

日本不妊学会雑誌

第 30 卷

第 3 号

昭和 60 年 7 月 1 日

— 目 次 —

原 著

- Implantation of Mouse Embryo in the Hormone Treated-
pseudopregnant Rat Uterus.....Hirotsada TSUJI・他... 1
- ブスルファン投与ラットから生まれた新生児における精巣の
光学顕微鏡的、電子顕微鏡的研究.....小 泉 攻・他... 5
- 男子生殖器における Kallikrein-Kinin 系の研究.....斎藤 誠一・他...12
- Genital Skin Androgen Receptor に関する研究 第 1 報.....大橋 洋三・他...29
- 男性不妊症に対する Kallikrein (TKT-100) の臨床的効果と
末梢血中 LH, FSH および testosterone 値の変動について.....田代 博紹・他...34
- 精液性状不良に対する人参湯と八味地黄丸の使用経験
——とくに AIH 併用症例に関して——.....椎名 正樹・他...39
- AIH により妊娠成功をみた 3 例の特発性逆行性射精例.....三宅 正文・他...44
- Gonadotropin 療法により妊娠に成功した hypogonadotropic
hypogonadism の一例.....三 浦 猛・他...54
- 排卵誘発剤使用時における卵胞発育の超音波診断.....富 岡 恵・他...58
- 超音波卵胞観察からみた排卵誘発時尿中エストロゲン
測定の意義.....大野 洋介・他...65
- 不妊婦人における着床期の子宮内膜形態と卵巣ステロイドホ
ルモン分泌動態との関連に関する研究.....横 山 敬...71
- 子宮内膜症に対する Danazol の効果の腹腔鏡による検討.....中谷 一夫・他...86
- 排卵性周期を有する難治性不妊カップルに対する HMG-HCG
療法および clomiphene-HMG-HCG 療法.....山下 三郎・他...94
- 更年期様不定愁訴を有する卵巣機能不全症に対する漢方薬療法.....假野 隆司・他...103
- 骨盤内うっ血症候群治療に温経湯の試み.....玉舎 輝彦・他...113
- 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.....吉野 和男・他...121
- 地方部会講演抄録.....126

Japanese Journal of Fertility and Sterility

(Vol. 30, No. 3, 1985)

Japanese Society of Fertility and Sterility

CONTENTS

- Implantation of Mouse Embryos in the Hormone Treated-pseudopregnant Rat Uterus.....*H. Tsuji & S. Ito* 1
- Light and Electron Microscopic Studies of Testes in Neonatal Rat Borne by Busulphan-injected Females.....*K. Koizumi & K. Ishida* 5
- Studies on Kallikrein-Kinin System in Human Male Sexual Organ.....*S. Saito, Y. Kumamoto, K. Ohno, H. Murata, K. Shimamoto & O. Imura*12
- A Study on Androgen Receptor in Human Genital Skin : First Report.....*Y. Ohashi, M. Morioka & Y. Fujita*29
- Kellikren (TKT-100) Treatment of Male Infertility-Clinical Effect and Serum Levels of LH, FSH and Testosterone.....*H. Tashiro, K. Miyamoto, M. Hoshino, H. Yoshida & K. Imamura*34
- Clinical Experience of Ninjinto and Hachimijiogan for Male Infertility Patients, Especially Regarding to the Cases Combined with AIH.....*M. Shiina, Y. Sumi, S. Yoshimura, T. Oda & T. Ohno*39
- Three Cases of Successful Artificial Insemination Following Idiopathic Retrograde Ejaculation.....*M. Miyake, Y. Kumamoto, H. Maruta, S. Saitoh, S. Tanaka & K. Sakai*44
- Successful Induction on Conception by Gonadotropin Therapy in a Case with Secondary Hypogonadotropic Hypogonadism.....*T. Miura, S. Iwamuro, T. Sugawara, S. Fukushima & M. Hosaka*54
- Ultrasonic Monitoring of Follicular Development in Ovulation Induction.....*M. Tomioka, T. Yamamoto, M. Tsuji, Y. Ohno & H. Okada*58
- The Significance of Urinary Estrogen Determination with Ultrasonographic Monitoring for Ovulation Induction.....*Y. Ohno, M. Tomioka, M. Tsuji, T. Yamamoto & H. Okada*65
- Correlation of Endometrial Morphological Findings in Nidatory Phase with Ovarian Steroid Hormones Secretory Pattern in Infertile Women.....*K. Yokoyama*71

Laparoscopic Evaluation of Danazol, in the Treatment of Endometriosis.....	<i>K. Nakatani, H. Yoshida & H. Hoshiai</i>	86
HMG-HCG Therapy and Clomiphene-HMG-HCG The- rapy for the Refractory Infertile Cases with Ovulatory Cycle.....	<i>S. Yamashita, T. Ito, N. Kinashi G A. Yakabe</i>	94
Kampo-drugs Therapy for Insufficiency of Ovarian Fun- ction Accompanied with Menopausal Complaints.....	<i>T. Kano & K. Nishikawa</i>	103
Studies on Traditional Chinese Medicine Using Unkei-To in Pelvic Cougestion Syndrome.....	<i>T. Tamaya, H. Okada, T. Murakami, N. Ide, M. Nawa, A. Murakami, T. Obata, H. Yamamoto, I. Ohotani, K. Ohoshima, K. Tsukamoto, K. Arabori, J. Kimura, T. Hirose, T. Yamada, K. Ohomori, T. Iwasaki & Y. Kato</i>	113
Statistical Studies of Infertile Clinic in Shimane Medical University.....	<i>K. Yoshino, K. Takahashi, I. Matsunaga, K. Sawada, T. Shibukawa & M. Kitao</i>	121

Implantation of Mouse Embryos in the Hormone Treated-pseudopregnant Rat Uterus

Hirotsada TSUJII and Shin ITO

Laboratory of Animal Breeding and Reproduction, Fac. Agric.,
Shinshu Univ. Kamiina, Japan

Abstract : Hetero-transplantation between mouse as donor and rat as recipient was investigated. On day 2 of pseudopregnancy, ovariectomy was performed and the rats were injected with 2 mg progesterone daily until autopsy. On day 5 of pseudopregnancy, mouse blastocysts were transferred into the rat uterine horn. After transfer, the rat was injected with 0.25 μ g oestrone followed by injection with 0.125 μ g oestrone daily until autopsy. Mouse blastocysts produced lysis of the zona pellucida in the pseudopregnancy rat's uterus. The drifting embryo in the uterus before implantation developed normally in morphology. The egg-cylinder was observed on 8 days of pseudopregnancy, but the uterine endoepithelium collapsed and/or disappeared, a reflection of tissue rejection.

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 265-268, 1985)

Introduction

Hetero-transplantation involves an interaction between embryo and uterus, the implantation ability of an embryo and the action of female sexual organs. In laboratory animals, hetero-transplantation has been studied by many investigators (between rat and mouse: Tarkowski¹⁾, Beyer and Zeilmaker²⁾, Potts et al.³⁾, Hakanson et al.⁴⁾, Copp and Rossant⁵⁾, Tachi and Tachi⁶⁾, and Tsujii et al.⁷⁾ between rat and rabbit: Tsunoda et al.⁸⁻¹²⁾, and Yoshinaga and Adams¹³⁾ between mouse and rabbit: Brinster et al.¹⁴⁾). However, implantation has rarely been observed after hetero-transplantation. Post-implantation development has not proceeded beyond the earliest stages of implantation.

Tarkowski¹⁾ has conducted experiments with an interspecies mammalian egg transfer between rat and mouse. He observed that rat blastocyst formed the egg-cylinder structure when transferred to the mouse, but mouse blastocyst did not form an egg-cylinder structure in the rat uterus. We⁷⁾ succeeded in mouse blastocyst implantation and formed an egg-cylinder structure in the normal pseudo-

pregnant rat uterus.

Implantation was controlled by hormones in the rat embryo that was transferred to the mouse uterus by Kirby, Copp and Rossant⁵⁾.

Copp and Rossant⁵⁾ reported that the retarded rat egg-cylinder in the ovariectomized mouse uterus were obtained after several days of progesterone and a single oestradiol administration. Similarly, we attempted the examination to determine whether implantation was controlled with hormone using mouse as donor and rat as recipient.

Materials and Methods

Mature virgin female mice of the ICR strain (5-10 weeks) were used as the donor, and pseudopregnancy female rats of the Wistar strain (3 months) were used as the recipient. The animals were maintained in light controlled (12 hrs light/12 hrs dark), air conditioned rooms ($20 \pm 1^\circ\text{C}$). Water and a standard laboratory diet were continuously available. On the day of proestrus, the donor mice were caged overnight with adult males and were checked for vaginal plug formation to determine day 1 of pregnancy. Blastocysts were obtained on day 4 of preg-

nancy. On the day of oestrus, the female recipient rats received electric cervical stimulation in order to produce pseudopregnancy. The day of stimulation was designated as day 1 of pseudopregnancy. Day 2 of pseudopregnancy, ovariectomy was carried out under pentobarbital sodium through bilateral flank incisions. Then, the rats were injected with 2mg progesterone every day until autopsy. The mice were killed on the 4th day. The eggs were recovered by flushing the uterus with KRB buffer (pH 7.4).

The mouse eggs were transferred into the uteri of pseudopregnancy rat on day 5 under anaesthesia with pentobarbital sodium. Six or seven normal blastocysts were transferred into each uterine horn at the portion of the uterotubal junction. After transfer, the rats were injected with 0.25 μ g oestrone, and with 0.125 μ g oestrone form following the day to autopsy. The recipient rats were autopsied 2 to 9 days after transfer.

The implantation sites were examined by direct observation after the intravenous injection of pontamine sky blue dissolved in physiological saline. The uteri were sectioned at 8 μ , stained with hematoxylin and eosin and prepared for examination of the implantation sites. The embryo was studied by light-microscopy ($\times 100$ –400).

Results

A total of 248 mouse blastocysts were transferred into the uteri of 20 rats. The results are showed in Table 1. The pregnancy rate

was 95 % (19/20). The implantation rate by pontamine sky blue reaction was 32.3 % (80/248). Observation ranged from 7 to 14 days of pseudopregnancy (from 2 to days after transfer), but 13 days of pseudopregnancy (8 days after transfer) was lacking in the observation.

Using the pontamine sky blue reaction, the embryo could be observed through 14 days of pseudopregnancy, (9 days after transfer). By microscope the embryo could be observed through 12 days of pseudopregnancy (7 days after transfer). Transfer after 2 to 5 days, the number of embryos under the microscope were more than by pontamine sky blue reaction. Transfer after 6 to 9 days, the number of embryos by pontamine sky blue were more than that by uterine sections under microscope. The results of uterine section are as follow. Seven days of pseudopregnancy (2 days after transfer), 6 of 12 transferred blastocysts (50 %) formed the implantation sites.

The embryo were drifting in the uterus (Fig. 1), the embryo morphology was normal. Eight days of pseudopregnancy (3 days after transfer), 12 of 38 transferred blastocysts (31.6 %) formed at the implantation sites. Fig. 2 shows the embryo in the uterine crypts, and egg-cylinder formation. The embryo contacted with endoepithelium. The degeneration of the ectoplacental cone was forming.

Such embryo presented two (2/38). The others embryo were degenerating. After 9 to 14 days of pseudopregnancy (4 to 9 days

Table 1 Result of transfer into the pseudopregnant rat uterus.

Day of pseudopregnancy (After transfer)	No. of recipient	No. of mouse blastocyst transferred	No. of pontamin sky blue reaction	No. of mouse embryos under microscope
7 (2)	1	12	6	7
8 (3)	3	38	12	16
9 (4)	6	88	21	29
10 (5)	4	51	19	21
11 (6)	3	29	12	6
12 (7)	1	8	2	1
13 (8)	—	—	—	—
14 (9)	2	22	8	0
Total	20	248	80	80

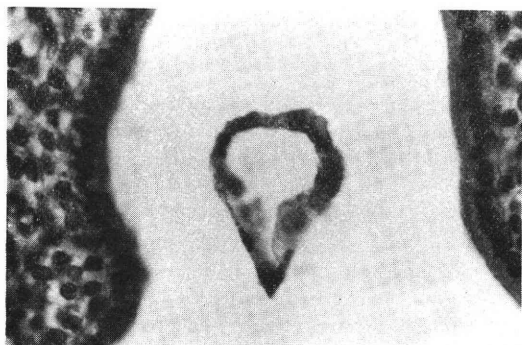
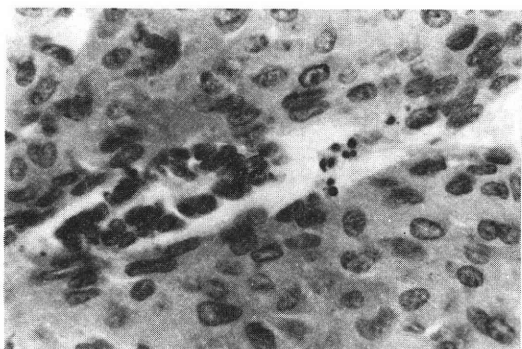
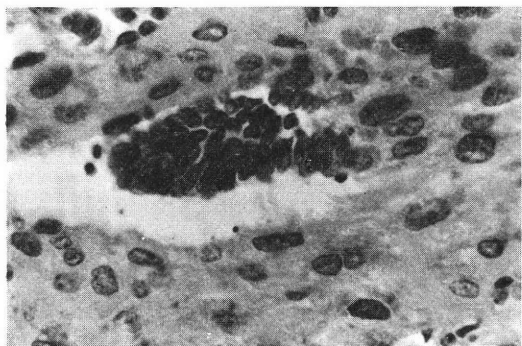


Fig. 1 On day 7 of pseudopregnancy (2 days after transfer). Mouse blastocyst was drifting in the rat uterus. This embryo developed normally with the presence of a blastocoelom, inner cell mass and embryo form. The embryo penetrated the uterine crypts of endometrium and decidual cells of poly-nuclear developed under endoepithelium ($\times 400$).



A



B

Fig. 2-A. B. On day 8 of pseudopregnancy (3 days after transfer). The implantation site of mouse blastocyst in the rat uterus. Implantation was observed and the egg-cylinder can be seen ($\times 400$).

after transfer), all embryos were degenerating and decidual cells were collapsing.

Discussion

In the previous report⁷⁾, we transferred mouse blastocysts into the normal pseudopregnancy rats uterus. Thirty seven of 101 transferred blastocysts (37 %) formed the implantation sites by pontamine sky blue reaction. This resulted in a higher implantation rate than in the present results. In this experiment, mouse blastocysts before implantation were morphologically normal and were drifting in the rat's uterus (after 2 days transferred, Fig. 1).

Administration of oestrone, when delayed implantation of rat induced implantation within 24 hr¹⁵⁾. Therefore, rat on the 2nd day after transfer was not acting situation; mouse blastocysts were under the control of progesterone resulting in delayed to normal implantation time. In the future, dose and oestrone injection time must be examined. Three days after transfer; mouse embryos in contact with the rat's endometrium (Fig. 2) was developing to an egg-cylinder, but uterine epithelium collapsed and rejection occurred on the recipient side. Four to 9 days after transfer, embryos had degenerated and uterine tissue was collapsed.

Hakanson et al.⁴⁾ reported that rat embryo did not degenerate during delayed implantation by progesterone injection. The morphology of the embryos were normal. Degeneration of embryo began when embryos made contact with the mouse uterus following oestrone injection. As a result of this experiment is as good as Hakanson et al. report⁴⁾.

This experiment, Tarkowski¹⁾ observed under light microscope level, so it is not clear how normal cell contact occurred between embryo and uterus.

In cytobiological analysis between rat as donor and mouse as recipient, Potts et al.³⁾ reported that a few parts of the rat embryo made contact with mouse uterine epithelium, most of it did not. A 2-3 μ space was observed under the electrone-microscope. Tachi and Tachi⁶⁾ that rat blastocysts can successfully undergo stages of ovum implantation in the mouse uterus from early attach-

ment to the initial phase of the trophoblastic invasion of the endometrium. They observed sgat trophoblast cells of xenogeneic implants were destroyed shortly after basement membrane penetration of the luminal epithelium of the host.

While, Tsunoda et al.¹¹⁾ reported that a species specific antibody appeared after transfer of rat eggs into rabbit uterus, development of rat eggs transferred into the rabbit uterus was partially due to an immunological rejection.

References

- 1) Tarkowski A. K.: Inter-specific transfers of eggs between rat and mouse. *J. Embryol. exp. Morph.*, 10 : 47, 1962.
- 2) Beyer, G. and Zeilmaker, G. H.: Development of mouse and rat zygotes following transfer to non-synchronized rat and mouse oviduct. *J. Reprod. Fert.*, 33 : 141, 1973.
- 3) Potts, D. M., Wilson, I. B. and Smith M. S. R.: Observation on rat eggs transplanted to the mouse uterus. *J. Reprod. Fert.*, 22 : 425, 1970.
- 4) Hakanson, S., Lundkvist, O. and Nilsson, B. O.: Survival of rat blastocysts transplanted into the uterus of hyperimmunized mice during delay of implantation. *Int. J. Fertil.*, 23 : 148, 1978.
- 5) Copp, A. J. and Rossant, J.: Effect of implantational delay on transfer of rat embryos to mice. *J. Reprod. Fert.*, 52 : 119, 1978.
- 6) Tachi, S. and Tachi, C.: Ultrastructural studies on maternal-embryonic cell interaction during experimentally induced implantation of rat blastocysts to the endometrium of the mouse. *Develop. Biol.*, 68 : 203, 1979.
- 7) Tsujii, H., Shigeta, T. and Yoshida, M.: Implantation of mouse embryo in the rat uterus. *Jap. J. Zootech. Sci.*, 51 : 680, 1980.
- 8) Tsunoda, Y., Iritani, A. and Nishikawa, Y.: Studies on the development of rat fertilized ova in the rabbit reproductive tract. *Jap. J. Zootech. Sci.*, 45 : 396, 1974.
- 9) Tsunoda, Y., Iritani, A. and Nishikawa, Y.: Possibility of development of rat eggs transferred into the rabbit reproductive tract. *Jap. J. Zootech. Sci.*, 48 : 100, 1977.
- 10) Tsunoda, Y., Iritani, A. and Nishikawa, Y.:

Development of rabbit eggs in the rat genital tract. *Jap. J. Zootech. Sci.*, 48 : 499, 1977.

- 11) Tsunoda, Y., Iritani, A. and Nishikawa, Y.: Immunological investigations of the cause of the limited development of rat eggs transferred into pregnant rabbit uterus. *Jap. J. Zootech. Sci.*, 49 : 96, 1978.
- 12) Tsunoda, Y., Iritani, A. and Nishikawa, Y.: Effect of hormonal treatments on the rabbit embryos transferred into ovariectomized rat uterus. *Jap. J. Zootech. Sci.*, 49 : 787, 1978.
- 13) Yoshinaga, K. and Adams, C. E.: Reciprocal transfer of blastocysts between the rat and rabbit. *J. Reprod. Fert.*, 14 : 325, 1967.
- 14) Brinster, R. L. and Thomson TenBroeck, J.: Blastocyst development of mouse pre-implantation embryos in the rabbit fallopian tube. *J. Reprod. Fert.*, 19 : 417, 1969.
- 15) Yasukawa, J. J. and Meyer, R. K.: Effect of progesterone and oestrone on the pre-implantation and implantation stages of embryo development in the rat. *J. Reprod. Fert.*, 11 : 245, 1966.

ホルモン処理・偽妊娠ラット子宮におけるマウス胚の着床について

信州大学農学部家畜育種・繁殖学教室

辻井 弘忠, 伊藤 伸

本実験は、ドナーにマウスを、レシピエントにラットを用い、人為的ホルモン支配下における異種間移植を試みた。方法は、偽妊娠2日目にラットを卵巣摘出し、剖検まで連日プロジェステロン2mg皮下注射した。偽妊娠5日目に、マウス胚盤胞をラットと子宮内に移植した。移植日に、着床を誘起するためにエストロン0.25 μ gを投与し、翌日から剖検まで連日0.125 μ gのエストロンを投与した。剖検は偽妊娠7～14日目に行ない、着床部位の組織標本を作成した。その結果、偽妊娠7日目(移植後2日目)の胚は着床前のもので、透明帯が剝離した状態でラット子宮腔内を浮遊しており、形態的には正常であった。偽妊娠8日目には卵円筒状にまで発達した胚を観察したが、子宮上皮が崩壊していた。それ以降の胚は全て退行していた。

このことから、人為的ホルモン支配下においても、着床し卵円筒状まで發育することが判明した。

(受付: 昭和59年10月24日)

ブスルファン投与ラットから生まれた新生児 における精巣の光学顕微鏡的、 電子顕微鏡的研究

Light and Electron Microscopic Studies of Testes in Neonatal
Rats Borne by Busulphan-injected Females

新潟大学農学部畜産学科

小 泉 攻 石 田 一 夫

Ko KOIZUMI Kazuo ISHIDA

Department of Animal Husbandry, Faculty of Agriculture, Niigata University

妊娠13日にブスルファンを投与したラットから生まれた新生児の精巣を、出生直後から生後30日までの間、5日間隔で採取して、光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察し、同時期の無処置の精巣と比較した。ブスルファンを投与したラットから生まれた新生児の精巣の精細管は、大部分が精細管外膜細胞とセルトリ細胞だけで構成されていたが、ごく一部に造精細胞が残留していた。精細管の直径は、いずれの時期においても無処置のものより小さかったが、新生児の成長に伴って大きくなり、セルトリ細胞の数も増加した。ブスルファンを投与したラットから生まれた新生児のセルトリ細胞は、精細管内に造精細胞が欠如しているにもかかわらず次第に成熟し、無処置のものに比べて小管状クリステを有するミトコンドリアの出現時期と、滑面小胞体およびゴルジ装置の発達時期が早かったが、セルトリ結合の出現時期はやや遅かった。また、生後20日から、無処置のものにはみられない空胞が管腔側の細胞質に多数出現した。精細管外膜細胞、ライディヒ細胞および腺維芽細胞の微細構造は無処置のものと同じであった。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 269-275, 1985)

緒 言

ブスルファン (1, 4-butanediol dimethanesulfonate, Busulphan, Myleran, Misulban) は主として慢性骨髄性白血病の治療に用いられるアルキル化剤の一種で、成熟ラットに投与すると性腺では生殖細胞が退行し、妊娠ラットに投与すると新生児の性腺でも生殖細胞が欠如することが Bollag^{1,2)} によつてはじめて明らかにされた。その後、ブスルファンの性腺に対する影響については多くの研究者によつて報告され³⁻¹¹⁾、胎児において原始生殖細胞が生殖隆起に移動する時期から生殖隆起内で有糸分裂をする時期 (妊娠13-17日) に妊娠ラットにブスルファンを投与すると、新生児の性腺では生殖細胞がほとんど欠如することが明らかにされている⁶⁻¹¹⁾。

新生児の精巣に対するブスルファン投与の影響につい

ては、Hemsworth と Jackson^{6,7)}、Forsberg と Olivecrona¹⁰⁾、および Bousquet ら¹¹⁾が調べている。すなわち、妊娠ラットにブスルファンを投与すると、Bollag²⁾の結果と同様に新生児の精巣では造精細胞がほとんど欠如し、精細管内にはセルトリ細胞のみが観察されるといふ。この細胞の微細構造については Bousquet らの報告¹¹⁾が一編みられるのみである。

本実験は、ブスルファンを投与した妊娠ラットから生まれた新生児の精巣について、セルトリ細胞、精細管外膜細胞、ライディヒ細胞および腺維芽細胞を光学顕微鏡的、電子顕微鏡的に観察し、無処置のものと比較したものである。

材料および方法

供試動物として、正常な性周期のみられるウイスター

系ラットの雌を使用した。飼育は24°C に調節したコイトロン (EA-8HW) 内で行い、点灯は午前4時から午後6時までの14時間とした。これらのラットは発情前期に同系統の雄と一晚同居させ、翌朝、腔垢内に精子のみられたものを妊娠1日とした。妊娠13日にブスルファン (マブリン散、武田薬品工業株式会社) をアラビアゴムに懸濁させ、体重100g あたり1mg の割合で腹腔内に注射した。新生児の精巢は無処置のものとともに出生直後から生後30日まで3匹ずつ5日間隔で採取し、片側の精巢はブアン液で固定したのちパラフィンに包埋した。また、他側の精巢はカルノフスキー液中で細切し、同液に4°C で24時間、前固定した。その後、0.1M カコジル酸緩衝液 (pH 7.4) を数回交換しつつ一晚洗浄し、1% 四酸化オスミウム0.1M カコジル酸緩衝液 (pH 7.4) に4°C で2時間、後固定した。このように処理した試料はエタノール上昇系列で脱水後、クエトール812に包埋した。

光学顕微鏡による観察のために、パラフィンに包埋した精巢を薄切し、ヘマトキシリン・エオシン染色を施した。なお、この標本を用いて、精細管の直径をマイクロメーターで測定した。一方、電子顕微鏡用に作成した試料の一部を厚切りし、トルイジンブルーで染色した。

電子顕微鏡による観察のために、クエトール812に包埋した試料の超薄切片を作成し、酢酸ウラニウムとクエン酸鉛で電子染色を施したのち、JEM 100B 透過型電子顕微鏡で観察した。

結 果

1. 光学顕微鏡の観察

無処置新生児の精巢

無処置新生児における精巢の精細管は、出生直後では、一層の扁平な精細管外膜細胞によって管壁が構成されており、その内側に、底部に楕円形の核を持つ円柱状のセルトリ細胞が一層並んでいた。セルトリ細胞に介在して、円形の核を有する大型の幼若な精祖細胞 (gonocyte) が観察された (Fig. 1)。これらの一部のものには有糸分裂像がみられた。生後5日では、出生直後のものと比べて、幼若な精祖細胞の数が増えていた。生後10日では、セルトリ細胞が精細管の基底膜に対して垂直に位置していた。さらに、少数の幼若な精祖細胞と多数の成熟した精祖細胞が基底膜に接して位置しており、それらの有糸分裂像も観察された。一部の精細管では、細糸期の精母細胞が出現していた。生後15日と20日では、ほとんどのセルトリ細胞は輪廓が不明瞭になった。いずれの精細管においても、基底膜に接して多数の精祖細胞が並んでお

り、多くの精細管で細糸期の精母細胞が観察された。また、精細管の部位によっては、接合期や厚糸期の精母細胞も認められ、管腔が出現した (Fig. 2)。生後25日と30日では、精子形成過程が進行し、ある精細管では細糸期と厚糸期の精母細胞が、また、あるものでは接合期と双糸期の精母細胞が認められた。一部には、精娘細胞や初期の精子細胞もみられたが、成熟精子は出現していなかった。精細管の直径は、出生直後では約50 μ m であったが、新生児の発育に伴って次第に大きくなり、生後30日には約130 μ m になった (Table 1)。間質は出生直後では比較的広く、ライディヒ細胞が数個集まって線維芽細胞の間に分布していた (Fig. 1)。その後、間質は次第に狭くなった (Fig. 2)。

ブスルファンを投与した妊婦ラットから生まれた新生児の精巢

この新生児の精巢の精細管は、出生直後では無処置のものと同様、一層の扁平な精細管外膜細胞によって管壁が構成されており、その内側に、楕円形の核を有する円柱状のセルトリ細胞が一層並んでいた。なお、一部に幼若な精祖細胞が散見された (Fig. 3)。生後5日では、セルトリ細胞の核が長楕円形を呈し、基底膜に対して垂直に位置していた。生後10日と15日では、セルトリ細胞は伸長し、数が増えた。生後20日では、一部の精細管に管腔が出現し、セルトリ細胞の先端は柔毛状を呈して管腔に浮遊していた (Fig. 4)。生後25日と30日では、大部分の精細管に管腔が観察された。精細管の直径は、無処置のものと同様、新生児の成長に伴って次第に大きくなったが、同時期の無処置のものに比べると小さかった (Table 1)。間質の状態は無処置のものと同じであった。

2. 電子顕微鏡的観察

セルトリ細胞

無処置の妊娠ラットから生まれた新生児のセルトリ細胞は、出生直後では、隣接する細胞間に細胞質突起の嵌合とデスモソームがみられた。核には核膜の陥入がみられた。ミトコンドリアは小型で基質の電子密度がやや高く、板状のクリステを有しており、細胞質全域に多数分布していた。粗面小胞体は槽状または小胞状で、槽内の電子密度は中程度であった。滑面小胞体は少なかった。ゴルジ装置は未発達であった。遊離リボソームは細胞質全域に多数散在しており、ポリソームを形成しているものもみられた。このほか、ライソソーム様顆粒と小型の脂肪滴も観察された (Fig. 5)。生後5日と10日では、滑面小胞体とゴルジ装置が発達した。生後15日では、小管状のクリステを有するミトコンドリアと隣接する細胞間にセルトリ結合 (接着複合体) が出現した (Fig. 6)。生後20

Table 1 Diameters (μm) of seminiferous tubules in the neonatal rats borne by busulphan-treated and intact females

Ages (Days after birth)	By intact females	By busulphan- treated females
0	49.9 $\pm$ 4.9 ^o	41.4 $\pm$ 4.9*
5	50.9 $\pm$ 4.0	44.6 $\pm$ 3.1*
10	60.4 $\pm$ 5.4	55.1 $\pm$ 3.6*
15	96.4 $\pm$ 5.9	64.8 $\pm$ 4.8*
20	89.6 $\pm$ 6.1	80.8 $\pm$ 7.4*
25	111.0 $\pm$ 16.7	90.9 $\pm$ 9.2*
30	129.8 $\pm$ 14.1	115.1 $\pm$ 8.5*

^o Means $\pm$ Standard deviations

* Significantly different from the diameters of seminiferous tubules in neonatal rats borne by intact females ($p < 0.01$)

日、25日および30日では、大型の脂肪滴が出現した。

ブスルファンを投与した妊娠ラットから生まれた新生児のセルトリ細胞は、出生直後では、無処置のものと同様の微細構造を示していたが (Fig. 7), 生後5日では、小管状のクリステを有するミトコンドリアが出現した。これは無処置のものに比べて早い出現であった。また、滑面小胞体とゴルジ装置の発達もみられ、その程度は無処置のものより著しかった (Fig. 8)。生後10日と15日では、生後5日のものとはほぼ同様の微細構造であったが、生後20日、25日および30日では、隣接する細胞間にセルトリ結合が出現した。これは無処置のものよりやや遅い出現であった。また、管腔側の細胞質に無処置のものにはみられない境界膜を有する空泡が多数観察された (Fig. 9)。

精細管外膜細胞、ライディヒ細胞および線維芽細胞

これらの細胞の微細構造はブスルファン投与の影響を全く受けず、出生直後から生後30日までの期間を通して変わらなかった。

精細管外膜細胞：細胞はきわめて細長く、核は長楕円形であった。ミトコンドリアは円形ないし桿状で、クリステは板状であった。粗面小胞体は槽がよく発達していた。遊離リボソームは細胞質全域に多数観察された。ゴルジ装置とライソソーム様顆粒も認められた。また、細胞質にフィラメントの束が走っていた。精細管の基底膜との間にはコラーゲン線維が認められた (Fig. 10)。

ライディヒ細胞：細胞は楕円形または不定多角形で、核は楕円形であった。ミトコンドリアは円形、桿状また

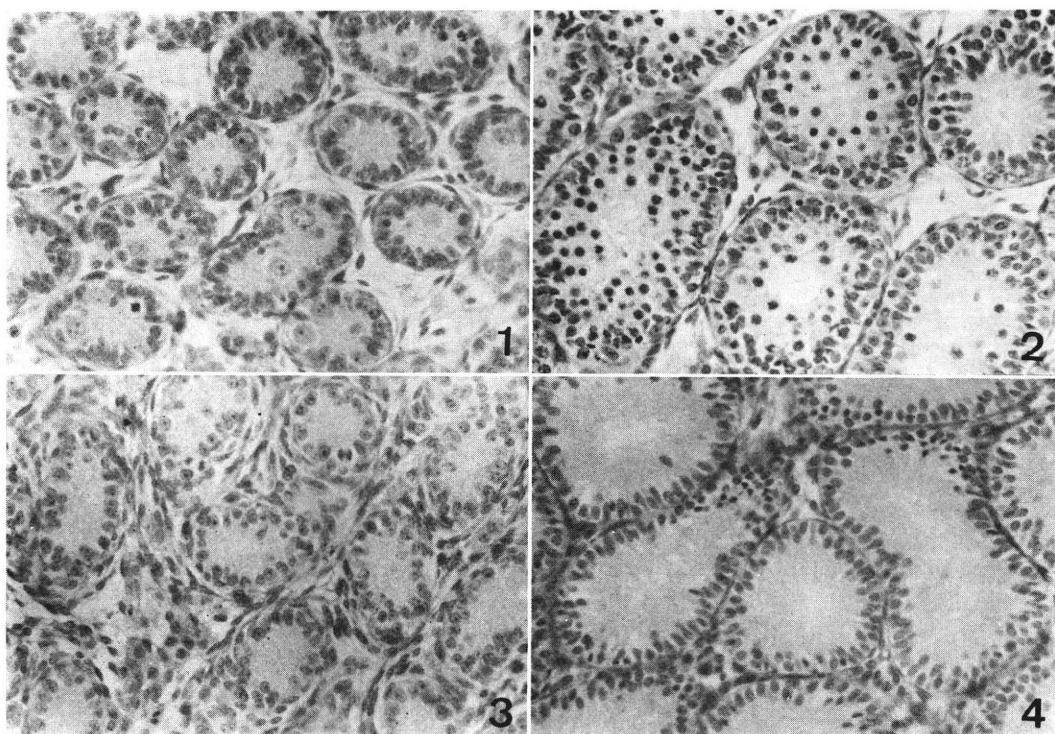
は環状で、クリステは小管状であった。滑面小胞体はよく発達しており、細胞質全域に分布していた。遊離リボソームも多数観察された。粗面小胞体、ゴルジ装置およびライソソーム様顆粒は少数認められた。脂肪滴は大型で、その量は細胞によつて異なっていた (Fig. 11)。

線維芽細胞：細胞は紡錘形で、核は楕円形であった。ミトコンドリアは円形または桿状で、クリステは板状であった。粗面小胞体は槽がよく発達していた。遊離リボソームは多数みられた。ゴルジ装置とライソソーム様顆粒も認められた (Fig. 12)。

考 察

Bollag²³ および Hemsworth と Jackson^{6,7}は、妊娠13日にブスルファンを投与したラットから生まれた新生児 (生後1日^{6,7}, 15日^{6,7}, 6か月^{6,7}, 14カ月²³) の精細管では造精細胞が欠如しており、セルトリ細胞のみがみられると報告している。しかしながら、Forsberg と Olivecrona¹⁰は、妊娠13日にブスルファンを投与したラットから得られた妊娠21日の胎児の精細管には、一層のセルトリ細胞のほかに、幼若な精祖細胞がわずかに観察され、生後100日の新生児の精細管では精子形成がみられる部位があると述べ、この精子形成は、残存した精祖細胞の増殖によって生じたものであろうと考察している。本実験においては、妊娠13日にブスルファンを投与したラットから生まれた出生直後と生後5～30日の新生児の大部分の精細管の腔内にはセルトリ細胞だけが観察されたが、ごく一部の精細管に造精細胞が少数残存していた。これらの実験は、いずれも妊娠13日に同量 (体重100g あたり1mg) のブスルファンを腹腔内に注射しているにもかかわらず、造精細胞の残存についての結果が一致していない。これは、ブスルファンに対する動物の感受性の相違によるものと推察される。

既に述べたように、セルトリ細胞では、ブスルファンによつて生殖細胞にみられるような破壊的な影響を受けないことは明らかである。しかし、光学顕微鏡レベルの観察では、細胞の微細構造に及ぼす影響については解明できない。最近、Bousquet ら¹¹は、妊娠13日にブスルファンを投与したラットから得られた妊娠15日から21日までの胎児と生後1日から20日までの新生児のセルトリ細胞を電子顕微鏡によつて観察した。その結果、この細胞は、無処置のものと比べてセルトリ結合の出現時期が遅く、その数も少ないが、細胞質小器官には変化がなかったと述べている。本実験の電子顕微鏡による観察では、ブスルファンを投与した妊娠ラットから生まれた新生児のセルトリ細胞は、無処置のものと比べてセルトリ

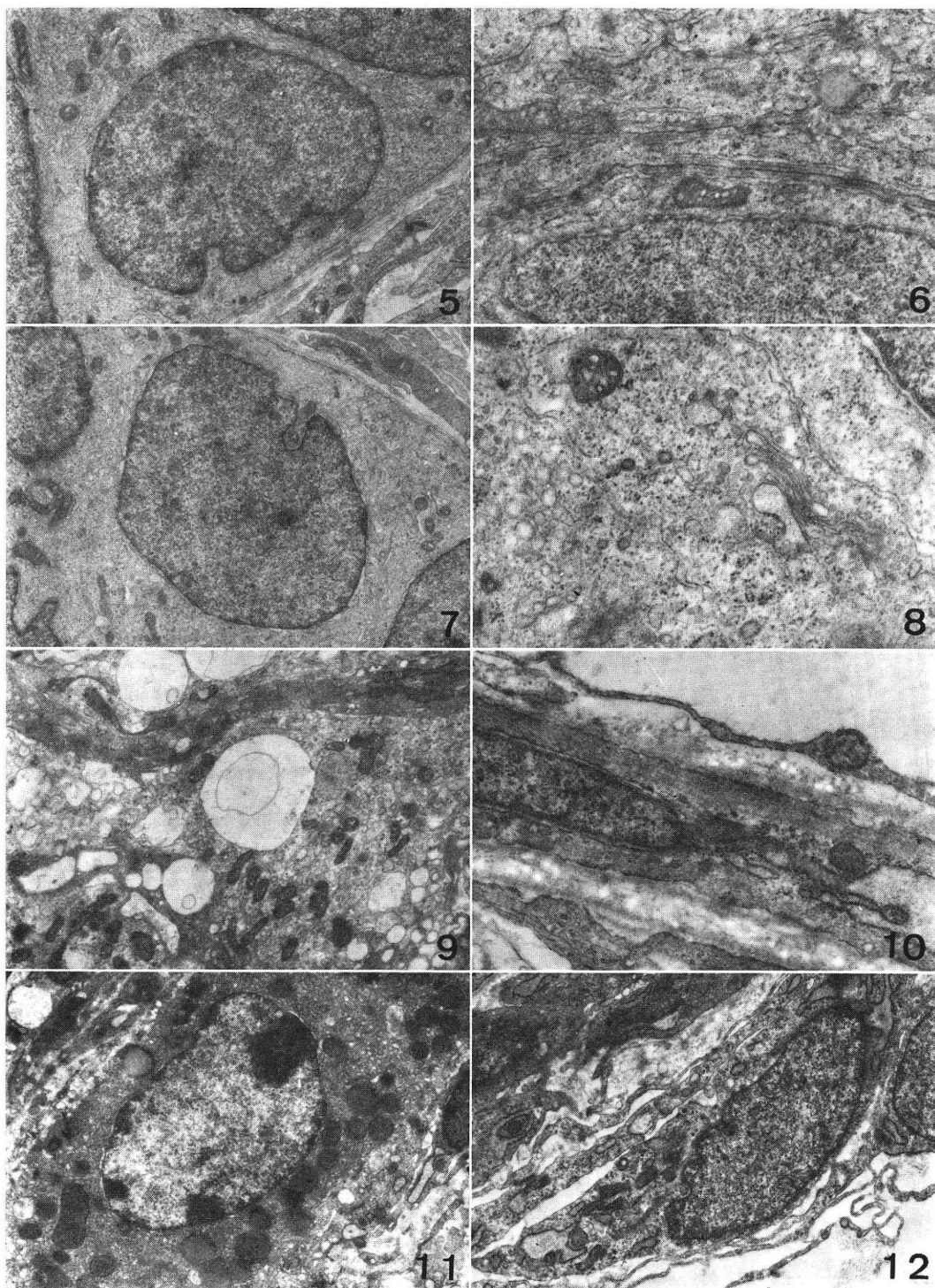


Figs 1 through 4 are light micrographs of testes from neonatal rats.

- Fig. 1 A testis of a rat newly borne by an intact female, showing a single layer of Sertoli cells lining seminiferous tubules and scattered gonocytes. $\times 250$
- Fig. 2 A testis of a 20-day-old rat borne by an intact female, showing spermatogonia, primary spermatocytes and elongated Sertoli cells. $\times 250$
- Fig. 3 A testis of a rat newly borne by a busulphan-treated female, showing a single layer of Sertoli cells lining seminiferous tubules but no gonocytes. $\times 250$
- Fig. 4 A testis of a 20-day-old rat borne by a busulphan-treated female, showing a single layer of elongated Sertoli cells but lacks germ cells. $\times 250$

Figs 5 through 12 are electron micrographs of testes from neonatal rats.

- Fig. 5 A Sertoli cell in the testis of a rat newly borne by an intact female. Seen are mitochondria that have lamellar cristae and a few sections of smooth-surfaced endoplasmic reticulum scattered in the cytoplasm. $\times 5,500$
- Fig. 6 Two Sertoli cells in the testis from a 15-day-old rat borne by an intact female. Seen are mitochondria having tubular cristae, sections of smooth-surfaced endoplasmic reticulum scattered in the cytoplasm, and two Sertoli cell-junctions between each other. $\times 12,000$
- Fig. 7 A Sertoli cell in the testis of a rat newly borne by a busulphan-treated female. The state of organelles is similar to that in a Sertoli cell in the testis of a normal newborn rat (Fig. 5). $\times 5,500$
- Fig. 8 A Sertoli cell in the testis of a 5-day-old rat borne by a busulphan-treated female. Seen in the cytoplasm are a mitochondria possessing tubular cristae, sections of smooth-surfaced endoplasmic reticulum and a well-developed Golgi apparatus. $\times 15,000$
- Fig. 9 Three Sertoli cells in the testis of a 20-day-old rat borne by a busulphan-treated female. Many vacuoles of various sizes are dispersed in the cytoplasm. $\times 5,500$
- Fig. 10 A myoid cell in the testis of a 10-day-old rat borne by a busulphan-treated female. Bundles of filaments are seen in the cytoplasm. $\times 12,000$
- Fig. 11 A Leydig cell in the testis of a 10-day-old rat borne by a busulphan-treated female. Mitochondria having tubular cristae, sections of smooth-surfaced endoplasmic reticulum and lipid droplets are distributed in the cytoplasm. $\times 7,500$
- Fig. 12 A fibroblast in the testis of a 10-day-old rat borne by a busulphan-treated female. Mitochondria having lamellar cristae and sections of rough-surfaced endoplasmic reticulum are seen in the cytoplasm. $\times 7,500$



結合の出現時期は Bousquet らの報告¹¹⁾同様遅かった。しかし、小管状クリステを有するミトコンドリアの出現時期と滑面小胞体とゴルジ装置の発達時期は早かった。さらに、生後20日以降の細胞では、無処置のものにはみられない空胞が細胞質に多数出現しており、この点も Bousquet らの報告¹¹⁾とは異なっていた。

管腔側の細胞質に出現した空胞については、その機能も起源も不明であるが、Abreu と Ferreira¹²⁾ は妊娠19日に放射線を照射したラットから生まれた3カ月齢の新生児の精細管では造精細胞が欠如しており、セルトリ細胞の先端部の細胞質には、境界膜を有する空胞がみられると述べている。また、Kerr ら¹³⁾は、実験的に停留精巢を作成して、造精細胞を退行させた精細管のセルトリ細胞の細胞質に空胞の出現をみている。これらのことから、セルトリ細胞における空胞の出現は、造精細胞の欠如と何らかの関係を持っていることが推察される。

ブスルファンを投与した妊娠ラットから生まれた新生児の精巢についての従来の報告で^{2,6,7,10,11)}は、精細管外膜細胞と線維芽細胞についての観察は行われていない。ライディヒ細胞については、Bollag²⁾ が妊娠13日にブスルファンを投与したラットから生まれた14カ月齢の新生児の精巢に、带状に配列したライディヒ細胞の存在を記載している程度である。本実験において、ブスルファンを投与した妊娠ラットから生まれた新生児のライディヒ細胞、精細管外膜細胞および線維芽細胞の微細構造を無処置のものと比較したが、これらの細胞はいずれの時期においても無処置のものと同様の微細構造を示し、ブスルファンによる影響は全くみられなかった。

文 献

- 1) Von Bollag, W.: Der Einfluss von Myleran auf die Keimdrüsen von Ratten. *Experientia*, 9 : 268, 1953.
- 2) Von Bollag, W.: Cytostatica in der Schwangerschaft. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 84 : 393, 1954.
- 3) 石川一郎, 横谷 肇, 渡辺順明, 荒蒔義知, 梶原 彊: Myleran の急性および慢性毒性. 武田研究所年報, 16 : 64, 1957.
- 4) Jackson, H., Fox, B. W. and Craig, A. W.: The effect of alkylating agents on male rat fertility. *Brit. J. Pharmacol.*, 14 : 149, 1959.
- 5) Jackson, H., Partington, M. and Fox, B. W.: Effect of 'Busulphan' ('Myleran') on the spermatogenic cell population of the rat testis. *Nature*, 194 : 1184, 1962.
- 6) Hemsworth, B. N. and Jackson, H.: Effect of 'Busulphan' on the fetal gonad. *Nature*, 195 : 816, 1962.

- 7) Hemsworth, B. N. and Jackson, H.: Effect of busulphan on the developing gonad of the male rat. *J. Reprod. Fert.*, 5 : 187, 1963.
- 8) Hemsworth, B. N. and Jackson, H.: Effect of busulphan on the developing ovary in the rat. *J. Reprod. Fert.*, 6 : 229, 1963.
- 9) Heller, R. H. and Jones, H. W.: Production of ovarian dysgenesis in the rat and human by busulphan. *Am. J. Obst. Gynec.*, 89 : 414, 1964.
- 10) Forsberg, J.-G. and Olivecrona, H.: The effect of prenatally administered busulphan on rat gonad. *Biol. Neonat.*, 10 : 180, 1966.
- 11) Bousquet, J., Vanhems, E. and Dubuisson, L.: Ultrastructure de la cellule de Sertoli de testicules de rats normaux et dysgénésiques, en période foetale et postnatale. *C. R. Soc. Biol.*, 172 : 94, 1978.
- 12) Abreu, I. and Ferreira, J. F. D.: Fine structure of seminiferous tubules from prenatally irradiated rats. *Cell Tissue Res.*, 222 : 143, 1982.
- 13) Kerr, J. B., Rich, K. A. and de Kretser, D. M.: Effects of experimental cryptorchidism on the ultrastructure and functions of the Sertoli cell and peritubular tissue of the rat testis. *Biol. Reprod.*, 21 : 828, 1979.

Light and electron microscopic studies of testes in neonatal rats borne by busulphan-injected females

Ko Koizumi and Kazuo Ishida

Department of Animal Husbandry, Faculty of Agriculture, Niigata University

The testes of zero to 30-day-old rats borne by females injected with busulphan during pregnancy were observed using light and electron microscopes, and compared with those of the young borne by intact females. The dose given to each of the former females was 1 mg per 100 g of body weight, and was injected on the 13th day of pregnancy.

Most of the seminiferous tubules in the testes of neonatal rats borne by busulphan-injected females were composed of only myoid cells and Sertoli cells, but of no germ cells, the remnant of which, however, was found in some tubules in a very small number. The thicknesses of the seminiferous tubules in the testes of neonatal rats borne by the busulphan-injected females were smaller than the average of the normal ones, but became as large as normal with the growth of the rats, and the number of Sertoli cells also increased.

Despite the lack of germ cells in seminiferous tubules, Sertoli cells of neonatal rats borne by busulphan-injected females grew mature, though they differed in following points from normal youngs: they were characterized with (1) earlier appearance of mitochondria having tubular cristae, (2) faster development of smooth-surfaced endoplasmic reticulum and Golgi apparatus, and

(3) slower appearance of Sertoli cell-junctions. In addition to such differences, many vacuoles of varied sizes appeared in the cytoplasm near the lumen in Sertoli cells of 20- to 30-day-old rat testes. The ultrastructures of myoid cells, Leydig cells and fibroblasts were the same with those in the youngs borne by intact females.

(受付: 昭和59年11月21日)

男子生殖器における kallikrein-kinin 系の研究

- I. 男子生殖器における kallikrein の局在
- II. ヒト精漿中 kallikrein および ACE に関する検討
- III. 男子不妊症患者に対する kallikrein 製剤投与の影響に関する検討

Studies on kallikrein-kinin System in Human Male Sexual Organ

- I. Studies on Localization of Kallikrein in Human Male Sexual Organ
- II. Studies on Human Seminal Kallikrein and Ace
- III. Studies on Effects of Kallikrein Tablets on Male Infertile Patients

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)

斎藤 誠一 熊本 悦明

Seiichi SAITOH Yoshiaki KUMAMOTO

大野 一典 丸田 浩

Kazunori OHNO Hiroshi MARUTA

同 第2内科 (主任: 飯村攻教授)

島本 和明 飯村 攻

Kazuaki SHIMAMOTO Osamu IIMURA

Department of Urology, Sapporo Medical College (Director: Prof. Y. Kumamoto)

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

(Director: Prof. O. Iimura)

I. 男子生殖器における kallikrein の局在

I. 男子生殖器 (睾丸, 副睾丸, 精囊腺, 前立腺, 精管) を, Peroxidase-antiperoxidase (以下 PAP と略す) 法を用いて染色し, kallikrein の局在につき検討した.

本法による睾丸および副性器における kallikrein の局在に関する検討では, 睾丸の Sertoli 細胞, 副睾丸体部から尾部にかけての上皮細胞および前立腺の腺細胞に kallikrein が特異的に染色され, これらの細胞で kallikrein が産生されることが推測された.

(Jar. J. Fert. Ster., 30 (3), 276-281, 1985)

緒 言

睾丸における spermatogenesis は, LH, FSH, testosterone 等の hormone により調節されることが知ら

れている¹⁾が, その機序は, 今だ完全に解明されているわけではない. さらに造精能については, hormone 以外の物質が作用することも考えられる.

近年, kallikrein に spermatogenesis の促進作用や,

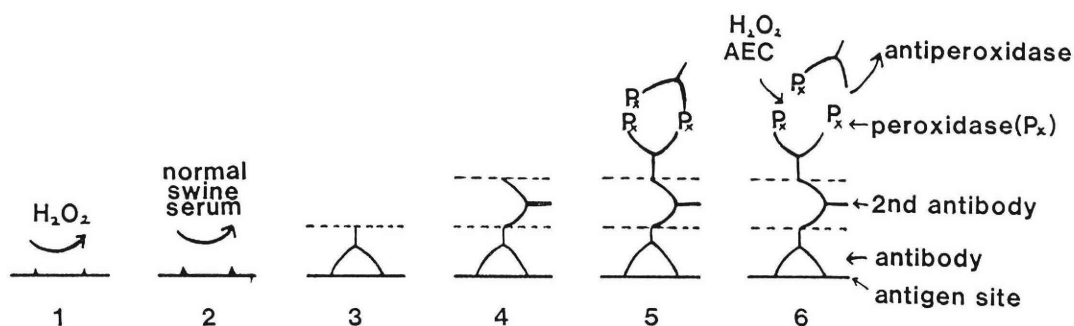


Fig. 1 Peroxidase-antiperoxidase method

精子の代謝、運動能促進作用があることが報告されており²⁾、男子生殖器と kallikrein との関係が注目されている。しかし、その分泌部位や、作用機序に関しては、今だ不明の点が多い。

そこで、我々は、酵素抗体法を用いて男子生殖器における kallikrein の局在を明らかにし、kallikrein の分泌部位について検討したので、その結果を以下に報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は、前立腺癌患者 2 例の除睾術時に得た辜丸および副辜丸、不妊患者 10 例の辜丸生検時に得た辜丸組織、膀胱腫瘍患者 2 例の膀胱全摘時に得た前立腺と精囊腺、精管結紮 2 例より得た精管、さらに対照として、腎腫瘍患者 2 例より腎摘除術によって腎臓の正常組織部分を用いた。

2. 方法

手術によって得た辜丸、副性器、腎を、ただちに formalin 固定液 (4% formalin pH 7.2 in 0.05M Phosphate buffer solution) にて 48 時間固定した。固定後は、alcohol-xylene による脱水脱脂を行ない、paraffin で包埋した。

脱 paraffin 後、3% H_2O_2 で処理、組織中の内因性 peroxidase を破壊した。次に、TBS (pH 7.6, 0.05M tris buffer) にて洗浄後、正常豚血清で処理し、組織と抗血清との非特異的反応を阻止した。

さらに、TBS で洗浄し、すでに報告されているヒト尿中 kallikrein を家兎に免疫精製して得た一次抗体³⁾を結合させ、30 分間室温で incubation した。その後、TBS で洗浄し、豚に免疫した家兎 immunoglobulin 抗体 (二次抗体) を結合させ、30 分 incubation した。次いで、TBS 洗浄後、PAP で 30 分反応させ、同様に TBS で洗浄した。

H_2O_2 と 3-amino-9 ethyl carbazole からなる基質液を加え、40 分反応させ、TBS で洗浄後、グリセリンゼリー (37°C) で封入し、カバーガラスをかけ、組織を観察した。

以上の過程を Fig. 1 に簡略して示した。

Kallikrein の存在部位は、抗原部位 (kallikrein) に結合した peroxidase により酸化反応が生じ、水に不溶性の赤褐色の色素を生じるため、判定可能であった。

結 果

1. 染色法の基礎的検討

まず、我々の用いた抗体の特異性を確認する目的で、すでに報告されている腎組織内^{4,7)}の kallikrein を染色した。

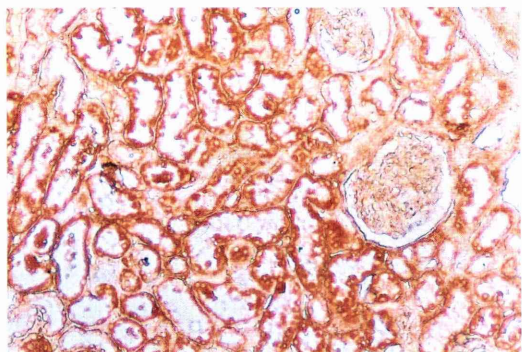
その結果では、Fig. 2 に示す如く、腎組織中、糸球体は染色されず、尿管が特異的に染色された。さらに Fig. 3 の拡大像では、その染色部位が従来より報告されているように、多数の核を有する管腔の広い部分の遠位尿管の管腔表面であることが明らかであった。このことより、我々の使用する抗体の特異性が確認された。

2. 辜丸、副性器組織における検討

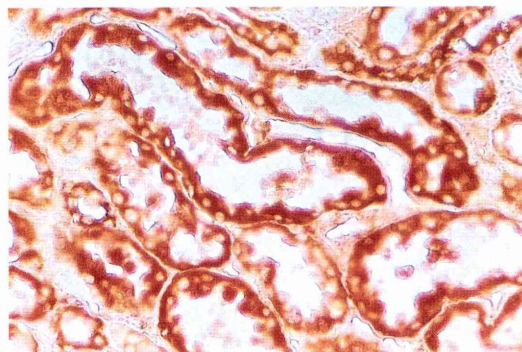
Fig. 4, 5 に辜丸組織の染色結果を示した。精細胞、Leydig 細胞等は染色されず、Sertoli 細胞のみが特異的に染色された。この所見は、辜丸では、kallikrein が Sertoli 細胞に局在することを示唆していると考えられた。

Fig. 6 (A-C) は副辜丸組織、Fig. 7 は前立腺組織の染色所見を示した。副辜丸では頭部 (Fig. 6-A) は染色されず体部 (Fig. 6-B) から尾部 (Fig. 6-C) にかけての上皮細胞が、前立腺組織では腺細胞がそれぞれ特異的に染色され、これらの細胞にも kallikrein が局在すると考えられた。

Fig. 8 に精囊腺組織、Fig. 9 に精管組織の染色所見を示す。これらでは、kallikrein の局在は認められなかった。

Fig. 2 Kidney ($\times 280$)

Positive staining is demonstrated in the renal tubules specifically, however in the glomerulus and the other portions, negative staining is obtained.

Fig. 3 Kidney ($\times 448$)

Distal tubules are stained specifically.

以上の所見をまとめる、男子生殖器においては、Fig. 10 の模式図に示すように、睾丸内 Sertoli 細胞、副睾丸の上皮細胞および前立腺の腺細胞に kallikrein が局在することが判明した。

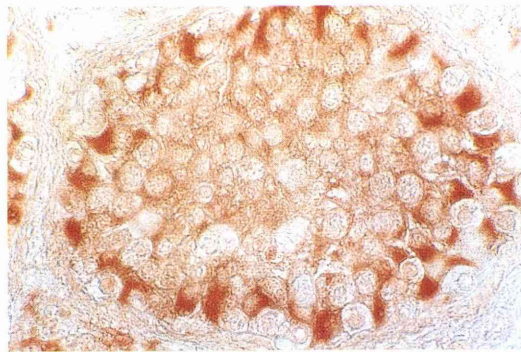
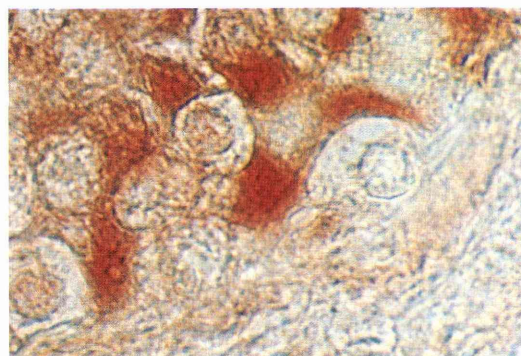
考 察

我々は、ヒト尿中 kallikrein を家兎に免疫して作製した一次抗体を用いて、腎組織における kallikrein の局在を検討し、この抗体の特異性を確認した。

腎組織における kallikrein は、Scieli らが、stop flow 法を用いて遠位尿管から分泌されることを推測し^{4,5)}、さらに Orstavik らは、蛍光抗体法により⁶⁾、また Simson らは PAP 法により⁷⁾、遠位尿管の管腔表面に局在することを明らかにしている。我々の用いた抗体にても、同様の部位が特異的に染色された。

そこで、我々は、本抗体を用いた PAP 法により、男子生殖器における kallikrein の局在について検討した。

その結果、睾丸の Sertoli 細胞、副睾丸体部から尾部

Fig. 4 Testis ($\times 448$)Fig. 5 Testis ($\times 1,344$)

Sertoli cells in seminiferous tubules are stained specifically. Germinal cells, leydig cells and others are not stained.

にかけての上皮細胞および前立腺の腺細胞が特異的に染色され、kallikrein は、この部位に局在するものと考えられた。

生殖機能に関する研究では、Fink らが、ヒト精漿中に kallikrein が存在することを報告している^{8,9)}。我々も、後にこの存在について報告するが、この精漿中に存在する kallikrein の分泌部位に関し、彼らは、分画射精の第 1 分画に多量に存在することより、前立腺もしくは副睾丸から分泌される可能性を指摘している。我々の染色法による検討でも、前立腺、副睾丸の副性器が染色され、彼らと同様、これらから分泌されることが推測されたが、さらに睾丸からの分泌も加わる可能性が考えられた。

Kallikrein は、基質である Kininogen から kinin を遊離することによって生理活性を発現するとされ、生理作用としては、膀胱や唾液線の分泌調整、血圧の調節、血管の透過性亢進、平滑筋の収縮、さらには発痛などが知られている。一方、kallikrein-kinin 系の男子生殖器

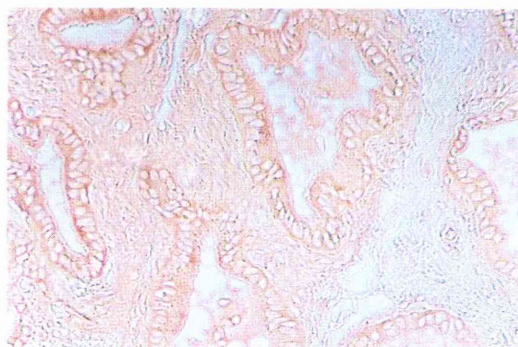


Fig. 6-A

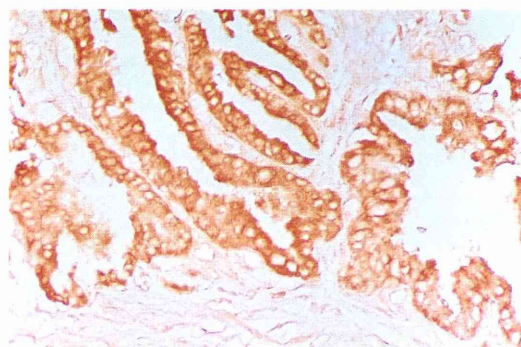


Fig. 7 Prostate ($\times 280$)
Glandular cells of the prostate, especially cytoplasm, are stained specifically.

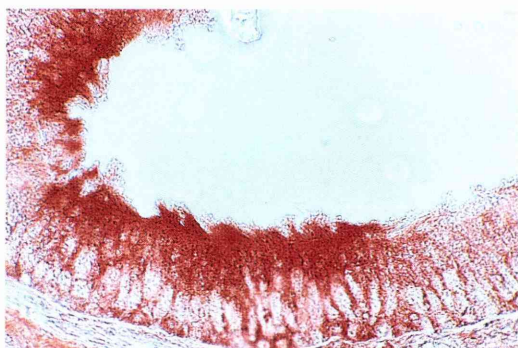


Fig. 6-B

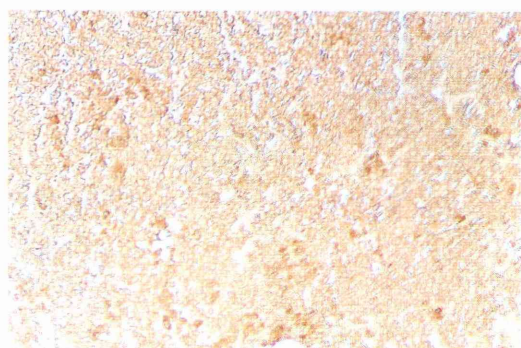


Fig. 8 Seminal vesicle ($\times 280$)
No specific stained portion is observed in the seminal vesicle.

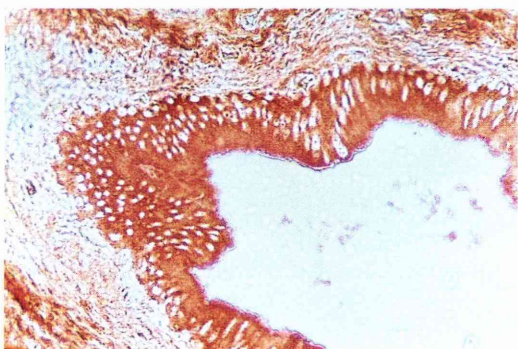


Fig. 6-C

Fig. 6 Epididymis ($\times 112$)

A·····Portion of head

B·····Portion of body

C·····Portion of tail

Epithelial cells, especially in the portions of body to tail, are stained specifically.

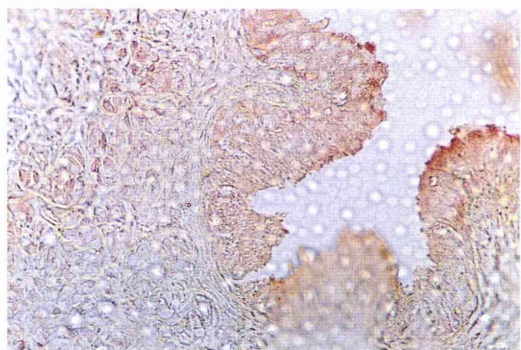


Fig. 9 Vas deferens ($\times 448$)
No specific staining is observed in vas deferens.

における臨床成績としては、古くは Stuttgart が乏精子症に kallikrein を投与し、精子数の増加がみられたという報告¹⁰⁾をして以来、Schill¹¹⁻¹⁴⁾、Schirren ら^{15,16)}はじめ、多くの研究者が男子不妊症における精子数の増加、精子運動率の改善、精子奇形率の低下等を報告して

いる。我々が、精細管内の Sertoli 細胞に kallikrein が存在することをみいだしたことは、精細管内、つまり spermatogenesis の過程に内因性の kallikrein が直接関係している可能性を十分に示唆する所見と考えられた。そして、副睾丸においては、ここで精子が成熟し、

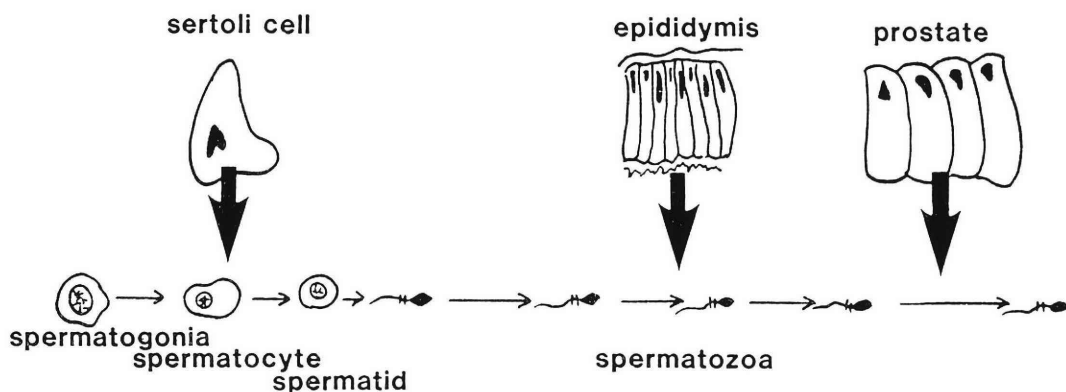


Fig. 10 Secretory portions of kallikrein in human male genitalia.

細胞質小滴の脱落や膜成分の除去がおこる。ここでも kallikrein は、これらの過程でなんらかの影響をおよぼしていると推測された。くわえて副睾丸、前立腺から分泌された kallikrein は精子に直接影響を与える場合がある可能性も考えられた。また、これら臓器に関しては、血中からの移行も考え得るが、その細胞自体の産生である可能性が高いと考えたい。しかし、睾丸や副睾丸の分泌に関しては、分泌機構そのものが解明されていないため、今後の検討が必要と思われる。

以上、我々は、kallikrein が睾丸、副睾丸、前立腺に存在することを述べた。これらに局在する kallikrein は生殖機能に、重要な役割を果たしているものと思われるが、それがいかなる機序に基づくかについては今後のさらなる検討が待たれるところである。

結 語

PAP 法により、男子生殖器における kallikrein の局在を検討したところ、睾丸の Sertoli 細胞、副睾丸体部から尾部にかけての上皮細胞および前立腺の腺細胞にそれが局在することが明らかとなった。

参 考 文 献

- 1) Steinberger, E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. *Physiol. Rev.*, 51: 1, 1971.
- 2) Schill, W. B., Wallner, O., Palm, S. and Fritz, H.: Kinin stimulation of spermatozoa motility and migration in cervical mucus: p 442, in human semen and fertility regulation in men. edited by E. S. E. Hafez, 1976.
- 3) Shimamoto, K., Chao, J. and Margolius, H. S.: The radioimmunoassay of human urinary kallikrein and comparisons with kallikrein activity measurement. *J. C. E. M.*, 51: 840, 1980.
- 4) Scicli, A. G., Carretero, O. A., Hampton, A., Cortes, P. and Oza, N. B.: Site of kininogenases secretion in the dog nephron. *Am. J. Physiol.*, 230: 533, 1976.
- 5) Carretero, O. A. and Scicli, A. G.: Renal Kallikrein: Its localization and possible role in renal function. *Fed. Proc.*, 35: 194, 1976.
- 6) Orstavik, T. B., Nustad, K., Brandtzaeg, P. and Pierce, J. V.: Cellular origin of urinary kallikreins. *J. Histochem. Cytochem.*, 24: 1037, 1976.
- 7) Simson, J. A., Spicer, S. S., Chao, J., Grimm, L. and Margolius, H. S.: Kallikrein localization in rodent salivary glands and kidney with the immuno-peroxidase bridge technique. *J. Histochem.*, 27: 1567, 1979.
- 8) Fink, E. and Schill, W. B.: Studies on tissue kallikrein in human seminal plasma. *Kininogenases-Kallikrein.*, 6: p 147 Schattauer, Stuttgart New York, 1982.
- 9) Fink, E. and Schill, W. B.: Tissue kallikrein in human seminal plasma. *Advanc. Exp. Med. Biol.*, 156: 1175, 1983.
- 10) Stuttgen, G.: Clinical substitution of the effects of kallikrein. *Kininogenases-Kallikrein.*, 1: p 189 Schattauer, Stuttgart New York, 1973.
- 11) Schill, W. B.: Influence of kallikrein on sperm count and sperm motility in patients with infertility problems: Preliminary result during parenteral and oral application with special reference to asthenozoospermia and oligozoospermia. *Kininogenases-Kallikrein.*, 2: p 129 Schattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 12) Schill, W. B.: Improvement of sperm motility in patients with asthenozoospermia by

- kallikrein treatment. *Int. J. Fertil.*, 20: 61, 1975.
- 13) Schill, W. B.: Kallikrein as a therapeutical means in the treatment of male infertility. *Kininogenases-Kallikrein.*, 2: p 251 Schattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 14) Schill, W. B.: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility-review. *Andrologia.*, 11(2): 77, 1979.
- 15) Schirren, C., Schill, W. B. and Hofmann, N.: The influence of kallikrein on semen parameters of subfertile patients. *Kininogenases-Kallikrein.*, 2: p 111 Schattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 16) Schirren, C.: Clinical experiences with kallikrein on subfertile males. *Kininogenases-Kallikrein.*, 4: p 247 Schattauer, Stuttgart New York, 1978.

