

日本不妊学会雑誌

第 30 卷

第 2 号

昭和 60 年 4 月 1 日

— 目 次 —

Intratesticular Testosterone Concentration and *In Vitro* Testicular Steroidogenesis in Klinefelter's Syndrome.....Y. KINOSHITA・他..... 1

ヒトの射精精子膜面の Concanavalin A Receptor.....高山 秀 則..... 5

乏精子症に対する八味地黄丸の効果と末梢血中ホルモン値の変動について.....内藤 善文・他.....12

特発性男子不妊症の精液検査の基本的評価と Adenosine Triphosphate 2 Na (ATP) 療法の有効性について.....岩 崎 皓・他.....19

ラット精子における元素分布.....笹川五十次・他.....25

先天性精管欠損症の臨床的検討.....岡 伸 俊・他.....29

ハムスター顆粒層細胞における 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase の組織化学的研究.....新村 末雄・他.....36

アフィニティークロマトグラフィによるブタ精子のグルコース-6-リン酸脱水素酵素, 6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素の分離.....有 沢 克夫・他.....42

高 Prolactin 性無排卵症に対する Bromocriptine, Bromocriptine+Clomiphene 療法.....中村 幸雄・他.....50

結合型 estrogen が無効な自律神経失調型更年期障害に対する漢方薬療法.....假野 隆司・他.....61

BBT 高温相面積指数を用いた黄体機能不全の診断.....宮内 文久・他.....71

基礎体温法による排卵および排卵日診断における正確性に
関する検討.....千石 一雄・他.....75

Vaginal Impedance in the Menstrual Cycle.....M. TAKAYAMA・他.....80

家兔卵管内感染モデルによる卵管留水腫の作製.....野口 昌良・他.....83

PCO に対する Laparoscopy による診断と治療への応用.....小 池 皓 式.....88

腹腔内癒着に対する HSG (Hysterosalpingography) の診断的意義に関する研究
——とくに拡散像における側面撮影像の意義について——.....平 井 ひ ろ み.....95

韓国・釜山大学病院における不妊外来統計.....権 慶 子.....106

地方部会.....112

お知らせ

会 告

第30回日本不妊学会総会および学術講演会 (第2回予告)

第30回日本不妊学会総会および学術講演会を下記の要領にて開催いたします。会員の皆様方の多数の御参加を御願ひ申し上げます。

日 時

学術集会 昭和60年11月27日(水), 28日(木)

理事会・幹事会 昭和60年11月26日(火)

総会・評議員会 昭和60年11月27日(水)

会 場

東京農林年金会館虎の門パストラル

(東京都港区虎の門4の1の1)

Tel. (03) 432-7261

学術講演会

つぎのような特別講演, シンポジウム, 一般講演を予定しております。一般講演に御応募の方は, 申込要項に従い締切期日を厳守して下さい。

I. 特別講演

- | | | |
|-----------------------|-----------------|-------|
| 1. プロラクチンと男子性腺機能 | 東邦大学泌尿器科教授 | 白井 将文 |
| 2. 発生工学の進歩と畜産領域における応用 | 東北大学農学部助教授 | 菅原 七郎 |
| 3. 卵巣腫瘍と妊孕能 | 東京慈恵会医科大学産婦人科講師 | 安田 允 |

II. シンポジウム

1. 『造精障害の病態と治療』

座長 東京慈恵会医科大学泌尿器科教授

町田 豊平

I. 病 態

- | | | |
|---------------|--------|-------|
| 1). 造精障害の組織分類 | 札幌医大・泌 | 熊本 悦明 |
| 2). 精子異常 | 静岡大・農 | 小島 義夫 |

II. 治 療

- | | | |
|--------------|--------|-------|
| 1). 薬剤性睾丸障害 | 東北大・泌 | 木村 正一 |
| 2). 停留睾丸 | 慈恵医大・泌 | 小寺 重行 |
| 3). 精索静脈瘤 | 千葉大・泌 | 伊藤 晴夫 |
| 4). 特発性男子不妊症 | 神戸大・泌 | 守殿 貞夫 |

2. 『unexplained infertility —診断へのアプローチ』

座長 東京慈恵会医科大学産婦人科教授

蜂屋 祥一

名古屋市立大学産婦人科教授

八神 喜昭

- | | | |
|---------------|-----------------|-------|
| 1). STD と不妊 | 札幌医大・泌 | 酒井 茂 |
| | (予定追加発言) 東女医大・産 | 吉田 茂子 |
| 2). 黄体機能不全と不妊 | 慶大・産 | 中村 幸雄 |

	(予定追加発言) 慈恵医大・産	楠原 浩二
3). 子宮内膜症と不妊	大阪医大・産	奥田喜代司
	東北大・産	星合 昊
4). 卵および精子免疫と不妊	徳島大・産	鎌田 正晴
	兵庫医大・産	繁田 実
5). 不育と免疫	名市大・産	青木 耕治
	(予定追加発言) 新潟大・産	金沢 浩二

その他、外人招請講演 1 題を予定しております。

III. 一般講演

演題申込資格

講演者（共同発表者を含む）は本会会員に限ります。会員以外の方は演題申込みと同時に、昭和60年度会費（8000円）を納入のうえ会員となって下さい。

演題申込要領

1. 抄録を同封所定の抄録用紙にタイプでうち書留郵便にて下記にお送り下さい。

〒 105 東京都港区西新橋 3 の 25 の 8

東京慈恵会医科大学

産科婦人科学教室内

第30回日本不妊学会総会事務局

(担当：伊藤治英，楠原浩二)

Tel (03) 433-1111

2. 抄録は820字以内，図，表はつけないで下さい。
3. 一施設より 2 題以上の出題のときは，順位をつけて下さい。
4. 別紙申込書，受取書，採用通知書に所定事項を記入し，切手を貼り，抄録用紙および抄録用紙コピー 3 部とともに送って下さい。
5. 申込締切，昭和60年 7 月 20 日（必着）

演題発表方法

講演時間は 7 分，討論時間は 3 分の予定です。スライドプロジェクターは各会場とも 1 台とします。スライド枚数は 10 枚以内とし，出来るだけ大きい字でわかり易くして下さい。お願い致します。

参加申込方法

学会当日，会場にて受付けます。

学会参加費 7000円

総懇親会費 7000円

総懇親会は学会第 1 日の講演会終了後，農林年金会館内にて行なう予定です。

昭和60年 4 月

第30回 日本不妊学会

会長 蜂屋 祥一

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 30, No. 2, 1985)

Japanese Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

- Intratesticular Testosterone Concentration and *In Vitro*
Testicular Steroidogenesis in Klinefelter's SyndromeY. Kinoshita,
M. Hosaka & R. Nishimura 1
- Concanavalin A Receptors on the Plasma Membranes
of the Human Ejaculated Sperm.....H. Takayama 5
- Clinical Effects and Hormonal Changes on the Treatment
with Chinese Herb Medicine (HACHIMI-JIOU-GAN)
to Infertile MenY. Naitoh,
H. Yoshida & K. Imamura12
- Studies of Standardization for Semen Examination and
the Efficacy of Adenosine Triphosphate 2 Na (ATP)
in Idiopathic Infertile Men.....A. Iwasaki, M. Hosaka
Y. Kinoshita & R. Nishimura19
- The Distribution of Elements in Rat Spermatozoa.....I. Sasagawa & T. Katayama25
- A Clinical Study of Congenital Absence of the Vas
DeferensN. Oka, T. Hamaguchi, H. Okada,
M. Hazama, O. Matsumoto, S. Kamidono & J. Ishigami29
- Histochemical Studies of 17 β -Hydroxysteroid Dehydro-
genase in Hamster Granulosa CellsS. Niimura & K. Ishida36
- The Separation of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase
and 6-Phosphogluconate Dehydrogenase from Pig
Spermatozoa by Affinity Chromatography.....K. Arisawa,
Y. Nakaoka & H. Watanabe42
- Bromocriptine and Bromocriptine-Clomiphene Treatment
for Anovulatory Women with Hyperprolactinemia.....Y. Nakamura,
T. Fukunaga, Y. Higuchi, S. Shiraiishi, S. Hara,
Y. Tamaoka & R. Iizuka50
- Kampo-drugs Therapy for Conjugated Estrogen-resistant
Menopausal Syndrome of Autonomic Imbalance Type.....T. Kano & K. Nishikawa61
- The Clinical Usefulness of Planimetric luteal Index for
the Evaluation of the Corpus luteum Function.....F. Miyauchi, K. Ueda,
H. Yamashita, T. Mano, H. Tamura, K. Nanjo,
H. Noguchi, A. Akita, T. Kuramoto, A. Yakabe,

	<i>M. Hirota, F. Numa, H. Kato & T. Torigoe</i> ····71
Assessment of BBT for Ovulation Detection by Ultrasound and Hormonal Parameters·····	<i>K. Sengoku, M. Ishikawa, T. Asakawa, H. Takada, H. Kimura, K. Yamashita & T. Shimizu</i> ····75
Vaginal Impedance in the Menstrual Cycle·····	<i>M. Takayama, H. Sugano, H. Soma & Y. Fujiwara</i> ····80
Production of Hydrosalpinges on an Experimental Model of Intra-Fallopian Tube Infection Using Rabbit···	<i>M. Noguchi, S. Hieda T. Akita, M. Yamada, M. Nakanishi & M. Ishihara</i> ····83
Laparoscopic Application in the Diagnosis and Treatment of PCO ······	<i>K. Koike</i> ····88
The Diagnostic Significance of Hysterosalpingography (HSG) in Intraperitoneal Adhesion: the Significance of the Lateral View in the Image of Diffused Contrast Medium·····	<i>H. Hirai</i> ····95
Statistical Studies on the Infertile Women in Pusan University Hospital·····	<i>K. Ja Kwon</i> ···106

Intratesticular Testosterone Concentration and *In Vitro* Testicular Steroidogenesis in Klinefelter's Syndrome

Yuhzo KINOSHITA, Masahiko HOSAKA
and Ryuichi NISHIMURA

Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

Abstract: Intratesticular testosterone concentrations and activities of steroidogenic enzymes were measured in Klinefelter's syndrome. The higher intratesticular testosterone level in Klinefelter's syndrome (4.3 ± 1.3 (SD) $\mu\text{g/g}$) than in oligospermia (2.3 ± 1.3 (SD) $\mu\text{g/g}$) as well as the higher activities of the enzymes indicated a local hyperactivity of steroid production in the syndrome. However the total activities in a testis seem to be decreased since the volume of Klinefelter's testis is greatly reduced. As a total enzyme activity, not only C17-20 lyase but also 17α -hydroxylase and 17β -hydroxysteroid dehydrogenase seem to be insufficient, while 3β -hydroxysteroid dehydrogenase are well maintained, suggesting a relative predominance of $^4\Delta$ -3-oxosteroid pathway in Klinefelter's syndrome.

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30(2), 145-148, 1985)

Introduction

Since Klinefelter's syndrome was first described in 1942¹⁾, many antecedent works have clarified that testicular testosterone production is decreased in the disease^{2,3,6,7)}. An insufficient C17-20 lyase activity in the testis was suggested by the observations of elevated 17α -hydroxyprogesterone levels in peripheral blood⁶⁾, but there arose later some debates about the accumulation of 17α -hydroxyprogesterone^{7,8)}. A more direct approach by means of a tracer experiment in the testis with a radiolabelled progesterone substrate, however, also supported a relative deficiency of C17-20 lyase⁹⁾. Because it was not fully understood how the steroidogenic enzymes of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17α -hydroxylase, C17-20 lyase and 17β -hydroxysteroid dehydrogenase are affected in Klinefelter's syndrome, their respective enzyme activities as well as intratesticular testosterone concentrations were studied in this communication.

Materials and Methods

Chemicals. [4 - ^{14}C]-Pregnenolone (55.7 Ci/mol), [4 - ^{14}C]-progesterone (55.7 Ci/mol), [4 - ^{14}C]- 17α -hydroxyprogesterone (50.0 Ci/mol), [4 - ^{14}C]-4-androstenedione (57.5 Ci/mol) and [1α , 2α - ^3H]-testosterone (59.0 Ci/mmol) were purchased from New England Nuclear Co. (Boston, MA). Their radiochemical purities were confirmed by thin layer chromatography. Authentic steroid preparations and pyridine nucleotides were obtained from Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) and Sephadex LH 20 from Pharmacia Fine Chemical Co. (Sweden).

Subjects. Testicular tissues of biopsy size were obtained from seven patients with Klinefelter's syndrome. All of them fulfilled the diagnostic criteria of small firm testes, hypergonadotropism, seminiferous tubular hyalinization and Leydig cell hyperplasia in testicular histology, positive sex chromatin in buccal smears and peripheral blood karyotype of 47XXY. Patients with oligospermia who

had an average sperm count of 10.6 ± 10.1 (SD) million/ml were assigned to a control group. One varicocele patient who had normal seminal analyses and testicular histology was also used as a control. No subjects had received endocrine therapies until the time of testicular biopsy.

Radioimmunoassay. The intratesticular testosterone concentration was measured by the method described previously¹⁰. Testicular tissues were homogenized in 0.25 M sucrose solutions and steroids were extracted from the homogenates (0.05–0.4 mg of wet tissue weight equivalent) two times with 2.5 ml of diethylether. The combined extract was loaded on a Sephadex LH 20 microcolumn and eluted with a solvent system of n-hexane, benzene and methanol (80 : 15 : 5, v/v). The isolated testosterone was quantitated by a specific radioimmunoassay using a testosterone-11-succinoyl BSA antiserum. A trace amount of tritiated testosterone was added to the homogenates before extraction and the measured values were corrected for the loss during analytical procedures. Intra- and interassay coefficient of variation were 9.3 and 10.3 %, respectively.

Steroidogenesis. The methods of the assay for the steroidogenic enzymes were described previously¹¹. In the current study, the $800 \times g$ cell free fractions of testicular homogenates were incubated with radiocarbon labelled steroid substrates. Pregnenolone (10^5 dpm, 2.2 nmol) was incubated in the presence of $50 \mu\text{M}$ NADPH and $126 \mu\text{M}$ NAD, where the sum of progesterone, 17α -hydroxyprogesterone, 4-androstenedione and testosterone product, and the sum of 17α -hydroxypregnenolone and 5-androstenediol product were used as the indexes of the activities of 3α -hydroxysteroid dehydrogenase and 17α -hydroxylase for pregnenolone, respectively. The activity

of 17α -hydroxylase for progesterone was expressed as the sum of 17α -hydroxyprogesterone, 4-androstenedione and testosterone produced from progesterone substrate (10^5 dpm, 1.2 nmol) in the presence of $50 \mu\text{M}$ NADPH. The activity of C17–20 lyase was determined in the incubation of 17α -hydroxyprogesterone (10^5 dpm, 1.3 nmol) in the presence of $50 \mu\text{M}$ NADPH and the sum of 4-androstenedione and testosterone product was used as an index of its activity. For 17β -hydroxysteroid dehydrogenase activity, the amount of testosterone product converted from 4-androstenedione (10^5 dpm, 11.9 nmol) in the presence of $200 \mu\text{M}$ NADPH was measured.

Miscellaneous. The testicular volume was estimated by the formula which is described elsewhere¹². The statistical significance of differences was based on Student t test.

Results

The intratesticular testosterone concentration in Klinefelter's syndrome was about two times higher than that for oligospermia ($P < 0.01$), whereas the estimated testicular volume in the syndrome was five times smaller than that of control (Table 1).

When the enzyme activities were compared on the basis of one hundred milligrams of testicular tissue, the testes of Klinefelter's syndrome contain ten times higher 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, two times higher 17α -hydroxylase for progesterone, three times higher C17–20 lyase and three times higher 17β -hydroxysteroid dehydrogenase activities than those of controls (Table 2).

Discussion

The intratesticular testosterone concentration as well as the testicular enzyme activities

Table 1 Intratesticular testosterone concentration in Klinefelter's syndrome

	N	Age (y)	Intratesticular testosterone concentration ($\mu\text{g/g}$)	Testicular volume (ml)
Klinefelter's syndrome	5	30 ± 6	4.3 ± 1.3^a	2.6 ± 0.5^b
Oligospermia	8	32 ± 2	2.3 ± 0.9^a	13.7 ± 2.2^b

The values with a common superscript are significantly different ($p < 0.01$).

(Mean \pm SD)

Table 2 Testicular steroidogenesis in Klinefelter's syndrome

	Age (y)	Activity (nmol/100mg)				Testicular volume (ml)	
		3 β -HSD	17 α -OHase	Lyase	17 β -HSD		
Klinefelter's syndrome							
Subject 1	20	3.9	0.9 ^a	4.7 ^b	2.1	46.1	2.7
Subject 2	32	6.3	0.9	4.4	2.5	59.4	2.0
Oligospermia	35	0.3	1.0	2.4	0.7	15.3	12.0
Varicocele	36	0.4	2.1	2.6	0.6	25.5	11.3

3 β -HSD : 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 α -OHase : 17 α -hydroxylase, Lyase, : C17-20 lyase, 17 β -HSD : 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase.

a) Activity for pregnenolone substrate. b) Activity for progesterone substrate.

in Klinefelter's syndrome clearly showed a local hyperactivity of steroidogenesis in the testes. The results agree with a previous report of Steinberger et al⁹⁾. Since these assessments were made on the basis of the same unit tissue weight, the hyperactivity probably reflects an apparent Leydig cell hyperplasia. In Klinefelter's syndrome, however, the testicular volume is greatly reduced and the total volume of Leydig cells in a testis is not necessarily increased¹²⁾. The results of this communication suggest that a marked reduction in testicular volume counterbalanced the local hyperactivity, leading to a total steroidogenic hypoactivity in the Klinefelter's testes.

While the activity of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase is relatively well preserved, the activities of 17 α -hydroxylase, C17-20 lyase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase seem to be reduced in Klinefelter's syndrome from a view of total enzyme activity in a testis. Since the grade of reduction for 17 α -hydroxylase was similar or even more than that for C17-20 lyase, a relative deficiency of 17 α -hydroxylase seems to coexist at least if the relative deficiency of C17-20 lyase could be concluded as in other reports^{6,9)}. Both of them are mono-oxygenases and they are reported to reside on a single protein in neonatal pig testes¹³⁾.

The balance of activities between 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and 17 α -hydroxylase for pregnenolone was inclined to the former enzyme and the metabolites from pregnenolone were detected predominantly as 4^h-3-oxosteroids in the current study of Klinefelter's syndrome. The predominance of 4^h-3-oxosteroid pathway has been already

known in some groups of oligospermia with Leydig cell hyperplasia¹⁴⁾ in contrast to the normal steroidogenesis via 4^h-3 β -hydroxysteroid pathway^{11,15)}. So, in Klinefelter's syndrome, the steroidogenic enzymes seem to be differently affected and a resulted imbalance of the enzyme activities may characterize its abnormal steroidogenesis.

References

- 1) Klinefelter, H. F. Jr., Reifenstein, E. C. Jr. and Albright, F.: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2 : 615, 1942.
- 2) Slaunwhite, W. R., Sandberg, A. A., Staubitz, W. J., Jackson, J. E. and Koepf, G. F.: Synthesis of testosterone by subjects with gonadal dysgenesis and XXY chromosome constitution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 22 : 989, 1962.
- 3) Paulsen, C. A., Gordon, D. L., Carpenter, R. W., Gandy, H. M. and Drucker, W. D.: Klinefelter's syndrome and its variants: A hormonal and chromosomal study. *Rec. Prog. Horm. Res.* 24 : 321, 1968.
- 4) Lipsett, M. B., Davis, T. E., Wilson, H. and Canfield, C. J.: Testosterone production in chromatin-positive Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25 : 1027, 1965.
- 5) Smals, A. G. H., Kloppenborg, P. W. C. and Benraad, Th, J.: The effect of short and long term human chorionic gonadotropin (HCG) administration on plasma testosterone levels in Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol. (Kbh)* 77 : 753, 1974.
- 6) Stewart-Bentley, M. and Horton, R.: Leydig cell function in Klinefelter's syndrome.

Metab. 22 : 875, 1973.

- 7) Ruder, H. J., Loriaux, D. L., Sherins, R. J. and Lipsett, M. B. : Leydig cell function in men with disorders of spermatogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 244, 1974.
- 8) Smals, A. G. H., Kloppenborg, P. W. C., Pieters, G. F. F. M., Losekoot, D. C. and Benraad, Th. J. : Basal and human chorionic gonadotropin-stimulated 17α -hydroxyprogesterone and testosterone levels in Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47 : 1144, 1978.
- 9) Steinberger, E., Smith, K.D., Tcholakian, R.K., Chowdhury, M., Steinberger, A., Fisher, M. and Paulsen, C. A. : Steroidogenesis in human testes. In: *Male Fertility and Sterility*, ed. R. E. Mancini and L. Martini : p. 149, Academic Press, New York, 1974.
- 10) Hosaka, M., Oshima, H. Nankin, H. and Troen, P. : Studies of the human testis. XI. Leydig cell clusters and levels of intratesticular testosterone and 20α -dihydroprogesterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47 : 1164, 1978.
- 11) Hosaka, M., Oshima, H. and Troen, P. : Studies of the human testis. XIV. Properties of C17-C20 lyase. *Acta Endocrinol. (Kbh)* 94 : 389, 1980.
- 12) Ahmad, K. N. Lennox, B. and Mack, W. S. : Estimation of the volume of Leydig cells in man. *Lancet* ii : 461, 1969.
- 13) Nakajin, S. and Hall, P. F. : Microsomal cytochrome P-450 from neonatal pig testis. Purification and properties of a C₂₁ steroid side-chain cleavage system (17α -hydroxylase-C17-20 lyase). *J. Biol. Chem.* 256 : 3871, 1981.
- 14) Oshima, H., Nankin, H. R., Troen, P., Yoshida, K. and Ochi-ai, K. : Leydig cell number and function in infertile men. In: *The Testis in Normal and Infertile Men*, ed. P. Troen and H. R. Nankin : p. 445, Raven Press, New York, 1977.
- 15) Yanaihara, T. and Troen, P. : Studies of the human testis. I. Biosynthetic pathways for androgen formation in human testicular tissue in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34 : 783, 1972.

クラインフェルター症候群における 精巢内テストステロン濃度、 ならびにステロイド生成酵素

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

木下裕三, 穂坂正彦, 西村隆一

クラインフェルター症候群では、精巢内テストステロン濃度とステロイド生成酵素活性の両者とも、単位重量あたりでは特発性乏精子症ならびに正常精子形成能を有した精索静脈瘤症例に比較して高い。しかし、クラインフェルター症候群は精巢容量が著しく小さいため、一精巢あたりでは逆にステロイド生成能は低下している。同症候群では、 3β -水酸基脱水素酵素がコントロールに比して比較的よくその活性が維持されているのに対し、 17α -水酸化酵素、C17-20側鎖切断酵素、 17β -水酸基脱水素酵素が一精巢あたりとして活性が低い。さらに、クラインフェルター症候群の精巢におけるプレグネノロンからテストステロンの生成経路は正常とは異り、 4β -3-oxosteroid pathway による傾向を示していた。

(受付：昭和59年12月17日・特掲)

ヒトの射精精子膜面の Concanavalin A Receptor

Concanavalin A Receptors on the Plasma Membranes of the Human Ejaculated Sperm

滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫教授)

高山秀則
Hidenori TAKAYAMA

Department of Urology, Shiga University of Medical Science
(Director: Prof. Tadao Tomoyoshi)

正常精液, 乏精子症, 無力精子症における精子頭部表面の Concanavalin A (Con A) のレセプターを走査電子顕微鏡にて観察した. レセプターは Con A に horseradish peroxidase と diaminobenzidine が結合し, 表面上に50-100nm の顆粒状隆起として認められた. 精子頭部膜上のレセプターの分布状態より, 均等密分布型, 疎分布型, 局部的分布型, 無反応型の精子が区別された. 精子頭部が変形した不定形精子や人工産物や附着部が表面にあつてレセプターの観察が困難なものもあり, これらは不定形および判定不能精子とした. レセプターの分布状態より正常では均等密分布型が最も多くみられるが, 乏精子症では局部的分布型や無反応型の精子が非常に多くなり, 無力精子症では各分布型が一様に認められた. このことから, 男性不妊症の精子では Con A receptor に関連する物質の変化があることがわかった.

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (2), 149-155, 1985)

緒言

精巣で形成された精子は精巣上体を通過する時, 射精により精漿と接触する時に種々なる機能的, 形態的, 生化学的な特異な変化を起すことが知られている. 精子表面に存在する sperm-coating antigens, あるいは substances がこのような現象にともない変化し, 受精に重要な意義をもつていられるとされている. これらの物質の1つに concanavalin A (Con A) と特異的に結合する receptor がある. 精子表面の Con A receptor は精巣上体での精子の成熟過程や capacitation によりその分布状態や分布密度が変化することが報告されている¹⁻⁵⁾.

このような精子表面の Con A receptor の研究はヒトを対象としたものが少なく, また, 男性不妊との関係について検討した報告は認められない.

細胞表面の Con A receptor を形態的に電子顕微鏡にて観察する方法には種々あるが, 走査型電子顕微鏡 (SEM) にて Con A-peroxidase-diaminobenzidine (DAB) の反応物を観察するとビーズ様の隆起として認

められるという Bretton⁶⁾ や Baccetti⁸⁾ の方法に準じ, 精子表面の Con A receptor を観察した.

研究目標は正常の精液所見を呈し, 受精能の確認されている正常精液中の精子と不妊症の確認されている乏精子症, 無力精子症での精子とにおける表面の Con A receptor の分布領域および状態に差があるかどうかを観察することにある. つまり SEM 上の形態的に同様の精子に生化学的, 質的な相違があるかどうかを検討した.

材料および方法

正常精液は子供を有する父親および精管結紮希望者の有志者4症例 (年齢37~48歳) から得られたもので, 精液所見は正常であつた.

異常精液は不妊を主訴に来院し, 妻の方に不妊の原因がなく, また男性にも明らかな異常所見のない, いわゆる特発性男性不妊症と診断され, 精液所見にて無力精子症 (精子濃度が $40 \times 10^6/ml$ 以上あるが, 運動率が30% 以下のもの) を呈した3例 (年齢; 33~38歳), 乏精子

症の9例(年齢:28~41歳)から得たものである。

手淫により採取された精液は1~2時間後、燐酸緩衝生理食塩水(PBS) pH 7.4にて2~3回洗浄後の精子を次のように Baccetti ら⁹⁾の方法の変法にて処置した。

- 1) Con A (100 μ g/ml PBS) と室温にて30分間反応させる。
- 2) PBS にて3回洗浄。
- 3) horseradish peroxidase (50 μ g/ml PBS) と室温にて30分間反応させる。
- 4) PBS にて3回洗浄。
- 5) PBS 緩衝の2.5%グルタルアルデヒド溶液にて4 $^{\circ}$ C, 30分間固定する。
- 6) PBS にて3回洗浄。
- 7) DAB (3,3-diaminobenzidine \cdot 4HCl) 液にて室温で20分間反応させる。
- 8) DAB 液中0.1% H₂O₂ 液にて5分間反応。
- 9) PBS にて3回洗浄。
- 10) PBS 緩衝1%オスミウム酸液に4 $^{\circ}$ C, 1時間固定する。

対照実験としては Con A の阻害剤である0.1M α -methyl-D-mannoside を1)の操作の Con A 液に加えて施行した。また、Con A の結合状態の観察と関係なく、精子の通常の SEM 観察が比較対象のため必要になるので、これには操作5)10)を行った。

以上の操作の終わった精子は Mazia ら⁹⁾や Sanders ら¹⁰⁾の方法に準じ、poly-L-lysine を被覆した8 \times 8mm ぐらいの大きさのガラス上に接着させ、PBS にて洗浄後、ガラスのまま型のごとくエタノール系列にて脱水し、臨界点乾燥後、金、パラジウムにてイオンコーティングし、日立 S-900走査型電子顕微鏡にて観察した。

1症例につき3~5枚のガラス上の標本を作り、1枚の標本につき一定の順序にて100個の精子を観察し(Fig. 1)、Con A receptor の分布状態より精子を群に分け、それぞれの百分率を算定し、正常群と乏精子症、無力精子症における精子に Con A receptor の相違があるかを検討した。

結 果

1. 正常群

Con A を反応させていない通常の SEM 観察では、精子頭部は次のような形態を呈した。

最も多く見られるものは、軽度扁平な卵円形を呈し、表面は平滑で、時に acrosomal cap 部に陥凹を認めるものである(卵円型, oval type)。次いで多く見られるものは先端部が長細くなっているもので(先細型, tapering type)、その他には著しく変形して一定の形態を示

さないもの(不定型, amorphous type)などが観察された。さらに詳しく観察すると、卵円型、先細型とともに acrosomal cap と postacrosomal region との境界にはち巻をしたような隆起を認め、時には postacrosomal region に Fig. 2 にみるように微細顆粒が平行に幾列も規則的に並んでいるのが認められる。したがって、この状態は後述の Con A receptor の反応物と間違わないように注意が必要である。

頭部からは続いてくびれた状態の頸部となり、尾部の middle principal piece, end piece と連なっている。

対照実験としておこなった Con A 阻害剤, α -methyl-D-mannoside を作用させた標本では精子頭部、尾部すべてに反応物は附着せず、表面は平滑であるが、Con A 反応の実験群では精子表面に50-80nm の顆粒状隆起が附着してみられ、これが Con A-peroxidase-DAB 反応物、つまり Con A receptor であることがわかる。

この反応顆粒の精子頭部での分布状態は全精子において一定でなく、次のような5つの分布形態に分けられた。

(a) 頭部全体にわたり、部位的にも分布密度においても、ほぼ均一に密に分布しているもの(均等密分布型, diffusely dense type) (Fig. 3, 4)。

(b) 頭部全体にわたり分布しているが、分布密度が疎であるもの(疎分布型, sparse type)。

(c) 頭部全体にわたり分布せず、部位的に所々に密集して分布しているもの(局所的分布型, patchy type) (Fig. 6)。

(d) 頭部全体にほとんど反応顆粒が認められないもの(無反応型, non-reactive type)。

(e) 精子頭部が不定型であつたり、表面に人工産物、あるいは附着物質が存在する場合は全く不規則に反応顆粒が認められたため、判定不能(undetermined)とした。

正常群4症例につき Con A 反応顆粒の分布状態を卵円型、先細型精子の区別をせず、表面構造がよく保たれているものに対し観察したところ、Table 1のごとく、4例の平均は均等密分布型46%、疎分布型13%、局所的分布型12%、無反応型6%であり、判定不能精子は23%に認められた。

2. 無力精子症

無力精子症3例についても精子頭部の Con A 反応顆粒の分布状態を観察したところ、Table 1のごとく、均等密分布型14%、疎分布型16%、局所的分布型(Fig. 7)20%、無反応型20%で、不定形精子および判定不能精子が31%であつた。正常群に比し、均等密分布型が減少し、局所的分布型、無反応型が増加した。

Table 1 Distribution Pattern of Con A Receptors on Ejaculated Sperms

Distribution type	Diffusely dense	Sparse	Patchy	Non-reactive	Amorphous or Undetermined
Normozoospermia (4 cases)	46%	13%	12%	6%	23%
Asthenospermia (3 cases)	14%	16%	20%	19%	31%
Oligozoospermia (9 cases)	4%	6%	19%	33%	38%

3. 乏精子症

9例の乏精子症について精子頭部の Con A 反応顆粒の分布をみると、Table 1 に示すごとく、平均で均等密分布型 4%、疎分布型 (Fig. 5) 6%、局部的分布型 19%、無反応型 (Fig. 8) 33%、不定形 (Fig. 9) および判定不能精子 38% の割合で観察された。正常群と比較して均等密分布型が激減し、無反応型が著増し、不定形および判定不能精子が多く認められた。

考 察

Con A はタチナタマメ (Canavalin ensiformis, jack bean) の種子より得られる蛋白質、レクチンの一つで、 α -D-glucopyranosyl, α -D-mannopyranosyl, β -D-fructofuranosyl 残基を有する糖、または糖蛋白と特異的に結合する 2つの活性基を有している¹¹⁾。この性質を利用し、HRP と DAB をも結合させ電子顕微鏡的に細胞表面の Con A 結合部位を可視化することが開発された¹²⁾。また、この方法で行った Con A 結合部位は SEM にて観察すると Bretton ら⁷⁾ や Baccetti ら⁸⁾ のいうピーズ様の隆起として認められる。この実験においても同様の所見が得られたが、著者はこれを顆粒状隆起、または反応顆粒と表現した。

精子表面の研究にレクチンを使っておこなったのは Kashiwabara ら¹³⁾ が最初であり、soy bean agglutinin がブタの精子に対して尾部と尾部との凝集反応を生ぜしめることを報告した。Con A に関しては、マウスやラットの精子は Con A により凝集することを示した Edelman & Millette¹⁴⁾ の報告が最初である。その後、精子の Con A receptor の存在が放射線同位元素を使って定量的に測定された報告¹⁵⁾ や蛍光抗体法により光学顕微鏡的に証明された¹⁶⁾。

電子顕微鏡的に Con A receptor の局在を知る方法は Bernhard & Avrameas¹²⁾ により報告され、細胞膜上に存在する Con A 反応部位に結合した Con A を HRP と DAB を結合させ、透過電子顕微鏡にて電子密度の高い反応物として観察するものである。この方法を Gordon ら¹²⁾ はウサギやヒトの精子に施行し、PBS で洗浄した射精精子はともに精子頭部全体に Con A の結合を認め、PBS で洗浄しなかつた場合には Con A

との結合はみられなかつたと報告している。また、hemocyanin や ferritin を Con A にラベルした研究¹⁵⁾ でも精子頭部に均一に Con A receptor のあることが示されている。

このような電子顕微鏡レベルでの Con A receptor の観察では微細な receptor の分布状態が理解されることより、精巣が精子上体を通過することにより生ずる精子の成熟過程や capacitation による変化を研究する一つの手段としての receptor の変化がその marker として利用されている。Gordon⁸⁾ はウサギの精巣上体頭部の精子は Con A 結合を示さないが、精巣上体尾部の精子では頭部全体に強い Con A 結合を示し、capacitation を起した精子では postacrosomal cap には結合をみるが acrosomal plasma membrane では Con A receptor は消失してくるという。

同様な結果は蛍光抗体法でも報告されている^{4, 5)}。しかし、精巣上体の頭部から尾部への通過時や射精後の精子頭部での Con A 結合の濃度にはさほど相違を認めないという報告もある⁶⁾。

ヒト精子に関しては Con A receptor の報告はきわめて少なく、射精精子において頭部に Con A receptor が密に存在すること¹⁾、*in vitro* での capacitation により精子頭部の con A receptor は減少消失する^{5, 18)} などの報告をみるのみである。Con A receptor を SEM により観察する方法はいくつか存在するが、精子表面のこの receptor の観察をしたものは Baccetti ら⁸⁾ の報告のみである。この方法は Con A-peroxidase-iron dextran-diaminobenzidine の反応物が顆粒として SEM で観察されるもので、また X線による分析電子顕微鏡にて定量的にも測定できる利点がある。これによると精子頭部に密に Con A receptor が存在し、尾部では疎であるという前述の諸結果と同様の結果である。しかし、この論文は方法論としてのもので、精子の Con A receptor の分布に関する詳しい報告はみられない。

著者の実験ではこの Baccetti らの方法での iron dextran の結合操作をはぶいた Con A-peroxidase-diaminobenzidine の反応物を SEM で観察したものであるが、receptor はほぼ同様の顆粒として認められた。また、原法の Bretton ら⁷⁾ の線維芽細胞での Con A receptor

の形態は beadlike prominences と表現しており、この実験でみられた顆粒とよく一致した。

このように本実験での方法による Con A receptor は SEM では顆粒状に観察されるが、精子での観察報告はなく、他の方法による SEM での報告もみられない。

TEM での切片上での精子表面の Con A receptor の分布観察では分布の局在を知るのに不十分であり、この点 SEM 観察では三次元的局在をみるのに有益である。

正常精液所見を呈した正常群での精子頭部は形態的に卵円形、あるいは先細形であるにかかわらず、Con A receptor の分布状態は均等密分布、疎分布、局所的分布、無反応と異なつたものがあつた。

一方、無力精子症、乏精子症の精子頭部においても同様の Con A receptor の分布状態を認めたが、分布型により占める精子の割合が異なつていることがわかつた。精子の形態が保たれ Con A receptor の分布が確認できる精子での割合をみると、正常群では均等密分布型、疎分布型、局所的分布型、無反応型がそれぞれ60%、17%、16%、7%に見られたが、無力精子症ではそれぞれ21%、24%、28%、27%となり、乏精子症では7%、9%、31%、53%の割となり、patchy type が増加し、Con A receptor の認められない精子が非常に多く、約半数を呈した。

正常精液中の精子の頭部表面の Con A receptor の分布状態は前述のごとく各種動物やヒトの文献から、頭部全体に密に存在するのが一般的であり、この実験でも判別できる精子に関しては60%がこの均等密分布であつたことから、このような Con A receptor の分布を呈するものが正常精子といえる。一般に Con A receptor の細胞表面での分布は未固定の細胞では膜表面上での移動があることが知られており、とくに温度条件によりレクチン結合の状態が異なり、clustering とか patching が生じ、また再配列により均等な分布状態にもなるとい¹⁹⁾。したがって同一条件下においておこなつた本実験にて精子頭部では均等密分布以外の局所的分布、疎分布がみられたが、これが実際上の Con A receptor 分布かは今後、他の方法で確認する必要がある。

しかしながら、無力精子症、乏精子症における精子においては正常群と比し、正常に最も多い均等密分布型の精子は減少し、乏精子症では激減しており、また他の分布型の精子や Con A receptor のみられない精子が増加していることから、精子頭部の表面において Con A receptor に関連する物質の変化が生じたことは明らかだといえる。

今後、このような Con A receptor の研究から、形

態学的に鑑別できない精子においても受精能力を有する精子と異常精子とを鑑別できる可能性があり、また男性不妊症との関連性においても1つの marker として利用できるかも知れない。

文 献

- 1) Gordon, M., Dandekar, P. V. and Bartoszewicz, W.: Ultrastructural localization of surface receptors for Concanavalin A on rabbit spermatozoa, *J. Reprod. Fertil.* 36: 211, 1974.
- 2) Gordon, M., Dandekar, P. V. and Bartoszewicz, W.: The surface coat of epididymal, ejaculated and capacitated sperm, *J. Ultrastruct. Res.* 50: 199, 1975.
- 3) Gordon, M.: Male Reproductive System-Fine structure analysis by scanning and transmission electron microscopy, (Yates, R. D. and Godon M. ed.) p15, New York, Masson Publishing U. S. A., Inc., 1977.
- 4) Koehler, J. K. and Sato, K.: Changes in lectin labeling pattern of mouse spermatozoa accompanying capacitation and the acrosome reaction. *J. Cell Biol.* 79: 165a, 1978.
- 5) Koehler, J. K.: Lectins as probes of the spermatozoon surface, *Archiv. Androl.* 6: 197, 1981.
- 6) Nicolson, G. L., Usui, N., Yanagimachi, R., Yanagimachi, H. and Smith, J. R.: Lectin-binding sites on the plasma membranes of rabbit spermatozoa-changes in surface receptors during epididymal maturation and after ejaculation. *J. Cell Biol.* 74: 950, 1977.
- 7) Bretton, R., Clark, D. A. and Nathanson, L.: The cytochemical detection of concanavalin-A binding on cell surface by scanning electron microscopy, *J. Microscopie*, 17: 93, 1973.
- 8) Baccetti, B. and Burrini, A. G.: Detection of concanavalin A receptors by affinity to peroxidase and iron dextran by scanning and transmission electron microscopy and X-ray microanalysis. *J. Microscopie*. 109: 203, 1977.
- 9) Mazia, D., Schatten, G. and Sale, W.: Adhesion of cells to surfaces coated with polylysine-application to electron microscopy, *J. Cell Biol.* 66: 198, 1975.
- 10) Sanders, S. K., Alexander, E. L. and Braylan, R. C.: A high-yield technique for preparing cells fixed in suspension for scanning electron microscopy. *J. Cell Biol.* 67: 476, 1975.
- 11) Goldstein, I. J., So, L. L., Yang, Y. and Collies, Q. C. I.: Protein-carbohydrate interaction, XIX, The interaction of concanavalin A with IgM and the glycoprotein phy-

- tohemagglutinins of the waxbean and the soybean. *J. Immunol.* 103 : 695, 1969.
- 12) Bernhard, W. and Avrameas, S. : Ultrastructural visualization of cellular carbohydrate components by means of concanavalin A. *Exptl. Cell Res.* 64 : 232, 1971.
 - 13) Kashiwabara, T., Tanaka, R. and Matsumoto, T. : Tail to tail agglomeration of bull spermatozoa by phytoagglutinins present in soy beans. *Nature* 207 : 831, 1965.
 - 14) Edelman, G. M. and Millette, C. F. : Molecular proves of spermatozoan structures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 68 : 2436, 1971.
 - 15) Nicolson, G. A. and Yanagimachi, R. : Terminal saccharides on sperm plasma membranes: Identification by specific agglutinins, *Science* 177 : 276, 1972.
 - 16) Gall, W. E., Millette, C. F. and Edelman, G. M. : *Physiology and Genetics of Reproduction* (E. M. Fuchs, ed.) Part B, p241, New York, Plenum.
 - 17) Kinsey, W. H. and Koehler, J. K. : Fine structural localization of concanavalin A binding sites on hamster spermatozoa. *J. Supramol. Struct.* 5 : 185, 1976.
 - 18) Talbot, P. and Chacon, R. : A new technique for rapidly scoring acrosome reactions in human sperm. *J. Cell Biol.* 83 : 208a, 1979.
 - 19) Nicolson, G. L. : The interactions of lectins with animal cell surfaces. *Int. Rev. Cytol.* 39 : 89, 1974.

Concanavalin A receptors on the plasma membranes of the human ejaculated sperm

Hidenori Takayama

Department of Urology, Shiga University
of Medical Science
(Director : Prof. Tadao Tomoyoshi)

Ejaculated sperms from four cases of normo-

zoospermia, nine of oligozoospermia and three of asthenospermia were used for the demonstration of concanavalin A (Con A) receptors on the surface membrane of sperm.

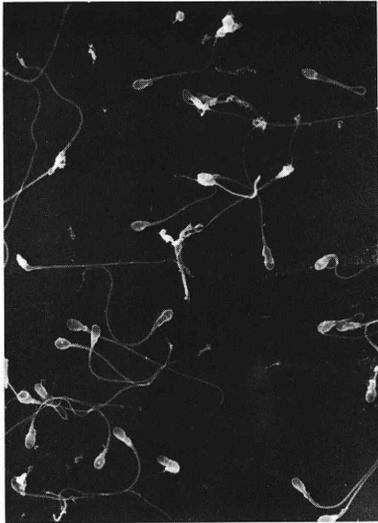
Ultrastructural visualisation of the receptors on sperm under scanning electron microscopy (SEM) was achieved by binding of Con A which was rendered granular prominences by the horseradish peroxidase (HRP)-diaminobenzidine (DAB) reaction.

Distribution of Con A receptors on the oval or tapering shaped sperm in normozoospermia was classified into the following four types according to the distribution pattern: a) diffusely dense type (Diffusely dense Con A receptors cover the entire head.) b) patchy type (The receptors are distributed in patchy form on a part of the head.) c) sparse type (The receptors cover sparsely the entire head.) d) non-reactive type (No reaction product is visible on the entire head).

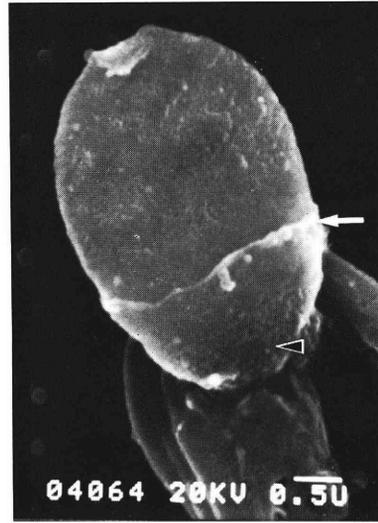
In normozoospermia, diffusely dense, patchy, sparse and non-reactive type of the receptor distribution on the sperm head were observed in the percentage of 46, 13, 12 and 6, respectively. 23% of the observed sperms were amorphous or undetermined the presence of receptors due to the artifacts on the sperm surface.

In athenospermia, diffusely dense, patchy, sparse and non-reactive types were 14%, 16%, 20% and 19%, respectively and were 4%, 6%, 19% and 33%, respectively in oligozoospermia. The result showed that the distribution pattern of receptors for Con A in normozoospermia was different from that in asthenospermia and oligozoospermia. It suggests that the biochemical constituents containing receptor molecules for Con A are different between normal sperm and the sperm from infertile men. Such a change in sperm coat may participate in infertility.

(受付 : 昭和59年 8 月20日)



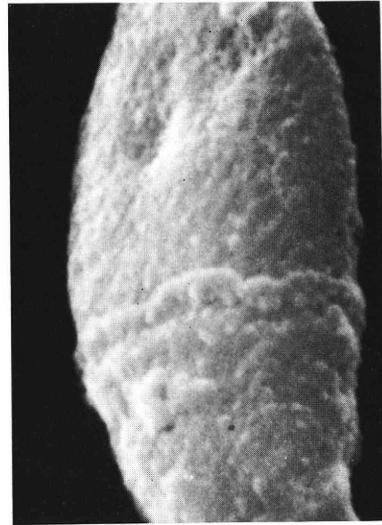
1



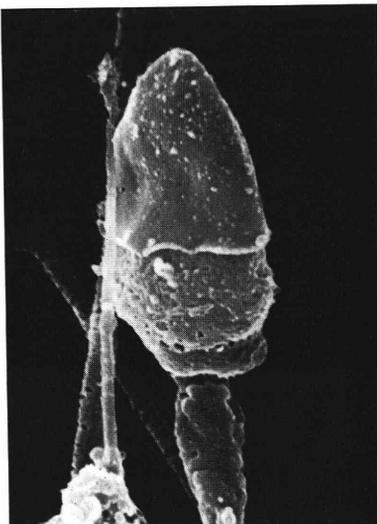
2



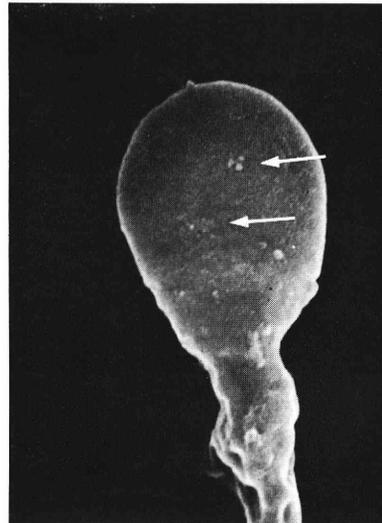
3



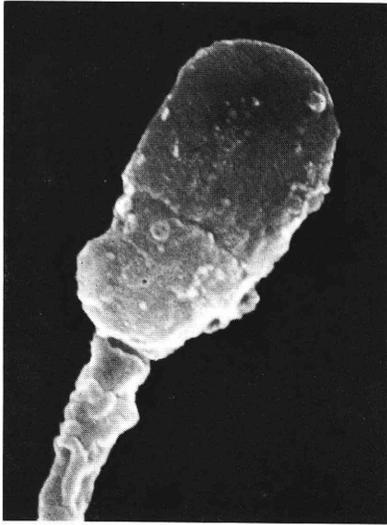
4



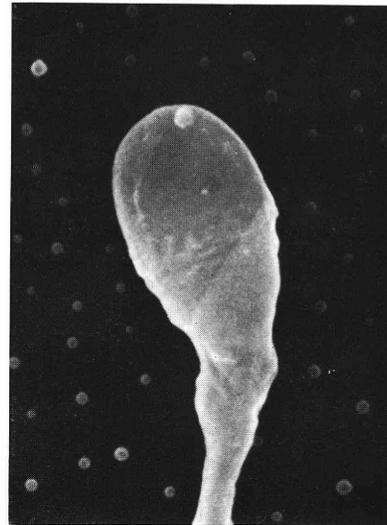
5



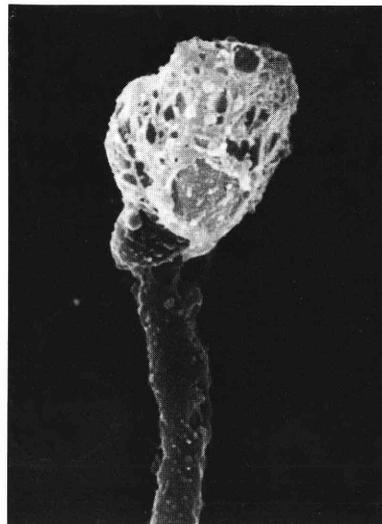
6



7



8



9

- Fig. 1 Low power SEM picture of sperm which adhere to the glass, in normozoospermia. $\times 650$
 Fig. 2 Oval sperm head in control study without an incubation of Con A. Note that band-like ridge in the equatorial segment (arrow) and many granules on the postacrosomal region (arrowhead). $\times 18,000$
 Fig. 3 Con A-treated sperm head in normozoospermia. Con A reactive granules are seen diffusely and densely on the entire head. (Diffusely dense type of Con A distribution pattern) $\times 12,500$
 Fig. 4 High power view of Fig. 3. Dense granules are clearly observed on the surface. $\times 25,500$
 Fig. 5 Sperm head and neck seen in oligozoospermia. Uniformly sparse granules are present on the entire head and neck. (Sparse type of Con A distribution pattern) $\times 15,000$
 Fig. 6 Oval sperm head seen in normozoospermia. Con A reactive granules are visualized in a patchy form (arrow). (Patchy type of Con A distribution pattern) $\times 15,000$
 Fig. 7 Sperm head showing a patchy type distribution (arrow), seen in asthenospermia. $\times 16,000$
 Fig. 8 Oval sperm head seen in oligozoospermia. Con A reactive granules are not present on any surface. (Non-reactive type of Con A distribution pattern) $\times 12,000$
 Fig. 9 Amorphous sperm head seen in oligozoospermia. Con A reactive granules are clearly observed on the neck and tail portion, but those on the head are undetermined due to the deformity. (Amorphous type of Con A distribution pattern) $\times 12,000$

乏精子症に対する八味地黄丸の効果と末梢血中 ホルモン値の変動について

Clinical Effects and Hormonal Changes on the Treatment with Chinese Herb Medicine (HACHIMI-JIYOU-GAN) to Infertile Men

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）

内藤善文 吉田英機 今村一男
Yoshifumi NAITOH Hideki YOSHIDA Kazuo IMAMURA

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

男性不妊症のうち精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症に対して八味地黄丸の内服療法を試み、治療前後の末梢血中の LH, FSH, Prolactin (PRL), Testosterone (T)および Estradiol- 17β (E_2) 値を RIA 法により測定し、精液所見の改善効果との関係について検討し、次の結果を得た。

1. 乏精子症52例中11例において妊娠に成功し、精液所見上55.8%が臨床的に有効と判定された。
2. 従来の薬物に対して、4ないし8週という比較的早期に効果が発現した。
3. 治療前後の末梢血中 LH, PRL, T 値はほとんど変動は認めなかつた。また FSH, E_2 値は無効群では変動を認めなかつたが、有効群では FSH 値の低下 ($p < 0.05$) と E_2 値の上昇 ($p < 0.001$) が特徴的であつた。

以上より八味地黄丸は軽度乏精子症の初期治療に有用と考えられ、造精機能、副性器機能あるいは内分泌環境に対し、直接ないしは間接的に作用していることが示唆された。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (2), 156-162, 1985)

緒 言

男性不妊症の原因としては、特別な先天的あるいは後天的原因が見あたらぬのに造精機能が障害されている、いわゆる特発性造精機能障害が多く、全体の約70~80%を占めている。しかし男性不妊症の治療法はいまだ十分確立されてはならず、治療に際して困難をきわめることが多いが、一般的にはまづ非内分泌的療法を試みる事が推奨されている。

近年和漢薬はその効能について再認識されはじめ、泌尿器科領域においても諸種疾患に使用されており、その治療成績についての報告も多い。

八味地黄丸は一般に排尿障害¹⁻⁹⁾ およびインポテンス¹⁰⁾に対して効果があるといわれているが、我々の教室では男性不妊症のうち、乏精子症患者に対して本剤の内

服療法を試み、精液所見の改善とその臨床的有用性について発表してきた^{11,12)}。

今回我々はさらに症例を増やして八味地黄丸の臨床的効果について検討するとともに、八味地黄丸の内分泌系に及ぼす影響を知る目的で、本剤投与前後における末梢血中のホルモン—LH, FSH, Prolactin (PRL), Testosterone (T) および Estradiol- 17β (E_2) を測定し、その変動について若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

症例は1980年3月より1982年12月末までに昭和大学医学部附属病院泌尿器科不妊外来を訪れた男性不妊症患者のうち、とくに尿路・性器の異常を認めなかつた症例のなかから、5日以上禁欲の後、手取的に採取した精液所見より、精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症と診断さ

れた52例を選んで対象とし、さらにこれらを精子濃度 $10 \times 10^6/ml$ 以上の軽度精子症群35例と精子濃度 $10 \times 10^6/ml$ 以下の高度精子症群17例の2群に分類した。

年齢は24歳から42歳までで平均 32.2 ± 3.6 歳、不妊期間は1年から11年で平均 4.5 ± 2.8 年である。これら特発性男性不妊症患者の妻は全例とも婦人科的精査により健常であることが確かめられている。

これらの症例に対して Table 1 に示したツムラ八味地黄丸エキス顆粒(2.5g/包)を朝夕食前の2回、12週間以上経口投与した。

精液検査は治療前に2回以上施行し、その最も良い値を前値とし、投与開始後は原則として4週間毎に測定し、その平均値を後値として Table 2 に示した効果判定基準に従ってその臨床的効果について判定した。ただし高度精子症については精子濃度が $10 \times 10^6/ml$ 以上に改善しなかつた場合は有効とは判定しなかつた。

Table 1 Composition of HACHIMI-JIOU-GAN

Jiou	: Rehmanniae Radix	6.0g
San-shu-yu	: Corni Fructus	3.0g
San-yaku	: Dioscorea Rhizoma	3.0g
These 3 herbs are used for alimentation and increasing of sexual potency or libido		
Buku-ryoh	: Poria	3.0g
Taku-sha	: Alismatis Rhizoma	3.0g
These 2 herbs are used for diuresis		
Bo-tan-pi	: Mautan Radicis Cortex	2.5g
used to improve blood circulation		
Kei-shi	: Cinnamomi Ramus	1.0g
used to releave muscle tension or reduce anxiety		
Bu-shi	: Aconiti Tuber	0.5g
used to increase regeneration		

Table 2 効果判定基準
(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 $5 \times 10^6/ml$ 未満の例では治療後 $10 \times 10^6/ml$ 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	: ほとんど変化のみられなかつた場合
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	

Table 3 Volume of Semen

ml	oligozoospermia		whole
	moderate	severe	
~5	5/6	5/4	10/10
5~2	28/28	11/12	39/40
2~	2/1	1/1	3/2

Number of case; before/after treatment

Table 4 Sperm Density

$\times 10^6/ml$	oligozoospermia		whole
	moderate	severe	
~40	—/21	—/2	—/23
40~30	7/7	—/0	7/7
30~20	15/4	—/1	15/5
20~10	13/3	—/1	13/4
10~	—/0	17/13	17/13

Number of case; before/after treatment

末梢血中ホルモン(LH, FSH, PRL, T, E₂)は投与前と投与後8週ないしは12週に採血し、血清分離、凍結保存の後、キットによるRIA法により測定した。

なお平均値は精液所見については mean \pm S.D. で示し、末梢血中ホルモン値については mean \pm S.E. で示し、Student's t-test にて統計処理した。

結果

(I) 精液所見について

a) 精液量 (Table 3)

精液量の投与前全症例平均値は $3.8 \pm 1.4ml$ であつたのに対し、投与後 $4.0 \pm 1.3ml$ であり、投与前後での差はほとんどみられなかつた。

b) 精子濃度 (Table 4)

軽度精子症では精子濃度の投与前平均値は $(22.3 \pm 7.6) \times 10^6/ml$ 、投与後 $(55.4 \pm 34.8) \times 10^6/ml$ と有意($p < 0.001$)に改善され、高度精子症においても投与前 $(3.9 \pm 3.1) \times 10^6/ml$ が投与後 $(15.2 \pm 30.3) \times 10^6/ml$ と改善する傾向を認めた。

c) 運動率 (Table 5)

運動率の投与前全症例平均値は $47.4 \pm 20.8\%$ 、投与後は $54.7 \pm 19.0\%$ と有意($p < 0.001$)に改善された。また運動率60%以上の症例は投与前には19例(36.5%)であつたが、投与後31例(59.6%)と改善され、運動率40%以下の症例は15例(28.8%)から5例(9.6%)に減少した。

d) 総精子数

Table 5 Sperm Motility

%	oligozoospermia		whole
	moderate	severe	
~60	15/22	4/9	19/31
60~40	12/10	6/6	18/16
40~	8/3	7/2	15/5

Number of case ; before/after treatment

総精子数の経時的变化を Fig. 1に示した. 軽度乏精子症での投与前平均値は $(81.7 \pm 43.9) \times 10^6$, 投与後 $(216.7 \pm 141.0) \times 10^6$ と有意 ($p < 0.001$) に改善された. また投与前の総精子数はほとんど 200×10^6 以下であつたが, 投与3カ月にして35例中15例 (42.9%) が 200×10^6 以上に改善され, そのうちの7例が妊娠に成功した. また 100×10^6 以上に改善された11例中2例にも妊娠が成立した.

高度乏精子症では投与前平均値は $(17.7 \pm 18.5) \times 10^6$, 投与後 $(70.4 \pm 148.7) \times 10^6$ と有意 ($p < 0.001$) に改善されたが, 投与前値はほとんど 50×10^6 以下であり, 630×10^6 にまで改善した1例にのみ妊娠に成功した.

Table 6 Anomaly Rate of Sperm

%	oligozoospermia		whole
	moderate	severe	
0~20	29/34	9/14	34/48
20~40	5/1	6/3	11/4
40~	1/0	2/0	3/0

Number of case ; before/after treatment

e) 総運動精子数

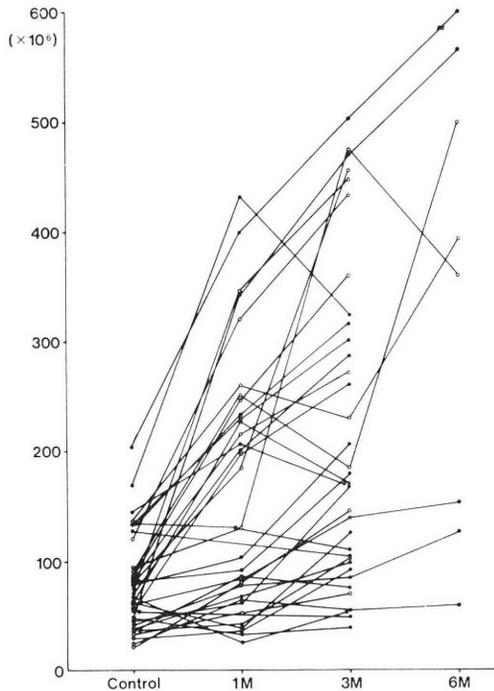
総運動精子数の変化は総精子数の変化とほぼ同じであつた.

f) 精子奇形率 (Table 6)

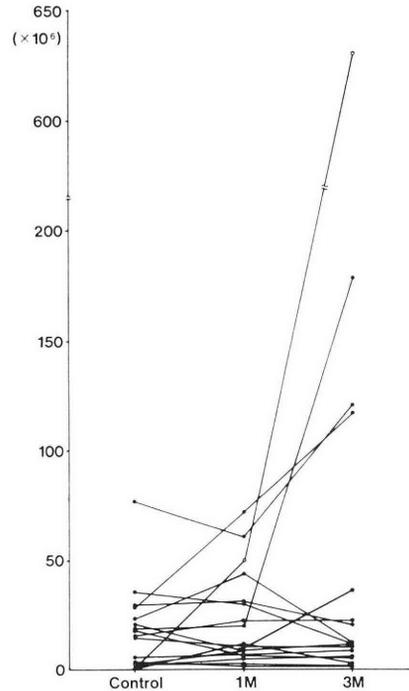
精子奇形率は20%以内を正常域と判断しているが, 20%以上の奇形を有する症例は軽度乏精子症では投与前6例 (17.7%) が, 投与後1例 (2.9%)と, また高度乏精子症でも8例 (47.1%) が, 3例 (17.6%)と減少した. そして投与後には40%以上の奇形を有する症例は一例も認めなくなつた.

