2$  を測定。それらの投与前後のその増加率 (B) を求め実験 I と II における増加率 (A) と (B) を比較検討した。【結果】実験 II の HCG 筋注と Bromocriptine 内服併施群の方が実験 I の HCG 筋注群よりも T の増加率が高く,  $E_2$  は低下, したがって T/ $E_2$  が増大した。【結論】Bromocriptine を投与することは PRL を介する中枢の Gonadotropin より効果と共に睪丸への影響があることをみとめた。したがって本剤を乏精子症に投与することは意義があるものと考えられる。

## 40

## プロラクチンと男子性機能障害

東邦大学医学部泌尿器科学教室  
牧 昭夫, 松橋 求, 高波真佐治, 藤尾幸司, 三浦一陽  
中山孝一, 白井将文, 安藤 弘

高プロラクチン血症患者にあっては性欲の低下や勃起不全あるいは精子減少症などをきたすことが明らかにされているが, 男性におけるプロラクチン (PRL) の役割や高 PRL 血症時の障害の発生機序については, いまだ不明な点が多い。

今回われわれは, 東邦大学大森病院リプロダクションセンターを訪れたインポテンス症例に対して血中 PRL の測定を行なってみたので, その結果を報告する。

検査対象は 317 例のインポテンス症例で, このうち血中 PRL が高値を示した症例は 28 例 (8.8%) であった。血中 PRL の正常値については  $30 \text{ ng/ml}$  以下とするものもあるが, われわれは男性では  $20 \text{ ng/ml}$  以下を正常値とした。血中 PRL が正常値を示した症例の平均値は  $8.68 \pm 3.77 \text{ ng/ml}$  であったが, PRL が高値を示した 28 例の平均値は  $47.79 \pm 48.02 \text{ ng/ml}$  であった。これら 28 例のうちには, 何らかの器質的要因のあるもの, あるいは薬物によるもの 15 例が含まれており, 特に PRL 産生下垂体腫瘍患者と慢性血液透析患者, 各 1 例が含まれていた。この PRL 産生下垂体腫瘍例は手術により腫瘍を摘出してインポテンスは改善した。

以上のように当センターにおける高血中 PRL 症例の対症に対する比率 (8.8%) は諸家の報告 (2~4%) に比してやや高いように思われた。

このほか, PRL 値と FSH, LH, testosterone 値などとの関係, さらに一部の症例ではあるが, dopamine と serotonin 値も測定してみたのでそれらの成績も合わせて報告する予定である。

## 41 男子における高プロラクチン血症例の検討

千葉大学医学部泌尿器科学教室

○皆川秀夫, 片海善吾, 川村健二, 布施秀樹, 相川英男, 伊藤晴夫  
島崎 淳

プロラクチン(PRL)は男子では精子形成過程に不可欠の役割をもち, テストステロン(T)合成に促進的に働く。これに対し何らかの理由で血中PRLの上昇をきたした患者で不妊症, 性機能障害を呈することが知られている。今回, 我々は高PRL血症が男子の性機能に及ぼす影響について知るために高PRL血症例につき検討を加えた。

【対象】 千葉大学泌尿器科で高PRL血症の発見された6例である。主訴は不妊4例, 性腺不全1例, 射精障害1例であった。これらの例に対して血中ホルモン値を測定し, 精液検査を施行するとともにLH-RHテスト, HCGテスト, TRHテストを行なった。また, 脳外科にて下垂体腫瘍の有無を検索した。【結果】 不妊の2例を除く4例に下垂体腫瘍が示唆された。低T血症を呈したのは3例であった。このうち, プロモクリブチン投与を行なった1例でT値が正常化した。射精障害の1例ではゴナドトロピン投与で射精可能となり, 妻に妊娠成立をみたが血中PRL値は変化しなかった。不妊の1例は初診時PRL値64.5であるが, 精液所見は正常で, LH, FSH, Tの低下をみた。プロモクリブチン2.5mg/日の投与でLH, FSH, Tの改善と精液量の増加, リビドーの亢進をみた。無精子症の1例と精子運動率低下をみた1例ではプロモクリブチン投与によって精液所見の改善はみられなかった。不妊を主訴とした他の1例は, プロモクリブチン投与で経過観察中である。

以上より, 高PRL血症が軽度の場合には造精機能を直接障害していないことが推測された。

## 42

## 運動負荷時における prolactin 上昇の意義

筑波大学臨床医学系産婦人科

○目崎 登, 庄司 誠, 佐々木純一, 岩崎寛和

〔目的〕女子運動選手では各種月経異常の頻度が高いが, 運動時における prolactin(PRL)上昇が, これら運動選手の月経異常発現機転において如何なる意義を有するかを検討する。

〔対象および方法〕正常月経周期を有する筑波大学一般女子学生12名(対照群)と, 女子バスケットボール部員(20名)を対象とした。被験者は基礎体温を測定し, 対照群は全員が正常2相性である。バスケットボール部員は10名は正常型であったが(正常群), 残り10名は各種月経異常(頻発月経2名, 稀発月経6名, 続発性無月経2名)を示した(異常群)。卵胞期において, 被験者の肘静脈に翼状針を留置後, TRH注射液500 $\mu$ gを筋注投与した。採血は投与前, 投与後30, 60, 90分とし, 直ちに血清を分離し, 測定まで凍結保存した。血清PRL濃度は第一ラジオアイソトープのRIAキットにより測定した。

〔成績〕A 血清PRL値の基礎値: 各群間に差異はなく, また異常高値を示す者は認められなかった。

B TRH負荷試験における血清PRL値の変動: 各群とも血清PRL値の頂値は30分後に認められ, 異常群で高い傾向が認められた。しかし, 60および90分後では各群間に差異は認められなかった。

C 血清PRL値の頂値の個別的検討: a; 90ng/ml以上を示した者は, 対照群2名, 正常群2名に対し異常群では5名であった。b; 100ng/ml以上は, 体照群1名, 正常群1名に対し異常群では4名であった。すなわち, 月経異常を有する運動選手では, TRH負荷に対するPRL分泌高反応の者が高率である。

〔結論〕1 月経異常を有する運動選手においても, 高PRL血症の者は認められず, 全員正常であった。

2 TRH負荷試験における血清PRL値の変動は, 頂値は各群とも30分後に認められたが, 異常高値(90または100ng/ml以上)を呈する者は, 月経異常を有する運動選手で高率に認められた。

3 運動時の一過性PRL分泌亢進が, 各種月経異常発現の成因となることが示唆される。

## 43

## 抗うつ剤 amoxapine と maprotiline の血清 PRL, LH, FSH に対する影響

大阪大学産婦人科

○池上博雅, 小泉 清, 門脇浩三, 陳 祝芳, 甲村弘子, 三宅 侃, 青野敏博

【目的】乳汁漏出性無月経を訴える症例の中には、しばしば向精神薬の内服による副作用としての高 PRL 血症が含まれている。今回我々は、PRL を上昇させる作用が少なく、成熟期の女性に投与しやすい抗うつ剤を探す目的で、三環系抗うつ剤の代表として amoxapine と新しい四環系抗うつ剤の maprotiline の 2 剤を選んで、血清中 PRL, LH, FSH に及ぼす影響を検討した。【方法】正常月経周期婦人 5 名に、卵胞期の午前 9 時に placebo 1 錠、amoxapine (amoxan<sup>®</sup>) 25 mg、または maprotiline (ludiomil<sup>®</sup>) 25 mg を経口投与後、薬剤の吸収速度の差、すなわち amoxapine は投与後 1.5 時間で、maprotiline は 6~8 時間で最高血中濃度に達することを考慮し、それぞれ 24 時間および 72 時間まで経時的に採血し、血清中 PRL, LH, FSH 値を RIA にて測定した。【結果】amoxapine 投与後の平均血清 PRL 値は、前値の 14.0 ng/ml から 6 時間及び 9 時間後に 64.9, 43.3 ng/ml と有意な上昇がみられた ( $P < 0.05$ ) が 24 時間で前値に復した。一方、maprotiline 投与前後の PRL 値は投与前値の平均 24.6 ng/ml から 8 時間後平均 10.9 ng/ml とやや低下したが、その後も有意な変動はみられなかった。平均血清 LH 値及び FSH 値は、薬剤服用後も有意な変動は示さなかった。【総括】以上の結果、amoxapine は PRL 上昇作用があるのに対し、maprotiline は PRL 分泌に影響しないことが分かった。作用機序は三環系抗うつ剤はセロトニンの取り込み阻害作用に関連し血中 PRL 値を上昇させるのに比べ、四環系抗うつ剤の maprotiline はセロトニンの取り込み阻害作用は弱く、血中 PRL 値にはあまり影響を及ぼさないことが考えられる。このように抗うつ剤の中には、PRL を上昇させる薬剤と影響しない薬剤があり、特に成熟期の女性に投与する際には、PRL 上昇作用のある薬剤は乳汁漏出性無月経の原因となるおそれがあり、PRL 上昇作用の少ない薬剤を選択することが望まれる。なお、maprotiline の長期投与による影響に関しては現在検査中である。

## 44

## 分娩期・産褥期における内分泌環境に及ぼす Metoclopramide の影響について

東京医科歯科大学・産婦人科 ○久保田俊郎 鎌田周作 大原基弘 尾崎喜一 小山嵩夫 西 望 斉藤 幹  
独協医科大学越谷病院 産婦人科 矢追良正

【目的】分娩期・産褥期における prolactin (PRL) 分泌機構について、第 28 回不妊学会総会にて報告したが、今回、同時期における steroid hormone 及び cortisol 動態についても検討を加えた。

【方法】A 群: 1) 妊娠 38~40 週 of 分娩第 1 期婦人 5 名 2) 産褥 0~14 日の婦人 21 名を 3 群に分け、metoclopramide (MCP) 10 mg を静注し、投与前及び投与後 30, 60, 120, 180 分に静脈採血した。B 群: Bromocriptine (BC) 5 mg/day を 3 日間以上服用した産褥婦人 5 名に対し、MCP 10 mg を静注し、同様に静脈採血した。各血漿中の PRL, estradiol ( $E_2$ ), progesterone (P) 及び cortisol を RIA にて測定し、薬剤非投与の control と比較検討した。

【成績】PRL 基礎値は、A 群分娩期で  $247.1 \pm 42.8$  ng/ml、産褥期で  $201.6 \pm 26.5$  ng/ml を示し両者に有意差はなく、B 群の基礎値は  $12.7 \pm 2.2$  ng/ml で A 群に比し有意 ( $P < 0.001$ ) に低値を示した。MCP 投与後は A 群では血中 PRL は全例で 180 分間有意に ( $P < 0.01$ ) 上昇した。△PRL の 30 分値 (peak) は、分娩期  $60.93 \pm 194.1$  ng/ml、産褥期  $447.0 \pm 62.3$  ng/ml を示し、両者間で有意差はなかった。B 群では、MCP 投与後も有意な変化は見られなかった。 $E_2$  基礎値は、A 群の分娩期  $26.10 \pm 31.9$  ng/ml に対し、産褥期  $0.74 \pm 0.10$  ng/ml と有意 ( $P < 0.001$ ) に低値を示したが、産褥各群間で有意差はなかった。B 群の  $E_2$  基礎値は  $0.20 \pm 0.05$  ng/ml で A 群の同時期に比し有意差 ( $P < 0.001$ ) が見られた。P 基礎値は、A 群分娩期  $17428 \pm 22.07$  ng/ml、産褥期  $1.94 \pm 0.44$  ng/ml、で両者間で有意差 ( $P < 0.001$ ) が見られ、また産褥各群間でも、3 日目に降有意 ( $P < 0.005$ ) に低下した。B 群の P 基礎値は、 $0.76 \pm 0.11$  ng/ml で A 群と有意差はなかった。Cortisol 基礎値は、A 群産褥期で  $1835 \pm 250$  ng/ml を示し、産褥各群間で有意差はなく、B 群基礎値も  $1182 \pm 58$  ng/ml で A 群に比し有意差はなかった。MCP 投与後の  $E_2$ , P, cortisol は、A・B 両群とも有意な変化は見られなかった。【結論】分娩期より産褥初期にかけ、下垂体の PRL 分泌予備能は同様に保たれ、また MCP は、 $E_2$ , P, cortisol 動態に影響を与えないことを示した。

## 45 妊娠中Bromocriptine療法を行ったProlactinoma 5例の検討

群馬大学医学部産科婦人科学教室

○伊吹令人, 吉田光典, 新川唯彦, 田口宏中, 五十嵐正雄

我々が経験したProlactinoma症例67例中, Macroprolactinomaは26例, Microprolactinomaは41例であるが, このうちすでに分娩を終了したものは夫々14例, 21例の計35例である。これ等の症例のうち妊娠中に激しい頭痛や視野障害をおこした5例にBromocriptine (BC)療法をおこなった。この5例はいずれもMacroprolactinomaの非手術例で, 今後のProlactinomaの治療に資するため以下の項目につき検討したので報告する。

月経異常 — 全例に認められたが, うち4例は無月経症, 1例は稀発月経であった。

乳漏 — 4例は乳漏を自覚していたが, 1例は他覚的にも乳漏は認めなかった。

眼症状 — 4例は全く自覚しなかったが, 1例は月経誘発治療をうけると月経前に視野障害がおこることを時々自覚していた。

血中PRL値 — 1例は他県で排卵誘発をうけ妊娠してから来院しているため不明であったが, 他の4例は63, 121, 568, 655 ng/mlで必ずしも著明な高値を示す例ばかりではなかった。

妊娠成立時の排卵誘発 — 1例の他県例はclomid-hCGによる排卵例であったが, 他の4例はいずれもBC療法による妊娠例であった。

妊娠中の合併症とその発現時期 — 頭痛があったものは3例で妊娠6~10週と発現がやや早く, 視野障害は4例で10~18週に初発した。

合併症の治療 — 全例にBC毎日7.5mg投与をおこない, 4例に著効を得たが, 1例は両耳側半盲が不変で2度にわたる経蝶形洞的囊腫穿刺をおこなった。

産褥 — 分娩前後にBC治療を中止した3例は乳汁分泌は良好であったがBC治療を継続した2例では乳汁分泌は認められなかった。

## 46 視野障害のため妊娠初期よりbromocriptineを投与したprolactinoma合併妊娠の1例

信州大学医学部産婦人科

○深松義人, 吉田享子, 舟本 寛, 富田和彦, 塚本隆是, 福田 透

prolactinomaを有する患者が妊娠した場合には, 腫瘍増大による合併症に留意する必要がある。今回, 視野障害のため妊娠初期よりbromocriptineを再投与したprolactinoma合併妊娠の1例を経験したので, その妊娠経過, PRLの分泌動態, 視野障害に対するbromocriptineの有効性等につき報告する。

症例は30才の未妊婦。月経は初経(12才)後順調であったが24才より無月経。結婚後, 近医でホルモン剤の投与を受けたところ, 突然頭痛, 眼瞼下垂, 複視等が出現し, 当院眼科受診。polyneuritisが疑われ, プレドニンの内服で症状は消失した。その後, 頭部CTでトルコ鞍にmass lesion指摘され, 高PRL血症, 乳汁漏出も認められることからprolactinomaの診断でbromocriptineの投与を受け, 1周期目に妊娠が成立した。

妊娠確認後, bromocriptineの投与を中止したが, 妊娠9週に頭痛, 嘔吐出現し, 視野・視力検査で視野狭窄, 視力低下が認められ, 母体血中PRLも4010 ng/mlと非常に高値なため, 以後bromocriptine 7.5 mgを再投与した。再投与後は, 頭痛等の症状は消失し, 視野・視力も改善したため妊娠を継続し, 妊娠39週に2970 gの女児を分娩した。児には外表奇形はなく, 神経学的にも特別の異常は認められず, 現在小児科でfollow-up中である。

PRLの分泌動態の推移では, 妊娠9週で4010 ng/mlと非常に高値であったが, 再投与後6日目では301 ng/mlと急速に減少し, 以後徐々に減少して妊娠38週には114 ng/mlであった。なお, 分娩時に採取した母体血, 臍帯血, 羊水中のPRL値はそれぞれ188 ng/ml, 8 ng/ml, 1405 ng/mlで, 臍帯血中PRL値は非常に低値であった。さらに, 10% FCS加Ham's F10 (95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>, 37°C)を用いて, 羊膜, 絨毛膜+脱落膜, 胎盤を24時間incubationし, それぞれの組織のPRL分泌能も検討したので報告する。

## 47

## 当院における高プロラクチン血症78例の臨床統計

横浜市大産婦人科

○長田久文 小清水強 上石 光  
白須和裕 植村次雄 水口弘司

対象) 横浜市大産婦人科に乳漏や月経異常、不妊で訪れた乳汁漏出症又は高プロラクチン血症婦人は1981~1983年の3年間で126例であった。そのうち高プロラクチン血症(血中プロラクチン値 $25 \text{ ng/ml}$ 以上)は78例であった。

結果) 1. 高PRL血症78例中乳汁漏出を有するものは60例(76.9%)であった。2. 乳汁漏出を有する60例中排卵障害をもつ婦人は53例(88.3%)であった。3. 高PRL血症の原因疾患別にみると、Argonz-del-Castilo症候群24例(30.8%), pituitary-adenoma (suspiciousを含む)22例(28.2%), drug-induced 22例(28.2%), Chiari-Frommel症候群6例(7.7%), その他4例(5.1%)であった。4. 疾患別の血中PRL値はArgonz-del-Castiloは $80.1 \pm 51.6 \text{ ng/ml}$ , pituitary-adenoma  $504.1 \pm 634.9$ , drug-induced  $110.6 \pm 60.7$ , Chiari-Frommel  $66.2 \pm 34.7$ , others  $73.9 \pm 72.9$ であった。5. 血中PRL値からみると、 $200 \text{ ng/ml}$ 以上はArgonz-del-Castiloで24例中2例(8.3%), pituitary-adenoma 21例中16例(76.2%), drug-induced 21例中2例(9.5%)であり、Chiari-Frommelでは認められなかった。更に、 $100 \text{ ng/ml}$ 以上ではArgonz-del-Castilo 4例(16.7%), Chiari-Frommel 1例(14.3%), pituitary-adenoma 20例(95.2%), drug-induced 8例(38.1%)であった。6. 高PRL血症78例中不妊を訴える婦人は34例で、そのうち17例(53.4%)が妊娠した。妊娠例の内訳と妊娠率はArgonz-del-Castilo 7例(43.8%), pituitary-adenoma 7例(70.0%), Chiari-Frommel 3例(75.0%)であった。妊娠例の治療はbromocriptine 療法8例, Lisuride 6例, Hardy手術+bromocriptine 2例, Hardy+HMG 1例であった。流産は2例(同一症例)に認められ流産率11.8%であった。分娩した11例には奇形は認められなかった。

## 48 Bromocriptine 肛門坐薬による妊娠例の解析

国立名古屋病院産婦人科

○戸谷良造, 三輪 是, 黒木尚之, 唐沢哲郎, 鈴置洋三

bromocriptine 肛門坐薬は主作用であるPRL産生抑制作用を失うことなく、副作用を著減させるため、市販されている経口剤に比し、利用価値は大きい。本剤投与による妊娠分娩例を報告し、肛門坐薬剤の有効性を明らかにすると共に妊娠成立後のbromocriptine投与の可否を検討せんとした。

昭和55年1月から昭和58年10月まで2年10ヶ月間のbromocriptine 肛門坐薬妊娠19例, 22妊娠を分析した。そのうち2妊娠は人工中絶。流産4, 拳児例12, 妊娠中4であった。5妊娠は妊娠中も本剤の投与を継続した。妊娠成立時のbromocriptine投与量は $30 \text{ ng/ml}$  2例,  $20 \text{ ng/ml}$  3例,  $10 \text{ ng/ml}$  3例,  $5 \text{ ng/ml}$  7例,  $2.5 \text{ ng/ml}$  7例, clomid併用投与例が5例であった。

bromocriptine 肛門坐薬投与による妊娠例19例のうち, macroadenoma 3例, microadenoma 3例, 機能性高PRL血症13例, 治療前血中PRL値は最高 $1200 \text{ ng/ml}$ , 最低 $42.7 \text{ ng/ml}$ の平均は190.5。新生児の平均体重は $3173 \text{ g}$ にて, 1例巨大結腸を伴う早産児例を経験した。妊娠中の血中PRL値はbromocriptine投与にもかかわらず高値であったが, 視野狭窄等は認めなかった。産褥期, 乳汁分泌は12例中10例に良好であった。妊娠中のbromocriptine投与は薬剤自身の胎児毒性の危惧は少なく, 母体の安全性を高める価値がより大であるとの印象を得た。

bromocriptine 肛門坐薬は, 経口剤同様強力なPRL抑制作用をもち, 妊娠, 拳児例が得られることを明らかにした。催吐作用の少ない本剤は妊婦への投与に適し, 妊娠時の下垂体腫大を抑制しやすいことを明らかにした。

麦角アルカロイド剤に抵抗性の高PRL血症婦人に対するTamoxifen併用の効果

大阪大学 産婦人科

○小泉 清, 池上博雅, 永原廉士, 小池浩司, 広田憲二, 清水郁也,  
青野敏博

高PRL血症の治療の際, bromocriptine や lisuride の投与に抵抗しPRLの低下が不十分な患者に遭遇することがある。今回我々はそれら患者に対し, bromocriptine ないし lisuride と tamoxifen を併用することにより好結果を得たので報告する。〔症例1〕25才, 3年間の続発性無月経, 腫瘍径10mmのmacroprolactinomaと診断された。58年11月より11週間bromocriptineを1日10mgまで漸増投与す。血清PRL値は305ng/mlから70.9ng/mlまで低下するも排卵は認められなかった。その後tamoxifenを1日20mg併用したところ, 併用8週後にPRL値は15.2ng/mlと低下し, その後PRL値は70~100ng/mlに漸増したにもかかわらず, 併用3週後に排卵を認め, 3周期目に妊娠の成立をみた。現在妊娠経過を観察中である。〔症例2〕26才, 2年間続発性無月経, 腫瘍径8mmのmicroprolactinomaを認む。Bromocriptine療法を58年12月より20週間施行す。投与量を1日10mgまで漸増することにより, PRL値は491ng/mlから61.0ng/mlまで低下するも排卵は認められなかった。その後tamoxifen 20mg併用によりPRL値は26.0ng/mlまで低下し, 併用約1週日より排卵性月経を認めるようになる。〔症例3〕37才, 続発性無月経1年半, Argonz-del Castillo症候群と診断された。58年12月よりlisurideを1日600μg投与す。PRL値は176.3ng/mlから34.4~65.8ng/mlに低下し, 2回月経を見るも高度の黄体機能不全を呈す。投与13週日よりtamoxifenを1日20mg併用することにより, PRL値は併用7週目に11.4ng/mlまで低下し黄体機能不全の改善をみる。〔結語〕我々は麦角アルカロイド剤に抵抗性の症例に対し, 投与量を増量することなくtamoxifenを併用することにより, 明らかなPRL値の低下と, 排卵誘発ないし黄体機能不全の改善を経験した。麦角アルカロイド剤抵抗性の患者に対して試みるべき治療法と考えられる。

薬剤性高PRL血症の検討

国立名古屋病院産婦人科・精神科<sup>※</sup>

○戸谷良造, 河合春雄<sup>※</sup>, 三輪 是, 黒木尚之, 柴田金光, 六鹿正文,  
鈴置洋三

98例(男64例, 女34例)の精神科受診患者の血中PRL値を測定し, 投与薬剤と高PRL血症の関連を追求した。各種精神科疾患が含まれるが, 全症例とも向精神薬等を服用中であり, 午前10時に採血した。PRL 30ng/ml未達の正常値であった症例は男55.9%, 女46.9%と若干男に多く, 高PRL例は女性例に多かった。また, 男性例は30~100μg/mlの中程度高値例がほとんどであり, 女性例は101ng/mlを超す高度高値例が高PRL例の過半数を占めていた。男性例では年令による高PRL値の頻度には一定の傾向が認められなかったが, 女性例では生殖期年令にやや頻度が高く, 且つ高度高値例が多く, estrogen分泌下における向精神剤投与がよりPRL値を上昇せしめることが推察された。

多くの症例が複数の向精神剤投与を受けており, 各薬剤のPRL値への依存度を求めることは困難であったが, 向精神薬を使用頻度の高い<sup>(1)</sup>phenothiazide誘導体投与群, <sup>(2)</sup>butyrophenone誘導体投与群, <sup>(3)</sup>tricyclic antidepressantおよび胃腸薬でもある<sup>(4)</sup>sulpiride投与群に分けて分析した。その結果, 男性例では, phenothiazine, butyrophenone, tricyclic antidepressantの単独投与では高PRLは来たし難く, これらの2剤以上の相乗作用による可能性が大であった。sulpirideを加えた症例群は高PRL頻度が高かった。女性例では, phenothiazine, butyrophenone単剤投与例にも高PRL例はみられたが, tricyclic antidepressant例ではみられなかった。単剤投与例では高度高値例は少ないのに比し, 複数剤投与例では高度高値例が多く, 相乗作用が推察された。

## 51 高プロラクチン血症性無排卵ラットに及ぼす芍薬甘草湯の効果 —作用機序の検討—

秋田大学 医学部 産婦人科学教室  
○福島 峰子・関 晴夫・五十嵐 信一

目的：排卵障害による不妊症に芍薬甘草湯を投与し、排卵—妊娠成功例を続けて経験した。その機序を知る目的で容易に得られる無排卵状態として Sulpiride 誘導高プロラクチン血症ラットで 基礎的実験を行った。

方法：ウゝスター・今道株雌成熟ラットに Sulpiride 5mg/0.5ml/日 12日間連日筋注し同時に芍薬甘草湯を 9mg, 36mg, 144mg, 288mg/ラット/日と、それぞれ異った投与量の群を作って12日間連日経口投与した。13日目の午後2—3時にウレタン麻酔下で頸静脈より採血し、同時に両側卵巣を摘出した。

血中 LH, FSH, PRL, testosterone, progesterone を RIA で測定し、摘出卵巣は全量を秤量後ホルマリンで固定し、H. E. で染色鏡検した。尚、血中 dopamin の変動、卵巣の LH, FSH, PRL 各レセプターの変動も検討した。

結果：Sulpiride 投与群は control diestrus の血中 PRL 値  $2.35 \pm 1.34$  ng/ml に比べて、 $10.13 \pm 4.12$  ng/ml と高値を示したが、LH, FSH は共に変化しなかった。また芍薬甘草湯投与群でも LH, FSH に変化は認められなかったが Sulpiride 投与で高値を示した PRL は  $3.72 \pm 1.56$  ng/ml と有意に低下した ( $P < 0.01$ )。そしてレセプターは LH-R が高く FSH-R は変化がなかった。

卵巣性 steroid の内 血中 testosterone が、sulpiride 投与高プロラクチン血症群に比し芍薬甘草湯群は有意に低く、血中 progesterone は有意に高値を示した。卵巣の組織学的変化は sulpiride を投与し続けると黄体細胞の核の変化、黄体周辺部の空隙変性・硝子様変性から古い黄体の形態を示すに対し、芍薬甘草湯を同時に投与したものではリポイド含量が多く、核の大きい新しい黄体細胞が認められ内分泌の変動を形態上からも示唆するものであった。

## 52 潜在性高prolactrine (PRL)血症における Bromocriptine と Clomid の排卵効果

獨協医大産婦人科  
○加藤廣英、北澤博文、新部哲雄、熊坂高弘

目的：安静時の血中 PRL level の正常変動域を検討し、また、TRH ないし Sulpiride test による PRL 反応値から潜在性高 PRL 血症を仮に定義し、Bromocriptine と clomid 治療を行った。方法と結果：外来患者につき PRL 値が比較的安定していると言われている午前 9 時から午後 2 時までの時間帯で留置三方滑性より 15 分毎に採血し血中 PRL, LH, FSH 値を RIA で測定した。(1) 正常性周期婦人 (卵胞期 3 名、黄体期 1 名) では PRL は小さい episodic 反応を示し全例の変動域は  $8 - 22$  ng/ml である。(2) 閉経後婦人 (4 名) では  $24 - 32$  ng/ml の範囲にあり (3) その他、高 PRL 血症 (2 名) では  $98 - 150$  ng/ml の範囲で大きい episodic の変動がみられた。以上の結果から正常性周期婦人で同時時間帯の PRL 値が  $12$  ng/ml 以上の変動差を異常と考える。(4) TRH ないし sulpiride test による PRL 反応は 8 名の正常性周期婦人では TRH:  $500 \mu\text{g}$ 、投与後 15 分値は  $11 \pm 1.2$  から  $69 \pm 10.2$  ng/ml, sulpiride  $100 \text{mg}$  投与後 30 分値は  $12 \pm 2.3$  から  $91 \pm 12.2$  ng/ml 諸家の値とほぼ一致した。PRL 値の net increase を basal level に対する % の平均値でみると TRH test では  $\Delta$  % は 520 %, sulpiride test で 650 % となり、仮に TRH test で 520 % 以上, sulpiride で 660 % 以上を PRL の予備反応著明とし (3) と (4) を潜在性高 PRL 血症と仮に判断した。(5) 今回 13 名の外来不妊患者の中から上記規定に該当した 5 名について Bromocriptine  $1.25$  か  $2.5 \text{mg}$  を連日 14 日間、同時に clomid を  $50 - 100 \text{mg}$  を併用投与し、黄体期の Bromocriptine 投与は中止して HCG 療法を行った。結果は黄体期の改善されたもの 4 名と排卵 (progesterone  $5 \text{ng/ml}$ ) を認めた。これらの症例では  $E_2$  の増加がみられた。結論：Bromocriptine が黄体機能不全例に有効なことは Del Pozo らの報告があるが我々の行った潜在性高 PRL 血症 (仮称) では Bromocriptine が有効であり血中  $E_2$  の増加により clomid の反応が良好となると考える以上に無効な例では LH が持続高値傾向があり PCO が窺えた。

## 53

卵巣機能不全を伴う不妊症に対する Lisuride Hydrogen Maleate の臨床効果

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, 富田 哲夫, 杉浦 幸一,  
桑原 惣隆

高プロラクチン血症や不妊症の患者に麦角アルカロイドである Bromocriptine 療法が一般に普及しているが、Bromocriptine には、悪心、嘔吐などの副作用が多く認められ、治療の継続に支障をきたす場合がある。最近開発されたインソリゼルギン酸タイプの半合成麦角アルカロイドである Lisuride Hydrogen Maleate (LHM) は、わずかな投与量でプロラクチン値の低下作用があり、副作用はほとんどないと報告されている。今回、我々は LHM を臨床応用する機会を得、その臨床成績、副作用などについて検討を行ったので報告する。LHM を投与した症例は 15 例あり、そのうちわけは、高プロラクチン血症 3 例、無排卵周期症 3 例、黄体機能不全 9 例であった。LHM の投与量は、 $100\mu\text{g}/\text{日}$  または  $200\mu\text{g}/\text{日}$  であり、投与法は原則として連日 3 週間投与とし、症例により一部変更したものもある。臨床成績について、高プロラクチン血症群では、2 例においてプロラクチン値の低下がみられ、1 例は判定不能であった。無排卵周期症の場合は、3 例ともに排卵の回復がみられた。また、黄体機能不全の症例は 9 例あり、そのうち妊娠成功例は 2 例あり、1 例は妊娠 12 週で流産し、他の 1 例は現在妊娠経過中である。副作用のみられた症例は 15 例中 4 例あり、悪心を訴えたものが 2 例、嘔吐を認めたものが 2 例であった。その他、頭痛、めまい、下腹痛などの副作用はみられなかった。4 例のうち 1 例は LHM 1 日量  $100\mu\text{g}$  の投与例であり、3 例は 1 日量  $200\mu\text{g}$  の投与例であった。以上を総括すると、15 例中 14 例が臨床的に有効であり、1 例は効果不明であった。また、妊娠に至った症例は 15 例中 2 例であった。副作用は 15 例中 4 例にみられたが、いずれも軽度で投与中止例はなかった。

## 54

TRH・LH-RH test による cryptic hyperprolactinemia の検出とその治療

京都大学医学部婦人科学産科学教室

○林 國城, 岡村 均, 越田光伸, 岡崎武志, 鈴木 瞭, 森 崇英

目的：我々は前学会において正常 prolactin (PRL) 血症性不妊症患者のなかに TRH test に対する PRL 分泌予備能が亢進している症例、云わば潜在性高 PRL 血症のある症例があり、これらに bromocriptine (CB-154) 療法が有効であることを報告した。今回さらに症例を追加してこの問題を検討した。方法：血中 PRL  $5\sim 30\text{ng/ml}$  の不妊症患者 126 名に TRH  $250\mu\text{g}$  と LH-RH  $100\mu\text{g}$  を静注し、その内 TRH test に対する PRL 分泌反応が比較的亢進していた患者 33 名 (黄体機能不全症 17 名、無排卵周期症 6 名、第 1 度無月経 10 名) に CB-154  $1.25\sim 2.5\text{mg}/\text{日}$  を月経あるいは消退性出血開始日より 14 日間投与した。投与症例中、妊娠の成立、排卵誘発の成功、黄体機能の改善を認めたものを有効とした。負荷結果の解析には PRL・LH・FSH の最大増加値 ( $\Delta$ , 最大反応値-基礎値), 最大増加率 ( $\Delta/\text{基礎値}$ ) 及び反応面積を用いた。成績：(1) TRH test に対する CB-154 療法有効例の最大増加率は正常婦人に比し有意に高値がみられた ( $P<0.02$ )。しかし無効例には正常例との差がみられなかった。有効例大部分の最大増加率が 7 倍以上であった。このことから cryptic hyperprolactinemia の CB-154 療法に関しては TRH test が不可欠であることが示唆される。(2) LH-RH 投与により LH の反応性については CB-154 療法の有効と無効例では両方とも反応は正常であった。(3) CB-154 療法の有効例では LH-RH test に対する FSH の分泌反応パターンは正常例と差はないが、無効例では、FSH の基礎値を除いて、 $\Delta$  FSH, FSH 最大増加率と反応面積は正常例に比し有意に低値であることが観察された (夫々  $P<0.001$ ,  $P<0.01$ ,  $P<0.001$ )。このことより cryptic hyperprolactinemia の CB-154 療法の有効性には、ある程度以上の FSH 分泌予備能が必要であると考えられる。結論：TRH・LH-RH test により正常 PRL 血症性不妊症患者のなかから PRL 分泌予備能が亢進し、しかも FSH の分泌予備能は良好症例が選別され、これらには CB-154 療法が大部分有効であると考えられる。cryptic hyperprolactinemia の病態像の検出、把握には PRL と FSH の基礎値だけでは十分ではなく、PRL と FSH の潜在分泌予備能の分析も指標の一つとなりうると考えられる。

## 55 高プロラクチン血症性及び正常プロラクチン血症性不妊症に対する Bromocriptine の臨床効果

川崎医科大学附属川崎病院 産婦人科

○板東 尚 山崎典子 松本 央 田中良憲

Bromocriptine が高プロラクチン血症性不妊症に対してすぐれた効果をもつことが報告されているが、最近正常プロラクチン血症性不妊症に対しても有効とする報告がある。今回我々は、当科にて挙児希望を主訴として来院した患者のうち血清プロラクチン値  $30 \text{ ng/ml}$  以上の高プロラクチン血症性不妊症の 48 例と  $30 \text{ ng/ml}$  以下の正常プロラクチン血症性不妊症の 56 例について Bromocriptine を投与し、その臨床効果について報告する。その効果判定は、妊娠成立をもって有効とした。Bromocriptine の投与方法は、単独もしくは clomid 等の排卵誘発剤との併用療法により月経周期 5 日目より、1 日  $1.25 \text{ mg}$  より  $5.0 \text{ mg}$  までの間で連続投与した。その結果高プロラクチン血症性排卵障害では 48 例中 7 例 (14.6%) が妊娠した。妊娠例における血清プロラクチン値の推移は、妊娠前の平均値は  $144.6 \text{ ng/ml}$  であった。そして妊娠週数が進むにつれて例外なしに増加し、ピーク時には妊娠前の 2-3 倍であった。産褥 1 ヶ月目には妊娠前の値に戻った。分娩はすべて正常分娩であり、胎児の奇形はなかった。妊娠前に microadenoma が認められた症例でも、視力障害や下垂体腫瘍の増大はみられなかった。次に正常プロラクチン血症性排卵障害では 56 例中 3 例 (5.4%) であった。そのうち 1 例が妊娠 10 週に流産し、その他は現在妊娠中である。妊娠中は特に血清プロラクチン値の異常な増加はみられなかった。以上より高プロラクチン血症性不妊症については Bromocriptine が有効であることがわかった。そして正常プロラクチン血症性不妊症における Bromocriptine の奏効機転については不明のことが多いが、症例によっては有効なものがあることがわかった。しかし、我々の経験した症例では、妊娠例が少ないため今後の検討がまたれる。

## 56 "exercise-associated amenorrhea" の検討

(第 II 報) - その内分泌動態について -

東京慈恵会医科大学産婦人科

○小田原靖, 楠原浩二, 横山 敬, 松本和紀, 木村英三, 渡辺直生,  
平間義昭, 村江正始, 安江育代, 篠塚正一, 峰屋祥一,

**目的:** 近年、女子運動選手の月経異常 "exercise-associated amenorrhea" が注目されているが、そのメカニズムの詳細は不明な点が多い。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、まず女子運動選手の性機能をアンケートおよび BBT の分析より検討し、第 28 回本学会で報告した。すなわち女子運動選手には無月経、排卵障害例が高率に存在することを明らかにした。そこで今回は、これら性機能障害を有する女子運動選手の内分泌学的背景について検討したので報告する。

**方法:** 年令が 18~19 才の体育系某女子大の運動選手を対象に、BBT を測定せしめた後、無月経群 (A 群) 5 名、無排卵周期症 (B 群) 15 名、BBT 上排卵周期を有すると考えられるもの (C 群) 19 名に対し、血中 LH, FSH, estradiol ( $E_2$ ), progesterone ( $P_4$ ), testosterone ( $T_4$ ) を RIA にて測定し、正常月経周期を有する同年代の 20 名のコントロールと比較した。

**結果:** tonic な gonadotropin 分泌は、A 群 (無月経群) は LH:  $20.7 \pm 8.9 \text{ mIU/ml}$ , FSH:  $9.3 \pm 2.7 \text{ mIU/ml}$ , B 群 (無排卵周期症) は LH:  $25.8 \pm 18.8 \text{ mIU/ml}$ , FSH:  $9.6 \pm 3.6 \text{ mIU/ml}$  で両群ともコントロールと有意差はなかった。 $E_2$  は A 群  $58.0 \pm 34.5 \text{ pg/ml}$ , B 群  $60.3 \pm 46.8 \text{ pg/ml}$  といずれもコントロールの卵胞期中期 ( $102.5 \pm 23.5 \text{ pg/ml}$ ) に比し低値であった。PRL は A 群  $8.9 \pm 4.0 \text{ ng/ml}$ , B 群  $19.7 \pm 5.0 \text{ ng/ml}$  と正常範囲内で、高 PRL 例は存在しなかった。T は A, B 両群とも異常値を示す例はみられなかった。一方 C 群 (排卵例) では LH, FSH は正常であるが排卵後の  $P_4$  が黄体期初期、中期に低値の傾向を、また  $E_2$  も低値の傾向を示し、黄体機能の不全を示した。PRL は正常範囲内であった。

以上の結果から、今回対象とした女子運動選手の排卵障害例では、運動負荷に基づくと思われる間脳の機能障害が推定され、また排卵しても黄体機能不全を伴う例も少なくない事が明らかとなった。

## 57 性成熟期排卵障害婦人の血中 hormone level と Kupperman 更年期不定愁訴について

西川婦人科内科クリニック (婦人科) ○假野隆司, 西川潔

更年期障害の原因究明を目的として 103 例の性成熟期排卵障害婦人の Kupperman (更年期) 不定愁訴の内分泌相関を検討した。排卵障害が無排卵月経周期から第Ⅰ度無月経、第Ⅱ度無月経へと高度になるに従って Kupperman 指数は増加した。また排卵障害が進むにつれて FSH, LH は有意に増加し、estrone ( $E_1$ ), estradiol ( $E_2$ ) は有意に低下した。prolactin (PRL) は低下傾向を示した。各愁訴に特徴的な内分泌像は、のぼせ・熱感の FSH, LH 高値、 $E_1$ ,  $E_2$  低値、入眠障害、易興奮、易疲労の FSH, LH 高値、 $E_2$  低値、神経質の LH 高値、 $E_2$  低値、頭痛の LH, PRL 高値、 $E_2$  低値、冷え症の  $E_2$ , PRL 低値、痺れ感、肩こりの  $E_2$  低値であった。以上の内分泌異常は各愁訴の主原因と考えられる。複数の内分泌異常が認められた愁訴では  $E_2$  低値に最も強く関連し、次いで LH 高値に相関していると推測された。正常月経周期婦人 (105 例) の排卵期に特異的に比較的高率に認められた易疲労と頭痛は LH 高値に強く相関していると考えられた。以上の結果から過半数の Kupperman (更年期) 不定愁訴は各愁訴に特異的な内分泌異常を原因として性成熟期婦人においても起こり得ることが判明した。さらに狭義の更年期障害 (自律神経失調型) の各愁訴も同様な内分泌異常に起因していると推測出来た。また上記愁訴のある性成熟期排卵障害婦人には排卵誘発を原則とした治療を行なう必要があると考えられた。

## 58

更年期様不定愁訴を有する卵巣機能不全症例に対する漢方薬療法

西川婦人科内科クリニック (婦人科)  
○假野隆司, 西川 潔

不妊期間が 5 年以上で Kupperman menopausal complaints を有する卵巣機能不全 82 例に対して体型、便通、腹診、舌診、愁訴の種類などにより選択したツムラ当帰芍薬散 (25 例)、加味逍遥散 (21 例)、桂枝茯苓丸 (19 例)、通導散 (17 例) を 1~3 ヶ月 5.0 g/day 投与し、前後の Kupperman index および radioimmunoassay による血中 estradiol ( $E_2$ , 月経周期 14~18 日, 排卵例は BBT-3~0 day), progesterone (P, BBT+7, +8 day), FSH (月経周期 5~10 日), LH (同) 値を調べた。各漢方薬の卵巣機能改善作用を判定するために卵巣機能不全を黄体機能不全, 卵胞黄体機能不全, 無排卵月経周期, 第Ⅰ度無月経, 第Ⅱ度無月経に分類し、投与後の正常例として正常月経周期, 妊娠を加えた 7 段階の grade 設定を行かない投与後の卵巣機能が grade up した場合を改善と評価し、不定愁訴に対する著効群 (Kupperman index が投与前の 1/2 以下になった症例), 非著効群 (Kupperman index が投与前の 1/2 以下にならなかった症例, 不変, 増加例も含む) 別に改善率を計算した。この結果, 著効群における卵巣機能の改善率は当帰芍薬散 (16 例) で 81.3%, 加味逍遥散 (15 例) で 93.3%, 桂枝茯苓丸 (10 例) で 80.0%, 通導散 (13 例) で 84.6% でありいずれも非著効群より高率であった。 $E_2$  値は著効群では全ての漢方薬で有意に増加したが非著効群では投与前後に有意の差は認められなかった。投与前に排卵を有する症例の P 値は著効群において全ての漢方薬投与後有意に増加した。著効群, 非著効群いずれにおいても全ての漢方薬投与前後の FSH, LH レベルには有意の差はなかった。以上の結果より「証」の合った漢方薬は卵巣機能を改善すると考えられた。その機序は gonadotropine 分泌亢進に依存しない卵胞成熟の改善作用にあると推察された。

## 59 estrogenの投与法とpositive feedback効果との関係：reboundとpositive feedbackの違いについて

自治医大産婦人科

○本山光博, 荒木重雄, 近沢幸嗣郎,  
玉田太郎

(目的) estrogenを大量投与するとpositive feedback効果によりLH surgeが発現することは周知の事実であるが, 研究者により同様の内分泌環境の婦人を対象としても反応性が異なる事が認められている。そこで私どもはこの差異が投与法の違いに起因するのではないかと考え次の実験を行った。

(方法) 卵胞期初期(第2~5日), 黄体期婦人を各10名, 去勢あるいは卵巣性無月経による高ゴナドトロピン婦人10名を対象とした。各種婦人を2群に分け, 一方にはestradiolを500  $\mu\text{g}/24\text{h}$ にて66時間持続投与し, 3又は6時間毎に採血した。他方にはpremarin 20mgを1回静注し, 前, 24, 48, 72及び96時間後の計5回の採血を行った。estradiol投与群では血中LH, FSH及びestradiolを, premarin投与群ではさらにestroneをRIAにて測定した。

(結果) 卵胞期初期にestradiolを投与すると促かにLHは低下し, 長期間低値を保った後, 54時間以上を経て前値をわずかに上回った。premarin投与群では72時間後に前値を上回り, estradiol投与群の最高値をも有意に越えた。黄体期にestradiolを投与した群ではLHの上昇は全く認められず実験期間中低値に留まった。一方, premarin群では48時間でLHは前値を越え, 卵胞期初期にみられた値に達した。高ゴナドトロピン婦人ではいずれの群でもLH分泌促進効果は認められなかった。estradiol投与群では血中estradiolは200~500pg/mlの値に投与開始後数時間から維持された。premarin投与群ではestroneは24時間値で1050pg/mlとpeakを形成, その後急減した。

(結論) estradiol持続投与に比し, premarin投与の方がLH放出能は大きく, 後者は本来のpositive feedbackのみならずestrogenの消退に伴うrebound効果をも反映していることが推測された。

## 60 Rat子宮収縮におけるestrogenおよびprogesteroneの作用機序について

大阪医科大学・薬理、西川婦人科内科クリニック\*(婦人科)

○石井権二、假野隆司\*、安藤襄一、西川潔\*

Estrogenおよびprogesteroneによる子宮mechanical reactivityに対する機序を知る目的で卵巣摘出後3週間通常飼育したWistar系rat(Control)にestradiol benzoate(25 $\mu\text{g}/100\text{g}$ , s.c.) 4日間(E群)、progesterone(2mg/100g, s.c.) 4日間(P群)、estradiol benzoate 4日間に引き続きprogesterone 4日間(E→P群)、estradiol benzoateとprogesteroneを同時に4日間(E+P群)と4群に処置後、各子宮を摘出し実験に用いた。子宮のホモジナイズより得た粗膜標品を用いた[<sup>3</sup>H]nitrendipine結合実験と37°C Tyrode液中に縦走筋方向に懸垂した子宮の25mM KCl拘縮に対する反応およびこの拘縮に対するverapamil(10<sup>-8</sup>-10<sup>-5</sup>M)の弛緩反応、更に1mM EGTA処置後Ca<sup>2+</sup>-free Tyrode液中での25mM KClによる収縮反応を比較検討した。[<sup>3</sup>H]nitrendipine結合をScatchard法で解析すると解離定数(K<sub>D</sub>)値はControl群で0.270 ± 0.0333 nMであり、Control群に比較してEおよびE+P群(0.166 ± 0.0254 および0.156 ± 0.0194 nM)で有意な低下とE→P群で低下傾向を示し、最大結合量(B<sub>max</sub>)はいずれも有意な変化は認められなかった。25mM KClで惹起した拘縮はControl群に比較してE、E→PおよびE+P群(それぞれ128.97および190%)で有意な増大が認められ、この拘縮に対してverapamilによる弛緩の用量-反応曲線はEおよびE+P群で左方移動し、IC<sub>50</sub>値はControl群(1.98 ± 0.472 × 10<sup>-7</sup>M)に比しいずれも(それぞれ3.58 ± 0.971 × 10<sup>-8</sup>Mおよび3.13 ± 0.675 × 10<sup>-8</sup>M)有意な低下がみられた。また、EGTA処置後Ca<sup>2+</sup>-free Tyrode液中でのKCl拘縮は、PおよびE→P群のみに認められた。以上の結果よりestrogenはCa<sup>2+</sup> channelを高親和性にし、外液Ca<sup>2+</sup>依存性を高める結果transmembrane Ca<sup>2+</sup> influxを増大させ張力の増大に関与し、またprogesteroneはintracellularのCa<sup>2+</sup> strageの増加に関与すると考えられる。

## 61 無月経，不妊症患者に対するプロモクリブチン療法

帝京大学産婦人科教室

○池川 明，神戸川 明，沖永荘一，荒井 清

〔目的〕高プロラクチン血症が性機能を低下させ、不妊、月経異常などに関連している事はすでに数多く報告されている。近年、正プロラクチン血症で無排卵患者に対してプロモクリブチン療法を行ない、性周期が回復するとする報告もみられる。今回我々は、正プロラクチン血症で、排卵障害を訴える患者の他に、黄体機能不全の患者にもプロモクリブチン療法を行ない、興味ある結果を得たので報告する。

〔方法〕対象とした症例は昭和58年6月から昭和59年6月まで、無月経、不妊症を主訴として帝京大学産婦人科外来を受診した23名の婦人である。プロモクリブチン服用開始前に基礎体温を測定し、血中プロラクチンを測定した。プロモクリブチンの投薬は維持量を5mgとした。黄体機能不全と考えられる患者3名に対し、既に我々が報告した早朝尿Pregnanediol簡易測定法で連続的に監視し、黄体機能の変化をプロモクリブチンの投与前・後で比較、検討した。

〔結果〕挙児希望の患者は18名(内3名はクロミッドと併用)で、妊娠成立は7例(妊娠率39%)であった。クロミッドと併用した3名は期間内の妊娠成立は認めなかった。未婚の患者5例は無排卵を主訴としており、プロモクリブチンの服用により排卵した症例は3例(排卵率50%)であった。以上の症例はいずれも血中、プロラクチン値は30ng/mlであった。早朝尿中Pregnanediol値は、プロモクリブチン服用前に比べ、服用開始後1週期目で既に尿中の排泄量の増加が認められた。従来、プロモクリブチンは高プロラクチン血症の治療に用いられてきたが、今回の成績で正常プロラクチン値を示す不妊症患者にも有効であることが示唆された。高プロラクチン血症に対してプロラクチンを抑制することにより黄体機能が改善される、と従来いわれてきたが、正常プロラクチン血症でも黄体機能の回復が認められ、プロモクリブチンが卵巣に対して直接作用する可能性を示唆した。

## 62 Progesterone 一回測定による黄体機能不全の診断

Progesterone, estradiol 同時測定との比較

東海大学医学部産婦人科

淡路 英雄，松浦 俊一，村上 優，本田 育子，  
小林 善宗，井上 正人，藤井 明和

黄体機能の検査法としては、BBT、血中progesterone(P)値、子宮内膜診などが用いられているが、黄体中期のP一回測定法は簡単で、しかもくり返し検査できる点、不妊症の日常診察にとって有用な方法と思われる。一方、Goldsteinら(1982)は、黄体機能不全の診断にはPとestradiol(E)の同時測定がより有効であると報告している。今回、我々は51例の妊娠成立周期のP値さらにこのうち16例についてはE値も検索し、両者の同時測定がより有効であるか否かを検討した。また黄体機能不全に対する排卵誘発剤の有効性について、P値E値の両者について検討した。対象は、当院産婦人科家族計画外来受診中の不妊症患者で、BBT上高温5~8日目の間に血中PとEを測定し、黄体機能不全( $P < 9 \text{ ng/ml}$ )に対しては、Sexovid又はclomidを投与した。妊娠成立周期51例の黄体中期P値は $14.7 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ ( $M \pm S.E$ )( $4.7 \sim 42.5 \text{ ng/ml}$ )であり、16例はE値同時測定にて $217.9 \pm 26.0 \text{ pg/ml}$ ( $59 \sim 473 \text{ pg/ml}$ )であった。これらのうち、自然排卵周期19例のP値は $12.8 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ であり、6例のE値は $196.3 \pm 35.0 \text{ pg/ml}$ であった。一方刺激排卵周期32例のP値は $15.8 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ であり、10例のE値は $196.3 \pm 35.0 \text{ pg/ml}$ であり、P・Eともに自然周期に比べてやや高い値であった。P・E同時測定の黄体機能不全・排卵誘発剤投与例は30例において、投与前P値 $7.9 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ 、E値 $177.7 \pm 9.1 \text{ pg/ml}$ がそれぞれ $16.4 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ 、 $234.6 \pm 24.8 \text{ pg/ml}$ と有意に増加した。(  $P < 0.001$  )。妊娠成立周期の黄体中期P値E値は、Goldsteinらの報告による妊娠可能なレベル(P値 $8.0 \text{ ng/ml}$ 以上、E値 $75.0 \text{ pg/ml}$ 以上)に大半ふくまれるものの、排卵誘発剤投与によって、P値E値ともに増加することより、P値単独測定にて充分日常診察に有用であると思われた。

大阪医科大学産科婦人科学教室 ○矢田守男、奥田喜代司、  
宮崎和典、好川元庸、岩橋 栄、杉本 修

(目的) 妊卵の着床、妊娠維持に重要な役割を果たす黄体の機能および調節については、不妊症の黄体機能不全を含めて不明な点も多い。今回、我々は不妊症の治療中に妊娠が成立した症例のホルモン動態を検討し、各種妊娠例の黄体機能の比較を行ったので報告する。(方法) 当科不妊症外来を受診した患者で、ホルモン剤などの治療なしで妊娠した2例と排卵障害にて clomid 50mg × 5日間投与にて妊娠した2例と HMG-HCG療法で妊娠した7例を対象とした。これら11例のうち無治療例は排卵前より、治療群は治療前より原則として2~5日間隔で妊娠5~6週まで採血した。血漿中 LH、FSH、prolactin は2抗体法で、progesterone (P)、 $20\alpha$ -dihydroprogesterone (20P)、17-hydroxyprogesterone、estrone ( $E_1$ ) および estradiol ( $E_2$ ) はエーテルにて抽出し、celite column で各ステロイドに分離後RIAで測定した。(成績) 各症例の排卵後の黄体機能を比較すると、黄体期中期でのP値は無治療例(12~14 ng/ml)より clomid投与例(22~29 ng/ml)の方が高く、Pと $E_2$ の比も clomid投与例の方が高値を示した。一方、HMG-HCG療法例でのP、20P、17P、 $E_1$  および $E_2$  値は著明な高値を示したが、Pと $E_2$ の比は他の群より低値(20~120)で症例間でも差がみられた。これは排卵誘発剤により、また各症例間で黄体期中期のPと $E_2$ の分泌動態に差があることを示している。また、LH (HCG) 値が上昇し始めるBBT高温12日目頃よりすべての症例でP、20Pおよび17P値が再上昇し、Pと $E_2$ の比も上昇した。この上昇は内因性HCGの黄体機能賦活を表わしていると思われる。その後、Pと $E_2$ の比は低下傾向を示し、妊娠5週より17P値が低下する症例もみられた。また、HMG-HCG療法で妊娠した双胎の2例のP値は著明な高値を示したが妊娠5週より急激に低下傾向を示した。これらのPと $E_2$ の比や17PおよびP値の低下は黄体の機能の低下をうかがわせる結果であった。

#### 64 超音波断層法による卵胞最大径と血中 estradiol および progesterone 値からみた BBT 型で分類した黄体機能不全症 (progesterone 分泌不全症) の etiology

西川婦人科内科クリニック(婦人科) ○假野隆司、西川 潔  
大阪医科大学 薬理学教室 石井権二、黒部佳子

黄体機能不全症 (progesterone 分泌不全症) の etiology を研究する目的で progesterone 分泌不全に起因すると考えられる BBT 異常を A 型 (低温基線と高温基線の差は  $0.3^{\circ}\text{C}$  以上, 高温持続期間 10 日未満, 20 例), B 型 (低温基線と高温基線の差は  $0.3^{\circ}\text{C}$  以上, 高温相は 10 日以上持続するも  $0.1^{\circ}\text{C}$  以上の温度陥凹を認める, 16 例), Ca 型 (低温基線と高温基線の差は  $0.3^{\circ}\text{C}$  未満, 高温持続期間 10 日未満, 13 例), Cb 型 (低温基線と高温基線の差は  $0.3^{\circ}\text{C}$  未満, 高温相は 10 日以上持続, 14 例) の 4 型に分類して超音波形態および内分泌学的検討を行なった。BBT-3~0 day の血中 estradiol ( $E_2$ ) と BBT+7, +8 day の血中 progesterone (P) の間には正常月経周期例では有意な相関があったのに対し黄体機能不全症では A 型のみ有意な相関を認めるにすぎなかった。次に超音波断層装置によって計測した最大卵胞径と  $E_2$  および P 値との関係を調べた。各黄体機能不全症の最大卵胞径は全て正常月経周期例 ( $22.1 \pm 2.8 \text{mm}$ , 35 例) より有意に小さかった。最大卵胞径と  $E_2$  および P との間には正常月経周期例では有意な相関があるが黄体機能不全症で有意な相関を認めたのは Ca 型の  $E_2$ 、Cb 型の P のみであった。 $E_2$  値は正常月経周期例 ( $304.3 \pm 133.5 \text{pg/ml}$ ) と A 型の間には有意な差を認めなかったが、B、Ca、Cb 型は有意に低値であった。さらに Ca、Cb 型は A、B 型よりそれぞれ有意に低値であった。P 値は全型で正常月経周期例 ( $16.3 \pm 7.6 \text{ng/ml}$ ) より有意に低値であったが、B 型は A、Ca、Cb 型より有意に高値であった。以上の結果より progesterone 分泌不全症の原因は A 型では early luteolysis、B 型では卵胞機能不全、Ca 型では卵胞成熟不全と early luteolysis、Cb 型では卵胞成熟不全と考えられた。

## 血中Prostaglandin 測定による黄体機能不全症の病型分類について

岩手医科大学産婦人科学教室

○伊東 邦郎, 芳賀 健一, 塚谷 栄紀, 鈴木 博, 国本恵吉, 西谷 巖.