II. ヒト精漿中 kallikrein および ACE に関する検討

II. 男子不妊症患者を中心に、精管結紮例等を加えた症例の精漿、ならびに正常者前立腺液中の kallikrein を radioimmunoassay (以下 RIA と略す) で、また angiotensin 1 converting enzyme (以下 ACE と略す) を Cushman 変法でそれぞれ推定した。

精漿中 kallikrein は、column chromatography の結果、他物質と結合した高分子量の形で存在することが推測された。また、測定値では、正常者で $40.0 \pm 21.3 \text{ ng/ml}$ と血中の10倍以上の高濃度で測定され、精子数の減少とともに、その値は上昇する傾向があり、無精子症では $74.2 \pm 23.5 \text{ ng/ml}$ と正常者に比し有意に高い値であった。しかし、精子運動率との検討では、明らかな関係はみいだせなかつた。

睾丸性精漿成分の混入のない精管結紮例の精漿や、正常者から分離採取した前立腺液中の kallikrein 値は、 $20 \sim 28 \text{ ng/ml}$ 程度であり、この量が前立腺から分泌されていることが推測された。

なお、kinin 不活化作用を有する ACE 活性は、精漿中において正常者で $94.9 \pm 10.9 \text{ nmol/ml/min}$ と血中の約3倍の高濃度で存在し、kallikrein 同様、精子数の増加とともに、その値は減少する傾向があり、精管結紮例の精漿、さらには正常者前立腺液中で正常者や不妊症患者より高い値を示すことより、前立腺でかなりの量を分泌することが推測された。

(*Jap. J. Fert. Ster.*, 30 (3), 281-285, 1985)

緒 言

精漿中には、各種の酵素が含まれており、その一部は副性器の機能を示す指標とされている。そして、これらは、精子発生能や精子運動能と関係があり、男子不妊症の診断、治療の上でも重要な情報を含んでいることが多い。

近年、生殖過程と kallikrein-kinin 系の関係が注目を浴びようになり、臨床的にも kallikrein の大量療法が幾多報告されるようになった¹⁻⁴⁾。

しかし、kallikrein が、男子性腺や副性器において、どのような意味をもち、また、どのような機序で精子数の上昇や精子運動率の改善をもたらすのかは、いまだ明らかとされていない。

そこで、著者らは、これらの点を明らかにすべく、ヒト精漿中 kallikrein, ACE の測定を行ない、精子数、精子運動率等との関連性を検討してみた。

対象と方法

1. 対象

当科不妊外来を受診した男子患者51例、そのうちわけは、Table 1 に示すように、精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の正常者例24例、 $10 \sim 39 \times 10^6/\text{ml}$ の軽度乏精子症10例、 $1 \sim 9 \times 10^6/\text{ml}$ の高度乏精子症6例、無精子症11例に、精管結紮例3例であるが、これら対象の精漿、ならびに正常者より採取した前立腺液3検体を用いた。精漿は、用手法にて採取し、容量、pH、精子数、精子運動率、精子奇形率等を測定後、10分間、1,000rpm で遠心分離し、その上清を精漿として凍結保存 (-20°C) した。前立腺液は、前立腺マッサージにて得た分泌液を同様に凍結保存した。

測定検体は、kallikrein 測定用として57検体、ACE 測定用として33検体であった。

2. kallikrein の測定法

Table 1 Samples

sample	No. for kallikrein	No. for ACE
normal sperm count motility > 60%	12	9
(40×10 ⁶ /ml) motility < 60%	12	6
oligozoospermia 1~9×10 ⁶ /ml	6	5
10~39×10 ⁶ /ml	10	
azoospermia	11	7
vasectomized cases	3	3
prostatic fluid from normal men	3	3
total	57	33

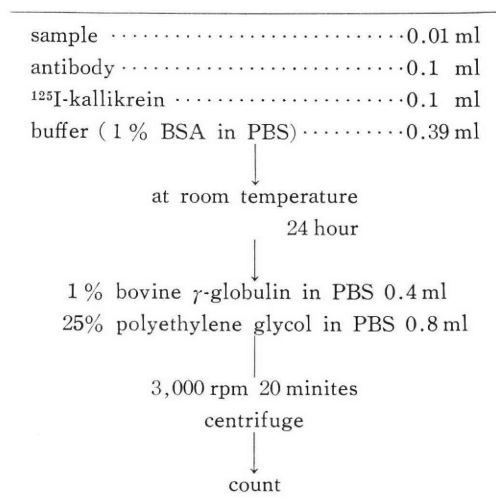


Fig. 1 Method

測定方法は、Shimamoto らの方法⁵⁾に準じておこなった。概要を Fig. 1 に示す。

精漿0.1ml を assay buffer (1% bovine serum albumin in phosphate buffer solution, pH 7.0) で10倍希釈し、sample とする。¹²⁵I 標識抗原 (10,000cpm/100μl) 0.1ml 5000倍希釈の抗体0.1ml、さらに buffer を 0.3ml 加え、室温下で24時間 incubation する。その後、polyethylene glycol 法により bound と free を分離し、well 型自動シンチレーションカウンターで count する。

Fig. 2 に standard curve と dilution curve を示した。ともに平行であり、本 assay では、8~1,000pg/ml の範囲で kallikrein の測定が可能であった。

回収率は101.2~108.5、平均103.4%と良好な結果を示し、精度は intra assay で5.5~11.2%、between assay で12.3%と良好な再現性を示した。

3. ACE の測定法

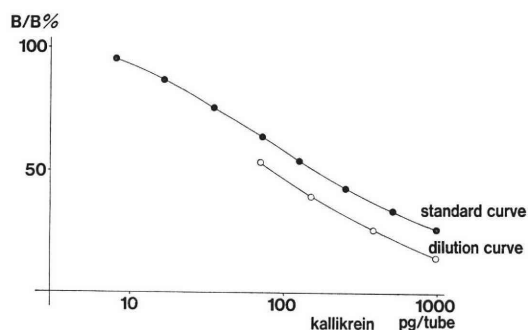


Fig. 2 Standard and dilution curve

ACE は、Cushman 原法のリン酸緩衝液を、ホウ酸緩衝液に変更した戸井田らの方法⁶⁾に準じて測定した。

結 果

1. 精漿中 kallikrein

Fig. 3 に、精漿中 kallikrein 値と精子数との関係を示した。正常者では、かなりのばらつきはあるが、平均 40.4 ± 21.3 ng/ml と血中 (3.8 ± 0.7 ng/ml) の約10倍の高濃度であった。

不妊症症例での検討では、精子数の減少とともに Kallikrein 値が上昇する傾向であった。しかも、無精子症と正常例の間には有意差 ($p < 0.05$) が認められた。

運動率との比較を Fig. 4, 5 に示す。Fig. 4 は正常精子数症例、Fig. 5 は乏精子症症例であるが、ともにばらつきがあり、相関する傾向はみられるものの推計学的に有意な関係はみいだせなかった。

また Fig. 6 に精漿中に睾丸由来の成分を含まない精管結紮例や、正常者から採取した前立腺液中の kallikrein 値を示した。Kallikrein 値は28.9および20.8 ng/ml と、正常者平均値 (40.4 ng/ml) の $1/2$ から $2/3$ 程度の量であり、この量が前立腺もしくは精囊腺から分泌されていることが推測された。

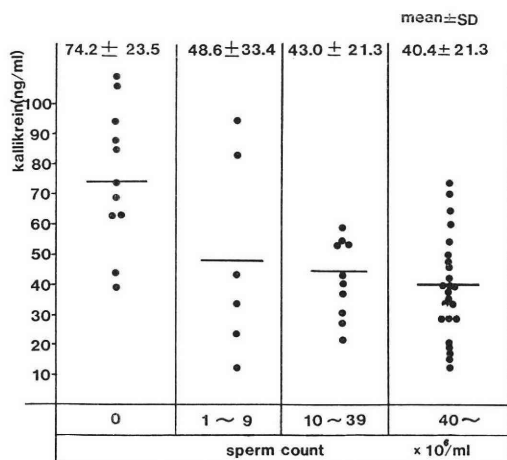


Fig. 3 Relationship between seminal kallikrein level and sperm count

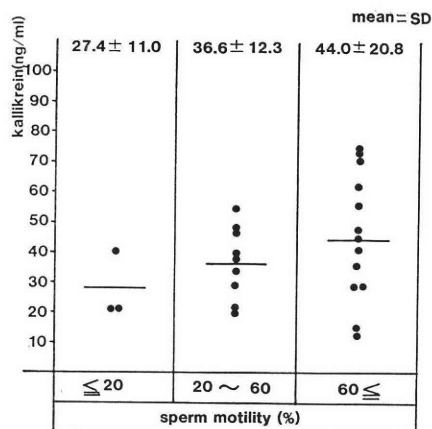


Fig. 4 Relationship between seminal kallikrein level and sperm motility (normal sperm count)

次に、精漿中 kallikrein の存在形態を検討する目的で、sephadex G-150 column (23×1 cm) を用い、chromatography を行なった。その結果を、Fig. 7 に示したが、ヒト尿より精製された kallikrein が elution 10.5ml でひとつの peak をつくるのに対し、ヒト精漿中 kallikrein は、その前の elution 9.0ml のところで同様な peak をつくれた。このことは、ヒト精漿中 kallikrein が他の物質等と結合し、尿より抽出した純粋な kallikrein より多きな高分子量の形で存在することを示唆する所見と考えられた。

2. 精漿中 ACE

Kallikrein とは逆の作用、つまり kinin 不活化酵素

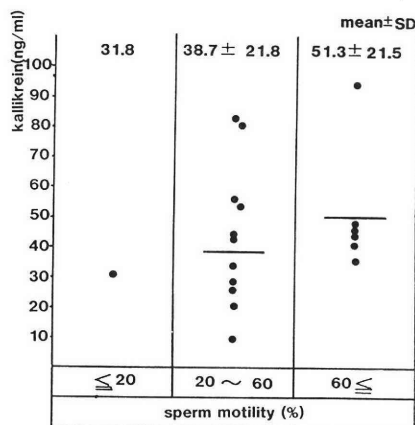


Fig. 5 Relationship between seminal kallikrein level and sperm motility (oligozoospermia)

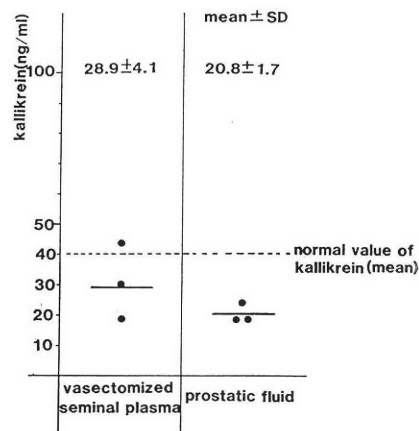


Fig. 6 Levels of kallikrein

のひとつである ACE 活性の測定結果では、Fig. 8 に示したように、ヒト精漿中 ACE は、正常者で、 $94.9 \pm 10.9 \text{ nmol/ml/min}$ と血清中の値 ($36.5 \pm 6.5 \text{ nmol/ml/min}$) の約 3 倍の濃度で測定された。そして、精子運動率との間に関連性は認められなかったが、精子数の減少とともに ACE 値が上昇する傾向があった。しかも、正常者前立腺液中に $117.8 \pm 2.6 \text{ nmol/ml/min}$ と最も高い値を示すことより、前立腺が、かなりの量を分泌することが推測された。

考 察

Kallikrein-kinin 系は prekallikrein, kallikrein, kininogen, kinin, kininase の諸因子よりなる。Spermatogenesis における kallikrein の直接的効果は、いまだ

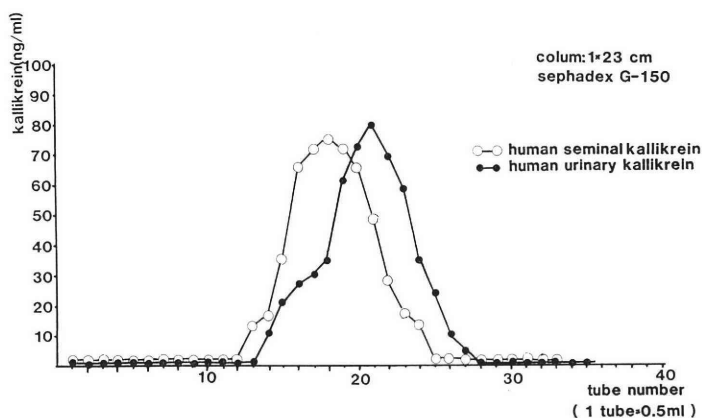


Fig. 7 Immunoreactivity measured in fractions of human seminal plasma or human urinary kallikrein after column chromatography

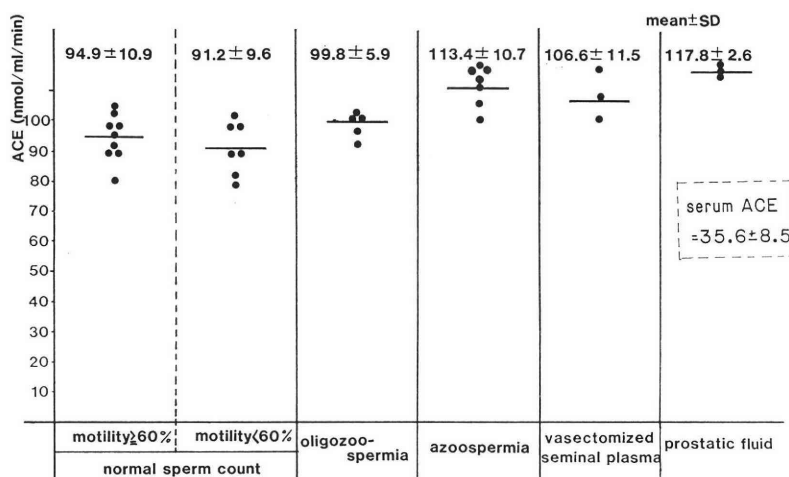


Fig. 8 Levels of seminal Angiotensin-1 converting enzyme (ACE)

明らかとされていないが, kallikrein によって活性化された kinin による細胞分裂の亢進作用, 睪丸副性器への血流供給増加による精細管の栄養状態の改善によるものであろうと考えられている。また精子の運動能に対する kallikrein の作用機序として, prostaglandin を介した精子内 cyclic AMP レベルへの直接的効果が推測されている²⁾。

さらに, 頸管粘液にも kallikrein-kinin 系の因子が存在することから, 精子の子宮内上昇や受精との関連も推測されている²⁾。

著者らは, ヒト精漿中 kallikrein-kinin 系を検討するにあたり, 半減期が短く, 測定が困難である kinin を対象とせず, kinin の活性化酵素である kallikrein, および不活化酵素のひとつである ACE (kininase II) の測

定を行ない, spermatogenesis との関連性について分析を試みた。

測定結果は, kallikrein は血中の約10倍, ACE は3倍の高濃度で精漿中に存在し, Kallikrein-kinin 系を形成していることが示された。そして, これら2者は, 精子数の増加とともにその値が減少する傾向がみられた。

精漿中の kininase は薄層 chromatography により, angiotensin I を II に転換して His-Leu を分離することから Kininase II, つまり ACE であることが同定されている⁹⁾。しかし, 精漿中 ACE と男子生殖器の関係に関しては, 一致した見解がなく⁹⁻¹¹⁾, 未だ明白な結論はえられていない。著者らの測定結果では, 精子運動率との間に関係はみいだせず, 精子濃度が低い程その値は増加する傾向があり, しかも, 正常者前立腺液中に, 最

も高値を示したことより、前立腺から、かなりの量が分泌されるのではないかと考えられた。周知のごとく、ACE (kininase II) は kinin 不活化酵素である。従って、高値を示す kininase II が kinin の不活化亢進を介して kallikrein-kinin 系の活性を抑制し、生殖機能の低下を導く可能性が考えられた。一方、男子生殖器における kallikrein に関しては、これまでにさしたる報告をみない。今回の我々の検討において精子数が少ない程、精漿中 kallikrein 値の上昇する傾向が認められたことは、ACE の上昇に基く kallikrein-kinin 系の活性低下に対する適応機構が働いて kallikrein の上昇を導く可能性を推察せしめた。ただし総 kininase 活性に関しては、kininase I の測定も必須となり、生殖過程にこれらがいかに関与するかはさらに今後の検討を待たざるをえない。

Kallikrein に関しては、column chromatography の結果、精漿中においてはこれが遊離形としてではなく、何らかの物質等と結合した高分子状態の形で存在することが明らかであった。しかし、活性の有無については、これまた今後の検討が必要となる。さらに、精管結紮例の精漿や正常者前立腺液中には、正常者平均値の $1/2 \sim 2/3$ 量の値で存在し、この量が前立腺もしくは精囊腺から分泌され、放出される精漿中には、さらに睾丸や副睾丸からの分泌が加わることが示唆された。Fink らの分画射精の検討や^{7,8)}、先の結果を考え合わせると、精漿中 kallikrein は、睾丸、副睾丸、前立腺の3臓器由来の可能性はあるが、主に前立腺からの分泌によると推測された。以上より、kallikrein-kinin 系の主要因子たる kallikrein および kininase-II (ACE) が血中より高濃度で精漿中に存在し、精子形成過程における細胞分裂の促進や、精子の代謝および運動能になんらかの役割を果たしている可能性が示唆され、さらには該系の活性低下が男子不妊症の成因に一部関与している可能性が推測された。

結 語

ヒト精漿中 kallikrein および ACE を測定し、以下の知見を得た。

- 1) ヒト精漿中 kallikrein は血中の約10倍、ACE は3倍の高濃度で測定された。
- 2) 精漿中 kallikrein は、何らかの物質と結合した高分子量の形で存在する。
- 3) Kallikrein, ACE とともに精子数の増加とともに減少する傾向があるが、精子運動率とは明らかな関係はなかった。

- 4) Kallikrein, ACE とともに前立腺からかなりの量が分泌されることが推測された。

参考文献

- 1) Stuttgart, G.: Clinical substitution of the effects of kallikrein. Kininogenases-Kallikrein 1: p 189 Shattauer, Stuttgart New York, 1973.
- 2) Schill, W. B.: Influence of kallikrein on sperm count and sperm motility in patients with infertility problems: Preliminary result during parenteral and oral application with special reference to asthenozoospermia and oligozoospermia. Kininogenases-Kallikrein., 2: p 129 Schattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 3) Schirren, C.: Clinical experiences with kallikrein on subfertile males. Kininogenases-Kallikrein., 4: p 247 Schattauer, Stuttgart New York, 1978.
- 4) Kamidono, S., Hazama, M., Matsumoto, O., Takada, K-I., Tomioka, O. and Ishigami, J.: Kallikrein and male subfertility. Usefulness of high-unit kallikrein tablets. Andrologia., 13(2): 108, 1981.
- 5) Shimamoto, K., Mayfield, R. K., Margolius, H. S., Chao, J., Stroud, W. and Kaplan, A. P.: Immunoreactive tissue kallikrein in human serum. J. Lab. Clin. Med., 103(5): 731, 1984.
- 6) 三上理一郎, 古家 堯, 新津泰孝, 山本正彦, 上田英之助, 細田 裕, 岩井和郎, 立花暉夫, 泉 孝英, 伊藤慶夫, 四元秀毅, 前田 裕, 橋本 勉, 戸井田一郎, 長山英夫, 島井義夫, 横山英明, 森山 聡, 小高 稔: サルコイドーシスにおける血清 ACE 活性の上昇. 日医新報., 2903: 23, 1979.
- 7) Fink, E. Schill, W. B.: Studies on tissue kallikrein in human seminal plasma. Kininogenases-Kallikrein, 6: p 147 Shattauer, Stuttgart New York, 1982.
- 8) Fink, E. and Schill, W. B.: Tissue kallikrein in human seminal plasma. Advanc. Exp. Med. Biol., 156: 1175, 1983.
- 9) 飯塚理八, 佐藤博久, 真田利男: 精液における kallikrein-kinin 系の意義. 産婦の世界. 33: 715, 1981.
- 10) 藤尾幸司, 高波真佐治, 松橋 求, 牧 昭夫, 三浦一陽, 中山孝一, 白井将文, 安藤 弘: 精液中の ACE について. 第2報. 日本アンドロロジー学会第2回講演抄録集: p 132, 1983.
- 11) Jaiwal, A. K., Panda, J. N., Kumar, M. V. and Singh, L. N.: Age related development of Angiotensin converting enzyme in testis and epididymis of rat. Andrologia., 15(4): 347, 1983.

III. 男子不妊症患者に対する kallikrein 製剤投与の影響に関する検討

Ⅲ. 正常者5例に、豚 kallikrein 製剤200単位を経口投与し、3, 6, 24時間で精漿中ヒト kallikrein および前立腺機能をみるべく Acid-Phosphatase (以下 Acid-P) 濃度の変化を測定した。その結果、3~6時間でその値が共に上昇する傾向が認められた。このことより、豚 kallikrein 製剤は、ヒト kallikrein の産生を介して血管拡張、分泌代謝の促進作用等で分泌臓器を賦活する作用があるものと推測された。また不妊患者12例に600単位3分服で経口投与し、1カ月ごとに精液検査を施行した結果では、精漿中ヒト kallikrein, Acid-P 濃度は、やはり有意に上昇しており、2カ月以降では精子数の増加、精子運動率の改善等がみとめられた。しかし、内分泌学的には特に有意な変動は認められなかった。以上、豚 kallikrein 製剤600単位の長期投与により精液所見の改善する事が示され、男子不妊症に対する本剤経口投与の有用性が示唆された。

(Jap. J. Fert. Ster., 30(3), 286-292, 1985)

緒 言

男子不妊症に対する治療法として、gonadotropin, sex hormone をはじめ、vitamin 製剤、漢方薬など幾多の試みがなされて来たが、必ずしも満足すべき成績は得られていないのが現状である。その中にあって、1973年、Stuttgen らが高単位 kallikrein を乏精子症にもちいて精子数の増加がみられたという報告¹⁾をして以来、数多くの研究者によって男子不妊症治療に本剤が用いられるようになってきた。

しかし、経口投与された kallikrein が男子性腺や副性器にいかん作用し、精液所見を改善するかに関しては、いまだ明らかとされていない。これらに関し、著者らは第Ⅰ報、第Ⅱ報で基礎的検討の結果を報告して来た。ここでは、実際に豚 kallikrein 製剤を正常者および不妊症患者に投与し、精液所見や精漿中ヒト kallikrein および前立腺機能を示すとされる Acid-P 濃度を測定することにより、その点を明らかにすべく検討を行なったので報告する。

対象と方法

1. 対象

正常者5例(20~21歳、平均20.6歳)、不妊症患者として、当科不妊外来を受診した乏精子症患者(精子数 $1 \sim 39 \times 10^6/\text{ml}$)9例(29~46歳、平均34.0歳)、精子運動率が50%以下の症例3例(32~37歳、平均34.3歳)を対象とした。

2. 方法

正常者5例は豚 kallikrein 製剤投与前に精液を採取し、200単位経口投与後3時間、6時間、24時間で精液を採取した。

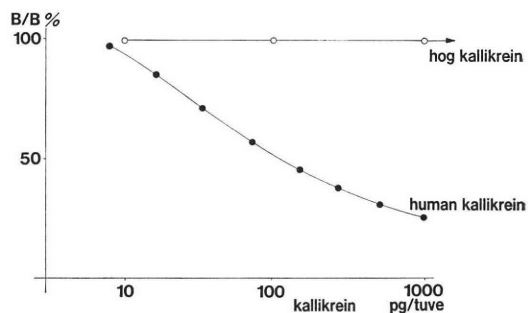


Fig. 1 Immunoreactivities of human and hog kallikrein in human radioimmunoassay system

不妊患者は、同様に投与前に精液を採取し、豚 kallikrein 製剤600単位3分服の連日投与を行ない1カ月毎に精液を採取し、血中の LH, FSH, prolactin, testosterone, estradiol も合わせて測定した。

なお、使用した kallikrein 製剤(カルナクリン)は三和化学研究所より提供された。

精液は、用手法にて採取し、容量, pH, 精子数, 精子運動率, 精子奇形率等を測定後、10分間1,000rpm で遠心分離し、その上清を精漿として凍結保存 (-20°C) した。

精漿中ヒト kallikrein の測定は、すでにⅡ報で報告している。なお、本測定で用いたヒト kallikrein 抗体は、投与した豚 kallikrein との交叉反応を全く認めなかった(Fig. 1)。

精漿中 Acid-P は、Kind-King 法²⁾にて当院検査部で行なわれた。

血中 LH, FSH, prolactin, testosterone, estradiol はブリistol・ラボラトリーズで測定された。

結 果

1. 豚 kallikrein 製剤投与正常群の精漿中ヒト kallikrein および Acid-P 濃度の時間的推移

正常者 5 例に、豚 kallikrein 製剤 200 単位を経口投与することにより、Fig. 2 の如く 3～6 時間で精漿中ヒト kallikrein および Acid-P 濃度が上昇する傾向が認められた。このことより、本薬剤には分泌臓器を賦活する作用があると考えられた。

2. 男子不妊症患者に対する豚 kallikrein 製剤の効果

Fig. 3 に精液所見の変化を示した。精子数、精子運動率は 2～3 カ月で上昇する傾向が認められた。

Fig. 4 の統計学的解析では、精液量に有意な差は存在しないが、精子数は 2 カ月、精子運動率は 2～3 カ月で有意に上昇しており、精子奇形率も 2 カ月にて有意の減少を示した。

以上より、男子不妊症に豚 kallikrein 製剤を投与した場合、効果があらわれるまで 2 カ月以上の期間が必要と考えられた。

また、Fig. 5 に kallikrein 投与前と 3 カ月投与後の精子数の比較を検討した。横軸に投与前の精子数、縦軸に kallikrein 3 カ月投与後の精子数を示す。精子数の上昇した症例は 12 例中 7 例の 75% であった。

同様に Fig. 6 の横軸に投与前の精子運動率、縦軸に kallikrein 3 カ月投与後の精子運動率を示す。精子運動率の上昇をみた症例は 12 例中 7 例、58% であった。

これら症例を Table 1 に示す判定基準に基づいて判定すると、精子濃度で著明改善 2 例 (16.7%)、改善 3 例 (25%)、不変 7 例であり、精子運動率では著明改善 3 例 (25%)、改善 3 例 (25%)、不変 6 例であった。なお、1 例 (8%) に妊娠の成功をみた。

Fig. 7 に、内分泌学的変化を示すが、LH, FSH, prolactin, testosterone, estradiol すべて、kallikrein 製剤投与前後の有意差は認められなかった。

Fig. 8 に、精漿中ヒト kallikrein 濃度の推移を示し

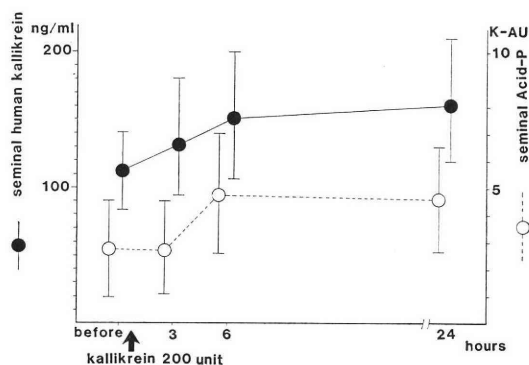


Fig. 2 Levels of seminal human kallikrein and Acid-P after administration of hog kallikrein in normal men (n=5)

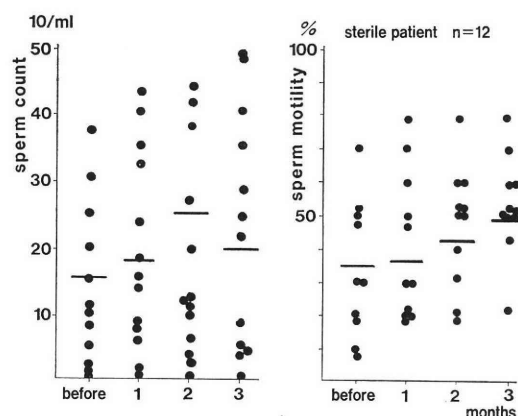


Fig. 3 Result of seminalysis before and after treatment of kallikrein (600 unit)

た。12 例中 10 例に上昇が認められた。

Fig. 9 に、精漿中ヒト kallikrein と Acid-P 濃度の治療前後の変化を示す。共に治療後有意な上昇が認められた。

このことより、正常者群同様に kallikrein 製剤の分泌臓器賦活作用が推測された。

seminalysis	before	1 month	2 months	3 months	p*
volume (ml)	2.4±0.1	2.4±0.1	2.0±0.1	2.0±0.1	n.s
sperm count (×10 ⁶ /ml)	15.9±1.2	18.8±1.4	26.0±2.0*	19.5±1.6	p<0.05
sperm motility (%)	34.2±1.5	36.3±1.9	42.9±1.8*	48.3±1.7*	p<0.01
sperm abnormality (%)	20.0±1.3	14.2±1.1	13.8±1.0*	10.8±0.2*	p<0.01

Fig. 4 Seminalysis before and after treatment of kallikrein (600 unit 3×)

n=12 mean±S.E n.s=no significance

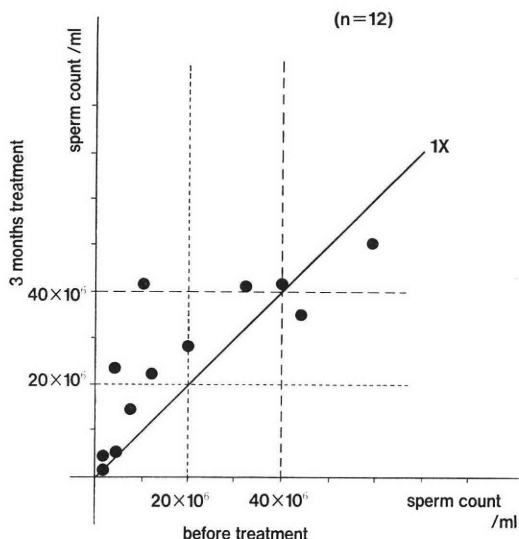


Fig. 5 Sperm count before and after 3 months administration of kallikrein

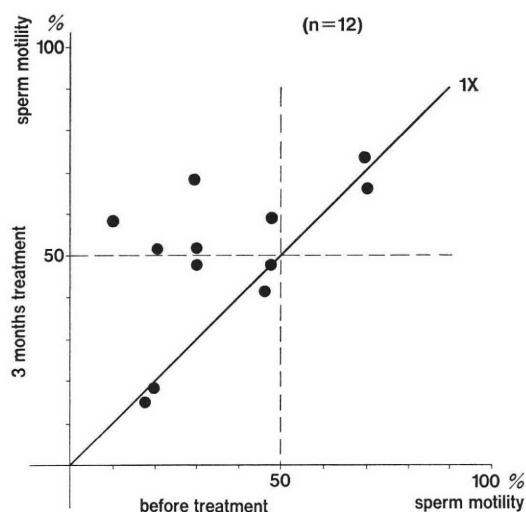


Fig. 6 Sperm motility before and after 3 months administration of kallikrein (n=12)

考 察

男子不妊症の治療薬として、kallikrein は現在注目を集めている薬物のひとつである。

我々は、I、II 報で基礎的検討を行ない、生殖過程に kallikrein-kinin 系が関与していることを述べて来た。ここでは実際に豚 kallikrein 製剤を経口投与し、精液所見の変化に加え精漿中ヒト kallikrein や Acid-P 濃度の推移を検討することにより、kallikrein の生殖過

Table 1 効果判定

- 1) 精子改善度 (投与前値が $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下のものに対して判定する)
投与前値の平均と比較し、投与終了後 4 段階で判定する。
 - (1) 著明改善…精子数が治験前値より $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上増加したもの。
 - (2) 改 善…精子数が治験前値より $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上増加したもの。
 - (3) 不 変…精子数が治験前値と比較して $\pm 10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の変動のもの。
 - (4) 悪 化…精子数が治験前値より $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上減少したもの。
- 2) 運動率改善度 (投与前値が 50% 以下のものに対して判定する)
投与前値の平均と比較し、投与終了後 4 段階で判定する。
 - (1) 著明改善…運動率が治験前値に比べ、2 段階以上 (20% 以上) 改善したもの。
 - (2) 改 善…運動率が治験前値に比べ 1 段階以上 (10% 以上) 改善したもの。
 - (3) 不 変…運動率が治験前値と比較して変化のない ($\pm 10\%$ 未満) もの。
 - (4) 悪 化…運動率が治験前値に比べ、1 段階以上 (10% 以上) 悪化したもの。

	before	medicated
LH	15.5 ± 6.0	17.1 ± 6.6
FSH	10.6 ± 7.6	10.7 ± 8.2
PRL	9.2 ± 3.2	12.9 ± 6.9
T	563.9 ± 200.8	573.8 ± 190.2
E ₂	32.7 ± 12.7	32.9 ± 13.1

Fig. 7 Serum hormone before and after treatment of kallikrein (600 unit)

sterile patients $n=13$ mean $\pm$ S.D

程における作用機序についての検討を試みた。すでに *in vitro* の実験では、ヒト精液に kallikrein を添加することで精子運動率の上昇や運動時間の延長がみられ、さらに kinin の前駆物質である kininogen もいっしょに添加することにより、これらの変化が著明になることが³⁾、また kinin 不活化酵素のひとつである kininase II (ACE) を加えることにより、その低下がみられることが明らかとされ、精子の運動能を刺激するものは kallikrein によって活性化された kinin であると考えられている。しかも、kallikrein 阻害薬の負荷で運動率の低

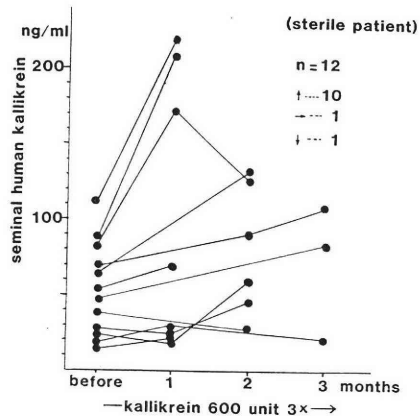


Fig. 8 Seminal human kallikrein levels after administration of hog kallikrein

下も観察されている⁹⁾。さらに kallikrein の添加で、頸管粘液上の精子の運動距離の延長も報告されている⁹⁾。Schill らは、kallikrein 添加による AIH 受精率の上昇を実際に報告している⁷⁾。

臨床面では、精子濃度、精子運動率、妊娠率の増加を示す報告が数々の研究者によつてなされている (Fig. 10)¹⁾⁻¹⁷⁾。

治療としては、精子運動率改善の peak は投与後 2～3 カ月の間にあるとされ、Schill らは、7 週間 600 単位投与することにより、以後 3 カ月間はその効果が持続するとしている⁹⁾。

Moriwaki らは kallikrein の腸管からの吸収率が 3% であるとし¹⁸⁾、この知見に基づき、飯塚らは 1 日 600 単位投与が適量であり、さらに精細胞の成熟には約 90 日要することから、3 カ月を治療単位として考えて行なうの

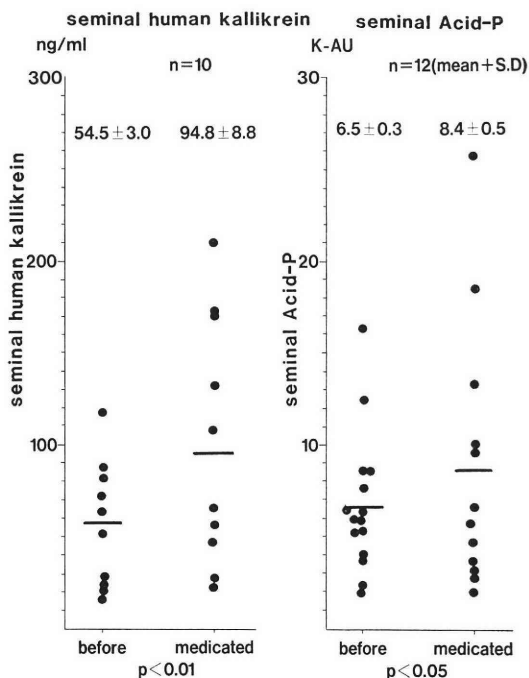


Fig. 9 Seminal human Kallikrein and Acid-P before and after treatment of hog kallikrein in sterile patients

が妥当としている¹⁴⁾。我々も 600 単位経口投与を試み、1 月単位で精液を採取し検討を行なつた。

しかし、どのようにして kallikrein-kinin 系が男子生殖器に作用し、精子数や精子運動率の増加、精子奇形率の低下をもたらすのかに関しては、研究者により未だ意見に相違をみている。

Kallikrein を投与した 20 日齢の rat で Sertoli 細胞が

Name of reportor	sperm count	sperm motility	abnormality	conception rate
Stuttgen (1973) ¹⁾	↑ 5/7 (71.2%)			
Fromantin (1974) ¹¹⁾	↑ 5/6 (83%)			
Schill (1975) ⁸⁾	↑	↑ 9/10 (90%)	↓	14/37 (37.8%)
Ishigami (1975) ¹²⁾	↑ 17/25 (68%)	↑	↓	5/25 (20%)
Schirren (1975) ⁹⁾	↑	↑ 13/25 (52%)		
Kamidono (1980) ¹⁰⁾	→	↑		8/26 (30%)
松 本 (1980) ¹⁰⁾	→	↑		8/26 (30%)
飯 塚 (1981) ¹⁴⁾	↑ 39/55 (71%)	↑ 36/55 (66%)	↓ 28/131 (21%)	28/131 (21%)
甲 斐 (1981) ¹⁵⁾	↑ 30/44 (68.8%)	↑ 28/44 (63.6%)	↓ 19/44 (43.2%)	6/49 (12.2%)
牧 (1983) ¹⁶⁾	↑ 14/21 (66.7%)	↑ 17/21 (81%)		4/21 (19%)
寺 田 (1983) ¹⁷⁾	↑ 4/28 (14.3%)	↑ 6/28 (21.4%)		1/28 (3.6%)
our data (1984)	↑ 5/12 (42%)	↑ 6/12 (50%)	↑ 3/12 (25%)	1/12 (8%)

Fig. 10 Clinical efficacy of hog kallikrein

有意に多い¹⁹⁾こと、また postnatal rat に同様の投与をすることにより、spermatogenesis の過程が1—2日早まることが報告^{20,21)}されており、kallikrein が Sertoli 細胞を刺激して間接的に spermatogenesis に関係するのではないかとされてきた。この間接的な関与として考えられることは、Blumel らが microangiography によって、著明な血管拡張を rat の kallikrein 投与群にみたという報告²²⁾や、Tauber らの Xenon-133 を用いて testicular blood flow をみたところ、kallikrein 投与群で上昇したとする報告²³⁾から、睾丸への血流増加が最も大きいと考えられている。

Schill は、精液中に kallikrein を加えると Fructose の消費が大きいことから代謝を促進する作用があることを推測し²⁴⁾、さらに血流供給の増加、膜の透過性の上昇、副睾丸機能の亢進、blood-testis barriere、つまり Sertoli 細胞に影響するなどの可能性を指摘し、kallikrein 投与で LH, testosterone の上昇がみられたことから視床下部—下垂体系への影響もあるのではないかと推測している²⁵⁾。

しかし投与された kallikrein が、精液中に移行するかに関しては、副性器は別として、kallikrein の分子量(42,000)から考えて blood-testis barrier を通過し血中から精細管内へ移行する可能性は考えにくい。著者らは、豚 kallikrein 製剤投与により内分泌的变化はみられず、精漿中ヒト kallikrein や Acid-P 濃度が上昇することより、この薬剤の作用機序としては、豚 kallikrein そのものが吸収されて作用するというよりは、むしろヒト kallikrein-kinin 系を賦活化して作用を発現するのではないかと推測している。また同様な機序は、血中や尿中のヒト kallikrein 値の測定結果からも推測されている^{26,27)}。なお、先の I 報で、kallikrein は睾丸の Sertoli 細胞、副睾丸の上皮細胞および前立腺の腺細胞に局在することを報告したが、実際に投与された豚 kallikrein 製剤が、これらの臓器に好影響をおよぼしているものと考えている。

結 語

1) 豚 kallikrein 製剤は、精漿中ヒト kallikrein や Acid-P の分泌を増加させることより、分泌臓器を賦活する作用があると考えられた。

2) 豚 kallikrein 製剤600単位2カ月間の投与で、精液所見の改善する症例が多いという結果であった。

稿を終えるにあたり、測定に関し御協力いただいた第2内科、田中繁道先生、安藤利昭先生、石田宏之先生、

西宮孝敏先生、中川基哉先生および当教室の黒畑敏江氏に深謝致します。

なお、本論文の要旨は、第28および29回日本不妊学会総会(昭和58年11月16日、昭和59年11月13日)、ならびに、第271回泌尿器科学北海道地方会(昭和59年3月17日)において発表した。

参考文献

- 1) Stuttgart, G.: Clinical substitution of the effects of kallikrein. Kininogenases-Kallikrein 1: p 189 Shattauer, Stuttgart New York, 1973.
- 2) King, E. J. and Wotton, I. D. P.: Microanalysis in medical biochemistry. Churchill, London, 1956.
- 3) Schill, W. B. Falco, O. B. and Harberland, G. L.: The possible role of kinins in sperm motility. Int. J. Fertil., 19: 163, 1979.
- 4) Schill, W. B.: Caffeine—and Kallikrein-induced stimulation of human sperm motility: a comparative study. Andrologia. 7 (3): 229, 1975.
- 5) Schill, W. B., Wallner, O., Palm, S. and Fritz, H.: Kinin stimulation of spermatozoa motility and migration in cervical mucus. Human semen and fertility regulation in men: p 442. edited by E. S. E., 1976.
- 6) Waller, O., Schill, W. B., Grossen A. and Fritz, H.: Participation of the kallikrein-kinin system in sperm penetration through cervical mucus—in vitro studies. Kininogenases, Kallikrein 2: p 63 Shattauer, Stuttgart New York, 1974.
- 7) Schill, W. B. and Littich, M.: Split ejaculation insemination with and without the addition of kallikrein. Andrologia, 13: 121, 1981.
- 8) Schill, W. B.: Improvement of sperm motility in patient with asthenozoospermia by kallikrein treatment. Int. J. Fertil., 20: 61, 1975.
- 9) Schirren, C., Schill, W. B. and Hoffmann, N.: The influence of kallikrein on semen parameters of subfertile patient. Kininogenases-Kallikrein., 2: p 112 Shattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 10) 松本 修, 羽間 稔, 高田健一, 富岡 収, 守殿貞夫, 石神襄次: 男子不妊とカリクレイン—高単位カリクレイン錠の有効性について—日不妊会誌, 25: 531, 1980.
- 11) Fromantin, M., Perin, G., Gautier, D. and Thabaut, A.: Treatment of oligozoospermia with kallikrein. Kininogenases-Kallikrein., 2: p 151 Shattauer, Stuttgart New York,

- 1975.
- 12) Ishigami, J., Kamidono, S.: Clinical experience with kallikrein in male infertility. *Kininogenases-Kallikrein.*, 2: p 115 Schattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 13) Kamidono, S. Hazama, M., Matsumoto, O., Takada, K.-I., Tomioka, O. and Ishigami, J.: Kallikrein and male subfertility. Usefulness of high-unit kallikrein tablets. *Andrologia.*, 13(2): 108, 1981.
- 14) 飯塚理八, 佐藤博久, 真田利男: 精液における Kallikrein-kinin 系の意義. *産婦の世界*, 33: 715, 1981.
- 15) 甲斐祥生, 井口 宏, 山田隆一: 男子不妊症に対する Kallikrein 製剤の精液所見におよぼす効果について. *日不妊会誌*, 26: 398, 1981.
- 16) 牧 昭夫, 松橋 求, 高波真佐治, 村上憲彦, 三浦一陽, 中山孝一, 白井将文, 安藤 弘: 男子不妊症に対する TKT-100の使用経験. *泌紀要*, 28: 605, 1982.
- 17) 寺田為義, 柳 重行, 片山 喬: 男子不妊症の精液所見におよぼすカリクレインの効果. *日不妊会誌* 28: 184, 1983.
- 18) Moriwaki, C., Moriya, H., Yamaguchi, K. Kizuki, K. and Fujimori, H.: Intestinal absorption of pancreatic kallikrein and some aspects of its physiological role. *Kininogenases-Kallikrein.*, 1: p 57 Schattauer, Stuttgart New York, 1973.
- 19) Kleeberg, S., Prinzen, R. and Leidl, W.: Effect of kallikrein on the glands of premature male rats. *Kininogenases-Kallikrein.*, 2: p 99 Schattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 20) Rohen, J. W. and Buschuter, H.: Karyometric measurements on the sertoli cell nuclei in kallikrein-treated albino rat. *Kininogenases-Kallikrein.*, 2: p 85 Schattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 21) Rohen, J.W. and Stuttman, R.: The early postnatal development of the germinative epithelium of the testis in the albino rat under the influence of kallikrein. *Kininogenases-Kallikrein.*, 4: p 217 Schattauer, Stuttgart New York, 1978.
- 22) Blumel, G., Erhardt, W., Rupp, N. and Huber, P.: Microangiographic investigations following kallikrein application. *Kininogenases-Kallikrein.*, 2: p 107 Schattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 23) Tauber, A., Petrowicz, O., Erhardt, W., Musselmann, P. and Blumel, G.: Experimental study in rats on the influence of kallikrein on testicular blood flow. *Kininogenases-Kallikrein.*, 2: p 225 Schattauer, Stuttgart New York, 1975.
- 24) Schill, W. B.: Increased fructolysis of kallikrein stimulated human spermatozoa. *Andrologia.*, 7(3): 105, 1975.
- 25) Schill, W. B.: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility -a review. *Andrologia.*, 11(2): 77, 1979.
- 26) 中村伸也, 宮谷和男, 下坂博昭, 小沢祐子, 岩崎憲一, 立川博邦, 山之内国雄, 斎藤征夫, 稲垣孝雄, 加藤克巳, 沢木春二: Kallidinogenase 投与による尿 kallikrein および血圧の変動. *基と臨*, 16: 4293, 1982.
- 27) Naito, S.-I. and Tanaka, S.: Increases in plasma kallikrein-like and pancreas kallikrein-like substances after administration of pancreas or plasma kallikrein. *Drug Res.*, 33(II), 7: 952, 1983.

Studies on kallikrein-kinin system in human male sexual organ

1. Studies on Localization of Kallikrein in human male sexual Organ
2. Studies on human seminal Kallikrein and ACE
3. Studies on Effects of Kallikrein Tablets on male infertile Patients

**Seiichi Saitoh, Yoshiaki Kumamoto,
Kazunori Ohno and Hiroshi Maruta**

Department of Urology, Sapporo Medical
College (Director: Prof. Y. Kumamoto)

Kazuaki Shimamoto and Osamu Iimura

The Second Department of Internal Medicine,
Sapporo Medical College
(Director: Prof. O. Iimura)

1. In order to clarify the glandular kallikrein localization in human male sexual organ, the enzyme was stained in human testis, epididymis and prostate with the peroxidase-antiperoxidase method (PAP).

Using the specific antibody against human glandular kallikrein, PAP revealed the specifically stained sertoli cells in the testis, epithelial cells of the epididymis, especially portions of body to tail, and glandular cells of the prostate.

From these results, it should be considered that the kallikrein in the human seminal plasma might be originated in these cells of the organs.

2. Levels of glandular kallikrein and angiotensin I converting enzyme (ACE) were determined in human seminal plasma. Seminal kallikrein concentration of normal men was 40.4±

21.3ng/ml, and ACE was 94.9 ± 10.9 nmol/ml/min. These levels were remarkably high as compared to each of serum.

Chromatographic studies suggested that kallikrein existed in seminal plasma as a complexed high molecular weight entity. The concentration of kallikrein and of ACE in seminal plasma were tend to be increased, as sperm count decreased. Vasectomized seminal kallikrein was about 28ng/ml and normal prostatic kallikrein was about 20ng/ml, so seminal kallikrein was secreted about 1/2-2/3 levels of total concentration from prostate. ACE of vasectomized seminal plasma and normal prostatic fluid were high level compared to normal men, so seminal ACE was almost secreted

from prostate, we suggested.

Of all results, it was suggested that kallikrein-kinin system existed in seminal plasma and played some roles on the course of reproduction.

3. It was supposed that the oral administration of hog kallikrein tablet augmented seminal human kallikrein and Acid-P secretion. Moreover, an improvement of seminalysis (sperm count, sperm motility and sperm abnormality) was observed following long term administration of 600 unit/day of hog kallikrein in the male infertile patients. Thus, the possibility was suggested that this drug might be useful to treat the male infertile patients with this disorder.

(受付：昭和60年1月14日特掲)

Genital Skin Androgen Receptor に関する研究 第1報

A Study on Androgen Receptor in Human Genital Skin: First Report

高知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤田幸利教授)

大橋 洋三 森岡 政明 藤田 幸利
Yozo OHASHI Msaaki MORIOKA Yukitoshi Fujita

Department of Urology, Kochi Medical School, Nangoku City 781-51, Japan
(Director: Prof. Yukitoshi Fujita)

ヒト陰茎包皮の androgen receptor について、包茎手術により得られた23例の組織をサンプルとして、年齢による変動を中心に検討した。得られた組織を liquid nitrogen 中で細かく砕いたのちに homogenize し、すでに報告した方法に準じて cytosol, crude nuclear extract を調製し ^3H -R1881 を ligand として receptor assay を行つた。total (cytosol+nuclear extract) は、全年齢を通じて一定であつた。prepuberty (2~11歳, $n=12$) では主として cytosol fraction のみに receptor が検出され、nuclear fraction 中ではほとんど検出不能であつた。一方, puberty (15~18歳, $n=4$), adult (24~44歳, $n=7$) と血中 androgen level が上昇するに伴つて nuclear extract receptor の方が dominant となり、androgen 効果発現に際しては cytosol よりも nuclear receptor (salt extractable) が重要な意義を有するものと考えられた。本法の hypospadias, hermaphroditism 症例などへの応用は、要する組織量の点で問題があり、cultured skin fibroblast を用いる方法が適していると思われた。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 293-297, 1985)

緒 言

皮膚、殊に外陰部皮膚は前立腺などと同様に androgen target tissue であり、男子外性器発育過程 (sexual maturation) においては circulating androgen である testosterone が皮膚 fibroblast などで 5α -dihydrotestosterone (以下 DHT と略す) に転換され、この DHT が androgen receptor に特異的に結合する事により作用が発現されると考えられている。外陰部皮膚由来の cultured skin fibroblast を対象とした androgen receptor の量的、質的異常については、testicular feminization syndrome をはじめとする各種の androgen resistant disease においてすでに検討され、報告されているが¹⁻³⁾、これらの報告は ligand に DHT を用いたものが多い。しかし、DHT は血中の sex steroid binding globulin との結合がみられることから、最近では methyltrienolone (R1881) が用いられる様になつてきた^{4,5)}。今回我々も radioligand に ^3H -R1881を用いて包茎手術に際し

て得られた陰茎包皮を対象として androgen receptor の sexual maturation に伴う変化を検討したので報告する。

対象と方法

対象 (Table 1 参照)

1983年4月から1984年8月までの1年5カ月間に当科において施行された包茎手術で得られた23例の陰茎包皮をサンプルとした。対象年齢は2歳から44歳であり年齢別に2歳から11歳の group I (prepuberty, 12例), 15歳から18歳の group II (puberty, 4例), および24歳から44歳の group III (adult, 7例) の3群に分類した。摘出組織は氷冷した生食にて洗浄し、付着血液を除いた後に細切し assay に用いるまでは -80°C deep freezer に保存した。

Radiochemical および試薬など 17α -methyl- ^3H -methyltrienolone (^3H -R1881 87Ci/mM) および radioinert R1881は NEN より購入した。Tris, 塩酸, EDTA-2Na, dithiothreitol, glycerol, Na_2MoO_4 , KCl, Norit-A など

Table 1 Androgen Receptor Contents in Human Foreskin in Various Ages

Group	No.	Age	Cytosol		Nuclear extract		Total C + N
			Kd (nM)	NBS fmol/mg prot.	Kd (nM)	NBS fmol/mg prot.	
I	1	2	0.25	10.3		nd	10.3
	2	2	0.48	11.4		nd	11.4
	3	2	0.05	8.64		nd	8.64
	4	2	0.04	8.8		nd	8.8
	5	3	0.08	3.79		nd	3.79
	6	3	0.07	9.05		nd	9.05
	7	4	0.11	6.14		nd	6.14
	8	6	0.25	12.0		nd	12.0
	9	7	0.21	10.6	0.20	2.3	12.9
	10	8	0.10	12.5		nd	12.5
	11	10	0.26	24.3	0.06	2.94	27.24
	12	11	0.12	11.9		nd	11.9
II	13	15	0.74	9.75	0.20	6.94	16.69
	14	16	0.13	6.9	0.19	7.5	14.40
	15	18	0.54	7.9	0.33	10.0	17.9
	16	18	0.33	6.1	0.13	4.2	10.3
III	17	24	0.42	6.24	0.70	16.67	22.91
	18	29	0.48	2.80	0.25	3.44	6.24
	19	29	0.27	7.48	0.20	8.18	15.66
	20	30	0.46	5.90	0.28	15.3	21.20
	21	33	0.46	3.60	0.32	15.5	19.10
	22	34	0.10	1.30	0.38	10.8	12.10
	23	44	0.05	1.46	0.15	5.88	7.34

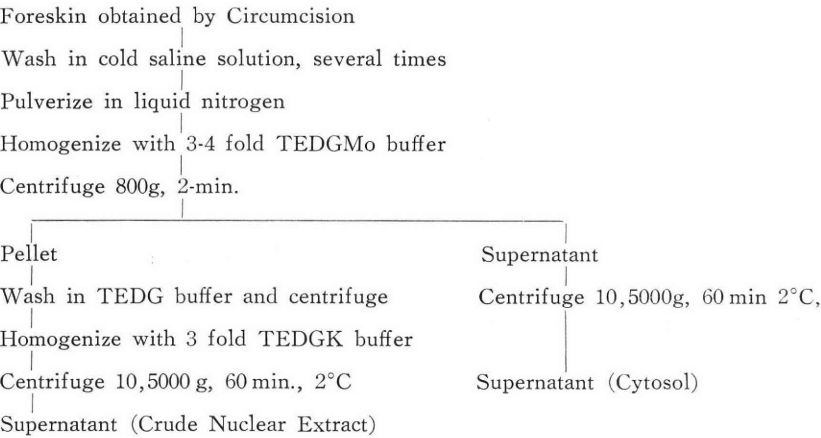


Fig. 1 Tissue Preparation for Assays

どは半井化学特級を使用, dextran T-70は Pharmacia Fine Chemicals のものを使用した. scintillator は ACS II (Amersham) を用いた.

Tissue Preparation (Fig. 1)
著者らの既に報告した方法に準じて^{6,7)}, 細切した組織片を乳鉢に満たした liquid nitrogen 中で細かく砕い

たのちに glass homogenizer に移し, 3~5 倍の 0.01M Tris-HCl buffer pH 7.4 (1.5mM EDTA-2Na, 1mM dithiothreitol, 10% glycerol, 25mM Na_2MoO_4 含有 TEDG buffer) を加え永冷しつつ homogenize した. この低速遠沈上清を Beckman L5-65 にて 4°C , 105,000g, 60 分超遠沈した上清を cytosol fraction とした. 一方低速遠沈 pellet を Na_2MoO_4 を含まない TEDG buffer で 2 回洗浄後 0.6M KCl を含む TEDG buffer (TEDGK buffer) を 2 倍容量加え再度 homogenize し, 105,000g, 60 分超遠沈した上清を nuclear extract とした.

Binding Study

^3H -R1881 は $1\mu\text{M}$, radioinert R1881 は $100\mu\text{M}$ のエタノール溶液として保存し, 使用時に assay buffer (TEDG buffer) で希釈して用いた. Cytosol あるいは nuclear extract $200\mu\text{l}$, ^3H -R1881 $50\mu\text{l}$ (0.0625~1.0nM の 5 point を duplicate で), assay buffer $50\mu\text{l}$ の系を total binding, assay buffer のかわりに 200 倍過剰の radioinert R1881 (最終濃度 200nM) を用いた系を nonspecific binding として両者の差から specific binding を求めた. incubation の条件は 4°C , 20hrs, B/F 分離は 0.25% dextran coated charcoal (0.25% Norit-A, 0.0025% dextran T-70 in TEDG buffer) を用いた. Cytosol と nuclear extract 中の蛋白濃度は BSA を standard として Lowry 法⁹⁾にて測定した.

推計学的検討

測定データの処理は t-test, 一部 χ^2 検定によった.

結 果

Fig. 2a, b に pubertal stage の症例 14 (16 歳) における cytosol 及び nuclear extract での saturation curve と scatcherd plot analysis を示した (Fig. 2a, b). 0.25~0.5nM から saturate され, 各々の解離定数 (K_d) 最大結合部位数 (NBS) は 0.13, 0.19 nM, 6.9, 7.5 fmol/mg prot. であった.

各グループでの測定値一覧を Table 1 に, また, NBS を Fig. 3 に図示した (Table 1, Fig. 3). group I においては cytosol fraction は全例に receptor が検出され, K_d 0.04~0.48, NBS 3.79~24.3 fmol/mg protein であった. 一方, nuclear extract は 12 例中 10 例が検出不能 (nd) であったが, わずかに 7 歳と 10 歳の 2 例でそれぞれ, 2.3, 2.94 fmol/mg protein と低いレベルの検出がみられた. group II においては cytosol, nuclear extract 双方で receptor が検出され, その NBS は cytosol 6.1~9.25 fmol/mg protein, nuclear extract

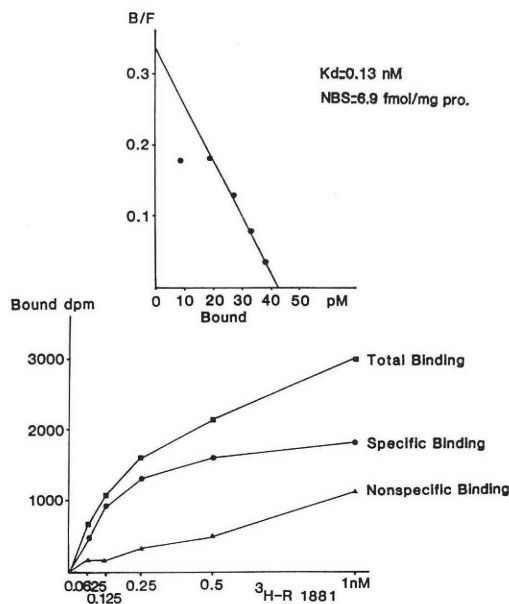


Fig. 2a Saturation Curve and Scatcherd Plot Analysis in the Cytosol of 16 Year Old Boy

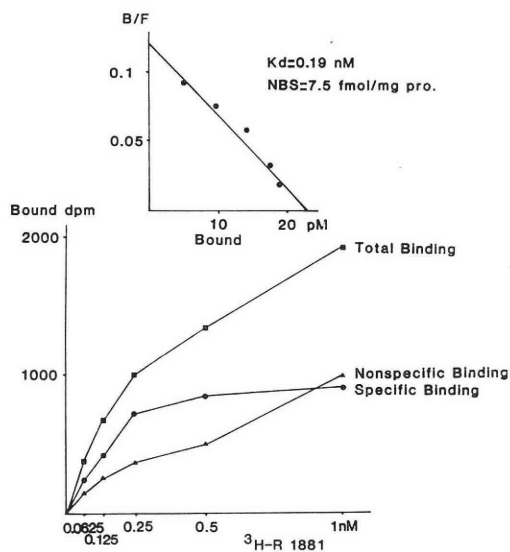


Fig. 2b Saturation Curve and Scatcherd Plot Analysis in the Nuclear Extract of 16 Years Old Boy

4.2~10.0 fmol/mg protein と両者にほぼ均等に分布していた. 一方, group III では group II と同様に cytosol, nuclear extract 双方で検出されたが, その分布 pattern は cytosol 1.3~7.48 fmol/mg prot. (4.11 ± 2.45 , mean $\pm$ sd) であるのに対して nuclear extract

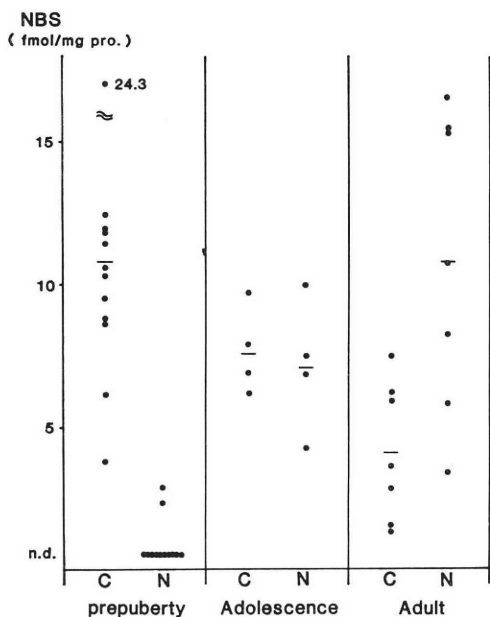


Fig. 3 NBS of R1881 Binding Receptor of Human Foreskin

では $3.44 \sim 16.67$ fmol/mg protein (10.82 ± 5.20) と nuclear fraction に dominant に分布する特徴が認められた ($p < 0.01$). また group I と III の cytosol の NBS では有意に前者が高値であったが ($p < 0.01$), group II と III では有意差は認められなかった. 一方, nuclear extract では group I は II と III に比較して有意に低値 ($p < 0.001$) であったが, group II と III の間に有意差は認められなかった. しかし, cytosol と nuclear を合計した total binding sites は各グループ間に差を認めなかった.

考 按

今回の陰茎包皮 homogenate を用いた R1881 binding receptor の検討では, cytosol と nuclear extract を合計した total binding sites は年齢に関係なくほぼ一定であり, sexual maturation に伴いその分布 pattern が変化する現象を認めた. 外性器は思春期以降その発育速度を増し, 一定の大きさになると成長は停止する. receptor が飽和されてしまえば, もうそれ以上の androgen 効果は発現されないことから考え total binding sites が年齢に関係なくほぼ一定であることは納得できるものと考えた. 一方, prepubertal stage の症例では, nuclear extract に receptor が検出されず, puberty~adult になるに従って nuclear extract の receptor が増加してくることは, 血中 androgen (testosterone) level の上昇との相関が認められ, androgen 効果発現の mechanism

のうえから nuclear receptor の重要性が示唆されるものと考えられた. しかし, 著者らや Fichman ら⁴⁾の assay 系での nuclear receptor は, salt extractable receptor を測定しているため, Barrack ら⁹⁾ならびに Donnelly ら¹⁰⁾の指摘する salt resistant or nuclear matrix bound receptor についての検討がなされていないので今後の課題と考えられる.

小児の停留睾丸症例や delayed puberty 症例に対する HCG 長期投与では, 血中 testosterone の一定期間の上昇に伴って, genital development や pigmentation などがみられることは, 臨床的によく経験される事である. salt extractable androgen receptor の genital maturation に伴う増加には, 血中 testosterone の持続的上昇とそれに伴う target tissue での 5α -reductase 活性の上昇などの因子が関与しているものと推測された. 我々の陰茎包皮 homogenate を用いた androgen receptor assay のデータは, Fichman ら⁴⁾のデータと極めて良く一致しているが, Svensson ら⁵⁾のデータは著者らのデータと比べてかなり低値であった. また genital skin origin の cultured fibroblast を用いた whole cell assay の報告と比べやや低値を示す傾向があるが, skin homogenate からの prepared fractions を用いる系と intact cell を用いる系の差と考える. 本法を hypospadias や hermaphroditism 症例などへ応用するためには $500\text{mg} \sim 1\text{g}$ 程度の組織を要することから実際の臨床では困難であり, やはり cultured fibroblast を用いての実験系が必要と考えられ, 今後検討してゆく予定である.

結 語

ヒト陰茎包皮の androgen receptor を23例について測定し年齢による変動を中心に検討し次の結果を得た.

- 1) total (cytosol+nuclear extract) receptor は全年齢を通じ一定である.
- 2) prepuberty では主として cytosol fraction のみに receptor が検出された.
- 3) puberty, adult と血中 androgen level が上昇するに伴って nuclear extract receptor が dominant になる傾向がみられた.
- 4) androgen 効果発現に際しては cytosol よりも nuclear receptor が重要な意義を有するものと考えられる.

なお, 本論文の要旨は第29回日本不妊学会総会において発表した. また本研究の一部は昭和59年度文部省科学研究費 (59771098) の援助により行われたものである.

文 献

- 1) Keenan, B. S., Meyer, III, W. J., Hadjian, A. J., Jones, H. W. and Migeon, C. J.: Syndrome of androgen insensitivity in man: absence of 5 α -dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38 : 1143, 1974.
- 2) Griffin, J. E., Punyashthitic, K. and Wilson, J. D.: Dihydrotestosterone binding by cultured human fibroblasts. *J. Clin. Invest.*, 57 : 1342, 1976.
- 3) Griffin, J. E. and Durrant, J. L.: Qualitative receptor defects in families with androgen resistance: failure of stabilization of the fibroblast cytosol androgen receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55 : 465, 1982.
- 4) Fichman, K.R., Nyberg, L. M., Bujnovszky, P., Brown, T. R. and Walsh, P. C.: The ontogeny of the androgen receptor in human foreskin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52 : 919, 1981.
- 5) Svensson, J. and Snochowski, M.: Androgen receptor levels in preputial skin from boys with hypospadias: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49 : 340, 1979.
- 6) 森岡政明, 武田克治, 東條俊司, 光畑直喜, 大橋輝久, 大森弘之, 齊藤利興: ヒト前立腺 cytosol における R1881 binding receptor と DHT 濃度について. *日内分泌会誌*, 59 : 1228, 1983.
- 7) 森岡政明, 大橋洋三, 藤田幸利, 武田克治, 東條俊司, 大橋輝久, 大森弘之: ヒト前立腺組織内 DHT 濃度並びに cytosol, crude nuclear extract 分画中の DHT 濃度と R1881 receptor assay の相関について. *日泌尿会誌*, 75 : 96, 1984.
- 8) Lowry, O. H., Roebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193 : 265, 1951.
- 9) Barrack, E., R. Bujnovszky, P. and Walsh, P. C.: Subcellular distribution of androgen receptors in human normal, benign hyperplastic and malignant prostatic tissues: characterization of nuclear salt-resistant receptors. *Cancer Res.*, 43 : 1107, 1983.
- 10) Donnelly, B. J., Lakey, W. H. and Mcblain, W. A.: Androgen binding sites on nuclear matrix of normal and hyperplastic human prostate. *J. Urol.*, 131 : 806, 1984.

A study on androgen receptor in human genital skin : first report

Yozo Ohashi, Masaaki Morioka and
Yukitoshi Fujita

Department of Urology, Kochi Medical School,
Nangoku City 781-51, Japan
(Director : Prof. Yukitoshi Fujita)

The androgen receptor contents of human foreskin were measured in 23 patients with phimosis aged between 2 and 44 years who were operated at our clinic.

The cytosol and nuclear extract were prepared from skin homogenate, as described previously in our reports with prostates, and tritiated R1881 was used as the radioligand under optimal incubation conditions (4°C, 20hrs).

The total androgen receptor content (cytosol + nuclear extract) was constant at all ages. The androgen receptor distribution, however, differed according to age; it was dominantly detected in the cytosol fraction in prepubertal boys, but gradually became localized mainly in the nuclear fraction towards adulthood. This fact may be correlated with the elevation of plasma androgen levels.

On the basis of these observations, it is suggested that nuclear salt extractable receptor may be an important factor in genital maturation.