(II) 臨床的評価について (Table 7)

全症例中11例 (21.2%) が妊娠に成功し, これら妊



Moderate Oligozoospermia
(below 40 million/ml, above 10 million/ml)



Severe Oligozoospermia
(below 10 million/ml)

Fig. 1 Changes of total sperm count ; ○ is pregnancy ; ● is non-pregnancy

Table 7 Evaluation of Clinical Effect

	moderate oligozoospermia	severe oligozoospermia	total
cases	35	17	52
pregnancy	10(28.6%)	1(5.9%)	11(21.2%)
improvement	15(42.9%)	3(17.6%)	18(34.6%)
clinical effect	25(71.4%)	4(23.5%)	29(55.8%)

Evaluated for "Improvement" when sperm density became over 200%, but in severe oligozoospermia moreover above 10 million/ml. "Improvement" and "Pregnancy" were dealt with "Clinical Effect"

娠例では総て判定基準の有効条件をみたしており、精液所見上の臨床的有效率は55.8%であった。特に軽度乏精子症においては約4人に1人の割合で妊娠に成功し、臨床的有效率は71.4%という結果であった。また八味地黄丸投与中の副作用としては3例に胃腸障害がみられた以外はほとんどなく、血液一般・生化学的検査にも何ら著変を認めなかった。

(Ⅲ) 末梢血中ホルモン値について (Fig. 2)

各ホルモン値の変動については、本稿では有効群と無効群とに分類して検討した。

a) LH

LH 値の変化は、有効群では投与前平均値11.7±4.6 mIU/ml、投与後11.2±4.9mIU/ml で、無効群では13.9±5.6mIU/ml が12.4±mIU/ml と全体的にやや低下する傾向はあるものの有意差はなかった。

投与前値を比較してみると、有効群は無効群より有意 (p<0.05) に低値であった。

b) FSH

FSH 値については、有効群では投与前平均値13.6±6.0mIU/ml、投与後12.4±5.2mIU/ml と正常域内ではあるが有意 (p<0.05) に低下した。無効群では投与前

11.0±5.5mIU/ml、投与後10.4±4.6mIU/ml とほとんど変動はなかった。

投与前値を比較すると、有効群は無効群より有意 (p<0.02) に高値であった。

c) Prolactin (PRL)

PRL 値については、有効群では投与前10.5±4.2ng/ml、投与後10.9±3.9ng/ml、無効群ではそれぞれ10.8±4.4ng/ml、11.4±3.5ng/ml であり、ほとんど変動は認められなかった。

投与前値の比較では有意差は認められなかった。

d) Testosterone

Testosterone 値については、有効群では投与前5.95±2.10ng/ml、投与後5.55±1.74ng/ml、無効群ではそれぞれ6.47±2.05ng/ml、6.81±1.98ng/ml であり、変動は認められなかった。

投与前値の比較では有意差は認められなかった。

e) Estradiol-17β

Estradiol-17β 値については、有効群の投与前平均値30.4±11.5pg/ml、投与後42.4±19.4pg/ml と有意 (p<0.001) の上昇を示した。無効群においてはそれぞれ33.5±10.3pg/ml、37.5±12.7pg/ml であり上昇する傾向で

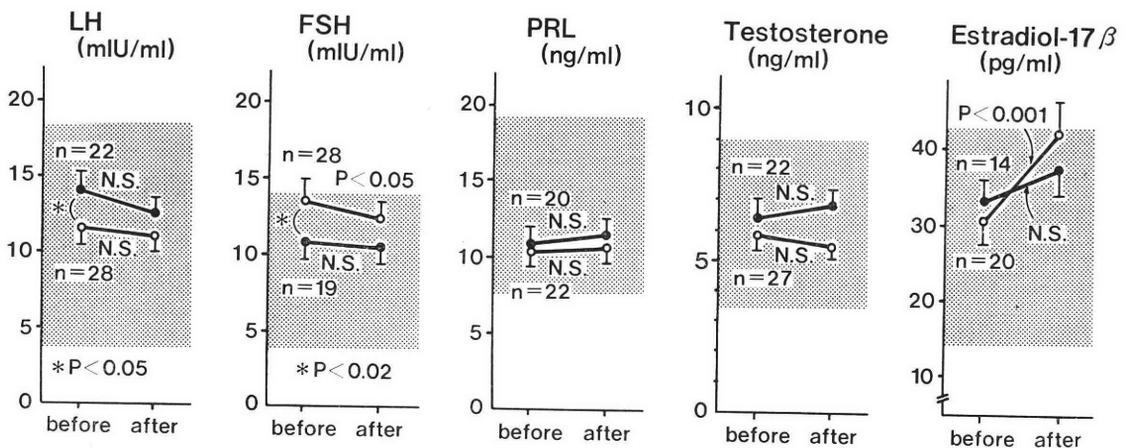


Fig. 2 Serum levels of hormones before and after treatment by TJ-7 (mean±S. E); open circle is effective groups, closed circle is non-effective groups, shadowed area shows normal regions.

あつたが有意の差は認められなかつた。

投与前値の比較では有意差は認められなかつた。

考 察

漢方領域において、八味地黄丸は一般に老人病の代表的な薬として取扱われており、排尿障害・夜間頻尿・精力減退などに対して有効とされ、特に下半身の衰弱しているものを対象として使用されている^{13,14)}。Table 1に八味地黄丸の成分とその作用について示したが、とくに地黄・山薬・山茱萸は滋養強壯強精作用のあることが知られており、性機能面での衰弱したものに使用されることも多い。

今回我々は今までに適応症として考えられていなかった乏精子症に対して八味地黄丸を使用し、精液量にはあまり変化はなかつたが、精子濃度は軽度乏精子症において平均 $(22.3 \pm 7.6) \times 10^6/\text{ml}$ が $(55.4 \pm 34.8) \times 10^6/\text{ml}$ に改善され、高度乏精子症においては平均 $(3.9 \pm 3.1) \times 10^6/\text{ml}$ が $(15.2 \pm 30.3) \times 10^6/\text{ml}$ に上昇して改善の傾向を示し、また運動率は全症例の平均値として投与前 $47.4 \pm 20.8\%$ を示していたものが投与後 $54.7 \pm 19.0\%$ と有意に改善された。

そして臨床的に乏精子症52例中11例において妊娠に成功し、精液所見では55.8%が臨床的有効と判定された。特に $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の軽度乏精子症において有効性は高く、軽度乏精子症に対する初期治療として有用であるという結果を得た。以下この結果について若干の考察を加えたい。

1. 精子形成について

八味地黄丸には血液循環改善作用(桂枝、牡丹皮)があり、精巣および副性器の血行が改善され、精巣の造精機能や精巣上体の機能がたかめられることも考えられる。

また精子形成における細胞分裂の段階の中で DNA が合成されるが、この DNA 合成において Glutathione の関与を示唆する報告があり¹⁵⁾、一方老齡ラットにおいて八味地黄丸投与により、精巣内 Glutathione 濃度が増加したとの報告があり¹⁶⁾、酵素学的な面からも精子形成過程に何らかの影響を及ぼしていることが示唆される。

八味地黄丸投与前後における精巣の生検組織像の変化については今回検討できなかつたが、別の機会にその細詳について検討したい。

2. 副性器について

幼若雄ラットに八味地黄丸を投与し、前立腺の DHT receptor の結合部位数が増加したと報告され¹⁷⁾、細胞レベルでの作用が解明されつつあるが、このことは精液の

改善に寄与することが示唆される。

3. 精子輸送について

従来よりヒトにおいては精巣内精祖細胞から分裂・分化して射精精液中に精子の出現するまでに12週前後を要する^{18,19)}とされているのに対し、八味地黄丸投与群においては4ないし8週という比較的早い時期より精液所見の改善がみられた。

この点について新陳代謝の衰えを賦活させるといわれている附子の成分の一つである mesaconitine には精管を収縮させる作用のあることが証明されており²⁰⁾、精子輸送を促進させる作用のある可能性が示唆される。

また前にふれたように、八味地黄丸には血行改善作用があり、精子輸送の促進に間接的な影響を与えているかもしれない。

4. 内分泌環境について

八味地黄丸投与による精液所見改善の機序解明の手がかりを得る目的で投与前後の LH, FSH, PRL, T, E₂ を測定した。先づ投与前の各値であるが、LH は有効例で $11.7 \pm 4.6 \text{ mIU/ml}$ であるのに対し無効例では $13.9 \pm 5.6 \text{ mIU/ml}$ と無効例が正常域内ではあるが有意に高値を示し、逆に FSH は有効例で $13.6 \pm 6.0 \text{ mIU/ml}$ 、無効例で $11.0 \pm 5.5 \text{ mIU/ml}$ と有効例が高値を示した他は、PRL, T, E₂ いずれも無効例が高値の傾向であつた。

また投与前値と投与後値とを比較してみると、FSH が有効例で $13.6 \pm 6.0 \text{ mIU/ml}$ が $12.4 \pm 5.2 \text{ mIU/ml}$ と有意に低下し、E₂ が有効例で $30.4 \pm 11.5 \text{ pg/ml}$ が $42.4 \pm 19.4 \text{ pg/ml}$ と有意に上昇した他は LH, PRL, T いずれも有意の変動はみられなかつた。

八味地黄丸には Androgen 作用はないといわれているが¹⁷⁾、今回観察された効果発現の時期およびホルモン値の動きという点で従来の薬剤とは少し異なる作用が考えられる。これが内分泌系への直接作用によるものか、あるいは二次的な結果なのかは現在まだ説明し得ないが、しかし八味地黄丸が内分泌環境へ何らかの影響を及ぼしていることは否定できない。

今後さらに他の Androgen についても測定し、八味地黄丸の内分泌環境への影響について検討する予定である。

本論文の要旨は第9回米国 Andrology 学会 (Los Angeles, 1984) において発表した。

文 献

- 1) 栗田 孝, 八竹 直, 秋山隆弘, 南 光二: 排尿障害に対する保存的治療について—特にツムラ八味地黄丸の検討—, 泌尿紀要, 25(4): 395, 1979.

- 2) 新島端夫, 上野 精, 河辺香月: 前立腺肥大症の自覚症状改善に対する八味地黄丸の効果, 泌尿紀要, 25(9): 977, 1979.
- 3) 浦田英男, 浜野耕一郎, 多田 茂, 森 幸夫, 波部英男, 森 脩, 大串典雅, 永野道夫: 前立腺肥大症における八味地黄丸の使用による排尿動態の観察, 泌尿紀要, 25(9): 983, 1979.
- 4) 徳中荘平, 富樫正樹, 寺島光行, 辻 一郎, 大越隆一, 斯波光生: 八味地黄丸の使用経験, 泌尿紀要, 25(10): 1113, 1979.
- 5) 岩田英信, 横山雅好, 若月 晶, 森田 勝, 松本充司, 別所 徹, 越知憲治, 高羽 津, 竹内正文, 岡本正紀: 八味地黄丸の使用経験, 泌尿紀要, 25(10): 1115, 1979.
- 6) 有馬正明, 佐川史郎, 園田孝夫: 排尿障害に対する保存的治療—八味地黄丸の使用経験について—, 泌尿紀要, 25(11): 1231, 1979.
- 7) 黒田昌男, 三木恒治, 清原久和, 宇佐美道之, 中村隆幸, 中村麻嗟男, 古武敏彦: 排尿障害に対する八味地黄丸の使用経験, 泌尿紀要, 25(11): 1235, 1979.
- 8) 北川龍一, 加納勝利, 西浦 弘, 小川由英, 高橋茂喜: 八味地黄丸の使用経験, 泌尿紀要, 26(1): 97, 1980.
- 9) 後藤 甫, 竹内生昌, 石田晤玲, 宮川征男, 西本和彦, 井上明道: 泌尿器科領域における八味地黄丸の治験, 泌尿紀要, 26(1): 103, 1980.
- 10) 大山武司, 前川正信, 柏原 昇: インポテンス患者における八味地黄丸の効果, 泌尿紀要, 28(4): 493, 1982.
- 11) 吉田英機: 男性不妊症に対する漢方療法 (ツムラ八味地黄丸), 漢方医学, 5(12): 12, 1981.
- 12) 吉田英機: 男性不妊, 産婦人科の世界, 34, 増刊: 114, 1982.
- 13) 矢數道明: 臨床応用漢方処方解説: p494, 創元社, 1966.
- 14) Hsu, H-Y and Reacher, W. G.: Chinese herb medicine and therapy, p124, Oriental Healing Arts Institute of USA, 1976.
- 15) Luthman, M., Eriksson, S., Holmaren, A. and Thelander, L.: Glutathione-dependent hydrogen donor system for calf thymus ribonucleoside-diphosphate reductase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76: 2158, 1979.
- 16) 小木曾洋, 原中瑠璃子, 望月奈緒子, 大和田滋, 竹村 寛, 長谷川律子, 渡辺幸恵, 小林茂三郎: 八味地黄丸の加齢に及ぼす影響について, 第Ⅲ報: 老齡ラットにおけるグルタチオン代謝の検討, Proc. Symp. WAKAN-YAKU, 16: 162, 1983.
- 17) 宇津木利雄, 五十嵐正雄, 矢崎千秋, 長谷川喜久, 宮本 薫, 谷口雄一, 野村修一, 新川唯彦: 八味地黄丸の視床下部—下垂体—睾丸系機能に対する効果, 日産婦, 35: 2305, 1983.
- 18) Heller, C. G. and Clermont, Y.: Kinetics of the Germinal Epithelium in man, Recent Progr. Hormone Res., 20: 545, 1964.
- 19) Rowley, M. J., Teshima F. and Heller C. G.: Duration of transmit of spermatozoa through the human male ductular system, Fert. & Steril., 21: 390, 1970.
- 20) Sato H., Ohizumi Y. and Hikino H.: Mechanism of mesaconitine-induced contractile response in guinea pig vas deferens, Eur. J. Pharmacol., 55(1): 83, 1979.

Clinical effects and hormonal changes on the treatment with chinese herb medicine (HACHIMI-JIOU-GAN) to infertile men

Yoshifumi Naitoh, Hideki Yoshida
and Kazuo Imamura

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

HACHIMI-JIOU-GAN (abbr. TJ-7) which is one of chinese herb medicine has been applied to treat 52 cases of infertile men evaluated for oligozoospermia (below 40 million/ml).

A primary objective of this study is to explore the relationship between the clinical efficacies of TJ-7 and the changes of peripheral LH, FSH, PRL, Testosterone and Estradiol-17 β concentrations.

After the treatment of this medicine, sperm density, motility and anomaly rate of sperm were improved significantly, especially in the moderate oligozoospermia.

The most remarkable point was that the effective changes were occurred in a early periods which were 4 to 8 weeks after this treatment.

Marked improvement of sperm density were observed in 29 patients (55.8%) and pregnancy resulted in the wives of 11 patients (21.2%). No remarkable side effects were observed except for some disturbances of gastro-intestinal tract in the three cases.

Mean values of LH of the effective group were lower ($p < 0.05$) and FSH were higher ($p < 0.02$) than non-effective group in the first evaluation before the treatment. Serum levels of LH, PRL and Testosterone were not changed significantly during this treatment, but serum levels of FSH reduced ($p < 0.05$) and serum levels of Estradiol-17 β elevated ($p < 0.001$) in the effective group however it had been proved that TJ-7 had no steroid-like activities.

We can conclude that TJ-7 is more effective for the treatment of oligozoospermia, especially moderate oligozoospermia without any serious side effect, and TJ-7 has any effects considerably to the spermatogenesis, the transportation of

sperm and the releases of hormones directly or indirectly at any rate.

on other androgens and so on.

(受付・昭和59年7月12日)

It is necessary to study about TJ-7 further more

特発性男子不妊症の精液検査の基本的評価と Adenosine Triphosphate 2 Na (ATP) 療法の有効性について

Studies of Standarization for Semen Examination and the
Efficacy of Adenosine Triphosphate 2 Na (ATP)
in Idiopathic Infertile Men

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

岩 崎 皓 穂 坂 正 彦
Akira IWASAKI Masahiko HOSAKA
木 下 裕 三 西 村 隆 一
Yuhzo KINOSHITA Ryuichi NISHIMURA

Department of Urology, Yokohama City University School of Meidcine

特発性男子不妊症と診断された延べ173例の精液所見を分析した結果、運動率とは無関係に精子濃度が $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の乏精子症、ないしは運動率のみが60%未満の症例は、いずれも83.2%であった。また、精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満、ないしは運動率60%未満の乏精子症例117例のうち、いずれかがこの基準値未満の症例は76.9%であった。さらに、精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率60%以上の症例は173例の16.8%であった。したがって、精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率60%は特発性男子不妊症（乏精子症）の診断基準値として有用であると判断された。

他方、現在男子不妊症の治療剤として広く用いられている adenosine triphosphate 2Na (ATP) の治療効果を検討した。ATP 300mg/day を3カ月以上投与し得た26症例を対象とした結果、精子濃度ないしは運動率が治療前に比して、数値的に改善の認められた症例は34.6%であり、妊娠率は19.2%であった。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30 (2) 163-168, 1985)

緒 言

特発性男子不妊症の診断基準は、各研究者、各施設によりさまざまであり混乱をまねいているのが現状である。これに対して、最近 World Health Organization (WHO) は精液検査方法とその判定法の統一基準を提唱している¹⁾。これによると妊孕男子の下限値は、精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率60%、そのうち前進運動が認められるもの40%となつている。

そこで、われわれは実際臨床上、特発性男子不妊症（乏精子症）と診断された精液所見に対するこの妊孕男子の下限値のもつ意義、すなわち、乏精子症と判定する診

断基準としての価値について検討した。

さらに、現在本邦において男子不妊症の治療剤として広く用いられている adenosine triphosphate 2Na (ATP) の治療効果について、男子不妊症の診断基準に基づいて検討し、考察を試みた。

対象および方法

1) 診断基準の評価

1978年より1982年までの5年間に、横浜市立大学医学部病院泌尿器科を受診した不妊主訴患者326例のうちより、避妊期間を除く2年以上の不妊期間を有し、その配偶者に婦人科的異常を認めない患者で、染色体異常や明

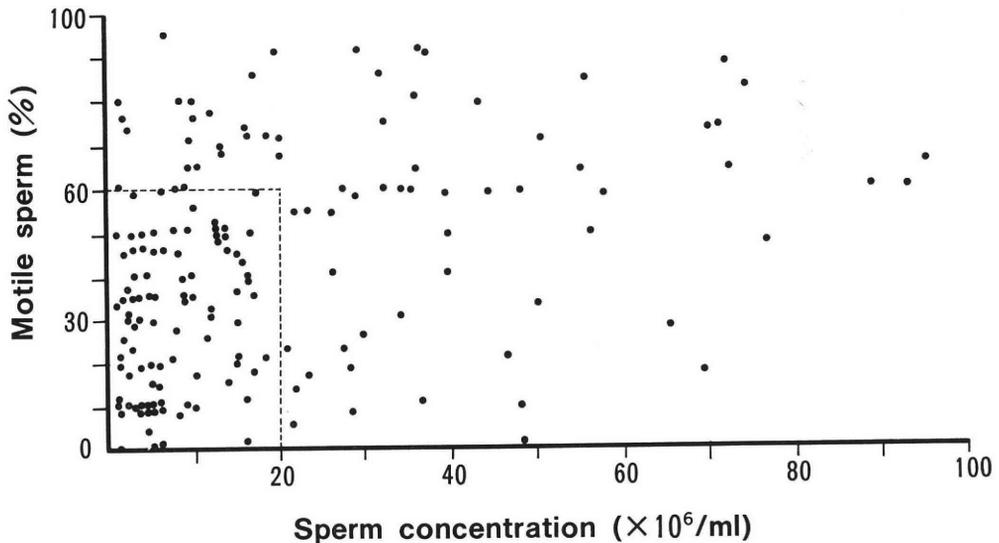


Fig. 1 Relationship between sperm concentration and motility in patients with idiopathic infertility

らかな内分泌的障害などを認めない、いわゆる特発性男子不妊症(乏精子症)74例の精液所見延べ173例を対象とした。年齢は26歳より42歳まで、平均32.8歳である。

精液検査は原則として3~5日間の禁欲の後、用手法にて精液を採取させ、室温にて30~40分放置後検査した。診断にあたっては、少なくとも2週間以上の間隔をもつて、3回以上精液検査を施行した。

2) Adenosine triphosphate 2Na (ATP) の治療効果

ATP 300mg/day (アデホスコワ, 3.0g/day) を3カ月以上内服させ、6カ月以上精液所見を観察し得た26症例を対象とした。効果判定に際して、精子濃度ないし運動率のいずれか一方、または双方ともが、数値的に改善されたと判断されたものを有効とした。

結果

1. 未治療の特発性男子不妊症の精子濃度と運動率 (Fig. 1)

WHO の妊孕男子下限値に基づき、未治療の特発性男子不妊症(乏精子症)の精子濃度と運動率を評価し、男子不妊症の診断基準値として意義を検討した。

精子濃度 $20 \times 10^6/ml$ 未満かつ運動率60%未満のものは173例中90例(52.0%)であった。また、運動率とは無関係に精子濃度のみが $20 \times 10^6/ml$ 未満である症例、ないし運動率のみが60%未満である症例は、それぞれ173例中144例(83.2%)であった。さらに、精子濃度 $20 \times 10^6/ml$ 未満の不妊症117例のうち運動率60%未満のものは

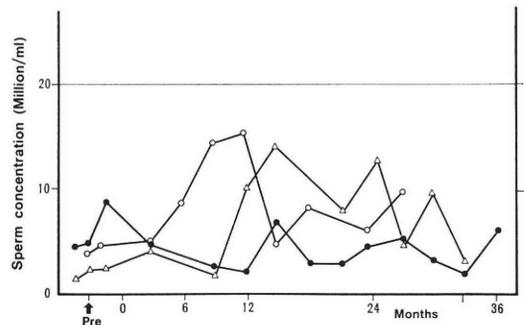


Fig. 2 Long term profile of sperm concentrations during treatment with ATP

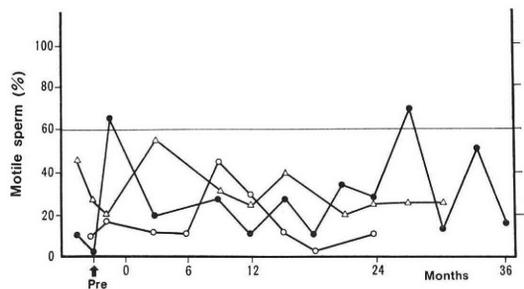


Fig. 3 Long term profile of sperm motility in treatment with ATP

76.9%, また、運動率60%未満の117例のうち精子濃度が $20 \times 10^6/ml$ 未満のものは、同じく76.9%であった。さらに、精子濃度 $20 \times 10^6/ml$ 以上、運動率60%以上を示した症例は、173例の16.8%であった。

Table 1 The findings of semen examination in the cases whose wives conceived during treatment with adenosine triphosphate 2Na (ATP)

Case	Age	Sperm count ($\times 10^6/ml$)		Sperm motility (%)		Duration of treatment (month)
		Before treatment	At Pregnancy	Before treatment	At pregnancy	
Y.H.	35	3.4	2.0	40	30	3
Y.Y.	36	16.8	36.2	70	90	4
U.K.	32	6.0	6.6	54	85	6
H.M.	29	17.0	42.0	10	70	3
K.A.	36	20.0	26.8	65	70	12

Table 2 Effect of the treatment with adenosine triphosphate 2 Na (ATP) on idiopathic oligospermics

Result	Number of case	Ratio (per cent)
Ineffective	17	65.4
Improvement	9	34.6
Sperm count	(5)	(19.2)
Sperm motility	(2)	(7.7)
Both	(2)	(7.7)
Pregnancy	(5)	(19.2)

Total case : 26

2. adenosine triphosphate 2Na (ATP) の治療効果

1) 不妊症例の精子濃度の長期経過所見 (Fig. 2)

ATP 治療にかかわらず妊娠に成功し得なかつた 3 症例を対象とした。E.N. (33歳), 観察期間 2 年 9 カ月, このうち治療前精子濃度 $2.1 \times 10^6/ml$, 最高値 $14.2 \times 10^6/ml$, 最低値 $1.9 \times 10^6/ml$ であつた。K.K. (32歳), 観察期間 2 年 3 カ月, 治療前精子濃度 $4.5 \times 10^6/ml$, 最高濃度 $16.0 \times 10^6/ml$, 最低濃度 $4.4 \times 10^6/ml$ であつた。S.T. (34歳), 観察期間 4 年 9 カ月, 治療前精子濃度 $9.0 \times 10^6/ml$, 最高濃度 $11.2 \times 10^6/ml$, 最低濃度 $1.0 \times 10^6/ml$ であつた。

2) 不妊症例の運動率の長期経過所見 (Fig. 3)

ATP 治療にかかわらず妊娠に成功し得なかつた 3 症例を対象とした。E.N. (33歳), 観察期間 2 年 9 カ月, 治療前運動率 45%, 最高運動率 70%, 最低運動率 20% であつた。K.K. (32歳), 観察期間 2 年 3 カ月, 治療前運動率 15%, 最高運動率 45%, 最低運動率 0% であつた。S.T. (34歳), 観察期間 4 年 9 カ月, 治療前運動率 65%, 最高運動率 70%, 最低運動率 10% であつた。

3) ATP 治療による妊娠例 (Table 1)

ATP 治療による妊娠は 26 例中 5 例 (19.2%) であつ

た。このうち、治療前の精子濃度 $20 \times 10^6/ml$ 以下のものは 5 例中 4 例 (80%), 運動率 60% 以下のものは 5 例中 3 例 (60%) であつた。これに対し、妊娠成立時の精子濃度が $20 \times 10^6/ml$ 以上の症例は 5 例中 3 例 (60%), 運動率 60% 以上の症例は 5 例中 4 例 (80%) であつた。

4) ATP の治療効果判定 (Table 2)

ATP を 3 カ月以上服薬, 精液所見を 6 カ月以上検査し得た 26 例について治療効果を判定した。精子濃度ないしは運動率のいずれか一方, ないしは双方ともに, 治療前と比較し数値的に改善されたと判断し得た症例は 9 例 (34.6%) であつた。この改善例の 9 例のうち妊娠をみた例は 2 例 (22.2%) であつた。

考 察

1. 特発性男子不妊症の精子濃度と運動能について

一般臨床における精液検査の主要項目は, 精子濃度と運動能である。しかし, 精子濃度と妊孕性との関連を論じることは容易ではない。その議論の争点は言うまでもなく乏精子症と決定する精子濃度の限界値であるが, 現在までに提唱されているその限界値は, $0.5 \times 10^6/ml$ から $60 \times 10^6/ml$ にいたり, その精子濃度の幅は極めて大きなものであり, 臨床的判断に混乱を招いている。

Macomber, Sanders (1929)²⁾ は, 精子濃度 $60 \times 10^6/ml$ 以下でも妊娠は可能であるが, この濃度以上で高率に妊娠が成立することから $60 \times 10^6/ml$ 以下を乏精子症とした。Macleod ら (1955)³⁾ は妊孕性を有する 180 例と不妊症例 603 例とを比較検討した結果, $60 \times 10^6/ml$ 以上を good semen quality, $20 \times 10^6/ml$ 以下を poor semen quality, その間を fair semen quality と判定した。Amelar, Dubin (1973)⁴⁾ は, 精子濃度 $40 \times 10^6/ml$ 以下よりすでに妊孕性が低下しているとしながらも, $20 \times 10^6/ml$ 以下を乏精子症とすべきであると主張している。しかし, 彼等は $20 \times 10^6/ml$ 以下で規定された乏精子症においても, 正常の運動能を有する精子が存在する限り妊孕性は否定出来ないとしており, 乏精子症とは, あ

くまでも妊娠の確率が低下する状態であると解説している。Smith, Steinberger (1977)⁹⁾は、精管結紮術を希望して受診した妊孕男子2000例を対象とし精液所見を分析した結果、 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の精子濃度があれば妊孕性は期待できると判断している。さらに、Eliasson (1981)¹⁰⁾は $0.5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の精子濃度を有する不妊症1,000例の精子濃度を cumulative probability として集計し、精液検査前後3カ月内に配偶者を妊娠させ得た症例100名とを比較し、この両者に統計的有意差のないことから、 $0.5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上では妊、不妊を区別し得ないと報告している。

一方、精子運動能については、Sherins ら (1977)⁷⁾は、不妊外来を受診した後に妊娠をみた80例と、不妊症1,250例との精子運動能を検討し、精子運動率と妊娠率とは関連しないと述べているのに対し、Eliasson (1976)⁸⁾は、妊孕性をもつ例と不妊症例との運動率について統計的に観察し有意差はないことを認めているが、妊娠成功例では精子運動率は決して40%以上にはならないと結論し、運動率40%以下は妊孕性はないと述べている。また、彼は精子奇型率について、妊孕男子では異常尾部を有する精子数は20%を越えることはないことを確認している。すなわち、運動率40%以下、奇型率80%以上の症例の妊孕性は極度に低下すると言える。いずれにしても、現在一般臨床で行なわれている精液検査のうち精子運動能は精子の妊孕力を表現する一つのマーカーと成り得ると思われるが、確実なものとは言い難く、また、精子濃度の低い例では運動能も低下する傾向はあるものの精子濃度と運動能とはかならずしも関連しない。すなわち、現在では妊孕力を有する精子を見出す臨床的手段が確立されていないが故に、各研究者、各施設における精液検査の判定方法が一定し得ないと言える。

そこで、World Health Organization (WHO)¹¹⁾は1980年、精液検査方法とその判定法の統一基準を提唱している。この判定基準は不妊男子の基準ではなく、妊孕男子の下限値を示したものである。これによると、精子濃度は $20 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率は60%、そのうち前進運動が認められるもの40%を妊孕男子の下限値とし、これらの値以下の症例においても不妊症とは断定せず Subfertile と規定している。

われわれは、無精子症を除く特発性男子不妊症延べ173例を対象とし、WHOの示した妊孕男子の精子濃度と運動率の下限値の男子不妊症と診断するうえでの臨床的意義、すなわち、マーカーとしての有効性を検索した。まず、精子濃度、運動率ともに妊孕男子の下限値未満のものは52.0%であり、特発性男子不妊症の半数にすぎない。これに対して、運動率とは無関係に精子濃度のみが

$20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満である症例、ないしは運動率のみが60%未満である症例は全体の83.2%に達する。この結果からは、精子濃度、運動率のいずれか一つが妊孕男子の下限値未満の場合には男子不妊症と診断し得る診断確率は極めて高く、この両者のマーカーとしての価値に優劣の差がないことになる。しかし、さらに精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の不妊症117例、および運動率60%未満の不妊症117例を対象として統計的観察をしてみると、 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の症例群のうち運動率が60%未満の占有率は76.9%で、また運動率60%未満の症例群のうち精子濃度が $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の占有率は同じく76.9%におよんでいる。この事実は、精子濃度ないし運動率のいずれかが正常値未満を示す場合には、他方のマーカーもまた正常値未満を示す傾向が著明であると結論される。すなわち、WHOの統一見解として提唱された妊孕男子の下限値である精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率60%は、特発性男子不妊症の診断基準値として一般臨床の面では採用できる数値である。しかしながら、精子濃度と運動率のいずれか一方が妊孕男子値を示すか、ないしは双方とも妊孕男子値である不妊症が半数存在する事実は注目すべきで、現行の精液検査項目以外に正常配偶者を妊娠させ得る精子の biological quality をよりの確に表現する新しい手段が開発されるべきである。

2. Adenosine triphosphate 2Na (ATP) の有効性について

Schill⁹⁾の男子不妊症の保存的治療の集計によると各薬剤と妊娠率は、hCG/hMG 16%、クロミフェン、21%、テストステロンはね返り療法27.7%、カリクレイン31%である。これに対して、不妊症と診断されたものの自然妊娠率は15~20%と報告¹⁰⁾されていることから考察すると、真に有効と判断される特発性男子不妊症の薬物療法はないのが現状である。

ATP は実験的にはヒトの精子の運動性、呼吸および解精力を著明に増進することが知られており¹²⁾、精子内の ATP 含有量と運動率とは相関すると言われ¹³⁾、さらにアミノ酸存在下でその代謝促進作用が認められている¹³⁾ことから、乏精子症に対する治療効果が期待され、本邦においても男子不妊症の治療剤として広く用いられている^{13,14)}。もし、投与された ATP が精細管内でその有効濃度が維持され作用が確実に発現されるとすれば、理論的には不妊症の治療効果はあるものと解釈される。

われわれは、特発性乏精子症と診断され、adenosine triphosphate 2Na (ATP) 300mg/day (アデホスコワ、3.0g/day) を3カ月以上投与され、治療経過中の精液所見の変動を観察し得た26例を対象とし、ATP の男

子不妊症に対する治療効果を検討した。まず、2～3年にわたる長期治療にもかかわらず妊娠が成立しなかつた3症例の精液所見をみると、精子濃度は $20 \times 10^6/\text{ml}$ を越えることなく、運動率は60%以上となる例は極めて稀である。Paulsen¹⁾は2週間おきに約120週にわたり妊孕男子の精子濃度を調査した結果、0近くから約 $170 \times 10^6/\text{ml}$ におよぶ変動を認めている。この観点からすると、この3症例の精子濃度、運動率ともにその数値の変動幅は著しく低いと言える。したがって、長期にわたる精液所見を観察することも不妊症の判定をするうえで重要な条件であると考えられる。この点について、Van Zyl^らは¹⁵⁾乏精子症を periodic oligozoospermia と parmanent oligozoospermia とに分別し、時に $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上となる periodic type では妊孕性は否定できないと述べている。

ついで、著者らは ATP 治療を3カ月以上継続し、精液所見を6カ月以上観察した症例に限定し、ATP の治療効果の判定を行なつたが、精子濃度ないしは運動率、または双方が治療継続中に数値的に改善したと判断された症例は26例中9例(34.6%)である。さらに、ATP 治療26例中5例(19.2%)に妻の妊娠がみられている。しかし、治療効果があつたと判定された9症例のうちでの妊娠例は2例(22.2%)である。この成績は、他の報告^{13,14)}の ATP 治療による精液所見の改善率32.5～44.4%にほぼ一致する成績であるが、妊娠率については5%であつたとする報告例より、妊娠率ではわれわれは良好な成績を得ている。一方、著者らの妊娠成功例を具体的に検討してみると、妊娠時の精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上のもの5例中3例(60%)、運動率60%以上のもの5例中4例(80%)、両者ともに同数値以上のもの5例中3例(60%)である。やはり WHO の妊孕男子の限界値以上の精液所見を有する例に高率に妊娠成功例が認められている。しかし、精子濃度 $2.0 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率30%の低濃度、低率の条件下でも妊娠が成立しているという、基準値からは理解し難い実例もある。確かに、治療前の精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以下が5例中4例(80%)、運動率60%以下が5例中3例(60%)であることから考察し、妊娠時の精液所見に改善傾向が認められ、ATP の治療効果は否定できない。しかし、このことは特発性男子不妊症の治療剤のいずれにおいても言及できることではあるが、結論的には、ATP の薬剤効果であるのか自然妊娠であつたのかを客観的に判別する方法がなく、男子不妊症に対する ATP の治療効果は不明であると言わざるを得ない。今後、ATP の精細管での精子形成あるいは副睾丸での精子成熟への作用機序を解明し、適正な投与方法および効果判定の客観的手段を検討する必

要があると思われる。

結 語

特発性男子不妊症と診断された74症例の精液所見延べ173例について、WHO の提唱した妊孕男子の精子濃度と運動率の下限値に基づき、特発性男子不妊症(乏精子症)の診断基準を検討した。

1) 精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満、運動率60%未満のものは52.0%であつた。

2) 精子濃度、運動率ともに妊孕男子値を示した例は16.8%であつた。

3) 運動率とは無関係に精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満のもの、ないしは運動率のみが60%未満のものは、いずれも83.2%であつた。

4) 精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の男子不妊症117例のうち、運動率60%未満のもの、および運動率60%未満の男子不妊症117例のうち精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満のものは、いずれも76.9%であつた。

したがって、妊孕男子の下限値である濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率60%は特発性男子不妊症の診断基準値として有用であると判断された。

さらに、adenosine triphosphate 2Na (ATP) の特発性男子不妊症(乏精子症)に対する治療効果を検討した。ATP 300mg/day (アデホスコーフ, 3.0g/day) を3カ月以上投与され、6カ月以上の精液所見を観察し得た26症例を対象とした。

1) ATP 治療にもかかわらず妊娠が成立せず、かつ2～3年の長期にわたり精液所見の経過観察し得た3症例の精子濃度は、 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上となる時期はなく、また運動率が60%以上となることは極めて稀であつた。

2) この事実から、精液所見を長期観察することも男子不妊症と判定する重要項目となり得ると考えられた。

3) ATP 治療により、精子濃度、運動率のいずれか、または双方とも治療継続中に数値的改善が認められた例は34.6%であつた。

4) 妊娠成功例は26例中5例(19.2%)、改善と判定された9例のうちでは2例(22.2%)であつた。

文 献

- 1) Paulsen, C. A., Eliasson, R., Belsey, M. A. et al.: "Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucous interaction". Press Concern, Singapore, 1980.
- 2) Macomber, D. and Sanders, M. R.: "The spermatozoa count". N. Eng. J. Med. 200: 981, 1929.
- 3) Macleod, J., Gold, R. Z. and McLane, C.

- M.: "Correlation of the male and female factors in human infertility". *Fertil. Steril.* 6: 112-141, 1955.
- 4) Amelar, R. D. and Dubin, L.: "Male infertility-Current diagnosis and treatment". *Urology* 1: 1-31, 1973.
- 5) Smith, K. D. and Steinberger, E.: "What is oligospermia". 'The testis in normal and infertile men' edited by Troen, P. and Nankin, H. R., p. 489-503, Raven Press. New York, 1977.
- 6) Eliasson, R.: "Sperm count and fertility: facts and myths". 'Oligozoospermia: Recent progress in andrology' edited by Frajese, G. et al., Raven Press. New York, 1981.
- 7) Sherins, R. J., Brightwell, D. and Sternthal, P. M.: "Longitudinal analysis of semen of fertile and infertile men". 'The testis in normal and infertile men' edited by Troen, P. and Nankin, H. R., Raven Press. New York, 1977.
- 8) Eliasson, R.: "Clinical examination of infertile men". 'Human semen and fertility regulation in men' edited by Hafez, E. S. E. p. 321-331, C. V. Mosby, Saint Louis, 1976.
- 9) Schill, W. B.: "Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility-a review". *Andrologia* 11: 77-107, 1979.
- 10) Class, R. H. and Ericsson, R. J.: "Spontaneous cure of male infertility". *Fertil. Steril.* 31: 305-308, 1979.
- 11) 飯塚理八, 沢田喜彰, 蔵本 鄰, 原 晋二, 広沢 清, 大久保文雄: 人精子に対するアデノシン三リン酸剤の影響と精液凍結保存への応用, *総合医学*, 16: 55-60, 1959.
- 12) Calamera, J. C., Brugo, S. and Vilar, O.: "Relation between motility and adenosine triphosphate (ATP) in human spermatozoa". *Andrologia* 14: 239-241, 1982.
- 13) 中村幸雄, 浅岡 健, 黒川博厚, 飯塚理八: 男性不妊に対するミオアクトンC注の効果, *日不妊会誌*, 18: 61-66, 1973.
- 14) 齊藤 薫: 男性不妊症に関する研究, 第1編不妊症治療剤の臨床使用成績, *日不妊会誌*, 22: 161-171, 1977.

- 15) Van Zyl, J. A., Menkveld, R., Retief, A. E. and Niekerk, W. A.: "Oligozoospermia". 'Human semen and fertility regulation in men' edited by Hafez, E. S. E. p. 363-369, C. V. Mosby, Saint Luis, 1976.

Studies of standarization for semen examination and the efficacy of adenosine triphosphate 2 Na (ATP) in idiopathic infertile men

Akira Iwaski, Masahiko Hosaka,
Yuhzo Kinoshita and Ryuichi Nishimura

Department of Urology, Yokohama City
University School of Medicine

To evaluate the significance of sperm count and motility for the diagnosis of male infertility, the total number of 173 patients with oligozoospermia were studied. The patients was examined according to the standardization of semen analysis indicated by WHO in 1980.

Either the patients shwed less than $20 \times 10^6/\text{ml}$ in sperm count or less than 60 per cent in sperm motility was 83.2 per cent. 76.9 per cent of 117 cases who had less than $20 \times 10^6/\text{ml}$ of sperm concentration demonstrated less than 60 per cent of sperm motility. The reverse status mentioned above revealed the same per centage. The ratio of both more than $20 \times 10^6/\text{ml}$ in sperm count and more than 60 per cent in sperm motility was 16.8 per cent. In summary, $20 \times 10^6/\text{ml}$ of sperm concentration and 60 per cent of the motility may become a suitable marginal value for diagnosis of male infertility.

Furthermore, therapeutic efficacy of adenosine triphosphate 2Na (ATP) for male infertility was studied. 26 patients with oligozoospermia were treated with 300mg of ATP/day for more than three months. 34.6 per cent of the patients showed numerical improvement in semen examination. The pregnancy rate was 19.2 per cent.

(受付・昭和59年12月17日・特掲)

ラット精子における元素分布

The Distribution of Elements in Rat Spermatozoa

富山医科薬科大学泌尿器科学教室 (主任: 片山 喬教授)

笹川 五十次 片山 喬

Isoji SASAGAWA Takashi KATAYAMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and
Pharmaceutical University

ラット精子の新鮮未固定伸展標本を用いて電子顕微鏡による観察とX線マイクロアナリシスを行なった。電子顕微鏡による観察では、これらの標本で acrosome, nucleus, neck, midpiece の区別ができた。X線マイクロアナリシスでは、P, S, Zn が精子内部で多く検出され (P, S: $p < 0.001$, Zn: $p < 0.01$), P は postacrosomal region で多く検出された。また, Cl, K は精子の外部で多く検出され (Cl: $p < 0.05$, K: $p < 0.001$), Mg, Si, Na は精子の内部と外部において差がなかった。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30 (2), 169-172, 1984)

緒 言

X線マイクロアナリシスとは、電子顕微鏡で像を観察しながら電子ビームを試料の微小領域に当て、発生するX線を分光器によりスペクトルに分けて元素の分析を行なうことであり、1949年 Castaing¹⁾により考察された。元来、金属や材料の分野で分析に用いられていたが、現在では生物試料にも応用されている。しかし、従来の電子顕微鏡用の試料作製法では、固定・脱水・包埋の段階で Na, K などの電解質元素や他の可溶性物質の流出、移動が生ずるため試料作製法に工夫がなされてきた。高屋は血液や組織を前もってコロジオン膜をはったグリッド上に塗抹し、空気乾燥後X線マイクロアナリシスを行なう方法を開発し良好な結果を得た^{2,3)}。本稿ではラット精巣の新鮮未固定組織片の伸展標本を用いて、その精子内元素分布および検出元素の役割について検討した結果を報告する。

材料と方法

Wistar 系雄性ラット (200-250g) を用い、それらの精巣の新鮮未固定組織をコロジオン膜をはった銅グリッドにカバーガラスで押えて塗抹した。これらの銅グリッドは Eiko FD-2A を用い、室温で 10^{-8} mmHg 以下の高真空下にて2日間かけて乾燥後、透過型電子顕微鏡 (JEM 200CX) にて加速電圧200KV で JEM-MDS を

用いた low-dose 法により観察した。その後、同試料表面にカーボンを約10-15nm の厚さに真空蒸着させ、Hitachi X-650にて加速電圧20KV で走査透過像を5000倍で観察し、さらに、KeveX 7000でエネルギー分散型分析 (EDS) を行なった。分析部位は、精子の acrosome, nucleus covered with acrosome, nucleus, neck, midpiece と精子の外部の計6カ所とし (Fig. 1), 加速電圧20KV, 試料電流6nA, 分析時間100秒で EDS を行なった。分析して得られたスペクトルは、Hall 法⁴⁾により

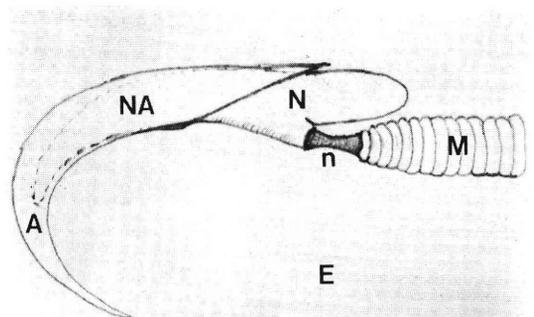


Fig. 1 Diagram illustrating the structure of the rat spermatozoon
A: acrosome; NA: nucleus covered with acrosome; N: nucleus; n: neck; M: midpiece; E: extraspermatozoal region

ピーク対バックグラウンド比 (P/B ratio) を求め、半定量的に分析した。なお、バックグラウンドは 4.50-5.00 KeV の間の連続X線とした。

結 果

1) 像観察

新鮮未固定空気乾燥したラット精子の low-dose 法による観察では、acrosome, nucleus, neck, midpiece が区別できた (Fig. 2)。それらの高倍像では、mitochondrial sheath が outer dense fiber, axoneme などと区別できた。しかしながら、mitochondrial sheath 内の細部は鮮明さを欠いていた (Fig. 3)。他方、Hitachi X-650により観察したもので head, neck, midpiece の区別はできたが、電顕像の鮮明度は low-dose 法に比べて劣っていた (Fig. 4)。

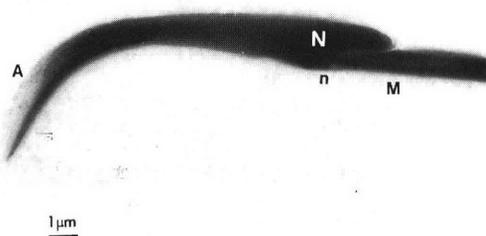


Fig. 2 Rat spermatozoon of fresh air-dried spreads. STEM (200 kv) of rat spermatozoon disclosed acrosome, nucleus, neck and midpiece. A: acrosome; N: nucleus; n: neck; M: midpiece

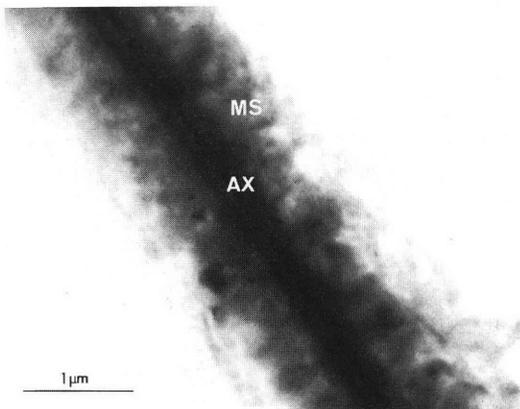


Fig. 3 STEM (200 kv) of rat spermatozoon distinguished axoneme from mitochondrial sheath. AX: axoneme; MS: mitochondrial sheath

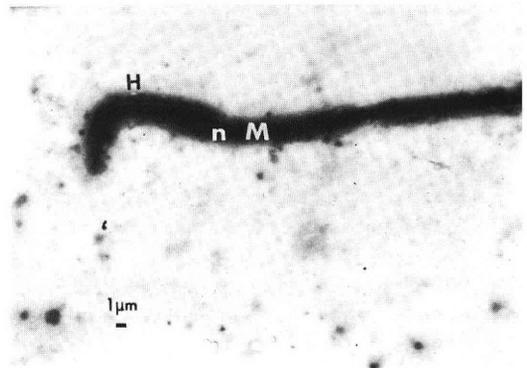


Fig. 4 STEM (X-650, 20kv) of rat spermatozoon showed head, neck and midpiece. H: head; n: neck; M: midpiece

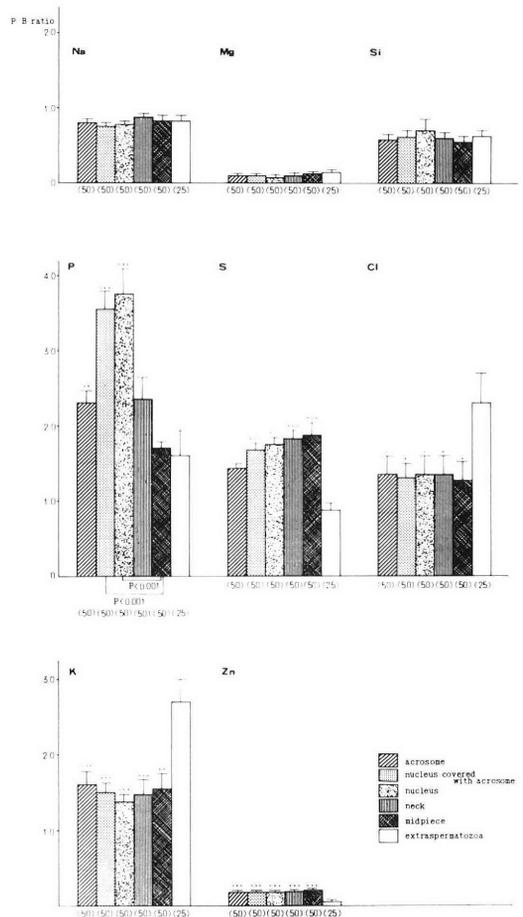


Fig. 5 Distribution of elements in rat spermatozoa. Results are given as mean±s.e. () represent number. *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001 vs. extraspermatozoal regions by Student's t-test.

2) X線マイクロアナリシス (Fig. 5)

P は acrosome (A) で 2.30 ± 0.18 (平均±標準誤差), nucleus covered with acrosome (NA) で 3.55 ± 0.25 , nucleus (N) で 3.75 ± 0.36 , neck (n) で 2.36 ± 0.31 , midpiece (M) で 1.69 ± 0.11 , 精子外部 (E) で 1.60 ± 0.34 と精子内部に多く, nucleus, 特に postacrosomal region での検出が有意に多かつた ($p < 0.001$).

Zn は A で 0.14 ± 0.02 , NA で 0.13 ± 0.02 , N で 0.14 ± 0.02 , n で 0.15 ± 0.01 , M 0.16 ± 0.02 , E 0.05 ± 0.01 と精子内部で多く検出されたが ($p < 0.01$), 精子内部での分布は均一であつた.

Mg は A 0.11 ± 0.02 , NA 0.11 ± 0.02 , N 0.09 ± 0.03 , n 0.11 ± 0.03 , M 0.12 ± 0.02 , E 0.13 ± 0.02 と精子の内部と外部の間には差がなかつた.

Si も A 0.57 ± 0.08 , NA 0.61 ± 0.07 , N 0.71 ± 0.15 , n 0.59 ± 0.08 , M 0.54 ± 0.07 , E 0.64 ± 0.07 と精子の内部と外部の間には差がなかつた.

S は A 1.43 ± 0.06 , NM 1.68 ± 0.09 , N 1.74 ± 0.11 , n 1.82 ± 0.12 , M 1.86 ± 0.16 , E 0.86 ± 0.10 と精子内部で多く検出された ($p < 0.001$).

移動, 流出しやすい元素である Na, Cl, K において, Na は A 0.80 ± 0.04 , NA 0.75 ± 0.05 , N 0.82 ± 0.04 , n 0.88 ± 0.04 , M 0.83 ± 0.05 , E 0.84 ± 0.08 と精子の内部と外部の間に差はなく, Cl は A 1.34 ± 0.26 , NA 1.30 ± 0.21 , N 1.34 ± 0.24 , n 1.34 ± 0.26 , M 1.27 ± 0.26 , E 2.31 ± 0.37 と精子の外部で多く検出され ($p < 0.05$), K も A 1.60 ± 0.18 , NA 1.50 ± 0.13 , N 1.38 ± 0.11 , n 1.49 ± 0.16 , M 1.56 ± 0.19 , E 2.70 ± 0.32 と精子の外部で多く検出されたが ($p < 0.01$), Cl, K とともに精子内部での分布は均一であつた.

考 案

新鮮未固定空気乾燥処理をしたラット精子の透過型電顕像では acrosome, nucleus, neck, midpiece などを区別でき, また, カーボン蒸着後の走査透過像でも, それら細胞内小器官の区別が可能であつた. これらの試料では比較的生理的状态を保っているため, その元素分布も生理的状态に近いものと考えられ, 単離細胞である精子の X線マイクロアナリシスには, 新鮮未固定空気乾燥標本が簡明さにおいてすぐれている.

一般に精子の nucleus では酸素依存性 ATP 合成系を含むエネルギー代謝に関与する電子伝達系酵素やチトクローム系酵素の存在が知られている⁵⁾. 今回の実験ではラット精子の head において P が多く検出されたが, この結果は ATP, ADP および pyrophosphate などを構成している P が検出されたものと考えられる. pos-

tacrosomal region において P が多く検出されたが, このことはこの部でのエネルギー代謝との関連を示唆するものであろう.

Zn は精子の内部と比べて 2.6-3.2 倍多く検出され, 従来の報告⁶⁾ と一致した所見が得られた. Zn の精子における分布と役割については現在のところ 3 つの説がある. 1 つは, nucleus の酸化的リン酸化のために必要な内因性リン脂質の基質である zinc-lipoprotein complex の蓄積のために Zn が nucleus に多いという説⁵⁾ であり, 1 つは, 精子が運動するために Zn の 90% 以上が tail に存在するという説^{7,8)} であり, もう 1 つは, 膜の安定化のためにまんべんなく存在するという説⁹⁾ である. これらの報告では, Zn は試料作製過程で, 特に washing により細胞内から 90% 以上が流出するという. しかしながら, 最も生理的状态を保っている本実験において精子内部での Zn の分布が一様であつたことは, これら Zn の役割が主に膜の安定化にあるものと推察させた.

Mg は精液中では精子に多く精漿と比べると約 4 倍の量が存在するといわれているが¹⁰⁾, 今回の結果では精子の内部と外部の間には量的な差を認めなかつた. これは, 精子における Mg の取り込みが精巣では行なわれず, 精巣上体において行なわれるためであろう.

次にラット精子において比較的多く検出された S と Si についてであるが, 両者とも maturation phase の精子細胞の nucleus で検出され¹⁰⁾, 特に S は精子細胞の成熟とともに増加し, sperm genome の安定化に一役かっているといわれる^{11,12)}. 今回の結果でも精子内部に外部の約 2 倍の S を検出したことから, 精子細胞から精子への成熟後も sperm genome の安定化に関与していると考えられる. 他方, Si は germinal cell で生理的な役割にあずかっているとされているが¹⁰⁾, 精子の内部と外部を比較しても検出量には差はなく, 精子への成熟後の役割は精子細胞におけるそれよりも少ないように思われた.

一般に流出, 移動の激しい Na, Cl, K についてであるが, 3 元素とも本実験では保存がよく比較的多く検出された. Na の分布は精子の内部と外部の間に差はなかつたが, Cl, K は精子の外部に内部の約 1.8 倍の量が検出された. また, 3 元素とも精子の内部での分布には偏りはなかつた.

検出した上述の 8 元素のうち P, Zn, Mg, S, Si の 5 元素については少しずつその機能的役割の解明がなされているが, これまで検出が困難であつた Na, Cl, K は今回の標本処理によつて比較的多く検出することに成功したが, それらの生理的役割は未だ不明な点が多く今

後の検討が必要であると思われる。

稿を終わるに際し、御指導を賜った第2解剖学教室高屋憲一教授に深謝致します。また、直接に実験の御指導を頂いた同教室宮田堅司先生、電子顕微鏡室川原昌彦氏に厚く感謝申し上げます。

なお、本論文の要旨は第24回日本組織細胞化学会総会において発表した。

文 献

- 1) Castaing, R. and Guinier, A.: X-ray optics and microanalysis. Proc. Ist Internatl. Conf. E. M., Delft, p60, 1949.
- 2) Takaya, K.: Energy-dispersive X-ray microanalysis of neurosecretary granules of mouse pituitary using fresh air dried tissue spreads. Cell Tissue Rec., 159 : 227, 1975.
- 3) Takaya, K.: Intracellular silicon detection in a subcutaneous connective tissue cell by energy-dispersive X-ray microanalysis using fresh air dried spread. J. Histochem. Cytochem., 23 : 681, 1975.
- 4) Hall, T. A. and Werba, P.: Quantitative microprobe analysis of thin specimens. Continuum method. Proc. 25th Ann. Meeting EMAG, London, p 146, 1968.
- 5) Rosada, A., Huacuja, L., Delgado, N. M., Merchant, H. and Pancardo, R. M.: Elemental composition of subcellular structures of human spermatozoa. A study by energy dispersive analysis of X-ray. Life Sci., 20 : 647, 1977.
- 6) Lindholmer, C. H. and Eliasson, R.: Zinc and magnesium in human spermatozoa. Int. J. Fertil. 17 : 153, 1972.
- 7) Calvin, H. I., Hwang, F. H. F. and Wohlhab, H.: Localization of zinc in a dense fiber-connecting piece fraction of rat sperm tail analogous chemically to hair keratin. Biol. Reprod., 13 : 228, 1975.
- 8) Saito, S., Bush, I. M. and Whitmore, W. F. Jr.: Effects of certain metals and chelating agents on rat and dog epididymal spermatozoan motility. Fertil. Steril., 18 : 517, 1967.

- 9) Chvapil, M.: New aspects in the biological role of zinc. A stabilizer of macromolecules and biological membranes. Life Sci., 13 : 1041, 1973.
- 10) Lagy, D. and Pettitt, A. J.: Biological applications of combined transmission electron microscopy and X-ray microanalysis with special reference to studies on the mammalian testis. Micron, 3 : 115, 1972.
- 11) Bedford, J. M., Bent, M. J. and Calvin, H. I.: Variations in the structural character and stability of the nuclear chromatin in morphologically normal human spermatozoa. J. Reprod. Fert., 33 : 19, 1973.
- 12) Calvin, H. I. and Bedford, J. M.: Stimulation of actinomycin D-binding to eutherian sperm chromatin by reduction of disulphide bonds. J. Reprod. Fert., 36 : 225, 1974.

The distribution of elements in rat spermatozoa

Isoji Sasagawa and Takashi Katayama

Department of Urology, Faculty of Medicine Toyama Medical and Pharmaceutical University

Electron microscopy of fresh air-dried spreads of rat spermatozoa disclosed well preserved regions comprising acrosome, nucleus, neck and midpiece.

These samples were also examined by energy dispersive X-ray microanalysis. A preferential localization of P, S and Zn has been detected in the intraspermatozoal region with significant difference (P, S: $p < 0.001$, Zn: $p < 0.01$). The postacrosomal region was richer than other regions in P content. In the extraspermatozoal region, content of Cl and K was significantly higher than that in the intraspermatozoal region (Cl: $p < 0.05$, K: $p < 0.001$). There was no significant difference between intra- and extraspermatozoal regions in content of Mg, Si and Na.