不妊症領域において機能不妊の原因として重要視されている黄体機能不全症は, Prostaglandin (PG)の黄体機能への密接な関与が明らかにされるに伴い, その成因に関してPGを中心に再検討されるようになってきた。PGは, 排卵時または排卵後の黄体化に重要な役割を演ずることが確認されてきている。このPGの黄体機能維持への関与が, 半面臨的に機能性不妊の原因として重視されている黄体機能不全症の病態とどのような関連性を有するものか興味ある問題を提起することとなった。われわれは, 従来より黄体機能不全症の病因として挙げられて来たステロイドホルモンの標的臓器としての子宮内膜の病理組織学的な考察, あるいは内分泌学的な考察が, PGを中心として検討した場合どのように類別されるかについて検討した。1.『研究対象』- BBTにより判定した黄体機能不全症, 34例を対象とし, 黄体機能正常例, 10例を対照とした。2.『研究方法』- 肘静脈より採血遠沈後, 血漿からPGF<sub>2a</sub>, LH, FSH, Progesterone, 17-hydroxyprogesterone, Estradiolを測定し, 同時に尿から, PGF<sub>2a</sub>の尿中主代謝物(PGF<sub>2a</sub>-MUM)を測定した。3.『成績』- 黄体機能不全症は, PGF<sub>2a</sub>濃度と内分泌環境との関連性から, 次の4病型に大別し得た。すなわち, 1.I型: 黄体期高PGF<sub>2a</sub>型, 2.II型: 低FSH 高PGF<sub>2a</sub>型, 3.III型, 低ゴナドトロピン高PGF<sub>2a</sub>型, 4.IV型: 高LH低FSH 高PGF<sub>2a</sub>型の4型である。4.『結論』- 黄体機能不全症は, ゴナドトロピンおよびステロイド分泌の影響を受け, 両ホルモンの均衡のもとに発現されるPGF<sub>2a</sub>の生理作用が, これら内分泌環境の破綻により異常を来し, その結果, 黄体の機能低下, 早期退縮を招来し, 結果的に黄体機能不全として多彩な病像を呈するものと結論づけられた。また, この成績は, 従来より汎用されている黄体機能不全症に対する治療法にも一考を要する問題のあることを示唆するものと考えられる。

## 66 PCOSの超音波断層画像形態図と内分泌動態に関する研究

島根医科大学医学部産科婦人科学教室

○高橋健太郎, 吉野和男, 沢田康治, 秦 利之, 北尾 学

両側の卵巣の多嚢胞性腫大と月経異常をもたらす多嚢胞性卵巣(PCO)症候群の内分泌学的な検討は数多く報告されているが, 卵巣の形態学的な検討はあまり報告がなく, しかも, 卵巣形態と内分泌との関連報告は少ない。最近, 超音波断層法にて, PCOの卵巣形態をgeneral cystic patternとperipheral cystic patternに分類している報告がある。そこで今回, 我々は島根医大医学部附属病院産科婦人科においてPCOSと診断された14例(general cystic pattern 5例, peripheral cystic pattern 9例)について, 超音波画像形態と内分泌学的動態の関連性について検討し, 若干の知見を得たので報告する。

PCOSの内分泌学的動態のうち卵巣のホルモン分泌異常と卵巣形態との関係について検討を加える為に, PCOの卵胞の閉鎖の進行程度を大まかに知り得る指標となるかも知れないと報告されている EstroneとEstradiolとの比( $E_1/E_2$ )に注目した。超音波断層画像形態でgeneral cystic patternを示す5例の $E_1/E_2$ は平均 $2.5 \pm 1.0$ であり, peripheral cystic patternを示す9例の $E_1/E_2$ は平均 $1.3 \pm 0.4$ であり,  $E_1/E_2$ 値はgeneral cystic patternを示すものが有意に高値であった。この事より超音波断層画像上でgeneral cystic patternを示すものは, 顆粒膜細胞の増生が悪く, 卵胞閉鎖の程度がより進行しているものと推測された。

次にゴナドトロピン分泌異常と卵巣形態との関係であるが, 血中LH/血中FSH, 及びLH-RH testにおけるピーク時の血中LH値と負荷前血中LH値との比( $PLH/LH$ )におけるgeneral cystic patternとperipheral cystic patternの有意な差は認められなかった。

## 67

## 高 androgen 血症を伴う排卵障害患者に対する Spironolactone の効果

○正橋鉄夫, 呉 明超, 大沢政己, 菅沼信彦, 浅井光興, 市川弥生,  
成田 収, 友田 豊\*  
名古屋大学分院産婦人科 名古屋大学産婦人科\*

血中 androgen の過剰は多毛, 瘡瘡, 脂漏などのいわゆる男性化症状を示すとともに, 排卵障害の原因となることが知られている。従来, androgen 過剰症の治療としては androgen 産生臓器の抑制が主流であったが, 近年 androgen の receptor への結合を阻害する, いわゆる抗 androgen 剤が多数開発され, その臨床応用も盛んになりつつある。今回我々は androgen 過剰症のうち特に排卵障害に対する治療に, 抗 androgen 剤のひとつである Spironolactone を使用し, その臨床効果および血中 androgen 動態に及ぼす影響について検討したので報告する。(対象および方法) 月経異常を主訴として当科外来を受診した患者のうち, 多毛, 瘡瘡, 脂漏などの男性化症状を認め, 血中 Testosterone (T), Androstendione (A), Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), Dihydrotestosterone (DHT) のうちひとつ以上が高値を示した17名を対象とした。月経異常のうちわけは無月経9例, 稀発月経8例であった。Spironolactone は原則として1日100~150 mg の連続投与を行ない, 症例により月経周期5日目より21日目までの cyclic 投与を行った。また正常月経周期を有し, 男性化症状を認めない健康婦人6名から卵胞期初期に採血し, controlとした。(結果) ①投与前の血中T, DHT, Estradiol (E<sub>2</sub>)はcontrolに比し有意に高値を示した。Spironolactone 4週間投与によりT, DHT, A, DHEA-S, E<sub>2</sub>はすべて低下傾向を示したが, 有意な低下を認めたのはDHTのみであった。②投与前の血中 Sex hormone binding globulin (SHBG)はcontrolに比し有意に低値を示したが, 投与6週, 12週としいだいに増加する傾向を認めた。③BBT上黄体機能不全の改善をみたものが2例あった。また無月経患者において無排卵性ではあるが, 比較的規則的な性器出血を認めたものが6例あり, 排卵を誘発しえたのは2例であった。副作用としては易疲労性および全身倦怠感が2例, 多飲・多尿が2例みられたが, とともに一過性であり投与を継続しえた。

## 68

## Androgen 系 Hormone 測定による月経異常者と不妊症患者の分析

新潟大学産科婦人科学教室

○荒川 修, 広橋 武, 須藤祐悦, 西村紀夫  
田中邦男, 佐藤芳昭, 竹内正七

目的: 月経異常や不妊を訴える患者の中には, 高 Androgen (A) 血症を示す者が存在する。しかしこの高 A 血症における各種ホルモン動態については, 未だ不明な点が多い。今回, 我々は月経異常や不妊を訴えかつ, 高 Testosterone (T) 血症 ( $0.7ng/ml$  以上,  $^{125}T$ -RIA Kit 使用) を示した患者を対象に, そのホルモン動態について検討した。対象と方法: 当科不妊内分泌外来を, 月経異常, 不妊を主訴に来院し初診時検査で, 高 T 血症を示した患者 22 名に対して, RIA により, FSH, LH, PRL, E<sub>2</sub>, Androstenedione (ADS), dyhydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), Estrone (E<sub>1</sub>), Cortisol を測定し, SHBG-BC を  $^3H$ -DHT による saturation-charcoal adsorption 法により測定した。Dexamethasone 抑制試験, LH-RH 試験を施行した。負荷試験および basal level のホルモン値分析からみた症例の内容は, ① 正常月経周期 11 名, anovulatory cycle 2 名, Amenorrher I 6 名, Amenorrher II 3 名であった。② 障害部位は, 視床下部性 10 名, 特発性高 PRL 血症 2 名, PCO 型 12 名, (うち高 PRL 血症合併 3 名) であった。③ 肥満度は, 松木の分類法により肥満 3 名, 正常 12 名, やせ 7 名であった。結果: ① 血中 T 値と LH 値は  $r = 0.406$  と低い相関がみられ, PCO 型のみでは  $r = 0.565$  と相関が強くなった。② 血中 T 値と ADS 値は  $r = 0.642$  と T より強い相関がみられた。E<sub>1</sub>, DHEA-S は相関は認められなかった。③ PCO 型と non PCO 型を比較すると, PCO 型では T, ADS, 各 basal level 値 E<sub>1</sub>/E<sub>2</sub> 比は, non-PCO 型より高値だが, DHEA-S 値は逆に低値を示した。③ 肥満度別に, LH, T, ADS の各 basal level を比較すると, 肥満 > 正常 > やせの順に高値を示したが, DHEA-S には, その傾向はみられなかった。

## 69 多嚢胞卵巣における副腎抑制試験時の androgen 動態

九州大学医学部婦人科学産科学教室

○中村元一, 尾上敏一, 堂地 勉, 大久保信之, 吉満陽孝, 大塚治夫,  
中野仁雄

目的) 多嚢胞卵巣 (PCO) は androgenic ovary と言われながら, 本邦においては欧米ほど典型的な多毛症例が見られないこともあり, 血中 androgen 値についての検討は少ない。そこでわれわれは, PCO における副腎抑制試験時の androgen 動態を検討し, それらの結果より本邦婦人における PCO の診断基準の設定を試みた。方法) 開腹により肉眼的, 組織学的に確認した PCO 患者 11 例を対象とし, 正常性周期婦人 6 例, その他の月経異常患者 11 例を対照とした。dexamethasone (DXM) 3 mg/day 3 日間投与により副腎を抑制し, その前後の血中 LH, FSH,  $E_2$ , T,  $\Delta^4$ -A を RIA にて測定した。成績) PCO 群の DXM 投与前の T 値は  $114 \pm 42$  ng/dl で, 正常群に比べて有意に高かった。さらに DXM 投与後の PCO 群の T 値は  $103 \pm 31$  ng/dl と, 正常群に比べてやはり有意に高かった。ちなみに DXM による T の抑制率は平均 12% で少なかった。そこで PCO の診断基準の一つとして DXM 投与後の T 値を 50 ng/dl 以上と設定した。この基準によると PCO 例 11 例は全てこの基準を満たし, その他の群 17 例では 1 例も含まれなかった。 $\Delta^4$ -A 値については PCO 群の前値は  $3.2 \pm 1.2$  ng/ml と高値を示し, DXM 投与後は  $2.5 \pm 0.9$  ng/ml と正常群に比べて有意に高値であった。DXM 投与により  $\Delta^4$ -A が 50% 以上抑制されたのは PCO 11 例中 2 例に過ぎなかった。そこで T と同様に,  $\Delta^4$ -A でも PCO の診断基準として DXM 投与後の  $\Delta^4$ -A 値を 1.4 ng/ml 以上と設定した。この基準によると, PCO 11 例は全てこの基準を満たし, その他の群 17 例では 1 例のみが 1.4 ng/ml 以上を示すに過ぎなかった。以上の PCO 群では負荷前の LH 値は異常高値を示し, LH/FSH 値は 1 例を除いて 2.0 以上であった。内分泌学上このような診断基準を満たす PCO 疑い症例 12 例を含めて合計 23 例の PCO 患者につき, その副腎抑制試験と, 各種治療成績との関係についても検討を加えたので併せて報告する。

## 70

多のう胞性卵巣症候群 (PCOD) 患者における楔状切除術 (W-R)  
前後の搏動性 LH 分泌について

(北大産婦人科) 田中俊誠・桜木則宏・花谷 馨・林 宏・  
大河内俊洋・吉田 博・杳沢 武・藤本征一郎・  
一戸喜兵衛

多のう胞性卵巣症候群 (PCOD) 患者においては末梢血での LH の搏動性分泌 (pulsatile release) が認められることをわれわれは報告してきた。

本研究においては楔状切除術 (W-R) がこの搏動性分泌に与える影響について検討した。各種ホルモン値、LH/FSH 比 ( $3.0 <$ )、超音波断層、および臨床症状より PCOD と診断された 7 例を対象とした。各種の薬剤が排卵誘発もしくは妊娠成立に対して有効でないことを確認した後に W-R を施行した。術前、および術後 7~8 日目において 15min. 間隔で 5~14 回連続的に採血した。術後、自然排卵が認められた 6 例において LH の搏動性分泌パターンに著名な変化が生じた。W-R 前後で LH の平均値には有意の差を認めなかった。搏動回数 (frequency) は W-R 後に有意 ( $p < 0.01$ ) に低下した ( $1.25 \pm 0.09$  回/60min,  $n = 6 \rightarrow 0.82 \pm 0.07$ ,  $n = 6$ )。また、搏動の大きさ (amplitude) も術後有意 ( $p < 0.02$ ) に減少した ( $13.0 \pm 1.8$  mIU/ml,  $n = 6 \rightarrow 6.83 \pm 0.75$ ,  $n = 6$ )。なお、術後に自然排卵が認められなかった 1 例においては搏動性 LH 分泌パターンに変化が生じなかった。W-R 後自然排卵が起きた 6 例中 5 例に術後 7~8 日目において著明な androgens (And) の低下、および 4 例に estrogens (Est) の上昇が認められた。

以上の成績より、W-R 後の And/Est 比の低下が LH 分泌パターンの変化に、LH の分泌パターンの変化が排卵成立にそれぞれ重要な役割を果たしていることが予想された。

## 71 超音波断層撮影法によるP.C.Oの診断

自治医科大学産科婦人科学教室

○臼井謙一, 谷野 均, 松原茂樹, 小沼誠一, 玉田太郎

目的: 従来のP.C.Oの診断は症状, 双合診, 内分泌学的所見などの組み合わせからこの症候群を疑い, 生検標本の組織診を確定診断としていた。今回, 我々はP.C.Oの確定診断とし超音波断層撮影法が組織診に代り得るか否かを検討した。

方法: 無月経又は希発月経を主訴とし, 従来の方法でP.C.O症候群を強く疑わせる5名の患者を, 楔状切除手術を行う前に超音波断層装置Aloka SSD-256にて膀胱充満の下に卵巣を観察して, 開腹時所見, 楔状切除標本などと比較検討した。

結果: 1) 卵巣の大きさは開腹時所見と超音波所見ではほぼ同じ。2) 卵巣内所見: 超音波所見では①卵巣周囲の白膜に一致するechogenicな層。②その下層の比較的echo-freeな層, ここに3~6コ/視野の大きさ6~10mmの卵胞を認める。③卵巣の中心部には卵巣実質を思わせるechogenicな核が認められ, これらは楔状切除標本の肉眼的, 組織学的所見に良く一致している。3) 超音波にて両側の卵巣観察が不能の場合には, 一側の卵巣にP.C.Oを認めれば診断は十分である。

考案: 超音波断層法によるP.C.Oの診断は正確で組織診にも匹敵する程であり, 患者の負担の軽減としては優れている。P.C.Oが進行性の疾患とすると, 繰り返し超音波断層法を行うことは, この疾患の程度や症状, 内分泌学的所見との関係を知り, この症候群の解明に大きく役立つ可能性を示している。

## 72 Galactorrhea-Amenorrhea症候群の腹腔鏡による卵巣形態

川崎医科大学附属川崎病院 産婦人科

○山崎典子 板東 尚 松本 央 田中良憲

ヒト血中プロラクチン(PRL)がradioimmunoassayにより, 測定可能となり, Galactorrhea-Amenorrhea Syndrome(GAS)の背景に高プロラクチン血症の存在が確かめられるに至った。そこでGASについての関心が高まり, 内分泌状態, CT等による診断, 及び, bromo-cryptine, 下垂体腺腫摘出術等による治療についての報告が多くみられるようになった。しかし, GASの卵巣形態に関しては, ほとんど報告されていない。我々は, (1)hyperprolactinemia(PRL 30 ng/ml以上), GASの症例8例, (2)PRL未測定, GASの症例10例に腹腔鏡を施行し, 卵巣の形態観察を行った。この結果を田中の卵巣形態分類にしたがって示すと, (1)nonspecific 2例, polycystic 3例, sclerocystic 2例, その他(チョコレート卵腫)1例, (2)hypoplasia-mild 1例, nonspecific 1例, polycystic 2例, sclerocystic 5例, atrophic 1例で(1)(2)より, sclerocystic 7例, polycystic 5例, nonspecific 3例, hypoplasia-mild, atrophic, その他, それぞれ1例の順であった。PCOの文献においては, 高プロラクチン血症, GASが少なくないといわれているが, 以上の結果より, 逆の立場よりみれば, 高プロラクチン血症, GASに特有の卵巣形態は認められず, PCOも比較的多いが, 他の形態の混在を認められた。これは, GASにおいて, PRLは視床下部-下垂体-性腺系に影響し, 下垂体よりのgonadotropin分泌, 卵巣のresponse等, 内分泌状況が複雑に混在しているためと思われる。

## 73

ペントバルビタールによる排卵遅延マウスの卵分割, 卵下降および着床について

信州大学農, 家畜育種繁殖 辻井弘忠  
防衛医大, 動物実験施設 橋爪一善

ペントバルビタールをラットの発情前期像を示した午後、または発情前期とその翌日の2日間注射すると排卵がそれぞれ遅延することが知られている。Fugo and Butcher は、2日排卵遅延した卵子は異常卵子が増加し、一方、豊田らは著しく異常卵子はみられなかったと報告している。本実験は、マウスを用いて排卵遅延を誘起させた場合の卵分割、卵下降、着床の時期、妊娠期間について調べた。〔方法〕12明暗下で飼育している7~9週齢のICR系処女マウスを用いた。実験は、1. 対照群(正常妊娠)、2. 排卵遅延1日、3. 排卵遅延2日: a. 2日目13:30と15:30の2回投与、b. 2日目15:30の1回投与、4. 排卵遅延2日目(3-b)にhCG投与、で行なった。2-4群は発情前期を示した13:30にネプタールを注射した。ネプタールは30mg/kg、hCGは5iuをそれぞれ腹腔内投与した。交配はネプタールを投与した翌日の夕方、hCG投与した場合はその日の夕方にそれぞれ正常な雄と一晚同居させた。その翌朝陰栓の有無で交尾を確認した。剖検時に卵管を取出し、実体顕微鏡下で針で引き伸ばした後、スライドガラスにはさんで圧力を加えながら卵子の存在部位、卵分割について調べた。子宮内卵子については子宮を灌流して観察した。着床時期の判定は、ポンタミンスカイブルー反応を用いた。〔結果〕ネプタールで排卵遅延誘起したマウスは、正常妊娠のもの比べて卵分割にばらつきがみられたが、卵分割が早く、子宮への下降も早かった。また着床の時期も正常妊娠よりやや早く、妊娠期間も短縮される傾向がみられた。また4群のhCG投与したものにも同様な傾向がみられたことから過熟卵子によるためと考えられたが、この点については更に検討する必要があると思われた。

## 74

培養実験による卵のエストロゲン産生能の解析

東京大学医学部産科婦人科学教室

○綾部琢哉, 堤 治, 北川浩明, 矢野 哲, 木下勝之, 佐藤和雄, 水野正彦

〔目的〕卵の内分泌器官としての機能が卵自身の分化や微細環境形成に重要と考えられる。そこで、RabbitのBlastocystがAndrostenedione ( $\Delta^4A$ )をとりこみ、aromataseの働きによりEstrogenに転換しうるかどうかを、培養実験で明らかにしようとした。

〔方法・結果〕New Zealand・White Rabbitの、交配後132時間の子宮をflushして得られたBlastocyst 14個を試料とした。BME + AA + FCS 1 mlを培養液とし、基質として、1, 2, 6, 7- $^3H$ - $\Delta^4A$  120 p mol (23.6  $\times 10^6$  D.P.M., S.A. 85.0 Ci/m mol)を添加、更に5 $\alpha$ -reductaseによる $\Delta^4A$ の消費を防ぐため、Progesterone 5.75 n molを加えた。5% CO<sub>2</sub> + 95% air, 37°Cの条件下で24時間培養した後、CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH (1:1)で反応を終了させ、同じ溶媒を用いて反応生成物を3回抽出、続いてPhenolic separationを行なった。Phenol分画、中性分画をそれぞれTLCにて展開(酢酸エチル:シクロヘキササン1:1)したところ、Phenol分画では $\Delta^4A$ (中性分画からの混入)とEstrone (E<sub>1</sub>)の純品spotの位置に放射能のpeakが、また中性分画では $\Delta^4A$ とTestosterone (T)の純品spotの位置に放射能のpeakが認められた。E<sub>1</sub>と思われるpeakから抽出したproductを、無水酢酸とピリジンを用いてアセチル化した後、再びTLCにて展開(酢酸エチル:シクロヘキササン3:7)した。その結果、純品のE<sub>1</sub>をアセチル化したもののspotに再び一致する放射能peakが認められ、その放射能0.025  $\times 10^6$  D.P.M., 転換率0.1%であった。またTの放射能1.35  $\times 10^6$  D.P.M., 転換率は7.6%であった。(回収率75%)

〔考察〕本研究により、RabbitのBlastocystが $\Delta^4A$ をとりこみ、in situでEstrogenに転換しうることを、すなわち着床前の初期胚がaromatase活性をもつことが明らかにされた。Estrogenは、卵の受精・着床にあたって何らかの働きをしていると考えられているが、本成績は、そのEstrogenを卵自身が産生することにより、周囲の微細環境を卵自ら整えている可能性を示唆しているといえよう。

## 75 卵培養の安全性について

山形大学医学部産科婦人科学教室

斎藤 英和, 佐藤 文彦, 広井 正彦

〔目的〕哺乳類卵子の受精・発育が体外培養にて可能となって来たが、その各々の培養条件の安全性の検討についてはいまだ不十分である。我々は、染色体分析のうち姉妹染色分体交換の分析と卵球数を用いてヒトの卵培養に用いられている falcon3002 tube と 3037 dish の安全性の相異と血清濃度による安全性の相異とについて検討した。〔方法〕雌マウスに PMS 5 IU を投与し、48 時間後に HCG 5 IU を投与した。HCG 投与後雄マウスと同居させ、翌日陰に腫栓を確認した雌マウスを HCG 投与後 46 時間目に殺し、卵管より卵を採取し培養した。培養容器は、falcon 2003 tube と falcon 3037 culture dish を用い、血清の濃度は、0%、5%、10%、20% とした。26 時間培養後、コルセミドを最終濃度が  $0.04 \mu\text{g}/\text{ml}$  になるように培養液に加え、さらに 1.5 時間培養した。培養後 Tarkowski の方法にて、胚をスライドガラス上に固定した。固定翌日、FPG 法にて染色し、卵球数、姉妹染色分体交換について検討した。〔成績〕卵球数は試験管培養においては、 $10.5 \pm 0.9$  (平均  $\pm$  標準誤差)、 $12.0 \pm 0.8$ 、 $11.8 \pm 0.9$ 、 $12.1 \pm 0.7$  個 (それぞれ血清濃度 0%、5%、10%、20%) であり、Dish による培養では、 $11.2 \pm 0.8$ 、 $12.5 \pm 0.9$ 、 $12.9 \pm 0.7$ 、 $12.8 \pm 0.9$  個であった。また、姉妹染色分体交換は、試験管培養においては、 $35.4 \pm 2.3$  (平均  $\pm$  標準誤差)、 $26.3 \pm 1.9$ 、 $20.4 \pm 1.7$ 、 $19.7 \pm 2.0$  (それぞれ血清濃度 0%、5%、10%、20%) であり、Dish による培養においては、 $33.0 \pm 1.5$ 、 $24.3 \pm 1.9$ 、 $20.3 \pm 1.5$ 、 $19.0 \pm 1.4$  であった。〔結語〕試験管培養と Dish 培養の間では、やや Dish 培養の方が良好と思われるが有意の差は認めなかった。また血清濃度に関しては、卵球数には有意の差を認めなかったが、姉妹染色分体交換においては、0% と 5% と 10%、20% との間で有意の差を認め、姉妹染色分体の結果からすると 10% 以上の血清添加が卵培養の安全性に必要と思われる。

## 76

受精卵に対する凍結保護物質の脱水能を支配する要因に関する研究

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〕これまでに演者らは、ラット胚の凍結保存において五価の糖アルコールであるアドニトールが保護物質として最適で、その効果には高い膜透過能と水素結合能が関与することを報告した。本研究では凍結融解後のラット胚の生存性に及ぼす細胞膜透過型の DMSO 及びアドニトールの効果を、その脱水能の観点から冷却速度と温度域とを関連づけて検討した。〔方法〕凍結用媒液は最終濃度 1 M の DMSO またはアドニトールを含む 17% ラット血清加 KRP を用い、ラットの後期桑実期胚から初期胚盤胞を凍結した。冷却速度は室温から植水まで  $5^\circ\text{C}/\text{分}$ 、その後 (i)  $0.3^\circ\text{C}/\text{分}$  (ii)  $1.2^\circ\text{C}/\text{分}$  (iii)  $5.0^\circ\text{C}/\text{分}$  (iv)  $20.0^\circ\text{C}/\text{分}$  で (1)  $-15^\circ\text{C}$  (2)  $-20^\circ\text{C}$  (3)  $-40^\circ\text{C}$  (4)  $-60^\circ\text{C}$  の各温度域まで冷却し、さらに  $80^\circ\text{C}/\text{分}$  で  $-60^\circ\text{C}$  まで冷却した後  $\text{LN}_2$  へ浸漬した。融解速度は冷却方法に応じて、 $20^\circ\text{C}/\text{分}$  あるいは  $500^\circ\text{C}/\text{分}$  を採用した。融解胚の生存性は体外培養 (m-KRB, 24 hr,  $37^\circ\text{C}$ ) により検定した。〔結果〕DMSO を用いた場合、(i) (ii) の  $0.3^\circ\text{C}/\text{分}$  あるいは  $1.2^\circ\text{C}/\text{分}$  のような比較的緩速な冷却速度と (2) (3) (4) の  $-20^\circ\text{C}$  以下の温度域との組合せで 60% 以上の生存性が得られた。一方、アドニトールを用いた場合、(i) (ii) 及び (iii) の速度と (2) (3) (4) の温度域との組合せによってより高い生存性が得られた。両者を比較すると、(iii) の  $5^\circ\text{C}/\text{分}$  のような比較的急速な冷却速度でさえ DMSO では効果が弱いアドニトールでは高い保護効果があり、DMSO に比べてアドニトールの高い脱水能が示唆された。これらのことより、保護物質の脱水能は冷却速度と温度域により相互に支配されていることが示された。

## 77 不妊を主訴とした 46 XYq- の一例

山口大学泌尿器科 馬場良和, 磯山理一郎, 原田宏行, 川井修一,  
 藤澤章二, 瀧原博史, 酒徳治三郎  
 山口大学小児科 村野一郎

正常男子に比べ男子不妊症患者では染色体異常を認める比率が高く、特に無精子症の中では約15%にも達する。このうちKlinefelter 症候群が大多数をしめ、Y染色体長腕部分欠失の報告は少ない。

Y染色体長腕は精子形成に関係すると考えられており、Y染色体長腕部分欠失に無精子症を合併した報告が認められる。今回われわれは不妊を主訴とした無精子症症例で染色体構成は46 XYq-であった一症例を経験したので報告する。

症例, 31歳男子。3年来の不妊のため当科不妊外来を受診した。既応歴, 家族歴には特記事項なし。身長156cm, 体重49kg。鬚剃は週一回, 女性化乳房なし。陰茎は正常大, 辜丸は両側とも3mlで弾性軟。左副辜丸は緊満していたが, 右副辜丸, 両側精管には著変を認めなかった。

精液所見: 精液量0.3mlで精子を認めなかった。

内分泌学的検査: LH 51.0 mIU/ml, FSH 47.8 mIU/ml, PRL 18.2 ng/ml, テストステロン 253 ng/dl。LH-RH試験では辜丸機能不全型の反応を示し, HCG 負荷試験ではテストステロン値は上昇したが, 正常下限にとどまった。

精嚢造影では, 右精嚢は造影されたが, 左精管からの造影剤の注入はできなかった。骨盤部CTにて, 両側精嚢とも確認された。

辜丸生検: 両側辜丸とも精細管内に精細胞は認めずセルトリ細胞のみであり, 基底膜も肥厚していた。

染色体検査: 染色体構成は末梢血培養にて46 XYq-であった。

Y染色体長腕部分欠失の報告は本例を含め6例あり, うち不妊を主訴としたものは3例である。46 XYq- について文献的考察を加える予定である。

## 78

## XY-female の2例

島根医科大学医学部産科婦人科学教室

○吉野和男, 高橋健太郎, 沢田康治, 波川敏彦, 北尾 学

XY-female とは, 染色体が正常男性型を示すにもかかわらず, 表現形が女性を示す症候群の総称である。今回, 我々は辜丸性女性化症候群と性腺形成不全 (Swyer 症候群) の2例を経験したので報告する。

症例1 (辜丸性女性化症候群): 18歳の女性 (戸籍上) で, 原発性無月経を主訴として来院した。身長は158cmであり, 乳房の発達良好であるが, 腋毛, 恥毛はほとんどなかった。外性器は女性型であるが, 腔は盲端に終わり, 子宮腔部は存在しなかった。血清ホルモン値では, testosterone 3.95 ng/ml と正常男性値を示し, LH, estrone, estradiol 値は正常男性よりも高値を示し, 染色体は46 XY と正常男性型を示した。開腹所見では辜丸が, 両側の内そ径輪付近に存在し, これを切除した。辜丸組織は全体に未熟細胞が多く, 精細管を形成する細胞はほとんどがセルトリ細胞であった。

症例2 (性腺形成不全, Swyer 症候群): 18歳の女性で (戸籍上), 原発性無月経を主訴として来院した。身長166cm, 体重65kgの男性的骨格を有していた。外性器はほぼ正常女性型であったが, 乳房の発達は悪く, 腋毛, 恥毛はほとんど発達していなかった。血清ホルモン値では, LH 76 mIU/ml, FSH 77 mIU/ml, E1 17 pg/nl, E2 < 10 pg/nl, E3 < 10 pg/nl と hypergonadotropic hypogonadism の状態を示し, 染色体は正常男性型を示した。腹腔鏡所見は, 子宮は發育不良で極めて小さく, 右卵巣は, 带状痕跡状であり, 左卵巣は小さく組織診では dense ovarian stromal tissue を認めたのみであった。

大阪赤十字病院泌尿器科 ○松田公志, 大森孝平, 堀井泰樹, 真田俊吾,  
高橋陽一  
同 検査部 枝村節子, 小池荘一, 佐々木正道

男性不妊症において、性染色体異常のみならず常染色体異常も高率に発見されることは、かねてより指摘されている。我々は、昭和54年9月から59年6月までの4年9ヶ月間に当院泌尿器科を受診した、無精子症26人全例、乏精子症88人のうち43人に対し、培養末梢血リンパ球による染色体検査を行った。その結果、無精子症26人のうち、47, XXY 4例、常染色体相互転座2例、46, XY, 15p+ 1例; 乏精子症43人のうち、常染色体相互転座2例、46, X del Y (q12), 46, XY, 14S+ 各1例を認めた。

常染色体相互転座の症例: ① 46, XY, t(3; 20; 21), 無精子症, 睾丸容積正常, 睾丸生検にて spermatocyte での spermatogenesis arrest, Johnsen's mean score 4.8, 血清 Testosterone 381 ng/dl, FSH 11.3 mIU/ml, LH 9.0 mIU/ml, LH-RH test 軽度過剰反応。② 46, XY, t(1; 19)1qh+, 無精子症, 睾丸容積やや小, 睾丸生検にて spermatocyte での arrest, Johnsen's mean score 4.8, 血清 T 598 ng/dl, FSH 10.2 mIU/ml, LH 12.1 mIU/ml, LH-RH test 軽度過剰反応。③ 46, XY, t(14; 21), 乏精子症 (100 万/ml 以下), 睾丸容積正常, 睾丸生検にて spermatocyte での arrest, Johnsen's mean score 5.0, 血清 T 854 ng/dl, FSH 9.5 mIU/ml, LH 8.5 mIU/ml, LH-RH test 軽度過剰反応。④ 46, XY, t(3; 16), 乏精子症 (2700 万/ml, 運動率 80%, 形態 80% 正常), 睾丸容積正常, 血清 T 427 ng/dl, FSH 7.7 mIU/ml, LH 15.0 mIU/ml, LH-RH test 正常反応。乏(無)精子症 69 人中, 常染色体転座 4 例 (5.9%) は, 一般集団より有意に高率である。又, (1) これら 4 例において, 血清 Testosterone, FSH, LH が正常範囲内であること (染色体正常無精子症 19 例では, FSH  $40.8 \pm 16.0$ , LH  $35.1 \pm 11.2$  と高値を示す), (2) 睾丸生検を施行し得た 3 例 (無~高度乏精子症) は, すべて spermatocyte での spermatogenesis arrest を示すこと, の 2 点が注目され, 造精機能異常が染色体転座よりひきおこされていることが推測される。

富山医業大泌尿器科 ○笹川五十次, 寺田為義, 風間泰蔵, 片山喬  
長谷川 医院 長谷川真常

XX male は極めて稀な染色体異常疾患である。我々は XX male (H-Y 抗原陽性) の 1 例を経験し, その精巣組織を電顕にて観察したので報告する。

採取した精巣組織は 2.5% グルタルアルデヒド・1% パラホルムアルデヒド (緩衝液; 0.05 M カコジ酸, pH 7.4) で固定した後, 1% オスミウム酸で後固定し, 透過型電顕用にエポン樹脂包埋し, 薄切後観察した。

Leydig 細胞は核の不整なものと同円形もののが混在しており, 細胞内小器官では, 小胞状の滑面小胞体が発達しており, ミトコンドリア, 脂肪滴なども認められたが, Reinke 晶体は認められなかった。しかし, 細胞質内には, 凝集し島状の塊を形成する封入体を認めるものもあった。精細管内に残存する細胞は全て Sertoli 細胞であり, その核には数も少なく浅い陥凹を認めた。細胞内小器官としては, ミトコンドリア, ゴルジ装置, 小胞体, ミクロフィラメント, 脂肪滴, オスミウム好性小球などを認めた。また, 精細管壁は膠原線維によりおきかえられていた。

## 81

## Gonadoblastoma を呈した46XY性腺形成不全症の1例

長岡赤十字病院産婦人科

○須藤寛人、荒川 修、古谷元康、上田昌博、五十嵐俊彦、宮島 哲

私達は、19才の女性が46XY男性仮性半陰陽であることが判り、性腺摘出術を行ったところ病理組織学的にGonadoblastomaであった症例を経験した。このような症例は比較的稀れと思われ、詳細を報告する。

症例は無月経を主訴に16才時に当科初診。長身でeunuchoid型。乳房発育はMarshall & Tanner Stage II。陰毛発生Stage III、hirsutismなし。外性器は女性型小児様、腔、子宮は存在。鼠径部に腫瘤なし。家族歴、既往歴に特記すべきことなし。FSH 141 mIU/ml、LH 144.2 mIU/ml、E<sub>2</sub> 10 pg/ml、T 45 ng/dlでhypergonadotropic hypogonadismを示した。hCG負荷試験でTは84.3 ng/dlと1.8倍の増加を示した。染色体検査上、きわめて大きいY染色体を示す46XY型であった。骨年齢は年齢に相当した。外来で経口Kaufmann療法を行った。

19才時、Gonadal dysgenesisの確認と性腺腫瘍の危険を考慮し開腹手術を行った。発育不全の子宮と両側正常卵管が認められた。右側に直径1 cm大の性腺2個が認められた。ひとつは右卵管采の外側に、他のひとつは本来右卵巢のある部位に存在した。左性腺は本来卵巢のある部位に索状組織として存在した。性腺全摘出術を行った。

病理組織学的に、性腺は未分化胚細胞腫や未分化顆粒膜細胞腫と類似の細胞よりなっていた。その腫瘍細胞の中に特徴的な硝子体が多数みられた。間質にあたる場所はLeydig細胞と思われる細胞があり、胞巣も認められた。ScallyによりGonadoblastomaと診断された。

術後T値は低下した。経口Kaufmann療法を継続し1年間経過した。月経の発来あるも乳房の良好な発育は認められていない。

## 82

## 着床期の母体ホルモン濃度

北里大学医学部産婦人科

○吉田耕太郎、巽 英樹、浅井仁司、馬嶋恒雄、中居光生、新井正夫

妊娠の成立は、受精後の妊卵の着床に始まるが、着床期周辺の内分泌動態について検討する目的で今当院不妊外来通院患者の中から、頸管粘液所見および基礎体温により高温持続期間が明らかな症例についてhCG、progesterone (P)、estradiol (E<sub>2</sub>)の血中濃度をRIAを用いて妊娠例68例、非妊娠例22例について高温21日まで測定した。非妊娠例のhCG値は1例の例外を除き測定感度(6.6 iu/ml)以下を示した。妊娠例では高温13日目頃より測定可能となり、以後急激な上昇傾向を示した。また血中hCG値の高温日数別の平均値をみると高温17日目には1000 iu/ml以上の値を示し、尿中hCG検出可能な時期より先行する結果が得られた。血中P値は非妊娠例では高温8~9日にピークをつくり、その後漸減するが、妊娠例のP値は高温10日以降も低下傾向を示すことなく高値を持続し上昇傾向を示し、このP値の高値はhCG出現時期と一致した。しかしE<sub>2</sub>値の変動では妊娠例と非妊娠例の両者間に差はみられなかった。

今回の着床期周辺の母体の内分泌動態の検討から、P値は非妊娠例に比較して、妊娠例では着床初期から増加傾向を示し、この増加はhCGの急上昇パターンと一致した。このことから着床に際しては、着床初期におけるトロホプラストからのhCG産生の重要性が示唆されるとともに、妊娠黄体への移行に際してhCGが重要な役割を果していることが示唆された。

### 83 子宮内膜糖蛋白の組織化学的検索の意義について (血中ホルモン値と内膜日付診との関連性について)

東京医科大学産婦人科学教室

○乗杉輝彦, 岡部一裕, 中村文武, 秋谷 清, 藤原幸郎

黄体機能不全及び着床障害の研究は, そのほとんどがホルモン動態による病態の検索と子宮内膜日付診による形態学的変化であり, それらの検索では子宮内膜の機能面での障害を適確に反映しているとは言い難い。今回, 我々は子宮内膜における糖蛋白を組織化学的に検索することにより, ホルモン動態と子宮内膜機能障害との関係をより明確にするため以下の検討を行った。

〈方法〉当科受診中の不妊症例を対象とし, 患者の血清 FSH, LH, プロゲステロン,  $E_2$  を, RIA 法にて測定するとともに, 増殖期及び着床期(排卵後 6~8 日目)の子宮内膜組織を摂取し, 内膜日付診を行うと同時にアルシアン青染色, PAS 染色をほどこし, 子宮内膜における糖蛋白の局在を組織学的に検索した。

〈成績〉血中ホルモン値に異常がなく, 内膜日付診においても異常が見られない症例の子宮内膜増殖期では腺上皮細胞, 間質細胞に PAS 反応陽性糖蛋白は認められず, アルシアン青好性糖蛋白のみが腺上皮細胞及び間質細胞に認められた。又, 着床期内膜では PAS 反応陽性糖蛋白, アルシアン青好性糖蛋白ともに腺上皮細胞及び腺腔に認められた。一方, 着床期の内膜日付診において異常を認めた内膜では以下の結果を得た。①腺構造と間質は並行した分泌性変化を示すが, 排卵日より見ると内膜全体にわたって遅れを来す内膜では, 腺上皮細胞及び腺腔に PAS, アルシアン青の活性を認めるが正常内膜に比較して活性は弱い。②腺構造と間質の変化が並行しない内膜では, 腺上皮細胞, 腺腔及び間質に, アルシアン青活性が強く PAS 活性は弱い。③内膜の一部に分泌変化の遅延が見られる内膜では, 遅延が認められた腺上皮及び腺腔の PAS 活性は弱い, アルシアン青活性は変化がない。以上, 子宮内膜糖蛋白の変化は, 子宮内膜機能障害と密接な関係があり, PAS 陽性糖蛋白はプロゲステロンに, アルシアン青好性糖蛋白は  $E_2$  に影響されることが明らかになった。

### 84 不妊症患者の着床期内膜 ステロイドレセプター

東京慈恵会医科大学産婦人科

磯西成治・落合和徳・横山 敬  
楠原浩二・蜂屋祥一

不妊症の原因の一つに, 着床側の子宮内膜の異常がある。子宮内膜が卵巣ステロイドホルモン(SH)の標的組織であることはよく知られているが, この内膜のSHに対する感受性の異常も不妊につながるものと考えられる。そこで我々は不妊患者の着床期子宮内膜のサイトゾールエストロゲンレセプター(ER)とプロゲステロンレセプター(PR)を測定し, 形態学的所見との関連性について検討した。

対象・方法: 排卵性周期を有する不妊患者 12 名に基礎体温をとらせ, 高温相 5~10 日目に子宮内膜バイオプシーを施行, 一部で内膜日付診を行い, 残りをホモゲナイズ後 105,000G で超遠沈し, 上清をサイトゾールとして, DCC 法とスカッチャードプロットにより, 最大結合部位数(NBS, fmol/mgP)と解離定数(Kd)を求めた。また同時に血清中のエストラジオール(E)およびプロゲステロン(P)をRIAで測定した。これを, 高温相 5~10 日に得た手術摘出子宮内膜のうち, 日付診と一致する 5 例を対照群として比較検討した。結果: 不妊症々例 12 例中 6 例が日付診一致内膜(一致型)で, 4 例が遅延型, 2 例が分離型であった。ER の NBS の平均値は, 対照群で 5.15, 一致型で 2.35, 遅延型で 1.48, 分離型 2 例は 6.38 および測定限界以下であった。Kd は  $10^{-10}$  レベルで各群間に差は認められなかった。一方 PR の NBS の平均値は対照群で 4.35, 一致型で 4.6.1, 遅延型で 4.8.0, 分離型で 5.2.2 であり, Kd は  $10^{-10}$  レベルであった。なお E 値には一定の傾向が認められなかったが, 遅延型の P 値は低値傾向を示した。以上より不妊症内膜の ER, PR は正常例より低く, 特に PR の誘導が不良であることが判明した。

## ウサギ子宮の殺菌活性に対するestrogenとprogesteroneの影響

大阪府立大学農学部家畜外科学教室

松田 浩珍

子宮の殺菌活性は、卵胞期に上昇し、黄体期に低下することが知られており、卵巣ホルモンの影響下にあることが指摘されているが、その作用機序については未解明の部分が多い。今回、大腸菌を用いて、ウサギ子宮の殺菌活性に対する卵巣ホルモンの効果について検討した。(方法)成熟ウサギの卵巣を摘出後、3日目よりestradiol-17 $\beta$  (E)およびprogesterone (P)を下記の如く種々の用量(体重/kg当り)で/日/回皮下注射した。ホルモン投与開始後8日目に、左側子宮角(子宮頸管前端を結サツ)内に大腸菌10<sup>9</sup>個のムチン懸濁液を接種し、その後2、6、10、14日目に大腸菌の生存を調べた。実験群として、C群(Vehicle solution 0./ml)、E群(E 2 $\mu$ g)、P群(P 2 mg)、10P群(P 20mg)、E+P群(E 2 $\mu$ g+P 2mg)、10E+P群(E 20 $\mu$ g+P 2mg)、100E+P群(E 200 $\mu$ g+P 2mg)の合計7群を設けた。さらに、C、E、P、10E+Pの各群において、10<sup>9</sup>個の加熱死菌を同様に接種し、4時間後に子宮内に浸出した偽好酸球数とそのうち菌を貪食した細胞の比率を調べた。(結果)CおよびE群では、菌接種後2日目以降に大腸菌は検出されなかった。しかし、Pおよび10P群は、6日目まで生存が認められた。EとPの混合投与群では、E+P群において10日目まで生存し、さらにE投与量が10倍の時、生存期間は14日目まで延長した。しかし、E投与量が100倍の時、6日目までしか生存しなかった。浸出偽好酸球数は、各群間に有意な差は認められなかった。しかし、菌を貪食した偽好酸球の比率は、Pおよび10E+P群においてCおよびE群に比べ、有意に低下した。(考察)Pは子宮の殺菌活性を低下させることが確認された。一方、Eは単独では殺菌活性に変化を与えないが、Pの低下効果を助長するものと考えられた。そして、子宮の殺菌活性は、主として浸出偽好酸球の貪食活性に依存しているものと推察された。

### 86 Passive Hemagglutination Reaction法を用いた抗透明帯抗体の検出 —WHO Reference Bank Sera for Reproductive Immunologyについての 検討—

徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○苜原 稔, 古本博孝, 大頭敏文, 坂本康紀,  
長谷部宏, 木下恒夫, 鎌田正晴, 奈賀 脩  
京都大学医学部婦人科産科学教室 森 崇英

近年、抗透明帯自己抗体と不妊との関連が注目されている。我々はこの抗体の検出法として、ヒト透明帯と共通抗原を持つ純化ブタ透明帯抗原を用いてPassive Hemagglutination Reaction (PHAR)法を開発し、これを用いた検討で、不妊症患者に有意の高頻度で抗体が検出されること、さらにヒト体外受精系を用いた精子貫通試験を使って、PHARにて抗透明帯抗体陽性を示す患者血清が、精子の透明帯への付着および貫通を阻止することを報告して来た。さてWHOは人工増加に対処する活動の一環として、免疫学的避妊の標的抗原検索のため血清中における性器、性腺、ホルモン等に対する抗体を検討する目的で、WHO Reference Bank for Reproductive Immunologyを設立しており、ここに集められた臨床記録の明瞭な抗血清は、世界の主要な研究者に配布され検討されて来た。我々もPHARを用いてこのBank seraを検討する機会を得た。