(受付: 昭和59年12月10日)

男性不妊症に対する Kallikrein (TKT-100) の臨床的 効果と末梢血中 LH, FSH および testosterone 値の変動について

Kellikrein (TKT-100) Treatment of Male Infertility-Clinical Effect
and Serum Levels of LH, FSH and Testosterone

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 今村一男教授)

田代博紹 宮本憲治 星野真希夫
Hirotsugu TASHIRO Kenji MIYAMOTO Makio HOSHINO
吉田英機 今村一男
Hideki YOSHIDA Kazuo IMAMURA

Department of Urology, School of Medicine, Showa University
(Chief: Prof. Kazuo Imamura)

男性不妊症患者24例に、Kallikrein (TKT-100) を1日600K.U., 12週間以上投与し、臨床的效果を調べた。投与対象患者は乏精子症、精子無力症、乏精子症+精子無力症、死精子症であり、無精子症は除外した。原則として4週ごとに精液検査および末梢血中の LH, FSH, Testosterone の測定を行った。

Kallikrein の精子濃度に対する効果は軽度の乏精子症には有効であるが、高度乏精子症には効果が少なかった。また Kallikrein の精子運動性に対する効果は精子濃度にかかわらず有効であったが、死精子症に対してその活性化をはかることはできなかった。24例中2例に妊娠の成功を認めた。

非内分泌療法としての Kallikrein の投与により末梢血中の LH, FSH および Testosterone 濃度は変動しなかった。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 298-302, 1985)

緒言

男性不妊症の治療として各種の薬物療法が行なわれているが、そのうち kininogenase 製剤である Kallikrein (以下 TKT-100と略す) が精子数や精子運動率の改善に効果があると言われており、最近、牧ら¹⁾は、kininogenase の高単位投与によって精液所見を改善させ妊娠に成功した例が19%あったと報告している。そこでわれわれもこの kininogenase の高単位投与を試み、精液所見の改善について調べるとともに、末梢血のホルモン動態を LH, FSH, Testosterone について検討したので報告する。

症例および方法

Kallikrein 製剤として今回使用した TKT-100は、1

錠中に kininogenase 100k.u. を含む高単位製剤である。TKT-100の投与量は1日6錠(600k.u.)とした。投与対象は不妊症を主訴として昭和大学病院泌尿器科を受診した乏精子症、精子無力症および死精子症の24例であり、他に合併症を認めないものとした。妻は産婦人科的検査により全例異常を認められていない。患者の年齢は26~39歳、平均年齢は33.5歳であり、不妊期間は2~10年、平均5.1年である。治療期間は12週以上とし、原則として4週毎に精液検査と末梢血採血を行った。

精液は3日以上禁欲後に用手法にて採取させ、精液量、精子濃度、精子運動率、精子活性率および奇形率を測定し、これらの値から総精子数および総運動精子数を算出した。ホルモン測定のための採血は精液採取直前に行い、LH, FSH は第一キット、Testosterone はミドリ

表 1 臨床効果判定基準

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 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の例では治療後 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 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った場合
悪 化:	精液所見の悪化した場合
以上のごとく区分し、著効および有効を「臨床的有効」とする	
—昭和大学泌尿器科—	

表 2 精子濃度に対する効果

	死精子症	軽度乏精子症	高度乏精子症	計
症 例	2	9	7	18
著 効 (妊娠)	0	2	0	2
有 効	0	1	0	1
やや有効	0	1	1	2
妊 娠 率 (%)	0	22.2	0	11.1
臨床的有効率 (%)	0	33.3	0	16.7

表 3 精子運動率に対する効果

	死精子症	精子無力症			計
		正 常 精子数	軽度乏精子症	高度乏精子症	
症 例	3	5	3	6	17
著 効 (妊娠)	0	0	0	0	0
有 効	0	2	2	4	8
やや有効	0	1	0	2	3
妊娠率 (%)	0	0	0	0	0
臨床的有効率 (%)	0	40.0	66.7	66.7	47.1

十字キットを用い、いずれも RIA 法で測定した。

効果判定については表 1 に示したように昭和大学病院泌尿器科で用いている男性不妊症の治療効果判定基準を用いた。

結 果

1) 精子濃度

TKT-100 投与対象患者 24 例のうち、投与前の精子濃度が $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症患者は 18 例であり、これらの症例における TKT-100 の精子濃度に対する効果を表 2 に示した。

TKT-100 の治療効果は軽度乏精子症例で比較的顕著に認められた。すなわち妊娠に成功した著効例が 2 例あり、これらは治療前後で精子濃度がそれぞれ $33 \times 10^6/\text{ml}$ から $48 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $31 \times 10^6/\text{ml}$ から $53 \times 10^6/\text{ml}$ に増加していた。また精子濃度が治療前後で 200% 以上に改善した有効例は 1 例あり、 $16 \times 10^6/\text{ml}$ から $43 \times 10^6/\text{ml}$ に増加していた。150~200% に改善したやや有効例も 1 例に認められ、 $12 \times 10^6/\text{ml}$ から $20 \times 10^6/\text{ml}$ に増加していた。

高度乏精子症では著効例および有効例はなく、治療前後で精子濃度が $3 \times 10^6/\text{ml}$ から $7 \times 10^6/\text{ml}$ に増加したやや有効の 1 例を認めるだけであった。

乏精子症に加えて死精子症を伴った症例では精子濃度の改善はほとんど認められなかった。

2) 精子運動率

TKT-100 投与対象患者 24 例のうち投与前の精子運動率が 40% 未満の症例は 17 例であり、これらの症例における TKT-100 の精子運動率に対する効果を表 3 に示した。

これら 17 例のうち 治療開始 12 週後に精子運動率 200%

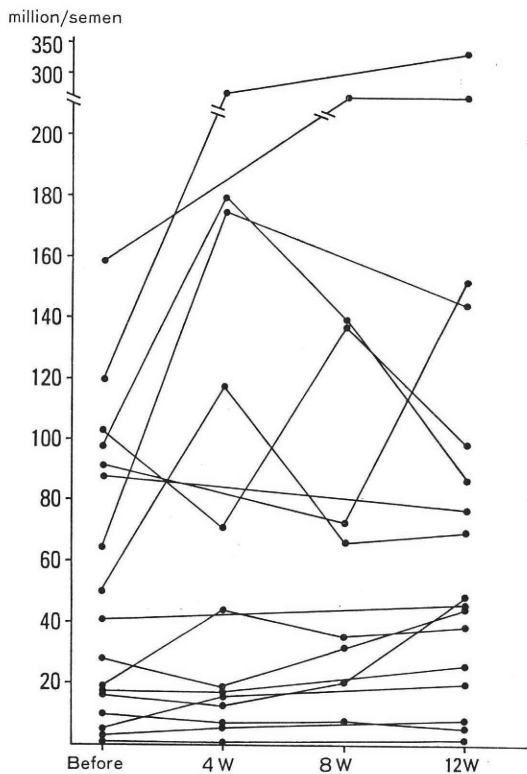


図 1 総運動精子数の変化

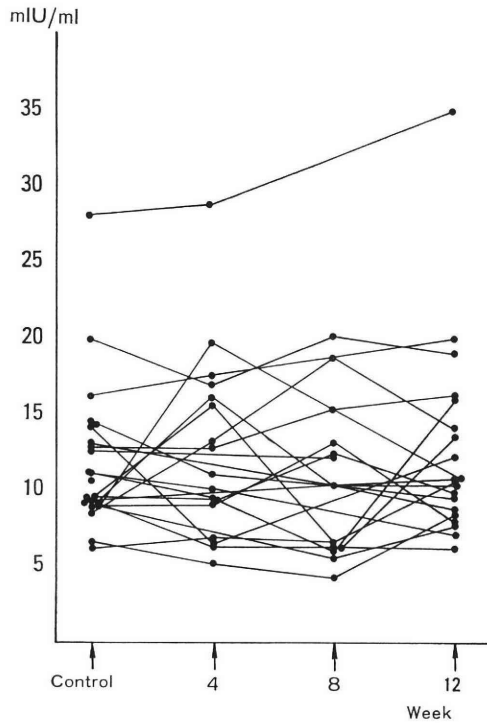


図 2 LH 値の変化

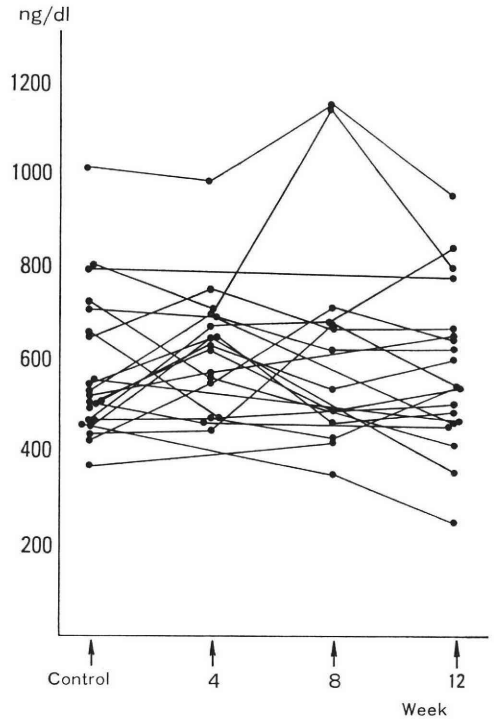


図 4 Testosterone 値の変化

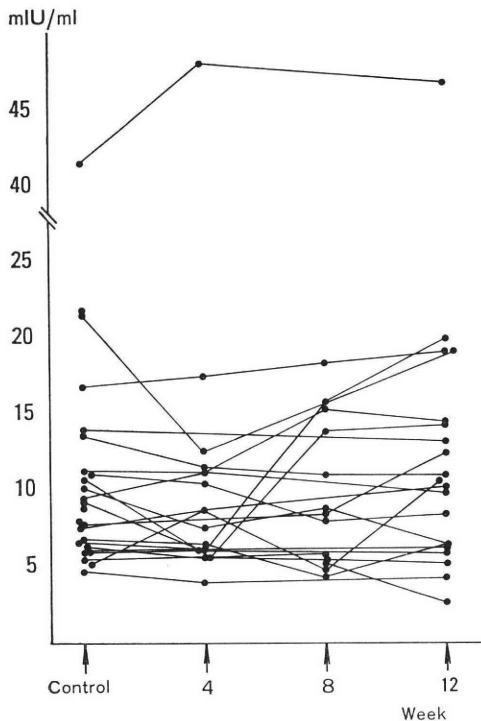


図 3 FSH 値の変化

以上に改善した有効例は 8 例 (47.1%) であり, 150~200% の改善を認めたやや有効例は 3 例 (17.6%) であつた。しかし死精子症では, 改善はまったく認められなかつた。一方, 精子無力症では精子濃度に関係なくほぼ一定の成績を示した。すなわち正常精子数を示す精子無力症では有効例が 5 例中 2 例 (40.0%), 軽度乏精子症を伴つたもので有効例が 3 例中 2 例 (66.7%), 高度乏精子症を伴つたもので有効が 6 例中 4 例 (66.7%) であつた。

3) 総運動精子数

TKT-100 の投与前後における総運動精子数の変化を図 1 に示した。TKT-100 投与 12 週後に総運動精子数が 200% 以上に増加した症例は 24 例中 6 例 (25.0%), 150~200% に増加した症例は 5 例 (20.8%) であつた。これら 24 例の投与前平均総運動精子数は 39.1×10^6 であり, 投与後は 61.1×10^6 であつた。

4) ホルモン値

TKT-100 の投与前後における末梢血中の LH, FSH Testosterone の測定結果を図 2~4 に示した。図 5 はその平均値の比較であるが, 投与前後で有意の変化は認められなかつた。

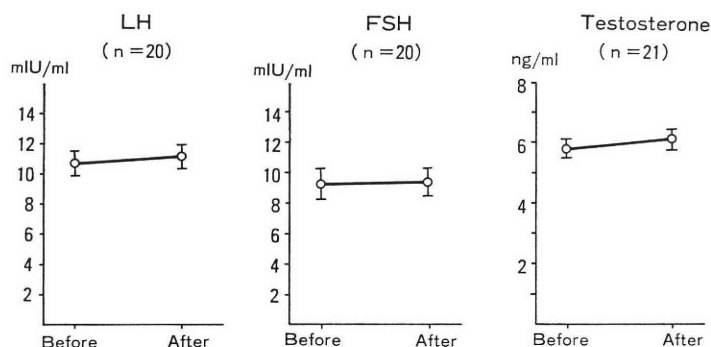


図 5 投与前後における末梢血中 LH, FSH, および Testosterone 値の変動 (mean ± SE)

考 察

一般臨床では kininogenase は循環系の薬剤として広く使用されているが、生体内では血液、脾臓あるいは唾液腺などに分布している蛋白分解酵素である。この kininogenase が血漿中の kininogen に作用して kinin を遊離させ、血管の拡張、細胞膜の透過性亢進という生理作用を表わす。

男性不妊症の治療の一つとして kininogenase 製剤が注目されるようになったのはその生理作用である血管拡張作用により睾丸組織の栄養状態を良好に維持し、さらに細胞膜の透過性亢進により細胞内代謝を促進できると考えられるためである。本来は循環系薬剤である kininogenase 製剤を比較的若年者が多い男性不妊症患者に投与してもほとんど副作用はみられていない²⁾。

Kininogenase による精子運動率の改善性についてはすでに *in vitro* で多くの研究者が確認しており^{3,4,5,6)}、また運動率の改善だけでなく精子数の増加についても臨床的に有用性が認められている^{7,8,9,10)}。

今回我々も高単位 kininogenase 製剤である TKT-100 を用いて男性不妊症患者の治療を行い、精子数および精子運動率に有効な改善を認め、諸家の報告に近い結果を得た。しかし精子濃度について TKT-100 の臨床的有効率をみると軽度乏精子症では 33.3% であるのに対し、高度乏精子症や死精子症を伴った症例では 0% であった。精子運動率についても精子無力症で有効な改善を認めたのに対し、死精子症ではその活性化をはかることができなかった。

Kininogenase 製剤の投与時における内分泌動態については、Schill ら¹⁰⁾ が血中 LH, Testosterone の有意な上昇を認めたと報告しているのに対し、Ishigami ら¹¹⁾、牧ら¹²⁾ は LH, FSH Testosterone にはほとんど影響を与

えなかつたとしている。

我々も今回の試用で内分泌環境の変化について検討したが、血中 LH, FSH Testosterone など TKT-100 の投与前後でほとんど変動を認めず、Ishigami ら、牧らの結果と一致した。このことから本剤は内分泌環境には大きな作用を及ぼさないことが示唆される。

結 語

男性不妊症患者 24 例に対して高単位の kininogenase 製剤を 1 日 600k, u, 12 週間以上投与し、次のような結果を得た。

1. 乏精子症については精子濃度が $10-40 \times 10^6/\text{ml}$ の軽度の症例には有効であったが、 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の高度乏精子症には良好な改善をみなかつた。
2. 精子無力症については精子濃度にかかわらず有効であったが、死精子症ではその活性化をはかることができなかった。
3. 全 24 例中 2 例に妊娠の成立をみた。
4. 血中 LH, FSH Testosterone には変動をみなかつた。

文 献

- 1) 牧 昭夫, 松橋 求, 高波真佐治, 村上憲彦, 三浦一陽, 中山孝一, 白井将文, 安藤 弘: 男性不妊症患者に対する TKT-100 (Kallidinogenase 製剤) の使用経験. 泌尿紀要. 28: 605-611, 1982.
- 2) 甲斐祥生, 井口 宏, 山田隆一: 男性不妊症に対する KALLIKREIN 製剤 (TKT-100) の精液所見におよぼす効果について. 日不妊誌, 26: 398-407, 1981.
- 3) Schill, W. B., Faleo, O. B., Haberland, G. L.: The possible role of kinins in sperm motility. J. Fertil. 19: 163-167, 1974.

- 4) Leidl, W., Prinzen, R., Schill, W. B., Fritz, H.: The effect of Kallikrein on motility and metabolism of spermatozoa *in vitro*. Kininogenase-Kallikrein 2 : 33-40, Schattauer, Stuttgart-New York, 1975.
- 5) Steiner, R., Hofmann, N., Hartmann, R., Kantmann, R.: The influence of Kallikrein on the velocity of human spermatozoa measured by laser-doppler-spectroscopy. Kininogenase-Kallikrein 4 : 229-235, Schattauer, Stuttgart-New York, 1977.
- 6) Bratanov, K., Somler, B., Doycherz, M., Tornyo A., Efremova V.: Effect of Kallikrein on full sperm motility *in vitro*. J. Fertil, 23 : 73-75, 1978.
- 7) Stüttgen, G.: Clinical substantiation of the effects of Kallikrein, Kininogenase-Kallikrein, 1 : 189-198, Schattauer, Stuttgart-New York, 1973.
- 8) Schill, W. B.: Influence of Kallikrein on sperm count and sperm motility in patients with infertility problems: preliminary results during parenteral and oral application with special reference to asthenozoospermia and oligozoospermia. Kininogenases-Kallikrein. 2 : 129-146, Schattauer, Stuttgart-New York, 1975.
- 9) Tauber, P. F., Propping D., Niesel, A., Kurz, E., Zaneveld, L. J. D.: Effect of Kallikrein treatment on the composition of human split ejaculates. Kininogenase-Kallikrein 4 : 237-254, Schattauer, Stuttgart-New York, 1977.
- 10) Schill, W. B., Krizic, A., Rjosk, H.: Determination of various semen parameters and sex hormone levels in subfertile men during Kallikrein therapy, Advances in experimental medicine and biopsy. 120A : 537-546, 1979.
- 11) Ishigami, J., Matsumoto, O., Hazama, M., Tomioka, O., Kamidono, S.: Kallikrein and

male infertility, Kininogenase-Kallikrein 5 : 65-80. Schattauer, Stuttgart-New York, 1980.

Kallikrein (TKT-100) treatment of male infertility-clinical effect and serum levels of LH, FSH and testosterone

**Hirotsugu Tashiro, Kenji Miyamoto,
Makio Hoshino, Hideki Yoshida
and Kazuo Imamura**

Department of Urology, School of Medicine,
Showa University

Clinical effect of Kallikrein (TKT-100) was studied in 24 male patients with infertility who were administered 600 K. U. of TKT-100 daily for above 12 weeks. These patients were idiopathic oligozoospermia, asthenozoospermia, oligoasthenozoospermia and necrozoospermia, excluded azoospermia. Seminal analysis was performed and serum levels of LH, FSH and testosterone were measured before and every 4 weeks during the treatment.

The evaluation of the clinical results showed that sperm density improved more effectively in mild oligozoospermia (10-40 million/ml) than that in severe oligozoospermia (less than 10 million/ml), and motility rate of sperm was also improved markedly in oligoasthenozoospermia but was unchangeable in necrozoospermia. Two out of 24 cases were succeeded pregnancies of their wives after the treatment.

Serum levels of LH, FSH and testosterone did not change significantly during and after the treatment of TKT-100.

(受付: 昭和59年10月6日)

精液性状不良に対する人參湯と八味地黄丸の使用経験

——とくに AIH 併用症例に関して——

Clinical Experience of Ninjinto and Hachimijiogan for Male Infertility
Patients——Especially Regarding to the Cases Combined with AIH

東京歯科大学市川病院産婦人科

椎 名 正 樹 角 ゆ か り 吉 村 慎 一
Masaki SHIINA Yukari SUMI Shinichi YOSHIMURA

小 田 高 久 大 野 虎 之 進
Takahisa ODA Toranoshin OHNO

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Dental College Ichikawa Hospital

1983年1月より 1984年8月までの1年8カ月間に当科不妊外来にて精液性状不良のため人參湯と八味地黄丸の併用を行なった症例は52例あつた。そのうち AIH 実施例でかつ漢方併用1カ月以上の症例25例につき検討を行ない、以下の結論を得た。

(1) 3周期以上の長期漢方併用 AIH 実施例において、同一症例の妊娠係数の変動は漢方投与期間中にも極めて著明であつた。

(2) 投与前後の平均妊娠係数の変動では、通常の AIH では比較的妊娠しにくい妊娠係数8未満の症例17例中6例(35%)が投与後8以上に改善した。

(3) 投与後の平均妊娠係数が8以上増加した例を著効、4以上8未満の増加を有効、4未満の増減を不変、4以上の減少を減少と判定すると、おのおの6例(24%)、4例(16%)、10例(40%)、5例(20%)であつた。

(4) 25症例中3例(12%)の妊娠例があり、そのうち妊娠係数の改善を伴つたものが2例、ほぼ不変のものが1例であつた。

(5) 全症例に特記すべき副作用を認めず、服用中止例もなく、長期服用が可能であつた。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 303-307, 1985)

緒 言

不妊症夫婦でその不妊原因が主として男性側に認められる比率は一般に考えられている以上に多い。たとえば慶応大学病院家族計画相談所を訪れる不妊夫婦の夫の精液検査の結果では、正常精液所見を呈する例は35%前後であり、軽度の例を含めると、精子減少症は42%にものぼる¹⁾。

当科ではこのような精液性状不良症例は原則的に AIH の適応としているが、AIH をより効果的にするため、従来から二分画射精法²⁾ の応用や精子増強を目的と

して種々の薬物療法³⁾ を補助療法として併用してきた。当科では以前より内服可能で副作用も少ないビタミン B₆、B₁₂、E 製剤、必須アミノ酸製剤、核酸製剤、カリクレイン製剤などによる治療を行なつてきたが、いずれも決定的な効果を有する薬剤はない。これは造精機能障害の病態が多岐にわたり、病態把握に基づく系統的な治療指針が未確立のためと思われる。

しかしながら、実地臨床上、いわゆる特発性造精機能障害の占める割合は高く、不妊診療に携わるものとして放置しておいてよい問題でもない。最近この領域において漢方製剤、ことに八味地黄丸や人參湯による治療成績

表 1 精液性状不良に対する漢方療法の実態

AIH 症例	(例)	計(例)
未実施例	5	34
中断例	2	
漢方投与1カ月未満例	2	
漢方併用実施例	25	
IVF 実施例および待期待例	11	11
方針未決定例	3	3
性交時期指導例	2	2
AID 移行例	2	2
計	52	52

1983. 1~1984. 8 (1年8カ月)

の報告^{4,6)}やラットを用いた基礎的研究の報告^{6,7)}が相次いでいる。

当科においても精液性状不良症例に対して約2年前より人參湯と八味地黄丸の併用投与を行なってきた。最近1年8カ月間の精液性状不良症例に対する漢方療法の実態を表1に示した。AIH 34例、IVF 実施例および待期待例11例、女性一般検査途中のため方針未決定例3例、性交時期指導例2例、無精子症に近く漢方無効のため途中でAIDに移行した2例の合計52例であった。ここではAIH 症例のうち、漢方併用1カ月以上の症例25例について以下に検討したので報告する。

対 象

不妊期間2年以上で、女性側に決定的な不妊原因の発見できない夫婦のうち、原則として精子数では4,000×10⁴/ml以下、精子運動率では50%以下で、AIH 適応症例25例とした。

投 与 方 法

投与方法は、ツムラ人參湯(本品5.0g中、カンゾウ3.0g、ソウジュツ3.0g、ショウキョウ3.0g、ニンジン3.0g)の割合で混合した生薬の乾燥エキス粉末1.0g(含有)を1日2回、1回1.7gとして投与し、同時にツムラ八味地黄丸(本品5.0g中、ジオウ6.0g、ブクリョウ3.0g、サンシュ3.0g、ボタンビ2.5g、サンヤク3.0g、タクシャ3.0g、ケイヒ1.0g、加工ブシ末0.5g)の割合で混合した生薬の乾燥エキス粉末2.0g(含有)を1日2回、1回2.5gとして食前に投与し、投与期間は最低1カ月以上とした。

AIH は通常の子宮腔内法⁷⁾で、注入精液量は0.5ml 内外で、一部症例にさらに二分画射精法を併用した。

表 2 飯塚の妊孕係数

飯塚の妊孕係数 = $\frac{\text{精子濃度} \times \text{精子運動率}}{10^6}$	
自然性交	16以上
AIH	8以上

効果判定

漢方投与前および投与後1カ月以降のAIH 施行時の精液所見すなわち精液量、精子濃度、精子運動率などを効果判定の指標とした。ただし、AIH においては注入精液量は通常0.5ml 内外とほぼ一定のため、表2に示す精液1ml 中の運動精子数を100万で割った数、すなわち飯塚の妊孕係数⁸⁾(以下単に妊孕係数と略す)を重視した。ちなみに、この係数は自然性交では16以上、AIH でも8以上あることが望ましいと言われている。

結 果

1) 長期服用例の妊孕係数の変動

図1は25症例中、比較的長期間と思われる3周期以上の漢方併用 AIH 実施例17例の、漢方投与前後の妊孕係数の変動を症例毎に示した。図の如く、漢方投与期間中にも、同一症例における妊孕係数の変動は極めて著しいことが判明した。

2) 投与前後の平均妊孕係数の変動

図2は25症例の漢方投与前後の平均妊孕係数の変動を症例毎に示した。全体的に上昇傾向と下降傾向ともに相半ばしているようである。投与前の平均妊孕係数が8未満の17症例中6例(35%)が投与後8以上に改善している。

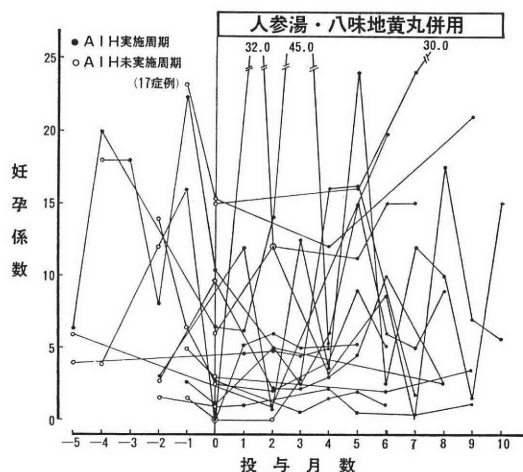


図 1 長期投与例の妊孕係数の変動

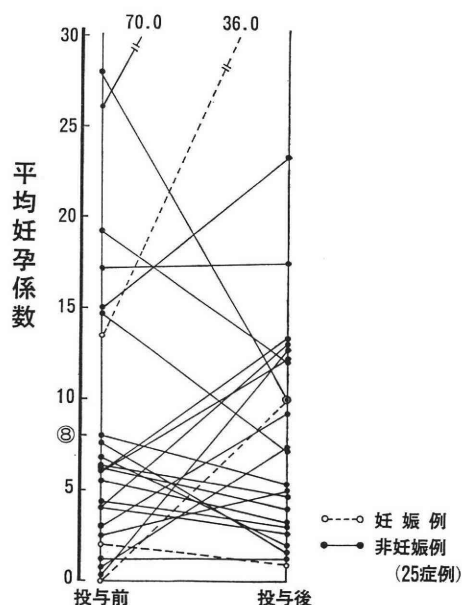


図 2 投与前後の平均妊孕係数の変動

表 3 平均妊孕係数に対する効果

8 以上の増加	6 (例)
4 以上, 8 未満の増加	4
4 未満の増減	10
4 以上の減少	5
計	25

平均妊孕係数に対する効果を表 3 にまとめると、漢方投与後妊孕係数 8 以上の増加が 6 例、4 以上 8 未満の増加が 4 例、4 未満の増減が 10 例、4 以上の減少が 5 例であった。

3) 妊娠例

25 症例中 3 例 (12%) の妊娠例があり、そのうち妊孕係数の上昇を伴ったものが 2 例、ほぼ不変のものが 1 例であった。なお現在までに、うち 2 例 (症例 1 と 2) は分娩を終了し、その出生児に異常を認めなかった。

症例 1 (表 4) は妻 31 歳、夫 33 歳、不妊期間 6 年の原発不妊例で、一般検査にて女性側に異常を認めなかったが、精液所見とくに精子濃度不良により妊孕係数は 1.6、2.4 と著しく低いため、漢方併用 AIH の方針で治療開始した。AIH 5 回目、漢方投与 9 か月で妊娠したが、この症例では妊孕係数にほとんど変化はなかった。

症例 2 (表 5) は妻 34 歳、夫 38 歳、不妊期間 12 年の原発不妊例で、過去に 2 年間不妊のため当科に通院した既

表 4 症例 1

症例 I. T. 31 歳 (夫 33 歳)
38—3 初診 原発不妊 (不妊期間 6 年)
不妊一般検査 女性側に異常なし

	精子数/ml	運動率	妊孕係数
83—4 semen	400×10 ⁴	40%	1.6
83—6	400×10 ⁴	60%	2.4

方針 漢方併用 AIH

	精子数/ml	運動率	妊孕係数	投与月数
83—7 AIH ①	500×10 ⁴	20%	1.0	1
83—10 ②	450×10 ⁴	50%	2.2	4
83—10 ③	200×10 ⁴	30%	0.6	5
83—12 ④	150×10 ⁴	30%	0.4	7
84—2 ⑤	550×10 ⁴	20%	1.1	9

84—3 妊娠反応⊕

表 5 症例 2

症例 T. K. 34 歳 (夫 38 歳)
83—7 初診 原発不妊 (不妊期間 12 年)
右卵巣腫瘍
79~80 不妊のため当科通院
83—8 手術 (右卵巣チョコレート嚢腫→右付属器切除)
83—9 不妊一般検査開始
83—11 HSG (左卵管疎通性⊕但し左卵管周囲癒着⊕)

	量 (ml)	精子数/ml	運動率	妊孕係数
84—1 semen	5.2	5,000×10 ⁴	30%	15.0
84—1	2.4	4,000×10 ⁴	30%	12.0

方針 漢方併用 AIH, 時々通気

84—1 通気 normal patency

	量 (ml)	精子数/ml	運動率	妊孕係数	投与月数
84—3 AIH ①	4.0	6,000×10 ⁴	60%	36.0	2

84—4 妊娠反応⊕

往があり、今回初診時手拳大の右卵巣腫瘍があるため、83年 8 月手術、手術診断は右内膜症性嚢腫で、右付属器切除術を施行した。術後子宮卵管造影にて左卵管の疎通性はあるが、卵管周囲癒着像を認めた。一方、2 回の精液検査にて精子運動率低下を認めたため、不妊期間も考慮して漢方併用 AIH と反復通気の方針で治療を開始した。AIH 1 回目、漢方投与 2 カ月で妊娠したが、この症例では精子運動率と妊孕係数に著明な改善を認めた。

症例 3 (表 6) は妻 32 歳、夫 34 歳、不妊期間 6 年の原発不妊例で、不妊一般検査で女性側に異常なかったが、

表 6 症 例 3

症例 K. K. 32歳 (夫34歳)

81—10 初診 原発不妊 (不妊期間 6年)

不妊一般検査 女性側に異常なし

	量 (ml)	精子数/ml	運動率	妊孕係数
81—11 semen	2.4	$1,000 \times 10^4$	0 %	0

方針 漢方併用 AIH

	量 (ml)	精子数/ml	運動率	妊孕係数	投与月数
82—10 AIH ①					1
83— 2 ②					5
84— 3 ③					18
84— 7 ④	2.0	$2,000 \times 10^4$	50%	10.0	22

84— 8 妊娠反応⊕

精液検査でとくに精子運動率に問題を認めた。方針を漢方併用 AIH として AIH 4 回目、漢方投与22カ月で妊娠した。この症例では精子運動率と妊孕係数の上昇を伴っていた。

4) 副作用

全症例に特記すべき副作用を認めず、服用を中止した症例はなかった。

考 察

AIH では多くの場合、男性妊孕性が低下していることのほかに、実子を得るための手段として当該不妊夫婦の希望を尊重することにより、女性側の妊孕性低下例も多く含まれるために、その妊娠成立率に限界があるのは当然であるが、実地臨床上 AIH を少しでも有効にするために、種々の薬物療法の併用を試みてきた。

今回、われわれは薬物療法として、漢方の人參湯と八味地黄丸を併用した AIH 症例をまとめてみた。従来の薬剤とは異なり、それらの作用機序に関して未だ不明の点が多いが、すでに男性不妊に対するこれらの漢方製剤の臨床報告がいくつかなされている。吉田⁴⁾は八味地黄丸を投与して、精子数のみならず精子運動率にも著明な改善を認め、妊娠例を含む報告を行なっているが、亀井⁵⁾は人參湯と八味地黄丸の併用で、中等度精子減少症に対する精子数改善効果には一定の評価を与えているものの、妊娠成立例についてはその効果を疑問視する報告を行なっている。しかしながら、それらの報告も各々の効果判定基準や投与期間などが相違しているため、同一症点からの評価は困難であると思われる。

今回われわれのデータを分析するにあたって、その効

果判定に関して当惑したことは、図1に示したように、3カ月以上の比較的長期服用例における同一症例の妊孕係数の著明な変動の幅であった。このような傾向は実地臨床上、正常と思われる男性にも精液所見の変動があることを考え併せて、いいかえると、効果判定にあたって、過去の報告のような2点あるいは3点間の比較では、危険が伴う可能性があることを痛感した。

以上の問題点を踏まえて、今回は AIH 症例に絞ったので、本文に述べたように、効果判定の指標として、単位容積あたりの運動精子数を意味する飯塚の妊孕係数の、投与前後の平均値を用いた。本文中で敢えて明確な効果判定を行なわなかったが、表3に示したように、漢方投与後の平均妊孕係数が8以上増加した例を著効、4以上8未満の増加を有効と判定するならば、25例中10例(40%)が有効となる。いいかえると、残り60%が不変あるいは無効と判定される。

投与前後の平均妊孕係数の変動を症例毎に検討すると、AIH でも比較的妊娠しにくいと通常考えられる妊孕係数8未満の症例17例中6例(35%)が投与後8以上に改善していることは特記すべきことと思われる。

妊娠例は3例あり、このうち2例に妊孕係数の著明な上昇を伴っていた。この2例とも精子濃度よりはむしろ主として精子運動率の上昇による妊孕係数の改善を認めているので、ある程度以上に本剤の薬効を認めてよいと思われる。なお現時点までにそのうちの2例が分娩を終了しており、その出生児に何らの異常も認めていない。

また今回の治験にあたっては、漢方領域における病証診断に関して、われわれのその方面の未熟さを理由にほとんど無視して、問診のみでほぼ機械的に処方したのが実情である。幸いにも特記すべき副作用もなく長期投与が可能だったが、さらに病証診断に加えて、漢方特有の therapeutic diagnosis による種々の薬方の選択も併せ行なうことが可能であれば、無効症例の投与中止時期の判定の問題も含めて、さらに一層の効果を上げることが可能と思われる。

以上、当科における漢方併用 AIH の治療成績に関して述べたが、今回の成績は症例数も少なく、統計的観察を行なうには多くの危険が伴うことは否定できない。しかしながら、精液性状不良症例に対して、現時点で決定的に有効な薬剤がないこと、長期服用による重篤な副作用がないこと、妊孕係数8未満の症例の35%が投与後8以上に改善したこと、さらに妊娠例3例中2例に妊孕係数の著明な上昇を伴っていた点より、実地臨床において試みるべき価値のある薬剤と思われる。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師慶応義塾大学産婦人科飯塚理八教授に深謝致します。

文 献

- 1) 大野虎之進, 椎名正樹, 小田高久, 吉村慎一, 元山鎮雄, 小林俊文, 飯塚理八: 人工授精, 治療学, 12: 659, 1984.
- 2) 小林俊文: 二分画射精に関する研究, 日不妊会誌, 15: 7, 1970.
- 3) 飯塚理八, 己斐秀豊, 小林俊文: 不妊症学, p 258, 金原出版, 1974.
- 4) 吉田英機: 男性不妊—男性不妊症に対する漢方療法, 産婦の世界, 34 (増刊): 114, 1982.
- 5) 亀井 清: 男性不妊—精液不良に対する人參湯と八味地黄丸の効果. 産婦の世界, 34 (増刊): 118, 1982.
- 6) 臼杵 愼: 成熟ラット率丸における各種漢方薬剤の Testosterone および Estrogen 分泌に及ぼす影響, 産婦人科漢方研究のあゆみ, p 110, 診断と治療社, 1984.
- 7) 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—率丸系機能に対する効果, 日産婦会誌, 35: 2311, 1983.
- 8) 飯塚理八: 人工授精の臨床, 第 8 回日本不妊学会招請講演要旨, 1963.

Clinical experience of Ninjinto and Hachimijiogan for male infertility patients—especially regarding to the cases combined with AIH

Masaki Shiina, Yukari Sumi, Shinichi Yoshimura, Takahisa Oda and Toranoshin Ohno

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Dental College Ichikawa Hospital

At the infertile clinic of Tokyo Dental College Ichikawa Hospital, during these 2 years, Ninjinto and Hachimijiogan were given orally to 25 patients with male infertility at a daily dose of 8.4g for more than 1 month, and their spouses were concomitantly treated with AIH.

In fertility index, 24% of these patients showed remarkable improvement, 16% showed moderate one and 60% revealed no remarkable change.

In this series spouses of 3 patients became pregnant, and 2 of these patients were accompanied with remarkable improvement in fertility index.

No side effects or abnormal laboratory data which enabled long-term administration of these drugs were observed in any cases.

(受付: 昭和60年1月14日特掲)

AIH により妊娠成功をみた3例の特発性逆行性射精例

Three Cases of Successful Artificial Insemination Following Idiopathic Retrograde Ejaculation

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）

三宅正文 熊本悦明

Masafumi MIYAKE Yoshiaki KUMAMOTO

丸田浩 斉藤誠一

Hiroshi MARUTA Seiichi SAITOH

Department of Urology, Sapporo Medical College (Director: Prof. Yoshiaki Kumamoto)

同 産婦人科学教室（主任：橋本正淑教授）

田中昭一

Shohichi TANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Masayoshi Hashimoto)

斗南病院産婦人科

酒井 潔

Kiyoshi SAKAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tonan Hospital

1. 1971年より1983年の13年間に不妊の原因として11例の特発性逆行性射精例を経験した。
2. 特発性逆行性射精7例に AIH を行い、3例の妊娠成功例を得た。
3. AIH の方法は生食、グルコース溶液による膀胱内洗浄後、0.7% NaHCO₃ 液の注入を行い、自慰の後、膀胱内精液を回収する。そして、この回収した精液を遠沈し、（遠沈を行わない例もある）その沈渣を AIH に使用した。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 308-317, 1985)

緒 言

逆行性射精は前立腺剔除、TUR-P、後腹膜リンパ節郭清術後の術後合併症として出現し臨床的問題となっている。これらに対し、術後合併症としてではなく、膀胱頸部収縮不全により発症する例がある。このような例は主に不妊症例の原因追求の中で発見されている。しかしながら、このような例は稀であり、当教室においては、不妊を主訴にした逆行性射精例が1971年から1983年の13年間に11例あったにすぎない。参考までに、この13年間に当教室の不妊症外来を受診した症例について示すと、無精子症168例、高度乏精子症（ $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の精子濃

度）は230例、軽度乏精子症（ $20 \times 10^6 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$ ）が167例であった。

これら11例の特発性逆行性射精例のうち、治療に対し積極的な協力の得られた7例に対し AIH を行うことができた。そして、3例に妊娠の成功をみる事ができた。そこで、この7例を中心に当教室の経験をまとめ、同時に逆行性射精の治療について検討を加える。

対象と方法

表1は当科で経験した11例の特発性逆行性射精による不妊症例である。

全例自慰後の検尿にて膀胱内に精子の存在が確認さ

表 1 不妊の原因となった特発性逆行性射精自験例

症 例	年 齢	初 診 年 度	不 妊 期 間	既 往 歴	睾 丸 容 量	精 液 所 見			治 療	効 果	
						射 精 精 液 量	自 慰 後 検 尿				
							Spermatozoa/ HPF	運動率			
1		28歳	1971	3 年	なし	14cc	0.5ml	60～80/HPF	20～30%	AIH	妊娠成功
2		31歳	1980	5 年	左腎結核剔除 肺結核 膀胱結石切除	16cc	0 ml	10～20/HPF	50%	AIH	妊娠成功
3		35歳	1981	6 年	なし	13cc	少量	(40×10 ⁴ /ml)	10%	Imiplamin AIH	妊娠不成功 妊娠成功
4		27歳	1972	2 年	股関節変形症	13cc	0.5ml	20～50/HPF	30%	AIH ブジー，腔内直接 排尿	妊娠不成功 (AID にて妊 娠)
5		34歳	1978	4 年	なし	20cc	0 又は少量	多数/HPF	30～40%	AIH 腔内直接排尿	妊娠不成功
6		31歳	1975	1 年	なし	20cc	0.7ml	50/HPF	20%	なし	——
7		31歳	1976	4 年	なし	15cc	0 又は 1 ml	1/HPF	不明	前立腺炎に対する 抗生剤投与のみ	——
8		26歳	1978	4 年	肺結核	15cc	0 ml	少数	不明	前立腺炎に対する 抗生剤投与のみ	——
9		38歳	1982	5 年	なし	22cc	0 ml	少数	不明	なし	——
10		31歳	1983	6 年	十二指腸潰瘍	30cc	0 ml	多数/HPF	30%	AIH	導尿操作拒否
11		33歳	1983	2 年	糖尿病	17cc	0 ml	70～80/HPF	10%	AIH	施行中

れ、不妊の原因が逆行性射精であると診断されている。
これら症例11例中、5 例は少量ながらも精液の射出がみ
られている。

11例中 4 例は診断確定後、短期間通院したに過ぎない
ため十分な治療が行われていない。よつて 7 例に AIH
を施行し得た。

AIH の手順は以下の如くである。

1. 精液採取前に尿量の減少を目的に水分摂取の制限
を行う。
2. 導尿にて膀胱内を空虚にし、生食100ml と20%
グルコース100ml との溶解液を用いて膀胱内を洗浄す
る。
3. 膀胱内を洗浄後、再び膀胱内を空虚にし、0.7%
NaHCO₃ 液（メイロン®）を10~20ml 膀胱内へ注入
する。ただし症例3は、0.7% NaHCO₃ 液を注入後、
これを再度排泄し膀胱内を空虚にした。
4. 自慰にて射精させる。
5. 自慰後膀胱内容液を導尿にて採取し、これを遠沈
し、その沈渣を直接人工受精に用いた。症例1、3は遠
沈せずそのまま人工受精に使用した。
6. 症例の配偶者は札幌医科大学付属病院産婦人科及
び斗南病院産婦人科での検査を受けており、AIH はそ
れぞれの施設で施行された。なお、AIH は menstrual

cycle 1 周期につき 1 ~ 2 度行われた。

症例1 28歳（妊娠成功例）

主訴：不妊（3 年）

既往歴：16歳時虫垂炎

現病歴：上記主訴にて受診。初診時の精液検査で精液
量0.5ml、精子数 8×10^6 /ml であったため乏精子症と診
断された。そして治療として Vitamin 剤投与、HCG
療法などが試みられた。しかし、1 年経過しても妊娠せ
ず AIH を行つた。ところが、AIH 施行時、自慰後の尿
の白濁に気付き逆行性射精が疑われることとなった。

現症：睾丸容積両側 14 cc。外陰部、前立腺に異常な
し。神経学的異常も認められない。

検査所見：

精液検査 精液量0.5ml、精子数 8×10^6 /ml、運動率
30~40%

自慰後の検尿では精子数60~80/HPF
運動率20~30%

尿所見 黄色、透明、pH 6.0、白血球、赤血球は
認められず。

前立腺分泌液 白血球 5 ~ 6 /HPF

尿道造影 後部尿道は前屈しており、大きく開いた
膀胱頸部に連らなっている（図1）。

尿道鏡 膀胱部が大きく開いており後部尿道には発



図 1 症例 1 : 大きく開いた膀胱頸部と前屈した後部尿道



図 2 症例 2 : 大きく開いた膀胱頸部

赤、浮腫様の変化がみられた。

睾丸生検所見 精細管の形、大きさは正常に保たれており、精子発生障害は認められない。

治療：当院産婦人科で検査を受けた配偶者（26歳）は、HSG にて卵管通過不良、Rubin test でも閉鎖型を示したため通薬水療法がなされた。そして治療により HSG、Rubin test が共に正常化した後、AIH が施行された。

AIH は 8 度行われ、妊娠の成功をみている。妊娠経過、分娩に異常なく、2,740g の女子を出産した。

症例 2 31 歳（妊娠成功例）

主訴：不妊（5 年）、射精障害

既往歴：6 才肺結核。14 才時左腎結核にて左腎剔除。30 歳膀胱切石術。

現病歴：16 歳より自慰を知るが、その時から射精感はあるものの射精がみられなかった。結婚し 5 年経過しているが未だ妊娠せず当科を受診した。排尿困難や尿失禁などに関する異常を自覚したことはない。

現症：睾丸容積両側 16cc。前立腺、外陰部に異常なく、神経学的な検査でも異常はみいだせなかった。

検査所見：

精液検査 射精は全く認められない。

自慰後の検尿では、精子数 10~20/HPF であり運動率は 50% と低値であった。

検尿所見 黄色、透明。pH 6.0、沈渣に異常は認められない。

前立腺分泌液 白血球 20~30/HPF

尿道造影 膀胱頸部の開大がみられる。しかし、尿道に狭窄像は認められない（図 2）。

膀胱内圧測定 FDV が 160ml、MDV が 260ml で

あり、最大内圧は 68cmH₂O の正常型であった。

残尿測定 残尿は認められない。

治療：配偶者（27 歳）は Rubin test にて攣縮型を示したため menstrual cycle 毎に 1 回、排卵日前に通薬水を施行し、AIH を行った。

AIH は 1 周期に 1 回施行され、6 回で妊娠に成功、正常分娩にて 3,310g の健康な女兒を出産した。

症例 3 35 歳（妊娠成功例）

主訴：不妊（6 年）、射精障害

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：結婚後 6 年経過するも不妊であった。そして、配偶者より射精のないことを指摘されたため当科を受診した。

現症：睾丸容積は両側 13cc。前立腺、外陰部に異常を認めない。

検査所見：

精液検査 用手法により極く少量の精液が射出された。しかし、精子数は 0~1/HPF にすぎなかった。自慰後の検尿では運動率が 10% と低いものの精子数は 40×10⁶/ml であった。

検尿所見 異常は認められない。

尿道造影 膀胱頸部の開大がみられず、ほぼ正常所見と診断した（図 3）。

膀胱内圧測定 異常は認められない。

尿道内圧測定 膀胱頸部の緊張低下がみられる。

尿道鏡所見 精阜の肥大がみられるものの、膀胱頸部は正常の径と思われる。

治療：31 歳の配偶者は斗南病院産婦人科での検査を受けている。その結果、基礎体温が黄体機能不全型である

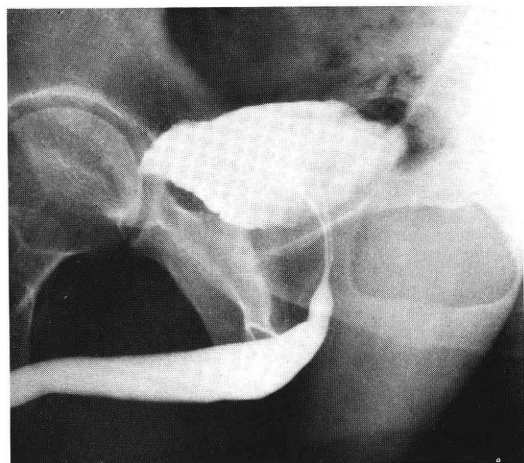


図 3 症例 3 : 特記すべき異常を認めず

他には異常が認められていない。

治療としては、最初に Imiplamin 50mg/day の投与を行つた。しかし、患者が服用を短期間で止めたため、その効果の判定は行えなかった。

次に AIH が試みられた。6 度の AIH で妊娠の成立をみている。配偶者の黄体機能を刺激する目的で、AIH の際には HCG 3,000 単位を隔日 3 回投与している。

なお、AIH に使用した膀胱内容液は、0.7% NaHCO₃ 液を注入後排泄し、自慰後得られたもので、これを遠沈せずに直接 AIH に使用した。

妊娠期間中、問題はなく、正常分娩にて 3,502g の健康女子の誕生をみている。

症例 4 27 歳

主訴：不妊（2 年）、射精後の尿白濁

既往歴：26 歳股関節変形症手術

現病歴：射精後に尿が白濁することがたびたびあつた。また、結婚後 2 年経過したが不妊であり当科を受診した。

現症：睾丸容積右 14cc、左 12cc。前立腺、外陰部に異常を認めず、神経学的にも異常はみられなかつた。なお、股関節変形症手術後の跛行がある。

検査所見：

精液検査 精液量は極く少量で痕跡程度しかなく、このため、検鏡で精子を確認することができなかつた。自慰後の検尿で精子を 20~50/HPF 認めることができ、その運動率は 20~30% であつた。

尿所見 黄色、透明。pH 6.0。沈渣での異常は認められない。

尿道及び膀胱鏡 肥大した精阜が認められた。肥大

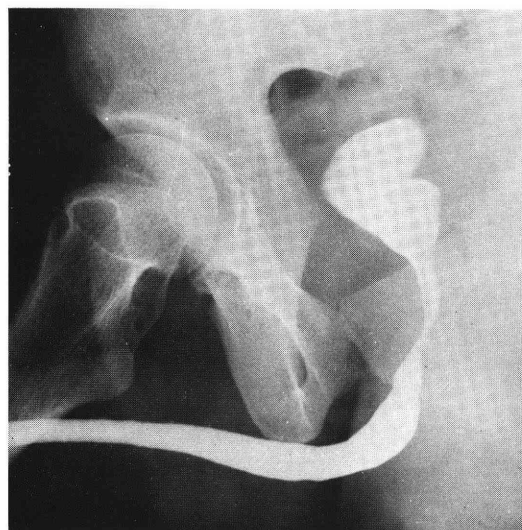


図 4 症例 4 : 大きく開いた膀胱頸部そして肥大した精阜が認められる

した精阜の近位端は膀胱頸部に達し、膀胱頸部を閉塞するが如き状態となつていた。Schramm's 現象は明らかでなかつた。

尿道造影 膀胱頸部は開大しており、近位の尿道も拡張している。この拡張した尿道に肥大した精阜による陰影が認められた（図 4）。

治療：配偶者は産婦人科的異常がなく AIH を合計 15 回施行している。膀胱内より回収した内容液中の精子の運動率が 20~30% と低値ではあつたが、精子数が 20~30×10⁶/ml 程度と比較的良好な値であつたため AIH を長期間試みた。

AIH の他、プジー、性交後の腔内への直接排尿なども試みたが妊娠に至らず、最終的には AID にて児を得ることとなつた。

症例 5 34 歳

主訴：不妊（3 年）

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：結婚後 3 年になるが不妊である。射精感はあるが、射精を伴わないことが多く、射精を伴うのは 1 カ月に 1 度位である。

現症：睾丸容積両側 20cc。前立腺、外陰部の異常を認めず、神経学的にも異常は認められない。

検査所見：

精液検査 精液量は極少量で測定ができず、精子数も計測することが不可能であつた。自慰後の検尿では精子を 4~6/HPF 認め、その運動率は 30~40% 程度であつた。

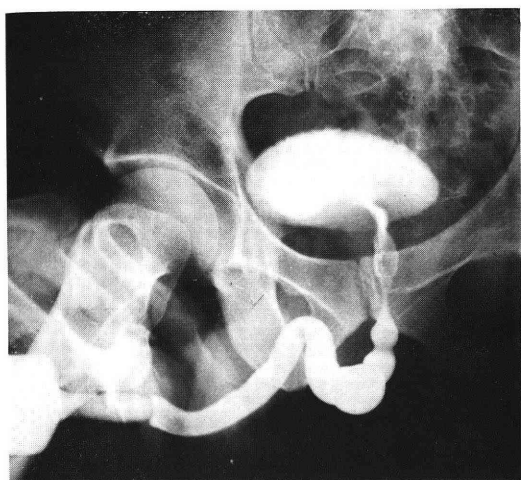


図5 症例5:著しく屈曲した後部尿道

尿所見 黄色、透明、pH 7.0、沈渣に異常はみられなかった。

尿道鏡 精阜に炎症所見あり。

尿道造影 後部尿道の屈曲が著しいが、膀胱頸部の開大像は認められない(図5)。

治療:3回の AIH、性交後の腔内への直接排尿を試みたが妊娠の成立には至らなかった。患者が妊娠を断念したため治療は中断せざるを得なかった。しかし、自慰後の膀胱内溶液中の精子は数少く、治療を継続し得たとしても妊娠の可能性は高くはないと思われた。

症例6 31歳

主訴:不妊(6年)

既往歴:20歳に十二指腸潰瘍で薬物療法を約1カ月受けている。

現病歴:今まで射精感はあるも射精を伴うことがなかった。配偶者が不妊を主訴に斗南病院産婦人科受診、精液検査目的で当科紹介となった。

現症:睾丸容積両側30cc、前立腺、外陰部に異常を認めず、神経学的にも異常を認めなかった。

検査所見:

精液検査 射精は全く認められない。自慰後の検尿にて、精子が多数/HPF であり、運動率は30%であった。

検尿所見 黄色、透明、pH 6.0、沈渣に異常は認められない。

尿道造影 大きく開いた膀胱頸部が認められる(図6)。

尿道鏡 膀胱頸部の開大を認める。

治療:配偶者(30歳)は産婦人科的異常がなく、AIH



図6 症例6:大きく開いた膀胱頸部

を施行するも本人が導尿操作を拒否し、2回施行のみで妊娠には至らなかった。

症例7 33歳

主訴:不妊(2年)

既往歴:糖尿病にて食事療法中である。

現病歴:23歳時より射精感はあるが射精を伴わなかった。結婚後不妊を主訴に近医受診し、当科紹介となる。

現症:睾丸容積は両側17cc。視・触診上及び神経学的に特に異常を認めない。

検査所見:

精液検査 射精は全く認められない。自慰後の検尿にて精子数70~80/HPF であるが、運動率10%以下であった。

検尿所見 特に異常を認めない。

前立腺分泌液 白血球 3~4/HPF

尿道造影 大きく開いた膀胱頸部と肥大した精阜を認める(図7)。

尿道鏡 膀胱頸部が開大している所見であった。

膀胱内圧測定

FDV...140ml

MDV...480ml

Max. Voiding Pressure...98cmH₂O

正常パターンであり、ベサコリンテスト陰性であった。

尿道内圧測定

functional urethral length...3.1cm

continental zone length...2.7cm

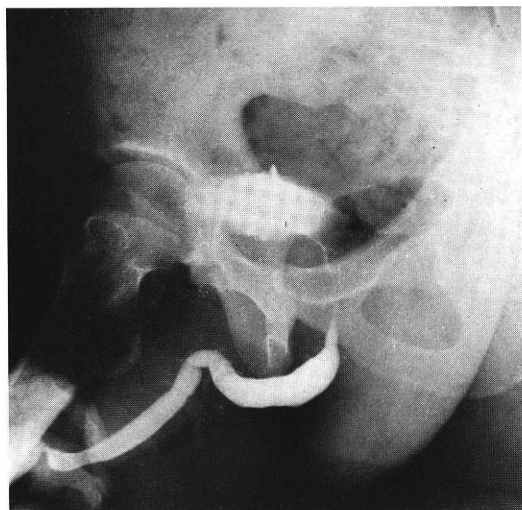


図 7 症例 7: 大きく開いた膀胱頸部と、肥大した精阜

Max. urethral pressure...60cmH₂O

と正常所見であった。

治療: 当院産婦人科で検査を受けた配偶者は, HSG, Rubin test とともに正常であり, AIH 施行予定である。

考 察

逆行性射精の発症機序は後部尿道に排出 (Emission) された精液が内尿道口の閉鎖不全によって, 外尿道口から射出 (Ejaculation) されず, 膀胱内へ逆流するものと考えられている。従って, 内尿道口の閉鎖不全を起こす器質的あるいは機能的異常により逆行性射精が発症することとなる。

器質的異常としては, 内尿道口周囲の筋層を損傷する前立腺剔除, TUR-P などの手術操作があげられる。Reiser¹⁾ は, 特に TUR-P により 36 例中 15 例 (42%) が術後逆行性射精となったと述べている。前立腺剔除や TUR-P を行う症例は高齢であるため, これまでは逆行性射精が臨床的に問題となることがなかった。しかし, 近年, 本邦においても高齢者の性に対する認識は変化しており, 今後, このような患者から逆行性射精に対する訴えが増すものと思われる。

器質的異常には内尿道口の閉鎖不全ではなく尿道抵抗が高いため射出が障害される例があると考えられる。すなわち, 本邦報告例には尿道ブジーにより Antegrade ejaculation となったと述べていたり²⁾, 後部尿道弁に合併し逆行性射精様症状を呈する症例が, 尿道弁切除後射精障害の消失をみたとする報告³⁾ がなされているからで

ある。そして自験例では精阜の肥大をみているが, 精阜の肥大も尿道抵抗を高くし逆行性射精発症の原因の一つとなると考えられる。しかし, 精阜の肥大のみで逆行性射精となるものではなく, 膀胱頸部の開大の合併が必要であるのかもしれない。

機能的異常としては, 射精に関係する神経の損傷, 異常が原因となる。

そこで, 射精に関係するとされる神経系について簡単に述べてみる。

従来より Emission は交感神経によって支配されるといわれている。すなわち, 下部胸髄あるいは上部腰髄から発する交感神経は下腹神経を経由し膀胱, 精囊へ分布している。この交感神経の刺激により精囊は収縮し精液を尿道前立腺部へ排出する。又, 交感神経は内尿道口を閉鎖し精液の膀胱内逆流を防ぐというものである。

一方, 陰部神経が尿道周囲, 会陰部筋群に分布しており, これら筋群の収縮が Ejaculation を引き起こすといわれている。

しかし, 木村²⁾は, Emission は下腹神経の刺激により起こるが, 骨盤神経が正常に保たれていることが必要条件であるとしている。又, 内尿道口の閉鎖に関与する下腹神経の中核は Emission の脊髄中枢と異なる部位 (下部腰髄) に存在するとし, Ejaculation には陰部神経のみならず下腹神経も関与していると述べている。

このように, Emission, Ejaculation に関係する神経系は完全には明らかにされていないが, 逆行性射精の発症には内尿道口の閉鎖に関係する下腹神経の損傷, 異常があると考えられる。従って, 胸腹部交感神経節切除³⁾, 後腹膜リンパ節郭清⁴⁾, 骨盤内手術⁵⁾, 脊髄損傷⁶⁾, 糖尿病性神経炎⁷⁾, そして Phenoxybenzamine⁸⁾, Guanethidine⁹⁾, α -methyl Dopa¹⁰⁾, Thioridazine¹¹⁾ などの薬剤により逆行性射精が発症する。

泌尿器科領域では後腹膜リンパ節郭清が原因の逆行性射精を数多く経験する。特に睾丸腫瘍例は青, 壮年の患者が多く, 広汎な後腹膜リンパ節郭清を行うため, 当教室でも, ほぼ全員に逆行性射精の発症をみて, 臨床的に問題となることがある。このため, 後述する薬物療法により Antegrade ejaculation となるよう治療する必要があるにはある。

以上の原因の明らかな逆行性射精の他, 原因不明のいわゆる特発性逆行性射精例がある。このような症例は, 神経の異常による機能的異常と考えられている。原因不明の逆行性射精例は比較的稀であり, 表 2 に示す如く, 本邦では 1958 年森の報告以来 14 例¹²⁻²³⁾ ほどが報告されているにすぎない。当科でも 1971 年以来, 特発性逆行性射

表 2 本邦特発性逆行性射精例

報 告 者	報告年度	症例年齢	主 訴	治 療	効 果
森 ¹²⁾	1958	32歳	不妊(6年), 排尿困難	ブジー	なし
	"	29歳	不妊(3年)	不明	不明
梶 田 ¹³⁾	1959	23歳	射精障害	尿路感染症の治療	なし
林 ¹⁴⁾	1960	28歳	射精障害	不明	不明
山 本 ¹⁵⁾	1964	24歳	不妊(3年)	不明	不明
小 川 ¹⁶⁾	1966	19歳	射精障害	ブジー, Ag No ₃ 注入	射精出現
三 軒 ¹⁷⁾	1967	不明	不明	不明	不明
	"	不明	不明	不明	不明
白 井 ¹⁸⁾	1968	27歳	不妊, 射精障害	膀胱頸部縫縮術	妊娠成功
外 間 ¹⁹⁾	1968	不明	不明	不明	不明
白 石 ²⁰⁾	1971	30歳	不妊(5年)	ブジー, Ag No ₃ 注入 AIH(7回)	なし 妊娠成功
勝 岡 ²¹⁾	1975	34歳	不妊(3年)	AIH(5回)	妊娠成功
伊 勢 ²²⁾	1974	29歳	不妊(2年)	膀胱頸部 Y V 形成術	射精精液量増加
藤 原 ²³⁾	1978	28歳	不妊(1年)	膀胱頸部 Y V 形成術 AIH(5回)	一時的に正常射精 妊娠成功
三 浦 ⁴⁴⁾	1983	31歳	不妊	AIH(15回)	妊娠成功

精を11例経験しているに過ぎない。これら症例は、種々の検討を加えたが原因が明らかにならなかったものである。しかしながら、これら症例は Ejaculation 時、膀胱頸部の閉鎖が何んらかの原因により不完全で精液の逆流をきたしていることは確かなところであろう。

自験症例(表1)で注目すべき点として症例の半数が少量の射精をみる不完全な逆行性射精であったということである。逆行性射精は一般的ではないが、注意深い問診と自慰後の検尿によって、不完全な逆行性射精例をより多く発見出来るのではないかと想像される。逆行性射精例の発見に努めることは不妊症を治療する上で重要であると考ええる。一般に、特発性男子不妊症では治療によって妊娠の成立する例は多くない。当教室の成績では、乏精子症の4%に過ぎないし、最近の諸家の報告でも3.4~15.4%程度であることを考えれば、自験例での成績の様に、逆行性射精の妊娠成功率は比較的高いといえるからである。男子不妊症の中から積極的に逆行性射精例を発見し、AIHを施行すれば、不妊症の治療成績向上に結びつくのではないと思われる。

逆行性射精の治療としては Antegrade ejaculation を目的とした手術、薬物療法に妊娠のみを目的とした AIH とがある。

手術療法は、内尿道口を縫縮するものであり、本邦報告例では3例中1例の妊娠成功が示されている。しかし、この手術は尿道狭窄をもたらす恐れがあり、積極的に適応を広げることは好ましいとはいえない。

薬物療法としては、内尿道口を閉鎖する目的で、 α -stimulator が用いられている。すなわち、Epinephrin²⁷⁾、Phenylpropanplamine²⁸⁾、Brompheniramine²⁹⁾、Imipramine³⁰⁻³¹⁾などの投与が報告されている。薬物のみで完全な Antegrade ejaculation を得て、妊娠の成立をみるのが最も好ましいことであるが、現状はかなり難しい状態である。布施ら³¹⁾は椎間板ヘルニアや糖尿病などが原因と考えられる5例の逆行性射精例に Imipramine を投与して3例に射精をみている。そして1例は妊娠の成立をみている。しかしながら残り2例は射精がなく、1例は AIH を行うことにより妊娠に成功している。又、Thiagarajah²⁸⁾らも Ornade (Phenylpropanolamine, Isopropamide, Chlorpheniramine の合剤)と AIH の併用で妊娠に成功したと述べている。このように、薬物療法の妊娠成功率は現在のところ十分高いとはいえないが、AIH に先立ち治療の第1段階で試みる価値はあると考えられる。今後は投与薬剤の選択、投与方法、投与量などに関して更に検討を加え、薬物療法の確立に努めなければならないと思われる。

又、AIH は配偶者の menstrual cycle に合わせて施行する必要があり、精液回収のため尿道操作を行わなければならないことなどの問題がある。そして、先に述べた後腹膜リンパ節郭清後などの場合、Antegrade ejaculation を希望する症例では薬物療法が唯一の方法であり、薬物療法の発展は是非とも必要である。

AIH は妊娠のみを目的とした治療方法である。逆行

表 3 AIH による妊娠成功の逆行性射精例 (特発性以外も含む)

報告者	報告 年度	AIH 前 NaHCO ₃ 投与	自慰前の 膀胱洗浄液	自慰前の膀胱注入液	遠 沈	AIH 使用精子回 収液, 精液所見
Hotchkiss ³²⁾	1955	—	R + G	R + G 2 ml	—	不 明
"	"	—	R + G	R + G 2 ml	—	200~300m.s./HPF
Walter ³³⁾	1959	+	R	R 1/2 once	—	不 明
Reiser ¹⁾	1961	—	S + G	S + G 5 ml	—	10×10 ⁶ /ml
Bourne ³⁴⁾	1971	+	R + G	R + G 2 ml	3,400rpm×3 min	50~100m.s./HPF
白石 ²⁰⁾ ※	1971	—	G	な し	—	不 明
勝 岡 ²¹⁾ ※	1975	—	R + G	R + G 2 ml	200rpm×5 min	50×10 ⁶ /ml
藤 原 ²¹⁾ ※	1980	—	G	な し	1,000rpm×2 min	不 明
布施 ³¹⁾	1982	—	R + G	R + G 2 ml	—	110×10 ⁶ /ml
対 木 ³⁵⁾	1983	—	な し	な し	1,500rpm×10min×2 1,200rpm×5 min×2	不 明
三 浦 ⁴⁴⁾ ※	1983	—	TMPA medium +0.3% HSA	TMPA medium +0.3% HSA 20ml	1,500rpm×10min×2	不 明
内 藤 ³⁶⁾	1983	☆	☆	☆	☆	☆
兼 松 ³⁷⁾	1984	☆	☆	☆	☆	☆
鎌 田 ³⁸⁾	1984	+	な し	G 5 ml	1,000rpm×5 min	11×10 ⁶ /ml
寺 田 ³⁹⁾	1984	—	G	G 2 ml	200rpm×3 min	18×10 ⁶ /ml
瀧 原 ⁴⁰⁾	1984	☆	☆	☆	☆	☆
自験例※	1975	—	S + G	0.7% NaHCO ₃ 20ml	—	30~36m.s./HPF
※	1980	—	S + G	0.7% NaHCO ₃ 10ml	3,000rpm×10min	15~20m.s./HPF
※	1984	—	S + G 0.7% NaHCO ₃		—	22~78m.s./HPF

R : Ringer 液 m.s./HPF : motile spermatozoa/HPF

S : Saline 液 ※ : 特発性逆行性射精例

G : Glucose 液 ☆ : 抄録のみにより詳細不明

性射精症例に対し AIH を用いて妊娠に成功したことを最初に報告したのは1955年の Hotchkiss³²⁾である。表 3 は諸家の AIH による妊娠成功例を示したものである。表の如く、本邦では1971年の白石の報告²⁰⁾以来、自験例を除き11例ほどが報告されている。本邦の報告は、AIH の方法が Hotchkiss³²⁾ をはじめとする初期に報告されたものによっていることがわかる。しかしながら、報告は、それぞれに AIH の方法に工夫を加えている。すなわち、妊娠の可能性を高くするために、膀胱内の精液を回収する際、可能な限り多くの運動能のある精子を得ることが計られているからである。又、膀胱から回収された精液より、同じくできるだけ高濃度に精子を得るための努力がなされているからである。これらのために膀胱内の洗浄、尿のアルカリ化、遠沈などの方法が諸家により工夫されている。

当教室では Saline, Glucose 液の洗浄、自慰前の0.7% NaHCO₃ 液の注入を行っているが、報告では Ringer, Glucose 液の洗浄、そして同液の注入後の自慰を行わせていることが多いようである。そして、膀胱内より

回収した精液は、Bourne³⁴⁾ 以来遠沈し 精子濃度の向上を計った報告が多いようである。

しかし、様々の方法で妊娠に成功しているが、報告数が少いこと、妊娠成功例の報告のみで成功率が不明であることなどから現在までのところ、最もよい AIH の方法は明らかではない。

いづれにせよ、運動能の高い精子を高濃度に回収し AIH に用いなければならない。このためには、Crish⁴¹⁾らの述べる如く、自慰前十分に膀胱内を洗浄し、回収する精液中に尿が混入するのをできるだけ避ける必要がある。又、尿が酸性であるならば、NaHCO₃ の投与により尿の中性化を計ることも有用と考えられる。遠沈に関しては、遠沈により精子の損傷が生じ運動率の低下をもたらすとした意見もあり、意見の一致はみえていない。報告では遠沈しないとしたものから、対木の³⁵⁾の如く4度にわたり遠沈を繰り返しているものまで様々である。高濃度に運動能のある精子を得るために、対木は Layering method を用いているが、Ficoll を用いて精液を濃縮する方法が報告⁴²⁾されており、今後は更に検討を加え

てゆく必要がある。

本邦においては1980年以降に、妊娠に成功した逆行性射精例の報告が相いついでおり、妊娠の成功率は AIH によるものが最も良好である。そこで、今後は AIH の方法で最も良い方法を探してゆく必要があろうと考えられる。

結 語

1971年より1983年の13年間に特発性逆行性射精と考えられる11例を経験し、うち7例に AIH を施行、3例の妊娠成功例を得たので報告した。

文 献

- 1) Reiser, C.: The etiology of retrograde ejaculation and a method for insemination. *Fertil. Steril.*, 12: 488, 1961.
- 2) 木村行雄: 射精のメカニズム. *臨泌*, 34: 103, 1980.
- 3) Rose, S. S.: An investigation into Sterility after lumbar ganglionectomy. *Brit. Med. J.*, 1: 247, 1953.
- 4) Leiter, E. and Brendler, H.: Loss of ejaculation following bilateral retroperitoneallymphadectomy. *J. Urol.*, 98: 375, 1967.
- 5) Schellen, T. M. C. M.: A case of retrograde ejaculation caused by a colon operation. *Fertil. Steril.*, 11: 187, 1960.
- 6) 木村行雄: 脊損患者の性機能—特に勃起および射精について—*日泌尿会誌*, 61: 1010, 1970.
- 7) Green, L. F., Kelalis, P. P. and Weeks, R. E.: Retrograde ejaculation of semen due to diabetic neuropathy. Report of 4 cases. *Fertil. Steril.*, 14: 617, 1963.
- 8) Green, M. and Berman, S.: Failure of ejaculation produced by bibenzylamine; preliminary report. *Conn. Med. J.*, 18: 30, 1954.
- 9) Stockamp, K. and Schreiter, F.: Beeinflussung von Harninkontinenz und neurogener Harnentleerungsstörung über das sympathische Nerven system. *Actuelle. Urol.*, 4: 75, 1973.
- 10) Newman, R. J. and Salerno, H. R.: Sexual dysfunction due to methyl-dopa. *Brit. Med. J.*, 12: 106, 1974.
- 11) Keda, K. R. and Markland, C.: The effect of pharmacological agents on ejaculation. *J. Urol.*, 114: 569, 1975.
- 12) 森 昭: 男子性腺機能失調の研究. *泌尿紀要*. 4: 552, 1958.
- 13) 梶田一之: 逆行性射精の一例. *日泌尿会誌*. 50: 70, 1959.
- 14) 林 法信: Retrograde ejaculation の一例. *日泌尿会誌*. 51: 1313, 1960.
- 15) 山本 徹, 和田一郎: 逆行性射精の一例. *日泌尿会誌*. 55: 326, 1964.
- 16) 小川正見, 山本泰秀, 橋本達也: 逆行性射精の2例. *日不妊会誌*. 11: 67, 1966.
- 17) 三軒久義, 稲垣 侑, 阿部富弥, 広井康秀, 中村 順, 宮本達也: 男子性障害患者の臨床的観察. *日不妊会誌*. 12: 138, 1967.
- 18) 白井将文, 松下鉄三郎, 加賀山学, 一条貞敏, 竹内むつ男, 佐々木桂一: 射精障害による不妊症. *日不妊会誌*, 13: 84, 1968.
- 19) 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, 1971.
- 20) 白石祐逸, 須藤 進, 高村郁世, 石川登喜治: 逆行性射精の1例—配偶者間人工受精の成功例—. *臨泌*, 25: 823, 1971.
- 21) 勝岡洋治, 萩原正道, 藤岡俊夫, 東福寺英之, 小林俊文, 飯塚理八: AIH にて男児を得た逆行性射精の1例. *日不妊会誌*, 20: 18, 1975.
- 22) 伊勢和久, 木村行雄, 安達国昭, 木崎 徳: 膀胱頸部形成術により軽快した逆行性射精の2例. *臨泌*, 28: 635, 1974.
- 23) 藤原道久, 中山稚人, 小川重雄, 田仲啓幹: 人工受精に成功した逆行性射精例. *産と婦*, 47: 884, 1980.
- 24) 木内弘道, 太田修平, 田仲啓幹: 男子不妊症の臨床的観察. *日不妊会誌*, 27: 170, 1982.
- 25) 山本稚憲, 三宅弘治, 欄 芳郎, 寛 英雄, 後藤百万, 高村真一, 蔡 紹謨, 三矢英輔: 男子不妊の臨床統計的観察. *日不妊会誌*, 27: 369, 1982.
- 26) 富田哲夫, 桑原惣隆, 杉浦幸一, 石間友明, 松井一成: 当教室における最近5年間の不妊症に関する統計的考察. *日不妊会誌*, 28: 94, 1983.
- 27) Bergant, J. and Stewart, B. H.: Correction of retrograde ejaculation by sympathomimetic medication: a preliminary report. *Fertil. Steril.*, 26: 209, 1976.
- 28) Thiagarajah, S., Vaughan, E. D. and Kitchin, J. D.: Retrograde ejaculation: successful pregnancy following combined sympathomimetic medication and insemination. *Fertil. Steril.*, 30: 96, 1978.
- 29) Andaloro, V. A. and Dube, A.: Treatment of retrograde ejaculation with brompheniramine. *Urology*, 5: 520, 1975.
- 30) Brooks, M. E., Berezin, M. and Brof, Z.: Treatment of retrograde ejaculation with imiprimine. *Urology*, 15: 353, 1980.
- 31) 布施秀樹, 伊藤春夫, 安田耕作, 島崎 淳, 真田寿彦: 逆行性射精の5例. *西日泌尿*. 44: 1031, 1982.
- 32) Hotchkiss, R. S., Pinto, A. B. and Kleegman, S.: Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil. Steril.* 6: 37, 1955.