(受付・昭和59年8月14日)

先天性精管欠損症の臨床的検討

A Clinical Study of Congenital Absence of the Vas Deferens

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

岡 伸 俊 浜 口 毅 樹 岡 田 弘

Nobutoshi OKA Takeki HAMAGUCHI Hiroshi OKADA

羽 間 稔 松 本 修 守 殿 貞 夫

Minoru HAZAMA Osamu MATSUMOTO Sadao KAMIDONO

石 神 襄 次

Joji ISHIGAMI

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

昭和41年から昭和57年までの17年間に先天性精管欠損症61例を経験し、自験例を含めた本邦報告例189例について臨床的検討を加えた。

- 1) 精液量は、両側欠損症の90%、片側欠損症の75%が2 ml 以下であった。
- 2) 片側欠損症の92%に無精子症を認めた。
- 3) 精巣組織所見では73%が正常の造精機能を呈していた。
- 4) 片側欠損症の50%に対側精管閉塞を認めた。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30 (2), 173-179, 1985)

緒 言

先天性精管欠損症は、1775年、John Hunter^{1,2)} が剖検例において、両側精管欠損・両側精巣上体欠損・両側射精管欠損を報告したのが最初であり、本邦では、1937年、佐藤³⁾ の右精管欠損が第一例目である。本症は稀な疾患とされていたが、男子不妊に対する関心が高まるにつれ報告例^{4,5,6)}が増加しており、精路通過障害の主な原因の一つとされている。

今回は、神戸大学泌尿器科不妊外来を受診し、先天性精管欠損症と診断された症例を一括して呈示すると共に、集計し得た本邦報告例を総括し、臨床的検討を加えた。

自験例について (Table 1)

対象は、昭和41年から昭和57年までの17年間に不妊を主訴として当科不妊外来にて本症と診断された61例で、触診により18例が、触診と陰嚢部試験切開により43例が本症と診断された。

男子不妊に対する本症の頻度は1.0%、無精子症に対するそれは3.6%で、Table 2に示された報告例^{7,8,9)}はい

づれも同様の頻度であった。

発見時年齢は、24歳から45歳までであり、20歳代 22例、30歳代37例、40歳代2例であった。

罹患側は、両側欠損47例、片側欠損14例（右側5例、左側9例）であった。

全例が無精子症で、精液量は、両側例では2.0ml 以下28例、2.0ml を越えるもの4例、片側例では2.0ml 以下が6例、2.0ml を越えるもの3例であった。

精巣上体奇形は、試験切開がなされた43例中、両側体尾部欠損4例、一側体尾部欠損・他側尾部欠損2例及び精巣・精巣上体癒合不全1例が認められた。

IVP が行なわれた全5例の上部尿路には特に異常はなかった。

精巣生検は、30例に施行され、正常23例、Hypospermatogenesis 4例及び Spermatogenic Arrest 3例であった。

片側例14例中12例に対し精嚢造影が施行され、9例の対側精路に病変を認めた。即ち、精管閉塞7例、精巣・精巣上体癒合不全1例及び精管嚢腫状変化1例であった。

Table 1 Presentation of 61 cases of absence of the vas deferens

Case	Age	Semen	Volume (ml)	Affected Side	Exploratory Operation	Abnormalities of the Epididymis & Urinary Tract	Findings of Testes	Remarks
1	28	Azoo-	2.0	L	⊕			Postorchidectomy (R)
2	30	Azoo-		B	-			Obstruction of VD (R)
3	32	Azoo-		L	⊕			
4	32	Azoo-	1.0	L	⊕		Spermatogenic arrest	
5	29	Azoo-		B	⊕			
6	37	Azoo-	2.0	R	-		Hypospermatogenesis	
7	32	Azoo-	3.0	B	⊕		Normal	Spermatic granuloma of Epi (R)
8	29	Azoo-	1.3	B	⊕			
9	45	Azoo-	3.0	B	⊕			
10	33	Azoo-		B	⊕			
11	34	Azoo-		R	⊕		Normal	Obstruction of VD (R) Left varicocele
12	35	Azoo-	2.0	B	⊕			
13	35	Azoo-	1.0	B	⊕	Absence of body & tail (L & R)		Obstruction of VD (R)
14	33	Azoo-		L	⊕		Normal	
15	29	Azoo-		B	⊕			
16	33	Azoo-		B	-			
17	32	Azoo-	1.5	B	⊕		Normal	
18	31	Azoo-		B	-			
19	27	Azoo-	1.0	L	⊕		Hypospermatogenesis	Obstruction of VD (R)
20	30	Azoo-	2.0	B	⊕		Normal	
21	31	Azoo-	1.0	B	⊕	Absence of body & tail (R), tail (L)		
22	24	Azoo-	1.0	B	⊕	Absence of body & tail (L & R)		
23	32	Azoo-	2.0	B	⊕		Spermatogenic arrest	
24	26	Azoo-	1.5	B	-			
25	31	Azoo-	1.5	B	-			
26	28	Azoo-		B	⊕		Normal	
27	33	Azoo-	4.0	B	⊕			
28	33	Azoo-		B	-			
29	28	Azoo-	1.0	B	-			
30	26	Azoo-	1.0	B	⊕			

31	Azoo-	0.2	R	⊕	Normal	Cystic change of VD (L)
32	Azoo-	1.0	B	⊕		
33	Azoo-	0.5	R	⊕		Obstruction of VD (R)
34	Azoo-	0.2	B	-		
35	Azoo-	1.0	B	⊕	Normal	
36	Azoo-		B	⊕		
37	Azoo-	0.5	L	⊕	Normal	Obstruction of VD (R)
38	Azoo-	0.5	L	⊕	Normal	Obstruction of VD (R)
39	Azoo-	1.0	B	⊕	Normal	
40	Azoo-	3.0	B	⊕	Normal	
41	Azoo-	0.5	B	-		
42	Azoo-	2.0	B	-		
43	Azoo-	1.0	B	-		
44	Azoo-		B	-		
45	Azoo-	1.0	B	-		
46	Azoo-		B	-		
47	Azoo-		B	⊕	Normal	
48	Azoo-	2.0	B	⊕	Normal	
49	Azoo-	0.2	B	⊕	Normal	
50	Azoo-		R	⊕	Normal	Right shift of SV (L)
51	Azoo-		L	⊕	Normal	
52	Azoo-	1.5	R	⊕	Hypospermatogenesis	Right shift SV (L)
53	Azoo-	1.0	B	-		
54	Azoo-	0.5	B	⊕	Normal	
55	Azoo-		B	⊕	Normal	
56	Azoo-	1.0	B	-		
57	Azoo-	0.5	B	⊕	Normal	Absence of tail (R), Body & tail (L)
58	Azoo-		B	⊕	Normal	Absence of Body & tail (B)
59	Azoo-		B	⊕	Normal	
60	Azoo-	1.0	B	⊕	Hypospermatogenesis	Hypoplasia of Epi (B)
61	Azoo-	0.2	B	⊕	Spermatogenic arrest	Absence of body & tail (B)

Azoo : azoospermia

B : bilateral SV : seminal vesicle

L : left VD : vas deferens

R : right Epi : epididymis

⊕ : Exploratory operation was done.

Table 2 Incidence of congenital absence of the vas deferens in infertile men and azoospermia

Author	Absence of the vas deferens	Number of infertile men (incidence)	Number of azoospermia (incidence)
Present study 1982	61	6013(1.0%)	1697(3.6%)
Sakatoku et al. 1967	17	1430(1.8%)	387(3.3%)
Sotoma et al. 1968	6	332(1.8%)	182(3.3%)
Homonnai et al. 1977	50	6018(0.8%)	506(9.9%)

Table 3 Age distribution

Age	Number of patients (present study)
10~20	2 —
20~30	65(22)
30~40	90(37)
40~50	6(2)
50~	2 —
Unknown	24
Total	189(61)

Table 4 Absent side of the vas deferens

Side	Number of patients (present study)
Bilateral	133(47)
Unilateral	
Right	25(5)
Left	26(9)
Unknown	5 —
Total	189(61)

治療は、両側例1例に対し、Wagenknecht の Alloplastic spermatocele 造設術^{10,11)}が²⁾、対側精管閉塞を有する片側例2例に対し精管・精巣上体吻合術及び精管・精管吻合術が施行されたが妊娠には至っていない。

本邦報告例の臨床的検討

自験例61例に本邦報告例128例を加えた189例の臨床的検討を行なった。その際、所見の記載不十分なものはすべて除外した。

○発見時年齢 (Table 3)

発見時年齢は、17歳から72歳までであり、10歳代2例(1%)、20歳代65歳(34%)、30歳代90例(48%)、40歳代6例(3%)、50歳代以上2例(1%)と20歳及び30歳代に多く発見されている。

○罹患側 (Table 4)

罹患側は、両側が133例(70%)と最も多く、右側25

Table 5 Semen volume in patients with bilateral absence of the vas deferens in Japan

Volume (ml)	Number of patients (present study)
≤0.5	23(6)
0.5< ≤1.0	28(12)
1.0< ≤1.5	20(4)
1.5< ≤2.0	11(6)
2.0< ≤2.5	— —
2.5< ≤3.0	5(3)
3.0<	4(1)
Total	81(32)

Table 6 Semen volume in patients with unilateral absence of the vas deferens in Japan

Volume (ml)	Number of patients (present study)
≤0.5	3 —
0.5< ≤1.0	7(3)
1.0< ≤1.5	2(1)
1.5< ≤2.0	3(2)
2.0< ≤2.5	3(3)
2.5< ≤3.0	— —
3.0<	2 —
Total	20(9)

例(13%)、左側26例(14%)と片側例での左右差は認めなかった。

○精液検査 (Table 5, 6)

精液量は、両側例では、2.0ml 以下が72例(89%)、2.0ml を越えるもの9例(11%)で、片側例でも同様であり、精液量の減少を呈するものが多かった。

○精巣上体奇形 (Table 7)

精巣上体奇形は、検索された155例中52例(33%)に認められ、両側精管欠損に両側体尾欠損を合併するもの

Table 7 Abnormalities of the epididymis in Japan

() present study

Affected side	Findings	Absent side of the vas deferens	
		Bilateral	Unilateral
Bilateral	Normal	76(40)	27(14)
	Total absence	1	—
	Body & tail absence	17*(6)**	—
	Tail absence	9	—
Unilateral	Total absence	—	2
	Body & tail absence	3	7
	Tail absence	2	3
	Others	7(1)	1
Total		115(47)	40(14)

* Contralateral epididymides in three cases are absent of tail.

** Contralateral epididymides in two cases are absent of tail

Table 8 Abnormalities of the upper urinary tract in patients with the absence of the vas deferens in Japan

() present study

Affected side	Findings	Absent side of the vas deferens	
		Bilateral	Unilateral
Bilateral	Normal	46(5)	15
Unilateral	Defect of kidney	2	1
	Defect of kidney & ureter	0	2
	Defect of kidney, ureter and trigonum	1	3
	Malposition of kidney	1	0
Total		50(5)	21

Table 9 Exploratory findings of the seminal vesicle on patients with bilateral and unilateral absence of the vas deferens in Japan

Findings	Bilateral	Unilateral
Normal	2	—
Absent	4	2
Hypoplasia	1	1
Total	6	3

* Contralateral seminal vesicle in one case is hypoplasia.

Table 10 Histological findings of testes in Japan

() present study

Spermatogenesis	Absent side of vas deferens	
	Bilateral	Unilateral
Normal	56(16)	17(7)
Hypospermatogenesis	18(2)	10(2)
Spermatogenic arrest	3(3)	—
	77(21)	27(9)

損 3 例であり本症に伴う精巣上部奇形としては体尾部欠損が多いといえる。

○上部尿路奇形 (Table 8)

上部尿路奇形は検索された71例中10例 (14%) に認められ、腎欠損 3 例、腎・尿管欠損 2 例、腎・尿管・膀胱

が17例と最も多く、両側体部欠損 9 例がそれに次ぐものであった。片側精管欠損でも罹患側体尾部欠損の合併が 7 例と多い。

欠損部位では、体尾部欠損27例、尾部欠損14例、全欠

Table 11 Etiology of infertile men with unilateral absence in Japan

Pathologic changes of contralateral genital tract	Number of patients
Hypospermatogenesis	7 (2)
Obstruction of the epididymis	3 (1)
Obstruction of the vas deferens	10 (7)
Cystic change of the vas deferens	3 (1)
Post-orchidectomy	1 (1)
Total	24 (12)

Table 12 Therapeutic methods

I. Plasty of the genital tract		
1. Epididymo-vasostomy		
2. Vaso-vasostomy		
II. Artificial insemination of husband		
1. Aspirant from epididymal cyst		
2. Aspirant from artificial spermatocele*		
* Artificial spermatocele		
Hanley	1956	Amniotic tissue
Schoysman	1968	Venous transplant
Rubin	1975	Tunica vaginalis
Wagenknecht	1975	Alloplastic spermatocele

三角部欠損 4 例及び腎位置異常 1 例であった。

○精囊奇形 (Table 9)

骨盤内試験切開が行なわれた 9 例中 7 例 (78%) に精囊奇形の合併が確認されており、両側精管欠損では、両側精囊欠損 3 例、一側精囊欠損・対側精囊形成不全 1 例で、片側精管欠損では、一側精囊欠損 2 例、一側精囊形成不全 1 例であった。

○造精機能 (Table 10)

両側例では、造精機能正常が 77 例中 56 例 (73%)、Hypospermatogenesis 18 例 (23%)、Spermatogenic Arrest 4 例 (5%) であった。

片側例では、患側の精巣の造精機能正常 27 例中 17 例 (63%)、Hypospermatogenesis 10 例 (37%) であった。

○片側精管欠損症における不妊の原因 (Table 11)

片側例 51 例中 24 例に対側の造精機能及び精路に病変が認められ、精管閉塞が 24 例中 10 例 (42%) と最も多く、次いで造精機能障害が 7 例 (29%) と多かった。

○治療法 (Table 12)

本症に対する治療法は、根治的療法としての精路再建術と人工授精に分けられる。精路再建術は、精巣上体・精管吻合術^{12,13}及び精管・精管吻合術¹⁴が施行されている。人工授精には、精巣上体穿刺液¹⁵あるいは人工精液瘤^{10,15,16,17}を造設し、穿刺液を用いている。

考 案

先天性精管欠損症は比較的稀な疾患とされていたが、不妊夫婦における男子側因子として本症の報告が増加しており、今回の本邦集計では 189 例となった。

Amelar ら¹⁸は、無精子症に対し本症では精漿中果糖値が低値であるとし、本症の診断に果糖試験が重要であると述べている。

また、Homonnai⁹らは、両側精管欠損症欠損症 50 例の検討から本症の精液所見の特徴を 1) 精液量 2ml 以上、2) 精液 pH 7.0 以下、3) 精漿中果糖量 400 µg/ml 以下としている。

本邦例でも、両側例では 90%、片側例では 75% が精液量 2ml 以下であり、Homonnai⁹らの報告と同様の傾向を示している。

片側例において 92% が無精子症であったことは注目すべき点である。その内、精囊造影により確認された対側精管閉塞が 43% を占めている。

しかし、この中には、酒徳⁷のいう骨盤部精管のみの欠如「内型欠如」の存在も完全には否定し得ない。

従来、精管欠損及び精巣上体奇形は陰囊部試験切開により、また、精囊奇形は少数ではあるが骨盤内試験切開により確認されてきた。

しかし、本症の特徴的な精液所見及び十分な陰囊内触診により精管欠損の診断は十分可能とされ^{9,19}、また、超音波検査が精巣上体及び精囊奇形の診断に有用と考えられる。

これらは、今後において本症の診断に必ずしも試験切開が必要ではないことを示唆している。

以上、本症の特徴について述べてきたが、未だ精路再建術や人工精液瘤造設術による治療成績は良好とはいえない。

本症では、前述のごとく正常造精機能を有する症例が多いことから、今後の積極的な研究が望まれるところである。

結 語

昭和 41 年から昭和 57 年までの 17 年間に神戸大学泌尿器科不妊外来を受診し、先天性精管欠損症と診断された 61 例を呈示し、文献的に集計し得た本邦報告例 128 例を加えた計 189 例について臨床的検討を加え、以下の知見を得た。

- 1) 精液量は、両側欠損症の 90%、片側欠損症の 75% が 2ml 以下であった。
- 2) 片側欠損症の 92% に無精子症を認めた。
- 3) 精巣組織所見では 73% が正常の造精機能を呈して

いた。

- 4) 片側欠損症の50%に対側精管閉塞を認めた。

なお本稿の要旨は第28回日本不妊学会総会および第102回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Hunter, J.:2)より引用。
- 2) Nelson, R. E.: Congenital absence of the vas deferens: a review of the literature and report of three cases. *J. Urol.*, 63:176, 1950.
- 3) 佐藤三郎: 正常尿路ヲ有シ副睾丸腫脹ヲ来セル右輸精管ノ先天的畸形ニ就テ. *日泌尿会誌*, 26:617, 1937.
- 4) 内島 豊, 中目康彦, 平賀聖悟, 岡田耕市, 根岸壮治, 吉田謙一郎, 大島博幸: 精管欠損症の3例. *日不妊会誌*, 27:377, 1982.
- 5) 川村健二, 皆川秀夫, 布施秀樹, 伊藤晴夫, 島崎 淳: 精管欠損症の臨床. *日不妊会誌*, 26:499, 1981.
- 6) 上木健二, 三崎俊光, 布施秀樹, 久住治男: 両側精管欠損症の1例. *日不妊会誌*, 28:434, 1983.
- 7) 酒徳治三郎, 吉田 修, 小松洋輔, 高山秀則, 原田 卓, 上山秀磨: 先天性精管欠如について. *泌尿紀要*, 13:769, 1967.
- 8) 外間孝雄: 男子不妊症の研究(第5報) 男子不妊症の臨床統計的観察. *日不妊会誌*, 13:135, 1968.
- 9) Homonnai, Z. T., Paz, G. and Kraicer, P. F.: A retrospective diagnostic study on fifty cases of vas deferens agenesis. *Andrologia*, 10:410, 1978.
- 10) Wagenknecht, L. V., Leidenberger, F. A., Schutte, B., Becker, H. and Schirren, C.: Clinical experience with an alloplastic spermatocele. *Andrologia*, 10:417, 1978.
- 11) 羽間 稔, 岡 伸俊, 浜口襄樹, 岡田 弘, 松本 修, 守殿貞夫, 石神囊次: Excretory azoospermia に対する alloplastic spermatocele 使用経験. 第71回日本泌尿科学会総会(大阪)予稿集 p36, 1983.
- 12) Sandler, B.: Sterility due to congenital absence of the vasa. *Lancet*, 259:136, 1950.
- 13) Charny, C. W. and Gillenwater, J. Y.: Congenital absence of the vas deferens. *J. Urol.*, 93:399, 1965.

- 14) 高崎 登, 岡野 准, 大西真尚, 宮崎 重: 先天性精管欠損症3例. *泌尿紀要*, 22:289, 1976.
- 15) Hanley, H. G.: Pregnancy following artificial insemination from epididymal cyst. *Proc. Soc. Study. Fertil.*, 8:20, 1956.
- 16) Schoysman, R.: La création d'une spermatocele artificiel dans les agénésés du canal déférent. *Bull Soc Roy Belg Gynec Obstet*, 38:307, 1968.
- 17) Rubin, S. O.: Congenital absence of the vas deferens. An analysis of fourteen personal cases. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 9:94, 1975.
- 18) Amelar, R. D. and Hotchkiss, R. S.: Congenital aplasia of the epididymides and vasa deferentia: Effects on semen. *Fertil. & Steril.*, 14:44, 1963.
- 19) Vicker, M. A.: Creation and use of a scrotal sperm bank in aplasia of the vas deferens. *J. Urol.*, 114:242, 1975.

A clinical study of congenital absence of the vas deferens

**Nobutoshi Oka, Takeki Hamaguchi,
Hiroshi Okada, Minoru Hazama,
Osamu Matsumoto, Sadao Kamidono
and Joji Ishigami**

Department of Urology, School of Medicine,
Kobe University

61 cases of congenital absence of the vas deferens experienced for 17 years from 1968 to 1982 were reported and discussion was made on 189 cases, including our patients, of such congenital abnormalities collected from Japanese literature.

1) Semen volume was less than 2ml in 90% of patients with bilateral absence and 75% of unilateral absence.

2) Azoospermia was found in 92% of patients with unilateral absence.

3) Histological findings of the testes showed normal spermatogenesis in 73%.

4) Contralateral obstruction of the seminal tract were discovered in 50% of patients with unilateral absence.

(受付・昭和59年8月29日)

ハムスター顆粒層細胞における 17β -Hydroxysteroid dehydrogenase の組織化学的研究

Histochemical Studies of 17β -Hydroxysteroid Dehydrogenase in Hamster Granulosa Cells

新潟大学医学部附属動物実験施設

新 村 末 雄

Sueo NIIMURA

Facilities for Comparative Medicine and Animal Experimentation,
Niigata University School of Medicine

新潟大学農学部畜産学科

石 田 一 夫

Kazuo ISHIDA

Department of Animal Husbandry, Faculty of Agriculture, Niigata University

排卵前64時間から2時間までのハムスター胞状卵胞における卵周辺と基底膜周辺の顆粒層細胞について、 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 活性を組織化学的に検出し、顆粒層細胞における androgen 代謝と estrogen 代謝の出現時期を調べた。(1) testosterone を基質にした 17β -HSD 活性. androgen 代謝を示唆するこの酵素の活性は、基底膜周辺の顆粒層細胞においても、また、卵周辺のものにおいても、排卵前64時間から2時間までの間、排卵が予想されるすべての胞状卵胞に常に認められた。(2) estradiol- 17β を基質にした 17β -HSD 活性. estrogen 代謝を示すこの酵素の活性は、基底膜周辺の顆粒層細胞においては、いずれの時期の胞状卵胞においても現われなかったが、卵周辺の顆粒層細胞においては、排卵前60時間に、排卵が予想される胞状卵胞の3.3%に出現し、その割合は徐々に上昇して排卵前12~4時間では100%に達した。その後、酵素活性は急に低下し、排卵前2時間では、酵素活性をもつ胞状卵胞はまったく認められなかった。

(*Jap. J. Fert., Ster.* 30 (2), 180-185, 1985)

緒 言

哺乳動物において、成熟した胞状卵胞の顆粒層細胞は、排卵に先立つて progesterone 合成を開始することが知られている。ハムスターでは、progesterone 合成の指標となる 17β -hydroxysteroid dehydrogenase 活性が、卵胞基底膜周辺の顆粒層細胞において排卵前8時間から観察されることから、progesterone 合成はこの部位の細胞で行われていると考えられている¹⁾。

ハムスター²⁾、ヒツジ³⁻⁵⁾、ウマ^{6,7)}、ウシ^{8,9)}およびヒト^{10,11)}の胞状卵胞の卵胞液には、androstenedione, testosterone, estrone, estradiol- 17β などの含まれている

ことが生化学的に調べられており、一方、顆粒層細胞には、androgen と estrogen の代謝に関与する酵素系、すなわち aromatase と 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -HSD) の存在が生化学的または組織化学的に確かめられている^{6,12-22)}。これらのことから、顆粒層細胞には androgen と estrogen の代謝能の存在が示唆されるが、従来の研究では、発情前期の中型ないし大型胞状卵胞が主として調べられており、卵胞の成長を追って経時的に観察した報告はみあたらない。

本研究は、排卵前64時間 (Day 2, 10:00) から2時間 (Day 1, 0:00) までのハムスター胞状卵胞の卵周辺と基底膜周辺の顆粒層細胞について、testosterone と

estradiol-17 β を基質にした17 β -HSD の活性を組織化学的に検出し、この細胞の androgen 代謝と estrogen 代謝の出現時期を調べたものである。

材料および方法

供試動物として、成熟ゴールデンハムスター (*Mesocricetus auratus*) 140匹を使用した。飼育はコイトロン (EA-8HW) 内で行い、室内の温度は常時24°C とした。点灯は午前4時から午後6時までの14時間である。

まず、それぞれのハムスターの post-estrous discharge²³⁾ を検査して性周期を調べ、4日周期を3回以上繰り返して、午後6時に発情の開始をみたものを使用した。なお、post-estrous discharge のみられた日を Day 1 とした。ハムスターは発情開始後8時間で排卵することが報告されているので²⁴⁾、卵胞の時齢は発情開始時間から排卵時間を推定し、これを基準にした。

顆粒層細胞は、排卵前64時間 (Day 2, 10:00) から排卵前2時間 (Day 1, 0:00) までの間、2ないし6時間おきに、5ないし10匹のハムスターから、排卵が予想される大型胞状卵胞をかき破って採取した。酵素活性の検出は、卵周辺 (卵丘) および卵胞基底膜周辺の顆粒層細胞に分けて行った。

検出した酵素は testosterone と estradiol-17 β を基質にした17 β -HSD で、基質液は Dickmann and Dey の使用した処方²⁵⁾ に準じて作成した。すなわち、基質1.8 mg, NAD 4.0mg, nitro-BT 2.0mg, 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.5) 10.0ml で、基質はあらかじめ0.5ml のアセトンに溶解して使用した。浸漬は37°C で60分間行った。なお、基質を含まない液を対照として使用した。

処置した顆粒層細胞は0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.5) で洗浄したのち、10%ホルマリン水溶液で固定した。顆粒層細胞はグリセリン・ゼリーで封入し、顕微鏡下で観察した。

結 果

顆粒層細胞において、17 β -HSD (基質, testosterone, estradiol-17 β) の活性は、ジホルマザン顆粒の細胞質内沈着によつて組織化学的に認められた (Fig. 1, 2, 3)。なお、この顆粒は、基質を含まない液に浸漬した顆粒層細胞には出現しなかつた (Fig. 4)。

1. testosterone を基質にした17 β -HSD 活性

卵周辺と基底膜周辺の顆粒層細胞が testosterone を基質にした17 β -HSD 活性をもつ卵胞の数について、経時的に変化を調べた。なお、使用した動物の数は、排卵前64時間 (Day 2, 10:00) から2時間 (Day 1, 0:00) までの間の12時間についてそれぞれ5匹ずつ (総数60匹)

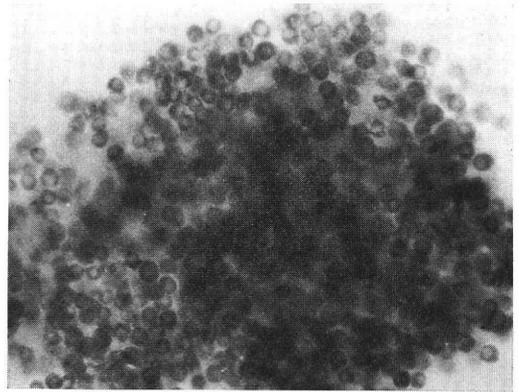


Fig. 1 Hamster granulosa cells lining the basement membrane, 64 hrs before ovulation (Day 2, 10:00), showing a strong activity of 17 β -HSD (testosterone as the substrate). Dickmann and Day method. $\times 250$.



Fig. 2 Hamster granulosa cells surrounding an egg (E), 64 hrs before ovulation (Day 2, 10:00), showing a strong activity of 17 β -HSD (testosterone as the substrate). Dickmann and Dey method. $\times 150$.

で、観察した卵胞数は、各時期について28~39個 (総数431個) であつた。

卵周辺と基底膜周辺の顆粒層細胞はいずれも、排卵前64時間 (Day 2, 10:00) ではすべての卵胞に酵素活性が認められ、この状態は排卵前2時間 (Day 1, 0:00) まで変わらなかつた。

2. estradiol-17 β を基質にした17 β -HSD 活性

卵周辺と基底膜周辺の顆粒層細胞が estradiol-17 β を基質にした17 β -HSD 活性をもつ卵胞の数について、経時的に変化を調べた。得られた成績は Table 1 に示すとおりである。

卵周辺の顆粒層細胞において、排卵前64時間 (Day 2,

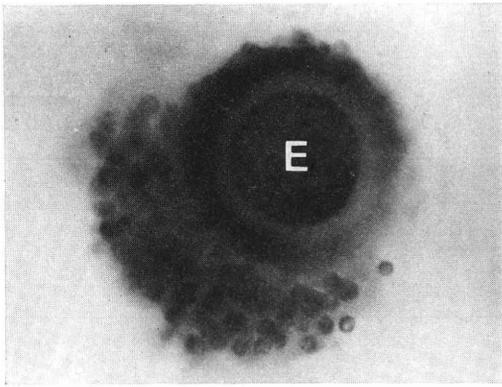


Fig. 3 Hamster granulosa cells surrounding an egg (E), 38 hrs before ovulation (Day 3, 12:00), showing a strong activity of 17β -HSD (estradiol- 17β as the substrate). Dickmann and Dey method. $\times 250$.

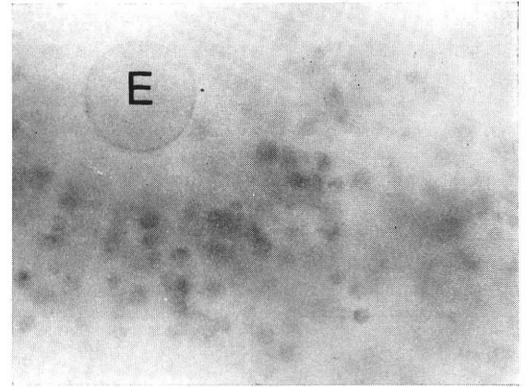


Fig. 4 Hamster granulosa cells surrounding an egg (E), 38 hrs before ovulation (Day 3, 12:00), showing no activity of 17β -HSD (without the substrate). Dickmann and Dey method. $\times 150$.

10:00) では酵素活性をもつ卵胞はみられなかったが、排卵前60時間 (Day 2, 14:00) に排卵が予想される卵胞の3.3%に酵素活性が認められた。その割合は徐々に高まり、排卵前12時間 (Day 4, 14:00) で100%となり、排卵前4時間 (Day 4, 22:00) まで変化しなかった。しかし、排卵前2時間 (Day 1, 0:00) では、酵素活性をもつ卵胞は認められなかった。

一方、基底膜周辺の顆粒層細胞においては、いずれの時期の卵胞にも酵素活性は出現しなかった。

考 察

哺乳動物の卵巣において、胞状卵胞の顆粒層細胞は estrogen 合成の主要部位であり、卵胞膜内層細胞で合成された androgen を基質として estrogen を生合成する

Table 1 Periods when 17β -hydroxysteroid dehydrogenase activity with estradiol- 17β as the substrate appeared in hamster granulosa cells before ovulation

	Hours before ovulation	No. of animals used	No. of follicles from which ovulation is predicted	No. of follicles whose granulosa cells near the eggs showed enzyme activity	No. of follicles whose granulosa cells lining the basement membrane showed enzyme activity
Day 2	10:00	64	5	0	0
	14:00	60	5	1(3.3)	0
	18:00	56	5	2(7.1)	0
	22:00	52	5	5(16.7)	0
Day 3	2:00	48	5	7(22.6)	0
	6:00	44	5	8(34.8)	0
	12:00	38	5	22(55.0)	0
	18:00	32	5	30(75.0)	0
Day 4	0:00	26	5	26(86.7)	0
	4:00	22	5	24(85.7)	0
	8:00	18	5	20(83.3)	0
	12:00	14	5	27(93.1)	0
	14:00	12	5	32(100.0)	0
	18:00	8	5	31(100.0)	0
Day 4	22:00	4	5	35(100.0)	0
	Day 1 0:00	2	5	27	0

Numbers in parentheses indicate percentage.

といわれている。従つて、顆粒層細胞には、androgen を estrogen に転換する aromatase の活性や、androgen 代謝と estrogen 代謝に重要な位置を占める 17β -HSD の活性の存在が報告されている^{6,12-22)}。

ハムスターの胞状卵胞の顆粒層細胞においても、androgen と estrogen の代謝能があり、この細胞に aromatase 活性と 17β -HSD 活性が存在することは、生化学的に調べられている。なお、ハムスターでは、卵胞における testosterone の主要な生産部位は顆粒層細胞であるといわれている^{15,16)}。

一方、ハムスターの顆粒層細胞における 17β -HSD の組織化学的検出は、Blaha, and Leavitt²¹⁾ および Saidapur and Greenwald²²⁾ によつて試みられている。すなわち、性周期中の胞状卵胞の顆粒層細胞において、testosterone と estradiol- 17β を基質にした 17β -HSD の活性は、Day 3 と Day 4 の胞状卵胞に限つて認められたと報告している。また、この酵素の活性は、Day 3, 9:00 に中等度に出現し、Day 4 では著しく強くなるといふ²²⁾。

本実験において、testosterone を基質にした 17β -HSD をハムスター顆粒層細胞について調べたところ、酵素活性は卵周辺、基底膜周辺ともに、排卵前64時間 (Day 2, 10:00) から排卵に至るまで常に認められた。このことから、ハムスターの顆粒層細胞における androgen 代謝は、卵周辺、基底膜周辺のいずれにおいても、胞状卵胞が形成されると間もなく始まり、排卵時まで持続することが推察された。

ハムスターにおいて、卵胞液の androgen 含量を性周期を通して測定した報告はみられないが、ヒトでは常に高濃度の androgen が含まれていること²⁰⁾、また、ハムスターの血中 androgen は性周期をとおして常に認められること²⁷⁾ などから考えると、ハムスターの卵胞液にも常に androgen が含まれていることがうかがわれ、これが顆粒層細胞の androgen 代謝の基質として使用されていることが推察される。また、顆粒層細胞で代謝された androgen は、estrogen 代謝の基質として利用されることも考えられる。

本実験において、estradiol- 17β を基質にした 17β -HSD 活性は、基底膜周辺の顆粒層細胞ではいずれの時期の卵胞にも出現しなかつたが、卵周辺のものでは排卵前60時間 (Day 2, 14:00) の卵胞に出現し、排卵前12時間 (Day 4, 14:00) から排卵前4時間 (Day 4, 22:00) まで、すべての卵胞で認められた。また、酵素活性は排卵前2時間 (Day 1, 0:00) の卵胞では観察されなかつた。このことから、ハムスター顆粒層細胞の estrogen 代謝は卵周辺の顆粒層細胞においてのみ行われ、排卵前

60時間に始まつて排卵前12時間に活発になり、排卵前2時間で消失することが推察された。

ハムスターの血中および卵巣中の estrogen 濃度は Day 2 から上昇しはじめ Day 4 の 14:00 ないし 16:00 に最高に達し、その後、急速に低下するといわれている^{27,28)}。また、排卵前のハムスター胞状卵胞中の estrogen 濃度は、Day 4 の 12:00 ないし 15:00 では高いが、18:00 には著しく低下し、Day 4 の 24:00 と Day 1 の 2:00 では最低であつたと報告されている^{2,29)}。本実験の顆粒層細胞における estradiol- 17β を基質にした 17β -HSD 活性の結果は、これらの結果をよく反映しており、ハムスターの顆粒層細胞が estrogen 合成の主要部位であることを裏付けていると考えられる。

文 献

- 1) 新村末雄, 石田一夫: ハムスター顆粒層細胞の黄体化に関する酵素組織化学的研究. 日不妊会誌, 28: 118, 1983.
- 2) Mandelbaum, J., Plachot, M., Mowszowicz, I. and Dray, F.: Follicular sex steroids and prostaglandins during oocyte maturation in hamsters. In Follicular Maturation and Ovulation. (Rolland, R., van Hall, E. V., Hillier, S. G., McNatty, K. P. and Schoemaker, J. eds.): p. 276, Amsterdam, Oxford and London, Excerpta Medica Internat. Congress Series, 560, 1982.
- 3) Webb, R. and England, B. G.: Identification of the ovulatory follicle in the ewe: associated changes in follicular size, thecal and granulosa cell luteinizing hormone receptors, antral fluid steroids, and circulating hormones during the preovulatory period. Endocrinology 110: 873, 1982.
- 4) Carson, R. S., Findlay, J. K., Clarke, I. J. and Burger, H. G.: Estradiol, testosterone, and androstenedione in ovine follicular fluid during growth and atresia of ovarian follicles. Biol. Reprod. 24: 105, 1981.
- 5) McNatty, K. P.: Ovarian follicular development from the onset of luteal regression in humans and sheep. In Follicular Maturation and Ovulation. (Rolland, R., van Hall, E. V., Hillier, S. G., McNatty, K. P. and Schoemaker, J. eds.): p. 1, Amsterdam, Oxford and London, Excerpta Medica Internat. Congress Series, 560, 1982.
- 6) Ryan, K. J. and Short, R. V.: Formation of estradiol by granulosa and theca cells of the equine ovarian follicle. Endocrinology 76: 108, 1965.
- 7) Short, R. V.: Steroids in the follicular fluid and the corpus luteum of the mare. A 'two-

- cell type' theory of ovarian steroid synthesis. *J. Endocr.* 24 : 59, 1962.
- 8) Henderson, K. M., McNeilly, A. S. and Swanston, I. A. : Gonadotrophin and steroid concentration in bovine follicular fluid and their relationship to follicle size. *J. Reprod. Fert.* 65 : 467, 1982.
 - 9) Deileman, S. J., Kruip, Th. A. M., Fontijne, P., de Jong, W. H. R. and van der Weyden, G. C. : Changes in oestradiol, progesterone and testosterone concentrations in follicular fluid and in the micromorphology of preovulatory bovine follicles relative to the peak of luteinizing hormone. *J. Endocr.* 97 : 31, 1983.
 - 10) Sanyal, M. K., Berger, M. J., Thompson, I. E., Taymor, M. L. and Horne, Jr. H. W. : Development of graafian follicles in adult human ovary. I. Correlation of estrogen and progesterone concentration in antral fluid with growth of follicles. *J. Clin. Endocr. Metab.* 38 : 828, 1974.
 - 11) McNatty, K. P., Hunter, W. M., McNeilly, A. S. and Sawers, R. S. : Changes in the concentration of pituitary and steroid hormones in the follicular fluid of human graafian follicles throughout the menstrual cycle. *J. Endocr.* 64 : 555, 1975.
 - 12) Bjersing, L. and Carstensen, H. : The role of the granulosa cell in the biosynthesis of ovarian steroid hormones. *Biochim. Biophys. Acta* 86 : 639, 1964.
 - 13) Makris, A. and Ryan, K. J. : Progesterone, androstenedione, testosterone, estrone, and estradiol synthesis in hamster ovarian follicular cells. *Endocrinology* 96 : 694, 1975.
 - 14) Makris, A. and Ryan, K. J. : Aromatase activity of isolated and recombined hamster granulosa cells and theca. *Steroids* 29 : 65, 1977.
 - 15) Makris, A. and Ryan, K. J. : Androgen production in vitro by hamster granulosa cells and theca. *J. Steroid Biochem.* 9 : 818, 1978.
 - 16) Makris, A. and Ryan, K. J. : The source of follicular androgens in the hamster follicle. *Steroids* 35 : 53, 1980.
 - 17) Armstrong, D. T. : Regulation of follicular steroid biosynthesis. In *Endocrine Physiology of the Ovary.* (Tozzini, R. I., Reeves, G. and Pineda, R. L. eds.) : p. 165, Amsterdam, New York and Holland, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980.
 - 18) Hillier, S. G. : Regulation of follicular oestrogen biosynthesis : a survey of current concepts. *J. Endocr.* 89 : 3p, 1981.
 - 19) Evans, G., Dobias, M., King, G. J. and Armstrong, D. T. : Estrogen, androgen, and progesterone biosynthesis by theca and granulosa of preovulatory follicles in the pig. *Biol. Reprod.* 25 : 673, 1981.
 - 20) Bjersing, L. : Histochemical demonstration of 4⁵-3 β - and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities in porcine ovary. *Histochemie* 10 : 295, 1967.
 - 21) Blaha, G. C. and Leavitt, W. W. : Ovarian steroid dehydrogenase histochemistry and circulating progesterone in aged golden hamsters during the estrous cycle and pregnancy. *Biol. Reprod.* 11 : 153, 1974.
 - 22) Saidapur, S. K. and Greenwald, G. S. : Sites of steroid synthesis in the ovary of the cyclic hamster : a histochemical study. *Am. J. Anat.* 151 : 71, 1978.
 - 23) Orsini, M. W. : The experimental vaginal phenomena characterizing the stages of the estrous cycle, pregnancy, pseudopregnancy, lactation, and the anestrus hamster, *Mesocricetus auratus* Water house. *Proc. Anim. Care Panel* 11 : 193, 1961.
 - 24) Harvey, E. B., Yanagimachi, R. and Chang, M. C. : Onset of estrus and ovulation in the golden hamster. *J. Exp. Zool.* 146 : 231, 1966.
 - 25) Dickmann, Z. and Dey, S. K. : Two theories : the preimplantation embryo is a source of steroid hormones controlling (1) morula-blastocyst transformation, and (2) implantation. *J. Reprod. Fert.* 35 : 615, 1973.
 - 26) McNatty, K. P., Baird, D. T., Bolton, A., Chambers, P., Corker, C. S. and McLean, H. : Concentration of estrogens and androgens in human ovarian venous plasma and follicular fluid throughout the menstrual cycle. *J. Endocr.* 71 : 77, 1976.
 - 27) Saidapur, S. K. and Greenwald, G. S. : Peripheral blood and ovarian levels of sex steroids in the cyclic hamster. *Biol. Reprod.* 18 : 401, 1978.
 - 28) Baranczuk, R. and Greenwald, G. S. : Peripheral levels of estrogen in the cyclic hamster. *Endocrinology* 92 : 805, 1973.
 - 29) Saidapur, S. K. and Greenwald, G. S. : Ovarian steroidogenesis in the proestrous hamster. *Biol. Reprod.* 20 : 226, 1979.

Histochemical studies of 17β -hydroxysteroid dehydrogenase in hamster granulosa cells

Sueo Niimura

Facilities for Comparative Medicine and
Animal Experimentation, Niigata
University School of Medicine

Kazuo Ishida

Department of Animal Husbandry, Faculty
of Agriculture, Niigata University

The presence of androgen and estrogen metabolism in granulosa cells of hamster antral follicles was checked by histochemical demonstration of the activity of 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -HSD) (testosterone and estradiol- 17β as the substrates) using 140 hamsters 64 to 2 hrs before ovulation (Day 2, 10:00-Day 1, 0:00). The results obtained were as follows.

1. The activity of 17β -HSD with testosterone as the substrate. In the antral follicles from which ovulation was expected, the granulosa cells

lining the basement membrane as well as those surrounding the egg (cumulus cells) showed the enzyme activity throughout the period, that is, 64 through 2 hrs before ovulation (Day 2, 10:00-Day 1, 0:00). This fact may suggest the presence of androgen metabolism in the granulosa cells in hamster antral follicles.

2. The activity of 17β -HSD with estradiol- 17β as the substrate. Concerning this enzyme, the granulosa cells lining the basement membrane in the antral follicles never showed an activity, while those surrounding the egg began to show its activity firstly 60 hrs before ovulation (Day 2, 14:00) in 3.3% of the follicles. The ratio gradually rose to reach 100% by the period 12 hrs before ovulation (Day 4, 14:00), which remained so up to 4 hrs before (Day 4, 22:00), but sharply dropped to 0% 2 hrs before (Day 1, 0:00). This fact seems to suggest that, in hamster antral follicles, estrogen metabolism starts 60 hrs before ovulation (Day 2, 14:00) though only in their granulosa cells surrounding the egg; in other words, its metabolism never occurs in the granulosa cells lining the basement membrane.

(受付: 昭和59年8月15日)

アフィニティークロマトグラフィによるブタ精子の グルコース-6-リン酸脱水素酵素, 6-ホスフォグルコン 酸脱水素酵素の分離

The Separation of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase and 6-Phosphogluconate Dehydrogenase from Pig Spermatozoa by Affinity Chromatography

東邦大学第1産婦人科学教室 *生化学教室

有 沢 克 夫 中 岡 義 明 渡 辺 仁*

Katsuo ARISAWA Yoshiaki NAKAOKA Hitoshi WATANABE

1st Department of Obstetrics and Gynecology, Toho University,
School of Medicine. *Department of Biochemistry, Toho
University, School of Medicine

ブタ精子よりペントースモノホスフェート側路の鍵酵素である Glucose-6-phosphate dehydrogenase および 6-phosphogluconic acid dehydrogenase を2',5'ADP-Sepharose 4B による Affinity chromatography を用いて、分離・精製を試み、次の成績を得た。

1. G6P-DH, 6PG-DH の分離が得られた。
2. ブタ精子の粗抽出液を Affinity chromatography で精製し、回収されたうちの最も酵素活性の高かつた分画では、蛋白1mg 当りの酵素活性で、G6P-DH は857倍、6PG-DH は542倍に精製され、単一操作でありながら、両酵素の精製には有効な手段と考えられる。
3. 精製された G6P-DH の Michaelis 定数は、 $4.96 \times 10^{-4}M$ 、6PG-DH は $7.2 \times 10^{-5}M$ であった。
4. 至適 pH は G6P-DH が pH 8.2、6PG-DH が pH 7.2 であった。
5. 両酵素活性と精子数は相関する結果が示唆された。(Jap. J. Fert. Ster., 30(2), 186-193, 1985)

I. 緒 言

主な解糖系は Embden-Meyerhof 経路であるが、その他バイパスの一つとしてペントースモノホスフェート側路が存在していることは良く知られている。この系は赤血球、肝臓、授乳期の乳腺、脂肪組織、卵巣などに活発に作用している。その生物学的意義は、組織で生成される脂肪酸、ステロイドの合成系に $NADPH_2$ を供給することであり、また核酸合成のためリボースを供給することで、生化学的に重要な代謝経路である。しかし哺乳類精子においてはこの系の存在はいまだ明らかにされていない。われわれは以前、天野、柳沢ら^{1,2)} によつて

生殖細胞より見出されたD型リブロースを含むペプチド性物質(リブロース-ペプチド)の合成経路をヒト精子を用い放射性 D-グルコースの取り込みから探索したところ、本経路の存在が示唆された³⁾。

今回ブタ精子を用い、ペントースモノホスフェート側路の存在を実証する目的で、本経路の第1段階に働く Key 酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6P-DH)、次の反応酵素である6-ホスフォグルコン酸脱水素酵素(6PG-DH)がブタ精子中に存在するか否かを明らかにするために、2',5'ADP-Sepharose 4B を用いて Affinity chromatography を施行し、両酵素の分離、精製を試みたところ、満足する成績を得たので報告する。

II. 実験方法

1) 使用した精液

精液量200ml, 活力75%, 精子数7.5億/ml のランドレース種のブタ精液を用いた.

2) 精子粗抽出液の作製 (図1)

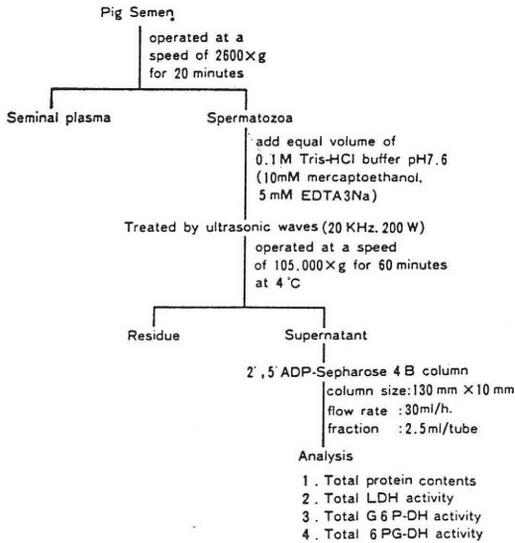


図1 Experimental Procedure

ブタ精液を2600×g で20分間遠心し, 精子と精漿に分離し, 精漿を除去後10mM メルカプトエタノール, 5mM EDTA 3Na を含む0.1M Tris-HCl Buffer pH 7.6を精子沈澱物に対し等量加え, 良く攪拌後, 発振周波数20 KHz, 200W の出力で1分間づつ3回超音波処理をした. この際, 熱の発生を抑えるため, 冷水中で操作し, 1分間のインターバルをおいて行なつた. ホモジナイズ後, 4°C, 105000×g, 60分間冷却遠心し, 得られた上清を東洋濾紙 No7 で濾過し, この濾液を精子粗抽出液とし, その一部を蛋白量, 酵素活性の測定に使用した.

3) 2', 5' ADP-Sepharose 4B による精製

2.5g の2',5'ADP-Sepharose 4B をつめたカラム(130 mm×10mm) を 50 ml の 1mM メルカプトエタノール, 5mM EDTA 3Na を含む 0.1M Tris-HCl Buffer (pH 7.6) で平衡化後, 残りの精子粗抽出液28ml を流速1時間, フラクシオン容積2.5ml で添加し, 添加後蛋白, 乳酸脱水素酵素 (LDH) などを溶出させるため前記の Buffer 30ml, 続いて 5mM NAD 30ml を流し, 得られた各フラクションの蛋白量と LDH 活性を測定し, 蛋白, LDH 活性の消失を確認後, そのカラムに吸着されている NADP 依存の酵素を溶出させるため, 0.2mM NADP を含む上記 Buffer 30ml を添加

して G6P-DH を, 次に段階的に 5mM NADP を含む同 Buffer 60ml を流して, 6PG-DH を溶出させ, 2.5 ml づつ分画採取した. なお, これらの実験操作は 4°C の低温下で行なつた. 採取した各溶液に対して G6P-DH, 6PG-DH および LDH 活性と蛋白量を測定した. 最も酵素活性の高かつた分画より得られた G6P-DH, 6PG-DH について比活性, 至適 pH と Michaelis 定数の測定を行なつた.

4) 蛋白量および各酵素活性の測定法

(1) 蛋白量 (表1)

試料0.1ml に Bradford 試薬 5 ml を加え595nm における吸光度を測定し蛋白量を求めた⁴⁾.

(2) LDH 活性 (表2)

表1 Protein assay

Bradford reagent	
0.01% (w/v)	CBB G-250
4.7% (w/v)	ethanol
8.5% (w/v)	phosphoric acid
Sample	0.1ml
reagent	5ml
	read at 595nm

表2 Hill's method for lactate dehydrogenase

Substrate buffer	
0.025M Lithium pyruvate	10ml
0.1M phosphate buffer	250ml
H ₂ O	40ml
NADH ₂	30ml
OD 340nm	(0.70~0.75)
reaction: sample	0.01ml
buffer	3.0ml
	incubate at 37°C for 30min.

LDH 活性は Hill 変法^{5,6)}に基づき測定した. 0.025 M Lithium Pyruvate 1容, 0.1M phosphate Buffer 25 容, H₂O 4 容の混合液を作製し, その混合液 3ml に対し NADH 約 3 mg を添加し, 340nm における NADH の吸光度を0.7~0.75に調節した. 試料0.1ml にあらかじめ37°C に暖めた Buffer 3.0ml を加え, 混和後ただちに37°C の恒温槽に30分間インキュベートし, 吸光度を求めた.

(3) G6P-DH 活性 (表3)

Löhr-Waller の方法⁷⁾にもとづき測定した.