配布された血清は348検体で、男女正常者、男女不妊症患者、妊婦、未婚女性等を含み、また測定法の再現性を知るため、30例の同一検体も含まれている。各研究者にはブラインドで配布された後、結果が集められ解析された。我々がPHARにて検討した結果、陽性例は、対照233例中2例(0.9%)に対し、不妊女性85例中3例(3.5%)と不妊女性に高率であった。さらに対照例中男子血清はすべて陰性であり、また同一検体30例はすべて同値を示した。

この結果はWHOと日産婦徳島地方部会が共催して昨年8月徳島市で開催したInternational Workshop on Clinically Defined Sera from WHO Reference Bankにて発表され、女性不妊患者において抗透明帯抗体が高率に検出されること、およびPHARがすぐれた再現性を有し、抗透明帯抗体のスクリーニング法として有用であることが認められた。

## 87 Radioimmunoassay法による不妊症患者血中の抗透明帯自己抗体の検討

徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○長谷部宏, 古本博孝, 坂本康紀, 大頭敏文,  
 苛原 稔, 鎌田正晴, 奈賀 脩  
 京都大学医学部婦人科産科学教室 森 崇英

〔目的〕我々は従来の間接蛍光抗体法に代る抗透明帯抗体の検出法として、純化ブタ卵透明帯抗原を用いた受身赤血球凝集反応(PHAR)法を開発し、不妊症患者血中に、ヒト受精系を阻害する抗体の存在を証明してきた。今回、Radioimmunoassay(RIA)系による抗透明帯抗体の測定を試み、PHAR法との関連性を検討した。

〔方法〕RIA系は、2種の原理の異なる系を開発した。すなわち<sup>125</sup>Iをラベルした純化ブタ透明帯(ZP)抗原との結合を家兎抗ZP抗体と競合させる2抗体法、および、nylon ballにコートされたブタ透明帯物質を標的抗原とし、その抗原に結合した抗体を<sup>125</sup>I-Protein Aで検出する固相法である。この2種類のRIA系を用いて、PHAR陽性患者血清6例、陰性血清53例の抗体活性を測定した。さらに単クローン性抗透明帯抗体(MA)を用いた検討を併せて行った。

〔結果〕<sup>125</sup>I-ZPを用いる2抗体法では、ブタ透明帯特異抗原に対するMA No.1は高い活性を示したのに対し、ヒト、ブタ共通抗原に対するMA No.2は微かな活性を示すにとどまった。また全ての不妊症患者血中に抗体活性を検出することができなかった。しかし固相法RIAを用いると、ブタ特異抗原に対するMA No.1だけでなく、MA No.2も高い抗体価を示した。またPHAR陰性群は $12,125 \pm 2,720$  cpm(n=53)であるのに対し、PHAR陽性群は $17,470 \pm 1,925$  cpm(n=6)と有意に(P<0.001)高値を示した。

〔考察〕両RIA系間における結果の解離は、用いる対応抗原に差のあることを示唆しているが、抗原を固相として用いたRIA系はPHAR法とよく相関し、ヒト、ブタ共通抗原に対する抗体の測定が可能であることが判った。これは不妊症に關与する抗透明帯自己抗体の存在を強く裏づけるものであり、この固相法RIA系は、原因不明不妊症の病因の解明に有用な手段になると考えられる。

## 88 ハムスター卵の細胞膜及び透明帯抗原に対する単クローン抗体の作製

○ 繁田実、松田孝之、長谷川昭子、藤原敬子、香山浩二、磯島晋三  
 兵庫医科大学産科婦人科学教室

卵透明帯は、生殖生理学上重要な機能を有しているが、実験材料として採取が困難なため、その構成成分と機能との関係は充分には解明されていない。今回、卵巣組織の中でも透明帯が非常に強い抗原性を有していることに着目し、ハムスター卵巣で免疫したマウス脾細胞とマウス骨髄腫株化細胞(P3U1)との細胞融合により、透明帯並びに卵細胞膜抗原に対する単クローン抗体産生ハイブリドーマの確立に成功したので報告する。

成熟ハムスターの卵巣ホモジネート(5mg)を完全フロインドアジュバントと共にBALB/cマウスに免疫し、ブースター注射後、ハムスター卵の蛍光抗体染色により免疫マウスの血中に抗卵抗体の産生を確認後、免疫脾細胞とP3U1をPEGの存在下で細胞融合を行い、型の如くHAT選別とクローニングを行った。抗体のスクリーニングは、超音波処理した卵巣ホモジネートの遠沈上清(9500g, 30分)をマイクロプレートウエルにコート(50 µg/well)し、これと培養上清を反応させた後、peroxidase標識第2抗体を反応させる酵素抗体法(ELISA)により卵巣抽出抗原と反応するクローンを選別し、次いでこの中からハムスター卵の蛍光抗体染色により陽性クローンを選別し、再クローニングを行った後、ハイブリドーマとして確立した。現在までにハムスター卵と反応する4種の単クローン抗体(GHO-4, GHO-8, GHO-11, GHO-13)産生ハイブリドーマを得ている。GHO-8を除いた他の3種の単クローン抗体は、臓器特異的に卵細胞とのみ反応し、肝、腎、脾、脳組織とは交叉反応を示さなかった。卵細胞の中でもGHO-11は透明帯とのみ、GHO-13は卵細胞膜とのみ反応したが、GHO-4とGHO-8は透明帯及び卵細胞膜の両者に反応を示した。種属交叉性はGHO-11とGHO-13がマウス卵と交叉反応を示したのみで、他のクローンはハムスター卵とのみ反応し、マウス、ラット、ブタ、ヒト卵との間に交叉反応を示さなかった。

○松田孝之、齋藤行生、繁田実、香山浩二、磯島晋三  
兵庫医科大学産科婦人科学教室

抗精子抗体による不妊発症のメカニズムには、頸管粘液への精子通過障害の他に、受精障害(capacitation, acrosome reaction, 卵細胞と精子の細胞膜融合等の障害)、着床障害なども関与していると考えられる。これらのうち、実施が困難な抗体による受精障害に関する臨床的検索もin vitro受精実験法の進歩によりヒトにおいてもその検索が可能となってきた。しかしながら、ヒト卵の使用は未だ問題も多く一般化できない点より、柳町らにより考察されたzona free hamster eggを用いたsperm penetration test (ハムスターテスト)の応用を試みた。今回我々は抗精子抗体の中で不妊症と最も相関性の高い精子不動化抗体について、その受精への影響をハムスターテストを用いて検討した。精子不動化抗体保有不妊婦人及び抗体非保有婦人血清より、50%飽和確安にて $\gamma$ -globulinを分画した。他方、PMS-hCGにて過排卵処理したハムスターの卵管内卵を集めて、ヒアルロニデース及びトリプシン処理を行いzona freeとしこれにcapacitateした正常精子を加えて精子貫通性を調べた。抗体の受精系への影響は、卵培養液に抗体保有 $\gamma$ -globulinを加え、卵への付着精子数及びsperm penetration rateの変化により判定した。血中に精子不動化抗体を保有する不妊婦人18例中4例は全く精子のzona free hamster eggへのpenetrationは認められず、9例はpenetration rateが対照の10~37.5%と低値を示したのに対し、5例は有意な差を示さなかった。penetrationの抑制を示した患者血清 $\gamma$ -globulinを精子で吸収すると1例を除いてすべてその活性は吸収除去された。以上の結果から患者血清 $\gamma$ -globulin中のハムスター卵への精子侵入抑制因子は、精子に対して反応していると考えられ、抗精子抗体である可能性が高い。他方、精子で吸収されない例も認めたことは、卵に対して作用する因子も含まれている可能性が考えられる。

排卵性周期を有する難治不妊カップルに対するHMG-HCG療法  
及びClomiphene-HMG-HCG療法  
— 卵胞発育に及ぼす影響及び臨床成績 —

社会保険 総合病院 徳山中央病院 産婦人科

○山下 三郎 伊東 武久 道上 文和 木梨 憲夫

【目的】種々の治療法にもかかわらず、長期間妊娠に到らない排卵性周期を有する不妊婦人に対し、積極的治療法としてHMG-HCG療法(H-H法)及びClomiphene-HMG-HCG療法(C-H-H法)を行なった。今回は対象を卵胞期日数(FL)によりA群(正常排卵群, FL $\leq$ 18日)及びB群(遅延排卵群, FL $\geq$ 19日)に分類し、各群につき上記2法による臨床成績を検討した。【方法】A群17例に対しH-H法を31周期, C-H-H法を24周期, 一方, B群23例に対してはH-H法を19周期, C-H-H法を32周期行なった。原則として月経周期第5日目(M5)より血中Estradiol(E<sub>2</sub>)をRIAで、最大卵胞径(MF)を超音波断層法にて経日的に測定し、卵胞成熟をmonitoringした。同時に血中Testosterone, PRL, prog., LH, FSHの測定, 分泌期子宮内膜日付診等を行なった。【成績及び独創点】①無治療周期の卵胞成熟pattern; 排卵4日前からの血清E<sub>2</sub>, MFの変動についてはA群とB群との間に差を認めなかった。②A群について; H-H法, C-H-H法による治療周期では血清E<sub>2</sub>値は増加し, 特に排卵1日前に著増した。一方, MFの変動patternは, 無治療周期のそれと差を認めなかった。③B群について; 血清E<sub>2</sub>値はH-H法・C-H-H法とも排卵4日前より有意の高値を示した。しかしMFは治療周期—無治療周期間に差を認めなかった。④FL短縮効果について; B群においてはH-H法・C-H-H法ともにFL短縮効果が認められたが, C-H-H法が有意に秀れていた(P<0.05)。⑤妊娠率について; A群17例中7例(41%)(H-H法2例, C-H-H法5例), B群23例中10例(43%)(H-H法2例, C-H-H法8例)。以上より, 積極的治療法により卵胞発育過程の改善ひいては血清E<sub>2</sub>値の増加がもたらされ, これが妊娠性の向上に関与したことが示唆された。

## 91

## AIH 治療の有効性と不妊因子の検討

大阪大学医学部産婦人科学教室

池田智明, 田中文男, 南川義夫, 文田裕治, 根来孝夫, 佐治文隆,  
中室嘉郎, 倉智敬一

配偶者間人工授精 (AIH) は現在, 不妊に対し有効な治療法として広く行われている。今回我々は, AIH の有効性とその成功を左右する因子について検討を試みたので報告する。対象は, 大阪大学医学部産科婦人科不妊外来にて昭和 46 年 9 月から昭和 58 年 4 月までの 11 年 8 カ月の間に, 排卵が認められるにもかかわらず不妊を主訴として来院した 1120 名のうち, AIH 治療を受けた 279 例である。我々は, AIH の有効性を検定する為, AIH 周期に妊娠した者と, AIH 治療を受けながら, AIH 周期以外に妊娠した者との妊娠率を retrospective に比較し, 以下の結論を得た。

1) AIH を行った周期に妊娠した例は 45 例 (妊娠率 16.1%) であるのに対し, AIH 治療を受けながら AIH の周期以外に妊娠した例は 19 例 (6.8%) であり, AIH の有効性が実証された。2) AIH の適応により第 1 群: 男性因子, 第 2 群: 女性因子, 第 3 群: Hnhner test 不良, および第 4 群: 原因不明の不妊や夫婦が強く AIH を希望する, の 4 群に分けると, それぞれの AIH 治療による妊娠率は 16.0%, 20.9%, 16.5%, 7.4% であり, 適応をはっきり決めた前 3 群が高かった。また, AIH の有効性の検定では, 第 2 群, 第 3 群では AIH の有効性がみられたが, 第 4 群ではまったくみられなかった。3) AIH の適応以外に不妊因子を合併することによって妊娠率がどう変化するかを検討すると, 合併不妊因子をもたない症例の AIH 妊娠率は 26.7% であるが, 合併症 1 つを有する症例の妊娠率は 17.1% に低下し, 合併症 2 つを有する症例で妊娠した例はなかった。4) AIH の施行回数と妊娠率との関係を検討すると, 妊娠成功率は 1 回目から 12 回目まではほぼ均等に分布しており, AIH は 10~12 回続けることが必要である。我々は今回の報告で, AIH 治療の有効性を明らかにし, AIH 治療に際しては適応を明確にし, 合併不妊因子の検索を行う重要性を示した。

## 92

## 出産間隔及び中絶比率の経年的考察

大田原赤十字病院

○村山 茂, 橋本 透, 藤田健一,

竹原裕志, 斉藤達郎

練馬総合病院

清水謙一, 斉藤和明

分娩後の症例約 2,000 例を対象として, 結婚より初回妊娠迄の期間, その後の出産間隔, 中絶比率を経年的に考察した。①初回妊娠成立迄の期間を見ると 6 か月以内の妊娠例の比率は, 19 才迄に結婚した者ではその 50% が, 24 才迄の者では 52%, 以下 29 才迄 62%, 34 才迄 63%, 39 才迄 67% であった。即ち高年齢に結婚した者程早く妊娠の成立する傾向が見られた。反対に妊娠成立迄に 3 年以上を要した者の比率を見ると上記の区分に応じてそれぞれ 13, 12, 6, 14, 0% であった。即ち少くとも 30 才台の結婚によってその後の妊娠の成立がおくれる傾向は認められなかった (以上 1,527 例)。②第 2 回目の妊娠迄の間隔は平均すると 20 才迄に結婚した者は 3.9 年を要しているが, 25 才迄の者は 2.9 年, 30 才迄は 2.7 年, 35 才迄は 1.9 年, 36 才以後の者では 1.1 年の間隔であった。以上により, 第 2 回目の妊娠成立迄の期間も比較的高年齢に結婚した者の方が若年結婚者よりも短く, 高年齢で結婚した者は短期間で出産を終了する傾向が見られた。又 3 回以上の出産は 20 才から 25 才迄に結婚した者に多く見られた (以上経産回数 1 回 1,019 例, 2 回 657 例, 3 回 198 例, 4 回以上 6 例, 計 1,880 例)。③これら症例の既往の中絶比率を経年的に観察した。即ち出産時の年齢を 20 才迄, 25 才迄, 30 才迄, 35 才迄, 40 才迄, 41 才以上 の群に区分し, それぞれの群の中絶比率を見ると, それぞれ 34%, 15%, 14%, 20%, 25%, 55% であり, 20 才迄と 30 才以後の群に中絶比率の高いことが示された。尚既に分娩を終了した高年齢の別集団に於ては, この既往中絶の比率は 31 才以上 43%, 36 才以上 51%, 41 才以上 65% と上述の比率に比し遙かに高い比率を示していた。この比率の高いことは 31 才以後に於ける Prevention の失敗によるものと考えられる。

## 93

## 不妊症患者妊娠、分娩例の産科学的検討

藤田学園保健衛生大学ばんだね病院 産婦人科  
○高橋正明、千原啓、伊藤誠、米谷国男

不妊治療の究極の目的は妊娠に成功し生児を得ることにある。そのために不妊症患者妊娠・分娩例の特徴を解析することは意義があると考え。約10年間の当科不妊症患者の妊娠・分娩例の統計的観察から次のような結果を得た。昭和57年12月までに登録された不妊症患者773例(原発:続発不妊 535:238)について昭和59年7月まで観察し、妊娠に到った例は計319例(原発:続発不妊 214:105)で妊娠率は原発不妊40.0%、続発不妊44.1%であった。年齢は25~30才台が58.3%と最も高かった。原発不妊における高年妊娠は24例(11.2%)であった。Pregnancy wastageは15例あり、自然流産、子宮内胎芽死亡(13例)は排卵誘発例(8例)に多くみられた。外妊は2例、早産によるwastageはなかった。当科で最後までFollowできた234例(73.4%)のうち当科分娩例は185例であった。転医74例(23.2%)、不明11例(4.7%)で転医するものが多かった。当科分娩185例の分娩様式はNSD39例、V. E. 110例、Assisted breech 6例、Forceps 1例およびC. S. 29例であり、当科対照と比較すると高い帝切率(15.7%)を示した。多胎妊娠分娩は4例(双胎3、品胎1)あった。分娩時骨盤位は185例中10例(5.4%)で対照の3.98%に比し高率であった。帝切分娩の主適応はCPD7例、Fetal distress 7例、骨盤位4例の順位で、不妊と関連がある適応はBromocriptine-HMG治療による品胎1例のみであった。全分娩185例のうちlow Apgar scoreは13例(7.0%)あり、うち2例は早期新生児死亡を起こした。fetal wastageとして胎盤早期剝離による死産1例があった。

## 94

## 高年不妊初産婦に関する臨床統計

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室、\*総合太田病院産婦人科  
○和泉玲子、牧野恒久、高橋 守、谷本 敏、飯塚理八、  
山口禎章\*、高橋茂雄\*

近年 女子の初婚年齢の増加に伴ない、初産年齢もしだいに増加してきている。昭和56年本邦の統計によれば、初産婦650,228人中、35才以上の母親は13,742人で全体の2.11%を占めている。一方、自然死産率・周産期死亡率は、25-29才の母親については各々、27.3、9.3、であるのに対して、35-39才の母親では、70.3、20.5と高率であり、さらに年齢があがるにつれて高率となっている。また、2500g以下の出生も全体86,407人に対して、35才以上の母親は、5,522人と6.39%を占めており、高年齢の母親の場合、児の予後が決して良好ではないことを示している。このような高年齢母親の中には、長年不妊症に悩んだ末、治療に成功して児を得た場合が含まれている。これら不妊高年女性の妊娠・分娩に関する統計は、我々不妊症治療に関与する者にとっては興味あるものであるが、従来あまり検討されていない。今回我々は、高年不妊産婦に関して統計的考察を試みた。また当院は、大学病院で不妊外来をかかえている特殊性もあり、産婦の年齢分布が、高年にかたよる傾向があるため、比較対象として、群馬総合太田病院産科(以下太田と略)の統計もあわせて検討した。

対象とした産婦は、昭和55年・56年の2年間に分娩をした1,865例(太田1,904例)である。この2年間の分娩は、昭和50年より7年間の分娩と比較して、死産・帝切率・男女児比等に関して差を認めていない。この2年間に高年出産は228例(太田95例)、内、高年不妊患者は、64例(太田18例)であった。男女児比・生下時体重に関しては有意な差は認めなかったが、帝切率は、不妊患者の場合が、より高率であった。

95 当科不妊症外来の最近10年間の臨床統計  
 - (1972~1976) と (1977~1981) の比較 -

札幌医科大学産婦人科学講座

○渡辺広史、山本 弘、藤井美穂、幡 洋、下谷保治、東口篤司、  
 田中昭一、橋本正淑

不妊症の診断法、治療法は時代と共に変化しており、その変化は臨床統計に反映されると考えられる。我々は昭和37年に不妊症専門外来を開設以来の臨床統計を本学会で報告してきた。今回は昭和47年~51年(1972~1976)と昭和52年~56年(1977~1981)の10年間の臨床統計を5年間毎に前後に分けて比較検討したので報告する。

外来総数に対する不妊患者頻度は昭和47年~51年(47年群)4.9%、昭和52年~56年(52年群)は5.7%と増加傾向を認めた。原発性不妊と続発性不妊の割合は約7:3と両群に差はなく、不妊期間、初診時年齢、不妊因子ともほぼ同様の傾向を示した。不妊原因としては原発性不妊、続発性不妊とも卵管因子が最も多く、次に排卵因子であった。また第3原因は原発性不妊では男性因子、続発性不妊では機能性不妊であった。

妊娠成功例は系統的検査終了者中47年群1027名中395名(38.5%)(原発性不妊:707名中263名、37.2%。続発性不妊:320名中132名、41.3%)であり52年群795名中妊娠例350名(44.0%)(原発性不妊:570名中231名、40.5%。続発性不妊:225名中119名、52.9%)であり原発性不妊、続発性不妊とも52年群が47年群よりも妊娠率は高く、妊娠成功率は年々増加傾向を示した。

初診から妊娠成功までの期間は両群ともほぼ同じ傾向であり、2年以内の妊娠がその95%以上であった。

妊娠経過をみると分娩したものは両群とも約88.5%であり、流産率はほぼ11%であった。

## 96

妊娠成立に影響する諸因子の統計的解析

東京大学医学部産科婦人科学教室

○堤 治、綾部琢哉、矢野 哲、石原 理、木下勝之、佐藤和雄、水野正彦

〔目的〕妊娠の成立には、卵および精子が成熟し、タイミングよく受精し着床することが必要である。これには、卵・精子はもちろん卵巣機能や子宮内膜の状態等、多くの因子が関与する。今回われわれは、自然および排卵誘発などの不妊治療による妊娠成立例を統計的に解析することにより、各因子の妊娠成立に与える影響を明らかにしようとした。

〔方法〕当科不妊外来受診中に妊娠成立した137名(不妊群)、および一般外来に妊娠を主訴として来院した418名(自然群)を対象とした。面接法により、月経周期を順、不順、クロミフェン、HMG-hCG群に分類し、妊娠成立に要した周期数を聴取した。両性の年齢、経産回数等も調査した。妊娠経過観察により予後は良(24週以降の分娩)と不良(流産)とにした。記憶不鮮明なもの、合併症のあるもの、偶発的妊娠等はあらかじめ除外した。Dataの解析には大型電算機(SPSS第8版)を用い、各種条件による妊娠率の比較には、生命表分析の手法を応用し、妊娠成立の確立密度関数等を求めた。

〔成績〕全体で見ると、妊娠成立までの平均周期は5.5で、第1周期が35.2%と最高であった。12周期までの累積妊娠率は90.1%で、以後は1周期毎の期待値は10%以下で、なんらかの不妊因子の存在が示唆される。年齢についてみると、女性20代前半では、平均3.55周期で妊娠成立するが、後半では、4.48、30代では前半7.80、後半11.8と加齢による妊娠率の低下が認められた。男性の加齢による影響は認められなかった。経産回数も年齢による変化を補正すると影響なかった。月経周期は、順5.41、不順7.43に対してクロミフェン5.15、HMG-hCG 3.8であり、自然(順)と誘発周期の間に有意の差は認めなかった。しかし、予後を見ると、流産率が自然の8%に対し、クロミフェン19%、HMG-hCG 20%で誘発群が不良であった。これより誘発周期では自然と同様の妊娠率が保たれるが、予後は不良であるといえる。

## 97

## 過去および最近の妊娠成功例各々100例の比較検討

富山県立中央病院産婦人科

館野政也、南幹雄、舌野徹、林義則、中野隆、丸山千鶴、○中曾根敬一

不妊原因の一つとして、高プロラクチン血症がとり上げられ、これが脳下垂体のadenomaに起因するとされてから久しい。それ以来、脳下垂体のmicroadenomaに起因する不妊症の治療法として、CB-154が使用される様になって来た。したがって不妊症例の妊娠成功例の内容が過去と最近では変化して来ているのではないかと考え、我々は過去(昭53年~昭55年の3年間)以後過去と略、と最近(昭57年~昭59年の約3年間)以後最近と略、に妊娠に成功した各々100例をえらび、症例の年齢分布、不妊期間、不妊原因、妊娠直前の治療内容などにつき比較検討したので報告する。1) 不妊を訴えて来院した患者の年齢分布は過去と最近では余り変化はみられないが、我が国の体外授精成功のニュースの影響で最近では比較的高年齢の患者が増加しつつある。2) 一方不妊期間については、最近では原発、続発とも比較的短期間の患者が増加している。3) 治療開始から妊娠成功までの治療期間の比較では過去、最近共に1年以内の妊娠成功例が多く、差は認められなかった。4) 続発不妊例についての先行妊娠の内容(例、満期産、流産など)の比較でも過去、最近の間に差は認められなかった。5) 妊娠成功例の転帰についての比較でも、過去では満期産が100例中78例(78%)に比較して最近では81%と差がなく、流産率は夫々8%および7%であって、明らかな差は認められなかった。6) 自然流産例について、妊娠前の不妊原因および治療内容を比較検討してみると、過去、最近共に、ほぼ同様の傾向を示していた。7) 妊娠直前の治療内容の比較でも、ほぼ同様の傾向を示したが、過去にはみられなかったCB-154による妊娠成功例が4例認められた。8) 過去には多胎妊娠が10%に認められたが、最近では皆無であった。

## 98 不妊外来における妊娠成功例の検討

大垣市民病院 産婦人科

○松川良治、真鍋 豊、木下吉登、梅村鋸三

婦人科外来に不妊を主訴として訪れる夫婦は多い。当院不妊外来では、不妊夫婦に対して、系統的検査を行い、不妊原因をはっきりさせ、適切な治療をめざしている。

昭和57年7月より昭和59年6月までに、不妊外来を受診した患者は原発性不妊が97例、続発性不妊が97例で合計194例であった。不妊期間は6ヶ月から11年にわたった。外来では、系統的検査として、内分泌学的検討を中心に、子宮因子、頸管因子、男性因子等、徹底に行っている。その中で、妊娠に成功した症例は66例で、妊娠率は34%であった。今回は、妊娠に成功した症例について妊娠経過、分娩等も含めて臨床的分析を試みた。

妊娠例66例中、原発性不妊は31例、続発性不妊は35例で、不妊期間が2~4年に多くの妊娠例を認めた。初診から妊娠までの期間は殆んど1年以内であった。また、不妊因子としては、排卵卵巣因子が多かった。排卵卵巣因子に対しては、LH-RH test、血中プロラクチン、血中及び尿中エストロゲン、尿中LHの測定、超音波等の検査を駆使し、治療には、クロミッド、HCG、HMG、等の排卵誘発剤等を使用した。頸管因子、男性因子には薬物療法の他に、AIHを積極的に行い、4例の妊娠例を認めた。2例は高度の乏精子症、2例はP.C.T.不良の頸管因子によるものであった。一方、子宮卵管造影法施行後の妊娠例は、施行後6ヶ月以内に多かった。検査であると同時に、治療としての意義も大きいように思われた。

妊娠中は出来るだけ無理をしないよう指導し、ホルモン検査、N.S.T.等を施行し、分娩時は、C.T.Gによる連続管理を行った。児を得たものは31例、死産1例、流産5例(7.6%)、現在妊娠中のものが29例であった。児を得たもののうち、早産3例、帝切4例で、やゝ帝切率は高かった。クロミッド使用の1例に双胎を認めた。今後、なお一層妊娠率の向上と、妊婦の安全な管理をめざしたい。

## 不妊症治療時のホルモン剤の使用法について

岡山大学医学部産婦人科

○林 耀庭, 新谷恵司, 清水健治, 小林俊三, 高橋史朗,  
林 伸旨, 占部 清, 吉田信隆, 関場 香

〔目的〕基礎体温上正常月経周期を示すと考えられる不妊症において、経口排卵誘発剤を使用したり、黄体期に gestagen あるいは hCG を使用することにより妊娠の成立を認めることがしばしば認められるが、その使用法については一定の見解が得られていない。そこで我々はそれらの使用法について調べるため以下の検討を行った。〔方法〕岡山大学不妊外来において S.48-57 年の 10 年間に妊娠が成立した 846 例中、基礎体温上にて排卵因子の検討可能な 565 例について、正常月経周期 (NOR) 黄体機能不全 (LI) 無排卵周期症 (AO), 無月経Ⅰ度 (AM I) に分類し、経口排卵誘発剤及び hCG, gestagen の使用法について検討した。尚、無月経Ⅱ度、高プロラクチン血症、hMG-hCG 療法例については除外した。〔結果〕黄体期に hCG, gestagen を使用した頻度は NOR:50.6% LI:60.0%, AO:61.8%, AM I :50.0% といずれも 50% を越えた。次いで卵胞期の経口排卵誘発剤使用法について調べた。NOR:110/314(35.0%), LI:71/150(47.3%) と、LI の方が使用頻度が高かった ( $P < 0.05$ ) また AO, AM I ではそれぞれ 44/68(64.7%), 21/34(68.1%) と両差間に有意差は認めなかったが、NOR, LI に対しては有意 ( $p < 0.05$ ) に使用頻度が高かった。そこで排卵誘発剤の種類について検討すると clomiphene に比し比較的排卵効果の弱いとされる cyclofenil は、経口排卵誘発剤使用例のうち NOR+LI が 30/71(42.3%) を占めたが、AO+AM I ではわずかに 3/44(7.2%) にすぎなかった ( $p < 0.005$ )。経口排卵誘発剤投与には、間歇投与方法と連続投与方法があるが、妊娠前周期に投与し、妊娠周期に投与しなかった症例について調べると、NOR, LI, AO, AM I いずれも 11-15% であった。以上のこと、及び先年本学会で発表した AO, AM I は経口排卵誘発剤中止後では正常月経周期になり難いことを併せ、いずれも hCG, gestagen 投与が成績良好であり、NOR, LI では cyclofenil 及び clomiphene の間歇投与が、AO, AM I では clomiphene の連続投与、その後の休薬が有効であることを示した。

## 100 当教室における排卵誘発成績

千葉大学医学部産婦人科

○内藤正文, 寺田夏樹, 藤縄和代, 小堀恒雄, 高見沢裕吉

【目的および方法】近年不妊症診療における診断・治療の進歩にはめざましいものがある。特に内分泌性不妊においては、排卵障害の病態が正確に診断されるようになり、また治療面においては clomiphene, HMG-HCG, Bromocriptine 等の薬剤の出現により良好な排卵率・妊娠率が得られるようになった。さらに最近では卵胞発育のモニタリングに種々の工夫がなされるようになってきた。今回我々は、過去 7 年間の排卵障害患者 (稀発排卵, 無排卵周期症, 第 1 度無月経, 第 2 度無月経) の排卵誘発成績を治療法別にまとめた。また、最近では B-スコープによる卵胞長径の計測および尿中エストロゲン微量測定用キットであるハイエストロテック (持田製薬) を用いて卵胞発育をモニタリングしているのので、この方法と従来の頸管粘液によるモニタリング法との成績を比較した。

【成績および考察】1) 稀発排卵, 無排卵周期症, 第 1 度無月経症例には主に clomiphene (+HCG), 時に cyclofenil を投与した。cyclofenil 投与例では投与例数別で 60% の排卵率, 27% の妊娠率であった。clomiphene 投与例では投与例数別で 75% の排卵率, 39% の妊娠率であった。第 1 度無月経でも LH-RH test にていわゆる PCO type の内分泌動態を示すものには clomiphene 無効例が多く存在した。2) HMG-HCG 療法施行例では周期別で 80%、症例別で 90% の排卵率で、妊娠率は 60% であった。また当科では PCO 例にも本療法を行ない良好な成績を得ている。3) 高プロラクチン血症を示す排卵障害例は 22 例存在し、Hardy 手術・Bromocriptine・clomiphene・HMG-HCG 療法の組み合わせにより症例別で 100% の排卵率をあげ、妊娠率も 68% と良好な成績であった。4) B-スコープ, ハイエストロテックを用いて卵胞発育をモニタリングすることにより、HCG 投与のタイミングを適切に決定することができた。

## 101

## 当科における8年間の腹腔鏡検査

特にunexplained infertilityについて

川崎医科大学附属川崎病院 産婦人科

○松本 央 山崎典子 板東 尚 田中良憲

今回我々は、昭和51年1月から昭和59年7月の間に370例腹腔鏡検査を施行し、主にunexplained infertilityを中心に統計的考察を加えた。

腹腔鏡施行前の診断・検索目的において、36%は一般不妊検査で特に異常を認めないいわゆる機能性不妊症であった。次いで排卵障害や無月経のため卵巢因子による不妊症疑いが30%、子宮卵管造影で通過障害や癒着を認める卵管因子の疑いが約20%、直接不妊症と関係はないが、子宮形態異常、子宮筋腫等の子宮因子疑いが約6%、月経困難やダグラス窩に抵抗を触れ、子宮内膜症が疑われたのは約4%であった。いわゆる機能性不妊症とされていた131例中53%(70例)に器質性病変が認められた。そのうち直接不妊に関係する付属器の癒着・炎症・子宮内膜症が器質性病変の70%をしめた。腹腔鏡所見を治療の指針とし、癒着・炎症例に対しては主に通気・通水療法をふまえ、内膜症例には偽妊娠、あるいはダナゾール療法等を施行し、131例中約20%(28例)が妊娠した。

腹腔鏡施行時の平均年齢は29才、平均不妊期間は7.3年で、精神神経的要因、精子免疫、卵子や精子に潜在する異常がマスクされているためか、長期化傾向にある難治の不妊症であるが、腹腔鏡により形態学的診断を下し、その治療方針に基づき20%が妊娠したことは大変効果があったと考えられた。また、腹腔鏡が発達した現在では、患者にあたえるストレスもかなり少なくなり、かつ単に診断にとどまらず、腹腔鏡下での採卵、生検、小手術等が可能なことより今後増々有用であると考えられた。

## 102

## 当科不妊外来におけるAIH症例の検討

九州大学医学部婦人科学産科学教室

○吉満陽孝, 尾上敏一, 中村元一, 堂地 勉, 大久保信之, 大塚治夫  
中野仁雄

目的) 不妊症の治療の一方法として人工授精(AIH)が広く行なわれているがその妊娠率は比較的低いとする報告が多い。今回我々はAIHの成功率の向上を目的としてAIHに関連した諸因子と妊娠率との関係を検討した。

方法) 昭和48年2月より昭和59年6月までの間に当科不妊外来でAIHを実施した334症例を対象とし、AIH施行患者の年齢、不妊期間、外来での検査成績、AIHの適応と妊娠率との関係を検討した。さらにAIH実施時期の決定方法と妊娠率との関連についても検討を加えた。

結果) 334症例の初回AIHまでの不妊期間は平均5年3ヶ月で、1年から17年2月に及び、またAIH開始時の妻の年齢は平均30.1才、23才から44才までであった。AIHの適応は①乏精子症など精液異常、②PCT不良、③原因不明不妊であった。AIH開始後に妊娠したものはAIH施行症例の21.8%、74例であり、妊娠時の年齢は24才から37才、平均30.3才であった。

そのうちAIHによる妊娠は40人で他の34人は自然周期妊娠であった。適応別の妊娠率はPCT不良の14.1%から原因不明のもの7.1%にわたった。さらに妊娠にいたるまでのAIH実施回数は平均3.5回、1回から9回にわたるが10回以上の施行例で妊娠したものはなかった。

その他、妊娠例における精液所見の検討を行なうと共に、AIH実施期の決定方法としてハイゴナビスによる尿中LH測定との併用についても検討を加えた。

## 103

基礎体温表からみた排卵日の延長および在胎日数の延長と  
生下時の児の所見について

越谷市立病院産婦人科 〇山本 勉、長沢 敢、戸枝通保  
臨床検査科 田中 温

真の在胎日数は受精日から分娩までの期間であるが、通常は受精日を正常に把握することはできないので真の在胎日数を求めることは不可能である。しかし卵の受精能は排卵後24時間以内とされていること、基礎体温が2相性の場合には最低陥落日前後がほぼ排卵に相当することが観察されていることから、基礎体温の低温最終日を推定排卵日として最終月経から排卵日までの日数(A)と排卵日から起算した在胎日数(B)をそれぞれ求め、(A)および(B)が有意に延長した場合の出生児の状態について検討を加えたので報告する。

症例は基礎体温を測定中に妊娠し、排卵の時点为基础体温表から推定することができ、妊娠中重篤な合併症を認めずかつ妊娠36週以降に生児を経産分娩した204名を対象とした。全症例の平均年齢は28.3±3.4歳、初産100名、経産44名で(A)は18.0±8.8日、(B)は26.64±8.2日、最終月経起算の在胎日数は28.46±1.02日であった。これらの症例のうち(A)が28日以上延長した症例群(C)、(B)が276日以上の症例を真の在胎日数延長群(D)とすると(C)は18症例あり、(C)の平均は38.8±1.4.0日(28日~49日)であった。(D)群は25症例あり、(D)の平均は279.7±4.7日(276日~294日)であった。初・経産別の(C)群の頻度には有意差を認めなかったが、(D)群は明らかに初産群に多く認められた。全204症例の分娩方法は自然分娩177例、吸引分娩16例、骨盤位分娩16例で児の平均体重は3251.3±384.5g、Apgar Score (Ap)は8.8±1.3点であった。(C)群の平均Apは8.9±1.3点でAp7点以下が(C)群に占める割合は2.2%であり、(D)群の平均Apは8.4±1.8点で、Ap7点以下が(D)群に占める割合は24.4%であり、(C)群に比較して(D)群に明らかに低Ap群が多く認められた。また(C)群は最終月経から排卵日までが27日以前の症例と比較して生下時の児の状態に特記すべき異常を認めなかった。

## 104 妊孕能を考慮して造腔術を施行した腔欠損症の1例

信州大学医学部産婦人科

○吉田享子、深松義人、舟本 寛、富田和彦、塚本隆是、福田 透

腔欠損症は、4,000人に1人の割合で起こり、同時に子宮も欠如しているのが普通であると言われていた。今回、副角子宮をもち、子宮頸管の存在も認めたことから、妊孕能を考慮し、子宮頸管とS状結腸を縫合して造腔術を行った症例を経験したので報告する。

症例は12才の少女。昭和59年1月、急に下腹部痛が出現し、鎮痛剤を服用するも効果なく、近医受診し、腔欠損症と診断され、当科紹介入院。身長158cm、体重37.6kgで、乳房、陰毛の発育は正常。内診で下腹部に超鶯卵大の腫瘍を触知するため、腔欠損症に伴う子宮溜血腫と診断した。根治的手術の前に、まず頸管の有無を検索するため、同年2月試験開腹術を施行。子宮は副角子宮で、両側の卵巣は正常。主角はほぼ正常大であったが、頸管と思われる部位が著しく腫大し、その部位より約80mlの黒褐色粘液状の血液を除去した。頸管にドレーン(経腹的)を留置して、一応手術を終了した。その後は、エストロゲンとプロゲステロンの合併を次回の手術まで投与した。なお、開腹時、腫大した部の壁を1部切除し、組織学的にも頸管壁であることを確認した。同年3月、造腔術を施行。まず、S状結腸を20cm遊離したのち、頸管の盲端部を切除し、S状結腸と頸管との吻合術を行い、子宮腔内にMalecotのカテーテルを留置して手術を終了。術後2日目より3日間消退出血を認めたため、カテーテルを抜き、術後17日目に退院。

現在、外来で経過観察中であるが、順調に月経の発来を認めている。

## 105

## 膣欠損症, 膣形成不全症の2例

東京女子医科大学 産婦人科, 外科<sup>※</sup>

○遊喜準子, 和田順子, 大平 篤, 安達知子, 村山啓三郎, 井口登美子  
吉田茂子, 鈴木 忠<sup>※</sup>

都立広尾病院 形成外科 林 道義

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser症候群による膣欠損症と、高度の奇形を伴い尿生殖洞の分化不全に由来する膣形成不全の一例を経験し、手術療法を施行したので報告する。症例(1)20才, 月一度の下腹痛と無月経を主訴とし来院し、精査と治療を目的に昭和58年12月12日入院す。胸腹部理学的所見に特記すべきことなし。DIPは正常。膣入口部は欠損し2~3mmのくぼみを形成するのみであった。CT, 超音波断層診断法で卵巣の形成は良好であったが子宮は萎縮性であった同年12月19日の手術時所見は両側卵管・卵巣は正常で、子宮は痕跡状で、索状の組織によって連結されていた。膣は欠損しているため膀胱膣中隔にトンネル形成を行いプロテーゼの使用を開始した。以後経過は順調である。症例(2)18才, 外陰部の形態異常のため、他院より紹介され当科受診す。胎児期に母親が妊娠に気づかずhPGホルモンを常用した。早産、仮死状態で出生した。生下時鎖肛と膣欠損症を指摘された。初経11才, 月経は23日型である。月経血が尿道口から流出するので精査、治療を目的に昭和57年3月6日入院す。胸腹部理学的所見は特記すべきことなし。CT, 超音波検査において双角単頸子宮, DIPで左腎欠損症を認めた。外陰には尿道口のみが開口し、小陰唇が輪状にとり囲むため陰裂は狭少である。大陰唇は中等度に發育しているが、両側が筋性組織に中広く癒合し、会陰に相当する部位は過長伸展す。昭和57年3月24日この部分を切開し剝離を進めると、膣腔に入り、その先方に子宮膣部を認めた。上皮の欠損している膣腔に植皮術を施行した。退院後この患者は昭和57年8月に妊娠したが間質部妊娠であったという。症例(1)(2)とも、染色体検査、ホルモン定量、基礎体温など正常範囲であった。

## 106

## S状結腸曠置法による造膣術の晩発後遺症

国立名古屋病院産婦人科・外科<sup>※</sup>

○戸谷良造, 岡本 晃<sup>※</sup>, 唐沢哲郎, 片平智行, 内田雄治, 鈴置洋三

Rokitansky Syndrome に対する造膣術は、各種療法のうち、S状結腸による造膣術が出来上がった膣の性状が最も良いとされている。

従来、本手術の技術的難度、術後管理の難度、手術侵襲の大なることが問題点とされて来た。しかし近年の外科手術技術の進歩、安定性は上記問題点を軽減化した。反面、手術侵襲が少ないMcIndole法等の皮弁利用による造膣術は、出来上がった膣の質的な問題によりその価値を失いつつある。

過去約10年間に当院で施行した24例のS状結腸による造膣術の成績を報告し、術後経過を長期にわたり観察するうちに経験した本手術の問題点を検討した。24例中、S状結腸の曠置に成功し、満足しうる膣を作製しえたのは23例、1例は膣とした腸管の部分的壊死による膣狭窄例であった。本例は月経モリミナによる急性腹症のため、外科医により子宮およびモリミナ膣を嚢腫とされて剔出され、広汎な癒着、癒着痕を骨盤腔に認めた症例であった。

本例を含め全例性交可能状態であるが、1例多発奇型に加え知能低下を伴った症例は、長期間にわたる膣拡張不履行のため狭少化している。S状結腸膣は過長膣となる傾向があり、加えて自浄作用に乏しく、膣の腹腔端に炎症、精液貯留による膿瘍の形成を来たしやすい。2例の膣膿瘍、および1例のモデルリング製膣拡張器の破損による腔内異物を経験した。S状結腸の曠置法による膣は手術直後より更に膣腔が過長となる傾向があり、腔腔深部の貯留液排除のための配慮が必要であることを指摘する。

## 107

## 不妊症に対する腹腔鏡下手術 91 例の検討

川崎市立川崎病院 産婦人科

○宮本尚彦, 加藤友康, 長島 圭, 中村英世, 曾山嘉夫, 岩田嘉行

我々は不妊症患者に対し, 1981年1月より1983年12月までの3年間にわたり91例の腹腔鏡下手術を施行した。対象はBBT上で排卵障害がある例, HSGにより卵管の通過が不良かもしくはその後の造影剤の拡散が不良な例を卵管障害群, 双合診にて腫瘍が疑われた例, 問診や双合診にて子宮内膜症が疑われた例, 原因不明の長期不妊例, および子宮, 卵管, 卵巣に手術を施工した症例のSecond-Look Laparoscopy例である。腹腔鏡は挿管による全身麻酔下に施行し, その所見に従い腹腔鏡下手術を施行した。排卵障害は44例, 卵管障害例は39例, 腫瘍は5例, 内膜症は5例, 長期不妊は6例, Second-Look 3例である。2つ以上の適応を持つ症例も12例あった。腹腔鏡は町田社製あるいはオリンパス社製を使用した。池上通信機社製の3管式テレビカメラを使用しVTR及びテレビ画面に接続しモニターと記録に使用した。

施行した手術は, 卵巣生検51例, 癒着剥離33例, 腫瘍生検3例, 電気焼灼19例である。対象者の年齢は21才から37才であった。

排卵障害例の妊娠率は81年56%, 82年29%, 83年33%で, 癒着剥離を施行した卵管障害例の成績は81年50%, 82年64%, 83年28%に妊娠をみた。腫瘍例では80%, 長期不妊例では33%, 内膜症例では40%の妊娠率を得た。

## 108

## Microsurgery による卵管手術の予後と適応の検討

東北大学医学部産科学婦人科学教室

星合 昊, 上原茂樹, 森良一郎, 今泉英明, 千田 智, 八日市谷 隆

近年本邦においても卵管性不妊症の診断・治療に腹腔鏡・Microsurgeryが導入され始めた。しかしMicrosurgeryによる卵管手術は欧米においては好成績が報告されているが本邦においては特定の施設を除き未だ詳細な報告はない。今回われわれは昭和57年6月から59年6月までに60例のMicrosurgeryによる卵管手術を施行し予後についての検討をおこなったので報告する。(対象および方法)前記期間に当科不妊症外来においてHSGおよび腹腔鏡により手術適応とされMicrosurgeryによる手術を受けた60例を調査対象とした。術式別の分類では癒着剥離術15例, 卵管吻合術14例, 卵管開口術15例, 卵管采形成術8例, その他8例であった。予後の検討には, 術後妊娠の有無, 術後6ヶ月を経過しても妊娠しない症例にはHSGを施行し, 術後1年を経過しても妊娠しない症例にはsecond look laparoscopyを施行して術前との比較により手術有効性を検討した。(成績)手術後6ヶ月以上予後追跡可能であった症例数33例のうち妊娠例は7例であった。妊娠例の内訳は癒着剥離術後1例, 卵管吻合術後2例, 卵管開口術後1例, 卵管采形成術後2例, 子宮外妊娠術後1例であり全体として妊娠率は7/33(21%)であった。しかし卵管吻合術後の2例は共に自然流産, 子宮外妊娠後の症例は患者にとって3回目の子宮外妊娠であった。術式別に手術有効率(再疎通率または癒着剥離術では癒着の状態が妊娠可能な程改善した率)を調べると子宮付属器に限定している癒着剥離術では1/3, 子宮付属器以外にも及ぶ癒着剥離術では0/5, 卵管吻合術では5/9, 卵管開口術では6/7, 卵管采形成術では6/7, その他2/2であった。全体の手術有効率は20/33(61%)であった。(結論)手術有効率の極めて低い重症癒着症例, 手術有効率は高いが妊娠率の低い卵管開口術, 子宮外妊娠を繰返した子宮外妊娠手術は手術適応を検討する必要があると思われた。また再閉塞率の高い間質部吻合術には高度の技術が必要であると思われた。

## 109 Jones &amp; Jones 手術の変法による子宮形成術式の試み

筑波大学臨床医学系産婦人科

○西田正人, 山内 宏, 笠原国武, 角田 肇, 宮川創平, 岩崎寛和

子宮奇形の程度には軽度から高度まであり, その形成術にあたっては容易なものからかなり困難なものまで広く存在する。今回我々は外見上子宮が1つであって, HSG上子宮腔が二つに分れ, その中隔が頸部に迄達している場合の術式として, Jones & Jones 手術を改変した術式を考案したので報告する。

術式はまず, 術前に撮影されたHSGの写真上で正確に子宮底部の切除範囲を決定しておく, 手術に当っては術前にシュレーター頸管拡張器を用いて左右の頸管及び子宮腔を拡張する。開腹後, 事前のHSG上の計測通りに切開を加え, 子宮底部を楔状に切除する。この時子宮腔には入らない。次に左右の子宮腔にシュレーターを挿入し, 子宮の切開創から垂直にシュレーターに向けて切開を加え, 子宮腔を開放する。この操作によって子宮内膜は全く切除されずに子宮腔が開放される。左右の子宮腔が開放されると, 深部にまだ切除されていない中隔が現れる。ここで膀胱を剥離した後, 中隔の右側から縦切開を加え, 内子宮口から頸管の一部に入る迄切開を延長する。次に対側から同様の切開を斜に加え, なるべく筋層の切除範囲を少なくして, 中隔の前面を切斷する。頸管内のすべての中隔を切除する必要はない。この後, 直視下に中隔の後壁側を楔状に切除し, 中隔を除去する。中隔後壁の創を4-0, Dexon糸にて内膜を合わせるように縫合し, 左右の子宮切開創を二層に縫合する。本術式は子宮形成術に伴う子宮内膜の損失を最小限に留めること, 深部の中隔切除を直視下におこなう点にその特徴がある。現在迄に2例に本術式を施行した。第1例は2経妊婦, 妊娠5カ月, 8カ月にて流早産の既応がある。本手術5カ月後に双胎妊娠し, 前期破水のため妊娠28週にて帝切分娩した。第2例は34才の未経妊婦であり, 9年間の不妊であった。術後9カ月で妊娠し, 現在妊娠36週に至っている。

## 110

## 家兎による癒着防止剤の検討

長崎大学医学部産科婦人科学教室

○増崎 英明, 石丸 忠之, 黄 宏 敏  
淵 利雄, 鮫島 哲郎, 山辺 徹

妊孕性獲得を目的とした女性性器の保存手術において, 術後癒着防止の成否は, その成績を大きく左右すると考えられる。そのため, 種々の癒着防止剤についての報告がなされているが, いまだ一定の見解が得られていない。今回, 家兎を用いて, 生理的食塩水, 高分子デキストランおよびハイドロコトロンとヘパリンの混合液の3者について, その癒着防止効果を検討した。家兎はケタラル麻酔下にて下腹部を約5cm正中切開し, 血液に浸した1cm角のガーゼを子宮支帯腹膜に縫合した。縫合はマイクロサージャリー用の器具を用い, 8-0ナイロン糸にて行った。閉腹時に上記の各癒着防止剤を腹腔内へ注入し, 腹壁は絹糸を用いて2層に縫合した。癒着防止剤は, コントロール群を含めて以下の4群に分け, それぞれ10羽ずつの家兎につき検討した。I群: 腹腔内への注入物なし(コントロール群)。II群: 生理的食塩水20ml。III群: 高分子デキストラン20ml。IV群: ハイドロコトロン100mgおよびヘパリン500iuを含んだ20mlの生理的食塩水。閉腹後は抗生物質を1回のみ皮下投与し, 他の薬剤は用いなかった。これらI~IV群の家兎40羽を1ヵ月後に再開腹し, ガーゼ縫合部および腹壁縫合部について癒着の程度を検索した。癒着の程度は, 性状(1:線維索性, 2:線維性, 3:肉芽組織形成), 幅(0:なし, 1:5mm以下, 2:5~10mm, 3:10mm以上), 血管新生(0:なし, 1:少, 2:多)の3項目についてそれぞれを点数化し, その合計点数で表現した。その結果, I群:12.2±3.52, II群:10.0±3.07, III群:8.1±4.91およびIV群6.8±4.02であった。このことより, 生理的食塩水および高分子デキストランにはある程度の癒着防止効果が認められること, また, ハイドロコトロンとヘパリンの混合液は高い癒着防止効果を有することが示唆された。

## 111

## 脳内アミンの動態からみたマウス雄尿性フェロモンの春機発動機構

岡大農学部家畜繁殖, \*大阪府農技センター

○内海恭三, 藤谷泰裕,\* 西村和彦,\* 湯原正高

マウス雄尿中に幼若雌マウスの春機発動を促進するフェロモンの存在を証明し, その作用物質の1つとして2種類のアミンを同定した。この作用機構については完全には明らかにされていないが, 尿中フェロモンは雌の嗅覚を介して下垂体-性腺軸を刺激し, その結果エストロゲンを放出するとされている。しかもこの時に既に視床下部域のエストロゲンに対するPositive Feed back システムが確立している雌マウスのみが排卵を誘起されると考えられている。本研究では尿フェロモンにさらされた雌マウスの脳内アミンを測定することによって, 幼若雌マウスの中枢性反応の成熟性を検討しようとした。

21日齢で離乳したICR系雌マウスを個別飼育し, 各々のケージ上方の苧紙に塗布された雄尿にさらした。腔スメア-によって発情の招来を調べると共に脳内アミンを測定した。脳組織を間脳部とそれ以外の部位に分けてホモジネートし プタノール層へ抽出したアミンを塩酸塩にして分離して液クロ分析した。Yanaco ODS-Tカラムを用い, 0.1Mクエン酸緩衝液(pH4.5)か0.1Mリン酸緩衝液(pH3.1)で溶出させて, ボルタンメトリ-検出器でカテコールアミンを測定した。