- 33) Walter, D. and Kaufman, M. S.: Sterility due to retrograde ejaculation of semen. Amer. J. Obstet. Gynec., 78: 274, 1959.
- 34) Bourne, R. B., Kretzschmar, W. A. and Esser, J. H.: Successful artificial insemination in a diabetic with retrograde ejaculation. Fertil. Steril., 22: 275, 1971.
- 35) 対木 章, 星 和彦, 長池文康, 桃野耕太郎, 京野広一, 鈴木稚洲, 光川史郎, 大沼徹太郎: AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の 1 例. 日不妊会誌, 28: 172, 1983.
- 36) 内藤善文, 渡辺政信, 吉田英機, 今村一男, 矢内原巧: AIH にて妊娠に成功した逆行性射精の 1 例. 日不妊会誌, 28: 582, 1983.
- 37) 兼松豊和, 山野修司, 奈賀 脩, 森 崇英, 横関秀明, 黒川一男: 逆行性射精に対し AIH を施行し妊娠に成功した一例. 日不妊会誌, 29: 254, 1984.
- 38) 鎌田周作, 北田博大, 矢口輝仁, 大原基弘, 市村三紀男, 大塚晴久, 金村三樹郎: AIH によって妊娠に成功した逆行性射精の 1 例. 日不妊会誌, 29: 324, 1984.
- 39) 寺田為義, 梅田慶一, 片山 喬, 泉 陸一, 新居 隆: AIH にて妊娠した逆行性射精の一例. 日不妊会誌, 29: 466, 1984.
- 40) 瀧原博史, 馬場良和, 磯山理一郎, 原田宏行, 川井修一, 藤沢章二, 林 淳二, 酒徳治三郎, 上田一之, 宮内文久: AIH にて妊娠に成功した神経因性膀胱に合併した逆行性射精の 1 例. 日不妊会誌, 29: 616, 1984.
- 41) Crich, J. P. and Jequier, A. M.: Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility and a simple method for achieving antegrade ejaculation. Fertil. Steril., 30: 572, 1978.
- 42) 真田利男, 小林利文, 兼子 智, 山口 順, 中野真佐男, 飯塚理八: Ficoll を用いた精子洗浄, 濃縮法. 日不妊会誌, 26: 545, 1981.
- 43) 浜 年樹, 安田耕作, 中山朝行, 島崎 淳: 逆行性射精を主訴とした後部尿道弁の 1 例. 日不妊会誌, 72: 1184, 1981.
- 44) 三浦一陽, 松橋 求, 藤尾幸司, 中山孝一, 白井将文, 安藤 弘, 平川 舜, 百瀬和夫, 岡田詔子: 逆行性射精液の人工受精成功例. 東邦医会誌, 30: 398, 1983.

Three cases of successful artificial insemination following idiopathic retrograde ejaculation

Masafumi Miyake, Yoshiaki Kumamoto, Hiroshi Maruta and Seiichi Saitoh

Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Yoshiaki Kumamoto)

Shohichi Tanaka

Department of Obstetrics and Gynecology,
Sapporo Medical College
(Director: Prof. Masayoshi Hashimoto)

Kiyoshi Sakai

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tonan Hospital

11 cases of infertile male with idiopathic retrograde ejaculation were experienced in our clinic between 1971 and 1983.

7 cases of these sterile cases were performed by AIH. 3 cases succeeded to get his wife pregnant and healthy babies.

Method of AIH we used was followed.

1. The patient was instructed to avoid fluid for prior to collection of specimen.

2. The urinary bladder was emptied by catheterization and washed 100ml of saline and 100ml of 20% glucose solution.

3. The urinary bladder was emptied completely and instilled 10-20ml of 0.7% NaHCO₃ solution.

4. Masturbation was performed.

5. The urinary bladder contents were recovered by reintroduction of the catheter.

6. Obtained specimen was centrifuged or not, and inseminated in his wife.

(受付: 昭和59年12月21日)

Gonadotropin 療法により妊娠に成功した hypogonadotropic hypogonadism の一例

Successful Induction of Conception by Gonadotropin Therapy
in a Case with Secondary Hypogonadotropic Hypogonadism

横浜州市市民病院泌尿器科

三 浦 猛 岩 室 紳 也
Takeshi MIURA Shinya IWAMURO

菅 原 敏 道 福 島 修 司
Toshimichi SUGAWARA Shuji FUKUSHIMA

Department of Urology, Yokohama Municipal Citizens Hospital

横浜国立大学医学部泌尿器科

穂 坂 正 彦
Masahiko HOSAKA

Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

35歳男子。26歳頃より体毛の減少に気付いていた。31歳にて結婚、4年間子供に恵まれず来院。精巣は、右8.6ml、左8ml、前立腺は正常大で、恥毛、腋毛は薄い。血中 testosterone 0.5 ng/ml, LH 4.1 mIU/ml, FSH 2.2 IU/ml, 精液検査で精子数0/ml。頭部 X-P, CT で、頭部に異常所見なし。連続5日投与の LH-RH 試験では、5日目の LH 反応は、投与前4.5 nIU/ml から、投与後30分で最大値44m IU/ml, FSH は投与前2.9 mIU/ml から投与後60分で最大値14.2 mIU/ml と正常の反応を認めた。hCG 5,000単位負荷試験では、血中 testosterone 値は、投与前0.5 ng/ml から72時間後6.2 ng/ml と正常男子値に上昇した。以上より hypogonadotropic hypogonadism と診断し、精巣生検は行わず、hCG 1000単位、hMG 75IU の週2回投与を行つた。治療開始後、血中 testosterone 値は5 ng/ml 前後を維持し、4週目で精子の出現を認め、16週目に、精子数 $2,100 \times 10^4$ /ml、運動率57%で妊娠の成立をみ、その後健康な女兒を得た。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 318-321, 1985)

緒 言

Gonadotropin 分泌障害による精巣機能不全症に対し、最近 hCG/hMG の併用療法 (gonadotropin 療法) が試みられ、良好な成績が報告されている¹⁻⁴⁾。今回、われわれは、35歳の hypogonadotropic hypogonadism の患者に gonadotropin 療法を試み、造精機能の導入と、妊娠を成立せしめ、正常な女兒を得たので、その治療経過を報告する。

症 例

症例：35歳、男性

初診：1983年4月21日

主訴：不妊

既往歴：26歳頃より体毛の減少に気付くが、他に特記すべき事なし。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：31歳にて結婚、4年間子供に恵まれないため、夫婦で当院産婦人科受診し、精液検査にて無精子症と診断され、当科を紹介され受診。

現症：身長164cm、体重64kg。恥毛、腋毛は薄い。陰茎は正常大。精巣は、右8.6ml、左8ml。前立腺は、ほぼ正常大に触れる。

検査所見：一般検査、末血、生化学検査では異常なし。



Fig. 1 A brain CT showed no abnormality of the sella turcica, optic chiasm and hypothalamic regions.

血中 hormone 値: LH 4.1mIU/ml, FSH 2.2mIU/ml, testosterone 0.5ng/ml. 精液検査: 精液量0.5ml, 精子数0/ml. X-P 検査: 頭部 X-P: トルコ鞍正常. 頭部 CT: 異常所見なし. 嗅覚試験: 異常なし.

負荷試験: LH-RH (100 μ g) 静注試験: 第1日目, LH は投与前4.5mIU/ml, 投与後30分で最大値20mIU/ml, FSH は, 投与前1.9mIU/ml, 投与後60分で最大値5.3mIU/ml. 第5日目, LH は, 投与前4.5mIU/ml, 投与後30分で, 最大値44mIU/ml と9.8倍に上昇し, FSH は, 投与前2.9 mIU/ml から, 投与後60分 で最大値14.2mIU/ml と4.9倍に上昇し, おおの正常の反応を

示した.

hCG 負荷試験: hCG 5,000単位筋注後, 72時間後の血中 testosterone 値は, 負荷前の0.5ng/ml より 6.2ng/ml と正常男子レベルまで上昇した.

治療経過: 臨床経過, 精巣, 陰茎等の大きさ, 血中 LH, FSH, testosterone 値, さらに LH-RH 試験, hCG 負荷試験の反応などから, 二次性徴発現後の続発性 hypogonadotropic hypogonadism と考え, 頭部 X-P, 頭部 CT, 他の下垂体機能検査, 嗅覚試験等を行ったが, 異常は認められなかった. 精巣生検は, その組織障害の影響を考え行なわなかった. 1983年7月22日より, hCG 1,000単位, hMG 75単位週2回の投与を開始した. gonadotropin 療法開始より, 血中 testosterone 値は5ng/ml 前後に維持され, 精巣容積の軽度増大を認めた. 治療開始時無精子症の状態から, 第4週目には, 精液中に精子の出現を認め, 第12週目で, 精液量2.5ml, 精子数 815×10^4 /ml, 運動率41%, 第16週目で, 精液量4ml, 精子数 $2,100 \times 10^4$ /ml, 運動率57%となり, この時点で妊娠の成立をみた. 妊娠経過は順調で, 1984年8月14日, 3,010g の正常女児を出産した.

考 察

Gonadotropin 分泌障害に伴う精巣機能不全症は, 分泌低下が思春期前より存続し, 思春期の発現不全を伴う hypogonadotropic hypogonadism と, 分泌障害が, 思春期発現後に生じ, 主に造精機能障害による男性不妊を主訴とする続発性 hypogonadotropic hypogonadism とに大別される. 本症例は, 臨床経過より, 二次性徴の

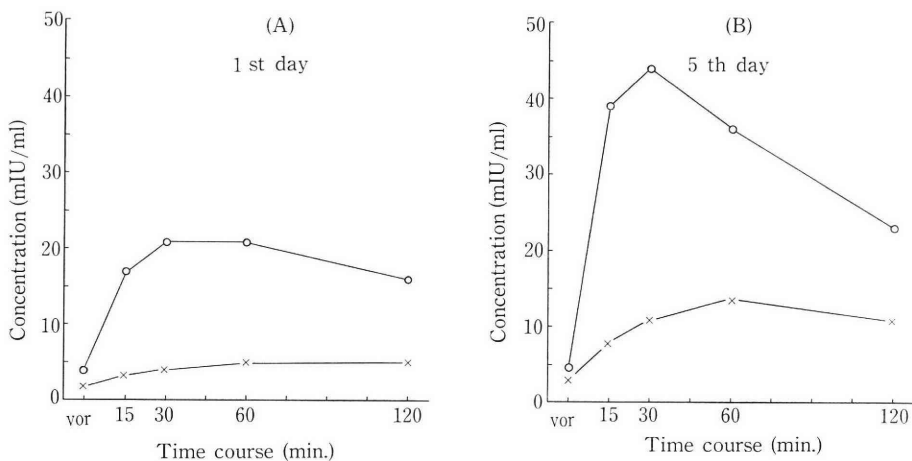


Fig. 2 The responses of serum LH and FSH immediately after one shot injection of the 100 μ g LH-RH were weak at the first day (A), whereas the responses of that showed normal patterns at the 5th day of every day LH-RH injections (B).

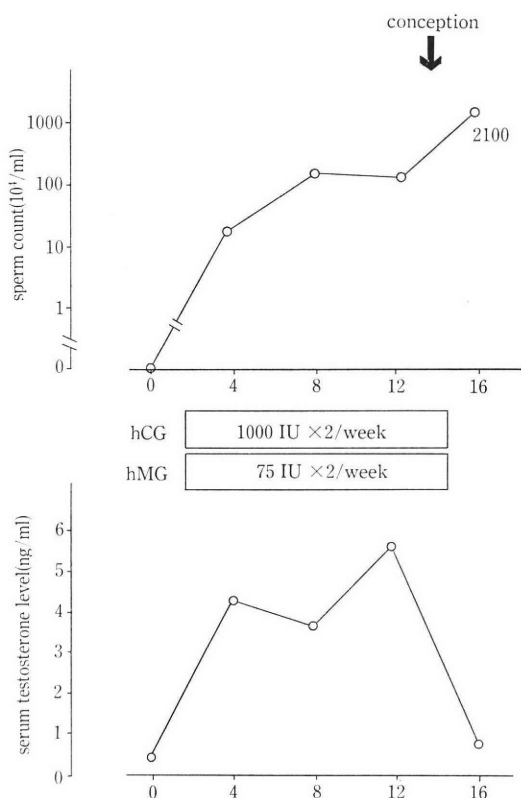


Fig. 3 The sperm began to appear after 4 weeks of the human gonadotropin therapy and conception was achieved at the period of 16 weeks after the treatment showing $21 \times 10^6/\text{ml}$ of sperm concentration. During the treatment, serum testosterone level was maintained approximately 5 ng/ml.

発現が過去にあり、その後(26歳頃)恥毛、体毛等の減少を認めていること、LH、FSH が共に低値であり、精巣容積が正常男子に比し小さいこと、嗅覚試験で異常を認められないことなどから、前者の、嗅覚異常を伴う Kallmann 症候群や、LH のみの選択的分泌低下により、性腺の発育がある程度認められる fertile eunuchs とは異なり、後者の二次性徴発現後の続発性 hypogonadotropic hypogonadism と考えられた。本症例は、血中 testosterone 値は低値であり、諸検査結果からも腎不全、肝硬変、hemochromatosis 等の全身疾患は否定でき、中枢性の病変を疑わせた。続発性 hypogonadotropic hypogonadism の原因疾患としては、下垂体では、下垂体腫瘍およびその術後、視床下部では、craniopharyngioma, dysgerminoma, meningioma などの腫瘍、

さらに sarcoidosis, eosinophilic granuloma, tuberculosis などの疾患や、外傷、放射線治療などがあげられる。本症例では、頭部 X-P、頭部 CT、下垂体機能試験そして臨床症状からは、現時点では視床下部～下垂体の病変は認められなかった。また LH-RH 試験の結果からは、視床下部の疾患を疑わせたが、LH-RH 試験だけでは、視床下部疾患と下垂体疾患との鑑別は困難という報告⁵⁾もあり、結局、原疾患不明の続発性 hypogonadotropic hypogonadism と診断せざるを得なかった。

Hypogonadotropic hypogonadism の治療法は、LH-RH の投与により、LH、FSH、testosterone の反応が充分得られる症例では、理論的には、LH-RH の投与が行なわれるべきである。しかし LH-RH の生物学的半減期がわずか4分であり、投与方法として経鼻よりの方法が試みられてはいる⁶⁾が、持続的に LH、FSH を保つことが困難なことから、現在は hCG/hMG の併用療法が一般に行なわれている。しかし、hCG/hMG の投与量、投与方法については、報告者により異なり、特に hCG の投与量については、Leydig 細胞に対する影響⁷⁾から、血中 testosterone 値を測定しつつ決定されるべきといわれている。本症例では、諸家の報告¹⁻⁴⁾を検討の上、hCG 1,000単位×2/週、hMG 75単位×2/週と少ない量で開始したところ、血中 testosterone 値を 5 ng/ml に維持でき、妊娠に成功している。続発性 hypogonadotropic hypogonadism に対する gonadotropin 療法の成績では、Rosemberg, Schill の文献的集計¹⁾では、下垂体除去後の患者24例に gonadotropin 療法を行ない、全例に造精機能の導入に成功している。本邦でも、prolactin 産生下垂体腫瘍術後の患者に gonadotropin 療法を施行し、造精機能の回復と妊娠の成立をみた報告⁸⁾がある。一方、思春期発現不全を伴う hypogonadotropic hypogonadism では、精腺の発育不全があり、続発性に比較し治療が困難であるが、本邦でも Kallmann 症候群症例に gonadotropin 療法を行ない、造精機能の導入に成功した報告がある。なお、維持療法として、testosterone enanthate の投与を試みたが、治療が中断し検討できなかった。

以上35歳の続発性 hypogonadotropic hypogonadism の患者に gonadotropin 療法を施行し、造精機能の導入と妊娠に成功した一例を経験したので報告する。

(本論文の要旨は、第29回日本不妊学会総会にて報告した。)

文 献

- 1) Schill, W. B.: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility—a review. *Andrologia*, 11: 77-107, 1979.
- 2) 吉田謙一郎, 大島博幸, 高木健太郎, 東 四郎, 安藤正夫, 横川正之: Gonadotropin 療法により造精機能導入に成功した Kallmann 症候群の 1 例. *日不妊誌*, 26: 115-119, 1981.
- 3) 石原睦夫: HCG-HMG 併用療法により造精機能導入に成功した Kallmann 症候群の 1 例. *医学と薬学*, 6: 1371-1376, 1981.
- 4) 岩動孝一郎: Gonadotropin deficiency による男子 hypogonadism 症例に対する hCG/hMG 併用療法についての検討. *日不妊誌*, 28: 189-196, 1983.
- 5) Mortimer, C. H., Besser, G. M., Mcneilly, A. S., Marshall, J. C., Harsoulis, P., Tunbridge, W. M. G., Gomez-Pan, A. and Hall, R.: Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone-releasing hormone test in patients with hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction. *Brit. Med. J.*, 13: 73-77, 1973.
- 6) Potaahnik, G., Ben-Adereth, N., Lunenfeld, B. and Rofo, C.: Assessment of pituitary response to nasal application of synthetic gonadotropin-releasing hormone in men. *Fertil. Steril.*, 28: 650-, 1977.
- 7) 公平昭男: 停留睾丸の内分泌学的研究, 第 3 報: hCG 刺激による内分泌学的及び組織学的変化の検討. *日泌尿会誌*, 67: 807-821, 1976.

Successful induction of conception by
gonadotropin therapy in a case
with secondary hypogonadotropic hypogonadism

Takeshi Miura, Shinya Iwamuro, Toshimichi Sugawara and Shuji Fukushima

Department of Urology, Yokohama Municipal
Citizens Hospital

Masahiko Hosaka

Department of Urology, Yokohama City
University, School of Medicine

A 35-year-old man was admitted to the hospital because of male infertility. He had married 4 years before and he had noticed loss of hair in the pubic and axillary regions since he was 26 years old. The volume of the right testis was 8.6ml and that of left was 8ml. The luteinizing hormone was 4.1mIU/ml, the follicle-stimulating hormone 2.2mIU/ml, and the testosterone 0.5ng/ml. The examination of semen revealed azoospermia. The response of both an intravenous 100 μ g LH-RH test and an intramuscular 5,000 IU HCG test were normal. A computed tomographic scan of the brain showed no abnormality of the sella turcica, optic chiasm and hypothalamic regions.

The combination therapy of hCG (1,000 IU twice a week) and hMG (75 IU twice a week) was performed. Testicular biopsy was not performed. The sperm began to appear following 4 weeks of the treatment. Conception was achieved at the period of 16 weeks after the treatment showing 21×10^6 /ml of sperm concentration. During the treatment serum testosterone level was maintained approximately 5ng/ml. His wife delivered a healthy female baby.

It was concluded that the combined therapy of the hCG/hMG is the most effective therapy for secondary hypogonadotropic hypogonadism.

(受付: 昭和60年1月30日)

排卵誘発剤使用時における卵胞発育の超音波診断

Ultrasonic Monitoring of Follicular Development in Ovulation Induction

京都府立医科大学産婦人科学教室

富岡 恵 山元 貴雄 辻 雅路
Megumi TOMIOKA Takao YAMAMOTO Masamichi TSUJI

大野 洋介 岡田 弘二
Yohsuke OHNO Hiroji OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

排卵障害を有する不妊症患者32名（114周期）において排卵誘発剤別の卵胞発育過程を電子セクタ式超音波診断装置を用いて観察し、以下の結果を得た。

(1) clomiphene 群, hMG-hCG 群の排卵前最大卵胞径はそれぞれ 2.40 ± 0.29 cm, 2.05 ± 0.22 cm であり、最大径1cm以上の平均卵胞数はそれぞれ 2.18 ± 0.86 , 3.87 ± 2.56 であった。

(2) clomiphene 群では正常群に比し、 E_2 ピークと LH ピークが一致するものが多く、さらに両者が超音波排卵日に近接していた。

(3) hMG-hCG 群では、卵胞数と血中 E_2 値の間に有意な相関を認めた ($p < 0.001$)。

(4) 治療成績では、LH 系無月経での clomiphene 療法の排卵確認率は症例別100%周期別89.7%であり、妊娠率は症例別18.2%であった。FSH 系無月経に対する hMG-hCG 療法の排卵確認率は症例別100%周期別90%、妊娠率は症例別45.5%であり特に hMG-hCG 療法時に好成績を示した。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 322-328, 1985)

緒 言

不妊症患者、特に排卵障害を有する症例の治療において基礎体温、頸管粘液性状、血中、尿中の各種ホルモン測定に加え、超音波診断装置を用いた卵巣の観察は現在必須の検査法である。とくに卵胞の発育過程の観察を行ない排卵の有無の確認、及び排卵時期を推定することは、卵胞成熟の1指標として up to date な情報を与えるのみならず、各種排卵誘発剤による排卵のメカニズムの解明にも有意義なものである。今回われわれは電子セクタ及びコンタクトコンパウント式超音波診断装置を用い、排卵障害を有する患者の排卵誘発周期及びその対照として正常月経周期婦人の自然排卵周期の卵胞発育過程を観察し、各排卵誘発治療の特性と排卵確認率、妊娠率に関し検討を加えた。

対象および方法

昭和57年8月より59年7月まで当科超音波外来通院中の不妊症患者のうち、排卵障害を有するもの32名（114

周期）を対象とした。比較対照は正常月経周期婦人（以下正常群と略す）17名の自然排卵33周期である。治療法別のうちわけは、clomiphene citrate 排卵誘発群（以下 clomiphene 群と略す）19名（43周期）、hMG-hCG 排卵誘発群（以下 hMG-hCG 群と略す）23名（71周期）である。各治療の患者背景は clomiphene 群では、岡田の無月経分類¹⁾による LH 系無月経11名（29周期）、遅発排卵5名（9周期）、及び高プロラクチン血症性排卵障害3名（5周期）であり、hMG-hCG 群では、同分類による中枢性 FSH 系無月経11名（30周期）、clomiphene 無効の LH 系無月経6名（15周期）、及び遅発排卵6名（23周期）である。なお今回使用した無月経分類は図1のごとくであり、従来行なわれている消退出血の有無による第1度無月経、第2度無月経という分類に比してより正確にしかも短時間で診断が可能であり、病因をよく反映した分類法といえる。これによると LH 系無月経がほぼ第1度無月経と、FSH 系無月経がほぼ第2度無月経と対応する。また遅発排卵とは過去3周期以上において卵胞期が21日以上のもとし、高プロラクチン血症

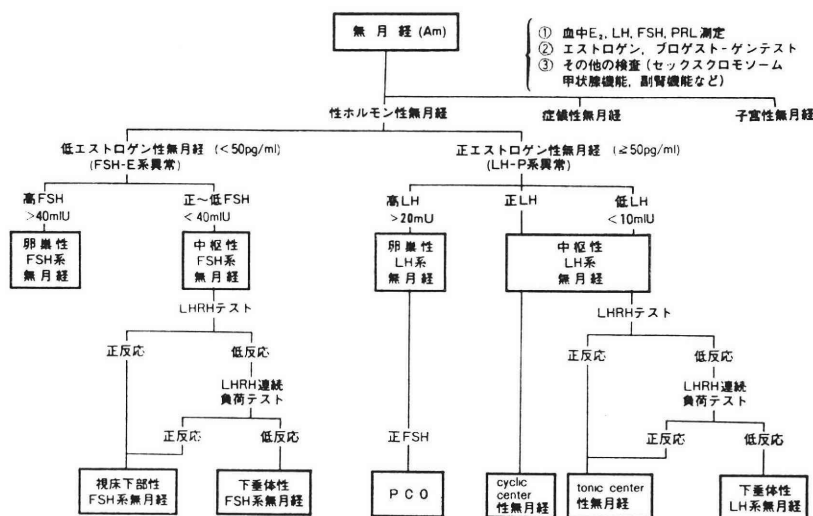


図 1 血中ホルモンレベルより進める無月経の診断, 分類法(岡田, 1982)

は血中プロラクチン値が30ng/ml以上とした。clomiphene citrateの投与法は月経開始5日目より50~150mg/日5日間投与であり, hMG-hCG療法はやはり月経開始4~5日目よりhMG製剤(Humegon®)225IU/日を隔日に筋注し, 超音波観察下に最大卵径が1.8cmを越えた時点でhCGに切りかえた。両法とも排卵後は原則としてhCG 5,000単位を隔日に3~4回投与した。

検査方法は, 膀胱中等度充滿下に経腹的走査により月経終了時から連日あるいは隔日に卵胞を観察し, その最大径を計測した。この最大径は本装置の探触子の特性を生かし²⁾, 三次元的観察により測定した。特に多発卵胞に関してはレトロスペクティブな検討により, 排卵にいたったと思われる最大卵胞の計測値を用いた。この計測は検査時に撮影したボラロイド写真上でノギスを用いて行なった。なお排卵日は, 連日観察下に1.5cm以上の径をもつ卵胞の径減少, 消失に加え内圧減少様エコー及び内部のechogenic change, 時に卵巣外の液体貯留像の出現などをもって決定した。使用超音波機種はリアルタイム電子セクタ, コンタクトコンパウンド式走査装置(ALOKA SSD 190, 3.5MHz)である。

さらに可能なかぎり, 推定排卵日前後に血中luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂), progesterone (P)をRIA法にて測定した。

結 果

図2に本超音波診断装置を用いた排卵誘発剤使用時における卵胞発育および排卵過程を示す。この症例はFSH系無月経であり, hMG-hCGにて排卵誘発を行な

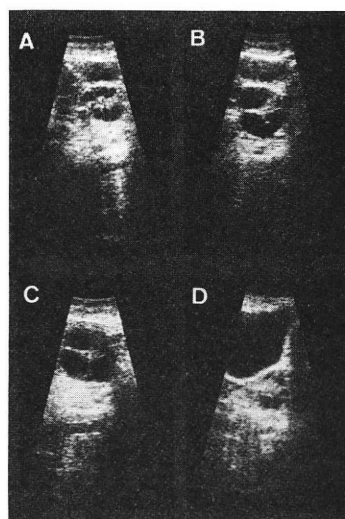


図 2 Bモード電子セクタスキャンによる多発卵胞の発育および排卵 (2-A: 月経開始後17日目の左側卵胞, 2-B: 23日目, 2-C: 24日目(排卵前日) 2-D: 25日目(排卵日))

った症例である。図2-Aは月経開始後17日目の左側卵巣の多発する小卵胞であり, 2-Bはそのうち複数個の卵胞が最大径1.8cm以上に径増大している像である。この時点でhCG切りかえを行ない, 翌日(2-C)には卵胞径はさらに増大し, その翌日(2-D)では1画面上で少なくとも3個の卵胞が完全に径減少あるいは消失し, 超音波上排卵が確認された。この2-Dの日を超音波排卵日

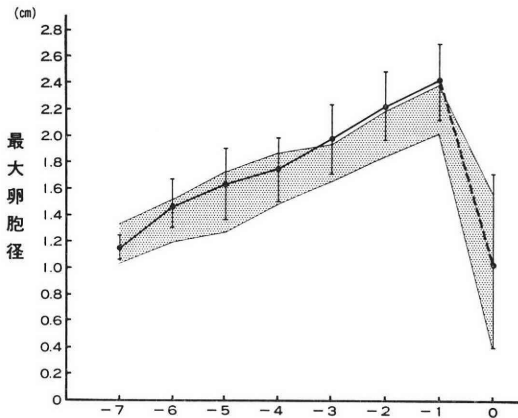


図3 clomiphene 群33周期における卵胞発育 (斜線は正常群 Mean $\pm$ 1SD)

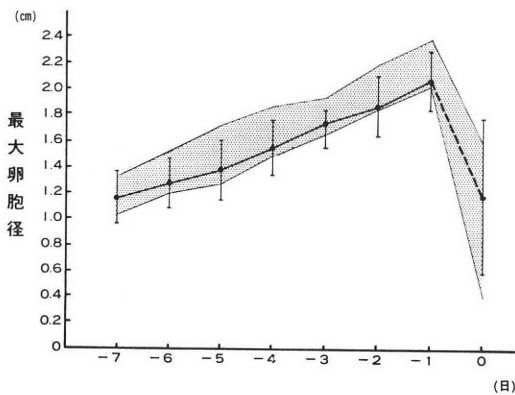


図4 hMG-hCG 56群周期における卵胞発育 (斜線は図3と同じ)

とした。

1) 誘発周期における卵胞径推移

図3, 4は各治療群において上記のような観察により得られた計測値を超音波排卵日まで経時的に経過を追えた症例の排卵7日前からの卵胞径 (Mean $\pm$ 1SD) の推移である。図3は clomiphene 群17症例 (33周期) であり、排卵7日前より順に1.15 $\pm$ 0.09cm, 1.46 $\pm$ 0.21cm, 1.63 $\pm$ 0.27cm, 1.74 $\pm$ 0.24cm, 1.97 $\pm$ 0.26cm, 2.40 $\pm$ 0.29cm, 排卵後は1.05 $\pm$ 0.65cm となった。図4は hMG-hCG 群25症例 (56周期) であり、同様に排卵7日前より順に1.16 $\pm$ 0.20cm, 1.27 $\pm$ 0.19cm, 1.37 $\pm$ 0.22cm, 1.54 $\pm$ 0.21cm, 1.73 $\pm$ 0.19cm, 1.86 $\pm$ 0.23cm, 2.05 $\pm$ 0.22cm, 排卵後は1.18 $\pm$ 0.58cm となった。なお図3, 4ともに背景に帯状に示した部分は以前にわれわれの検討した正常群の自然排卵25周期における最大卵胞径の発育過程 (Mean $\pm$ 1SD) である。

表1 血中 E₂・LHピークと超音波排卵日との関係

No.	超音波排卵日			
	-3	-2	-1	0
1		E ₂	LH	
2		E ₂	LH	
3			E ₂	LH
4			E ₂	LH
5			E ₂	LH
6		E ₂	LH	
7		E ₂	LH	
8			E ₂	LH
9		E ₂	LH	
10			E ₂	LH
11		E ₂	LH	
12		E ₂	LH	
13		E ₂		LH
14		E ₂	LH	
15		E ₂	LH	
16			E ₂	LH
17			E ₂	LH

No.	超音波排卵日			
	-3	-2	-1	0
18	E ₂	LH		
19	E ₂		LH	
20		E ₂	LH	
21		E ₂	LH	
22		E ₂	LH	
23			E ₂	LH
24		E ₂	LH	
25			E ₂	LH
26		E ₂	LH	
27			E ₂	LH
28		E ₂	LH	
29		E ₂	LH	
30			E ₂	LH
31			E ₂	LH
32		E ₂	LH	
33			E ₂	LH

表2 血中 E₂・LHピークと超音波排卵日との関係 (クロミフェン排卵誘発群)

No.	超音波排卵日		
	-2	-1	0
1	E ₂	LH	
2		E ₂	LH
3		E ₂	LH
4	E ₂ LH		
5		E ₂ LH	
6	E ₂	LH	
7		E ₂ LH	
8		E ₂ LH	

No.	超音波排卵日		
	-2	-1	0
9		E ₂	LH
10			E ₂ LH
11		E ₂ LH	
12		E ₂ LH	
13		E ₂ LH	
14		E ₂ LH	
15		E ₂	LH
16		E ₂ LH	

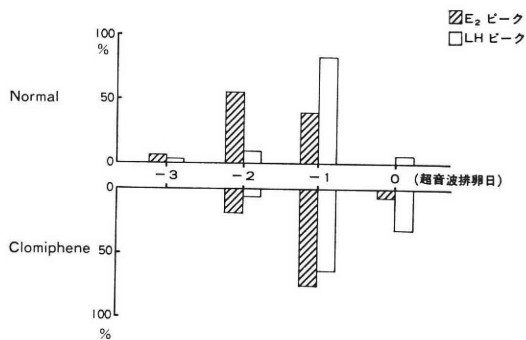


図 5 正常群と clomiphene 群における血中 E₂・LH ピークと超音波排卵日との関係

2) 誘発周期における排卵前卵胞数

両誘発周期における排卵日前日の最大径 1 cm 以上の平均卵胞数 (Mean±1SD) は clomiphene 群では 2.18 ± 0.86 個であり, hMG-hCG 群では 3.87 ± 2.56 個であった。

3) clomiphene 群における血中 E₂, LH ピークとの時間的相互関係を検討した。表 1 は正常群 33 周期の 3 者間比較の一覧表であり, E₂ ピークが超音波排卵日の 2 日前, LH ピークが超音波排卵日の 1 日前に出現するものがそれぞれ 54.7%, 81.8% と最も多く認められている。表 2 に clomiphene 群 (16 周期) における同様の比較を示し, 図 5 に正常群と clomiphene 群との相互

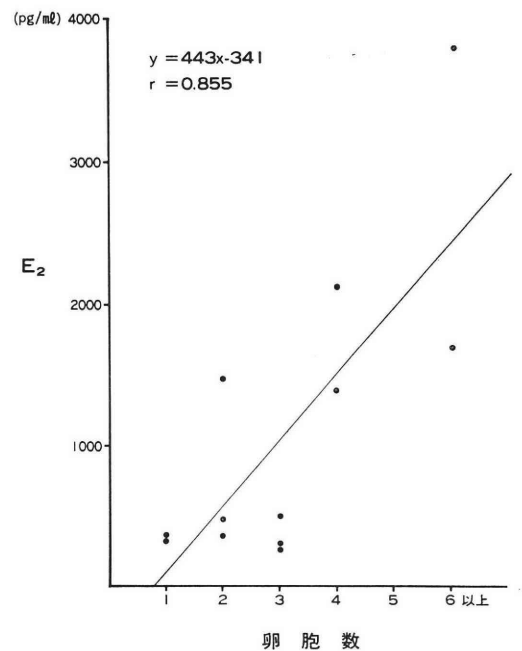


図 6 排卵前日の血中 E₂ 値と卵胞数 (最大径 1cm 以上) の関係

比較を示した。clomiphene 群においては E₂, LH 両ピーク共超音波排卵日 1 日前にみられるものが最も多く, それぞれ 75.0%, 62.5% の頻度であった。しかも

表 3 各誘発群における排卵確認率および妊娠率

治 療	適 応	投 与 数		排 卵 確 認 率		妊 娠 率	
		症例数	周期数	症 例 数	周 期 数	症 例 数	周 期 数
clomiphene 群	L H 系 無 月 経	11	29	11 (100%)	26 (89.7%)	2 (18.2%)	2 (7.7%)
	遅 発 排 卵	5	9	4 (80.0%)	7 (77.8%)	0	0
	高プロラクチン血症	3	5	3 (100%)	5 (100%)	0	0
	小 計	19	43	18 (94.7%)	38 (88.4%)	2 (10.5%)	2 (4.7%)
hMG-hCG 群	FSH 系 無 月 経	11	30	11 (100%)	27 (90.0%)	5 (45.5%)	5 (18.5%)
	L H 系 無 月 経	6	15	6 (100%)	10 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)*
	遅 発 排 卵	6	26	6 (100%)	22 (84.6%)	1 (16.7%)	1 (4.5%)
	小 計	23	71	23 (100%)	59 (83.1%)	7 (30.4%)	7 (11.9%)

E₂, LH が同日にピークをとるものは正常群が48.5%であるのに対し, clomiphene 群は全体の62.5%に認められた。

4) hMG-hCG 群における 血中 E₂ 値と超音波計測との関係

hMG-hCG 群においては, E₂ ピークをとるまでの血中 E₂ 値と最大卵胞径, および最大径 1 cm 以上の卵胞数 (以下卵胞数と略す) との比較を行なった。その結果血中 E₂ 値と最大卵胞径, 卵胞 1 個あたりの血中 E₂ 値と最大卵径の間には, それぞれ相関係数 $r=0.0583$, $r=-0.0983$ とどちらも有意な相関は認められず, 血中 E₂ 値と卵胞数の間にも $r=0.7109$ と有意な相関が認められた ($p<0.001$)。特に図 6 に示すごとく排卵前日の E₂ 値と卵胞数の間では $r=0.8546$ と極めて有意な相関を示した ($p<0.001$)。

5) 治療成績

表 3 に clomiphene 群, hMG-hCG 群における排卵確認率, 妊娠率を示した。特に clomiphene 群では LH 系無月経での排卵確認率は症例別で 100% 周期別で 89.7%, 妊娠率は症例別で 18.2%, 周期別で 7.7% であり, clomiphene 群全体では症例別排卵確認率 94.7% 周期別 88.4%, 症例別妊娠率 10.5% 周期別 4.7% であった。

また hMG-hCG 群では FSH 系月経で症例別排卵確認率 100% 周期別 90.0%, 症例別妊娠率 45.5% 周期別 18.5% であり, clomiphene 無効の LH 系無月経で症例別排卵確認率 100% 周期別 66.7%, 症例別妊娠率 16.7% 周期別 10.0% であった。hMG-hCG 群全体では, 症例別排卵確認率 100% 周期別 83.1%, 症例別妊娠率 30.4% 周期別 11.9% であった。

考 案

超音波断層法による卵胞発育の観察は, その結果を論ずる以前にまず正確な卵胞の検出が第 1 条件である。排卵誘発剤使用により高頻度に認められる複数の卵胞を検出する場合, 特に出現する全卵胞の位置関係を立体的に把握し, 卵胞間の隔壁を正確に読みとり計測を行なうことが要求され, その観察結果は測定装置および検査手技に影響されるところが大となる。前回われわれは電子セクタ装置を用いて正常月経周期婦人における卵胞発育を検討し, 優れた検出率などの利点を有することを報告したが²⁾, 本装置は画像の解像力に優れているのみならず, 短径の探触子による自由な角度走査がこの多発卵胞の検出に極めて適しており, ひいては今回の優れた排卵成功率につながったものと考えられる。

本装置による clomiphene 群の排卵前卵胞径は $2.40 \pm$

0.29 cm と正常群での $2.19 \pm 0.18 \text{ cm}$ に比べ約 2 mm の径の増大を認めた。この結果は clomiphene 周期では径が約 2 ~ 3 mm 大きくなるという諸家の報告³⁻⁶⁾ともほぼ一致する。その発育過程では, 排卵 7 ~ 4 日前までは正常群との間に有意差は認めず, 最大径 1.5 ~ 6 cm を越す排卵 3 日前よりの径の増大が有意に大きく ($p<0.05$), 約 2 mm/日の増加率をもつて直線的な径増大を示した。これは発育率が 1 ~ 4 mm/日という Ylostalo らの報告⁹⁾とも一致する。さらに hMG-hCG 群では最大卵胞径は $2.05 \pm 0.22 \text{ cm}$ と正常群に比べやや小なるも有意差のみられない結果であつたことは, 当然ながら当科においては卵胞径 1.8 cm 以上で卵胞成熟の指標として hCG に切りかえているためと考えられた。

Clomiphene 群の内分泌環境との関係では, E₂, LH ピーク日と超音波排卵確認日との時間的ずれが正常群に比し接近する傾向を示し, E₂, LH 両ピーク日の一致するものが多かった。この E₂ ピークに後続する LH ピークが正常排卵に比べ clomiphene 周期で近接していることは青野⁷⁾, 杉本⁸⁾の血中ホルモン動態の詳細な検討でも認められているが, 両者が超音波排卵日とも近接していることは興味ある結果である。千石⁹⁾は同様の検討において自然排卵群と clomiphene 群は両者共超音波排卵日 2 日前に E₂ ピーク, 1 日前に LH ピークの傾向であると報告し, われわれとは異なる結果であつた。これは彼らが clomiphene 投与患者背景を単なる不妊患者としているのに対し, われわれは LH 系無月経を主とした本来の適応患者に限定したことにより, 症例の内分泌環境に相違があつたことも影響していると考えられる。田中¹⁰⁾もこの被験者背景により clomiphene の LH initial ピークと E₂ の相互関係に差が出現していることに言及している。実際 clomiphene による LH ピークから laparoscopy による排卵確認までの正確な報告は少なく¹¹⁾, Testart ら¹²⁾は血中 LH サージから 34 ~ 36 時間後に 5 例中排卵確認できたものが 1 例もなかったと述べている程度である。clomiphene 排卵周期に黄体機能不全例や無排卵黄体化卵胞がみられたり¹³⁻¹⁶⁾排卵率と妊娠率の差が顕著であることの一因が, 自然排卵との比較における卵胞径の相違や排卵にいたる内分泌動態の差異に求められる可能性をも有しており, 今後経時的観察を含むさらに詳細な検討が必要と考えられた。

次に hMG-hCG 誘発周期であるが, hMG 周期は hCG への切りかえの適切なタイミングを決定することが排卵率, 妊娠率の向上および多胎率, 過剰刺激などを防止する重要なポイントであるが, この卵胞成熟のモニタリングの指標として血中 E₂ 値, 尿中エストロゲン

値、頸管粘液性状、超音波による卵胞計測などが現在臨床的である。また超音波による卵胞計測の中でも長短径の平均径、卵胞面積、体積などを評価する方法が試みられているが、多発する卵胞が観察される時、その位置関係の把握を行ないながら面積、体積計算を行なうことは至難であり、臨床的でないばかりでなく、ひいては誤差が不正確な計測結果に結びつく危険性もあることを考えると、最大径計測が非常に妥当な方法と考えられ、今回はこの最大径を卵胞成熟の指標として用いた。Kerin¹⁷⁾は自然排卵周期では径1.4cm 以上の卵胞径と血中 E_2 値はよく相関するとし、Ylostalo¹⁸⁾は clomiphene, hMG-hCG 周期においても E_2 値と卵胞径の間に一次相関を認めるとしているが、これは計測法などに問題があり、実際には岡井¹⁹⁾も述べているように E_2 値は hMG-hCG 周期では卵胞径でなく卵胞数と相関すると一般的に考えられている。われわれの検討でもやはり卵胞数とは有意な相関を示したが、卵胞1個あたりの E_2 値と卵胞径の間にも相関が認められなかったことは、自然排卵周期と異なり、 E_2 値あるいは卵胞径のどちらかを単一パラメーターとして卵胞成熟の指標とすることの不適當性を示しているといえる。ただ今回は E_2 値と卵胞数との間には極めて高い相関は認めなかった ($r=0.7109$) が、それは卵胞数を最大径1cm 以上のものと定義したことによる可能性もあり、今後の検討でさらに高い相関が認められるようであるなら、血中 E_2 値の代用として卵胞数、そして卵胞径の両者をパラメーターとすることで内分泌環境と形態成熟の両者がある程度判断できることも可能であろう。これは現在血中 E_2 値が測定に長時間を要し、また尿中エストロゲン値の簡易測定でも2時間を要することからも、超音波検査は瞬時情報をとらえられるという点で極めて有用である。

最後に今回の成績であるが、田中¹⁰⁾は clomiphene による排卵誘発成績を634例2572周期において第1度無月経で症例別排卵率68.5%周期別56.4%症例別妊娠率22.5%としている。われわれの結果では若干対象は少ないが症例別排卵率100%周期別89.7%と両者とも上回っていることは LH系無月経の分類が適切な治療に結びついている裏づけであるといえる。しかし妊娠率が低いことは同様であり、この原因としては種々の因子が考慮されるものの、われわれの場合超音波下に確認する限り黄体化無排卵卵胞は排卵確認症例に含んでいないため、それ以外の因子特に黄体期に問題があるものの存在が考えられる。次に hMG-hCG 周期の成績は倉智¹⁵⁾による全国統計1,367例(3,996周期)と比較すると、第2度無月経の症例別排卵率60.2%周期別51.8%に対し、われわれ

の結果では FSH 系無月経で症例別排卵率100%周期別90.0%と両者とも極めて良好な成績であり、妊娠率も症例別40.9%に対し45.5%と若干ながら好成績を得ている。表3の hMG-hCG 周期の LH 系無月経は clomiphene 無効のものであるが、全国統計の第1度無月経に比し、症例別排卵率では81.8%対100%周期別では71.6%対66.7%と周期別で下回る成績であった。これは LH系無月経例に前述の黄体化無排卵卵胞を疑わせる周期が数周期みられ、これらも排卵確認率を下げる一因になっていると考えられた。このように超音波観察による排卵確認は以前の基礎体温や血中ホルモン値では診断困難な黄体化無排卵卵胞などもある程度診断可能である点でも優れているといえる。特に今回 hMG-hCG 周期の排卵確認率が高率であったことは、無月経分類による適切な加療も一因ではあるが、hCG への適当な切りかえが行なわれていることも大切な要因であろう。しかも一般に hMG-hCG 周期は多胎率が平均20%に認められる¹⁸⁾と言われているが、今回妊娠に至った7症例とも単胎であったことは、経時的モニタリングにより排卵可能卵胞数の少ない最小限レベルで hCG への切りかえが行なわれていたことの証明とも考えられる。今回は過剰刺激に関しては、その定義が困難なことより統計的な検討を行なわなかったが、入院に至る高度の臨床症状を伴った症例は1例もなかったことよりも、最大径1.8cm での切りかえのタイミングが適当であったことが推察された。

(本論文の一部は第28回日本不妊学会総会学術講演会において発表した。)

文 献

- 1) 岡田弘二：ステロイド療法のあり方，金芳堂，東京，1982。
- 2) 富岡 恵，山元貴雄，辻 雅路，大野洋介，岡田弘二：電子セクタ超音波断層法を用いた卵胞発育過程の観察。産婦進歩，37：14，1985。
- 3) Ylostalo, P., Ronnberg, J., Jouppila, P.: Measurement of the ovarian follicle by ultrasound in ovulation induction. Fertil Steril, 31: 651, 1979.
- 4) Nitschke, S., Hackelöer, B. J., Sturm, G.: The importance of ultrasonic monitoring of ovarian stimulating therapy. Progress in Medical Ultrasound. 155, 1980.
- 5) Smith, D. H., Picker, R. H., Sinosich, M., Saunders, D. M.: Assessment of ovulation by ultrasound and estradiol levels during spontaneous and induced cycles. Fertil. Steril. 33: 387, 1980.
- 6) 岡井 崇，河合康夫，椋棒正書，上妻志郎，熊

谷 清, 箕浦茂樹, 原量宏, 佐藤和雄, 坂元正一: 排卵誘発剤使用時の卵胞発育. 日超医講演論文集, 38: 507, 1981.

- 7) 青野敏博: Clomiphene 療法の基礎と単独療法. 産婦人科の進歩, 28: 407, 1976.
- 8) 杉本 修, 奥田喜代司, 石田雅俊: クロミフェンと絨毛性ゴナドトロピンの併用療法. 産婦人科 MOOK 13, 排卵誘発—その理論と実際, 119, 金原出版, 1980.
- 9) 千石一雄: ヒト卵胞発育, 排卵現象に関する臨床的研究—超音波断層法と内分泌学的相關—. 日不妊誌, 29: 35, 1984.
- 10) 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. 日不妊誌, 25: 140, 1980.
- 11) Buttery, B., Trounson, A., McMaster, R., Wood, C.: Evaluation of diagnostic ultrasound as a parameter of follicular development in an *in vitro* fertilization program. Fertil Steril, 39: 458, 1983.
- 12) Testart, J., Frydman, R.: Minimum time lapse between luteinizing hormone surge on human chorionic gonadotropin administration and follicular rupture. Fertil Steril, 37: 51, 1982.
- 13) Jones, G. S., Maffezzoli, R. O., Strott, C. A., Ross, G. T., Kaplan, G.: Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene-induced ovulation. Am J. of Obstet Gynecol, 108: 847, 1970.
- 14) Marik, J., Hulka, J.: Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility. Fertil Steril, 29: 270, 1978.
- 15) Coulam, C. B., Hill, L. M., Breckle, R.: Ultrasonic evidence for luteinization of unruptured preovulatory follicles. Fertil Steril, 37: 524, 1982.
- 16) Bernardus, R. E., van Dop, P. A., van Kessel, H., Schoemaker, J.: New evidence for the existence of luteinized unruptured follicle syndrome as a cause of infertility: a case report. Fertil. Steril., 39: 376, 1983.
- 17) Kerin, J. F., Edmonde, D. K., Warres, G. M., Cox, L. W., Seamark, R. F., Matthew, C. D., Young, G. B., Baird, D. T.: Morphological and functional relations of Graafian follicles growth to ovulation in woman using ultrasonic laparoscopic and biochemical measurements. Br. J. Obstet Gynecol, 88: 81, 1981.
- 18) 倉智敬一, 鈴木雅州, 小林拓郎ら: HMG (Humegon®)-HCG 療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰—全国集計による1367例の成績—. 産と婦, 47: 1146, 1980.

Ultrasonic monitoring of follicular development in ovulation induction

Megumi Tomioka, Takao Yamamoto,
Masamichi Tsuji, Yohsuke Ohno
and Hiroji Okada

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto
Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. Hiroji Okada)

Ultrasonic monitoring of ovarian follicles was carried out with an electronic sector scanner in infertile women with anovulation who were treated with clomiphene citrate for 43 menstrual cycles (19 patients) or hMG-hCG for 71 menstrual cycles (23 patients).

Serum estradiol (E_2) and serum LH levels were measured by RIA.

The maximum diameter of dominant follicles was 2.40 ± 0.29 cm (mean $\pm$ SD) in the clomiphene group, 2.05 ± 0.22 cm in the hMG-hCG group and 2.19 ± 0.18 cm in 33 cycles of 17 normal women. The average number of follicles over 1.0 cm in maximum diameter was 2.18 ± 0.86 cm in the clomiphene group and 3.87 ± 2.56 cm in the hMG-hCG group.

The relation between serum hormone level and ovulation in the clomiphene group differed from that of normal women. The peak of serum E_2 and serum LH tended to peak on the same day more frequently than in normal women, and the time from the LH peak to ovulation was shorter than in normal women. In the hMG-hCG group the serum E_2 level did not correlate well with the maximum diameter of the dominant follicles, but did correlate significantly ($p < 0.001$) with the number of follicles (≥ 1.0 cm). Ovulation was confirmed in 38 cycles of 18 patients and 2 patients conceived in the clomiphene group. In the hMG-hCG group, ovulation was induced when the maximum diameter of the dominant follicles reached 1.8 cm under ultrasonic observation and ovulation was confirmed in 59 cycles of 23 patients. Seven of these patients conceived. This study shows that ultrasonic monitoring is very useful in the management of infertile women, especially during ovulation induction.

(受付: 昭和60年2月4日特掲)

超音波卵胞観察からみた排卵誘発時尿中 エストロゲン測定の意義

The Significance of Urinary Estrogen Determination with Ultrasonographic Monitoring for Ovulation Induction

京都府立医科大学産婦人科学教室

大野 洋介 冨岡 恵 辻 雅路
Yohsuke OHNO Megumi TOMIOKA Masamichi TSUJI
山元 貴雄 岡田 弘二
Takao YAMAMOTO Hiroji OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine.

超音波卵胞観察下排卵誘発時の尿中エストロゲン測定の意義を検討すべく、各種排卵誘発時に超音波卵胞観察、血中 estradiol (E₂) 測定、尿中エストロゲン測定を行った。HMG-HCG 周期において血中 E₂ 値は主席卵胞径よりむしろ卵胞数に関連していた。しかしながら卵胞数にかかわらず主席卵胞径が1.8cm を越え、かつ尿中エストロゲン値が50ng/ml 以上で HCG 切りかえを実施した群ではその排卵率は100%であった。このように尿中エストロゲン測定は超音波卵胞観察では知ることのできない卵胞の機能面での判定に有用であると考えられた。

クロミフェン誘発周期における排卵前の卵胞観察所見と尿中エストロゲン動態は一定の傾向がみられなかった。このことは血中 E₂ 値とも関連し、クロミフェン誘発周期における内分泌環境が多彩であることをうかがわせる結果となった。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 329-334, 1985)

はじめに

排卵誘発法、特に HMG-HCG 療法においては、いまや超音波による経時的卵胞観察は HCG 切りかえ時期の決定、卵巣過剰刺激の予防やその早期診断に必要な不可欠なものと考えられている¹⁻³⁾。しかし具体的にその卵胞径や卵胞数、さらには血中 estradiol (E₂) 値、HMG 投与量については一定の見解のないのが現状である。このことはむしろ治療前の各症例の病態が異なるということもあるが、従来の報告では卵胞径、卵胞数、血中 E₂ 値という相互に関連している動態を平面的にとらえているものがほとんどで、これらを総合的に解析しているものが少ないことによると考えられる。われわれはこれらの値の関連性を探るために多変量解析により各々のパラメーターの相互の関連性を各排卵誘発法別に明らかにし、さらにこれらの成績をもとに超音波卵胞観察

下の HMG-HCG 誘発周期、クロミフェン単独誘発周期について尿中エストロゲン測定をおこない、その意義について検討した。

方 法

対象は当科超音波外来を受診した排卵障害を有する不妊症患者39例で、HMG-HCG 療法39周期 (25例)、クロミフェン単独療法21周期 (14例) について各々卵胞径、卵胞数の経時的推移を超音波診断装置 (アロカ SSD 190, 電子セクタ式) によって観察した。HMG-HCG 療法にて排卵の誘発された29周期について最大卵胞径、10 mm 以上の卵胞数、血中 E₂ ピーク値、HMG 投与量について、クロミフェン療法で排卵の誘発された15周期について最大卵胞径、10mm 以上の卵胞数、血中 E₂ ピーク値、血中 LH ピーク値、クロミフェン投与量について、対照として正常排卵周期を有する婦人の20周期に

表 1 正常排卵周期婦人の最大卵胞径と血中 E₂ ピーク値, 血中 LH ピーク値の関係 (20周期) 相 関 行 列

	最大卵胞径	血中 E ₂ ピーク値	血中 LH ピーク値
最大卵胞径	1.0000	0.4112	0.2022
血中 E ₂ ピーク値	0.4112	1.0000	0.2008
血中 LH ピーク値	0.2022	0.2008	1.0000

主成分分析				
	最大卵胞径	血中 E ₂ ピーク値	血中 LH ピーク値	寄与率 (%)
Y 1	0.7859	0.7851	0.5684	51.9
Y 2	0.2956	0.2998	-0.8228	28.5
Y 3	0.5432	-0.5420	-0.0024	19.6

ついて最大卵胞径, 血中 E₂ ピーク値, 血中 LH ピーク値について多変量解析主成分分析をもちいてその相互関係を検討した. 尿中エストロゲン測定は HMG-HCG 療法18周期 (11例), クロミフェン単独療法9周期 (8例) について実施し, 超音波観察終了後の尿中エストロゲン値を持田製薬より提供された尿中微量エストロゲン測定試薬 (MS8301) により, 25倍, 50倍, 100倍希釈尿をもちいて半定量した. HMG-HCG 療法施行患者11例の内訳は第2度無月経5例, クロミフェン無効第1度無月経6例であった. 当科においては HMG 投与中ほぼ連日にわたり超音波による卵胞観察を実施し, 主席卵胞径が1.8cm を越えた時点ですみやかに HCG 投与を行っており, HCG 切りかえ時の尿中エストロゲン値, 主席卵胞径, 長径1.5cm 以上の卵胞数, 血中 E₂ 値と排卵の有無について検討した. クロミフェン単独誘発群はすべて HCG の投与なしに排卵に成功した群で超音波排卵日, およびその前日, 前々日における主席卵胞径, 尿中エストロゲン値について検討を加えた. 超音波排卵日の決定は卵胞の消失, 径の急激な減少, 内部エコーの出現および壁の不整化, ダグラスかの液体貯留像によった⁴⁾. 排卵の有無の最終確認は基礎体温, 血中プロゲステロン値によった.

成 績

表1に正常排卵周期婦人における最大卵胞径と血中 E₂ ピーク値, 血中 LH ピーク値の関係を上段に相関行列, 下段に主成分分析によって示した. 最大卵胞径と血中 E₂ ピーク値との相関係数は0.411と低いが, 主成分分析によると第1因子 (Y1) に対して最大卵胞径, 血中 E₂ ピーク値は各々高い因子負荷量 (0.786, 0.785) を持っており正常排卵周期婦人では最大卵胞径と血中 E₂ ピーク値に高い相関を有するものが多いことを意味してい

る (寄与率52%). 一方血中 LH ピーク値は第2因子 (Y2) に対して-0.823と高い負の因子負荷量を持っており, 血中 LH ピーク値は最大卵胞径, 血中 E₂ ピーク値とは別の因子であると考えられた.

表2は HMG-HCG 排卵誘発群における最大卵胞径, 長径10mm 以上の卵胞数, 血中 E₂ ピーク値, HMG 投与量の相互関係を示したもので, 相関行列では卵胞数と血中 E₂ ピーク値との間に0.739と高い相関を認めた ($p<0.001$). 最大卵胞径は血中 E₂ ピーク値を含め他の因子との間にも相関を認めなかった. 主成分分析によると第1因子 (Y1) に対し長径10mm 以上の卵胞数と血中 E₂ ピーク値が高い因子負荷量 (0.867, 0.848) を有し, HMG 投与量も比較的高い因子負荷量 (0.657) を示した (寄与率50.3%). 一方最大卵胞径は第2因子 (Y2) に対して0.830と高い因子負荷量をもち, HMG 投与量は-0.460と負の因子負荷量を示した. このことから最大卵胞径は HMG 投与量とは逆相関をゆうするものが多く, 血中 E₂ ピーク値に反映しないと考えられた.

表3にクロミフェン単独誘発群における結果を示した. 相関行列では各因子間にこれといった相関を認めず, 主成分分析においても最大卵胞径, 卵胞数, 血中 E₂ ピーク値は第1因子 (Y1) に対して各々0.65以上の因子負荷量を持つが, その寄与率は38.5%と低値であった. このことはクロミフェン単独誘発群の排卵とそれとをとりまく内分泌環境が多彩であることをうかがわせるもので, 後述する尿中エストロゲン測定の結果と一致する.

表4は HMG-HCG 排卵誘発群における HCG 切りかえ時の尿中エストロゲン半定量値, 主席卵胞径, 長径15mm 以上の卵胞数, 血中 E₂ 値と排卵の有無をしめしている. 18周期中15周期において排卵が確認され, 尿中エストロゲン値が半定量で50倍希釈陽性以上の場合の排

表 2 HMG-HCG 排卵誘発群における最大卵胞径, 卵胞数 (長径 10mm 以上), 血中 E₂ ピーク値, HMG 投与量の相互関係 (29周期)

相 関 行 列

	最大卵胞径	卵胞数(≥10mm)	血中 E ₂ ピーク値	HMG 投与量
最大卵胞径	1.0000	-.0399	-.1001	-.3333
卵胞数 (≥10mm)	-.0399	1.0000	0.7389	0.3621
血中 E ₂ ピーク値	-.1001	0.7389	1.0000	0.2809
HMG 投与量	-.3333	0.3621	0.2809	1.0000

主成分分析

	最大卵胞径	卵胞数(≥10mm)	血中 E ₂ ピーク値	HMG 投与量	寄与率 (%)
Y 1	-0.3340	0.8669	0.8480	0.6556	50.3
Y 2	0.8300	0.3447	0.3302	-0.4601	28.2
Y 3	0.4430	-0.0355	-0.2486	0.5942	15.3

表 3 Clomiphene 単独排卵誘発群における最大卵胞径, 卵胞数 (長径 10mm 以上), 血中 E₂ ピーク値, 血中 LH ピーク値, Clomiphene 投与量の相互関係 (15周期)

相 関 行 列

	最大卵胞径	卵胞数(≥10mm)	血中 E ₂ ピーク値	血中 LH ピーク値	Clomiphene 投与量
最大卵胞径	1.000	0.415	0.361	0.004	0.174
卵胞数 (≥10mm)	0.415	1.000	0.372	-.478	0.009
血中 E ₂ ピーク値	0.361	0.372	1.000	-.150	-.091
血中 LH ピーク値	0.004	-.478	-.150	1.000	0.066
Clomiphene 投与量	0.174	0.009	-.091	0.066	1.000

主成分分析

	最大卵胞径	卵胞数(≥10mm)	血中 E ₂ ピーク値	血中 LH ピーク値	Clomiphene 投与量	寄与率 (%)
Y 1	0.6527	0.8529	0.6850	0.5483	0.0246	38.5
Y 2	0.5524	-0.1112	0.0356	0.5622	0.7357	25.3
Y 3	0.2057	-0.1893	0.4828	0.5262	-0.6086	19.2

卵率は100%であるのにたいして, 25倍陽性以下ではその排卵率は25%に低下していた。症例15は尿中エストロゲン値は25倍陽性であったが, 同時に測定された血中 E₂ 値は2968 pg/ml と高値を示しており排卵が確認された。血中 E₂ 値でみると排卵例で最低 377 pg/ml (症例 13), 排卵不成功例では157~202 pg/ml と低値を示し, 尿中エストロゲン値と一致していた。

クロミフェン単独誘発群における超音波排卵日, およびその前日, 前々日における主席卵胞径と尿中エストロゲン値との関係を表5に示した。このようにクロミフェン単独誘発群では尿中エストロゲンと主席卵胞径との間に一定の関係がみられないばかりか, 尿中エストロゲン値

は卵胞の成育, 排卵過程を反映せず, 尿中エストロゲン測定の有用性を見いだせなかった。

考 案

尿中エストロゲン測定を排卵誘発時にもちいる場合, 血中 E₂ 値の動態について各排卵誘発法別によく知っている必要がある。正常排卵周期においては血中 E₂ 値は主席卵胞径によく相関すると考えられており⁵⁾, 事実今回の検討においても血中 E₂ ピーク値と最大卵胞径はそのかわり強いと考えられた。しかしこの図式を排卵誘発時にそのままあてはめることはできない。HMG-HCG 周期においては血中 E₂ 値はむしろ卵胞数に影響

表 4 HMG-HCG 療法群における HCG 切りかえ時の尿中エストロゲン値、
主席卵胞径、卵胞数、血中 E₂ 値と排卵の有無

	尿中エストロゲン値 (ng/ml)	主席卵胞径 (cm)	卵 胞 数 (≥15mm)	血中 E ₂ 値 (pg/ml)	排卵の有無
1	100	2.0	4		(+)
2	100	2.0	4	1446	(+)
3	100	2.0	4		(+)
4	100	1.9	5	1443	(+)
5	100	1.9	2		(+)
6	100	1.9	4	3903	(+)
7	100	1.8	3	1338	(+)
8	100	1.8	2		(+)
9	100	1.8	4	825	(+)
10	50	2.0	3	1994	(+)
11	50	1.9	3	2802	(+)
12	50	1.9	2	1409	(+)
13	50	1.8	1	377	(+)
14	50	1.8	7		(+)
15	25	2.3	4	2968	(+)
16	25	1.8	1	202	(-)
17	0	2.2	2	170	(-)
18	0	1.8	1	157	(-)

表 5 クロミフェン単独療法群における超音波排卵
日およびその前日、前々日における主席卵胞
径と尿中エストロゲン値

症 例	超音波排卵日	前 日	前々日
1	100	100 (3.0)	100 (2.9)
2	100	100 (2.8)	
3	50		50 (2.0)
4	25	25 (2.2)	0 (2.2)
5	25	0 (2.7)	0 (2.2)
6	0	25 (2.7)	100 (2.6)
7	0	0 (2.6)	0 (2.3)
8	0	0 (2.4)	0 (2.1)
9	0	0 (2.0)	0 (1.8)

上段は尿中エストロゲン半定量値(ngl/ml)、下段
() 内は主席卵胞径 (cm)

されており主席卵胞径と関係がないと考えられ、またクロミフェン周期においても最大卵胞径と血中 E₂ ピーク値の相関が正常排卵周期のそれと異なることから、排卵誘発周期での血中 E₂ 値のもつ意味は正常排卵周期と

は異なつていると考えたほうが妥当である。同様に尿中エストロゲン値が血中 E₂ 値を正確に反映しているかどうかについても検討を加える必要がある。HMG-HCG 周期においては尿中エストロゲン値と血中 E₂ 値の相関はきわめて高いと報告されているが、血中 E₂ 値は日々刻々変化しており、特に排卵誘発時にはその変動幅が大きく⁶⁾、また血中 E₂ 値や尿中エストロゲン値は主席卵胞径よりむしろ卵胞数に影響されていることから⁷⁾、排卵誘発時の排卵の予知や HMG 投与後の HCG 切りかえに尿中エストロゲン測定のみで判断することはできないと考えられる。

今や HMG-HCG 療法においては超音波卵胞観察は適切な HCG 切りかえ時期の決定に必須の検査であり、超音波診断の向上は排卵率、妊娠率の向上をもたらし、多胎率も著しく減少している⁸⁾。しかしながら超音波卵胞観察だけで十分であるとはいいきれず、表 4 に示したように超音波的には卵胞が成熟していると考えられ HCG 切りかえを行ったにもかかわらず排卵不成功例もみられている。これは卵胞が機能的に正常かどうかは超音波のみでは知りえないことによる。そこで尿中エストロゲン測定を併用することにより卵胞の機能面でのチェックが必要であると思われた。結果にも示したように主席卵胞径が 1.8cm 以上かつ尿中エストロゲン値が 50ng/

ml 以上で HCG 切りかえを行うことにより排卵率は 100%であり、主席卵胞径が1.8cm を越えていても尿中エストロゲン測定値が50ng/ml 未満であればその排卵率は25%に低下していた。この値は諸家の報告とも一致していた^{9,10)}。このように HMG-HCG 療法中の尿中エストロゲン測定は卵胞からのエストロゲン分泌という機能面から超音波卵胞観察の欠点を補えることから、さらに高い排卵率をもたらすことが示唆された。

表4のなかで症例15は HCG 投与後卵巣過剰刺激を呈した症例である。本症例においては HCG 切りかえ時の血中 E_2 値は2968pg/ml と高値にもかかわらず同日の尿中エストロゲン値が低値であった。HMG-HCG 周期では血中 E_2 値と尿中エストロゲン値間に解離のみられることが、これまでも報告されており、特に卵巣過剰刺激の時にその解離がみられることも知られている¹¹⁾。さらに O'Herlihy ら⁹⁾によれば HMG 療法中の尿中エストロゲン値は超音波排卵日の前日、前々日で単発排卵群と多発排卵群のあいだに有意差はみられず、超音波排卵日およびその翌日で多発排卵群において尿中エストロゲン値が高い値を示したとしている。このことは多発排卵群においては HCG 切りかえ後に尿中エストロゲン値が高くなるということであり HCG 切りかえ時の尿中エストロゲン値で多発排卵を予知することが困難であることを示唆している。

クロミフェン誘発周期において尿中エストロゲン測定によつて排卵の予知をおこなうことは困難であった。これはクロミフェン誘発周期における多変量解析結果にみられたようにクロミフェン誘発周期における内分泌環境が正常排卵周期のそれとは異なることによると考えられた。さらに富岡ら⁸⁾もクロミフェン誘発周期における主席卵胞径の経時的推移や最大卵胞径が正常周期とは異なっていること、クロミフェン誘発周期における血中 E_2 ピーク日と血中 LH ピーク日は一致するものが多く、その両者が超音波排卵日に近接していることを明らかにしている。

このように排卵誘発時、特に HMG-HCG 療法中の尿中エストロゲン測定は卵胞からのエストロゲン分泌という機能面から超音波卵胞観察の補助診断としてもちいるべきであり、多発排卵の予防、卵巣過剰刺激の予知にたいしての期待をもつものではないと考えられた。

文 献

- 1) Ylostalo, P., Ronnenberg, L. and Jouppila, P.: Measurement of the ovarian follicle by ultrasound in ovulation induction. *Fertil. Steril.* 31: 651, 1979.
- 2) Cabau, A. and Bessis, R.: Monitoring of ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin by ultrasound. *Fertil. Steril.* 36: 178, 1981.
- 3) O'Herlihy, C., Evans, J. H., Brown, J. B., Crespiigny, L. J. and Robinson, A. H.: Use of ultrasound in monitoring ovulation induction with human pituitary gonadotropins. *Obstet. Gynecol.* 60: 577, 1982.
- 4) Coulam, C. B., Hill, L. M. and Breckle, R.: Ultrasonic evidence for lutenization of unruptured preovulatory follicles. *Fertil. Steril.* 37: 524, 1982.
- 5) Bryce, R. J., Shuter, B., Sinosich, M. J., Stiel, J. N., Picker, R. H. and Sauders, D. M.: The value of ultrasound, gonadotropin, and estradiol measurements for precise ovulation prediction. *Fertil. Steril.* 37: 42, 1982.
- 6) Natation, A. D., Tagatz, G. E. and Steffes, M. W.: Serum 17 β estradiol, index of follicular maturation during gonadotropin therapy. *Obstet. Gynecol.* 51: 204, 1978.
- 7) Haning, R. V., Austin, C. W., Kuzma, D. L., Shapiro, S. S. and Zweibel, W. J.: Ultrasound evaluation of estrogen monitoring for induction of ovulation with menotropins. *Fertil. Steril.* 37: 627, 1982.
- 8) 富岡 恵, 山元貴雄, 辻 雅路, 大野洋介, 岡田弘二: 排卵誘発剤使用時における卵胞発育の超音波診断, 日不妊会誌, 30: 322, 1985.
- 9) 紀平正道, 松沢克治, 稲垣克久, 鈴木正利, 友田 豊: 赤血球凝集阻止反応を利用した尿中エストロゲン測定法 (ハイエストロテック) による HMG-HCG 療法中の卵胞成熟度判定, 産と婦, 10: 131, 1984.
- 10) 玉田太郎, 荒木重雄, 小沼誠一, 本山光博: 赤血球凝集阻止反応を利用した尿中微量エストロゲン測定試薬の有用性について, 産婦世界, 35: 959, 1983.
- 11) Haning, R. V., Levin, R. M., Behrman, H. R., Kase, N. G. and Speroff, L.: Plasma estradiol window and urinary estriol glucuronide determinations for monitoring menotropin induction of ovulation. *Obstet. Gynecol.* 54: 442, 1979.

The significance of urinary estrogen
determination with ultrasonographic
monitoring for ovulation induction

Yohsuke Ohno, Megumi Tomioka, Masamichi
Tsuji, Takao Yamamoto and Hiroji Okada

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

Thirty nine patients were treated with hMG-hCG or clomiphene to induce ovulation. The dominant follicular diameter and the number of follicles ≥ 10 mm were measured by ultrasound every day. The daily determination of serum estradiol and urinary estrogen levels were started when the dominant follicular diameter reached to 15mm. These parameters were analyzed by multiple regression.

The dominant follicular diameter related to

serum estradiol level in the normal spontaneous cycles, but in the hMG-hCG induced cycles, serum estradiol level paralleled with the number of follicles ≥ 10 mm. All of the patients, recognized the follicle ≥ 18 mm in diameter and the urinary estrogen levels ≥ 50 ng/ml were induced successive ovulations by hCG administration after hMG treatment. Ultrasound scan does not supplant estrogen monitoring and the urinary estrogen determination was the simple method to assess the normality of follicular development in hMG-hCG induced cycle. But our data indicated that the urinary estrogen determination could not assist in the early detection of multiple ovulation and hyperstimulation.