試料0.5ml に0.05M トリエタノールアミン Buffer (pH 7.5) 2.4ml, 0.03M NADP 0.05ml を加えた混合液と, NADP の代りにトリエタノールアミン Buffer

表 3 Löhr-Waller's method for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity into the cuvette (1cm; Light path)

Reagent	Blank (ml)	Sample (ml)
Triethanolamine buffer (0.05M, pH 7.5)	2.45	2.40
Sample	0.50	0.50
NADP solution ($3 \times 10^{-2}M$)	—	0.05
Mixed		
keep at 25°C for 5min.		
G-6-P solution ($4 \times 10^{-2}M$)	0.05	0.05
final volume 3.0ml		
$G-6-P + NADP^+ \xrightarrow{G6P-DH} 6-PG + NADPH + H^+$		

表 4 Wolfson's method for 6-phosphogluconate dehydrogenase activity into the cuvette (1cm; Light path)

Reagent	Blank (ml)	Sample (ml)
0.5M Tris-HCl buffer pH 7.5	1.0	1.0
1M MgSO ₄	0.1	0.1
0.15M NaCl	1.4	1.2
0.004M NADP solution	0.2	0.2
0.1M Cysteine-HCl pH 7.5	0.2	0.2
0.01M 6-PG	—	0.2
Mixed		
keep at 25°C for 5min.		
Sample	0.2	0.2
final volume 3.1ml		
$6\text{-Phosphogluconate} + NADP^+ \xrightarrow{6\text{-PG-DH}} \text{Ribulose-5-phosphate} + CO_2 \uparrow + NADPH + H^+$		

を入れた反応液を混和し、25°C、5分間インキュベート後、0.04M G-6-P 0.05ml を加え最終容量 3 ml とし、25°C、340nm における NADPH の吸光度の増加によつて活性値を求めた。

活性値の表わし方

1 μM/ml NADPH の340nm における吸光度は6.22 であるから、

$X \times \Delta OD / 6.22$ (X : キュベット内液量 -ml) より生成 NADPH の μM が求められる。

(4) 6PG-DH 活性 (表 4)

Wolfson らの方法⁸⁾に準拠し、0.5M Tris-HCl Buffer (pH 7.5) 1.0ml, 1 M MgSO₄ 0.1ml, 0.15M NaCl 1.2ml, 0.004M NADP が入った0.15M NaCl 0.2 ml, 0.1M Cysteine-HCl (pH7.5) 0.2ml, 0.01M6-PG 0.2ml, 盲検には6-PG の代りに0.15M NaCl 0.2ml を

加えた反応混液を十分に混和して、25°C、5分間、恒温槽内で保温したのち、試料0.2ml を加え最終容量3.1ml とし、25°C、340nm における NADPH の吸光度の増加によつて活性値を求めた。

活性値の表わし方

1 μM/ml NADPH の340nm における吸光度は6.22 であるから、

$X \times \Delta OD / 6.22$ (X : キュベット内液量 -ml) より生成 NADPH の μM が求められる。

5) 2',5'ADP-Sepharose 4B の性能⁹⁾

2',5'ADP-Sepharose 4B はファルマシア社製で、その構造は図2に示す如く、リガンドの部分が ADP、すなわち NADP の一部に類似しており、NADP 依存の G6P-DH, 6PG-DH などがこの部分に特異的に吸着され、NAD 依存の酵素や蛋白などを吸着しない性質を

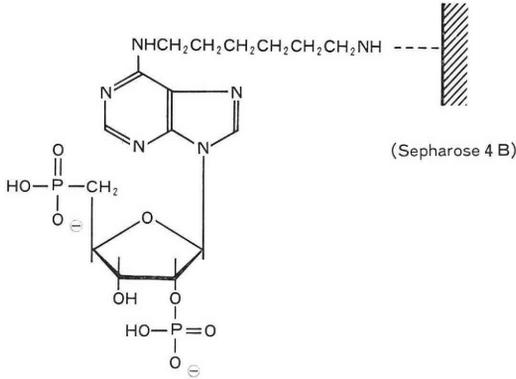


図 2 N⁶-(6-aminohexyl)-adenosine 2',5'-bisphosphate

有している。しかし本研究の基礎実験では NAD 依存酵素である LDH が Buffer の添加のみでは十分回収されないこと、G6P-DH 溶出に際して、溶出条件の 0.1 mM NADP では溶出が不完全であるなどの問題点が判明した。前者については 5 mM NAD を添加することにより解決され、後者については NADP のリニアグラジェント溶出を施行し、G6P-DH 溶出のための NADP 濃度を再検討した。

6) NADP リニアグラジェント溶出による G6P-DH の溶出 (図 3)

フラクション No. 54 から NADP (0 mM → 1.0 mM) のリニアグラジェントを施行したところ 0.16 mM から

0.22 mM の間の濃度で G6P-DH はほとんど回収され、活性のピークはフラクション No. 68 に認められ、その NADP 濃度は 0.18 mM であつた。この結果より G6P-DH 溶出のための最適 NADP 濃度は 0.2 mM と決定した。また LDH は 5 mM NAD の添加により完全に回収された。なお、この実験に用いたブタ精子数は 3.1 億/ml、活力 75% であつた。

以上の基礎実験を経て LDH、G6P-DH の溶出条件が設定され、実験方法 3) の実験系を組み立て、この方法に従って G6P-DH、6PG-DH の分離精製を試みた。

III. 実験結果

1) 精子粗抽出液を 2', 5' ADP-Sepharose 4B による Affinity chromatography で精製すると図 4 のごとく LDH の一部と蛋白はそのまま溶出され、5 mM NAD (30 ml) を添加すると、フラクション No. 35 から NAD 依存酵素である LDH は再度溶出されフラクション No. 56 までにほとんど回収された。続いて 0.2 mM NADP (30 ml)、5 mM NADP (60 ml) を非連続的に添加すると、カラムに吸着されている NADP 依存酵素である G6P-DH はフラクション No. 69 から No. 78 の間に、6PG-DH はフラクション No. 91 から No. 100 の間に分画採取された。なお G6P-DH のフラクションには 6PG-DH、6PG-DH のフラクションには G6P-DH は認めず、また両者のフラクションには蛋白、LDH

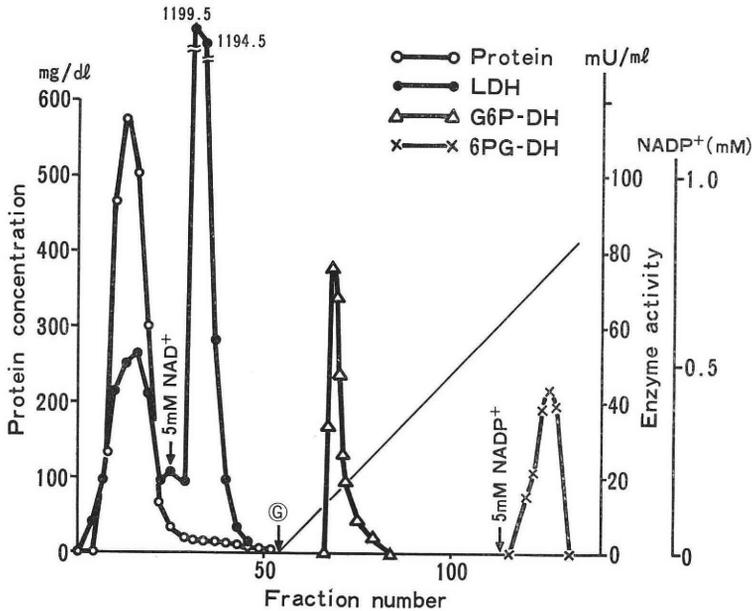


図 3 Affinity chromatography of Pig spermatozoa extract on 2', 5' ADP-Sepharose 4B. A linea gradient of NADP⁺ (0 mM → 1 mM) was applied at fraction No. 54

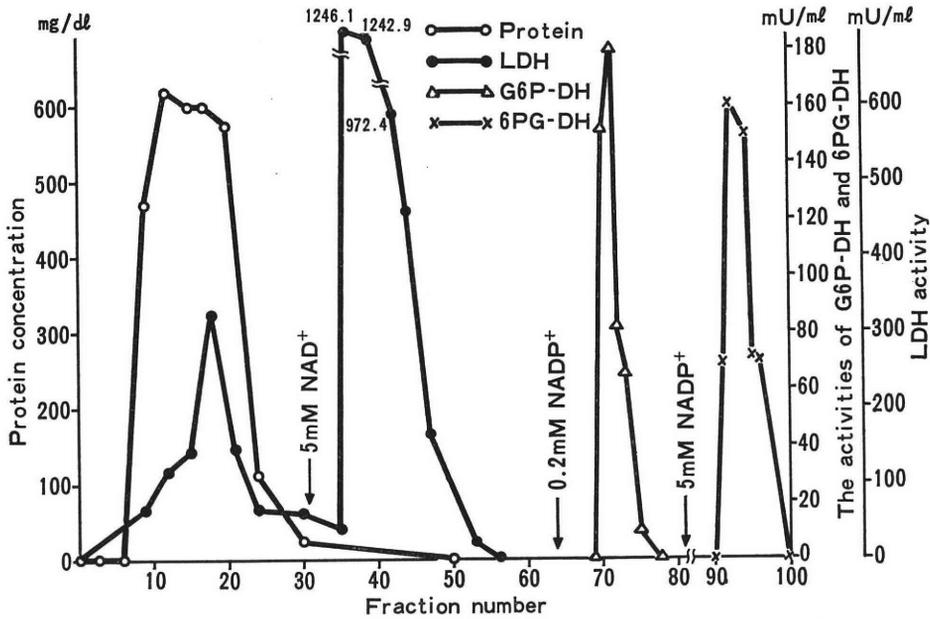


図 4 Affinity chromatography of Pig spermatozoa extract on 2',5' ADP-Sepharose 4B

表 5 Purification of G6P-DH and 6PG-DH from Pig spermatozoa crude extract

Enzyme	Specific activity		Purification
	crude extract	peak fraction	
	mIU/mg · P		fold
G6P-DH	3.5	3000	857
6PG-DH	3.0	1626	542

は認められず、この結果より両 NADP 依存酵素の分離が確認された。

2) 比活性 (表 5)

G6P-DH, 6PG-DH の溶出されたフラクションのうち、最も高い活性を示したフラクションについて各々の比活性を検討した。

G6P-DH はフラクション No. 71で粗抽出液に対して、蛋白 1 mg 当り 857倍、6PG-DH はフラクション No. 92で 542倍に精製された。

次に同フラクションについて至適 pH, Km を検討した。

3) pH 活性曲線 (図 5)

至適 pH を決定するために pH 活性曲線を作製した。

4) 至適 pH と Michaelis 定数 (表 6)

pH 活性曲線より G6P-DH の至適 pH は 8.2, 6PG-DH は 7.2であつた。

G6P-DH の Michaelis 定数は $4.96 \times 10^{-4}M$, 6PG-DH は $7.2 \times 10^{-5}M$ であつた。

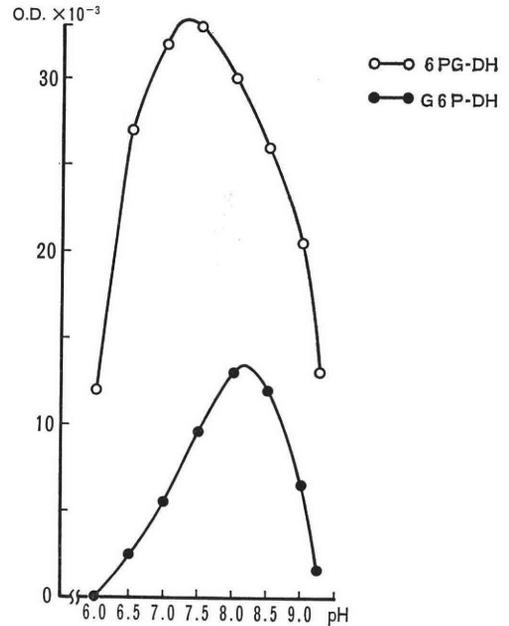


図 5 The dependence of the optical density of G6P-DH and 6PG-DH on PH

IV. 考 案

精子の物質代謝に関する研究の多くは嫌氣的解糖反応¹⁰⁻¹³⁾を中心として行なわれており、この代替回路としてのペントースモノホスフェート側路については、哺乳類精子がこの系を介して糖を利用できるかどうか、いまだはつきりした報告はみられない。

表 6 Michaelis-constant and optimum pH of G6P-DH and 6PG-DH

Enzyme	Km M	Optimum pH ₂
G6P-DH	4.96×10^{-4}	8.2
6PG-DH	7.2×10^{-5}	7.2

この側路の主な機能は、組織で生成される脂肪酸、ステロイドの合成系に NADPH を、また核酸合成のためリボースを供給することであり、肝臓、赤血球、授乳期の乳腺、脂肪組織、卵巣などに活発に作用している。

われわれは、天野、柳沢らの研究によつて生殖組織(受精鶏卵、ヒト卵胞液、ヒト精子)より見出されたリブローズ-ペプチドが、受精、発生に関与する物質であろうと推定し、ヒト精液中のリブローズ-ペプチドに含まれる D 型リブローズの代謝的由来を検討し、本物質がペントースモノホスフェート側路を介して合成されることを示唆した。

リブローズ-ペプチドの合成経路の実験により、われわれは精子における代謝系に本経路が存在することを確信し、今回この仮説を実証する目的で 1 回射精量の多いブタ精液を用いて、この経路の第 1 段階の脱水素反応を触媒する鍵酵素である G6P-DH および 6-ホスフォグルコン酸から可逆的に脱炭酸してリブローズ-5-リン酸を生ずる反応を触媒する 6PG-DH の分離精製を 2', 5' ADP-Sepharose 4B を用いて試みた。

G6P-DH は 1931 年 Warburg, Christian¹⁴⁾ によつて初めて赤血球中に見出された酵素であり、現在では牛の乳腺組織¹⁵⁾、ラットの肝臓¹⁶⁾ などから結晶として抽出、精製されている。

産婦人科領域における G6P-DH の研究は子宮頸癌、胎盤、妊娠中の血清、子宮内膜および卵巣¹⁷⁾ などについて行なわれている。しかし、生殖組織における G6P-DH の分布は、酵素活性が低いため精製された組織抽出液を作ることが困難で、種々の生体物質を含んだ粗抽出液についての報告がほとんどである。

ことに哺乳類精子における本酵素の分離精製の報告は皆無で、わずかに Peterson¹⁸⁾ らがヒト精子の解糖系酵素測定時に予期せぬ G6P-DH、6PG-DH の存在を認めている。しかし両酵素は同時に測定された乳酸脱水素酵素と比べ、あまりにも微量であつたため、その存在に対する考察は控えている。

われわれは哺乳類精子におけるペントースモノホスフェート側路の存在を証明するため、両酵素の分離精製法として、NADP に特異的な親和力をもつ 2', 5' ADP-Sepharose 4B を用いて Affinity chromatography を

施行した。

2', 5' ADP-Sepharose 4B の構造は、リガンドの部分が ADP、すなわち NADP の一部に類似している。したがつてこの部分に NADP 依存の G6P-DH、6PG-DH などが特異的に吸着され、NAD 依存の酵素や蛋白などを吸着しないため、NADP 依存酵素を一度に分離するのに適している。しかし、本研究の基礎実験では NAD 依存酵素である LDH の回収は Buffer のみでは十分に行なわれないこと、G6P-DH 溶出条件である 0.1mM NADP では本酵素の溶出が不完全であることなどの問題に遭遇した。第 1 の問題点については、リガンド部分の ADP が一部 AMP に変化したため、NAD 依存酵素である LDH が吸着されたものと推測し、5 mM NAD を添加したところ LDH の回収はほとんど完全に行われた。第 2 の問題点である G6P-DH 溶出のための NADP 濃度については、種の違いによる生物化学的な問題が関連している可能性があり、NADP (0mM→1.0mM) のリニアグラジェント溶出を施行し、溶出濃度を決定した。G6P-DH は 0.16mM から 0.22 mM の間でほとんど回収され、活性のピーク濃度は 0.18mM であつた。この結果 G6P-DH 溶出濃度 0.2 mM が最適と考えた。

以上の基礎実験を経て本法を確立し、精子粗抽出液よりの G6P-DH、6PG-DH の分離を試みた。

G6P-DH は 0.2mM NADP で、6PG-DH は 5mM NADP で分画採取され、前者の分画には 6PG-DH、後者の分画には G6P-DH は含まれず、また両者の分画には蛋白、LDH などは認められなかつた。この結果から両酵素の分離が確認された。次に比活性について検討したが、G6P-DH は粗抽出液に対して、蛋白あたりの比活性が 857 倍、6PG-DH は 542 倍に精製された。従来の方法では、生殖組織に分布する両酵素の活性が低いため、精製された組織抽出液を作製することが困難であつたが、本法ではフラクションの前半に高い酵素活性をもつ LDH、蛋白を Buffer および NAD で除去し、NADP 依存酵素のみ溶出させることが可能である。しかし分画採取された両酵素が完全に単一のものであるかどうかについては検討の余地があり、今後の課題になるが、本研究の目的である G6P-DH、6PG-DH の存在を知る方法としては十分満足しうる方法と考える。

精製されたブタ精子の G6P-DH の Km は 4.96×10^{-4} M、6PG-DH は 7.2×10^{-5} M で、その至適 pH は各々 8.2、7.2 であつた。

今回、哺乳類精子において、いまだその存在が明らかにされていないペントースモノホスフェート側路を証明するため、この系の鍵酵素である G6P-DH および 6PG-

DH の分離精製をこころみ、両酵素の分離と高い精製度を得ることができた。この成績により本研究目的である本経路の存在を十分証明し得たと考える。

なお本実験を通じ両酵素と精子数が相関する可能性が示唆された。

今後分離された両酵素の単一性の問題、物理化学的性質について検討する必要がある。

(終わりに臨み、本研究に際し御鞭撻下さった生化学教室天野久夫教授、第1産婦人科教室百瀬和夫教授に感謝します。本研究は第1産婦人科教室伊藤元博助教授との共同研究の一部であり、共同研究途上での御指導および御尽力に心から感謝します。本研究の要旨は、第3回アンドロロジ学会において発表した。)

文 献

- 1) 天野久夫：鶏卵発生初期の卵黄中に見出されたリブローズを含む物質について、生化学，42：68，1970。
- 2) Amano, H. et al. : The presence of new peptides containing D-ribulose and phosphoric acid in germ cells. J. Reprod. Fertil, 18 : 160, 1969.
- 3) 伊藤元博：ヒト精液中のリブローズペプチドの代謝について、日不妊誌，21：80，1976。
- 4) Marison, M. B. : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem., 72 : 284, 1976.
- 5) Hill, B. R. and Levi, C. : Elevation of a serum component in neoplastic disease. Cancer Res., 14 : 513, 1954.
- 6) Hill, B. R. : Some properties of serum lactic dehydrogenase. Cancer Res., 16 : 460, 1956.
- 7) Löhr, G. W. and Waller, H. D. : Glucose-6-phosphate dehydrogenase. In Methods of Enzymatic Analysis. Vol. 2. Bergmeyer, H. U. ed., 636, Academic Press, New York, 1974.
- 8) Wolfson, Jr. S. K. and Ashman, H. G. W. : Isocitric and 6-phosphogluconic dehydrogenase in human blood serum. Proc. Soc. Exper. Bio. Med., 96 : 231, 1957.
- 9) Brodelius, P., Larsson, P.-O. and Mosbach, K. : The synthesis of three AMP-Analogues: N⁶-(6-Aminoethyl)-adenosine 5'-Monophosphate, N⁶-(6-Aminoethyl)-adenosine 2', 5'-Bisphosphate, and N⁶-(6-Aminoethyl)-adenosine 3', 5'-Bisphosphate and Their Application as General Ligands in Biospecific Affinity Chromatography. Eur. J. Biochem., 47 : 81, 1974.

- 10) Mann, T. : Biochemistry of semen and of the male reproductive tract. Methuen, London. 1964.
- 11) Witters, W. L. et al. : Metabolic characteristics of washed boar spermatozoa. J. Anim. Sci. 25 : 348, 1966.
- 12) Szepsei, Bela and Hopwood, M. L. : Intermediates in the Metabolism of Fructose by Bovine sperm. J. Dairy Sci. 49 : 1235, 1966.
- 13) Flipse, R. J. and Almquist, J. O. : Metabolism of Bovine Semen. II. Qualitative anaerobic catabolism of glucose-¹⁴C by bovine spermatozoa. J. Dairy Sci. 38 : 782, 1955.
- 14) Warbury, O. und Christian, W. : Aklivierung von kohlehydrat in roten Blutzellen. Biochem. Z., 238 : 131, 1931.
- 15) Julian, G. R., Wolfe, R. G. and Reithel, F. J. : The enzymes of mammary gland II. The preparation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. J. Biol. Chem., 236 : 754, 1961.
- 16) Matsuda, T. and Yugari, Y. : Glucose-6-phosphkate dehydrogenase from rat liver, J. Biochem, 61 : 535, 1967.
- 17) 石川 孝：家兎卵巢の glucose-6-phosphate dehydrogenase. 日産婦誌，31：487，1979。
- 18) Peterson, R. N. and Freund, M. : Profile of glycolytic enzyme activities in human spermatozoa. Fert. and Ster., 21 : 151, 1970.

The separation of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase from pig spermatozoa by affinity chromatography

Katsuo Arisawa and Yoshiaki Nakaoka

1st Department of Obstetrics and Gynecology, Toho University, School of Medicine

Hitoshi Watanabe

Department of Biochemistry, Toho University, School of Medicine

The involvement of the pentose phosphate pathway in energy production is not confirmed.

The purpose of this study is to measure the activities of the enzymes, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6P-DH) and 6-phosphogluconate dehydrogenase (6-PGDH) are key enzyme of pentose cycle.

The crude extract (28ml) was diluted with 0.1 M Tris-HCl buffer, pH 7.6, 6, contained 1mM mercaptoethanol and 5mM EDTA, and applied to a column (130mm×10mm) containing 2', 5' ADP-Sepharose 4B.

Elution of bound enzymes was achieved by ad-

dition of NADP, 0.2mM and 5mM, respectively. G6P-DH was eluted by application of 0.2mM NADP and 6-PGDH by application of 5mM NADP. The K_m value was $4.96 \times 10^{-4}M$ for G6P-DH and $7.2 \times 10^{-5}M$ for 6-PGDH.

Optimum pH was 8.2 for G6P-DH and 7.2 for 6-PGDH.

This result is sufficient to prove a definite pentose phosphate pathway.

(受付：昭和59年10月6日特掲)

高 Prolactin 性無排卵症に対する Bromocriptine, Bromocriptine+Clomiphene 療法

Bromocriptine and Bromocriptine-Clomiphene Treatment for
Anovulatory Women with Hyperprolactinemia

慶応義塾大学医学部産婦人科

中村幸雄 福永友明 樋口泰彦
Yukio NAKAMURA Tomoaki FUKUNAGA Yasuhiko HIGUCHI
白石悟 原澄子 玉岡有告
Satoru SHIRAIISHI Sumiko HARA Yukoku TAMAOKA
飯塚理八
Rihachi IIZUKA

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

高 Prolactin (PRL) 性無排卵症116例(昭和51年から昭和58年迄)に Bromocriptine (Br, パーロデル®, サンド), Br+Clomiphene (CL, クロミッド®, 塩野義) 療法を行い, 排卵・妊娠・流産率等につき検討した。

- ① 昭和54年~58年1,695例の無排卵症中, 高 PRL 性無排卵症は4.7%であった。
- ② 高 PRL 性無排卵症に対する既往 HMG, CL 療法の排卵率は, 無排卵症全体の成績より有意に低い。
- ③ Br 療法全体(116例) では86.2%の排卵率, 66.0%の妊娠率, 12.1%の流産率を示し, これは HMG, CL の排卵率, 妊娠率より有意に高く, 流産率は自然流産率と差はない。
- ④ Br 単独で排卵しない35例に Br+CL 療法を行い, 排卵率は94.3%と Br 単独より上昇し, 妊娠・流産率は, 変化ない。

以上, Br は高 PRL 性無排卵症に対しては, Br と CL をうまく併用することにより, 卵巣性無月経を除き100%近い排卵率と70%前後の妊娠率が期待できる, きわめて安全性の高い, 効果的な排卵誘発剤といえる。
(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30(2), 194-204, 1985)

はじめに

高 Prolactin (PRL) 性無排卵症は, PRL 測定法, Bromocriptine (Br) 療法の普及に伴い, きわめて容易に診断, 治療できる疾患となった。

我々は, 昭和51年より Br を高 PRL 性無排卵症に対するルーチンの治療薬として使用し, すでに100例を越える治療例を経験した。

今回, 今迄の Br 療法の排卵・妊娠・流産成績について総括するとともに, Br は Clomiphene を上手に組

みあわすことにより, 100%近い排卵率と70%を越す妊娠率が得られることが判明したので, ここに発表する。

I. 対象

昭和51~58年迄慶応病院, 慶応健康相談センター婦人科を訪れた無排卵症のうち Bromocriptine (Br, パーロデル®, サンド) 投与をうけた Prolactin (PRL) 値30 ng/ml 以上の高 PRL 性無排卵症を対象とした。

II. 研究方法

- 1) ホルモン測定法

原則として午前 9~11時の安静時、肘静脈より採血、直ちに血清分離後、測定迄-20°C にて凍結保存した。PRL, LH, FSH 測定は第一ラジオアイソトープ社の kit, Progesterone (P), Estradiol (E₂) は帝国臓器製の抗体を用いた RIA 法によつた。

2) 無排卵症の分類

消退出血後 2 週以降 Progesterone 25mg (オオホルミン・ルテウム® 25mg, 帝臓) を筋注し、2 週以内に出血するものを第 I 度無月経 (Am I) とし、出血なき場合は Estradiol Dipropionate 1mg+Hydroxyprogesterone Caproate 50mg (EP ホルモンデポ50mg® 帝臓) を筋注し、2 週以内に出血あるものを、第 II 度無月経 (Am II) とした。

3) Br 投与法

Br 単独投与は、消退出血直後より Br 2.5mg (1錠) を夕食直後又は就寝前に服用せしめた。投与 2 週以内に排卵なき場合は、血中 PRL 値を測定、30ng/ml 以上の場合は Br 投与量を 1 日 5mg (2錠) に増量し、朝夕服用せしめた。増量にて排卵なき場合は同様に 2 週ごとに PRL 値を測定、30ng/ml 以上の場合は漸次 1 日 2.5mg づつ Br を増量、最大 10mg/日 (4錠) 迄服用せしめた。

Br の投与は原則として次回月経発来又は妊娠確認迄投与したが、一部の症例では排卵確認後投与中止した例もある。

Br+clomiphene citrate (CL・クロミフェン®, 塩野義) 投与は Br 1~4錠/日投与によつて、1 カ月以上 PRL 値 30ng/ml 以下の状態がつづくも排卵ない場合には、Br を投与しつつ CL (50~150mg/日) 5 日間投与した。

CL 投与 3 週以後排卵なき例には、消退出血をおこし再び Br+CL 投与を行うか、あるいは消退出血おこすことなくさらに CL を投与する、いわゆる CL 二段投与法を行った。

4) 統計処理

Student t test, χ^2 -test にて p<0.05 を有意差ありとした。

III. 成績

1) 無排卵症に占める高 PRL 性無排卵症の頻度

昭和 54~58 年慶応病院産婦人科ホルモン外来を訪れた無排卵症総数は 1,695 例存在したが、このうち血中 PRL 値 30ng/ml 以上の高 PRL 性無排卵症は 79 例 (4.7%) 存在した (表 1)。

その内分けを無排卵症分類別にみると、Am I : 29 例、Am II : 43 例、無排卵周期症 : 7 例であり、症候群別に

表 1 無排卵症に占める高 PRL 性無排卵症の頻度

(S 54~58 慶応産婦人科ホルモン外来の無排卵症総数 : 1695 例)	
Am I	29 (36.7%)
Am II	43 (54.4%)
無排卵周期症	7 (8.9%)
計	79 (100%)
Chiari-Frommel 症候群	23 (29.1%)
Argonz-del Castillo 症候群	33 (41.8%)
Forbes-Albright 症候群	13 (16.4%)
薬剤性	10 (12.7%)
計	79 (100%)

$$\frac{\text{高 PRL 性無排卵症}}{\text{無排卵症総数}} = \frac{79}{1695} = 4.7\%$$

みると Chiari-Frommel 症候群 (分娩・流早産後 1 年以上経過した例) : 23 例, Argonz-del Castillo 症候群 (特発性) : 33 例, Forbes-Albright 症候群 (下垂体腫瘍性) : 13 例, 薬剤性 : 10 例であつた。薬剤性の内分けは、Sulpiride : 4 例, Metoclopramide : 3 例, Methyl DOPA : 1 例, Imipramine : 1 例, Amitriptyline : 1

表 2 高 PRL 性無排卵症に対する既往 HMG, CL 療法の排卵・妊娠率

		例数	排 卵 ⊕	妊娠 (対排卵例)
HMG	Am I	2	1 (50.0%)	1 (100%)
	Am II	24	9 (37.5%)	2 (22.2%)
	計	26	10 (38.5%)	3 (30.0%)
Clomiphene	Am I	26	9 (34.6%)	2 (22.2%)
	Am II	7	1 (14.3%)	0 (0%)
	無排卵周期症	5	2 (40.0%)	1 (50.0%)
	計	38	12 (31.6%)	3 (25.0%)

表 3 無排卵症に対する HMG, CL 療法の排卵, 妊娠率

		例数	排 卵 ⊕	妊娠(対排卵例)
HMG	Am I	45	40(88.9%)	16(40.0%)
	Am II	166	103(62.0%)	48(46.6%)
	計	211	143(67.8%)	64(44.8%)
Clomiphene	Am I	586	405(69.1%)	132(32.6%)
	Am II	88	9(10.2%)	0(0 %)
	無排卵周期症	683	575(84.2%)	150(26.1%)
	計	1357	989(72.9%)	282(28.5%)

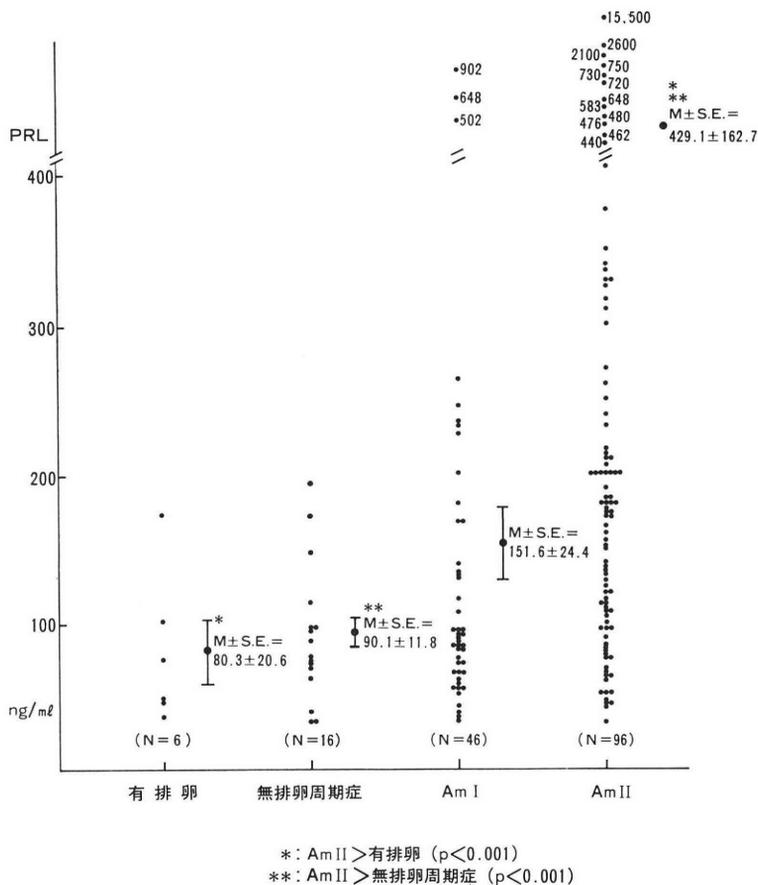


図 1 無排卵症分類別にみた血中 PRL 値

例であった。

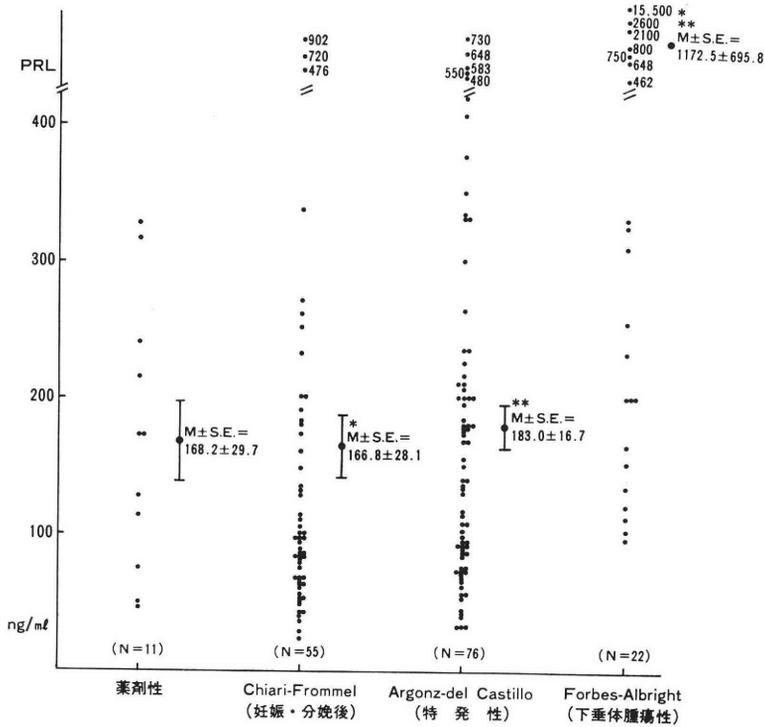
2) 高 PRL 性無排卵症に対する既往 HMG, CL 療法の排卵, 妊娠率

高 PRL 性無排卵症に対する既往 HMG, CL 療法の排卵, 妊娠率は表 2 に示す, これを無排卵症全体に対する教室^{1,2)}の HMG, CL 療法の成績(表 3)と比較すると, Am II に対する CL 療法の成績がともに低いことを除いて, 高 PRL 性無排卵症に対する HMG, CL 療法

の排卵率が無排卵症全体に対する排卵率より有意 (p < 0.01~0.001) に低い。しかし妊娠率では, 高 PRL 性無排卵症, 無排卵症の間には差はない。

3) 血中 PRL 値

無排卵症分類別にみた血中 PRL 値を, 有排卵高 PRL 血症 6 例とともに示したが図 1 である。(図 1)。Am II の PRL 値は有排卵群, 無排卵周期症より有意 (p < 0.001) に高値を示した。Am II の PRL 値は Am I



*: Forbes-Albright>Chiari-Frommel (p<0.02)
 **: Forbes-Albright>Argonz-del Castillo (p<0.01)

図 2 症候群別にみた血中 PRL 値

より高値を示すが、統計的には有意差はみとめられなかった。

症候群別にみると (図 2), Forbes-Albright 症候群は Argonz-del Castillo 症候群 (p<0.01), Chiari-Frommel 症候群 (p<0.02) より有意に高値を示した。

Br 療法排卵例 (N=102) の血中 PRL 値 (M±SE) は 163.6±13.2ng/ml, 非排卵例 (N=13) の血中 PRL 値は 201.5±62.8ng/ml と排卵例が非排卵例より高値を示すが、統計的には有意差はみられなかった。

Br 療法妊娠例 (N=66) の血中 PRL 値 (M±SE) は 184.1±17.8ng/ml, 非妊娠例 (N=36):140.0±219.8 ng/ml と統計的には有意差はみられなかった。

4) 妊娠例, 非妊娠例 (排卵例), 非排卵例別にみた血中 PRL 値と E₂ 値との関係

血中 E₂ 値 (Br 投与前値) と PRL 値との相関を妊娠例, 非妊娠例 (Br によって排卵するも, 妊娠しなかつた例), 非排卵例別にプロットしたのが図 3 である。E₂ と PRL との間には $Y = -0.03x + 33.06$, $r = -0.44$ (p<0.01) の有意な逆相関関係がみられた。PRL 値高値例ほど E₂ 値は低い傾向がみられる。妊娠例は、回帰直線上下に一樣に分布するが、非妊娠例は 5 例中 4 例, 非排卵例は 6 例中 5 例回帰直線の下に分布し、E₂ 値が低い

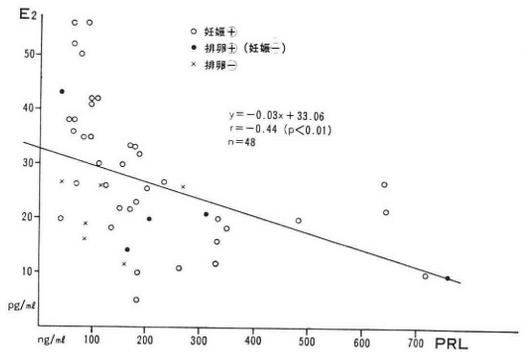


図 3 PRL 値と血中 E₂ 値との関係 (妊娠例, 非妊娠例, 非排卵例別にみた)

傾向を示した。

5) LH-RH test

教室の LH-RH test の反応パターン分類³⁾ と血中 PRL 値との関係を見ると、図 4 に示す如く、ばらつきが多く有意な関係はみられないが、low-poor 型に PRL 高値例が多くみられた。

また無排卵症分類と LH-RH test 分類の関係をみると表 4 に示す如く Am II に low-poor 型, 中間型高 FSH 群が多く, high-good 型 2 例はすべて Am II で

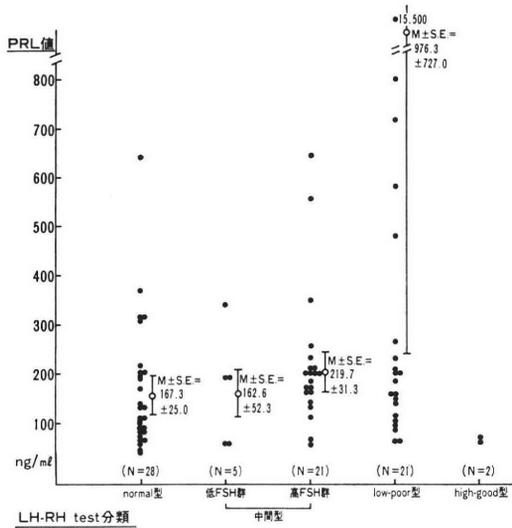


図 4 LH-RH test の反応パターンと PRL 値との関係

あり、Br 療法無効であった。

6) Br 療法の排卵, 妊娠, 流産率

高 PRL 性無排卵症116例に対する Br 療法全体 (Br 単独療法, Br+CL 療法を含む) の成績を表5に示す。排卵率は81.4~100%, 全体では86.2%ときわめて高い率を示した。無排卵症分類別では無排卵周期症 > Am I > Am II と無排卵症の重症度に比例して排卵率は低下するが統計的には有意差はみられない。

症候群別では Chiari-Frommel 症候群が排卵率やや低いと有意差はみられない。

投与量別では、投与量を増すにつれ排卵率は上昇している。

妊娠率 (対排卵例別) は41.7~100%, 全体で66%の高率を示し、対投与例別にみても66/116, 56.9%と半数以上が妊娠している。

流産率は0~18.9%, 全体で12.1%を示し、Am II, Forbes-Albright 症候群の如く血中 PRL 高値例の多

表 4 LH-RH test の反応パターンの分類と無排卵症分類との関係

	normal 型	high-good 型	中間型		low-poor 型
			高 FSH 群	低 FSH 群	
無排卵周期症 (n=3)	2	0	1	0	0
Am I (n=20)	11	0	6	2	1
Am II (n=47)	12	2	14	3	16
計 n=70	25	2	21	5	17

表 5 Br 療法による排卵, 妊娠, 流産率

		例数	排卵 ⊕	妊娠 (対排卵例)	流産
無排卵症別	Am I	38	35(92.1%)	24(68.6%)	1(4.2%)
	Am II	63	52(82.5%)	37(71.2%)	7(18.9%)
	無排卵周期症	12	12(100%)	5(41.7%)	0(0%)
症候群別	Chiari-Frommel (妊娠, 分娩後)	43	35(81.4%)	24(68.6%)	2(8.3%)
	Forbes-Albright (下垂体腫瘍性)	12	11(91.7%)	6(54.5%)	1(16.7%)
	Argonz-del Castillo (特発性)	56	50(89.3%)	36(72.0%)	5(13.9%)
投与量別	2.5mg/日	72	61(84.7%)	38(62.3%)	5(13.2%)
	5mg/日	34	30(88.2%)	20(66.7%)	2(10.0%)
	7.5mg/日	9	8(88.9%)	7(87.5%)	1(14.3%)
	10mg/日	1	1(100%)	1(100%)	0(0%)
	Total	116	100(86.2%)	66(66.0%)	8(12.1%)

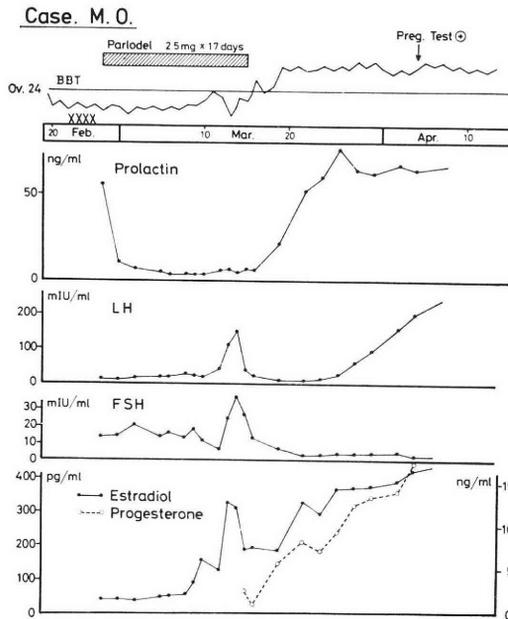


図 5 Br 単独療法時の血中ホルモン動態 (Am I, Chiari-Frommel 症候群)

い群に高率を示す傾向をみたが、統計的に有意差はない。

Br の排卵、妊娠率を表 3 の無排卵症全体に対する HMG, CL 療法の排卵、妊娠率と比較すると、排卵・妊娠率ともに Br 療法は HMG, CL 療法より有意 ($p < 0.005$) に高率であった。

図 5 は Am I で Chiari-Frommel 症候群の一例に Br を単独投与した時の血中ホルモン動態を示す。Br 投与前 PRL 値は 65ng/ml であったが、Br 2.5mg/日投与により、PRL 値は直ちに 30ng/ml 以下に低下し、投与 17 日目に排卵、妊娠している。

7) Br+CL 療法による排卵、妊娠、流産率

Br 単独によつて 116 例中 67 例排卵したが、Br 単独で排卵しなかつた 49 例中 35 例に対し Br+CL 療法を行った。

表 6 は Br 単独療法、Br+CL 療法の排卵、妊娠流産率を、表 7 は Br 単独、Br+CL 療法の比較を無排卵症分類別、症候群別、Br 投与量にみたものである。

Br 単独で排卵せぬ症例でも、Br+CL 療法を行うことにより排卵率は 57.8%→94.3%と有意に上昇した。

無排卵症例別、症候群別、投与量別にみてもいづれも、Br+CL 療法を行うことによつて排卵率の上昇をみた。

妊娠率は Br 単独、Br+CL 療法間に差はみられなかつた。

流産率も Br 単独、Br+CL 療法間には差はみられない。

表 6 Br 単独、Br+CL 療法の排卵、妊娠、流産率の比較

	例数	排卵⊕	妊娠	流産
Br	116	67 (57.8%)	44 (65.7%)	5 (11.4%)
Br+CL	35	33 (94.3%)	22 (66.7%)	3 (13.6%)
	116	100 (86.2%)	66 (66.0%)	8 (12.1%)

図 6 は Br+CL 療法の一例を示す。本症例は、PRL 値 728ng/ml と高値を示した Am II の Chiari-Frommel 症候群の一例である。Am II のため E+P depot 剤にて消退出血後、Br 2.5mg/日より投与開始したが、PRL 値は尚高値のため 5mg/日、7.5mg/日と増量するも、PRL 値は 30ng/ml 以下にはならなかつた。Br 10mg/日投与によつて、はじめて PRL 値は 30ng/ml 以下となるも排卵せぬため、Progesterone 25mg 筋注投与したところ消退出血をみた。即ちこの時点で無月経は Am II より Am I へと改善されていた。消退出血後、CL 50mg/日 5 日間投与を併用したところ排卵、妊娠に至っている。

図 7 は Am II, Argonz-del Castillo 症候群に Br+CL 療法を行った時の血中ホルモン動態を示す。Br 投与前 PRL 値は 150ng/ml 以上を示し、E+P depot 剤にて消退出血後、Br 2.5mg/日より投与開始した。しかし PRL 値は 30ng/ml 以下に低下せず、さらに Br 5mg/日に増量後、PRL 値 30ng/ml 以下となつた。Br 5mg/日を 36 日間投与したが排卵なきため CL 50mg/日 5 日投与を併用、さらに 4 カ月経過をみるもやはり排卵をみなかつた。そこで消退出血をおこすことなく、再び CL 50mg/日 5 日間投与を行う、いわゆる CL 二段投与法を行ったところ、排卵妊娠している。

LH は投与前 5~9 mIU/ml が Br 投与後 10~12 mIU/ml と上昇し、E₂ は CL 投与後、CL 投与時特有の排卵前及び着床期の著しい高値を示している。

8) Br 妊娠例の Follow up

Br 療法によつて妊娠せる 66 症例のうち、2 回妊娠は 7 例、3 回妊娠は 1 例 (3 回のうち 1 回は流産) 存在した。したがつて Br によつて合計 75 妊娠存在した。

この 75 妊娠のうち 58 例は正常分娩、うち 1 例は双胎、流産例 8 例、経過不明 8 例であった。双胎例は Br+CL 療法例で、この症例は、その後も Br+CL にて妊娠、単胎分娩し合計 3 児を得ている。新生児奇形は存在しなかつた。

IV. 考 案

高 PRL 血症の定義としては、PRL 値 25~30ng/ml

表 7 無排卵症分類別, 症候群別, 投与量別にみた Br 単独, Br+CL 療法の排卵, 妊娠・流産率

		例数	排卵⊕	妊娠(対妊娠例)	流産
Am I	Br	38	28(73.7%)	18(64.3%)	1(5.6%)
	Br+CL	7	7(100%)	6(85.7%)	0(0 %)
Am II	Br	63	30(47.6%)	22(73.3%)	4(18.2%)
	Br+CL	24	22(91.7%)	15(68.2%)	3(20.0%)
無排卵周期症	Br	12	9(75.0%)	4(44.4%)	0(0 %)
	Br+CL	3	3(100%)	1(33.3%)	0(0 %)
		例数	排卵⊕	妊娠	流産
2.5 mg	Br	72	48(66.7%)	31(64.6%)	3(9.7%)
	Br+CL	14	13(92.9%)	7(53.8%)	2(28.6%)
5 mg	Br	34	17(50.0%)	11(64.7%)	2(18.2%)
	Br+CL	14	13(92.9%)	9(69.2%)	0(0 %)
7.5 mg	Br	9	2(22.2%)	2(100%)	0(0 %)
	Br+CL	6	6(100%)	5(83.3%)	1(20.0%)
10 mg	Br	1	0(0 %)	0(0 %)	0(0 %)
	Br+CL	1	1(100%)	1(100%)	0(0 %)
		例数	排卵⊕	妊娠(対排卵例)	流産
Chiari-Frommel 症候群 (妊娠・分娩後)	Br	43	24(55.8%)	17(70.8%)	1(5.9%)
	Br+CL	11	11(100%)	7(63.6%)	1(14.3%)
Forbes- Albright 症候群 (下垂体腫瘍性)	Br	12	5(41.7%)	3(60.0%)	1(33.3%)
	Br+CL	6	6(100%)	3(50.0%)	0(0 %)
Argonz-del Castillo症候群 (特発性)	Br	56	34(60.7%)	24(70.6%)	3(12.5%)
	Br+CL	18	16(88.9%)	12(75.0%)	2(16.7%)

以上とする例が多いが, われわれは, 教室の正常性周期婦人の data より⁴⁾, PRL 値30ng/ml 以上を高 PRL 血症と定義した。

無排卵症に占める高 PRL 性無排卵症の頻度は, 今回の昭和54~58年の調査では79/1,695例=4.7%で, 前回の教室の調査17.9%⁵⁾, 諸家の報告^{6,7)}より低い値を示した。その原因としては, 前回の教室の調査時, PRL 測定法はまだルーチン化しておらず無排卵症中 PRL 測定を行った例に対する高 PRL 血症を示した症例の頻度が示されており, 当然高 PRL 血症が疑われるものの測定が中心となるため高 PRL 性無排卵症の頻度が高くなったことが考えられる。さらに当時は PRL 測定, Br 療法を行い得る病院は一部の大病院に限られており高 PRL 性無排卵症が一部の病院に集中したためと考えられる。現在では PRL 測定, Br 療法は一般医家でもルーチン化されており, 初期にくらべ, 高 PRL 性無排卵症

の頻度は, 大病院では低下を示すと考えられる。

症候群別の頻度は, 高 PRL 血症研究会の全国調査の data⁸⁾では, Chiari-Frommel 症候群70例 (31.7%), Argonz-del Castillo 症候群81例 (36.6%), Forbes-Albright 症候群50例 (22.6%), 薬剤性5例 (2.3%) と同様の傾向を示し, Argonz-del Castillo 症候群>Chiari-Frommel 症候群>Forbes-Albright 症候群の順であった。

薬剤性のうち Sulpiride(Dogmatyl 等), Metoclopramide (Primperan 等)が多く, 青野⁹⁾も同様傾向をみとめている。これら薬剤は精神科領域, 内科・外科における消化性潰瘍の治療薬としては, ルーチンとして用いられる薬剤であり, またこれに類似した薬剤の種類はきわめて多い。高 PRL 性無排卵症にあつては, これら薬剤の服用の有無を Br 療法開始に先立つて, 聞き出すことは重要である。

Case : H.F.

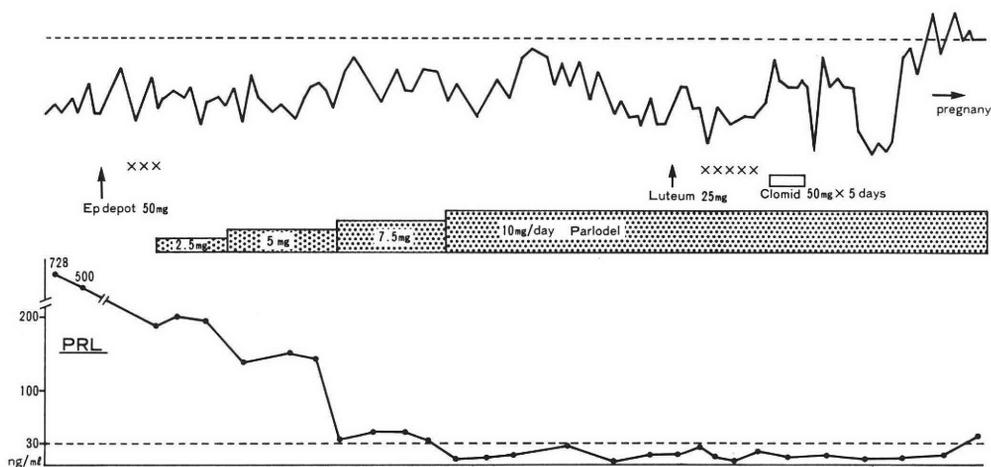


図 6 Br+CL 療法の一例 (Am II, Chiari-Frommel 症候群)

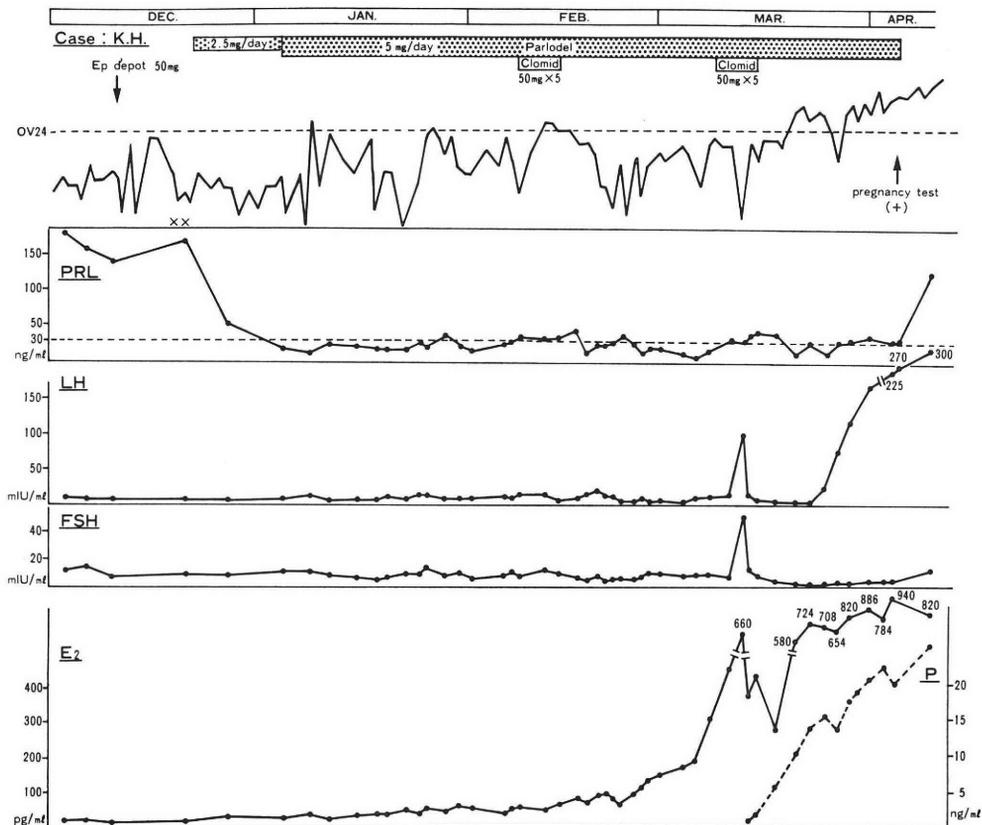


図 7 Br+CL 療法時の血中ホルモン動態 (Am II, Argonz-del Castillo 症候群)

無排卵症分類別の頻度を全国統計⁸⁾と比較すると Am I : 86例 (41.7%), Am II : 94例 (45.6%), 無排卵症+稀発月経 : 26例 (12.6%) で、われわれの data と

同様に Am II > Am I > 無排卵周期症の順を示した。

Br 療法を行う前に行つた既往 HMG, CL の排卵誘発率を、無排卵症全体の排卵率と比較すると、Am II

に対する CL 療法は、いずれも低いが、他はすべて高 PRL 性無排卵症が低い排卵率を示している。全国調査⁸⁾でも、CL 23/120 (19.2%) HMG 20/56 (46.4%) と今回の著者らの data と同様、高 PRL 性無排卵症に対する排卵誘発率が低いことを示している。高 PRL 血症が間脳・下垂体の中枢抑制の他、卵巣に対する直接効果も有し、gonadotropin に対する卵巣の感受性を低下せしめていると考えられる。

しかし高 PRL 性無排卵症に対する HMG, CL 療法の排卵率が低いとはいえ、Am I の高 PRL 性無排卵症に対しては CL は30%近く排卵率を示し、その25%が妊娠していることは無視できない。特に CL は服用期間も5日と短く、簡便・安価な長所を有している。したがって高 PRL 性無排卵症のうち Am I, 無排卵周期症を示す症例に対しては必ずしも Br を first choice とする必要はなく、CL 療法の存在も無視すべきでないと考えられる。

無排卵症分類別に PRL 値をみると、Am II > Am I > 無排卵周期症と無月経の重症度に比例して PRL 値が高くなっている。症候群別にみると Forbes-Albright 症候群は、Chiari-Frommel 症候群、Algonz-del Castillo 症候群より有意の高値を示し、全国統計⁸⁾と一致する。たしかに下垂体腫瘍性の Forbes-Albright 症候群に PRL 異常高値例が多く存在するが、Chiari-Frommel, Algonz-del Castillo 症候群にも400ng/ml 以上の高値例も存在した。これら症例は精査すれば、いわゆる“microadenoma”が見出し得るとの報告⁹⁾もあるが、はたしてこれら“microadenoma”が実際に腫瘍なのか hyperplasia なのか、また増殖性・進行性経過をとるかどうかについての確証はまだなく、下垂体全摘出をして調べる必要もあり、一定期間の follow up も必要である。現時点では、われわれは、“microadenoma”なるものの存在に大きな疑問をいただいている。

実際、多数の高 PRL 性無排卵症を数年間にわたって経過観察しているが、microadenoma と思われた例が macroadenoma に移行した例は、まだ経験していない。

LH-RH test の反応パターンと PRL 値、無排卵症分類との関係を見ると、バラツキが多く統計的に有意な関係はみられなかったが、LH-RH test で low-poor 型(下垂体性)を示す例には、PRL 高値例が多く、low-poor 型の大部分は Am II であった。これらより PRL 高値がづくくと下垂機能は抑制され LH-RH test では low-poor 型を示し、無排卵症分類では、Am II を示す場合が多いと考えられる。

また卵巣機能の低下を示す中間型高 FSH 群が Am II に多くみられることは、高 PRL 血症が下垂体機能

ばかりでなく、卵巣に対して直接抑制的に働くものと考えられる。このことは、前述の如く高 PRL 性無排卵症に対する HMG 排卵率の低値、PRL 値と E₂ 値との逆相関関係、また実験的にみた PRL の卵巣直接作用¹⁰⁾等からも推察される。

Br の排卵率は、無排卵症分類別、症候群別に関係なく、いずれのグループでも80%以上の高い排卵率を示した。これは全国統計の76.7%⁸⁾、前回の教室の統計78.9%⁵⁾、外国の報告78~100%^{7,11,12)}とほぼ同じであった。またはじめ Br で排卵しない例でも、Br 投与量を増し、PRL を正常化することにより排卵するようになり、排卵率は上昇した。

妊娠率も67.3%で、前回の教室の報告⁵⁾68.9%と同一であり、全国調査45.3%⁸⁾、外国文献^{7,11,12)}での11~95%と同一か、やや高い妊娠率を示した。Br による排卵誘発成功の有無、妊娠成立の有無と PRL 値とは関係なく、また Br の排卵率は無排卵症分類別、症候群別にみても差はなく、すべての無排卵症に一律に高い排卵率と妊娠率を示す、大きな長所を有する。

この様に Br は、高 PRL 性無排卵症にあつては、例え PRL 値が著しい高値であつても、Br 投与量を増加させ、PRL 値を正常域迄低下せしめさえすれば、PRL 低値例と同様の高い排卵率、妊娠率が期待できる。

流産率は全体で12.1%、前回の教室の統計⁵⁾ 3/57, 9.7%、全国調査⁸⁾ 9/78, 11.5%より高いが、昭和55~56年度の教室の自然排卵により流産率278/2,200 12.6%と比較し、同一であった。

Br+CL 併用療法は、広く行なわれているはずであるが、Br+CL 療法に関する具体的数字を示した報告は少い。全国調査⁸⁾によると Br+CL, 18/25, 72%、Br+CL+HCG 4/4, 100%と高い排卵率を示している。

今回の調査では Br 単独で57.8%の排卵率が、Br+CL 療法を行うことによつて86.2%まで排卵率は上昇している。Br+CL 療法は Br 単独で排卵しない49例のうち、35例にのみ行つており、残りの14例に対しては Br+CL 療法を行っていない。もし、この14例に Br+CL 療法を行えば、排卵率はさらに上昇したと考えられる。

CL は従来 Am II に対して、殆んど無効とされていたが、Br+CL 療法では Am II に対しても、Am I や無排卵周期症と同様の高い排卵率を示した。この理由としてはすでに教室の福永⁵⁾が示した如く、Br 投与によつて PRL 低下とともに Am II から Am I へ無月経状態が改善されたため、これは図7の症例でも示される如く、Progesterone による消退出血、E₂ 値の上昇の他、頸管粘液の増加等によつても示される。

このように Br 療法は、Br 単独、Br+CL 療法を上手に用いることによつて、卵巣性無月経を除いて、ほぼ 100%近い排卵率が期待できると考えられる。

従来より CL 療法は、その高い排卵率に比し、妊娠率が低いといわれ、教室のデータでも、妊娠率 30%前後と、きわめて低い。この原因としては、着床期の E₂ 過剰と E、P 比の不均衡¹³⁾を、動物実験による CL の受精卵、embryo の発育に対する障害¹⁴⁾、等が考えられている。

これに対し、Br+CL 療法では、Br 単独療法の場合と同様 66%と、きわめて高い妊娠率を示し、CL 投与の影響をうけていないことは注目される。Br+CL 療法時の血中ホルモン動態で、E₂ 値は着床期に CL 単独療法時にみられると同様の高値を示していたことは、Br+CL 療法の妊娠率の向上にホルモン環境以外の別の CL による因子が関与している可能性があり今後の検討がまたれる。

妊娠例の follow up では、3 回妊娠が 1 例、2 回妊娠が 7 例存在し、双胎 1 例、児の奇形発生 0 と、Br はきわめて安全性の高いことを示している。双胎の 1 例は Br+CL 療法例で、全国調査⁵⁾でも 134 例中双胎 2、品胎 1 例はすべて CL 併用例であり、多胎は Br の影響よりは、CL による可能性が強い。

今回の著者等の妊娠例は、すべて排卵確認後又は妊娠確定後 Br 投与は中止しているが、昭和 58 年の全国調査¹⁵⁾では、妊娠中 Br 投与をうけた例 18 例が報告され、すべて妊娠経過、児に異常をみとめていない。したがって例え妊娠に気づかずに Br 投与をつづけても、児に対する危険性はなく、また下垂体腫瘍が存在し、妊娠中下垂体増大によつて脳圧迫症状が現れたら、Br 投与によつて腫瘍縮小をはかっても、児に対する危険性はないと考えられる。

排卵確認後、直ちに Br 投与を打ち切るか、あるいは排卵後どこ迄投与をつづけるかについては、まだ定説はない。しかし高 PRL 血症は黄体機能不全をもたらすといわれ⁶⁾、著者¹⁷⁾らも、実験的高 PRL 血症で黄体期の血中 P、E₂ 値の低下をみとめている。したがって排卵確認後も、少くとも着床期 (+7~8 日) 迄は Br 投与をつづけ、PRL を低値と保ち黄体機能不全発生をふせぐようにしている。

参考文献

- 1) 田中秀美：排卵誘発剤 Clomiphene citrate による臨床成績とその内分泌動態。日不妊会誌，25：139，1980。
- 2) 高橋茂雄：HMG-HCG 療法による臨床成績とその内分泌動態。日不妊会誌，27：12，1982。
- 3) 中村幸雄，黒川博厚，松本 茂，高 俊昭，飯塚理八：産婦人科領域における LH-RH テストの診断的意義について。日不妊会誌，19：306，1974。
- 4) 福永友明，田辺清男，中村幸雄，飯塚理八：ヒト血中プロラクチンの測定法とその臨床応用。産婦の世界，31：547，1979。
- 5) 福永友明：高 Prolactin 性無排卵症の病態とその Bromocriptine 療法に関する研究。日産婦誌，33：229，1981。
- 6) Bohnet, H. G., Dahlen, H. G., Wuffke W. and Shneider, H. P. G.: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome, J. Clin. Endocrinol. Metab. 42: 132, 1976。
- 7) Franks, S., Jacobs, H. S., Hull, M. G. R., Steele, S. J. and Nabarro, J. D. N.: Management of Hyperprolactinemic amenorrhoea. Br. J. Obstet. Gynecol. 84: 241, 1977。
- 8) 倉智敬一他 22 名：Bromocriptine (Parlodel®) による卵巣機能不全の治療—全国集計による 221 例の成績—：産と婦，48：117，1982。
- 9) 青野敏博：プロモクリプチン，p 89，メディカル・トリビューン，1983。
- 10) 沢田富夫：ヒト黄体細胞単層培養を用いた Prolactin の卵巣直接作用。日産婦誌，34：2212，1982。
- 11) Bergh, T., Nillius, S. T. and Unids, L.: Bromocriptine treatment of 42 hyperprolactinemic women with secondary amenorrhoea, Acta Endocrinol, 88, 435, 1978。
- 12) Bennink, H. J. T. C.: Intermittent bromocriptine treatment for the induction of ovulation in hyperprolactinemic patients, Fertil. & Steril., 31: 267, 1979。
- 13) 中村幸雄：黄体機能よりみた着床不全—初期流産の研究，日産婦誌，29：1216，1977。
- 14) Laufer, N., Pratt, B. M., Decherney, A. H., Naftolin, F., Merino, M. and Markert, C. L.: The in vivo and in vitro effects of clomiphene citrate on ovulation, fertilization, and development of cultured mouse oocytes, Am. J. Obstet, Gynecol, 147: 683, 1983。
- 15) 高プロラクチン血症研究会（世話人代表・倉智敬一），第 7 回高プロラクチン血症研究会報告書，妊娠中のパーロデル使用例の調査より，1984。
- 16) Mühlenstedt, D., Meissner, M. und Schmeider, H. P. G.: Prolaktin und Lutealphasendefekt: Geburtsh. u. Frauenheilk, 39: 580, 1979。
- 17) 佐藤義之，中村幸雄，杉村和男，片山恵利子，沢田富男，泉 康史，飯塚理八，中島 進：高 prolactin 血症の卵巣 estradiol, progesterone, 下垂体 LH, FSH 分泌に及ぼす影響第 34 回日産婦総会，1982。

Bromocriptine and bromocriptine-clomiphene treatment for anovulatory women with hyperprolactinemia

Yukio Nakamura Tomoaki, Fukunaga, Yasuhiko Higuchi, Satoru Shiraishi, Sumiko Hara, Yukoku Tamaoka and Rihachi Iizuka

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

One hundred and sixteen patients who had been diagnosed as anovulatory diseases with hyperprolactinemia were treated with Bromocriptine (Br., Parlodel, Sandoz) during a 8-year period (1976-1983) at Keio Univ. Hospital, Ob & Gy Dept.

Br. Therapy was divided into two groups, one group treated with Br. as the only single agent, and another with Br. and Clomiphene (CL., Clomid, Shionogi) together. The outcome of the therapy was investigated retrospectively, regarding ovulation rate, pregnancy rate and abortion rate as described below.

1. The percentage of the patients having anovulatory diseases associated with hyperprolactinemia was 4.7 % of the total 1695 anovulatory

patients who visited our clinic from 1979 to 1983.

2. The ovulation rate of the anovulatory patients with hyperprolactinemia who previously received HMG and/or CL. therapy was significantly lower than that of the total anovulatory patients.

3. In the total 116 patients who were treated with Br., ovulations occurred in 86.2 % of them and pregnancy resulted in 66.0 % of them. Abortion rate was 12.1 %. The ovulation and pregnancy rate of Br. treated patients were significantly higher than those of HMG-CL.-treated patients and the abortion rate was not significantly different from the control group.

4. Br. in combination with CL. therapy was performed in these patients who did not ovulate by Br. only and this combination therapy resulted in significant increase of the ovulation rate to 94.3 %, but the pregnancy and abortion rate were the same yet as the Br. treated group.

From our retrospective study, we concluded that Br. is very effective and safe drug as therapeutic agent for anovulatory patients with hyperprolactinemia. If ovarian amenorrhea is excluded, almost 100 % of ovulation rate and approximately 70 % pregnancy rate will be reached in such patients treated with Br. with or without CL.