21日齢の雌マウスを雄尿にさらした場合, 33.4日齢(対照は44.4日)で初回発情が認められた。雌マウスの発情誘起には3日間の尿のさらしが必要とされているため, 30日齢には中枢性反応が成熟していて排卵に至ったものと思われる。21日齢では尿処理区においてのみ, 高濃度のnorepinephrine(NE)が認められたが, 30日齢では尿区, 水塗布区とも6時間以降に間脳部位に高濃度のNEが認められた。次に14日齢では尿区とも低値のNEしか認められなかったが25日齢では尿処理区にのみ高いNEが認められた。以上のことから, 14日齢ではNEの反応性を示さず, 20~25日齢になって中枢性反応が存在し, 30日齢で間脳のNE系の自立性が確立する。この時期に始めて外因性尿刺激に反応して初回発情を招くことが示唆された。

## 112

## 間脳-下垂体連続環流システムによる温経湯のLH分泌促進作用について

大阪大学 産婦人科

○三宅 侃, 田坂慶一, 大塚志郎, 吉本泰弘, 寺川直樹, 青野敏博

〈目的〉 数種の漢方薬が月経異常や排卵障害による不妊症の治療に効果があると報告されている。しかしその作用機序, 作用部位等の詳細はほとんど不明と言える。今回の研究では, 月経異常などの性腺機能障害に効果があるとされている漢方薬の内, 温経湯と芍薬甘草湯を選んでゴナドトロピン分泌への影響を間脳-下垂体連続環流システムを用いて調べ, 更にその作用部位を明らかにせんとした。

〈方法〉 腔スメアにて性周期を確認したWistar-Imamichi系ラットのdiestrus期の午後0時30分に断頭屠殺し, その間脳と下垂体を摘出し連結した別々のchamberに入れ, ①間脳-下垂体を連続した群と②下垂体だけの群に分け環流した。37°C, 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>の下でMedium 119を用い流速3 ml/時間で2.5時間環流し系を定定させた後, 0.5 ml/10分ごとに環流液を採集した。1時間採集した後, Mediumに溶解した温経湯(500 µg/ml又は5 µg/ml)又は芍薬甘草湯(500 µg/ml)を30分間環流し, 合計3時間に渡って環流液を採集した。環流液中のLHをRIAで測定した。成績は漢方薬投与前1時間の6サンプルの平均値を前値とし, 前値に対する増加率で表わした。

〈成績〉 間脳-下垂体連続環流群に5 µg/ml又は500 µg/mlの温経湯を投与するとLHは投与前値の50~100%増加したが, 下垂体単独群ではLHの有意な上昇は認められなかった。間脳-下垂体連続環流群に500 µg/mlの芍薬甘草湯を投与しても, LHは有意な変動を示さなかった。

〈総括〉 今回の実験で以下のことが明らかになった。

①温経湯は下垂体からのLH分泌を亢進させるが, その作用は間脳を介していると考えられる。

②芍薬甘草湯はLH分泌に影響を与えない。

113

LH-RH刺激による下垂体前葉細胞のゴナドトロピン分泌動態  
(サブユニットレベルよりの検討)

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○関 隆, 牧野恒久, 谷本 敏, 和泉俊一郎, 飯塚理八

下垂体細胞灌流実験法を用い, In Vitro におけるラット下垂体前葉細胞のゴナドトロピン分泌動態を, その前駆物質であるサブユニットレベルより検討した。

【方法】SD系ラットより下垂体前葉を摘出し, Collagenase, Hyaluronidase, Viokase の酵素によって前葉細胞を浮遊化の後, Cytodex Beadsとともに閉鎖系で3日間培養した。これを5mlプラスチックシリンジにつめ,  $10^{-7}$  M LH-RH で灌流刺激実験を行なった。フラクションコレクターによって分画採取した各々のサンプル中のLH, LH $\beta$ サブユニット, FSHをRIA法にて測定した。

【結果】60分間隔の刺激実験では, LH, LH $\beta$ サブユニットとも基礎分泌に比して500-600%のpulsatileな分泌反応が認められ, 刺激を繰り返すごとに反応性の低下(desensitization)が観察されたが, self-priming effect は認められなかった。連続的の刺激実験では, LH, LH $\beta$ サブユニットともdesensitizationが著明であった。一方, FSHは間隔的の刺激実験に対して, 一定間隔のpulsatileな分泌が認められたが, LH, LH $\beta$ サブユニットに比しておだやかな反応であった。また, 連続的の刺激に対しては, 分泌抑制効果が認められた。

【考察】LH-RH刺激によってLH $\beta$ サブユニットは, LH分泌に付随して放出されることが明らかとなった。又, LH及びLH $\beta$ サブユニットの分泌パターンはFSHと異なることが明らかとなった。これらの結果より, LHとLH $\beta$ サブユニットの分泌調節は共通, 或は類似したものであるが, FSHのそれと異なるものであることが示唆された。

114

モルモット視床下部-下垂体後葉器官培養系におけるアラキドン酸添加  
による影響

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○萩庭一元, 牧野恒久, 鈴木英明, 菅原正人, 福岡一樹, 飯塚理八

オキシトシン(OT)分泌研究の一助として, モルモットを用いた視床下部-下垂体後葉器官培養系(HNC)が確立されている。

OT分泌のメカニズムとくに合成・貯蔵・分泌に係る機序に関してはなお不明な点が少なくない。(乳頭刺激による神経反射を介した分泌増加, 分娩を契機としての分泌増加, この調整に関与する諸因子の検索は今後なお必要と考えられる。)

今回, 私たちはHNCを用い, プロスタグランジン系(PG)の関与する影響について若干の知見を得たので発表する。

無麻酔下にて断頭後作成したモルモットHNCを術後2日目に用いた。培地中にアラキドン酸(AA)を添加, 20分間培養させ, 培地中に放出されるOTを, 既に報告されている方法によりラジオイムノアッセイ(RIA)にて測定した。

AA  $1\mu\text{M}$  添加系におけるOT濃度は無添加系におけるOT濃度を100とした場合,  $106.6 \pm 1.7$  の若干の増加を呈した。AA  $10\mu\text{M}$  添加系では  $132.6 \pm 16.9$ , AA  $100\mu\text{M}$  添加系では  $152.5 \pm 19.6$  と増加を呈した。

AAはPGの前駆体として知られ, 種々の影響が考察される。PG系では, すでにこの系においてF $2\alpha$ がOT放出促進作用を呈することが知られている。しかしD $_2$ , E $_2$ では促進作用は認められない。今回のAA添加系のOT分泌促進作用は, AA独自の作用として考えるか, またPGF $2\alpha$ を介するものか, 今後影響する諸因子の添加により, 検討が必要と思われる。

## 115

## ラット生殖各相におけるGrowth Hormoneの分泌動態

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○内田伸弘, 牧野恒久, 宇井和美, 近藤善二郎, 飯塚理八

Growth Hormone (GH)は、児の成長に欠くことのできないホルモンであるが、生殖各相におけるその生理的意義は不明な点が多い。正常性周期婦人においては、卵胞や黄体より分泌されるEstrogenやProgesteroneがGHの分泌に影響するという報告があり、また、妊娠中においては、胎盤より放出される種々のホルモンが下垂体や視床下部などに作用し、GHの分泌に影響を及ぼす可能性がある。

本研究では、ラットにおける生殖期のGHの分泌動態を検討するために非妊娠時、妊娠時、授乳時の血清GH値をRadioimmunoassay (RIA)で測定した。その結果、非妊娠時  $56.5 \pm 10.4 \text{ ng/ml}$  ( $n=28$ )、妊娠時  $132.0 \pm 37.4 \text{ ng/ml}$  ( $n=13$ )、授乳時  $191.2 \pm 89.0 \text{ ng/ml}$  ( $n=5$ )と妊娠時、授乳時は非妊娠時に比べやや高値を示した。さらに、妊娠時における下垂体GH分泌能を検討するために human-pancreatic Growth Hormone Releasing Factor (hp-GRF 44)を妊娠ラットおよび非妊娠ラットに投与し、GH血中濃度を時間毎に測定した。方法は、ラットをペントバルビタールで麻酔し、大腿静脈よりカニューレを挿入し、hpGRF-44  $1.0 \mu\text{g}$ または生食水を投与、同カニューレより前、5分、10分、15分、20分後に血液  $0.5 \text{ ml}$ を採血し、その血漿をRIAで測定した。妊娠ラットは、妊娠7~8日の初期妊娠ラットと、妊娠15~16日の後期妊娠ラットの二群に分類した。その結果、妊娠ラットも非妊娠ラットと同様にGRFによく反応し、両者に反応性の相違は認めなかった。また、生食水投与では、血漿GH値の変化を示さなかった。さらに、妊娠前期群と妊娠後期群との反応の相違は、後期群においてピーク以後のGH値が初期群に比べやや高値傾向を示した。以上の結果より、ラットでは妊娠中においても、GRFに対する反応性は保れており、胎盤より分泌される種々のホルモンの影響による下垂体GH分泌能の変化は認めなかった。

## 116

## 下垂体前葉GH放出におけるPG系の作用機序の研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○谷本 敏, 牧野恒久, 関 隆, 菅原正人, 飯塚理八

近年種々のホルモンの合成・放出に一種の tumor promotorと目される 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)が影響を及ぼすことが知られて来たが、本研究ではラット下垂体前葉 dispersed cells 培養系のGH放出機構に対するTPAとPG合成阻害剤の作用を検討した。

実験はSprague-Dawley系成熟雄ラットの下垂体前葉 dispersed cellsの単層培養法を用いた。3日間の preincubationの後、 $0.1 \sim 10 \mu\text{M}$ のTPAを添加するとともに、indomethacinと lipoxxygenaseの阻害剤である Nordihydroguaiaretic acid (NDGA)と 1-plerlyl-3-pyrazolidinone (phenidone)の作用を検討した。

その結果は単層培養液中へのGH放出は添加したTPAの濃度との間に dose dependent の関係が見い出された。またTPAによるGH放出量はNDGAやphenidoneで抑制され、indomethacinによっては抑制されなかった。

## 117 妊娠例におけるLH-RHテストの検討

○新谷恵司, 林 耀庭, 清水健治, 占部 清, 林 伸旨,  
吉田信隆, 関場 香

LH-RHテストは間脳・下垂体・卵巣系の障害部位の検索にもちいられているが、その判定基準には種々のものがあり、排卵障害等の病態を明らかにしようとしているが、その治療についての基準を示すものは少ない。そこで今回我々は妊娠例におけるLH-RHテストの分析より、その判定基準を示すとともに、治療についての基準を設定するよう試みた。対象としてはS56, 11~59, 4までに妊娠した者のうち①LH-RHテストを月経開始1~9日目に施行, ②基礎体温が明白, ③検査前周期に薬剤投与のない, 69例とした。そのうち薬剤投与なしで妊娠し、その周期にLH-RHテストを施行した6例ではLH前値 $17.6 \pm 3.0$ (mIU/ml), ピーク値は $90.3 \pm 26.5$ , FSH前値 $11.5 \pm 2.6$ , ピーク値 $21.8 \pm 3.8$ であった。妊娠した周期以外でLH-RHテストを施行し妊娠時に薬剤投与のなかった11例においては、LH前値 $21.2 \pm 8.2$ , ピーク値 $93.2 \pm 57.4$ , FSH前値 $11.8 \pm 2.5$ , ピーク値 $24.7 \pm 6.5$ であった。以上の事より、LH前値5~35, ピーク値190以下, FSH前値6~17, ピーク値30以下の基準を設定した。LH値で検討を加えると、LH前値35以上の例は3例であり、ピーク値190以上の例は5例であった。この8例においてはその診断、妊娠時の治療において一定の傾向はみられなかった。FSHについて検討するとFSH前値17以上, ピーク値30以上の9例において、FSHのピーク値45を境として排卵もあり、薬剤投与もなく妊娠した群と、無排卵で、クロミフェン大量投与またはHMG-HCG療法により妊娠した群の2つにわけることができた。今回のLH-RHテストの検討の結果より妊娠のLH-RHテストの基準をしめすとともに、治療法の選択基準においては、LH値よりもFSHのピーク値が判定基準となりうることをしめた。

## 118 排卵障害におけるLH-RH testの臨床的研究

— 特に遅延型反応に対する考察 —

島根医科大学医学部産科婦人科学教室

○波川敏彦, 吉野和男, 高橋健太郎, 沢田康治, 北尾 学

最近、排卵障害の部位診断のためのLH-RH testが広く行われている。しかし、LH-RH testにおける反応値及び反応パターンにおける統一見解は未だなく、各施設により、基準を定めているのが現状である。

今回、昭和54年10月から昭和59年3月までに島根医科大学医学部附属病院産科婦人科不妊外来を受診した100名の排卵障害婦人に対して行った初回LH-RH testについて、分析した結果、間脳下垂体周辺の器質的病変との関連性や脳波異常との関連性が報告されている反応遅延型の割合がかなりの高頻度で見られたので報告する。

LH-RH testは消退出血後10日前後にLH-RHを200 $\mu$ g静注し、投与前、投与後15, 30, 60, 90, 120分に採血し、RIAでLH, FSHを測定した。LH-RHの反応性パターン分類は黒川の報告に準じ、LHの前値と頂値及びFSH値により7型に分類した。そして、LHの頂値が90分以降のものを、それぞれの遅延型とした。反応型パターン分類は、①high good型8例, ②high poor型1例, ③normal型34例, ④normal good型1例, ⑤中間高FSH型15例, ⑥中間低FSH型37例, ⑦low poor型4例であった。

遅延型はlow poor型, high poor型の低反応群にはなく, high good型5例, normal型13例, normal good型1例, 中間高FSH型7例, 中間低FSH型9例, とかなり頻度でみられた。特にhigh good型5/8(63%), normal good型1/1と高反応群で高頻度であった。

慶應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, 飯塚理八

【目的】現在, 一般に用いられている LH-RH Test は下垂体前葉のゴナドトロピン (Gn) 放出予備能を観察する検査法である。これに代わって, LH-RH を連続的あるいは断続的に負荷し, その血中 Gn 値の反応を評価する事によってより詳細な下垂体機能を検討する研究が数多く報告されている。そこで, 我々はこの種々なる負荷法の中で最も単純で臨床的に用い易く, かつ self priming effect の評価が可能な方法として LH-RH 100  $\mu$ g を 60 分間隔で 2 回負荷する「LH-RH two step test」を設定した。今回は, まず基礎的にラット下垂体中の Gn 量を検討し本法が self-priming effect を反映する可能性の高い事を確認したのちに, 第 1 度無月経および高プロラクチン血症婦人を対象に実施し本法の臨床的意義について検討を加えた。

【方法および成績】(1) 10 週齢の SD 系雄ラットに 60 分間隔で LH-RH 400ng を静注し, 下垂体および血中の Gn 値の変動を観察した。血中 LH 値の変動にはヒト同様に self-priming effect を認め, また下垂体中 LH 値は, 1 回目の負荷 15 分後には有意に減少するが, 2 回目の負荷直前の 60 分値では再び有意に増加し新たな Gn 合成が示唆された。(2) 次に, 第 1 度無月経を clomiphene 150mg/日 以下 5 日間経口投与にて排卵した有効群と排卵に失敗した無効群に分類し, これに高プロラクチン血症群を加え計 3 群とし, これを対象に本法を実施した。有効群は以前報告した正常卵胞期と同様の血中 Gn 値の変動を示し, その self-priming effect にも有意差を認めないが, 無効群および高プロラクチン血症群では前 2 群に比較して有意な self-priming effect 抑制が認められた。また, 各群の血中 Gn 値に対する血中 Subunit の比は, LH-RH 負荷前と比較すると減少する傾向を示し, この事は下垂体前葉の Gn 分泌機序の解明の一助になると思われた。

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

○福岡一樹, 牧野恒久, 卓山誉千, 高橋 守, 飯塚理八

## I. 目的

LH-RH の priming effect をみる LH-RH 2 step test と黄体機能の相関をみるため, 対象群および黄体機能に変化を受けていると考えられる状態の患者に, この test を実施し両者を比較検討した。

## II. 対象

慶応病院産婦人科外来を訪れたいわゆる黄体機能不全患者 26 名, 褥婦 5 名, 自然流産直後の患者 4 名, 高プロラクチン血症および正常プロラクチン血症で, プロモクリブチン内服中の患者 5 名と, 対象群 17 名を比較した。

## III. 方法

褥婦を除き黄体中期に, 禁飲食下に, 第 1 回採血を行い, 直後に, 合成 LH-RH 100  $\mu$ g を投与し, 60 分後に同量を再投与した。採血は原則として, 負荷前, 30 分, 60 分, 90 分, 120 分, 180 分の 6 回行い, 各々について LH, FSH およびそれらの subunit を測定した。

## IV. 研究成績と考察

LH-RH の第 1 回投与前と 30 分値あるいは 60 分値のピークの差を  $d_1$  とし, 60 分値と 90~180 分値のピークの差を  $d_2$  とした。また両者の比を  $d_2/d_1 = d_1 d_2$  ratio と定め, 対象群と比較したところ, 黄体機能不全群では,  $d_1 < d_2$  の関係は同様だが,  $d_1, d_2$  ともに大で,  $d_1 d_2$  ratio は逆に小となった。流産直後群も同様の傾向がみられた。また褥婦は LH-RH 負荷に対してほとんど反応を示さなかった。LH-RH 2 step test の  $d_1$  はホルモン放出能に,  $d_2$  は, ホルモン放出能に加えて一部の合成能に相当すると考えられているが, 本研究は, 黄体機能の解析の一法としての LH-RH 2 step test 応用の可能性を示唆するものと考えられる。

## LH-RH nasal spray の pulsatile な投与による排卵誘発法

新潟大学医学部産科婦人科学教室

○広橋 武, 須藤祐悦, 西村紀夫, 田中邦男  
荒川 修, 佐藤芳昭, 竹内正七

目的: 最近, Gn-RH の pulsatile な投与が排卵誘発に有効であるとの報告がある。しかしその多くは, 数日にわたり LH-RH を自動注入ポンプで投与しているため症例に限られ, かつ患者への負担がかなり大きい。そこで今回, LH-RH nasal spray を用い患者自らが鼻腔内に噴霧する簡便な方法にて LH-RH の pulsatile な投与を行い排卵誘発を試みた。方法: clomiphene 又は HMG 療法が無効な正常または低 gonadotropin 性排卵障害婦人 8 例 (14 周期) に原則的には LH-RH nasal spray 200 $\mu$ g (Kryptocur) を 2 時間毎に 1 日 3 回, 連日 4~5 日間経鼻的に投与した。成績: ① clomiphene + HMG + LH-RH nasal spray 併用投与 5 例 7 周期中 6 周期に排卵を認め, ② HMG + LH-RH nasal spray 併用投与 2 例 4 周期中 4 周期に排卵を認めたが, ③ clomiphene + LH-RH nasal spray 併用投与 2 例 2 周期および ④ LH-RH nasal spray 単独投与 1 例 1 周期には排卵を認めなかった。さらに対照として LH-RH 100  $\mu$ g/day, 隔日に 5 週間連続筋注投与した 2 例 2 周期にも排卵は認められなかった。また下垂体の反応回復という点からみると LH-RH 100  $\mu$ g/day, 隔日に 5 週間連続筋注投与と症例では, 投与前の LH-RH test では low-poor type であったのが normo-good type にやや改善が認められたものの 2 周期とも排卵が認められなかった。また LH-RH nasal spray を 1 回 400 $\mu$ g, 1 日 6~7 回連続 15~20 日間投与した症例も gonadotropin の基礎値および LH-RH test に対する反応はやや改善が認められたものの排卵は認められなかった。結論: clomiphene 又は HMG 無効例において LH-RH nasal spray を 1 回 200 $\mu$ g, 2 時間毎に 1 日 3 回連続 4~5 日間投与した症例で clomiphene, HMG との併用投与例も含めて 7 例 9 周期中 8 周期に排卵が認められた。以上より, LH-RH の pulsatile な投与も連続的に長期間投与するのではなく, 排卵前のある時期に 1 回 200  $\mu$ g, 鼻腔投与という簡便な方法で 2 時間毎に 1 日 3 回連続 4~5 日間位の投与で十分に排卵を誘発できる例のあることがわかった。

## 122 LH-RH 脈動性投与による排卵誘発と血中 gonadotropin, sex steroids の変動

札幌医科大学産婦人科

○橋 洋, 麦倉 裕, 芦沢 健, 渡辺広史, 藤井美穂, 東口篤司,  
田中昭一, 橋本正淑

排卵誘発法には, 種々の方法があるが, 有効性や多排卵等の問題があり, かならずしも満足すべき結果は得られていない。

1971 年に LH-RH が分離, 合成されて以来, これを排卵誘発に用いる試みがなされてきた。しかし, LH-RH の 1 回投与又は点滴静注により連続的に投与したのでは, LH-RH の半減期が非常に短いこともあり十分な誘発成績はあげられなかった。

本邦では, 1973 年に斉藤らが LH-RH を 3 時間間隔で 2 回投与する排卵誘発を報告した。以来, LH-RH を Pulsatile に投与して良好な排卵誘発を得たという報告がされはじめた。しかし, LH-RH の投与間隔, 一回投与量, 投与経路については, 報告者によりさまざまに一定していない。そこで今回我々は, 血中 hormone の連続測定を行い, LH-RH の投与間隔, 投与量について検討した。また, LH-RH を経静脈的に, Pulsatile に投与し排卵誘発を試みたので報告する。

正常月経周期婦人より, 午前 7 時から午後 11 時まで 20 分毎に採血し, LH, FSH, Estradiol を測定した。また一部の症例では午前 9 時から午後 3 時まで 10 分毎に採血し, LH, FSH を測定し, 正常婦人における LH-RH の分泌パターンを検討した。

視床下部性続発性無月経, 無排卵周期症等の排卵障害婦人では, 午前 7 時から午後 11 時まで LH-RH を 2 時間毎に Pulsatile に投与した。1 回投与量は 5 $\mu$ g で, 投与日数は月経 5 日目から排卵又は次回月経までとした。連日又は隔日に LH, FSH, Estradiol, Progesterone を測定した。

hormone 値, BBT, 一部の症例では電子スキャンの所見から排卵の有無を判定した。

排卵後静注を中止した症例の中に黄体機能不全の例があり, LH-RH 投与は次回月経まで続けるか, HCG 併用が望ましいことが分かった。

## LHRH pulsatile infusion による排卵誘発の試み

福井医科大学産科婦人科学教室 麻生 武志・斉藤 友治・富永 敏朗

視床下部性無排卵症に対する排卵誘発法として、また正常周期例に対する排卵促進法としてLH-RH pulsatile infusionを試み、下垂体卵巣系機能の反応について検討した。対象としたanorexia nervosa (24才,未婚), 末端肥大症 (29才,下垂体腺腫術後)の2症例ともLHのpulsatile分泌はなくclomiphene無反応であった。Programable portable pulsatile infusion pump (Zyklomat, Ferring社製)を用いLHRH 10 $\mu$ gを90分間隔で静脈内 infusionを行ったところ前者では infusion4日目にestrogen(E)が上昇しはじめ、12日目にE, LHのピークが出現、排卵に至って23日で infusionを中止した後月経をみた。次に後者では、infusion5日目よりEの上昇がみられ、14日目にピークを呈し排卵、23日目に infusionを中止してhCG 5000単位を隔日に4回筋注投与したところ妊娠が成立し、妊娠13週の時点で3胎である事が確認された。一方、正常排卵周期を有する卵管不妊患者2例に対し同じ条件で infusionを行った。周期2日目より開始した症例では月経出血が停止、progesterone(P), Eが上昇し、infusion3日目には各々14.5 ng/ml, 350 pg/mlとなり、その後Pは低下し5日目に3.5 ng/mlとなったがEは420 pg/mlと高値が持続した。周期5日目から infusionを開始した症例ではPに変化なく、Eは次第に上昇して6日目に980 pg/mlに達し、両側卵巣に直径0.9~2.0 cmの卵胞が計5個認められた。以上の成績より視床下部性無排卵症に対してLHRH pulsatile infusionは有効な排卵誘発法であり、長期間無排卵状態が持続していても卵巣の反応は極めて良好で過剰刺激、排卵の可能性がある。また正常排卵周期例では月経開始当初にLHRH infusionを行うと黄体機能の再燃が起りうる事が明らかとなった。Infusionの開始時期、投与量、pulse間隔に関しては更に慎重な検討を要するといえよう。

## 124 LHRHの律動的投与による誘発排卵周期の内分泌的検討

獨協医科大学産婦人科

○北沢正文, 正岡 薫, 吉仲 昭, 渡辺 博, 熊坂高弘

〔目的〕LHRHの律動的(pulsatile)投与による排卵誘発を行う場合、理論的にみて視床下部機能が高度に障害されている症例ほどその対象として適している。今回、視床下部性重症無月経3例についてLHRHによる排卵誘発を行い、経日的ホルモン動態について詳細な検討を行った。

〔方法〕神経性食思不振症2例と下垂体腫瘍の認められない機能性高プロラクチン血症1例を対象とした。いずれの例もgonadotropinの基礎値は低値でLHRHテストの反応はほとんど認められず、estradiol (E<sub>2</sub>)は30 pg/ml以下であった。LHRHの投与は携帯用小型輸液ポンプ(Zyklomat)を患者に装着させ、静脈カテーテルを通して行った。投与間隔は90~120分周期とし、1回投与量は5~10 $\mu$ gとした。

〔結果〕3例とも投与開始後、経日的にLH, FSH, E<sub>2</sub>は漸増したが、その後E<sub>2</sub>の増加に伴ないFSHは漸減した。投与期間中LHは明確なpulsatileなパターンを示し、これはLHRHの各pulseと完全に同調していた。LHのpulse amplitudeは排卵期に最も大きく、次いで排卵期、黄体期の順であった。FSHのpulseはLHほど明確ではないが、排卵期初期と排卵期にamplitudeが大きく、黄体期に小さかった。本法により3例とも排卵が誘発されたが、月経発来後に行ったLHRHテストで下垂体の反応性の回復が認められた。

〔結論〕LHRHの律動的投与でみられるホルモン・パターンは正常月経周期のものに近似している。LH surgeの発現は一定量のLHRH刺激に対する下垂体の反応性の亢進により起っており、従って両者のpulseは同調している。黄体期には下垂体の反応性の相対的低下によりLH, FSHは低値となる。

慈恵医大・産

○平形善美, 伊藤敬子, 小室順義, 関根達征, 伊藤治英, 蜂屋祥一

【目的】子宮内膜症は、内性と外性に2大別されているが、その病態は同一のものとは言い難く両者の生物学的態度にも差があると考えられている。今回、われわれは蒐集子宮内膜症276例について発生部位を整理分類し、正所性子宮内膜を対照としてそれぞれの腺上皮細胞および間質細胞の核DNAを測定し、両者間の差異を細胞活性の面より明らかにする。

【方法】蒐集した276例について発生部位別にA群(内性子宮内膜症)、A+O.P群(内性子宮内膜症+卵巣・骨盤子宮内膜症)、O.P群(卵巣・骨盤腹膜子宮内膜症)の3群に分け、それぞれ10症例並びに正常子宮内膜を対照として、腺上皮細胞および間質細胞の核DNAをFeulgen染色標本で顕微分光測光法により測定した。

【成績】正常子宮内膜腺上皮細胞と内性子宮内膜症の腺上皮細胞とは測定成績が著しく類似し、月経周期を無視するとそのmodeは2nからhypo 2nに常にあるといってもよく、正常子宮内膜と病変部との間に差を認めえなかった。また、両者に共通して月経周期に伴ってmodeの推移が認められるが、内性子宮内膜症のmodeは正常のものよりわずかながら右方に偏って認められた。一方、外性子宮内膜症では腺上皮細胞および間質細胞の核DNAは共に正常子宮内膜並びに内性子宮内膜症のそれよりも測定成績は低く、modeも左方に偏って認められた。また、月経周期に伴う核DNA量やmodeの動きも少なく、外性子宮内膜症の病変部における細胞活性はむしろ低下しているものと認められた。なお、A+O.P群については、内性子宮内膜症の病変部ではA群と同様の成績を得たが、外性子宮内膜症の病変部ではA群の成績に類似するものとO.P群の成績に類似するものとがみられ、前者は月経周期に伴う変化を繰り返しつつ活発な増生を営んでいるのに対し、後者は病変部組織の増殖の程度も低く、むしろ、内膜様組織は退行変性にあるものと考えられた。

東海大学医学部産婦人科

金子みつ恵, 本田育子, 小林善宗,  
井上正人, 藤井明和,

子宮内膜症は不妊の原因として重要であり、ごく初期の子宮内膜症によっても妊孕性は明らかに低下する。軽性子宮内膜症による不妊発生のメカニズムについて、最近腹水中prostanoidsやmacrophageの関与が注目されている。我々は不妊患者の腹水について分析し、子宮内膜症により腹水量が有意に増加すること、6-keto-prostaglandin濃度および、thromboxane含有量が増加すること、を報告してきた。今回は腹水中 macrophage による精子の貪食作用について検討した。

対象は当院産婦人科家計計画外来受診中の不妊患者で、排卵期に腹腔鏡検査を予定し、検査の1.5~5時間前に洗滌精子によるAIHを行った。全身麻酔下に骨盤内を観察後、ダグラス窩より腹水を吸引した。色素通水後10~15mlの生食水にて卵管を洗滌し、洗滌液を同様に吸引、回収した。腹水および卵管洗滌液は顕微鏡下に観察し、精子の有無、運動性、macrophageによる精子の貪食について検索した。macrophageはficoll-sodium diatrizoate(比重1.077)を用いて遠沈分離し、May-Grünwald染色、acid phosphataseあるいはnonspecific esterase染色にて確認した。腹腔鏡検査で特に異ならない12例(原発性不妊8例、続発性不妊4例)はすべて腹水および卵管洗滌液中に運動精子を認めた。macrophageによる精子の貪食は、腹水では9例(75.0%)に認められたが、卵管洗滌液中では2例(16.7%)であった。軽性子宮内膜症12例(原発性不妊8例、続発性不妊4例)でも同様にすべての症例で腹水および卵管洗滌液中に運動精子を認めた。精子の貪食は腹水で8例(66.7%)、卵管洗滌液で3例(25.0%)と対照群とはほぼ同じであった。また運動精子数や精子の貪食の程度についてもほとんど差は認められなかった。macrophageによる精子の貪食と軽性子宮内膜症に伴う不妊との関係についてはさらに検討する必要があると思われる。

127

不妊症における子宮内膜症について  
とくに腹腔鏡検査による診断と治療効果判定について

九州大学生体防御医学研究所産婦人科  
宇津宮 隆 史 角 沖 久 夫 松 岡 幸 一 郎  
吉 田 耕 治 是 永 迪 夫 門 田 徹

1971年12月より1984年7月までの間に383例の腹腔鏡検査を行った。そのうち323例が不妊症であり、外性子宮内膜症は72例(のべ86例)を占めていた。そのほとんどが検査前には診断されていなかった。これは不妊症の腹腔鏡検査症例の20.5%になり、不妊症における子宮内膜症の存在の重要性をうかがわせるものである。今回はこの子宮内膜症例について検討した。その年齢は26歳～35歳が最も多く、不妊症の他の例にくらべ、やや高齢に分布しており、不妊期間も4年以上6年未満が最も多かった。これらの例は月経量が多い例や月経痛が強い例は意外と少なかったが内診所見では子宮後屈症が多いことが目立っていた。BBTは正常型が最も多く、黄体機能不全型は少なかった。子宮内膜症の発生部位は、子宮後面、卵巣、仙骨子宮靱帯に多くみられ、臨床分類では杉本の方法によれば第1期が最も多く71.0%を占めていた。また卵管疎通性は82.0%が良好であった。これらの症例にダナゾールを400mg/日、4ヶ月間投与を原則として治療を行った。そして18例においてその治療後1～2ヶ月以内に再び腹腔鏡検査を行って、その治療効果を検討した。その結果、ほとんどの症例が完治に近い状態で治癒しており、とくに卵巣チョコレート腫を伴った癒着が治っている例もみられたが、逆にblueberry spotsがそのまま残存している例もみられ、子宮内膜症の組織の活動性に差があるのではないかと思われた。

128 子宮内膜症に対する gestrinone の投与効果

千葉大学産婦人科

○寺田夏樹, 藤縄和代, 内藤正文, 小堀恒雄, 高見沢裕吉

目的) gestrinone はフランスルセル社で開発された抗ゴナドトロピン作用をもつ合成ステロイド化合物で、抗プロゲステロン作用と抗エストロゲン作用を有し、強力な子宮内膜萎縮作用を有することが認められており、子宮内膜症に対する治療効果が期待されている。今回、我々はgestrinoneを子宮内膜症患者に投与し、その治療効果をみた。

方法) 月経周期5日目より1回1カプセル(gestrinone 2.5mg)を週2回朝食後経口投与した。投与効果を確認するために2週間に1回臨床症状の評価を行なった。評価項目としては、出血の有無(月経様出血, 点状出血又は破綻出血), 排卵の有無(BBTより推定), 月経困難症, 月経時以外の自覚症状(下腹痛, 性交痛, 排便痛, 内診時の疼痛), 他覚所見, 副作用である。又, 臨床検査として4週間に1回肝機能検査(LDH, GOT, GPT)を施行し、同時に血中FSH, LH, PRL, Estradiol, ProgesteroneをRIAにて測定した。

成績) 排卵はgestrinone投与開始後4週で抑制された。月経様出血は4週で観察されたが、月経困難症は無かった。内診時の疼痛, 付属器腫瘍の圧痛も投与開始後4週で消失した。副作用として、体重増加, 皮脂分泌の増加がみられた。LDH, GOT, GPTに異常はみられなかった。Progesteroneは低値を示したが、FSH, LH, PRLはgestrinone投与前と比較して有意な変化はみられなかった。

## 子宮内膜症のボンゾール療法前後の腹腔鏡所見の比較

釜石市民病院産婦人科 中谷一夫・吉田仁秋

東北大学附属病院産婦人科 星合 昊

腹腔鏡により子宮内膜症と診断し、ボンゾール療法を行った患者のうち10例に再度腹腔鏡を施行し、その治療効果を検討した。

症例は不妊を主訴とするもの8例（原発不妊3例，続発不妊5例），月経困難を主訴とするもの2例であり，投与方法は一律に400mg/日の16週間連日投与とした。

その結果，全例に所見の改善が認められたが，内膜症病変の進行度により，或いは種類により治癒の程度に差が認められた。

腹腔鏡における次の各所見につき，所見の消失：3点，改善：2点，やや改善：1点，不変：0点として採点した結果では，(1) blueberry spots or blood blebs等の表在性病変，(2) chocolate material or ovarian endometrioma等の出血性病変に対する効果は高く，かつ早期に認められるが，それらの2次的変化と考えられる (3) closure of pouch of Douglas or resistance to anteverting of uterus等のDouglas窩病変，(4) periadnexal adhesionに対する効果は，私達の例では未だ不十分と思われる場合が多く，更に投与の追加ないしは増量が必要と考えられ，そのうち2例に開腹による癒着剥離術を施行した。また，月経困難の1例は所見の改善にもかかわらず愁訴が持続し，手術的な治療を必要とした。

## 130 子宮内膜症の内視鏡下レーザー療法

東邦大学医学部第一産婦人科学教室 ○小島栄吉，小林信一，森田峰人  
武井成夫，金子慶賛，田中政信，大村 剛，平川 舜  
同 病理学教室\* 野中博子\*

子宮内膜症は，生殖年齢婦人に特有な疾患であり，下腹部痛，腰痛など月経障害を訴える婦人が多い。近年子宮内膜症は増加の傾向にあり，しばしば不妊の一因となるが，その診断はかならずしも容易ではない。私共は，腹腔鏡検査により軽症子宮内膜症と診断された症例を対象に，内視鏡下にYAGレーザーを用いて子宮内膜症組織の焼灼を行ない，処置後に満足すべき除痛効果をえたので報告する。

(対象と方法) 腹腔鏡検査により子宮内膜症軽症と診断された7名を対象とし，膀胱壁，腸管に発症した症例は穿孔の危険があるので除外した。

YAGレーザー装置は，MBB社のMedilasを使用した。レーザー光はクォーツファイバー内に導かれ，ファイバー先端より8～10°の角度で正円に照射される。照射条件は，家兎腹膜への照射実験より30w 1秒の間歇照射で行なった。

(成績) 対象となった7例はいずれも進行度1期の軽症例であり，仙骨子宮靱帯，ダグラス窩，子宮壁に発生したものである。照射条件は家兎の実験より30w 1秒間照射を反復した。照射回数は病巣の広さにより異なり，10回より50回であった。処置後，照射部位は変性し白色となり，血液の付着していた症例では炭化黒変した。術後，月経痛は一樣に軽減し，除痛効果としては満足すべき結果をえた。術後経過が短いためか，妊娠成立は1例に認めるのみである。

(まとめ) YAGレーザーは波長が短かく，クォーツファイバー内を導光できるので内視鏡下での使用が可能である。また止血効果に優れており術中出血は全く経験されない。さらにファイバー操作は容易であり，適切な処置が可能となり，不必要な組織損傷を回避し，手術侵襲は極めて少ない。これらYAGレーザーの特徴は，内膜症のうち軽症例の焼灼療法として有効な治療手段となる可能性が推定される。

## 当院における子宮内膜症保存手術例の予後

国立横浜東病院

○田中玲子, 黄 健哲, 高野 昇

増加傾向にあるといわれ、且奇異な病態発生を示す子宮内膜症は女性不妊原因としてその重要性を増している。今回我々は当院における子宮内膜症の治療指針の1つとするため、子宮内膜症保存手術例の術前、術後のHSG像、超音波像、卵管通気曲線、開腹時所見、術式、ホルモン治療の有無等とその予後との関連につき調査検討したので報告する。

当院婦人科開設以来7年間に不妊を主訴とし、1年以上に亘り術後経過を観察し得た、再発、再手術4例を含む30例の子宮内膜症保存手術例を対象とした。30例の進行度分類(Beecham)はI期2例、II期13例、III期8例、IV期7例で、妊娠例は現在までの観察ではI期1例、II期3例、III期2例計6例(20.0%)のみでIV期に妊娠例をみない。妊娠成立は全例とも6カ月から1年以内であった。

妊娠例3例に術後HSG施行し得たが3例とも子宮、卵管陰影、造影剤腹腔拡散像ともに改善がみられ、また全妊娠例の術後卵管通気曲線に異常を認めなかった。なお全例とも開腹時卵管は正常状態として観察され、卵管には手術操作が加えられなかった。これに反し卵管に病変のみられた6例に卵管形成術を併用したが、これらの例には妊娠例がみられていない。妊娠不成立例の18例に術後のHSG施行し得たが9例にHSG像の改善を認めるも、6例は不変、3例に悪化がみられ高頻度に再癒着が起っているのが観察された。

本調査結果から子宮内膜症治療対策として、不妊外来での積極的、系統的な診断による軽症例の早期発見を心掛けること、また卵管、卵巣機能保持への更に細かい術式の工夫、改良、術後処置が術後再癒着防止とともに今後の課題と考えられた。

## 132 男子不妊症における精細管内 androgen 濃度の検討

## 1. 基礎的検討

○入江 伸, 東條 俊司, 古川 雅人, 大橋 輝久, 大森 弘之

(岡山山大: 泌尿器科)

男子不妊症の原因については未だ不明の点が多い。我々は、精細管内で重要な役割を果すといわれている、testosterone (T) を含めた androgen について検索するために、まずその基礎的検討として5例の前立腺癌患者より得られた精巣を用いて、精細管内T, dihydrotestosterone (DHT), 3 $\alpha$ -androstane diol (A-diol) 測定法の確立を試みた。精細管分離には、穂坂らの方法を用い、Krebs ringer bicarbonate glucose buffer (KRBG, pH 7.4) 及び collagenase を用いての two step incubation system により精細管組織と間質組織の分離を行った。分離により得られた精細管組織の一部を用いて、光顕的に分離状況の検討もあわせて行った。androgen 濃度測定は、我々が既に前立腺組織の検討で報告した radio immunoassay (RIA) により行い、抽出には ethyl ether, 分離精製には sephadex LH-20 カラムクロマトを用いた。精巣組織より精細管分離を行うにあたって、5例より得られた10個の精巣について、1) 採取後1時間以内に分離を開始し、分離終了後ただちに androgen 濃度を測定、2) 採取後1時間以内に分離を開始し、分離終了後精細管組織を-80°C deep freezer にて保存し、その後 androgen 濃度を測定、3) 採取後ただちに-80°C deep freezer にて保存し、その後精細管を分離し androgen 濃度を測定、という3通りの方法において測定した。

結果として、T及びDHTは1), 2), 3) いずれの方法においても精巣生検より得られる程度の重量で測定可能であったが、A-diolは精巣生検の level では測定不能であった。また、T, DHTはpg/mg seminiferous tubules tissue weight で表示すると、1), 2) の測定方法ではほぼ同様の結果が得られたが、3) では1), 2) に比して低値であった。以上より精細管内T, DHTは、生検より得られる量で測定可能であるが、採取後ただちに精細管を分離する必要があることが判明した。尚、whole testis androgen receptor についても言及する予定である。

133

## Gelatin substrate slide 使用による男性不妊患者における Acrosin proteolytic activity の検討

山形大学医学部・産科婦人科学教室

○長谷川剛志, 平山 寿雄, 小田 隆晴, 広井 正彦

**目的:** Oligozoospermia (特に sperm count  $\leq 20 \times 10^6/ml$ ) の妊孕性が健康男子に比べて著しく低いことは一般に知られているが, その原因についてはまだ十分に解明されていない。今回, 我々はその原因を追求すべく男性不妊患者に対し, 受精に不可欠な acrosomal enzyme の 1 つである acrosin の proteolytic activity を我々が modify した gelatin substrate slide test を使い測定し, total sperm count, motility, quality との相関を検討した。**方法:** 不妊外来患者 (n=60) より用手的に精液を採取し, 液化を待つ一般精液検査を施行後, 2 回洗浄し洗浄精子液 (精子数  $10 \times 10^6/ml$ , pH 7.8) を作成した。対照として妊孕性の確認された男子 (n=42) から精液を採取し, 同様に処理した。microslide 上に 3% gelatin 溶液にて gelatin 膜を作成し, 0.05% glutaraldehyde で固定した。この gelatin substrate slide 上に洗浄精子液を  $20 \mu l$  滴下し, coverslip で塗抹後,  $37^\circ C$ , 2 時間 incubation し, 位相差顕微鏡にて精子頭部周囲に出現する円形の光輪 (protein free halo) の直径を測定し, acrosin proteolytic activity の指標とした。**成績:** ① Total sperm count を Probit analysis にて検討すると,  $20 \times 10^6/ml$  未満 (I 群) (n=19),  $20 \times 10^6 \sim 52 \times 10^6/ml$  (II 群) (n=26),  $52 \times 10^6/ml$  以上 (III 群) (n=15) の 3 群に分かれた。② 各群の mean halo diameter はそれぞれ  $11.47 \mu m$ ,  $16.13 \mu m$ ,  $23.01 \mu m$  で, 各群間に有意差 ( $P < 0.001$ ) が認められた。③ Control 群 (n=42) の mean halo diameter は  $26.74 \mu m$  で, 不妊 III 群に比べても有意に高値を示した。④ Percent motility と mean halo diameter との相関では, Good (60% 以上)  $19.54 \mu m$ , Equivocal (59~40%)  $16.71 \mu m$ , Poor (40% 未満)  $12.23 \mu m$  であり, Poor 群が他の 2 群に比べ有意に低値を示した。**結論:** Oligozoospermia では単に精子数が少ないのみでなく, 精子妊孕能力の指標の 1 つとなる acrosin proteolytic activity も低下していることが示唆された。

134

## 幼若 rat 性ステロイドホルモンに対する gossypol の影響

東北大学医学部産科学婦人科学教室

○深谷 孝夫

Virginia Polytechnic Institute and State University  
College of Veterinary Medicine Young C. Lin

Gossypol は綿の実に含まれる phenolic compounds であり, 中国では fertility control 剤として応用されはじめています。今回, 幼若 rat を用い gossypol の性ステロイドホルモンに対する影響を検討したので報告する。gossypol 投与に先立って, 生後 5, 10, 15, 20, 25, 30 日目の rat に対し HCG  $20 \text{ iu/rat} \times 2/\text{day}$  を sacrifice 前 2 日間投与したところ, male では 15 日齢, female では 30 日齢で血清 testosterone, progesterone が最高値を示した。従って, male は生後 15 日目, female は生後 30 日目を gossypol 投与実験に用いた。gossypol 投与は  $25 \text{ mg/kg} \times 2/\text{day}$  とし, gossypol 単投与群と gossypol + HCG 投与群の 2 群とした。testosterone, progesterone は RIA で測定した。

**結果:** male 血清および testicular testosterone 値はそれぞれ control 群 (saline);  $1.97 \pm 0.33 \text{ ng/ml}$ ,  $1.97 \pm 0.40 \text{ ng/mg protein}$ , HCG 群;  $18.08 \pm 1.11$ ,  $18.39 \pm 1.94$ , gossypol 群;  $0.87 \pm 0.20$ ,  $1.05 \pm 0.24$ , gossypol + HCG 群;  $5.33 \pm 0.99$ ,  $9.34 \pm 1.30$ 。female 血清 progesterone は control 群;  $5.74 \pm 0.86$ , HCG 群;  $14.78 \pm 1.54$ , gossypol 群;  $4.68 \pm 0.51$ , gossypol + HCG 群;  $7.67 \pm 0.90$ 。以上より, gossypol は幼若 rat の testosterone, progesterone の分泌および HCG による分泌亢進に影響を与えることが認められた。

135 男子不妊症に対するメチル B<sub>12</sub> (メチコパール<sup>®</sup>) の投与  
精子受精能力検査による効果判定

東海大学医学部産婦人科

松浦俊一, 村上優, 淡路英雄, 本田育子,  
小林善宗, 井上正人, 藤井明和,

男子不妊症の診断には精液検査は欠かせないが、精子の濃度や運動率が必ずしも妊孕性を示すパラメーターにならないことはくり返し指摘されている。我々は ionophore A23187 で化学的に先体反応を誘起することにより、高感度でかつ安定した zona-free hamster egg sperm penetration test (ZSPPT) を確立し、この方法が精子の授精能力の判定に有効であることを報告してきた。今回は男子不妊症患者にメチル B<sub>12</sub> (メチコパール<sup>®</sup>) を投与し、その有効性を ZSPPT を用いて検討した。ビタミン B<sub>12</sub> は以前より男子不妊症の治療に用いられているが、メチル B<sub>12</sub> は生体内での補酵素活性が高く、とくに核酸、蛋白合成やリン脂質合成を促進することが知られている。対象は当科不妊外来受診中の乏精子症 (精子数  $\leq 2 \times 10^7/ml$ ) 21 例、および精子無力症 (精子数  $> 2 \times 10^7/ml$ 、運動率  $\leq 40\%$ ) 12 例で、メチコパール<sup>®</sup> 3000  $\mu g$ /日を 3 ヶ月以上投与した。1~1.5 ヶ月毎に精液検査、ZSPPT を行い、受精率は約 30 個の zona-free ハムスター卵子について算定した。

乏精子症群では、投与前平均精子数  $1.0 \pm 0.1 \times 10^7/ml$  (M  $\pm$  SE) が投与後  $1.7 \pm 0.4 \times 10^7/ml$  と有意に増加したが ( $P < 0.05$ )、運動率は投与前 (30.1  $\pm$  2.7%) と投与後 (33.8  $\pm$  4.2%) と差はなかった。ZSPPT は、投与前平均 10.0  $\pm$  4.9% が投与後 30.4  $\pm$  7.1% と著明に改善した ( $P < 0.001$ )。

一方精子無力症群は、精子数は投与前後に差はなく ( $5.8 \pm 1.2 \times 10^7/ml$ 、 $7.5 \pm 1.0 \times 10^7/ml$ )、運動率が 23.5  $\pm$  2.6% から 35.0  $\pm$  5.0% と有意に増加した ( $P < 0.05$ )。ZSPPT は投与前後に差はみられなかった (33.2  $\pm$  11.4%、39.6  $\pm$  11.3%)。3 例妊娠したが、いずれも乏精子症にて ZSPPT の著明な改善例であった。メチコパール<sup>®</sup> 投与によって、精子数・運動率の増加のみならず、ZSPPT の著明な改善から、受精能力の増加に効果があることが示唆された。

136

$\alpha$ -methyl dopa による射精障害について

十和田泌尿器科

木村行雄

$\alpha$ -メチルドーパによる射精障害について 2、3 の臨床的報告がみられるが、今回その発現のメカニズムを脳内モノアミンの変動より検討した。実験方法。雄の雑種成犬を使用し、用手刺激にて勃起および射精を起し、 $\alpha$ -メチルドーパ、末梢性ディカルボキシルゼ阻害剤である RO 4-4602 および L-ドーパを腹腔内に投与し、これらの薬剤の勃起と射精に対する影響を観察し、同時に脳内モノアミンの変化の測定を行なった。更にこの成績を確かめるためドーパミンを第 3 脳室内に投与し、この際における勃起、射精および脳内モノアミンの変化を合せて観察した。成績。 $\alpha$ -メチルドーパ 1.25, 2.5, 5.0  $mg/kg$  投与により勃起には変化はないが、射精は抑制されるのが認められた。この抑制は RO 4-4602 前処理後 L-ドーパを投与することにより回復した。射精の抑制と回復の際の脳内モノアミンの変動を測定すると  $\alpha$ -メチルドーパにて脳内ドーパミン含有量は視床下部前部、海馬及び尾状核にて著明に減少した。RO 4-4602 前処理後 L-ドーパを投与したところ、ドーパミンは測定した各部位にて増加した。ノルアドレナリンは  $\alpha$ -メチルドーパにより尾状核、視床下部前、後部および中脳にて有意に低下したが、RO 4-4602 前処理後 L-ドーパ投与してもとくに変化せず、射精の抑制と回復には直接関係ないと考えられた。セロトニンについてみると  $\alpha$ -メチルドーパにより尾状核、視床下部前、後部および中脳にて有意の減少を示したが、RO 4-4602 前処理後 L-ドーパを投与した際には海馬にて有意の増加をみたのみでこの場合も射精の抑制と回復には関係ないと考えられた。以上より射精の抑制と回復に合せて変動を示したモノアミンはドーパミン、特に視床下部前部と海馬のドーパミンのみであり、 $\alpha$ -メチルドーパによる射精障害はこの部位におけるドーパミン系の抑制によると考えられた。また、この成績は第 3 脳室内にドーパミンを投与することにより上記の成績が確かめられた。

## 137 男子不妊症の治療

富山医科薬科大学 泌尿器科

○寺田為義, 笹川五十次, 風間泰蔵, 片山 喬

昭和54年10月の当院開設以来, 約4年半に当科を受診した男子不妊症患者の治療成績につき報告する。この間の不妊主訴患者323例中, 継続して治療及び観察可能であった153例を対象とした。行なった治療法ならびに効果は次の通りである。なお投薬日数は経口剤3ヶ月~12ヶ月, 注射剤12週~24週である。効果判定は西村らの判定規準を若干変更して行なった。

|                          |            |     |             |            |
|--------------------------|------------|-----|-------------|------------|
| Kallikrein               | 120KE/day  | 15例 | 精子濃度改善率 13% | 運動率改善率 16% |
| 同上                       | 300KE/day  | 48例 | 20%         | 14%        |
| Clomiphen citrate        | 25mg/day   | 50例 | 28%         | 20%        |
| 同上                       | 50mg/day   | 16例 | 13%         | 6%         |
| Methycobal               | 1500r/day  | 32例 | 13%         | 9%         |
| Liothyronine sodium      | 10~25r/day | 6例  | 33%         | 17%        |
| 八味地黄丸                    | 5g/day     | 5例  | 20%         | 0%         |
| HCG 2000 U・HMG 150U/week |            | 12例 | 0%          | 0%         |
| 精索静脈瘤高位結紮術               |            | 22例 | 18%         | 14%        |