In the clomiphene induced cycles, the result of multiple regression showed no definite relation among those parameters, and the urinary estrogen determination did not reflect the follicular development.

(受付: 昭和60年3月7日特掲)

不妊婦人における着床期の子宮内膜形態と卵巣 ステロイドホルモン分泌動態との 関連に関する研究

Correlation of Endometrial Morphological Findings in Nidatory Phase with Ovarian Steroid Hormones Secretory Pattern in Infertile Women

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室（主任：蜂屋祥一教授）

横 山 敬
Kei YOKOYAMA

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

排卵性不妊患者の progesterone (P_4), estradiol (E_2) を経日的、連続的に定量し、これと着床期子宮内膜形態との関連について検討し以下の結果を得た。

- 1) 対象126例のうち着床期の内膜形態が種々の異常を示す異常型例は58例・46%の高率に存在した。
- 2) 着床期での内膜日付診が一致する 内膜正常型の例でも P_4 分泌異常を示す例が存在し、その多くは黄体期中～後期に急速に P_4 レベルが低下する例であつた。
- 3) P_4 の分泌異常をその特徴的パターンより type A, type B, type C の3タイプに分類した。
これより43例の遅延型の P_4 を判定すると、23例は type A～C の P_4 分泌異常、すなわち黄体機能不全を示したが、残り20例の P_4 , E_2 分泌はまったく正常であつた。この結果より内膜遅延の原因の一つは黄体機能不全によるものであるが、いま一つは P_4 , E_2 に対する内膜の反応性不全が原因である事が明らかとなつた。
- 4) 促進型の2例はともに正常な P_4 , E_2 分泌を示した。
- 5) 分離型は高 [P_4]+正 [E_2] の4例と、正 [P_4]+正 [E_2] の5例に分けられた。この事より本型の成因の一つは P_4 の過剰分泌による E_2/P 比のアンバランスであり、いま一つは E_2 , P_4 に対する腺成分の反応性低下が成因と考えられた。
- 6) 特異型の一部に高 [E_2] 例が存在したが症例数が4例と少なくその明確な成因は明らかにし得なかつた。

以上の結果より着床期の内膜異常（着床期不全内膜）の原因は、一つは黄体機能不全であり、いま一つは卵巣ステロイドホルモンに対する内膜の反応性の異常である事が明らかとなつた。したがつて不妊患者の着床環境を正しく把握するにはホルモン分泌の経日的定量に加え、着床期での内膜の分析が必要不可欠であるとの結果にいたつた。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 335-349, 1985)

I. 緒 言

子宮内膜は受精卵の着床とそれ以降の初期胚の発育の場として、妊娠成立に極めて重大な意義を担っている事は言うまでもない。

このような役割を担う内膜を形づくるのは主に卵巣より分泌される progesterone, estrogen を中心とする卵巣 steroid hormone である。従来、内膜と卵巣 steroid hormone は表裏一体の関係にあるものと考えられてきた。すなわち正常なホルモン分泌を有すれば正常な内膜

表 2 着床期内膜組織診の結果

正 常 型	68例 (54.0%)
異 常 型	58例 (46.0%)
遅 延 型	43
促 進 型	2
分 離 型	9
特 異 型	4
126例 (100%)	

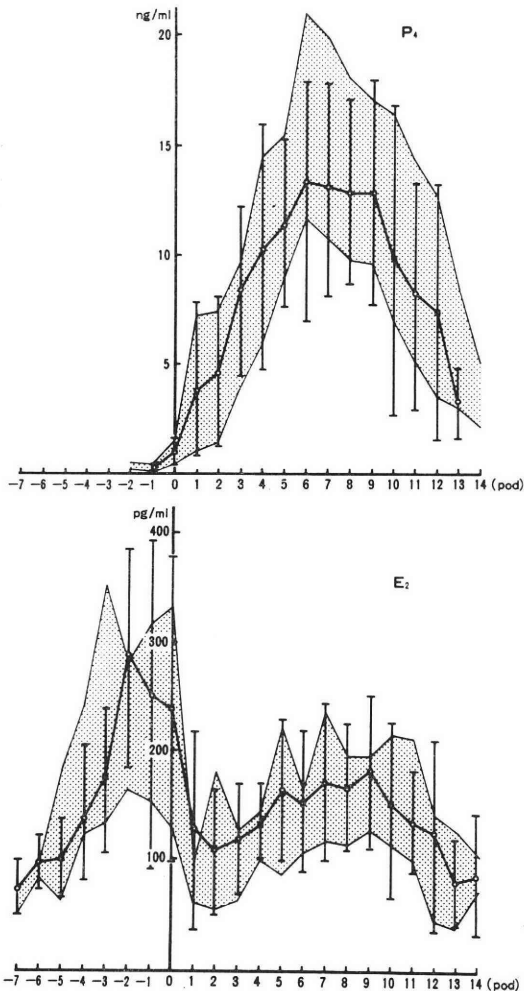


図 2 内膜正常型例の Progesterone, Estradiol の推移

遅延型を示す43例のホルモン値の各日の推移を表3に示した。そのうち P_4 , E_2 値の推移を図3に示した。その結果, P_4 値は LH surge 後4日目すなわち postovu-

latory day (pod) 4, pod 6はそれぞれコントロールに比較し低値の傾向 ($p < 0.05$) を, また pod 7のみ有意 ($p < 0.01$) に低値の結果であった。

一方, E_2 は LH surge-4日に有意 ($p < 0.01$) に低値を示したが, それ以外は卵胞期, 黄体期の各日ともコントロールと有意差がなく, ほとんどコントロールと同一の分泌パターンを示した。

このように本型を43例全体で統計処理すると明らかな P_4 分泌低下を示さない結果であった。そこで遅延型を示した43例を個々の症例毎に P_4 , E_2 分泌を分析した。

P_4 分泌の判定は以下のごとく行なつた。すなわち P_4 が黄体期間の初期, 中期, 後期のいずれの時期もコントロールの下限値 (M-SD) を上まわるものを正常 P_4 分泌例とした。逆に P_4 分泌異常例とは, 単に P_4 のピークが低値 [control の下限 (M-SD) 以下] な場合のみならず, 黄体期の初期, 中期, 後期のいずれか一つの時期, あるいはすべての時期でコントロールの下限 (M-SD) を下まわるものを P_4 分泌異常例とした。

以上の判定法に従い, 遅延型43例を症例毎に判定した結果, 以下の4型に分類し得た。

① type A の P_4 分泌異常を伴う遅延型 (8例)

前述の P_4 分泌の判定法より type A の P_4 分泌異常としたものが8例存在した。すなわち図4上段に示すようにこのタイプは shadow で示したコントロールに比較し, 黄体期初期および中期の P_4 surge がコントロールの下限 (M-SD) を下まわる低値で, さらに黄体期後期も同様に低く, 全黄体期間を通し P_4 が低値を推移するタイプである。

一方, E_2 は図4下段に示すごとく持続的低値を示す1例をのぞき卵胞期, 黄体期を通しコントロール範囲内を推移し, ほぼ正常な分泌動態を示した。

② type B の P_4 分泌異常を伴う遅延型 (11例)

遅延型のうち P_4 分泌異常 type B としたものが11例存在した。type B のそのホルモン分泌動態を図5に示した。

すなわち, このタイプの P_4 は黄体期初期から内膜診を行つた時期までコントロールに比較し有意 (pod 2, 3, 5, とも $p < 0.01$) に低値であり, 黄体期中期以降に急速に上昇し, コントロールの範囲内に入るタイプである。一方, E_2 は卵胞期, 黄体期を通じ一時的に低値を示す少数例が存在するもののおおむね正常範囲内を推移した。

③ type C の P_4 分泌異常を伴う遅延型 (4例)

遅延型のうち P_4 分泌異常を伴う type C 4例のホルモン分泌動態を図6に示した。すなわちこのタイプの P_4

表 3 コントロールおよび内膜遅延型43例の LH, FSH, E₂, P₄の経日的分泌動態

postovulatory day		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
LH (mIU/ml)	コントロール	14.6 ±6.1	20.0 ±8.4	23.7 ±4.3	22.8 ±7.5	25.7 ±6.1	27.6 ±6.7	57.1 ±22.3	116.1 ±81.2	24.2 ±8.7	29.1 ±15.9	23.3 ±11.1	17.0 ±4.7	16.4 ±6.9	14.4 ±7.0	11.3 ±3.8	12.4 ±4.4	15.0 ±8.2	11.1 ±3.9	8.5 ±4.5	17.3 ±4.1	11.3 ±2.6	10.7 ±7.3
	遅延型	21.0 ±6.0	22.0 ±10.9	18.0 ±10.0	18.8 ±7.3	26.9 ±8.6	27.5 ±13.9	68.4 ±28.7	117.3 ±65.9	51.0 ±29.3	27.6 ±16.7	20.3 ±6.8	19.2 ±10.8	14.6 ±7.1	19.6 ±8.5	11.7 ±5.2	12.2 ±4.8	12.5 ±4.8	8.3 ±3.6	9.9 ±4.7	8.7 ±3.5	11.3 ±3.7	5.8
FSH (mIU/ml)	コントロール	11.8 ±2.1	9.6 ±2.3	11.3 ±3.3	9.6 ±2.0	10.5 ±2.4	9.9 ±2.3	12.7 ±3.7	22.3 ±11.8	10.0 ±3.6	10.9 ±3.6	8.2 ±2.1	7.4 ±1.9	7.3 ±2.7	7.7 ±0.5	4.7 ±1.4	6.7 ±1.7	5.5 ±2.4	5.4 ±0.8	4.2 ±0.8	6.3 ±1.7	7.0 ±2.2	8.2
	遅延型	11.8 ±1.5	13.7 ±4.4	10.6 ±2.2	9.8 ±1.2	9.9 ±2.0	9.6 ±3.3	12.3 ±2.8	21.3 ±10.5	16.7 ±7.8	10.2 ±4.1	7.1 ±2.5	10.1 ±3.7	6.4 ±0.8	7.0 ±1.8	5.7 ±1.8	6.1 ±1.6	5.3 ±1.3	5.4 ±2.3	5.3 ±0.9	4.9 ±1.7	7.7 ±0.4	3.4
E ₂ (pg/ml)	コントロール	61.5 ±13.5	92.5 ±0.5	120.5 ±58.9	184.2 ±59.4	241.5 ±110.5	223.0 ±58.0	237.6 ±78.9	232.8 ±99.9	80.8 ±18.0	118.3 ±63.3	99.9 ±28.0	120.2 ±17.3	155.3 ±68.6	135.7 ±28.5	176.7 ±60.8	153.6 ±41.2	162.0 ±34.5	167.0 ±49.9	154.3 ±56.1	95.1 ±50.2	83.0 ±43.6	87.5 ±15.5
	遅延型	65.5 ±28.7	66.8 ±8.5	82.7 ±30.1	93.4 ±17.2 **	144.1 ±56.3	191.4 ±59.5	251.4 ±103.4	246.5 ±120.4	107.0 ±56.0	98.2 ±56.9	118.3 ±58.7	124.1 ±34.2	150.0 ±46.6	160.0 ±57.2	173.7 ±56.9	163.5 ±52.4	196.9 ±88.7	154.6 ±58.9	167.4 ±52.3	144.8 ±27.4	115.5 ±51.5	76.5 ±33.5
P ₄ (ng/ml)	コントロール	/	/	/	/	/	0.3 ±0.1	0.2 ±0.05	1.0 ±0.6	4.1 ±3.1	4.4 ±3.0	6.7 ±2.9	10.1 ±4.3	12.1 ±3.3	16.3 ±4.7	15.3 ±4.6	13.9 ±4.1	13.3 ±3.7	11.8 ±4.7	9.7 ±4.6	8.1 ±4.6	5.8 ±2.8	3.5 ±1.4
	遅延型	/	/	/	/	0.17 ±0.06	0.2 ±0.07	0.31 ±0.05	0.72 ±0.29	1.06 ±0.37	2.50 ±1.6	5.2 ±3.6	7.16 ±2.8	10.6 ±3.3	11.5 ±4.4	11.9 ±4.5 **	11.0 ±3.0	13.2 ±7.0	8.6 ±3.9	8.5 ±3.4	9.9 ±4.4	4.3 ±1.9	6.2 ±2.0

(*P<0.05, **P<0.01)

は内膜診実施の直前, すなわち黄体期中期頃より急速に低下し, 黄体期後期にコントロールの下限を下まわるタイプである。一方, E₂ は黄体期間を通し, 低値に推移する一例を除き残り3例は卵胞期, 黄体期とも正常範囲内を推移した。

④ type D の P₄ 分泌を伴う遅延型 (20例)

遅延型43例のうち type A, B, C の23例を除外した20例の P₄, E₂ の分泌動態を図7に示した。すなわち, このタイプの P₄ は黄体期初期, 中期, 後期とも control の下限を上まわる良好なレベルを終始維持するタイプである。また E₂ も一時的に高値, あるいは低値を示す数例を除き, ほぼコントロールと同様なレベルの推移を示した。表4に各 type の P₄, E₂ の推移を示した。

(2) 促進型

内膜像が促進型を示したものはわずか2例であるが, その P₄, E₂ の分泌動態を図8に示した。

すなわち, 2例とも P₄, E₂ ともほぼコントロール範囲内を推移する良好な分泌パターンを示す結果であった。

(3) 分離型

本型は形態学的には次の様な特徴を有する。すなわち内膜腺と間質が日付診上アンバランスなタイプである。

すなわち間質の日付診が内膜採取日と一致するか, 促進する一方, 腺形態が日付診上遅延する事により両者間にアンバランスが生じる形態である。このような分離型を示した9例のホルモン分泌動態を表5に示した。

このうち特に重要な P₄, E₂ の分泌動態を図9に示した。その結果, P₄ はコントロールと比較し, pod 8 のみ高値の傾向 (p<0.02) を示したにすぎず, 他の日は有意差がみとめられなかった。一方, E₂ は卵胞期黄体期の各日ともコントロールと極めて類似の分泌動態を示しコントロールと有意差がみられなかった。

さらに各自の E₂/P₄ ratio をコントロールと比較した。その結果, E₂/P₄ ratio は黄体期各日を通しコントロールとほぼ同一のパターンを推移した。

そこでさらに9例の個々の P₄, E₂ の推移を分析したのが図10である。その結果 P₄ はそのピーク値が25ng/ml 以上と高値を示す例が4例存在し, 一方残り5例はほぼコントロールの範囲内を推移し, この2群に分類し得た。

一方 E₂ は9例全例が卵胞期, 黄体期を通しほぼコントロールの範囲内を推移する結果であった。

(4) 特異型

本型の形態学的特徴は, 腺が分岐状に配列し腺上皮は,

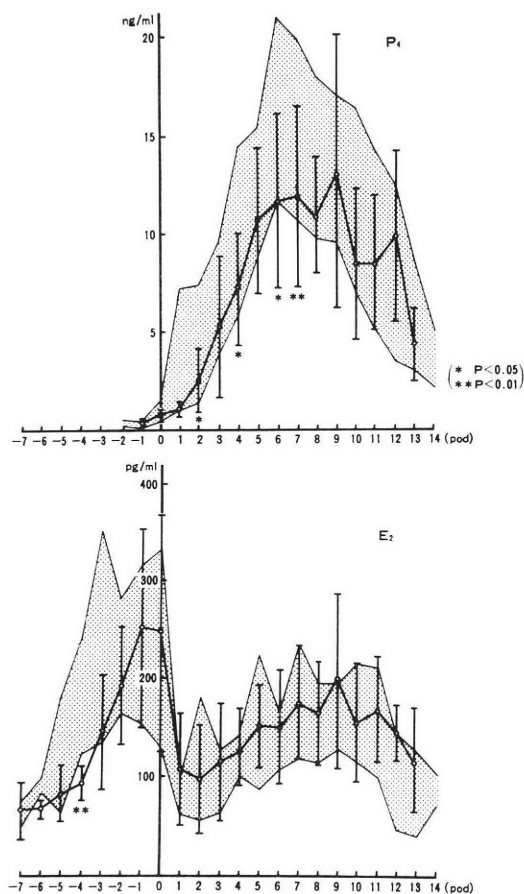


図 3 遅延型例の Progesterone, Estradiol の推移

非定型的形態を有し、また間質は強い浮腫と疎な間質細胞を有するため日付診が困難なものである。

これらの所見を有する特異型 4 例の P_4 , E_2 分泌の推移を図 11 に示した。その結果、 P_4 は 2 例がほぼコントロールの範囲内を推移し、残りの 2 例は type A に相当する P_4 分泌異常を示した。

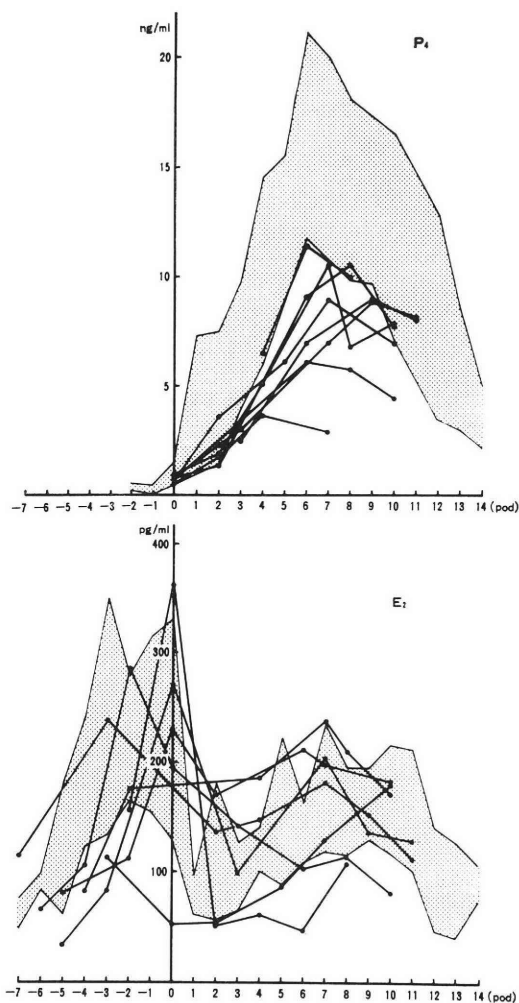
一方、 E_2 は卵胞期中期と黄体期初期に異常高値を示した 1 例を除き、残り 3 例はコントロール範囲内を推移した。

(小括)

以上の内膜形態とその内分泌的作用の中心となる P_4 との関連を表 6 にまとめた。

表の数値のうち、実線で囲んだ症例は内膜の形態と P_4 分泌との関係が一致する例である。すなわち正常内膜＝正常 P_4 分泌、異常内膜＝異常 P_4 分泌の関係のごとくである。

内膜正常型 68 例では 49 例、72.1% が正常な P_4 分泌を

図 4 type A の P_4 分泌異常を伴う遅延型の Progesterone, Estradiol 分泌の推移

示し、よく相関する関係を示した。しかし残り 19 例 27.9% は P_4 分泌異常を示した。その内訳は type A 3 例、type B 1 例、type C 15 例である。type A の 3 例、type B の 1 例の P_4 はいずれも P_4 レベルがコントロール下限よりわずかに低値であつたものである。

type C の 15 例は内膜診実施までは P_4 がコントロールと較べ、良好な分泌を示したものの、内膜診実施以降、急速に P_4 レベルが低下したため P_4 分泌異常と判定されたものである。

遅延型は 43 例中 23 例・53.5% が何らかの P_4 分泌異常を示した。しかし残り 20 例・46.5% は正常な P_4 分泌を有し、内膜形態と黄体機能に discrepancy な関係を示した。

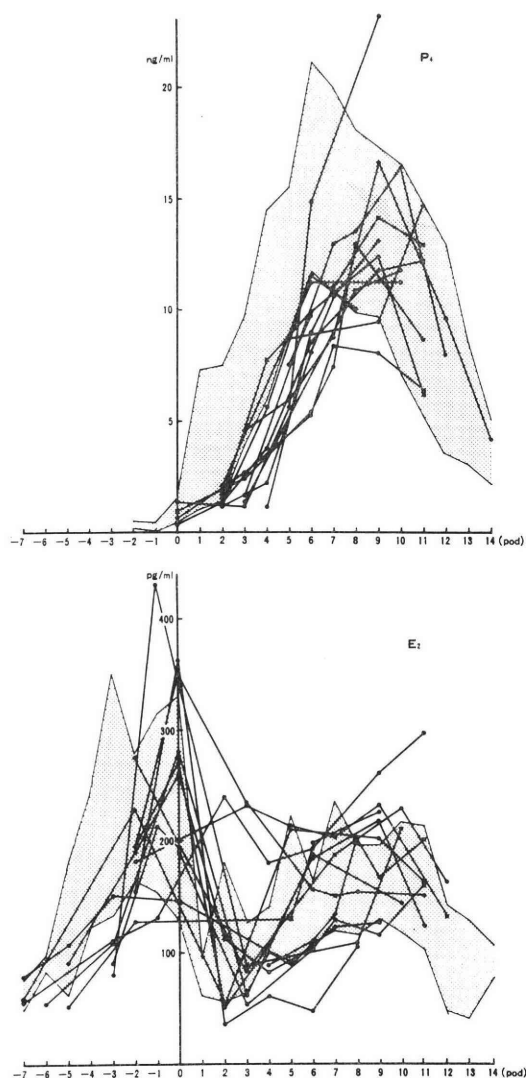


図 5 type B の P_4 分泌異常を伴う遅延型の Progesterone, Estradiol 分泌の推移

促進型の 2 例の P_4 はいずれも正常 P_4 分泌を有した。分離型の 9 例では、4 例は P_4 高値を、残り 5 例の P_4 , E_2 はコントロールの範囲を推移した。

特異型 4 例は、正常 P_4 パターンの 2 例と type A の P_4 分泌異常の 2 例に分けられた。

IV. 考 察

通常子宮内膜は卵巣ステロイドホルモンのターゲットオルガンとして直接その支配をうけダイナミックな経日的変化をおこす事はよく知られている¹⁾。

従つて卵巣ホルモン、特に黄体ホルモンの分泌異常は

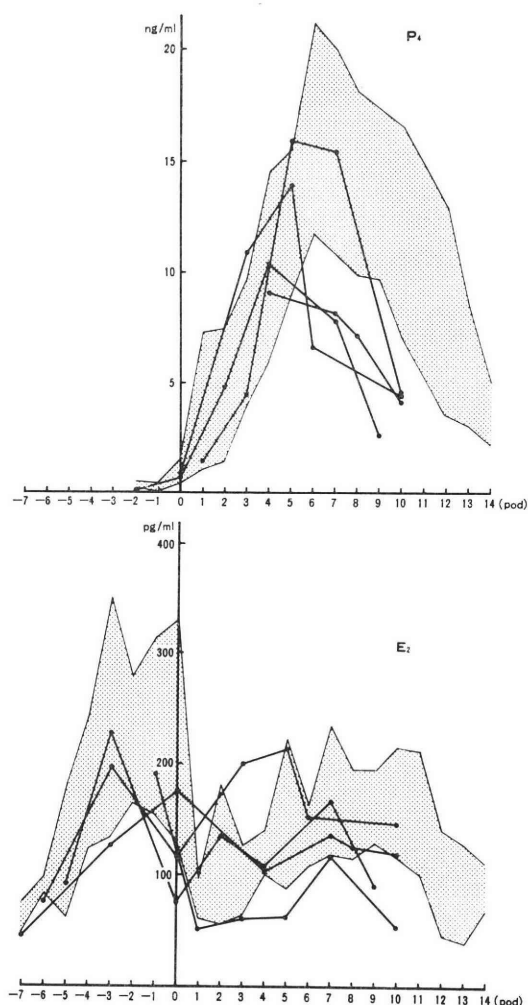


図 6 type C の P_4 分泌異常を伴う遅延型の Progesterone, Estradiol 分泌の推移

そのまま内膜に反映し、内膜異常を誘起せしめる事は既に多くの報告がある^{2,3)}。

また逆に内膜の機能的異常は黄体機能不全の重要な示標とされてきた^{4,5)}。

このように黄体機能と内膜との表裏一体の関係は通常生理学的に成立する事は明らかであるが、不妊例においても常にこのような関係にあるのであろうか。

今回著者は排卵性不妊患者における内膜、特に着床期における内膜の形態と progesterone(P_4), estradiol(E_2)を中心としたホルモン分泌動態との関連について検討した。

従来の報告を整理すると内膜の形態とホルモン分泌との関係は、主に内膜日付診による一致例 (in phase) と

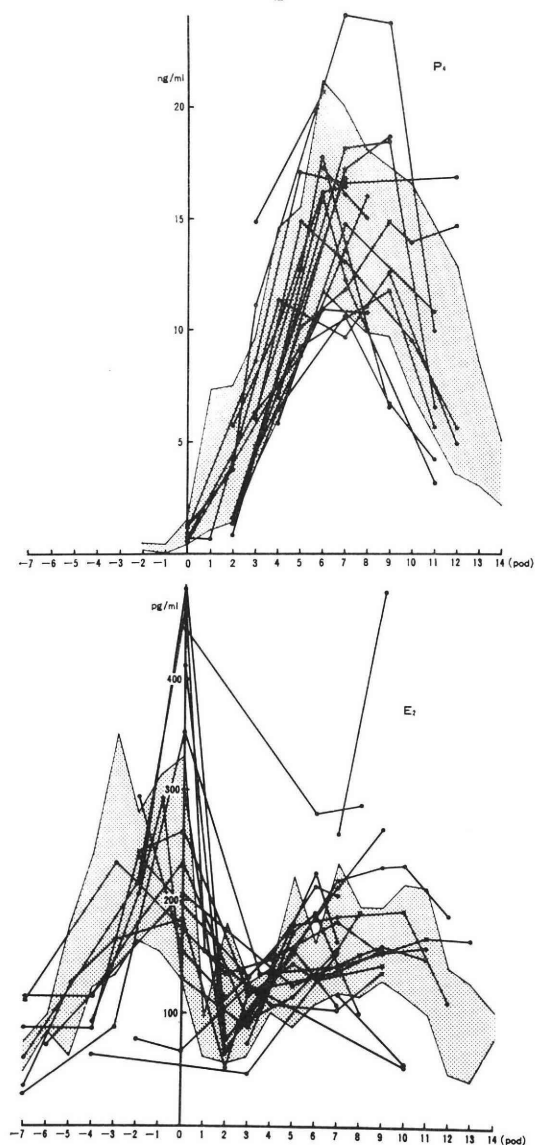


図 7 type D の P_4 分泌を伴う遅延型の Progesterone, Estradiol 分泌の推移

不一致例(out of phase)の P_4 分泌を比較したものが多い。すなわち不一致例では一致例に比較し末梢血中 P_4 が有意に低いとする報告^{6,7)}が多くみられる。一方両群の間の P_4 値には有意な差はみられないとの報告⁸⁻¹⁰⁾も少なくない。

このように両者の関連について全く異なる見解が報告されているが、その原因は次の3点に集約されると思われる。その第1点は内膜診実施時期がさまざまである事、第2点はホルモン測定、特に P_4 を one point で測

定するか、連続的に定量するかに差がある事、第3点は内膜組織診断、特に異常内膜像の診断基準の相違がその主な原因と思われる。

まず第1点の内膜診実施時期の問題についてである。当然の事ながら本法を分泌期に行なう事は異論のないところであるが、黄体後期は全期間のホルモン分泌を反映するとの考えから、分泌後期が最適とする見解や、あるいは胎芽への影響を考慮に入れ、月経開始直後に行なうべきとする意見もある。

しかし現在の不妊症における内膜診の意義は内膜像から黄体機能を推定することよりも内膜がいかなる着床環境を形成しているかを判定する事にあるように思われる。その点から内膜診の実施時期は排卵後6~7日目を中心とする着床期以外はあり得ないであろう。

第2の問題点は黄体機能の判定法としての P_4 定量の方法である。

従来の報告のうち正常内膜(in phase)例と異常内膜(out of phase)例との間の P_4 のレベルには有意差が存在しないとの Cook⁹⁾, Annos⁹⁾, 楠田¹⁰⁾の結果は、内膜診実施時期での one point assay によるものである。本法ではこの時点での P_4 レベルは判定し得ても、それがいかなる過程を経てそのレベルにいたったかは不明である。Black¹¹⁾, 楠原¹²⁾がいうように one point assay により黄体機能を把握する事は問題があり、一周期を通した P_4 測定が理想的である。

しかし日常臨床上、 P_4 をルーチンに連続的に定量する事は困難である。以上の点から実施可能かつ信頼のおける方法として楠原¹²⁾, Abraham¹³⁾ がいうように黄体期初、中、後期での3 point での測定が最少限必要であると思われる。

第3の問題点は内膜の組織診についてである。従来の報告は Noyes¹⁾の診断基準により内膜採取日(chronological dating)と内膜像(endometrial dating)との関係より一致型(in phase), 不一致(out of phase)に分離し、特に後者のうち2日以上ズレがある場合を全て黄体機能不全内膜と診断してきた。しかし、日付診不一致の内膜をさらに形態学的に詳細に分析してみると、蜂屋¹⁴⁾が指摘するように、単なる日付診上の遅延ばかりではなく、逆の促進像、あるいは腺と間質のアンバランス像、さらには特異な形態のため日付診が困難な像など極めて多彩にわたる事が明らかにされている。したがってこれらさまざまな内膜像を示すものを out of phase の名のもとに包括し、in phase 例とホルモン動態を比較する事に無理がある事は明らかである。そこで今回、著者は、内膜形態とホルモン分泌動態との関連を明らかにす

表 4 P₄ 分泌パターンより分類した遅延型の P₄, E₂ の分泌動態

postovulatory day		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
E ₂ (pg/ml)	コントロール	61.5 ±13.5	92.5 ±0.5	120.5 ±58.9	184.2 ±59.4	241.5 ±110.5	223.0 ±58.0	237.6 ±78.9	232.8 ±99.9	80.8 ±18.0	118.3 ±63.3	99.9 ±28.0	120.2 ±17.3	155.3 ±68.6	135.7 ±28.5	176.7 ±60.8	153.6 ±41.2	162.0 ±34.5	167.0 ±49.9	154.3 ±56.1	95.1 ±50.2	83.0 ±43.6	87.5 ±15.5
	A (n=8)	116.0 ±8.2	65.0	52.0	93.5 ±11.5	14.4 ±67.4	164.2 ±67.9	251.2 ±114.4	97.5 ±56.1	120.0 ±21.0	130.3 ±52.2	87.0	125.7 ±70.3	188.0 ±40.0	155.8 ±45.8	145.0 ±8.0	157.0 ±38.4	120.0 ±8.0					
	B (n=4)	57.3 ±8.2	54.0	81.0 ±28.0	108.6 ±25.2	199.7 ±45.8	257.7 ±126.5	238.3 ±68.9	114.7 ±88.7	120.8 ±85.3	124.3 ±39.5	161.0 ±53.9	151.1 ±38.2	160.2 ±28.9	148.5 ±34.4	203.3 ±43.9	219.5 ±9.5	180.0 ±56.8	146.0 ±16.0				
	C (n=11)	43.0	77.0	93.0	184.0 ±42.4	191.0	288.9 ±129.4	163.0	73.4	107.0	132.3 ±16.3	155.0 ±24.6	188.8 ±61.7	190.2 ±68.8	181.8 ±68.3	231.4 ±110.7	160.3 ±79.4	171.2 ±45.8	144.2 ±31.6	115.5 ±51.5			
	D (n=20)	65.0 ±30.5	71.0	127.0	93.4 ±19.1	131.0 ±43.0	201.4 ±58.7	293.0	288.9 ±129.4	163.0	73.4	107.0	132.3 ±16.3	155.0 ±24.6	188.8 ±61.7	190.2 ±68.8	181.8 ±68.3	231.4 ±110.7	160.3 ±79.4	171.2 ±45.8	144.2 ±31.6	115.5 ±51.5	
P ₄ (ng/ml)	コントロール						0.3 ±0.1	0.2 ±0.05	1.0 ±0.6	4.1 ±3.1	4.4 ±3.0	6.7 ±2.9	10.1 ±4.3	12.1 ±3.3	16.3 ±4.7	15.3 ±4.6	13.9 ±4.1	13.3 ±3.7	11.7 ±4.7	9.7 ±4.6	8.1 ±4.6	5.8 ±2.8	3.5 ±1.4
	A (n=8)							0.67 ±0.1	1.9 ±0.8	2.9 ±0.6	5.5 ±1.2	6.09 ±2.2	8.92 ±2.9	8.02 ±2.1	8.3 ±1.1	7.9 ±1.4	6.8 ±2.0	6.2 ±2.0					
	B (n=4)							0.76 ±0.3	1.5 ±0.08	2.3 ±1.1	4.27 ±2.9	7.0 ±1.3	9.3 ±2.9	9.8 ±2.0	12.4 ±1.1	19.9 ±7.6	14.2 ±3.3	10.14 ±3.3	8.8 ±0.8				
	C (n=11)								7.74 ±3.3	9.7 ±0.7	14.9 ±1.0	6.67 ±3.6	10.4 ±3.6	7.13 ±3.6	2.72 ±3.6	4.35 ±3.6							
	D (n=20)							0.8 ±0.3	0.69 ±1.9	2.7 ±2.2	6.6 ±2.1	8.5 ±2.1	12.1 ±2.8	15.7 ±3.3	15.5 ±3.4	13.2 ±2.3	15.7 ±4.9	11.7 ±2.2	7.4 ±3.1	10.5 ±5.3	4.3 ±1.9	8.2 ±1.9	

(* P<0.05, ** P<0.01)

るには先にあげた3つの問題点を克服すべく、① 内膜診の実施時期を着床期に限定し、特にその実施日 (chronological dating) の判定は LH surge の日から正確に算定し、② ホルモン測定は卵胞期中期から開始し、一周期を経日的、連続的に行ない、③ 内膜診断、特に異常内膜はその形態学的特徴所見より細分し、それぞれの内分泌環境を分析した。

まず正常型である。本型を示した68例の P₄, E₂ 分泌動態はコントロールと極めて類似したパターンを示した。

この事は当然の事ながら正常な着床期内膜を形成せしめるためには良好な P₄, E₂ 分泌が必要である事を意味している。しかし68例の P₄ 分泌を一例づつ追跡してみると、表6に示したように19例もの例が黄体期のいずれかの時期に P₄ レベルの低下を有し、そのうち15例78.9%が type C の P₄ 分泌異常、すなわち内膜診実施以降の黄体期後期にかけ、P₄ レベルが急速低下を示した事は注目し値しよう。

すなわちこれらの例では内膜診を実施した着床期までの P₄ 分泌は正常であるものの、それ以降の P₄ 分泌に異常を有するものである。このような黄体期中期以降の急速な P₄ レベルの低下を示す例は橘原¹²⁾, Sholler¹³⁾ら

が既に指摘しているが、その原因として黄体の維持機構に異常が存在するものと考えられるが、その機序については不明である。

このような黄体期中期以降の急速な P₄ 低下は BBT 上、高温相期間の短縮をもたらし、また黄体期後期の内膜異常へと移行する可能性が考えられる。飯塚¹⁶⁾は同一例において着床期と分泌期後期の2回内膜診を行ない、その間の内膜像の推移を検討した結果、着床期で内膜診が一致した33例中3例が分泌期後期では遅延型を示したと報告しており、著者が先にのべた正常型のうち type C の P₄ 分泌異常を伴う例は黄体期中期以降の内膜に異常が発生する可能性が充分考えられる。

つぎに異常内膜とその内分泌学的背景について考察してみたい。

初めに出現頻度が最も高い遅延型43例である。本型は従来より Gilliam⁴⁾のいう inadequate secretion phase endometrium, Noyes¹⁷⁾らの underdeveloped secretory endometrium と呼ばれたものに相当し、黄体機能不全に伴う代表的な内膜形態とされてきたものである。本型の背景には黄体機能不全、すなわち P₄ 分泌不全があるとされてきた。

たしかに Jones⁸⁾, Shepard¹⁸⁾が明らかにしたようにに

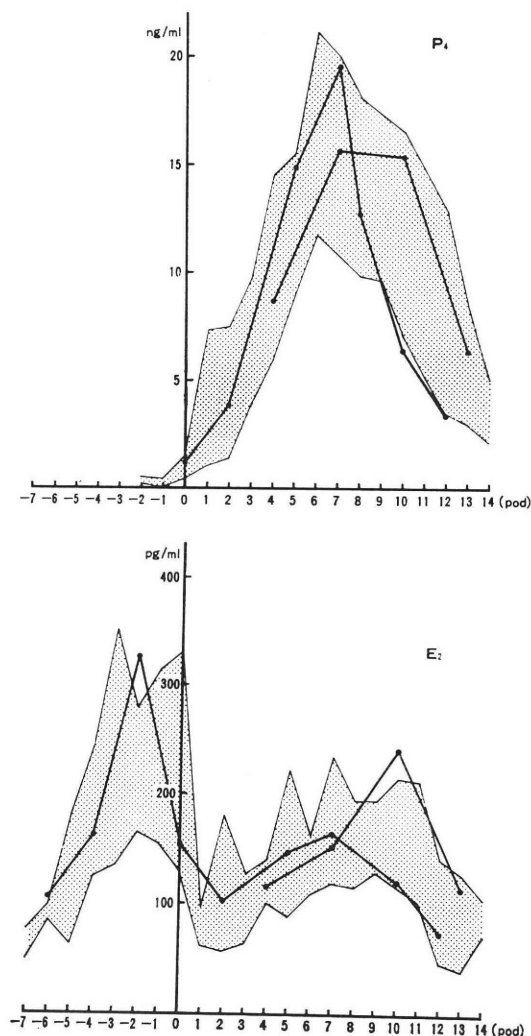


図 8 促進型の Progesterone, Estradiol 分泌推移

遅延型の P₄ 値は正常例に比較し有意に低値であるとの報告も少なくなく、当然予想し得る事である。しかし一方、Cook⁸⁾, Rosenfeld¹⁹⁾が指摘した様に着床期における遅延型と正常型の P₄ レベルを比較した場合、後者は確かに低値ではあるが、両者間に有意差はなくオーバーラップする例が少なくないとも指摘している。

今回の著者の成績はまさにこれと一致する結果であった。すなわち遅延型43例全例での P₄ の経日的変化を各日毎に分析してみると、P₄ レベルが有意に低値なのは排卵後7日目のみであり、2, 4, 6日は低値の傾向を示したにすぎない結果であった。ではなぜこのような結果にいたったかを明らかにするために43例を P₄ 分泌により個々の症例毎に分析した。

その結果は先に述べた様に3型に分類し得た P₄ 分泌異常を伴う23例と、黄体期間を通し全く正常な P₄ レベルを維持しながらも遅延型を示す20例に大別し得た。

前者のうち type A としたものは全黄体期間を通し P₄ レベルが低値なもので、従来のいわゆる黄体機能不全の代表的なタイプである。低活性の P₄ は当然の事ながら内膜の不成熟、すなわち日付診の遅延を誘発せしめる。木川²⁰⁾ Sherman²¹⁾はこのような P₄ の低活性型では P₄ 同様 E₂ も低値であると報告しているが、今回の著者の成績では卵胞期、黄体期を通し E₂ レベルは必ずしも低値ではなく、また LH, FSH 分泌にも著変はみられなかった。いずれにせよ本型の原因には何らかの機序により顆粒膜細胞の黄体化が不十分である事が背景にあるためと思われる。

次に遅延型のうち type B の P₄ 分泌異常を示した例が11例存在した。このタイプは P₄ のピーク値は正常値を示すため一見、正常に見えるが、そこにいたる経過を経日的に追跡してみると、内膜診実施以前の黄体期初期～中期が有意に低値な事が特徴である。この現象が究極的に着床期の内膜を未成熟なものにしている事が明らかである。Radwanska²²⁾は midluteal phase での P₄ の一回測定により黄体機能を十分に把握可能であるとしているが、本タイプのごとくでは黄体期初期での低 P₄ 分泌を見逃す可能性もおこり得るであろう。

本型の P₄ 分泌異常の原因は何らかの機序により黄体の形成の遅延がその背景にあるものと考えられる。

つぎに type C の P₄ 分泌異常を示したものが4例存在した。これらの P₄ 分泌動態は黄体期初～中期は良好なレベルを維持するものの、内膜診実施前より急速に低下し、さらに後期にいたって著明に低下し月経にいたるタイプである。Strott²³⁾は short luteal phase を示す例の中で著者の type C とほぼ同一の P₄ 分泌動態を示すものを報告しているが、その原因として卵胞期における FSH の相対的分泌低下がその原因としているが、今回の著者の結果では LH, FSH とも明らかな分泌異常は認められなかった。その成因は不明であるが何らかの機序により早期の黄体の退縮がその背景にあるものと思われる。

最後に遅延型内膜のうちその P₄ 分泌パターンより type D としたものが20例存在した。

本型の20例は全黄体期間を通し P₄, E₂ レベルはコントロールの下限 (M-SD) を上まわる良好な分泌レベルを推移する。また E₂ も卵胞期、黄体期の全期間を通し、一時的低値あるいは高値を示す例が少数ながら存在するもののおおむねコントロールの範囲内を推移した。この

表 5 分離型の E₂, P₄ の経日的分泌動態と E₂/P₄ ratio

postovulatory day		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
E ₂	コントロール	61.5 ±13.5	92.5 ±0.5	120.5 ±58.9	189.2 ±59.9	241.5 ±110.5	223.0 ±58.0	237.6 ±78.9	232.8 ±99.9	80.8 ±18.0	118.3 ±63.3	99.9 ±28.0	120.2 ±17.3	155.3 ±68.6	135.7 ±28.5	176.7 ±60.8	153.6 ±41.2	162.0 ±34.5	167.0 ±49.9	154.3 ±56.1	95.1 ±50.2	83.0 ±43.6	87.5 ±15.5
	(pg/ml) 分離型	/	/	/	112.0 ±4.0	150.5 ±51.7	290.0	237.8 ±103.7	/	56.0 ±7.8	80.0 ±8.0	120.3 ±36.0	135.0 ±29.0	155.3 ±21.8	171.8 ±32.4	160.0 ±47.1	145.0 ±9.3	143.0	148.3 ±61.7	164.0 ±50.8	/	/	/
P ₄	コントロール	/	/	/	/	/	0.2 ±0.05	1.0 ±0.6	4.1 ±3.1	4.4 ±3.0	6.7 ±2.9	10.1 ±4.3	12.1 ±3.3	16.3 ±4.7	15.3 ±4.6	13.9 ±4.1	13.3 ±3.7	11.7 ±4.7	9.7 ±4.6	8.1 ±4.6	5.8 ±2.8	3.5 ±1.4	/
	(ng/ml) 分離型	/	/	/	/	/	/	/	/	2.0 ±0.6	9.3 ±1.1	12.4 ±4.5	18.1 ±9.5	22.4 ±6.2	15.9 ±6.7	26.2 ±11.0	11.6 ±2.0	15.0 ±3.9	16.4 ±12.6	7.9 ±2.0	/	/	/
E ₂ /P ₄	コントロール	/	/	/	/	/	/	/	/	37.4 ±22.0	24.6 ±14.6	18.8 ±11.4	15.7 ±7.4	15.6 ±6.6	15.4 ±6.1	15.4 ±6.0	17.0 ±6.3	20.6 ±6.2	22.3 ±8.8	16.6 ±5.0	26.4 ±0.5	11.9	/
	ratio 分離型	/	/	/	/	/	/	28.8 ±10.3	28.8 ±10.3	9.2	10.4 ±2.3	11.5 ±7.7	9.6 ±2.8	12.7 ±4.6	9.4 ±4.5	12.8 ±1.6	10.3 ±2.7	12.2 ±6.5	21.3 ±5.0	/	/	/	/

(* P<0.02, ** P<0.01)

ように本型は正常な黄体機能を有しつつ着床期内膜が遅延するものであり、内膜が遅延する原因はホルモン分泌異常ではなく、それに対する内膜の反応性の異常がその原因と考えられたものである。このような卵巣ホルモンに対する内膜の反応性の不全は従来より内膜のレセプターの面から検討されている。Levy²⁴⁾によれば形態学的に分泌不全内膜を示す不妊例では内膜中のエストラジオールレセプター、特に核レセプターが減少し、プロゲステロンレセプターも相対的に低いと報告している。

また Keller²⁵⁾によれば内膜の間質においてプロゲステロンレセプターが欠如するため、腺は正常に分泌化するものの、間質には前脱落膜化がおこらない特異な例、psuedocorpus luteum insufficiency の例を報告している。

また村上²⁶⁾によれば着床期の日付診不一致内膜と正常内膜を比較した場合、末梢血中の E₂, P₄ には有意差がないものの、前者では内膜中のエストラジオールレセプター、プロゲステロンレセプターともに有意に低値であると報告している。

今回著者は内膜中のレセプターを検索していないが、これらの報告はまさに著者の type D と一致するものであり、その背景に内膜レセプター異常に基づくであろう卵巣ホルモンに対する反応性の不全が原因として存在するものと考えられた。この事は岡田²⁷⁾が強調するように

黄体期不全内膜は“ホルモンおよびその反応系の異常により子宮内膜に着床または着床維持不全がもたらされるもの”のうちの type D がまさに反応系の異常に相当するものであるといえる。

次に促進型である。これら2例の P₄, E₂ 分泌は頭初の予想に反し過剰分泌ではなく、完全に正常範囲内を推移した。この結果は pregnandiol にて比較した飯塚¹⁶⁾の結果とも一致するものであるがこのような内分泌環境でなぜ促進像を示すかは不明である。

次に分離型について考察してみたい。本型の形態学的特徴は腺と間質の日付診上の不一致、すなわち両者のアンバランスが認められる事にある。両者のアンバランスな状態は腺、間質の組み合わせより多数考え得るが実際上は楠原²⁸⁾が既に報告したごとく腺の成熟が遅延する事に加え、間質が正常に成熟するため両者間にアンバランスが生じるものが殆んどである。このような腺、間質のアンバランスは Glass²⁹⁾が指摘した secretory hypoplasia と形態学的に類似するものであるが、Tredway³⁰⁾はこの所見は黄体機能不全の重要な示標であり、多分 estrogen, progesterone 比に問題があるであろうと推定している。一方、細田³¹⁾は著者と同様の形態を有する“分離異相型”の内分泌背景を尿中 estrogen, pregnandiol より検討しているが両者とも正常型内膜例と比較し著変

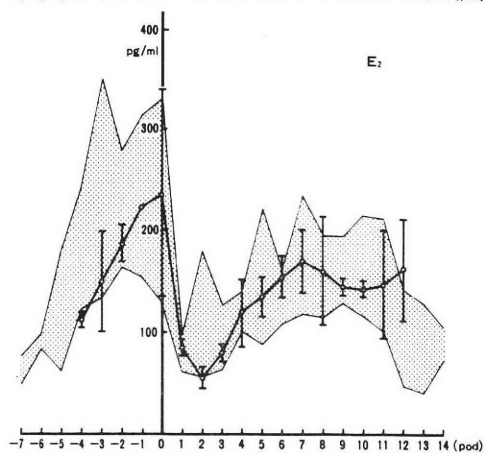
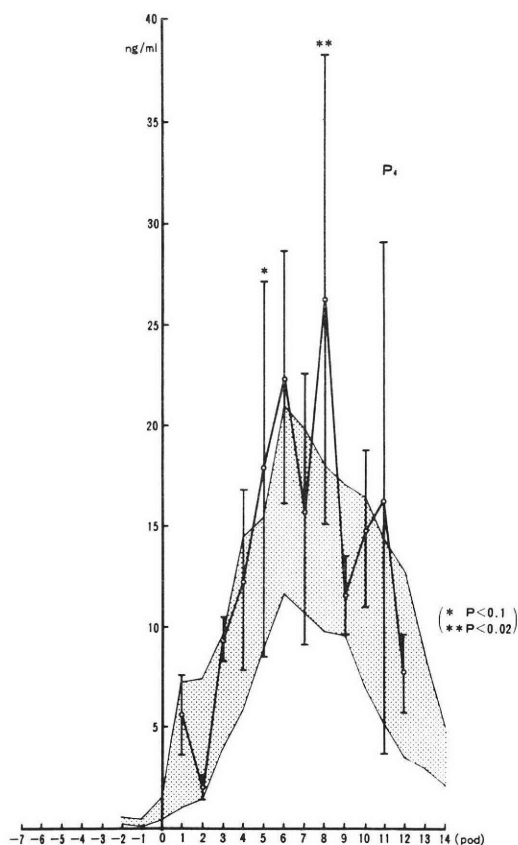


図 9 分離型の Progesterone, Estradiol 分泌の推移

はみられなかったと報告している。

今回、著者も分離型を示す 9 例の E_2/P_4 ratio を検討した結果、本型の E_2/P_4 ratio は排卵後 10 日目のみ有意に低値であるものの、他の日はコントロールと有意差がみられなかった。そこで遅延型と同様に個々の症例毎に

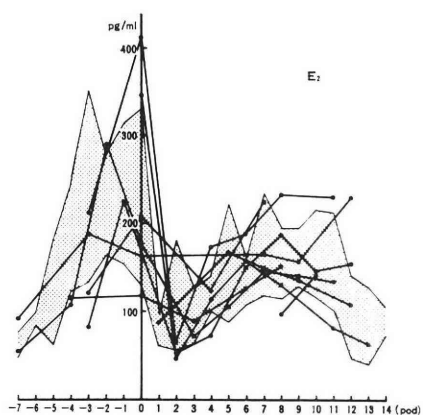
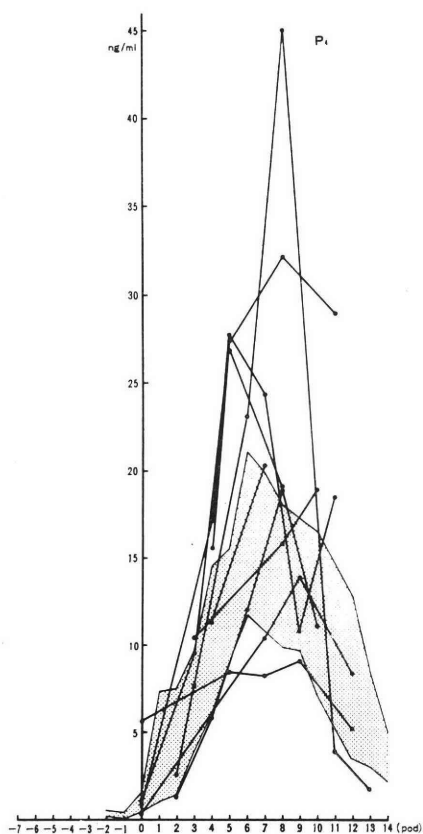


図 10 分離型の症例毎の Progesterone, Estradiol 分泌の推移

その P_4 , E_2 分泌動態を分析した結果、高 $[P_4]$ + 正 $[E_2]$ を有する 4 例と、正 P_4 + 正 E_2 を有する 5 例の 2 群に分類し得た。

前群の 4 例は高 $[P_4]$ のために E_2/P_4 ratio にアンバランスが生じたものであり、その結果、腺-間質間の日付診上の解離を生じたものと考えられる。ここで興味あ

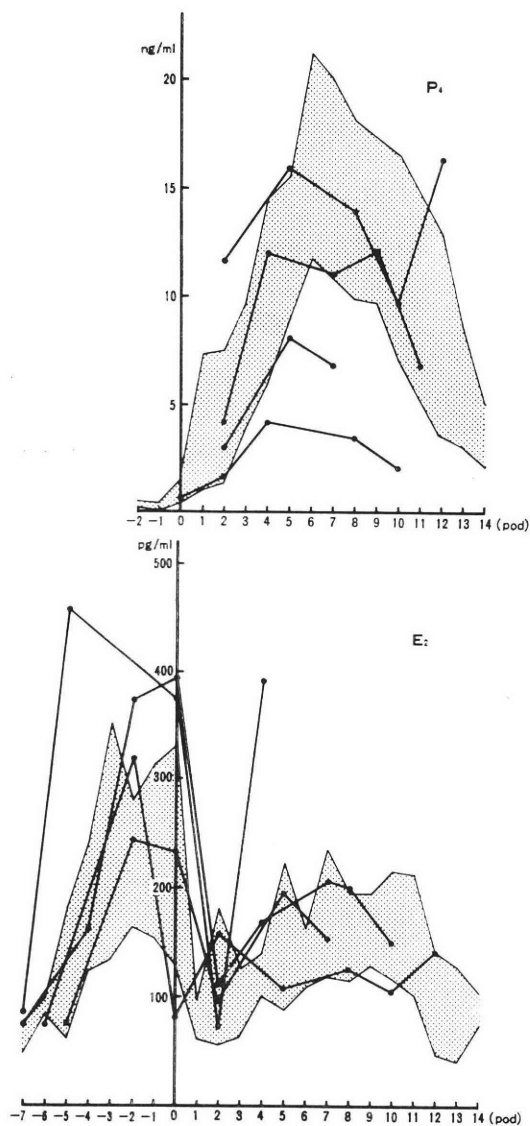


図 11 特異型の Progesterone, Estradiol 分泌の推移

る事は E_2/P_4 ratio のアンバランスは estrogen の分泌低下によるものではなく逆に P_4 の分泌亢進によるものであり、それが相対的に低 E_2 状態を引き起し腺の成熟を抑制したものであると考えられる点である。事実 Good³²⁾は去勢雌サルに estrogen priming の後, estradiol, progesterone を投与し正常分泌期内膜を得られる事を確認した後, estradiol を一定にし, progesterone のみ投与量を増加したところ, 内膜間質の強い浮腫, 血管増生, 間質前脱膜細胞の発達を生じたが, 一方, 腺は退行性におちいり腺, 間質の両者にアンバランスが生

表 6 内膜形態と黄体機能との関連

		P ₄ 分泌			
		正 常 (D)	異 常 (type)		
内 膜 形 態	正常型 (68)	49	3	1	15
	遅延型 (43)	20	8	11	4
	促進型 (2)	2	—	—	—
	分離型 (9)	9 (4)	—	—	—
	特異型 (4)	2	2	—	—

じる事を実験的に証明している。

このように高 $[P_4]$ 分泌は腺の分泌化を抑制するという点で問題であり, この意味で P_4 値が高ければ良いというものではない。この事は一般的に黄体機能不全の治療に際して画一的な progesterone の補充的投与は内膜の面からむしろ逆効果ともなり得る場合もある事を示唆しているものと思われる。

一方, 分離型のうち他の 5 例は E_2 , P_4 ともにほとんど正常な分泌動態を示した事から, その成因は前 4 例と旨を異にしている。すなわち E_2 , P_4 のアンバランスが原因ではなく, E_2 , P_4 に対する内膜, 特に腺の感受性の低下がその原因と考えられるものである。このように内膜の腺, 間質の 2 つの element のうち一方だけが反応不全を示す例は Keller²⁵⁾により pseudocorpus luteum insufficiency として報告されているが, これと同様にこの 5 例の原因として腺のみが卵巣ステロイドに対するレセプターの異常が存在し, 本型のような形態学的所見をとるものとも考えられる。

しかし, 杉本³³⁾が指摘するようにこれらの例では単に血中ホルモンレベルや内膜レセプターレベルのみならず, 内膜栄養血管の透過性も考慮に入れる必要はあるであろう。

最後に特異型の 4 例についてである。

本型の形態学的特徴を要約すると, 腺は樹枝状に分岐し, 腺腔は鋸歯状で, その腺細胞は穀子形—低円柱状, 核は大きく, N/C 比は大である。

また間質は著明な浮腫と細胞数の減少, 血管増生の低下を有する。このような特異的所見から日付診が困難である事から特異型としたものである。これらは従来の報告のうち河合³⁴⁾の報告した Atypische Sekretionsphase と類似するものである。

これらの 4 例の個々の P_4 , E_2 分泌動態をコントロー

ルと比較すると、正常 P_4 の 2 例と、type A に属する P_4 分泌異常を示す 2 例に細分し得た。細田³¹⁾によれば本型と類似の内膜像を示す“分泌不全型”では、卵胞期の尿中 estrogen が高値であると報告しているが、著者の 4 例にも卵胞期に高 $[E_2]$ 例が 2 例存在したが症例が 4 例と少数なため、その内分泌環境の特徴についてはなお結論し得ない結果であった。

V. 結 語

排卵性不妊婦人 126 例の着床期子宮内膜を形態学的に分析し、その背景となるホルモン環境を特に卵巢ステロイドホルモンの分泌動態よりとらえ、両者の関連性について検討した。その結果以下の結論を得た。

1) 日付診一致の内膜正常型例は 68 例・54.0% であり、逆に多彩な形態を示す異常型は 58 例・46.0% に達した。

2) 正常型 68 例の gonadotropin, E_2 , P_4 の分泌は全体としてコントロールと極めて類似の分泌動態を示したが、症例を個々に分析すると 19 例は P_4 の異常分泌を示し、その大部分は黄体期後期に急速に P_4 が低下を示す例であった。

3) 遅延型 43 例を P_4 分泌動態より分析すると 23 例は type A, B, C の 3 型のいずれかに属する P_4 分泌異常を示した。したがってこれらの内膜遅延の原因は黄体機能不全が原因と考えられた。しかし残り 20 例は P_4 , E_2 ともコントロールと殆んど同一の分泌を示し、遅延の原因は卵巢ステロイドホルモンに対する内膜の反応性低下が原因と考えられた。

4) 促進型の 2 例では E_2 , P_4 とも正常範囲内を推移した。

5) 分離型の 9 例のうち 4 例は高 $[P_4]$ + 正 $[E_2]$ 分泌を示した。これらでは高 $[P_4]$ が腺の成熟に抑制的に作用したものと考えられた。一方、他の 5 例は正 $[P_4]$ + 正 $[E_2]$ 分泌を有し、これらでは腺成分のみが E_2 , P_4 に対する感受性が低下したものと考えられた。

6) 特異型の 4 例の P_4 は正常 2 例、 P_4 異常 2 例に分けられ、また一部に卵胞期の高 E_2 を有した例が存在したが、症例数が少ないため内分泌学的特徴に関し結論を下すにはいたらなかった。

7) 以上の結果より着床期内膜の異常（黄体期不全内膜）の原因の一部は P_4 分泌異常、すなわち黄体機能不全によるものであるが、一部は内膜の反応性の異常がその原因である事が明らかとなった。

8) 従って不妊患者の着床環境を把握するにはホルモン測定に加え、着床期の内膜形態の分析の両面から総合

的に把握する事が診断、治療に不可欠であるとその結論を得た。

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

また本研究の遂行に終始御指導いただいた楠原浩二講師に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第 36 回日本産科婦人科学会総会（仙台）において発表した。

文 献

- 1) Noyes, R. W., Hertig, A. T. and Rock, J.: Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.*, 1: 3, 1950.
- 2) Jones, G.: Luteal phase defect. *Progress in infertility*. p229, Boston, Little, Brown Co., 1968.
- 3) Gautray, J. P., Colin, M. C., Vielh, J. P. and Brux, J.: Luteal insufficiency; Endometrial and Endocrine Correlates, *The Endometrium, Hormonal Impacts*. p. 123, edited by Jean de Brux, Plenum Publishing Co., New York and London, 1980.
- 4) Gilliam, J. S.: Study of the inadequate secretion phase endometrium. *Fertil. Steril.*, 6: 18, 1955.
- 5) Wentz, A. C.: Physiologic and clinical considerations in luteal phase defect. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 22: 169, 1979.
- 6) Jones, G. S., Askel, S. and Wenz, A. C.: Serum progesterone values in the luteal phase defects. *Obstet. Gynecol.*, 44: 26, 1974.
- 7) Radwanska, E. and Dwyer, G. M.: Plasma progesterone estimation in infertile women and in women under treatment with clomiphene and chorionic gonadotropin. *J. Obstet. Gynecol., Br. Commonw.*, 81: 107, 1974.
- 8) Cook, I. D. and Morgan, C.: Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile Women. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, 79: 647, 1972.
- 9) Annos, T., Thompson, I. E. and Taymor, M. L.: Luteal phase deficiency and infertility, *Difficulties encountered in diagnosis and treatment*. *Obstet. Gynecol.*, 55: 705, 1980.
- 10) 楠田雅彦, 倉野彰比古, 中村正彦, 永田行博: ヒト黄体機能に関する研究、一排卵性機能性不妊婦人の排卵期下垂体ゴナドトロピン値と黄体機能一, *日産婦誌*, 27: 413, 1975.
- 11) Black, W. P., Martin, B. T. and Whyte, W. G.: Plasma progesterone concentration as an index of ovulation and corpus luteum function in normal and gonadotropin-stimulated menstrual cycles. *J. Obstet. Gynecol.*,

- Br. Commonw., 79: 363, 1972.
- 12) 楠原浩二, 横山 敬, 松本和紀, 村江正始, 木村英三, 安江育代, 小田原靖, 蜂屋祥一: ホルモン分泌動態からみた黄体機能不全の病型分類, 産婦の実際, 33: 253, 1984.
 - 13) Abraham, G. E., Maroulis, G. B. and Marshall, J. R: Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet. Gynecol.*, 44: 522, 1974.
 - 14) 蜂屋祥一: 現代産科婦人科学大系, 第7巻A, 病理組織検査法: p166, 中山書店 (東京), 1972.
 - 15) Sholler, R., Nahoul K. and Blacker, C.: Biological evaluation of corpus luteum function, in "The Endometrium, Hormonal Impacts" ed. Jean de Brux, Mortel, R, Gautray, J. P, p. 81, Plenum Press, New York and London, 1980.
 - 16) 飯塚理八: 第23回日産婦学会宿題報告要旨, 1971.
 - 17) Noyes, R. W.: The underdeveloped secretory endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 77: 929, 1959.
 - 18) Shepard, M. K. and Sntnuria, Y. D.: Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function. *Fertil. Steril.*, 28: 541, 1977.
 - 19) Rosenfeld, D. L., Chudow, S. and Broason, R.: Diagnosis of luteal phase inadequacy, *Obstet. Gynecol.*, 56: 193, 1980.
 - 20) 木川源測, 目崎 登, 森 宏之, 桑原慶紀, 水口弘司, 坂元正一: 機能性不妊婦人の血中 LH, FSH, Estradiol, Progesterone および17-OH-Progesterone —黄体機能不全周期と正常周期の比較—. *日産婦誌*, 28: 1165, 1976.
 - 21) Sherman, B. M. and Korenman, S.: Measurement of serum LH, FSH, Estradiol and Progesterone in disorders of the human menstrual cycle; the inadequate luteal phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 145, 1974.
 - 22) Radwanska, E., Hammond, J. and Smith, P.: Single midluteal progesterone assay in the management of ovulatory infertility. *J. Reprod. Med.*, 26: 85, 1981.
 - 23) Strott, C. A., Cargille, C. M., Ross, G. T. and Mortimer, B.: The short luteal phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 30: 246, 1970.
 - 24) Levy, C., Robel, P., Gantray, J. p., J. De. Brux. Verma, V., Descomps, B., Baulien, E. F. and Eycheenne, B.: Estradiol and progesterone receptors in human endometrium; normal and abnormal menstrual cycles and early pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136: 646, 1980.
 - 25) Keller, D. W., Wiest, W. G., Askin, F. B., Johnson, L. W. and Strickler R. C.: Psuedocorpus luteum insufficiency: a local defect of progesterone action on endometrial stroma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 127, 1979.
 - 26) 村上利樹: 子宮内膜ステロイドホルモンレセプター—月経周期変動と着床周辺期病態—, *日産婦会誌*, 36: 85, 1984.
 - 27) 岡田弘二: 黄体期不全 (黄体機能不全), ステロイド療法のあり方—産婦人科領域, p98, 金芳堂 (京都), 1982.
 - 28) 楠原浩二: 機能性不妊における着床期子宮内膜の病態に関する研究, 一特に機能性形態異常内膜の内分泌学的背景と Glycogen 産生能およびムコ多糖類分泌について—. *日不妊会誌*, 23: 86, 1978.
 - 29) Glass, S. J., Miller, W. and Rosenblum, G.: Secretory hypoplasia of the endometrium, *Fertil. Steril.*, 6: 344, 1955.
 - 30) Tredway, D. and Mishell, D. R.: Correlation of endometrial dating with luteizing hormone peak. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 117: 1030, 1973.
 - 31) 細田 肇: 機能性不妊における子宮内膜因子の研究. *日不妊会誌*, 22: 191, 1977.
 - 32) Good, R. G. and Moyer, D. R.: Estrogen-Progesterone relationship in the development of secretory endometrium. *Fertil. Steril.*, 19: 37, 1968.
 - 33) 杉本 修, 中堀 等, 林 章子, 石黒達也: 不妊診断の問題点. *産婦治療*, 16: 320, 1968.
 - 34) 河合信秀: 子宮内膜機能不全, 特に非定型的分泌期像と不妊症について. *産婦の実際*, 13: 301, 1964.

Correlation of endometrial morphological findings in nidatory phase with ovarian steroid hormones secretory pattern in infertile women

Kei Yokoyama

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

The relationship of secretory pattern of progesterone (P₄) and estradiol (E₂) with endometrial histology was studied in 126 infertile women with ovulatory cycle.

The results obtained were as follows.

- 1) 58 cases (46%) showed various kinds of out of date endometrium.
- 2) Incomplete P₄ secretion were classified into 3 types according to their characteristic patterns.

The result was that among 43 cases with delayed type, 23 cases showed incomplete P_4 secretion belonged to 3 types. But, 20 cases showed normal P_4 and E_2 secretion.

3) 2 cases with advanced type of endometrium showed normal P_4 and E_2 secretion.

4) 9 cases with separated type of endometrium divided into two group by their P_4 and E_2 secretory pattern: 4 cases showed high P_4 with normal E_2 secretion and 5 cases showed normal P_4 with normal E_2 secretion.

From these results, it is clarified that one of the cause of out of endometrium in luter phase is poor P_4 secretion and another one seems to be the lack of responsibility of endometrium to ovarian steroid hormones. Therefore, the analysis of the endometrium in nidatory phase is absolutely important to grasp the endometrial environment properly in infertile women as well as daily determination of hormone secretion.

(受付 : 昭和60年 2 月 26 日特掲)

子宮内膜症に対する Danazol の効果の 腹腔鏡による検討

Laparoscopic Evaluation of Danazol, in the Treatment of Endometriosis

釜石市民病院産婦人科

中 谷 一 夫 吉 田 仁 秋

Kazuo NAKATANI Hiroaki YOSHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kamaishi City Hospital

東北大学医学部産科学婦人科学教室

星 合 昊

Hiroshi HOSHIAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine

腹腔鏡により子宮内膜症と診断した患者に抗ゴナドトロピン剤、ダナゾール（400mg/日、16週間）を投与し、投与終了後12例の患者に再度腹腔鏡検査を行って治療効果を検討した。

治療効果の判定法として4つの目標病変を設定し、それぞれの改善度を合計することにより全体的な治療効果を表した。

その結果、この治療法は blue berry spots, blood blebs, あるいは endometrioma 等の出血性変化に対しては満足すべき効果を示したのに対して、二次的変化と思われる periadnexal adhesion や closure of Douglas pouch に対してのそれは不十分であり、さらに手術的方法も加えた治療の追加が示唆された。なお、Beecham, Acosta, 杉本等の各分類との関係でも、進行度の低いものほど有効に作用する傾向が得られた。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 350-357, 1985)

緒 言

子宮内膜症が増加の傾向にあることは諸家の報告、及び日常診療において明らかであり、とくにこの病変が成熟期婦人に多発し、不妊との関連が大きいことから、本症の正確かつ早期の診断は重要である。一般的には病歴、内診所見から疑診がなされるが、そのみによる診断の確定は難かしく高率の偽陽、陰性率が報告されており、現在最もすぐれた本症の診断手段は腹腔鏡であると考えられている。近年 Danazol が保存治療を要する機会の多い本症の治療において汎用されつつあるが、その治療効果を自覚症状、内診所見、妊娠率の上から判定する場合が多い。今回私達は治療前後の腹腔鏡所見を独自の採点方法により比較し、その効果を検討した。

対 象

症例は昭和57年12月から59年7月迄の間に腹腔鏡により子宮内膜症と診断し、Danazol（ボンゾール：東京田辺製薬株式会社）400mg/日、16週間を投与したあと、再度腹腔鏡検査を行うことの出来た12例である。主訴は不妊10例（原発不妊症5例、続発不妊症5例）、月経困難1例、下腹痛1例であるが、当然不妊例の中には後2者の症状を併有するものもある（表1）。進行度分類ではBeecham 1期3例、2期6例、3期2例、4期1例であり、Danazol 投与前の腹腔鏡検査によるAcosta分類では mild 2例、moderate 5例、severe 5例、杉本分類では1期5例、2期5例、3期2例であった。年齢は月経困難を訴えた41歳の例を除くと他は30歳台の半ば以前で平均29.7歳であり、かつ半数は未経妊であり、これは

Table 1 Patients

patient	age	chief complaint	Beecham	Acosta	Sugimoto
1) R. O.	25	sec. steril. (3 y 10m)	1	moderate	2
2) W. C.	36	sec. steril. (3 y 2m)	3	severe	3
3) R. M.	33	prim. steril. (7 y 0m)	4	severe	3
4) K. K.	31	prim. steril. (2 y 8m)	3	severe	2
5) H. Y.	26	sec. steril. (5 y 5m)	2	moderate	1
6) S. S.	41	low. abd. pain	2	moderate	1
7) H. S.	31	sec. steril. (6 y 0m)	2	moderate	1
8) Ma. K.	31	prim. steril. (1 y 2m)	1	mild	2
9) Mu. K.	27	dysmenorrhea	2	severe	2
10) Y. O.	31	sec. steril. (3 y 0m)	2	moderate	1
11) Y. S.	30	prim. steril. (2 y 11m)	2	severe	2
12) Y. A.	26	prim. steril. (2 y 9m)	1	mild	1

Table 2 Scoring of four targets of endometriosis

targets of evaluation \ score of finding	0	1	2	3
hemorrhagic change				
A) blueberry spots or blood blebs	(-)	few	scattered	scarring
B) endometrioma	(-)	hemorrhagic mass without enlargement	enlarged	enlarged more than twofold
secondary change				
C) periadnexal adhesion	(-)	minimal	moderate	conglomerated
D) closure of Douglas pouch	(-)	dirty cul-de-sac	invisible sacro-ut. lig.	invisible post. aspect of ut.