(受付: 昭和59年9月25日・特掲)

結合型 estrogen が無効な自律神経失調型 更年期障害に対する漢方薬療法

Kampo-drugs Therapy for Conjugated Estrogen-resistant
Menopausal Syndrome of Autonomic Imbalance Type

西川婦人科内科クリニック，婦人科

假野 隆 司 西 川 潔

Takashi KANO and Kiyoshi NISHIKAWA

Department of Gynecology, Nishikawa Clinic, Osaka

自律神経失調型更年期障害と診断され、1年以上結合型 estrogen 療法を行なったにもかかわらず、改善されない愁訴を有する38歳から61歳の132名に対して、愁訴の種類、体格、顔色、腹診（内診）、便通の性状などにより選択した、ツムラ当帰芍薬散（26例）、加味逍遙散（28例）、桂枝茯苓丸（28例）、通導散（28例）、清心蓮子飲（12例）による漢方療法を結合型 estrogen を併用して行なった。この結果、Kupperman Index は清心蓮子飲を除く漢方薬で投与後、有意に低下した。各漢方薬投与前後の血中 FSH, LH, estradiol level には有意な変化は認められなかった。Kupperman menopausal comaliaints のうち、50%以上の改善率を認めた愁訴を有効と判定すると、当帰芍薬散は冷え症、神経質、眩暈、易疲労、肩こりに、加味逍遙散は入眠障害、浅眠、易興奮、神経質、鬱気分、頭痛、ほてり、発汗、動悸に、桂枝茯苓丸は、のぼせ、発汗、冷え症、息切れ、痺れ感、鬱気分、眩暈、頭痛に、通導散はのぼせ、発汗、冷え症、息切れ、入眠障害、浅眠、易興奮、鬱気分、頭痛、眩暈に、清心蓮子飲は無菌性膀胱炎を合併した発汗、冷え症、息切れ、痺れ感、神経質、眩暈にそれぞれ有効であった。各漢方薬投与前後の各愁訴の有効例、無効例での FSH, LH, estradiol level には有意な変化は認められなかった。以上の結果より今回使用した漢方薬は gonadotropine-estrogen 系に影響を与えない作用により各漢方の「証」に合った結合型 estrogen 無効自律神経失調型更年期障害に有効であることが明らかとなった。
(Jap. J. Fert. Ster., 30(2), 205-214, 1985)

結 言

発生原因が下垂体-卵巢系内分泌失調と密接な関連を持つと理解されている¹⁻³⁾自律神経失調型と規定²⁾される狭義の更年期障害においては近年愁訴と gonadotropine-estrogen 系の異常との関係が明らかにされ^{3,4)} hormone に感受性のある症例には結合型 estrogen 療法^{3,5)}が行なわれている。しかし hormone 感受性の大幅な個人差³⁾に加えて愁訴発症への性格構造に基づく心理的および社会的因子⁵⁾の完全な除外が困難なため各愁訴の発症およびその重症度と gonadotropine-estrogen 系失調との定量的関係の確立が困難である。したがって結合型 estrogen 療法には限界があり、満足すべき治療効果を挙げ得ない症例が少なからず存在する。そこで各種漢方薬の結合型

estrogen 無効症例に対する有効性および gonadotropine-estrogen 系に対する影響を検討する目的で今回の研究を行なった。

研究対象ならびに研究方法

1. 対象

当クリニック婦人科更年期外来を更年期様不定愁訴症候をもつて受診し、検査の結果、愁訴に該当する器質的疾患や下垂体-卵巢系以外の内分泌異常はなく、自律神経失調型更年期障害と診断されて結合型 estrogen 療法を1年以上行なったがなお改善されない愁訴を有する38歳から61歳の132名を対象とした。閉経前の患者は無排卵を BBT によつて確認している。なお排尿痛、頻尿、排尿障害、下腹部不快感等の膀胱炎様症状を有し尿に細

菌を証明し得えず、尿沈査所見は膀胱上皮が多数存在するが白血球、赤血球を認めない症例は無菌性膀胱炎と診断した。

2. 使用漢方薬

漢方薬としてはツムラ当帰芍薬散 (5g 中に芍薬4.0g, 蒼朮4.0g, 沢瀉4.0g, 茯苓4.0g, 川芎3.0g, 当帰3.0g より得た乾燥エキス粉末2.0g 含有), ツムラ加味逍遙散 (5g 中に柴胡3.0g, 芍薬3.0g, 蒼朮3.0g, 当帰3.0g, 茯苓3.0g, 山梔子2.0g, 牡丹皮2.0g, 甘草1.5g, 生姜1.0g, 薄荷1.0g より得た乾燥エキス粉末2.0g 含有), ツムラ桂枝茯苓丸 (5g 中に桂皮3.0g, 芍薬3.0g, 桃仁3.0g, 茯苓3.0g, 牡丹皮3.0g より得た乾燥エキス粉末1.0g 含有), ツムラ通導散 (5g 中に枳実3.0g, 大黄3.0g, 当帰3.0g, 甘草2.0g, 紅花2.0g, 厚朴2.0g, 陳皮2.0g, 木通2.0g 芒硝4.0g, 蘇木2.0g より得た乾燥エキス粉末2.0g 含有), ツムラ清心蓮子飲 (5g 中に麦門冬4.0g, 茯苓4.0g, 黄耆2.0g, 甘草1.5g, 蓮肉4.0g, 地骨皮2.0g より得た乾燥エキス粉末2.0g を含有) を結合型 estrogen (Premaline®) と併用した。

3. 方法

体格、顔色、腹診 (内診)、便通、愁訴の種類により選択した前記漢方薬 (精神神経関連症状を有する虚証の症例には加味逍遙散, 実証の症例には通導散, 無菌性膀胱

肺炎を合併する虚証の症例には清心蓮子飲) を結合型 estrogen (症例により0.625mg/every other day, 0.625, 1.25mg/day を1クール28日として経口投与しその後5ないし7日間休薬する). と併用して2.5g を朝, 夕食30分前に経口投与し前後の愁訴について Kupperman menopausal complaints⁶⁾ にもとづいたアンケートを患者に渡し直接記入させた。愁訴の消失あるいは改善が認められた場合は問診で確認した。結合型 estrogen 投与開始15~20日後に血中 FSH, LH, estradiol を radio-immunoassay にて測定し結果を平均値±標準偏差 (3例以上の群) で示した。なお estradiol 値10 pg/ml 未満は 0 pg/ml として計算した。有意性の検定は Student t-test により行なつた。

結果

1. 各漢方薬による Kupperman index の変化 (図1)

当帰芍薬散 (26例) では低下23例 (88.5%), 不変2例であり全体の平均値は有意 ($p < 0.05$) に低下した。加味逍遙散 (28例) では低下25例 (86.8%), 不変1例, 増加2例であり平均値は有意 ($p < 0.005$) に低下した。桂枝茯苓丸 (28例) では低下25例 (86.8%), 不変1例, 増加2例であり平均値は有意 ($p < 0.01$) に低下した。

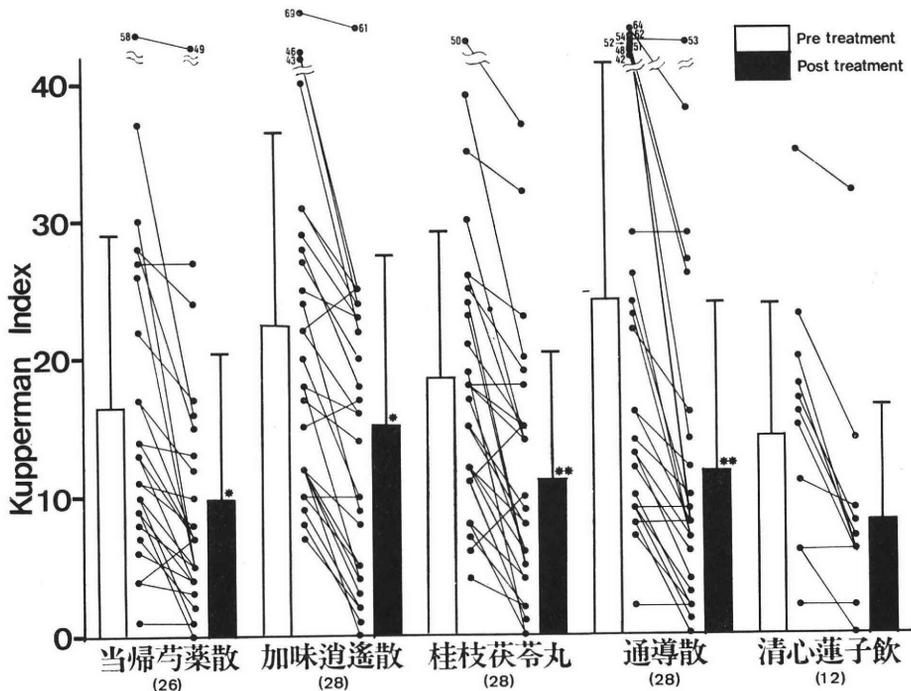


図1 Kupperman indices before and after Kampo-drugs.
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: significantly different.

通導散 (28例) では低下24例 (85.7%), 不変4例, 増加例なしであり平均値は有意 ($p < 0.01$) に低下した. 清心蓮子飲 (12例) では低下10例 (83.3%), 不変2例, 増加例なしであったが平均値の低下には有意性は認められなかった.

2. 各漢方薬による FSH, LH および estradiol の変化 (図2).

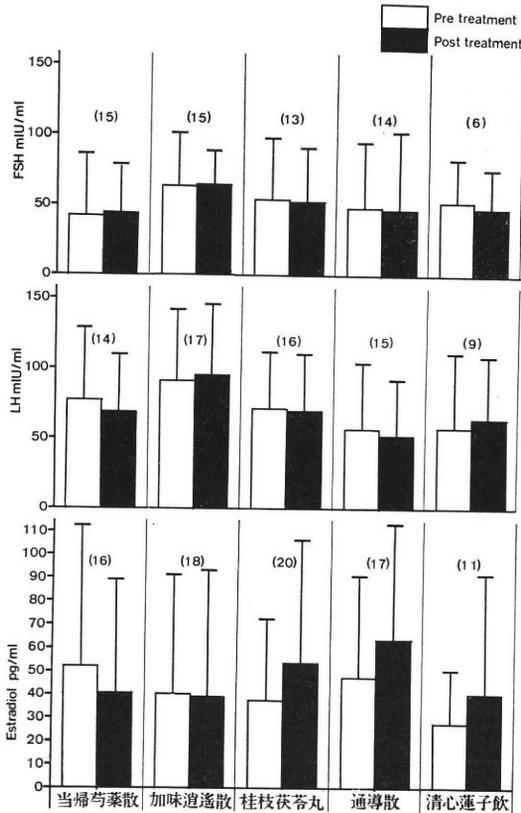


図2 Blood levels of FSH, LH and estradiol before and after Kampo-drugs.

今回使用したずれの漢方薬も血中 FSH, LH および estradiol level には有意の変化を与えなかった.

3. 各漢方薬の愁訴別有効率ならびに有効例, 無効例別 FSH, LH および estradiol の変化 (表1-5).

5例以上の愁訴で有効率が50%以上であったのは当帰芍薬散においては冷え症, 神経質, 眩暈・嘔気, 易疲労, 肩こり・腰痛であり, 逆に低率であったのはのぼせ・熱感, 息切れ, 痺れ感であり鬱気分では有効例は認められなかった. なお浅眠, 神経質での有効例は全て冷え症に改善が認められた症例であった. 全愁訴の投与前後の有効例, 無効例別 FSH, LH および estradiol level には有意な変化は認められなかった (表1).

加味逍遙散においては入眠障害, 浅眠, 易興奮, 神経

質, 鬱気分, 頭痛の精神神経障害関連症状の他ほてり・熱感, 発汗, 動悸で有効率が高かった. 冷え症, 息切れ, 肩こり・腰痛では有効率は低かった. 有効例, 無効例別に分類した投与前後の FSH, LH および estradiol level には有意な変化は認められなかった (表2).

桂枝茯苓丸においてはのぼせ・熱感, 発汗, 冷え症, 息切れの血管運動神経障害症状の他, 痺れ感, 鬱気分, 眩暈・嘔気, 頭痛で高い有効率が認められた. 易興奮, 易疲労では有効率は低かった. 浅眠の50.0%の有効率に対して入眠障害では有効例を認め得なかった. 有効例, 無効例別に分類した投与前後の FSH, LH および estradiol level には有意な変化は認められなかった (表3).

通導散においてはのぼせ・熱感, 発汗, 冷え症, 息切れの血管運動神経障害症状に加えて神経質を除く入眠障害, 浅眠, 易興奮, 鬱気分, 頭痛の精神神経障害関連症状で高い有効率を認めた. 有効例, 無効例別に分類した投与前後の FSH, LH および estradiol level には有意な変化は認められなかった (表4).

清心蓮子飲においては症例は少ないが発汗, 冷え症, 痺れ感, 神経質, 眩暈・嘔気50.0%以上の有効率を認めた. 全例で無菌性膀胱炎の症状は消失あるいは軽快し尿沈査所見も改善した. 有効例, 無効例別に分類した投与前後の FSH, LH および estradiol level には有意な変化は認められなかった (表5).

本研究のデータには入れていないが治療の途中中止を余儀なくされたのは, 苦いなどの理由により服用困難 (当帰芍薬散1例, 加味逍遙散1例), 腹痛, 下痢 (桂枝茯苓丸1例, 通導散1例), 嘔吐 (清心蓮子飲1例) の計5例であった.

考 察

近年, 更年期障害に対する漢方療法が注目されており, 代表的な漢方薬として当帰芍薬散⁷⁻¹⁴⁾, 加味逍遙散^{7,8,11-13,15)}, 桂枝茯苓丸^{7,9)12,13)}の報告があり, さらに通導散¹⁶⁾, 温経湯¹⁶⁾の治療報告がある.

今回は結合型 estrogen 療法が無効な愁訴を有する自律神経失調型更年期障害婦人に対して結合型 estrogen と各種漢方薬との併用療法を行なった. この結果, 当帰芍薬散は冷え症, 眩暈, 易疲労, 肩こり, 加味逍遙散は入眠障害, 浅興奮, 神経質, 鬱気分, 頭痛といった精神神経障害関連症状を中心として, 他にのぼせ, 発汗, 動悸に, 桂枝茯苓丸はのぼせ, 発汗, 冷え症の血管運動神経障害症状, 痺れ感, 浅眠, 鬱気分, 眩暈, 頭痛に, 通導散は息切れを含む血管運動神経障害症状と神経質を除く精神神経障害関連症状, 眩暈, 蟻走感に, 清心蓮子飲は無菌性膀胱炎を合併した発汗, 冷え症, 神経質の各

Table 1 The rates of remission of complaints by "Tokishakuyakusan", and pre-and post-drug blood levels of FSH, LH and estradiol in patients with effectively or ineffectively treated complaints. There was no significant difference between pre- and post-drug blood levels of these hormones in any group of patients

当归芍薬散

Complaints	Total	Effective Case	Effective Rate (%)	FSH mlU/ml		LH mlU/ml		Estradiol pg/ml					
				Pre treat.	Post treat.	Pre treat.	Post treat.	Pre treat.	Post treat.				
のぼせ・熱感	5	1	20.0	162.5	119.0	66.2	104.0	—	—	1	1	0	0
				—	—	50.3	51.7	—	—	—	—	1	1
発汗	5	2	40.0	54.8	42.2	151.0	109.4	27.5	0.0	1	1	2	2
				50.9±5.4	44.1±7.7	29.2	21.3	119.5	86.5	2	2	2	2
冷え	17	13	76.5	55.2	73.1	92.0±53.8	79.9±42.1	21.5±14.8	21.3±29.7	7	7	6	6
				25.2±27.6	21.7±25.2	9.0	10.1	89.0±93.8	78.0±67.7	1	1	3	3
息切れ	7	2	28.6	63.7±25.9	52.4±17.8	181.6	142.0	0.0	0.0	1	1	1	1
				—	—	69.8±73.1	50.7±52.1	98.0±117.5	57.7±61.3	3	3	3	3
痺れ	8	3	37.5	37.6	28.5	96.5	77.8	14.0±21.4	24.0±35.0	2	2	3	3
				—	—	12.4	10.4	192.5	128.5	2	2	2	2
知覚鈍麻	4	1	25.0	50.9±5.4	44.1±7.7	80.0±90.2	61.5±70.6	79.7±124.7	57.7±61.2	0	0	0	0
				—	—	—	—	—	—	3	3	3	3
入眠障害	5	2	40.0	101.9	77.3	151.0	109.4	55.0	0.0	1	1	1	1
				40.5±12.6	38.6±6.1	58.4	53.1	24.0	25.5	2	2	2	2
浅眠	4	3	75.0	32.6±24.3	37.3±27.5	—	—	38.0	56.0	0	0	2	2
				—	—	—	—	—	—	0	0	—	—
易興奮	4	1	25.0	47.8	40.7	67.4	73.6	12.0	0.0	0	0	1	1
				—	—	49.4	32.5	36.0	51.0	1	1	1	1
神経質	7	4	57.1	8.9	8.2	—	—	47.0	68.0	0	0	2	2
				76.7±57.2	72.7±38.6	79.6±38.6	85.0±46.0	36.0	51.0	1	1	1	1
鬱気	5	0	0.0	50.9±5.4	44.1±7.7	23.2±22.7	18.7±15.0	93.7±94.7	83.0±36.0	0	0	0	0
				—	—	—	—	—	—	0	0	—	—
眩暈・嘔気	10	5	50.0	101.9	77.3	120.0	94.6	37.0	0.0	2	2	3	3
				44.4±21.4	39.1±19.1	61.8±50.9	47.9±31.6	55.4±83.6	40.2±50.5	4	4	5	5
易疲労	16	9	56.3	31.0±25.6	38.9±29.6	66.6±53.2	58.3±46.1	42.8±63.8	39.3±50.1	5	5	9	9
				32.6±17.0	34.5±14.9	99.5±71.7	82.7±55.3	16.0±18.3	17.0±29.4	3	3	3	3
肩こり・腰痛・手足の痛み	18	9	50.0	50.9	64.6	63.9±70.4	58.2±53.9	64.3±94.2	49.5±60.1	5	5	4	4
				32.2±21.0	37.2±26.9	89.1±27.1	72.9±30.7	32.4±51.7	25.9±28.9	5	5	8	8
頭痛	12	5	41.6	44.7	78.3	11.3	13.6	42.0	76.0	1	1	1	1
				39.0±22.2	34.0±21.3	74.1±64.4	57.2±50.6	57.4±84.6	49.5±54.6	6	6	8	8
動悸	2	1	51.0	101.9	77.3	151.0	109.4	55.0	0.0	1	1	1	1
				47.8	45.7	49.4	32.5	36.0	51.0	1	1	1	1
蟻走感	2	2	100.0	61.8	55.8	86.4	78.4	11.0	28.0	1	1	1	1
				—	—	—	—	—	—	0	0	—	—

Table 2 The rates of remission of complaints by "Kamishoyosan", and pre-and post-drug blood levels of FSH, LH and estradiol in patients with effectively or ineffectively treated complaints. There was no significant difference between pre- and post-drug blood levels of these hormones in any group of patients

Complaints	Total	Effective Case	Effective Rate(%)	FSH mIU/ml		LH mIU/ml		Estradiol pg/ml					
				Post treat.		Post treat.		Post treat.					
				Effective	No.	Effective	No.	Effective	No.	Effective	No.		
のぼせ・熱感汗	11	6	54.5	78.7	2	88.1±30.3	2	0.0	3	0.0	1		
				58.5±60.5	4	134.2	4	180.6	1	51.5±37.3	1	79.5±72.4	4
				33.1	2	73.7	2	61.3	2	52.7±37.1	2	42.7±28.8	3
				80.5±53.5	4	115.4±49.9	4	98.2±47.6	3	24.0±31.0	3	62.0±80.9	4
冷え症	10	3	30.0	62.8	1	69.0	1	—	1	—	0		
				7.1	2	60.6	2	67.3	2	55.7±37.9	2	99.3±73.9	3
				78.0±59.1	3	—	3	—	0	34.0±47.2	0	51.3±24.8	3
				12.9	2	108.1±37.1	2	111.9±33.8	3	51.0±17.8	3	129.3±85.3	3
痺れ	6	2	33.3	11.8	1	77.0	1	44.0	1	40.0	2		
				54.3±47.2	3	117.7	3	102.6	2	30.0±32.7	2	61.0±95.6	3
				11.8	1	—	1	—	0	88.0	0	80.0	1
				2.3	1	—	1	—	0	65.0	0	183.0	1
入眠障害	14	9	64.3	62.3±40.7	7	101.2±25.6	7	35.0±34.2	5	50.0±63.8	7		
				74.2	2	122.8±94.0	2	110.1±72.4	4	97.0±83.8	4	62.5±74.5	4
				45.5±32.7	7	74.1±26.2	7	89.1±44.8	7	31.5±34.1	7	41.3±61.2	8
				—	0	48.8	0	68.3	1	14.0	1	37.5	2
易興奮	13	7	53.8	71.1±55.4	6	131.1±92.4	6	120.2±63.2	3	42.0±35.9	6		
				71.3±21.2	3	104.5±23.3	3	104.5±25.8	3	13.8±10.3	3	9.5±19.0	9
				63.1±41.7	6	86.5±17.5	6	96.9±34.8	7	23.0±30.1	7	64.3±89.1	6
				71.3±48.4	7	109.8±85.5	7	113.2±71.6	5	56.7±68.3	5	28.4±24.1	9
鬱気	13	9	69.2	68.1±30.1	5	67.4±24.5	5	87.2±51.4	5	14.8±24.3	5		
				81.6±54.0	5	149.9±80.6	5	143.8±63.8	3	38.2±32.6	3	49.5±66.8	6
				56.9	2	34.6	2	—	0	51.0	0	59.0	2
				77.8±48.9	5	93.9±67.3	5	142.6±61.4	5	38.3±33.9	5	47.1±67.4	6
眩暈・嘔気	13	3	23.1	123.2	1	69.0	1	67.3	1	7.0	2		
				66.4±41.8	3	105.2±53.1	3	110.3±47.1	10	31.1±30.2	10	46.3±71.0	10
				51.0±44.0	3	39.6±17.5	3	73.4±23.8	4	23.7±29.7	4	79.7±81.8	3
				67.0±44.1	6	119.1±70.9	6	108.2±66.3	5	40.7±30.5	5	32.9±63.0	7
肩こり・腰痛・手足の痛み	16	5	31.3	69.8±56.5	3	114.8±68.6	3	104.1±46.4	6	63.8±56.4	5		
				66.9±56.0	3	103.3	3	119.6	2	59.0	2	101.5	2
				77.8	3	38.0	3	92.4	2	28.5	2	105.0	2
				52.1	2	151.0	2	151.0	1	36.7±26.0	1	84.0±85.8	3
動悸	9	5	55.6	2.3	1	—	1	—	0	65.0	1		
				—	0	—	0	—	0	—	0	—	0
				—	0	—	0	—	0	—	0	—	0
				—	0	—	0	—	0	—	0	—	0
蟻走感	1	1	100.0	8.3	1	—	1	—	0	65.0	1		
				—	0	—	0	—	0	—	0	—	0
				—	0	—	0	—	0	—	0	—	0
				—	0	—	0	—	0	—	0	—	0

Table 3 The rates of remission of complaints by "Keishibukuryogan", and pre- and post-drug blood levels of FSH, LH and estradiol in patients with effectively of ineffectively treated complints. There was no significant difference between pre- and post-drug blood levels of these hormones in any group of patients

Complaints	Total	Effective Case	Effective Rate (%)	FSH mIU/ml		LH mIU/ml		Estoradiol pg/ml			
				Pre treat.		Post treat.		Pre treat.		Post treat.	
				Effective	No.	Effective	No.	Effective	No.	Effective	No.
のぼせ・熱感	18	11	11.1	49.8±46.4	7	80.7±50.6	5	44.5±43.2	8	63.8±62.8	
				61.6	2	53.3±33.7	4	29.0±19.1	6	36.7±28.0	
発汗	12	11	91.6	55.8±42.6	7	45.1±29.8	8	43.8±31.3	8	70.4±52.0	
				52.6	2	37.6	1	0.0	1	0.0	
冷え	12	6	50.0	33.1±34.3	4	71.9±25.4	4	28.6±22.5	5	44.2±36.4	
				73.7	2	30.1±14.3	3	50.0±29.7	5	75.6±57.6	
息切れ	3	2	66.7	21.9	2	—	0	53.0	1	93.0	
				136.1	1	98.5	1	0.0	1	56.0	
痺れ	6	5	83.3	25.2±38.4	3	72.2±57.4	3	36.2±21.3	5	28.6±28.4	
				6.8	1	22.1	1	76.5	2	126.5	
知覚鈍麻	1	0	0.0	—	0	—	0	—	0	—	
				—	0	—	0	—	0	—	
入眠障害	4	0	0.0	82.1±50.1	0	55.4±61.4	0	—	1	—	
				73.2±66.5	3	50.5±46.2	4	32.8±45.6	4	84.8±59.3	
浅眠	8	4	50.0	73.1	1	54.5±32.9	3	30.5±25.0	4	39.0±48.5	
				—	3	—	3	50.0±45.8	3	74.0±74.9	
易興奮	5	0	20.0	66.5±15.2	0	—	0	—	0	—	
				—	3	22.1	1	72.5	2	93.0	
神経質	7	4	42.9	2.4	1	99.7	1	85.0	2	95.5	
				26.2	2	54.6	2	47.7±50.1	3	57.7±88.9	
鬱気	6	3	50.0	2.4	1	—	0	—	2	—	
				102.8	2	60.3	2	50.0	2	108.0	
眩暈・嘔気	6	4	66.7	20.4	2	6.3	1	56.0	1	0.0	
				73.1	1	54.5	1	10.0	1	23.0	
易疲労	13	1	7.7	37.0	1	98.5	1	40.0	1	66.0	
				55.6±50.4	6	49.9±27.5	7	46.7±50.9	7	59.9±62.4	
肩こり・腰痛・手足の痛み	18	7	38.9	21.1±31.3	3	83.8±52.2	4	30.1±24.0	6	23.8±27.9	
				49.9±27.0	6	52.6±22.8	6	49.7±52.9	6	71.3±65.8	
頭痛	11	6	54.5	43.5±18.4	3	61.5±55.8	4	36.6±21.5	5	35.4±36.4	
				61.6	2	59.6	2	22.7±13.9	3	47.7±45.3	
動悸	4	3	75.0	76.8±52.3	3	108.5	2	0.0	1	28.0	
				3.7	1	8.3	1	56.0	1	0.0	
蟻走感	3	2	66.7	69.5	1	22.1	1	68.5	2	90.0	
				—	0	—	0	—	0	—	

桂枝茯苓丸

Table 4 The rates of remission of complaints by "Tusodosan", and re- and post-drug blood levels of FSH, LH and estorapdiol in patients with the effectively or ineffectively treated complaints. There was no significant difference between pre- and post-drug blood levels of these hormones in any group of patients

通 導 散	Complaints	Total	Effective Case	Effective Rate (%)	FSH mIU/ml		LH mIU/ml		Estradiol pg/ml	
					Pre treat.		Pre treat.		Pre treat.	
					Effective	No.	Effective	No.	Effective	No.
の ぼ	せ・熱 感	22	13	59.1	48.8±46.7	8	74.1±65.2	58.5±50.4	52.5±60.9	62.4±56.9
					23.3±33.3	4	33.5±13.4	29.0±21.5	42.7±25.0	82.3±92.6
発 汗	16	11	68.8	56.2±49.6	7	60.5±62.6	50.4±11.3	31.8±23.8	39.1±33.8	6
				30.1±37.7	3	54.5	66.3	28.3±25.1	40.3±51.8	3
治 え	症 10	76.9	53.5±52.3	6	98.0±61.5	80.0±61.5	24.6±27.1	46.8±42.2	6	
			2.9	1	26.0	23.0	19.0	130.0	2	
息 切	れ 6	83.3	22.6±30.9	3	89.0	76.5	26.5	46.5	2	
			13.5	1	26.1	24.1	50.0	156.0	2	
痺 れ	感 4	36.4	58.0	2	19.2	17.6	72.0	72.0	1	
			52.3±58.0	4	117.2	105.6	22.5±26.7	32.0±41.7	4	
知 覚 鈍	麻 3	66.7	126.4	1	179.8	144.9	0.0	12.0	1	
			2.9	1	—	—	0.0	0.0	1	
入 眠 障	害 8	75.0	63.8±60.0	3	116.1±55.4	97.9±40.7	26.5	52.5	2	
			38.0	2	40.3	44.7	25.0	94.3	2	
浅 眠	9	81.8	56.4±50.5	5	87.4±56.9	70.8±47.2	34.2±25.8	39.2±36.5	5	
			38.0	2	40.3	44.7	25.0±21.7	94.3±144.0	3	
易 興 奮	8	50.0	51.1±65.2	3	75.2±75.1	63.9±59.7	58.3±56.5	57.0±47.7	3	
			4.9	2	89.0	76.5	26.5	46.5	2	
神 経 質	9	33.3	92.3	2	102.9	84.0	19.0	136.0	2	
			34.1±40.9	3	79.5	72.3	39.0±20.1	63.7±52.2	3	
鬱 気 分	10	60.0	64.2±59.4	4	62.2±68.1	55.5±54.8	42.6±47.4	98.2±111.9	5	
			4.9	2	71.1	53.7	31.0±27.6	44.0±46.7	3	
眩 暈・嘔 気	9	55.6	70.0	2	100.0	85.0	31.0	32.0	2	
			27.6±39.5	3	40.3	44.7	32.0±22.6	94.0±117.5	4	
易 疲 勞	16	37.5	37.8±67.6	4	110.8±61.1	97.5±41.1	17.7±30.6	35.0±50.6	3	
			33.0±35.9	5	53.0±50.2	37.6±28.4	46.8±54.1	69.6±83.8	8	
肩こり・腕痛・手足の痛み	16	37.5	43.4±77.7	3	23.1	24.1	51.0±12.1	135.0±110.8	3	
			56.1±39.4	6	66.3±44.5	67.2±33.8	28.1±26.1	29.0±32.8	8	
頭 痛	10	90.0	31.1±54.4	5	77.8±65.5	64.9±53.6	67.2±74.0	68.8±67.5	5	
			73.1	1	31.4±21.0	66.9±44.1	49.7±21.1	105.0±134.3	3	
動 悸	5	20.0	126.4	1	26.0	23.0	0.0	12.0	1	
			6.8	1	—	—	53.0	93.0	1	
蟻 走 感	4	100.0	38.9±58.4	4	100.7	82.6	33.3±29.0	59.0±42.0	3	
			—	0	—	—	—	—	0	

Table 5 The rates of remission of complaints by "Seishinrenshin", and pre- and post-drug blood levels of FSH, LH and estradiol in patients with effectively or ineffectively treated complaints. There was no significant difference between pre- and post-drug blood levels of these hormones in any group of patients

清心蓮子飲	Complaints	Total	Effective Case	Effective Rate (%)	FSH mIU/ml		LH mIU/ml		Estradiol pg/ml			
					Pre treat.		Post treat.		Pre treat.		Post treat.	
					Effective	Non effective	Effective	Non effective	Effective	Non effective	Effective	Non effective
のぼせ・熱感	2	0	0.0	69.0	—	35.8	—	37.5	—	95.0	—	
				No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	
発汗	6	3	50.0	73.1	69.0	109.8	35.8	26.0	—	19.5	—	
				26.1±29.0	27.8±27.7	62.1±34.9	27.0±25.4	77.0±75.7	—	—		
冷え	6	3	50.0	72.1	66.0	22.8	—	28.0	—	14.5	—	
				25.4	24.0	85.3	42.0	83.5	—	—		
息切れ	4	3	75.0	16.7	18.2	23.1	—	18.3±1.2	—	43.0±58.7	—	
				—	—	11.3	65.0	167.0	—	—		
痺れ	2	2	100.0	73.1	69.0	41.4	—	5.0	—	31.0	—	
				—	—	—	—	—	—	—		
知覚鈍麻	0	0	0.0	—	—	—	—	—	—	—	—	
				—	—	—	—	—	—	—		
入眠障害	4	1	25.0	59.6	59.7	91.1	—	0.0	—	0.0	—	
				30.6±50.8	36.9±33.8	41.8	30.7±29.9	100.0±72.5	—	—		
浅眠	5	1	20.0	—	—	22.4	—	0.0	—	39.0	—	
				47.0±34.2	47.0±30.4	46.5±36.3	26.5±64.5	75.0±77.5	—	—		
易興奮	3	1	33.3	25.1	24.0	—	—	19.0	—	0.0	—	
				—	—	17.1	42.0	93.0	—	—		
神経質	6	5	83.3	57.1±30.8	53.7±27.2	68.9±60.0	91.1±68.3	23.5±12.5	—	7.8±9.4	—	
				—	—	10.5	11.3	65.0	167.0	—		
鬱気	8	3	37.5	59.7	59.6	125.2	—	28.0	—	6.0	—	
				72.1	66.0	33.3±82.4	35.4±32.1	56.8±74.0	—	—		
眩暈・嘔気	4	3	75.0	59.6	59.7	125.2	—	28.0	—	6.0	—	
				73.1	69.0	35.8	37.5	95.0	—	—		
易疲労	9	3	33.3	8.2	12.3	91.3	—	29.5	—	61.0	—	
				73.1±13.5	68.7±8.9	46.4±36.4	27.0±25.6	52.3±77.2	—	—		
肩こり・腰痛・手足の痛み	8	2	25.0	42.4	41.9	91.1	—	16.5	—	0.0	—	
				72.4±14.5	67.0±11.6	82.8±55.7	40.6±29.4	53.0±64.2	—	—		
頭痛	7	3	42.9	8.2	12.3	75.8±70.6	—	29.5	—	61.0	—	
				73.1±13.5	68.7±8.9	68.5±43.5	40.8±28.4	55.5±75.5	—	—		
動悸	4	2	50.0	8.2	12.3	159.3	—	30.5	—	6.0	—	
				25.1	24.0	11.3	65.0	167.0	—	—		
蟻走感	2	1	50.0	—	—	23.3	—	17.0	—	110.0	—	
				—	—	11.3	65.0	167.0	—	—		

愁訴に有効であることが判明した。清心蓮子飲による神経質の改善は無菌性膀胱炎の軽快と密接に関連していると考えられる。逆に考えれば冷え症などの前記愁訴を有する体質の婦人に無菌性膀胱炎が発症し易いと理解出来る。

更年期障害婦人に漢方薬と hormone 剤を併用すると漢方薬単独より症状減少が良好であると考えられている¹²⁾が増悪例も知られており、この現象は hormone 剤が「証」を変化させるためと推測¹³⁾されている。しかし今回の研究ではこのような例は非常に少なかった。これは漢方療法に先立って結合型 estrogen 療法を1年以上行こなっているため「証」が固定している例が多いためと考えられる。

漢方薬の gonadotropine-estrogen 系への影響については gonadotropine 低下作用^{9,14)}や更年期障害のなかで漢方薬は高 FSH, LH 症例に対して有効率が高い⁸⁾,¹¹⁾との報告もあるが、FSH, LH level には影響を与えないとの考え¹⁰⁾もあり未だ定説はない。今回の研究で結合型 estrogen 併用下の当婦芍薬散、加味逍遥散、桂枝茯苓丸、通導散、清心蓮子飲投与前後の血中 FSH, LH および estradiol level に有意な変化が認められなかったことと今回の有効愁訴例に結合型 estrogen 有効愁訴例に認められる各愁訴に特異な FSH, LH および estradiol の変化⁴⁾が認められなかった事実とを考慮併せると各漢方薬は更年期婦人の gonadotropine-estrogen 系への作用はなく、愁訴に対する有効性は各漢方薬独自の非 hormone 性作用のためと推察された。

漢方薬の選択にあたっては望、聞、問、切の四診による「証」の決定が必要であるが西洋医学による診察、治療を行ってきた我々には詳細な脈診、腹診、舌診等の漢方診察の実践には困難が伴う。そこで今回の漢方療法の経験から自律神経失調型更年期障害における比較的容易な漢方薬選択のための「証」の決定法を以下のように考えてみた。すなわち、冷え性、痩せ型で内診にて下腹部の乏弾力性を認める軟便の患者は虚証と判断して眩暈、耳鳴りなどの貧血様症状を訴えるものには当婦芍薬散を、精神神経障害関連症状を併せ訴えるものには加味逍遥散を、無菌性膀胱炎を合併する患者には清心蓮子飲をそれぞれ選択する。のぼせ性、肥満型で内診にて下腹部に抵抗を認める便秘の患者は実証と判断して桂枝茯苓丸を、精神神経障害関連症状を訴えるものには通導散をそれぞれ選択する。ただし通導散は高年齢になるほど治療効果が低下する印象を得ており50歳未満の比較的若年の更年期障害を目標とした方がよい。以上の基準が満たされず「証」の決定が出来ない場合はのぼせ、冷え症および便通の性状に絞って実虚を決定し精神神経障害症状の有無に

注意を配しながら漢方薬を選択する。これでもなおかつ「証」の決定が不可能な場合、例えばのぼせ性で軟便は加味逍遥散を投与するとよい。

漢方薬の薬効判定の Kupperman 指数による評価は血管運動神経障害の高配点のため桂枝茯苓丸、通導散の実証薬が有利に判定される可能性があり今後の検討を要する。

更年期障害の原因は内分泌因子の他性格構造に基づく心理的および社会的因子の変調であり、各因子の比重は個人によつて異なる。したがって同一の症例は存在しないと断言しても差つかえない。この観点から更年期障害の治療においては「病人中心」の漢方療法は「疾病中心」の西洋療法より優れていると思われる。加えて estrogen 剤の長期連用の問題点解決の意味からも近い将来 hormone 剤との併用を含めた漢方薬療法が更年期障害治療の主流になるのは間違いないと思われる。

文 献

- 1) Ferriman, D. and Purdie, A. W.: Mechanism of menopausal hot flushes indicated by effect of a dithiocarbamoydrzine. *J. Endocrinol.*, 31: 173, 1965.
- 2) 森 一郎: 更年期障害の診断と治療, 産婦治療, 38: 410, 1979.
- 3) 假野隆司, 西川 潔: 結合型 estrogen 療法が有効な更年期不定愁訴症候群婦人の血中 estradiol, FSH および LH レベル, 日産婦誌, 36: 189, 1984.
- 4) 假野隆司, 西川 潔: 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, 日産婦誌, 37: 31, 1985.
- 5) 森 一郎, 三原 敬, 今村昭一, 有馬正俊: 更年期障害のホルモン療法, 産婦治療, 42: 682, 1981.
- 6) Kupperman, H. S., Blatt, M. H., Wieshader, H. and Filler, W.: Comparative clinical evaluation of estrogenic preparation by the menopausal and amenorrheal index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 13: 688, 1953.
- 7) 根岸達郎: 不定愁訴に対する漢方製剤の臨床経験, 産婦世界, 33: 671, 1981.
- 8) 金田健一, 村尾文規, 沢田康治, 北尾 芳, 前田隆子, 長谷川清: 更年期障害と漢方療法, 産婦世界, 34: 93, 1982.
- 9) 竹内正七, 佐藤芳昭: 更年期障害—桂枝茯苓丸と当婦芍薬散の使用経験より—, 産婦世界, 34 増刊: 75, 1982.
- 10) 陳瑞 東, 関 賢一, 安井 洋: 更年期障害—当婦芍薬散の臨床応用と検討—, 産婦世界, 34 増刊: 71, 1982.
- 11) 東館紀子, 大内広子, 和泉玲子, 植村和子, 小倉まさ子: 更年期障害—当婦芍薬散と加味逍遥散の治療経験, 産婦世界, 34 増刊: 79, 1982.

- 12) 堀 好博, 杉山正子, 杉浦正彦, 青木孝充, 天馬昌一, 風戸貞之, 成田 取: 更年期障害と漢方療法, 産と婦, 47: 1695, 1980.
- 13) 柳沼 恣: 更年期症状に対する漢方薬の効果, 産婦治療, 43: 329, 1982.
- 14) 柳沼 恣, 藤盛亮寿: 更年期症状を有する婦人の血中ゴナドトロピンレベルに対する漢方薬の効果, 日不妊誌, 27: 34, 1982.
- 15) 保坂 隆, 岩崎克彦, 大和竜夫, 本田育子, 林茂一郎, 杉原義信, 塩塚幸彦, 黒島義男, 小林一夫, 藤井明治: 心理テストよりみた更年期障害—加味逍遙散の臨床応用—, 産婦世界, 33: 1285, 1981.
- 16) 恩田 博, 浜田和孝: 更年期症状を有する婦人に対する温経湯, 通導散の治療効果, 漢方医学, 17: 30, 1983.

Kampo-drugs therapy for conjugated estrogen-resistant menopausal syndrome of autonomic imbalance type

Takashi Kano and Kiyoshi Nishikawa
Department of Gynecology, Nishikawa Clinic, Osaka

The subject patients were 132 women between the age of 38 and 61 years, whose complaints had not been remitted by more than one year of conjugated estrogen therapy. In the present study, conjugated estrogen therapy was combined with Kampo-drugs including "Tokishakuyakusan" (26 patients), "Kamishoyosan" (28 patients), "Keishibukuryogan" (28 patients), "Tsudosan" (28 patients), and "Seishinrenshiin" (12 patients), all being manufactured by Tsumura Juntendo Inc.

The drugs to be used for a patients was decided according to her physique, complexion, pelvic examination, inspection of the tongue, and bowel habit. Kupperman indices were significantly lowered by these Kampo-drugs except "Seishinrenshiin". Blood levels of FSH, LH, and estradiol were not significantly changed by any of these drugs. Changes in the individual Kupperman menopausal complaints were analyzed, and the drugs which remitted a complaint in not less than 50 % for the patients was regarded to be effective against the complaints. "Tokishakuyakusan" was effective against coldness, nervousness, vertigo, fatigability, and shoulder stiffness; "Kamishoyosan" against difficulty in falling asleep, light sleep, excitability, nervousness, depressed mood, headache, hot flash, sweating, and palpitation; "keishibukuryogan" against hot flash, sweating, coldness, shortness of breath, numbness, depressed mood, vertigo, and headache; "Tsudosan" against hot flash, sweating, coldness, shortness of breath, difficulty in falling asleep, excitability, depressed mood, headache, and vertigo; and "Seishinrenshiin" against sweating, coldness, shortness of breath, numbness, nervousness, and vertigo which were complicated by aseptic cystitis. Blood levels of FSH, LH, and estradiol were not significantly changed by any of these Kampo-drugs irrespective of whether the drug was effective against the complaints or not. Thus, it was demonstrated that Kampo-drugs used effectively treated conjugated estrogen-resistant menopausal syndrome of autonomic imbalance type probably by a mechanism which has not influence on the gonadotropine-estrogen system.

(受付: 昭和59年8月8日)

BBT 高温相面積指数を用いた黄体機能不全の診断

The Clinical Usefulness of Planimetric luteal Index for
the Evaluation of the Corpus luteum Function.

山口大学医学部産科婦人学教室

宮内文久 上田一之 山下裕幸
Fumihisa MIYAUCHI Kazuyuki UEDA Hiroyuki YAMASHITA
真野隆文 田村晴代 南條和也
Takafumi MANO Haruyo TAMURA Kazuya NANJO
野口博史 秋田彰一 蔵本武志
Hiroshi NOGUCHI Ayakazu AKITA Takeshi KURAMOTO
矢壁昭人 広田正幸 沼文隆
Akito YAKABE Masayuki HIROTA Fumitaka NUMA
加藤 紘 鳥越 正
Hiroshi KATO Tadashi TORIGOE

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi
University School of Medicine

基礎体温を用いた黄体機能の指標のなかで、今回は高温相面積指数 (PLI) に注目し、PLI と血中 Progesterone (P) 値および子宮内膜日付診の成績とを比較検討した。対象は、規則的な月経周期を有し、二相性の基礎体温を示す18歳から33歳までの婦人22名とした。PLI が75以上を示した9例の血中P値は正常成熟婦人のそれと同様であった。PLI が49以下を示した4例の血中P値は黄体期を通じて10ng/ml 以下であり、4例とも黄体機能不全と診断された。また、4例中3例には子宮内膜日付診を行ない、全例に黄体機能不全内膜を認めた。以上より、PLI 49以下を示す症例は黄体機能不全が存在する、と診断することが可能であった。なお、PLI と高温相持続期間との間には正の相関関係が認められた。

(Jap. J. Fert. Ster., 30(2), 215-218, 1985)

はじめに

基礎体温 (BBT) 曲線を用いて黄体機能を判定するには、(1)高温相の持続期間 (長さ)^{1,2)}、(2)高温相の面積^{3,4)}、(3)高温相の型分類^{3,4)}などが指標として用いられている。すでに、われわれは血中 Progesterone (P) 値と高温相持続期間 (D) とを対比させ、Dが10日以下の症例では黄体機能不全の存在が疑われ、8日以下の症例では黄体機能不全と診断することが可能であると報告した⁵⁾。今回は、BBT を用いた指標のなかでも高温相面積指数 (PLI) に注目し、血中P値、子宮内膜日付診と

の関連性につき検討を加えたので報告する。

対象および方法

規則的な月経周期を有する18歳から33歳までの婦人22名を対象とし、全例 BBT を記録させるとともに、ホルモン測定用に原則として連日採血した。高温相面積指数 (PLI) は五十嵐らの方法³⁾にしたがって、BBT 曲線表より planimeter を用いて算出した。対象とした22例を、その PLI の値にしたがって3群に分類した。すなわち、PLI が49以下を示した4例、PLI が50~74を示した9例、PLI が75以上を示した9例とに分類した。

これら3群における PLI と他の黄体機能の指標とを比較検討するため、血中 progesterone (P) 値をラジオイムノアッセイ法にて測定⁶⁾し、また22例中13例には子宮内膜日付診を行なった。血中P値が黄体中期に 10ng/ml 以下を示した場合を、黄体機能不全と診断した⁶⁻⁸⁾。また、Noyes の診断基準⁹⁾にしたがって求めた子宮内膜日付診の結果と、LH surge を認めた日を排卵日と推定して求めた子宮内膜採取日における月経周期日とのズレが、±2日以上の場合を、黄体機能不全と診断した¹⁰⁾。さらに、BBT 曲線より低温相最終日から次回月経開始前日までの期間を高温相持続期間(D)として求め、PLI と D とを比較検討した。なお、これら22例の BBT はいずれも二相性であり、その高温相は低温相より少なくとも0.3°C 以上上昇し、体温下降とともに月経が発来した。

結 果

BBT 高温相における血中P値の推移を、PLI の各群別に図1に示した。PLI が75以上を示した群の血中P値は、正常成熟婦人のそれと同様であった⁶⁾。また、PLI が減少するにつれ、高温相の血中P値は低下した。なお、PLI が49以下を示した群の血中P値は、高温相全期間を通じて10ng/ml 以下であった。

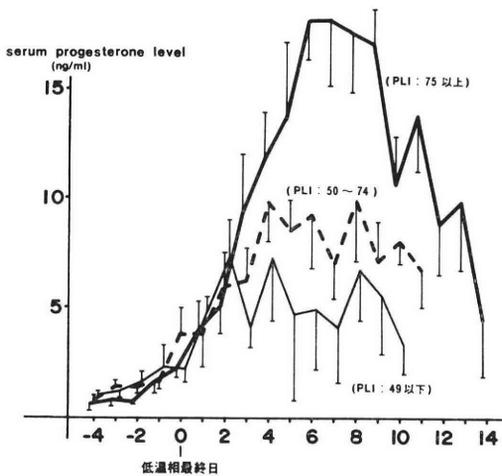


図1 BBT 高温相における PLI と血中プロゲステロン値との関係

PLI の各群において、黄体中期の血中P値および子宮内膜日付診を用いた黄体機能の評価を図2に示した。PLI 49以下群の全例に黄体機能不全が認められた。なお、黄体機能不全の発生頻度には PLI 50~74群と PLI 75以上群との間に有意の差は認められなかったが、PLI 50~74群において黄体機能不全が高率に発生する傾向がう

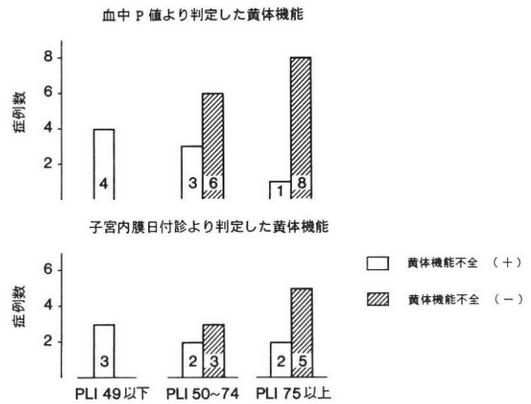


図2 PLI と血中プロゲステロン値あるいは子宮内膜日付診より判定した黄体機能との関係

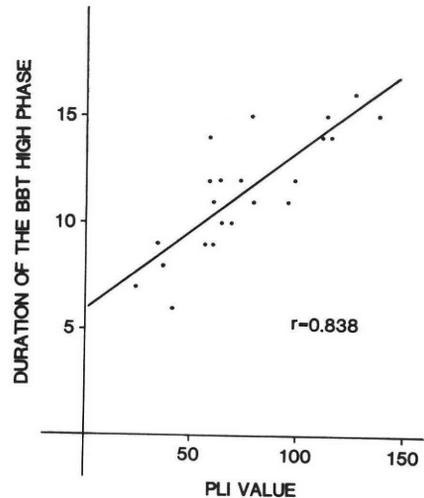


図3 PLI と高温相持続期間との関係 両者の間には $y=0.07x+6.0$ の回帰式が成立する

かがわれた。

PLI とDとの間には、図3に示すごとく、一定の正の関係が認められた。

考 察

黄体機能の指標として、血中P値、尿中 pregnenediol 値、子宮内膜日付診、BBT 曲線などが臨床上汎用されている。排卵にともなつて黄体の形成と血中P値の増加がひき起こされる¹¹⁾ことから、黄体期における血中P値の測定は、黄体機能の最も有用な指標と考えられる⁶⁾。

血中P値と PLI とを比較した今回の成績では、PLI が増加するにつれ血中P値は増加し、PLI が増加するにつれ黄体機能不全の発生頻度は低下した。また、PLI が

49以下を示した症例において、血中P値は黄体期を通じて10ng/ml以下だったことより、PLI 49以下の場合には黄体機能不全が存在すると診断することが可能であった⁶⁻⁸⁾。以上より、PLIは血中P値と同様に黄体機能の判定に有用と思われる。

黄体機能不全症例ではPLIが49以下を示すという今回の成績は、五十嵐の報告³⁾と同様であった。ところで、五十嵐はPLIの正常範囲は50から150の間であると報告している³⁾。しかし、今回の我々の成績では、正常範囲と考えられるPLI 50~150の間においても、50~74の範囲内には75~150の範囲に比較して高率に黄体機能不全が存在したことから、PLIが50~74の間の症例の黄体機能は、より慎重に評価されねばならないと考えられる。

一方、BBTを用いた黄体機能の判定には、PLIのほか高温相持続期間が用いられている^{1,2,5)}。今回の成績では、PLIと高温相持続期間との間に正の相関関係が認められ、PLI 50は高温相持続期間9.6日に相当した。また、PLIが49以下を示した4例の黄体機能不全症例において、高温相持続期間はそれぞれ6, 8, 9日であった。これらの結果は、高温相持続期間が10日以下の症例では黄体機能不全の存在が疑われ、8日以下の症例では黄体機能不全と診断できる、と報告した我々の成績⁵⁾と一致するものであった。

なお、我々と同様に楠田¹²⁾もPLIと高温相持続期間との間に相関関係を認め、PLIの長所は黄体機能の性状を数値で表わし得ることであると報告している。

本論文の要旨の一部は、第26回日本不妊学会学術講演会(昭和56年11月、京都市)および第36回日本産婦人科学会中国四国合同地方部会学術講演会(昭和58年10月、徳島市)において発表した。

文 献

- 1) 松本清一：月経異常に関する研究，日産婦誌，14：523，1962。
- 2) 松本清一，小沢陸男：基礎体温の読み方，産婦実録，12：188，1963。
- 3) 五十嵐正雄：排卵検査法の判定法と信頼度，産と婦，34：1410，1967。
- 4) 飯塚理八：着床の研究，第23回日産婦総会宿題報告(東京)，1971。
- 5) 宮内文久，上田一之，山下裕幸，真野隆文，田村晴代，南條和也，野口博史，秋田彰一，藏本武志，矢壁昭人，加藤 紘，鳥越 正：BBT高温相持続期間と血中 progesterone 値，日不妊誌，29：88，1984。
- 6) Miyachi, F.: A specific ¹²⁵I radioimmu-

noassay method for progesterone, Bull. Yamaguchi Med. Sch., 25:161, 1978.

- 7) Johansson, E. D. B.: Progesterone levels in peripheral plasma during the luteal phase of the normal human menstrual cycle measured by a rapid competitive protein binding technique, Acta Endocrinol., 61:592, 1969.
- 8) Radwanska, E. and Swyer, G. I. M.: Plasma progesterone estimation in infertile women and in women under treatment with clomiphene and chorionic gonadotropin, J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 81:107, 1974.
- 9) Noyes, R. W., Hertig, A. and Rock, J.: Dating the endometrial biopsy, Fertil. Steril., 1:3, 1950.
- 10) Jones, G. S. and Madrigal-Castro, V.: Hormonal findings in association with abnormal corpus luteum function in the human: The luteal phase defect, Fertil. Steril., 21:1, 1970.
- 11) Ross, C. T. and Schreiber, J. R.: Reproductive endocrinology, p. 70, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1978.
- 12) 楠田雅彦：不妊治療の実際，p. 167，東京医学社，1982。

The clinical usefulness of planimetric luteal index for the evaluation of the corpus luteum function

Fumihisa Miyauchi, Kazuyuki Ueda,
Hiroyuki Yamashita, Takafumi Mano,
Haruyo Tamura, Kazuya Nanjo,
Hiroshi Noguchi, Ayakazu Akita,
Takeshi Kuramoto, Akito Yakabe,
Masayuki Hirota, Fumitaka Numa,
Hiroshi Kato and Tadashi Torigoe

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yamaguchi University School of Medicine

The basal body temperature (BBT) record could be a practical method for the evaluation of the corpus luteum function. Therefore, the diagnostic usefulness of planimetric luteal index (PLI) of BBT chart was examined in this study.

The study subjects were 22 healthy women, ranging from 18 to 33 years of age, who had a regular menstrual cycle and had shown biphasic BBT charts. The PLI was obtained with planimeter from BBT chart. The corpus luteum function was evaluated with serum progesterone levels and histological patterns of the endometrium.

According to serum progesterone levels and endometrial patterns, it was found that nine wo-

men, whose PLI were more than 75, would have adequate corpus luteum function and that four women, whose PLI were less than 49, would have inadequate corpus luteum function. Furthermo-

re, there was a linear relationship between the value of PLI and the duration of the luteal phase of BBT chart.