上記の如き結果を得たが, 精子濃度と薬剤有効率の関係等につきさらに細かな検討を加える予定である。

## 138

人工的射精誘発法によって妊娠にいたった2例

泌尿器科

泉中央病院

光川史郎

伊勢和久

不妊を主訴とする患者の中で, 全く自然射精がみられない例は, 非常に稀である。今回, 我々は不妊を主訴として来院した患者のうち, 射精が全くみられない患者6名に対して, 宮崎らの行なっている人工的射精誘発法を行なって, 4名に射精が誘発されたので, その結果について報告する。症例は脊髄損傷患者3名, 脊髄損傷患者でない例が3名であった。方法はL4~5に腰椎穿刺法にて, ワグスチグミンを0.3~0.4mgを脊髄腔内へ注入し, 臥位及び坐位にてベット上にて安静にした。その結果, 脊髄損傷患者3名中2名に, 又脊髄損傷患者でない例3名中2名計4名に射精をみた。ワグスチグミンを注入してから射精が誘発されるまでの時間は個々によって違いがみられ, 最短は1時間20分, 最長は6時間10分後に射精が誘発された。射精が誘発された患者のうち2名に人工受精(AIH)を施行して2名共妊娠にいたった。副作用としては嘔吐が6名中4名にみられ, すべて一過性であった。尚, 嘔吐がみられる時間に射精が誘発されることが多かった。

## 139 AIHにて妊娠に成功した神経因性膀胱に合併した逆行性射精の1例

山口大学泌尿器科 瀧原博史, 馬場良和, 磯山理一郎, 原田宏行,  
川井修一, 藤澤章二, 林 淳二, 酒徳治三郎  
山口大学産婦人科 上田一之, 宮内文久

男子不妊症の原因の1つとして、最近注目され始めた逆行性射精は、射精時の内尿道口の反射的閉鎖の機能的、器質的不全である。逆行性射精に対する配偶者間人工授精(AIHと略す)は1955年のHotchkissの報告以来施行されて来たが、本邦における成功例の報告は10例にすぎない。今回我々はAIHを施行し、妻の妊娠に成功した神経因性膀胱に合併した逆行性射精の1例を経験したので報告する。

症例は39歳の男性で、昭和41年両側水腎症、神経因性膀胱にて初診、以後、外来にて定期的に尿路感染症と腎機能の追跡を施行していたが、両側水腎症は持続し、腎機能も軽度低下していた。昭和51年に結婚した後も妻の妊娠がなく、昭和59年2月18日当科アンドロロジー外来へ紹介された。マスターベーションにて精液の射出は極く少量(0.4 ml)で、検尿にて精子多数を認めため逆行性射精と診断した。化学療法にて尿路感染症が良好に管理されている時期の妻の排卵時期に合わせ、尿中から回収した精子を用いAIHを4月26日に施行し、1回目のAIHにて妻の妊娠が確認された。

## 140

## 精管再吻合術の5例

— full-thickness non-absorbable suture について —

藤沢市民病院泌尿器科<sup>1</sup>, 横浜市立大学病院泌尿器科<sup>2</sup>, 聖マリアンヌ医大泌尿<sup>3</sup>  
器科, 朝倉泌尿器科医院<sup>4</sup> 岩崎 皓<sup>1</sup>, 広川 信<sup>1</sup>, 星野孝夫<sup>1</sup>, 岩本晃明<sup>2</sup>  
穂坂正彦<sup>2</sup>, 大島博幸<sup>2</sup>, 長田尚夫<sup>3</sup>, 朝倉茂夫<sup>4</sup>

Silber(1977)の報告以来、microsurgical two-layer vasovasostomyの高い再開通率と妊娠率は諸家により認められている。精管再吻合術を希望する症例の少ない本邦では、microsurgeryの習熟が容易でない。私達は、microsurgical two-layer vasovasostomyと異なる、従来の方法に改良を加えた簡単な術式で、臨床成績の向上がみられたので報告する。対象は1981年より1983年の間に、藤沢市民病院及び横浜市立大学病院泌尿器科を受診した精管再吻合術を希望した5例である。年齢は30~42才で、精管結紮術より再吻合術までの期間は3年から11年4ヶ月、平均5年4ヶ月である。手術方法について：癒痕化した精管結紮部の上下で、健全な精管を見出し出して、辜丸側と末梢側へ2~3cmずつ丁寧に剝離する。次に、癒痕部を切除して、健全な精管腔を見つける。末梢側の断端に対して、顕微鏡下で、ボーマン氏尿管プジーを挿入し、内腔を辜丸側断端の大ききくらい迄に拡張する。微小血管用ダブルクリップを用いて両側断端を固定したあと、7-0 nylon糸を吻合部最下端6時の位置で、全層を通し縫合する。次に12時の位置で同様な全層縫合を行なう。そのあと、2時、4時、8時、10時の位置で、7-0あるいは9-0のnylon糸を用い、漿膜より一部筋層まで通した結節縫合を行なって、精管の吻合を完成する。この間、手術用双眼顕微鏡(Zeiss社製、12.5倍)を適宜用いて、針先が完全に管腔内を通り抜け、粘膜の損傷のない事、管腔が維持されている事を確認する。Stentは使用しない。結果は全例に、精子濃度 $20 \times 10^6/ml$ 以上、精子運動率50%以上の妊娠を期待できる精液所見が得られ、そのうち2例が、術後1年4ヶ月後、1年5ヶ月後に正常分娩により児を得ている。本術式は簡単で容易な方法であり、またmicrosurgical two-layer vasovasostomyに比べ、その成績は劣らないと考えられた。

## 141 副睪丸管延長による精路再建術の検討

山口大学泌尿器科

藤澤章二, 磯山理一郎, 馬場良和, 原田宏行, 川井修一,  
瀧原博史, 酒徳治三郎

最近 microsurgery の進歩にともない, 閉塞性無精子症に対する精路再建術の成績も向上している。しかし, 幼少時に受けた鼠径部術後損傷や先天性精管部分欠損症などの場合, 両吻合端間の距離が長く, 通常の方法では吻合困難な時がある。これらに対し, 副睪丸の尾部ならびに体部を十分に剥離して遊離し, この部を延長させることで両吻合端を近接させ, かつ張力をかけずに吻合した 2 例を, 第 26 回日本不妊学会総会で酒徳らが初めて報告した。現在までに経験した 4 例を集計し報告する。

症例 1 は, 34 歳の閉塞性無精子症。幼少時に右除睪術および両側鼠径ヘルニア根治術の既往がある。左精管精管吻合両端の距離が約 10 cm と離れていたため, 副睪丸尾部を睪丸より剥離延長し精路再建術を施行した。術後 1 カ月目に  $0.1 \times 10^6/ml$  の精子の出現をみた。

症例 2 は, 36 歳の閉塞性無精子症。幼少時に両側鼠径ヘルニア根治術の既往がある。通常の方法では, 吻合部に張力がかかるため, 副睪丸管の延長による両側精管精管吻合術をおこなった。術後 8 カ月目を経た現在, 精子濃度  $31.8 \times 10^6/ml$ , 運動率 10%, 奇形率 5% 以下と良好である。

症例 3 は, 33 歳の閉塞性無精子症。幼少時に両側鼠径ヘルニア根治術の既往がある。某病院にて両側精管精管吻合術をうけたが, 精子の出現がなく, 当科受診。再手術のため, 十分な精管の長さが得られないので, 副睪丸管の延長による両側精管精管吻合術を施行した。退院時精子濃度  $4 \times 10^5/ml$  まで回復していたが, 最近, また無精子症になっている。

症例 4 は, 32 歳の閉塞性無精子症。幼少時に左除睪術と右鼠径ヘルニア根治術の既往がある。右副睪丸近位の精管にも閉塞を認めたため, 拡張した右副睪丸管の延長による交叉性副睪丸精管吻合術を施行した。術後, 精子の出現はまだ認めていない。

## 142 神戸大学泌尿器科男子不妊外来における妊娠成立例の検討

- 昭和57年から昭和59年 6 月まで -

神戸大学泌尿器科学教室 ○浜口毅樹, 岡本恭行, 岡 伸俊, 松下全巴

岡田 弘, 羽間 稔, 松本 修, 守殿貞夫, 石神襄次

昭和57年から59年 6 月までに当科男子不妊外来を受診した患者のうち妊娠が成立した84例について, 精液所見等の解析を加え報告する。初診時の夫の年齢は24~42歳で妻は22~36歳であった。結婚より受診までの期間は11ヶ月~8年で2年以内の症例が23例であった。第1子をもうけている夫婦が7組, 妻に流産の既往のある夫婦が8組含まれているが他は原発性不妊であった。妻側の因子としては産婦人科的異常の指摘されているものが10組, 妻側には産婦人科的異常を認めないものが59組, 検索中のもの15組であった。初診時の精液検査は乏精子症67例で grade 3 ( $< 5 \times 10^6/ml$ ) 21例, grade 2 ( $5 \leq < 15 \times 10^6/ml$ ) 22例, grade 1 ( $15 \leq < 45 \times 10^6/ml$ ) 24例, 精子無力症16例, 逆行性射精1例であった。精巣径が両側とも14ml未満の症例は2例であった。精索静脈瘤は30例に認められた。妊娠成立までの期間は1ヶ月~4.4年(平均1.2年)であった。妊娠成立時の精液所見は精子濃度  $0.3 \sim 155 \times 10^6/ml$ , 運動率  $5 \sim 80\%$ , 奇形率  $5 \sim 20\%$  であった。治療としては各種薬物療法が主に行われ, 他の治療法として精索静脈瘤に対し高位結紮術, 並びに逆行性射精及び乏精子症の一部に対し AIH を行った。妊娠時前後の精液所見は乏精子症 grade 3 が 7 例, grade 2 が 12 例, grade 1 が 30 例, 精子無力症が 20 例, 並びに正常が 15 例で, 初診時と比較して全体的に改善傾向がみられる。個々の症例では精子濃度または運動率の改善が 40 例に認められた。逆に精液所見が増悪した症例は 4 例であった。精液所見の改善が妊娠に寄与したと考えられる症例は約半数で, 女性側因子あるいは精子授精能など他の因子の関与がうかがわれる。高位結紮術後妊娠した 13 例では, 全例著明な精液所見の改善が認められ, 不妊の治療として積極的に手術していくべきと考えられた。

東北大学医学部泌尿器科

○木村正一, 石川博夫, 佐藤和宏, 折笠精一

不妊夫婦は妻と夫の両者が産婦人科医や泌尿器科医のもとで別々に検査や治療をうけることが多い。夫側を扱う泌尿器科医はまず精液検査を施行し、必要に応じてホルモン測定や睾丸生検、精路通過障害の有無などの検査を行う。夫の治療中に妊娠が成立した場合、夫の治療が有効だったのか妻の治療が行われたための妊娠なのか、換言すれば精液検査所見がどのレベルの場合に治療すべきなのか疑問に思われる症例も少なくない。無精子症と診断されれば夫側に原因のある不妊夫婦ということは明らかである。しかし乏精子症とされる場合の不妊夫婦としての判定は難しい。新患として受診した患者の精液は原則として3回調べているが、未治療の段階でこれらの精子濃度や運動率には大きな隔たりのある例が少なくない。また子供をもつ夫の精子濃度も常に4000万/mlとか6000万/ml以上ということでもないし精子運動率も55%ないし60%以上ということでもない。外来治療を入っている乏精子症で1000万/ml未満の時期に確実に夫の精液で自然妊娠したと断定される症例もある。はたして乏精子症は男性不妊症なのかという問題にまで発展してしまう。これは簡単に解決されるものでもないが、男性不妊症として昭和52年から57年まで当科で治療された症例の追跡調査を行った。子供の年齢から妊娠したと判断できる時期の夫の精液検査所見を検討した。前後2ヶ月の検査成績を集計し個人毎の平均値を求めた。自然妊娠かAIHによるものかを調べ、可能な限り妻側の不妊要因と治療をも検討した。当科を受診したが治療しないで妊娠の成立した71例の精子濃度は $81 \pm 40 \times 10^6/\text{ml}$  (mean  $\pm$  SD), 運動率は $55 \pm 12\%$ とかなりのばらつきが認められた。一方何らかの治療を受けて妊娠の成立した107例の精子濃度と運動率はそれぞれ $48 \pm 38 \times 10^6/\text{ml}$ ,  $48 \pm 15\%$ であった。自然妊娠をおこしうる精液所見, AIHの適応などについて昭和58年度症例を加えて報告する。

#### Gonadotropin 療法により妊娠に成功した hypogonadotropic hypogonadism の一例

横浜市市民病院泌尿器科・三浦 猛, 岩室伸也, 菅原敏道, 福島修司  
横浜市大病院泌尿器科・穂坂正彦

35才の hypogonadotropic hypogonadism の患者で、hCG および hMG 併用療法を行ない、妊娠の成立した一例を報告する。症例：35才男子。初診：昭和58年4月21日。既往歴：26才頃より体毛の減少に気付くが他に特記すべき事なし。家族歴：特記すべき事なし。現病歴：結婚(31才)後、4年間子供に恵まれないため産婦人科受診し、精液検査で精子 $\ominus$ のため、当科に併診となる。現症：164cm, 64kg, 恥毛、腋毛はうすいが認められる。精果は、右 $40 \times 20 \times 23\text{mm}$ , 左 $36 \times 20 \times 20\text{mm}$ で、前立腺はほぼ正常大に触れる。検査所見：検尿所見で、糖 $\ominus$ , 蛋白 $\ominus$ , 沈渣, 白血球 $0 \sim 1/\text{HPF}$ , 精液検査：精液量 $0.5\text{ml}$ , 精子数 $0$ 。血中LH  $4.1\text{mIU}/\text{ml}$ , FSH  $2.2\text{mIU}/\text{ml}$ , テストステロン $0.5\text{ng}/\text{ml}$ , 嗅覚異常 $\ominus$ 。頭部X-P：トルコ鞍正常。頭部CT：特に異常なし。治療経過：以上より hypogonadotropic hypogonadism と考え、LH-RH  $100\text{ }\mu\text{g}$  1回静注試験施行。LHは投与前 $4.5\text{mIU}/\text{ml}$ , 投与後30分で最大 $26\text{mIU}/\text{ml}$ , FSHは投与前 $1.9\text{mIU}/\text{ml}$ , 投与後60分で最高 $5.3\text{mIU}/\text{ml}$ であった。さらにLH-RH  $100\text{ }\mu\text{g}$ , 5日間連続投与を行ない、5日目のLHは、投与前 $4.5\text{mIU}/\text{ml}$ から、投与後30分で最高 $44\text{mIU}/\text{ml}$ , FSHは投与前 $2.9\text{mIU}/\text{ml}$ から、60分後最高 $14.2\text{mIU}/\text{ml}$ の反応を認めた。次いでHCG 5000単位負荷試験で、血中テストステロンは、投与前 $0.5\text{ng}/\text{ml}$ より72時間後 $6.2\text{ng}/\text{ml}$ とほぼ正常男子レベルまで上昇した。以上のことから、原因不明の secondary hypogonadotropic hypogonadism と判断し、昭和58年7月22日よりhCG 1000単位, hMG 75 IU の週2回投与を開始した。投与開始後3クール目にて、精果容積の軽度増大と、精液量 $2.5\text{ml}$ , 精子数 $185 \times 10^4/\text{ml}$ , 運動率 $41\%$ , 4クール目で、精液量 $4\text{ml}$ , 精子数 $2100 \times 10^4/\text{ml}$ となり、この時点で妊娠の成立をみた。妊娠経過は順調で、今年8月出産予定である。現在月1回 testosterone enanthate  $250\text{mg}$ の投与を継続し、さらに視床下部に障害があるものと考え経過観察中である。

## 145 低ゴナドトロピン性性腺不全症の臨床

千葉大学医学部泌尿器科学教室

○布施秀樹, 皆川秀夫, 片海善吾, 伊藤晴夫, 島崎 淳

低ゴナドトロピン性性腺不全症は、その病態が多様であり、その治療も一律に行なうことはできない。そこでわれわれは、本症の臨床像および治療予後を検討した。

対象ならびに方法：昭和48年より昭和59年6月までに千葉大学医学部泌尿器科で経験した低ゴナドトロピン性性腺不全症は25例であった。4例は下垂体手術あるいは外傷後のものであった。Kallmann症候群が3例あった。これらにつき、初診時年齢、主訴、身体所見および内分泌学的所見を検討した。治療は、hCG, エナルモンデポー<sup>®</sup>およびhCG/hMG併用のいずれかによった。プロラクチン高値例にはプロモクリプチンを投与した。

結果：初診時年齢は、14~38才であった。主訴は、不妊、二次性徴欠如、射精障害および陰茎短小がそれぞれ3例であった。停留睾丸2例、睾丸小1例であった。身長の平均値±標準誤差は、 $168.2 \pm 3.2$  cm, 体重、指極のそれは、それぞれ $66.8 \pm 3.0$  kg,  $174.3 \pm 4.9$  cmであった。睾丸容積は、左側 $3.7 \pm 1.0$  ml, 右側 $3.9 \pm 1.1$  mlであった。血中LH, FSHの平均値±標準誤差は $5.9 \pm 1.0$  mIU/ml,  $3.8 \pm 0.5$  mIU/ml, と低下傾向を示し、テストステロンは、 $52.3 \pm 15.8$  ng/dlと低値を示した。プロラクチン高値のものが5例あった。hCG試験は、血中テストステロンが前値の5倍の増加をみた。LH-RH試験は、LHおよびFSH値がおのおの30分で2.6倍, 1.6倍となった。

hCGを投与した19例のうち5例に精液に精子をみた。そのうち妊娠成立をみた1例は、プロラクチン高値であった。hCG投与により、精液に精子をみた後、hMGを併用し、著明な精液所見の改善をみたものが1例あった。なおhCGないしhCG/hMG併用療法に無効のものは、エナルモンデポー<sup>®</sup>を投与した。

## 146 男子不妊症の臨床統計的観察 (1977~1983)

東北大学医学部泌尿器科学教室 泉中央病院\*

○石川博夫, 佐藤和宏, 木村正一, 折笠精一, 光川史郎\*

1976年まではすでに報告されているので、今回は1977年より1983年までの7年間に当科外来に不妊を主訴として来院した男子患者について報告する。

男子新患総数は9435人で、そのうち不妊を主訴として来院した患者は1378人と全体の14.6%を占めた。これらの年度別分布は、1977年123人、1978年172人、1979年165人、1980年176人、1981年174人、1982年201人、1983年367人と増加の傾向にある。初診時年齢は30才前後が最も多く、結婚から来院までの期間は2年から3年未満が多くを占めた。既往歴では流行性耳下腺炎が最多で、以下外陰部外傷、ヘルニアの手術があり、他の合併症としては精索静脈瘤が約14%と多く認められた。

初診時精液検査により、無精子症、高度乏精子症 ( $5 \times 10^6$ /ml未滿)、中等度乏精子症 ( $20 \times 10^6$ /ml未滿)、軽度乏精子症 ( $40 \times 10^6$ /ml未滿)、精子無力症 (精子濃度は正常だが動きが無いもの)、正常 ( $40 \times 10^6$ /ml以上)に診断区分すると、中等度乏精子症が一番多くを占めていた。診断区分と睾丸の大きさが正常より小さい例が多くなっている。精子濃度と精子率との関係では、精子濃度の高いものほど精子運動率が高く、また精子運動率と精子運動能との相関関係も認められた。

妊娠成立例はアンケートにて調査したが、1983年度については現在調査中であり、合わせて詳細に報告する。

## 147

精索静脈瘤の臨床的研究  
血流動態と精液所見について

横浜市大泌尿器科・藤沢市民病院泌尿器科\*・同 中検病理\*\*・  
朝倉泌尿器科医院\*\*\*  
○岩本晃明, 大島博幸, 広川 信\*, 岩崎 皓\*, 松下和彦\*\*, 朝倉茂夫\*\*\*

私達は第3回アンドロロジー学会において精索静脈瘤の血流動態が核種の time activity curve から3つのTypeに分かれることを発表した。今回はこれらのTypeと精液所見との関係を検討したので報告する。

対象は明らかな精索静脈瘤を有する39症例である。その程度はNechiporenko・鈴木の分類で2度15例, 3度24例である。年齢分布は18才から54才にわたり平均30.3才である。精液検査は2~3回行い, 精子濃度および活動精子率はその中央値で検討した。time activity curveのTypeを説明するとType 1は左側で急速な高い集積を認めたのち漸減してくるタイプ, Type 2は右側に比べて左側の集積が高く漸増していくタイプ, Type 3は静脈瘤を認めるにもかかわらずtime activity curveに左右差を認めないタイプである。

結果. time activity curveのTypeと精子濃度との関係をみると精子濃度 $10 \times 10^6/ml$ 以下の症例ではType 1が1例, Type 2が2例, Type 3が2例であった。 $10 \sim 20 \times 10^6/ml$ ではType 1が1例, Type 3が2例であった。 $20 \sim 40 \times 10^6/ml$ ではType 1が2例, Type 2が3例, Type 3が4例であった。 $40 \times 10^6/ml$ 以上ではType 1が10例, Type 2が4例, Type 3が8例であった。活動精子率との関係をみると20%以下の症例ではType 1が1例, Type 2が1例であった。 $20 \sim 40\%$ ではType 1が2例, Type 2が1例, Type 3が2例であった。 $40 \sim 60\%$ ではType 1が4例, Type 2が3例, Type 3が4例であった。 $60\%$ 以上の症例ではType 1が7例, Type 2が4例, Type 3が10例であった。

まとめ. Type 1に精子濃度の良好例が多く(10例/14例, 71%), Type 3に活動精子率の良好例が多い(10例/16例, 63%)傾向を認めた。しかし今回の検討からはType別と精子形成能の程度との関係を見出し得なかった。今後, 術後の精液所見を検討し, time activity curveのTypeが手術適応の基準になり得るのか検討の予定である。

## 148

## 男子不妊症患者における精索静脈瘤の手術成績に関する臨床統計的検討

筑波大学泌尿器科, 国立霞ヶ浦病院泌尿器科\*

○武島 仁, 吉井慎一, 石川博通, 小磯謙吉,\*小山雄三

昭和56年7月から昭和59年6月までの3年間に男子不妊症(正精子症および乏精子症)で精索静脈瘤のある58例に対して, 高位結紮術を施行した。このうち術後少なくとも6ヶ月間経過観察のできた40例につき臨床統計的検討を行ったので報告する。

40例のうち妊娠の成立した症例(以下有効群)は, 10例(25.0%)であり, 残りの30例(75.0%—以下無効群)は, 上記期間中に妊娠が確認されなかった。

平均年齢は, 有効群が31.6才であり, 無効群は32.1才であった。平均不妊期間は, それぞれ3.4年および5.5年であり, 無効群が長かった。精巣容積は, 前者が平均13.6 mlで, 後者は平均14.3 mlであった。平均精子濃度は, 術前では, 前者が $47.4 \times 10^6/ml$ で後者は $33.8 \times 10^6/ml$ であり, 術後は, それぞれ $55.4 \times 10^6/ml$ および $39.6 \times 10^6/ml$ であった。この結果術前術後において有効群の方が高値で, 両群とも術後に増加傾向があることが示された。術前各種ホルモンの平均値について検討すると, FSHは, 前者が9.0 mIU/mlで, 後者は13.0 mIU/mlであり, LHは, 前者が13.8 mIU/mlで, 後者は13.0 mIU/mlであった。またテストステロンは, 前者が534.4 ng/dlで, 後者は663.8 ng/dlであり, プロラクチンは, 前者が10.2 ng/mlで, 後者が11.7 ng/mlであった。この結果, FSHおよびテストステロン値は, とともに無効群において高いことが示された。

さらに有効群における手術施行から妊娠成立までの期間をみると, 最短2ヶ月から最長10ヶ月におよび, 平均5.6ヶ月であった。

## 149

## 精索静脈瘤における精巣組織所見の検討

神戸大学医学部泌尿器科学教室

○岡 伸俊, 浜口毅樹, 岡田 弘, 羽間 稔, 松本 修, 守殿貞夫, 石神襲次

精索静脈瘤と男性不妊との関係は古くから知られているが、未だいかなる機序によって造精機能障害をきたすかについては不明の点が少なくない。

我々は、神戸大学泌尿器科不妊外来を受診した男性不妊患者で精索静脈瘤を有するものに対し積極的に内精静脈高位結紮術を施行している。

昭和55年1月から昭和59年6月までの4年6カ月間に当科不妊外来を受診した男性不妊患者は1947名で、精索静脈瘤の合併を認めたものは398名(20.4%)であった。これら患者の181名に内精静脈高位結紮術を、同時に約100名に両側精巣生検を施行した。

精巣組織所見の多くは spermatogenic arrest であった。

今回は、これらの精巣生検所見を Johnsen の score-count 法及び Makler の scoring system を用い、精巣組織の再評価を行った。

これら精巣組織所見と高位結紮術後の精液所見および妊娠例との関係について報告する。

## 150

## 精索静脈瘤に関する研究

## 第3報 精巣静脈内圧測定について

東邦大学医学部泌尿器科学教室 ※健保総合川崎中央病院泌尿器科  
○藤尾幸司 松橋求 牧昭夫 高波真佐治 ※柳下次雄 三浦一陽  
中山孝一 白井将文 安藤弘

われわれのあつかっている男子不妊症の中で精索静脈瘤に起因すると考えられる症例が増加している。それら症例に対してわれわれは精巣静脈造影を行い、静巣静脈の anastomosis と精索静脈瘤の流出経路を明らかにしたのち percutaneous transcatheter embolization を行ない良好な結果を得ていることは既に報告した。今回は、精索静脈瘤患者左側7例、右側2例の精巣静脈内圧を測定し検討したのでその成績について報告する。

方法：大腿静脈より outer catheter (7.3 Fr) を挿入し、その内腔を通じて inner catheter (3.3 Fr) を精巣静脈内に留置し塞栓部位を決定した後に透視台の角度を  $0^\circ$ 、 $30^\circ$ 、 $60^\circ$ 、 $90^\circ$  に変化させ、また Valsalva 法を行ないながら静脈内圧を測定した。測定機械は、自動血圧測定器(日本光電社)と、血圧モニタリングキット(TAK1560 T)である。Inner catheter の内腔は  $0.7\text{ mm}$  で、圧に対する反応性は鋭くないが、一定時間経過した後は静脈圧を十分反映することが明らかであった。

結果：透視台角度  $0^\circ$  での左精巣静脈圧は、平均  $9.4\text{ mmHg}$ 、 $30^\circ$  では  $31.9\text{ mmHg}$ 、 $60^\circ$  では  $48.7\text{ mmHg}$ 、 $90^\circ$  では  $56.6\text{ mmHg}$  と角度に比例して直線的に静脈圧は増加していた。同時に測定した Valsalva 法施行時の静脈圧は角度  $0^\circ$  で  $23.3\text{ mmHg}$ 、 $30^\circ$  で  $51.3\text{ mmHg}$ 、 $60^\circ$  で  $68.9\text{ mmHg}$ 、 $90^\circ$  で  $79.0\text{ mmHg}$  であった。右精巣静脈圧は角度  $0^\circ$  で  $8.5\text{ mmHg}$ 、 $30^\circ$  で  $11.5\text{ mmHg}$ 、 $60^\circ$  で  $16\text{ mmHg}$ 、 $90^\circ$  で  $15.5\text{ mmHg}$  であった。Valsalva 法施行時の静脈圧は、角度  $0^\circ$  で  $14.5\text{ mmHg}$ 、 $30^\circ$  で  $26.5\text{ mmHg}$ 、 $60^\circ$  で  $30.5\text{ mmHg}$ 、 $90^\circ$  で  $38.0\text{ mmHg}$  であった。右側は左側に比して静脈圧は、低値を示していた。一方左腎静脈圧は、角度  $0^\circ$  で  $9\text{ mmHg}$ 、 $30^\circ$  で  $10\text{ mmHg}$ 、 $60^\circ$  で  $12\text{ mmHg}$ 、 $90^\circ$  で  $12\text{ mmHg}$  であり、角度による差異は認められなかった。Valsalva 法を行なうと、角度  $0^\circ$  で  $35\text{ mmHg}$ 、 $30^\circ$  で  $39\text{ mmHg}$ 、 $60^\circ$  で  $56\text{ mmHg}$ 、 $90^\circ$  で  $50\text{ mmHg}$  と静脈圧は上昇した。塞栓術施行時の静脈圧は、平均  $20.3\text{ mmHg}$  で、平均角度は  $16^\circ$  であり、造影剤が沖杯・末梢にも移動しない状態であり、この静脈圧が真の精巣静脈圧と考えられる。静脈瘤の成因についても検討する予定である。

## 151

## 精索静脈瘤症例の臨床的検討：scrotal scintigraphyの有用性について

川崎医科大学 泌尿器科

○木内弘道，木下博之，曾根淳史，河原弘之，田中啓幹

男子不妊症における精索静脈瘤症例は，その外科的治療成績が特発性男子不妊症例の薬物療法の治療成績と比較すると，極めて高い。しかし本症の診断は容易ではなく特に subclinical case の診断はむずかしい。今回我々は<sup>99m</sup>Tcを用いた scrotal scintigraphyをおこない，その有用性を検討したので報告する。

対象：昭和56年1月より昭和59年4月までの3年3カ月間に当科を受診した男子不妊症189例のうち，精索静脈瘤と診断された30例と特発性男子不妊症と診断された113例について検討した。

方法：精索静脈瘤の grade は scoring systemにより，精液所見は Steinberger らの motile sperm count (MSC) で評価した。内分泌学的検査は LH, FSH, testosterone および estradiol を RIA 法で測定した。Scrotal scintigraphy は<sup>99m</sup>Tc-human serum albumin を Valsalva 法下に静注し dynamic 撮影をおこなった。

結果・考按：精索静脈瘤症例の精液所見は azoospermia 5例を含めて  $MSC = (14.3 \pm 5.1) \times 10\%/ml$  (mean  $\pm$  S.D.)，内分泌学的所見は  $LH = 13.6 \pm 6.6$  mIU/ml,  $FSH = 11.5 \pm 7.2$  mIU/ml,  $T = 6.5 \pm 2.0$  ng/ml で，特発性男子不妊症例との間に有意の差はみられなかった。Scrotal scintigraphy は静注後5～20 sec後に scrotum 内に集積像を認め，描出時間と grade との間には相関をみなかった。理学所見では明らかな静脈瘤所見をみなかった症例が scintigraphy で集積像を認め，その後の phlebography で subclinical varicocele と診断できた。Scrotal scintigraphy の dynamic 撮影法は subclinical varicocele の診断に有用と考えた。High ligation を施行した5症例では精液所見の改善傾向がみられ，1例が妊娠成立をみた。

## 152

## 陰嚢部シンチグラムによる精索静脈瘤診断の試み

東北大学医学部泌尿器科<sup>○</sup>佐藤 和宏，石川 博夫，木村 正一，折笠 精一。  
泉中央病院泌尿器科 光川 史郎。  
仙台社会保険病院放射線科 中道 五郎。

(目的) 精索静脈瘤の客観的診断に関しては陰嚢部シンチグラム，陰嚢部サーモグラム，ドップラー法などが報告されている。今回我々は当科不妊外来において触診にて精索静脈瘤と思われた患者に対し陰嚢部シンチグラムを施行し，臨床診断，画像診断，陰嚢部取り込み率を比較検討したので報告する。

(対象と方法) 対象は不妊を主訴とし精索静脈瘤と思われた例(現時点まで17例，平均年齢30.6才)である。検査方法はピロリン酸溶液2ml(テクネシウムピロリン酸キットより調整)を患者に静注し，その20～30分後に<sup>99m</sup>Tc-pertechnetate 500 MBq(約15 mci)を投与し，関心領域を左右陰嚢部に設定しそのガンマカメラ像をデータ処理装置(東芝GMS-55A)へ集収した。尚体位は最初仰臥位でペニスに腹部に固定し睾丸に重複する大腿部は含鉛ゴム布で被い，立位での検査も施行した。検査結果は立位での画像診断，5分後の左右陰嚢部の取り込み率(実数値，左右の比率)を主に検討対象とした。

(結果) 17例中現時点で解析可能な13例について臨床診断，画像診断，取り込み率を比較検討してみると一定の傾向がみられた。即ち臨床的に左側と診断した8例中5例は画像的にも左側，3例は画像的に両側と判断された。取り込み率では画像的に左側と判断された1例では  $L = 0.1356(\%)$ ,  $R = 0.0221$  と左側の取り込み率が高く左右比は6.1:1であり，画像的に両側と判断された1例では  $L = 0.3255$ ,  $R = 0.2655$  と取り込み率が共に高い傾向を示した。また臨床的に判断に迷う様な subclinical な例では3例中2例が画像，取り込み率共左側と判断できた。

(考按) <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate を用いた陰嚢部シンチグラムは精索静脈瘤の客観的診断に有用であり，subclinical な例や両側例の screening に使用できる可能性がある。今後更に症例数を増しその解析条件について検討する予定である。

## 153 Ficollを用いた精子濃縮法によるAIHの成績

北里大学医学部産婦人科

○川内博人, 巽 英樹, 馬嶋恒雄, 中居光生, 新井正夫

不妊症の原因の中で、男性不妊の占める割合は、30~40%とされ、その治療法も、現在までに確立されたものはない。今回われわれは、精子減少症の適応で、通常のAIHを反復施行しても妊娠をみない症例に対し、密度勾配遠心分離用担体であるFicollを用いた精子濃縮によるAIH(濃縮AIH)を試みたので、その結果につき報告する。

対象：当科不妊外来において、精子減少症の適応(精子濃度 $30 \times 10^6 / \text{ml}$ 以下)により、通常のAIHを6回以上行っても妊娠しない6例であり、延べ11回の濃縮AIHを施行した。

方法：手動的に精液を採取したのち、室温に30分間静置、 $37^\circ\text{C}$ に加熱した10%Ficoll溶液4mlに静かに層積し、300g、15分間遠心した。Ficoll層及びその上に残存した精漿を除去し、全量が0.65mlとなるように沈澱精子をmodified BWW 溶液に再懸濁し、0.05mlを検査用に供し、残りの0.6mlを子宮内に注入した。

結果：11回の、濃縮前の精子濃度は $2 \sim 41 \times 10^6 / \text{ml}$ で、平均 $11.5 \times 10^6 / \text{ml}$ であった。濃縮後は、平均 $24.6 \times 10^6 / \text{ml}$ となり、精子濃度は2.14倍に濃縮された。精子回収率は、21.7~90.3%で、平均46.2%であった。精子活性率は、濃縮前、平均55.9%、濃縮後77.0%で、1.38倍に改善された。また、奇型率は、濃縮前22.5%、濃縮後18.7%で、0.83倍となった。

現在までのところ、妊娠例はない。

## 154

## 精液静置法による良好精子分離法の検討

昭和大学 泌尿器科

○渡辺政信、田代博紹、吉田英機、今村一男

乏精子症に対する各種の薬物療法により精液所見の著明な改善が認められても、自然妊娠に成功しない症例を多数経験する。このような症例に対して配偶者間人工授精(AIH)を試みているが、それでも妊娠率の著明な向上を得られないのが現状である。このAIHに用いる精子の処理の一方法として、今回我々も星らの開発した精液静置法を一部modifyし、健常者と乏精子症患者について検討したので報告する。

〔方法〕：方法は星らの方法に準じたが、incubation後の精子採取法として、星らの「沈澱除去法」に加えて精子がswim upしている「上清採取法」についても検討した。culture mediumとしては、0.1% glucose 加 modified Ringer's solution(solution-1), 0.3% albumine 加 modified Ringer's solution(solution-2)およびTyrode's solution(solution-3)を用いた。

〔結果およびまとめ〕：健常者群と乏精子症群における精子濃度の回収率は「沈澱除去法」ではそれぞれ20%と18%であったが「上清採取法」では12%と10%となり精子回収率は「沈澱除去法」の方が良好であった。しかし精液中に混在する白血球は「上清採取法」ではほとんど見られなく、また運動率と正常精子率も「上清採取法」の方が良好であった。さらにsolution別に運動率と正常精子率を比較したところTyrode's solutionが最も良好な結果であった。これらのことからculture mediumとしてはTyrode's solutionが最良であるが、このsolutionは長期保存ができないため、外来で簡単に使用しうるものとしては0.3% albumine 加 modified Ringer's solutionで充分であると思われる。また精子濃度が比較的良好な精液については、より良好な運動精子が得られ、かつ白血球などがほぼ完全に除去される「上清採取法」が適当であるが、高度の乏精子症においては精子回収率が良好な「沈澱除去法」が有用であると思われる。

## 腹腔鏡検査時における腹水中精子回収の臨床的意義

東海大学医学部産婦人科

小林 善宗, 本田 育子, 金子 みつ恵,  
井上 正人, 藤井 明和,

受精の場合への精子の到達は、妊娠成立にとって必要不可欠であり、この検索には、postcoital test (Huhner test)が広く用いられてきた。しかし、精子が到達しうる能力まで予想できるとは言えず、腹腔内の精子の存在を証明することが、受精の場合への精子の到達の証拠に他ならない。最近、TempletonとMortimerが、いわゆる原因不明不妊の検索において、腹腔鏡下の腹水中精子回収が有意義であると報告した。今回、我々も、腹腔鏡検査時に、腹水中精子の有無について検索し、不妊症臨床検査としての意義を検討する目的で、検査後1年以上経過観察しえた症例について、回収率と、妊娠率を比較検討した。

当院不妊外来通院患者を対象とし、予想された排卵時期に腹腔鏡検査を行い、性交後27~32時間にて腹水を吸引し、精子の存在を検索した。一部の症例では、卵管洗滌液を回収して検査した。腹水にサポニンを添加し、10% KOH 滴下、蒸留水添加後速沈、スライド上にて乾燥後、位相差顕微鏡下に精子の存在を観察した。腹腔鏡所見、postcoital test、精子数・運動率、精子受精能力検査等と精子回収率、妊娠率との比較を行った。

対象とした109例(平均年齢31.2才、平均不妊期間5.4年)の腹腔鏡所見は、正常が26.6%にて、異常所見では大半が軽症子宮内膜症(AFS分類)であった。21例(19.3%)に腹水中精子が認められた。腹腔鏡所見、postcoital test、精液性状では回収率に差はなかった。このうち最低1年間経過を観察しえた87例では、37例(42.5%)が妊娠した。精子回収群16例中10例(62.5%)が妊娠し、非精子回収群71例中27例(38.0%)に比べて有意に高い妊娠率であった( $P < 0.05$ )。

腹腔鏡による腹水中精子回収は、その後の妊娠予測に有用であることが判明した。

## ヒト精子鞭毛運動の定量的解析

○押尾茂、石島純夫、奥野誠、毛利秀雄  
東京大学教養学部生物学教室

ヒト精子の運動測定には多くの方法が報告されているが、それらの多くは運動率と運動精子当たりの平均速度を記載するにとどまっている。今回われわれは、個々の精子の鞭毛運動を記録することが、精子の持つ運動能力および雄性又は雌性生殖器官における精子の移動を検討する上で重要であると考え、微小顕微鏡を用いた実験を行ったので報告する。

ヒト射出精液を十分液化させた後、10mM HEPES緩衝液を含むHANKS液、pH7.4(以下培養液と略す)で3回洗浄を行い、洗浄精子を調製した。長焦点位相差顕微鏡にテレビカメラとビデオ装置を取付け、ストロボ光源をカメラと同調させた。さらに精子を顕微鏡の視野に置くためにマイクロミニピピエーターを用いて、洗浄精子の頭部を微小ピペットで固定し、培養液中での運動を観察しビデオを用いて記録した。さらにポリビニルピロリドン溶液(PVP)、ヒト子宮頸粘液(CM)、ヒアルロン溶液(HA)中での運動を調べ、培養液中での運動と比較した。

培養液中での観察では、振動数12Hz、振幅11 $\mu$ m、波長26 $\mu$ mの波動運動を示した。微小ピペットを回転して屈曲面に平行な方向から観察すると、鞭毛の先端が2つに分かれた像が得られ、ヒト精子の運動は3次元的な運動であることが明らかになった。PVPで粘度を35cPに高めた溶液中では振動数は培養液の値と変わらないが、振幅は半分以下になった。屈曲面から見ると、先端の2つの分離は見られず直線的になった。つまり平面的な運動を示すようになった。CM中での運動は振幅だけが変化し、振動数はほとんど変化せず、PVP中での運動とおなじような運動をした。HA中では、振幅が半分になるばかりでなく、振動数も1/3に減少した。

これらの結果より、PVPやCMが粘度による物理的効果が必要な物であるのに対して、HAは化学的効果も持つものと思われる。

慶大・医・産婦 兼子 智<sup>○</sup>, 小林俊文, 末岡 浩, 飯塚理八  
 東大・教養・生物 押尾 茂, 毛利秀雄

われわれは伴性遺伝病予防の観点からヒト X, Y 精子の分離を試み、修飾コロイド状シリカゲル、Percoll を用いた不連続密度勾配遠心法および無担体電気泳動法により、両者を効率よく分離できることを報告した。沈降平衡法により X, Y 精子の密度にほとんど差がないことが認められ、密度勾配中における両者の分離が単に密度差だけでは説明し得ないことが示唆された。そこで密度と共に細胞の沈降に影響する細胞表面の性状を無担体電気泳動法により検討したところ、両者の細胞表面シアル酸に差異が存在することを認めたので報告する。

単層 Percoll 精子洗滌法により調製したヒト精子を無担体電気泳動装置（ヒルシュマン, ACE 710）に添加して  $85\text{ V/cm}$ ,  $20^\circ\text{C}$  で泳動を行ない、20分画に回収した。各分画の精子数およびキナクリンマスタード法により Y 精子比率を求めた結果、精子は 2 峰性に分布し、易動度の速い陽極側のピークには X 精子のみが含まれ、陰極側のピークの Y 精子比率は 87% であった。

細胞の電気泳動易動度には細胞表面の糖蛋白質に由来する負荷電が深く関与し、特にシアル酸や硫酸化糖が大きく影響している。X, Y 精子の易動度に及ぼすシアル酸の影響を観察するため、洗滌精子をシアリダーゼ処理し、易動度の変化を連続的に観察した。シアリダーゼ処理により X, Y 精子の易動度は顕著に減少すると共に両者は合体して単一のピークを形成した。また同ピーク中の Y 精子比率は 47% であった。これらの結果から、X, Y 精子の易動度の差に細胞表面のシアル酸含有糖蛋白質が、かなり深く関与していると考えられる。シアル酸の存在状態についても現在検討中である。

東京大学産科婦人科学教室

○矢野 哲, 堤 治, 木下勝之, 佐藤和雄, 水野正彦

「目的」生殖細胞である精子はその生存や活発な運動に必要なエネルギーを自己の glycolysis に依存している。今回我々はヒト射出精子のエネルギー代謝動態の解析法を開発し、精子機能検査として臨床応用の可能性を検討した。「方法」過去数年以内に児を得た精子機能正常者（精子数  $40 \times 10^6$  /ml 以上、運動率 80% 以上）及び原発性男性不妊症患者（精子数  $40 \times 10^6$  /ml 未満、運動率 60% 未満）の射出精子を PBS で 3 回洗浄後超音波破砕し精子ホモジェネートを得た。エネルギー代謝解析のため解糖系の 4 酵素すなわち hexokinase (HK), phosphofructokinase (PFK), lactate dehydrogenase (LDH), malate dehydrogenase (MDH) の活性を蛍光法で測定し比較分析した。「結果」精液量は精子機能正常者で  $3.4 \pm 0.6\text{ ml}$  (mean  $\pm$  S.E.M. 以下同様)、不妊症患者で  $3.0 \pm 0.4\text{ ml}$  と有意差はなかった。精子数はそれぞれ  $(89 \pm 20) \times 10^6$  /ml、 $(12 \pm 3.3) \times 10^6$  /ml であった。次に解糖系の最初に位置する HK の活性はそれぞれ  $65.6 \pm 11.2$  (n mol/ $\mu\text{g}$  of protein/min 以下同様)、 $17.1 \pm 2.64$  であった。解糖系の最大の律速酵素である PFK の活性はそれぞれ  $1.8 \pm 0.28$ ,  $0.87 \pm 0.11$  であった。解糖系の末端に位置する LDH の活性はそれぞれ  $64.0 \pm 9.0$ ,  $26.2 \pm 3.79$  であった。TCA cycle を代表する MDH の活性はそれぞれ  $160 \pm 22.6$ ,  $60.0 \pm 11.2$  であった。以上よりヒト射出精子は活発な解糖能を有しており、好氣的代謝が嫌氣的代謝より優位にあることが示唆される。これは精子が十分なエネルギーを獲得するためには合目的である。また精子機能異常者では、対象と比較して解糖系の 4 酵素の活性がすべて有意に低値であり、射出精子のエネルギー代謝能が低下していた。従来形態学的観察に加えてこの生化学的検索により男性不妊症の病態をさらに細かく分析することが可能となり、また治療効果の判定にも有用であると考えられる。

○ 亀田綱、石田雄三、武田守弘、高田喜嗣、繁田実、香山浩二、磯島晋三  
兵庫医科大学産科婦人科学教室

精子表面抗原は、細胞膜上でそれぞれ異った分布を示すが、未だこの抗原分布状態とその生殖生理学的な意義については十分な解明がなされていない。この目的のためには、個々の精子抗原に対する単一クローン抗体(Mab)の作製が不可欠と考え、本研究ではハムスター副睪丸精子に対するMab産生ハイブリドーマの樹立を試み、単一抗原レベルで精子抗原の抗原分布について検討した。

ハムスター副睪丸精子で免疫したBALB/cマウス脾細胞とマウス骨髓腫株化細胞P3U1をPEG存在下に細胞融合した後、HAT培地による融合細胞の選択と限界希釈によるクローニング操作を経て、ハムスター副睪丸精子に対する7種のMab(GHS-1, -2, -3, -4, -5, -6, -7)産生ハイブリドーマの樹立に成功した。尚、抗体のスクリーニングはハムスター副睪丸精子をマイクロプレートウエルにコートした酵素抗体法(ELISA)を用いた。

抗体の特異性はGHS-2を除いてすべて精子とのみ臓器特異的に反応し、腎、肝、脾、脳とは反応しなかった。種属交叉性はGHS-4とGHS-6がマウス、ラット、ヤギ、ウシ精子と、又GHS-7がマウス、ラット精子と反応したが、他の4種のクローンはすべてハムスター精子とのみ反応を示した。又、ヒト精子とはすべて交叉反応を示さなかった。GHS-5とGHS-7は睪丸精子とも反応したが、他のMabは睪丸精子とは反応せず副睪丸精子とのみ反応した。後者についてその対応抗原の産生部位を調べたところ、GHS-2, GHS-4及びGHS-6の対応抗原は副睪丸頭部で、GHS-1とGHS-3のそれは副睪丸尾部で産生され、副睪丸での精子成熟過程で精子表面に吸着し精子付着抗原となっていることが判明した。副睪丸精子上での抗原分布は、GHS-5とGHS-7抗原が精子先体部に、GHS-3, GHS-4及びGHS-6抗原は精子中片部に分布した。GHS-1とGHS-3は副睪丸精子の未固定標本での蛍光抗体染色においてパッチング現象を示した。

## 精子抽出物及び二、三の物質の受精促進効果について

日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室

鈴木淑恵・佐藤嘉兵

哺乳類で体外受精を行なうに際して、精子のcapacitationを誘起するために通常、血清、血清アルブミン、卵胞液などの生体成分を添加した塩類溶液中で精子を培養する方法が取られる。しかし、こうした体外環境条件下で精子を長時間培養すると、その受精能が低下することが指適されている。我々は本学会(27回大会)で、ハムスター精子をmBWW液中で培養した場合、3～5時間の培養で高い受精率を示めすが、8時間では極端に受精率が低下することを報告した。精子先体にはエピネフリン、タウリン、ヒポタウリンなどの精子運動性を促進するとされている物質が存在している。本実験では精子抽出物、エピネフリン、タウリンのハムスター精子の運動性、先体反応、さらに体外受精による受精率について比較検討を行なった。方法：成熟したゴールデンハムスターを用いた。精巣上体尾部精子を洗浄した後mBWW液中に浮遊させ、37℃、5%CO<sub>2</sub>-air気相条件下で培養した。体外受精に使用した卵子はPMSG-HCG処理により過排卵誘起したもので、推定排卵時間後3時間以内のものとした。精子抽出液(SPE)は精子をmBWW液中でホモジエナイズして遠心を行ない、その上澄を回収し、これを更に遠心分離して得た上澄である。結果：1～5時間の前培養を行なった精子から得たSPE添加は明らかにSPE無添加に比べて受精を促進させた。また、SPEのこの受精促進効果は加熱処理(80℃, 30分間)を行なったSPEでも低下はみられなかった。一方、SPEを添加した培養液中での精子の運動性及び先体反応は無添加液中の精子のそれらと有意な差はみられなかった。エピネフリンの添加による精子の運動性及び先体反応の促進効果はみられなかった。また、体外受精による受精率にも無添加群との間に有意な差はなかった。一方、タウリンを添加した培養液中での精子の運動性については有意な差はなかったが、受精率は無添加群に比べて顕著に増加した。さらに、retinal(Vitamine A)の影響についても検討した。

161

## ハムスター精子の先体反応と卵子透明帯への接着との関係について

日本大学農獣医学部家畜繁殖学教室

○渡辺 芳久・佐藤 嘉兵

目的：モルモット精子は体外受精時においてすでに先体反応 (AR) を起こしたもののみが卵子透明帯 (ZP) に接着が可能である。反対に、マウス精子はまだARを起こしていないACROSOME INTACT精子がZP表面に接着し、その表面上でARが起こり受精に関与するとされている。一方、ハムスターではINTACT及びAR誘発精子とも、ZP表面に接着し受精し得る可能性が示唆されている。しかし、ハムスターにおいてもACROSOME INTACTの精子のみが受精に関与するとの報告がありZP表面への精子の接着—ZP通過過程とAR発現部位との関係についてはまだ明確にされていない。本実験では、ハムスター精子のZP表面に対する接着、ZP通過及びARとの関連について検討を加えた。方法：成熟ハムスターを用いた。精巢上体尾部精子を採取し、洗浄後m-TALP (BSA 10mg/ml添加) 中に浮遊させた。精子浮遊液をパラフィンオイル下に置き、37°C、5%CO<sub>2</sub>-airの気相下で培養した。過排卵はPMSG 30IU皮下注射後53時間目にHCG 30IUを皮下注射することにより誘起された。なお、卵子の検査時には、その表面に単に付着している精子を除くため、ボルテックスミキサーで軽く振動を与えた後にマイクロピペットで卵子のピペッティングを行った後、位相差顕微鏡で観察を行った。結果：培養液中で浮遊している精子においては培養開始後60分で0%、180分で21%、300分では60%にARが誘起された。一方、ZPに接着した60分間前培養を行った精子では、授精後15分で8%、30分で30%、60分で70%、120分でほぼ100%であった。180分前培養した精子では授精後15分で65%、60分で95%、また、採取直後の精子では授精後120分で65%、180分で90%がZP表面でARが誘起された。この結果は、培養液中の浮遊精子に比べて、明らかにZP表面に接着した精子においてARが急速に引き起こされることを示唆している。

162

## ヒト精子と zona-free ハムスター卵の膜融合過程の電顕像

東邦大学医学部第2解剖学教室 ○岡田詔子, 加藤守男, 猪俣賢一郎  
東邦大学医学部第2産婦人科学教室 川村良, 永江毅, 岩城章

昨年本学会総会で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、ヒト精子のハムスター卵内頭部膨化現象について生体観察し、その連続変化を報告した。光顕で観察された受精精子の最初の変化は、後帽部の輝きを失い、次いで後帽部の上方縁領域から膜構造が消失し、それは尾方向へと拡大した。これらの所見は多くの哺乳動物の *in vivo*, *vitro* での受精の課程と良く一致している。