一般的に知られている疫学的傾向に一致する。

方 法

腹腔鏡による観察では内膜症病巣の種類あるいは拡がりにより、治療効果に時間的、質的な差が認められ、各部位の所見を総括した進行度分類では改善の度合を表現し難いために、観察の対称として4つの目標を設定し、それぞれの改善度を合計する方式で治療効果を検討した。

即ち、出血性変化として A) blueberry spots or blood blebs, B) endometrioma, 二次的変化として C) periadnexal adhesion, D) closure of Douglas pouch を目標とし、また改善度を数量化するために、それぞれの目標

の所見を正常の0点から最重症の3点の4段階に分類した(表2)。そして、full mark 即ち治療前の点数から治療後の点数を引いた値を reduction score とし、その full mark に対する比を recovering rate (r.r.: 改善率) として治療の程度を表した。さらにそれを各症例毎、目標毎に合計し、それぞれに対する治療の効果を示した。

結 果

症例別の改善率は0%から100%に及び(表3)、治療開始前の Beecham 分類別では1期: 86.7%, 2期: 47.8%, 3期55.6%, 4期: 0%であり、Acosta 分類別では mild: 83.3%, moderate: 75.0%, severe:

Table 3 Recovering rates of patients and four targets of endometriosis

patient	reduction score of targets/full marks				total	recovering rate (%)
	A	B	C	D		
1) R. O.	—	3/3	2/3	3/3	8/9	88.9
2) W. C.	—	3/3	1/3	2/3	6/9	66.7
3) R. M.	—	—	0/3	0/3	0/6	0.0
4) K. K.	—	1/3	1/3	2/3	4/9	44.4
5) H. Y.	1/1	—	1/2	1/2	3/5	60.0
6) S. S.	1/1	1/1	1/1	0/1	3/4	75.5
7) H. S.	1/2	—	1/2	—	2/4	50.0
8) Ma. K.	3/3	—	—	1/1	4/4	100.0
9) Mu. K.	—	—	0/2	1/2	1/4	25.0
10) Y. O.	—	—	1/1	1/1	2/2	100.0
11) Y. S.	—	—	0/2	0/2	0/4	0.0
12) Y. A.	1/2	—	—	—	1/2	50.0
total	7/9	8/10	8/22	11/21	34/62	
recovering rate (%)	77.7	80.0	36.4	52.4		54.8

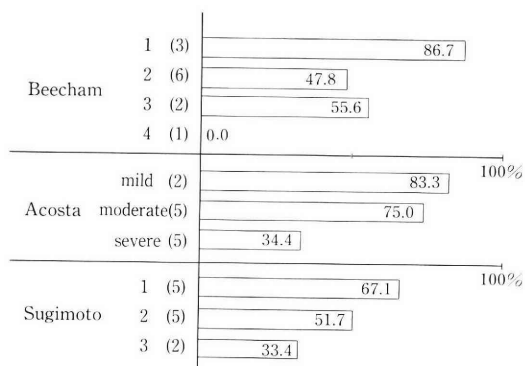


Fig. 1 Recovering rates related to stages of endometriosis

34.4%, 杉本分類別では1期: 67.1%, 2期: 51.7%, 3期: 33.4%の改善率であつた (図1)。

目標病巣別の改善率では出血性変化の blueberry spots or blood blebs や endometrioma に対する成績はそれぞれ77.7%, 80.0%とほぼ満足すべきものであつたが (図2-①, ②, 3-①, ②, 4-①, ②), 二次的変化と考えられる periadnexal adhesion や, closure of Douglas pouch に対する成績はそれぞれ36.4%, 52.4%であり未だ不十分と思われた (図5-①, ②, 図6-①, ②, 図7)。

考 按

現在, 子宮内膜症の治療はこの疾患に挙児希望のもの



図 2-①

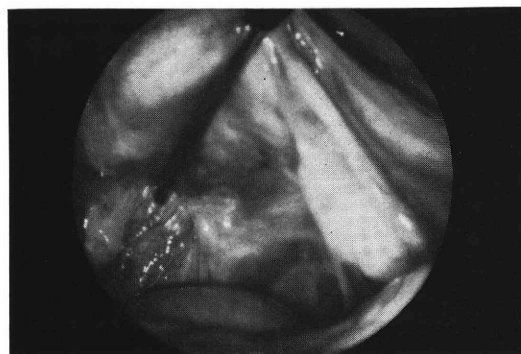


図 2-②

図 2 右仙骨子宮靱帯の blood blebs 消失例: 症例 6 (改善率 75.0%), ダグラス窩に軽度の scar 残存。

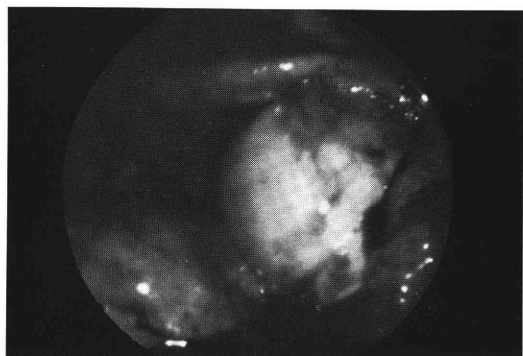


図 3-①



図 3-②

図 3 rt. ovarian endometrioma の消失例：症例 1（改善率：88.9%）。①②のダグラス窩貯溜液はそれぞれ血性液，色素液，妊娠成功例。

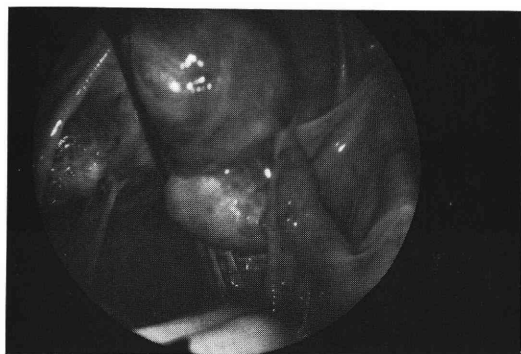


図 4-①

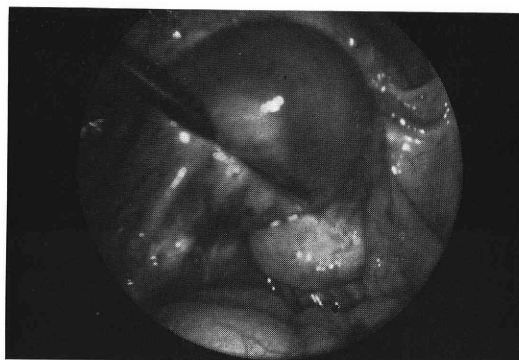


図 4-②

図 4 両側卵巢周囲出血巣の消失例：症例10（改善率：100%）。妊娠成功例。



図 5-①



図 5-②

図 5 両側卵巢周囲癒着，ダグラス窩閉塞非治癒例：症例11（改善率：0.0%）。①のovarian endometriomaの内容は②では消失していた。



図 6-A



図 6-B

図 6 ダグラス窩閉塞非治療例：症例 3（改善率：0.0%）。僅かに開放の傾向が見られる。

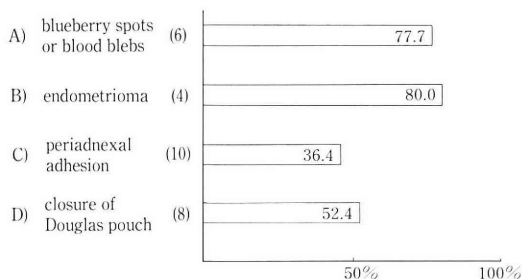


図 7 Recovering rates related to four targets of endometriosis

が多いことから保存療法が行われる機会が多く、そのうちとくにホルモン療法が first choice として撰択されるのが一般的である。1958年の Kistner の発表以来汎用されて来た偽妊娠療法に代つて、1971年 Greenblatt によつて導入された Danazol による偽閉経療法が、その有効性を示す多くの報告が発表されるに及び、主たる保存療法となりつつある。

しかし、これらホルモン療法が何らかの副作用を有することは避け難く、ある程度の長期治療の必要があり、現状では患者にとって経済的負担の大きい治療法であることなどから、第一に正確な診断が必須であり、それに加うるに、この疾病の患者に比較的高齢の挙児希望者が多いことから早期の診断が要求される。しかしながらその診断は主に患者の病歴、内診所見によつてなされることが多く、したがつて治療前診断には偽陽性、偽陰性の危険を多分に含んでいると思われる。文献的にも Semchyshyn¹⁾、Pent²⁾、Listen³⁾らは偽陽性率を、Lundberg⁴⁾、Riedel⁵⁾らは偽陰性率をいずれも高い頻度として報告している（表 4）。特に Beecham 1 期の定義は視診によつてのみ発見され得る stage であり、また Aco-

sta 分類での mild stage も通常の病歴及び内診からではその存在を推測することは不可能な場合が多い⁶⁾。したがつて現在では子宮内膜症のもつとも確実なかつ早期の診断法は視診、そのうちでも患者への侵襲の少ない腹腔鏡による診断であると考えられている。また治療効果の判定も内診所見、自覚症状の推移、あるいは妊娠成功率をもつてなされることが多いが、Riedel ら⁵⁾は症状と病変の拡がりに相関はなかつたと述べて居り、また Beecham 1 期というカテゴリーの存在を考えると、実質病変の推移を内診、あるいは自覚症状からのみ推定することは困難と云わざるを得ず、さらに Greenblatt ら⁷⁾の報告によると、治療により症状の改善をみた 40 人のうち 15 人は内診所見での改善はなかつたとして居り、症状と内診所見の間においてもしばしば不一致の存在することを示している。

Danazol の効果を視診、主に腹腔鏡検査によつて検討した報告としては Dmowski ら⁸⁾の 39 例、高橋ら⁹⁾の 21 例、福島ら¹⁰⁾の 25 例の報告などがある。しかし治療効果と密接な関係にある Danazol の使用法については多様であり、またそれぞれの報告が症例によつて種々の使用法を用いている場合が多い。即ち、福島ら¹⁰⁾は自覚症状、他覚所見の改善率、腹腔鏡検査による進行度分類の改善率、妊娠成功率から判断して、副作用が少なく効果が得られる最少有効投与量は 200mg/日、4 週期投与と考えられると述べているが、その間 82.5% に無排卵月経を認めている。しかし Dmowski ら¹¹⁾は投与中しばしば出血を来す症例では治療に対する反応は期待し難いと述べ 800mg/日 投与法を行つている。Greenblatt ら¹²⁾は排卵は 200mg/日 でほとんどの例で抑制され、ある選択症例群に対しては 200mg/日 で満足すべき結果が得られたが、重い症状を有する患者の場合は 600 から 800mg/日 が

Table 4 Rates of false positive or negative diagnosis of endometriosis

	preoperative diagnosis		confirmed endometriosis by laparoscopy (%)
	suspected	normal (%)	
Semchyshyn (1976)	63		27 (42.9)
Pent (1972)	11		5 (45.5)
Liston (1972)	30		14 (46.7)
Lundberg (1973)		5 (71.4)	7
* endometrioma		2 (33.3)	6
Riedel (1980)		83 (51.9)	160

必要であつたとしている。しかし Wentz ら¹³⁾は200mg/日、28日間の投与では正常に排卵があつたと異なる結果を出しており、以上の点から200mg/日が必要量の下限と考えられる。一方、矢嶋ら¹⁴⁾は600mg/日投与群での再発率は200mg および400mg/日投与群のそれに比して有意に低率であつたとし、600mg/日、3ヶ月以上の投与が好結果をもたらすと述べている。Friedlander¹⁵⁾、Paulsen ら¹⁶⁾はもつとも効果的な投与量として Dmowski ら^{8,11,17)}と同様に800mg/日を用いており、Cohen¹⁸⁾は800mg/日以上投与量は無意味であるとしている。

以上の如く Danazol 投与法は多様であり、そのため一定投与量、投与日数による病巣の変化を推測することは困難である。そこで私達は12例の子宮内膜症患者を対象として、今回は400mg/日、16週間の一律的投与が病巣にどの程度の治療効果を及ぼすかを、投与前後の腹腔鏡所見により比較し、検討した。まず私達の観察では Beecham, Acosta, 杉本のいずれの進行度分類においても重症型の特徴となつている子宮後壁あるいはダグラス窩の癒着性変化や閉塞に対する治療効果はもつとも遅延し、不充分であり、Danazol による保存的療法はこれら進行度分類を必ずしも逆行する型で改善しないとの印象を得た。そこで4つの目標病変を定め、それぞれについての所見を4段階に分類し、治療前後の点数を症例別、目標病変別に比較して各々の改善率を求める方式をとつた(表2, 3)。その結果、400mg/日、16週投与による blueberry spots や blood blebs に対する改善率は77.7%, endometrioma に対する改善率は80.0%であり、これら出血性変化と思われる内膜症病巣にはかなり満足すべき効果を有すると考えられた(図7)。Dmowski ら⁸⁾も腹腔鏡による検討の結果、無症状または内診所見で異常のない minimal endometriosis においては800mg/日、3ヶ月の治療が適当と考えられたと述べて居り、また moderate や severe の症例に治療前に存在した endometrioma は消失していたと報告し、これらの病巣に対

する有効性を示唆しているが、その投与期間は不定であり、severe, moderate, mild 症例の平均投与日数はそれぞれ229日、175日、161日であつたと述べている。このように出血性変化と考えられる病巣に対する所見の改善は相当に満足すべき結果であつたのに対して、その二次的变化と思われる periadnexal adhesion, closure of Douglas pouch に対する改善率はそれぞれ36.4%, 52.4%とやや不満足な結果であつた。Dmowski ら¹¹⁾も治療後の症例の26%に、かつて内膜症の存在していた部位に瘢痕組織を認めて居り、これは内膜症の治療の過程において生ずる現象と考えられ、Danazol の作用機序からして、一旦形成された結合織性変化に対しての復元能力は無く、この位がこの治療法の限界と思われた。なお、以上の結果は同様に腹腔鏡を用いて治療効果を検討した高橋ら⁹⁾の blueberry spots, ovarian endometrioma に対する改善率がそれぞれ50%, 30%とかなり低いものになつている報告、福島ら¹⁰⁾の杉本分類Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期例の改善率が0%, 64.3%, 66.6%と重症例ほど改善率が高くなつている報告とは食い違つている。しかし投与方法が互いに異なること、改善率の算定基準の異なることなども原因していると考えられるが、何よりも全体として症例数が不足しており、今後症例を追加してさらに検討を加えて行く方針である。

私達の観察においては、以上の如く骨盤腹膜面の初期病変や endometrioma に対する高い改善率と、一旦生じた癒着性変化に対する低い改善率のために Beecham 分類においては2期よりも卵巣腫大が特徴的な所見となる3期の方にやや高い改善率が出た(図1)。Acosta 分類においても、ダグラス窩病変を含めた癒着性変化の改善度の悪さが moderate と severe 症例の間の改善率の大きなギャップとなつている。杉本分類においては他の2分類に比べて軽症例(1期)の改善率が低くなつているが、これはダグラス窩の閉塞を伴わないダグラス窩の異常所見を全て1期に含めたためと思われる。

Table 5 Recovering rates of periadnexal adhesion and closure of Douglas pouch of cases required surgery

No.	case	recovering rate	method of operation
1)	2	50.0%	adhesiolysis
2)	3	0.0%	adhesiolysis
3)	4	50.0%	(scheduled)
4)	6	50.0%	hysterectomy
5)	9	25.0%	adhesiolysis+Webster-Baldy
6)	11	0.0%	adhesiolysis+wedge resection
average		29.2%	
others		73.3%	

なお、この12症例中で結局開腹手術を要したものは不妊を主訴とする症例2 (recovering rate = r.r.: 66.7%), 症例3 (r.r.: 0.0%), 症例11 (r.r.: 0.0%), 下腹痛の症例6 (r.r.: 75.5%), 月経痛の症例9 (r.r.: 25.0%) であり、不妊症例4 (r.r.: 44.4%) も手術予定となつている (表3)。これらの患者の目標病巣の改善率を periadnexal adhesion と closure of Douglas pouch のみに限つてみると、症例2: 50.0%, 3: 0.0%, 11: 0.0%, 6: 50.0%, 9: 25.0%, 4: 50.0%, 平均29.2%となり、それ以外の症例の平均73.3%と比較して極端に低く、結局この2病変を Danazol のみによつて治癒せしめることは困難であり、手術に依存せざるを得なくなる可能性の高いことを示している (表5)。

不妊主訴例のうち現在迄の妊娠例は症例1 (r.r.: 88.9%) と症例10 (r.r.: 100%) の2例であるが、その他は未だ Danazol 服用中止後3~4ヶ月のものがほとんどであり、また治療後腹腔鏡のあと、さらに Danazol 投与を追加している例もあり、妊娠率についての検討が可能な段階ではない。しかし不妊治療の目的のためには必ずしも100%の視診的な治癒を必要とするとは思われず、今後目標病巣別の進行度と改善率、妊娠成功率の関係等を、さらに異つた投与方法によつても検討して行く方針である。

文 献

- 1) Semchyshyn, S. and Strickler, R. C.: Laparoscopy. Is it replacing clinical acumen? *Obstet. Gynecol.*, 48: 615, 1976.
- 2) Pent, D.: Laparoscopy: Its role in private practice., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 113: 459, 1972.
- 3) Liston, W. A., Bradford, W. P., Downie,

J. and Kerr, M. G.: Laparoscopy in a general gynecologic unit., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 113: 672, 1972.

- 4) Lundberg, W. I., Wall, J. E. and Mathers, J. R.: Laparoscopy in evaluation of pelvic pain., *Obstet. Gynecol.*, 42: 872, 1973.
- 5) Riedel, H. H. and Semm, K.: Klinische Aspekte der Endometriosis genitalis externa., *Zbl. Gynaek.*, 102: 981, 1980.
- 6) 西田正人, 岩崎寛和: 子宮内膜症と妊孕性, 産婦人科 Mook (金原出版), No. 26: 89, 1983.
- 7) Greenblatt, R. B., Dmowski, W. P., Mahesh, V. B. and Scholer, H. F. L.: Clinical studies with an antigonadotropin Danazol., *Fertil Steril*, 22: 102, 1971.
- 8) Dmowski, W. P. and Cohen, M. R.: Treatment of endometriosis with an antigonadotropin, Danazol. A laparoscopic and histologic evaluation., *Obstet. Gynecol.*, 46: 147, 1975.
- 9) 高橋良樹: 子宮内膜症のボンゾール療法, 妊娠成立と腹腔鏡による臨床効果の確認, 産科と婦人科, 50: 1834, 1983.
- 10) 福島峰子, 太田博孝, 真木正博: 子宮内膜症に対する Danazol 投与の効果と内分泌学的変動, 日本不妊学会雑誌, 28: 273, 1983.
- 11) Dmowski, W. P. and Scommegna, A.: The rationale for treatment of endometriosis with danazol, in Greenblatt, R. B., editor: *Recent Advances in Endometriosis*, Amsterdam, 1976, Excerpta Medica Foundation, p. 87.
- 12) Greenblatt, R. B. and Gutierrez, M.: Summation of the role of danazol in therapy of endometriosis, in Greenblatt, R. B., editor: *Recent Advances in Endometriosis*, Amsterdam, 1976, Excerpta Medica Foundation, p.116.
- 13) Wentz, A. C., Jones, G. S., Sapp, K. C. and King, T. M.: Progestational activity of Danazol in the human female subject., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 126: 378, 1976.
- 14) 矢嶋 聰, 長池文康, 古橋信之, 桃野耕太郎, 高橋克幸, 鈴木雅洲, 大井 康, 永井 宏, 中川公夫: 子宮内膜症に対するダナゾール療法の治療成績: 産婦人科の世界, 33: 365, 1981.
- 15) Friedlander, R. L.: The treatment of endometriosis with Danazol., *J. Reprod. Med.*, 10: 197, 1973.
- 16) Paulsen, C. A.: The use of danazol in endometriosis and menopausal syndrome. Data from the files of Winthrop laboratories, cited from reference No. 12.
- 17) Dmowski, W. P. and Cohen, M. R.: Antigonadotropin (danazol) in the treatment of endometriosis. Evaluation of posttreatment

fertility and three-year follow-up data., Am. J. Obstet. Gynecol., 130 : 41, 1978.

- 18) Cohen, M. R.: The treatment of endometriosis with danazol. Data from the files of Winthrop Laboratories, cited from reference No.12.

Laparoscopic evaluation of danazol, in the treatment of endometriosis

Kazuo Nakatani and Hiroaki Yoshida

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kamaishi City Hospital

Hiroshi Hoshiai

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University School of Medicine

An antigonadotropic agent, Danazol (a dose of 400mg/day, orally, for 16 weeks) was used in the treatment of 12 patients proved to be endometriosis by laparoscopies. The effect of the drug on endometriosis was evaluated by laparoscopic finding again after the course of therapy.

This evaluation was done by the finding of improvement on four targets. A) blueberry spots or

blood blebs, B) endometrioma, C) periaxonal adhesion and D) closure of pouch of Douglas. Their degrees of recovery were scored by grading of four ranks respectively, making it able to obtain "recovering rate (r.r)" for each patients and targets.

Danazol by this regimen was very effective on such hemorrhagic changes as A) (r.r. : 77.7%) or B) (r.r. : 80.0%), while the effect on such secondary changes as C) (r.r. : 36.4%) or D) (r.r. : 52.4%) was insufficient indicating the need of more potent regimen of administration or of surgical procedure.

Relating to stages of endometriosis, Danazol by this regimen was very effective in cases of early stages such as Beecham 1st (r.r. : 86.6%), Acosta mild (r.r. : 83.3%) or Sugimoto 1st (r.r.67.1%). However, in the more advanced cases as the stages of Beecham 2nd (r.r. : 47.8%), 3rd (r.r. : 55.6%), 4th (r.r. : 0.0%), Acosta severe (r.r. : 34.4%) or Sugimoto 3rd (r.r. : 33.4%), the drug in a dose of 400mg/day for 16 weeks was thought to be insufficient suggesting more potent regimen of administration or surgical aids in the cases of C) or D).

(受付 : 昭和59年11月14日)

排卵性周期を有する難治性不妊カップルに対する HMG-HCG 療法および Clomiphene- HMG-HCG 療法

HMG-HCG Therapy and Clomiphene-HMG-HCG Therapy for the
Refractory Infertile Cases with Ovulatory Cycle

社会保険総合病院徳山中央病院産婦人科

山下 三郎 伊東 武久
Saburo YAMASHITA Takehisa ITO
木梨 憲夫 矢壁 昭人
Norio KINASHI Akito YAKABE

Department of Obstetrics and Gynecology, Social Insurance Tokuyama Chuo General Hospital

当科における“難治症例”を以下の条件のいずれか一つ以上有する症例とし、これらに対し妊娠率を向上させる目的で、積極的療法の一環として HMG-HCG 療法および Clomiphene (以下 Comid)-HMG-HCG 療法を行なった。

条件①いわゆる機能性不妊症で、不妊期間が5年以上のカップル。②夫の精子数および運動率からみて AIH を施行しなければならないカップルで、すでに数周期を施行したが妊娠に到らないもの(但し、妻には認むべき異常なし)。③当科にて種々の治療法を行なっても2年以上妊娠に到らないカップル。

これら41名の対象症例のうち、21症例(51%)の妊娠例を得た。また全妊娠例が4周期の治療期間中に認められた。本研究では、排卵現象に密接なかわりを有する卵胞期日数にて、正常排卵群(以下『18日以内群』)および遅延排卵群(以下『19日以上群』)に分類し、各々両治療法に対する臨床成績を検討したところ、『19日以上群』では、Colmid-HMG-HCG 療法が有意に秀れており(X^2 検定 $p<0.05$)、first choice の治療法として有用であると結論できた。本論文ではその他『18日以内群』および『19日以上群』に分類した場合の、各群の内分泌学的背景、さらに両治療法に対する両群の卵巣の反応性についても検討した。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 358-366, 1985)

緒 言

日常診療において、なかなか妊娠しない、いわゆる難治症例は各施設によりその概念および程度は異なるが、長期間妊娠に到らず、その取り扱いに苦慮するのは実地医家の共通の悩みであろう。今回われわれは独自の基準で“難治症例”を pick up し、これらの症例の妊娠率を向上させるための一治療法として、HMG-HCG 療法および Clomid-HMG-HCG 療法を施行し、その臨床成績を検討した。

対象と方法

昭和57年1月から59年9月までの期間に当科不妊外来に通院している患者のうち、前述の条件①、②、③のうち1つ以上の条件を満たす症例、41症例を対象として pick up した。これら対象症例に対し、HMG-HCG 療法および Clomid-HMG-HCG 療法を行ない、各々の場合の臨床成績を検討した。この治療法は主に卵胞期に follicular maturation を刺激する治療法であり、従つて、対象症例の有する固有の卵胞期日数の違いにより、

表 1 対象症例のまとめ

	19日以上群	18日以内群
症 例 数	23症例	18症例
原発/続発	17/6	9/9
不妊期間	2年1カ月～7年1カ月 (平均3年7カ月)	2年1カ月～11年7カ月 (平均4年3カ月)
年 齢	25歳～38歳 (平均31.4歳)	23歳～35歳 (平均28.1歳)
HMG-HCG 療 法	10症例 (18周期)	12症例 (39周期)
Clomid- HMG-HCG	18症例 (46周期)	12症例 (34周期)
妊 娠 率	12/23 (52%)	9/18 (50%)
AIH 実施症例	12例 (52%)	11例 (61%)

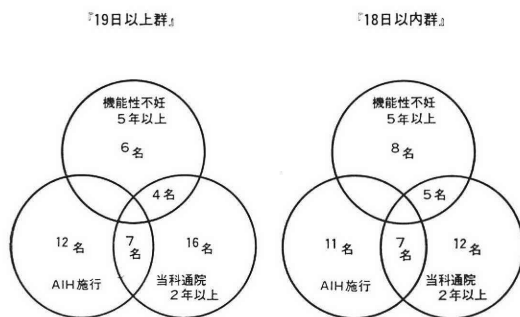


図 1 対象症例のうちわけ (要因別)

その反応が異なるものと思われる。よつて今回、卵胞期日数の長短により 1) 正常排卵群 (『18日以内群』) および 2) 遅延排卵群^{1,6)} (『19日以上群』) の 2 群に分類し、各々の場合の臨床成績を個別に検討した。対象症例のうちわけを表 1 に、また要因別に図 1 に示す。具体的な治療計画については次の如くである。すなわち Clomid は月経周期第 5 日目より、50～100mg/day を 5 日間投与するものとし、HMG 製剤は原則として、月経周期第 10 日目より 150IU/day を連日投与した。また Endocrinological profile を検索する目的で、月経周期第 5 日目頃より、可及的連続採血を行ない血清 estradiol (E_2), LH, FSH, testosterone, progesterone 等のチェックを行なった。同時に超音波断層法 (USG) により卵胞計測を行ない、排卵までの follicular development を検索した。

排卵日は、以上示したような Hormone 測定および USG の結果、頸管粘液所見、前周期までの BBT 等を参考にし、総合的に決定した。

表 2 HMG-HCG 療法または Clomid-HMG-HCG 療法施行直前の治療法

1) 卵胞期日数19日以上群	
No treatment	7 例
Sexovid-HCG 療法	1 例
Clomid-HCG 療法	15 例
2) 卵胞期日数18日以内群	
No treatment	10 例
Sexovid-HCG 療法	1 例
Clomid-HCG 療法	7 例

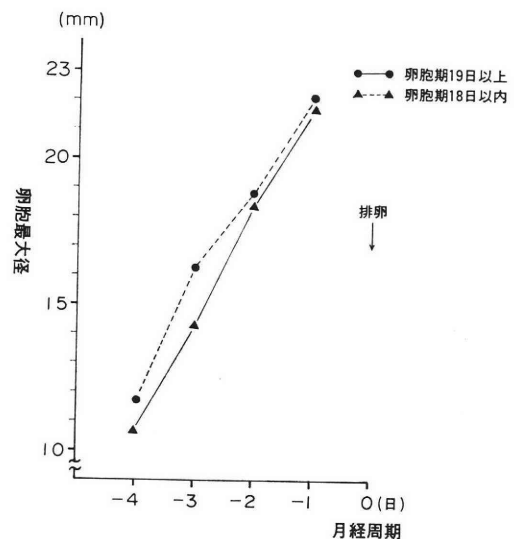


図 2 無治療周期における卵胞最大径の変動 (USG)

成 績

1) HMG-HCG 療法および Clomid-HMG-HCG 療法施行直前までに行なつた治療法 (表 2)

『19日以上群』では、無治療 7 例, sexovid-HCG 療法 1 例, Clomid-HCG 療法 15 例であつた。Clomid-HCG 療法が多くなされている理由は、当科にて、遅延排卵症に対し、first choice として、Clomid による治療を採用しているためである^{1,2)}。

一方、『18日以内群』では、無治療 10 例, sexovid-HCG 療法が 1 例, Clomid-HCG 療法が 7 例であつた。

2) 無治療周期における卵胞最大径の変動 (図 2)

対象症例における卵胞発育の変動を USG を用いて排卵 4 日前より、retrospective に検討した。『19日以上群』では、排卵 4 日前 (10.7 ± 1.5 mm, Mean $\pm$ S.D, N=13), 3 日前 (14.3 ± 2.2 mm, N=13), 2 日前 (18.4 ± 3.9 mm, N=13), 1 日前 (21.7 ± 4.7 mm, N=14) であ

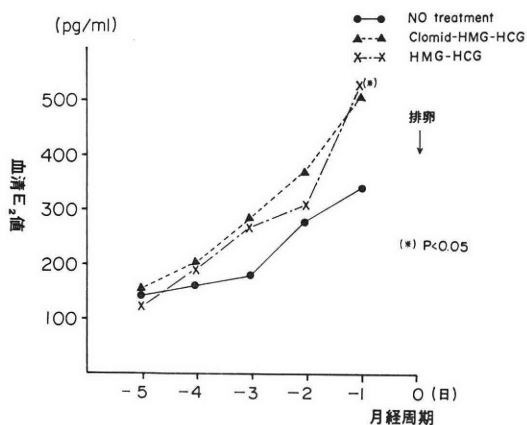


図 3 卵胞期日数18日以内群における血清 E_2 による卵胞発育の monitoring

つた。一方、『18日以内群』では、排卵4日前 ($11.8 \pm 2.6\text{mm}$, $N=13$), 3日前 ($16.3 \pm 3.8\text{mm}$, $N=13$), 2日前 ($18.9 \pm 3.5\text{mm}$, $N=13$), 1日前 ($22.1 \pm 4.5\text{mm}$, $N=13$) であった。各々の値につき、統計学的検索を行なったところ、2群間に有意の差を認めなかった。

3) 卵胞期日数『18日以内群』における血清 E_2 値測定による卵胞発育の monitoring (図3)

『18日以内群』に HMG-HCG 療法および Clomid-HMG-HCG 療法を行なった場合の、卵巣の反応性を血清 E_2 の変動により、検討した。

排卵5日前より、排卵1日前まで、経日的に検討し、無治療群 Clomid-HMG-HCG 群および HMG-HCG 群の3群について、有意差を検討した。

無治療群では、排卵5日前から1日前にかけて、各々 ($149.0 \pm 30.0\text{pg/ml}$ Mean $\pm$ S.D, $N=17$), ($162.9 \pm 57.6\text{pg/ml}$, $N=17$), ($188.1 \pm 44.3\text{pg/ml}$, $N=17$), ($278 \pm 100.7\text{pg/ml}$, $N=17$), ($340.6 \pm 127.8\text{pg/ml}$, $N=17$), であり、Clomid-HMG-HCG 群では、($159.8 \pm 90.9\text{pg/ml}$, $N=20$), ($203.7 \pm 120.8\text{pg/ml}$, $N=18$), ($284.9 \pm 98.0\text{pg/ml}$, $N=16$), ($371.0 \pm 190.1\text{pg/ml}$, $N=20$), ($513.6 \pm 350.3\text{pg/ml}$, $N=23$), HMG-HCG 療法群では、それぞれ ($125.3 \pm 54.7\text{pg/ml}$, $N=20$), ($191.7 \pm 58.1\text{pg/ml}$, $N=21$), ($270.6 \pm 91.0\text{pg/ml}$, $N=23$), ($307.7 \pm 110.1\text{pg/ml}$, $N=20$), ($525.0 \pm 223.0\text{pg/ml}$, $N=25$), であった。排卵1日前のみ、HMG-HCG 療法群では、無治療群に比して、有意の高値を示した (t検定, $p<0.05$)。

4) 卵胞期日数『18日以内群』の症例における HMG-HCG 療法および Clomid-HMG-HCG 療法時の卵胞最大径の変動 (図4)

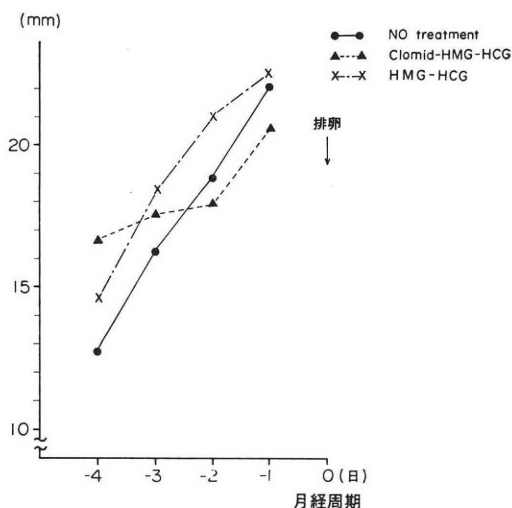


図 4 卵胞期日数18日以内の症例における HMG-HCG 療法, Clomid-HMG-HCG 療法時の卵胞最大径の変動 (USG)

図3にて検討した症例と同一周期の卵胞成熟を卵胞最大径の変動で monitor した。図4には各々平均値にて、排卵4日前からの変動を表示した。

無治療群では、排卵4日まえから、1日前にかけてそれぞれ ($12.8 \pm 2.6\text{mm}$, Mean $\pm$ S.D, $N=13$), ($16.3 \pm 3.8\text{mm}$, $N=13$), (18.9 ± 3.5 , $N=13$), ($22.1 \pm 4.5\text{mm}$, $N=13$) と変動した。一方、Clomid-HMG-HCG 療法では、($16.6 \pm 5.5\text{mm}$, $N=13$), ($17.5 \pm 5.5\text{mm}$, $N=13$), ($17.9 \pm 5.1\text{mm}$, $N=13$), ($20.6 \pm 3.6\text{mm}$, $N=13$), HMG-HCG 療法では、($14.6 \pm 2.7\text{mm}$, $N=13$), ($18.4 \pm 3.9\text{mm}$, $N=14$), ($21.0 \pm 3.3\text{mm}$, $N=13$), ($22.4 \pm 2.8\text{mm}$, $N=13$) であった。各々の値につき、t検定を行なったが、有意差はみられなかった。

5) 卵胞期日数『19日以上群』における血清 E_2 値測定による卵胞発育の monitoring (図5)

『19日以上群』につき、図3と同様の検討を行ない、図5にその平均値にて、表示した。

すなわち、無治療群では、排卵5日前から1日前までの経日的変化は、($117.0 \pm 33.0\text{pg/ml}$, Mean $\pm$ S.D, $N=19$), ($126.0 \pm 45.0\text{pg/ml}$, $N=20$), ($156.0 \pm 55.3\text{pg/ml}$, $N=19$), ($208.4 \pm 61.2\text{pg/ml}$, $N=20$), ($336.0 \pm 139.0\text{pg/ml}$, $N=20$) であった。

一方、Clomid-HMG-HCG 群では、それぞれ、($175.7 \pm 86.6\text{pg/ml}$, $N=20$), ($397.5 \pm 229.0\text{pg/ml}$, $N=20$), ($455.4 \pm 313.0\text{pg/ml}$, $N=20$), ($785.1 \pm 475.0\text{pg/ml}$, $N=20$), ($1026.0 \pm 825.0\text{pg/ml}$, $N=20$), であり、HMG-HCG 群では、($123.0 \pm 59.8\text{pg/ml}$, $N=20$),

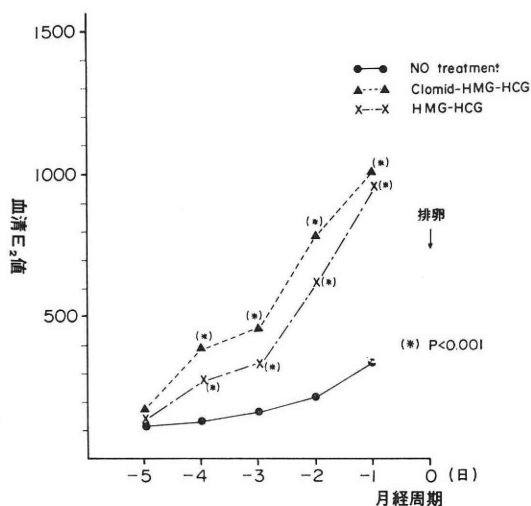


図 5 卵胞期日数19日以上群における血清 E_2 による卵胞発育の monitoring

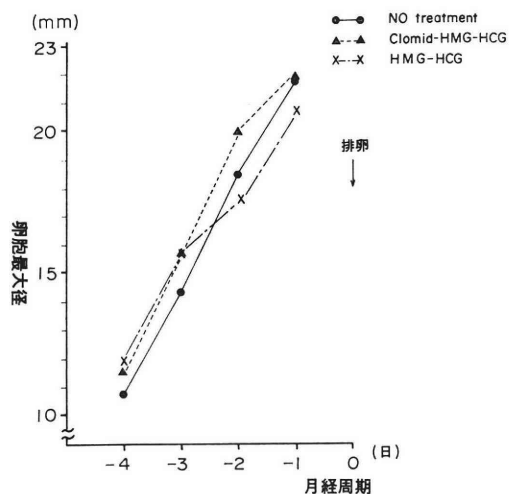


図 6 卵胞期日数19以上の症例における HMG-HCG 療法及び Clomid-HMG-HCG 療法時卵胞最大径の変動 (USG)

(296.3 ± 60.7 pg/ml, $N=20$), (335.5 ± 105.5 pg/ml, $N=20$), (618.0 ± 225 pg/ml, $N=20$), (967.7 ± 501.5 pg/ml, $N=20$), であった。

各々の値につき、有意差検定を行なつたところ Clomid-HMG-HCG 療法群、HMG-HCG 療法群では、排卵4日前から、無治療群に比して、有意の高値を示した ($p<0.01$)。

6) 卵胞期日数『19日以上群』における HMG-HCG 療法および Clomid-HMG-HCG 療法施行時の、卵胞最

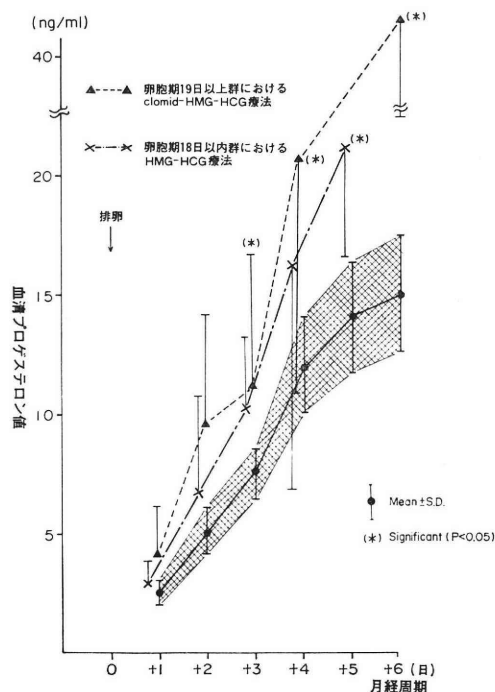


図 7 黄体期血清 Progesterone の変動

表 3 治療別の妊娠例のうちわけ

	clomid-HMG-HCG療法	HMG-HCG療法
卵胞期19日以上	11/18例	1/10例
卵胞期18日以内	4/12例	5/12例

大径の変動 (図6)

Fig. 7 と同一症例・同一周期の卵胞成熟の pattern を、USG にて、検討した。図6には、排卵4日前から1日前までの変動パターンを経日的にその平均値にて表示した。無治療群については排卵4日前から、1日前にかけて、(10.7 ± 1.5 mm, Mean $\pm$ S.D, $N=13$), (14.3 ± 2.2 mm, $N=13$), (18.4 ± 3.9 mm, $N=13$), (21.7 ± 4.7 mm, $N=13$) であり、一方、Clomid-HMG-HCG 療法群では、(11.6 ± 1.6 mm, $N=13$), (15.7 ± 4.1 mm, $N=13$), (20.0 ± 4.3 mm, $N=13$), (21.9 ± 4.3 mm, $N=13$), HMG-HCG 療法群では、(11.9 ± 3.4 mm, $N=13$), (15.7 ± 2.5 mm, $N=13$), (17.6 ± 2.0 mm, $N=13$), (20.8 ± 2.8 mm, $N=13$) であった。各群の変動には、有意差を認めなかつた。

7) 黄体期血清 progesterone 値の変動 (図7)

『18日以内群』の無治療周期における黄体期プロゲステロン値の変動を Shadow で示した。

表 4 妊娠症例のうちわけ (I) <19日以上群>

1) Case. No.	年 齢	条 件	転 帰	治 療 法
① T. A	27 y.o ㊦	3	正 常 分 娩	Clomid-HMG-HCG
② Y. Y	26 y.o ㊦	2	流 産	Clomid-HMG-HCG + AIH
③ C. K	33 y.o ㊦	1.3	子宮内胎児死亡	Clomid-HMG-HCG
④ F. T	26 y.o ㊦	2.3	流 産	Clomid-HMG-HCG + AIH
⑤ M. Q	24 y.o ㊦	2.3	正 常 分 娩	Clomid-HMG-HCG + AIH
⑥ S. F	32 y.o ㊦	2.3	妊娠継続中	Clomid-HMG-HCG + AIH
⑦ K. K	30 y.o ㊦	2.3	妊娠継続中	Clomid-HMG-HCG + AIH
⑧ K. T	29 y.o ㊦	2.3	正 常 分 娩	HMG-HCG + AIH
⑨ M. K	28 y.o ㊦	1	正 常 分 娩	Clomid-HMG-HCG
⑩ A. T	25 y.o ㊦	3	正 常 分 娩	Clomid-HMG-HCG
⑪ K. M	31 y.o ㊦	3	正 常 分 娩	Clomid-HMG-HCG
⑫ M. M	27 y.o ㊦	3	妊娠継続中	Clomid-HMG-HCG

(但し, ㊦: 原発性不妊症 ㊧: 続発性不妊症)

2) 要 因 別

条 件 1	2 例 妊 娠
条 件 2	6 例 妊 娠
条 件 3	10 例 妊 娠

3) 転 帰

正常分娩 6 例, 流産 2 例, 妊娠継続中 3 例, 子宮内胎児死亡 1 例

表 5 妊娠症例のうちわけ (II) <18日以内群>

1) Case. No.	年 齢	条 件	転 帰	治 療 法
① M. S	36 y.o ㊧	2.3	正 常 分 娩	Clomid-HMG-HCG + AIH
② M. S	34 y.o ㊧	3	正 常 分 娩	Clomid-HMG-HCG
③ K. O	38 y.o ㊦	2.3	流 産	HMG-HCG + AIH
④ K. I	36 y.o ㊧	3	流 産	HMG-HCG
⑤ Y. N	30 y.o ㊦	3	正 常 分 娩	HMG-HCG
⑥ K. H	29 y.o ㊦	2.3	妊娠継続中	HMG, HCG + AIH
⑦ M. K	28 y.o ㊧	2	妊娠継続中	Clomid-HMG-HCG + AIH
⑧ K. Y	35 y.o ㊦	2.3	子宮外妊娠	HMG-HCG + AIH
⑨ S. I	29 y.o ㊧	3	流 産	Clomid-HMG-HCG

(但し, ㊦: 原発性不妊症 ㊧: 続発性不妊症)

2) 要 因 別

条 件 2	5 例 妊 娠
条 件 3	8 例 妊 娠

3) 転 帰

正常分娩 3 例, 流産 3 例, 妊娠継続中 2 例, 子宮外妊娠 1 例

これを正常域とし, ①『18日以内群』で HMG-HCG 療法施行時の血中 progesterone 値の変動および②『19日以上群』で Clomid-HMG-HCG 療法施行時のそれとを比較検討した。黄体期初期より, 両群とも, 黄体機能

の賦活が認められた。

8) 治療別に見た妊娠例のうちわけ (表3, 4, 5)
表3に『19日以上群』および『18日以内群』の各々につき HMG-HCG 療法, Clomid-HMG-HCG 療法によ

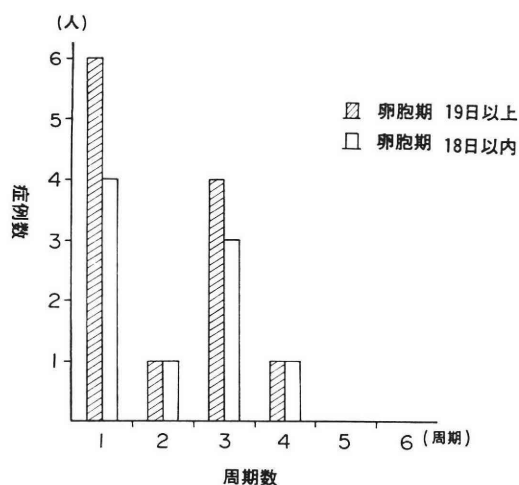


図 8 妊娠までに要した治療周期

る妊娠症例について比較検討した。『18日以内群』では、HMG-HCG 療法で12例中5例、Clomid-HMG-HCG 療法で12例中4例とほぼ同程度の妊娠率が得られた。一方、『19日以上群』では、Clomid-HMG-HCG 療法にて18例中11例の妊娠例が得られたが、HMG-HCG 療法では、10例中1例の妊娠例が得られたにすぎず、両者には、有意の差が認められた (X^2 検定, $p < 0.05$)。

以上の成績を表4、5に年齢、原発性または、続発性不妊症、要因、転帰、治療法、により細分化し、提示した。

『19日以上群』では、妊娠例12例中11例が、原発不妊の症例であり、また、12例中6例が AIH を併用した症例であつた(表4)。

一方、『18日以内群』では、9例中4例が原発不妊であり、これらの妊娠例はすべて、HMG-HCG 療法により妊娠した症例であつた。残り5例は、続発不妊であり、すべて Clomid-HMG-HCG 療法により妊娠に到つた。

妊娠例9例のうち、流産が3例、外妊が1例と、異常な転帰をとる症例が多いという結果に終わった(表5)。

9) 妊娠までに要した治療周期(図8)

妊娠症例の妊娠に到るまでの治療周期数をみると、妊娠が成立した例の約半数(10/21)が初回治療により妊娠し第4周期に100%(21症例)が妊娠に到っている。

同一症例に最高10周期の HMG-HCG 療法または Clomid-HMG-HCG 療法を行なっている例があるが、第5周期目以降の治療にて妊娠した例は1例も認められない。

従つて、5周期以上、これらの治療法を行なつても、なお妊娠に到らない場合には、さらに、他の不妊因子の

精密な検索を行なう必要があるものと思われる。

考 察

1) 今回われわれは“難治不妊症例”として、次の3条件のいずれか一項目以上有する症例とした。

即ち

条件① いわゆる機能的な不妊症と考えられるもので、不妊期間が5年以上のカップル。

条件② 夫の精子数及び運動率からみて、AIH を施行しなければならないカップルで、既に数周期施行したが、妊娠に到らないもの。(但し、妻側には、認むべき異常なし。)

条件③ 当科にて、種々の治療法を行なつても2年以上妊娠に到らなかったカップル。

これらの条件について考察する。まず、条件①について、不妊症の中で常識的な範囲で系統的な不妊検査によつても原因が不明とされる、いわゆる機能的な不妊は、諸家の報告⁷⁻¹²⁾で8.5~44.9%にわたっており、これに対して有効な治療方針が立てられず、長期間不妊であるカップルは多数ある。われわれは、挙児を望むも、5年以上経て妊娠に到らないカップルを pick up した。

5年以上という期間には、その間に受けた治療期間の有無は考慮しておらず、従つて、無治療のまま5年以上すぎたもの、あるいは他施設も含め、治療を受けたこともあるが、しかし、妊娠せず、5年以上を経た症例も含まれている。この意味では条件③と一部 overlap する症例もある。

条件②については原則として、飯塚ら¹³⁾の治療方針に従い、精子数3000万/mm³以下または、精子運動率30%以下の場合に、AIH を施行している。しかし、Huhner test 陰性例をも含めた AIH による妊娠症例の検討で、以前にわれわれ¹⁰⁾が指摘した如く、『精子数が3000万/mm³以下または、運動率20%以下の oligospermia の場合に、流産率が高い』ことを考慮すれば、飯塚らの基準よりも軽度の oligospermia の段階にまで、AIH の適用範囲を、ひろげることも、必要と思われる。また妊娠率の向上を目的として、運動精子数の増加を計ることは必要であり、われわれは¹²⁾、glass fiber により運動精子の比率を高め、これを AIH に使用している。条件③について：この条件に該当する症例には、表2に示す如く、Clomid-HCG 療法まで行なつたにもかかわらず妊娠に到らなかったものが含まれる。

2) 今回われわれは、対象症例を『18日以内群』及び『19日以上群』の2群に分類し、各群の臨床成績を検討した。排卵の時期に関しては、月経開始後何日目までに

排卵すれば正常排卵群, また排卵までに何日以上要すれば遅延排卵群かという分類を行なうことは困難である。松本¹⁸⁾によれば成熟婦人で排卵性周期を示すものの卵胞期の長さは90%が18日以内としている点に加え, 野口⁵⁾ら, 品田¹⁹⁾ら, 佐伯⁴⁾の, 遅延排卵症に関する報告より, 卵胞期日数19日以上上の症例を遅延排卵症とし, 今回, これを、『19日以上群』と分類した。

従来, 遅延排卵症は, 異常妊娠との関りという観点から検討がなされ^{20, 21)}, 最近, 秋田³⁾, 著者ら^{1, 2)}によるその内分泌学的背景の検索がなされている。それによると, 遅延排卵症では, 卵胞発育の pattern でみる限りでは前半の緩徐期と, 後半の急速期に区分され, 特に, 緩徐期が延長していることが, その特徴として, 指摘されている。急速期は, 正常排卵群, 遅延排卵群とも差はなく, 遅延排卵症においては, 急速期の開始遅延が問題であり, これは卵胞発育一排卵過程の異常としてとらえるべきと, 考えられる。従つて, 遅延排卵症においては, 卵胞期に, 卵胞発育の過程に治療を行ない, 排卵までの process を正常排卵群のそれに simulate することが必要と思われる。よつてわれわれは, “難治症例”を正常排卵群(『18日以内群』)および遅延排卵群(『19日以上群』)に区分し, それぞれの臨床成績を検討したのである。

3) 今回われわれが設定した条件①及び③に該当する症例はいわゆる機能性不妊症に属するものであつた。森ら²²⁾は, 機能性不妊症に分類されるものの中に, 黄体期非短縮型の黄体機能不全が存在している場合があり, その原因が卵胞発育過程・排卵過程にあることを示唆している。その報告の中で, このようないわゆる機能性不妊症17例に対し, sexovid, clomid および HMG-HCG 療法を行ない, そのうち7例(41.2%)に妊娠例を得たとしている。また細田ら²³⁾は, 排卵性機能性不妊における内膜異常の成因と, 治療について論じ, 特に BBT 低温相移行相が長く, 卵巣機能の低下があり, 稀発月経に近い全周期不全型(同時異常型内膜)の症例が HMG-HCG 療法の対象になると述べている。この報告は, われわれの『19日以上群』の症例とも関連するものと思われる。今回われわれは, いわゆる機能性不妊症と思われる条件①, ③に属する症例および妻側には, 異常の認められない, AIH 施行カップル(条件②)に対し, HMG-HCG 療法および Clomid-HMG-HCG 療法を行ない表3に示すような好成績を得た。『18日以内群』については, HMG-HCG 療法あるいは, Clomid-HMG-HCG 療法でほぼ同程度の妊娠率が得られた。安田²⁴⁾らの報告にみられる如く, Clomid-HMG-HCG 療法の方がより

強い卵巣刺激作用を有することより, まず HMG-HCG 療法により治療を行なう方が, 副作用防止の点から better と思われる。

次いで『19日以上群』について考察する。既に示したようにわれわれは, 遅延排卵症には Clomid の使用が良好な妊娠率をもたらすことを報告してきた^{1, 2)}。しかし, 難治性を示す遅延排卵症に対しては(すなわち, Clomid 使用にても妊娠に到らない場合には), Clomid HMG-HCG 療法に切り換えることが望ましいと考えられる。

4) HMG-HCG 療法および Clomid-HMG-HCG 療法は, 強力な排卵誘発療法であり, 乱用すれば, 重篤な副作用を生じる可能性がある。

そこで, 何周期まで治療を行なうかという点につき検討した。図8に示す如く妊娠例はすべて4周期までに認められ, 5周期目以降にはみられない。この結果は, HMG-HCG 療法に関する森ら²⁵⁾の成績と一致する。それ故, 5周期以上の治療にて妊娠しない場合には, 他の不妊因子の検索が必要と考えられる。

最後に HMG-HCG 療法および Clomid-HMG-HCG 療法に対する卵巣の反応性について検討する。血清 E₂ 値による follicular maturation の monitoring によると, 『19日以上群』では, 排卵4日前から両治療法施行により, 血清 E₂ は有意の高値を示すが, 『18日以内群』では HMG-HCG 療法にて排卵1日前に, 有意な高値がみられたのみで反応性は, 『19日以上群』のそれに比して低調であつた。その原因については, 現在のところ不明である。

以上, 述べた如く不妊カップルには, 確たる不妊因子を見い出すことが出きない妻と, 乏精子症の夫などの組み合わせが多くみられる。

また, 妻の側には排卵性周期を有する場合などは積極的治療が加えられず, かえつて不妊期間が, いたずらに長くなる場合が多い。

従つて, 妊娠率向上のためにはまず, 夫の側に対しては積極的に精液性状の改善をはかるとともに, 妻の側に対しても治療期間を限定し(今回の検討では, 4周期以内), 排卵誘発療法などの, 積極的治療を併せ行なうことが必要と思われる。今回の研究では『19日以上群』の症例には Clomid-HMG-HCG 療法を, また『18日以内群』では HMG-HCG 療法を first choice として, 良好な成績を得ることができた。

(本論文の要旨は第29回日本不妊学会学術総会(於, 東京)にて発表した。男性側不妊治療について多大の御教示をいただいた当院泌尿器科部長那須誉人博士に深謝します)。

文 献

- 1) 山下三郎, 伊東武久, 野見山宏寿, 道上文和: 遅延排卵症の内分泌学的背景と治療成績, 日不妊会誌, 29: 348, 1984.
- 2) 山下三郎, 伊東武久, 野見山宏寿, 道上文和: 遅延排卵症の内分泌学的背景及びその治療法, 日産婦誌, 36: 1689, 1984.
- 3) 秋田彰一: 遅延排卵周期における卵胞発育の超音波学的検討, 日産婦誌, 36: 2575, 1984.
- 4) 佐伯友三: 遅延排卵と妊娠, 日不妊会誌, 25: 122, 1980.
- 5) 野口邦夫, 斉藤 幹, 大塚晴久: 遅延排卵に関する臨床的考察, 日不妊会誌, 23: 35, 1978.
- 6) Arrata, W. S. and Iffy L.: Normal and delayed ovulation in the human. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 26: 675, 1971.
- 7) 西村敏雄, 杉本 修, 矢野弘之, 林 俊郎, 鈴木 瞭, 広崎彰良, 池谷東彦, 道本和子, 横山重喜: 不妊に関する統計 (第1報), 不妊原因についての統計的考察, 日不妊会誌, 12: 26, 1977.
- 8) 広井正彦, 高橋 威: 不妊 (産婦人科における機能性疾患), 臨産産, 27: 37, 1983.
- 9) 秦喜八郎, 有住 裕, 上笹貴修, 浜田政雄: 当科における不妊症の臨床統計 (昭和38~昭和45), 日不妊会誌, 21: 439, 1976.
- 10) 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.
- 11) 古賀詔子, 永井 泰, 永井 宏: 最近六年間の当院不妊症クリニックの現況, 日不妊会誌, 23: 367, 1978.
- 12) 藤村健次, 相良祐輔, 野上一郎, 秋本暁久, 関場 香: 当教室における不妊外来統計, 日不妊会誌, 24: 74, 1979.
- 13) 松家五朗, 増田歳久, 吉崎健一, 乾 泰延, 三村経夫, 竹内 悟, 山野修司, 高橋久寿: 当不妊外来における最近5年間の妊娠例の検討, 日不妊会誌, 25: 86, 1980.
- 14) 中居光生, 馬嶋恒雄, 西島正博, 尾崎周一, 前田 徹, 新中正夫, 長内国臣: 当院における不妊外来統計, 日不妊会誌, 25: 506, 1980.
- 15) 飯塚理八, 己斐秀豊, 小林俊文: 不妊症学, p. 112, 金原出版, 東京・京都, 1974.
- 16) 山下三郎, 伊東武久, 道上文和, 野見山宏寿: AIH による妊娠成功例の検討, 日不妊会誌, 29: 65, 1984.
- 17) 山下三郎, 伊東武久, 蔵本武志, 野見山宏寿: Glass Fiber 濾過による精液所見向上のための試み, 日産婦中四合同地方部会誌, 30(2): 215, 1982.
- 18) 松本清一: 月経異常に関する研究—第14回日産婦学会宿題報告要旨, p54, 1961.
- 19) 品田孝夫, 竹中恒久, 大和田信夫, 森田清子, 横田佳昌, 阿美邦巢, 塩崎敏夫: 機能性不妊婦人の妊娠と卵胞期卵巣機能, 日不妊会誌, 24: 127, 1979.
- 20) Iffy, L.: Contribution to the etiology of placenta previa. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 83: 969, 1962.
- 21) Iffy, L.: Embryologic studies of time of conception in ectopic pregnancy and first-trimester abortion. *Obstet. Gynecol.*, 26: 490, 1965.
- 22) 森 宏之, 合阪幸三: いわゆる機能性不妊症の治療法としての排卵誘発療法への検討, 日不妊会誌, 25: 263, 1980.
- 23) 細田 肇, 中島敏男, 楠原浩二, 徳原昭治, 徳留省悟, 杉田 元, 安江育代, 斉藤雪郎, 峰屋祥一: 機能性不妊の治療—診断から治療まで, 産婦治療, 36: 339, 1978.
- 24) 安田 基, 青野敏博, 正田常雄, 衣笠隆之, 三宅 侃, 倉智敏一, 松本圭史: Clomiphene-HMG-HCG 療法による排卵誘発妊娠成績とその作用機序に関する研究, 日産婦誌, 30: 445, 1978.
- 25) 森 宏之, 神保恒雄, 水口弘司, 木川源則, 坂本正一: HMG-HCG 療法と妊娠, 産婦の世界, 29: 1343, 1977.

HMG-HCG therapy and clomiphene-HMG-HCG therapy for the refractory infertile cases with ovulatory cycle

Saburo Yamashita, Takehisa Ito.
Norio Kinashi and Akito Yakabe

Department of Obstetrics and Gynecology,
Social Insurance Tokuyama Chuo
General Hospital

In our infertile clinic, the cases, who satisfied one or more of the following conditions, were selected among so-called refractory cases, for whom HMG-MCG treatment and Clomid-HMG-HCG treatment were carried out as an active treatment to improve pregnancy rate.

Namely, the conditions were as follows.

- (1) Couples who had suffered from so-called functional sterility for more than 5 years.
- (2) Couples who needed AIH treatment according to numbers and movability of the sperma in husbands, but were not pregnant in spite of previous performance of AIH treatment in several cycles. (Wives had no abnormal findings in usual examination for sterility.)
- (3) Couples who had been treated for more than 2 years in our infertile clinic.

As the result, 21 of 41 cases as subjects (51%)

succeeded in pregnancy.

In this study, subjects were divided by days of follicular phase in close relation to relation to ovulatory phenomenon into 2 groups, namely, i) normal ovulation group (with less than 18 days) and ii) delayed ovulation group (with more than 19 days) and clinical results from both treatments were studied.

Thereafter, Clomid-HMG-HCG treatment was significantly superior ($P < 0.05$), and it seems that this treatment may be the method to be used as first choice in delayed ovulation group. In this paper, endocrine backgrounds and ovarian responsibility on both treatments were also studied in these two groups.

(受付：昭和60年1月29日)

更年期様不定愁訴を有する卵巣機能 不全症に対する漢方薬療法

Kampo-drugs Therapy for Insufficiency of Ovarian Function
Accompanied with Menopausal Complaints

西川婦人科内科クリニック, 婦人科

假 野 隆 司 西 川 潔

Takashi KANO Kiyoshi NISHIKAWA

Department of Gynecology, Nishikawa Clinic, Osaka

不妊期間が5年以上で更年期様不定愁訴を有する卵巣機能82例に対してツムラ当帰芍薬散, 加味逍遙散, 桂枝茯苓丸, 通導散を1~3ヵ月5.0g/day投与し, 前後の Kupperman 指数および血中 estradiol (E_2 , 月経周期14~18日, 排卵例は BBT-3~0 day), progesterone (P, BBT+7, 8 day), FSH, LH (月経周期5~10日) 値を調べた。各漢方薬の卵巣機能改善作用を判定するために卵巣機能不全を黄体機能不全症, 卵胞黄体機能不全症, 無排卵月経周期症, 第Ⅰ度無月経, 第Ⅱ度無月経に分類し, 投与後の正常例として正常月経周期, 妊娠を加えた7段階に grade 分類し, 投与後の卵巣機能が grade up した場合を改善と評価, 不定愁訴に対する著効群 (Kupperman 指数が投与前の1/2以下になった症例), 非著効群別に改善率を計算した。この結果, 著効群では当帰芍薬散75.0%, 加味逍遙散93.3%, 桂枝茯苓丸80.0%, 通導散76.9%でありいずれも非著効群より高率であった。 E_2 およびP値は著効群ではすべての漢方薬で有意に増加したが, 非著効群では投与前後に有意な変化は認められなかった。著効群, 非著効群いずれにおいても漢方薬投与前後の FSH, LH レベルには有意の差はなかった。以上の結果より「証」の合った漢方薬は卵巣の gonadotropine 感受性を高めることで卵胞成熟ならびに黄体機能を改善すると推察された。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 367-376, 1985)

緒 言

近年, 医療用漢方薬の普及とともに, 各種漢方薬が婦人科, 不妊症領域でも使用され, 当帰芍薬散や桂枝茯苓丸による妊娠例¹⁻⁹⁾や, 黄体機能不全症⁶⁾, 無排卵, 無月経⁹⁾に対する有効例が報告されている。しかし漢方医学独自の随証療法による性殖内分泌学的研究は少ない。そこで更年期様不定愁訴を有する性成熟期卵巣機能不全婦人¹⁰⁾に当帰芍薬散, 加味逍遙散, 桂枝茯苓丸, 通導散を投与し, Kupperman 指数が投与前の1/2以下になった症例を結果的に「証」が合ったと考え, 各漢方薬の卵巣機能改善作用を内分泌学的に検討した。

研究対象ならびに研究方法

1. 対象

当クリニック婦人科不妊外来を受診した25~36歳の実質不妊期間が5年以上で更年期様不定愁訴を有し, 愁訴に相当する器質的疾患が認められない卵巣機能不全婦人82名を対象とした。卵巣機能不全症は黄体機能不全症 (BBT A型あるいはB型¹¹⁾, BBT-3~0 day の血中 estradiol が ≥ 150 pg/ml 以上, BBT+7 あるいは+8 day の血中 progesterone が ≥ 7 ng/ml 未満¹²⁾), 卵胞黄体機能不全症 (BBT, B型あるいはC型¹¹⁾, BBT-3~0 day の estradiol が ≥ 150 pg/ml 未満, BBT+7 あるいは+8 day の progesterone が ≥ 7 ng/ml 未満¹²⁾), 無排卵月経周

期症, 第Ⅰ度無月経, 第Ⅱ度無月経の5型に分類した. また漢方薬投与後の改善例として正常月経周期 (BBT, 低温基線より 0.3°C 以上の高温相は13日以上安定持続, BBT-3~0 day の estradiol は 150 pg/ml 以上, BBT+7あるいは+8 day の progesterone は 7 ng/ml 以上¹³⁾), 妊娠を設定した. 対象のなかの無排卵の症例には cyclofenil, clomiphene, HMG-HCG 療法を行なっている例が含まれているが, これらは2ないし3ヶ月の前記治療にもかかわらず排卵は誘発されず月経周期14~18日の estradiol の増加も20%未満に過ぎなかつた症例である. 漢方薬服用周期は原則として前周期と同じ投与法を行こない, 症例によっては減量した.

2. 使用漢方薬

漢方薬としてツムラ当帰芍薬散, ツムラ加味逍遙散, ツムラ桂枝茯苓丸, ツムラ通導散エキス顆粒を用いた.

漢方薬の選択は以下の基準により行なつた.

当帰芍薬散 (25例): 瘵せ型で腹力なく, 腹大動脈の拍動を触知し, 肌の色艶が悪く, 冷え症, 眩暈, 肩こり, 頭痛などの愁訴を有し, 便通は軟, 舌は原則として湿潤して白苔を有する症例¹⁴⁾. 加味逍遙散 (21例): 原則として当帰芍薬散の「証」に精神神経関連症状が加わつた例であるが, 便通の性状は不問とし, 時にほてり症状のある体力中等度の例, 舌は乾湿中間, 微白苔¹⁴⁾. 桂枝茯苓丸 (19例): 体力中等度以上で腹力があり瘀血圧痛を認め, ほてり, 発汗, 冷え症, 肩こり, 頭痛などの愁訴を有し, 便通は硬, 舌は原則として乾燥して白苔を有する症例¹⁴⁾. 通導散 (17例): 桂枝茯苓丸の「証」に精神神経関連症状が加わつた症例¹⁴⁾.

3. 方法

前記の「証」により選択した漢方薬を月経周期1日目

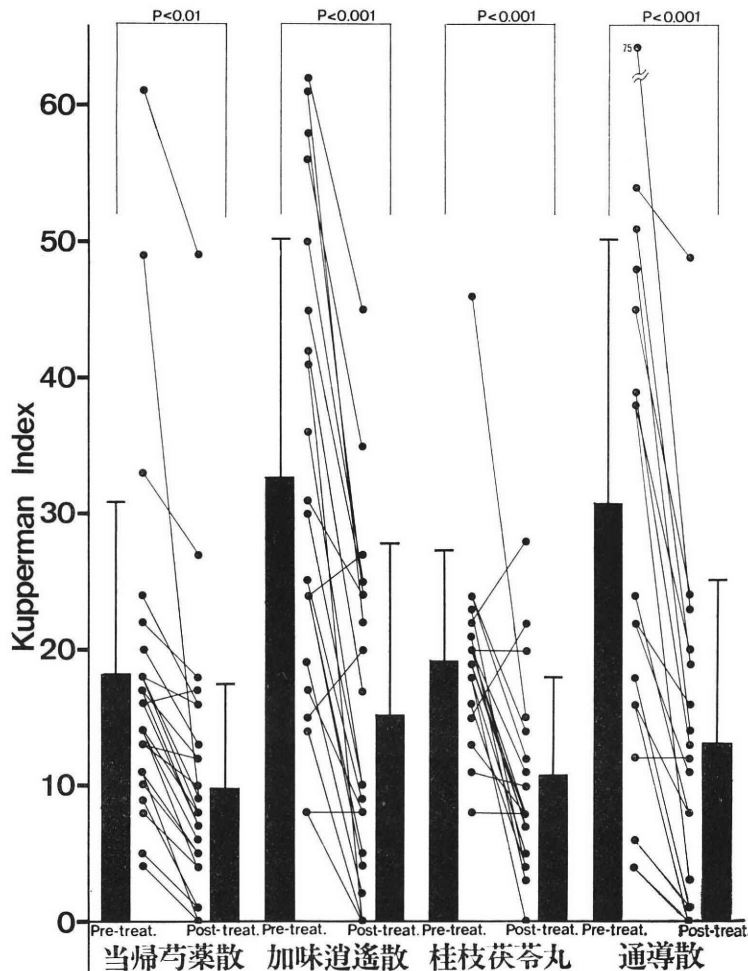


Fig. 1 Kupperman indices before and after Kampo-drugs.