(受付: 昭和59年8月10日)

基礎体温法による排卵および排卵日診断 における正確性に関する検討

Assessment of BBT for Ovulation Detection by Ultrasound and Hormonal Parameters

旭川医科大学産婦人科学教室

千石 一雄 石川 睦男 浅川 竹仁
Kazuo SENGOKU Mutsuo ISHIKAWA Takehito ASAKAWA
高田 久士 木村 広幸 山下 幸紀
Hisashi TAKADA Hiroyuki KIMURA Kohki YAMASHITA
清水 哲也
Tetsuya SHIMIZU

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa
Medical College, Asahikawa

不妊症患者を対象とし、基礎体温による排卵の有無、排卵日の診断に関して基礎体温上の推定排卵日4点と超音波断層法および内分泌動態との相関を検討し、以下の結果をえた。

- (1) 超音波断層および内分泌学上排卵が観察された群の3.4%が基礎体温上一相性を示した。
- (2) 体温陥落日は28.4%のみに認められ超音波上の排卵日の-4~+1日の範囲に認められた。
- (3) 低温相最終日が超音波画像上およびホルモン動態からの推定排卵日と最もよい相関を示したが、一致率は62.5%にとどまつた。
- (4) 最低体温日は超音波上の排卵日の-5~+2日、高温相初日は-4~+4日、低温相最終日は-5~+3日と広い範囲に分布を示した。

以上より、基礎体温法は排卵診断、排卵日診断法として必ずしも正確な指標でないことを明らかにし実地臨床における再検討の必要性を示唆した。
(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30(2), 219-223, 1985)

I. 結 言

排卵の有無、排卵日の正確な診断が不妊症治療上重要な課題であることはいうまでもない。現在、排卵時刻の推定は尿中、血中のLH、estradiol (E₂)の測定など卵巣のsteroid hormone、下垂体のgonadotropinの動態から検討がなされており、特に最近では頻回のLH測定によるLH上昇開始時間が排卵時刻予測のparameterとして最も優れているとする報告¹⁾がある。しかしながら、これら内分泌学的検討は卵巣のsteroidogenesisの間接的指標にすぎず、さらに頻回の採血、ホルモン測定は繁雑であり、時間的制約もよぎなくされる。近年、Hackelöer²⁾を始め、超音波断層法による卵胞発育、排卵観察の報告が多数認められ、排卵診断、排卵時刻の推

定に関する超音波断層法の有用性が確立されつつある。一方、基礎体温による排卵診断、排卵日の推定は排卵に引きつづき起こるprogesterone (P)の増加による体温の上昇を指標とするものであり、その簡便さ、経済性から未だに一般臨床に、不妊症治療、卵巣機能の診断法として広く用いられている。しかしながら、排卵診断法としての基礎体温の評価に関しては、内分泌学的Parameterとの経時的相関を検討した報告は多く認められるが、超音波断層法と比較検討した報告は少ない。さらに、内分泌学的に正常でも基礎体温上一相性を示す症例や、排卵日を明確に把握し難い症例もあり、基礎体温が排卵の指標として正確な方法であるか否か多くの問題点が指摘されている。本論文では基礎体温と排卵の関係を超音波所見とホルモン動態の両面から検討を加えた。

II. 対象および方法

1. 対象

研究対象は昭和58年1月より昭和59年2月までに旭川医科大学附属病院産婦人科不妊症外来を受診した患者のうち45名、70周期で、年齢分布は23~36歳である。予測排卵日の5日前より超音波断層上排卵と推定した日まで連日超音波断層法により卵胞発育、排卵を観察した。同時に肘静脈より採血し、末梢血 LH, E₂, P. の測定および基礎体温の記録を行ない、基礎体温による排卵診断と超音波および内分泌学的相関を検討した。さらに、基礎体温上の体温陥落日 (dip), 最低体温日 (nadir), 低温相最終日 (coverline), 高温相初日 (first day of BBT rise) の4つの parameter を測定して推定排卵日とし超音波による排卵日, LH peak 日との経時的相関に関し検討を試みた。

2. 方法

(1) 超音波断層装置およびホルモンアッセイ

超音波断層装置は Aloka ssd-120B 型 contact compound scan (transducer 2.25 MHz), Aloka ssd-256 real time scan (transducer 3.5 MHz) を使用し、膀胱充満法により0.5cm 毎の縦断、横断走査により卵胞を確認した。また超音波画像上の卵胞消失、内部 echo の増強、径の減少をともなう卵胞壁の不整化、ダグラス窩貯留液の増加の形態学的特徴を排卵の診断基準とした。末梢血 LH, E₂, P. の測定は CIS 社の RIA kit により行ない、interassay, intraassay の変動係数はすべて13%以下であった。ホルモン測定上、LH peak, E₂ peak が存在し、高温期の P. 値が10ng/ml 以上示すものを正常排卵周期とした。

(2) 基礎体温の測定

基礎体温は毎朝覚醒時5分間の口腔内温度とし、感冒その他による異常体温を示す場合は除外した。また基礎体温上の体温陥落日は著明な0.1°F 以上の体温の下降を示す日、最低体温日は体温上昇前の最も低い体温を示す日、低温相最終日は低温相の変動範囲をこえて高温相に移行する前日、その移行した日を高温相初日と各々定義した。

III. 成績

1. 基礎体温による排卵有無の診断

検討対象45名、70周期中超音波で排卵が観察可能であったのは60周期 (85.7%) であり、また LH peak, E₂ peak は61周期 (87.1%) で確認可能であった。図1に超音波断層法による卵胞を示す。さらに超音波およびホルモン測定のと看で排卵が確認できたのは58周期、82.9%で

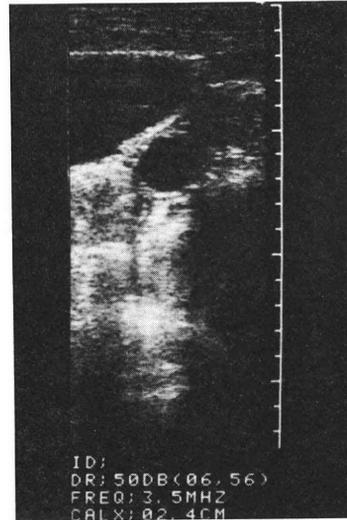


図1 卵胞超音波断層図

ある。この超音波所見および内分泌学上排卵が認められた58周期中56周期 (96.6%) が基礎体温上明らかな二相性を示したが、残り2例 (3.4%) の基礎体温は一相性を示した (表1)。

2. 基礎体温上の推定排卵日と超音波上の排卵日, LH peak 日との検討

基礎体温上の推定排卵日4点と超音波, LH peak 日との経時的相関の検討において、最低体温日、低温相最終日、高温相初日は基礎体温上二相性を示した56周期全周期に認められたが、体温陥落日は56周期中16周期28.4%に認めたにすぎない。各々の4点の推定排卵日と超音波上の排卵日, LH peak 日との関係を図2~図5に示す。体温陥落日は超音波上の排卵日 (U0) の-4~+1日, LH peak 日 (L0) の-4~+2日分布し、また実際に排卵が起こると考えられる超音波上の排卵日 (U0) とその前日 (U-1) に一致するのは16周期中9周期 (56.3%) で、LH peak 日 (L0) の前後1日の範囲 (L-1~L+1) には7周期 (44.8%) が含まれ

表1 Correlation of U.S, Hormonal pattern and BBT

BBT	Ultrasound	Hormonal pattern	No. of cycles	% of cycles
Biphasic	Ovulatory	Ovulatory	56	96.6
Monophasic	Ovulatory	Ovulatory	2	3.4

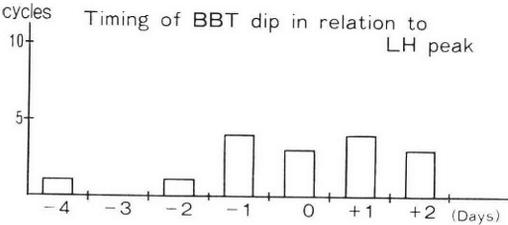
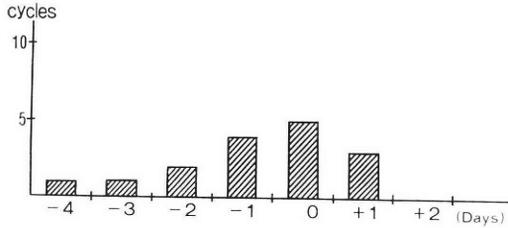


図 2 Timing of BBT dip in relation to ultrasonic ovulation

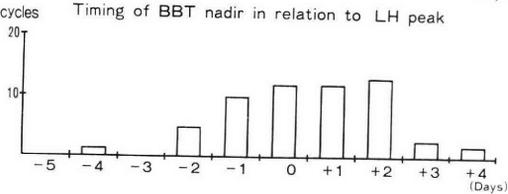
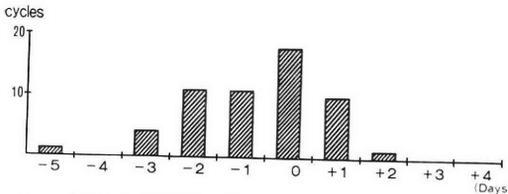


図 3 Timing of BBT nadir in relation to ultrasonic ovulation

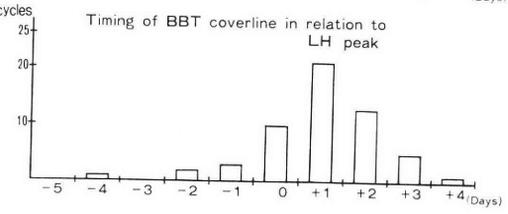
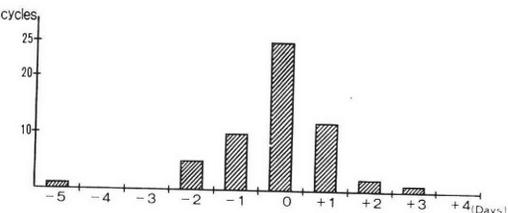


図 4 Timing of BBT coverline in relation to ultrasonic ovulation

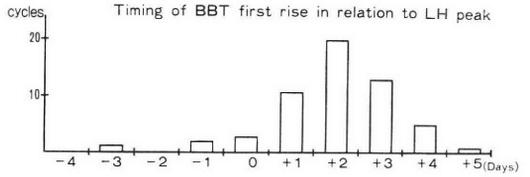
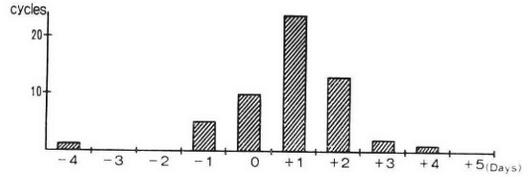


図 5 Timing of BBT first rise in relation to ultrasonic ovulation

る。最低体温日は超音波上の排卵日の-5~+2日, LH peak 日の-4~+4日に分布し, U-1~U0 に56周期中29周期(51.8%), L-1~L+1の範囲で24周期(42.9%)が一致している。低温相最終日は超音波上の排卵日の-5~+3日, LH peak 日の-4~+4日に認められ U-1~U0 に56周期中35周期(62.5%), L-1~L+1に31周期(55.4%)が含まれる。高温相初日は超音波上の排卵日の-4~+4日, LH peak 日の-3~+5日に分布を示し, U-1~U0 に56周期中15周期(26.8%), L-1~+1に14周期(25.0%)が一致した。

IV. 考 察

1. 基礎体温による排卵有無の診断

従来より基礎体温上排卵周期は二相性を示し、一相性の場合は無排卵周期とされていたが、最近種々のホルモン測定との比較検討から排卵診断に関して基礎体温が必ずしも正確ではないことが明らかになってきた。Johansson³⁾は内分泌学的に排卵周期を示す症例の12%, Moghissi⁴⁾は20%, Bauman⁵⁾は22.1%が基礎体温上一相性を呈したと報告しており、また Hilgers⁶⁾, Roetzer⁷⁾らは各々3.0%, 2.2%に一相性パターンが認められたと述べている。しかしながらホルモン測定はあくまで排卵現象の間接的指標にすぎなく、これのみからでは、最近不妊症領域で注目されている luteinized unruptured follicle などを含めた内分泌学上異常を認めない排卵異常の確認が困難である。実際の排卵診断は直接開腹手術、腹腔鏡により卵の排出を確認することであるが、実際の臨床の立場では困難であり、その点排卵現象を画像としてとらえることが可能である超音波診断の有用性が高いと考えられる。排卵診断に関する超音波と基礎体温の関連について検討した報告は少なく、わずかに Marinho⁸⁾が超音波

上排卵が観察された42症例中5例(12%)が基礎体温上高温相への変化を認めなかったと報告している。本研究では超音波および内分泌の両面で排卵が確認できた58周期中2周期3.4%が基礎体温上一相性を示したが、この2周期のいずれも高温期の P. 値は10ng/ml 以上であった。この排卵後の正常の P. の増加に対する体温上昇反応の欠如の原因としては、測定時刻の変動を含めた基礎体温測定上の技術的誤差、体温調節中枢の progesterone への反応性の欠如つまり視床下部の体温調節中枢において progesterone は noradrenaline 放出の mediator として間接的役割をはたしていると考えられており、これらのいずれかの機構に障害が生じた可能性、さらに progesterone 以外のホルモン、外的因子の基礎体温に与える影響が考えられるが、未だに明確な説明は不可能である。いずれにしても、基礎体温上一相性を示す周期の少なくとも数%に正常な排卵周期が含まれており、基礎体温法のみから排卵の有無の判定を下すことは危険であろう。

2. 基礎体温による排卵日診断

現在、排卵時刻の推定は下垂体 gonadotropin 卵巣の steroid hormone を指標とする方法が一般的で多くの報告が認められる。血中 LH peak と排卵に関して Yussman¹⁰⁾らは LH peak 後14~16時間 WHO¹¹⁾の報告では-3~36時間後に90%の症例で排卵がおこるとしている。さらに最近では LH 上昇開始時刻が LH peak より排卵時刻推定のマーカーとしてより優れており、WHO¹¹⁾の報告では LH 上昇開始から16~48時間、Taymor¹⁾らは36~38時間後に排卵がおこると報告している。一方、超音波断層法による排卵は、卵胞の消失・壁の不整化、内部 echo の増強、ダグラス窩貯留液の増加などの形態的变化によりとらえることが可能であり、Renaud¹²⁾らは10例中3例が LH peak 日に残り7例が LH peak 翌日に超音波上排卵を観察したと報告している。著者らも LH peak 後24時間以内に34周期中24周期(70.6%)に超音波上排卵を認めたことをすでに報告した。また超音波のもつ生体への非侵襲性、時間的経済性、繰り返し検査が可能であるという特性を考え合わせると、超音波診断法はホルモン測定より正確な排卵時刻推定法であると考えられる。基礎体温から排卵日を診断する方法としては種々の説があるが、一般に体温陥落日、最低体温日、低温相最終日、高温相初日の4点が主な推定排卵日とされており、これまでに最低体温日、低温相最終日を中心に各々のある一点と LH 動態との相関を検討した報告が多く認められる。しかし超音波と基礎体温の相関を検討した報告は少なく、さらに基礎体温上の4点の推定排卵日を超音波、内分泌の両面から検討

した報告はない。本研究で検討した基礎体温上の推定排卵日のうち体温陥落日は56周期中16周期28%のみにしか認められず、また超音波上の排卵日、LH peak 日との検討でも広い範囲に分布し、体温陥落日が認められる場合でも実際の排卵日とは大幅な差異を認めた。同様に最低体温日、高温相初日を排卵日とした場合も超音波上の排卵日との関係では各々8日間、9日間、LH peak 日との関係でも9日間の分布を示し実際の排卵日との一致率は低い。低温相最終日は検討した4点の中では最も実際の排卵日と相関が認められ、実際に排卵が起これると考えられる超音波上の排卵日(U0)とその前日(U-1)に62.5%が一致した。また LH peak から排卵まで約16時間要することを考慮すると、実際の排卵がおこると考えられる LH peak 日およびその翌日には53.6%が一致していた。しかしながら、やはり9日間に及ぶ分布も認められ、低温相最終日を排卵日とするのにもかなりの誤差を考慮しなければならない結果であった。以上の結果は Morris¹⁴⁾らの LH surge は最低体温日の-3~+2日に分布しているとする報告や Templeton¹⁵⁾らの最低体温日は LH peak の-4~+3日に分布し LH peak の前後1日の範囲でも45%にしか一致しないとする報告と一致している。さらに Hilgers⁶⁾らは今回の検討と同様の基礎体温上の4点のいずれもホルモン測定からの排卵日と約10日間の分布を認め、基礎体温による排卵日の診断は信頼性が低いと述べている。超音波と基礎体温との検討では Marinho⁸⁾が高温相初日に超音波上78%に排卵を認めたと報告している。また Renaud¹²⁾らは10周期の検討から、低温相最終日を Day 0とすると Day -1に1周期、Day 0に4周期、Day +1に5周期超音波上排卵を観察したと述べており、症例が少なくパラツキは少ないが本研究の結果とほぼ一致している。以上、基礎体温法による排卵日診断に関し検討した4点の中で、低温相最終日が実際の排卵日と最もよい相関を認めるが、一致は60%前後にとどまり、また幅広い範囲に分布を示し、基礎体温による排卵日診断は必ずしも正確ではないことを超音波、内分泌動態の両面から明らかにしたといえよう。さらに正常排卵周期の数%で基礎体温は一相性パターンを示し、これらのことから基礎体温法は排卵の有無、排卵日の診断法として多くの問題点を有し、実地臨床上再検討を要するものであることを明らかにした。

文 献

- 1) Taymor, M. L., Seibel, M. M., Smith, D. and Levesque, L.: Ovulation timing by luteinizing hormone assay and follicle puncture. *Obstet. and Gynecol.* 62: 191, 1983.

- 2) Hackelöer, B. J., Fleming, R., Robinson, H. P., Adam, A. H. and Coutts, J. R.: Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 135: 122, 1979.
- 3) Johansson, E. D. B., Larsson-Cohun, U., Gemzell, C.: Monophasic basal body temperature in ovulatory menstrual cycles. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113: 933, 1972.
- 4) Moghissi, K. S.: Accuracy of basal body temperature for ovulation detection. *Fertil Steril.* 27: 1415, 1976.
- 5) Bauman, J. E.: Basal body temperature: Unreliable method of ovulation detection. *Fertil. Steril.* 36: 729, 1981.
- 6) Hilgers, T. W., Bailey, A. J.: Natural family planning 11 basal body temperature and estimated time of ovulation. *Obstet. and Gynecol.* 55: 333, 1980.
- 7) Roetzer, J.: Fine points of the symptom-thermic method of natural family planning. Collegeville, MN, The Human Life Center, 1977.
- 8) Marinho, A. O., Sallam, H. V., Goessens, L. K. U., Collins, W. P., Rodeck, C. H., Campbell, S.: Real time pelvic ultrasonography during the periovulatory period of patients attending an artificial insemination clinic. *Fertil Steril.* 37: 633, 1982.
- 9) Zuspan, F. P., Rao, P.: Thermogenic alternations in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118: 671, 1974.
- 10) Yussman, M. A. and Taymor, M. L.: Serum levels of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and of plasma progesterone related to ovulation by corpus luteum biopsy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30: 396, 1970.
- 11) World Health Organization Task Force Investigators: Temporal relationships between ovulation and defined change in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 138: 383, 1980.
- 12) Renaud, R. L., Macler, J., Dervain, I., Ehret, M. L., Aron, C., Roser, S. P., Spira, A., Pollack, H.: Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril.* 33: 272, 1980.
- 13) 千石一雄, 石川睦男, 山下幸紀, 溝口久富, 笠

茂光範, 清水哲也, 田中邦雄: 超音波断層法による卵胞発育モニタリングならびに排卵時期予測. *日産婦誌*, 34: 2205, 1982.

- 14) Morris, N., Underwood, L., Easterling, W.: Temporal relationship between basal body temperature nadir and luteinizing hormone surge in normal women. *Fertil Steril.* 27: 780, 1976.
- 15) Templeton, A. A., Penney, G. C., Lees, M. M.: Relation between the luteinizing hormone peak, the nadir of the basal body temperature and the cervical mucus score. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 89: 985, 1982.

Assessment of BBT for ovulation detection by ultrasound and hormonal parameters

Kazuo Sengoku, Mutsuo Ishikawa, Takehito Asakawa, Hisashi Takada, Hiroyuki Kimura, Kohki Yamashita and Tetsuya Shimizu

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College Asahikawa, Japan.

BBT as a predictor of ovulation was assessed by examining the temporal relationship between 4 points on the BBT chart and the sonographic ovulation and luteinizing hormone surge in 45 infertile patients during 70 menstrual cycles.

1. A monophasic BBT was found in 2 cycles (3.4%) in spite of the fact ultrasound and hormonal parameters suggested that ovulation had occurred.

2. The classic BBT dip was observed in only 16 of 56 cycles (28.4%). There was a wide variation around which the sonographic ovulation was observed in relation to the BBT dip, BBT nadir and first day of BBT rise.

2. BBT coverline endpoint correlated well sonographic ovulation in comparison with another 3 points on the BBT chart, but coincided with the day during which the ovulation will occur most probably in only 35 of the 56 cycles (62.5%). This results suggested that the BBT recording gave incorrect information on the ovulatory status of cycles.

(受付: 昭和59年9月8日)

Vaginal Impedance in the Menstrual Cycle

Masaomi TAKAYAMA*, Hisanobu SUGANO**, Hiraoki SOMA*,
and Yukio FUJIWARA*

* Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical College

** Department of Physics, University of Occupational and Environmental Health

Abstract: We recorded vaginal impedance in 29 menstrual cycles of 10 subjects. Vaginal impedance, classified into patterns A to F, decreased around ovulation in 27 (93.1%) of 29 menstrual cycles observed. Two cycles of functionally sterile women showed relatively little change. In 22 (81.5%) of 27 menstrual cycles, decreased vaginal impedance suggested the approach of ovulation.

(*Jap. J. Fert. Ster.* 30(2), 224-226, 1985)

Introduction

To date, a number of ways such as basal body temperature (BBT), vaginal cytology, endometrial biopsy, cervical mucus testes, and ultrasonography have been used to predict the day of ovulation.

BBT, although commonly employed, is not always useful because it rises after ovulation. Although urinary levels of estrogen and LH are useful for predicting the occurrence of ovulation and ultrasonographic monitoring of ovarian follicles is useful and repeatable without risk to the patient, all require expensive equipment and the services of technical experts.

Recently, several researchers have begun reevaluating the relation between ovulation and bioimpedance. We performed an experiment to confirm the relation between ovulation and vaginal impedance as a means of pinpointing ovulation.

Subjects and Methods

Subjects were five healthy women, three patients diagnosed as having uterine myoma, and two functionally sterile patients. Subjects ranged from 25 to 40 years of age.

A slender teflon probe, 1.2 cm in diameter and 20 cm long, to which two metal rings

1 cm apart were attached, was used for measurement. A 10 KHz current was applied between the two rings. Patients themselves inserted the probe into vagina until it reached the portio of the cervix, then measured vaginal impedance between the two rings by reading the needle of an attached meter. BBT and vaginal impedance were measured simultaneously in the morning while subjects were quiet in bed.

Results

Vaginal impedance patterns over 29 menstrual cycles observed in ten subjects were categorized into patterns A to F (Figure 1). The most common pattern was A, seen in 8 of 29 cycles. Pattern F, in which the change in vaginal impedance was relatively small, was observed in two functionally sterile patients having an irregular BBT which suggested corpus luteum dysfunction.

Figure 2 is a typical pattern of vaginal impedance changes in a healthy woman. Relatively cyclic changes, categorized as pattern A, ranged from 60 to 95 on the meter (from 100 to 140 ohms). Vaginal impedance began to decrease prior to BBT drop in the first ovarian cycle and decreased the day after BBT drop in the second cycle.

A decrease in vaginal impedance around the time of ovulation was observed in 27

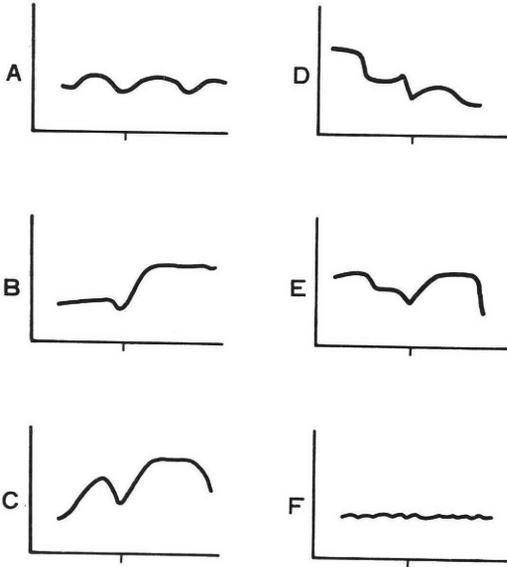


Fig. 1 Vaginal impedance patterns (A-F) in menstrual cycles

of 29 cycles (93.1%). This drop preceded BBT drop in 13 of 29 cycles (48.2%) and was coincident with BBT drop in 9 cycles (33.3%). It followed BBT drop in 5 cycles (18.5%) (Table 1).

Discussion

Since Burr and his colleague¹⁾ first reported the variation of electrical potentials associated with reproductive function, many researchers

Table 1 Incidence of vaginal impedance drop

No. of Cycles	VID*	No. (%)	Relation to BBT Drop	No. (%)
29	Positive	27 (93.1)	Before	13 (48.2)
			Coscient	9 (33.3)
			After	5 (18.5)
	Negative	2 (6.9)		

* Vaginal Impedance Drop

have attempted to detect both human and animal ovulation using differences in electrical potentials between different parts of the body.

Although some studies^{2,3)} detected no correlation between electropotential difference and ovulatory period, this may have been due to the different bodily reference points measured. This is indicated by the fact that Zipper and Angelo⁴⁾ found a significant cyclic variation in the vaginal-oral point of reference in the rat, although no such variation was observed using vaginal-skin points of reference. They⁵⁾ observed biphasic cyclic changes in vaginal-tongue potentials with a variation of the vaginal voltage around ovulation.

The nadir of vaginal impedance observed by Weinman and Shenker⁶⁾ coincided with peak estradiol levels in serum and with peak cervical secretion indicating the approach of ovulation.

In our study, a drop in vaginal impedance



Fig. 2 A typical pattern of vaginal impedance changes comparing with BBT changes in a healthy woman

around ovulation suggested by BBT was seen in 93.1 % of menstrual cycles observed in normal subjects.

In 22 of 27 menstrual cycles (81.5 %), approaching ovulation was suggested by decreased vaginal impedance.

Patterns of change in vaginal impedance varied with the individual and were classified into six patterns, A to F. The relatively small change in vaginal impedance observed in sterile patients may be influenced by hormone insufficiency and cervical gland dysfunction.

References

- 1) Burr, H. S., Hill, R. T. and Allen, E. : Detection of ovulation in the intact rabbit. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 33 : 109, 1935.
- 2) Duncan, S. L. B. and Levin, R. J. : Transuterine, transvaginal and transcervical potential differences in conscious women measured *in situ*. J. Physiol. Lon. 259(1) : 27-28, 1976.
- 3) Poulson, A. M., Jr. and Carter, G. : Detection of ovulation by a method of change in finger-finger electropotential readings. Contraception 18 : 297-308, 1978.
- 4) Zipper, J. and Angelo, S. : Electrochemical vaginal potential during the estral cycle and pregnancy in the rat. Int. J. Fertil. 25 : 44-50, 1980.
- 5) Zipper, J., Bruzzone, M. E. and Angelo, S. : Electrochemical vaginal-oral potentials during the menstrual cycle in women. Contraception 21 : 585-594, 1980.
- 6) Weinman, J. and Shenker, J. The fertile period of a woman detected by bioimpedance measurements. Proc. of the Vth ICEBI 239-241, 1981. Tokyo.

月経周期における膣インピーダンス

東京医科大学病院産婦人科教室

高山雅臣, 相馬広明, 藤原幸郎

産業医科大学物理学教室

菅野久信

近年、生体内インピーダンス変化と排卵との関係が注目され、再評価されている。そこで著者らの考案した測定器を用いて、月経周期中の膣インピーダンス (VI) 値の変化を観察した。対象は年齢25~40歳の健常5例、子宮筋腫合併3例、不妊症2例からなる計10人で、計29回の月経周期中のVIを、早朝基礎体温測定時に患者自身で測定した。月経周期中のVI値の変化パターンからA~Fの6型に分類できたが、そのうちA型が多かった。観察した29周期中27周期 (93.1%) において排卵期に一致してVI値が一時低下するのが観察されたが、そのうち22周期 (81.5%) でのそれは、基礎体温陥落日または前日に認められた。

(受付: 昭和59年8月6日)

家兎卵管内感染モデルによる卵管留水腫の作製

Production of Hydrosalpinges on an Experimental Model of Intra-Fallopian Tube Infection Using Rabbit

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
Masayoshi NOGUCHI Shigeo HIEDA Toshiyuki AKITA
山田昌夫 中西正美 石原実
Masao YAMADA Masami NAKANISHI Minoru ISHIHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University

マイクロサージェリーの導入で、卵管留水腫の術後の疎通率は90%を越えるようになったが、妊孕性は余り改善されていない。このため卵管留水腫の成因を検討することで妊娠率の改善をはかるべく、大腸菌の接種により、卵管留水腫の形成を試みた。

日本白色家兎に、Ecoli 標準株である NIHJC-2と臨床分離株である E coli EC-14の 10^{8-9} 個/ml 含む生理食塩水懸濁液0.1ml を卵管采側より卵管内に注入した。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留水腫が形成された。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。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30(2), 227-231, 1985)

はじめに

女性不妊症のうちで卵管にその原因があるものが40%は存在するといわれている。これらの卵管障害が最少外科手術を取り入れることでかなり妊孕性を増し、それでもなお不妊のままの患者に対する次の手段として体外受精 (IVF-ET) が検討され実用段階に入つて来た。確かに、この卵管性不妊症に対して体外受精の成功は一つの大きな前進となつたが、しかし著者らのようにマイクロサージェリーを手がける側からみるとこれら卵管閉塞症に対しては、まずマイクロサージェリーを行つて卵管の機能の回復をはかり、それでもなお妊娠に至らない症例において体外受精が行われるべきものと理解している。卵管のマイクロサージェリーは1967年スウェーデンで Swolin¹⁾が開発しカナダで Gomel²⁾英国で Winston³⁾が完成させたと考えてよいと思われるが、これは1977年頃のことである。その後1980年に至り Stenptoe⁴⁾や Ed-

wards⁵⁾らは IVF-ET に取り組み成功例を出し始めている。これを受けて、Gomel も Swolin もマイクロサージェリーを行つても妊娠に成功しない症例が次第に増えて来て、1982年 IVF-ET を始めている。これは極めて妥当な姿と思われるが、我国においては、マイクロサージェリーも IVF-ET も殆んど時を同じくして入つて来たため、卵管不妊に対してどちらを選択しようかというような心配すら一部にはあつたという事実を否定できないところである。従つて、このような背景を無視しては現在の我国におけるこの分野の論議は出来ないことになるとも思われる。

卵管形成術の問題点は、体外受精と同じように術後の妊娠率の低いことにあり、とりわけ我が国における卵管のマイクロサージェリーの対象が諸外国に多い卵管結紮による不妊手術後の再吻合術と異なりその代表的な対象が卵管留水腫であるためと云われている。この卵管留水腫に対する手術成績はマイクロサージェリーの応用でか

なり改善して来た。その結果術後の疎通率は90%を超えるようになったにもかかわらず、妊娠率は余りよくならない。この術後の妊娠率の悪い理由は、卵管留水腫を現象だけとらえて、すべて同じ様に手術せざるを得ない点にあると思われる。即ち、その卵管留水腫が発生してから、どのぐらいの時間を経過しているのかは決定出来ない。例えば比較的出来てから短かい経過しなければ、卵管内膜の損傷も少なく予後も悪くないと考えられないこともない。このような理由から卵管留水腫の術後成績を上げるためには、まず卵管留水腫の病態生理を明らかにすることが重要であると思われる。この点にかんがみ、われわれは⁶⁾卵管にクリップを施したものとナイロン糸による結紮後に形成された卵管留水腫について検討し第35回日本産科婦人科学会で報告したが、今回は機械的操作ではなく生理的に発生する卵管留水腫により近いものを作る目的で従来困難といわれて来た感染モデルより形成される卵管留水腫の作製に成功し、若干の知見を得たので報告する。

実験方法

成熟日本白色家兔の未妊雌で体重3kg 前後のものを用いセレクトラル及びケタラル麻酔下で開腹し、1 ml 中 10^{8-9} 個の大腸菌を含むように調製した菌液を26Gの針のついた1 ml の注射器で、図1のように卵管采側から手術用顕微鏡下で子宮の方向へ向けて注入し、注入後は卵管采部を圧迫し菌液の逆流を防ぎ約10分後に3-0ナイロン糸で腹壁を二層に縫合して閉腹した。

使用した大腸菌は、表1に示すような2種類で EC-14, NIH-JC-2株を接種に用いた。

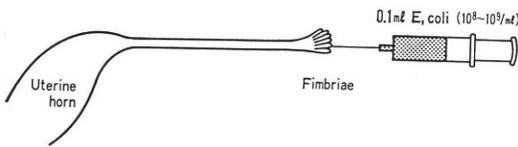


図1 卵管采側より菌液を卵管内へ注入

表1 接種大腸菌

	菌種	毒力
EC-14	臨床分離株	2×10^2 CFU/0.5ml/マウス (ムチン添加)
NIH-JC-2	標準株	1.3×10^7 CFU/0.5ml/マウス (ムチン添加)

実験成績

表2のように、大腸菌 EC-14を用いたものは、14羽すべてが2日以内に敗血症により死亡したが、これは

表2 大腸菌接種家兔の転帰

	死亡		生存
	2日間以内	4日間以内	3週間以上
EC-14	14	0	0
NIH-JC-2	0	2	14

表3 NIH-JC-2 接種家兔開腹所見

	1週後	2週後	3週後	4週後
臓器間の癒着	2	5	5	5
変化なし (卵管疎通性もあり)	5	3	3	3
卵管周囲組織膿瘍	2	4	3	2
卵管浮腫	6	2	0	0
卵管留水腫	0	4	4	4

EC-14が臨床分離株で 2×10^2 CFU/0.5ml と毒力が強いので、敗血症による死亡を減らす目的ではるかに低い毒力である NIH-JC-2を用いたものは、2羽が4日までに死亡したが、その他の12羽はすべて4週間以上生存している。

生存している12例の開腹所見は、表3のように臓器間の癒着は、1週後に3例、2週後に5例に認められ、3週後及び4週後にも同じ5例であつた。1週後の開腹所見に変化のないものが5例あり、2週後には3例となり、3週後も同様であつた。更に4週後は全く同じ状態であり、この他卵管周囲の組織内に膿瘍の合併したものが1週後には2例あり、2週後には4例となるものの、3週後には3例と減少した。そして更にその1週後は2例となつたことから、これらの点について考えれば卵管采側から注入された、大腸菌含有液は、再び卵管采より腹腔へしみ出し、周囲の臓器や組織に炎症性変化を来すものの4週以上経ると治癒傾向がみられ、これらの所見は次第に減少するものと考えられた。

次に12例中6例には1週後すでに両側、もしくは片側に卵管全体にわたり浮腫がみられ、正常の2倍の直径を有するまでになっている。そして、このうちの2例は2週間後もほぼ同様であり、他の4例はいずれも片側ではあるが、典型的な卵管留水腫を形成していた。浮腫のみであつた2例は、3週後には浮腫はなくなり、周囲との癒着のみを残し直径はもとに回復して、一方卵管留水腫はそのまま大きさも同様のまま存在しており、4週後も同様であつた。

写真1は、菌接種後1週後のもので、全体に発赤し浮腫状となって蛇行する卵管がみられる。

写真2は、2週目の開腹所見で卵管水腫の形成がみら

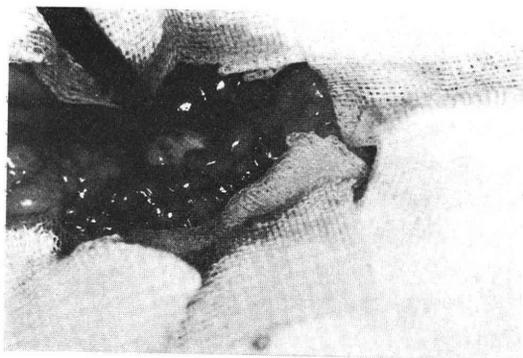


写真 1 E coli NIH-JC-2]接種 1 週間後の卵管、浮腫状になり蛇行している



写真 4 卵管に隣接する脂肪組織に感染により生じた膿瘍が形成されている (×40)

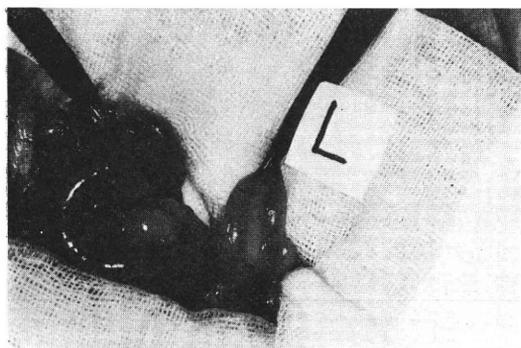


写真 2 卵管留水腫を形成した左卵管 E coli NIH JC-2 接種 2 週間後

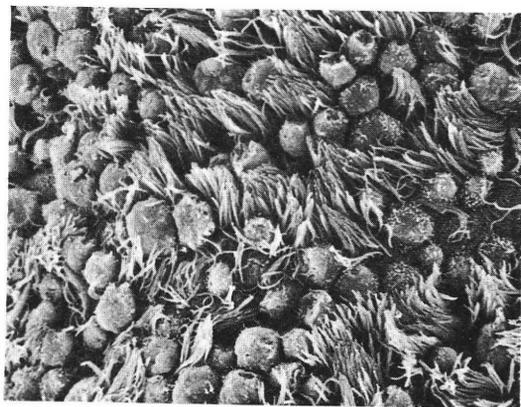


写真 5 卵管留水腫内膜の SEM (×2000)

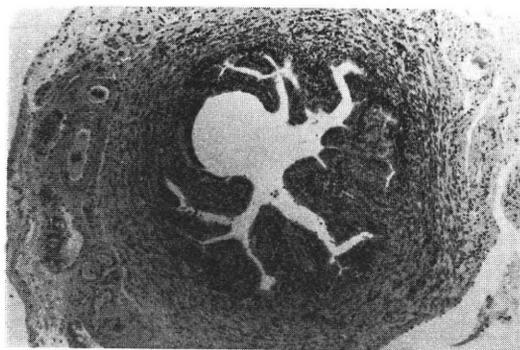


写真 3 E coli 接種 3 週後の卵管留水腫の HE 染色. 炎症所見もみられる (×100)



写真 6 卵管留水腫内膜の SEM (×3000)

れるもので、細い卵管が子宮とほぼ同程度の直径にまで腫大しているのがみられる。

写真 3 は、この卵管水腫の HE 染色の所見で、大腸菌感染で生じた卵管水腫のものであるが、大腸菌による感染所見が卵管内側にみとめられ、内腔の一部円形を示すところに水腫の内容液がみたされているものと思われる。

写真 4 は、卵管に隣接する脂肪組織に感染により生じた膿瘍の形成がみられる。

写真 5 は、この卵管水腫の内側の卵管上皮の走査電顕所見であり、卵管中央に近い部分で、線毛細胞はところどころで欠損し、分泌細胞の表面にも変化がみられる。

今、少しこれを拡大してみると、写真 6 のように線毛細胞がところにより欠落し、所々で収束し、からみついたところもあり、分泌細胞は、大小不ぞろいとなり microvilli は、ほとんど消失し円形の形も崩れたものが多

くなり、炎症の波及を示している。

考 案

骨盤臓器に感染を起こさせることで、実験モデルを作る試みは、古くから行なわれて来たが、もともと汚染された状態の中で飼育されている家兎などでは汚染環境に順応するための宿主の強い免疫学的機構による防御が働くため感染モデルを作ることは、決して容易なことではない。

強力な菌種を選べば、たちまち敗血症により死亡してしまい、これを稀釈したものをを用いれば感染は成立しない。このようなことは、従来より判っているため、感染しやすくするために排卵誘発を行い黄体期にするなどという工夫もされて来た⁷⁾。感染だけでも決して簡単には起らない上に、卵管留水腫まで作るとは、いろいろな困難な点が多く存在していた。

しかし、今回われわれの実験ではこれが可能となり、菌接種後14例中4例中には感染による卵管留水腫が発現し、大腸菌接種で卵管留水腫の作製が可能であることが判明した。

このわれわれの成功は、NIH-JC-2という標準株の中でも最も弱い *E. coli* を用いたことによると考えられる。このように今回少数例の検討ではあるが、実験的に卵管留水腫の感染モデルが出来たことで、以下のことが示唆された。表3に示されたごとく感染が起り始めると、時間と共に卵管浮腫や卵管水腫を形成したり周囲との癒着を形成したり膿瘍を作ったりするものの、やがてはこれも消失して治癒傾向を示し始めるものである。

しかしながら、このように感染は治癒しても卵管水腫を呈した症例では、やがては卵管内膜上皮の不可逆的な変性が進んでいくものと思われる。大腸菌を接種して炎症がおきても水腫を形成せず、すみやかに治癒した例では、疎通性も回復し、内膜上皮の変化も短期間に修復することも確認されていることから、卵管留水腫の形成をしても極めて短期間に留水腫作製の原因となつた機械的閉塞や、変性を生じたその部分を取り除いて損傷を受けていないところでの再吻合を行えば、疎通性を回復し妊孕性も回復することは既に我々は報告した⁹⁾。しかし、感染による閉塞に対する対応とその予後については、今後われわれも検討する予定であるが、卵管留水腫を形成してからの経過の長短がその予後の成否にも関連を持つと思われる。従つて、今後実験的卵管留水腫の作製が可能になつたことにより、卵管留水腫形成後の時期的な経過と、それに伴う卵管内膜上皮の変化と治癒傾向について検討し、手術的対応の方策も考え直すべき点が次第に判明してくるものと思われる。

以上の結果から、卵管留水腫は今回われわれの検討のように、各種ある大腸菌の中で適切な選択がなされれば、敗血症による死亡を防ぎ感染を成立させ、その結果卵管留水腫を発生させることが出来たものの、更により多くの要素が複雑に重なりあつているものと理解され、尚十分な検討が必要と思われる。その検討の中から卵管留水腫の成因が、次第に解明され、そのことから卵管留水腫個々の状態の判別が次第に可能になれば、臨床面における卵管留水腫の術後の妊娠率を更に高められるものと期待される。

結 語

1. 卵管留水腫のマイクロサージェリーによる開口術の予後を改善するために、家兎により、実験的卵管留水腫の形成を検討した。
2. 臨床的卵管留水腫の発生に出来るだけ近い条件下での検討のため、大腸菌を用いた。
3. 大腸菌は多種あるものの中から EC-14と比較的毒力の弱い標準株 NIH-JC-2を用いた。
4. NIH-JC-2を接種した家兎の14例中4例(28.6%)に卵管留水腫が形成された。
5. この実験による成果が、今後臨床的に卵管留水腫の手術療法の前後の改善のための検討に充分応用され得ることが示唆された。

文 献

- 1) Swolin, K.: Fifty fertility operations. 1. Literature and methods. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 46: 234, 1967.
- 2) Gomel, V.: Tubal reanastomosis by microsurgery. *Fertil. Steril.*, 28: 59, 1977.
- 3) Winston, R. M. L.: Microsurgical tubocornual anastomosis for reversal of sterilization. *Lancet*, 1: 284, 1977.
- 4) Steptoe, P. C.: Clinical aspects of pregnancies established with cleaving embryos grown *in vitro*. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 87: 757, 1980.
- 5) Edwards, R. G.: Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown *in vitro*. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 87: 737, 1980.
- 6) Noguchi, M. et al.: Studies on experimentally induced hydrosalpinges in rabbits—Experimental approach for tubo-microsurgery—. *Acta Obst. Gynaec.*
- 7) 鎌田洋一, 他: ウサギを用いての子宮内感染モデルの作成, *日本不妊学会雑誌*, 28: 205, 1983.
- 8) 野口昌良, 他: 家兎実験的卵管水腫切除後端々吻合による妊孕性の検討, *東海産婦誌*, 21: 40, 1984.

Production of hydrosalpinges on an
experimental model of intra-uterine
tube infection using rabbit

**Masayoshi Noguchi, Shigeo Hieda,
Toshiyuki Akita, Masao Yamada,
Masami Nakanishi and Minoru Ishihara**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Aichi Medical University

Microsurgery has been adopted in the domain of obstetrics-gynecology also, shedding a new light on the surgical therapy for tubal sterility. In Japan, however, the number of cases is small, and the basic training tends to be stagnant on the aspect of both clinical practice and study.

Accordingly, a fundamental study on hydrosalpinges is indispensable for achieving satisfactory results on the clinical aspect. From this viewpoint, we have studied hydrosalpinges that developed after tubal ligation by the method reported by R. M. L. Winston et al. and have reported the results. In this study we had hydrosalpinges developed in *E. coli* infected model in an attempt to study hydrosalpinges that develops after inflammation. Some findings obtained are reported in this paper.

Experimental method: Nulliparous female mature Japanese albino rabbits weighing around 3kg

were used. The abdomen was opened under anesthesia.

NIH JC-2, a standard *E. coli* strain and *E. coli* EC-14, a clinically isolated strain were used for inoculation.

Physiological saline suspension 0.1ml containing 10^{8-9} strains/ml of each of these strain was injected into the uterine tube from the side of the fimbria using a 1.0ml 26-gauge injector.

Results: As for the rabbits inoculated with NIH JC-2, 2 out of 16 rabbits died after 2 days, but the remaining animals all survived, and 4 out of 14 rabbits had hydrosalpinges developed bilaterally or ipsilaterally. Besides, there were some cases which showed marked adhesion around the uterine tube due to inflammation and some other cases which became almost normal and had the smooth passage of the uterine tube confirmed after 3 weeks. As for the rabbits inoculated with EC-14, all the animals died within 4 days.

The results above have demonstrated that hydrosalpinges due to infection can be prepared if selection of proper strains of *E. coli* and appropriate inoculation are made and that a basic study on hydrosalpinges for microsurgery of the uterine tube can be conducted.

In addition, a histopathologic study on hydrosalpinges prepared was made, results of which are also reported here.

(受付: 昭和59年12月19日特掲)

PCO に対する Laparoscopy による診断と 治療への応用

Laparoscopic Application in the Diagnosis and Treatment of PCO

東海通信病院産婦人科
小池 皓 式
Koichi KOIKE

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai Teishin Hospital

- 1) Laparoscopy の対象疾患も多くなり, polycystic ovary (PCO と略す) に対してもその診断と治療が行なえるようになってきた。
- 2) Laparoscopy を施行した PCO の14症例について検討した。そのうちの2例にいわゆる硬化型 (SCO) の症例を認めた。
- 3) 開腹して楔状切除術を4症例施行し, うち2例は妊娠し生児を得た。
- 4) Laparoscopy 下にて卵巣に部分切除を施行した症例のうち硬化型の2例と治療開始した2例を除く5例についてはいずれも妊娠しえた。
- 5) 硬化型を除く PCO 症例に対しては, Laparoscopy 下にて卵巣の部分切除を加え, さらに clomid + prednisolone の併用にて臨床的成果を上げうるものと考えられた。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30(2), 232-238, 1985)

I. はじめに

polycystic ovary (PCO と略す) は正常に排卵を示す症例から第II度無月経を呈する症例まで種々なタイプがあると考えられている。また, その PCO の治療については, 開腹手術のもとに卵巣の楔状切除にてその後の排卵率並びに妊娠率も比較的高く, 比較的治疗しやすい疾患と考えられている。

一方, 最近の内視鏡の進歩とともに産婦人科領域においても, 子宮鏡ならびに腹腔鏡が広く行なわれるようになり, 多嚢胞性卵巣についても腹腔鏡による診断並びに分類が行なわれている。

たまたま, PCO の疑いにて Laparoscopy を施行し, PCO の診断と同時に両側卵巣に大きな切開とともにその切開部を中心に, 卵巣の部分切除に近い処置を加える事によりその後排卵し, 引きつづき妊娠し生児を得た症例を数例経験したので報告する。

II. 対象ならびに成績

無排卵症または不妊を訴えて来院した患者のうち, 外来にて予診, 既往歴, 内診, 子宮卵管造影法, 子宮内膜組織診, 基礎体温表, LH-RH テスト, その他のホルモン検査等を施行して多嚢胞性卵巣の疑いのあつた患者に対して腹腔鏡検査を施行した。それらの症例のうち, 腹腔鏡にて多嚢胞性卵巣と診断した14症例についてその腹腔鏡検査成績ならびに臨床経過については表1に示した。

14症例のうち, Case 2~5の4症例では Laparoscopy を主に診断のために施行していたため, その後, 開腹手術による卵巣の楔状切除を治療として行なつた。Case 1については Laparoscopy 施行後, HMG-HCG 治療をし, 排卵を認めたが妊娠に至らなかつた。Case 2~5の4症例では clomid ならびに HMG の併用にて2症例は妊娠し生児を得た。

表 1 Laparoscopic findings and prognosis

Case	Age	Laparo.	Ope.	Therapy	Ovurat.	Pregnant	
1. M.H.	31	AMII	PCO	—	HMG-HCG	+	—
2. H.M.	26	AM I	PCO	+	Clomid	+	—
3. S.T.	28	AM I	PCO	+	Clomid-AIH	+	—
4. K.K.	25	AM I	PCO	+	HMG	+	Term Deliv.
5. H.M.	27	AM I	PCO	+	Clomid	+	Term Deliv.
6. Y.T.	26	AM I	PCO-X	+	Clomid Predonisolone	+	Term Deliv.
7. Y.B.	27	AM I	SCO-X	—	Clomid-HCG	+	—
8. Y.S.	27	AMII	SCO-X	—	—	—	—
9. A.S.	27	AM I	PCO-X	—	Clomid-HMG	+	Twin Deliv. (36WKS)
10. K.S.	28	AM I	PCO-X	—	—	+	Term Deliv. Pregnant
11. K.K.	29	AM I	PCO-X	+	Clomid Predonisolone	+	Term Deliv.
12. K.I.	29	AM I	PCO-X	—	Clomid Predonisolone	+	Abortion (6WKS) Term Deliv.
13. I.H.	28	AM I	PCO-X	+	(Clomid Predonisolone)	+	(Now under therapy)
14. I.W.	28	AM I	PCO-X	+			

X : 腹腔鏡下での T 字切開処置 AM : amenorrhae (1 or 2)

Case 6~14の9症例については、いずれも Laparoscopy 下にて診断と卵巣への処置を行なった症例である。そのうち、Case13と14は治療開始した直後のため予後は不明である。また、Case 7と Case 8は硬化型卵巣の診断のため一応卵巣には処置を加えたが、その後排卵もなく妊娠もしていない。それら4症例を除く5症例についてはいずれも排卵し妊娠し生児を得ている。うち3症例には Laparoscopy 後 clomid+predonisolone を併用投与して成功した。また、Case 9は Laparoscopy 後 clomid-HMG 投与にて双胎妊娠し、生児を得ている。なお流産例は Case12に1回あつたが、その後の妊娠で生児を得ている。

Laparoscopy 下にて多嚢胞性卵巣か否かの診断に際して、硬化型か否かに分類する必要がある。もともと硬化型卵巣の Laparoscopy 所見としては卵巣の表面は白膜の肥厚強く、大きさは小さく、シワが強くみられる事から比較的診断は簡単である。それに対して、嚢胞型卵巣は鶏卵状に腫大し、表面は緊張状であり、白い色が強く、白膜の肥厚は Case によつて種々であり薄い症例から厚い症例までみられる。そのうち白膜の比較的薄い症例ではその白膜をすかして多数の嚢胞がみられる事が多い。周囲との癒着はみられない。

一方、Laparoscopy 下にて卵巣への切開処置については、単に切開を加えるのみではその後の排卵効果はよくないと考えられる事から、図1のごとく T 字型の大きな切開を加えるとともに、その切開創は出来るだけ 7~10

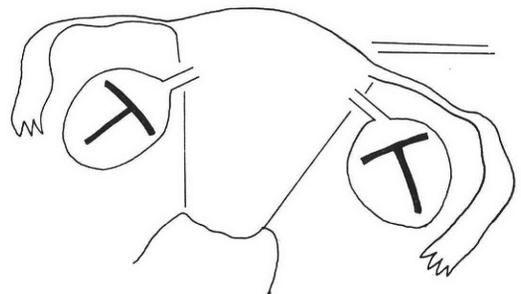


図 1 卵巣に対する丁字型処置

mm の深さまで加え、さらに、その切開創の両側を少なくとも 4 mm 程度の幅を切除する事にしてはいる。卵巣の表面の白膜が比較的厚くなっている症例も多いが、このような症例では表面はガラス状組織になつて切開もしにくい、徐々に切開をしていけば十分な深さまで切開可能であり、その周囲の組織切除も可能である。鉗子等を使いなれてくればすみやかに処置出来るようになる。卵巣処置に際して心配される卵巣よりの出血については、卵巣門部と反対側を処置していれば安全であり、出血があつても自然に止血する。また、出血量も極少量である。

今回の全症例とも排卵障害による不妊症であるが、無月経 I 度と II 度の区別については Proge Hormone 20 mg の投与にて消退出血の有無により決定した。

Hormone 検査については Laparoscopy 前後にも各

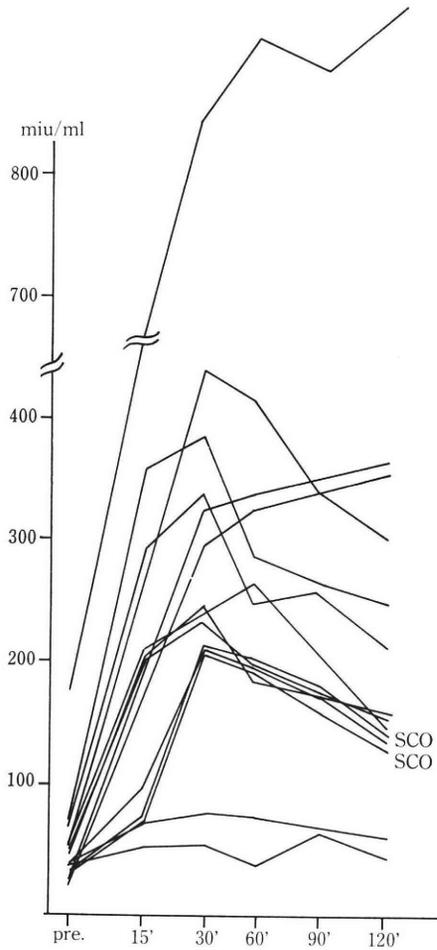


図 2 LH levels (LH-RH test)

種 Hormone 測定した。中でも重要とされる LH-RH テストについては全例に行ない、ほとんどの症例にて LH は hyper-good の値を示した (図 2)。また、FSH の値については図 3 のごとくであり 1 例以外は変化がみられなかった。なお、LH-FSH テストの結果と Laparoscopy の所見とを比較検討したが、必ずしも一定の関係がないように考えられた。

テストステロン値については比較的高値を示す例があった。

次に症例の一部について報告し、Laparoscopy 前後の LH-RH テストの変化について検討した結果も報告する。

症例 1 Case 6, Y. T. (26歳)

結婚後 1 年 10 カ月より、排卵障害のため clomid 投与を試みたが排卵なく、その後、Laparoscopy にて PCO と診断し、Laparoscopy 下にて両側卵巣に部分切除を加えたが、たまたま肝炎にかかり、排卵障害の治療を中断

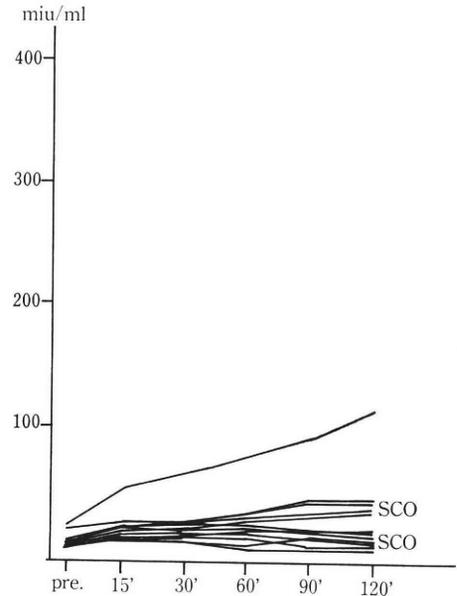


図 3 FSH levels (LH-RH test)

した。その後、肝炎の治癒後、改めて開腹手術による両側卵巣の楔状切除を行ない、clomid 100mg/day 5 日間 + HCG 併用し、3 クールの中の 1 クールのみ排卵した。clomid 150mg/day に増量したが、排卵せず、HMG + HCG 方式でも排卵効果少なく、57 年 2 月より clomid 150mg + predonisolone 5mg × 14 days + HCG の 5 クール目に排卵し妊娠し、その後、生児を得た。

この Case での Laparoscopy 前後での LH-RH テストの変化については図 4 の如く、LH については Laparoscopy 前は著しく高い値を示し、反応も強い。しかしながら、Laparoscopy 直視下にて両側の卵巣の部分切除ともいべき処置を行なつてから、正常値になった。FSH については値は高くないが、LH と同じような変化を示した。

症例 2 Case 11, K. K. (29歳)

症例 1 と同様な所見を Laparoscopy にて認めた。表 3 のごとき臨床経過を示し、Laparoscopy 下にて両側卵巣を一部切除する処置を加えてから clomid ならびに HMG + HCG にて排卵誘発するも排卵しなかつた。そのため、開腹手術にて両側卵巣に楔状切除を行ない、その後 clomid + HCG にて排卵出来ず、clomid + predonisolone にて 2 クール目に妊娠し、生児を得た。この症例における Laparoscopy 前後における LH-RH テストの結果は図 5 の如く、LH の値が Laparoscopy にて処置後変化を示したが、LH の負荷前値は変わらず比較的高値を示していた。

表 2 Case 6. Y. T. (26)

53.6. marriage	
55.1. examination of sterility	
amenorrhea I, LH-RH test	
4.-7. clomid (50mg×1, 100mg×1, 150mg×2)	ovu. (-)
9. laparoscopy...PCO	
10. hepatitis	
56.5 wedge resection (PCO)	
6-8. clomid (100mg) + HCG	ovu. (1/3)
10. clomid (150mg) + HCG	ovu. (-)
11. HMG (75 <u>u</u>)×16 + HCG	ovu. (+)
57.1.-2. HMG (150 mg)×17 + HCG	ovu. (-)
2. clomid (150mg) + predonisolone 5mg×14	
+ HCG	ovu. (+)
3. "	ovu. (-)
5. "	ovu. (+)
6. "	ovu. (-)
7. "	ovu. (+)
58.1. pregnant (22wks)	

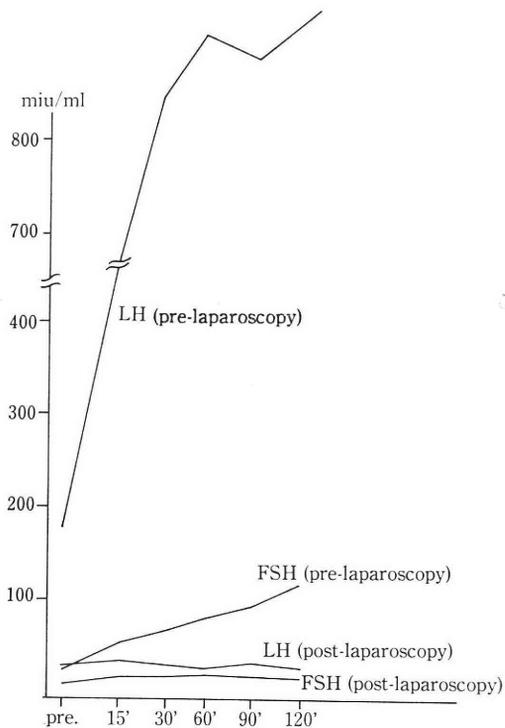


図 4 LH and FSH levels before and after laparoscopy

症例 3. Case 12, K. I. (29歳)

Laparoscopy にて PCO の診断をし、直視下にて両側卵巣へのT字切開処置を行なった後、clomid, HMG + HCG 治療にて排卵誘発後、clomid+predonisolone にて妊娠するも妊娠6週にて流産した。その後も clomid+predonisolone にて妊娠し生児を得た。この Case のように Laparoscopy にて PCO の診断とともに卵巣の部分切除を行ない、その後 clomid+predonisolone 投与による排卵ならびに妊娠へもつていける1つのパターンとして考えられる。

症例 4. Case 10, K. S. (28歳)

この Case は、Laparoscopy 下にて PCO の診断とともに両側卵巣の部分切除してから、次周期に自然排卵し妊娠し生児を得た。

Laparoscopy での所見とT字切開処置ならびに組織所見については、写真1のごとく、鶏卵状に腫大した卵巣で、表面は白色、肥厚した白膜を透かして多数の卵胞を認める。この所見がいわゆる PCO であり、両側卵巣にみられ、内診でも両側の腫大せる卵巣として認められる事が多い。この PCO に対し、Laparoscopy 下にて写真2の如き切開ならびに出来る範囲での組織切除をT字型に行なっている。その時の卵巣よりの出血が軽度であるも、まもなく止血する。この切除組織の所見としては写真4のごとく原始卵胞が多数みられ、しばしば巨大な卵胞も認められ、さらには表面の白膜の肥厚も強い。一

表 3 Case 11. K. K. (29)

S52. 1. marriage	
55. 10. - examination of sterility	
56. 5. laparoscopy - PCO	
5.-8. clomid 50mg/5days	ovu. (-)
9. HMG (150iu) + HCG	ovu. (-)
57. 2. wedge resection of both ova.	
2.-4. clomid (50mg) + HCG	ovu. (-)
5. clomid (50mg) + predonisolone (5mg×14days)	ovu. (-)
7. clomid (50mg) + predonisolone (5mg×14days) +HCG	ovu. (+)
58.1.pregnant (26wks)	

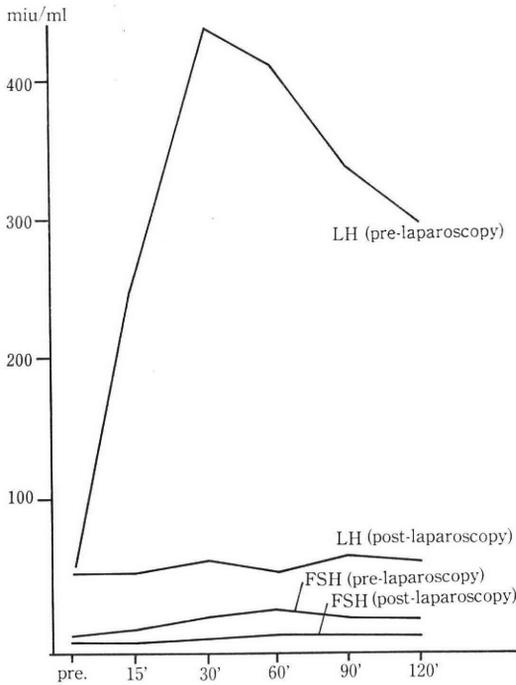


図 5 LH and FSH levels before and after laparoscopy

方、いわゆる SCO (硬化型卵巣) については写真 3 の如く、大きさは小型で白く表面は非常に硬く凹凸が強い。この場合、Laparoscopy 下にて切開を加える時に硬く切開に困難を感じる。このような卵巣の組織は写真 5 の如く結合織で硬く、原始卵巣も認められない。

III. 考 案

PCO (polycystic ovary syndrome) の定義については、いまなお一定したものがなく、そのため、正常に排

卵する症例から第 II 度無月経を呈する症例まで含めて検討されている。その中で、少なくとも共通してみられる所見としては卵巣白膜下の多数の小嚢胞が重要視されていると考えられる。この点からすれば今回のごとく Laparoscopy 下にて PCO の診断を行ない、その上 Laparoscopy 下にて治療を試みるのは臨床的に実施しやすい方法と考えられる。

歴史的には、PCO については、1935年に Stein と Leventhal¹⁾ が両側卵巣の多嚢胞性腫大と無月経ないし稀発月経、不妊、多毛、陰核肥大、肥満などの無排卵ならびに男性化症状を来す症例を報告し、これがいわゆる Stein-Leventhal 症候群と称されてきた。その後の研究から、間脳・下垂体、甲状腺、副腎の異常でも卵巣に多嚢胞腫大が認められる事から、これらの共通している卵巣の多嚢胞腫大の所見から、多嚢胞卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome=PCO) なる概念が出来た。たまたま、この卵巣の多嚢胞腫大の所見は肉眼所見として認められる事から、臨床的には、Laparoscopy 検査での診断の重要なポイントとして認められる事になる。

一方、内診所見としては両側卵巣の球状~鶏卵状の腫大が認められ、無排卵に対する、clomiphene の投与が無効である事が多い。また、ホルモン検査では、LH-RH テストにて LH 上昇 (hyper-good), FSH 正常または低下, estrone の増加, 尿中 17KS 上昇, 血中 Testosterone 上昇, 血中 androstenedione 上昇などがみられる事が多い。

PCO における病理組織所見について、楠田²⁾ は初期 PCO では白膜の肥厚は軽度であり、進行した硬化嚢胞萎縮型では白膜の肥厚と間質の線維化の傾向がより強くなると考え PCO は独立した疾患でなく、卵巣が障害されていく一連の過程の一つの断面であるといってい

表 4 Case 12. K. I. (29)

S. 51.12 marriage		
55.11.		
1	clomid (50mg)	ovu. (-)
56. 4.		
56. 6. laparoscopy·····PCO		
6.	ovu.	ovu. (+)
7.-8.	clomid (100mg)	ovu. (-)
9.-12.	HMG (150iu)+HCG	ovu. (1/4)
57. 2.	clomid (150mg)+prednisolone 5mg×14days	ovu. (+)
	# ovu. (+)·····abortion(6wks)	
6.	clomid(150)+prednisolone 5mg×14days	ovu. (-)
7.	"	ovu. (+)
8.	"	ovu. (+)
58. 1.	pregnant(22wks)	

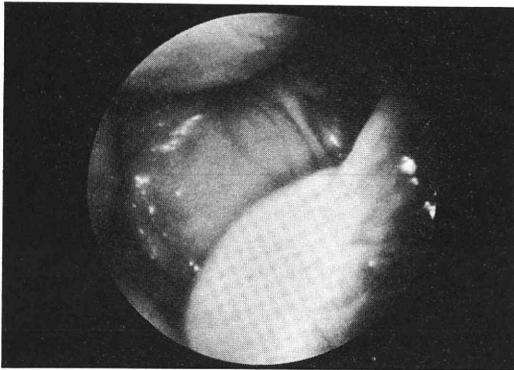


写真 1 PCO の Laparoscopy 所見, 右下の鶏卵状の腫大している卵巣が PCO であり, 白膜の肥厚が強い

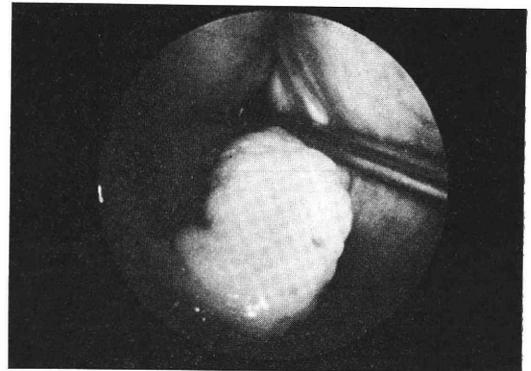


写真 3 Laparoscopy 下での硬化型卵巣, 大きさは小型で硬い

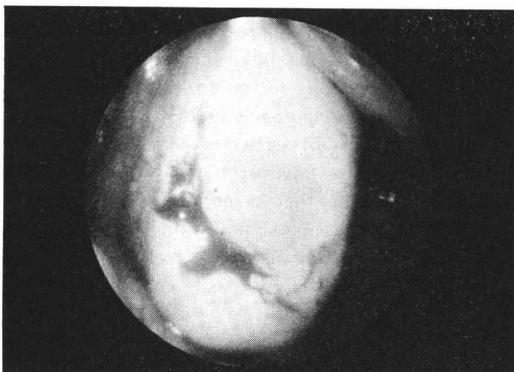


写真 2 PCO に対する T 字切開処置, Laparoscopy 直視下にて卵巣に切開を加え組織切除をしているが出血は極少量である

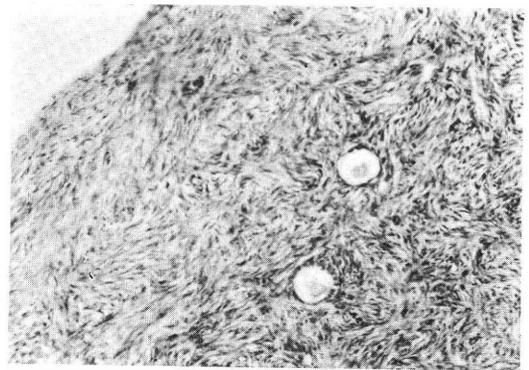


写真 4 PCO における卵巣の組織所見, 上左に大きな囊胞の壁が認められ, 原始卵胞も比較的多く認められる

る。また、鈴木³⁾によれば32個の PCO のうち19個のみが中等度の白膜肥厚を有し、高度肥厚例は見られずコントロールと差がなく、内莖膜の増生、ルテイン化も正常

卵巣と異なる事がないという。しかしながら、臨床的に考えていく上では、Laparoscopy 所見により、中村⁴⁾、James⁵⁾のいう2分類、つまり、polycystic type と scler-

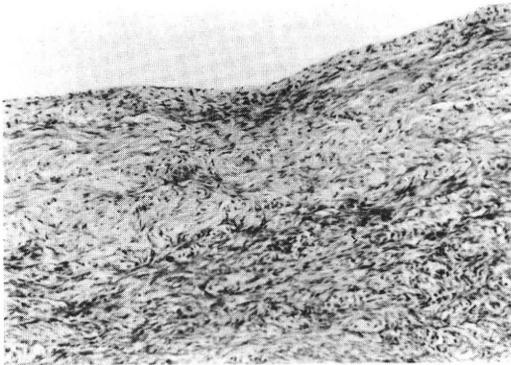


写真 5 硬化型卵巣 (SCO) における組織所見, 原始卵胞がほとんどみられず, 結合織の増生が強い. 上部表層部の硝子様組織の存在が強い

rotic または cirrhotic type に 2 分類した方がよいと考えられる。

現在 PCO に対する手術療法における問題点として手術後の排卵周期が長く続かない事と手術後の卵巣や卵管周囲の癒着が問題とされている。楠田⁶⁾は術後10周期以上排卵周期が続いたもの11.5%, 1~3回排卵周期を示した後無排卵になったものが53.8%あつたと報告した。また, Buttram and Vaquero⁷⁾は31.8%は効果が一時的であり, 妊娠した例は全例手術後1年以内であつた報告している。さらに, 手術後1年以内に全例に卵巣並びに卵管周囲の癒着を認めたと報告している。Laparoscopy 下にての治療後の効果は諸家⁸⁾の報告でも比較的良く, 開腹手術に近い成績と考えられると共に, その処置後の癒着についての報告は少ないが, 自験例からみても比較的少ないと考えられる。この点, 開腹手術に代わって行なわれる方法として Laparoscopy による方法の価値が高いものと考えられる。

一方, 排卵誘発の方法の中で, 最近注目されているのが, predonine-clomiphene 療法がある。Raj et al. はこれらを Type II PCO と呼んで predonisolone 投与し, 23例中15例に排卵を認め, 12例中2例が妊娠したと報告している。諸家の報告でも, predonisolone 併用による clomid 投与による排卵誘発率が高いとされている。

これらの事から, また今回の報告からも, 今後の PCO の治療としては, まず Laparoscopy にて診断ならびに十字切開処置を行ない, 早い時期より clomiphene-predonisolone 治療を行なう一つのパターンがよいように考えられた。

IV. むすび

PCO の疑いのある患者に対して Laparoscopy を行

ない, その後排卵誘発治療を行なう事により, 比較的良い生児獲得率が得られる。

文 献

- 1) Stein, I. F. and Leventhal, M. L.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries Am. J. Obstet. Gynec., 29: 181, 1935.
- 2) 楠田雅彦: 卵巣の形態と機能. 産婦人科 MOOK No. 13 (坂元正一ら編) 78, 金原出版, 1980.
- 3) 鈴木敬吾: 無排卵症婦人における病理組織学的研究. 日産婦誌, 28:453, 1976.
- 4) 中村幸雄, 春日義生, 福永友明, 吉村泰典: 多嚢胞性卵巣症候群 (PCO). 産婦人科 MOOK No. 13 (坂元正一ら編), 214, 金原出版, 1980.
- 5) James, R. G.: Polycystic Ovarian Disease, In Gynecologic Endocrinology. (ed. R. G. James), 127, Year Book. Medical Publishers, Chicago, 1977.
- 6) 楠田雅彦: 多嚢胞卵巣と不妊症. 産婦治療, 38: 35, 1979.
- 7) Buttram, V. C. Jr. and Vaquero, C.: Post-ovarian wedge resection adhesive disease. Fertil. Steril., 26: 874, 1975.
- 8) Yuzpe, A. A. and Rioux, J. E.: The value of laparoscopic ovarian biopsy, J. Reprod. Med., 15: 57, 1975.