しかしPhillipsら(1980)はハムスター卵と精子による *in vitro* の所見により、実験系による条件の差により先体部からの侵入が認められることを報告している。

一方精子と卵の融合過程について多くの電顕による報告があるが、電顕所見はすべて固定による瞬間の切片による断面の観察である。そこで今回は昨年の光学顕微鏡による連続的变化と電顕像を対比して検討した。観察は特に精子と卵の接触と膜融合の開始について行った。

〔実験方法〕柳町ら(1976)の報告に準じ、mBWWに3%ヒト血清アルブミンを加え、5%CO<sub>2</sub>、37°C *in air*の条件下で媒精した。また使用精子については、既報のW-750 μM (カルモデュリン阻害剤) で処理後2回洗浄し、受精を促進させたものを用いた。媒精60~70分後0.1Mのリン酸緩衝液に1.4%グルタールアルデヒド2%蔗糖液で1時間固定後、さらに1%オスミウムで1時間固定した。その後常法により脱水後エポキシ包埋し超薄切片を作製した。

〔結果〕卵周囲の精子には先体部、赤道節、後帽部の全てに卵の微絨毛の接触がみとめられた。また膜融合の認められた精子は赤道節~後帽領域であった。しかし、これに対して先体領域で膜の融合が開始され頭部が侵入しつつあると判定されるような精子は認められなかった。この所見は光顕でのW-7無処理の観察結果と良く一致している。従ってこの実験系におけるヒト精子の卵膜融合の開始は赤道節~後帽域であると推定される。

## 163

## 精子過多症 Polyzoospermia の精子授精能力について

東海大学医学部産婦人科

井上 正人, 小林 善宗, 本田 育子,  
金子 みつ恵, 藤井 明和,

目的: 精子過多症 Polyzoospermia は不妊や流産の原因になるといわれている。しかしその詳細についてはほとんど分っていない。今回我々は、精子過多症と不妊との関係を明らかにする目的で、精子過多症患者の精子授精能力について検討した。

方法: 昭和55年2月より昭和58年10月まで、549例の不妊患者に延べ817回のzona-free hamster egg sperm penetration test (ZSPT)を行った。精液は培養液にて2回洗滌後、1時間前培養してからionophore A23187 (10 $\mu$ M)を加えてさらに1時間培養した。もう一度洗滌後、培養液中に遊出した精子を媒精に供した(最終精子濃度 $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^7/ml$ )。受精率は約30個の卵子について算定し、50%以下の場合には再検した。

結果: 精子過多症 ( $> 250 \times 10^6/ml$ )は549例中12例(2.2%)に認められた。このうち6例は原発性不妊で、残りの6例は続発性不妊であった。12例の平均受精率は $86.4 \pm 8.4\%$  (Mean  $\pm$  S.E.)で正常男子のそれとはほぼ同じであった。原発性不妊6例の平均受精率は $82.2 \pm 14.7\%$ で、精子無力症合併の1例だけが10%と低い値を示した。6例中4例(66.6%)がその後妊娠したが、2例は自然妊娠、1例はA I Hによる妊娠、残りの1例(受精率10%)はclomid治療後の自然妊娠であった。妊娠しない2例はいずれも子宮内膜症を合併していた。一方続発性不妊6例の平均受精率は $90.5 \pm 9.5\%$ で、その後1例がmicrosurgeryにより妊娠した。Huhner testは12例中8例(66.6%)が正常で、1例が不良、3例が陰性であった。しかしHuhner test陰性の3例は、2例が自然に、1例はA I Hにより妊娠した。ZSPT後に妊娠した5例はいずれも妊娠経過順調で、流産は1例もなかった。以上の結果より、精子過多症は精子の授精能力に特に影響を及ぼさないことが示唆された。

## 164

## ヒト体外受精系を用いた精子不動化抗体による受精阻止作用の検討

徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○大頭敏文, 古本博孝, 坂本康紀, 苛原 稔,  
長谷部宏, 山野修司, 鎌田正晴, 奈賀 脩  
京都大学医学部婦人科産科学教室 森 崇英

〔目的〕我々は免疫学的不妊症の原因として、抗透明帯自己抗体および抗精子抗体に注目し、前者についてはヒト体外受精系を用いて、その受精阻止作用を直接的に証明した。今回、抗精子抗体、特に不妊婦人に高頻度に検出される精子不動化抗体につき、そのヒト体外受精系に及ぼす影響を検討した。

〔方法〕血中精子不動化抗体は磯島らの精子不動化試験により検出した。精子のヒト透明帯貫通試験として、開腹術時、採取したヒト卵細胞をWhittingham's T6 mediumにて37 $^{\circ}$ C 5% CO $_2$  in airにて48時間培養し、第1極体の認められた成熟卵のみを高濃度Salt Solution内に入れ、4 $^{\circ}$ Cにて保存した透明帯を用いた。精子は、30分液化後、7.5%患者血清と37 $^{\circ}$ C 5% CO $_2$  in airにて1時間反応させ、 $1 \times 10^6/ml$ の濃度に希釈した。保存した卵は使用前に1晩mediumに浸し、数回洗浄して脱塩した後、患者血清にて処理した精子を媒精した。6時間37 $^{\circ}$ C 5% CO $_2$  in airにて培養した後、十分に洗浄し、付着および貫通精子を鏡検した。

〔結果〕精子不動化抗体は、不妊症患者110例中10例、9.0%に検出され、特に原因不明不妊患者において28例中9例、32%と高率に検出された。精子不動化抗体陽性患者3例につき、ヒト卵透明帯を用いた精子貫通試験を行った。その結果、3例中2例は完全に透明帯への精子付着および貫通を阻止し、残りの1例も、control血清での付着精子9、貫通精子3に対し、付着精子3、貫通精子1、と抑制効果を示した。

〔考察〕抗精子抗体の作用機序として、頸管粘液に漏出した抗体のトラップによる通過抑制が1つの原因と考えられているが、今回の実験により直接精子に作用して、受精を阻害する機序のあることが初めて明らかになった。

東京大学医学部産婦人科

○五味淵秀人, 香山文美, 佐藤孝道, 水野正彦

〈実験目的〉 精子頭部の人工的な卵への刺入によって受精がおこれば, 受精現象の研究に応用の範囲はひろい。そこで, マイクロマニピュレーターを用い, マウス精子頭部をマウス卵に刺入する手技について基礎的検討を加えた。〈実験方法〉 卵はICR成熟雌マウスをPMS-HCGを用い過排卵させた後卵管から採取し, 酵素処理にて卵丘細胞を除去して使用した。また, 精子は同系の雄マウスの精巢上体尾部から採取, capacitationのため2時間培養した後, 超音波にて尾部を切断・除去したものをを用いた。卵及び精子の培養には, Biggers, Whitten and Whittingham液を用いた。この精子頭部をマイクロマニピュレーター(ニコン: DIAPHOT-TMD, 成茂: MO102)を用い細胞質内に刺入した卵を, 2~6時間培養した後, 卵核及び細胞質と精子頭部の状態を位相差顕微鏡下に生標本及びラクモイド染色標本で観察した。〈結果〉 106個の卵に精子頭部を刺入する操作を行った。29個(27.4%)の卵は, マイクロマニピュレーション中に破壊された。培養後回収された77個(72.6%)の卵のうち, 34個は明らかな変性をおこしていた。著明な変性を認めなかった43個の卵のうち, 21個の卵で卵細胞質内に精子頭部を認めたが, うち20個の卵は精子頭部の膨化を認めず卵は第二減数分裂の中期に留まっていた。残り1個の卵では, 第二極体が観察され卵の辺縁に付着した精子頭部の膨化が認められた。〈考察〉 マウス卵にマウス精子頭部を人工的に刺入させても, 大部分の卵で精子頭部の膨化が見られず, 卵は第二減数分裂中期で停止していた。このことは, マウス卵と精子の場合, 単純な精子頭部の刺入という操作によっては, 卵の活性化が起りにくいことを示唆していると考えられる。

(とくに胚移植を中心として)

鹿児島大学医学部産科婦人科学教室

○有馬直見, 新村亮二, 永田行博

体外受精・胚移植に関する調査報告が我国でも, すでに二, 三見られるが, 我々も体外受精児誕生後の一般市民の認識が如何なるものかを知りたいと考え, 調査を行った。とくに今後問題となるであろう代理母, 代理卵および凍結卵についても質問した。対象は10代より50代までの広い年代にわたり男性531名, 女性657名の総計1,188名で, 女性の中には不妊患者, 妊婦も含まれている。なお調査時期は昭和59年6月である。集計成績 (1)体外受精に対する認識は男女ともに非常に高く大半の人が知っていたが, 胚移植については49%の人の認識しかなかった。これは体外受精の内容に胚移植が含まれて理解されているのではないかと推定された。体外受精・胚移植を治療として認める人は63%と比較的多かったが, その内容は夫婦間の受精卵を妻の子宮へ移植することを認めるものが大半であり, 夫婦間を越えた胚移植への意見は少なかった。(2)いわゆる借り腹については近親者, 他人間を問わず, そこまでしたくないとする意見が82~84%と大半を占め, 貸し腹についても90%の人が貸したくないという意見であった。(3)卵を提供されることについては89%の人が, そこまでなくてもよいという意見であり, 卵の提供についても83%の人が否定的であった。また, AIDにおける精子の提供についても85%の人が否定的であり, 卵の提供についての否定的意見と差がないようである。(4)受精卵の凍結保存については71%の人が理解しており比較的認識は高いが, 賛成意見としては39%にすぎず, 57%の人が否定的であった。(5)不妊患者, 妊婦とそれ以外の人々との間には調査結果にとくに異った傾向は認められなかった。男女間でも同様であった。以上より夫婦間での体外受精・胚移植は不妊症の治療手段として認められつつあるが, いわゆる代理母, 代理卵, 受精卵の凍結保存には否定的な認識の強いことが判明した。

東北大学医学部産科学婦人科学教室

京野広一, 森良一郎, 対木 章, 八日市谷隆, 星合 昊, 鈴木雅洲

最近5年間に東北大学医学部附属病院産婦人科不妊外来で妊娠し、精液所見データのある90例を分析し、男性因子ないし原因不明不妊症側からみた体外受精・胚移植（IVF & ER）の適応について検討したので報告する。1) 精子濃度：配偶者間人工授精（AIH）妊娠24例中 $20 \times 10^6/ml$ 未満は0,  $20 \times 10^6/ml$ 以上 $40 \times 10^6/ml$ 未満で9例,  $40 \times 10^6/ml$ 以上で15例であった。自然妊娠66例中 $10 \times 10^6/ml$ 未満は0,  $10 \times 10^6/ml$ 以上 $20 \times 10^6/ml$ 未満で10例,  $20 \times 10^6/ml$ 以上 $40 \times 10^6/ml$ 未満で17例,  $40 \times 10^6/ml$ 以上で39例であった。2) 精子運動率：AIH妊娠20例中, 運動率20%未満は0, 20%以上50%未満は5例, 50%以上が15例であった。自然妊娠65例中10%未満は0, 10%以上50%未満で24例, 50%以上で41例であった。3) 総運動精子数：AIH妊娠19例中 $10 \times 10^6$ 未満で0,  $10 \times 10^6$ 以上 $20 \times 10^6$ 未満で2例,  $20 \times 10^6$ 以上で17例であった。自然妊娠54例中 $5 \times 10^6$ 未満で0,  $5 \times 10^6$ 以上 $10 \times 10^6$ 未満で3例,  $10 \times 10^6$ 以上 $20 \times 10^6$ 未満で2例,  $20 \times 10^6$ 以上で49例であった。4) 不妊期間：AIH妊娠24例中5年未満が17例, 8年未満が23例, 自然妊娠66例中5年未満で47例, 8年未満で60例であった。なお原因不明不妊症17例中, 5年未満で11例, 8年未満で14例であった。5) AIH回数：AIH妊娠24例中5回目までに妊娠したのが22例であった。6) IVF & ER：Grade I, IIの卵子に対し, 精液所見が $39 \times 10^6/ml \cdot 20\%$ ・高粘性,  $25 \times 10^6 \cdot 10\%$ ・高粘性,  $1 \times 10^5/ml \cdot 5\%$ の3例は受精しなかった。（結論）男性因子の場合, 精子濃度 $20 \times 10^6/ml$ 未満・運動率20%以上50%未満・総運動精子数 $20 \times 10^6$ 未満とし, 原因不明不妊症の場合, 不妊期間が5年以上でAIHを5回以上施行しても妊娠に至らないものがIVF & ERの適応と考えられた。

慶應義塾大学医学部産科学婦人科学教室

○ 神 野 正 雄

体外受精においては、卵の取り扱いはできるだけ短時間にし、温度、ガス相、浸透圧などの変化を最少限にすることが重要である。しかし通常行なわれているように、クリーンベンチなどのオープン・スペースにて、採卵時の卵確認その他の卵の取り扱いを行なったのでは、環境のコントロールが難しく、合理的と思われない。そこで、未熟児保育器内に実体顕微鏡ならびに培養器を設置し、卵取り扱い時には5%  $CO_2$ , 5%  $O_2$ , 90%  $N_2$ の混合ガスを満たすことにした。

また培養に関しては、加湿のための蒸留水が少々入っている約500 mlのガラス又はプラスチック製の気密容器内に、卵の入ったプラスチック・ディッシュを入れ、前述の混合ガスを封入し、これ全体を37°Cに保温している。こうすることで、市販培養器に比し、バブリングがないためエアロゾルによる培養液の汚染のおそれもなく、ガス消費量も著しく少なく、さらに培養室の洗浄、滅菌も容易となる。また、複数の患者の卵を同時培養する時に、一般培養器では、培養室が1つのため、ドアの開閉により培養環境はしばしば乱されるが、この方法ではそうしたことはない。さらに卵の取り扱い違いも起きにくくなる。

この際にして、温度、湿度、ガス相のより良い環境下での卵の取り扱いと、ならびに培養の一体化を計り、良好な結果を得ている。

## 体外受精・胚移植における血中 progesterone 値の検討

慶應義塾大学医学部産婦人科, 東京歯科大学市川病院産婦人科\*

○井合澄子, 中村幸雄, 玉岡有告, 小田高久\*, 吉村慎一\*, 大野虎之進\*, 飯塚理八

体外受精・胚移植において, 黄体期中期以降まで連続採血し得た 25 例を対象とし, 血中 Progesterone (P) 値, 血中 Estradiol (E<sub>2</sub>) 値, 及び吸引卵胞数に関して検討を行った。卵巣刺激法としては, Clomiphene 単独法を採用し, 血中 E<sub>2</sub> level と卵胞径計測により, 卵胞の成熟を確認した後, Spontaneous LH surge 開始前に HCG 5000 IU 筋注し, HCG 投与 34 時間後に, 腹腔鏡下にて採卵を行った。成績は, 25 例中 24 例に成熟卵が採取され, 高度の oligospermia 1 例を除く 23 例に分割卵が得られ, その全例に胚移植を行った。採卵前の血中 E<sub>2</sub> の peak 値は, 895~4200 (Mean 1652) pg/ml であり, 一方, 血中 P 値は, 採卵前日 (-1 day) より上昇が開始し, 採卵直前 (0 day) に, 0.87~5.03 (Mean 2.45) ng/ml となり, その後直線的に上昇し, +5~+7 day に 11.1~107.8 (Mean 38.9) ng/ml の peak を示した。採卵前の E<sub>2</sub> peak 値と, P peak 値の間には, 正の相関関係が認められ (P<0.01), E<sub>2</sub> の peak 値が, 1400 pg/ml 以上では, 全例 P peak が 25 ng/ml 以上であった。E<sub>2</sub> 高値の例ほど, 発育卵胞数は多く, 従って吸引卵胞数は多くなり, P の level は高値となった。clomiphene を服用し, 採卵を行わなかった例を control として比較した場合, P peak 値は, 採卵と関係なくほぼ同様の値を示した。同一症例で 2 回採卵を行い, しかも採卵前の E<sub>2</sub> peak が同一である例を比較すると, 未成熟卵胞も含めて多数の卵胞を吸引した場合に, P の level が低値となる傾向が認められた。25 例中 2 例が正常妊娠例, 1 例が流産例, 2 例が血中 HCG 値により一時的着床が示唆された例であり, これらの P の level は, その peak までは他の例と比較し特に差異は認められず, 妊娠成立の有無と黄体期前半の P の level は, 特に関係がないように思われた。

## 体外受精・胚移植における培養諸因子の検定

東北大学医学部産科学婦人科学教室

上原茂樹, 京野広一, 対木 章, 千田 智, 星合 昊, 鈴木雅洲

【目的】マウス 2 細胞期胚の in vitro での胞胚までの発育を指標に, 体外受精・胚移植における培養条件に関わる諸因子について quality control の一環としての検討を加えた。【方法】5~8 週令の ICR 系雌マウスを PMSG および hCG で過排卵処理し交配させ, 腔腔形成のみられたものを hCG 投与より約 48 時間で屠殺, Hanks 液で卵管を灌流することで 2 細胞期胚を採取し, それらを洗浄後培養液に移した。今回検討した因子としては, 浸透圧, 非働化ヒト血清の培地中濃度の 2 つで, さらに培養の仕方 (dish 上および tube 内) による浸透圧変化の差異についても調べた。使用した培地は我々が体外受精・胚移植時に用いるものと同様の方法で作成した Whittingham's T<sub>0</sub> にメイロン, AB-PC, phenol red を加えたものとした。培養液の浸透圧が及ぼす影響をみる場合, 330 mOsmol/kg 台より 260 台まで順次蒸留水で希釈し, 各浸透圧下の培養液には 10% の濃度にヒト非働化血清を加え, petri dish 上においた培養液を mineral oil で被って 3 日間培養した。また血清濃度の検定の場合には, 浸透圧を 280 ± 5 mOsmol/kg に設定した T<sub>0</sub> を用い, ヒト非働化血清を 0, 5, 10, 20, 50% の濃度に加えた各培養液を作成し, 同様の方法で培養した。さらに培養の仕方, petri dish 上での培養, 緩く cap をした tube 内での培養, petri dish 上の培地を mineral oil で被った培養の 3 種で, 各々培養時間に伴う浸透圧の変化を調べた。【結果】マウス 2 細胞期胚は 10% 血清を加える以前の浸透圧が 270~280 mOsmol/kg 台 (最終浸透圧が 280 mOsmol/kg 台) で最も高率に胞胚まで発育し, 浸透圧の上昇に伴い低下した。また培地中の血清濃度についての検討では, 20% で胞胚への発育が最も高率に得られ, 50, 10, 5% の順に減少した。血清無添加群では胞胚までの発育はみられなかった。さらに培養の仕方による浸透圧の変化は, 培養時間を通して mineral oil 下に培地をおいた場合に最も小さく, tube 内の場合には若干, また mineral oil を加えない場合には 48 時間で 10 mOsmol/kg 以上の上昇がみられた。

山形大学医学部産婦人科学教室

佐藤 文彦, 斎藤 英和, 広井 正彦

目的：受精卵の凍結保存は各種哺乳動物で試みられており、凍結保存後の生仔を得ている。ヒトにおいても体外受精後、受精卵を凍結保存し、融解後胚移植することにより着床率を高めることが検討されている。そこで我々はマウス受精卵を用い、体内受精卵を凍結保存後染色体分析および、姉妹染色分体交換(SCE)を観察した。またマウスの体外受精を行い、体外受精卵の凍結・融解後の成長を観察した。これにより凍結保存の初期胚への影響を観察し、安全性について検討した。

方法：体内受精卵はPMS・HCG後交配させ、8細胞期で胎芽を雌マウスより取り出した。体外受精卵は、PMSを投与し、HCG注射後14時間後に未受精卵を取り出し、雄マウスより取り出し前培養した精子で受精させ培養し、8細胞期に凍結した。凍結にはfreezing unitを用いた。0°Cに冷却後DMSOを加え、1.5M DMSOとし、1°C/mmで-7°Cまで冷却し植氷した。更に0.3°C/mmで-45°Cまで冷やし、液体窒素中で保存した。融解は37°Cで急速に行なった。体内受精卵はBromodeoxyuridineを加えた培養液中で27時間培養した後スライド上に固定・染色し、SCEを観察した。また、体外受精卵は凍結・融解後培養し胚期までの成長を観察した。

成績：融解後、体内受精胎芽は60%以上が胚期まで成長した。凍結群では平均卵割球数が $24.8 \pm 5.91$ 個と、凍結せず培養した対照群の $28.5 \pm 5.85$ 個と比較して有意( $P < 0.05$ )に低下した。しかしSCE数は分裂中期像当り対照群 $20.4 \pm 3.12$ に対して凍結群 $20.3 \pm 3.14$ と有意差は認められなかった。染色体の数的異常は凍結群でも増加しなかった。体外受精胎芽においても60%以上の胎芽は胚期まで成長し、対照群と比較して差を認めなかった。このことにより、体外受精卵においても凍結保存は明らかな影響を及ぼさないものと思われる。

旭川医科大学産科婦人科

○浅川 竹仁, 高田 久士, 石川 睦男, 清水 哲也

目的：体外受精及びその移植が不妊症の治療の一方法として注目されている。同時に、体外受精卵の正常性に関する研究も重要である。前々回より、リス猿を使用し、体外受精卵の染色体分析結果について報告してきたが、今回、家兎(Japanese white)の体外受精卵の細胞遺伝学的検索を行ったので報告する。方法及び対象：実験動物として成熟家兎を使用した。卵子はPMS→hCG法にてinductionし、hCG注射9~10時間後に直径4mmのLaparoscopyにて採卵した。精子は子宮内にてcapacitationさせたspermを採取し使用した。Preincubation 後媒精し、2~4 Cell段階にてColcemidを加え、追加培養後、gradual fixation with moist, Warm air法(上口, 美甘)にて標本化し染色体分析を施行した。又、inductionされたMetaphase-IIの卵子の正常性についても分析した。なお、mediumはBrackett and Oliphantのmediumを使用した。結果：aspiration rate (2mm以上のfollicleから)は68%であり、Met-IIでの分析では、90.2%が正常haploid ( $n=22$ )で、aneuploidyは8.8%であった。in vitroでのfertilization rateは平均で72%、cleavage rate 59%であった。受精卵の染色体分析では、82%がnormal diploid ( $2n=44$ )でtriploidが12%に、aneuploid cellが6%にみとめられた。考察：induced Superovulation された受精卵(in vivo)ではtriploidの頻度が高いとの報告がなされている(Fujimoto et al, in rabbit, Takagi et al, in mice, etc.)。miceでは2nd p.b.のsuppressionが原因とされるが、今回の我々の実験では、rabbit(J.W.)ではdiandryが主な理由であろうと推察された。さらに、in vitro fertilizationされた受精卵の分析では、今までに報告されたin vivoの結果(Shaver & Carr, 他, in N.W.)と比較すると、triploidの頻度は高値を示したが、正常卵の頻度も84%と高値であった。今後、in vivoと比較検討を行う予定である。

173

環境変異原 (4-Nitroquinoline 1-oxide) のマウス着床前期胚におよぼす影響

東邦大学医学部第1産婦人科学教室

○片山 進, 安部裕司, 久保春海

【目的】4-Nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) は次世代に対し, teratogen や carcinogen として作用する可能性が示唆されている。しかし器官形成期以前の着床前期胚に与える影響に関する知見は少ない。そこですでに確立したマウス早期胚培養系を用いて, 発育分化能および染色体に与える影響について検討し, その結果にもとづき, 偽妊娠マウスを用いて早期胚の移植実験を行った。【実験方法】ICR妊娠マウス Day 4 (膣栓 = Day 1) に後期胚を採取し, 各種濃度の4-NQOを添加した。培養24時間後に4-NQO無添加培養液へ移し, さらに120時間培養した。発育分化能は① trophoblast outgrowth (TO) ② inner cell mass (ICM) 形成 ③ 2-layer ICM形成を endpoint として実体顕微鏡で観察した。また, 染色体変化は4-NQOと5-bromo-deoxyuridine で42時間同時培養した後, colcemid処理し, air drying法で固定後, FPG変法で染色し, 光顕(1000倍)で染色体構造異常と姉妹染色分体交換(SCE)を指標として観察した。培養液はmodified BME+10%FCS (Spindle) を使用し, 37°C 5% CO<sub>2</sub> in humidified airの条件で培養した。胚移植は, あらかじめ作成した偽妊娠マウスのDay 3に4-NQO処理胚を左右の子宮腔に各5個ずつ移植した。Day 15に開腹し, 着床数, 生存数を調べ, さらに体重および頭殿長を測定した。【結果】ICM形成とTOは $1 \times 10^{-7}$  Mで抑制され ( $P < 0.001$ ), 2-layer ICM形成は $1 \times 10^{-8}$  Mで抑制された ( $P < 0.001$ )。しかし, 染色体構造異常(Break)の出現頻度は $1 \times 10^{-10}$  Mの低濃度ですでに有意に増加し ( $P < 0.1$ ), SCEの出現頻度も $1 \times 10^{-10}$  Mで増加した ( $P < 0.001$ )。4-NQO $1 \times 10^{-10}$  Mで処理した胚は, 着床率 $55 \pm 7\%$ , 生存率 $28 \pm 5\%$ でありいずれも対照(それぞれ $61 \pm 6\%$ ,  $35 \pm 6\%$ )と比較して, 有意に低下した。 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。また体重, 頭殿長はそれぞれ $274 \pm 12$ mg,  $12.6 \pm 0.2$ mmであり対照( $336 \pm 7$ mg,  $13.3 \pm 0.1$ mm)と比較し有意差を認めた ( $P < 0.001$ )。以上の結果4-NQOは後期胚に対し, きわめて微量で妊産能および胎仔発育能に影響を与えることが示唆された。

174

排卵時家兔卵胞壁頂部の酸性ホスファターゼ活性におよぼすインドメタシンの効果  
— 酵素組織化学的検討 —

京都大学医学部産婦人科学産科学教室 ○ 成本勝彦, 岡村 均, 森 崇英

京都大学医学部解剖学教室

小川和朗

【目的】昨年度の本学会において, 我々は, 酵素組織化学的方法により, lysosome (LYS) の marker enzyme である acid phosphatase (Acpase) 活性の卵胞壁頂部組織における局在部位とその排卵時変化を検討し, 白膜層と外莖膜層の線維芽細胞にみられるLYSに, 排卵酵素の carrier としての意義がある可能性を示唆した。今回, prostaglandin (PG) の合成阻害剤である indomethacin (IND) を投与して排卵を抑制した場合, HCG投与により排卵直前・直後に認められた特徴的なAcpase活性が, 如何なる変化を示すかを検討した。【方法】成熟雌家兔にHCG (100 i.u.) とIND (60mg) を同時投与し, 9, 11時間後に夫々静脈麻酔下で開腹した。前回同様の方法にて, 灌流・浸漬固定を行ない, 卵胞壁頂部組織を含む $15 \mu\text{m}$ と $60 \mu\text{m}$ の切片を作製した後, Gomori法にて酵素反応を行なった。 $15 \mu\text{m}$ の切片は ammonium sulfideにて発色させ光顕観察に,  $60 \mu\text{m}$ の切片は, 後固定, 脱水, Epon包埋を経て超薄切片作製後, 酢酸ウラニル染色のみを行なって電顕観察に供した。【結果】排卵直前の白膜・外莖膜層にAcpase活性が強く認められたHCG単独投与の結果と比較すると, INDで排卵を抑制した場合には, 両層のAcpase活性は弱く検出されたのみであった。HCG単独投与により, 排卵直前・直後の白膜・外莖膜層において, 線維芽細胞の細胞質より突出した部位や multivesicular structure の前駆物質と思われる部位にAcpase活性が強く認められ, 排卵酵素の細胞外分泌が示唆されたが, INDによる排卵抑制時には, それら特徴的な所見は認められなかった。【考察】これらの実験結果から, 排卵前に卵胞内で急激に増加するPGによって, 白膜・外莖膜層の線維芽細胞において, LYS顆粒が増加するとともに, その細胞外放出が行われる可能性が考えられ, これらが細胞間結合織の分解に関与するものと推測された。

## 175

## 排卵期卵巣中エネルギー産生系の排卵現象における役割

京都大学医学部婦人科学産科学教室

○越田光伸, 竹中 章, 竹森和正, 神崎秀陽, 岡崎武志, 岡村 均, 森 崇英

【目的】排卵過程におけるエネルギー産生系の役割を検討するため卵巣中 cytochrome C oxidase (CYO) 活性の排卵時変動を測定した。さらに生体酸化阻害剤である rotenone の本酵素活性と排卵におよぼす影響を検討した。

【方法】24日齢の幼若ラットに PMS 10 iu を投与し, 48時間後にさらに hCG 5 iu を投与し以後 3, 6, 9, 12時間で卵巣中 CYO 活性を分光測光法にて測定した。さらに rotenone 0.5 mg/kg の本酵素活性におよぼす影響を検討した。次に PMS-hCG 処理ラットに rotenone 0.125~0.5 mg/kg を投与し 20時間後の卵管膨大部における排卵数を算出した。また hCG にて排卵誘発した家兎に rotenone を投与し, 排卵におよぼす影響および卵胞における CYO 活性と  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase ( $3\beta$ -HSD) 活性におよぼす影響を組織化学的に検討した。一部家兎では hCG-rotenone 投与後 9, 12, 15時間で卵巣血管鋳型を作製し走査電顕の観察を行った。また同時期に得た卵巣の一部は epon に包埋し超薄切片を作製し透過電顕の観察を行った。

【結果】排卵過程における卵巣中 CYO 活性は hCG 投与後 6時間をピークとして有意に上昇したが, この活性上昇は rotenone 投与により有意に抑制された。ラットにおいて rotenone は用量反的に排卵を抑制した。この排卵抑制効果は家兎においても観察され, 排卵過程において顆粒膜細胞で急速に出現する CYO 活性,  $3\beta$ -HSD 活性は rotenone 投与により著明に低下した。走査電顕による卵巣血管鋳型の観察では, hCG 投与後 10時間頃から観察される頂部血管の鋳型形成不全, 卵胞周囲血管拡張, 樹脂漏出像は観察されなかった。また透過電顕による観察においても, hCG 投与後 9時間頃から観察される卵胞周囲血管拡張, 内外夾膜層の浮腫等の像は観察されなかった。

【考察と結語】排卵刺激後, 顆粒膜細胞でのエネルギー産生系が活発化し, 少くともその一部が steroids 産生に利用されている可能性が示唆された。また排卵期卵巣周囲血管の拡張, 透過性亢進等の変化は, エネルギー産生系活発化により増大する酸素消費に対応した変化とも考えられ, エネルギー産生系の排卵現象における役割の一つと考えられる。

## 176

## 性周期における成熟ラット卵巣内 Plasminogen Activator 活性の変動と Indomethacine の影響について

神戸市立中央市民病院産婦人科 ○島田逸人, 小野吉行, 高島英世  
京都大学医学部婦人科学産科学教室 岡村 均, 森 崇英, Espey, L. L.

【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, PMS-HCG 誘発排卵系で, PA 活性が排卵時に一致して上昇すること, Indomethacine (IM) にて排卵を抑制しても PA 活性は有意には低下せず Prostaglandin (PG) が PA 合成に関与していない可能性が強いこと, また種々の薬剤 (抗線溶剤, 蛋白合成阻害剤, 抗炎症剤) の排卵と PA 合成への影響をも検討し, 第 26, 27, 28 回不妊学会で報告した。今回はラット性周期での自然排卵系における卵巣内 PA 活性の変動を測定し, この系においても IM の PA 活性に及ぼす影響を検討した。

【方法】午前 7 時より午後 9 時まで照明する明暗周期下で, 性周期 4 日の 3ヶ月齢成熟ラットを用い, estrous phase (E) の午前 0, 2, 4, 6, 8 時に各グループ 5 匹ずつ卵巣を摘出し排卵時刻を決定した。各周期の PA 活性を比較するため, metoestrous (M), diestrous (D), proestrous (P), (E) の午前 4 時, さらに LH サージ後の PA 活性の変化を詳細にみるため (P) の午後 2 時, (E) の午前 0, 2, 6, 8 時の卵巣にて PA 活性を測定した。IM 10 mg を (P) の午後 6 時に腹腔内投与し, 7 匹は (E) の午前 10 時に排卵状態を, 11 匹は (E) の午前 4 時に卵巣内 PA 活性を測定した。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】排卵は午前 4 時から 6 時の間に起こり始め, PA 活性は (P) の午後 2 時 ( $0.044 \pm 0.002 \mu\text{mol}/1.6\text{mg}/30\text{min}$ ) より (E) の午前 8 時 ( $0.070 \pm 0.004$ ) にかけて排卵時に一致する上昇を示した。各周期における PA 活性は (E) で最高値を示しているものの大きな変動を示さなかった。IM で排卵を抑制しても PA 活性は有意には低下しなかった。

【結論】自然排卵系でも排卵時に一致した PA 活性の上昇が観察され PA の排卵への関与が示唆された。自然排卵系においても, IM で排卵抑制時, PA 活性は低下せず PA 合成への PG の関与は否定的であった。

177

Thromboxane A<sub>2</sub>の合成阻害剤OKY-046 (ONO) による排卵阻害効果

京都大学医学部婦人科学産科学教室

○竹中 章, 越田光伸, 竹森和正, 神崎秀陽, 岡村 均, 森 崇英

【緒言】排卵直前の卵胞壁周囲毛細血管には、多数の微小血栓が観察され、排卵現象に重要な役割を果たすことが示唆されている。これらの微小血栓は indomethacin (IND) による排卵抑制実験では認められないことから、prostaglandins なかでも強い血小板凝集作用を有する thromboxane A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>) の関与が推測される。そこで、TXA<sub>2</sub> の特異的阻害剤 sodium(E)-3-(4-(imidazolylmethyl) phenyl)-2-propenoate (OKY-046) (小野製薬) を用いて、ラットおよび家兎で排卵抑制実験を行なった。

【方法】24日令のWister系ラットにPMS 10単位、48時間後にhCG 5単位およびOKY-046の10, 20, 40, 100, 200および800mg/kgを腹腔内投与し、20時間後に開腹して、卵管内の卵子数を算定した。また3kg前後の雌性成熟家兎を用い、hCG 100単位を静脈内投与と同時にOKY-046の50, 100, 200mgを腹腔内投与した。hCG投与15時間後に開腹し、Mercoxで作製した卵胞周囲血管鑄型を走査電顕観察すると共に、透過電顕による観察も行なった。【結果】ラットではOKY-046投与群において、対照群に比して有意な(P<0.001)平均排卵数の減少を見た。20mg/kgまでの投与群では用量反応的であったがこれ以上ではその傾向はなかった。家兎では50mgの投与群で4羽中1羽に少数の排卵を見たが100mg以上の投与では排卵は完全に抑制された。100mg投与群での血管鑄型では卵胞頂部まで血管構築が良く保たれ、樹脂の血管外漏出も軽微でIND投与排卵抑制時と酷似した像を示した。透過電顕上、卵胞顆粒膜細胞の糸粒体は小さく、滑面小胞体も未発達で黄体化が充分でないことが示唆された。卵胞壁周囲血管の微小血栓はほとんど観察されなかった。【考察】TXA<sub>2</sub>の特異的阻害剤により排卵が抑制されることが観察された。排卵前卵胞頂部ではTXA<sub>2</sub>の増加ないしはPGI<sub>2</sub>の減少により頂部血管中に微小血栓が招来され、これが排卵現象に重要であることが強く示唆された。ステロイド合成の変動などにつき検討予定である。

178

## 卵巣灌流法を用いた排卵過程におけるステロイド合成の役割についての検討

○北井啓勝, 鈴木秋悦, Edward E. Wallach\* 飯塚理八

慶応大学医学部産婦人科学教室, Johns Hopkins 大学産婦人科学教室\*

はじめに：哺乳類の卵巣ではゴナドトロピン刺激によりステロイドの合成、卵減数分裂の再開、成熟卵の放出がおこる。ラットではステロイド合成阻害剤または抗プロゲステロン抗体の投与により排卵の抑制が報告されている。しかしながら、ゴナドトロピン刺激より排卵に到る過程におけるステロイド合成の役割については不明の点が多い。

方法：ウサギ卵巣動脈にカニューレを入れTCM199を毎分1.5mlで12時間灌流した。卵巣は灌流液中に浮かべ経時的に灌流液を採取しステロイド濃度を測定した。排卵誘発剤としてhCGのほか排卵過程の中間代謝物として知られるプロスタグランジン、ヒスタミン、ノルエピネフリンを用いた。灌流液中に放出された卵はすみやかに採取し、排卵時間、卵の成熟度と変性率、灌流後卵巣の水分含有率についても測定した。hCG誘発排卵群には、さらにステロイド合成阻害剤であるアミノグルテシマイド燐酸塩 (AGP) を灌流液に加え体外排卵への効果を見た。

結果：灌流卵巣はhCG 50単位投与により排卵し、平均排卵時間は刺激後5.71時間で65%の卵は卵核胞を消失していた。灌流液のプロゲステロン濃度はhCG投与後1時間より上昇し、2~4時間にピークを示した。灌流液に100ng/mlのプロスタグランジン、毎時100ng/mlのヒスタミンまたは0.5時間毎に $6 \times 10^{-6}$ Mのノルエピネフリンを投与し卵巣を灌流すると、排卵時間はそれぞれ4.88時間、6.22時間、4.08時間となり卵胞破裂はみられたが、プロゲステロンの合成および卵の成熟は観察されなかった。灌流液に $10^{-4}$ または $10^{-3}$ MのAGPを加えた後30分にhCG 50単位を投与するとプロゲステロン濃度上昇は有意に抑制された。しかし卵の成熟および排卵時間は、AGPを含まぬ群と有意の差は認められなかった。

考察：灌流卵巣においては、ステロイド合成を促進しない物質により排卵が起こり、またステロイド合成を抑制した状態でhCGによる排卵が認められ、ステロイド合成が卵胞破裂に直接関与しないことが示唆された。

## 超音波学的卵胞発育曲線を用いた排卵日推定法

○秋田 彰一，宮内 文久，上田 一之，野口 博史，  
南条 和也，加藤 紘，鳥越 正

卵胞の成熟，ならびに排卵時期を正確に知ることは，不妊症領域において重要な問題である。近年，超音波断層法が日常臨床において利用され排卵の診断に役立っている。今回我々は，超音波断層法を用いた卵胞計測により，排卵日の予測がどの程度可能であるかを検討した。

当科不妊外来患者，およびボランティア47名，のべ95周期を対象とした。症例を無処置群（44周期），および clomid 投与群（51周期）に分け，月経開始後早期より超音波断層法にて排卵を確認するまで連日卵胞を観察した。すでに報告した如く，卵胞発育は前半の緩徐期と後半の急速期に区別され，急速期に入ると両群ともに卵胞は一定の速度で発育した。急速期の期間は正常群7日，clomid 投与群9日であった。即ち，卵胞が緩徐期間内にあると排卵日予測は困難であるが，卵胞径が約10mmを越えて急速期に入るとその期間は一定である為，排卵日予測は可能であった。正常群の排卵前日卵胞径は  $20.15 \pm 0.34$  (MEAN  $\pm$  SE) mm であり，95%の症例が  $16.25 \sim 24.05$  mm の範囲にて排卵した。一方，clomid 投与群の排卵前日卵胞径は  $23.91 \pm 0.58$  mm であり，95%の症例が  $16.51 \sim 31.31$  mm の範囲に存在した。急速期における卵胞径  $x$  と排卵までの日数  $y$  との関係は，正常群では  $y = -0.43x + 10.18$  ( $r = 0.84$ ， $p < 0.01$ ) で示され，卵胞径より最大2.3日の誤差で排卵日予測が可能であった。また，clomid 投与群においては  $y = -0.35x + 10.67$  ( $r = 0.79$ ， $p < 0.01$ ) で表わされ，最大4.1日の誤差で排卵日が予測された。

以上，超音波診断法は卵胞発育の観察および排卵の確認に有用であるばかりでなく，卵胞計測により実際の排卵の数日前より排卵日の推定が可能であり，日常臨床に有益であることが示された。

## 排卵の瞬間に至る超音波学的・内分泌学的観察

越谷市立病院臨床検査科 田中 温  
" 産婦人科 山本 勉、長沢 敢、戸枝 通保

目的：排卵の時期を正確に予知することは不妊症の治療の際に大変重要なことである。最近，超音波検査の進歩，尿中 LH、E<sub>2</sub> 測定の迅速簡便化により排卵の推定時期をある程度正確に推定できるようになったが，いまだ不明点が多い。今回我々は排卵の2日前より排卵の瞬間に至る過程を超音波断層法にて観察し若干の知見を得たので報告する。

方法：年令18～19才のボランティアの女性10名，29周期について，最終月経開始日の8～10日目より毎朝卵胞径を測定し，卵胞径が15～18mm以上となった時点より尿中 LH・Estrogen を測定した。尿中 LH の測定は Higonavis、Estrogen の測定は MS-0301 で行った。超音波診断装置は日立 EUB-40、周波数 3.5MHz コンベック型探触子を用いた。

結果：①29周期のうち1周期で，排卵の30時間前より排卵の瞬間および排卵の8時間後までの経過を超音波断層法で観察できた。②排卵の瞬間は午前1時41分31秒より開始し，約10秒後には卵胞液の流出は終了した。③排卵直前の卵胞の大きさは  $27 \times 10 \times 21$  mm 大で，卵胞の流出口の中は約3mmであった。④軽度の右下腹部痛は排卵の2日前より出現し，排卵1日前では痛みは増強した。排卵直後より痛みは軽減したが1日間持続し，排卵後2日目には消失した。⑤LHサージは排卵3日前より開始したが8倍でプラトーとなった。排卵の約36時間前より上昇し始め，20時間後に LH ピーク ( $32 \times$ ) に達した。LH ピークより16～17時間後に排卵した。⑥排卵の7時間前，30分後および17時間後の Estradiol、LH、Progesteron、FSH の各々の血清中の値は (181 PG/ML、47 MIU/ML、1.1 NG/ML、13 MIU/ML) (48 PG/ML、19 MIU/ML、1.7 NG/ML、5 MIU/ML) (47 PG/ML、26 MIU/ML、1.8 NG/ML、6 MIU/ML) であった。⑦排卵に至る30時間の間に5回，ダグラス窩に echo free space が出現し，30～40分で消失した。⑧排卵近くになると卵管が卵胞に近接し卵胞が見えづらくなるがあった。⑨卵胞は腹腔内でゆるやかな上下運動を示した。⑩卵丘を確認することはできなかった。⑪同一ボランティアの他の2回の排卵は PM 4:00～4:30、AM 1:00～6:00 であった。

## 超音波断層法による子宮体部内膜エコーの変化について

越谷市立病院産婦人科 戸枝通保、長沢 敢、山本 勉  
 臨床検査科 田中 温

目的：不妊症の治療の中で排卵の時期を正確に予知することは、妊娠率を向上させる為に重要なことである。今回我々はこの目的の為に超音波断層法を用いて排卵に至る過程を観察し、排卵後に出現する子宮体部内膜エコーの変化に関して興味ある知見を得たので報告する。

方法：正常月経周期女性12名(38周期)、不妊症患者34名(122周期)を対象とした。排卵4～5日前より超音波検査を施行した。子宮体部内膜エコー出現時の前後で血中E<sub>2</sub>、LH、FSH、Progesteronを測定した。

結果：①超音波断層像では、排卵前の子宮体部内膜は細い直線状のエコーを呈するものが多く、排卵後では内膜エコーは、まず輝度は低く、巾の狭いリング状を示し、その後密度の高い均一な塊状となった。さらに日数が経過するとともに集塊状の内膜は増大していった。②正常月経周期群、sexovid投与群、clomid投与群は各々同様の内膜エコーを示した。③HMG投与群では複数の大きな卵胞が生じる為に卵胞の観察から排卵の時期を判定することは困難であったが内膜エコーは排卵の前後で明らかな変化を示した。④超音波検査上の排卵日を0 dayとした場合の子宮内膜エコーの変化の出現日は(0 day, 49%)、(1 day, 33%)、(2 day, 5%)、(3 day, 8%)で排卵後2日以内に内膜エコーの変化は全体の87%出現し、特に排卵後1日以内に82%が出現した。未治療群、治療群ともに同様の割合を示したが、sexovidおよびclomid投与群では内膜エコーの変化の出現日がばらつく傾向を示した。⑤内膜エコーの変化の出現が排卵3日後までに認められる割合は正常月経周期、HMG投与群では100%、sexovid投与群92%、clomid投与群93%であった。⑥内膜エコーの変化の出現日を0 dayとした場合の血中E<sub>2</sub>、LH、FSH、Progesteronの各濃度の平均値の比較では、内膜エコーの変化の出現の前後でE<sub>2</sub>の低下、Progesteronの上昇を認めた。⑦unruptured follicleと考えられる症例で内膜エコーの変化を認めた。⑧BBTが一相性でも内膜エコーの変化が認められる症例では、子宮体部内膜は分泌期を示す。⑨増殖期より塊状の内膜エコーを示す場合もある。

## 卵胞断面積総和を指標とした卵胞発育の monitoring について

長崎大学医学部産科婦人科教室

○岡本純英、石丸忠之、梶村秀雄、黄 宏駿、増崎英明、山辺 徹

超音波断層法(USG)を用い、最大卵胞直径(FD)および卵胞断面積総和(FS)を求め、これらの指標と妊娠および卵巣過剰刺激症候群(OHSS)との関係について retrospective な検討を行ったので報告する。〔方法〕当科不妊外来の無排卵症患者にHMGを等量連日ないし隔日を原則として10回投与し、翌日にHCGを1日2,500～10,000 IU、隔日に投与した。HMG投与4～5回の時期よりUSGによる卵胞観察を開始した。また卵胞直径が10 mm以上となった時点から採血を行い、血中estrogen(E<sub>2</sub>)を測定した。排卵はBBTおよび血中progesteroneの測定により確認した。以上の方法により排卵誘発に成功した58周期(無排卵周期症9周期、1度無月経15周期および2度無月経34周期についてFDおよびFSの値と卵巣過剰刺激症候群ならびに妊娠との関係について検討した。OHSSはUSGにより卵巣の長径が5 cm以上のものとした。なおUSGは横河RT3000またはAloka Fansonc 190を用いた。〔成績〕FDとE<sub>2</sub>およびFSとE<sub>2</sub>の相関係数はそれぞれ0.233および0.747であり、FSはE<sub>2</sub>値をより反映するものと思われた。また排卵の認められた58周期でHCG投与日のFD、FSおよびE<sub>2</sub>値の平均値はそれぞれ20.6 cm、7.5 cm<sup>3</sup>および902 pg/mlであった。一方、妊娠周期におけるFD、FSおよびE<sub>2</sub>値の平均値は23 cm、8.5 cm<sup>3</sup>および1673 pg/mlであり妊娠例の卵胞発育はより活発であることがうかがえた。FDが18 mm以上では82.8%(48/58)、17 mm以上では91.4%(53/58)に排卵が認められ、卵胞直径がおよそ17～18 mmの時点でHCGに切り替えると排卵が起こりやすかった。FSが6.0 cm<sup>3</sup>以上では95.2%(20/21)にOHSSの発生が認められた。以上の結果から、USGによる卵胞発育の monitoringの際は、FDとFSの値を参考にHCGへの切替え時期を判断すれば、OHSSの発生を予防できる可能性がある。FD 17 mm以上かつFS 6.0 cm<sup>3</sup>未満では、OHSSをほぼ予防できようである。

## 尿中エストロゲンおよび血中性ホルモンによる卵巣機能評価

岡山大学医学部産科婦人科学教室

野間 純, 鈴木康之, 安藤尚子, 清水一二美

占部 清, 吉田信隆, 林 伸旨, 関場 香

〔目的〕不妊症婦人, 特に排卵障害症例の治療においては, 卵胞成熟の連続的モニタリングが不可欠である。今回我々は不妊症婦人について, 尿中微量エストロゲン半定量キット (MS-8301) による早朝尿中エストロゲンの測定と, 我々が開発した既報の高速液体クロマトグラフィーを用いた direct assay 法による血中性ホルモンの測定を行ない, 臨床における有用性を検討した。

〔方法〕自然排卵婦人4症例・4周期およびHMG-HCG療法施行例7症例・9周期について, 尿中エストロゲンおよびLHを連続的に測定し, 排卵期およびLH peakより4~6日目に血中estradiol・progesteroneを測定した。HMG, HCGの切り換えは, 超音波断層法により最大卵胞長径20mm以上に達した時点とした。

〔成績〕LH peakをDay 0とすると, 尿中エストロゲンは, 自然排卵例ではDay-1~+1に80~100ng/mlのpeak levelに達し, HMG例ではDay-2~0に120~1500ng/mlのpeak levelに達した。Day-1における血中estradiolは, 自然排卵例で233~410pg/ml, HMG症例で800~6260pg/mlであり, またDay+4~+6における血中progesteroneは, 自然排卵例で10.8~11.9ng/ml, HMG症例で10.4~57.4ng/mlなどの成績であった。血中estradiol値は, 当日尿中エストロゲン値と $r=0.639$ ,  $p<0.01$ の相関を示したが, 翌日尿中エストロゲンは,  $r=0.714$ ,  $p<0.001$ とより高い相関を示した。

〔結論〕我々の開発した血中性ホルモン測定法は, 簡易性, 迅速性, 随時性に優れているが, 連続的モニタリングに際しては, 採血量や回数の増加が問題となる。今回の検討より早朝尿中エストロゲンが, 自然排卵例で40ng/ml, HMG症例で100ng/mlのレベルに達してより血中性ホルモンによるモニタリングに切り換えれば, 患者の負担も少なく適切な卵巣機能評価が可能となる。

## 尿中エストロゲン測定による卵胞発育のモニタリングと排卵・妊娠成績

大阪大学医学部産婦人科

○荻野瑠美, 田坂慶一, 大塚志郎, 三宅 侃, 青野敏博

〔目的〕無排卵不妊症婦人の治療にHMG-HCG療法が繁用されているが, その際に卵胞成熟のモニタリングのため, われわれは血中エストロゲンの迅速RIA法を用いてきた。しかし, このRIA法をすべての施設で実施することは不可能であり, 今回は赤血球凝集阻止反応を応用した高感度尿中エストロゲン測定キット (MS8801) を用い, 本方法が臨床に應用可能かどうか検討し, HCGへの切り替えの時期との関係を調べた。〔対象及び方法〕昭和59年1月から5月までの期間に阪大産婦人科を不妊を主訴として受診した正常ないし低ゴナドトロピン性無排卵婦人 (26~38歳) 27症例の56周期を対象とした。HMG-HCG療法の際の卵胞成熟の指標として尿中エストロゲン測定キットを用い, 随時尿中エストロゲン濃度を定量してng/mlで表示し, 頸管粘液も参考にしながら, HCGの切り替えのタイミングを決定した。〔成績〕1) 尿中エストロゲン濃度と血中エストロジオールのRIA測定値の相関係数を調べたところ $r=0.796$ と一定度の相関関係が認められた。2) 尿中エストロゲン濃度が20ng/ml以上でHCGに切り替えた44周期では38周期 (86.4%) が排卵し, 特に60ng/ml以上の20周期では総ての周期に排卵が認められた。3) 妊娠は26例中4例 (16.7%) に認められ, それぞれのHCGに切り替え時の尿中エストロゲン濃度は20ng/ml 1例および100ng/ml 3例であった。4例は超音波診断によりすべて単胎妊娠であることが判明した。4) 卵巣過剰刺激症候群の発生は56周期中1周期 (1.8%) と少なく, その例はエストロゲン濃度が100ng/mlの時点でHCGに切り替えていた。〔結論〕HMG-HCG療法中の尿中エストロゲン値を赤血球凝集阻止反応で測定した成績によれば, 20~100ng/mlの際にHCGに切り替えると高い排卵率が得られ, 卵巣過剰刺激症候群の発生も少なくできることが判明した。本測定法は簡便なので臨床に應用できる方法であると思われる。