Table 1 The rates of remission of complaints by Kampo-drugs

Complaints	当 帰 芍 薬 散			加 味 逍 遙 散			桂 枝 茯 苓 丸			通 導 散		
	Total	Effective		Total	Effective		Total	Effective		Total	Effective	
		No.	%		No.	%		No.	%		No.	%
のぼせ・熱感	10	6	60.0	15	10	66.7	16	11	68.8	16	11	68.8
発汗	1	0	0.0	5	4	80.0	5	2	40.0	8	5	62.5
冷え症	24	20	83.3	20	12	60.0	14	12	85.7	12	7	58.3
息切れ	2	1	50.0	10	8	80.0	1	1	100.0	8	7	87.5
痺れ感	4	2	50.0	6	5	83.3	4	4	100.0	3	2	66.7
知覚鈍麻	1	1	100.0	4	3	75.0	1	0	0.0	3	1	33.3
入眠障害	2	1	50.0	7	6	85.7	2	2	100.0	6	4	66.7
浅眠	5	3	60.0	13	11	84.6	1	1	100.0	6	5	83.3
易興奮	3	1	33.3	9	7	77.8	2	1	50.0	9	7	77.8
神経質	9	3	33.3	17	10	58.8	6	0	0.0	9	6	66.7
鬱気分	6	1	16.7	15	7	46.7	2	2	100.0	10	4	40.0
眩暈・嘔気	6	5	83.3	9	5	55.6	5	3	60.0	8	2	25.0
易疲労	9	6	66.7	17	11	64.7	5	4	80.0	9	6	66.7
肩こり・腰痛・手足の痛み	16	6	37.5	12	4	33.3	9	5	55.6	11	8	72.7
頭痛	5	4	80.0	11	4	36.4	5	2	40.0	7	3	42.9
動悸	2	1	50.0	6	4	66.7	2	1	50.0	6	4	66.7
蟻走感	1	1	100.0	3	1	33.3	1	1	100.0	2	2	100.0

より2.5g を朝食および夕食 30分前に1 から3 ヶ月連続投与した。投与前後の愁訴について Kupperman menopausal complaints¹⁵⁾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。血中 hormone の測定は、排卵を有する症例では FSH, LH は月経周期 5 ~ 10日に、estradiol は BBT - 3 ~ 0 day に^{11,12)}, progesterone は BBT + 7 あるいは + 8 day に^{11,12)}, 排卵の認められない症例では、FSH, LH は月経周期 5 ~ 10日に、estradiol は月経周期 14 ~ 18日にそれぞれ radioimmunoassay で行なった。結果は著効群（漢方薬投与により Kupperman 指数が投与前の1/2以下になった症例）および非著効群（著効例以外の症例）に分けて、平均値±標準偏差（3例以上の群）で示した。2例の群は平均値で示した。有意性の検定は Student's t-test により行なった。

結 果

1. 各漢方薬による Kupperman 指数の変化（図1）
当帰芍薬散では低下24例（94.0%）、増加1例であり、

Kupperman 指数が投与前の1/2以下になった著効例は16例（64.0%）であつた。全体の平均値は投与後、有意（ $p<0.01$ ）に低下した。加味逍遙散では低下19例（94.8%）、不変1例、増加1例であり、著効例は15例（71.4%）であつた。全体の平均値は投与後、有意（ $p<0.01$ ）に低下した。桂枝茯苓丸では低下15例（78.9%）、不変2例、増加2例であり、著効例は10例（52.6%）であつた。全体の平均値は投与後、有意（ $p<0.001$ ）に低下した。通導散では低下16例（94.1%）、不変1例であり、著効例は13例（76.5%）であつた。全体の平均値は投与後、有意（ $p<0.001$ ）に低下した。

2. 方漢方薬の愁訴別有効率（表1）

5例以上の愁訴で有効率が50%以上であつたのは、当帰芍薬散においては、のぼせ・熱感、冷え症、浅眠、眩暈・嘔気、易疲労、頭痛であつた。加味逍遙散においては、のぼせ・熱感、発汗、冷え症といった血管運動神経障害症状および、入眠障害、浅眠、易興奮、神経質などの精神神経障害関連症状の他、痺れ感、眩暈・嘔気、易疲労、動悸で高い有効率が認められた。桂枝茯苓丸にお

当帰芍薬散

Table 2 Effects of "Tokishakuyaku-san" on ovarian dysfunction

Post-Treat. Pre-Treat.		No. of Pat.	Preg.	N.M.C.	L.I.	F.L.I.	An.C.	Am.I°	Am.II°	Effective Cases	Effective Rate
Good Response	L.I.	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	F.L.I.	11	2	6	2	1	—	—	—	10	90.9
	An.C.	2	1	—	—	—	1	—	—	1	50.0
	Am. I°	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Am. II°	3	—	—	1	—	—	—	2	1	33.3
	Total	16	3	6	3	1	1	0	2	12	75.0
Poor Response	L.I.	2	1	—	1	—	—	—	—	1	50.0
	F.L.I.	2	—	1	—	1	—	—	—	1	50.0
	An.C.	1	—	1	—	—	—	—	—	1	100.0
	Am. I°	1	—	—	—	1	—	—	—	1	100.0
	Am. II°	3	—	—	1	—	—	—	2	1	33.3
	Total	9	1	2	2	2	0	0	2	5	55.6

Abbreviation : Preg ; pregnancy, N.M.C. ; normal menstrual cycle, L.I. ; luteal insufficiency, F.L.I. ; follicular luteal insufficiency, An.C. ; anovulatory menstrual cycle, Am.I° ; amenorrhea I°, Am. II° ; amenorrhea II°.

加味逍遙散

Table 3 Effects of "Kamishoyo-san" on ovarian dysfunction

Post-Treat. Pre-Treat.		No. of Pat.	Preg.	N.M.C.	L.I.	F.L.I.	An.C.	Am.I°	Am.II°	Effective Cases	Effective Rate
Good Response	L.I.	1	—	1	—	—	—	—	—	1	100.0
	F.L.I.	6	1	4	—	1	—	—	—	5	83.3
	An.C.	1	—	—	1	—	—	—	—	1	100.0
	Am. I°	5	—	3	—	1	1	—	—	5	100.0
	Am. II°	2	—	—	—	—	1	1	—	2	100.0
	Total	2	1	8	1	2	2	1	0	14	93.3
Poor Response	L.I.	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	F.L.I.	3	—	2	—	1	—	—	—	2	66.7
	An.C.	1	—	1	—	—	—	—	—	1	100.0
	Am. I°	1	1	—	—	—	—	—	—	1	100.0
	Am. II°	1	—	—	—	—	—	—	—	0	0.0
	Total	6	1	3	0	1	0	0	0	4	66.7

Abbreviation. Preg. ; pregnancy, N.M.C. ; normal menstrual cycle, L.I. ; luteal insufficiency, F.L.I. ; follicular luteal insufficiency, An.C. ; anovulatory menstrual cycle, Am. I° ; amenorrhea I°, Am. II° ; amenorrhea II°.

いては、のぼせ・熱感、冷え症、眩暈・嘔気、易疲労、肩こりで高い有効率が認められた。通導散においては、のぼせ・熱感、発汗、冷え症、息切れといった血管運動神経障害症状および、入眠障害、浅眠、易興奮、神経質などの精神神経障害関連症状の他、易疲労、肩こり、動悸で高い有効率が認められた。

3. 各漢方薬の卵巣機能不全に対する効果 (表2-5)

当帰芍薬散の著効例における卵巣機能不全型改善率は75.0%であり、非著効例の55.6%より高率であつた。著効例での改善率は投与前、卵巣黄体機能不全例が90.9%と最も高率であつた (表2)。

加味逍遙散の著効例における卵巣機能不全型改善率は

桂枝茯苓丸

Table 4 Effects of “Keishibukuryo-gan” on ovarian dysfunction

Post-Treat. Pre-Treat.		No. of Pat.	Preg.	N.M.C.	L.I.	F.L.I.	An.C.	Am. I°	Am. II°	Effective Cases	Effective Rate
Good Response	L.I.	3	—	3	—	—	—	—	—	3	100.0
	F.L.I.	4	1	2	—	1	—	—	—	3	75.0
	An.C.	1	1	—	—	—	—	—	—	1	100.0
	Am. I°	1	—	1	—	—	—	—	—	1	100.0
	Am. II°	1	—	—	—	—	—	—	1	0	0.0
	Total	10	2	6	0	1	0	0	1	8	80.0
Poor Response	L.I.	1	—	1	—	—	—	—	—	1	100.0
	F.L.I.	2	—	—	—	2	—	—	—	0	0.0
	An.C.	1	—	—	—	—	1	—	—	0	0.0
	Am. I°	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Am. II°	5	—	—	—	—	—	—	5	0	0.0
	Total	9	0	1	0	2	1	0	5	1	11.1

Abbreviation : Preg. ; pregnancy, N.M.C. ; nomal menstrual cycle, L.I. ; luteal insufficiency, F.L.I. ; follicular luteal insufficiency, An.C. ; anovulatory menstrual cycle, Am. I° ; amenorrhea I°, Am. II° ; amenorrhea II°.

通導散

Table 5 Effects of “Tsudo-san” on ovarian dysfunction

Post-Treat. Pre-Treat.		No. of Pat.	Preg.	N.M.C.	L.I.	F.L.I.	An.C.	Am. I°	Am. II°	Effective Cases	Effective Rate
Good Response	L.I.	2	—	1	—	1	—	—	—	1	50.0
	F.L.I.	5	—	4	—	1	—	—	—	4	80.0
	An.C.	1	—	—	—	1	—	—	—	1	100.0
	Am. I°	3	—	1	1	1	—	—	—	3	100.0
	Am. II°	2	—	—	—	—	—	1	1	1	50.0
	Total	13	0	6	1	4	0	1	1	10	76.9
Poor Response	L.I.	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	F.L.I.	1	—	1	—	—	—	—	—	1	100.0
	An.C.	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Am. I°	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Am. II°	3	—	—	—	—	—	1	2	1	33.3
	Total	4	0	1	0	0	0	1	1	2	50.0

Abbreviation : Preg. pregnancy, N.M.C.; normal menstrual cycle, L.I.; luteal insufficiency, F.L.I. ; follicular luteal insufficiency, An.C. ; anovulatory menstrual cycle, Am. I° ; amenorrhea I°, Am. II° , amenorrhea II°.

93.3%であり、非著効例の66.7%より高率であつた。著効例の改善率は黄体機能不全症から第Ⅱ度無月経までいずれも高率であつた（表3）。

桂枝芍薬丸の著効例における卵巣機能不全型改善率は80.0%であり、非著効例の11.1%より極めて高率であつた（表4）。

通導散の著効例における卵巣機能不全型改善率は76.9%であり、非著効例の50.0%より高率であつた（表5）。

4. 各漢方薬投与前後の血中 FSH, LH, estradiol および progesterone レベル（図2-5）

当帰芍薬散投与前後の FSH, LH レベルには、著効例、非著効例ともに有意な変化は認められなかつた。

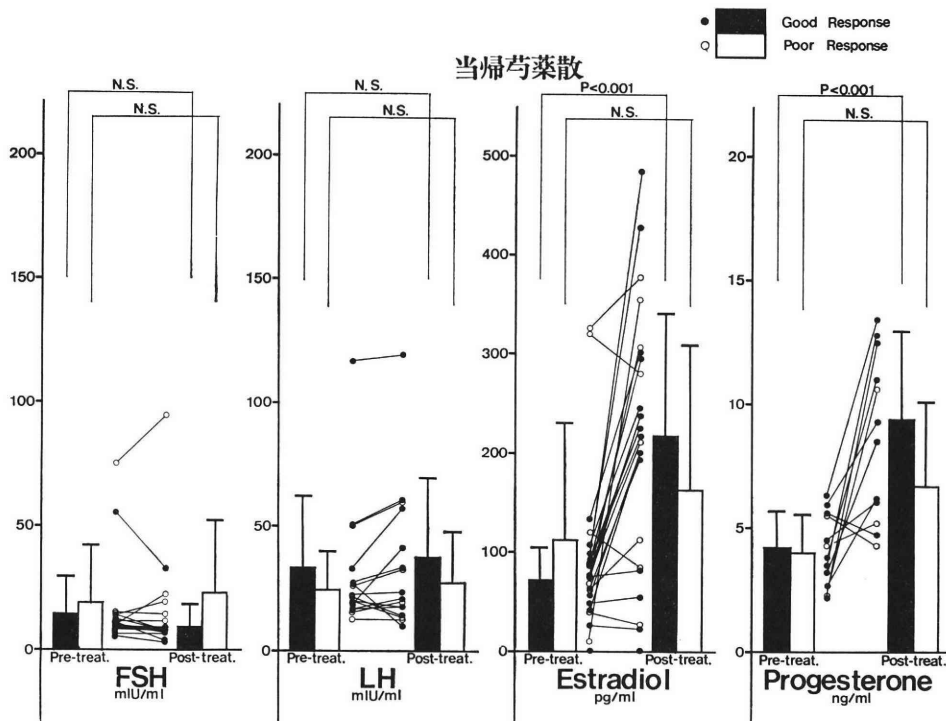


Fig. 2 Serum FSH, LH, estradiol and progesterone levels before and after "Tokishakuyaku-san"

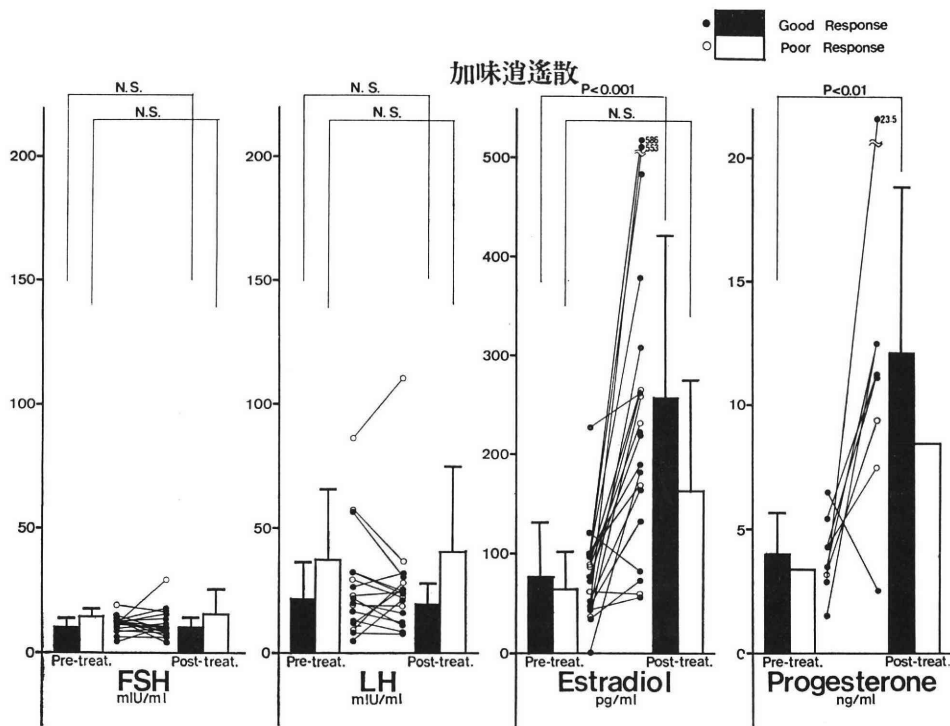


Fig. 3 Serum FSH, LH, estradiol and progesterone levels before and after "Kamishoyo-san"

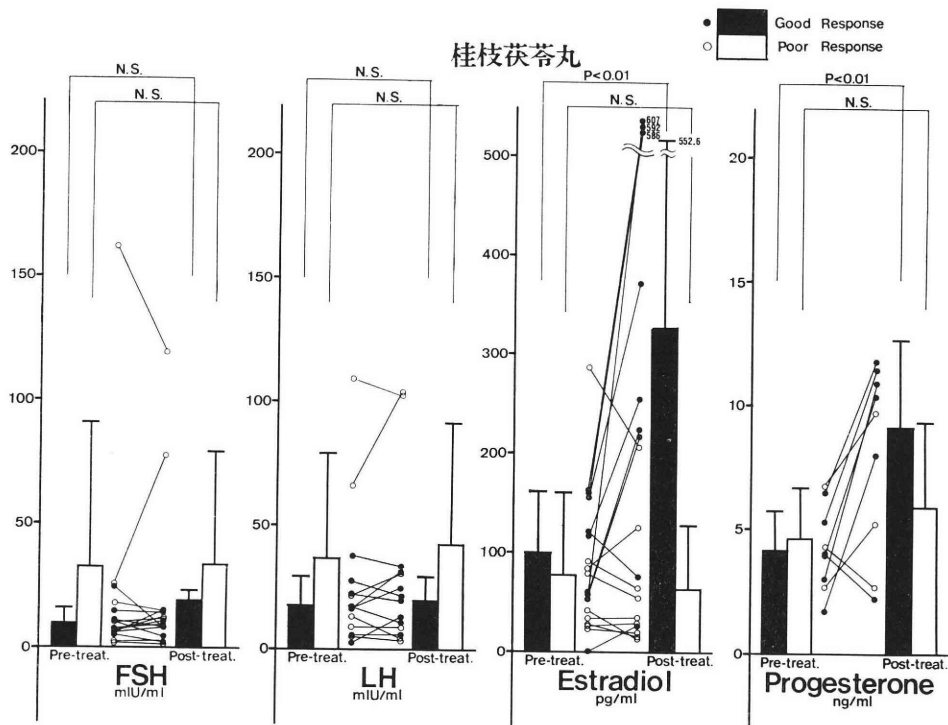


Fig. 4 Serum FSH, LH, estradiol and progesterone levels before and after “Keishibukuryo-gan”

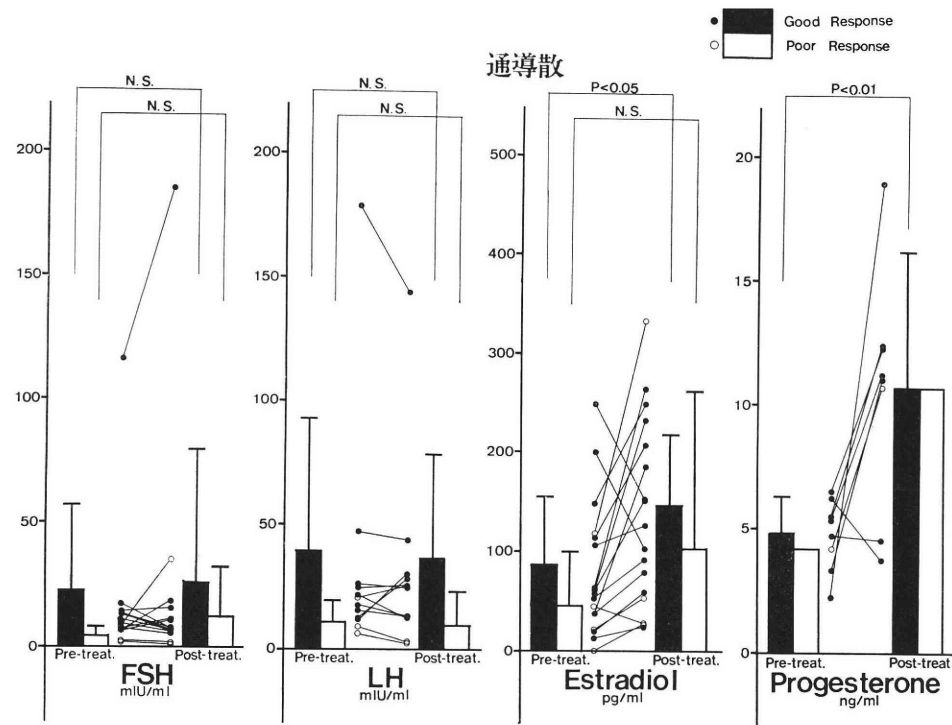


Fig. 5 Serum FSH, LH, estradiol and progesterone levels before and after “Tsudo-san”

Estradiol は著効例においては16例中14例が投与後増加し、平均値も有意 ($p < 0.001$) に増加したが、非著効例においては9例中5例が増加したものの投与前後の平均値には有意な変化は認められなかった。Progesterone は著効例においては9例中8例が投与後増加し、平均値も有意 ($p < 0.001$) に増加したが、非著効例においては投与前後の平均値に有意な変化は認められなかった (図2)。

加味逍遙散投与前後の FSH, LH レベルには、著効例、非著効例ともに有意な変化は認められなかった。Estradiol は著効例においては15例中14例が投与後増加し、平均値も有意 ($p < 0.001$) に増加したが、非著効例においては6例中4例が増加したものの投与前後の平均値に有意な変化は認められなかった。Progesterone は著効例においては6例中5例が投与後増加し、平均値も有意 ($p < 0.01$) に増加した (図3)。

桂枝茯苓丸投与前後の FSH, LH レベルには、著効例、非著効例ともに有意な変化は認められなかった。Estradiol は著効例においては9例中8例が投与後増加し、平均値も有意 ($p < 0.01$) に増加したが、非著効例においては9例中3例が増加したのみで投与前後の平均値に有意な変化は認められなかった。Progesterone は著効例においては6例中5例が投与後増加し、平均値も有意 ($p < 0.01$) に増加したが、非著効例においては投与前後の平均値に有意な変化は認められなかった (図4)。

通導散投与前後の FSH, LH レベルには、著効例、非著効例ともに有意な変化は認められなかった。Estradiol は著効例においては13例中11例が投与後増加し、平均値も有意 ($p < 0.05$) に増加したが、非著効例においては4例中3例が増加したものの平均値には投与前後に有意な変化は認められなかった。Progesterone は著効例においては7例中5例が投与後増加し、平均値も有意 ($p < 0.01$) に増加した (図5)。

考 察

黄体機能不全 (progesterone 分泌不全症)^{11,12)}から第Ⅱ度無月経に至る一連の卵巣機能不全症の原因は early luteolysis に起因する黄体機能不全症^{11,12)}と高 estrogen 産生多嚢胞性卵巣を除けば、間脳、下垂体性あるいは卵巣性の卵胞成熟¹³⁾あるいは卵巣機能不全^{11,12)}にあると考えられる。したがって漢方薬の卵巣機能不全症への有効性は血中 estradiol 値の増加あるいは卵巣機能不全型の改善をもつて評価するのが西洋医学的見地からみて合理的である。

しかし漢方薬を卵巣機能不全症に応用する場合、方剤

としての総合薬理作用に不明な点が多い現在、gonadotropine あるいは黄体 hormone 様作用を期待するといった西洋医学的思考で使用するのではなく、あくまで漢方医学独自の随証療法を行こなうべきである。つまり「証」が存在する場合のみに使用すべきである。何故なら過去の漢方薬無効症例のなかには、「証」が合っていない故に無効であつた症例が存在する可能性があるからである。

今回使用した当帰芍薬散^{14,16-23)}、加味逍遙散^{14,16-18,21,24)}、桂枝茯苓丸^{16,17,19,23)}、通導散^{14,25)}は更年期不定愁訴に有効な漢方薬として知られている。不定愁訴 (自覚症状) は体格、腹診、舌診、脈診、便通の性状¹⁴⁾とともに漢方薬選択の際の重要な「証」である。一方性成熟期卵巣機能不全症例のなかには更年期様不定愁訴を訴える婦人が存在する¹⁰⁾。そこで更年期様不定愁訴を有する卵巣機能不全婦人に前記漢方薬を投与し、投与後の Kupperman 指数が投与前の $1/2$ 以下になった患者を結果的に「証」が合った症例 (著効例) と考え、卵巣機能不全に対する効果を内分泌学的に検討した。この結果、当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、通導散の投与後著効例において、非著効例では認められなかった有意な血中 estradiol の増加が認められた。また卵巣機能不全型は著効例では非著効例より高率に改善された。以上の事実より、「証」の合った漢方薬は卵胞成熟不全、あるいは卵胞機能不全を改善することで卵巣機能を賦活する作用があることが明きらになった。著効例の黄体機能不全症、卵胞黄体機能不全症で認められた progesterone の有意な増加も卵胞成熟不全、あるいは卵胞機能不全の改善により、黄体機能が賦活された結果と考えられた。

各漢方薬の卵巣機能賦活作用の機序を考察すると、当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、通導散はいずれも駆瘀血作用を有しており、今回の研究で下半身の冷え、下腹部痛、腰痛、下腹部膨満感が消失あるいは軽快した症例で卵巣機能改善が高率であり、且つ著効例の各漢方薬投与前後の血中 FSH, LH レベルに有意な差が認められなかった事実より、全身あるいは骨盤内血流循環動態での改善が卵巣の gonadotropine 感受性亢進を引き起こした結果、卵胞成熟および黄体機能が改善したと考えられた。したがって「証」の合った前記漢方薬の併用は cyclofenil, clomiphene, HMG の作用を増強すると推察された。また更年期婦人においては、「証」の合った前記漢方薬で卵巣機能の賦活化は認められないため¹⁴⁾、以上の漢方薬の作用は gonadotropine に感受性がある比較的若い婦人におこると思われた。さらに、前記漢方薬による卵巣の gonadotropine 感受性増大は八味地黄

丸のラット前立腺で認められた receptor 増加 (dihydrotestosterone の binding site 増加) 作用²⁰⁾と同様に、卵巣の FSH あるいは LH receptor の増加に起因している可能性があると推測された。

もちろん各漢方薬の著効例における、現在では未知な体質改善作用が卵巣機能賦活化の背景になっているのは間違いない。

なお本論文の要旨は第29回日本不妊学会総会で発表した。

文 献

- 1) 矢内原巧：婦人科領域における漢方薬の使用経験。日産婦東京会報，28：176，1979。
- 2) 亀井 清，中村幸雄，吉村泰典，飯塚理八，村田高明：不妊領域における漢方薬療法による治療。産婦の世界，32：731，1980。
- 3) 村田高明，宇田川康博，林 茂隆，北井啓勝，倉沢滋明：不妊と漢方療法。臨婦産，35：343，1981。
- 4) 田中俊誠，桜木範明，林 宏：無月経および不妊婦人に対する漢方薬の使用経験。産婦の世界，33：527，1981。
- 5) 竹内正七，佐藤芳昭：桂枝茯苓丸と当帰芍薬散使用経験より。産婦の世界，34（増刊）：75，1982。
- 6) 福島峰子：当帰芍薬散単独投与の内分泌学的，臨床的效果。産婦の世界，34（増刊）：127，1982。
- 7) 玉舎輝彦，大野洋介，山田俊夫，和田圭介，藤本次良，岡田弘二：不妊症患者ならびに排卵障害を訴える未婚女性に対する漢方の試み。日不妊誌，27：472，1982。
- 8) 村田高明：漢方による月経異常の治療。産婦治療，45：330，1982。
- 9) 矢内原巧，野嶽幸正，上原一浩，金沢元美，高橋 諄，中山徹也：機能性不妊と漢方療法。産婦の世界，34（増刊）：135，1982。
- 10) 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，36：189，1984。
- 11) Kano, T., Nishikawa, K., Kurobe, Y. and Ishii, K.: Etiology of luteal insufficiency (hyposecretion of progesterone) in relation with BBT patterns. Jap. J. Fertil. steril., 29：92，1984。
- 12) Kano, T. and Nishikawa, K.: Etiological study on hyposecretion of progesterone in the aspect of echographically measured follicle diameters and serum estradiol and progesterone in patients categorized by BBT patterns. Jap. J. Fertil. Steril. 30：5，1985。
- 13) Kano, T. and Nishikawa, K.: Bromocriptine therapy of luteal insufficiency accompanied with hyperprolactinemia in the follicular phase. Acta. Obst. Gynaec. Jpn., 35：975，1983。
- 14) 假野隆司，西川 潔：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。日不妊会誌，30：205，1985。
- 15) Kupperman, H. S., Blatt, M. H., Wieshafer, H. and Filler, W.: Comparative clinical evaluation of estrogenic preparation by the menopausal and amenorrheal index. J. Clin. Endocrinol. Metab., 13：688，1953。
- 16) 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 収：更年期障害と漢方療法。産と婦，47：1965，1980。
- 17) 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。
- 18) 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。
- 19) 竹内正七，佐藤芳昭：更年期障害—桂枝茯苓丸と当帰芍薬散の使用経験より—。産婦世界，34（増刊）：75，1982。
- 20) 陳 瑞東，関 賢一，安井 洋：更年期障害—当帰芍薬散の臨床応用と検討—。産婦世界，34（増刊）：71，1982。
- 21) 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—当帰芍薬散と加味逍遙散の治療経験。産婦世界，34（増刊）：79，1982。
- 22) 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。
- 23) 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。日不妊会誌，27：34，1982。
- 24) 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，藤井明和：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，33：285，1981。
- 25) 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。
- 26) 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，荒川唯信：八味地黄丸の視床下部—下垂体—睾丸系機能に対する効果。日産婦誌，35：2305，1983。

Kampo-drugs therapy for insufficiency of ovarian function accompanied with menopausal complaints

Takashi Kano and Kiyoshi Nishikawa

Department of Gynecology, Nishikawa
Clinic, Osaka

In 82 women with insufficient ovarian function accompanied with menopausal complaints and sterility lasting for 5 years or more, effects of 1- to 3- month treatment with daily administration of 5.0g of Kampo-drugs including "Tokishakuyaku-san" "Kamishoyo-san", "Keishibukuryo-gan" and "Tsudō-san", all being prepared by Tsumura Juntendo, were investigated by calculating Kupperman indices and by determining blood levels of estradiol (E_2 on the 14th to 18th day of menstrual cycle except for the patients with ovulation where E_2 being determined on the BBT day -3 to 0), progesterone (P, on the BBT day +7 or +8), FSH, and LH (both on the 5th to 10th day of menstrual cycle). To properly evaluate the effect of these Kampo-drugs, insufficiency of ovarian function was classified into 7 grades; luteal insufficiency, follicular-luteal insufficiency, anovulatory cycle, amenorrhea I, amenorrhea II, normal cycle, and pregnancy. The last two grades were applied only for post-remedy evalua-

tion. The ovarian function was judged to be improved when some "grading up" of ovarian function occurred. The rate of patients who obtained an improvement in ovarian function was calculated within the patient subgroups constructed on the basis of the extent of remission of menopausal complaints; excellent remission (Kupperman index decreased to 1/2 or less of the pre-remedy value), and non-excellent remission. This rate of improvement in ovarian function in the subgroups of patients with excellent remission of complaints was 75.0% after "Tokishakuyaku-san", 93.3% after "Kamishoyo-san", 80.0% after "Keishibukuryo-gan", and 76.9% after "Tsudō-san". All these values were higher than the corresponding values in the subgroups of patients with non-excellent remission of menopausal complaints. Blood levels of E_2 and P in the subgroups of excellent remission of complaints were significantly increased by all the remedies used, whereas there were no significant changes in these two parameters in the subgroups of non-excellent remission. FSH and LH levels were not significantly changed by these Kampo-drugs in either of these two subgroups of patients. These results suggested that Kampo-drugs, if used properly in accordance with "zheng" (symptomatic profile in English), improve follicle maturation and luteal function by elevating the sensitivity of the ovary to gonadotropine.

(受付: 昭和59年10月29日)

骨盤内うっ血症候群治療に温経湯の試み

Studies on Traditional Chinese Medicine Using Unkei-To
in Pelvic Cougestion Syndrome

京都府立医科大学産婦人科学教室

玉 舎 輝 彦 岡 田 弘 二

Teruhiko TAMAYA Hiroji OKADA

宇治病院産婦人科

村 上 利 樹 井 出 哲 正 名 和 正 訓

Toshiki MURAKAMI Norimasa IDE Masakuni NAWA

京都第2日本赤十字病院産婦人科

村 上 旭

Akira MURAKAMI

京都市立病院産婦人科

小 畑 義

Tadashi OBATA

京都第1日本赤十字病院産婦人科

山 本 浩

Hiroshi YAMAMOTO

公立山城病院産婦人科

大 谷 逸 男

Itsuo OHOTANI

公立南丹病院産婦人科

大 嶋 一 也 塚 本 克 美

Kazuya OHOSHIMA Katsumi TSUKAMOTO

弥栄町国保病院産婦人科

荒 堀 憲 二

Kenji ARABORI

山科愛生会病院産婦人科

木 村 順 治 広 瀬 敏 行 山 田 俊 夫

Junji KIMURA Toshiyuki HIROSE Toshio YAMADA

国立福知山病院産婦人科

大 森 研 二

Kenji OHOMORI

済生会京都府病院産婦人科

岩 崎 武 輝 加 藤 淑 子

Takeki IWASAKI Yoshiko KATO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of
Medicine and Affiliated Hospitals

骨盤内うつ血症候群の治療に温経湯 (7.5g/日) を3カ月投与し、その有用性を検討した。117例に用い、その内23例 (19.7%) が評価できず脱落した。94例が解析対象となり医師の総合評価からの改善率は84%に認められ、安全度は100%、有用性は87.2%に認められた。漢方的診断を判断基準にした場合、下半身冷感の有るものに改善度が高かった ($p<0.05$)。その上体格はやせ型、又は脂肪太り、赤みの顔色を呈する、四肢冷感のないものに効果的な印象を与えた。

また温経湯投与により冷感や骨盤内うつ血症候群の各症状は服用12週後には大半改善された。

温経湯投与中の臨床検査値は正常範囲にあり、また血中 prolactin 値と骨盤内うつ血症候群の存在及び温経湯によるこの症候群の改善との関係はなかった。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 377-385, 1985)

はじめに

骨盤内うつ血症候群¹⁾ (pelvic congestion syndrome) 治療に対する温経湯の有効性と安全性を検討するために本研究を行った。

温経湯の組成は麦門冬、半夏、当帰、甘草、桂皮、芍薬、川芎、人参、牡丹皮、呉茱萸、生姜、阿膠である。これら生薬成分が骨盤内うつ血症候群の治療に関係するのは、その成分の持つ利尿、鎮痙、鎮痛などの作用が関係するのではないかと想像し得る。

また骨盤内うつ血症候群は症状の複合体でその病態は、生殖器の血流障害にもとづくうつ血症変化からくるものであり、それに付随する神経、精神症状の存在が特徴となる。月経異常 (過多、過長月経、月経困難症)、痛覚愁訴 (骨盤内不快感、重圧感、下腹部痛、腰痛、性交痛)、帯下感、直腸膀胱症状 (便秘、排尿障害、頻尿感)、乳房痛、疲労、倦怠、脱力感などである。これらの症状以外に、冷え症を加えて、温経湯投与によるこれら症状の変化を検討した。また古来より温経湯の使用目標となっていた比較的体力の低下した冷え症の人で、手掌のほてり、口唇の乾燥、下腹部の冷え、痛みなどを訴える場合に用いるとされ、この目標の有用性について現代医学の観点より、推計学的に評価を試みた。

投与対象および方法

骨盤内うつ血症候群の診断には先に述べた臨床症状によつてなされるわけだが、臨床症状は多岐におよび、診

断には主観もはいりやすい。しかしこれらの点を十分に考慮し症例を選び、臨床所見上骨盤の陳旧性癰痕、炎症及び、内膜症又は子宮腺筋症が除外できるものとした。京都府立医科大学付属病院産婦人科及び関連病院産婦人科で昭和58年10月1日より昭和59年8月30日まで治験を行った。投与対象は117例で、その年齢構成は22歳より64歳にわたり、平均年齢は 37.7 ± 8.5 歳であつた。勿論対象患者は子宮筋腫、子宮癌を除外した患者とした。使用薬剤は温経湯 (ツムラ) で2.5g を1日3回3ヶ月以上投与し、有効性を評価した。薬効の評価は医師主観により、総合評価として改善度 (著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能)、安全度 (安全である、安全性に疑問がある、安全とは思われない)、有用度 (きわめて有用、かなり有用、やや有用、無用、好ましくない) とし、患者の訴えによる重症度を4段階 (Ⅲ, Ⅱ, Ⅰ, ー) とした。この患者の訴えによる場合、著効は (Ⅲ, Ⅱ, Ⅰ→ー; Ⅲ→Ⅰ) で有効は (Ⅲ→Ⅱ; Ⅱ→Ⅰ), 悪化は評価が逆になつた場合とした。なお全症例、117例中、解析対象症例は94例 (80.3%) で、23例 (19.7%) は脱落した。

なお推計学的検定は χ^2 検定法により行ない、ただし臨床検査値、ホルモン値及び体重の変動の検定は二標本独立 t 検定により行なつた。

結 果

1. 総合評価からの温経湯による骨盤内うつ血症候群の改善度、安全度及び有用度

全体として骨盤内うつ血症候群の患者に温経湯を投与し、後に述べる患者の訴え、医師の内診所見及び臨床検査値などの変化から医師が、判定した場合改善度及び安全度、それから得られる有用度は、まず84.0%に改善されたものがみられ(図1)、安全度は100%, 有用度は87.2%(図2)に認められた。

体格を客観的に表わした体重と身長との関係よりみたローレル指数 $\left(\frac{\text{体重} \times 10^3}{(\text{身長})^3}\right)$ による温経湯による骨盤内うつ血症候群の改善度は図3に示したようにローレル指数-1.29以下の患者(やせ), 1.30-1.49の患者(中太)及び1.50以上(太)の患者間に推計的に有意差は認められないが、やせの患者に著明改善度が高いようだ。また医師の主観によりみた体格と改善度との関係をみると図4に示したように推計学的には、一定の傾向を示さなかったが脂肪太りと判断された患者に著明改善が印象的であった。顔色と改善度との関係を、図5に示した。特に赤みのある顔色の患者に著明改善度を示す症例が多いようであるが、このことは推計学的には有意でなかった。

次に患者の訴えと総合改善度との関係よりみる。四肢冷感と温経湯による改善度との関係をみると(図6), 四肢冷感のないものに著明改善が認められるが、このことは推計学的には有意でなかった。下半身冷感の有無と改善度との関係では(図7)冷感の無いものに較べ有るものに改善される症例が認められた($p<0.05$)。

月経痛の有無と改善度との関係(図8)はなく、さらに子宮圧痛の程度と改善度との関係をみると(図9)子宮圧痛のない患者でも骨盤内うつ血症候群を訴え、改善が認められるが、この患者と比べ子宮圧痛が軽度であり、骨盤内うつ血症候群が認められる患者に温経湯による改善される患者($p<0.05$)および著明改善の患者($p<0.05$)が認められた。また子宮圧痛が軽度であれ強度であれ、あるものに温経湯による改善が認められた。また子宮の大きさと改善度との関係(図10)を見ると、子宮が小さい場合には著明改善が多いが症例数が少く、子宮の大きさが正常および肥大であろうと改善度に差がないようだ。

したがって、漢方的診断からは下半身冷感の有るものに改善度が高かった。しかし体格はやせ型、または脂肪太り、赤みの顔色を呈する、四肢冷感のないものに症状の著明改善が温経湯投薬により多い印象を与えた。

2. 温経湯服用周期による冷感及び骨盤内うつ血症候群の改善

温経湯による自覚症状の改善は各症状ごとに異なつた結果となつた。全身冷感(図11-1), 四肢冷感(図11-2), 下半身冷感(図11-3), 疲労, 倦怠, 脱力(図12-

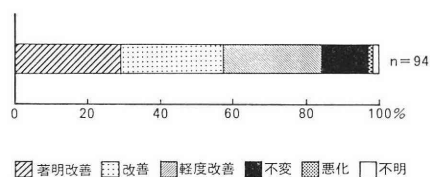


図1 総合評価 (改善度)

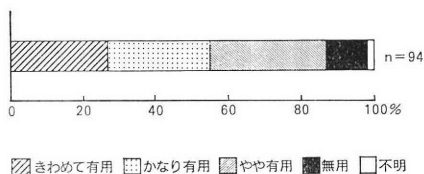


図2 総合評価 (有用度)

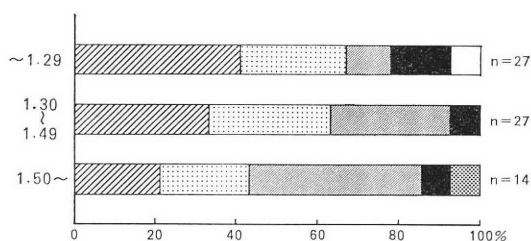


図3 ローレル指数と改善度

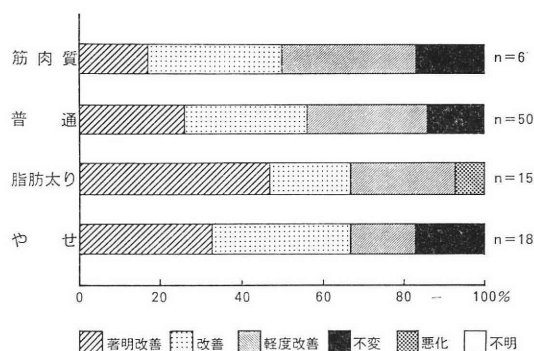


図4 体格と改善度

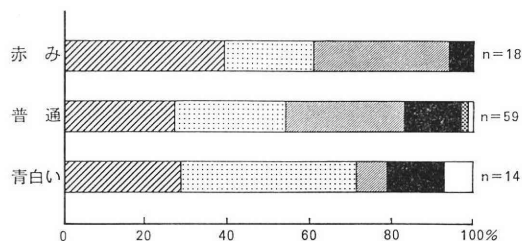


図5 顔色と改善度

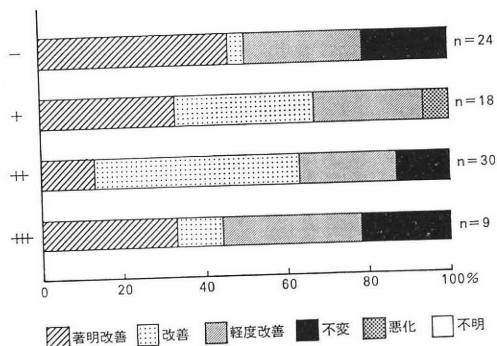


図 6 四肢冷感と改善度

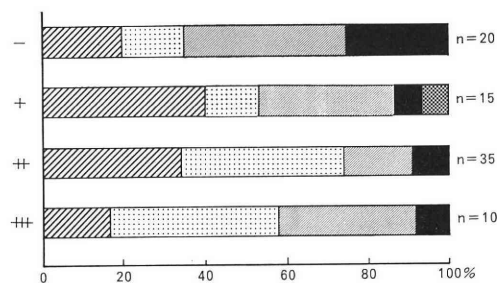


図 7 下半身冷感と改善度

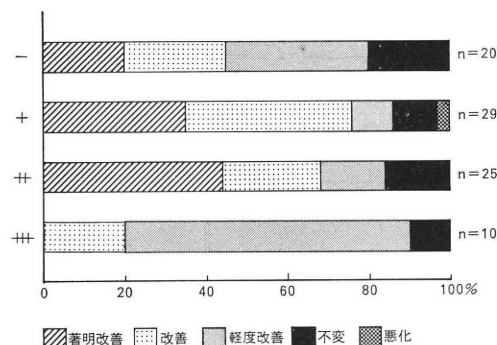


図 8 月経痛と改善度

1), 下腹部痛 (図12-2), 腰・背痛 (図12-3), 乳房痛 (図13-1), 性交痛 (図13-2), 便通異常 (図13-3), 残尿感 (図14-1), 排尿障害 (図14-2), 帯下感 (図14-3), 骨盤内不快 (図15-1), 重圧感 (図15-2), 月経痛 (図15-3) のあった患者で投与周期とともに改善され, 服用12週以後には大半が改善された。しかし中には改善率の悪いものもあり, 特に便通異常の改善は悪いのが印象的であった。

3. 温経湯服用前後の他覚的所見の改善

骨盤内うつ血症候群として診断されたものの内, 子宮の傾, 屈に関して記入された症例では, 後傾 (35例) 後屈 (36例) ばかりでなく, 前傾 (30例) 前屈 (27例) で

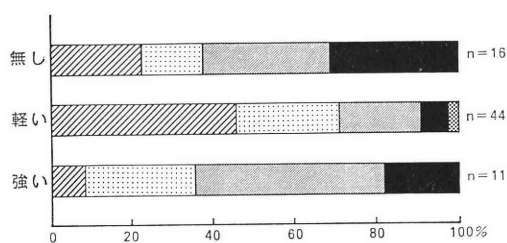


図 9 子宮圧痛と改善度

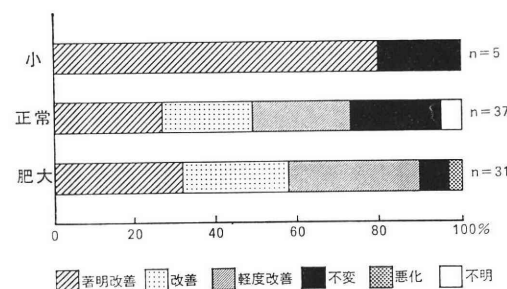


図 10 子宮大きさと改善度

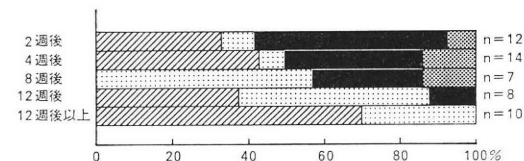


図 11-1 全身冷感

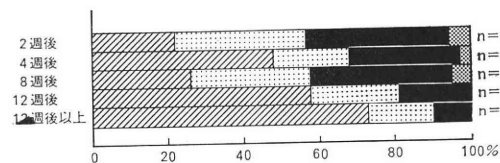


図 11-2 四肢冷感

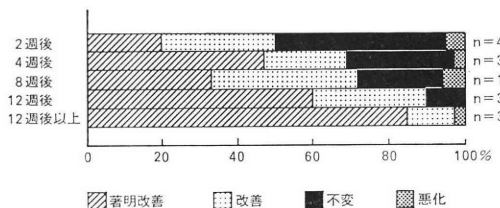


図 11-3 下半身冷感

も認められた。

図16に示したように服用前後における子宮の大きさ, 子宮の固さ, 卵巣の触, 不触, 頸部の大きさには変化がなかった。しかし子宮圧痛, 仙骨抵抗, 仙骨圧痛は投与後消失や分泌物の正常化している症例が多く, 頸部着色

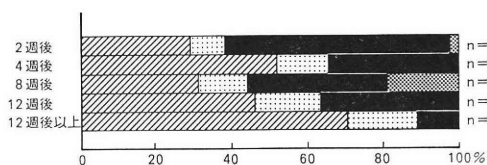


図 12-1 疲労・倦怠・脱力

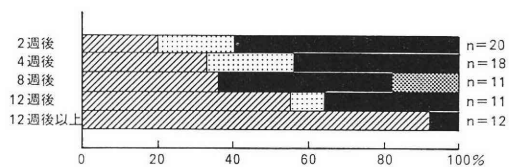


図 14-1 残尿感

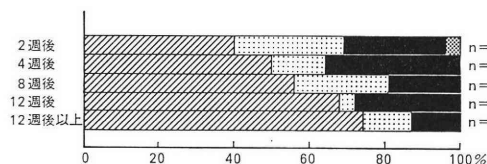


図 12-2 下腹部痛

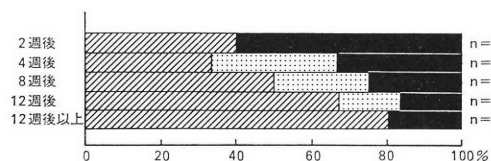


図 14-2 排尿障害

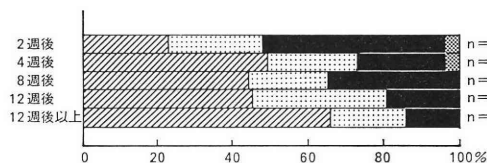


図 12-3 腰・背痛

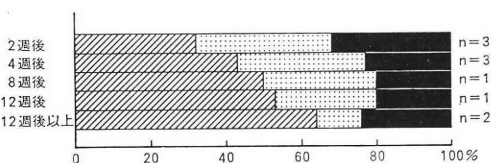


図 14-3 帯下感

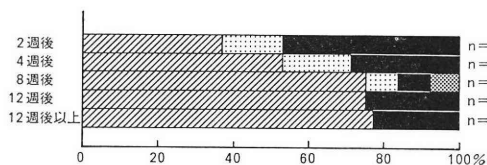


図 13-1 乳房痛

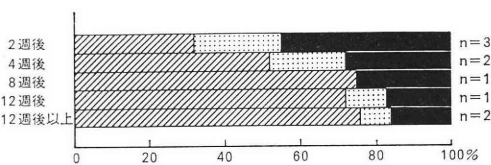


図 15-1 骨盤内不快

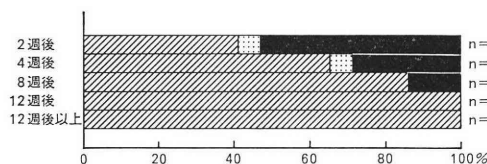


図 13-2 性交痛

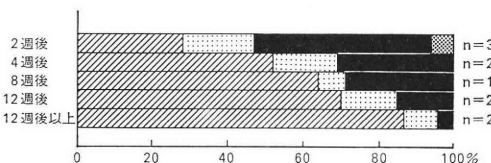


図 15-2 重圧感

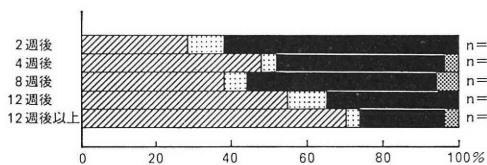


図 13-3 便通異常

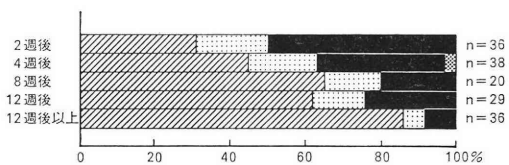


図 15-3 月経痛

も投与後認められなくなっている症例が増加した。

4. 臨床検査値

温経湯投与により血液一般検査、腎及び肝機能検査

で、その値に有意に変動するものがあるが、いずれも正常域にあった(表1)。また薬疹もなく、胃障害も特記するほどでなかった。体重は投与中変動しなかった。

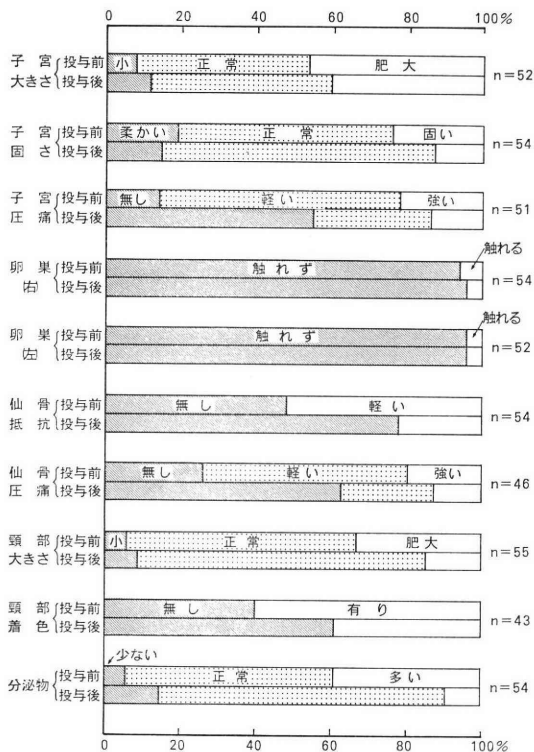


図 16 内診所見の変動

血中ホルモン値の内、特に prolactin 値は、温経湯投与により変動はなかつたが、服用前、服用中に高値を示している症例もあつた (図17, 18)。

考 察

従来より漢方による薬効を検討するにあたって二重盲検試験が困難であり、患者及び医師の主観に依存せざるを得ない面がある。

今回の治験で投与に関しては漢方薬を毎日3回、3カ月服用するため、患者側の飲み忘れや、服用に対する努力のため脱落するものがあり、全投与症例117例中23例(19.7%)が14日投与中に脱落した。また患者は骨盤内うつ血症候群における症状があろうと薬の服用をしなくても耐えうる可能性もあるため脱落がおこつたことも考えられる。

金匱要略より得た漢方的診断の使用目的からすると温経湯は下腹部の冷え症の人に用いるとなつている点は今回の成績と合致し、その他今回の成績より得られた結果から体格はやせ型、又は脂肪太りの患者に著明改善が多い印象を与えた。このやせ型、脂肪太りは漢方的見地からすると比較的体力の低下した人となり、この人に温経湯の使用は使用目標に合致しているように思える。しかし漢方的診断による温経湯による使用目的に合致しない部分もあることは否定できない。したがって、今回の成績からは温経湯が骨盤内うつ血症候群に漢方的診断からは下腹部の冷え症をとまう体力の低下するものに、この症候群が有効であると思われ、古くよりの使用目標と合致しているようだ。

漢方薬は種類も多数あり、その生薬の組成は色々である。しかし混合された生薬は共通したものが多く、量の

表 1 温経湯投与の臨床検査値・ホルモン値・体重変動

検 査 項 目	投 与 前	投 与 中	投 与 終 了 時
赤血球数($\times 10^4$)	437.8 $\pm$ 40.4 (n=53)	437.7 $\pm$ 32.9 (n=43)	449.7 $\pm$ 39.2 (n=12)
白血球数($\times 10^4$)	5519 $\pm$ 1550 (n=53)	5281 $\pm$ 1090 (n=43)	5425 $\pm$ 1391 (n=12)
ヘマトクリット%	38.9 $\pm$ 6.2 (n=53)	38.4 $\pm$ 6.4 (n=43)	39.6 $\pm$ 3.2 (n=12)
ヘモグロビン(g/dl)	14.1 $\pm$ 5.1 (n=53)	14.1 $\pm$ 5.6 (n=43)	12.8 $\pm$ 0.9 (n=12)
GOT	16.3 $\pm$ 4.6 (n=64)	16.1 $\pm$ 4.8 (n=48)	15.3 $\pm$ 5.5 (n=19)
GPT	11.8 $\pm$ 7.4 (n=64)	11.6 $\pm$ 6.8 (n=48)	9.9 $\pm$ 6.4 (n=19)
総コレステロール(mg/dl)	191.0 $\pm$ 34.3 (n=58)	193.6 $\pm$ 33.3 (n=45)	192.0 $\pm$ 34.9 (n=18)
BUN(mg/dl)	13.5 $\pm$ 3.4 (n=58)	14.3 $\pm$ 3.6 (n=42)	12.3 $\pm$ 3.7 (n=18)
クレアチニン(mg/dl)	0.84 $\pm$ 0.14 (n=59)	0.84 $\pm$ 0.13 (n=41)	0.86 $\pm$ 0.10 (n=18)
Na	141.0 $\pm$ 2.3 (n=49)	141.5 $\pm$ 2.3 (n=37)	139.2 $\pm$ 2.7 (n=18) [※]
K	4.1 $\pm$ 0.3 (n=49)	4.1 $\pm$ 0.3 (n=37)	4.1 $\pm$ 0.3 (n=18)
Cl	104.6 $\pm$ 2.8 (n=49)	104.9 $\pm$ 3.0 (n=36)	103.4 $\pm$ 2.7 (n=18)
PRL (ng/ml)	18.2 $\pm$ 11.7 (n=37)	15.7 $\pm$ 5.6 (n=14)	19.6 $\pm$ 14.8 (n=20)
LH (mIU/ml)	26.7 $\pm$ 1.5 (n=3)	19.3 $\pm$ 7.0 (n=4)	
FSH (mIU/ml)	6.2 $\pm$ 2.3 (n=3)	5.5 $\pm$ 1.5 (n=3)	
体重(kg)	50.4 $\pm$ 5.9 (n=42)	51.1 $\pm$ 5.8 (n=29)	53.6 $\pm$ 7.4 (n=8)

※ p<0.05

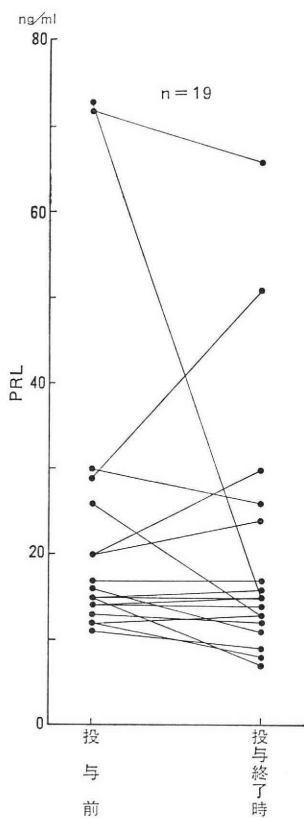


図 17 温経湯投与前・投与終了時における prolactin の変動

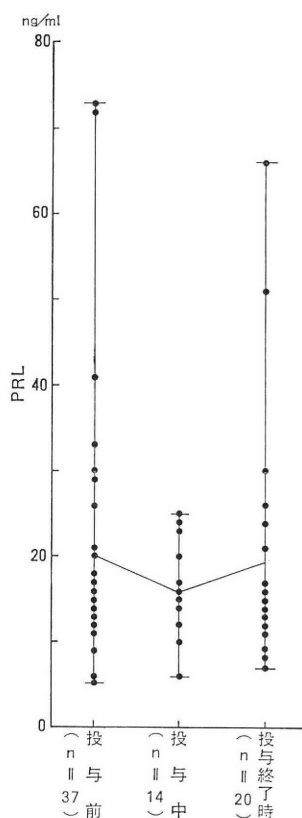


図 18 温経湯投与前・投与中・投与終了時における prolactin の変動

みが主な違いである場合がめだつ。特に骨盤内うつ血症候群に他にも有効な漢方薬があるが温経湯を用いたのは古くより知られた温経湯の適応症として月経不順、月経困難、帯下、神経症などと、この症候群が一部一致するため試みられた。

冷え症と骨盤内うつ血症候群とは直接関係があるかどうかは明らかでないが、両者とも不定愁訴であり、基礎疾患としては自律神経失調症、心身症などがあげられ、これらが共通したものとして、とりあげられる。

女性に特有な不定愁訴である、いわゆる「冷え症」は一般的には四肢の冷えを訴えることが多いとされているが、本研究では特に下半身の冷感を訴え、骨盤内うつ血症候群を持つ患者も多かった。冷え症に当帰芍薬散が著効することが知られている²⁾。この当帰芍薬散の成分と温経湯の成分との共通成分は、当帰、芍薬、川芎であり、当帰芍薬散と同様に温経湯も冷え症治療にも有効であることは想像しえる。

一般的に子宮後屈の患者に骨盤内うつ血症候群を訴えるとは限らず³⁾、本研究でもこの症候群を認めたのは子宮後屈の患者ばかりでなかった。このことは、Stearnsと Sneed⁴⁾が報告しているように、この症候群を認めた患者より子宮摘出した時でも、症状が存在することとも関連し、さらに摘出子宮の血管拡張、浮腫状変化などの病態が認められることから、この病態がおこることが、当疾患の原因とも考えられる。

一方骨盤内うつ血症候群は、心理学的疾患であり、精神療法によく反応するとされている⁵⁾。このことから、元来薬はプラシーボ効果をもつ可能性が高いので、このプラシーボ効果より得る治療効果も温経湯による骨盤内うつ血症候群の治療効果の一部分となっていることは否定しえない。

prolactin が月経前緊張症に関係しているのではないかとされ⁶⁾、つまり月経前4～10日の高 prolactin 血症が月経前緊張症と関連する可能性があるので、prolactin

値を測定する必要がある。本来なら、月経前4~10日頃に測定すべきだが、今回は測定時期を一定にできなかったが、測定した結果で判定した限りでは、prolactinは正常範囲から高値を示す場合もあった。従つてある程度 prolactin の影響は否定しえると考えられる。

しかし、月経前緊張症の症状の強さは過剰 hydration の程度と関係することが知られているので温経湯の成分に利尿作用を持つものが混入されているので、仮に骨盤内うつ血症候群と診断されたものに月経前緊張症が混つていても温経湯投与により治療しえる可能性があり、このことは否定しえない。

今回は医師の主観により診断された骨盤内うつ血症候群による症状及び冷感が温経湯服用により3カ月以内に大半改善されたことから、温経湯は不定愁訴の代表的な婦人科疾患に有用であることが明らかとなった。

文 献

- 1) Taylor, H. C., Jr.: Vascular congestion and hyperemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 57: 211, 637, 654, 1949.
- 2) 清水哲也: 冷え症, 産婦の世界, 34: 94, 1983.
- 3) Kistner, R. W.: In *Gynecology* 3rd edition, 213, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1979.
- 4) Stearns H. C. and Sneed V. D.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 94: 718, 1966.
- 5) Duncan, C. H. and Taylor H. C.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 64: 1, 1952.
- 6) Halbreich, U., Assael, M., Ben-Daird, M., and Bornstein, R.: Serum-prolactin in women with premenstrual syndrome. *Lancet*, ii: 654, 1976.

Studies on traditional Chinese medicine using unkei-to in pelvic congestion syndrome

Teruhiko Tamaya, and Hiroji Okada
Toshiki Murakami, Norimasa Ide and
Masakuni Nawa
Akira Murakami
Tadashi Obata
Hiroshi Yamamoto
Itsuo Ohotani
Kazuya Ohoshima and Katsumi Tsukamoto
Kenji Arabori
Junji Kimura, Toshiyuki Hirose and
Toshio Yamada
Kenji Ohomori
Takeki Iwasaki and Yoshiko Kato

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine and Affiliated Hospitals

Traditional Chinese medicine (Kampo) was applied to the treatment for pelvic congestion syndrome. Unkei-To (7.5g/d) was given to 117 patients having pelvic congestion syndrome continuously over 3 months. Twenty-three cases (19.7%) were dropped out.

From clinical overall estimation for Unkei-To treatment to pelvic congestion syndrome, improvement rate, safety rate, and usefulness rate were 84%, 100% and 87.2% respectively, determined by individual doctors. Unkei-To was useful for the treatment to the patients having cold feeling on the lower part of the body ($P>0.05$), and seemed to be useful for the treatment to the patients having slim body, obesity, ruddy face, or no cold feeling of extremities. Pelvic congestion syndrome and/or cold feeling disappeared mostly within 3 months course of the therapy. Laboratory tests were within normal range during the therapy. There was no relationship between serum prolactin level and either the presence of pelvic congestion syndrome or the improvement of this syndrome by Unkei-To.

(受付: 昭和60年2月2日特掲)

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

Statistical Studies of Infertile Clinic in Shimane Medical University

島根医科大学医学部産科婦人科学教室（主任：北尾 学教授）

吉 野 和 男 高 橋 健 太 郎 松 永 功

Kazuo YOSHINO Kentaro TAKAHASHI Isao MATSUNAGA

沢 田 康 治 渋 川 敏 彦 北 尾 学

Koji SAWADA Toshihiko SHIBUKAWA Manabu KITAO

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane Medical University, Izumo 693.

昭和54年10月15日より昭和59年3月31日までに島根医科大学医学部産科婦人科不妊外来を受診した挙児希望患者256名を対象に臨床的統計を行い、次の結果を得た。

- (1) 不妊患者は新患患者総数7044名中256名で、その頻度は3.6%であった。
- (2) 原発性不妊は59.4%、続発性不妊は40.6%であった。
- (3) 初診時年齢には原発性・続発性不妊で両者間に有意差はなかった。
- (4) 初診時不妊期間は原発性不妊が平均4.32年、続発性不妊が平均2.88年であった。
- (5) 不妊原因では卵巣・内分泌因子（24.0%）が最も多く、次いで原因不明群（21.0%）が多かった。
- (6) 妊娠成功率は全体で27.3%であった。
- (7) 原因別妊娠率では卵管因子（51.1%）が最も高かった。
- (8) 不妊期間が5年以上の患者は、妊娠率が低率であった。

(Jap. J. Fert. Ster., 30 (3), 385-389, 1985)

はじめに

近年、不妊症に対する概念が変わりつつあり、一つの疾患単位として注目を浴びようになっている。さらに、IVF-ETに関する研究で不妊症領域にも新しい検査法、治療法が急速な進歩を遂げている。しかし、治療効果は期待するほど満足のいくものではないのも現状である。

島根医科大学医学部附属病院産科婦人科不妊外来も開設以来5年目を迎えるに至り、今回、我々は当科における不妊症例の臨床的統計を行い、若干の知見を得たので、文献的考察を加え報告する。

研究対象および方法

昭和54年10月15日より、昭和59年3月31日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の不

妊外来を受診した256名を対象とした。不妊原因検索のために行った検査は、BBT、頸管粘液検査、HSG、月経血培養、精液検査、Hühner test、子宮内膜日付診であり、その他必要に応じてLH-RH test, premarin test, その他に各種ホルモン測定などを行った。

成 績

1) 不妊症例の頻度

表1に示す通り、新患外来患者総数に対する不妊外来患者の頻度は、2.9%から6.8%と年度により差があるが、統計では新患外来患者総数7044名中、不妊患者総数は256名であり、3.6%の頻度であった。

2) 原発・続発性不妊の割合

原発性不妊患者は152名で全体の59.4%を占め、続発性不妊患者は104名で40.6%を占めていた。

3) 初診時年齢分布

表 1 新患外来患者総数に対する不妊外来患者数

年 度	54	55	56	57	58	計
全 患 者 数	383	1295	1687	1857	1822	7044
不妊患者数	26	58	62	57	53	256
%	6.8	4.5	3.7	3.1	2.9	3.6

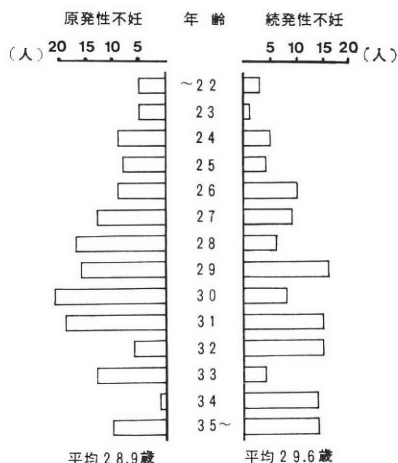


図 1 初診時年齢

図 1 に不妊患者の初診時年齢分布を示した。平均年齢は原発性不妊が28.9歳、続発性不妊が29.6歳であり、両者間に有意な差は認められなかった。原発性不妊と続発性不妊では、年齢分布の傾向が異なり、原発性不妊では、30~31歳にピークが認められたが、続発性不妊ではピークは認められず、主に29歳から30歳代にかけて広い分布を示していた。

4) 初診時不妊期間

初診時不妊期間は図 2 に示すように、原発性不妊では1年以上2年未満が最も多く15.8%を占め、不妊期間5年未満が61.2%を占めていた。しかし、続発性不妊では1年未満が22.1%と最も多く、5年未満は82.7%を占めていた。次に原発性不妊では不妊期間10年以上の患者が5名あったが、続発性不妊ではなかった。平均不妊期間は原発性不妊4.32年、続発性不妊2.88年であり、原発性不妊患者の不妊期間の方が長い。なお不妊期間1年未満の患者数が42名で16.4%と比較的高値を示したのは、挙児を希望して受診した者をすべて統計に含んだためと思われる。

5) 不妊原因

表 2 に不妊原因を示した。不妊原因が複数存在している場合は、より妊孕力に大きな影響を与えると思われる。

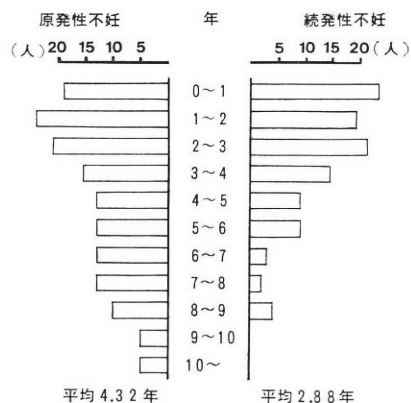


図 2 初診時不妊期間

表 2 不妊原因

不 妊 因 子	原 発 性	続 発 性	計 (%)
卵 巣 ・ 内 分 泌 因 子	38	24	62 (24.2)
卵 管 因 子	15	34	49 (19.1)
子 宮 因 子	33	14	47 (18.3)
男 性 因 子	35	7	42 (16.4)
原 因 不 明	31	25	56 (21.9)

因子を不妊原因とした。原発性不妊では卵巣・内分泌因子が38名と最も多く、次いで男性因子、子宮因子の順であつた。続発性不妊では、卵管因子が最も多く、次いで原因不明群、卵巣・内分泌因子の順であつた。原発と続発を合わせると、卵巣・内分泌因子が最も多く、全体の24.2%を占め、次いで原因不明群、卵管因子、子宮因子、男性因子の順であつた。男性因子の場合精液所見が問題となってくるが、当科では精子減少症とは精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下とし、精子無力症とは、精子運動率40%以下とした。男性因子42名のうち、無精子症が13名で31.0%にみられた。なお高プロラクチン血症は、卵巣・内分泌因子の範疇に入れた。

6) 不妊原因別の妊娠率

表 3 に不妊原因別の妊娠率を示した。妊娠成功率は全体で27.3%であり、原発と続発性不妊を合わせると、卵管因子が51.0%と最も高い妊娠率を示し、次に卵巣・内分泌因子が29.0%で比較的良好な成績を示している。以下、子宮因子、男性因子、原因不明群の順であつた。原発と続発性不妊別の妊娠成功率を比較すると、原発性不妊全体では24.3%、続発性不妊全体では31.7%と続発性不妊の方が妊娠成功率は高率であつた。特に続発性不妊の卵管因子は58.8%と高い妊娠成功率を示した。また、

表 3 不妊原因別の妊娠率

不妊因子	原発性 (妊娠率)	続発性 (妊娠率)	計 (妊娠率)
卵巣・内分泌因子	9 (23.7%)	9 (37.5%)	18 (29.0%)
卵管因子	5 (33.3%)	20 (58.8%)	25 (51.0%)
子宮因子	7 (21.2%)	3 (21.4%)	10 (21.3%)
男性因子	8 (22.9%)	0 (0 %)	8 (19.0%)
原因不明	8 (25.8%)	1 (4.0%)	9 (16.1%)

計 70名 (27.3%)

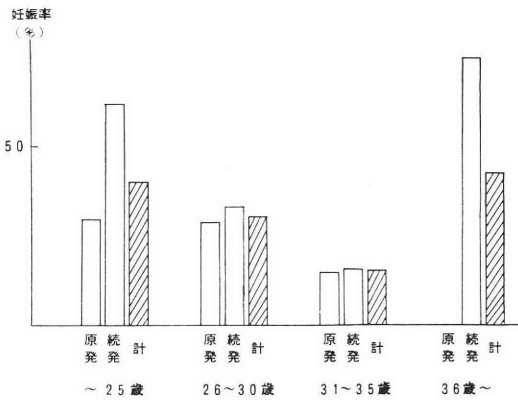


図 3 初診時年齢と妊娠率

卵管因子が比較的高い妊娠率を示しているのは HSG あるいは卵管通水後の妊娠を含めているためと思われた。

7) 初診時年齢と妊娠率

図 3 に初診時年齢と妊娠率を示した。原発と続発合わせると、25歳以下が妊娠成功率40.0%で高く、以下35歳までは年齢の増加と共に妊娠率は低下している。しかし、36歳以上では42.9%と高い妊娠率を示した。これは7名という少ない母集団のうち3名が妊娠に成功したためと思われる。30歳以上と30歳未満で区別してみると、30歳未満では妊娠成功率は32.7%であるが、30歳以上では17.6%となっており、30歳を境界として妊娠率は急激に低下するものと推測される。

8) 初診時不妊期間と妊娠率

図 4 に初診時不妊期間と妊娠率を示した。原発と続発合わせると、不妊期間 5 年未満では妊娠成功率は 34.6%であるのに対し、不妊期間が 5 年以上では、妊娠成功率は10.4%と約1/3に低下する事がわかった。

9) 妊娠成立周期の治療法

表 4 に妊娠成立周期の治療法を示した。妊娠に直接つながったと思われる治療法では、排卵誘発剤と HSG による妊娠が妊娠成功例の24.3%と同じ割合であり、次いで無治療群が18.5%を占めていた。なお、その他の治療

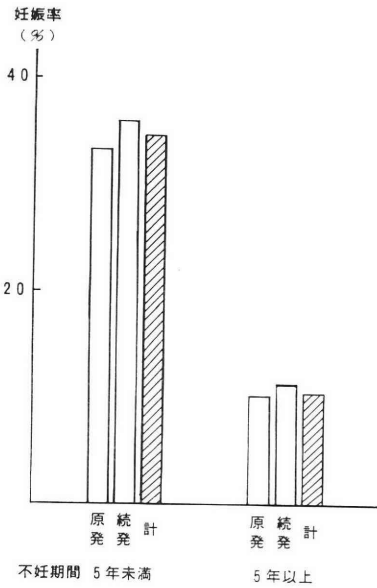


図 4 初診時における不妊期間と妊娠率

表 4 妊娠成立周期の治療法

	原 発	続 発	計 (%)
排卵誘発剤	7	10	17(24.3)
H S G	4	13	17(24.3)
通 水	2	6	8(11.4)
AIH・AID	6	0	6(8.6)
無 治 療	10	3	13(18.5)
そ の 他	8	1	9(12.9)

法には、下垂体線腫に対する Hardy 手術、腔洗浄などが含まれている。

考 察

最近、結婚して間もない不妊期間の短い夫婦の受診頻度が増加してきている。当科では不妊期間 2 年未満でも挙児を希望して来院した患者は不妊症例として取り扱い、検査、治療を行うようにしている。

当科において、挙児を希望して来院した患者数は256名で、全患者数の3.6%であった。本邦における不妊患者の頻度は、楠田ら¹⁾が10.91%、高田²⁾が6.8%、百瀬ら³⁾が大学病院で18%、一般病院で2%、飯塚⁴⁾が30%と報告しており、報告者により2～30%と幅があり、このように不妊患者の頻度の違いは、不妊期間のとり方、診療機関の特殊性、地域性などによるものと思われる。

不妊患者のうち原発性不妊が59.4%であり、続発性不妊は40.6%であった。これは他の報告^{1,2,5,6)}と比べほぼ

同じ率であつた。初診時年齢では原発性不妊が30歳から31歳の間にピークを認め、続発性不妊では29歳から30歳代に同等の分布を示していた。この現象は、伊東ら⁹⁾、小畑ら⁷⁾の報告とほぼ同様であつたが、これは原発性不妊では女性の平均結婚年齢からある程度の期間を経て、挙児希望にて受診するためにピークを形成するものと思われ、また続発性不妊では、最終妊娠の年齢が異なるためにピークを形成しないと思われる。しかし、当科においては原発性不妊の年齢構成が全体的に高く、原発性不妊と続発性不妊の平均年齢では両者間に大きな差を認めなかつた。これは当科が開設して以来5年目ということもあつて、他院で長期間検査・治療しても妊娠に成功せず、当科を受診したケースもあり、初診時年齢が高くなつていると思われる。

初診時不妊期間は、不妊期間の定義が問題となるけれど、今回は挙児を希望して来院した患者をすべて対象とした。原発性不妊は平均4.32年で続発性不妊は平均2.88年であり、続発性不妊の方が短かつた。また、原発性不妊で2年未満が28.3%、続発性不妊で2年未満が40.4%を占めていた。これは近年不妊に対する知識の普及、あるいは結婚後または前回妊娠後、早期に受診する傾向によるものと思われる。

不妊原因では、原発・続発性不妊合わせてみると、卵巣・内分泌因子が最も多く、次いで原因不明群である。野嶺ら⁸⁾が多くの報告から集計したデータによれば、男性因子が約25%、女性因子が約75%で、女性因子は排卵障害約15%、卵管因子約30~44%、子宮因子約10~15%、頸管因子約10%とされている。しかし、我々の統計では、卵管因子が少なく、卵巣・内分泌因子が多くなっている。これは近くに大学と同規模の病院が存在し、不妊症の患者がその病院に受診すること、また、その他の病院・医院などで、長期間の検査・治療にもかかわらず妊娠不成功の患者が当科を受診し、そのことが他の報告者との不妊原因率の違いとなつていると思われる。

妊娠成功例について、我々は以前に報告した⁹⁾。それによると、昭和54年10月より昭和58年3月までの間で、妊娠成功率は20%であつた。しかしここ1年間で7.3%もの妊娠成功率の増加が認められた。このことは不妊外来を開設して以来5年目に入り、妊娠不成功例の再度の原因検索の施行や、内分泌検査、超音波診断、腹腔鏡検査などを十二分に活用した診断のルチン化、および患者に対するより深い知識の啓蒙と理解、協力が得られた点などによると思われる。そして今回の集計の27.3%は、楠田ら¹⁰⁾ (31.9%)、金岡ら¹¹⁾ (31.7%)、伊東ら⁹⁾ (25.7%)と比べて大きな差はなかつた。原発性不妊は妊娠率

24.3%で、続発性不妊は妊娠率31.7%であり、伊東ら⁹⁾、高田ら²⁾の報告と同様、続発性不妊の妊娠率の方が高かつた。不妊原因別の妊娠率では、卵管因子が51.0%と高率であり、次いで卵巣・内分泌因子が29.0%であつた。諸家の報告と異なり卵管因子の妊娠率が高い値を示しているが、これはHSGあるいは卵管通水法直後の妊娠も含めたためと思われる。

初診時年齢と妊娠率では、30歳を境にして妊娠率が32.7%から17.6%と両者間に大きな差があり、加齢と共に妊娠率の低下が認められた。不妊期間と妊娠率では、不妊期間5年未満では妊娠率34.6%であるのに対して不妊期間5年以上では妊娠率10.4%と大きな差が認められた。寺田ら¹²⁾、東出ら¹³⁾は不妊期間5年以上、松家ら¹⁴⁾は不妊期間4年以上で妊娠率の急激な低下を報告している。そして当科でも5年以上の長期不妊では妊娠率の極端な低下を示している。以上により不妊症患者の治療にあつては、不妊期間4~5年以内で治療を開始する事が必要であると推測される。

妊娠成立周期の治療法では、排卵誘発剤による治療法が24.3%を占め、最近の排卵誘発剤の進歩によるものと思われる。またHSG施行後の妊娠も全体の24.3%を占めており、検査法としてのHSGのみでなく治療法としての有効性¹⁵⁻¹⁹⁾を示すものである。また無治療群の妊娠が全体の18.5%を占めている事は治療中止期の精神的解放感と治療の集積効果によるものと推察される。

以上のように、当科における不妊症患者の臨床的統計について述べたが、諸家の報告と数値が異なる点がかなり認められた。これは新設医科大学という特殊性、また他の病院などとの地域性によるものと推測された。

おわりに

昭和54年10月15日より昭和59年3月31日までに挙児を希望して島根医科大学医学部産科婦人科不妊外来を受診した256名について臨床的統計を行い、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 楠田雅彦, 納島廉正, 熊本照史, 福嶋恒彦: 教室における不妊婦人の統計的観察, 日不妊誌, 14: 95, 1969.
- 2) 高田 久: 農村都市における不妊症の実態, 日不妊誌, 19: 137, 1974.
- 3) 百瀬和夫, 平敷好雄, 大村 剛, 田中リナ: 中規模病院における不妊外来—大学不妊クリニックとの比較, 日不妊誌, 19: 123, 1974.
- 4) 飯塚理八: 不妊症学: p 2, 金原出版株式会社, 東京, 1974.