Laparoscopic application in the diagnosis and treatment of PCO

Koichi Koike

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tokai Teishin Hospital, Nagoya

The indications of laparoscopic examination in gynecological practice are increasing. And it has become feasible to make a diagnosis and treatment by this approach in PCO.

1) In the past 6 years, we have diagnosed 4 cases of PCO by laparoscopy. Only two cases were diagnosed as the "sclerosing type".

2) Of the 4 cases (excluding the sclerosing type) underwent wedge resection, two became pregnant.

3) All the five cases (excluding the sclerosing type) underwent modified wedge resection under laparoscope become pregnant.

4) In our opinion, the administration of clomid and predonisolone postoperatively in the modified wedge resection group could increase the fertility.

(受付: 昭和59年8月28日)

腹腔内癒着に対する HSG (Hysterosalpingography) の診断的意義に関する研究

——とくに拡散像における側面撮影像の意義について——

The Diagnostic Significance of Hysterosalpingography (HSG) in Intraperitoneal Adhesion: the Significance of the Lateral View in the Image of Diffused Contrast Medium

久留米大学医学部産婦人科学教室 (主任, 加藤俊教授)

平井ひろみ

Hiromi HIRAI

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

腹腔内癒着を診断する目的で HSG の拡散撮影において、従来の正面像と共に側面像を併施した。読影に際し、正面像においてはその特徴的陰影を7項目に分類、側面像においては独自の Level 分類を作製し、小骨盤腔内を立体的に解説した。その結果、①正面像における辺縁不明瞭な中央停滞陰影は Douglas 窩貯溜陰影であり、癒着が存在しないことを示唆する。②正面像において辺縁不明瞭な貯溜陰影が偏在、あるいは辺縁明瞭な貯溜陰影、限局性小斑点状陰影を認める場合は、その側の癒着の存在を示唆するものである。③排尿後にもかかわらず、正面像で小骨盤腔に、側面像で恥骨後方に陰影の拡散を認めない、あるいはこの部位に辺縁明瞭な貯溜像を認める場合は、膀胱子宮窩の癒着が推定できる。④造影剤下端部が Level I, II に存在する場合は、Douglas 窩癒着が存在し、逆に Level IV, V まで下降している場合は Douglas 窩癒着は認めない。⑤不妊症例において Level 分類を利用することにより、不妊因子が腹腔内癒着によるものか否か、大別可能であった。⑥子宮内膜症の重症度と Level 分類に相関関係を認めた。⑦ Level 分類を併施することにより骨盤内子宮内膜症の診断率は64.3%で、特に重症例においては全例100%の診断率であった。⑧癒着の疑われる症例は、約1か月後に骨盤部単純撮影を施行することにより、同一箇所と同様の陰影が残存する場合は癒着が疑われる。
(Jap. J. Fert. Ster., 30(2), 239-249, 1985)

I. 緒言

子宮卵管造影法 (Hysterosalpingography 以下 HSG) は1914年 Rubin¹⁾および Cary²⁾によつて初めて提唱され、わが国へは1931年、白木により導入されたが、以後、造影剤、装置等に改良が加えられ、今日では婦人科領域において欠くことのできない有力な診断法の1つとしての意義を確立している。すなわち本法によつて子宮ならびに卵管内腔の形態学的変化を観察できるだけでなく、後撮影を併用することにより骨盤内腫瘍の存在、あるいは

は卵管疎通性等について推測することが可能で、とくに腹腔内原因による不妊症診断には不可欠な検査法である。しかしながら、不妊症の主要原因であり、かつ簡便な診断方法のない外性子宮内膜症あるいは卵管卵巣周囲癒着についての HSG 所見の系統的な解析を行なつた報告は少ない。つまり子宮ならびに卵管陰影に対する検討は詳細に行なわれているが、拡散像については補助的にのみ読影されているのが現状である。

内視鏡が普及し、とくに不妊症における腹腔内因子の検索が比較的容易となった現在、HSG による臨床的価

値が低下しつつある感は否めない。しかしながら、臨床症状ならびに内診所見等を加味した上で HSG 所見をより詳細に解説することにより、これら疾患の診断率を向上させることは可能と思われる。

以上の観点から著者は、従来より特殊撮影として取り扱われていた側面撮影を後撮影に併用することによって、拡散像をより詳細に読影し、小骨盤腔内を立体的に解説することを試みた。すなわち、HSG 拡散像の読影における診断的根拠を再評価することにより

- (1) 腹腔内癒着による不妊因子の追求
- (2) Laparoscopy の適応となる症例の選択
- (3) 外性子宮内膜症の進行度の診断
- (4) 手術操作の難易性の想定

等の可能性につき検討を加えた。

II. 研究対象および方法

1 研究対象

昭和56年9月より57年8月までに久留米大学病院産婦人科外来を受診し、診断、治療を目的に施行した HSG のうち、従来の正面拡散像と共に側面拡散像を実施した223例につき検討を加えた(表1)。

2 撮影方法

造影剤は水溶性製剤と比較して、骨盤腹膜の状況をより詳細に読影可能な油性製剤 Lipiodol Ultra Fluid を使用した。撮影方法はX線透視下に造影剤注入像(子宮腔内充満時1枚、卵管采より腹腔内流出後、約3ml 追加

表1 拡散像における側面撮影施行例

臨床診断	例数
不妊症	154
子宮筋腫	49
卵巣腫瘍	13
骨盤内子宮内膜症	7
計	223

時1枚)と、24時間後の後撮影として正面撮影と共に右側臥位による側面(左→右)撮影を実施した。撮影条件は、患者の体格、肥満の程度により若干異なるが、正面撮影では70Kv, 200mA, 0.3秒, 100cm で実施し、側面撮影では95Kv, 200mA, 0.4秒, 100cm を基準とした。

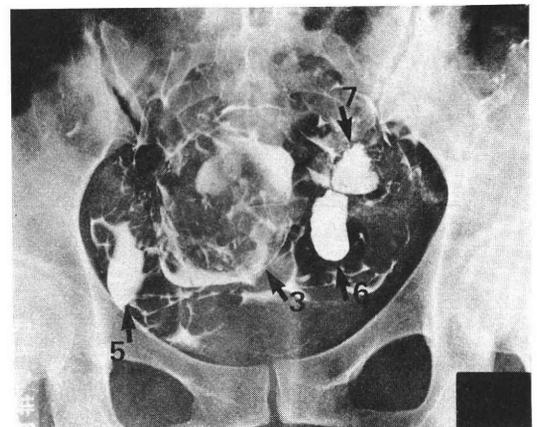
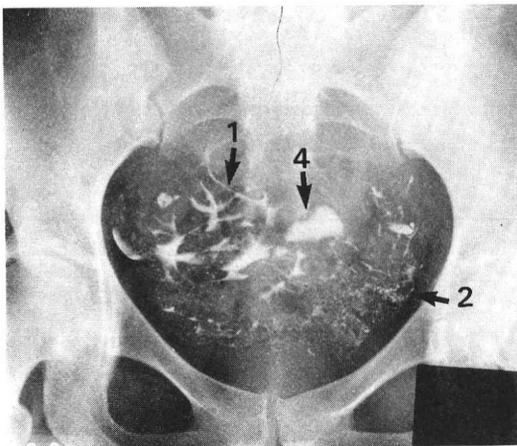
3 読影方法

拡散像の読影にあたり、正面像においては特徴的陰影を7項目に分類検討し、側面像では独自の基準を作製し、その解析を行なった。

i 正面像の読影(写真1)

従来より行なわれている正面像からは、とくに両側付属器周囲の所見を読影し、その特徴的陰影として、次の7項目の分類を作製した。

- (1) 腸管陰影
- (2) 大網様陰影
- (3) 附着腫瘤像
- (4) 中央に存在する辺縁不明瞭な貯溜像
- (5) 偏在する " "
- (6) 辺縁明瞭な貯溜像
- (7) 限局性小斑点状陰影、小油滴像



- 1. 腸管陰影
- 2. 大網様陰影
- 3. 附着腫瘤像
- 4. 中央に存在する辺縁不明瞭な貯溜像
- 5. 偏在する " "
- 6. 辺縁明瞭な貯溜像
- 7. 限局性小斑点状陰影、小油滴像

写真1 正面像における分類

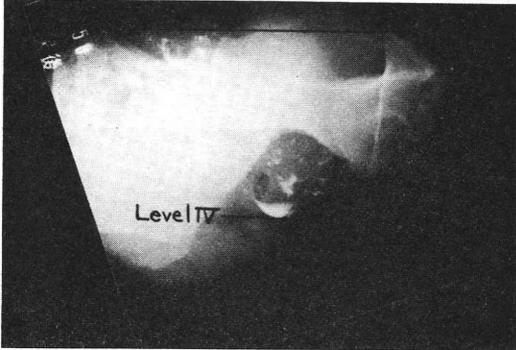
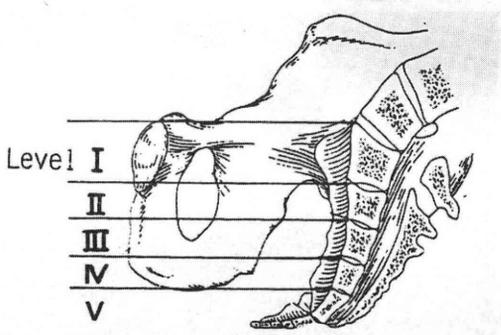


写真 2 側面像における分類

(6) 辺縁明瞭な貯溜像

(7) 限局性小斑点状陰影あるいは小油滴像

次に開腹症例44例（子宮筋腫19例，卵巣腫瘍4例，卵管卵巣周囲癒着3例，骨盤内子宮内膜症14例，その他，双角子宮1例，PCO 症候群2例，骨盤腎1例）について，開腹時付属器周辺に癒着が存在しなかった症例24例，癒着を認めた症例20例におけるその特徴的陰影の出現頻度を比較検討した。

ii 側面像の読影 (写真2)

側面像は主として Douglas 窩付近の読影を行なった

が，その基準として写真2のごとく，全症例を Hodge の骨盤平行平面に準じて恥骨結合上縁と第1仙骨上縁を結ぶ直線を引き，以下，第2，第3，第4仙骨上縁に平行線を引いて，その間をそれぞれ Level I から Level Vに分類し，造影剤下端部が位置する Level を判定した。

次に，この Level 分類に従って retrospective に全症例の疾患別に開腹時の癒着の有無との相関を検討し，更に不妊症症例では妊娠群と非妊娠群別に比較検討して，Level 分類の有用性を考察した。

III. 研究成績

1 基礎的検討成績

i Douglas 窩の位置の推定 (写真3)

非開腹的に Douglas 窩の位置を判定する目的で後陰円蓋部にクレンメを置き，後撮影を施行した。その結果クレンメは，正面像では小骨盤腔のほぼ中央に位置し，側面像では Level III 12.5%，Level IV 62.5%，Level V 25.0%と全例 Level III 以下に存在していた。すなわち，側面像では Douglas 窩の位置は必ず Level III 以下であることが確認された。

ii 排尿前後像の検討

(1) 正面像 (写真4)：本症例は左卵巣腫瘍の診断を目的として施行した拡散像である。写真上は排尿前の正面拡散像で，挙上した膀胱のために小骨盤腔下半分に造影剤の拡散を認めず，明確な所見が得難い。写真下は同一症例の排尿後で，膀胱が下降することにより造影剤の拡散が充分となり，前者では読影困難であった腫瘤陰影が明確である。つまり，充満した膀胱の存在の有無は，所見の出現，あるいは詳細な解読に重要な影響を与えると考えられ，したがって正確な拡散所見を得るためには排尿後撮影であることが必須条件である。

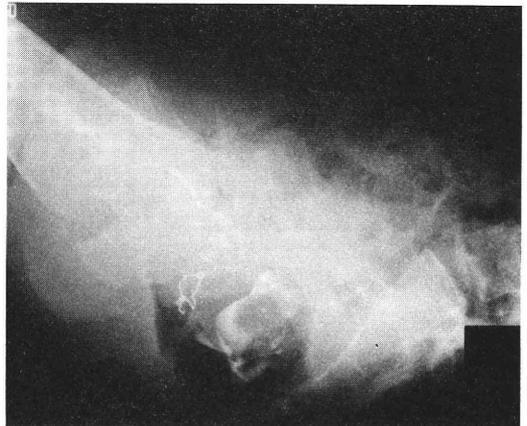
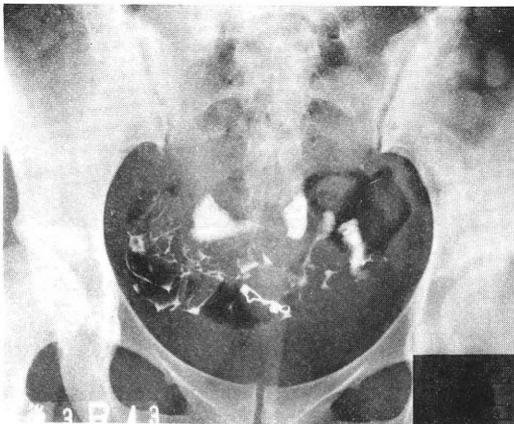
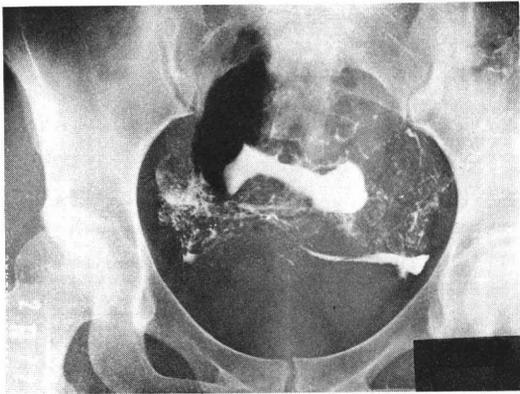
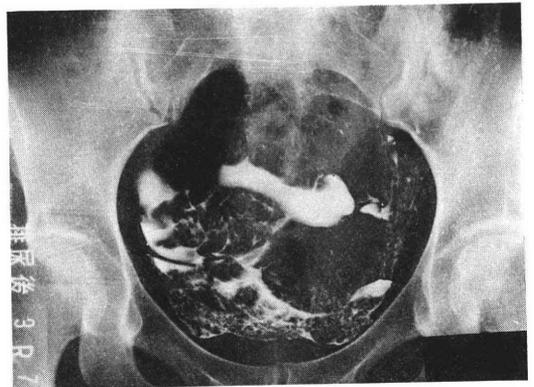


写真 3 Douglas 窩の位置の推定

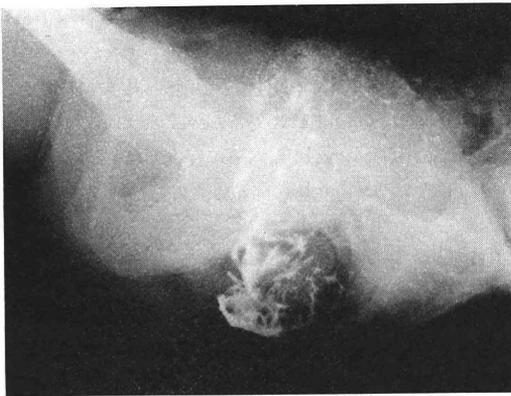


膀胱充滿時

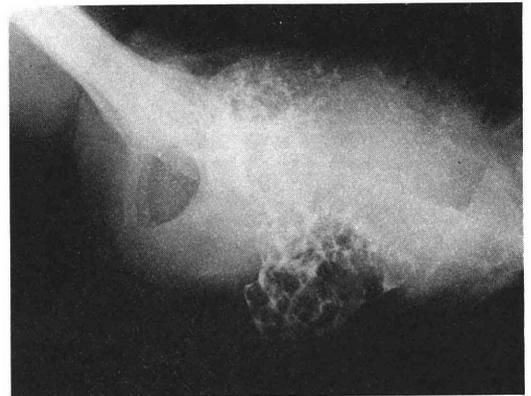


排尿後

写真 4 正面像



排尿前



排尿後

写真 5 側面像

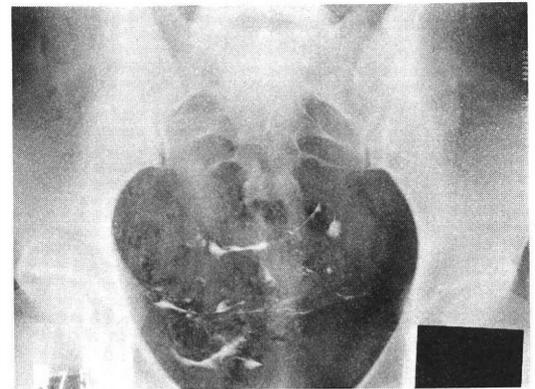
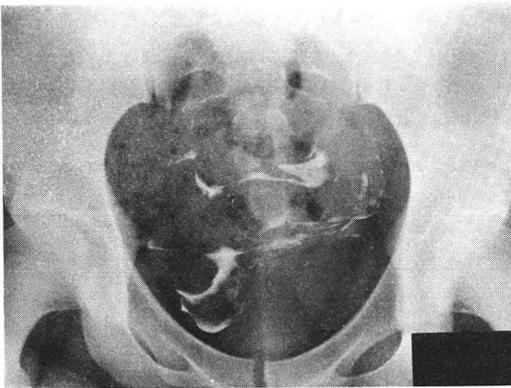


写真 6 拡散像の再検

(2) 側面像 (写真5): 写真左は排尿前, 写真右は排尿後の拡散側面像である。排尿前にみられた恥骨後方の拡散陰影欠損部が, 排尿後は造影剤で充滿される。したがって正常例ではその分布は恥骨結合付近にまで下降してくることが確認された。

iii 拡散像の再検 (写真6)

癒着を疑った症例に対し, 吸収, 排泄が遅いという油性製剤の特性を利用し, 1カ月後に再度, 骨盤部の単純X線撮影を施行した。その結果, 前回後撮影と同一箇所と同様の造影剤貯溜を認める場合は癒着の存在を示唆す

表 2 拡散正面像における癒着と陰影像の検討

() 内は%

	疾 患 疾患名 例数	腸管陰影	大網様 陰 影	付 着 腫 瘤 像	辺縁不明瞭貯溜像		辺縁明瞭 貯溜像	限局性 点状陰影 小油滴像
					中 央	偏 在		
癒 着 ⊖	子 宮 筋 腫 15/19	14	3	9	6	2		1
	骨盤内子宮内膜症 2/14	1	1	1			1	
	卵 巢 腫 瘍 4/4	4	1	3	3			
	そ の 他 3/4	3			2			
	計 24/44	22(91.7)	5(20.8)	13(54.2)	11(45.8)	2(8.3)	1(4.2)	1(4.2)
癒 着 ⊕	子 宮 筋 腫 4/19	2		1		1	1	1
	骨盤内子宮内膜症 12/14	8	4	6	1	6	4	3
	卵管卵巣周囲癒着 3/3	1					3	1
	そ の 他 1/4	1	1	1				
	計 20/44	12(60.0)	5(25.0)	8(40.0)	1(5.0)	7(35.0)	8(40.0)	5(25.0)

るものと考えられた。

2 臨床成績

i 正面像の読影 (表 2)

(1) 特徴的陰影と癒着：開腹症例44例の小骨盤腔内癒着の有無と特徴的陰影との関連について検討を加えた。腸管陰影は非癒着群24例中22例 (91.7%)、癒着群20例中12例 (60%) に認められ、非癒着群に有意に出現した。大網様陰影は癒着の有無にかかわらず、症例の約1/4に存在していた。また付着腫瘤像は癒着の有無に有意差はみられず、腫瘤形成を認める39例中21例 (53.8%) の出現率であった。貯溜陰影は一般にその部位の癒着を示唆する特徴的陰影であるが、辺縁不明瞭な貯溜像が小骨盤腔のほぼ中央に存在する陰影は12例中11例 (91.7%) が非癒着群に存在し、45%の出現率であった。これは側面像併用より、造影剤の Douglas 窩貯溜を示す特徴的陰影であることが証明された。逆に同陰影が偏在している症例9例中7例 (77.8%)、限局性小斑点状または小油滴像は6例中5例 (83.3%) が癒着群であり、その出現率はそれぞれ40.0%、25.0%であった。

(2) 疾患別特徴陰影と癒着：子宮筋腫においては19例中15例 (78.9%) に癒着を認めなかった。この非癒着群では、腸管陰影を15例中14例 (93.3%)、付着腫瘤像を15例中9例 (60.0%)、辺縁不明瞭な中央貯溜陰影15例中6例 (40.0%) に認め、逆に癒着群4例においては、それぞれ2例 (50.0%)、1例 (25.0%)、0例であり、癒着群に比較して有意の出現率であった。一方、骨盤内子宮内膜症 (Acosta 分類、軽症2例、中等症5例、重症7例) における陰影像は、卵管の通過性が比較的保たれていることが多く、しかも14例中12例 (85.7%) に癒

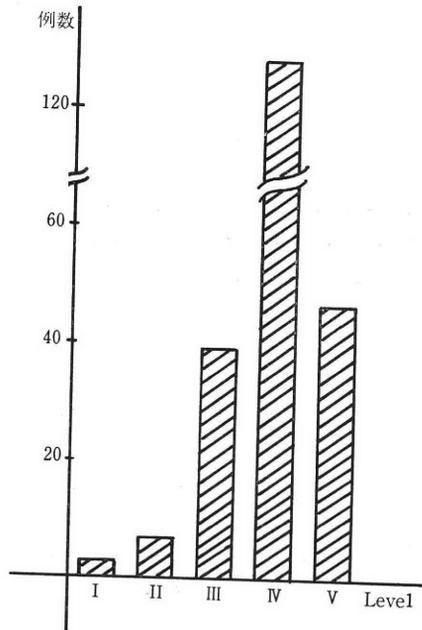


図 1 Level における比較検討

着を伴っていたため種々多様な陰影を形成していた。癒着群における腸管陰影8例 (66.6%)、付着腫瘤像6例 (50.0%) に認め、辺縁不明瞭な貯溜陰影の偏在が6例 (50.0%)、辺縁明瞭な貯溜像、小斑点状陰影は25%前後に出現した。大網様陰影は5例 (35.7%) に認め、本陰影を認める10例中5例 (50.0%) は本疾患に出現したものであった。

ii 側面像の読影

(1) 全症例と Level 分類 (図 1)

表 3 疾患別 Level 分類

臨床診断	Level					計
	I	II	III	IV	V	
不妊症	1	5	26	90	32	154
子宮筋腫			11	28	10	49
卵巣腫瘍		1	1	7	4	13
骨盤内子宮内膜症	2	1	1	3		7
計	3	7	39	128	46	223

表 4 開腹症例における疾患別 Level 分類

術後診断名	Level					計
	I	II	III	IV	V	
子宮筋腫			5	11	3	19
卵巣腫瘍				3	1	4
骨盤内子宮内膜症	2	5	2	5		14
卵管卵巣周囲癒着	1		1	1		3
その他				4		4
計	3	5	8	24	4	44

全症例について造影剤下端部が位置する Level 分類を行なった。その結果 Level I 3例 (1.3%), Level II 7例 (3.1%), Level III 39例 (17.9%), Level IV 128例 (57.4%), Level V 46例 (20.6%) であった。

(2) 疾患別 Level 分類 (表 3)

臨床診断に基づき Level 分類を行なった。その結果、子宮筋腫、卵巣腫瘍を疑った症例は Level IV, V に偏在し、逆に子宮内膜症、卵管卵巣周囲癒着を疑った不妊症は主として Level I, II に局在していた。

(3) 開腹症例と Level 分類

(i) Level 分類と術後診断: Douglas 窩に癒着が存在するか否か検討するため、開腹症例につき術後診断別に Level 分類を行なった (表 4)。子宮筋腫、卵巣腫瘍では主に Level IV, V に存在、骨盤内子宮内膜症等の

表 5 骨盤内子宮内膜症と Level 分類

	I	II	III	IV	V	計
Acosta 軽症				2		2
中等症			2	3		5
重症	2	5				7
計	2	5	2	5	0	14

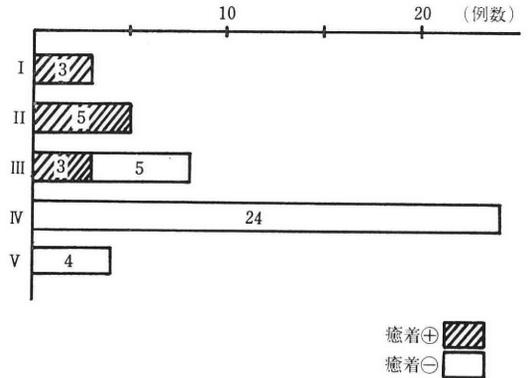


図 2 Douglas 窩癒着と Level 分類

癒着を惹起する疾患は主に Level I ~ III に分布した。とくに骨盤内子宮内膜症においては Acosta 分類で重症になるに従って Level が上昇する傾向を認めた (表 5)。

(ii) Level 分類と癒着: 開腹時の Douglas 窩癒着の有無と Level 分類につき検討した (図 2)。Level I, II においては 100% (8 例中 8 例) に癒着を認め (写真 7), 逆に Level IV, V においては 100% (28 例中 28 例) に癒着を認めなかった (写真 8)。

(4) 不妊症と Level 分類

当科不妊外来を受診した不妊患者 154 例につき、妊娠群ならびに非妊娠群に分類し、Level 分類の検討を加えた (表 6)。その結果、妊娠はすべて Level III 以下であり、その 92.7% (41 例中 38 例) は Level IV 以下であった。

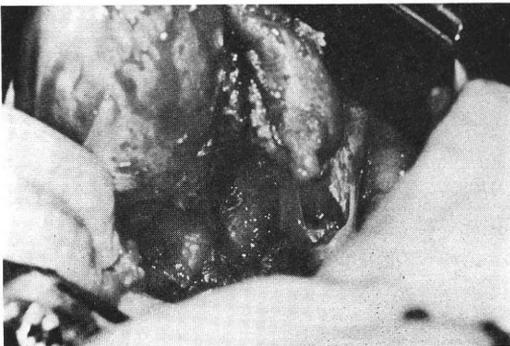


写真 7 開腹所見との比較: Douglas 窩の癒着あり



Level II

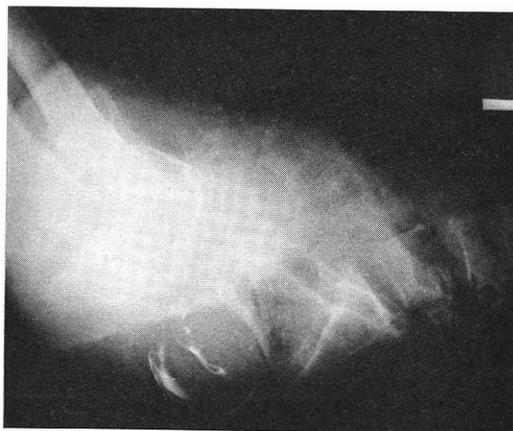
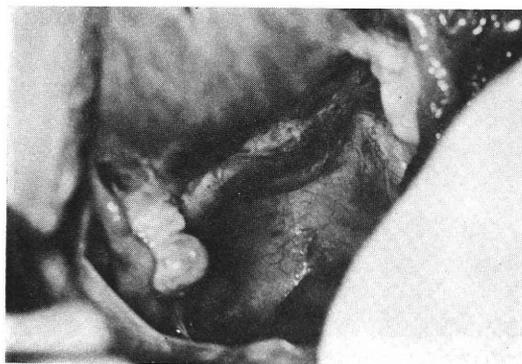


写真 8 開腹所見との比較 : Douglas 窩の癒着なし Level V

表 6 不妊症における Level 分類別予後

Level	I	II	III	IV	V	total
非妊娠群	1	5	23	61	23	113
妊娠群			3	29	9	41
total	1	5	26	90	32	154

また Level 別妊娠率は Level I および II は 0%, Level III は 11.5%, Level IV は 32.2%, Level V は 28.1% で Level IV, V における妊娠率が有意に高値を示した。逆に非妊娠群における Level の検討では Level I は 1 例, Level II の 5 例中 4 例は実際癒着を疑って開腹し, 2 例は炎症性癒着, 3 例が骨盤内子宮内膜症であり, 腹腔内癒着による不妊因子であることを確認した。

一方, Level III 以下における非開腹症例については, 検索中あるいは通院途絶の為検索不能となった症例を除外した Level III 20 例, Level IV, V 57 例を対象に, 不妊因子別に分類してみた (表 7)。その結果 Level III 45%, Level IV, V 82.5% が癒着以外の他の不妊因子によるものであった。従って Level が上昇する場合は腹腔内癒着による不妊因子を, 逆に Level が下降する場合は, 癒着以外の不妊因子によるものであることが大別可能となった。

IV. 考 案

1914 年 Rubin¹⁾ および Cary²⁾ が HSG を臨床的診断法として開発して以来, わが国においては 1931 年, 白木がこれを導入し, 1935 年中山, 児玉³⁾ が不妊症診断において不可欠な方法であることを実証した。

本検査法の発展について見ると, 造影剤の開発, 撮影方法の改善, 婦人科疾患における特徴的陰影の解析, 更には, 従来の形態学的診断に加えて機能的診断の付加な

表 7 非妊娠群における不妊因子

Level 不妊因子	III		IV, V	
	例数	%	例数	%
内分泌因子	5	45.0	28	82.5
男性因子	3		5	
頸管因子	0		5	
子宮因子 (子宮内膜症除外)	1		9	
卵管因子 子宮内膜症 機能的な不妊	11	55.0	10	17.5
計	20		57	

どがあげられる。すなわち, 1960 年代は主に造影剤について試行錯誤がなされ, 1965 年に現在使用されている Lipiodol Ultra Fluid が開発された⁴⁾⁵⁾。この頃より, Siegler⁶⁾, 山口⁷⁾, 更級ら⁸⁾, 郭⁹⁾により HSG 陰影像を解析する研究報告がなされて, 今日の子宮疾患, 卵管通過障害, 付属器疾患の診断法としての意義が確立された。さらに, 従来の HSG 撮影法に加え, 1958 年沢崎ら¹⁰⁾ が立体撮影装置を開発, 1962 年には千原ら¹¹⁾ が管球平行移動撮影法について報告している。機能面に関する検討方法として, 1974 年藤森¹²⁾ は造影剤注入曲線を HSG と同時に記録させる方法を述べ, 1975 年杉山¹³⁾ は T. V. 観察による HSG の分析を報告して, HSG が単なる形態学的診断法にとどまらないことを示唆している。

一方, 1973 年に Laparoscope が開発され, 1974 年 Jorden ら¹⁴⁾ が婦人科領域にこれを導入して以来, 不妊症における腹腔内因子が注目されたが, 同時に HSG で診断困難な卵管卵巣周囲癒着ならびに骨盤内子宮内膜

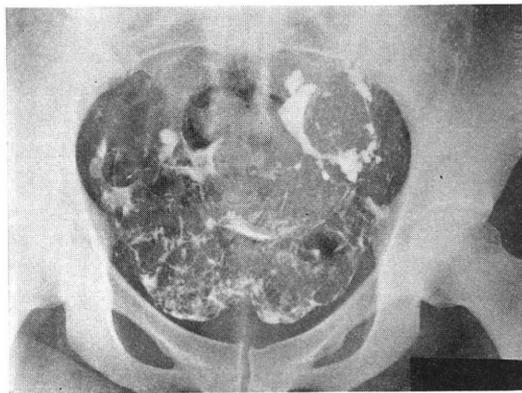
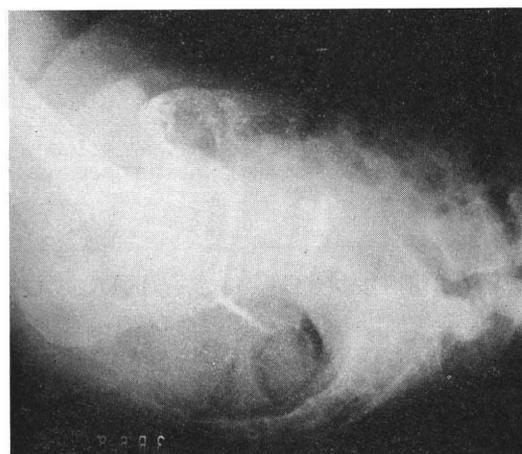
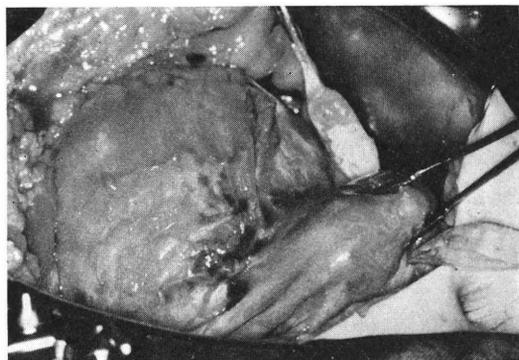


写真 9 膀胱子宮窩癒着



正面像 { 辺縁明瞭な貯溜像
大網様陰影
腸管陰影

側面像 : Level II

写真 10 子宮内膜症 Acosta 分類重症例

症について Laparoscope の有用性が強調された。しかしながら非観血的検査法としての HSG の簡便性は Laparoscope に比較するまでもないことは事実であり、近年では、更に HSG 所見の再検討が加えられている。すなわち、河上ら¹⁵⁾は HSG 所見をより詳細に分類することにより、卵管疎通障害の手術適応を決定するとし、また、高野ら¹⁶⁾はその予後について検討を加え、江沢¹⁷⁾、高野¹⁸⁾は HSG 所見を scoring して子宮内膜症診断基準を作製している。しかしながら Torben ら¹⁹⁾は HSG 陰影と Laparoscopy 所見を比較検討し、HSG による false negative は 29.6%、false positive は 24.6% 認めると報告し、また Brolin ら²⁰⁾も卵管卵巣周囲癒着あるいは子宮内膜症の半数以上が false negative であり、Laparoscopy の有用性を述べている。最近では、超音波断層撮影法あるいは C. T. の出現により HSG はかなり限界にきているとも言えるが、簡便かつ迅速に

結果が得られ、しかも、特に油性造影剤で認められる妊孕性の向上は、不妊症診断における不可欠な検査法であると言える²¹⁾。

今日までの HSG の読影は、子宮陰影、卵管疎通性の検索に重点を置き、腹腔内陰影についての系統的解析を行なった報告は未だ少ない。そこで著者は、従来よりの正面像と同時に、特殊撮影として試みられていた側面撮影を加えることにより、腹腔内を立体的に読影し拡散陰影の検討を行なった。

(1) 側面撮影の有用性

正面像のみでは解読不十分な膀胱子宮窩、あるいは Douglas 窩の状態を、側面撮影を併用することにより解読可能となった。Douglas 窩の状態については、高野ら²²⁾、田巻ら²³⁾が Endografin を使用し、子宮陰影後方への拡散、あるいは Douglas 窩貯溜を認める場合は正常拡散であるとしているが、本研究においても同様に

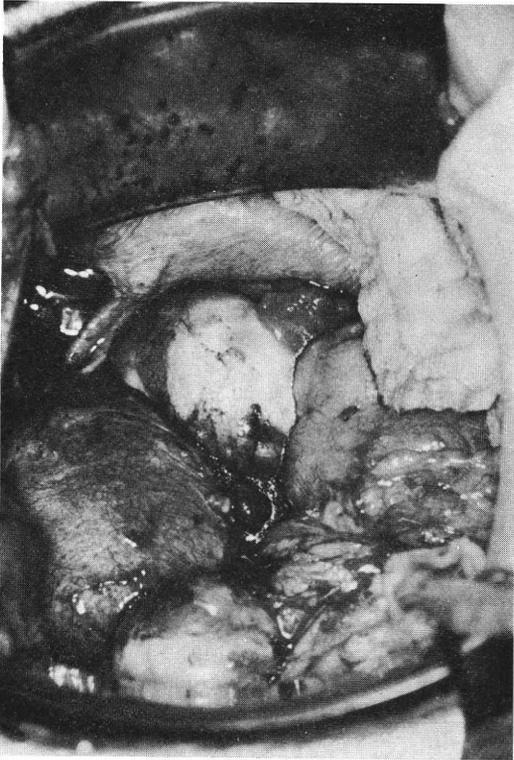


写真 11 開腹所見

Level III以下に存在する中央貯溜陰影は Douglas 窩陰影であり、癒着が存在しないことを示唆する結果であった(写真8)。また膀胱子宮窩についての検討、報告は未だ見られないが、本研究において、排尿後にもかかわらず、側面像において恥骨結合後方に陰影の拡散が欠如、あるいはこの部に貯溜陰影を認め、しかも正面撮影において中央下方に貯溜陰影を認める場合は膀胱子宮窩の癒着が存在することを示唆した(写真9)。

(2) Level 分類の応用化

(i) 不妊症と Level 分類

従来より不妊症における子宮因子、卵管因子の検索に HSG を利用しているが、その検出率はかなりのばらつきが認められる。最近では、撮影方法、読影法に改良を加え、機能面を含めた検討がなされている^{12,13,14}。著者の報告も妊孕性を主体目的にした HSG の 1 診断基準を作製したものである。その結果、妊娠率と Level 分類に相関関係を認めた。すなわち側面像での Level I ~ III は骨盤内子宮内膜症を含めた癒着による不妊因子が強く示唆され、また逆に Level IV 以下に造影剤が拡散されている症例においては、これらの因子以外の不妊因子に基因する可能性が大であることがうかがわれた。

(ii) 子宮内膜症と Level 分類(写真10, 11)

子宮内膜症の術前診断率は、滝ら²⁵⁾8.1%、川島ら²⁶⁾63.5%、高邑²⁷⁾64.8%と、報告によりかなりのばらつきが認められる。Beecham 分類 I 期や Acosta らの分類による軽症は Laparoscopy, Laparotomy による以外に診断することは困難で、当然子宮内膜症が進行し重症になるに従ってその診断率は上昇してくるが、滝ら²⁵⁾は子宮内膜症の48.2%を占める重症例においてすら術前診断が51.0%であるとし、診断の困難性を示唆している。

子宮内膜症の特徴陰影として、百瀬²⁹⁾、飯塚³⁰⁾は子宮の異常陰影として、弛緩状、辺縁粗大不正、ポリープ状増生、陰影欠損、位置異常を認めるとし、成田ら³¹⁾は、卵管迂曲、延長像残像における楕円形の陰影などから卵巣腫大を疑える像が高率に認められるとしている。しかし、外性子宮内膜症では変化が主として Douglas 窩、卵巣に認めるため、拡散像を重視する必要があると考えられる。一般に、外性子宮内膜症は、重症例においてもなお卵管の疎通性が保たれるとされているが、本研究においても同様の結果を得ている。そこでこの点を利用し、従来の HSG 正面像に Level 分類を追加し、その診断率の向上を計った。その結果、著者の油性製剤による Level 分類においては Level I ~ II は全例が Acosta 分類重症で、Level I ~ III のうち68.75%は Douglas 窩の癒着を認め、水溶性造影剤を使用した高野ら²²⁾の報告とほぼ同様の結果を得た。

正面像における本疾患の拡散像特徴陰影として Grant³²⁾は卵管周囲癒着像、すなわち集塊形成像をあげている。本研究においても14例中9例(63.4%)に貯溜陰影を認め、本陰影の18例中11例(61.1%)が骨盤内子宮内膜症であり、本陰影が高率に出現するという同様の結果が得られた。

本疾患の他の特徴陰影として、従来より“ガラス砕け様陰影”が指摘されている。本陰影は側面像において必ず腹壁側に出現し、大網陰影と区別し難いため、本研究においては、大網陰影として取り扱った。その結果、本陰影の10例中5例(50.0%)に骨盤内子宮内膜症を認め、本疾患の14例中5例(35.7%)の出現率であった。

これらの異常陰影より、Level 分類を利用した本疾患の診断率は、重症例7例中全例、中等症5例中2例(40.0%)、軽症例2例中0例で全例14例中9例(64.3%)の診断率であった。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御教示、御校閲を賜りました恩師加藤俊主任教授に深甚なる謝意を表します。また御鞭撻、御校閲頂いた薬師寺道明助教授、終始御指導、御校閲下さった有馬昭夫講師に感謝の意を表すると共に、本研究に御協力頂きました関係各位に深謝致

します。

なお本論文の要旨は、第27回日本不妊学会総会において発表した。

参考文献

- 1) Rubin, I. C.; Röntgen diagnostik der uterus tumoren mit Hilfe von intrauterinen Col-lar golinjektionen. Zbl. Gynäk., 38 : 658. 1914.
- 2) Cary, W. H.; Note on the termination of fallopian tubes by the use of collargol and X-ray shadow. Am. J. Obstet. Gynecol., 69 : 462, 1914.
- 3) 中山栄之助, 児玉 保: 不妊のレントゲン像. 日産婦誌, 30 : 1031, 1935.
- 4) 百瀬和夫, 西平守之, 郭 国鎮: 新造影剤 Lipiodol UF による子宮卵管造影法. 臨放, 9 : 739, 1964.
- 5) 坂倉啓夫, 館野 進, 岩田嘉行: HSG 造影剤としての Lipiodol UF—他の造影剤と比較—. 日不妊誌, 11 : 62, 1965.
- 6) Siegler, A. M.: Hysterosalpingography Ho-ber Medical Division Harper & Row, 295, 1967.
- 7) 山口龍二: 子宮卵管造影図譜. 医学書院, 1964.
- 8) 更級武夫: 子宮卵管造影像の分析に関する研究. 日不妊誌, 10 : 72, 1965.
- 9) 郭 国鎮: 不妊患者における子宮レ線像に関する研究. 日不妊誌, 14 : 84, 1969.
- 10) 沢崎千秋, 徳田源市, 村上 旭: 子宮卵管立体造影装置について. 日不妊誌, 3 : 19, 1958.
- 11) 千原 勤, 飯田正章, 梅村鋳三, 益川照夫: 子宮卵管造影時における管球平行移動撮影法. 産婦の実際, 11 : 223, 1962.
- 12) 藤森速水: 描記式子宮卵管造影法. 産婦の世界, 26 : 806, 1974.
- 13) 杉山 武: 妊孕性を基準とした HSG の Scoring 開発とその臨床解析に関する研究. 日不妊誌, 20 : 1, 1975.
- 14) Jorden, J. A.: The role of laparoscopy. Clin. Obstet. Gynecol. 1, 395, 1974.
- 15) 河上征治, 森定 優, 杉山 武, 林 和彦, 日原 弘: HSG よりみた卵管疎通障害の手術適応. 産婦の世界, 28 : 9, 1976.
- 16) 高野 昇, 高見沢裕吉: 卵管形成術例の検討特にその予後について. 日不妊誌, 20 : 33, 1975.
- 17) 江沢健夫: 外性子宮内膜症のX線像に関する研究—Scoring の試み. 日不妊誌, 23:14, 1978.
- 18) 高野 昇, 園田俊雄, 吉田哲夫, 檜垣康二: 子宮内膜症の臨床—特に HSG 像との相関について—. 医療, 34 : 253, 1980.
- 19) Torben, P. and Hansen, B. B.: Comparative study of hysterosalpingography and laparoscopy in infertile patients. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 60 : 149, 1981.
- 20) Brolin, I. and Lannering, B.: Comparison

between hysterosalpingographic findings and lesions observed by laparoscopy and laparotomy. Fortschr Röntgestr. 133 : 510, 1980.

- 21) Decherney, A. H., Kort, H., Barney, J. B., Devore, G. R.: Increased pregnancy rate with oil-souble hysterosalpingography dye. Fertil. and Steril. 33 : 407, 1980.
- 22) 高野 昇, 檜垣康二: 側面撮影を加えた Hysterosalpingography (HSG) の診断的意義について. 日不妊誌, 26 : 369, 1981.
- 23) 田巻勇次, 小堀恒雄, 高野 昇, 大久保綜也, 清水三郎, 田島朝信, 高見沢裕吉: 側面像による子宮卵管造影像の解析. 日不妊誌, 22 : 58, 1977.
- 24) 宮内文久, 豊島博幸, 上田一之, 平塚圭祐, 真野隆文, 尚井晴代, 加藤 紘, 島越 正, 伊東武久: HSG に炭酸ガスを併用した子宮二重造影法. 日産婦誌, 34 : 321, 1982.
- 25) 滝 一郎, 荒川公秀, 片瀬 高: エンドメトリオーシスの手術前の診断. 産と婦, 44 : 459, 1969.
- 26) 川島吉良, 飯田正章, 林 治生, 有井吉太郎, 小池達夫, 小林 巖, 富田悦充: 子宮内膜症の診断. 産婦治療, 19 : 7, 1969.
- 27) 高邑昌輔: 子宮内膜症の臨床的観察. 産婦の世界, 11 : 183, 1959.
- 28) 滝 一郎, 永田行博: 子宮内膜症の診断. 産婦治療, 41 : 637, 1980.
- 29) 百瀬和夫: 子宮内膜症の治療法. 産婦治療, 41 : 174, 1980.
- 30) 飯塚理八, 河上征治, 中野真佐男, 趙 宗冠: 子宮内膜症と不妊. 産婦の世界, 33 : 35, 1981.
- 31) 成田 収, 下須賀洋一, 鈴木正利, 友田 豊: 子宮内膜症の治療法. 産婦治療, 41 : 174, 1980.
- 32) Grant, A.: Diagnosis and treatment of endometriosis in young women. Int. J. Fertil. 9 : 503, 1964.

The diagnostic significance of hysterosalpingography (HSG) in intraperitoneal adhesion: the significance of the lateral view in the image of diffused contrast medium

Hiromi Hirai

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

In order to diagnose intraperitoneal adhesion, we obtained lateral images along with the conventional dorsoventral images by hysterosalpingography (H. S. G.). The characteristic shadows seen in the dorsoventral view were divided into 7

categories. For the lateral view, we devised our own system of classification by level. Thus, we were able to interpret the area within the pelvis minor in relief. The following findings were obtained: 1) An ill-defined shadow seen at the center of the dorso-ventral image represents accumulation of contrast medium in the pouch of Douglas and indicates the absence of adhesion. 2) Unevenly distributed, ill-defined shadows, well-defined shadows, or small, localized punctate shadows of accumulated contrast medium in the dorsoventral image indicate the presence of adhesion on that side of the body. 3) When shadows representing diffusion of contrast medium cannot be seen within the pelvis minor in the dorsoventral view or posterior to the pubic bone in the lateral view even after voiding, or if a well-defined area of accumulation can be seen at this site, adhesion of the vesicouterine pouch can be assumed. 4) When the inferior edge of the

contrast medium is at Level I or II, there is adhesion of the pouch of Douglas. On the other hand, if the inferior edge has descended as far down as Level IV or V, there is no adhesion of the pouch of Douglas. 5) In the cases of infertility, our system of classification by level made it possible to determine broadly whether the cause of infertility was intraperitoneal adhesion or not. 6) There was a correlation between the severity of endometriosis and the classification by level. 7) By classifying the case by level together with the H. S. G., we were able to diagnose pelvic endometriosis in 64.3% of the cases. In severe cases in particular, the rate of diagnosis was 100%. 8) In the cases in which adhesion is suspected, a plain film of pelvis should be taken approximately 1 month after the H. S. G. Similar shadows still existing at the same sites indicate adhesion.