## 185

新しい排卵誘発管理法による、その後の妊娠例について

東邦大学 第1産婦人科学教室

○久保春海, 安部裕司, 森田峰人, 林鴻程, 片山進, 渡辺肇, 神田香枝, 住吉由子

我々は前回報告した如く、尿中E、LH測定法および最大卵胞径測定(MFD)を組合わせた卵胞成熟度測定を不妊外来における排卵誘発管理に用いることを試みており、従来のBBT、CM-Test、腔スミア等を用いた場合との成績を比較検討した。この結果、従来法にくらべ、排卵率、妊娠率ともに若干の改善が認められたので報告する。

対象は当科不妊外来え通院中の排卵因子不妊46例をat randomに選択し、約12ヶ月間に417周期、症例平均9.1周期の観察を行った。

排卵誘発時、性周期第5日目(D5)より、連日、早期尿(7:00am)持参、full bladderでの来院を指示、来院後、ただちに尿中E、LH測定およびMFD計測を施行し、卵胞成熟度に対応した排卵誘発剤の増減および変更を行った。尿中E測定は高感度(1ng/ml)HAIR法を用い、LH測定はHigonavis kitを用いた。Onset of E Surgeは卵胞期レベル、m+150%以上の増加が連続2日間観察された場合、第1日目をOnsetとした。Onset of LH surgeは50IU/L以上の増加が連続して認められた時、第1日目をOnsetとした。

HCG投与はE onsetより72hrs以内にLH onsetが認められない場合、5,000~10,000IU、3日間投与し、72hrs以内にLH onsetが認められた場合は、そのまま経過観察した。また、E onsetが認められず、誘発不成功と思われた場合、HMG、total 3,000IUで中止し、逆にE surgeのpeak値が300ng/mlを越える場合はOHSSの発生が予測されるためUSGを頻回に行い、卵巣腫大の有無を検討した。

この結果、46例中41例(89.1%)に排卵を認め、このうち17例が妊娠に成功した。これは、排卵症例41例中41.5%であり、全症例(46例)中37.0%であった。また、OHSSは軽度の卵巣腫大1例のみで、経過観察により、自然消退した。

## 186

雌性ラットの性周期及び妊孕率に及ぼすエイコサペンタエン酸(EPA)の影響

金沢医科大学産科婦人科学教室

○石間 友明, 国部 久也, 国部 浩, 桑原 惣隆

最近、脳梗塞や心筋梗塞の予防として天然の魚油中から得られるエイコサペンタエン酸(EPA)が注目をあび、魚食が肉食中心の欧米で、注目を集めるようになってきている。今回、我々はEPAが生殖機能にどのような影響を及ぼすかを観察する目的で、雌性ラットを用いて性周期及び妊孕率に及ぼす影響を検討し次の成績を得たので報告する。① 生後50~60日目の雌性ラットの腔スミアによる性周期変化を観察しながら、交配前、後にEPAの一定量を一定期間皮下注射にて連続投与した。その結果、腔スミア上、性周期不整を示した例が37%認めた。その内容はDiestrus延長例が73%、Preestrus延長例が27%であった。② EPA投与による妊孕率の影響を検討したところ、交配後投与群では90%の妊孕率を認めたのに対し、交配前投与群では32%と妊孕率の低下を認めた。③ EPA投与による流産率を検討したところ、交配前投与群で12%に対し、交配後投与群では0%であった。④ EPA投与による雌性ラットの下垂体、卵巣及び子宮重量について検討したところ、コントロール群との明確な差を認めなかった。また、分娩に至ったものについての胎盤重量についても、EPA投与群とコントロール群の間に明確な差を認めなかった。⑤ 分娩に至った例の新生仔数、新生仔体重を検討したところ、EPA交配前投与群ではコントロール群との差はなく、平均新生仔数 $12.4 \pm 0.79$  (SD)匹、平均新生仔体重 $5.6 \pm 0.15$  (SD)gであった。一方、EPA交配後投与群では、平均新生仔数 $8.8 \pm 3.19$  (SD)匹、平均新生仔体重 $5.4 \pm 1.53$  (SD)gと若干減少を認めた。以上の如く、EPA投与による雌性ラットの性周期及び妊孕率に及ぼす影響を、更に組織学的検索も加え、その作用機序について検討したので報告する。

## 187 子宮外妊娠と排卵、黄体との関連

東京医科歯科大学産婦人科

○下地祥隆、小山嵩夫、アンソン・テー、一宮和夫、斉藤 幹

〔目的〕卵管妊娠において受精卵はどちらの卵管にとりこまれるのか、又この際の黄体機能はいかなる態度を示すのかの2点について分析を試みた。

〔方法〕卵管妊娠のため開腹手術を実施した130症例について罹患卵管側と黄体側の確認を行った。又別個にBBTを記録した20例の卵管妊娠について、BBTのパターン、尿中HCG値の推移を解析した。

- 〔結論〕
1. 130症例の排卵側は、右側57、左側61、不詳12で、左右ほぼ同率である。
  2. 130症例の罹患卵管側は右側68、左側62でほぼ同率である。
  3. 130症例について排卵側（黄体側）と罹患卵管が同側のものは92（70.8%）、異側のもの26（20%）で、残り12では黄体を確認できなかった。
  4. BBT記録外妊20例について、推定排卵日は周期9日より19日のものが（終経初日を0日とする）16例を占めた。
  5. BBT記録20例で高温相パターン（妊娠黄体期）が正常とみなされるものが10、排卵後11～14日で明瞭な一過性の体温下降を認めるもの5、後者のBBTパターンに類似するが体温下降が軽度のもので5であった。
  6. 後2者における尿中HCG値の動態は、正常妊娠群のそれより明らかな低値を示した。

〔独創点〕子宮外妊娠で排卵側と罹患卵管側の相関を確認し、さらにBBTパターンと尿中HCGの推移より外妊と妊娠黄体機能との因果関係について分析を加えた。

## 188

## 卵胞液中の卵子成熟抑制因子(OMI)に関する基礎的検討

慶応義塾大学医学部産婦人科

○倉沢滋明、窪川優子、北井啓勝、鈴木秋悦、飯塚理八

卵胞内の卵子は、出生前後に第1減数分裂前期の終わりで分裂を停止し、排卵直前まで成熟が抑制されている。このような休止期の卵子を卵胞外に取り出して培養すると、分裂が再開されることから、卵胞内では、何らかのメカニズムで卵子の成熟が抑制されていることが明らかとなった。一方、卵胞液を含む培養液では、卵子の成熟が抑制されることから、卵胞液中に卵子成熟抑制因子(OMI)が存在することが示されている。我々は、ヒト及びブタ卵胞液中で卵子を培養し、OMIの存在を確認するとともに、卵子成熟抑制のメカニズムについて、若干の知見を得たので報告する。

【実験方法】卵胞液は、ヒト及びブタの卵胞より穿刺吸引して得たものを、GwatkinらによるGH-2培養液に加えて50%の濃度に調整した。卵子は、ハムスター卵胞を穿刺して休止期の未成熟卵子を採取し、卵丘細胞が付着したままのものと、これを除去したものについて、培養を行なった。成熟動態の観察はノマルスキー-微分干渉装置を用いて、経時的に行なった。さらに、培養液にdbc AMP, FSH, LHを加えて同様の実験を行ない、これらの作用について検討した。

【結果】ヒト及びブタ卵胞液によって、ハムスター卵子の成熟は、対照に比べて明らかな遅延を示し、卵胞液中にOMIの存在が確認された。OMIの作用は、種特異性がなく、小卵胞の卵胞液は、大卵胞に比べて作用が強い。dbc AMP, FSHによっても成熟抑制が認められ、その抑制は、卵胞液(OMI)によって増強される。また、in vivoで卵子の成熟再開に働らくLHは、in vitroで卵子に直接作用すると、成熟を抑制する。これは、卵丘細胞、卵子内のcAMP増加によるものと考えられる。

卵子の成熟抑制のメカニズムに、cAMPと、卵胞液中のOMIが協調して働らき、重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

## 189 卵子からの顆粒膜細胞増殖促進物質と伝達

北海道大学産婦人科学教室

○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 granulosa cell (GC) と卵子との相互作用が注目されてきたが、卵子の GC におよぼす影響については未だ不明の点が少ない。我々は従来卵子の GC に対する増殖促進因子の存在を示唆し、本学会に報告してきたが、今回マウスを用いてこの促進因子の存在とその伝達について卵子および卵胞の発育との関連から検討した。〔方法〕実験動物として C57BL 系成熟マウスを使用し、GC の増殖能が卵子からの距離によってどのようにかわるか、卵巣の H.E. 染色標本における GC の Mitotic Index (MI) および  $^3\text{H}$ -Thymidine 40  $\mu\text{Ci}$  を静注し 2 時間後卵巣を採取して作製した Autoradiogram (ARG) における Labelling Index (LI) から検討した。〔成績〕(1) preantral follicle の ARG において卵子側から基底層にいたる各細胞層の LI を連続的に検討すると GC 層形成が 3 層以内の未熟な卵胞では全体に LI は低く、卵胞が発育するに従って LI は次第に高くなりしかも卵子に近い細胞層に高く卵子から遠ざかるに従って LI は低下した。(2) 直径 70  $\mu$  未満の未熟な卵子をもった卵胞では GC の LI は低く卵子の成長とともに上昇し卵子が最大径にまで発育した直径 200  $\mu$  前後の preantral follicle で peak に達した。(3) antral follicle で卵子に近い cumulus granulosa cell (OGC) 域と卵子から遠く離れた mural granulosa cell (MGC) 域の MI および LI をそれぞれ算定すると MGC 域に比較し CGC 域では MI、LI ともに一致して約 3 倍以上増殖性が高かった ( $p < 0.001$ )。(4) MGC 域において卵胞腔側から基底層にいたる各細胞層ごとの LI を連続的に検討すると卵胞腔に近い GC 層に高く、卵胞腔から遠ざかるに従って LI は次第に低下した。〔独創点〕未熟な卵子の ooplasm からは GC の増殖を促進する因子は出ず、卵子が成長して cytoplasm が豊富になるにいたって因子が卵から出され発育とともに次第に多くなっていくことが推定された。さらに antral follicle でも卵子が卵子周辺の GC に増殖促進物質を出して卵丘形成機構にあずかること、およびその因子は卵胞液を拡散して MGC に作用している可能性が強く示唆された。

## 190

ヒト卵巣顆粒膜細胞、莢膜細胞の混合単層細胞培養法による、ステロイド産生能の研究

慶大産婦

○玉岡有告、中村幸雄、片山恵利子、樋口泰彦、木戸進、飯塚理八

目的) 単層細胞培養系を用いて、莢膜細胞群 (T) 並びに顆粒膜細胞群 (G) の単独培養と両細胞群の同時混合培養 (G+T) を試み、それぞれ T, G, T+G のステロイド産生能を比較検討して見た。

方法) G の単層培養法はヒト卵巣の卵胞液を吸引採取して遠沈し上清の卵胞液を除去したのち、TC 199 で 3 分間ビベティングし細胞数算定後再度遠沈して 10% FCS 添加 TC 199 を用いて培養した。T の単層培養法は卵胞液吸引後の卵胞より莢膜層を薄膜として遊離させ、これを 0.2% Collagenase, 0.2% Hyaluronidase で振盪消化し、遠沈洗浄後 10% FCS 添加 TC 199 を加えてビベティングし細胞数算定後培養した。G+T の混合単層培養法は上記の方法で得られた各細胞群を同時に 1 つの dish に植えつけ培養した。培養期間は 10 日間であり 24 時間後に Medium を採取し、Estradiol ( $E_2$ ),  $4\alpha$ -Androstenedione ( $4\alpha$ ), Progesterone (P) を RIA にて測定した。

結果及び考察)  $E_2$  の産生能に於ては、G は培養開始後 24 hr 以内に  $E_2$  産生能が顕著であるが ( $4 \text{ ng} / 1 \times 10^5 \text{ cells}$ ) それ以後著しく減少し、T も同様の傾向を示した。 (24 hr.  $3.8 \text{ ng} / 1 \times 10^5 \text{ cells}$ , 48 hr.  $600 \text{ pg} / 1 \times 10^5 \text{ cells}$ )。T+G は 24 hr 以後の産生能が G, T の  $E_2$  産生能の和を上回る傾向を示し、培養期間中に於ても小量ではあるが産生能を見た。 (72 hr.  $580 \text{ pg}$ )。  $4\alpha$  産生能に於ては、T は 24 hr, 48 hr で顕著でそれ以後は減少し (24 hr.  $9.9 \text{ ng}$ , 48 hr.  $1.8 \text{ ng}$ )、G は 24 hr で顕著ではあるが ( $4 \text{ ng}$ ) それ以後は著しく減少した。T+G は 24 hr で顕著で ( $8 \text{ ng}$ ) それ以後は著しく減少した。

以上から単層細胞混合培養系 (G+T) では  $E_2$  の産生に於て G と T の Synergism が存在すると思われる。

## 191

## LDLと黄体内コレステロール量及びプロゲステロン産生の相関

慶応義塾大学医学部産婦人科教室, \*同 内科学教室

○樋口泰彦, 中村幸雄, 白石 悟, 強口芳明, 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)は、ヒト黄体細胞におけるステロイド合成の基質となるコレステロールの主な供給源とされている。しかしリポ蛋白を除去した血清で培養しても、黄体は少量ながらプロゲステロンを産生する。今回我々は、黄体細胞内に蓄積されたコレステロールに注目し、プロゲステロン産生と細胞内コレステロール量との相関を検討した。

【方法】正常男子血清より超速心法を用いてLDLとLPPS(lipoprotein poor serum)を分離作成した。黄体期中期の黄体細胞を単層培養し、それを3群に分けた。第1群はLPPS単独培養4日群、第2群はLPPS単独培養10日群、第3群はLPPS+LDL 200 µg/ml培養群とした。培養液の交換は48時間毎に行ない、培養液中プロゲステロンはRIAを用いて測定した。培養終了後、細胞をトリプシン処理により剝離し、生理食塩水にて洗浄後、Folch液(クロロホルム2:メタノール1)に採取、細胞内コレステロールを抽出した。抽出されたコレステロールはガスクロマトグラフィーを使用して測定した。

【成績】1) LDL添加後2日目と4日目で、非添加群に較べプロゲステロン産生は有意に高い。

2) LPPS単独培養群での細胞内コレステロール量は、4日群>10日群であった。

3) 10日間培養群での細胞内コレステロール量は、LDL添加群>非添加群であった。

【考察】LDLを添加する事により、黄体細胞におけるプロゲステロン産生と細胞内コレステロール量の増加を認めた。又LDL欠乏状態での細胞内コレステロール量は培養日数に比例して減少する傾向が見られた。この事により、LDLにより運搬されたコレステロールが黄体細胞内に入り、ステロイド合成の基質として利用されている事、及びLDL欠乏状態では、黄体は自身の細胞内に蓄積されたコレステロールを使用してステロイド合成を行なっている事が強く示唆される。

## 192

## 卵胞液成分の未分化顆粒膜細胞に及ぼす影響

九州大学生体防御医学研究所附属病院産婦人科

○吉田耕治, 角沖久夫, 松岡幸一郎, 宇津宮隆史, 是永迪夫, 門田 徹

豚の小卵胞(直径1~2 mm)由来の未分化顆粒膜細胞を、牛胎児血清(FCS)か、豚卵胞液を含む培地で初代培養し、卵胞液の、細胞増殖や単層細胞の形態に及ぼす影響を調べ、その活性因子の本態を探索した。

小卵胞液は、培地に1~12%の割合で加えられたところ、dose-dependentに細胞増殖を賦活したが、培養1週間目頃より、単層細胞はepithelioidに形態が変化し、それ以後増殖は停滞・減少した。それに反し10%FCSを含む培地では、単層細胞はfibroblasticな形態を示し、培養11日間の観察では増殖patternも異なり、1週間目以降も漸増傾向を示した。

大きな卵胞よりの卵胞液を含む培地ほど、細胞増殖も、コロニー形成・PE(plating efficiency)も大きい傾向がうかがえた。

小卵胞液を種々の方法で変性処理した結果、卵胞液の活性因子全体か一部にpeptideの構造を有すると考えられ、その作用発現にCa<sup>2+</sup>イオンの関与が示唆された。

小卵胞液の分子量10,000 dalton以下の分画も細胞増殖を保持し、この活性の中心はmitogenic peptideであるMSA(multiplication stimulating activity) familyの一つの成長因子で、それがODC(ornithine decarboxylase)やpolyamineの合成を介して作用するのではないかという可能性が示された。

さらにヒト卵胞を吸引したcumulusの顆粒膜細胞や卵の培養成績についても言及する予定である。

## 193

## 芍薬甘草湯の成分による steroid-receptor 結合に及ぼす影響

京都府立医科大学産婦人科学教室

○佐藤昌平, 玉舎輝彦, 藤本次良, 和田圭介, 岡田弘二

芍薬甘草湯が排卵障害, 特に高 testosterone 血症と関連する障害の治療に有効に作用することが知られはじめてきた。

芍薬には, ベンゼン骨格を持つ paeoniflorin などが主要成分として含まれていることが知られている。また, 甘草には, glycyrrhizin が主に含まれ, これは, glucocorticoid に特徴的な 11 位の酸素を有している。

従って, これら漢方薬は, なんらかの形で, steroid の作用部位である標的細胞での receptor に何らかの影響を与える可能性が考えられる。そこで, これら paeoniflorin や glycyrrhizin の steroid-receptor 結合に及ぼす影響を検討した。実験動物はウサギで, estrogen priming した子宮及び肝臓を用いた。これら組織を homogenize し, 超高速遠心した上清を cytosol として用い, 各種  $^3\text{H}$  でラベルした steroid と cytosol に含まれる各種 steroid receptor 結合に及ぼす, これら, paeoniflorin や glycyrrhizin との結合阻害を検討した。その結果, 初めに想定したように, 芍薬に含まれる paeoniflorin は, estrogen との子宮 cytosol での結合をやや抑制し, また, 甘草に含まれる glycyrrhizin は, 肝 cytosol での glucocorticoid と receptor の結合を阻害した。したがって, 芍薬甘草湯は, これに含まれる成分が, なんらかの形で, これら steroid タンパク結合に親和性を持ち, steroid の効果発現機構に影響を及ぼしており, 芍薬甘草湯の薬理作用と関連している可能性が考えられる。

## 194

## 不妊症のための手術的 Laparoscopy における新工夫

群馬大学医学部産科婦人科学教室

○関 守利, 山田清彦, 塚越俊夫, 日野大樹, 土屋清志, 五十嵐正雄

腹腔鏡検査は超音波検査, CT 検査等が発達して来た現在, 診断のための Laparoscopy よりも, むしろ, 手術的診断, 治療の Laparoscopy としての意義が増して来ている。昭和 58 年 6 月より 59 年 7 月までの当科における腹腔鏡は 62 例施行されており, そのうち診断, 治療に際して何らかの手術操作を必要としたものは 41 例 (67%) であった。62 例中, 不妊症患者は 41 例であった。

腹腔鏡下手術の内容は, 組織生検, 癒着剝離, 嚢腫摘出, 子宮内膜症組織の焼灼, 卵巣楔状切除, 卵管開口術と多彩になってきている。これらの状況に対処するため新しい工夫として, (I) Double observation 法; second trocar より main trocar 部分を観察する方法で, 今まで blind になっていた main trocar 挿入部分の観察を行ない, main trocar の部分より大量出血の場合の吸引や大きい組織の除去を行なっている。(II) 腹腔内洗滌法; 手術視野確保, 手術後癒着防止のため原則として全例に, 腹腔内洗滌を行なっている。そのために二連式三方括栓を利用した腹腔内洗滌法や systec 280 を使用した装置を開発した。(III) 大量通水療法; 卵管 stenosis に対するマイクロサージェリーによる成績は芳しくないため, 新しい試みとして Laparoscopy 下での 1,500~2,000 ml の強制大量通水療法を行ない, 7 例のうちすでに 3 例の妊娠例をみている。

手術療法が多くなるにつれて, 安全な手術方法を確立する必要があるが, そのための鉗子類は多くは外国製であり, その種類も少なく広範な手術を行なうには不十分である。そのため新しいラパロスコブ用の手術器具を試作し, それらを利用して, より確実な手術を行えるよう工夫している。手術時は, 5 種類の用途の異なるスコープを症例により選択している。以上の新工夫により現在まで, 大小の副作用, 事故は一例も経験していない。

## 195 Remote controlled infusion pump による子宮卵管造影法と診断的腹腔鏡について

独協医大産婦人科 ○堀口 文

荏 病 院 瀬尾道次, 檜垣敬二

不妊婦人における子宮卵管造影法(以下HSGと略す)及びルビントテスト等の一般的な卵管疎通検査は開腹或は腹腔鏡による実際の所見とは必ずしも一致しない。その原因は検査法の差による形態的、機能的所見の違い、技術的及び心理的因子の影響、更に判定する医師の見解の差など様々であるが、疼痛による子宮卵管角部攣縮も見逃すことは出来ない。私共は注入圧を200mmHg以下に抑えた infusion pump を使用し疼痛を与えずに油性造影剤をリモートコントロール下に子宮腔内に自動注入し透視像により撮影、更に24時間後に残像撮影を行い、その他ルビントテスト所見も併せ卵管の疎通性を判定、全身麻酔下に診断的腹腔鏡を行ってその所見を比較検討した。

難治性不妊症65例の一般的な不妊検査による分類では卵管因子は27例41.5%で最も多く腹腔鏡との一致率は77.8%で極めて高い一致率を示した。この成績は一般的手技によるHSGの腹腔鏡との一致率50~70%に比し良好であるがHuttinsの全身麻酔下で行ったHSGと腹腔鏡との一致率86.7%には及ばなかった。そこで不一致例6例について検査したところ次の成績を得た。

①HSGにより卵管周囲癒着及び子宮腔の不正形を示した3例は腹腔鏡により正常と判定されるルビントテストでも疎通性を示した。②子宮内膜症による卵管癒着や卵管水腫は腹腔鏡により確認され、①②共HSGの限界を示した。③付属器手術の既往がある5例は卵管の疎通性ありとの成績を得ていたにも拘らず骨盤内癒着のため残存卵管の詳細な所見は得られなかった。④その他にも僅かではあるが腹腔鏡の限界を示す症例もあり、卵管の疎通性に関しては複数の検査法による診断が望ましく思われた。

## 196 卵管性不妊症に対する子宮卵管造影所見と腹腔鏡所見の比較検討

東北大学医学部産科学婦人科学教室

今泉英明, 森良一郎, 上原茂樹, 京野広一, 星合 昊, 鈴木雅洲

子宮卵管造影法(HSGと略す)と腹腔鏡の二つの検査は卵管性不妊の診断に欠くことのできない検査法である。それぞれの意義を明確にし、又、限界性を確認する目的で以下の検討を行った。【方法】当院にて両方の検査を施行した患者の中より100例を無作為に選び、それぞれの所見の一致率・正常の診断率・その他この検討を行った際に判明したことをまとめた。卵管の疎通性については、HSG下では油性造影剤・腹腔鏡下では溶性色素液を用いて判断した。【結果】双方の検査中、卵管の疎通性についての検討であっても所見の一致率は低く、一方の検査のみで判断することの危険性が明らかになった。双方の検査法を通して、片側の卵管の疎通性が良く、一側に狭窄・閉塞などが存在する場合、液体は疎通性の良い方へ流れ、反対側は軽度~重度の異常に対する判断は困難である。又、HSG下では閉塞側の腹腔鏡所見は殆ど不明となり、油性造影剤を用いても、その診断意義は低い。HSGから腹腔鏡を行うまでの時間的影響について検討したが、有意の差は得られなかった。原因不明不妊について、過去においてHSGまでの検査にて原因不明不妊と診断した場合、11%に認めた。しかし腹腔鏡の結果、半数に何らかの不妊と関連する所見を認め、真の原因不明は6%と減少した。【考察】卵管性不妊・原因不明不妊の診断には少くともHSGと腹腔鏡の検査が必要であり、従来我々の考えていた腹腔鏡の適応も改める必要が生じてきた。又、油性造影剤の有する microgranuloma などの問題と考え合わせ、腹腔鏡の併用を条件とした場合、HSGは水溶性で充分ではなからうかと思われた。

197

Polycystic Ovary の診断と治療に関する  
Laparoscopy の有用性について

東海通信病院 産婦人科

° 小池 皓弍 , 生田 克夫

最近の産婦人科領域における腹腔鏡の応用については種々の疾患に用いられている。腹腔鏡による多嚢胞性卵巣の診断ならびにその治療についての報告もみられる。しかしながら、その具体的に治療パターンの統一化はなされていない。腹腔鏡を用いての診断、特に硬化型か否かの鑑別における意義と共に腹腔鏡下での手術的処置、つまり両側の卵巣に対して大きな且つ深い切開を加え、同切開部周辺の組織切除を行う事によって開腹手術での楔状切除と同じような臨床的有効性があるかどうか、さらに腹腔鏡施行後の治療スケジュールについても検討するべき時期にきている。

今回の症例 14 例のうち 2 例に両側卵巣の硬化型である事を腹腔鏡で鑑別しえた。4 例に開腹手術にて両側卵巣の楔状切除手術を施行し 2 例妊娠し生児をえた。しかしながら、腹腔鏡下にて前述の卵巣の切開と部分切除をし、その後クロミッドとプレドニソロンを投与した症例は全例妊娠し生児を得た。なお硬化型卵巣についてはこの治療スケジュールから除外される。このような事から多嚢胞性卵巣が疑われる症例では開腹手術をするよりも、まず腹腔鏡にて鑑別診断を行ない、硬化型でない症例であればその腹腔鏡下にて同時に卵巣の部分切除的処置を行ないその後クロミッドとプレドニソロンの併用投与を一つのパターンとして治療する事を考えたい。

198

## 術後不妊症患者における腹腔鏡所見の検討

大阪医科大学産婦人科学教室 ○岩橋 栄、好川元庸、  
奥田喜代司、福田吉彦、辻 吉範、奥村 猛、杉本 修

わが教室では不妊症診療における腹腔鏡検査の重要性、とくに HSG 所見と腹腔鏡所見との不一致率が 42% と高く、原因不明不妊の 50% に子宮内膜症が認められることなどを報告してきた。今回我々は腹腔鏡検査症例のうち開腹術の既往例について、腹腔内癒着の有無、その部位と程度、卵管通過性などについて既往手術別に比較検討した。

対象は昭和 50 年から 58 年までの 9 年間の不妊症例で腹腔鏡検査を施行した 197 例中、開腹術の既往がある 81 例である。虫垂切除術が最も多く計 53 例のうち 5 例はその他の手術既往を有していた。ついで卵巣嚢腫摘出術 9 例、子宮外妊娠 8 例、腹腔鏡検査後の癒着剝離等の保存手術 8 例、その他 3 例であった。

虫垂切除術のみのうち内膜症を認めなかった 20 例では、両側卵管通過障害 7 例 (35%)、右側通過障害 3 例 (15%)、両側通過例が 10 例 (50%) であった。なお両側通過例の 70% に卵管周囲癒着を認めた。卵巣嚢腫摘出術 9 例では、両側通過例は 4 例 (44.4%)、嚢腫摘出側に通過障害を認めたのは 4 例で、両側通過障害は 1 例のみであった。子宮外妊娠 8 例では、反対側の卵管通過性が保たれていたのは 4 例、両側通過障害は 4 例でそれらすべてに卵管周囲癒着を認めた。

なお内膜症合併例の期別分類では、杉本の分類 I 期 26%、II 期 64%、III 期 10% であり、卵管通過障害および周囲癒着は 90% に認められ、内膜症を合併しない症例に比してその頻度は高かった。また、腹腔鏡検査後保存手術を施行したのは 81 例中 51 例 (63%) で、腹腔鏡のみ施行した症例の 85% に高度の卵管周囲癒着と両側卵管通過障害が存在した。

開腹術の既往を有する不妊症患者 181 例に腹腔鏡検査を施行して 85% に卵管通過障害と周囲癒着を認めた。開腹術の既往を有する不妊症例に対しては、腹腔鏡検査の早期施行が必要であり、女性の開腹術では腹腔内癒着の防止が大切であると思われた。

## 199

## 尿中微量 estrogen 迅速簡易半定量法

— Amberlite XAD-2 バッチ法の利用 —

東京医科歯科大学産婦人科

○鎌田周作, 青木明美, 一宮和夫, 久保田俊郎, 西 望, 斉藤 幹

〔目的〕尿中 estrogen 測定法として, RIA法, EIA法 Gas or Liquid chromatographyなどが実際に用いられているが, 迅速さ, 簡便さの点で問題がある。我々は, 尿中 estrogen 測定において, 迅速且つ簡便な, Amberlite XAD-2 樹脂と Latex 凝集阻止反応 (slide 法) を利用した測定法を発表してきたが今回, 従来 column 法を改良したバッチ法を考案した。

〔方法〕① 100 ml 用ビーカーにいられた XAD-2 樹脂 5 g に検体尿 20 ml を注入。② マグネスター使用で 3 分間攪拌, 上澄を捨てる。③ 蒸留水 50 ml で洗浄, 上澄を捨てる。④  $C_2H_5OH$  20 ml を注入。マグネスター使用で 3 分間攪拌。⑤ その上澄を evaporator により蒸発乾固。⑥ これを 2 ml の buffer にて溶解。⑦ これまでの操作により得られた 10 倍濃縮尿を, 感度 100 ng/ml の反応時間 2 分の Latex 凝集阻止反応 (slide 法) にて半定量する。濃縮原尿で 10 ng/ml, それを希釈することにより, 10 ng/ml ほどの半定量が可能になる。

〔成績〕攪拌時間を 1 分, 3 分, 15 分で比較したところ, 1 分では, 15 分に比しやや低値を示したため, 15 分値とほぼ同レベルの値を得た 3 分を攪拌時間の基準とした。evaporator による 20 ml の  $C_2H_5OH$  の蒸発に要する時間は, 5 分以内であり, 全測定時間は, 約 20 分ということになる。recovery 率は 85%, interassay variation は 10% と, 従来 column 法と差のない結果を得た。RIA法, 競合的赤血球凝集阻止反応 (反応時間 2 時間) との比較では, 両者よりやや低値を示したものの有意の相関を示した。

〔考案〕測定時間 20 分の本法において, 卵胞期, 排卵期, 黄体期の尿中 estrogen の変動を十分に把握することができることが確認された。排卵誘発時, 又, 体外受精, 胚移植療法時の卵胞成熟の指標としての尿中 estrogen, その測定において, 迅速で且つ簡便な本法が, きわめて有効な手段となりうると考えられる。

## 200

## HMG療法における尿中 estrogen 測定の意義に関する検討

長崎大学医学部産婦人科学教室

○梶村秀雄, 石丸忠之, 岡本純英  
黄 宏 駿, 淵 利雄, 山 辺 徹

HMG-HCG 療法における副作用防止法として, 血中および尿中 estrogen の測定や超音波断層法 (USG) による卵胞の monitoring が有用とされる。尿中 estrogen 簡易半定量法を用いて, 卵胞の発育程度を推定し, 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発生予知法としての価値について検討した。〔方法〕無排卵症 34 例 (96 周期) に HMG-HCG 療法を施行し, HMG 投与 4~5 回目より, 毎日, 早朝尿の採取と採血を行い, さらに USG により卵胞発育を観察した。なお対照として正常周期婦人 11 例 (11 周期) にも同様の観察を行った。尿中 estrogen はエストロテックおよび高感度エストロテックを用いて測定し, 尿比重による推定 1 日量により補正值を算出した。USG では, 卵胞長径 (FD), 総卵胞断面積 (FS) および卵巣の大きさを測定した。〔成績〕HMG 投与 4~5 回目以後におけるエストロテック (20 例, 74 周期) および高感度エストロテック (20 例, 22 周期) による尿中 estrogen 値と RIA による血中  $E_2$  値との相関係数 (r) はそれぞれ 0.91 および 0.90 と高かった。また尿中 estrogen 値と FD との間には相関はなく, FS との間にはエストロテック測定例では  $r = 0.78$ , 高感度エストロテック測定例では  $r = 0.77$  と良好の相関が認められた。正常周期婦人の尿中 estrogen 値と血中  $E_2$  値の間には高い相関が認められ, 排卵時の尿中 estrogen 値 (高感度エストロテック) は  $38.2 \pm 9.3 \mu\text{g}/\text{日}$  であった。無排卵症例のうちエストロテック測定値  $70 \mu\text{g}/\text{日}$  および高感度エストロテック測定値  $30 \mu\text{g}/\text{日}$  以下での排卵は認められなかった。OHSS (卵巣長径 5 cm 以上) 発生例の尿中 estrogen 値はエストロテック例では  $130 \sim 250 \mu\text{g}/\text{日}$  および高感度エストロテック例では  $84 \sim 196 \mu\text{g}/\text{日}$  であり, 血中  $E_2$  値は  $610 \sim 2910 \text{ pg}/\text{ml}$  であった。以上の成績から尿中 estrogen の半定量法による値は血中  $E_2$  値とよく相関し, 簡便性の点から考えても今後 HMG-HCG 療法の管理に役立つものと考えられる。

## 201

正常月経周期、HMG-HCG療法例および263日間連続測定例の尿中総エストロゲン排泄動態について

松江市立病院産科婦人科

○ 山 根 俊 夫

- (目的) 周期的に変化する卵巣機能を正しく把握するためにはエストロゲン(E)の長期間連続測定が必要である。患者にとって容易に正しく連日採取が可能な早朝第1尿を用いてE排泄量をクレアチニン比(E/C,  $\mu g/g$ )で表現し、24時間測定値と比較し、さらに部分尿による臨床例の排泄パターンについて検討した。
- (方法) E測定は酵素水解-溶媒抽出後、Kober-Ittrich反応の蛍光測定により、尿中クレアチニン測定はJaffe反応による簡易法を用いた。
- (結果) 正常月経周期における部分尿と24時間のE排泄量の比較では部分尿の方が卵胞期、黄体期ともに高値で、両者とも著明な2相性のピークを示し、ほぼ一致した周期変動を示した。HMG-HCG療法例の部分尿E(蛍光法)と蓄尿E(RIA法)の相関は、32日間の連続測定で両者は一致したE排泄パターンを示した。両者測定値間の相関は $Y(RIA, \mu g/day) = 0.367 \times (\text{蛍光法}, \mu g/g) + 16.3$ 、 $r = 0.856$ であった。263日連続測定例では、部分尿中Eにより、無月経から排卵周期、妊娠成立までの卵巣機能の動的な変化が認められた。
- (結論) 日常臨床、卵巣機能検査法として早朝第1尿を用いたE連続測定を行えば、症例によって周期的変動を加味した卵巣機能モニタリングが可能である。

## 202

尿中pregnenediol-3-glucuronideの免疫化学的定量法の開発とその卵巣機能診断への応用

山形大学医学部産科婦人科学教室

○ 広井 正彦, 川越慎之助, 斎藤 英和

〔目的〕近年、人工受精や体外受精などが臨床に应用されるに及び、排卵の時期の正確な診断はその臨床成績を向上させる上で不可欠の要因である。このために血中estrogenのRIAや尿中estrogen, LHの半定量、超音波断層法などが応用されて来ているが、必ずしも満足すべき結果ではない。そこでさらに排卵の早期診断や黄体機能の診断のために尿中pregnenediolの免疫化学的定量法を確立して臨床応用を試みたので報告する。〔対象および方法〕正常月経周期を有する健康未婚婦人5名、無排卵婦人2名および排卵性不妊症患者5名を対象とした。健康未婚婦人および無排卵症では午前10時前後に採尿した。pregnenediolの測定は大部分が尿中にglucuronideの型で排泄されるために、pregnenediol-3-glucuronide (Pd-3G)を作成し、抗Pd-3G抗体結合ラテックスと合成多価抗原であるPd-3G-RSAとの凝集反応とLAシステム(AIC)で測定した。〔成績〕この測定に用いた抗体の交叉反応は、 $20\alpha\text{-OH progesterone}$ と76.4%、pregnenediol, pregnanetriol, progesteroneと2~3%であり、他のステロイドとの交叉反応はほとんどなかった。intraassay, interassay, CVも10%以内で、添加回収試験で0.78~12.5  $\mu g/ml$ の濃度範囲では96.8~104.1%と良好な成績をえた。正常月経周期を有する婦人5名の尿中Pd-3GはLH peak以前の卵胞期では4  $mg/creatinine(g)$ 以下を示したが、排卵後より徐々に増加して排卵後7日に最高値平均9  $mg/creatinine(g)$ を示した。一方、無排卵婦人では全例とも4  $mg$ 以下を示した。人工受精などで排卵時期の予知に時間採尿でみると、排卵に近づくにつれてPd-3Gの上昇がみられた。〔独創点〕新しい尿中Pd-3Gの免疫化学的定量法を確立し、排卵をめぐる卵巣機能の測定に有用であることを明らかにした。

## 203

高速液体クロマトグラフィーと固定化酵素カラムによる血中 $\Delta^5-3\beta$  OH steroids sulfates 測定法について

名古屋大学医学部附属病院分院産婦人科 名古屋大学医療技術短期大学部 \*  
 ○呉 明超, 市川弥生, 大沢政己, 菅沼信彦, 正橋鉄夫, 浅井光興, 成田 收  
 高木健次,\*奥村一忠,\*森川訓行,\*奥山澄彦\*

目的: 近年 多毛症 月経異常などにおける副腎性 androgen の役割が注目されつつある。Dehydroepian-drosterone-sulfate (DHEA-S) は90%以上が副腎で産生され、副腎機能の指標として有用であり、その血中動態を知ることは臨床的に重要な意義をもつと考えられる。そこで、今回我々は high performance liquid chromatography (HPLC) と固定化酵素カラムの組み合わせにより、血中 $\Delta^5-3\beta$  OH steroid sulfates を測定する方法を開発したので報告する。方法:  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase ( $3\beta$ -HSD) を固定し、カラム型とし、HPLCのシステムの中に組み込んだ。HPLCにより分離した $\Delta^5-3\beta$  OH steroids (pregnenolone, 17 $\alpha$ -OH pregnenolone,  $\Delta^5$ -androstenediol (5-A-diol), DHEA) の流路にNADを添加してから $3\beta$ -HSDを固定したカラムを通し、酵素内反応により生じたNADHの蛍光を測定し、 $\Delta^5-3\beta$  OH steroids を定量した。溶媒A, BのMeOH/H<sub>2</sub>O比はそれぞれ70/30, 30/70で、A/Bの混合比をGradient 溶出器により、分離開始時40/60とし64分間に直線的に70/30まで変化させた。溶媒、反応液の流量は0.6 ml/min, 0.5 ml/minであった。血清からの $\Delta^5-3\beta$  OH steroids sulfates の抽出およびsulfatase処理による脱抱合は、熱エタノールにより conjugation steroids を抽出し、蒸発乾固後32U/mlのenzyme solution 0.1mlを加えて、37°C 48 hr incubationし、蒸発乾固後、100 $\mu$ lのメタノールに溶解し、その10 $\mu$ lをHPLCに注入した。成績: Bilepakeカラムの $\Delta^5-3\beta$  OH steroids のピークは71.08分~126.03分に順次出現した。DHEA-Sの回収率およびsulfatase処理による脱抱合率は87.7 $\pm$ 2.7% 107 $\pm$ 11.3%(n=5)であった。最小検出感度はDHEA 9 ng, 5-A-diol 1~2ngの値を得た。この測定法では血清1mlからDHEA-Sと5-A-diol-Sが同時に分離定量が可能であった。結語: 本測定法では高感度かつ簡便に測定でき、固定化酵素の連続再利用が可能で再現性も良く、しかも costが安価なことから臨床に極めて有用な測定法といえる。

## 204

## 体外受精 — 胚移植における超音波断層法による卵胞モニタリング

東海大学産婦人科教室

本田育子, 小林善宗, 井上正人, 藤井明和

超音波断層法は刺激排卵周期における個々の卵胞発育をモニターする目的で、特に体外受精-胚移植においては複数の成熟卵子を採取するために有用で不可欠な検査法である。超音波による卵胞観察はその大きさ、数の確認のみならず、採卵の対象となり得る卵胞が否かを採卵前に判断することで成熟卵採取率は向上し、さらに無用な入院や麻酔、腹腔鏡施行を避けることができる。我々はこの目的に対し成熟卵子が採取され、さらに受精のみられた卵胞の超音波上卵最大径及び卵胞スコアの経時的変化を成熟卵子採取が不成功であった卵胞の変化と比較検討した。対象は体外受精目的に採卵の行われたClomid-hCG群27周期, Clomid-HMG-hCG群27周期で、外来にてClomid投与後経時的超音波検査でDominant follicleの最大径が2.0mmに達した時に入院しhCG投与し36時間後に腹腔鏡下に、又はエコーガイド下に採卵した。超音波検査は6~12時間毎に個々の卵胞につき当院独自のスコアリング方法を用いて①最大径②卵胞壁の状態③卵胞形④卵胞内部エコーにつき10点満点としてスコアを記録した。

成熟卵子採取群のClomid群Dominant fol.の採卵直前最大径は24.8 $\pm$ 2.5mm (mean $\pm$ S.D.), スコア7.5 $\pm$ 0.7, Second fol. 22.1 $\pm$ 3.2mm, 7.0 $\pm$ 0.8. Clomid-HMG群は最大径, スコア各々Dominant fol. 23.8 $\pm$ 2.8mm, 7.1 $\pm$ 0.7, Second fol. 21.2 $\pm$ 3.5mm, 6.5 $\pm$ 0.8であり最大径, スコアの変化にClomid群, Clomid-HMG群で差がみられた。成熟卵子の採取し得なかった卵胞, Clomid群11個, Clomid-HMG群14個の最大径及びスコアの変化の成熟卵子採取群と比較すると、時間経過によるスコア上昇のみられないもの、あるいは下降をみるものでは成熟卵子は採取できず、又hCG投与時に成熟採取群のスコアを下まわる症例も不良であった。成熟卵子採取群より得られた卵胞発育曲線, スコアの変化は成熟卵子採取の可否が予測でき、採卵率の向上に有用であると考えられる。

## 体外受精時における、内因性LHサージを中心とした卵胞期管理

荻窪病院産婦人科 杉村和男、杉山 武、ツォクロ・ウイジャヤ、飯田悦郎  
慶応大学産婦人科 小嶋 清、兼子 智、中村幸雄

昭和58年2月より昭和59年7月までの当院における体外受精70症例につき検討を加えたので報告する。

排卵誘発法にはクロミフェン単独、クロミフェン・HMG併用、HMG単独の三法を用い、卵胞期の管理には、尿中エストロゲン半定量、超音波断層法による卵胞径の測定を行っている。推定排卵日4日前に入院せしめ、エストロゲン半定量、卵胞径測定に尿中LH測定を加えてLHサージをとらえている。

○エストロゲン測定。 現在血中エストロゲン定量ではなく、尿中エストロゲンをハイエストロテックにて半定量している。採卵日当日の尿中エストロゲン値は、クロミフェン単独では $15.0 \pm 1.3.3 \text{ ng/ml}$  (mean  $\pm$  S.E.)、クロミフェン・HMG併用は $17.5 \pm 1.8.9 \text{ ng/ml}$ 、HMG単独は $11.5 \pm 1.6.7 \text{ ng/ml}$ と、クロミフェン使用例で高値を示す傾向が見られた。

○卵胞径測定。 採卵日当日の超音波断層法による卵胞最大径は、排卵誘発法によって差が見られ、クロミフェン単独では $2.8.6 \pm 0.9.8 \text{ mm}$ 、クロミフェン・HMG併用では $2.8.8 \pm 1.1 \text{ mm}$ 、HMG単独では $2.0.5 \pm 1.8 \text{ mm}$ と、クロミフェン使用例では卵胞長径が大きくなる傾向が見られた。

○LH測定。 採卵時期の設定は最も重要であり、また難しい点でもある。当院では入院後4時間毎にハイゴナピスにて尿中LH測定を行ない内因性LHサージをとらえ、サージ開始より28~30時間で採卵を行なっている。内因性LHサージをとらえ採卵時間を決定する場合、手術時間が一定せず深夜に及びパラメディカルに多大な犠牲をしいることが問題となる。しかし、LHサージの開始時間は午前4時が最多で35%と1/2をしめ、午前0時より午前8時までが全体の69.6%をしめる。したがって採卵時間は早朝となる場合がほとんどであり、深夜の手術例は3例のみであった。

現在まで1例の妊娠が確認されており、発表当日はその経過も報告する予定である。

モノクローナル抗体を利用したEnzyme Immuno Assay (EIA)法による  
血中LH迅速測定法の開発とその臨床応用について

名古屋大学産婦人科

○松澤克治、紀平正道、稲垣克久、古橋義人、鈴木正利、後藤節子、友田 豊

近年、不妊症治療の画期的手段として、体外受精・胚移植法が脚光を浴び、その臨床応用も普及し、多数の出産例が報告されている。しかし、その成功率は10%~20%と低く、未だ改善すべき多くの問題点を残している。その大きな問題点の1つは、如何にして至適成熟卵を採取するかという点であり、いかにいけば、如何に正確に排卵時期を推定し、その直前の成熟卵を採取するかという点である。その為には、LHサージ開始時間を正確に判定する事が不可欠であり、LHの正確かつ迅速な測定が必要とされてきている。

今回、我々は、モノクローナル抗体(4H10)を利用したEIA法による血中LH迅速測定法を開発し、RIA法との比較検討を行い、良好な結果を得、さらに排卵周辺期での血中LHの推移を4時間毎に本法にて測定し、同時に、ハイゴナピスによる尿中LHの測定、高感度Estrogen測定キット(MS-8301)による尿中Estrogenの測定を行い、本法の臨床的有用性を検討し、以下の結果を得た。

- ①モノクローナル抗体の利用により、Sandwich法の第1抗体・第2抗体を同時に被験血清に入れる事が可能となり、測定時間の大幅な短縮が可能となり、採血より約3時間で測定結果が得られた。
- ②RIA法による測定値(X)との間に  $Y = 0.73X + 13.3$  の回帰式が得られ、相関係数  $R = 0.94$  と良好な相関が得られた。しかし、最低感度は、 $15 \text{ mIU/ml}$  とやや低い値であった。
- ③ハイゴナピスによる尿中LH測定では、LHピークを明白にとらえる事が可能であったが、LHサージ開始をとらえる事は困難であった。これに比し、本法による血中LH測定では、LHは直線的に推移し、LHサージ開始( $40 \text{ mIU/ml}$ をその開始点とした)を明白にとらえる事が可能であった。

以上より、本法は、LHサージ開始の判定・排卵時期の正確な推定の有力な手段となると考えられた。

## 207

## ポリエチレングリコールを用いた LH rapid radioimmunoassay の検討

横浜市立大学産婦人科

○柳澤 隆, 植村次雄, 水口弘司

(目的) IVF実施に際し様々な角度から卵の成熟及び排卵の時期を知る事が必要となる。我々はLH測定について、従来5日間を要したLHキットにポリエチレングリコールを反応促進剤として用いたrapid assayを開発し、その臨床応用を試みた。(方法、結果) LHキット「第一」を用い、標準及び被検LH各200 $\mu$ l、ヒトLH抗血清100 $\mu$ lを室温にてincubate(1st incubation)し、ヨウ化LH100 $\mu$ lを加え再び室温にてincubate(2nd incubation)した。家兎 $\gamma$ -グロブリン抗血清を含むポリエチレングリコール2ml添加(3rd incubation)した後冷却遠沈し沈渣をカウントした。測定放射能値B、0miuにおける測定値Bo、とすると、bound%(B/Bo)は0~24時間の1st incubation時間で有意の変化はなかった。添加cpmをTとすると、Bo/Tは2nd incubation30分で8.8%、1時間で13.6%、2時間で19.9%、4時間で26.6%、24時間で43.1%であった。また0~120分の3rd incubationでBo/Tは有意の変化はなかった。ポリエチレングリコールの最終濃度(g/l)は0、10、30、60、120、として比較すると30g/lで最も高いカウント数が得られた。3000rpmの冷却遠沈時間0~30分では20分以上で明らかなカウント数の増加が見られた。以上よりLH rapid assayは1st incubation0分、2nd incubation2時間、3rd incubation0分、ポリエチレングリコール最終濃度30g/l、冷却遠沈時間20分とした。その結果、LH 0miuにおけるbound%(Bo/T)は平均24.2%、intraassay variance 4.0%、interassay variance 6.5%、相関係数 $r=0.9913$ (N=24,  $p < 0.001$ )という高い相関が得られた。臨床応用では、本法を超音波診断法と併用し満足し得る成績を得ている。(結論)従来5日間以上を要したキットによる血中LH測定は我々の開発したrapid assayを用いると僅か3時間を要するにすぎない。BoundとFreeの分離を迅速化し抗体との特異的結合性を損わない本法は、IVF施行の際等の緊急性のあるLH測定法として極めて有効である。

## 208

## 不妊症ルーチン検査としての月経血培養の再検討

東海大学医学部産婦人科

村上 優, 淡路英雄, 松浦俊一, 本田育子,  
小林善宗, 井上正人, 藤井明和,

月経血培養は我国では不妊症のルーチン検査として用いられている。しかし肺結核の激減に伴い、性器結核は減少し、現在ではむしろまれな疾患になっている。最近、Bondら(1983)は子宮内膜培養による性器結核の検出は、不妊患者3752例中わずか4例(0.11%)であったと報告し、不妊症ルーチン検査としての有効性について否定的な見解を述べている。そこで我々は、過去9年間の月経血培養検査について分析し、その有効性について再検討を加えてみた。

昭和50年2月より、昭和59年6月まで当院産婦人科家族計画外来にて、不妊症検査を行った1052例中、性器結核と診断されたのは7例(0.66%)であった。このうち月経血培養で陽性と出たのはわずか2例(0.19%)に過ぎなかった。この2例は子宮内膜検査でも結核と診断された。一方子宮内膜検査において結核結節が認められたのは3例(0.28%)で、うち1例は月経血培養では陰性であった。

腹腔鏡検査で性器結核が認められ、生検により結核結節が確認されたのは5例であった。このうち1例は月経血培養、子宮内膜検とも陽性であったが、残りの4例は両者とも陰性例であった。

性器結核の初発病巣はほとんどが卵管であり、その多くは肺からの血行性伝播である。したがって月経血培養で結核が検出されないことも少くない。今回の我々の調査でも、腹腔鏡検査が最も検出率が高く、子宮内膜検査がこれにつき、月経血培養は最も低かった。

不妊症ルーチン検査としての月経血培養は現在ではそれほど重要性がなく、子宮内膜検査によって十分代用できるのではないかと思われる。

209

## 頸管粘液検査及び Post Coital Test における Tube 法の有用性について

岡山大学医学部産科婦人科学教室

○吉野内光夫, 清水健治, 占部 清, 林 伸旨, 新谷恵司,  
林 耀庭, 吉田信隆, 関場 香

＜目的＞現在まで不妊症治療における子宮頸管因子の把握は、主に頸管粘液検査及び Post Coital Test (PCT) により行なわれて来た。今回我々は両者を更に詳細に検討する為、従来の注射筒のみによる粘液採取 (Syringe) 法に加え Silicon Rubber Tube による吸引採取 (Tube) 法を行いその有用性を検討した。

＜方法＞当科不妊外来受診患者を対象とし、排卵直前に性交後来院させ頸管粘液を次の 2 方法で採取した。まず、1ml の Mantoux's Syringe にて外子宮口より数回吸引し粘液採取を行ない、次に Silicon Rubber Tube を外子宮口より内子宮口まで他端を吸引しながら挿入し更に粘液採取を行なった。それらを用い頸管粘液量、結晶形成、牽糸性、透明度、及び粘液中の精子数とその運動能について比較検討し、また同時に測定した血中 Estradiol ( $E_2$ ) 値との関連につき調べた。