- 5) 伊東武久, 宮内文久, 木戸雄一, 右田満明, 福田 栄: 最近 2 年間の当科不妊症クリニックの現況, 日不妊誌, 21: 188, 1976.
- 6) 植村次雄, 鴻崎次夫, 塩島令儀, 鈴木直行, 吉川絹子: 不妊患者の結婚年齢, 既往妊娠に関する統計学的考察, 日不妊誌, 18: 188, 1973.
- 7) 小畑 義, 石原貞尚, 東山秀声, 村上 旭, 岡田弘二: 日不妊誌, 18: 45, 1973.
- 8) 野嶽幸雄, 沢田喜彰: 現代産科婦人科大系 9 (不妊症, 避妊): p 25, 中山書店, 東京, 1970.
- 9) 吉野和男, 高橋健太郎, 沢田康治, 永原 裕, 木島 聡, 北尾 学: 島根医大産科婦人科不妊外来における妊娠成功例の retrospective な検討, 日産婦中四国誌, 32: 202, 1984.
- 10) 楠田雅彦, 立山浩道, 熊本照史, 中村正彦: 教室不妊外来における妊娠成功例の検討, 日不妊誌, 17: 274, 1972.
- 11) 金岡 毅, 岡田悦子, 清水潤司, 森 巍, 関場香: 当院不妊外来における最近 2 年間の妊娠例についての検討—特に clomid 療法を中心として—, 日不妊誌, 18: 99, 1973.
- 12) 寺田夏樹, 前川岩夫, 内藤正文, 小堀恒雄, 高見沢裕吉: 最近の当教室における不妊外来統計, 日不妊誌, 28: 69, 1983.
- 13) 東出香二, 下須賀洋一, 万羽 進, 成田 収: 最近の当教室における不妊外来統計, 日不妊誌, 22: 208, 1977.
- 14) 松家五朗, 増田歳久, 吉崎健一, 乾 泰延, 三村経夫, 竹内 悟, 山野修司, 高橋久寿: 当不妊外来における最近 5 年間の妊娠例の検討, 日不妊誌, 25: 85, 1980.
- 15) 飯田和質, 栗野利春, 荒木克己: 過去 3 年間ににおける不妊外来の臨床統計, 産婦実録, 24: 65, 1975.
- 16) 品田孝夫, 竹中恒久, 横田佳昌, 大和田信夫, 阿美邦栄: 不妊外来における臨床統計的観察, 日不妊誌, 24: 80, 1979.
- 17) 館野政也, 森田明人: 不妊患者における診断的治療としての卵管疎通性検査の意義 (第 1 報), 産婦世界, 26: 457, 1974.
- 18) 高野 昇, 清水三郎, 高見沢裕吉: 当科不妊外来における妊娠例の検討, 日不妊誌, 20: 383,

1975.

- 19) Speroff, L., Grass, R. H., Kase, N. G. : Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility: p 1, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1973.

Statistical studies of infertile clinic in Shimane Medical University

Kazuo Yoshino, Kentaro Takahashi, Koji Sawada, Toshihiko Shibukawa, Isao Matsunaga and Manabu Kitao

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane Medical University, Izumo 693

The statistical studies on 256 infertile women who visited on our clinic from October 1981 to March 1984 were performed.

1) Incidence of infertile women to total out-patients in our clinic was 3.6%.

2) Of 256 infertile women, 152 cases (59.4%) were primary sterility and 104 (40.6%) were secondary sterility.

3) Age distribution of patients on first visit was not-significant between primary and secondary sterility.

4) Infertile periods on first visit of primary sterility was mean 4.32 years, and that of secondary sterility was mean 2.88 years.

5) On the causes of sterility, the ovarian-endocrinological sterility was the highest incidence of the sterility factors.

6) The pregnancy rate was 27.3% in sterility.

7) Of the pregnancy rate due to the difference of infertile factors, the tubal sterility shows the highest (51.0%).

8) The pregnancy rate of the patients who had a sterile period of more than five years was lower.

(受付: 昭和59年11月14日)

地方部会講演抄録

昭和59年度日本不妊学会東北支部総会

期日 昭和59年10月14日 (月)

会場 秋田ビューホテル

1. ハムスター卵の体外成熟について

長 池 文 康 (東北大産婦)

成熟雌ゴールデンハムスターを用い、卵の体外成熟を試みた。Day 1 に PMS を投与し、Day 3 と Day 4 に卵胞穿刺により卵を採取した。卵を I: cumulus cell (C.C.) の付着したままの群、D: C.C. を機械的に除去した群、W: D に除去した C.C. を添加した 3 群に分け、modified TCM-199 と、これに Estradiol, LH, PMS を添加した 2 種類の medium にて培養した。

卵核型は Donahue の方法により分類し、Prometaphase-II, Metaphase-II を成熟と判定した。

Hormone 未添加の medium での成熟率は W 群、D 群がそれぞれ 75%, 85% と高率であつたのに比べ I 群では 8% と著しく低率であつた。

Hormone 添加群では I 群の成熟が進み 95% となつた。W 群、I 群は 98%, 83% であつた。

以上より C.C. は Hormone のない条件下では核成熟に抑制的作用し、Hormone 添加によって促進的に作用することが示唆された。

2. 牛卵胞液中の性腺刺激ホルモンおよび性ステロイドホルモン含量について

梅津元昭・伊藤 紳・正木淳二
(東北大家畜繁殖)

牛卵胞液中の標記ホルモンを同一実験で測定し、それらの含量を卵胞の発達を追って調べた報告は非常に少ない。演者らは屠殺直後の牛卵巣を用い、黄体の状態から性周期上の時期を推定し、種々の大きさの卵胞中の各種ホルモンを測定した。〔方法〕仙台市屠場で得られた 44 頭分の牛卵巣を Ireland らの分類に従って、性周期上の時期を推定し、種々の大きさの卵胞中のホルモン (FSH, LH, エストラジオール: E, プロゲステロン: P) を RIA で測定した。〔結果〕FSH 値: 卵胞の大きさと濃度の差は殆んどみられなかったが、血中の基

礎値とはほぼ同程度の量が確認できた。LH 値: 濃度そのものが非常に低く検知不能のものが多かった。E 値: 卵胞の直径 0.5cm 未満では 10ng/ml 前後の値でふれが小さく、1cm 以上では、値が急増し、ふれも大きくなった。

P 値: 活性黄体を持つ側の卵胞は、0.5cm 未満では 20ng/ml 以下で、ふれは小さかった。1cm 以上では、急増した。

3. ラット卵管液の塩類濃度の X 線アナライザーによる分析の試み

菅原七郎・正木淳二 (東北大家畜繁殖)

4. Indomethacin のマウス胚の着床および Hatching に与える影響

千田 智・京野広一・対木 章
上原茂樹・星合 晃・鈴木雅洲
(東北大産婦)

近年 PGs が着床に関与すると言われているがその機序には不明な点が多い。そこで本研究では PGs 合成阻害剤である indomethacin を用い、妊娠マウスに投与した場合の着床数、及び妊娠子宮重量の変化を調べ、さらに胚への直接作用をみる為 indomethacin を培養液に加えた場合の胚の hatching に対する影響を検討した。生体には、indomethacin 0.2mg を妊娠 1 日目より 5 日目までの間に 1 回皮下注射し、10 日目に開腹した。胚は 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} indomethacin 添加 DMEM 液にて 24 時間培養し hatching の有無を比較した。以上の実験結果より、*in vivo* において indomethacin を着床前期 (妊娠 3 ~ 4 日目) に投与した場合、着床数の減少、妊娠子宮発育抑制を示したが、これは、*in vitro* の実験により、indomethacin が子宮内膜のみならず、胚に直接作用し、胚の hatching を抑制したため引き続いておこる着床を抑制した可能性が推測された。

5. 凍結保存のマウス胎仔に与える影響

佐藤文彦・斉藤英知・広井正彦
(山形大産婦)

受精卵の凍結保存の安全性について マウス胎芽を用

いて染色体への影響を染色体分析、姉妹染色分体交換 (SCE) により検討した。また体外受精卵・体内受精卵への影響の違いについても検討した。体内・体外受精による 8 細胞期の胎芽を 1.5 DMSO のもとで凍結・融解した。体内受精卵は融解後 BrdU 加培養液中で培養した後、染色体分析及び SCE を観察した。体外受精卵は融解後 48 時間培養し、胞胚期への成長について観察した。この結果、融解後体内受精胎芽は 60% が胞胚期まで成長した。凍結群では平均割球数が 24.8 ± 5.91 個と凍結せず培養した対照群の 28.5 ± 5.53 個と比較して有意に低下した。しかし SCE 数は対照群 20.4 ± 3.12 に対して凍結群 20.3 ± 3.14 と差を認めなかった。染色体異数性は凍結群でも増加しなかった。体外受精胎芽においても 60% 以上の胎芽は胞胚期まで成長し、体内受精胎芽と差を認めず、凍結保存は体内・体外受精胎芽とも明らかな影響を認めなかった。

6. Early pregnancy factor (EPF) に関する基礎的・臨床的検討

五十嵐信一・福島峰子・真木正博
(秋田大産婦)

ヒト EPF について基礎的・臨床的検討を行い、次のような知見を得た。

Sephacryl S300 を用いたゲル濾過によると、受精後着床前の血清および妊娠前期の血清とも二峰性の EPF 活性を示したが、時期により、分子量は微妙に相異した。

Progesterone, estradiol は EPF assay に影響しなかったが、hCG 製剤は、高濃度では EPF 活性を示した。これは、製剤中への EPF の混在によるものと考えられた。

人工授精成功例の経時的検討により、EPF は β hCG よりかなり早期に検出され、最も早期の妊孕現象のマーカーと考えられた。

頸管因子が適応となった人工授精では 27 例中 17 例に受精現象の存在を推定し、うち 7 例が臨床的妊娠に至り、EPF 陰性で妊娠例はなかった。頻回に EPF 陽性でも妊娠に至らない例の一部は着床環境に問題があると考ええるなど、EPF 測定は、受精障害、着床障害の鑑別に有用と考える。

7. 高プロラクチン血症の治療成績—その妊娠例の検討

伊東邦郎・鈴木 博・芳賀健一
國本恵吉・西谷 巖

(岩手医大産婦)

高プロラクチン血症を伴う不妊症例に対し Bromocriptine 療法を行なった成績について報告した。症例は昭和 54 年 1 月より本年 8 月迄の症例で 61 例、その内訳は下垂体腺腫およびその疑診例、8 例。機能性群、40 例。多嚢胞性卵巣症候群合併、12 例。Empty sella, 1 例である。血中プロラクチン値、50 ng/ml を基準として CT 検査を含む脳神経学的検査と視野狭窄検査を含む眼科学的検査を施行した。

Bromocriptine 治療による治療成績は、WHO 分類、V 群、4 例。WHO 分類、VI 群、15 例での妊娠成立をみた。現在迄確認し得た妊娠経過は、V 群 4 例、全例正常分娩、VI 群、15 例中、3 例は流産、12 例、正常分娩で、児に先天異常を認めない。妊娠経過中、症状の進行を認めた症例は、器質性群 (V 群) に 2 例で、いずれも Bromocriptine の再投与により症状の軽減を認めた。以上の成績から、妊娠中の高プロラクチン血症の管理についても最近の文献的考察を行なって報告した。

8. Hyperprolactinemia 治療後妊娠・分娩した症例のその後の性機能系の変化

福島峰子・五十嵐信一・真木正博
(秋田大産婦)

Trans-sphenoidal resection 及び／または Bromocriptine 療法により妊娠に成功し、分娩を終了した Prolactinoma 9 例、その他の高 PRL 血症 16 例につきその後の性機能系の変化を検討した。

Prolactinoma 症例中分娩後自然排卵または Bromocriptine 療法で再妊娠率 9 例中 4 例 (44.4%)、その他の高 PRL 血症では自然排卵 16 例中 5 例 (31.3%)、その中 3 例 (18.8%) が再妊娠中。

初回妊娠では流産率 17.7%、しかし再妊娠では流産例なく、分娩終了 6 例、現在妊娠中 6 例である。高 PRL 血症例が妊娠すると血中 PRL 値は初期に急増を示すが妊娠の経過と共に漸増せず、末期には正常範囲に入るものが多い。

しかし分娩後の低下は少く、産褥の上昇が大きく、長く続き自然に正常化するものは少い。一方 Prolactinoma 妊娠例でも 1 回目と 2 回目妊娠では血中 PRL 上昇度が後者で遙かに低かったり、下垂体 C.T. で微小腺腫陰影が消失した例などもあり、通常考えられている様に妊娠により必ずしも Prolactinoma が悪化するとはいえない。

9. 4年間の Bromocriptine 投与後に妊娠した1症例

高橋克幸・池野暢子・遠藤 紘
渡辺正昭・山本博尚・島 功
(国立仙台病院産婦)

患者36歳、0妊0産。主訴は希発月経・乳汁漏出症。昭和56年1月、上記主訴で来院。乳汁漏出は(++)~(+++)で、右側より乳白色の乳汁漏出が認められるも、左側からは淡赤色の乳汁漏出が認められた。Hormone 測定値は血中 LH, FSH, E₂ 共に低値だが正常範囲の値を示した。血中 PRL は49ng/ml。トルコ鞍のレ線像は正常 LH・RH テスト正常。Bromocriptine 7.5mg/日の28日間投与で血中 PRL は10ng/ml 以下に減少したが、投与を中止すると80~100ng/ml に上昇し、57年7月には一時200ng/ml 以上に増加した。乳汁漏出は Bromocriptine 投与にかかわらず(++) 以下に減少せず、この時点で乳管内乳頭腫に気付く。58年1月、摘出手術施行。手術後は右側乳頭からの乳汁漏出はなくなったが左側からは僅かながらも続いている。昭和59年6月を最終月経として妊娠に成功したが、この時で血中 PRL は72ng/ml と高値なので現在も Bromocriptine 投与を2.5mg/日で続けている。現在まで総投与量は4360mg である。

10. クロミッド・バリエーションで妊娠した高 LH 血症の2症例

町田幸雄・広田清方(坂総合病院産婦)

LH 高値, FSH 正常, LH/FSH>3.0, 高テストステロン血症を示す無排卵性不妊婦人2人にクロミッド・バリエーション療法を施行し妊娠したので報告する。

症例1は32歳の1妊0産。無月経と不妊を主訴に当科初診。高 LH, 高テストステロン血症であり、クロミッド単独療法にて無効。芍薬甘草湯+プレドニゾロン+クロミッド+HCG 療法にて5周期連続排卵するも妊娠せず、次第に黄体機能不全、無排卵となる。芍薬甘草湯+パーロデル+クロミッド+HCG 療法にて排卵・妊娠す。切迫流産徴候がみとめられたが現在31週に入り経過は順調である。

症例2は25歳の1妊0産。無月経と不妊を主訴に当科初診。高 LH, 高テストステロン血症、耐糖能障害があり、クロミッド単独療法無効。芍薬甘草湯+プレドニゾロン+クロミッド療法にて排卵、妊娠す。切迫流産徴候がみとめられたが現在26週に入り経過は順調である。

11. 実験的卵管水腫の超微形態と電荷の変動

森良一郎・京野広一・上原茂樹
今泉英明・星合 昊・鈴木雅洲
(東北大産婦)

卵管の障害は不妊症の原因となる。卵管水腫もその原因の1つであるが、その病態に関してはいまだ不明の点が多い。そこで成熟日本白色家兎を用いて、ヘモクリップによる実験的卵管水腫を作り形態学的観察を行い、又カチオン化フェリチンを用いて卵管内膜の細胞表面電荷の検索を行ったので報告する。

肉眼的には20週(結紮後)までは卵管水腫は増大・増長傾向を示した。光顕では粘膜ヒダの減少、上皮細胞の扁平化が見られた。走査電顕では卵管水腫の週数が進むにつれて線毛の走行に乱れが見られ上皮剝離が観察された。透過電顕では細胞表面電顕を観察したが、卵管水腫の週数が進むにつれ、分泌細胞、線毛細胞共に細胞表面電荷の減少が観察された。正常卵管で観察された電荷の極性も、週数が進むにつれ見られなくなった。ヘモクリップによる機械的卵管水腫では、結紮後24週の卵管水腫においても線毛の消失は見られなかった。

12. Microsurgery による卵管形成術の成績

星合 昊・森良一郎・今泉英明
鈴木雅洲 (東北大産婦)

近年本邦においても卵管性不妊症の診断・治療に腹腔鏡・Microsurgery が実施されるようになった。しかし Microsurgery による卵管形成術の成績は欧米では好成績が報告されているが本邦においては未だ詳細な報告はない。今回私達は昭和57年6月から59年6月までに60例の Microsurgery による卵管形成術を施行し予後についての検討をおこなったので報告する。(対象および方法)前記期間に当科不妊症外来において HSG および腹腔鏡により手術適応とされ Microsurgery による卵管形成術を受けた60例を調査対象とした。術式別分類では癒着剝離術15例、卵管吻合術14例、卵管開口術15例、卵管采形成術8例、その他8例であった。予後の検討には、術後妊娠の有無、術後6カ月を経過しても妊娠しない症例には HSG を施行し、術後1年を経過しても妊娠しない症例には second look Laparoscopy を施行して術前との比較により手術の有効性を検討した。(成績)手術後6カ月以上の予後追跡可能であった症例数33例のうち妊娠例は7例(21.2%)であった。妊娠例の内訳は癒着剝離術後1例、卵管吻合術後2例、卵管開口術後1例、卵管采形

成術後 2 例, 子宮外妊娠術後 1 例であり一定の傾向はなかった。妊娠例のうち卵管吻合術後の 2 例は共に自然流産, 子宮外妊娠手術後の症例は患者にとって 3 回目の子宮外妊娠であった。術式別に手術有効率 (再疎通率または癒着剥離術では妊娠可能な程改善した率) を調べると, 子宮付属器に局限した癒着剥離術では $1/3$, 子宮付属器以外にも及ぶ癒着剥離術では $0/5$, 卵管吻合術では $5/9$, 卵管開口術 $0/7$, 卵管形成術では $0/7$, その他 $2/2$ であり, 全体の手術有効率は $20/33$ (61%) であった。

13. 腹腔鏡と子宮鏡を組み合わせて行った子宮中隔手術の経験

秋山康夫・西宮礼子・斉藤 寛
高橋 道 (雄勝中央病院産婦)
福島峰子 (秋田大産婦)

不妊及び不育症の原因の一つである中隔重複子宮の治療方法は, 開腹手術が主である。しかし開腹して子宮中隔手術を行うことは, 癒着などのため, さらに新しい不妊の原因をつくることになる。私達は不育症の原因と推定された中隔重複子宮の一例に対し子宮鏡で直視下に中隔を切離した。この時切離をさらに安全に行うため腹腔鏡で子宮を観察した。全身麻酔を行い, キセランで子宮腔を拡大し子宮鏡直視下に, ハサミで中隔を切離した。出血は少く, 約 1 時間半で終了した。術後の経過は順調であった。術後の HSG で子宮腔の明らかな改善を見た。腹腔鏡と組み合わせて, 子宮鏡直視下に, 子宮中隔を切離する方法は, 子宮を切開したりせず, 癒着しないので侵襲が少く, 安全に行える方法である。

14. 妊娠例における着床期周辺の内膜日付診と血中ホルモンについて

宮川コウ・武田正美・宮川慶吾
(盛岡市松園病院産婦)

全 120 例を Noyes 日付診別でみると, 同時 (正常) 型 56 例 (全体の 46.7%), 遅延型 42 例 (35.0%), 促進型 22 例 (18.3%) に分けられ, そのうち内膜診直後妊娠 8 例 (6.7%) は遅延型 5 例 (4.2%), 同時型 2 例 (1.6%), 促進型 1 例で, また治療後妊娠成功 24 例 (20.0%) は, 同時・遅延両型ともに 11 例 (各 9.2%), 促進型は 2 例 (1.6%) のみであった。

内膜診を示標として個別的, 選択的な治療が望ましいが, 決定的な結論が得られなかった。しかし腺増殖像と間質の偽脱落膜様変化・浮腫像とが並行する群でその程度が強く遅延型を示すものに, 妊娠成功例の大半をみた。

妊娠成功 32 例の Progesteron (平均 10.9mg/ml), Est-radiol (平均 184pg/ml) は, すべて標準値を上廻っていた。とくに組織診を治療中反復施行した 4 例では, 腺増殖か間質変化の何れかが優先する分離所見がなく, 一方ホルモン値 (P は $1.3 \sim 17.5$ 倍; E_2 は $1.3 \sim 11.0$ 倍) も並行ないし昂進の傾向を示していた。

15. 診断法の変遷からみた子宮外妊娠

古賀詔子・岡村けい子・永井 宏
(仙台市永井病院)

当院では昭和 54 年から子宮外妊娠の診断手技に超音波や腹腔鏡の導入を行った。これより 59 年までを 54 年群とし, 昭和 46-51 年 (46 年群) までの既報告データの臨床像や治療法について両者を比較検討した。結果: 外妊患者の発症年齢は 46 年群平均 30 歳, 54 年群 29 歳, 初診時妊娠週数は両群とも 6 週であり, 最終月経より外妊症状発現は 46 年群 34 日, 54 年群 31 日といずれも有意差はなかった。外妊症状は出血と腹痛が両群とも二大主症状であり, 直前回妊娠は人工中絶が 37% と 54 年群で最も多く, 46 年群最多であった分娩を上まわった。補助診断は低単位 HCG を加えた妊娠反応の陽性率や 71% の超音波診断が増加傾向を示した。確定診には腹腔鏡が 37% と最多で, 外妊の形態は卵管流産が 83% と増し, 46 年群にはみられなかった卵管保存手術は 7 例 20% であり, このうち 4 例 57% は腹腔鏡で確定診を得たものであった。今後, 外妊の早期診断には特に腹腔鏡の導入は不可欠な検査と考えられる。

16. 当科不妊外来の統計的検討

古橋信之・千葉英俊・安藤順一
渡辺英子 (太田総合病院産婦)
平野睦男 (東北大産婦)

当科不妊外来に昭和 58 年 5 月から昭和 59 年 4 月までの 1 年間に受診した 328 例 (初診群) および治療の対象になった 207 例 (治療群) につき検討した。1) 初診時年齢, 不妊期間に対する検討では, 31 歳 ~ 35 歳群で 30% 台と諸家の報告よりやや高率であった。2) 不妊因子別分類では, 初診群で, 男性因子, 女性因子がほぼ同率であったが治療群においては, 女性因子 42% に対し男性因子 29% と女性因子群が高率であった。3) 昭和 59 年 9 月の段階での妊娠例は, 68 例 (妊娠率 33%) で, 原発群 46 例, 続発群 22 例であった。4) 妊娠症例では HSG 後, clomiphene 投与群が 18 例と最も多く, 以下アルブミン, ハルトマン液による精子濃縮法を用いた AIH, 10 例であつ

た。5) 腹腔鏡は27例に施行し、手術療法後の妊娠例は13例中3例に認められた。

17. 男子不妊症の臨床統計学的観察(1977~1983)

石川博夫・佐藤和宏・木村正一
析笠精一 (東北大泌尿器)
光川史郎 (泉中央病院)

我々は、1977年より1983年までの男子不妊症の臨床統計を行なった。不妊患者数は1362名、男子外来患者の14.4%を占めた。初診時年齢は30~34歳が最多であった。原発性不妊は87%を占め、既往歴では流行性耳下腺炎、ヘルニア、熱性疾患などが多い。診断区分を1. Idiopathic, 2. Varicocele, 3. Primary panhypogonadism, 4. Isolated Germinal. Compartment failure, 5. Chromosomal abnormality, 6. Asthenozoospermia, 7. Obstruction, 8. Hyperprolactinemia, 9. Retrograde Ejaculation, 10. Hypogonadotropic Hypogonadism, 11. Partial Androgen Resistant, 12. Necrospermia に分け年度別に分類した。又妊娠例(280人)について Couple の疾患有無による検討、治療別妊娠成功率を示した。

18. 新しい男性不妊検査法の開発とその臨床的応用の可能性

酒井伸嘉・長谷川剛志・平山寿雄
小田隆晴・広井正彦(山形大産婦)

Acrosin proteolytic activity を簡易的に測定しうる gelatin substrate slide test を開発し、新しい男性不妊検査法の1つとして臨床応用の可能性を検討した。方法: slide 上に gelatin 膜を作成し、0.05% glutaraldehyde で固定した。この slide 上に洗浄精子液を20 μ l 滴下し、coverslip で塗抹後、37°C 2時間 incubation し、位相差顕微鏡にて精子頭部周囲に出現する円形の光輪(protein free halo)の直径を測定し、arcsin proteolytic activity の指標とした。成績: ①正常精子の halo は incubation 直後より出現し、90分後まで急速増大し、以後漸増傾向をたどり120分値27.4 μ m となった。②測定条件の検討では optimum incubation temperature は35°C~40°C, optimum buffer pH は7.4~8.4に認められた。③soybean trypsin inhibitor 500 μ g/ml 及び、TLCK 1.5mg/ml で halo 形成は完全に抑制された。④精子数20 $\times$ 10⁶/ml 以下の oligozoospermia (n=19)の mean halo diameter は11.47 μ m で正常群(n=42) 26.74 μ m と比較して有意に低値を示し、oligozoosper-

mia での acrosin proteolytic activity の低下から認められた。

19. 乏精子症に対する種々の薬剤の臨床的改善効果

佐藤 聡・平山寿雄・長谷川剛志
小田隆晴・広井正彦(山形大産婦)

男性不妊症に対する薬物療法として、ホルモン療法及び非ホルモン療法のような様々な療法が試みられているが、いまだ確立した治療法がないのが現状である。今回我々は LH, FSH, Testosterone 値正常な乏精子症患者に、非ホルモン各種薬剤を投与し精子数、精子運動率、精子運動能等の改善状態を検討した。使用薬剤は、核酸、蛋白代謝、脂質代謝に関与し Spermatogenesis に好ましい影響がある Vitamin B₁₂ 剤、受精生殖、特に雄性生殖機能や精子生殖において重要な役割を演じている Kallikrein 製剤、また古来より陰萎等に使用され精液所見の改善に対し効果のある漢方製剤一補中益気湯の3剤を使用した。これらの薬剤の単独及び併用投与を約3~4カ月間行なったところ、各投与群とも精液所見の改善をみ、特に精子運動能の改善が著明で直進運動精子の増加をみた。種々の薬剤投与で乏精子症患者28例中6例に妊娠成立がみられ、乏精子症の薬物療法の有効性が示唆された。

特別講演 真木正博(秋田大産婦)
生殖機構におけるセリンプロテアーゼの役割

第91回日本不妊学会関東地方部会

期日: 昭和59年12月1日(土)

会場: (株)国際会議事務局会議室

1. 韓国釜山大学校付属病院における不妊外来統計

権 慶 子(釜山大産婦)
百 瀬 和 夫(東邦大学1産婦)

1979. 1~83. 9における挙児希望573例について統計的に考察した。

1. 外来患者の4.6%を占め、うち原発不妊は61.8%であった。
2. 不完全検査例を除いた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%、続発不妊では27~32歳が56.6%を占めた。
4. 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%)。妊娠率は機能性不妊

で最も高く (38.3%), 次が排卵障害 (26.5%) であった。男性因子では 38.2% であり, AID によるものが多かった。

5. 妊娠成功例の流産率 (外妊も含む) は 25% の高率であり, クロミッド妊娠では男児が多かった。

6. 韓国・釜山地区における不妊診療の特殊性について論じた。

2. マウスの過剰妊娠に有効な PMSG 投与時期の検討

小野寺政一・福田正浩・石島芳郎
(東農大家畜繁殖)

過排卵処理マウスの交尾率や妊娠率は自然交配に比べて低い傾向にあるが, これまでの過剰妊娠研究は, 着床数をいかに多くし維持させるかに力点がおかれ, この点の改善の検討は少ない。本実験では交尾率, 妊娠率の改善を目的に PMSG の投与時期を再検討した。

この実験には, 当研究室で閉鎖集団として維持している CF #1 系マウスの成熟未経産雌を用いた。マウスは毎日のスメア検査により規則正しい性周期を 2 回以上くり返したものを対象に, スメア像 I, III, IV および V 期の 15:00 に PMSG 5IU を皮下注射し, 48 時間後に HCG 5IU を皮下注射して交配した。交尾の成立は, 翌朝陰栓またはスメア中の精子の存在によって判定した。妊娠の有無, 着床状況は交配後 14 日に剖検して記録した。

その結果, 交尾率および妊娠率は, PMSG を IV 期に投与することによって有意に改善され, 供試マウス当りの胎子生産力も高くなった。さらにこの区では, HCG をスメア I 期が現われた日に投与することでさらに成績が改善された。

3. HMG によって誘起されたマウス卵の体外での発育

種市衣里子・丸瑠璃子・伊藤雅夫
(日大衛生)
橋詰良一 (畜産安全研)

マウスの過排卵誘起には, 主として PMS が用いられている。しかし, 卵胞や卵子の成熟が不揃いであり, 発生能の低いことが指摘されている。これが, PMS 固有の性質によるものか不明であるが, 今回 HMG を用いて排卵を誘起し, PMS の場合と比較したところ良好な成績を得たので報告する。供試マウスは, ICR, CF#1 系の成熟雌を用い, HMG 1~15IU と HCG 5IU を

48 時間間隔で投与する方法を用いた。HCG 後 48 時間目に灌流して卵子を培養に供試した。HMG を 1~10IU 投与した場合排卵数は投与量に比例して増加した。しかし, 15IU 投与の場合, その排卵数は減少した。HMG を用いて過排卵を誘起する場合, その投与タイミングが重要であり, V₂ 期投与にかぎって排卵数が多く, 異常卵子率が低下した。また, これらの卵子を培養したところ 90.3% が胚盤胞に発育した。これは, 自然排卵卵子の 91.0% と同様の成績であり, PMS を用いた場合に比べ有意に高かった。

4. ラット初期胚の体外発育におよぼす Ca, Mg の影響

橋詰良一 (畜産安全研)
種市衣里子・丸瑠璃子・伊藤雅夫
(日大衛生)

演者らは, ラット 4-cell 卵子の体外培養には培養液中の浸透圧が極端に低い 190m-osmol の環境が良好であることを報告してきた。しかし, その機序については不明である。今回, Ca, Mg イオン濃度の発育率への影響について検討し若干の知見を得たので報告する。供試した卵子は SD 系ラットの 4-cell 卵子で, 培養方法は Brinster の方法に準じた。基本にした培養液は修正 KRB 液で, Ca と Mg の濃度の合計が 0, 0.09, 0.18 および 2.9mM になるように調節した。0.09~2.9mM の範囲で Ca, Mg が含まれる培養液においては, blastocyst への発育はみられなかったが, Ca, Mg free の培養液においては, 24.4% が blastocyst へ発育し, 低浸透圧培養と類似した結果が得られた。

5. ヒト及びラット精子 hyperactivation の SMEI による測定

岡田韶子・加藤守男
(東邦大第 2 解剖)
松橋 求・藤尾幸司・三浦一陽
白井将文 (東邦大泌尿器)

ハムスター, guinea pig 精子では acrosome reaction の直前に動きの振幅が大きくなり, 激しく動く hyperactivation が見出され, 犬, マウス, 家兎でも報告されている。しかしヒトでのこの現象の有無についてはまだ確立されていない。演者らはヒト精子の hyperactivation を SMEI を測定しその増加により見出し, また不妊患者では約 26% 増加しない群のあることをも見出しすでに報告した。今回は hyperactivated 精子が Decapacit-

ing factor (DF) により SMEI が下降するか否かを SMEI の測定により検討した。培養及び SMEI の測定法 (1979: 光川) は既報に準じた。その結果、ヒトでは 5 例中全例に下降がみられた。ラットの epididimis 精子の培養後の hyperactivated 精子でも DF 添加により SMEI の有意な下降が認められた。従ってヒトでも hyperactivation は誘起され、DF によって影響を受けると思われる。

6. 家兎の卵管内人工授精に関する研究—Ⅲ

山川 晋・島田泰行・官野 修
 樺島陽子・金山喜一・遠藤 克
 佐久間勇次 (日大獣医生理)

演者らは、稀釈精液を卵管采経由で卵管内へ注入する卵管内人工授精において、得られた分割卵子の正常性を ET による正常仔の出産により確認しており、注入精液の稀釈倍率についても検討して、 10^3 倍希釈で 83% の受精率を得ている。今回演者らは、注入生存精子数と受精率との関係について検討した。方法: BO により希釈した射出精液を卵管采から卵管内に 0.2~0.3ml 注入し、約 48 時間後に検索した。成績: 生存精子数が 10^1 から 10^7 までの 7 群で受精卵が回収された。受精率 (受精卵数/分割卵数) が最も良好であったのは 10^4 群で 91% で、その上下の 10^3 , 10^5 , 10^6 群ではほぼ 50% であった。また、回収された受精卵子は正常な分割像を示した。結論: 家兎の卵管内人工授精法では $10^3 \sim 10^4$ 匹程度の生存精子数で十分な受精成績が得られると思われた。卵管内人工授精においては極めて少数の精子で受精卵子が得られ、泌尿器科領域でホルモン効果の認められない乏精子症の、体内受精による妊娠方法としての応用価値を示唆していると考えられる。

7. スナネズミ精子の capacitation 誘起に関する検討

岡部景子・佐藤嘉兵 (日大家畜繁殖)

スナネズミ精巣上体尾部精子の capacitation 誘起について検討した。BSA、及び FBS を添加した Brinster の培養液を使用し、採取後 8 時間まで培養し、motility と acrosome reaction の発現に関する経時的変化を観察した。その結果、motility については両液間に大きな違いはみられなかったが、acrosome reaction の発現率については、FBS 添加培養液群が有意に高い値を示した。以後の実験には FBS 添加培養液群のみを用いた。FBS 添加培養液で 0~8 時間前培養したスナネズミ精子の各

々を透明帯除去ハムスター卵子に授精させ、授精後 8 時間まで 1 時間おきに、精子附着、侵入、頭部膨化、前核形成の有無を観察した。精子卵子内侵入率、侵入卵子発達程度ともに、他の前培養精子群に比較し、前培養 1 時間の精子群が最も良い結果を示した。

これらの結果より、FBS 添加培養液を用いた場合、1 時間の前培養がスナネズミ精子の capacitation 誘起に最適であると結論された。

8. 正プロラクチン血性月経異常患者の治療法

吉田 裕・池川 明・荒井 清
 神戸川明・沖永莊一
 (帝京大産婦)

近年、正 PRL 血症で無排卵患者に対してプロモクリプチン療法を行ない、性周期が回復するとする報告がみられる。我々は正 PRL 血症で排卵障害を訴える患者と黄体機能不全の患者にプロモクリプチン療法を行ないその結果を報告する。

対象とした症例は無月経、不妊症を主訴とする 24 症例でプロモクロプチン投与前に BBT、血中 PRL を測定した。プロモクリプチンの維持量は 5 mg とし、黄体機能不全と考えられる症例 6 例に対して早朝尿 Pregnanediol 簡易測定法で連続的に測定し、黄体機能の変化をプロモクリプチン投与前後で比較検討した。

挙児希望した 18 症例中妊娠成立は 7 例であった。無排卵の未婚女性 6 例中 4 例に排卵を認めた。尿中 pregnediol 値はプロモクリプチン投与前は、 $88.1 \pm 45.0 \mu\text{g/ml} \times \text{days}$ 、投与一週間後は、 240.3 ± 56.6 であり有意に高値を示した。今回の成績で黄体機能の回復が認められ正常 PRL 値を示す症例にも有効である事が示唆された。

第27回日本不妊学会北海道地方部会総会

期日: 昭和60年1月31日 (木)

会場: 第一製菓

特別講演 牛受精卵の体外操作について—凍結、分割および性別判定

清 家 昇 (雪印乳業 ET 研究所)

[凍結]

牛受精卵の凍結保存に関する研究は、Wilmut と Rowson (1973) が成功して以来、数多くの報告がある。国内においても、杉江ら (1979) が成功した後、多くの

成功例が報告されるようになった。演者らも、1982年に第1号牛を誕生させて以来、25例の成功例を得ている。

凍結卵での受胎率は各研究機関により差があるも、昭和59年12月に実施された農林水産省「牛の問題別研究会資料」によると、今までに全国で990頭の牛に移植し、130頭(13.1%)が受胎している。一般に受胎率は低く、実用化までにはかなりの時間を要するものと思われる。

凍結方法は、Bilton (1976) の変法が多く、室温から植氷点までを $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ で下降させ、植氷点で $5\sim 10$ 分維持し、 $0.3^{\circ}\text{C}/\text{min}$ で -35°C まで下降、さらに $0.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ で -36°C まで低下させ、直接 LN_2 へ投与する方法が多く用いられている。また、耐凍剤は10%グリセリンを20%牛血清加 PBS に添加して用いられている。受精卵凍結装置も種々開発され、電気式の自動植氷方式のものまで市販されるようになった。

〔分割および性別判定〕

牛の受精卵分割について、1982年頃からの発表が多く見られるようになった。演者らも、金川(北大)、尾川(明大)らと分割の研究を進め、1983年3月に日本で最初の牛分割卵による仔牛を作成した。これは種々の分割卵を10頭の受卵牛に移植し、4頭が受胎・出産したものであるが、1卵性双児はできなかった。

従来、受精卵の分割は早期胚(2~4細胞期)のものが多かったが、最近では桑実胚~胚盤胞期の比較的發育の進んだ胚での分割が多くなっている。日本での家畜を用いた人為的1卵性双児作出は、角田ら(1984)によって山羊での報告例があり、牛では農水省日高種畜牧場(1984)での成功例が報告されている。

1卵性双児作出率については、Brem らは127例中9例(7.1%)、Williams らは72例中18例(25%)、Ozil らは11例中4例(36.4%)であつたと報告している。

また、分割卵の $1/2$ 胚(half-embryo)を用いて、染色体検査を行つた後、予め性別判定できた $1/2$ 胚を移植する研究も進められている。Picard ら(1984)は、60%の性別別率と90%の受胎率を報告し、本法の性別別の実用性を示している。演者らの性別別率は30%であり、この判別率の向上が急務となつている。

1. 不妊とクラミジア

田中昭一・山内 修・神田雄司
佐藤智子・橋本正淑

(札幌医大産婦)

恒川琢司・熊本悦明

(札幌医大泌尿器)

クラミジア(chlamydia trachomatis)はSTDとして

注目されているが、非淋菌性尿道炎、子宮頸管炎、卵管炎の起炎菌とも考えられている。特に欧米においては急性卵管炎の50%以上が本菌感染であり、その結果卵管性不妊の原因となつているという報告が多い。また欧米の報告では不妊症患者の感染率は5~10%といわれている。しかし本邦における報告はほとんどない。

今回我々は子宮頸管内擦過により得られた検体をモノクロナール抗体を用いた蛍光抗体法で観察し検討した。

対象は不妊症患者175例である。その他に妊婦29例、一般外来患者27例についても検討した。

クラミジア陽性率は不妊症患者0%、妊婦3.5%、一般外来患者14.8%であり全体では2.16%であつた。欧米の報告と異なり不妊症患者に陽性者は認められなかつた。

2. Bromocriptine による不妊症成功例

酒井 潔・神谷博文・永井莊一郎

(斗南病院産婦)

高プロラクチン血症ならびに正常プロラクチン血症の不妊症患者9例に Bromocriptine を投与し、6例の妊娠成功例をえた。

高プロラクチン血症は5例あり、4例が妊娠に成功した。そのうちの1例は、Clomid 併用例である。妊娠に成功した4例中分娩に至ったものは2例で、いずれも正常成熟児を娩出した。現在妊娠中のもの1例、そして流産は2例あつた。

正常プロラクチン血症にて Bromocriptine を投与したのは4例あり、2例が妊娠に成功した。そのうちの1例は HCG 併用例である。妊娠した2例中1例は流産し、他の1例は現在妊娠中である。

3. hMG-hCG 療法後の単頸双角子宮における両角同時妊娠分娩例

松崎 登・林 宏・桜木 則宏

田中俊誠・藤本征一郎・一戸喜兵衛

(北大産婦)

重複子宮、双頸ならびに単頸双角子宮における両側(角)同時妊娠分娩例の報告は比較的少ない。最近われわれは hMG-hCG 療法後に単頸双角子宮の両角に妊娠し、早産(36週+5日)で経陰分娩で生児を得た例を経験した。ゴナドトロピン療法中のホルモン、および超音波断層による卵胞成熟のモニタリング成績、および妊娠から分娩に至る経過について報告したい。

4. 停留辜丸の辜丸組織および内分泌学的検討

斎藤誠一・熊本悦明・丸田 浩
大野一典 (札幌医大泌尿器)
坂 丈敏 (東札幌三樹会病院)

目的：停留辜丸の成因として primary testicular dysgenesis の存在も考えられている。我々は、これらの点を解明すべく以下の検討をおこなった。対象と方法：1969年以降、当科で経験した停留辜丸150例、男性半陰陽22例、尿道下裂2例、単辜丸症7例、ならびに片側停留辜丸の対側陰嚢内辜丸を含めた全257辜丸の組織を検討した。精細管所見としては1精細管あたりの Spermatogonia content (以下 SC) を算出し、精細管直径も計測した。内分泌学的検討として FSH 値と SC 等との比較検討を行なった。結果と考察：停留の程度が高度であるほど SC も低下しており、辜丸の組織学的障害度と停留度とは関係あるものと考えられた。さらに対側陰嚢内辜丸でも約半数に SC の低下を認め、先天的に何らかの障害があることが示された。ことに、尿道下裂、男性半陰陽では SC が著しく低下しており、停留辜丸が尿道下裂、男性半陰陽につながる一連の発生障害である可能性が考えられた。

5. LH-RH 測定法の検討

幡 洋・佐藤賢一郎・麦倉 裕
渡辺広史・田中昭一・橋本正淑
(札幌医大産婦)

1971年に Schalley らにより LH-RH が同定、合成されて以来、LH-RH を排卵誘発に用いる方法が色々試まれてきている。我々も LH-RH を Pulsatile に投与して排卵誘発を行なっているが、その基礎となる LH-RH の血中濃度、分泌動態については、十分なデータが得られていない。これは、①血中では LH-RH は不安定で半減期が短い。②末梢血中では、LH-RH の濃度が非常に低い。(下垂体門脈血の採血はヒトでは現実的でない)などの理由によると考えられる。今回我々は以上の点を考慮し、末梢血中の LH-RH の測定を試みたので報告する。血中 LH-RH を安定化させるために、採取した血液には EDTA, PMSF を添加し、4°C にてただちに血清を分離し、LH-RH をフロリシルに吸着させた。微量測定のため、SRL 提供の抗 LH-RH 血清、NEN の ^{125}I -LH-RH を使用して RIA 法での LH-RH 測定法を検討した。

6. $\text{PGF}_{2\alpha}$ および性腺刺激ホルモンによる発情休止期の犬の発情誘起

渥美 仁・河田啓一郎・中尾敏彦
森好政晴 (酪農大家畜臨床繁殖)

従来困難とされていた発情休止期(黄体期)における犬の発情誘起方法を確立する目的で、まず、自然排卵後30日目の雑種犬6頭に対し、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 30 μg /頭を12時間間隔で、血清中 Progesterone (P) 濃度が1.0ng/ml 未満に減少するまで(5~7日間)筋肉内注射した。次いで、PMSG 44IU/kg を4日間連日筋注し、10日目に HCG 500IU/頭を筋注した。ホルモン処置開始後平均20 $\pm$ 3日で発情が開始し、数回自然交配を行った。交配後15日目よりP製剤40mg/頭を48時間間隔で15日間筋注した。最終交配後20日目以降、数回超音波断層法により妊娠診断を行い、30日目に開腹し、妊娠の有無を確認した。6頭全例に発情と排卵が誘起されたが、何れも妊娠しなかった。

次に、この不受胎の原因を明らかにする目的で、同様の方法で発情を誘起した4頭について、最終交配後7日目に卵巣と子宮を摘出し、卵管および子宮を灌流し、受精卵の回収を試みた。4頭中1頭の卵管から11個の受精卵が回収された。しかし、これらは何れも変性卵で、細胞間の遊離や透明帯の変形が認められた。他の3頭で卵が回収されなかった原因は不詳であるが、回収操作の失宜も考えられた。

以上のように、本法によつて発情休止期の犬の発情誘起が可能であることが明らかにされたが、この誘起発情における受胎は困難なことが示唆された。

7. マウス2分割卵の *in vitro* における発育能の検討

川俣昌和・高橋芳幸・金川弘司
(北大獣医)

マウス8細胞卵、桑実胚、decompaction させた桑実胚および初期胚盤胞を2分割し、その2分割卵の *in vitro* における発育能を調べ、対照卵と比較検討した。分割は、保定用ピペットを用いずガラス微細針のみで行った。

初期胚盤胞での均等2分割作成率(57.5%)は、他のステージの受精卵(81.8%~96.2%)と比較して有意に低い成績であった。

均等2分割卵を培養した結果、その発育率は27.8%~78.4%であり、decompaction させた桑実胚は他のステ

ージの2分割卵よりも有意に高い発育率(78.4%)を示した。

2分割卵と対照卵を比較した結果、胞胚腔の出現はほぼ同様な時間的経過で起こると考えられ、細胞数、大きさについては、2分割卵は対照卵と比較して小さいことがわかった。

本実験から、ガラス微細針による2分割卵の作成はdecompactionさせた桑実胚に適しており、これから得られた2分割卵の発育能も高いことがわかった。

8. マウスおよびめん羊における初期胚分離割球の発育能について

加納 宏・福井 豊・小野 斉(帯畜犬)

過排卵処置を施した ICR 系雌マウス(6~35週齢)より2~8細胞期胚、および発情誘起、過排卵処置を施しためん羊より2~16細胞期胚を回収し実験に供した。受精卵は酵素的または機械的に透明帯を除去し、PBS(Ca^{++} , Mg^{++} free)中でピペッティングを繰り返すことによって割球を分離した。分離した単一割球はSOF(合成卵管液)を0.5mlづつ分注した試験管に各々1つつ入れ、炭酸ガス培養装置内で培養し24時間ごとに観察および培養液の交換を行なった。2-, 4-, 8-cellより分離したマウス単一割球は、72時間培養するまでに機械的透明帯除去群で、それぞれ9.5% (7/74), 10.3% (6/58), 27.3% (9/33), 酵素的透明帯除去群では、それぞれ0% (0/37), 2.4% (1/41), 33.3% (8/24)が腔胚まで発育した。めん羊単一割球においては、機械的透明帯除去群で1~2回の分割を繰り返したが、酵素的透明帯除去群では、単一割球の発育はみられなかった。

9. 抗雄脾臓細胞血清による ddY 系マウス桑実胚の雌雄判別

阿部啓之・高橋芳幸・金川弘司
(北大獣医)

家畜の雌雄の生み分けの手段として免疫学的方法が注目されている。そこで ddY 系マウスの桑実胚について雌雄判別を試みた。

C57BL/6 系雌マウスに同系雄マウスの脾臓細胞を 3×10^7 個ずつ1週おきに3回投与し、最終免疫後5日目に採血を行い抗雄脾臓細胞血清を得た。抗血清の検定は精子に対する細胞障害活性試験により行い、雄の細胞に対する抗体の存在を確認した。

ddY 系マウスから採取した計365個の桑実胚を供試材料として、抗血清と補体を含む BMOC-3で培養を行っ

た結果、45.4% (94/207)が変性を起した。また、染色体検査を行ったところ、抗血清存在下で変性しない卵の89.7% (26/29)が雌であり、対照卵に対して雌の比率が有意に高かった。

10. 体外受精卵(家兎)の正常性に関する細胞遺伝学的研究

浅川竹仁・高田久士・千田一雄

石川睦男・清水哲也(旭川医大産婦)

体外受精及び移植が不妊症の治療として注目されている。同時に、体外受精卵の正常性に関する研究も重要である。今回家兎(Japanese White)の体外受精卵の染色分析を行ったので報告する。方法は、PMS→hCG 法にて induction し、hCG 注射9~10時間後に laparoscopy ないし laparotomy にて採卵した。精子は子宮内にて capacitation させたものを使用した。媒精後2~8 cell 段階にて colcemid を加え、gradual fixation method (上口, 美甘) 法にて標本化分析した。なお、induction された Met-II の卵子についても検討した。medium は Brackett and Oliphant (1974) である。結果: aspiration rate (2mm 以上の follicle から) は68%であり、Met-II では89.9%が正常 haploid ($n=22$) で aueuploidy は10.1%であった。in vitro cleavage rate 71.4%で、染色体分析では、77.7%が正常 diploid (vs. 84.4%, in vivo) で、triploid は16.5% (vs 9.4%), 又 tetraploid が1例(0.8%)にみられた。なお、polyploid は polyspermy によるものと推察された。

第99回日本不妊学会関西支部集談会

期日 昭和60年2月9日(土)

会場 神戸大学医学部第2講堂

1. AIH による妊娠成功例の Retrospective な検討 —第二報—

河本俊樹・迫 久男・志村研太郎

塩出 進・大和知子・須川 佑

(大阪市大産婦)

配偶者間人工授精(AIH)はこれまで、男性不妊や頸管粘液(CM)不全、長期不妊などに施行されてきたがその結果は必ずしも満足すべきものではありません。前回我々は、AIHにより妊娠に成功した11症例の Retrospective な検討を報告しましたが、今回その後の成功例2例と不成功例を含め AIH 症例100例の統計的考察を

実施し、若干の知見を得たので報告します。その結果、AIH の成功のためにはまず施行日が BBT 上の排卵日の 2 日前から 1 日後の 4 日間に入っている必要があり、ついで CM に関しては量よりも性状が重要であり、精子の頸管通過と受精能獲得に CM の性状が大切であると考えられた。さらに精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症や精子無力症では受精可能な運動精子を分離するなどの工夫が必要であると考えられた。また、AIH が 7 回不成功であつたり治療期間が 3 年を越す時は、器質的異常の発見に務め治療内容の再検討がなされなければならないと考えられた。

2. Kaufmann 療法中に妊娠した hypergonadotropic hypogonadism の 1 例

幸村信行・大石哲也・上田康夫
益子和久・片山和明・望月眞人
(神戸大産婦)

Hypergonadotropic hypogonadism を呈し、Kaufmann 療法中に妊娠に至った 2 症例について述べる。症例 1 は 32 歳の主婦で 25 歳で人工妊娠中絶後無月経となり、来院時には LH 125.7mIU/ml, FSH 127.3mIU/ml と hypergonadotropic であつた。各種治療により排卵に至らないため、Kaufmann 療法に切り替えた。その 3 クール目、EP 剤であるノアルテン D の投与を終了しても BBT が高温相を持続し、そのまま妊娠に至つた。妊娠経過は順調で 38 週の時点で 3050g の男児を帝切にて娩出した。その時両側卵巣は atrophic で右卵巣にただ 1 つの黄体を認めた。組織学的には卵巣は間質で占められ、卵胞要素ほとんど認められなかつた。症例 2 は 29 歳の主婦で 56mIU/ml, FSH 82mIU/ml と hypergonadotropic であつた。clomiphene および HMG-HCG 療法を施行したが無効のため Kaufmann 療法を開始した。その 1 クール目、症例 1 と同様に、アルテン D の投与を終了しても消退性出血のないまま妊娠に至つた。しかしこの症例では妊娠 4 カ月で流産に終つた。

3. 精子の透明帯貫通に及ぼす精子不動化抗体の抑制作用

津久井伸一・福田愛作・野田洋一
森 崇英 (京都大産婦)

近年原因不明不妊婦人における精子不動化抗体の意義が論じられているが、その受精の過程における作用はなお不明な点が多い。我々は不妊外来通院中の患者より得た血清に対し、磯島らによる精子不動化試験を行い、精

子不動化抗体の検出を行った。一方ヒト未熟卵を *in vitro* にて成熟培養した後、高濃度塩類溶液中に 4°C にて保存した。精子は 7.5% 患者血清を含む mBWW 液中に swim up させた運動性良好精子のみを回収し、5% CO_2 in air にて上記の卵と共に培養した。卵は培養終了後数回洗浄し、ノマルスキー微分干渉顕微鏡にて、透明帯付着精子数および透明帯貫通精子数を算定した。その結果精子不動化抗体陰性血清にて処理した精子は、透明帯への貫通性が保たれていた (5%, 83%) のに対し、精子不動化抗体陽性血清にて処理した精子は、透明帯への貫通性が抑制 (0%, 0%) された。

4. 妊娠初期脱落膜の妊娠維持における動的役割 (器官培養における検討)

田中一朗・芦原孝三・藤上文隆
河田泰彦・榎木 晋・森本義晴
堀越順彦・中島徳郎・榎木 勇
(関西医大産婦)

(目的) 妊娠初期脱落膜は、胎児や母体よりさまざまな影響を受け、又、脱落膜自身種々の物質を分泌しているにもかかわらず、妊娠維持における役割は明らかではない。今回、脱落膜より分泌されている PRL (プロラクチン) と PG (プロスタグランジン) に注目しその動態について検討した。(方法) 妊娠初期脱落膜を器官培養し、PRL, PG を RIA にて測定した。(結果) PG に対しては、HCG が分泌促進作用を示し、HCG 濃度と平行し、 PGI_2 、6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の分泌増加が認められた。PRL に対しては、HCG による影響は認められなかつたが、胎盤組織を同時培養する事により PRL 分泌が抑制された事より、胎盤組織よりなんらかの抑制物質が出ている事が推測され、 E_2 を投与すると PRL 分泌抑制傾向が見られた。(考察) 子宮内という限られた環境下で、数々の物質が相互に影響しあい、正常の妊娠初期子宮内環境を維持している事が予想される。

5. 抗 LH モノクローナル抗体を用いた LH surge の判定

大和知子・迫 久男・塩出 進
志村研太郎・河本俊樹・須川 信
(大阪市大産婦)

卵胞の成熟や排卵の予知には、頸管粘液、超音波断層法、尿中エストロゲン測定、血中尿中 LH 測定などが挙げられる。

特に排卵日の決定においては、なかでも LH surge の

検出が最も正確と考えられているが、RIA 法では測定日数の関係上、日常臨床に応用することは、不可能である。

そこで今回、我々は抗モノクローナル抗体を用いた enzyme Immunoassay 法を簡便化した半定量法により、尿中 LH の測定を行い、RIA 法と比較し、本法の臨床応用が可能かどうかにつき、検討してみた。その結果、ovustick 法は RIA による血中、尿中 LH 値に比し、sensitivity は劣るものの相関性が認められ、排卵日の推定が充分可能であることが判明した。今後、一日 3 点測定法を導入し、臨床応用に役立てたいと考えている。

6. マウス胚培養に及ぼす水質の影響について

福田愛作・津久井伸一・辰巳賢一
松本 央・森 崇英 (京都大産婦)

1978年 Steptoe と Edwards による世界初の体外受精児の誕生以来、IVF ET は我が国を含めた世界各国で広く行なわれている。然し、ヒト IVF と胚培養に用いる培養液の基本溶媒となる水については一定の基準は見当たらず、各施設に於いて様々の水質のものが経験的に用いられているのが現状である。今回、水道水、イオン交換水、1 回蒸留水、3 回蒸留水、ミリQ 超純水を用いマウス胚培養をモデルとしてそれに及ぼす水質の影響について検討した。8 細胞期から 2 細胞期 1 細胞期へと初期の胚程その影響は大きく、また Expanded Blastocyst への発育率よりも Hatch する率の方が Viability のより良い指標となると考えられた。更に、水質について当研究室では蒸留回数に比例して改善されると考えていたが、逆に様々の汚染の蓄積が懸念される結果となった。従って、ヒト IVF 胚培養にミリQ 超純水または同等の水を用いる事が、受精率更には着床率まで考えた時、非常に重要であると思われる。

7. ニグロシン-エオシン染色法による先体反応精子の判別

加藤征史郎・楠比呂志・藤崎 裕
荻田 淳 (神戸大家畜繁殖)

家畜とヒトの精子をニグロシン-エオシン (NE) 染色し、生死判別と先体の観察を同時に行うことによつて先体反応精子の判別が可能否かを調べた。ヤギ・ウシおよびブタの 3 回洗浄精子を用い、先体反応誘起の目的でハムスター摘出子宮内でプレインキュベートしたのち NE 染色した結果、次の 4 種類の精子が観察された。すなわち、(a) 頭部全体が不染で、形態的にも正常なもの、

(b) 後帽部不染で先体部は形態的に正常で、赤道節を除いて赤染するもの、(c) 後帽部不染で、赤道節を除く先体部が膨化、崩壊または離脱したもの、および (d) 頭部全体または後帽部のみが赤染するもの (死滅精子) であった。上記分類の (c) の属する精子の割合と透明帯除去ハムスター卵子への精子侵入率、およびトリプルステイン法による先体反応精子率の間に有意な高い相関が得られたことから、このような精子が先体反応精子と推定された。ヒト精子については、HSA 含有 BWB 液中でプレインキュベートしたのち NE 染色したが、分類 (c) に属する精子は認められなかった。

8. 血液-精巣関門の超微形態学的観察

高山秀則・友吉唯夫 (滋賀医大泌尿器)

ヒト以外のほとんどの動物ではセルトリ細胞間の特殊結合様式が血液-精巣関門であることが明らかにされてきているが、ヒトの場合新鮮な標本を実験的に入手することが困難なため、精巣動脈からトレーサーを注入する方法での精巣関門の形態的研究はみあたらない。われわれは硝酸ランタンをトレーサーとして精巣動脈から注入、電顕的に透過、浸透性を検索した。毛細血管は一部のものを除き、きわめて強い関門で、トレーサーの透過は容易でなかった。一方、組織片をトレーサー内に浸透させる方法では他動物と同様、セルトリ細胞間の特殊結合が関門機能を有し、これより内腔へのトレーサーの侵入は認められなかった。このことから毛細血管の関門としての微細構造を検討し、内皮細胞間に閉鎖小帯、陥入構造などがみられることを報告した。

9. 精索静脈瘤患者における腎静脈圧

砺波博一・上野信之・清水 篤
荻田 卓・岡野 准・高崎 登
(大阪医大泌尿器)

特発性精索静脈瘤の成因については、まだ定説をみえない。今回われわれは何らかの影響で左腎静脈圧が高くなり易い人に本症が発生しやすいのではないかと考え、精索静脈瘤患者 22 名、コントロール症例 5 名の左腎静脈圧をいろいろな条件の下 (臥位安静時、立位安静時、臥位怒責時、立位怒責時) で測定した。

臥位安静時においては、精索静脈瘤とコントロール群では腎静脈圧に有意差はなく、体位変換や怒責による腎静脈圧の変化もコントロール群と大差なかった。姿勢の腎静脈圧に及ぼす影響は、安静時より怒責時の方が大きく、また怒責が腎静脈圧に及ぼす影響は、臥位より立位

の方が大であつた。腎静脈圧は精索静脈瘤の grade の違いで差はなく、妊孕係数との間にも相関性は認められなかつた。さらに、腎静脈圧と腎下垂との間に相関関係はなかつた。

10. 精索静脈瘤の臨床統計的観察

岡 伸俊・藤沢正人・前田浩志

岡本恭行・浜口毅樹・岡田 弘

羽間 稔・松本 修・守殿卓夫

(神戸大泌尿器)

石神囊次 (国立神戸病院)

精索静脈瘤は、男性不妊の基礎疾患の一つとして注目され、事実、本症の根治術により精液所見が改善されるとの多くの報告をみる。

しかし、未だその機序については論議の多いところである。

今回、われわれは精索静脈瘤の臨床統計的観察を行った。

昭和55年1月から昭和59年12月までの4年間に神戸大学泌尿器科不妊外来を受診した患者は1802例で、そのうち324例(18%)に本症を認め、159例に内精静脈高位結紮術が施行された。

精索静脈瘤の頻度、年齢、部位別頻度、術後の精液所見の改善率は諸家の報告とほぼ同様の傾向を示していた。精索静脈瘤患者において血清 FSH, LH が正常群に比し高値を示し、Leydig 細胞の機能障害の存在が推察された。精液所見の改善には長期間を要し、症例の95%が改善するのに要する期間は24カ月であつた。

以上、若干の知見を得たので報告した。

お 知 ら せ

5 TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SPERMATOLOGY

(第 5 回 国際精子シンポジウム)

会 期 昭和61年 8 月25日～29日

開 催 地 山梨県富士吉田市

上記のシンポジウムが日本不妊学会の後援を得て、富士急ハイランドホテル（仮称）で開かれます。話題は次の通りです。

1. 精子の成熟と受精能獲得
2. 精子の代謝と運動
3. 受精能の評価とその調節
4. 受精前後の精子
5. 男性経口避妊薬
6. X精子とY精子
7. 精子の進化的側面

各話題ごとに2～3の招請講演が行われ、それに続いて同一話題についての口頭発表が行われる予定です。またポスターによる発表も予定されています。発表はすべて英語です。ファースト・サーキュラーの御請求ならびにお問い合わせは下記をお願いします。

〒 153 東京都目黒区駒場 3—8—1

東京大学教養学部生物学教室

毛 利 秀 雄

第 5 回国際精子シンポジウム組織委員会

飯塚 理八（慶応大・医・産婦人科）

入 谷 明（京大・農・家畜繁殖）

星 元 紀（東工大・理・生物）

正木 淳二（東北大・農・家畜繁殖）

和久 正良（帝京大・医・泌尿器科）

毛利 秀雄（東大・教養・生物）

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。特に号数が必要とする場合は、巻数と頁数との間に括弧で囲む、すなわち
著者名：題名、誌名、巻数(号数)：頁数、年次

- 例 1. Kilbourne, N. J.: Varicose veins of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 25: 104, 1933
2. 足高善雄, 竹村喬, 美並義博: 最近1カ年間の我が教室に於ける外来不妊患者の統計的観察, 日不妊誌, 4: 13, 1959
3. 中島精, 中村正六, 角田英昭: 人工妊娠中絶と妊孕性, 日不妊誌, 2(4): 38 1957
 - b. 単行本の場合
著者名：題名、巻数：頁数、発行所、年次
- 例 1. Rovinsky, J. J., and Guttmacher, A. F.: Medical, Surgical and Gynecological Complications of Pregnancy, ed 2: p 68, Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1965
9. 原稿の採否、掲載順位その他編集に関する事項は編集会議で決定する。掲載は、原則として受付順による。
10. 特別掲載を希望する場合は、受付順序によらず、すみやかに論文を掲載する。この際は掲載に要する実費は全額著者負担としかつ特別掲載料を納付する。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。（但し、特に費用を要した場合は、その一部を著者負担とすることがある）
それ以上を必要とする場合は、原稿に総別刷部数を朱書すること。30部を越す分についての実費は著者負担とする。
12. 投稿先および諸費用の送付先は、東京都中央区日本橋2丁目14番9号加商ビル（株）国際会議事務局内
社団法人 日本不妊学会 事務所宛とする、

編集会議からのお知らせ

1. 超過頁は全文刷り上りで10頁をこえない範囲で認める。
2. 同一著者による論文の掲載は同一号に1編とする。
3. 内容について著者にアドバイスすることもある。
4. 著者校正は原則として初校のみ1回とする。なお、校正は字句の訂正にとどめる。
5. 受付年月日を論文の末尾に掲載する。

編 集 委 員

飯 塚 理 八 (委員長)

味 香 勝 也	百 目 鬼 郁 男	石 島 芳 郎
小 林 俊 文	百 瀬 和 夫	西 村 隆 一
佐 久 間 勇 次	和 久 正 良	

EDITORIAL BOARD

Rihachi IIZUKA (Editor-in-Chief)

Katsuya AJIKA	Ikuo DOMEKI	Yoshiro ISHIJIMA
Toshihumi KOBAYASHI	Kazuo MOMOSE	Ryuichi NISHIMURA
Yuzi SAKUMA	Masayoshi WAKU	

日本不妊学会雑誌 30 卷 3 号

昭和 60 年 6 月 25 日 印 刷
昭和 60 年 7 月 1 日 発 行

編集兼発行者	飯 塚 理 八
印 刷 者	菊 池 達 長
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