(受付: 昭和59年12月19日・特掲)

韓国・釜山大学校付属病院における不妊外来統計

Statistical Studies on the Infertile Women in Pusan University Hospital

釜山大学校医科大学産婦人科学教室

権 慶 子

Kyung-Ja KWON

Dep. Obstet. Gynec., Pusan Univ. Hosp., Korea

1979年1月より83年9月までに釜山大学校付属病院産婦人科に受診した、挙児希望夫婦573例について、統計的な観察を行なった。

- 1) 不妊患者の頻度は外来患者の4.68%であり、うち原発不妊61.8%、続発不妊38.2%であった。
- 2) 不完全な検査・治療例を除いた414例の妊娠率は8.2%であった。
- 3) 初診時年齢は原発不妊で25~30歳が67.5%を占め、続発不妊では27~32歳が56.6%を占めた。妊娠成立例では、原発不妊で23~30歳が94.1%を占め、続発不妊では25~34歳が76.5%を占めた。35歳以上の妊娠例が原発不妊に1例、続発不妊に4例みられた。原発不妊では妊娠17例中13例76.4%が、続発不妊では17例中9例53.0%が初診から3年以内に妊娠している。5年以上不妊の205例のうち、原発不妊2例、続発不妊5例、計7例に妊娠が成立した。うち4例は8年以上の長期不妊例であった。
- 4) 既往手術と妊娠成立との関係では、虫垂切除後には妊娠例もみられたが、内性器に加えられた手術後では妊娠成立がみられなかった。
- 5) 女性不妊では卵管因子が最も多く(31.1%)、排卵障害がこれに続いた(14.2%)。妊娠率との関係では、機能的な不妊が最も高く(39.4%)、ついで排卵障害15.3%であった。男性因子は38.2%を占め、その妊娠率は5.1%であった。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30(2), 250-255, 1985)

緒 言

挙児希望に関する概念は国、社会制度、因習などにより、さまざまに修飾される。とくに近年の韓国では人口抑制政策のため、人々の意識構造が変化し、結婚年齢の高年化、希望児数の減少など、日本と同様の面もあるが、他方、いまだに法的養子問題が複雑なこともあいつつて、男児選好志向が根強く、挙児希望患者の臨床像も複雑かつ深刻である。

日本では種々の機関の不妊外来統計が多数発表されているが、今回、私は釜山大学校付属病院の不妊外来統計を検討し、以前に行なった埼玉県小川赤十字病院における統計と比較、考察した。ちなみに釜山大学校付属病院は、人口330万の港湾都市・釜山の西郊に位置し、半径約100kmの慶尚南道一帯(人口350万)の地域医療にあずかり、遠くは済州島、巨済島からも受診している。

対象ならびに方法

1979年1月より83年9月までの4年9カ月間に、釜山大学校付属病院産婦人科外来に挙児希望を主訴として受診した573例を対象とし、1984年4月まで追跡調査した。なお妊娠例の検討には、上記573例の中、十分な検査治療を行ない得なかつた症例等を除外した414例を対象とした。

不妊検査としては基礎体温、頸管粘液検査、Huhner試験、子宮内膜生検、子宮卵管造影法、Rubin試験、経血培養などである。なお精液所見としては、濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率80%以上を正常とし、不妊期間は結婚時または最終妊娠終了時からとして算出した。

成 績

1. 頻度

1979年1月から83年9月までの4年9カ月間における

表 1 挙児希望婦人と妊娠率

	例数	検査例	妊娠例	妊娠率
原発不妊	354 61.8%	268	17	6.3%
続発不妊	219 38.2	146	17	11.6
計	573	414	34	8.2

外来新患総数は12,252例であるので、挙児希望患者573例はその4.68%にあたる。

2. 原発・続発不妊の比率

原発不妊354例61.8%，続発不妊219例38.2%であった。妊娠率は上記のごとく414例を対象にすると(表1)，原発268例中17例6.3%，続発146例中17例11.6%，全体としては414例中34例8.2%であった。

3. 初診時年齢と妊娠率

受診者数は図1に示すごとく、原発不妊では27~28歳にピークがあり、25~30歳で過半数の67.5%を占めている。続発不妊でもピークは同じく27~28歳にあるが、25~35歳すぎまで広く分布していた。

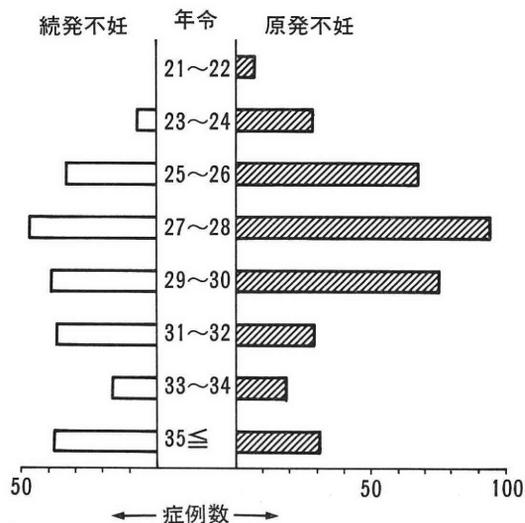


図 1 初診時年齢

初診時年齢と妊娠への予後をみると(図2)，原発不妊では25~26歳(6/68=8.8%)が最高率で、以後急激に低下し、31歳以上ではほとんど妊娠例がなかったのに対し、続発不妊では27~35歳以上まで、ほぼ平均的に分布(10~12%)していた。とくに35歳以上での妊娠が原発不妊で僅か1例に比し、続発不妊では4例もあつたことは注目に値する。

4. 不妊期間と妊娠率

不妊期間は図3に示すように、原発不妊では1~1.9年にピークがあり、続発不妊では約1年おくれて2~2.9年

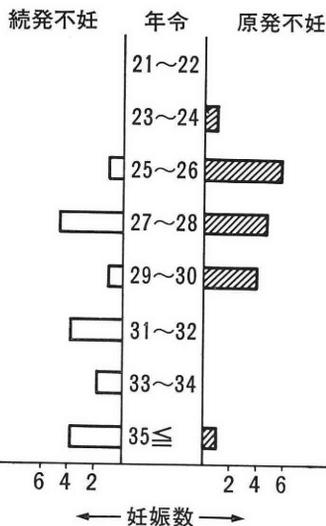


図 2 初診時年齢と妊娠率

にピークがみられた。8年以上不妊が原発に58例、続発不妊に21例あり、うち原発の最長は20年、続発のそれは21年であつた。しかし原・続発あわせて、4年以内に約半数(48.3%)が受診している。

不妊期間と妊娠への予後は図4に示すごとく、原・続発不妊とも2~2.9年にピークがあり(14.0%および11.6%)、4年以上不妊群では妊娠率が著しく減少している。

5. 既往手術と妊娠への予後

検査後 follow up した414例のうち、既往に開腹手術をうけた49例の妊娠率は2例4.2%で、手術を受けていない365例における34例8.8%より有意に低く、とくに内性器に加えられた手術後では、1例の妊娠もみられなかったことは注目せねばならない(表2)。

6. 不妊因子の頻度

通常の検査で異常が認められなかつた症例を「機能性不妊」とすると、表3にまとめたように、女性因子は原発不妊で卵管因子が最も多く、66例24.6%を占め、排卵障害39例14.6%がこれに次ぐ。続発不妊でも同様に卵管因子63例43.1%に達し、次いで排卵障害20例13.7%であつた。

男性因子は原発不妊で多く、125例46.6%を占め、続発不妊では33例22.6%に半減していた。また複数の不妊原因をもつ複合不妊は5例にみられたが、主たる原因と考えられる因子に分類した。

7. 不妊原因と妊娠率

表3右欄に示したように、原発不妊では機能性不妊の妊娠率が17例中7例41.2%と最も高く、男性因子は125例中6例4.8%であつた。これに対し続発不妊では機能性不妊が16例中6例37.5%、排卵障害が20例中5例25.0%であつた。

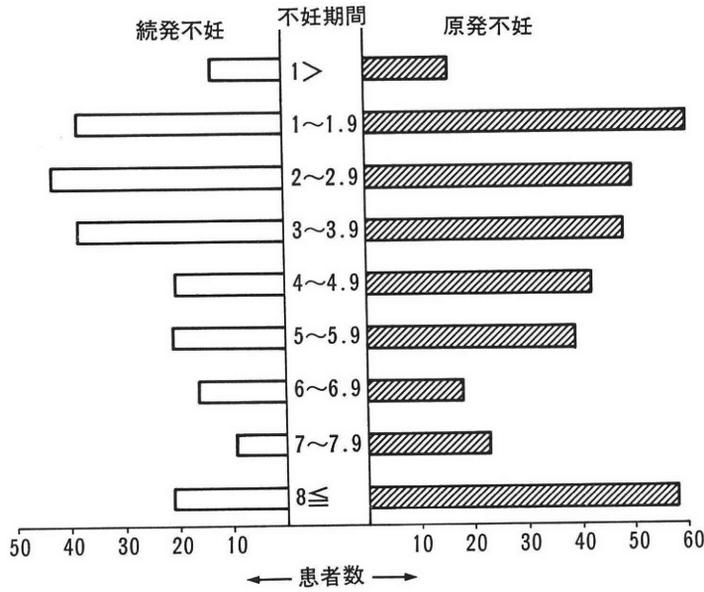


図 3 不妊期間別分布

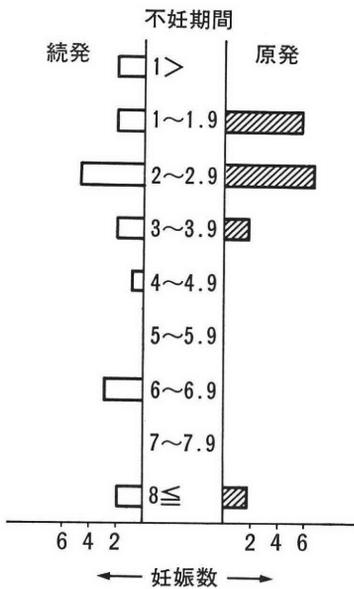


図 4 不妊期間と妊娠率

男性因子は計158例中8例5.1%で、いずれも無精子症であり、全例が AID によって妊娠したが、満期産の2例は奇形児および周産期死亡に終わり、他に流産1例、1984年4月現在妊娠中1例で、残り4例は追跡不能であった。

8. 初診より妊娠までの期間

初診から6カ月以内に妊娠例の76.5%にあたる26例が、また1年以内には97.1%にあたる33例が妊娠してい

表 2 既往手術と妊娠率

	例数	検査例	妊娠例	妊娠率	
虫垂切除	20	18	4.3%	2	11.1%
外妊	18	18	4.3		
卵巣切除	4	4	1.0		
卵管切除	1	1	0.2		
筋腫核出	2	2	0.5		
その他	6	6	1.5		
手術なし	522	365	88.2	32	8.8
計	573	414		34	8.2

る(図5)。原発・続発不妊ともほぼ同様の経過を示した。

9. 妊娠成立に関与した治療

原発不妊では AID による6例、排卵誘発3例が主なものであり、その他の方法が半ばを占めている(表4)。続発不妊では HSG 後の5例が目立ち、排卵誘発、手術、AID の各々2例づつであり、その他の方法は約1/3であった。

10. 続発不妊における最終妊娠経過

最終妊娠で最も多かつたのは人工妊娠中絶の99例45.2%、次いで満期産の57例26.0%、自然流産の42例19.2%である(表5)。妊娠率との関係では、各群に著明な差はみられなかつた。

11. 妊娠の予後

34例の妊娠のうち、転院などによる不明16、現在妊娠

表 3 不妊原因と妊娠率

	不 妊 例			妊 娠 例		
	原 発 不 妊	続 発 不 妊	計	原 発 率	続 発 率	計 %
卵巣因子	39 14.6%	20 13.7%	59	4 10.3	5 25.0	9 15.3
卵管因子	66 24.6	63 43.1	129		1 1.6	1 0.8
子宮因子	16 6.0	7 4.8	23			
内膜因子	2 0.8		2			
頸管因子	3 1.1	7 4.8	10		3 42.9	3 30.0
男性因子	125 46.6	33 22.6	158	6 4.8	2 6.1	8 5.1
機 能 性	17 6.3	16 11.0	33	7 41.2	6 37.5	13 39.4
計	268	146	414	17 6.3	17 11.6	34 8.2

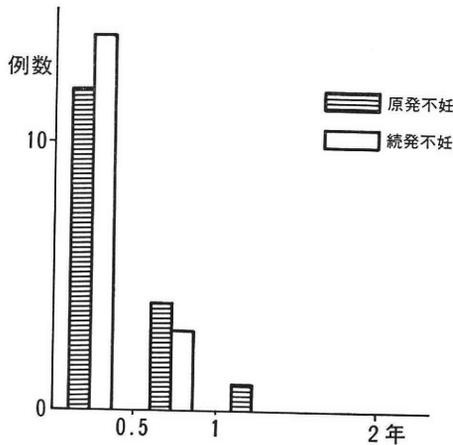


図 5 初診から妊娠成立まで

表 4 妊娠成立に有効であった治療

	原 発 不 妊	続 発 不 妊	計
排 卵 誘 発	3例	2	5
手 術		2	2
A I D	6	2	8
H S G		5	5
そ の 他	8	6	14
計	17	17	34

表 5 続発不妊における先行妊娠経過

	例数	妊 娠 例 率
満 期 分 娩	57 26.0%	4 7.1%
早 期 産	1 0.5	0
子宮内児死亡	4 1.8	1 25.0
自 然 流 産	42 19.2	4 9.5
人 工 中 絶	99 45.2	8 8.1
外 妊	16 7.3	0
計	219	17 7.8

表 6 妊娠の予後

	原 発 不 妊	続 発 不 妊	計
満期分娩	6 85.7%	5 55.6	11 68.8%
早期産		1 11.1	1 6.2
外 妊		2 22.2	2 12.5
自然流産	1 14.3	1 11.1	2 12.5
計	7	9	16
妊 娠 中	1	1	2
不 詳	9	7	16
計	17	17	34

考 察

1) 不妊の頻度

日本での外来患者に対する挙児希望者の割合は施設の性格によつて異なるが、一般病院における近年の報告では、稲葉ら¹⁾3.5%、古賀ら²⁾2.2%、品田ら³⁾2.05%、秦ら⁴⁾3.55%、中村ら⁵⁾2.76%、権ら⁶⁾2.49%等であり、今回の集計4.68%はかなりの高値であった。

不妊症の定義としてはアメリカ不妊学会では1年以上

中2を除く16例についてみると、11例68.8%が満期分娩、早期産1例、子宮外妊娠2例12.5%、自然流産2例12.5%であった(表6)。

児の性別では9例中6例66.7%が男児、3例33.3%が女児で、とくにクロミッド妊娠は3例とも男児であった。

の不妊期間としているが、今回は1年以内でも挙児を希望して治療を求めたものは統計に算入した。韓国では、結婚後比較的早期、たとえば6カ月以内でも来院する例がしばしばである。

2) 原発・続発不妊の比率

原発不妊の割合は、中村ら⁵⁾の57.4%、松家⁷⁾の69.1%、三上ら⁸⁾の66.4%、東出ら⁹⁾の72.7%、稲葉ら¹⁾の70.5%、品田ら³⁾の61.4%、加藤ら¹⁰⁾の72.8%、権ら⁶⁾の54.2%等の報告があり、今回の集計61.8%はほぼ平均的な値であった。

3) 妊娠率

今回の妊娠率は全体として8.2%にすぎず、古賀ら²⁾40%、品田ら³⁾34.4%、中村ら⁵⁾49.6%、権ら⁶⁾29.5%に比し、著しく低率であった。これは、追跡調査不能例が多かったこと、妊娠しても他医で診療・分娩する場合に連絡がなく、とくに AID 妊娠ではほとんど来院しないためであろう。573例中159例が検査不十分、あるいは初診のみで来院せず、治療継続月数も短く、1カ月以内の治療が573例中316例55.1%も占めていたことも、この事を裏づけよう。

とくに妊娠への予後不良な男性因子や卵管因子が他施設に比し高率であり、また経済的事情や男性側および家族の協力が菲薄なこと等も妊娠率を悪くしているのではなかろうか。他医を転々として最後に一度だけ当院に受診するという患者の話には、胸のふさがる思いがする。いかにして治療を有効に継続させるかが、釜山の事情に応じた不妊診療体系の確立とともに、今後考慮されねばならない問題といえよう。

原発・続発不妊別妊娠率では、各施設の報告とも続発不妊で高く、当科でも同様傾向であった。

初診時年齢は諸家の報告と変わりなく、原発不妊では27~28歳にピークをつくり、続発不妊ではほぼ平均的に分布していた。妊娠例はやはり若年層に多く、25~30歳のものが原発・続発あわせて過半数64.7%を占めた。

不妊期間と妊娠の関係も同様で、原発・続発とも3年未満のものが妊娠例の79.4%を占め、結婚後3年を過ぎると、妊娠率が低下する傾向がみられた。

不妊原因では男性因子が最も多く、原発・続発あわせて38.2%を占め、他施設に比して著しく高率であった。これは AID を行なう施設が近傍に少なく、当院に集まったためであろう。妊娠例との関係では、原発不妊で男性因子と機能性不妊が計76.5%を占め、続発不妊では機能性不妊および排卵障害が64.7%を占めた。

4) 不妊婦人の既往歴

既往歴については、開腹手術が妊娠群に有意に少ないといわれ、今回の集計でも同様傾向にあり、虫垂切除例

に2例の妊娠がみられたのみで、その他の開腹術後には1例の妊娠例もなかった。

続発不妊における最終妊娠経過については、人工中絶が最も多く、45.2%を占め、子宮内操作が以後の fertility に影響する可能性を示唆された。

5) 不妊より妊娠例の予後

妊娠した例の経過では、子宮外妊娠と自然流産を合わせると25.0%に達し、かなりの高率である。これに関しては、小畑ら¹¹⁾の原発不妊で33%、続発不妊で25%、中村ら⁵⁾の11.4%、松家ら⁷⁾の20.3%、品田ら³⁾の21%、東出ら¹²⁾の19.2%、権ら⁶⁾の11.4%等の報告があり、当科における流産率はそれらの中間的な値に相当する。

児の性別では、男児77.2%、女児22.8%と圧倒的に男児が多かった。中村ら⁵⁾は男児57.5%、権ら⁶⁾は男児51.4%と報告しているの、これらに比べると男児の率が高かった。とくにクロミッド妊娠例は3例のみであったが、いずれも男児で、これまでの諸報告とも同様であった。

6) 妊娠に至った治療法

routine の検査で異常が発見されず、特別な治療も行なわれないうちに自然に妊娠した例が多く、AID によるものが妊娠例の23.5%で、これに次ぐ。これは追跡を十分に行なえばさらに高率になると思われる。AID を最後に受診しなくなった例がしばしば経験されたからである。

ま と め

今回われわれは厳密な意味での不妊症ではなく、挙児希望患者について臨床的に検討した。1年以内に受診した例が予想以上に多く、この国における不妊婦人の切迫した事情がうかがえた。たとえば結婚して数カ月、妊娠のきざしがなければ、姑につきそわれて来院する例がしばしばであった。また30歳以上の初診者も日本に比して多く、とくに原発不妊よりも続発不妊で年配者が高率な点からみると、男児を得るために挙児をあきらめることなく苦しみ、努力している韓国女性の姿がうかがえる。

しかし近年、女性の20~30歳代においては、教育水準の向上、母子保健衛生とくに避妊の徹底、子に対する割りきつた考え方、ひいては女性自身の生き方に関して急速に変化しており、昔の固定観念、家を中心にした因習は崩れつつあるように思われる。数年前までの人口抑制政策の標語が「2人だけ生んで、良く育てよう」であったのが、近頃は「男の子、女の子の区別なく、1人だけ生もう」とか「立派に育てる女の子1人、10人の男の子もうらやましくない」と変わり、韓国の男児選好度を巧みについたものといえよう。

(本稿の要旨は1984年12月1日,第91回日本不妊学会関東地方部会—東京で発表した。御指導,御鞭撻をいただいた東邦大学第1産科婦人科学教室百瀬和夫教授に感謝する)

文 献

- 1) 稲葉芳一, 鈴木崇夫, 黒木脩爾, 岩垣重秋: 不妊症患者の原因分析と妊娠率, 日不妊会誌, 16: 138, 1971.
- 2) 古賀詔子, 永井 泰, 永井 宏: 最近6年間の当院不妊症クリニックの現況, 日不妊会誌, 23: 367, 1978.
- 3) 品田孝夫, 竹中恒久, 横田佳昌, 大和田信夫, 阿美邦栄: 不妊外来統計における臨床統計的観察. 日不妊会誌, 24: 80, 1979.
- 4) 秦喜八郎, 有住 裕, 上笹貫修, 浜田政雄: 当科における不妊症の臨床統計, 日不妊会誌, 21: 438, 1976.
- 5) 中村元一, 寺島 溥: 社会保険佐賀病院における不妊外来統計, 日不妊会誌, 25: 79, 1980.
- 6) 権 慶子, 森田互重, 布施養善: 小川赤十字病院における不妊外来統計, 日不妊会誌, 26: 47, 1981.
- 7) 松家五朗, 増田歳久, 吉崎建一, 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: 87, 1980.
- 8) 三上正憲, 植村次雄, 鈴木直行, 高口二郎, 塩島令儀: 当教室における不妊クリニック統計, 日不妊会誌, 22: 203, 1977.
- 9) 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.
- 10) 加藤 俊, 岡本 元, 宮原通義, 井手 橘, 松尾雅治: 女性不妊症の外来臨床統計と妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 16: 362, 1971.
- 11) 小畑 義, 石原貞尚, 東山秀声, 村上 旭, 岡田弘二: わが教室における昭和41~45年の外来不妊統計, 日不妊会誌, 18: 44, 1973.
- 12) 東出香二, 成田 収, 友田 豊: 最近の不妊外来における妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 23: 354, 1978.
- 13) 西川 潔, 假野隆司: 当院における不妊症の臨床統計, 29: 236, 1984.
- 14) 宮越洋二, 川端 寛, 城下耕平, 岩破一博: 過去9年間における不妊症および排卵障害患者の臨床統計, 29: 242, 1984.
- 15) 金 海龍: 女性不妊症に関する外来的考察, 大韓産婦人科学会誌, 3: 69, 1957.
- 16) Novak, E. R., Johnes, G. S. and Johnes,

H. W.: in Sterility and Abortion, Textbook of Gynecology. 9th ed. Williams & Wilkims Co., Baltimore, 1975.

- 17) Kistner, R. W.: Gynecology, Principles and Practice, 3rd ed. Year Book Medical Publishers, Chicago. 1979.

Statistical studies on the infertile women in Pusan National University Hospital

Kyung-Ja Kwon

Pusan National University Hospital,
Pusan, Korea

The statistical studies were performed on 573 infertile women who visited out-patient clinic of Department of Obstetrics & Gynecology, Pusan National University Hospital from Jan. 1979 to Sept. 1983.

1. Of 573 infertile women, 354 (61.8%) were primary, 219 (38.2%) were secondary infertility. The incidence of infertile women to total out-patients was 4.68%.

2. Ages of women with primary infertility ranged from 22 to 43 years with a peak at 27 to 28 years. In secondary infertility, ages ranged from 23 to 44 years with a peak at 27 to 28 years.

3. Infertile periods were for 1 to 21 years with a mean of 2 years, and 358 (62.5%) visited our clinic within 5 years.

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

5. Thirty four (8.2%) of 414 women with complete examination for infertility became pregnant after treatments, and 33 (97.1%) became pregnant during the first year.

6. Pregnancy rate of women with unexplained infertility was 39.4% and that of ovarian dysfunction was 15.3%.

7. There was a relationship between pregnancy rate and age. Only 7 cases became pregnant with infertile period of more than 5 years.

8. As clinical outcome of 34 pregnant cases, 11 women (68.8%) had mature infants with normal deliveries. There were 2 cases (12.5%) of spontaneous abortion.

(受付: 昭和59年9月10日)

地方部会講演抄録

第22回日本不妊学会中国四国支部総会

期 日：昭和59年8月25日（土）

会 場：広島市

1. 教室不妊症例の分析

谷岡慶英・細江信也・小川重男
(川崎医大産婦)

川崎医科大学附属病院開院以来10年7カ月間に当教室が取り扱った不妊症例につき分析を行った。

その結果、

- 1) 不妊を主訴として受診した患者は全外来新患者数の3.6%にみられた。不妊期間3年以上の不妊症例は全外来新患者数の2.2%であった。
- 2) 不妊期間と妊娠との関係では不妊期間を重ねるに従って妊娠の率が低くなる傾向がみられた。
- 3) 3年以上不妊症例の不妊原因は女性側原因が66.2%、男性側原因が33.8%であり、女性側原因では機能的なものを除くと排卵障害が最も多くみられた。
- 4) その他妊娠例の分析、及び性器結核の1例と、最近経験した原発性無月経患者の妊娠例につき報告した。

2. 当科における長期不妊症例の検討

南脩和也・宮内文久・藤野俊夫
上田一之・山本 薫・田村晴代
蔵本武志・矢壁昭人・秋田彰一
広田正幸・野口博史・沼 文隆
加藤 紘・鳥越 正
(山口大産婦)

昭和55年1月より昭和58年12月までの4年間に不妊を主訴として当科を受診した患者438名のうち、不妊期間が5年以上の長期不妊患者150名について統計的観察を行ったので報告する。なお不妊期間5年未満で妊娠に成功した患者74名を対照とした。

長期群の妊娠率は10.7%であり、全体の妊娠率20.5%に比べ低値であった。また長期群では原発性不妊症患者の頻度は66%であり、対照群に比べ原発性不妊症が高率に認められた。長期群の不妊原因は内分泌因子64.0%、男性因子23.3%、子宮因子14.7%、卵管因子5.3%の順であり、対照群と比べると、男性因子、重症内分泌障害

などの不妊因子が多くまた数種類の不妊因子が重複して認められる例が多かった。

以上より、このような治療の長期化の予想される患者には、積極的な治療を行うとともに初期の段階より治療に対する理解を深めておくことが肝要と考えられた。

3. 島根医大附属病院産科婦人科不妊外来における臨床的統計

沢田康治・木島 聡・吉野和男
高橋健太郎・北尾 学
(島根医大産婦)

昭和54年10月より昭和59年3月までに、挙児を希望して、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患者は計256名であり、不妊分類として、原発性不妊は152名で、続発性不妊は104名であった。初診時年齢は原発性不妊が平均28.9歳で、続発性不妊が平均29.6歳であり、両者間に有意の差は認められなかった。

不妊原因は、原発、続発合わせて、卵巣、内分泌因子が24.2%と最も多く、次いで原因不明群21.9%、卵管因子19.1%、子宮因子18.3%、男性因子16.4%の順であった。

外来患者256名のうち、妊娠成功例は70名であり、27.3%の妊娠成功率であった。妊娠例の不妊原因としては、卵管因子が最も多く、35.7%を占めており、以下、卵巣、内分泌因子、子宮因子、原因不明群、男性因子の順であった。

4. 最近8年間に於ける不妊症妊娠1,659例の臨床的分析

己斐秀豊(己斐産婦人科)

昭和50年3月より起算した8年間に当院を訪れた不妊患者のうち、妊娠を確認し得た1,659例について、臨床的検討を加えた。

治療因子別にみると、卵管因子が805例(48.5%)と最も多く、排卵因子20.7%、着床因子11.2%がこれに次ぎ、AIH、精子増強、AIDの順で、その他は10.1%であった。

卵管因子では、体外受精1例、卵管手術5例を除いては、すべて非観血的治療で、対象では、卵管采周囲癒着が最も多かった。

排卵障害では、クロミッド投与によるものが263例(76.5%)であり、HMG療法59例、Hardy氏手術17例がこれについて。対象は、無排卵周期症が175例(50.9%)とともつとも多く、無月経第1度137例、第2度32例であった。

妊娠経過を自然排卵と人工排卵とに分けてみると、流産率、多胎率とも、後者が高率を示したが、とくに、HMGによる多胎率は、12.2%と有意に高かったが、品胎以上は含まれなかった。

自然に陣痛が発来した分娩例での、在胎日数を、自然排卵例と人工排卵例とで比較したが、両者に、有意の差は認められなかった。

5. 排卵誘発法における超音波診断の意義

板東 尚・山崎典子・松本 央
田中良憲 (川崎医大病院産婦)

我々は昭和58年10月より昭和59年8月まで当科にて挙児希望を主訴として来院した患者で、clomiphene citrate, HMG-hCG療法, PMS-hCG療法を使用し、超音波断層法にて卵胞の発育・排卵を観察した34例42周期について報告する。その結果卵胞は排卵が近づくにつれて徐々に増大することが分つた。PMS-hCG療法及びHMG-hCG療法の間に効果の差はなかったが、clomiphene citrateに比べると卵胞径は小さく、卵胞数が多くなる傾向になった。

ゴナドトロピン療法にて卵胞増大に必要に最少量のゴナドトロピンにとどめるためには超音波断層法により最大卵胞径が20mm前後になった時がhCG投与に切りかえる最もよい時期と考えられた。

6. hMG-hCG療法の卵胞発育モニタリング

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 (徳島大産婦)

昭和57年8月以降に、当科でhMG療法をうけた33名50周期の超音波断層法による卵胞発育モニタリング成績につき、内分泌検査所見とも比較検討し、以下の知見を得たので報告する。(1)妊娠周期と非妊娠周期での発育卵胞数、血中Ed、卵胞1個あたりのEdはhMG中止時点では差がみられなかった。(2)hMG中止後hCG投与(50時間)までに血中LHサージが確認出来たものは、その卵胞径が18mm以上で平均21.8mmと大きい傾向がみられた。(3)hMG投与周期とクロミフェン投与周期の両方を観察出来た症例では、卵胞数が前者では平均2.1個と後者の1.5個に比べて有意に多かった。(4)

IVF-ET成績(21周期)で採卵数(1周期あたり1.8個)はクロミフェン周期の約2倍となり受精率でも劣らない(90%)成績であった。

7. 卵巣過剰刺激 (Ovarian hyperstimulation : OHS) の超音波診断

高柳 真 (香川県立津田病院)
中山孝善・吉田篤司 (徳島大産婦)
森 崇英 (京大産婦)

最近3年間、超音波による連続卵胞計測をおこなった症例のうち、8周期(6例)にOvarian hyperstimulation (OHS)がみられた。

8週期のうち7週期はhMG-hCG療法で、1例はClomiphene 100mg投与周期である。

年齢分布は28~35歳で、6症例中2症例はhMG-hCG排卵誘発による1回経産婦である。

OHSの既往は6例中3例にみられた。

hMG(Humegon)の投与量は12Aが5例、31Aが1例、42Aが1例である。

hMGよりhCGへの切替時期は月経周期15日目(MC-15)が1例(妊娠)、MC-16が4例(うち1例妊娠したが妊娠26週で流産)、MC-25が1例(妊娠)である。

hCG切替時の卵胞径は14~16mmで、いずれも卵巣1断面で3コ以上の同じ位の卵胞が存在し、Dominant follicleがはつきりしない。

排卵直前のestradiolピークは2376~7396pg/ml(n=4)で異常高価を示した。またいずれの症例も排卵の直接的証明は超音波では困難であった。

OHSは、いずれの症例も3~4日後に起り、約2週間後に最大となつた。

OHSの程度はTymorらの診断基準(mild: 5~7cm, moderate: 7~10cm, severe: 10cm以上)によると、mild 2週期, moderate 3週期, severe 3週期であった。

臨床症状として、下腹部膨満感、下腹部痛、悪心、嘔吐のみられた症例は少数で、重篤な副作用はみられなかった。

8. PCOS超音波断層画像形態図と内分泌動態に関する研究

高橋健太郎・吉野和男・沢田康治
秦利之・北尾学(島根医大産婦)

多嚢胞性卵巣(PCD)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と内分泌

学的な検討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、我々は島根医科大学医学部附属病院産科婦人科において PCOS と診断された15例(general cystic pattern 5例, peripheral cystic pattern 9例, 両方混在1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。

卵巣形態を把握する為とその内分泌学的動態として Estrone と Estradiol の比 (E_1/E_2) に注目した。general cystic pattern の E_1/E_2 は 2.7 ± 0.8 であり, peripheral cystic pattern の E_1/E_2 は 1.3 ± 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。このことより general cystic pattern と peripheral cystic pattern では、内分泌動態上何らかの差があると推測された。

9. いわゆる LUF 症候群に対する排卵誘発法の検討

菊川章仁・八田晴男・寺戸博文
貝尾保幸・前田一雄

(鳥取大産婦)

近年、機能性不妊の原因の一つとして、LUF 症候群の存在が問題となっているが、本症に対する治療法は確立されているとは言えないのが現状である。

我々は LUF 症候群と思われる症例に対して、クロミフェン、HMG-HCG を中心とした排卵誘発を試みてきた。

今回 BBT、血中ステロイドホルモン濃度では、黄体期に移行しているが、卵胞はそのまま存続している LUF 症候群と判断した2症例に対し、月経周期5日目よりプレドニゾン5mg/日 を10日間投与したところ、超音波断層法においても、卵胞の消失を認め、排卵の確認ができました。又、血中黄体ホルモン濃度においても、プレドニゾン使用例が、比較的高値を示した。

以上より、LUF 症候群に対する排卵誘発法の一つとして、副腎皮質ホルモンが有効であると考え、今後も検討を続けたい。

10. Drug induced Galactorrhea-Amenorrhea Syndrome

山崎典子・板東 尚・松本 央
田中良憲 (川崎医大病院産婦)

血中 prolactin (PRL) がラジオイムノアッセイ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

められるにいたつた。今回我々は S. 51年5月以降、当科にて GAS と診断された56例のうち、drug induced と考えられる7例につき臨床的検討を加え報告する。原因薬は、4例がドグマチール、1例がドグマチールとプリンペラン、他の2例は post pill GAS であった。dopamine 受容体阻害物質による5例は服薬中止後1~2カ月で PRL 正常値となり、月経発来、乳汁分泌停止した。post pill の2例は、服薬中止後約1年たつても回服がみられず、パーロデル投与1~3カ月で PRL 正常となり、月経発来、乳汁分泌停止した。一般に drug induced GAS においては、服薬中止後3カ月以上たつて回復がみられない場合は PRL 抑制剤、特にパーロゼルの投与が効果的であると考えられる。

11. 下垂体性ホルモン分泌に及ぼすパーロデルの影響

森岡信之・田村成一郎・岡谷裕二
山中 恵・相良祐輔・武田佳彦

(高知医大産婦)

高プロラクチン (PRL) 血症に特異的な薬剤であるパーロデルの比較的長期連続投与時の PRL を除く他の下垂体性ホルモン分泌への影響については、まだ不明の点が多い。今回乳汁漏出、月経異常あるいは挙児希望を主訴として高知医大内分泌外来を受診した症例に、パーロデル1回量5mg を2カ月以上連続投与した13例に、投与前後に LH-RH、TRH test を施行し、パーロデルの下垂体性ホルモン分泌能について検討した。PRL レベルは投与後全例正常化し、PRL 以外の下垂体性ホルモンの基礎分泌レベルに対しては有意の影響はなかつた。しかし LH-RH、TRH 負荷による反応パターンでは、LH、TSH の過剰反応例に対しては鎮静的に働き、いずれも正常パターンに調整された。しかし、FSH の反応性についてはむしろ抑制的であった。妊娠例の検討では、LH の LH-RH に対する反応が正常化したものに妊娠成立がみられ、パーロデルの LH 分泌への影響が注目された。

12. Prolactinoma の手術成績と follow-up study

大田正博・魚住 徹・迫田勝明
玄 守鉄・篠原伸也・山中正美
向田一敏 (広島大脳神経)
己斐秀豊 (己斐産婦人科)

過去7年間に経験した prolactinoma 手術例82例中術後血中 PRL 値の正常化が得られた34例における内分泌学的経過を下垂体機能検査によって検索した。

手術操作によると考えられる分泌予備能の障害は

GH 14.7%, Cortisol 8.8%, TSH 8.8%, FSH 8.8%, LH 2.9%認められたが全て一過性であり、術後6カ月以内に回復している。

術後血中 PRL 値の再上昇は微小腺腫の3例に認められている。そのうちの2例は bromocriptine 術前投与例であり、1例は術直後21.0ng/mlであった血中 PRL 値が3カ月以後より50.0ng/ml前後を維持している。他の1例は術直後2.9ng/mlで3カ月目に75.0ng/mlと上昇したが自然経過で6カ月以後には2.1ng/mlと正常に復した。残りの1例は手術単独例であるが術直後16.2ng/ml, 3カ月後29.7ng/ml, 6カ月後46.9ng/mlと上昇し、1年後に18.8ng/mlという変動を示しているが腺腫の残存か視床下部性のものか不明である。

13. 卵管閉塞例における Microsurgery の成績

伊東武久・道上文和・山下三郎
木梨憲夫

(社会保険徳山中央病院産婦)

S. 53より S. 59, 6月まで25例44卵管の microsurgery を行つた。閉塞の原因は D&C 後7例, 外妊後他側卵管閉塞6例, Endometriosis 5例, 卵管結紮後再疎通希望5例等であった。手術の内訳は anastomosis 26卵管, salpingostomy 19卵管, fimbriolysis 6卵管, adhesiolysis 16卵管等であった。

各症例に手術開腹前に chromotubation, 術後10日後に Rubin test, 6カ月後妊娠に至らなかつた例に HSG を行つて疎通性を検討した。S. 58より腹腔内癒着防止としてヘパリン, コンドロイチン硫酸, デキストランを使用した。術中 chromotubation では38/42卵管 (90.4%), 術後 Rubin test では9/22例 (40.9%) が normal patency, 9/22例 (40.9%) が stenosis pattern, 術後6カ月 HSG では11/26卵管 (42.3%) の疎通性が得られた。25例中5例 (20.0%) が妊娠した。(分娩, 妊娠中2, 流産1, 子宮外妊娠1)

14. 尿中 β -HCG Latex 凝集反応の有用性について

小林俊三・高橋史郎・林 耀庭
新谷恵司・清水健治・吉田信隆
関場 香 (岡山大産婦)

(目的) 従来, 一般臨床に於て, 抗 HCG 抗体を用いた Latex 凝集反応 (HCG-LAR) が使用されてきた。今回我々は低単位 HCG を正確に測定するために最近開発された抗 HCG- β 抗体を用いた Latex 凝集反応 (HCG- β -LAR) を使用する機会を得たので報告する。

(方法) 妊娠4週から9週の初期妊娠例を対象とし、

抗 HCG 抗体を用いた測定系 (HCG-RIA, HCG-LAR), 及び抗 HCG- β 抗体を用いた測定系 (HCG- β -RIA, HCG- β -LAR) により HCG の血中レベル及び尿中レベルを測定した。

(結果・考察) HCG-LAR, 及び HCG- β -LAR 共, 尿中 HCG- β -RIA と良好な相関 ($r=0.94\sim 0.95$) を示し半定量法として HCG を測定するには問題はないと考えられた。しかし, HCG 2000IU/l 以下の低単位の症例では HCG-LAR は false positive が多く低単位の正確な測定には無理があると考えられた。一方 HCG- β -LAR は false positive も少なく感度500IU/l で正確な測定が可能であり, 有用な検査法となり得るものと思われる。

15. ダナゾールが奏効した臍部 Endometriosis の1例

松本 央・山崎典子・板東 尚
田中良憲 (川崎医大病院産婦)

症例42歳, 4回経妊2回経産の主婦で, 1年前よりの月経に一致した臍部出血を主訴として来院した。臍部は暗赤褐色で, 臍窩を埋め, 臍輪より膨隆しており, 弾性硬で炎症徴候はなかつた。病歴より臍部子宮内膜症を疑い生検を行つたところ子宮内膜腺が認められダナゾール療法を開始した。ダナゾールは1日300mgより始め400mgに増量し4カ月余り連続内服した。治療4カ月後の組織像は, 萎縮性子宮内膜像で, 7カ月後の組織像で内膜腺は認められなかつた。ダナゾール療法終了後21日目に第1回の月経があり, 現在までに4月月経を認めたが臍部出血は全経過を通じ一度も認めなかつた。臍部子宮内膜症は, 外性内膜症のうち珍しいものであり, さらに本症にダナゾールを投与した報告は殆んどない, 以上珍しい臍部子宮内膜症に対するダナゾールの効果を病理組織所見より確めた1例について報告する。

16. Swyer 症候群の1例

吉野和男・木島 聡・高橋健太郎
沢田康治・北尾 学
(島根医大産婦)

Swyer 症候群は, phenotype が女性型で, 両側の gonad が streak gonad であり, Turner 症候群と似ているが, その身体的特徴を欠く, pure gonadal dysgenesis の中で, 染色体が, 46XY と正常男子型を示すものであり, 稀な疾患である。今回, 我々は, この Swyer 症候群の1例を経験したので報告する。

患者は, 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166cm, 体重65kg の肥満度+9.4%の男性的骨格を有していたが, 外性器はほぼ正常女性型であった。また, 乳房の発達は悪く, public hair, axillar hair もほとんど発達していなかった。内分泌学的には hypergonadotropic-hypogonadism の状態を示し, 染色体は46XY と正常男性型を示した。腹腔鏡にて uterus 發育不良で極めて小さく, 右卵巢は, 帯状痕跡状であり, 左卵巢は小さく, 組織診では dense ovarian stromal tissue を認めたのみであった。

17. XX male の1例

大橋洋三・森岡政明・藤田幸利
(高知医大泌尿器)

症例は39歳, 鉄工所勤務。昭和58年4月2日初診, 性生活は特に問題なかったが, 11年間の不妊を主訴に受診した。現症は, 身長153cm, 体重58kg, 男性的体格で女性化乳房なく恥毛は粗, 陰茎正常であったが睾丸は左右とも4ml と小さかった。一般検査は異常なく, 精液検査で無精子症であった。LH 50mIU/ml, FSH 42mIU/ml で, 40 9ng/dl, PRL 19ng/ml, LH-RH test は過剰反応, HCG test は低反応であった。染色体分析は, 末梢血, 皮膚, 性腺とも46, XX で逆行性尿道撮影は男性子宮なく, 性のう腺造影も正常であった。睾丸生検では, 精細管の硝子化, 変性, Leydig cell の増生を認めた。本邦における XX male 22例 (成人15例, 小児7例) を集計し, 成因について考按した。

18. プログラム・フリーザーによる哺乳動物胚の凍結保存

内海恭三・保地真一・湯原正高
(岡山大家畜繁殖)

哺乳動物胚の凍結保存に関する研究はマウスに始まり牛での成功に続いて各種の動物胚の基礎的研究が進められた。演者らは1974年にラットでの成功以来, 高い生存率と再現性を得るために受精卵専用のプログラムフリーザーを開発した。冷却過程で過冷却による温度変化をできるだけ少なくするように氷点近くで媒液のみが氷晶化される自動植氷器が開発され, その後目的の速度で自動的に冷却されて細胞内自由水が脱水された。脱水の容易なマウスやラットは -20°C までの冷却, 比較的脱水の困難な家兎や牛では -35°C ~ -40°C までの冷却が必要とされ, その後 -60°C のステップを経て -190°C まで急冷された。 37°C 温湯融解後, ラット80%, マウス70%, 家兎80%および牛80%の後期桑実期胚から後期胚盤胞期胚への *in vitro* 發育能が得られた。

19. クロミッド投与周期ヒト体外受精, 胚移植における内分泌モニター

和泉佳彦・東 敬次郎・福家義雄
中山孝善・山野修司・鎌田 正晴
松下光彦・岸 恭也 (徳島大産婦)

ヒト体外受精の採卵時期決定の為に, 当科では, 内分泌モニターと超音波モニターを平行して行なっているが, 本研究では, クロミッド投与周期における, 血清エストラジオール (E_2), および尿中ならびに血中 LH の動態と腹腔鏡下に観察した卵胞数, 卵胞径の関係について検討した。

[結果] 1) E_2 ピーク値と卵胞径20mm 以上の卵胞の数, および卵胞径の和との間には, $r=0.824$, $r=0.892$ と, ともに高い相関関係が認められた。

2) 卵胞1個あたりの E_2 変動パターンは, E_2 高値群と E_2 低値群の2群に類別が可能であり, 卵胞径は, E_2 高値群が有意に大きく, 受精率, 分割率ともに, E_2 高値群が高い傾向がみられた。

3) 血中 LH サージは, 多くの症例で E_2 ピーク時, もしくは E_2 ピーク前に開始した。

4) 血中 LH サージは, 尿中 LH サージより, 2~6時間早く開始することが, 判明した。

20. 精子不動化抗体のヒト体外受精系におよぼす影響

福家千鶴・大頭敏文・古本 博孝
坂本康紀・苜原 稔・長谷部 宏
山野修司・鎌田 正晴・奈賀 脩
岸 恭也 (徳島大産婦)
森 崇英 (京都大産婦)

<目的>精子不動化抗体は, 不妊婦人に高頻度で検出され, 免疫学的不妊症の原因として注目されている。その生物作用として, 頸管粘液への精子の進入抑制が知られているが, 受精そのものへの作用は不明である。今回我々は精子不動化抗体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は以下の様に行つた。すなわち, 高濃度 salt slution 内で保存した第1極体の認められた成熟卵に, 7.5%患者血清で処理した $1 \times 10^6/\text{ml}$ の活動精子を媒精した。 37°C , 5% CO_2 in air にて6時間培養した後, 充分に洗浄し, 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129例中12例, 9.3%に検出され, 特に原因不明不妊患者において, 43例中10例, 23.2%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を行つた。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。
 <結論>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精子の通過抑制が1つの原因と考えられているが、今回の実験により、精子に直接作用し、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。

21. 人工授精における精液の細菌学的検討

松岡敏夫・木阪義憲・藤井恒夫
 田中基史・占部 武・藤原 篤
 (広島大産婦)

AID 施行による骨盤内感染症発生の予防と対策を目的に Donor の精液について、新鮮精液・凍結精液について細菌学的検討を行い次の結果を得た。1) 新鮮精液中には91.7% (110/120) の頻度で細菌が検出され、同一 Donor より同じ菌種が検出される傾向が認められた。2) 菌数測定を行った結果10/ml 以上の例が23.1%に認められた。3) 凍結温度・凍結期間による細菌検出率の差は認められなかった。4) 検出菌の大部分は AB-PC 感受性のグラム陽性球菌であったが、凍結精液においては AB-PC に感受性のないグラム陰性桿菌の検出頻度が上昇した。従来より教室では新鮮精液を頸管内に注入する方法で行っており、臨床的には骨盤内感染症は一例も経験していないが、新鮮精液・凍結精液を子宮腔内に注入する場合は抗生物質の予防投与が必要であり、骨盤内感染が発生した時の対策としては、あらかじめ Donor の細菌検査、感受性試験を行う事が必要と考えられる。

22. 男子不妊症の臨床統計

森山浩之・山崎彰彦・室本哲男
 仁平寛巳 (広島大泌尿器)

昭和55年1月以後、広島大学泌尿器科を受診した男子不妊症患者585例について集計し、統計的観察を行なった。受診時年齢は30歳前半に約半数の286例が集中しており、ついで20歳後半の154例 (26.3%), 30歳後半の112例 (19.1%) の順であった。結婚より受診までの期間では3年目に受診した患者が最も多く139例 (23.8%) であり、ついで4年目109例 (18.6%), 5年目78例 (13.3%) の順であった。精子数による分類では無精子症例 187 (37.3%), 高度乏精子症125例 (24.9%), 中等度乏精子症122例 (24.3%), 正精子症68例 (13.5%) であった。原因別分類では原因不明439例 (75.1%), 造精機能障害

79例 (13.5%), 副性器障害37例 (6.3%), 精路通過障害27例 (4.6%), 射精障害3例 (0.5%) であった。最後にミュラー氏管遺存症候群および精囊腺嚢胞による続発性不妊症2症例を供覧した。

23. 特発性男子不妊症に対する内分泌療法の検討

木下博之・曾根淳史・河原弘之
 木内弘道・田中啓幹

(川崎医大泌尿器)

対象：昭和52年4月より昭和59年4月までの7年間に当科を受診し、特発性男子不妊症と診断された60例を対象とした。

方法：精液所見は Steinberger らの評価に従い、内分泌学的検査は LH, FSH, Testosterone を RIA 法で測定、病理学的所見は市川・熊本の分類で、①Clomiphene citrate 25mg/day を34例 (azoospermia 5例, oligozoospermia 29例), ②Tamoxifen 20mg/day を16例 (azoospermia 6例, oligozoospermia 10例), ③Testosterone rebound 療法を17例 (azoospermia 2例, oligozoospermia 15例), ④Fluoxymesterone 6mg/day を13例 (azoospermia 5例, oligozoospermia 8例), ⑤HCG 3000U+HMG150U 療法を5例 (azoospermia 1例, oligozoospermia 4例) に施行した。

結果・考案：Clomiphene 療法を行なった oligozoospermia の4例に平均投与期間15.8カ月後、Testosterone rebound 療法を行なった oligozoospermia の1例に9カ月後、Fluoxymesterone 療法を行なった oligozoospermia 2例に平均28.5カ月後に妊娠成立をみた。上記治療成績より内分泌療法の適応と有効性を検討し報告した。

24. 男子不妊症に対する Methylcobalamin (CH₃-B₁₂) と Clomiphene citrate の併用療法の経験

磯山理一郎・馬場良和・原田宏行
 川井修一・清水芳幸・藤井 光正
 藤沢章二・瀧原博史・越戸 克和
 酒徳治三郎 (山口大泌尿器)

方法は、Methylcobalamin 連日1500 μ g/day (M群), Clomiphene citrate 連日25mg/day 後5日休薬 (C群), 両者の同時併用 (MC 群) の3群で経口投与とし、投与前後で精液検査をした。

対象は、全例乏精子症及び精子運動率低下の症例で、M群40例平均31.8歳、C群35例平均31.8歳、MC 群12例平均30.7歳である。

結果は、総合判定で有効はM群24例 (60.0%), C群25

例 (71.5%), MC 群 8 例 (66.7%) であり, 対象を精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の軽度乏精子症に限ると, 総合判定で有効は M 群 21 例中 13 例 (61.9%), C 群 13 例中 9 例 (69.2%), MC 群 5 例中 4 例 (80.0%) となり, 特に軽度乏精子症では, 併用療法の有効性が示唆された。

25. 無精子症, 高度乏精子症に対する Androgen-Clomid 療法の経験

入江 伸・東條俊司・大橋輝久
大森弘之 (岡山大学泌尿器科)

岡山大学泌尿器科では, 昭和55年以来, 男子不妊症に対し Androgen-Clomid 療法を行ってきた。今回は, そのうち症例数の多い無精子症, 高度乏精子症に対する検討を行った。投与方法は, まず testosterone enantate 125ng を週 1 回の割合で原則として 8 回筋注を施行し, 次いで clomiphene citrate 25mg/日を 5 日間の休薬期間をはさみ, 1クール23日間で 2クール投与した。加療前後で精液検査を施行し, また可能な症例には testicular biopsy, vesiculography 及び T, LH, FSH 採血を行なった。74例に計81回の Androgen-Clomid 療法を施行したが, 無精子症, 高度乏精子症とも精液所見に著明な改善のみられた症例は少数であった。しかし, 高度乏精子症例で 2 例の妊娠成功例を経験した。

26. 副睾丸管延長による精路再建術の経験

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 (山口大学泌尿器科)

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, 副睾丸の尾部ならびに体部を十分に剝離, 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。その後, さらに 2 例を経験したので報告する。

2 例とも幼少時に両側鼠径ヘルニア根治術の既往がある。1 例は, 左側精管が完全に離断し吻合端間の距離が長いので, 尾部副睾丸管の延長による精管精管吻合術をおこなった。他の 1 例は, 左陰莖術も受けていた。右副睾丸近位の精管にも閉塞を認めたため, 右尾部副睾丸管の延長による交叉性副睾丸精管吻合術をおこなった。

27. 経口避妊薬 Gossypol の睾丸への影響

原田宏行・磯山理一郎・馬場良和
川井修一・清水芳幸・藤沢 章二
瀧原博史・酒徳治三郎

(山口大学泌尿器科)

男子経口避妊薬の 1 つとして Gossypol があるが, 我々はラットを用い睾丸の組織学的検討および血中ゴナドトロピン, テストステロン (T) について検討を行なった。Wistar 系雄性成熟ラット (250~300g) を用い, Gossypol acetic acid を 400mg/kg/day で 5 週間連日経口投与した。投与開始後 3, 4, 5 週および投与中止後 2, 4 週で屠殺採血し, 睾丸, 副性器採取した。睾丸重量は対象群と変化なかったが, 副性器重量は低下していた。睾丸組織でも対象群と差を認めなかった。血中テストステロンは 3 週目から次第に低下し, 5 週間投与後では対象群の約 1/3 に低下していた。FSH は変化なかったが, LH は低値を示した。

以上から Gossypol は下垂体睾丸系を介し, T 産生を抑制することが示唆された。

第98回日本不妊学会関西支部集談会

期 日: 昭和59年10月6日 (土)

会 場: 神戸大学医学部第2講堂

1. 排卵誘発, 抑制, 回復にともなう家兔卵巣中コラーゲン合成活性の変化

姫野憲雄・川村直行・岡村 均
森 崇英 (京大産婦)
福本 学 (京大病理)

hCG により誘起された家兔の排卵現象と卵巣中コラーゲン合成活性の間に密接な関連があり, さらに本活性に prostaglandin (PG) が関与していることを, 排卵誘発, 抑制, 回復にともなうコラーゲン合成活性の変化を検討することによって明らかにした。雌性成熟家兔を用い, hCG 100iu 投与による排卵誘発群, hCG と同時に PG 合成阻害剤である indomethacin (1M) を投与した排卵抑制群, さらに本系に PG を投与し排卵を回復させた群の 3 群に分け, 経時的に卵巣を摘出し卵胞を核出した。そしてコラーゲン合成に関わる酵素である prolyl hydroxylyase (PH) 活性とコラーゲン量として hydroxyproline 量を測定した。その結果, 排卵抑制群にみられた PH 活性抑制は PG 投与排卵回復群における PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ 投与で約 2/3 まで回復したが, PGE_1 投与では変化がみられなかった。すなわち卵巣の排卵時

コラーゲン合成活性, 特に PH 活性調節には PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ が関与し, 排卵を介して間接的に関わっている可能性が示唆された.

2. ステロイド投与により妊娠に成功した免疫性男性不妊の一例

松本 修・岡 伸俊・浜口毅樹
岡田 弘・羽間 稔・守殿貞夫
石神襄次 (神戸大泌尿器)

抗精子抗体保有の男性不妊の一例にステロイド少量持続投与による免疫抑制療法を行い, 妊娠に成功した. 症例は58年1月初診時31歳で, 妻は婦人科的に異常なく, 精液検査では精子濃度 $44 \times 10^6/ml$, 精子運動率10%, 精子自己凝集が運動精子の50%に認められ, 血清抗精子抗体が陽性であった. 59年5月11日より Rinderon 2mg/day 連日投与を70日間持続し, その後減量して145日で離脱した. 治療期間中に妊娠が成立し, その受精日は6月20日と考えられた. 現在順調に妊娠継続中である. 治療前血清凝集抗体価1:512, 不動化抗体 $SI_{50}48$ であったが, 投与28日目には不動化抗体は陰性化, 凝集抗体価も1:64に低下し精子自己凝集も7月6日には15%にまで軽減した. 血清抗精子抗体価の低下, 精子凝集の軽減, および SCMC test による shaking 精子の減少からステロイドが奏効したものと考えた. 副作用としては moon face, acne, 食欲亢進などが認められたが, 強いものはなかった.

3. カリクレインの不妊症への試み

和田圭介・大野洋介・玉舎輝彦
岡田弘二 (京府大産婦)

カリクレインの妊孕性向上に対する有効性を知るため, clomiphen, HMG, を乏精子症に用い治療し, 少なくとも6カ月以上不妊であった患者にカリクレインを投与し, 精子濃度の増加や精子運動能の増加などの可能性を検討した. カリクレイン投与によつて精子濃度の増加には著変はなかったが, 精子運動能は, 正常精子濃度群, HMG, clomiphen 投与乏精子症群, 無治療乏精子症群いずれの群でも増加している群が多く, 合計44例中33例(75%)にその効果が認められた. また特にカリクレインにより精子運動能の改善されたものと妊娠との関係を見ると, 妊娠は正常精子濃度群及び HMG 投与乏精子症群で多く認められた.

4. AIH による妊娠成功例の Petrospective な検討

河本俊樹・迫 久男・志村研太郎
塩出 進・大和 知子・須川 信
(大阪市大産婦)

AIH (配偶者間人工授精) は男性不妊や頸管粘液 (CM) 不全, 長期不妊などに実施されているが, 必ずしも満足すべき成績が得られていない. そこで, 当科において妊娠に成功した11症例を retrospective に検討し, AIH の成績を高める必要条件を明らかにせんと試みた. 11症例の不妊要因のうちわけは, 男性不妊7例, CM 不全2例, 抗精子抗体の疑い1例, その他1例であった. これらの経験により, AIH の成功のためには, まず的確な排卵の予知が大切であり, 次に授精可能な最低精子数の確保が不可欠であることを再認識した. 施行回数に関しては, 少なくとも7回以上実施することが望ましい. 一方, 高度の乏精子症に対しては精子を精漿から分離したり, 運動精子を分離濃縮することで, 今後授精能力を向上させる努力を傾けてゆきたい.

5. 無月経患者の甲状腺機能と甲状腺剤による無月経治療の効果

林 正人・片山和明・幸村信行
望月真人 (神戸大産婦)

甲状腺機能異常患者に月経異常が多発することはよく知られた事実であります. 今回は当科内分泌外来通院中の無月経患者76例 (第一度無月経患者35例, 第二度無月経患者41例及び正常月経周期婦人26例) を対象にそれをさらに細かく分類し, 血清 T_3 , T_4 , ^{125}I -レジン摂取率 (以下 T_3 -RSV) を測定した. 血清 T_3 では, 体重減少性無月経患者のうち第一度無月経群, 第二度無月経群に对照群に比し有意に低値を示した. 血清 T_4 においても体重減少性無月経群のうち, 第二度無月経群では对照群に比し低値を示した. T_3 -RSV ではどの無月経群も对照群とに差はなかった. Free T_3 index, T_7 では, 第一度無月経, 第二度無月経とも体重減少性無月経で低値を示した. また, 肥満率と血清 T_3 , T_4 の関係をみると, 肥満率が低値であるほど血清 T_3 , T_4 が低値であることがわかった. そこで, 体重減少性無月経の症例に甲状腺ホルモン剤の投与を試みたところ, 本症患者への有用性が明らかとなった.

6. 排卵酵素である BANA hydrolase の collagen 水解能

川村直行・姫野憲雄 (京大産婦)
 福本 学 (京大病理)
 岡村 均・森 崇英 (京大産婦)

我々は、これまでに家兔排卵現象において蛋白分解酵素の役割と PGF_{2α} との関係を明らかにするために BANA hydrolase 活性を経時的に測定し、両酵素活性の上昇を PGF_{2α} が司っていると既に報告している。しかし collagenolytic cathepsin の一つである BANA hydrolase が collagen を水解すると言われているがその詳細は明らかでない。そこで我々は、ヒト胎盤より分離精製した Type I 及び Type II collagen を用い SDS polyacrylamide gel 電気泳動により BANA hydrolase による collagen の水解を検討した。この結果 Type I 及び Type III collagen も合成基質 BANA を用いて測定される proteinase により水解された。これらの事より卵胞破裂機序に不可欠とされている PGF_{2α} は、BANA hydrolase の様な collagenolytic enzyme 活性を上昇させ、その結果 collagen fiber を水解させることにより排卵機構の一面に貢献していると考えられる。

7. 排卵障害における LH 律動性分泌の検討

矢田守男・奥田喜代司・宮崎和典
 好川元庸・杉本 修
 (大阪医大産婦)

卵胞成熟及び排卵に LH の律動性分泌が重要な役割を担っていることはよく知られている。そこで我々は排卵障害例を中心に、LH の律動性分泌及び clomiphene 投与による変化を比較検討し、また LH-RH 療法についても検討した。

正常排卵 4 例、稀発排卵 2 例、無排卵周期症 2 例、第 1 度無月経 2 例、第 2 度無月経 7 例、卵巣性無月経 2 例、及び高プロラクチン血症 5 例のうち、第 1 度無月経患者 1 例及び第 2 度無月経患者 4 例に LH の律動性分泌がみられないものがあつた。この律動性分泌のない 2 症例に LH-RH を律動的に投与すると、2 症例とも排卵し、1 症例は妊娠した。

clomiphene 有効例での LH の律動的変化は、pulse の頻度もしくは振幅が増大した。clomiphene 無効例では、LH の律動性分泌は増加しなかつた。clomiphene 有効例での LH-RH の変動をみると、律動性分泌が出現するか、頻度が増加した。

内視鏡学会開催のお知らせ

日 時：昭和60年7月21日（日）9：00～17：00
場 所：東京都文京区小石川 4—6—10 エーザイ・ホール（エーザイ本社内）
Tel. 03 (817) 5021
参加費：1,000円

第25回日本産科婦人科内視鏡学会会長
東邦大学産科婦人科学教室
百 瀬 和 夫

第24回日本癌治療学会総会開催の御案内

第24回日本癌治療学会総会ならびにその関連行事を下記の日程で予定いたしておりますので、よろしく御高配のほどお願い申し上げます。

記

1. 第24回日本癌治療学会総会
昭和61年10月7日（火）～10月9日（木）
島根県松江市
2. 第24回日本癌治療学会総会関連行事
昭和61年10月6日（月）・10月10日（金）
島根県松江市
鳥取県米子市

昭和60年2月
第24回日本癌治療学会総会
会長 前 島 巖

第3回 日本受精着床学会

期 日：昭和60年7月27日（土）
会 場：ニュー・北海ホテル（旭川市5条通6丁目）
特別講演：

1. IVF in Primates
R. Dukelow 教授（ミシガン州立大学）
2. ヒト精子の受精能および染色体構成のハムスターテスト——その問題点と改良
上口勇次郎助教授（旭川医科大学・生物）

シンポジウム：

1. 排卵の予知
2. 着床の制御

事務連絡先：

〒078-11 旭川市西神楽 4-5
旭川医科大学産婦人科教室内
第3回日本受精着床学会係宛

多数御参加下さい。

第3回日本受精着床学会

会長 清水 哲也

電話 0166 (65) 2111 内線 2562

(担当：石川)

第5回下垂体腫瘍ワークショップのお知らせ と演題募集

期 日：昭和61年1月23日（木）

（なお、当日は CT 研究会の前日にあたります）

会 場：経団連会館（東京大手町）

主 題：I. GRF, CRF の臨床的意義

II. トルコ鞍近傍腫瘍に対する NMR-CT の応用

III. ホルモン産生腺腫の長期治療成績

（手術，薬物，放射線治療の遠隔成績及び腺腫の natural history に関して）

IV. まれなトルコ鞍部腫瘍（まれなホルモン産生腺腫を含む）—short report—

演題募集：上記の主題 I～IVに関する演題を募集します

応募要領：400字詰原稿用紙2枚に要旨をまとめ、下記までお送り下さい

応募〆切：昭和60年9月30日（消印有効）

世話人代表：高 倉 公 朋

〒113 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学 脳神経外科

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は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 30 卷 2 号

昭和 59 年 3 月 25 日 印 刷
昭和 60 年 4 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 一ツ橋印刷株式会社
発 行 所	東京都品川区上大崎 3-12-15 社団法人 日本不妊学会 東京都中央区日本橋二丁目 14-9 加商ビル (株)国際会議事務局内 Tel (03) 272-7077

振替口座番号 東京 7-93207