＜結果＞頸管粘液量は Syringe 法では  $0.182 \pm 0.025$  ml (mean  $\pm$  S.E.) であったが、更に Tube 法により  $0.159 \pm 0.017$  ml が得られた。また Syringe 法による採取量が 0.05 ml 未満の症例でもその 36% において Tube 法により更に 0.05 ml 以上の採取が可能であった。また結晶形成は Syringe 法に比し Tube 法が不良であった症例は 6% にすぎなかったが、良好であった症例は 30% に認められた。頸管粘液の透明度、牽糸性についての差は認められなかった。次に PCT に関する評価では Syringe 法で全く運動精子を確認し得なかった 41 例のうち tube 法では 24% にその存在を確認した。次に  $E_2$  値と頸管粘液量との関連を調べると  $E_2$  値 100 pg/ml 未満例での平均は Syringe 法 0.08 ml Tube 法 0.20 ml で後者がより高値を示し、この傾向は  $E_2$  値 100 以上 200 未満、200 以上 300 未満でも同様であった。＜結論＞以上の如く頸管粘液の評価及び PCT の判定において、Tube 法は従来の Syringe 法に比し優れた点が多く今後広く臨床応用されるべきものと考えられる。

210

## 無排卵症における内分泌細胞診について

長崎大学医学部産科婦人科学教室

○黄 宏駿, 石丸忠之, 梶村秀雄, 増崎英明, 岡本純英  
淵 利雄, 行徳 豊, 中島久良, 山辺 徹, 馬場寿美子

Estrogen は陰の扁平上皮の成熟を促し、陰細胞診により卵巣機能を把握することができる。そこで種々の estrogen 分泌異常を呈する無排卵症患者の血中  $E_2$  (estradiol) 測定と陰側壁擦過スミアによる内分泌細胞診を行い、それらの内分泌的背景を検討した。〔方法〕カンジダあるいは、トリコモナス陰炎などの炎症所見の認められない無治療の無排卵症 35 例 (54 周期) について、成熟度指数 (MI), エオジン好指数 (EI) および核濃縮指数 (PI) を検討した。また同時に血中  $E_2$  測定および LH-RH テストを行い、障害部位別における各細胞診指数と血中  $E_2$  との関係を対比検討した。〔成績〕視床下部性 1 度無月経 10 例 (17 周期) における  $E_2$  と MI の表層細胞数 (S) の相関係数 (r) は 0.540, また EI および PI とはそれぞれ 0.547 および 0.531 であった。視床下部性 2 度無月経 10 例 (15 周期) では、 $E_2$  に対する S, EI および PI の相関係数はそれぞれ 0.251, 0.309 および 0.251 ときわめて低かった。一方、下垂体性無月経 4 例 (7 周期) と卵巣性無月経 3 例 (6 周期) におけるこれらの相関係数はすべて 0.9 以上と高値を示した。また無排卵周期 8 例 (9 周期) では、それぞれ 0.655, 0.402 および 0.655 であった。次に PCO 4 例 (6 周期) では、それぞれ 0.099, 0.109 および 0.099 とほとんど相関は認められなかった。このように、下垂体性および卵巣性無月経においてのみ血中  $E_2$  値と各細胞診指数との間に高い相関を示したのは、もともと血中  $E_2$  値が低く、しかも変動もきわめて少ないためであろう。また PCO で相関が認められなかったのは testosterone などのホルモン因子が加わったためと解される。なお視床下部性無月経では血中  $E_2$  の変動が激しかったため、それが各細胞診指数に影響して相関も低かったものと思われる。

## 211

## 卵巣過剰刺激 (ovarian hyperstimulation: OHS) の超音波診断

香川県立津田病院産婦人科\*1, 徳島大学産婦人科\*2

高柳 真\*1, 中山孝善\*2, 吉田篤司\*2

1979年 Hackelöer らにより超音波による卵胞計測の意義が認められて以来, 排卵誘発, AIH, AID, IVF-ET, への応用が急速に広まり, 現在卵胞発育, 排卵の直接的診断法として広く行われるようになった。

今回, 排卵誘発法の最も不快な副作用のひとつとされている卵巣過剰刺激(OHS)について考察を加えた。  
〔方法〕排卵誘発を行うにあたり超音波による連続卵胞計測を行なった症例のうちOHSのみられた6症例, 8週期について検討した。

〔結果〕(1) 8週期のうち7週期はhMG(Humegon)によるもので, 1例はclomiphe 100mg投与例である。(2) 年齢分布は28~35才で, OHSの既往は6症例中3例のみられた。(3) hMG総投与量は12Aが5例, 31Aが1例, 42Aが1例, である。(4) hCG投与への切替時期は月経週期15日目が1例(妊娠), 16日目が4例(1例妊娠), 25日目が1例(妊娠), であった。(5) hCG投与への切替時期の卵胞の数は, 最大卵巣1断面で少なくとも3個以上, 通常4~6個以上みられた。(6) 卵胞そのものの観察から排卵を診断することは困難で, 排卵時には卵胞径14~16mmのものが数個(3個以上)みられ, 主卵胞がはっきりしない。(7) 排卵直前のestradiolピークは2,376~7,396pg/mlで平均5,641pg/ml(n=4)と異常に高値を示していた。(8) OHSの経過: 最大卵巣径(cystic ovarian enlargement)を5cm以上とすると, 大部分の症例では排卵後3~4日後に起こり, 約10~14日後に最大となった。(9) OHSの程度をTaymorらの診断基準により分類すると, mild; 2週期, moderate; 3週期, severe; 3週期, であった。(10) 今回の症例の中には, 腹水の出現や著明な下腹部痛等のみられた症例はなかった。

以上より, 超音波による連続卵胞観察は, 排卵直前の独得な卵巣の形態的变化より過剰刺激を予測することが可能で, hMG, hCG療法を行なうに当り必須の検査法であると考えられる。

## 212 hMG投与時の卵胞発育モニタリング

徳島大学医学部産科婦人科学教室 ○中山孝善, 高柳 真, 山野修司, 和泉佳彦,  
東敬次郎, 松下光彦, 岸 恭也

不妊症治療におけるhMG投与は, その投与量あるいは中止時期の決定に現在も論議のあるところである。一方, 最近では, 卵胞発育あるいは排卵の診断に, 超音波断層法の有用性が認められ, ルチーン検査のひとつとなりつつある。そこで昭和57年8月より59年6月までに, 当科でhMG療法の超音波モニタリングを受けた, 一般不妊症例14名29周期(5名が妊娠), および体外受精子宮内移植予定症例23名27周期(2名が妊娠)について, 内分泌検査とも比較検討を加え, 以下の知見を得たので報告する。

- (1) 基礎体温上, 排卵があったと考えられる症例(17周期)のhMG投与中止時点の主卵胞径は $21.8 \pm 3.8 \text{ mm}$  (M $\pm$ SD)と, 無排卵(7周期)の $17.2 \pm 5.0 \text{ mm}$ にくらべ, 有意に大きかった。(p<0.05)
- (2) 妊娠周期の発育卵胞(径15mm以上)数は, 平均 $2.8 \pm 1.3$ 個, 非妊娠周期は $2.6 \pm 1.8$ 個であり, またhMG中止時の血中Ed値も, それぞれ $954 \pm 485 \text{ pg/ml}$ ,  $285 \pm 240 \text{ pg/ml}$ と有意差はみられなかった。(3) 採卵術を実施した19周期中16周期(84.2%)に採卵が可能であり, 1回当たりの採卵数は平均1.58個, 受精率は70%で, 平均1.54個の受精子宮内移植を実施, 2例が妊娠した。(4) 採卵実施前にUSG上排卵を認め, 採卵を中止した症例の排卵直前の主卵胞最大径は, 平均 $26.3 \pm 3.2 \text{ mm}$ であった。(5) hCG投与前に血中LHサージが見られた5例では, hMG投与中止時点の主卵胞径が $21.8 \pm 2.3 \text{ mm}$ , 血中Ed値は $863 \pm 523 \text{ pg/ml}$ であり, hCG投与時までにサージがみられなかった20例では, 主卵胞径が $16.5 \pm 3.2 \text{ mm}$ と, 有意に大きかった(p<0.01)。しかし血中Ed値は $1,167 \pm 545 \text{ pg/ml}$ で有意差はなかった(p>0.1)。(6) 同一症例でのクロミフェン投与周期とhMG投与周期を比較すると, 発育卵胞数は, 前者が $1.5 \pm 0.6$ 個であるのに対し, 後者は $2.1 \pm 0.9$ 個と, 有意に多かった(p<0.02)。

## 診断法の変遷からみた当院における子宮外妊娠

仙台市 向仁会 永井病院  
 ○古賀詔子 岡村けい子 永井 宏

子宮外妊娠は発生初期において確定診が困難な場合が多いとされてきた。しかし、近年内視鏡、MEのこの方面への導入により、子宮外妊娠に対する診断法が著しく進歩し、それに伴い診断に用いられる手段の重要度も変わってきている。また、早期診断が可能なことより卵管破裂前特に着床より短時間経過例の増加は治療の考え方にも影響を与え、卵管保存の傾向が強まってきている。我々は、昭和46-51年までの6年間の子宮外妊娠の臨床像についてすでに報告した(日不妊誌24(1)、86、1979)。今回は、昭和53年以後、子宮外妊娠の診断手段に超音波、腹腔鏡検査の導入の結果、それに伴う臨床像、治療法の変遷について前期のものと比較し、報告したい。

結果：1) 外妊患者の発症年齢分布は25~29才と30~34才が同率で32例中13例41%、ついで35~39才9%であった。2) 初診時妊娠週数は4~7週までが20例63%、1~3週の19%の順であった。3) 外妊の直前回妊娠は人工中絶が35%と最も多く、正常分娩25%、ついで未妊19%であった。4) 外妊症状は性器出血91%、下腹部痛66%が多かった。最終月経より症状発現の期間は31~40日が63%、41~48日が38%で50日以内に大半が発現した。5) 外妊の診断手段では妊娠反応は全例施行し69%の陽性率であった。ついで超音波診断78%、子宮内膜組織診の順であった。6) 外妊確定診断に最も有効であった方法は、腹腔鏡診が34%と最も高く、内診ダグラス窩穿刺13%であった。7) 外妊の形態は卵管流産が81.2%であり、このうち保存手術例は20%であった。

以上、今回の子宮外妊娠の臨床像および診断法についてのべた。前期と比較し、人工中絶後の外妊の増加、その確定診には腹腔鏡が最も有効であり、外妊の形態は卵管流産例が急増した。このことより、現在腹腔鏡検査は外妊の早期診断に、一方疑診例の否定に不可欠な検査と考えられる。

妊娠初期診断におけるhCG- $\beta$  LAR(SST)と超音波断層法の有用性、およびhCG LARとの比較

京都府立医科大学産婦人科学教室 主任 岡田弘二教授  
 ○富岡 恵, 山元貴雄, 辻 雅路, 大野洋介, 本庄英雄, 岡田弘二

初期妊娠の補助診断薬として汎用されているhCG LARキットは、hCG感度が約1000IU/Lであり、妊娠約6週よりの診断に有用である。更により早期の診断試薬として抗hCG- $\beta$ 抗体を用いたLARキット(感度約500IU/L)が開発され、先に報告したごとく、偽陽性例がなく、しかも妊娠5週でも高率に診断できるという結果を得ている。又超音波による妊娠診断はGSの検出に関しては妊娠5~6週より可能であり、尿中hCG測定法と相前後する診断法と言える。そこでこれらの検査法により、妊娠による変化をどれ程早期に診断し得るかを検討する為、今回は妊娠例において排卵日が明らかでかつ超音波検査、尿中hCG- $\beta$  LAR, hCG LARの三者の検査を施行した症例について、比較検討した。対象は主に不妊症のため排卵前より超音波観察施行中の19名及び、月経不順、無月経のため超音波検査を行なった4名計23名である。使用超音波装置はALOKA SSD190(3.5MHz)であり、尿は随時尿を用いた。不妊症患者においては排卵前後は連日の超音波観察により卵胞消失日を排卵日と定め、以後黄体、子宮内膜像を1~3日毎に観察すると、非妊娠例に比し妊娠例では、排卵後10日目以降の黄体径の不変あるいは増大傾向及び内膜像の高輝度凝集エコーの存在を示すものが多く見られた。子宮内GSの確認は4週3日が最も早期であった。16名は以後正常妊娠経過をたどり、適時のhCG- $\beta$  LAR, hCG LARによる陽性率はそれぞれ妊娠4週前半期11/13例(84.6%)、1/13例(7.7%)、4週後半期13/13例(100%)、8/13例(61.5%)、5週前半期は6/6例(100%)、5/6例(83.3%)、5週後半期は2/2例(100%)、2/2例(100%)の結果を得た。又流産の転帰をたどった2例は共にhCG- $\beta$  LAR(+), hCG LAR(-)であり、他の1例は以後GS及びhCG LAR(+)が極めて遅れて出現した例であった為、従来のhCG LARでは把握し得なかった初期流産も診断可能であり、これらの検査の併用により極初期妊娠の予後判定にも有用であると考えられた。

## 215

HPLC と RIA 法による正常妊婦血清中非抱合型  $E_3$ ,  $E_2$  測定の研究,  
および, 異常妊娠例における HPLC 系による測定の検討

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

○近藤善二郎, 牧野恒久, 内田伸弘, 宇井和美, 飯塚理八

今回我々は, 高速液体クロマトグラフィー (High performance liquid chromatography = HPLC) を用いて, 正常妊婦の非抱合型 estriol, および非抱合型 estradiol を同時に, 20分という短時間で測定する機器を開発したので, ここに報告する。この機器は, 2つのカラム, 前処理カラムと分離カラムからなり, 両者とも分離機構としては, 逆相分配クロマトグラフィーである。内部標準 (Internal standard = IS) として, 16-epiestriol を加えた妊婦血清は, まず, 前処理カラムにより除蛋白, estrogen の濃縮が行われ, 連結された分離カラムにおいて, estriol, IS, estradiol の順に分離が行われる。これを蛍光光度計で測定し, 内蔵されたコンピューターによる,  $E_3/IS$ ,  $E_2/IS$  比からそれぞれの濃度が計算される。妊娠 20W から 41W の正常妊娠 61例につき, この機器にて測定を行い, さらに同検体を Radioimmunoassay (RIA) 系で測定し, 両者の相関性を検討した。相関性に関しては,  $E_3: Y = 0.875X - 0.172$ , 相関係数: 0.899,  $E_2: Y = 0.972X + 6.791$ , 相関係数: 0.841 ( $Y = \text{RIA 値}$ ,  $X = \text{HPLC 値}$ ) であった。また HPLC 値の変動係数は, within-day CV  $E_3: 3.2\% \sim 10\%$ ,  $E_2: 3.6\% \sim 11.0\%$ , between-day CV  $E_3: 6.3\%$ ,  $E_2: 4.9\%$ , 回収率 93% 以上であった。さらに今回, 異常妊娠例に対し, HPLC 系による測定を行い, その有用性を検討した。

## 216

ヒト胎盤オキシトシン様物質の合成に関する研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室,

○菅原正人, 牧野恒久, 和泉俊一郎, 卓山普千, 萩庭一元, 飯塚理八

胎盤は, 母児間の代謝, 栄養交換の場であると共に, hCG, hPL などのタンパクホルモン, ACTH,  $\beta$ -エンドルフィンなどの下垂体類似ホルモンの存在が報告され, ホルモン産生臓器としても, 最近注目されている。

われわれはこれまで胎盤組織中に, radioimmunoassay, bioassay 共に, 合成オキシトシン類似の活性を示す, オキシトシン様物質の存在する知見を得, 報告してきた。合成オキシトシンは, 現在, 臨床的には, 分娩誘導に用いられ, 効果をあげており, また妊婦血中オキシトシン値も伴い増加することなどから, この胎盤オキシトシン様物質は, その分娩発来機構との関連において注目に値すると思われる。本研究では, 妊娠末期の陣痛発来前の帝王切開分娩より得られた胎盤を, 組織培養し, タンパク合成阻害剤である, サイクロヘキサマイドを種々の濃度で培養液に加え, 培養胎盤組織中のオキシトシン様物質の含有濃度変化を, radioimmunoassay にて測定し, 比較検討した。その結果, 培養胎盤組織中のオキシトシン様物質の含有濃度は, 培養液中に加えられたサイクロヘキサマイドの濃度が増加するに従って, dose-response に, 低下する傾向が得られた。このことから, この物質は, 他臓器で合成され, 胎盤には単に貯蔵されているのではなく, 胎盤でも, 独自に産生されているものと考えられる。

## 217 クロミフェンによる排卵誘発後発生した胞状奇胎

東京医科大学産婦人科

○高山雅臣, 相馬広明, 奥寺謙一

排卵誘発剤のうちでクロミフェンは比較的安全で、有効であることから、臨床ではよく使用されるが流産率も高いことが報告されている。一方、全胞状奇胎は近年染色体研究の立場から雄性発生に起因すると考えられ、受精時の異常過程が想定されている。

これまでクロミフェン使用後の胞状奇胎妊娠発生の報告は比較的稀であるが、当教室で経験した482例の胞状奇胎症例のうちクロミフェン使用後に全胞状奇胎発生が2症例あるので報告する。

症例1：30才，経妊0，結婚後3年経過するも不妊のため近医を受診。月経周期不整のためクロミフェン50mg5日間投与を2コース受け、基礎体温高温相持続となった。高温相18日目より性器出血あり、切迫流産の診断でホルモン療法を受けたが出血は持続した。高温相55日目頃、当科受診したが、子宮は超手拳大，軟く，両側付属器は触れない。尿中hCG614400IU/L，B-scopeにて胞状奇胎と診断され直ちに入院し、昭和55年6月23日D&C施行し全胞状奇胎を確認した。その後予防的化学療法としてMTX100mg投与し、30日目には尿中hCG25IU/Lになり、その後続発変化はない。

症例2：29才，正常分娩後3年経つても妊娠せず来院。2カ月間の基礎体温記録より無排卵性月経と診断され、クロミフェン50mg5日間投与2回目で妊娠した。高温相30日目頃より褐色帯下、腹部緊満あり切迫流産の診断で入院加療した。妊娠9週超音波断層にてGS不整形，尿中hCG204800IU/L，血清β-hCG430ng/ml，SP111,000ng/mlであるため稽留流産の診断で、昭和57年12月8日D&C施行し肥厚した脱膜様組織と小さな奇胎嚢胞を認めた。4週後尿中hCG800IU/Lと下降したが、6週後再び3200IU/Lと上昇したのでMTX50mg3コース投与してLHレベルに下降した。その後現在まで経過良好である。以上クロミフェンによる排卵誘発後発生した胞状奇胎例を報告する。

## 218 妊娠性尿崩症を合併した4胎妊娠の1例

川崎医科大学附属川崎病院 産婦人科

○田中良憲 金重恵美子 山崎典子

排卵誘発剤による4胎妊娠に妊娠性尿崩症を合併した極めてまれな1例について報告する。

患者は36才の続発性不妊症で、正ゴナドトロピン，低エストロゲン性の第2度無月経症である。クロミフェンの各種投与量で排卵しないため、クロミド150mg5日間後HMG(ヒュメゴン)150単位7日間を連続注射し、頸管粘液0.4mlに増量したので、HCG10,000単位を1回注射した所、2日目から基礎体温が上昇し、尿の妊娠反応により妊娠が確定された。子宮増大過度のため19週で超音波断層で3胎の疑い。26週で4胎が確定された。妊娠中母児のモニタリングに異常はなかったが、超音波断層で4児とも体重は2kg前後に成長したと考えられたので妊娠37週で予定帝切を行った。手術は順調で、2085g(♀)，2055g(♂)，2140g(♂)，2400g(♀)の順で、アプガーは第3児が5-8の他は9で2羊膜，2絨毛膜であり、帝切後母児ともに健で、その後の児の発育も順調であった。

妊娠性尿崩症の経過：妊娠25週で多尿多飲のため当科入院。主な検査成績は次の通りである。尿量1日7ℓないし10ℓ，低比重，低浸透圧(50)であったが、血清のそれは270で正常低値であった。水制限試験で多飲症は否定され、高張食塩水とバソプレッシン試験は特発性尿崩症のタイプを示し、妊娠中はデスマプレッシン点鼻液で尿量をコントロールした。尚CTとトルコ鞍ポリトモ，眼底検査は異常なかった。また帝切後10日目前後より尿量は減少し、尿崩症は自然に治癒し、2年後の現在再発を認めない。妊娠中に発症し分娩後に自然治癒する尿崩症は妊娠性尿崩症とよばれ、それ自体希なものである(成書によれば本邦で15年間に9例の報告が、4胎に合併した例は初めてである)。妊娠による比較的ADHの減少が原因と考えられているが推定の域をでない。

## 219

## 腎移植後出産の1症例

浜松医科大学 泌尿器科

○塚田 隆, 太田信隆, 鈴木和雄, 田島 惇, 阿曾佳郎

同 産婦人科 小林隆夫

患者は29歳の主婦。25歳(1978年)の時に一度妊娠したが妊娠中毒症に陥り、妊娠6か月で人工妊娠中絶を受けた既往がある。1980年11月、尿毒症症状が出現し腎機能は漸次悪化していった。そして1981年1月から血液透析を開始した。

1982年4月5日、父親を donor とする生体腎移植を受けた。術後経過は概ね良好であり6月19日に退院。退院時、血清クレアチニン $1.0 \text{ mg/dl}$ 、クレアチニンクリアランス $70\sim 80 \text{ l/day}$ 、尿蛋白陰性であった。

退院前に避妊指導を行ったにもかかわらず1982年10月(術後6か月目)妊娠が判明。患者および家族の強い希望があり妊娠を継続することになった。

1983年3月、妊娠30週に入り浮腫がみとめられたため入院となる。入院後まもなく急性腎盂腎炎が出現したが抗生物質等の投与により軽快し、以後は順調に経過した。腎移植後1年経過した4月28日(妊娠36週1日)、帝王切開により女兒の出産をみた。児の体重は $2400 \text{ g}$ 、身長 $48.5 \text{ cm}$ 、Apgar score 1分8点、3分9点で外表奇形はない。また哺乳力も良好で、生理的体重減少、生理的黄疸も通常であった。産後の経過は順調であり、5月14日母子ともに元気に退院した。そして現在まで問題なく経過している。

わが国においては、腎移植患者の分娩時の年齢は平均28歳ほどで初産が大半である。また移植後分娩までの期間は全国平均3年4か月であり、20例のうち1年という短期間例1例を除きすべて2年以上経過してからの分娩である(東間の集計)。今回の自験例は移植後1年という短期例である。これにより移植後1年以内でも腎機能に問題がなければ、無事妊娠、出産できる可能性が示唆されたと思われる。以上を報告、検討する。

## 220

## 流産における suppressor 細胞活性の検討

名古屋市立大学産科婦人科学教室

○田中博之, 石丸忠敬, 山本恭史, 八神喜昭

正常妊娠及びその病的破綻と考えられる流産現象において、母体の細胞性免疫の関与を検索する目的で、suppressor細胞活性の面より検討を行なった。対象は健康非妊婦、正常初期妊婦及び流産患者で、PHA芽球化反応、spontaneous suppressor細胞活性、Con A誘導 suppressor細胞活性を測定した。PHA芽球化反応は、末梢血単核球(PBM)に、種々の濃度のPHAを加え、10% AB血清存在下にて2,3日間培養、 $^3\text{H}$ -Thymidine uptakeを測定した。又、spontaneous suppressor細胞活性は、一定の健康人PBMを反応細胞としたPHA反応系に、M.M.C.処理した被験PBMをregulator cellとして加え、3日間培養にて $^3\text{H}$ -Thymidine uptakeを測定し、抑制活性を比較した。Con A誘導 suppressor細胞活性は、被験PBMを前もって、Con A存在下で2日間培養後、M.M.C.処理し前記と同様の反応系に加えて測定した。

PHA芽球化反応は、高濃度及び至適濃度では、対象間に差は認めなかったが、低濃度域では、正常妊婦に有意の低下を認めた。また、spontaneous suppressor細胞活性も正常妊婦に強い抑制活性の上昇を認め、それに比較し、流産患者では、抑制活性の低下傾向がみられた。Con A誘導 suppressor細胞活性についても、同様の結果で、妊娠現象において、母体の細胞性免疫能の低下に、suppressor細胞が関与することを示唆する結果を得た。

## 221

## 妊娠維持機構における blocking antibodies について

名古屋市立大学産科婦人科学教室

○梅林康久, 青木耕治, 藤沢 知, 八神喜昭

近年, 生殖免疫学の分野で, 妊孕現象の維持機構の1つとして, blocking 抗体が注目されている。その blocking 抗体の存在と, その特性を検討する目的で, 正常妊婦, 及び, 原因不明の初期習慣流産患者 (習流患者) 血清中の, HLA-A, -B, -C 抗体である, Warm-T 抗体, HLA-D/DR 抗体であり, blocking 抗体の一部とされている Warm-B 抗体, 移植免疫学で enhancing 抗体と考えられている Cold-B 抗体を検索した。その結果により, 正常妊婦では, 初期より W-B 抗体は約20%, C-B 抗体は24%に, 後期には, W-B 抗体は50%, C-B 抗体は66.7%に認められた。しかし, 習流患者に於いて, W-B, C-B 抗体は全く存在しなかった。

以上より我々は, 習流患者に, 夫細胞による immunization を施行し, W-B, C-B 抗体を産生させ, 生児を得ることのできた若干の症例を経験した。それらの症例についての W-B, C-B 抗体の推移も含め, その抗体の存在する血清が, 夫に対する妻の MLR を低下せしめること, また, C-B 抗体のみ存在する血清は, 非特異的に MLR を低下させること, C-B 抗体は IgM 分画に存在することをつきとめた。

以上のデータより, 習流患者の免疫学的治療についての検討を試みたので報告する。

## 222

## 反復する自然流産に対する HLA 免疫療法の研究

慶応義塾大学医学部産科婦人科学教室, \*同 輸血センター

○牧野恒久, 大野虎之進, 福岡一樹, 飯塚理八, \*池田康夫, \*平野武道

反復する自然流産を遺伝因子の適合性から検討し, 治療法の開発とその結果をまとめた。ヒトの場合, 無作為に組み合わせた男女が複数の主要組織適合性遺伝子複合体抗原を共有する確率は1%以下とされているが, このような夫妻が存在することも事実である。

本研究では昭和57年12月より同59年5月の1年半の間に慶大産婦人科で取り扱った反復する自然流産患者90名を対象とした。これら対象者の平均流産回数は $2.96 \pm 1.0$ 回(平均土標準偏差), 本人の平均年齢 $30.9 \pm 4.0$ 才, 夫の年齢 $33.1 \pm 3.8$ 才であった。次いでほぼ全夫婦にリンパ球A, B, C, DR locus のHLA抗原の検索を行い, 同時にホルモン一般検査, BBT測定, 子宮卵管造影などを施行した。これらの結果, 内分泌, 子宮因子などに異常を認めず, 3種以上のHLA抗原を共有する夫婦30組を選択し, HLA免疫療法の対象とした。実際の治療法として, 夫の肘静脈より採血, 無菌的にリンパ球を分離, リンパ球濃度を $1.7 \sim 2.5 \times 10^7/\text{ml}$ に調整し, 妻側の皮内に免疫した。この際24, 48時間後の皮内反応を観察し, 全例BBT測定し, 2-3週間間隔, 合計4回の皮内免疫終了時まで避妊を守らせた。その結果, HLA免疫群30組の内, 免疫終了後, 21名が妊娠した。その妊娠経過は, 分娩終了者8名。内正常経産分娩6名, 帝切例2名。また24週以降で現在妊娠継続者9名で, 全妊娠例21名中, 分娩・妊娠継続者合計17名(80%)が今回は流産をみず, 順調に経過した。一方, 自然流産は3例でこの内1例は双角子宮修復手術後で, 他に1回のみ免疫後, 妊娠-流産の経過をとった症例を経験した。

以上の結果は, 目下検討中の本治療法の背景となる免疫学の基礎的検討の結果を待つ点も少くないが, 反復する自然流産の治療を一步積極的にすすめた点に意義あるものと思われる。

## 223

## ヒト卵管でのプロテスタグランディン生成について

山梨医科大学産婦人科

○吉田孝二 三橋直樹 小池憲章 安水洸彦 加藤順三

卵管は受精の場となるだけでなく、精子、卵子、受精卵の移送という大きな役割をもっている。これには卵管の輪状筋および縦走筋の収縮が重要である。これら卵管の筋の tonus、収縮の頻度、大きさ等はプロスタグランディン (PG) により大きく影響を受けることが知られている。我々はヒト卵管における PG 産生を検討した。材料には子宮筋腫で手術を受けた10例の患者の卵管を用い、子宮摘出直後に卵管を切除し、氷冷下の 0.1M K-phosphate buffer (pH7.4) に入れた。漿膜を切除し、十分に洗った後、卵管采、膨大部、狭部を各 0.5g とり、4 ml の buffer 中でホモゲナイズした。これに  $^{14}\text{C}$ -アラキドン酸 (56.5mCi/mmol) を約 0.05  $\mu\text{Ci}$  加え、37°C、30 分間インキュベートした。反応は 25ml のエタノールを加えて停止した。産生物は醋酸エチルで抽出し、先ずケイ酸カラムクロマトグラフィーで未反応のアラキドン酸および hydroxy acid を除去した。PG はシリカゲル薄層クロマトグラフィーで分離同定を行った。薄層プレート上の生成物の識別はアロカの TLC scanner を用いた。10 例の卵管について検討した結果、卵管采ではアラキドン酸の転換率は 6 Keto PG F $_{1\alpha}$  2.64 $\pm$ 1.84% (m $\pm$ SD)、PG F $_{2\alpha}$  0.80 $\pm$ 0.43、PG E $_2$  1.42 $\pm$ 0.83、PG D $_2$  0.92 $\pm$ 0.80 であった。膨大部では 6 Keto PG F $_{1\alpha}$  3.15 $\pm$ 1.86、PG F $_{2\alpha}$  1.12 $\pm$ 0.55、PG E $_2$  2.78 $\pm$ 1.58、PG D $_2$  1.70 $\pm$ 0.82 であった。また狭部では 6 Keto PG F $_{1\alpha}$  4.61 $\pm$ 2.91、PG F $_{2\alpha}$  1.06 $\pm$ 0.51、PG E $_2$  3.20 $\pm$ 2.15、PG D $_2$  1.71 $\pm$ 0.95 であった。in vitro で卵管はその部位により PG に対する反応性に差異があることが知られているが、生合成の点から検討してみると、各部位による PG 産生には有意差がみられなかった。

## 224

## Adrenergic transmitter の卵輸送速度に対する調節効果

東邦大学医学部第一産科婦人科学教室 ○谷垣 学、斉藤真一、百瀬和夫  
産業医学研究所 守 和子

家兔卵管における noradrenaline (NA) 分布の動態と局在を対比し、NA の卵輸送に対する調節効果を検討した。

非妊時、交尾後 10, 12, 24, 72, 96 時間および estradiol (E $_2$ ) 投与後の各卵管を使用した。卵管は膨大部、遠位峡部 (膨大部側峡部 1/2)、近位峡部 (子宮側峡部 1/2) に分割した。

E $_2$  25  $\mu\text{g}$  または 250  $\mu\text{g}$  を交尾時に投与し、卵は flushing によって回収した。NA は高速液体クロマトグラフィーにより分離し、蛍光反応検出器で自動的に定量した。蛍光組織化学的に adrenergic 神経線維の局在を検討した。①卵は交尾後 12 時間で約 80% 膨大部に、20% 遠位峡部に、24 時間で約 40% 膨大部に、50% 遠位峡部に、10% 近位峡部にそれぞれ認められ、72 時間で約 90% 子宮に到達した。

②非妊時、妊娠時ともに NA 分布は遠位峡部 > 近位峡部 > 膨大部の順であった。蛍光組織化学的にも峡部は adrenergic 神経線維の密生が特徴的である。交尾後 12 時間の遠位峡部 NA は非妊時に比べ約 60% 有意に低下したが、近位峡部では有意差は認められない。

③ E $_2$  投与後 12 時間の卵存在部位は非投与時とほぼ同様であるが、遠位峡部 NA には増加傾向が認められた。E $_2$  投与後 72 時間の遠位および近位峡部は非投与時に比べ有意に増加したが、卵は子宮に到達せず、膨大部と遠位峡部に停滞した。

以上の結果から卵の移動は遠位峡部における NA が低レベルに維持された状況下で円滑に行われており、NA が生理的範囲から増加すると卵の停滞が起こり、卵の移動速度に異常が発生する。

## 225 各種薬剤の卵管線毛運動におよぼす影響

昭和大学藤が丘病院産婦人科

○山岡成章, 塩崎一正, 斎田豊彦, 橋本英昭, 佐藤 隆,  
佐藤 勲, 松崎 浩, 平川一美, 武田重三

卵管不妊の原因として両側卵管通過障害が考えられる時, 手術療法および薬液通水法が行なわれている。注入薬剤としては抗生物質, 副腎皮質ホルモン, 線維素溶解酵素などを10~20mlの蒸留水に溶解し, 使用する。抗生剤は局所療法ならびに感染防止を目的としてペニシリン系, セフェム系の薬剤を, 壊死組織の融除去にウロナーゼを, また組織炎症の結果招来する線維素の析出や, 結合組織の増殖抑制に副腎ステロイド(プレドニン)が用いられている。今回我々は, これら各種薬剤の卵管線毛運動におよぼす影響をみた。方法としては第36回産婦総会で発表した装置を用い, 測定は倒立顕微鏡に位相差顕微鏡を組み合わせた400倍率で観察した。運動数は直結した瞬時心拍用プリアンプにより記録した。線毛運動が活発な測定場所を限定し, 投与前に運動数を測定, 30分後に薬剤を投与, 10分毎2時間, 運動数の変化を測定した。抗生剤PCでは $10^4$ Unit/mlで変化なく $1.11 \times 10^5$ Unit/mlより, CETでは100mg/mlより線毛運動の抑制がみられた。プレドニンは卵管内注入が通常1回標準投与量は2~5mgであるが, 約5mg/ml以上から線毛運動を抑制している。ウロナーゼは線毛運動の抑制はなく, むしろわずかに促進が見られた。線毛運動数の減少は線毛に対する薬剤の直接作用の結果か, 又は細胞を介しての二次的な影響によるものか不明であるが, 卵管内における卵の輸送機序に大きな影響をおよぼすので, 薬剤注入にあたっては薬物濃度の選択に注意を要する。

## 226 子宮動脈分枝の血管壁増殖に対する性周期の影響について

北大産婦人科 札幌第一病院\* Regensburg 大学(西ドイツ)\*\*  
牧野田 知、一戸喜兵衛、下斗米啓介\*、W. Moll\*\*

目的: 子宮内膜が性周期に応じて増殖をくり返していることは, R. Schröder(1913)の研究をはじめ古くから良く知られた事実であるが, これに分布する子宮動脈分枝が性周期によりどのような変化を示すかを $^3\text{H}$ -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日のモルモットを使用した。モルモットの性周期は通常16日であり, この各日において子宮動脈と卵巣動脈が吻合してできた弓状動脈から子宮に分布する放射状動脈(RA)ならびに子宮筋および頸動脈(A. Carotis)をとり出し,  $^3\text{H}$ -Thymidine 37KBq/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ち溶解し scintillation counterにて $^3\text{H}$ のIncorporationを測定した。なお, これと同時にAutoradiographyにより $^3\text{H}$ の取り込みを形態学的に観察した。成績: モルモットの膣口の開く日をDay 0とし各日のRAの $^3\text{H}$ 取り込み率を見るとDiestrus期に相当するDay 9-14では $29.2 \pm 38 \text{ Bq/mg h}$  (M $\pm$ SE)であるのに対し, 排卵のおこるDay 1に近づくにつれて急激に上昇し, Day 1では $865.0 \pm 283.4$ という最高値を示した。Day 1以後は徐々に減少しDay 8で上述の低値に至った。子宮筋も同様な周期的変化を示したがDay 1におけるIncorporationは $206 \pm 36 \text{ Bq/mg h}$ と変化の程度は小さかった。一方頸動脈では, 全く周期的変化を認めなかった。結論: 性周期による子宮内膜増殖作用が, 子宮筋およびこれらに分布する子宮動脈分枝においても確認された。またこの作用は頸動脈では認められず, 血管系においては, 子宮動脈分枝に選択的に認められる作用であることがわかった。以上のことから性周期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。

## 227

## 家兎による実験的卵管炎並びに実験的卵管留水腫の形成

— 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

○ 野口昌良、稗田茂雄、秋田敏行、山田昌夫、中西正美、石原 実

産婦人科領域においてもマイクロサージェリーがとり入れられ卵管性不妊症の手術療法に光明となったが、本邦においては、尚、症例も少なく臨床面においても研究面においても基礎的トレーニングはとどこおりがちである。アメリカ・カナダでは卵管結紮後の再吻合が主たる手術対象であるが、日本では炎症による卵管閉塞症が主であるため卵管留水腫の成形術が多くを占める。従って卵管留水腫に関する基礎的検討が臨床面での成果をあげる上で欠かせないところである。この点にかんがみ、教室では、R. M. L. WINSTONらが報告した方法にもとづき結紮後に生じた卵管留水腫について検討し報告して来たが、今回は炎症後に出来る卵管留水腫の検討をめざし、E coli 感染モデルによる卵管留水腫形成を試み、若干の知見を得たので報告する。

実験方法：成熟日本白色家兎の未妊雌で体重3kg前後のものをを用い麻酔下で開腹し、E coli 標準株である NIH JC-2 と臨床分離株である E coli EC-14 を接種に用いた。それぞれこれらの菌を  $10^8 \sim 10^9$  個/ml 含む生理食塩水懸濁液の 0.1ml を 26ゲージ付 1ml 注射器で卵管采側より卵管内に注入した。

結果：NIH JC-2 を接種したウサギは、16羽のうち2羽が2日後に死亡したが残りは全例生存し、14羽中4羽には両側もしくは、片側卵管に卵管水腫が形成された。他には炎症により卵管周囲の癒着が著明となったものと、3週間後には殆ど正常で卵管の疎通性も確認されたものも存在した。EC-14 を接種した例は、全例4日以内に死亡した。以上の結果から大腸菌の適当な菌種の選択と適切な接種法がなされれば感染による卵管留水腫の作製が出来、卵管マイクロサージェリーのための卵管留水腫に関する基礎的検討の可能性が立証された。また併せて、成立した卵管留水腫の病理組織学的な検討を加えて、ここに報告する。

## 228

## 実験的卵管水腫の超微形態と電荷の変動

東北大学医学部産科学婦人科学教室

森良一郎、京野広一、上原茂樹、今泉英明、星合 昊、鈴木雅洲

婦人科マイクロサージェリーにおいて、卵管水腫の術後妊娠の成立は20~30%と低く、卵管水腫のマイクロサージェリーの適応はいまだはっきりとした基準はない。卵管水腫の変化が卵管全体に及んでいる場合、又長期間を経たと思われる卵管水腫の内膜は回復が不可能と見なされ、マイクロサージェリーの適応からはずされることがあるが、肉眼的にどの程度内膜が障害されているのか、又古い卵管水腫か初期の水腫かを判別するのは困難である。そこで成熟日本白色家兎を用いて、ヘモクリップによる実験的卵管水腫を作り形態学的観察と、カチオン化フェリチンを用いて、卵管水腫内膜の細胞表面電荷の検索を行ない、卵管水腫の卵管機能に及ぼす影響について検討を加えたのでここに報告する。

成熟日本白色家兎のメスを用い、卵管はヘモクリップにて峡部子宮側と卵管采のすぐ内側を結紮し、その後24週までの卵管水腫を、光顕・走査電顕にて観察した。ヘモクリップにて結紮した卵管の約70%に卵管水腫が作成された。肉眼的には、20週までは卵管水腫は増大・増長を示したが、それ以後はあまり変化がなかった。卵管のぜん動運動は4週の卵管水腫まで認められたが、それ以後ははっきりとは認められなかった。光顕所見においては、卵管水腫の週数が進むにつれて上皮細胞の扁平化が明らかであるが、15週の卵管水腫でも線毛は消失していなかった。又線毛細胞と同様に分泌細胞の障害も明らかであった。次に走査電顕においては、1週後より粘膜ヒダの減少、線毛の減少が見られ、7週後では線毛細胞、分泌細胞とも障害されており、15週後には上皮粘膜の剥離が広汎に見られた。透過電顕においては、カチオン化フェリチンを用いて、上皮細胞の特に線毛の表面電荷について正常の卵管及び各週の卵管水腫を比較検討した。

## 卵管内膜に対するエストロジェンの影響

慶応大学医学部産婦人科

○安康善雄, 河上征治, 森定 優, 橋本 透, 末岡 浩,  
郭 宗正, 長崎淳一, 飯塚理八

【研究目的】卵管内膜細胞の構築とAgingについては、線毛細胞は胎児から老人まで存在するが、分泌細胞は生殖年齢か非生殖年齢かにより、生殖年齢では、性周期によってその形態を大きく変化させている。特に排卵周期を有する年代とそれ以外の年代では分泌細胞の膨隆の度合い、分泌活動の差を認める。

一方初潮前、閉経後は平坦でその活動を休止している分泌細胞に性ステロイドを投与した場合の変化を知ることにより次の問題解析の基礎的資料としたい。(1)卵管内細胞に与える性ステロイドホルモンの影響、(2)生殖年齢を越えた卵管を使用した卵管移植術の展望。

【研究対象, 方法】(1)老令ラット(性周期のないことを腔スミアで確認)の卵管に対し、 $E_2$ および $E_3$ を投与した前後の卵管内膜細胞を走査型電顕(SEM)、透過型電顕(TEM)で観察。

(2)閉経後婦人にて子宮筋腫等で開腹手術する例に術前性ステロイドを投与と非投与例に分け、その卵管内膜の構築をH-E染色、SEM、TEMで観察。

【成績】(1)老令ラット(15ヶ月令)の12匹に対し(第1群)エストリオール1mg投与4例、(第2群)エストラジオール1mg投与4例、コントロール4例に分け、投与後、48時間にて開腹、卵管内膜を走査電顕で観察、コントロール群に比較して第1群は全例著明な変化を認めず、第2群では分泌細胞の膨隆、分泌顆粒の証明を全例に見た。(2)50才(筋腫)、60才(筋腫)、70才(子宮脱)各2例の術前にプレマリン(結合型エストロゲン)1.25mg/日、7日間投与群と非投与群に各々分け、その卵管内膜細胞をH-E染色、SEM、TEMにて観察。投与群では全例分泌細胞の膨隆、分泌活動がみられた。非投与群では分泌細胞は平坦で分泌細胞間の境界は不明であった。なお、線毛細胞については投与群、非投与群の間に差は認められなかった。

## 新しい描記式通水装置による卵管機能の解析

聖マリアンナ医科大学 産婦人科教室

田口泰之, 石井明治, 佐賀正彦, 林 方也, 浜田 宏  
同 臨床検査部 永江 学

卵管不妊因子に対する検査法として従来用いられてきた描記式通水診断治療器KH600型は、水管系の圧力がペローズを介して検圧 transducerにより電氣的信号に変換され熱ペンを駆動する装置であるが、今回われわれは、この部分を直接的な半導体 transducerにおきかえ、さらに記録用紙の巾を4cmから7cmに増幅したKH700型を用い、卵管機能の解析を行った。症例は不妊外来を訪れた80例の患者で、シリコンバルーンを用いた生理食塩水による描記通水を行い、同周期または次周期のリピョドールUFによるHSGを併用した描記曲線および $CO_2$ を用いた描記通気曲線とも比較検討した。2台の装置を用い、全く同時にHSG通水を行った結果についても検索した。すでにわれわれは1968年KH600型による通水曲線198例について、正常型、疎通障害型、閉鎖型に大別した11のpattern分類を試みているが、KH700型についても同様なpatternが観察され、曲線の推移は、より微細な変動を示した。通気法との関係を見ると、通水正常型に通気正常型およびわずかの攣縮型、通水障害型のpattern別に通気閉鎖型を除く各型、通水閉鎖型に通気閉鎖型および少数例の攣縮型の存在が観察され、機能異常に関連した従来の攣縮、癒着、狭窄型の解析にとくに有用であった。さらにHSGを併用する描気通水にて、卵管左右別、間質部・狭部・膨大部の各部位における機能に関連した運動および反応の状態を検索し得た。また以上の所見と腹腔鏡検査を行った症例については可視的にこれを確認した。つぎに気泡を負荷した生理食塩水を用いることにより、子宮、卵管、さらにダグラス窩へそれが移動する動態を、超音波断層法により観察し得ることを見出し、多少の知見を得たので報告する。

○長谷川昭子、池田義和、香山浩二、磯島晋三  
兵庫医科大学産科婦人科学教室

すでに演者らは本学会においてブタ卵透明帯に対する単一クローン抗体を作製し、その受精阻害作用と対応抗原の分析について報告してきた。今回、ヒト卵透明帯と抗原性を交叉する精製ブタ卵透明帯抗原が免疫学的避妊ワクチンに応用できるか否か検討するため、単一クローン抗体とビオチン-アビジン系を組み合わせたELISA法を開発し、ブタ卵透明帯抗原の分離精製に応用し、若干の知見を得たので報告する。

ELISA法は、熱処理により可溶化したブタ卵透明帯を4  $\mu\text{g/ml}$ , 100  $\mu\text{l/well}$ でファルコンマイクロプレートにコートし、3% BSAでブロッキングした。ビオチン化単一クローン抗体2.5  $\mu\text{g/ml}$ , 50  $\mu\text{l/well}$ と各濃度の透明帯蛋白50  $\mu\text{l/well}$ を同時に加え、室温で90分反応させた。0.05% Tween 20を含むPBSで充分洗浄した後、アビジン-HRP 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , 100  $\mu\text{l/well}$ を30分室温で反応させ、洗浄後、0.02%  $\text{H}_2\text{O}_2$ とOPD 0.2mg/mlで発色させた。10分後、10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  50  $\mu\text{l/well}$ で反応を停止し、 $\Delta\text{OD}$  500-800で吸光度を測定した。単一クローン抗体は3A4-2G1, 1D5-2B7の2種使用した。各々の対応抗原の測定範囲はブタ透明帯蛋白量として、3A4-2G1では6.25~100  $\mu\text{g/ml}$ , 1D5-2B7では12.5~100  $\mu\text{g/ml}$ であった。可溶化ブタ透明帯蛋白1mgをファルマシアFPLCシステム(カラム; Mono Q, バッファー; 50mM トリアミノメタン pH 7.4)で分画すると、ステップワイズ溶出法で3A4-2G1の対応抗原は、0.4M, 0.5M NaClを含む溶出画分及び吸着部分に存在し、1D5-2B7の対応抗原は0.5M, 0.6M NaClを含む溶出画分及び吸着部分に存在した。現在単一クローン抗体を用いたアフィニティクロマトグラフィーを含め、単一抗原エピトープの分離を試みている。ビオチン-アビジン系を応用したELISA法は単一抗原レベルでの抗原の追跡に有用な方法と考えられる。

帝京大学医学部産婦人科

○荻野雅弘, 岡野秀子, 沖永壮一, 荒井 清

(目的) 経口避妊薬服用者は凝固亢進状態にあることが知られているが、線溶系については不明な点が多い。そこで最近開発された尿中plasmin活性を測定し家兔における避妊薬剤の影響を検討した。

(対象・方法) 家兔はNew Zealand種, 体重3kg雌を使用した。経口投与薬剤はnorethisterone, mestranolの単独群, norethisterone+mestranol混合群, Provera筋注投与群を作製した。各種投与量はヒト耐薬量より求め、ヒト常用量当量の $\times 1/20$ の少量群,  $\times 1$ 同量の常用量,  $\times 50$ の大量投与群で、又、Provera投与群は $\times 1$ ,  $\times 50$ の各群を作製した。投与期間は3週間で採尿は48時間毎に行なった。測定方法はLysine-Sepharose affinity chromatography radiocaseinolytic methodにより行なった。(成績) 各群での投与前値と投与後の増加率をみると、norethisterone群では、 $\times 1/20$ ,  $\times 1$ では尿中plasmin活性は増加しなかった。しかし、 $\times 50$ では有意に( $p < 0.05$ )増加傾向がみられた。mestranol群も $\times 1/20$ ,  $\times 1$ は増加傾向がみられなかった。しかし、 $\times 50$ では有意に( $p < 0.05$ )増加した。一方、norethisterone+mestranol投与群では、 $\times 1/20$ は増加傾向がみられなかったが、 $\times 1$ ,  $\times 50$ とも有意に( $p < 0.01$ )増加した。Provera群では $\times 1$ ,  $\times 50$ とも増加傾向がみられなかった。norethisterone, mestranol単独投与群は量依存性に増加する。norethisterone+mestranol群では $\times 1/20$ では増加しなかったが $\times 1$ ,  $\times 50$ では有意に高値を示し、それぞれの薬剤の相乗作用のあることが示唆された。

従来の測定方法では微妙な線溶動態を正確に把える事が出来なかったが、本研究に用いた測定方法により経口避妊薬の凝固線溶系に及ぼす微妙な影響を把える事が可能となり、経口避妊薬剤(混合錠)は凝固線溶系へ相乗作用のある事が示唆された。

## 233

## 銅付加 IUD, Nova-T の使用経験

国立病院医療センター産婦人科 我妻 堯

昭和 56 年 4 月より昭和 59 年 3 月 までの 3 年間に、避妊を希望して国立病院医療センター産婦人科の外来を訪れた婦人 415 例にフィンランド製の銅付加 IUD, Nova-T を挿入した。

この IUD は従来の銅付加 IUD, T-Cu 200 を改良したもので、挿入時の操作が簡単でその上に脱出率が低くなるように、横軸の形に改良が加えられている。一年後の累積中止率は 100 婦人・年あたり 7.3、二年後の中止率は同じく 18.1 であった。そのうち妊娠による中止率は一年後は 100 婦人・年あたり 1.9、二年後 4.6 であった。脱出率はそれぞれ、1.9 と 2.2 で他の IUD に比較すると低い。

その他出血、疼痛などによる除去率、副作用の頻度などについて検討し、他の IUD の避妊効果、副作用頻度と比較検討を加える。

## 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、東京都中央区日本橋2丁目14番9号加商ビル (株)国際会議事務局内  
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。なお、校正は字句の訂正にとどめる。
5. 受付年月日を論文の末尾に掲載する。

編 集 委 員

飯 塚 理 八 (委員長)

|           |           |         |
|-----------|-----------|---------|
| 味 香 勝 也   | 百 目 鬼 郁 男 | 石 島 芳 郎 |
| 小 林 俊 文   | 百 瀬 和 夫   | 西 村 隆 一 |
| 佐 久 間 勇 次 | 和 久 正 良   |         |

EDITORIAL BOARD

Rihachi IIZUKA (Editor-in-Chief)

|                     |                |                   |
|---------------------|----------------|-------------------|
| Katsuya AJIKA       | Ikuo DOMEKI    | Yoshiro ISHIJIMA  |
| Toshihumi KOBAYASHI | Kazuo MOMOSE   | Ryuichi NISHIMURA |
| Yuzi SAKUMA         | Masayoshi WAKU |                   |

日本不妊学会雑誌 29 卷 4 号

昭和 59 年 9 月 25 日 印 刷  
昭和 59 年 10 月 1 日 発 行

|        |  |
|--------|--|
| 編集兼発行者 | 飯 塚 理 八  |
| 印 刷 者  | 中 村 清 雄  |
| 印 刷 所  | 東京都品川区上大崎 3-12-15<br>一ツ橋印刷株式会社   |
| 発 行 所  | 東京都品川区上大崎 3-12-15<br>社団法人 日本不妊学会<br>東京都中央区日本橋二丁目 14-9<br>加商ビル (株) 国際会議事務局内<br>Tel (03) 272-7077<br>振替口座番号 東京 7-93207 |